

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産化学工業株式会社にある。

3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. III-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体純度: 50%乳剤

供試動物: Dunkin-Hartley 系エルモット、感作開始時体重範囲 340~456g

検体群 雌 20 匹、対照群 雌 10 匹

試験期間: 感作開始日から惹起終了後 48 時間までの 30 日間

試験操作: Buehler 法

投与量設定根拠:

処理物質; 感作及び惹起物質を下表に示す。

群	感作	惹起
検体群	100%検体液	100%検体液
対照群	流動パラフィン	100%検体液

感作; 100%検体液 0.5ml を 20×20mm² のリト布製パッチに塗布し、剃毛した左肩部に閉塞貼付した。貼付 6 時間後にパッチを取り除き、これを 8 日、15 日後に繰り返した。

惹起; 最終感作 14 日後に検体及び対照群の剃毛した左側腹部に 100%検体液 0.5ml を塗布したリト布製パッチを貼付し、貼付 6 時間後にパッチを取り除いた。

観察項目: 惹起後 24、48 時間に紅斑及び浮腫等の皮膚反応を観察した。

個体別体重を開始時、終了時に測定した。

皮膚反応の評価表

皮膚反応の程度	評点	判定*
反応なし	0	-
極めて軽度の紅斑、発疹なし	0.5	-
軽度の紅斑、発疹	1	+
中等度の紅斑	2	+
重度の紅斑、浮腫の随伴によらず	3	+

*: 申請者が報告書に記載されている感作陽性率から判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：各観察時間における結果を下表に示す。

群			供試動物数	感作反応動物数												陽性率(%)	
				24時間後						48時間後						24時間	48時間
				皮膚反応評点						皮膚反応評点							
				0	0.5	1	2	3	計	0	0.5	1	2	3	計		
検体群	100% 検体	100% 検体	20	13	4	2	1	0	3/20	16	2	1	1	0	2/20	15	10
対照群	溶媒*	100% 検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

*：流動パラフィン

惹起 24 時間後、検体群に中程度の紅斑が 1 匹、軽度の紅斑が 2 匹、非常に軽度の紅斑が 4 匹みられ、感作陽性率は 15%であった。48 時間後には中程度の紅斑が 1 匹、軽度の紅斑が 1 匹、非常に軽度の紅斑が 2 匹に減少した。

なお、陽性対照物質（DNCB：2,4-ジニトロクロベン）に対する感受性の追加試験では、陽性率は 100%であった。

以上の結果から、本剤はモルモットに対して皮膚感作性を誘発する可能性がある。

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産化学工業株式会社にある。

(2) 40%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No. I-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：40%水和剤

供試動物：SD系ラット、1群雄雌各10匹、投与時体重範囲 雄75~100g 雌68~88g

観察期間：14日間観察

試験方法：LD₅₀値算出（プロット法）

投与方法：蒸留水で調製して1晩絶食後、ゴム挿入管を通して胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	450, 675, 1013, 1519, 2278	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	755 (593~930)	949 (780~1153)
死亡開始時間及び終了時間	投与直後~4日	
症状発現時間及び消失時間	投与直後~8日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし	450

症状；立毛、うずくまり姿勢、嗜眠、過度の流涎、頬周囲染色がみられた。

肉眼的病理検査；投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No I-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：40%水和剤

供試動物：SD系ラット、1群雄雌各10匹、投与時体重範囲 雄 267~306g 雌 208~252g

試験期間：14日間観察

投与方法：原液をそのまま背部皮膚に24時間塗布した。

試験項目：一般症状および死亡を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、肉眼病理学的検査を行った。

結 果：

投与経路	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし	
症状発現時間及び消失時間	2時間	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

症状；投与後2時間目に鼻腔周囲の汚れが雄1匹に認められた。

肉眼的病理検査；投与に関連した変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. I-26)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：40%水和剤

供試動物：SD系ラット、約7～10週齢、1群雄雌各5匹、体重範囲 雄312～348g 雌206～237g

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を噴霧し、4時間経鼻暴露により吸入させた。対照として空気のみを通気した。濃度は重量法により測定した。

設定濃度(mg/L)	0	4.186
実際濃度(mg/L)	0	0.970
粒子径分布(%)	得られていない ²⁾	
空気力学的質量中位径(μm) ¹⁾	0	25.95
呼吸可能な粒子($\leq 8.0\mu\text{m}$)の割合(%)	得られていない ³⁾	
チャンバ ^o -容積(L)	10	
チャンバ ^o -内通気量(L/分)	21～22	
暴露条件	ダスト 4時間 経鼻暴露	

1) カゲドインパクターを用いて測定した。

2) 空気力学的質量中位径の最大値0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 μm ごとの測定結果は、報告書に記載されていない。

3) 空気力学的質量中位径は25.95 μm であったことから、相当部分が下部気道に到達しなかったことが指摘される。

試験項目：暴露中及び暴露後14日間、一般症状及び死亡を観察した。

また暴露直前と直後、暴露8日及び15日後に体重を測定した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物につき、肉眼病理学的検査を実施し、気道の刺激性を評価した。肺、気管支、気管の重量を測定した。

試験結果：^{注)}

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度(mg/l)	0, 0.970	
LC50(mg/l)	>0.970	
死亡開始時間および終了時間	死亡なし	
症状発現時間および終了時間	暴露後～1時間	
死亡例の認められなかった最大暴露濃度(mg/L)	0.970	

症状；投与に関連して暴露1時間後に一過性の喘鳴が認められたのみであった。

肺重量及び対体重比が対照群と比較して高めであった。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

申請者注)：40%水和剤では動物が呼吸可能な粒子を発生させることが出来なかった。そこで水懸濁液を調製し、77 μm ノズル発生装置を変えて検討したが、気流中の検体濃度を上げて粒子径を小さくすることは出来なかった。しかし、40%水和剤及びその懸濁液から吸入可能な粒子を発生させることが出来なかったことから、試験責任者は、40%水和剤の急性吸入毒性の危険性は低いと結論した。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料No. II-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体純度：40%水和剤

供試動物：ニュージラントホワイト種ウサギ、1群雌6匹、体重範囲2.6~3.0kg

観察期間：168時間（7日間）観察

投与方法：検体0.5gをリト布に塗り、剪毛した背部皮膚に貼付した。貼付4時間後、37℃の水に浸した脱脂綿でふきとった。

観察項目：暴露終了後1、24、48、72及び168時間に貼付部位の刺激性変化の有無等を観察した。

評点は農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」(59農蚕第4200号)に従った。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間				
			1h	24h	48h	72h	168h
161	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
162	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
163	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
165	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
166	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
167	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0

試験期間中いずれの動物にも刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと考えられる。

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No II-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体純度：40%水和剤

供試動物：ニュージランドホワイト種ウサギ、非洗眼群：雌6匹 洗眼群：雌3匹、体重範囲2.0~2.5kg

観察期間：168時間(7日間)観察

投与方法：検体0.1gを右眼の結膜嚢に滴下し、左眼を無処理対照とした。

3匹は点眼2分後に蒸留水約40mlで洗眼したが、6匹は洗眼しなかった。

観察項目：点眼後1、24、48、72及び168時間に刺激性変化(角膜、虹彩、結膜)を観察した。評点は農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」

(59農蚕第4200号)に従った。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間							
		時間							
		1	24	48	72	168			
非洗眼群	動物 番号 292	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	0	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0
	動物 番号 294	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0	0
			浮腫	4	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	2	0	0	0	0
動物 番号 295	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	
動物 番号 298	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2	0	0	0	0	
		浮腫	4	2	0	0	0	0	
		分泌物*	3	2	0	0	0	0	
動物 番号 299	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0	0	0	0	0	

項目			最高 評点	適用後時間					
				時間					
				1	24	48	72	168	
非 洗 眼 群	動物 番号 300	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1.5	0.3	0	0	0
			浮腫	4	1.8	0	0	0	0
			分泌物*	3	1.0	0	0	0	0
洗眼群** (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	0.3	0	0	0	0	
		分泌物*	3	-	0	0	0	0	

—：洗眼により評価不可能

*：農林水産省の指針では要求されていない。

**：適用後時間毎の平均値は、申請者が個体別採点表より算出した。

非洗眼群の4匹に点眼1時間後、陽性の結膜刺激性が認められたが、48時間までには回復した。洗眼群では点眼1時間後に軽度の結膜刺激性がみられたが、48時間までには回復した。角膜、虹彩に刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して軽度の刺激性を有する。洗眼による刺激性の改善はあまりなかった。

3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. III-3)

試験機関： [GLP 対応]
報告書作成年：1990年

検体純度：40%水和剤

供試動物：ハトリ-系エルモット、5週齢、体重330~395g、1群雄15匹(陽性対照群は1群雄10匹)

試験期間：感作開始日から惹起終了後48時間までの30日間

試験操作：Buehler法

投与量設定根拠：

感作；検体の25%水懸濁液0.5mlを2×2cmのリト布に塗布し、刈毛した左腹側部に6時間閉塞貼付した。同様の処理を7日間隔で3回行なった。また、陽性対照として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、その1%白色ワリ混合物0.5gを適用した。なお、非感作群として溶媒対照群および無処理群を設けた。

惹起；最終感作2週間後に、検体の感作群及び非感作群ならびに無処理群の刈毛した右腹側部に検体の25%水懸濁液0.5mlを塗布した2×2cmのリト布を24時間閉塞貼付した。陽性対照群には0.1%DNCBエタノール溶液を適用した。

観察項目：惹起後24及び48時間に紅斑及び浮腫等の皮膚反応を観察した。また、試験期間中毎日一般症状を観察した。体重を試験期間中週2回測定した。

結果：検体の感作群及び非感作群では惹起後24及び48時間の観察において、いずれの動物にも皮膚に変化は認められず、感作率は0%であった。一方、陽性対照群では惹起後非感作群では皮膚反応は認められなかったが、感作群では全例に軽度～強度の紅斑及び浮腫が認められ、感作率は100%であった。

また、観察期間中一般症状及び体重に検体の影響は認められなかった。

群	感作	惹起	供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
				24時間後					48時間後					24時間	48時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	25% 検体	25% 検体	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
	溶媒*	25% 検体	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
	無処理	25% 検体	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	3	7	0	10	1	2	5	2	9	100	90
	溶媒**	0.1% DNCB	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*：精製水 **：白色ワリ

以上の結果から、本剤のエルモットにおける皮膚感作性は陰性と考えられる。

(3) 3%DL 粉剤

1) 急性毒性

①ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No I-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：SD系ラット、1群雄雌各10匹、投与時体重範囲 雄 106~140g 雌 85~124g

観察期間：14日間観察

試験方法：LD₅₀値算出（プロット法）

投与方法：蒸留水で調製して1晩絶食後、ゴム挿入管を通して胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与経路	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2917, 3500, 4200, 5040, 6048, 7258, 8709	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	6156 (5531~6944)	6815 (6132~7803)
死亡開始時間及び終了時間	30分~3日	
症状発現時間及び消失時間	30分~6日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3500	4200

症状；主要な症状として、うずくまり姿勢、立毛、無気力、嗜眠、共調運動不能、振顫、過度の流涎、毛の斑点及び呼吸困難がみられた。その他、体温低下、血涙の増加、下痢、衰弱及び呼吸緩徐が見られた。

肉眼的病理検査；死亡例に胃粘膜発赤及び胃粘膜ヒガの欠如が認められた。

②ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. I-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：SD系ラット、1群雄雌各10匹、投与時体重範囲 雄 268~309g 雌 215~240g

観察期間：14日間観察

投与方法：原末をそのまま背部皮膚に24時間塗布した。

観察項目：一般症状及び死亡を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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし	
症状発現時間及び消失時間	毒性症状なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 mg/kg	2000	

症状；投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与に関連した変化は認められなかった。

2) 皮膚及び眼に対する刺激性

①ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料No II-11)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：ニュージランドホワイト種ウサギ、1群雌6匹、体重範囲2.4~3.0kg

観察期間：168時間(7日間) 観察

投与方法：検体0.5gをリト布に塗り、剪毛した背部皮膚に貼付した。貼付4時間後、37℃の水に浸した脱脂綿でふきとった。

観察項目：暴露終了後1、24、48、72及び168時間に貼付部位の刺激性変化の有無等を観察した。評点は農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」(59農蚕第4200号)に従った。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は、以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間				
			1h	24h	48h	72h	168h
62	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
67	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
68	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
69	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
70	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
71	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0	0

試験期間中いずれの動物にも刺激性変化はみられなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がないと考えられる。

②ウジ* を用いた眼刺激性試験

(資料No. II-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：ニュージ* ラント* 初種ウジ*、非洗眼群：雌 6 匹 洗眼群：雌 3 匹、体重範囲 2.0~2.5kg

観察期間：168 時間 (7 日間) 観察

投与方法：検体 0.1g を右眼の結膜嚢に滴下し、左眼を無処理対照とした。

3 匹は点眼 2 分後に蒸留水約 40ml で洗眼したが、6 匹は洗眼しなかった。

観察項目：点眼後 1、24、48、72 及び 168 時間に刺激性変化 (角膜、虹彩、結膜) を観察した。評点は農林水産省「農薬の安全性評価に関する基準」

(59 農蚕第 4200 号) に従った。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高 評点	適用後時間								
		時間								
		1	24	48	72	168				
非洗眼群	動物 番号 146	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	
			面積*	4	0	0	0	0	0	
			虹彩	2	0	0	0	0	0	
	動物 番号 147	結膜	発赤	3	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	1	0	0	0	0	
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	
	動物 番号 148	動物 番号 147	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
				面積*	4	0	0	0	0	0
				虹彩	2	0	0	0	0	0
動物 番号 148		結膜	発赤	3	2	1	0	0	0	
			浮腫	4	4	1	0	0	0	
			分泌物*	3	0	0	0	0	0	
動物 番号 149		動物 番号 148	角膜 混濁	程度	4	-	0	0	0	0
				面積*	4	-	0	0	0	0
				虹彩	2	1	0	0	0	0
	動物 番号 149	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0	
			浮腫	4	4	2	0	0	0	
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	
	動物 番号 152	動物 番号 149	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
				面積*	4	0	0	0	0	0
				虹彩	2	0	0	0	0	0
動物 番号 152		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0	
			浮腫	4	4	0	0	0	0	
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	
動物 番号 152		動物 番号 152	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
				面積*	4	0	0	0	0	0
				虹彩	2	0	0	0	0	0
	動物 番号 152	結膜	発赤	3	2	1	1	1	0	
			浮腫	4	3	0	0	0	0	
			分泌物*	3	0	0	0	0	0	

項目			最高 評点	適用後時間					
				時間					
				1	24	48	72	168	
非洗眼群	動物 番号 154	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	0	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物*	3	0	0	0	0	0
	平均	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0.2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1.8	0.7	0.3	0.2	0
			浮腫	4	2.8	0.5	0	0	0
			分泌物*	3	0.5	0	0	0	0
	洗眼群** (3匹 平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0
虹彩		2	0.3	0.3	0	0	0		
結膜		発赤	3	1.7	0.3	0	0	0	
		浮腫	4	2.7	0.7	0	0	0	
		分泌物*	3	-	0	0	0	0	

- : 角膜の光沢の鈍り又は洗眼により評価不可能

* : 農林水産省の指針では要求されていない。

** : 適用後時間毎の平均値は、申請者が個別採点表より算出した。

点眼1時間後、非洗眼群及び洗眼群共に軽度～重度の結膜発赤・浮腫が認められたが、急速に回復した。虹彩炎が各群1匹ずつにみられたが、角膜には異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はワザ*の眼に対して軽度な刺激性を示したが、すみやかに回復した。洗眼による刺激性の改善は認められなかった。

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No.Ⅲ-5)

試験機関： [GLP 対応]
報告書作成年：1990年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：ハートレ系モルモット、4週齢、体重289~398g、1群雄15匹(陽性対照群は1群雄10匹)

試験期間：感作開始日から惹起終了後48時間までの30日間

試験操作：Buehler法

投与量設定根拠；

感作；検体の25%水懸濁液0.5mlを直径2×4cmのリト布に塗布し、刈毛した背部皮膚に6時間閉塞貼付した。閉塞貼付は7日間隔で3回行なった。また、陽性対照として2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)0.5%イソノール溶液を用いた。

なお、非感作群として溶媒処理群を設けた。

惹起；最終感作後14日に感作群及び非感作群の刈毛した左腹側部に検体の2.5または25%水懸濁液を0.1ml塗布した2×2cmリト布を6時間貼付した。

陽性対照群には0.5%DNCBイソノール溶液を処理した。

観察項目：惹起後24及び48時間に紅斑及び浮腫等の皮膚反応を観察した。また、試験期間中毎日一般症状を観察した。体重を0(感作処理直前)、7、14、21及び30日に測定した。

試験結果：各観察時間における結果を次表に示す。

群	感作		供試動物数	感作反応動物数										陽性率	
				24時間後					48時間後					24時間	48時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
				0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体	25% 検体	25% 検体	15	15	0	0	0	0	13	2	0	0	2	0	13
		2.5% 検体	15	14	1	0	0	1 ^{a)}	13	2	0	0	2	0	13
	溶媒*	25% 検体	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
		2.5% 検体	15	15	0	0	0	0	15	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	0.5% DNCB	0.5% DNCB	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10	10	100	100
	溶媒**	0.5% DNCB	10	0	10	0	0	10	2	8	0	0	8	100	100

*：蒸留水 **：イソノール a)：感作陽性動物数に含めなかった。

惹起処理後、検体非感作群では皮膚反応は認められなかったが、検体感作群では24または48時間での観察において15例中3例に散在性軽度の紅斑が認められた。ただし、1例については非特異的な反応と考えられたため、検体感作群の陽性率は

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産化学工業株式会社にある。

13%と判定された。また、陽性対照の DNCB 感作群では、全例に DNCB 非感作群に比べ強い皮膚反応が認められ、陽性率は 100%と判定された。
一般症状及び体重には検体の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤は、モットにおいて軽度(Mild)な皮膚感作性を有するものと判断される。

4. 参考

(1) 原体

1) 急性毒性

①マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. I-1)

試験機関：

報告書作成年：1971年

検体純度： %

供試動物： dd系マウス、1群雄10匹、投与時体重範囲：雄18~21g

観察期間：7日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：オリーブ油で希釈してゾルゲにより胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を7日間観察した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雄
投与量 (mg/kg)	153, 229, 344, 515, 772
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	350 (306~405)
死亡開始時間及び終了時間	1時間~3日
症状発現時間及び消失時間	投与後~数十分
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	153

症状；自発運動低下、振顫、流涎が認められた。

②野ウサギにおける急性経口毒性試験

(資料 No. I-5)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体純度：原体

供試動物：野ウサギ、1群 1~4匹、体重範囲 3~3.5kg

観察期間：10日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：PAP 原体を目盛付きシリンジに胃カテーテルを装着して経口投与した。投与6時間前~2時間後まで絶食させた。

観察項目：一般症状及び死亡を10日間観察した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	-
投与量 (mg/kg)	60, 72, 84, 120
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	72 (59~88)
死亡開始時間及び終了時間	-
症状発現時間及び消失時間	-
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	得られなかった

③モルモットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. I-6)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体純度：原体

供試動物：モルモット、1群10匹

観察期間：10日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：PAP原体をオリーブ油で希釈し、目盛付きシリンジに胃管カナルを装着して経口投与した。
投与6時間前～2時間後まで絶食させた。

観察項目：一般症状及び死亡を10日間観察した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	-
投与量 (mg/kg)	340, 400, 460, 500
LD50値 (mg/kg) (95%信頼限界)	377 (340~418)
死亡開始時間及び終了時間	-
症状発現時間及び消失時間	-
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	得られなかった

④Ⅸにおける急性経口毒性試験

(資料 No. I-6)

試験機関：

報告書作成年：1968年

検体純度：原体

供試動物：Ⅸ、1群 1~2匹

観察期間：10日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon 法)

投与方法：PAP 原体をオリーブ油で希釈し、目盛付きシリンジに胃管-カテーテルを装着して経口投与した。
投与 6 時間前~2 時間後まで絶食させた。

観察項目：一般症状及び死亡を 10 日間観察した。

試験結果：

投与経路	経 口
性別	-
投与量 (mg/kg)	150, 250, 500
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>500
死亡開始時間及び終了時間	-
症状発現時間及び消失時間	-
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	500

⑤マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. I-1)

試験機関：

報告書作成年：1966年

検体純度： %

供試動物： dd系マウス、1群雄10匹、投与時体重範囲 18~21g

観察期間：7日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：検体をキヨールで希釈して背部肩胛骨中間部に塗布した。

観察項目：一般症状及び死亡を7日間観察した。

試験結果：

投与経路	経皮
性別	雄
投与量 (mg/kg)	1260, 1640, 2135, 2780, 3615
LD50値 (mg/kg) (95%信頼限界)	2620 (2200~3110)
死亡開始時間及び終了時間	1日~4日
症状発現時間及び消失時間	30分~4日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1260

症状：自発運動低下、振顫、流涎、うずくまり姿勢、呼吸促迫、眼脂分泌、尿失禁等がみられたが、経皮吸収は弱く遅効性であった。

⑥ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. I-2)

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体純度：原体

供試動物：Wistar 系ラット、1群雄雌各 10 匹、投与時平均体重 150±20g

観察期間：7 日間観察

試験方法：LD₅₀ 値算出 (Litchfield-Wilcoxon 法)

投与方法：橄榄油に混和して投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を 7 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病理学的検査を行なった。

試験結果：

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1000, 1300, 1560, 1872, 2246	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし	
症状発現時間及び消失時間	1 時間～2 時間	
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/kg)	1560	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2246	

症状：1872、2246mg/kg 群で投与後 1～3 時間頃にうずくまり姿勢がみられた。

その他に特記すべき所見はなかった。

肉眼的病理検査：異常所見はなかった。

⑦マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料 No. I-2)

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体純度：原体

供試動物：ICR系マウス、1群雄雌各10匹、投与時平均体重 24±2g

観察期間：7日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：橄榄油に混和して投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を7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病理学的検査を行なった。

試験結果：

投与経路	皮下	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	1000, 1300, 1560, 1872, 2246	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし	
症状発現時間及び消失時間	1時間～3時間	
毒性徴候の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/kg)	1560	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2246	

症状；1872、2246mg/kg群で投与後1～3時間頃に自発運動低下がみられた。

その他に特記すべき所見はなかった。

肉眼的病理検査；異常所見はなかった。

⑧ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. I-2)

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体純度：原体

供試動物：Wistar 系ラット、1群雄雌各10匹、投与時平均体重 150±20g

観察期間：7日間観察

試験方法：LD₅₀ 値算出 (Litchfield-Wilcoxon 法)

投与方法：オリーブ油に混和して投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を7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病理学的検査を行なった。

試験結果：

投与経路	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	348, 417, 500, 600, 720, 864, 1036, 1244	417, 500, 600, 720, 864*, 1036, 1244, 1493
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	742 (634~868)	745 (615~901)
死亡開始時間及び終了時間	1日~3日	
症状発現時間及び消失時間	20分~2日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	348	417

*：報告書中では860mg/kgと記載されているが、申請者が誤記と判断し864mg/kgとした。

症状：投与後20分頃に自発運動低下、30~60分頃に流涎、流涙がみられた。

死亡例では痙攣発生後横臥し、趾のれん縮後大部分が24時間以内に死亡した。

肉眼的病理検査：異常所見はなかった。

⑨マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料 No. I-2)

試験機関：

報告書作成年：1972年

検体純度：原体

供試動物：ICR系マウス、1群雄雌各10匹、投与時平均体重 $24 \pm 2g$

観察期間：7日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：橄榄油に混和して投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を7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病理学的検査を行なった。

試験結果：

投与経路	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	290, 348, 417, 500, 600, 720, 864	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	430 (371~499)	420 (347~508)
死亡開始時間及び終了時間	1日~3日	
症状発現時間及び消失時間	10分~2日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	290	得られなかった

症状；投与後20分頃に自発運動低下、30~60分に流涎、流涙がみられた。

死亡例では痙攣発生後横臥し、趾のれん縮後大部分が24時間以内に死亡した。
肉眼的病理検査；異常所見はなかった。

(5) 急性遅発性神経毒性

①ニトリにおける急性遅発性神経毒性試験

(資料No.IV-1)

試験機関：

報告書作成年：1979年

検体純度： %

供試動物：ニトリ、8～14ヶ月齢、1群雌10羽(解毒剤投与群のみ20羽)

観察期間：21日間

投与方法：投与量は、0.01、0.05、0.10、0.75g/kgに設定した。

検体を経口投与したのち、コーン油5mlで洗い込んだ。

0.75g/kg群に解毒剤としてPAM(protopam® chloride)0.075g/kgとアトピソ0.001g/kgを筋注したところ、10羽中5羽が死亡したので、さらに0.75g/kg群の10羽を設け同様に投与し、解毒剤を2日後にも投与した。

陽性対照としてTOCP(triorthocresyl phosphate)1.0g/kgを経口投与し、陰性対照として無処置群を設定した。

投与量設定根拠；

試験項目：死亡、一般症状を毎日21日間観察した。体重を投与前、投与後7、14、21日に測定した。

21日間観察期間終了時の全生存動物、途中死亡動物を対象に肉眼病理学的検査を行ない、坐骨神経、脊髄の主縦軸、横切片を含む病理組織学的検査を実施した。

試験結果

死亡；0.75g/kg群で40%(8/20)、陽性対照群で50%(5/10)であり、他の群に死亡例はなかった。

一般症状；0.75g/kg群で投与1日～6日に運動失調、麻痺、活動量の低下、震顫が認められたが、その後正常状態に回復した。陽性対照群では運動失調、麻痺、活動量の低下、平衡機能の消失が6日目以降21日まで重度に進行した。

体重；0.1g/kg群、陽性対照群で7日目に有意に減少した。

剖検所見；いずれの動物にも異常はなかった。

病理組織学的検査；0.75g/kg群の動物で観察された神経細胞のおよそ5～10%に、陽性対照群では20%に、核濃縮が認められた。0.05、0.10g/kg群にも数例に神経細胞の核濃縮がみられ、対照群、0.01g/kg群には神経細胞の壊死像が少数認められた。

0.01、0.05及び0.10g/kg群に死亡例はなく、毒性徴候も観察されなかった。しかし、0.75g/kg群には1～8日目の期間に運動失調、活動量の低下、不全麻痺、麻痺、震顫などの症状が出現して20羽(解毒剤投与群も含む)中8羽が死亡した。

全投与群の病理組織学的所見で神経の変化が認められ、0.75g/kg群の出現頻度が上昇した。

以上の結果から、本剤を0.01～0.75g/kgの濃度で投与した場合、観察された挙動異常、死亡率、病理組織学的所見の出現頻度と程度には明確な相関はなかった。^(注)

申請者注)：申請者は報告書の結論より、本剤には遅発性神経毒性作用はないと判断した。

2) 慢性毒性及び発がん性

①マウスを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与/発がん性併合試験

(資料No.VI-2)

試験機関：

報告書作成年：1987年

検体純度： %

供試動物：Swiss系マウス、1群雄雌各50匹、投与開始時約6週齢

投与期間：106週間(1981年2月13日~1983年2月25日)

投与方法：検体を250、500、1000ppmの濃度で飼料に混入し、106週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は2ヶ月に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；群毎の症状、死亡を毎日3回、個体別症状を毎週1回記録した。

投与に関連した症状は認められなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	250	500	1000
死亡率 (%)	雄	82	84	84	92
	雌	64	68	84	68

Kruskal-Wallis 検定

対照群と投与群で差は認められなかった。

体重変化；全生存動物の体重を投与開始から13週まで毎週1回、それ以降2週間に1回測定した。1000ppm群雌で35週以降投与終了時まで対照群と比較して有意な低下が認められた。

飼料摂取量及び飲水量；投与開始から13週まで毎週1回、それ以降2週間に1回測定した。

試験期間中に変動したが、いずれも投与に関連した変化はみられなかった。

検体摂取量；申請者が算出した。^{注1)}

投与量 (ppm)		250	500	1000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄雌	36	71	143

血液検査；開始前、52、104週に1群雄10匹、雌10匹を対象として眼窩周囲動脈叢から採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、網赤血球、血小板数、MCV、MCH、MCHCを測定した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を以下に示す。

性別	雄						雌					
	52			104			52			104		
検査時期(週)	250	500	1000	250	500	1000	250	500	1000	250	500	1000
投与量 (ppm)												
ヘマトクリット値								87↓	93↓			
血色素量		112↑										
赤血球数								88↓	93↓	116↑		
MCH		105↑	108↑									
MCHC		105↑	105↑					115↑	105↑			
白血球数								178↑		163↑		
白血球百分率										350↑	550↑	
好酸球												
血小板数										88↓		

Turkey 検定 ↓ ↑ : p<0.05 ↓ ↑ : p<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

いずれも投与量相関性がなく、投与に関連した影響とは考えられない。

血液化学的検査；1群雄10匹、雌10匹を対象として、開始前、52、104週に血漿・赤血球コリンエステラーゼを、104週のみ脳コリンエステラーゼを測定した。

下表に対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を示す。

性別	雄						雌					
	52			104			52			104		
検査時期	250	500	1000	250	500	1000	250	500	1000	250	500	1000
血漿コリンエステラーゼ						76 ↓			77 ↓			82 ↓
赤血球コリンエステラーゼ	78 ↓	42 ↓	19 ↓	81 ↓	38 ↓	24 ↓	77 ↓	42 ↓	18 ↓	80 ↓	49 ↓	17 ↓
脳コリンエステラーゼ	-	-	-			83 ↓	-	-	-			87 ↓

Turkey検定 -：測定せず ↓↑：p<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

赤血球コリンエステラーゼの投与量に相関した有意な低下が全投与群の雄、雌に認められた。

血漿・脳コリンエステラーゼの低下は、1000ppm群のみであった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物、瀕死期屠殺・死亡動物を対象として剖検後、脳、下垂体、甲状腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を以下に示す。

性別	投与量(ppm)	雄			雌		
		250	500	1000	250	500	1000
肝臓	重量				120↑		
脾臓	重量						59↓
	対体重比						54↓

Turkey検定 ↓↑：p<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

1000ppm群雌に脾重量・対体重比の有意な低下がみられ、250ppm群雌に肝重量の有意な増加が認められた以外、特記すべき所見はなかった。

肉眼病理学的検査；投与終了時の全生存動物、瀕死期屠殺・死亡動物について実施した。対照群と投与群で差は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、全肉眼病変、脳、Zymbal腺、胸腺及び縦隔リンパ節、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、食道、胃、膀胱、前立腺、子宮、卵巣、精巣、精巣上体を検査した。さらに1000ppm群と対照群については、皮膚及び皮下組織、乳腺、下垂体、眼、耳下腺、顎下腺、ハダ腺、鼻腔及び口腔、舌、甲状腺及び上皮小体、咽頭、喉頭、気管、気管支、心臓、胸大動脈、横隔膜、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、精嚢、陰、褐色脂肪組織、白色脂肪組織、腋窩リンパ節、単径リンパ節、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿筋、大腿骨、胸骨、脊髄についても検査した。

次頁に主要な非腫瘍性及び腫瘍性病変の一覧を示す。

主要な非腫瘍性病変の発生数

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	250	500	1000	傾向	0	250	500	1000	傾向
瀕死期屠殺 死亡	剖検動物数		35	36	36	40		22	25	32	24	
	肝	検査動物数	35	36	35	40		22	25	32	24	
		アミト'症	12	6	5↓	5↓	↓	3	1	4	1	
	脾	検査動物数	34	36	35	40		22	25	31	24	
		アミト'症	17	7↓	9↓	13		0	1	1		
	肺	検査動物数	35	36	36	40		22	25	32	24	
		気管支肺炎	8	9	11	17	↑	4	6	6	8	
	腎	検査動物数	11	7	5	6	↓	8	4	4↓	4	↓
		膿瘍/腎炎										
	最終屠殺	剖検動物数		15	14	14	10		28	25	18	26
肝		検査動物数	15	14	14	10		28	25	18	26	
		アミト'症						3				↓
脾		検査動物数	15	14	14	10		28	25	18	26	
		アミト'症			1			3				↓
肺		検査動物数	15	14	14	10		28	25	18	26	
		気管支肺炎	5	2	1	4		4	5	4	5	
腎		検査動物数	15	14	14	10		28	25	18	26	
		膿瘍/腎炎	2		1	1		2	3			
全動物		剖検動物数		50	50	50	50		50	50	50	50
	肝	検査動物数	50	50	49	50		50	50	50	50	
		アミト'症	12	6	5	5	↓	6	1	4	1	
	脾	検査動物数	49	50	49	50		50	50	49	50	
		アミト'症	17	7↓	10	13		3	1	1		↓
	肺	検査動物数	50	50	50	50		50	50	50	50	
		気管支肺炎	13	11	12	21	↑	8	11	10	13	
	腎	検査動物数	50	50	50	50		50	50	50	50	
		膿瘍/腎炎	13	7	6	7		10	7	4	4	↓

Fisher の直接確率法、Cochran-Armitage の傾向検定 ↓ ↑ : p<0.05 ↓ ↓ : p<0.01
空欄は「0」を示す。

主要な腫瘍性病変の発生数

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	250	500	1000	傾向	0	250	500	1000	傾向
瀕死期屠殺・死亡	剖検動物数		35	36	36	40		22	25	32	24	
	肺	検査動物数	35	36	36	40		22	25	32	24	
		腺腫 (B)	5	7	12	6		1	6	4	2	
	肝	検査動物数	35	36	35	40		22	25	32	24	
		肝細胞癌 (M)	7	10	5	12				2		
	皮膚	検査動物数	35	36	36	37		21	25	32	23	
		肉腫 (M)	4	2		7		3		1	1	
	ハダ腺	検査動物数	35	36	36	40		21	23	32	24	
		腺腫 (B)	5	1	0 ↓	2	↓		1		2	
	最終屠殺	剖検動物数		15	14	14	10		28	25	18	26
肺		検査動物数	15	14	14	10		28	25	18	26	
		腺腫 (B)	5	5	6	4		10	9	5	6	
肝		肝細胞癌 (M)	2	8 ↑	4	1						
皮膚		肉腫 (M)		1	1	1		1	2		1	
ハダ腺		腺腫 (B)	3	4	1	1		2	2	2	2	
全動物	剖検動物数		50	50	50	50		50	50	50	50	
	肺	検査動物数	50	50	50	50		50	50	50	50	
		腺腫 (B)	10	12	18	10		11	15	9	8	
	肝	検査動物数	50	50	49	50		50	50	50	50	
		肝細胞癌 (M)	9	18 ↑	9	13				2		
	皮膚	検査動物数	50	50	50	47		49	50	50	49	
		肉腫 (M)	4	3	1	8		4	2	1	2	
	ハダ腺	検査動物数	50	50	50	50		49	48	50	50	
腺腫 (B)		8	5	1 ↓	3	↓	2	3	2	4		

Fisher の直接確率法、Cochran-Armitage の傾向検定
 空欄は「0」を示す。 B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍 ↓ ↑ : p<0.05

非腫瘍性病変としては、退行性変化が肝、脾、腎、副腎に認められ、アミロイド症が対照群を含む全群に、広範囲に分布していた（アミロイド症の発生頻度が高かった肝及び脾臓を表に示した）。炎症性変化は肺、腎に多くみられ、腎炎は全群に、特に雄に多くみられた。最終屠殺動物よりも途中死亡動物に高発生率で生じたが、投与に関連しているとは明らかでない。

腫瘍性病変としては、250ppm 雄に肝細胞がんの統計的に有意な増加がみられたが、投与量相関性はなかったため投与に関連していないと考えられる。さらに、多数の皮膚肉腫が全群で観察されたが、統計的な有意差は示されなかった。

下表に各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数を示す。

性別		雄				雌			
		対照	250	500	1000	対照	250	500	1000
投与量 (ppm)									
各群実験動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良 性	21	20	21	18	27	25	22	21
	悪 性	23	27	19	25	27	23	24	28
腫瘍総数		44	47	40	43	54	48	46	49
腫瘍動物数		26	34	32	29	38	37	37	33

以上の結果から、250ppm 群雄における肝細胞がん発生率の統計的に有意な増加を別にすると、最も頻繁に発生する腫瘍及び全体的な腫瘍の増加は観察されなかった。^{注2)}

申請者注 1) : 本報告書では検体摂取量が算出されていないため、申請者が飼料中濃度 (ppm) から体重 (kg) 当たりの一日検体摂取量 (mg/kg 体重/日) を算出するための換算係数 7 (マウス) を用いて算出した (ppm ÷ 7 = mg/kg 体重/日)。換算係数は Lehman, A. J. (1954 年) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18: 66 を参照した。

申請者注 2) : 1990 年に世界保健機構 (WHO) が刊行した「食品中の残留農薬における毒性評価の原則」(環境保健クライテリア 104 巻) に従い無毒性量 (NOAEL) を決定した。WHO 基準では血漿コリンエステラーゼの阻害は有害な毒性学的影響であるとはみなされない、脳コリンエステラーゼの阻害が赤血球コリンエステラーゼの阻害より安全性評価上極めて重要であるとされている。しかしながら、脳コリンエステラーゼを測定しない場合、赤血球コリンエステラーゼは血漿コリンエステラーゼよりも優れた毒性の指標として利用できることも述べている。従って、本試験においても血漿コリンエステラーゼの低下については毒性学的に意義が小さいと考えられる。
本試験における無毒性量は赤血球コリンエステラーゼの低下が検体投与群で認められたことから、雌雄とも 250ppm 以下と考えられた。なお、250ppm 群の赤血球コリンエステラーゼの低下は 22~23% であった。

②ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与/発がん性併合試験

(資料No.VI-3)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体純度： %

供試動物：SD系ラット、1群雄雌各60匹、投与開始時約6週齢

投与期間：118週間(1981年2月9日～1983年5月18日)

投与方法：検体を20、100、500ppmの濃度で飼料に混入し、118週間にわたって自由摂取させた。65及び116週に各群雄10匹、雌10匹を中間屠殺した。

検体を混入した飼料は2ヶ月に1回調製した。検体を250、500、1000ppmの濃度で飼料に混入し、106週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は2ヶ月に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；群毎の症状、死亡を毎日3回、個体別症状を毎週1回記録した。

雌に乳房部小結節が17週以降みられ、特に2年目に著しく増加したが投与量相関性はなかった。死亡率は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		0	20	100	500
死亡率 (%)	雄	100	83.3	85.0	91.7
	雌	91.7	90.0	78.3	90.0

Kruskal-Wallis 検定

対照群と投与群で差は認められなかった。

試験終了時の瀕死期屠殺・死亡率は対照群、20、100、500ppm群雄で100、83.3、85.0、91.7%、雌で91.7、90.0、78.3、90.0%であり、対照群と投与群で差は認められなかった。

体重変化；全生存動物の体重を投与開始から13週まで毎週1回、それ以降2週間に1回測定した。

対照群と投与群で差は認められなかった。

飼料摂取量及び飲水量；投与開始から13週まで毎週1回、それ以降2週間に1回測定した。

試験期間中に変動したが、いずれも投与に関連した変化はみられなかった。

検体摂取量；申請者が算出した。^{注1)}

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄雌	1	5	25

血液検査；開始前、26、52、78、116週に1群雄10匹、雌10匹を対象として眼窩周囲動脈叢から採血し、ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、網赤血球、血小板数、MCV、MCH、MCHCを測定した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与量 ppm		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
ヘマトクリット値	26週						
	52週				106↑		
	78週		90↓				
	116週						
白血球数	26週						157⇕
	52週					69⇓	
	78週						
	116週						
白血球百分率	26週						
	52週						
	78週		207↑				
	116週						
MCV	26週						
	52週			98↓			
	78週						
	116週						
MCH	26週						
	52週						
	78週		107↑				
	116週						

Tukey 検定 ↓↑ : p<0.05 ⇓⇕ : p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

いずれも投与量相関性がなく、投与に関連した影響とは考えられない。

血液化学的検査；1群雄 10 匹、雌 10 匹を対象として、開始前、26、52、78、116 週にナトリウム、カリウム、カルシウム、血糖、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、コレステロール、ビリルビン、アルカリホスファターゼ、GPT、GOT、乳酸脱水素酵素、血漿・赤血球コリンエステラーゼを測定した。さらに脳コリンエステラーゼを 65、116 週に測定した。

対照群と比較して統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与量 ppm		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
ナトリウム	26週		101↑				
	52週			102↑			
	78週						
	116週						
カリウム	26週						
	52週				112↑	108↑	
	78週						
	116週						
カルシウム	26週			105⇕			
	52週			111⇕			
	78週						
	116週						

投与量 ppm		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
血糖	26週						
	52週			72↓			
	78週						76↓
	116週						
尿素窒素	26週					129↑	
	52週	70♯			70↓	72↓	
	78週						
	116週						
アルブミン	26週						
	52週			103♯			79♯
	78週						
	116週						
グロブリン	26週						
	52週				111↑		
	78週						
	116週						
コレステロール	26週						
	52週						
	78週				144↑	149♯	147♯
	116週						
ビリルビン	26週						
	52週						
	78週				147↑	179♯	
	116週						
直接 ビリルビン	26週						190↑
	52週						
	78週						
	116週						
GPT	26週				133↑	126↑	130↑
	52週						
	78週						
	116週						
GOT	26週		131↑	147♯			
	52週			147♯			
	78週						
	116週						
乳酸脱水 素酵素	26週						
	52週			191♯			68↓
	78週						
	116週						

投与量 ppm		雄			雌		
		20	100	500	20	100	500
血漿 コリンエステラーゼ	26週			56↓			76↓
	52週			62↓			66↓
	78週			57↓		80↓	57↓
	116週			49↓		83↓	58↓
赤血球 コリンエステラーゼ	26週	88↓	50↓	11↓	78↓	45↓	11↓
	52週	84↓	37↓	9↓	77↓	43↓	11↓
	78週	85↓	40↓	9↓	77↓	41↓	10↓
	116週	81↓	47↓	10↓	75↓	45↓	10↓
脳 コリンエステラーゼ	26週	-	-	-	-	-	-
	65週 ^{注)}			81↓			77↓
	78週	-	-	-	-	-	-
	116週			79↓			83↓

Tukey検定 - : 測定せず。 ↓ ↑ : p<0.05 ↓↑ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。 注) : 脳コリンエステラーゼのみ65週に測定した。

赤血球コリンエステラーゼの投与量に相関した有意な低下が、全検査時期に全投与群にみられた。血漿・脳コリンエステラーゼも500ppm群で有意に低下した。その他の検査項目で認められた有意差は、1つもしくは2つの測定時期に限られていた。

尿検査 ; 開始前、26、52、78、116週に1群雄10匹、雌10匹を対象として採尿し、尿量、比重、pH、尿糖、ケトン体、亜硝酸塩、胆汁色素、尿蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ヘムグロビンを測定し、尿沈渣を鏡検した。

全ての期間において有意差のある項目は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時の全生存動物、瀕死期屠殺・死亡動物を対象として剖検後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、縦隔リンパ節、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巢、精巣の重量を測定し、対体重比を算出した。

対照群と投与群で差は認められなかった。

肉眼病理学的検査 ; 投与終了時の全生存動物、瀕死期屠殺・死亡動物について実施した。

対照群と投与群で差は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象として、全肉眼病変、脳、Zymbal腺、胸腺、縦隔リンパ節、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、食道、胃、膀胱、前立腺、子宮、卵巢、精巣、精巣上体を検査した。

さらに、500ppm群と対照群については、皮膚及び皮下組織、乳腺、下垂体、眼、耳下腺、顎下腺、ハダ腺、鼻腔及び口腔、舌、甲状腺及び上皮小体、咽頭、喉頭、気管、気管支、心、胸大動脈、横隔膜、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、精嚢、膣、褐色脂肪組織、白色脂肪組織、腋窩リンパ節、単径リンパ節、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿筋、大腿骨、胸骨、脊髄についても検査した。

主要な非腫瘍性及び腫瘍性病変の一覧表を次頁に示す。

非腫瘍性病変で肝の過形成(結節性増殖)が投与群で有意に増加したが、投与量相関性はなかった。その他気管支肺炎、胸膜炎、心外膜炎は対照群よりも有意に減少していることから毒性学的に有意の可能性を示すものではないと考えられた。

腫瘍性病変で膵の腺腫(島細胞腺腫を除く)が500ppm群雄で有意に増加したが、本系統のラットにおいて少ない発生頻度の病変ではない。

その他に投与群で発生率の増加した所見はなかった。

主要な非腫瘍性病変の発生数

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	20	100	500	傾向	0	20	100	500	傾向
中間屠殺 65週	剖検動物数		10	10	10	10		10	10	10	10	
	肺	検査動物数	10	10	10	10		10	10	10	10	
		気管支肺炎	4	0↓	0↓	1	↓	1	1	1		
	胸膜	胸膜炎	1									
	肝	過形成		1	1			3			1	
中間屠殺 116週	剖検動物数		10	10	10	10		10	10	10	10	
	肺	検査動物数	10	10	10	10		10	10	10	10	
		気管支肺炎	6	4	3	6		7	2↓	2↓	0⇕	⇕
	胸膜	胸膜炎	1					2				↓
	肝	過形成	3	6	6	5		6	8	9	5	
瀕死期屠殺・死亡	剖検動物数		40	31	33	36		35	34	30	34	
	肺	検査動物数	40	30	33	36		35	34	30	34	
		気管支肺炎	25	13	20	19		15	10	10	7↓	↓
	胸膜	検査動物数	40	29	33	36		35	34	30	34	
		胸膜炎	10	4	3	5		10	3↓	4	1⇕	⇕
	心	検査動物数	40	23	33	36		35	34	30	34	
		外膜炎	2	2	1	3		5	0↓	1	2	
	肝	検査動物数	40	31	33	36		35	34	30	34	
過形成		3	4	10↑	6		10	17	12	6		
最終屠殺	剖検動物数		0	9	7	4		5	6	10	6	
	肺	検査動物数		9	7	4		5	6	10	6	
		気管支肺炎		2	3	2		2		4	2	
	胸膜	胸膜炎						1	2			
	肝	過形成		5	5	2		2	3	7	4	
全動物	剖検動物数		60	60	60	60		60	60	60	60	
	肺	検査動物数	60	59	60	60		60	60	60	60	
		気管支肺炎	35	19⇕	26	28		25	13↓	17	9⇕	⇕
	胸膜	検査動物数	60	58	60	60		60	60	60	60	
		胸膜炎	12	4↓	3↓	5	↓	13	3⇕	6	1⇕	⇕
	心	検査動物数	60	48	60	60		60	60	60	60	
		外膜炎	2	2	1	3		5	0↓	1	2	
	肝	検査動物数	60	60	60	60		60	60	60	60	
過形成		6	16↑	22⇕	13	↑	21	28	28	16		

Fisherの直接確率法、Cochran-Armitageの傾向検定
 ↓↑: p<0.05 ⇕⇕: p<0.01 空欄は「0」を示す。

主要な腫瘍性病変の発生数

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	傾向	0	20	100	500	傾向
中間屠殺 65週	剖検動物数		10	10	10	10		10	10	10	10	
	副腎	検査動物数	10	10	10	10		10	10	10	10	
		褐色細胞腫 (B)	1								1	
		皮質腺腫 (B)		1								
中間屠殺 116週	剖検動物数		10	10	10	10		10	10	10	10	
	副腎	検査動物数	10	10	10	10		10	10	10	10	
		褐色細胞腫 (B)	5	5	8	6		5	2	5	2	
		褐色芽細胞腫 (B)	1									
		皮質腺腫 (B)							1	1	2	
		皮質腺癌 (M)							1	1		
	脾臓	検査動物数	10	10	10	10		10	10	10	9	
		腺腫 (B)				1						
		島細胞腺腫 (B)	4	1	5	2				1	2	↑
		島細胞腺癌 (M)		1								
瀕死期屠殺・死亡	剖検動物数		40	31	33	36		35	34	30	34	
	副腎	検査動物数	40	31	33	36		35	34	30	34	
		褐色細胞腫 (B)	13	8	11	10		3	3	6	4	
		褐色芽細胞腫 (B)			2				1			
		皮質腺腫 (B)			1			2	1		3	
		皮質腺癌 (M)						1				
	脾臓	検査動物数	40	31	33	36		35	33	29	34	
		腺腫 (B)		1		4↑	↑					
		島細胞腺腫 (B)	5	3	2	1	↓	2		3		
		島細胞腺癌 (M)								1		
最終屠殺	剖検動物数		0	9	7	4		5	6	10	6	
	副腎	検査動物数		9	7	4		5	6	10	6	
		褐色細胞腫 (B)		2	2	2		2	1	4	1	
		褐色芽細胞腫 (B)			1	1						
		皮質腺腫 (B)		1				1	4	3		
		皮質腺癌 (M)									1	
	脾臓	検査動物数		9	7	4		5	6	9	6	
		腺腫 (B)		2				1				
		島細胞腺腫 (B)			1				1			

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	20	100	500	傾向	0	20	100	500	傾向
全動物	剖検動物数		60	60	60	60		60	60	60	60	
	副腎	病理検査動物数	60	60	60	60		60	60	60	60	
		褐色細胞腫 (B)	19	15	21	18		10	6	15	8	
		褐色芽細胞腫 (B)	1		3	1		0	1			
		皮質腺腫 (B)		2	1			3	6	4	5	
		皮質腺癌 (M)						1	1	1	1	
	膵臓	病理検査動物数	60	60	59	60		60	59	58	59	
		腺腫 (B)		3		5↑	↑	1				
		島細胞腺腫 (B)	9	4	8	3		2	1	4	2	
		島細胞腺癌 (M)		1						1		

Fisher の直接確率法、Cochran-Armitage の傾向検定 ↓ ↑ : p < 0.05 空欄は「0」を示す
 B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

下表に各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数を示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		対照	20	100	500	対照	20	100	500
各群実験動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	59	51	59	50	78	64	75	82
	悪性	55	47	20	30	21	47	54	51
腫瘍総数		114	98	79	80	99	111	129	133
腫瘍動物数		40	37	39	36	47	42	48	49

以上の結果から、赤血球コリンエステラーゼ値が全投与群雄・雌で有意に低下し、血漿及び脳コリンエステラーゼが 500ppm 群雄・雌で有意に低下した。

また全投与群の動物に腫瘍の発生頻度及び総数の増加は認められなかった。^{注2)}

申請者注 1) : 本報告書では検体摂取量が算出されていないため、申請者が飼料中濃度 (ppm) から体重 (kg) 当たりの一日検体摂取量 (mg/kg 体重/日) を算出するための換算係数 20 (ラット) を用いて算出した (ppm ÷ 20 = mg/kg 体重/日)。換算係数は Lehman, A. J. (1954 年) Association of Food and Drug Officials Quarterly Bulletin, 18 : 66 を参照した。

申請者注 2) : 1990 年に世界保健機構 (WHO) が刊行した「食品中の残留農薬における毒性評価の原則」(環境保健クイテリア 104 巻) に従い無毒性量 (NOEL) を決定した。WHO 基準では血漿コリンエステラーゼの阻害は有害な毒性学的影響であるとはみなされない、脳コリンエステラーゼの阻害が赤血球コリンエステラーゼの阻害より安全性評価上極めて重要であるとされている。しかしながら、脳コリンエステラーゼを測定しない場合、赤血球コリンエステラーゼは血漿コリンエステラーゼよりも優れた毒性の指標として利用できることも述べている。従って、本試験においても血漿コリンエステラーゼの低下については毒性学的に意義が小さいと考えられる。

本試験における無毒性量は、赤血球コリンエステラーゼの低下が検体投与群で認められたことから、雌雄とも 20ppm 以下と考えられた。なお、20ppm 群の赤血球コリンエステラーゼの低下は 12~25% であった。

3) 予備試験

①ラットを用いた

毒性試験

(資料No. V-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1986年

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産化学工業株式会社にある。

②ラットを用いた

繁殖毒性試験

(資料No.VII-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

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産化学工業株式会社にある。

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産化学工業株式会社にある。

③ラットにおける催奇形性試験

(資料No.VII-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

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産化学工業株式会社にある。

④ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.VII-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

4) その他

①ラットにおける血液中及び脳中コリンエステラーゼの変化と毒性 (資料No.IX-1)

文献：P. K. Gupta

Industrial Toxicology Research Centre
Chemosphere No. 3 pp201~205, 1976

検体純度： %

供試動物：白色ラット、体重 200~250g

LD50 試験 1 群雄 4 匹、コリンエステラーゼ 試験 雄 25 匹

試験方法及び試験項目：

LD50 試験；検体をピペラチン油に溶解し、130~450mg/kg を 1 回経口投与した。

経皮投与では全体表面積の 1/20 となるよう駆幹部を刈毛し、2000~6750mg/kg を均一に塗布した。対照群にはピペラチン油のみを同様に処理した。

一般状態、死亡を 7 日間観察し、死亡動物について剖検した。

コリンエステラーゼ 試験；検体をピペラチン油に溶解し、50mg/kg の濃度で 1 回経口投与し、0、3、24、42、72 時間後に血液中及び脳中コリンエステラーゼを測定した。

結 果：

LD50 試験；経口 LD50 値は 246mg/kg (95%信頼限界 113~379mg/kg)、経皮 LD50 値は 4498mg/kg (95%信頼限界 3236~5760mg/kg) であった。

一般状態としては、経口投与で呼吸数増加、流涙、鼻汁、流涎、縮瞳、振顫、昏睡及び死亡が認められた。経皮では何らの皮膚刺激もみられず、一般状態は経口投与と類似していた。死亡例は投与後 24 時間以内に発生した。

死亡動物の剖検所見では特定の症状はなかったが、脳室にはいつも少量の血液が認められた。

コリンエステラーゼ 試験；下表に対照群 (0 時間屠殺) と比較した結果を示す。

項目	屠殺時間			
	3	24	42	72
血液コリンエステラーゼ	30.1↓	38.7↓	60.2↓	
脳コリンエステラーゼ	41.0↓	60.8↓	57.4↓	

↓：p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。

活性の最大障害は投与 3 時間後にみられ、その後徐々に回復し、72 時間後にはほぼ対照群と同程度にまで回復した。

以上の結果から、本剤は①ラットの体内で急速に消滅するか不活性代謝物に変化する。

②脳中アセチルコリン量を増加させアセチルコリン中毒症状の発生を早めると考えられる。

(2) 製剤

1) 50%乳剤

①マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. I-9)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1976年

検体純度：50%乳剤

供試動物：ICR系マウス、1群雄雌各10匹、5週齢、体重：雄26.2~31.0g 雌21.6~25.7g

観察期間：14日間観察

試験方法：LD₅₀値算出 (Litchfield-Wilcoxon法)

投与方法：マウスを一晚絶食させた後、検体を蒸留水に懸濁してゾラゲにより胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0, 592, 769, 1000, 1300, 1690, 2197	
LD50 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 1230 (1042~1451)	雌 1080 (908~1285)
死亡開始時間及び終了時間	1時間~6時間	
症状発現時間及び消失時間	10分~5日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	592	769

症状；洗顔様動作、歩行困難、挙尾、振顫、流涎、自発運動減少、自発運動増加、蹲り姿勢、腹臥位姿勢及び立毛がみられ、死亡例ではさらに眼球突出、呼吸困難、下痢、体温降下が認められた。

肉眼的病理検査；死亡例に口周辺部の汚れ、胃内の検体貯留、出血及び小腸内ガス充満が認められたが、生存例に異常は認められなかった。

②ニトリにおける急性経口毒性試験

(資料No. I-10)

試験機関：

報告書作成年：1970年

検体純度：50%乳剤

供試動物：白色ワグネル、1群雄8匹、8日齢、体重50~80g

観察期間：5日間観察

試験方法：LD₅₀値算出（プロット法）

投与方法：水で希釈して0.2ml/50g体重の濃度で、胃ゾンデを用いてその嚢内に注入した。

観察項目：一般症状及び死亡を5日間観察した。

試験結果：

投与経路	経口
性別	雄
投与量 (mg/kg)	52.5, 78.7, 118.1, 177.2, 265.8, 398.7
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	296.5 (197.6~385.7)
死亡開始時間及び終了時間	1日~2日
症状発現時間及び消失時間	-
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	78.7

症状；起立困難、嗜眠状態を呈し、食欲廃絶、飲水停止、死亡例では流涎、痙攣が観察された。

2) 40%水和剤

①マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. I-13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体純度：40%水和剤

供試動物：ICR系マウス、1群雄雌各10匹、体重：雄20~26g 雌19~23g

観察期間：14日間観察

試験方法：LD₅₀値算出（プロット法）

投与方法：蒸留水で調製して1晩絶食後、ゴム挿入管を通して胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与経路	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	450, 675, 1013, 1519, 2278	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	1446 (1219~1718)	1268 (988~1726)
死亡開始時間及び終了時間	投与直後~3日	
症状発現時間及び消失時間	投与直後~7日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	675	450

症状；立毛、無気力状態、蹲り姿勢、振顫、調和不能、呼吸困難、体温低下、痙攣、衰弱、腹臥位姿勢がみられた。

肉眼的病理検査；投与に関連した変化は認められなかった。

3) 3%DL 粉剤

①マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. I-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：3%DL 粉剤

供試動物：ICR 系マウス、1 群雄雌各 10 匹、体重：雄 22~25g 雌 18~21g

観察期間：14 日間観察

試験方法：LD₅₀ 値算出（プロット法）

投与方法：蒸留水で調製して 1 晩絶食後、ゴム挿入管を通して胃内投与した。

観察項目：一般症状及び死亡を 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病理学的検査を行った。

試験結果：

投与経路	経 口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡なし	
症状発現時間及び消失時間	投与後 15 分~1 日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

症状；立毛、活動性の減退、蹲り姿勢が認められた。

肉眼的病理検査；投与に関連した変化は認められなかった。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																																																					
M-1	動物体内運命に関する試験 1) 排泄 2) 血中濃度推移 3) 組織内濃度 4) 胆汁中排泄 5) 尿糞中代謝	雌雄ラット	標識体 1 及び 30mg/kg 単回経口投与	1) 排泄： ・尿糞中排泄は 24h までに 85%以上 ・尿糞中排泄率(%，0-72h)； <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">30 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>78</td> <td>81</td> <td>72</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>19</td> <td>18</td> <td>22</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>97</td> <td>99</td> <td>94</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table> 2) 血漿中濃度推移： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">パラメータ</th> <th colspan="2">1 mg/kg</th> <th colspan="2">30 mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax(μg/mL)</td> <td>0.5</td> <td>0.3</td> <td>22</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Tmax(h)</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>AUC(μg·h/mL)</td> <td>6</td> <td>8</td> <td>609</td> <td>455</td> </tr> <tr> <td>T_{1/2}(h)</td> <td>31</td> <td>30</td> <td>31</td> <td>31</td> </tr> </tbody> </table> 3) 組織内濃度：組織残留性なし 4) 胆汁中排泄(1mg/kg)： ・胆汁中排泄率は 13-18%(0-24h) ・吸収率は 80-88% 5) 主要尿、糞中代謝物(雄)： ・PAP(記号 A)；15%(高用量、糞)		1 mg/kg		30 mg/kg		雄	雌	雄	雌	尿	78	81	72	76	糞	19	18	22	19	合計	97	99	94	95	パラメータ	1 mg/kg		30 mg/kg		雄	雌	雄	雌	Cmax(μg/mL)	0.5	0.3	22	15	Tmax(h)	2	4	4	3	AUC(μg·h/mL)	6	8	609	455	T _{1/2} (h)	31	30	31	31	1991 年	IX-5
	1 mg/kg		30 mg/kg																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
尿	78	81	72	76																																																							
糞	19	18	22	19																																																							
合計	97	99	94	95																																																							
パラメータ	1 mg/kg		30 mg/kg																																																								
	雄	雌	雄	雌																																																							
Cmax(μg/mL)	0.5	0.3	22	15																																																							
Tmax(h)	2	4	4	3																																																							
AUC(μg·h/mL)	6	8	609	455																																																							
T _{1/2} (h)	31	30	31	31																																																							
M-9	植物体内運命に関する試験	水稻	標識体 1.5 mg/ポット 土壌処理	収穫時の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (%TRR)： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">玄米</th> <th>TRR</th> <th>1.43 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>4% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>96% TRR</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">稲藁</th> <th>TRR</th> <th>1.39 ppm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抽出液</td> <td>51% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>49% TRR</td> </tr> </tbody> </table> 代謝物： 玄米；放射能の大部分がデンプン画分(約 60% TRR)を含む抽出残渣であり、抽出液中代謝物は全て 3% TRR 未満 稲藁；酢酸エチル画分中代謝物は全て 10% TRR 未満	玄米	TRR	1.43 ppm	抽出液	4% TRR	抽出残渣	96% TRR	稲藁	TRR	1.39 ppm	抽出液	51% TRR	抽出残渣	49% TRR	2001 年	IX-14																																							
玄米	TRR	1.43 ppm																																																									
	抽出液	4% TRR																																																									
抽出残渣	96% TRR																																																										
稲藁	TRR	1.39 ppm																																																									
	抽出液	51% TRR																																																									
抽出残渣	49% TRR																																																										
M-10	植物体内運命に関する試験	水稻幼植物	標識体 根部吸収：水耕液浸漬 移行性：7セトン溶液の茎葉処理 代謝：水耕液浸漬	根部吸収：浸漬 1 日で植物全体へ放射能が移行 茎葉部移行性：処理 5 日後で稲中放射能の 73%が処理部位に残留 代謝：	2001 年	IX-22																																																					
M-11 GLP	植物体内運命に関する試験	温州みかん(果実、葉)	標識体 50%乳剤 1000 倍希釈液 (500ppm) 植物体全面塗布 (7 日間隔 3 回処理)	収穫時の総放射性残留物濃度 (TRR) 及び放射能分布 (% TRR)： <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">果実</th> <th colspan="2">7 日後</th> <th colspan="2">14 日後</th> </tr> <tr> <th>TRR</th> <th>1.1ppm</th> <th>0.9ppm</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗液</td> <td>14% TRR</td> <td>11% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>82% TRR</td> <td>83% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>4% TRR</td> <td>7% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">葉</th> <th colspan="2">7 日後</th> <th colspan="2">14 日後</th> </tr> <tr> <th>TRR</th> <th>23ppm</th> <th>18ppm</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>表面洗液</td> <td>17% TRR</td> <td>14% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>78% TRR</td> <td>80% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>残渣</td> <td>5% TRR</td> <td>7% TRR</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 収穫時の主要残留物(>10% TRR)及び濃度(ppm)： 果実；PAP(記号 A) 47-57% TRR、0.4-0.6ppm 葉；PAP(記号 A) 58-72% TRR、10-17ppm	果実	7 日後		14 日後		TRR	1.1ppm	0.9ppm		表面洗液	14% TRR	11% TRR			抽出液	82% TRR	83% TRR			残渣	4% TRR	7% TRR			葉	7 日後		14 日後		TRR	23ppm	18ppm		表面洗液	17% TRR	14% TRR			抽出液	78% TRR	80% TRR			残渣	5% TRR	7% TRR			2007 年	IX-29					
果実	7 日後		14 日後																																																								
	TRR	1.1ppm	0.9ppm																																																								
表面洗液	14% TRR	11% TRR																																																									
抽出液	82% TRR	83% TRR																																																									
残渣	4% TRR	7% TRR																																																									
葉	7 日後		14 日後																																																								
	TRR	23ppm	18ppm																																																								
表面洗液	17% TRR	14% TRR																																																									
抽出液	78% TRR	80% TRR																																																									
残渣	5% TRR	7% TRR																																																									

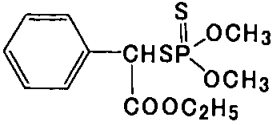
<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試物	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																									
M-4 参考資料	植物体内運命に関する試験	キハバツ幼苗 りんご いちご	標識体 0.05%乳化液 キハバツ：噴霧 りんご及びいちご：塗布	主要残留物(>10% TRR)： キハバツ・いちご；PAP(記号 A)及び りんご；PAP(記号 A)及び	1971年	IX-37																									
M-5	土壌中運命に関する試験	砂壤土 壤土	標識体 1 mg/kg 処理 温度：25℃ 畑条件 湛水条件	半減期：1日以内 主要代謝物：	1991年	IX-43																									
M-7	水中運命に関する試験 加水分解運命	ブリットン-ロビンソンの滅菌緩衝液(pH 5, 7, 9)	標識体 1 mg/L 処理 温度：25℃	半減期：pH5；約105日、pH7；約24日、pH9；<1日 主要分解物：	1991年	IX-47																									
M-8	水中運命に関する試験 水中光分解運命	滅菌蒸留水及び非滅菌自然水	標識体 1 mg/L 処理 温度：27-29℃ 光源： フッラックライトフル- 2.70-4.05W/m ² (365nm)	半減期： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td></td> <th colspan="2">DT₅₀ (日)</th> </tr> <tr> <td></td> <th>人工光</th> <th>暗所区</th> </tr> <tr> <td>滅菌蒸留水</td> <td>60</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>自然水</td> <td><7</td> <td><7</td> </tr> </table> 主要分解物： ・滅菌蒸留水； ・非滅菌自然水；		DT ₅₀ (日)			人工光	暗所区	滅菌蒸留水	60	43	自然水	<7	<7	1991年	IX-49													
	DT ₅₀ (日)																														
	人工光	暗所区																													
滅菌蒸留水	60	43																													
自然水	<7	<7																													
M-6	土壌吸着性試験	軽植土 シルト質植壇土 砂質植壇土 軽植土	非標識体 土壌/水=1/5 4 濃度： 0.032-3.9 mg/L 温度：25℃	吸着平衡化時間：2-8h 吸着パラメータ： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <th>土壌名</th> <th>K</th> <th>1/n</th> <th>r</th> <th>Koc</th> </tr> <tr> <td>石川</td> <td>20.0</td> <td>0.859</td> <td>0.999</td> <td>1961</td> </tr> <tr> <td>茨城</td> <td>27.8</td> <td>0.885</td> <td>0.996</td> <td>770</td> </tr> <tr> <td>愛知</td> <td>13.1</td> <td>0.913</td> <td>0.999</td> <td>1726</td> </tr> <tr> <td>和歌山</td> <td>33.2</td> <td>0.862</td> <td>0.999</td> <td>1895</td> </tr> </table> 移動性の区分：低移動性	土壌名	K	1/n	r	Koc	石川	20.0	0.859	0.999	1961	茨城	27.8	0.885	0.996	770	愛知	13.1	0.913	0.999	1726	和歌山	33.2	0.862	0.999	1895	1990年	IX-52
土壌名	K	1/n	r	Koc																											
石川	20.0	0.859	0.999	1961																											
茨城	27.8	0.885	0.996	770																											
愛知	13.1	0.913	0.999	1726																											
和歌山	33.2	0.862	0.999	1895																											
17	生物濃縮性試験	コイ	非標識体 試験水濃度： 2.5及び0.25 µg/L	取込期間：2-6週間 濃縮パラメータ： <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr> <th>試験区</th> <th>水中濃度 (µg/L)</th> <th>濃縮係数 (平均)</th> </tr> <tr> <td>2.5 µg/L</td> <td>1.3-1.5</td> <td>3.7-29 (16)</td> </tr> <tr> <td>0.25 µg/L</td> <td>0.16-0.19</td> <td>7.1-34 (17)</td> </tr> </table> 生物濃縮判断：低濃縮性	試験区	水中濃度 (µg/L)	濃縮係数 (平均)	2.5 µg/L	1.3-1.5	3.7-29 (16)	0.25 µg/L	0.16-0.19	7.1-34 (17)	1985年	IX-54																
試験区	水中濃度 (µg/L)	濃縮係数 (平均)																													
2.5 µg/L	1.3-1.5	3.7-29 (16)																													
0.25 µg/L	0.16-0.19	7.1-34 (17)																													

申請者注) M-2 及び M-3 は昭和 48 年に提出されている文献であるが、M-1 によって動物体内運命に関する試験は十分に加えられると判断し、本抄録から削除した。

資料 No. の網掛け部分は、2011 年 10 月 6 日開催の食品安全委員会で既評価であることを示す。

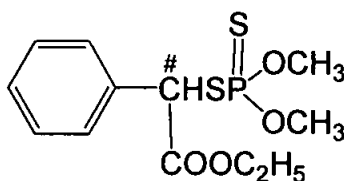
<代謝分解物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
A	親化合物	PAP	<p><i>S</i>-α-ethoxycarbonylbenzyl <i>O</i>, <i>O</i>-dimethyl phosphorodithioate</p> <p><i>S</i>-α-イトキシカルボニルベンジル-<i>O</i>, <i>O</i>-ジメチルホスホロジチオエート</p>	

<代謝分解物一覧表（続き）>

記号	由来	名称（略称）	化学名	構造式

代謝・分解試験に使用した標識化合物について



PAP（ #：不斉炭素）

1. 標識位置：
2. 不斉炭素：α位に不斉炭素を有しているが、供試化合物はラシメ体である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

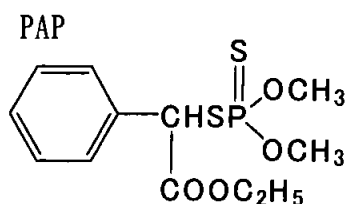
ラット体内における代謝試験

(資料 No. M-1)

試験機関:

報告書作成年: 1991 年

供試標識化合物:



比放射能;

放射化学的純度;

化学名; *S*- α -ethoxycarbonylbenzyl *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

供試動物: 6 週令 CD (SD) 系雌雄ラット、体重 雄 176~208g、雌 147~174g

方法: 非標識 PAP で希釈した PAP をコーン油に溶解し、ラットに強制経口投与後、排泄、血中濃度、組織内濃度、胆汁中排泄および尿糞中代謝物を調べた。投与は、低用量 (1mg/kg) および高用量 (30mg/kg) で行った。

用量設定根拠;

1) 排泄

雌雄ラット各 5 匹に投与後、0~8、8~24、24~48 および 48~72 時間に排泄される尿、糞および呼気 (呼気は 1mg/kg 投与の 0~24 時間のみ測定) を採取し、放射能を測定した。また、72 時間後の体内残存放射能も測定した。

2) 血中濃度

雌雄ラット各 3 匹に投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24、48 および 72 時間に尾静脈より採血し、血中放射能濃度を測定した。

3) 組織内濃度

雌雄ラット各 3 匹に投与後、血中濃度ピーク時間 (2~4 時間)、24 および 72 時間にラットを屠殺し、以下の組織内放射能濃度を測定した。

血液、血漿、脾臓、膵臓、脂肪、生殖腺、子宮、副腎、腎臓、肝臓、肺、心臓、リンパ節、唾液腺、眼球、脳。

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産化学工業株式会社にある。

4) 胆汁中排泄

雌雄ラット各 3 匹に胆管カニューレを施し、 PAP を低用量で経口投与後、24 時間までに排泄される胆汁、尿、糞を採取し、放射能を測定した。また、24 時間後の消化管および体内残存放射能も測定した。

5) 尿糞中代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果：1) 排泄

PAPを1mg/kgあるいは30mg/kgの割合で経口投与した後の尿糞中への放射能の排泄率を表-1に示した。いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後24時間までに投与量の85%以上が尿糞中、特に尿中に排泄された。72時間後における体内残留は3%以下であり、顕著な残留は認められなかった。また、呼気中への放射能の排泄は認められなかった。

表-1 尿糞中排泄率 (原報告書 Table 3 及び 4)

試料名	採取時間 (hr)	1mg/kg		30mg/kg	
		雄	雌	雄	雌
尿	0 - 8	46.12	42.62	42.69	51.16
	8 - 24	29.72 (75.84)	34.96 (77.58)	23.98 (66.67)	20.61 (71.77)
	24 - 48	1.75 (77.59)	2.99 (80.57)	3.93 (70.60)	2.99 (74.76)
	48 - 72	0.38 (77.97)	0.72 (81.29)	1.08 (71.68)	1.11 (75.87)
	0 - 72	77.97	81.29	71.69	75.88
糞	0 - 8	2.70	1.69	2.03	4.00
	8 - 24	14.16 (16.86)	13.70 (15.39)	16.75 (18.78)	13.85 (17.85)
	24 - 48	1.70 (18.56)	1.90 (17.29)	3.08 (21.86)	1.12 (18.97)
	48 - 72	0.18 (18.74)	0.20 (17.49)	0.19 (22.05)	0.14 (19.11)
	0 - 72	18.74	17.50	22.05	19.11
呼気	0 - 24	<0.15	<0.20	-	-
ケージ洗淨	72	0.42	0.80	0.90	1.74
屍体	72	<0.64	0.84	1.99	2.59
回収		97.14	100.43	99.63	99.31

数値は投与放射能に対する比率を示す。

申請者注) ()内は申請者によって算出された累積排泄率を示す。

2) 血中濃度

各投与群における血中濃度の推移を表-2に示した。また、表-2から投与後の経過時間と血中濃度のグラフを作成し(図-1)、各パラメータを表-3にまとめた。血中濃度は投与後2~4時間で最高濃度(1mg/kgで0.3~0.5 μ g(PAP換算)/ml、30mg/kgで15~22 μ g/ml)となり、分布相では4~9時間の半減期で消失した。

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産化学工業株式会社にある。

表-2 各投与群における血中濃度推移 (原報告書 Table 5 及び 6)

投与後の経過 時間 (hr)	1mg/kg		30mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
1/2	0.241	0.109	7.055	4.891
1	0.333	0.150	12.273	7.705
2	0.522	0.212	19.098	13.817
3	0.521	0.272	21.849	15.319
4	0.403	0.344	21.958	14.436
6	0.264	0.335	20.569	11.057
8	0.201	0.228	17.015	9.272
10	0.135	0.177	15.207	8.672
12	0.107	0.144	12.092	7.637
24	0.050	0.097	6.914	5.487
48	0.026	0.051	3.340	3.078
72	0.017	0.032	2.360	1.950

数値は PAP 換算濃度 (µg/ml) を示す。

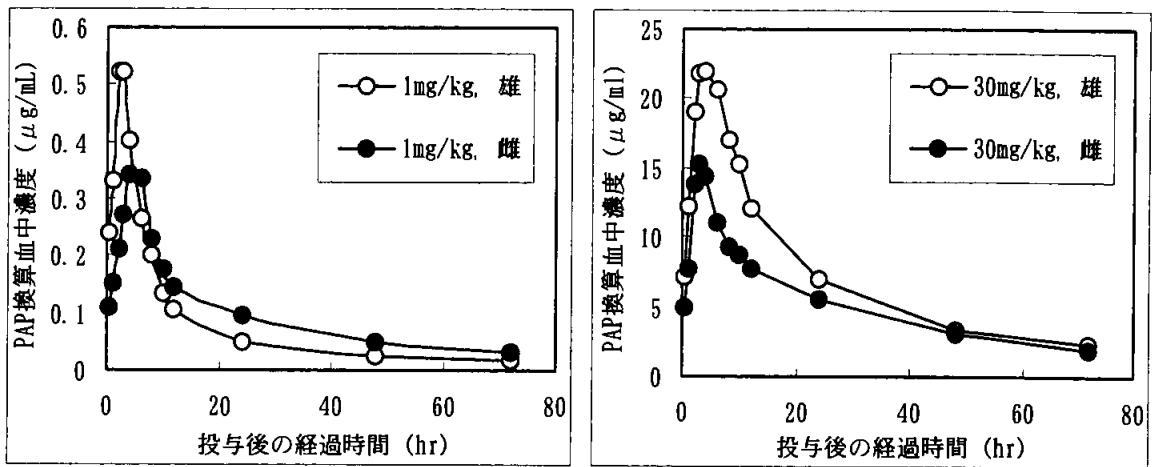


図-1 各投与群における血中濃度推移 (原報告書 Figure 5 及び 6)

表-3 血中濃度推移における各パラメーター

パラメーター	低用量群		高用量群	
	雄	雌	雄	雌
Tmax (h)	2	4	4	3
Cmax (µg/ml)	0.52	0.34	22.0	15.3
T _{1/2} (分布相) (h)	4.1	5.9	8.7	8.7
T _{1/2} (消失相) (h) *	30.8	30.4	31.0	30.5
AUC (µg/ml h)	6.4	8.4	609	455

* : 申請者が算出して追記した。

3) 組織内濃度

PAPを1mg/kg及び30mg/kgの割合で経口投与した後の組織内濃度及び分布率を表-4及び表-5にそれぞれ示した。血中濃度が最高となる時間(投与後2~4時間)における組織内濃度は血液、血漿、腎臓及び肝臓で他の組織に比べ高い濃度を示した。これらの濃度は1mg/kgではそれぞれ0.3~0.4µg/ml、0.4~0.6µg/ml、1.1~1.6µg/g及び0.3~0.6µg/gであり、30mg/kgではそれぞれ15~20µg/ml、23~29µg/ml、28~32µg/g及び15~23µg/gであった。その他の組織は1mg/kgで0.2µg/g以下、30mg/kgで7µg/g以下であった。特に脳の濃度は極めて低く、1mg/kgで0.01~0.02µg/g、30mg/kgで0.3~0.4µg/gであった。また、投与量に対する分布率は、最も高い割合で分布した肝臓(血液及び消化管を除く)でも1.2~3.3%でしかなく、組織への分布は低かった。以後24あるいは72時間までの消失は各組織とも血漿中濃度の消失とほぼ同様であった。顕著な組織残留性は認められなかった。

表-4 低用量における組織内濃度及び分布率(原報告書 Table 7-10)

組織	雄						雌					
	2hr		24hr		72hr		4hr		24hr		72hr	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血液*	0.381	2.80	0.042	0.33	0.008	0.07	0.252	1.95	0.071	0.54	0.044	0.35
血漿*	0.591	2.32	0.066	0.30	0.011	0.05	0.381	1.59	0.111	0.46	0.068	0.29
脾臓	0.099	0.02	0.009	0.00	0.002	0.00	0.067	0.02	0.011	0.00	0.007	0.00
膵臓	0.099	0.02	0.010	0.00	0.003	0.00	0.078	0.02	0.015	0.00	0.009	0.00
脂肪*	0.059	0.51	0.012	0.11	<0.013	—	0.035	0.31	0.014	0.12	<0.014	—
精巣	0.088	0.08	0.013	0.01	0.002	0.00	—	—	—	—	—	—
卵巢	—	—	—	—	—	—	0.108	0.01	0.028	0.00	0.022	0.00
子宮	—	—	—	—	—	—	0.118	0.03	0.030	0.01	0.019	0.01
副腎	0.127	0.00	0.023	0.00	<0.010	—	0.069	0.00	0.020	0.00	<0.009	—
腎臓	1.567	1.21	0.086	0.08	0.021	0.02	1.124	0.96	0.103	0.09	0.058	0.05
肝臓	0.580	2.43	0.039	0.19	0.013	0.08	0.289	1.23	0.025	0.11	0.013	0.06
肺	0.179	0.09	0.018	0.01	0.004	0.00	0.130	0.07	0.027	0.01	0.018	0.01
心臓	0.150	0.05	0.012	0.00	0.003	0.00	0.092	0.04	0.020	0.01	0.012	0.01
リンパ節	0.138	0.01	0.019	0.00	0.003	0.00	0.108	0.01	0.027	0.00	0.014	0.00
唾液腺	0.112	0.02	0.010	0.00	0.003	0.00	0.076	0.02	0.016	0.00	0.012	0.00
眼球	0.055	0.01	0.009	0.00	<0.002	—	0.036	0.01	0.011	0.00	0.006	0.00
脳	0.015	0.01	0.004	0.00	0.001	0.00	0.009	0.01	0.004	0.00	0.002	0.00

濃度はPAP換算濃度(µg/gあるいはml)、分布率は投与放射能に対する比率を示す。

*:血液、血漿及び脂肪の全量はそれぞれ体重の7.7%、4.2%及び9%とし、分布率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-5 高用量における組織内濃度及び分布率 (原報告書 Table 11-14)

組織	雄						雌					
	4hr		24hr		72hr		3hr		24hr		72hr	
	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率	濃度	分布率
血液*	20.46	5.16	5.50	1.41	1.87	0.54	14.70	3.68	6.17	1.56	2.05	0.56
血漿*	28.73	3.91	8.14	1.13	3.05	0.47	22.54	3.04	8.87	1.21	2.82	0.41
脾臓	2.69	0.03	0.60	0.01	0.26	0.00	2.21	0.02	0.63	0.01	0.24	0.00
膵臓	4.37	0.03	0.99	0.01	0.40	0.00	2.56	0.02	1.12	0.01	0.34	0.00
脂肪*	2.15	0.64	<0.67	0.07	<0.76	—	2.49	0.72	0.82	0.24	<0.78	—
精巣	5.17	0.15	1.28	0.04	0.51	0.02	—	—	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	—	—	5.58	0.01	2.37	0.01	0.79	0.00
子宮	—	—	—	—	—	—	5.34	0.03	2.20	0.01	0.79	0.01
副腎	4.72	0.00	1.04	0.00	0.42	—	3.11	0.00	1.14	0.00	<0.60	—
腎臓	27.82	0.83	2.99	0.09	0.88	0.00	32.22	0.94	2.95	0.08	0.93	0.03
肝臓	23.02	3.28	1.81	0.31	0.70	0.03	14.95	1.99	1.36	0.21	0.46	0.08
肺	6.14	0.10	1.76	0.03	0.78	0.13	5.28	0.09	1.98	0.04	0.82	0.02
心臓	6.95	0.09	1.41	0.02	0.56	0.01	4.80	0.06	1.52	0.02	0.51	0.01
リンパ節	5.86	0.01	1.66	0.00	0.57	0.01	4.29	0.01	1.81	0.00	0.62	0.00
唾液腺	4.85	0.04	1.24	0.01	0.48	0.00	4.12	0.03	1.46	0.01	0.47	0.00
眼球	2.34	0.01	0.63	0.00	0.19	0.00	1.39	0.01	0.71	0.00	0.24	0.00
脳	0.44	0.01	0.12	0.00	0.04	0.00	0.31	0.01	0.12	0.00	0.04	0.00

濃度は PAP 換算濃度 (µg/g あるいは ml)、分布率は投与放射能に対する比率を示す。

* : 血液、血漿及び脂肪の全量はそれぞれ体重の 7.7%、4.2%及び 9%とし、分布率を算出した。

4) 胆汁中排泄

PAP を胆管カニューレを施した雌雄ラットに 1mg/kg の割合で経口投与した後の胆汁、尿、糞及び消化管を除いた屍体中放射能比率を表-6 に示した。胆汁中には 24 時間までに投与量の 13~18%が排泄された。また、このとき尿中には 60~68%が排泄された。胆汁中排泄率、尿中排泄率及び屍体中放射能比率の合計から求めた吸収率は、雄で 87.76%、雌で 79.82%であった (表-6)。

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産化学工業株式会社にある。

表-6 胆汁、尿、糞排泄率及び屍体中放射能比率（原報告書 Table 15）

試料名	採取時間 (hr)	雄	雌
胆汁	0 - 1	0.21	0.14
	1 - 2	0.37	0.62
	2 - 3	0.49	0.65
	3 - 4	0.79	1.07
	4 - 5	0.75	1.17
	5 - 6	0.84	1.55
	6 - 7	0.83	1.97
	7 - 8	0.64	1.46
	8 - 24	12.66	4.74
	0 - 24	17.58	13.37
尿	0 - 24	67.59	59.78
糞+胃腸管	0 - 24	12.62	22.78
屍体	24	2.59	6.67
回収		100.37	102.60
吸収率		87.76	79.82

数値は投与放射能に対する比率を示す。吸収率=胆汁+尿+屍体

5) 尿糞中代謝物

雄ラットにおける投与後 24 時間までの尿糞中代謝物比率を表-7 に示した。尿中の代謝物（アセトリル画分）は 15 以上に分離された。そのうち想定代謝物標品との TLC コロマトグラフィーにより、

化合物が同定された。

また、尿中には PAP は認められなかった。糞中の代謝物（酢酸エチル画分）は
。その他、

が検出された。また、尿中代謝物として推定された
が存在した。なお、尿および糞中代謝物について、
1mg/kg と 30mg/kg では代謝物の種類および比率は、ほぼ類似していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-7 雄ラットにおける尿糞中代謝物の比率（原報告書 Table 16 及び 17）

	記号	尿		糞	
		1mg/kg	30mg/kg	1mg/kg	30mg/kg
アセトリル画分（尿）あるいは酢酸 エチル画分（糞）		51.02	41.58	8.66	23.04
PAP	A	-	-	5.36	15.48
水面分		24.45	16.41	0.87	2.09
抽出残渣		-	-	1.31	3.27
合計		75.47	57.99	10.84	28.40

数値は投与放射能に対する比率を示す。

申請者注) -は測定しておらず、検出せず (ND) 扱いとした。

以上の同定及び推定代謝物を基に PAP のラットにおける代謝分解経路図を図-2 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

図-2 ラットにおける PAP の推定代謝経路

申請者注) 報告書には検出されていない化合物について推定経路の中間体として記載されているが、TLC コロマトグラフィーにより同定された化合物および MS 分析により推定された化合物のみを記載した。

以上のように PAP をラットに経口投与した場合、PAP は速やかに吸収され各組織に分布した後、特定の組織に残留することなく、24 時間以内には尿を主排泄経路としてほぼ完全に体外に排泄されることが明らかとなった。また、代謝分解も速やかに行われ、

が主な代謝

分解であった。

2. 植物体内運命に関する試験

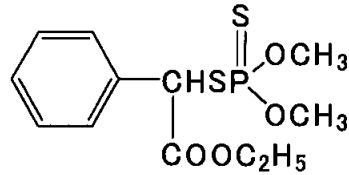
① 田面水処理における水稻代謝

(資料 No. M-9)

試験機関：

報告書作成年：2001年

供試標識化合物：PAP



比放射能；

放射化学的純度；

化学名；*S*- α -ethoxycarbonylbenzyl *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

供試植物：水稻（品種 日本晴）

方法： で標識した PAP を田面水処理し、収穫時における玄米、籾殻及び稲藁中の放射能分布と代謝物について調べた。

a/5000 ヲットに埼玉沖積土を入れ、ポットあたり 2.5 葉期の水稻苗 3 本を移植し、3 ヲ月あまり自然条件下で生育させた。以下に使用した土壤の物理化学的性質を示す。

土性			pH	有機炭素	陽イオン交換容量
軽埴土					
Sand 28.1%	Silt 33.3%	Clay 38.6%	5.1 (H ₂ O)	2.7%	28.9 meq/100g

50%出穂期にガラス温室内に移し、7日間馴化させた。

田面水を抜き取った後に ¹⁴C-PAP の 5ppm 蒸留水溶液を土壤処理し (1.5 mg/ポット)、2日間漏水をかけた後、湛水条件下で処理 45 日後まで生育させた。

処理量の設定根拠；PAP の実用処理量である 75g/10a (50%乳剤の 1000 倍希釈液を 10a あたり 150 L 処理) になるようにポット (a/5000) あたり 1.5 mg を処理した。

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産化学工業株式会社にある。

図-1 水稻試料（玄米・籾殻・稲藁）の分析操作（原報告書 Figure 1 及び 2）

図-2 土壌試料の分析操作（原報告書 Figure 3）

図-3 玄米中デンプンの分析操作 (原報告書 Figure 4)

結果：水稻及び土壌中の放射能分布

表-1 に処理 45 日後の水稻各部位と土壌中の放射能分布及び濃度を示した。処理放射能の約 47%が土壌中に存在し、地上部に吸収された放射能は処理量の約 4%であり、稲藁が最も高い吸収比率を示した。本試験における総回収率は約 54%であった。

表-1 水稻及び土壌中の放射能分布 (原報告書 Table 3)

試料部位		処理放射能に対する比率 (%)	PAP 換算濃度 (µg/g)
水稻	玄米	0.98	1.43
	籾殻	0.20	0.80
	稲藁	2.86	1.39
	根部	1.13	4.09
土壌	0~5cm 画分	26.80	0.28
	5~11cm 画分	19.77	0.22
漏水		2.75	—
総回収率		54.49	—

各試料の分析結果

玄米、籾殻、稲藁及び土壌中の分析結果を表-2、表-3、表-4 及び表-5 にそれぞれ示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

玄米：玄米中の放射能は処理放射能に対して約 1%であり、PAP 濃度換算で 1.43ppm であった（表-1）。玄米から 80%メノールにて抽出された放射能は玄米中全放射能に対して 4.2% TRR であり、残りの放射能は抽出残渣画分に存在した。この抽出残渣については熱水抽出したが、放射能は抽出液中に検出されなかった。酢酸エチル画分には玄米中全放射能の 1.7% TRR が転溶され、最大比率は TLC 原点部の 0.9% TRR であった。数多くの画分に分画したが、玄米中の代謝物は同定できなかった。

表-2 処理 45 日後の玄米中の代謝物比率及び各画分比率（原報告書 Table 4）

画分	PAP 換算濃度 (ppb)	玄米中全放射能に対する比率 (% TRR)
抽出液	49.1	4.2
酢酸エチル画分	19.5	1.7
-1	ND	<0.1
-2	ND	<0.1
-3	1.9	0.2
-4	1.7	0.1
-5	1.2	0.1
-6	0.1	<0.1
-7	0.3	<0.1
-8	0.3	<0.1
-9	1.1	0.1
-10	0.1	<0.1
-11	ND	<0.1
-12	ND	<0.1
-13	1.8	0.2
-14	ND	<0.1
-15	0.1	<0.1
-16	ND	<0.1
-17	ND	<0.1
-18	ND	<0.1
-19	0.1	<0.1
-20	1.3	0.1
-21 (原点部)	9.5	0.9
水画分	29.6	2.5
抽出残渣	1133.4	95.8
合計	1182.5	-

申請者注) 1 から 21 までの番号は TLC の70mmから原点までを区画した番号を示す。申請者が抽出液画分を追記した。

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産化学工業株式会社にある。

粉殻：粉殻中の放射能は処理放射能に対して 0.2%であり、PAP 濃度換算で 0.80ppm であった(表-1)。粉殻から 80%メノールにて抽出された放射能は粉殻中全放射能に対して 20.3% TRR であり、残りの放射能は抽出残渣画分に存在した。酢酸エチル画分には粉殻中全放射能の 6.2% TRR が転溶され、最大比率は TLC 原点部の 3.1% TRR であった。数多くの画分に分画したが、粉殻中の代謝物は同定できなかった。

表-3 処理 45 日後の粉殻中の代謝物比率及び各画分比率 (原報告書 Table 5)

画分	PAP 換算濃度 (ppb)	粉殻中全放射能に対する比率 (% TRR)
抽出液	138.0	20.3
酢酸エチル画分	42.1	6.2
-1	ND	<0.1
-2	ND	<0.1
-3	ND	<0.1
-4	ND	<0.1
-5	0.3	0.1
-6	ND	<0.1
-7	0.1	<0.1
-8	1.2	0.2
-9	0.1	<0.1
-10	0.3	<0.1
-11	ND	<0.1
-12	ND	<0.1
-13	3.0	0.4
-14	0.1	<0.1
-15	0.2	<0.1
-16	0.1	<0.1
-17	0.4	0.1
-18	0.2	<0.1
-19	1.1	0.2
-20	13.9	2.1
-21 (原点部)	21.1	3.1
水面分	95.9	14.1
抽出残渣	541.9	79.7
合計	679.9	-

申請者注) 1 から 21 までの番号は TLC のフロントから原点までを区画した番号を示す。申請者が抽出液画分を追記した。

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産化学工業株式会社にある。

稲藁：稲藁中の放射能は処理放射能に対して 2.9%であり、PAP 濃度換算で 1.39ppm であった。稲藁から 80%メタノールにて抽出された放射能は稲藁中全放射能に対して 51.0% TRR であり、残りの放射能は抽出残渣画分に存在した。酢酸エチル画分には稲藁中全放射能の 20.5% TRR が転溶され、最大比率は TLC 原点部の 9.0% TRR であった。数多くの画分に分画したが、稲藁中の代謝物は同定できなかった。

表-4 処理 45 日後の稲藁中の代謝物比率及び各画分比率 (原報告書 Table 6)

画分	PAP 換算濃度 (ppb)	稲藁中全放射能に対する比率 (% TRR)
抽出液	826.6	51.0
酢酸エチル画分	332.7	20.5
-1	ND	<0.1
-2	ND	<0.1
-3	0.5	<0.1
-4	0.8	0.1
-5	1.4	0.1
-6	ND	<0.1
-7	0.1	<0.1
-8	18.9	1.1
-9	6.7	0.4
-10	1.9	0.1
-11	1.0	0.1
-12	35.6	2.1
-13	13.5	0.8
-14	0.8	0.1
-15	1.9	0.1
-16	1.3	0.1
-17	2.4	0.2
-18	9.8	0.6
-19	12.8	0.8
-20	77.6	4.8
-21 (原点部)	145.7	9.0
水画分	493.9	30.5
抽出残渣	793.4	49.0
合計	1620.0	—

申請者注) 1 から 21 までの番号は TLC のフロントから原点までを区画した番号を示す。申請者が抽出液画分を追記した。

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産化学工業株式会社にある。

土壌：土壌中の放射能は、処理放射能に対して 0～5cm 画分で約 27%、5～11cm 画分で約 20%であった。PAP 濃度換算でそれぞれ 0.28ppm 及び 0.22ppm であった(表-1)。土壌から含水アセトニトリルにて抽出された放射能は土壌中全放射能に対してそれぞれ 16.7% TRR 及び 10.6% TRR であり、残りの放射能は抽出残渣画分に存在した。酢酸エチル画分には土壌中全放射能の 9.3% TRR 及び 6.3% TRR が転溶され、最大比率は TLC 原点部 (2.5% TRR 及び 1.8% TRR) が TLC の原点部であり、最も多く存在した。土壌中の代謝物として PAP (記号 A)、

が同定された。

表-5 処理 45 日後の土壌中の代謝物比率及び各画分比率

画分	土壌中全放射能に対する比率 (% TRR)	
	0～5cm 画分	5～11cm 画分
抽出液	16.7	10.6
酢酸エチル画分	9.3	6.3
-4 (PAP)	1.4	0.4

水画分	7.4	4.3
抽出残渣	83.3	89.4

申請者注) 1 から 21 までの番号は TLC のフロントから原点までを適当に分けた番号を示す。申請者が抽出液画分を追記した。

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産化学工業株式会社にある。

玄米中のデンプン分析結果

玄米中のデンプン分析の結果を表-6に示す。玄米中放射能の58.1%がデンプン画分（イタール沈澱画分）に分画されたことから放射能の大部分は土壤中で生成した二酸化炭素の炭酸同化由来によるものと推測された。

表-6 玄米中のデンプン分析の結果

	玄米中放射能に対する比率
イタール沈澱画分	58.1%
イタール可溶画分	7.8%
抽出残渣	31.4%

申請者注) 上記の炭酸同化由来と推測した根拠を以下にまとめた。

本試験は被験物質の水溶液を土壤に処理後、漏水をかけているため、水稻が放射能を取り込むルートは根からの吸収と田面水からの揮散物を葉から吸収する2つが考えられる。PAPの湛水土壌代謝試験結果（資料No. M-5）から、PAPは湛水土壌中で速やかに二酸化炭素へ無機化されることが確認されており、水稻の生育45日間の中に土壤から処理量の25%以上が二酸化炭素に代謝されると推測される。生成した二酸化炭素は湛水のpHが酸性の場合は二酸化炭素として気中に放出、アルカリ性の場合は炭酸イオンとして水中に存在する。気中の二酸化炭素は葉より、水中の炭酸イオンは根より吸収、同化され、デンプンとして体内に蓄えられたと考えた。

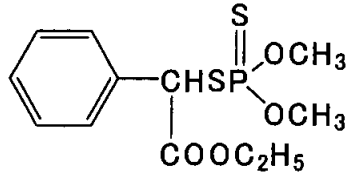
②水耕液処理及び茎葉処理における水稻代謝

(資料 No. M-10)

試験機関:

報告書作成年: 2001年

供試標識化合物: PAP



比放射能;

放射化学的純度;

化学名; *S*- α -ethoxycarbonylbenzyl *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

供試植物: 水稻 (品種 日本晴)

方法: 播種後 14 日後の 2.5 葉期の水稻を土壌より取り出し、根を水洗いして土壌を取り除いた後、春日井氏水耕液 (pH6.3) に 1 晩浸漬したものを使用した。

1) 根部吸収試験

1. 38ppm の PAP 水耕液に水稻を浸漬し、1、3、5、及び 7 日後にそれぞれ 7 本ずつ取り出し、水洗した。2 本は吸収観察のためにオートラジオグラフィ (以下 ARG) に用い、5 本は茎葉部、根部及び種子部に分け、水耕液 (洗液含む) を含めた各部位の放射能測定に用いた。

申請者注) 処理濃度の設定根拠; 75g/10a (実用処理量) 処理した場合の水深 5cm での水中理論濃度は 1.5ppm であり、これを基準に濃度を設定した。

2) 移行性試験

ビーカーに土壌と蒸留水を入れ、湛水条件下で 2 日間インキュベートした後、水稻を 6 本移植して 7 日間 (3~3.5 葉期) 生育させた。各水稻の第 2 本葉に PAP の 500ppm アセトン溶液 2 μ L (約 10000 dpm/葉) をマイクロシリンジを用いて処理した。

申請者注) 原報告書では第 1 葉に処理したと記載されているが、図 6 の ARG 画像から、申請者が第 2 本葉であると判断した。

2 及び 5 日後に水稻をそれぞれ 1 本ずつ土壌から取り出し、水洗後 ARG により放射能の移行性を観察した。また、5 日後に残りの 4 本を取り出し、水洗後処理部位を中心に 8 部位に分け、それぞれを燃焼法によって放射能を測定した。

申請者注) 処理濃度の設定根拠; 50% 乳剤の 1000 倍希釈液と同濃度となる 500ppm を設定した。

3) 代謝分解試験

i) 24 時間吸収後の代謝分解

1. 09ppm の PAP 水耕液に水稻を浸漬し、24 時間吸収させた後、水洗し PAP を

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産化学工業株式会社にある。

含まない水耕液に移植した。移植後 0、1、3 及び 7 日後に採取し、それぞれを代謝物分析に供した。分析試料は以下の図-1 に示した方法で分析した。

ii) 3 時間浸漬後の代謝分解（極性代謝分解物分析用）

5. 2ppm の PAP 水耕液に水稻を浸漬し、3 時間吸収させた後、水洗し PAP を含まない水耕液に移植した。移植後 0、3、5、8、24 及び 48 時間後に採取し、それぞれを代謝物分析に供した。分析試料は以下の図-1 に示した方法で分析した。

4) 酵素加水分解試験

図-1 水稻中 PAP 代謝物の分析方法（原報告書 Figure 1）

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産化学工業株式会社にある。

結果：1) 根部吸収試験

水耕液中の PAP の水稻根部からの吸収は速やかであり、処理 1 日で茎葉部全体に放射能が移行、分布した (ARG)。茎葉部、根部の分布比率は 1~7 日で同等であった (表-1)。

表-1 PAP の水耕液中に浸漬した各部位の の吸収と分布 (原報告書 Table 3)

	浸漬日数			
	1	3	5	7
茎葉部	22.3 (4.8)	62.4 (15.6)	101.9 (24.9)	111.9 (30.3)
根部	100.6 (7.1)	184.1 (14.2)	286.4 (20.6)	338.9 (25.1)
種子	9.8 (0.8)	20.1 (1.6)	23.1 (1.7)	24.9 (2.0)
水耕液	1.1 (82.1)	0.8 (58.3)	0.5 (36.2)	0.3 (23.4)
回収	94.8%	89.7%	83.4%	80.8%
植物なし水耕液中の回収	95.9%	95.7%	92.8%	91.0%

各部位の数値は PAP 換算濃度 ($\mu\text{g}/\text{乾燥重量 g}$) を植物 5 本の平均値として示した。
 () 内の数値は処理放射能に対する比率として示した。
 水耕液の数値は PAP 換算濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) として示した。

2) 移行性試験

PAP の茎葉部からの移行性は、処理 5 日後で若干上層移行性が認められたものの、水稻中放射能の 72.8% TRR は処理部位から検出された。処理 5 日後の回収は処理放射能に対して 10.3%であった (表-2)。

表-2 PAP の茎葉処理 5 日後の移行性 (原報告書 Figure 6 中表)

水稻部位名*	処理放射能に対する比率 (%)	水稻中放射能に対する比率 (% TRR)
L-1 (第 2 本葉、処理部位)	7.5	72.8
L-2 (処理葉の葉身先端部)	1.4	13.6
L-3 (処理葉の葉身基部)	0.9	8.7
L-4 (第 1 本葉)	ND	ND
L-5 (第 3 本葉)	0.1	1.0
L-6 (第 4 本葉)	0.1	1.0
L-7 (第 5 本葉)	0.2	1.9
L-8 (根部)	0.1	1.0
合計	10.3	100

* : 申請者注) 水稻部位名については ARG を参考に申請者が命名した。

3) 代謝分解試験

i) 24 時間吸収後の代謝分解

水稻中の代謝物の経時的な変化を茎葉部については表-3 に、根部については表-4 に示した。水稻に吸収された PAP は速やかに分解され、移植 1 日後で移植 0 日の約 1/5～約 1/6 であり、それ以降も減少した。主要分解物は であり、移植 0 日で最も高い比率を示したが、日数の経過と共に速やかに減少した。その他の代謝物として が確認されたが、原点部付近、水面分及び残渣以外は 1%を越えるものは殆どなく、これらも日数の経過と共に減少した。一方、極性代謝物の存在比率は大きく、原点部、水面分及び残渣の合計比率は、増加傾向であった。特に、根部中残渣の比率が大きかった。TLC 原点部の酵素処理による変化は酵素処理していないものと比較して、原点部の比率が減少した分 の比率が増加した。

表-3 水稻茎葉中の代謝物の経時的な変化 (原報告書 Table 4)

画分及び代謝物(記号)	移植後の日数			
	0	1	3	7
酢酸エリル画分	73.8	65.8	58.3	44.9
PAP (A)	14.2	2.8	0.5	0.1
水 画 分	19.2	26.3	30.3	36.2
残 渣	7.0	7.9	11.4	18.9

数値は試料中の総放射能に対する比率(% TRR)として示した。

表-4 水稻根部中の代謝物の経時的な変化 (原報告書 Table 5)

画分及び代謝物(記号)	移植後の日数			
	0	1	3	7
酢酸エリル画分	52.9	30.1	23.3	20.8
PAP (A)	28.8	5.2	1.7	1.1
水 画 分	16.1	18.3	16.5	11.7
残 渣	31.0	51.6	60.2	67.5

数値は試料中の総放射能に対する比率(% TRR)として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ii) 3時間浸漬後の代謝分解（極性代謝分解物分析用）

水稻への吸収及び代謝の時間を短くした試験においても、PAP は速やかに減少し、両化合物共に移植 24 時間のうちに半減期となった。

4) 酵素加水分解試験

3) i) で調製した TLC 原点部 (Rf 値: 0~0.1) の酵素処理による検討の結果を表-5 に示した。放射能の分布比率は水画分が最も大きく、処理時間 (1 時間及び 16 時間) の差は見られなかった。酢酸¹⁴C画分の放射能分布では、コントロール区と比べると、原点部の放射能比率の減少及び の比率の増加が見られた。

表-5 TLC 原点部を酵素加水分解した後の酢酸¹⁴C画分分析結果 (原報告書 Table 6)

画分及び代謝物 (記号)	1 時間インキュベート		16 時間インキュベート	
	酵素添加	コントロール	酵素添加	コントロール
酢酸 ¹⁴ C画分	38.2	35.9	37.2	37.9
水 画 分	61.8	64.1	62.8	62.1

数値は各試料中の総放射能に対する比率 (% TRR) として示した。

3) ii) で調製した TLC 原点部 (Rf 値: 0~0.1) の酵素処理による検討の結果を表-6 (茎葉部) 及び表-7 (根部) に示した。茎葉部では回収放射能の 30%が に分解したが、まだ約 60%が原点部に残った。水画分では 20%が に分解した。

この傾向は根部においても同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-6 TLC 原点部及び水画分を酵素加水分解した後の酢酸エチル画分分析結果（茎葉部、原報告書 Table 7）

代謝物(記号)	移植後の時間									
	0 時間		3 時間		8 時間		24 時間		48 時間	
TLC 原点部	6.9		14.2		25.9		29.4		35.4	
酵素処理の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
水 画 分	7.1		9.6		14.0		19.4		25.2	
酵素処理の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無

数値は各試料中の総放射能に対する比率(% TRR)として示した。

()内の数値は各 TLC 原点部及び水画分中放射能をそれぞれ 100 とした時の比率として示した。

表-7 TLC 原点部及び水画分を酵素加水分解した後の酢酸エチル画分分析結果（根部、原報告書 Table 8）

	移植後の時間									
	0 時間		3 時間		8 時間		24 時間		48 時間	
TLC 原点部	5.3		11.7		13.1		16.6		21.6	
酵素処理の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無
水 画 分	3.5		7.6		8.9		15.4		21.4	
酵素処理の有無	有	無	有	無	有	無	有	無	有	無

数値は各試料中の総放射能に対する比率(% TRR)として示した。

()内の数値は各 TLC 原点部及び水画分中放射能をそれぞれ 100 とした時の比率として示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上の結果、PAP の水稻中代謝については、① への代謝を主要経路とする、
②PAP の水稻中半減期は 10 時間以内と速やかである、③ の水稻中半減期は
24～48 時間と速やかである、④時間の経過と共に
を生成する、の 4 点が判明した。図-2 に水稻の幼
植物における PAP の推定分解経路を示した。

図-2 水稻の幼植物における PAP の推定分解経路

③温州みかんにおける代謝試験

(資料No. M-11)

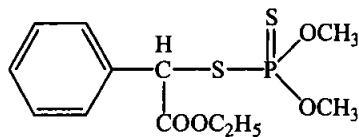
試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2007 年

供試化合物: 以下の 標識化合物を非標識体 (純度 %) にて希釈し供試した。

構造式:



化学名; *S*- α -ethoxycarbonylbenzyl *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

比放射能;

放射化学的純度;

供試植物: 温州みかん (品種: 青島温州)

栽培条件; 入荷時の培土及び栽培容器のまま当該施設温室内で栽培した。温室内の温度は 13 ~ 30℃、湿度は 18~78%であった。光源は自然太陽光とし、2~3 日に 1 回給水した。肥料及び病害虫防除剤は使用しなかった。

方法:

試験溶液の調製; 非標識体で希釈した被験物質に白試料を加え、50%乳剤とした後、水を加えて 500ppm 処理液を調製した。

処理量の設定根拠; 温州みかんにおける施用方法に従い、処理量 (50%乳剤、1000 倍希釈) 及び処理回数 (3 回) を設定した。

処理部位と方法; 生育が良好な 2 ポットを選び、処理液を果実及び葉の全面に刷毛を用いて塗布した。処理は 7 日間隔で 3 回実施した。

採取時期; 果実及び葉を、最終処理 0 日後 (処理 2~3 時間後)、7 日後及び 14 日後に採取した。

分析; 分析用試料 (果実及び葉) は、以下の分析用 (原報告書 Figure 3、4) に従って各画分に分け、放射能を測定後、代謝物分析に供した。

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産化学工業株式会社にある。

分析機器；

結果：

1) 放射能分布

各時点で採取した果実及び葉における表面洗浄画分、抽出画分及び残渣中の放射能分布結果を表1に示した。

表1 PAP処理における放射能分布(原報告書 Table 3)

[0日後]	果肉	果皮	果実(果肉+果皮)	葉
表面洗浄画分	—	—	64.7 (1.075)	64.9 (32.202)
含水メタノール抽出画分	0.7 (0.012)	33.3 (0.553)	34.0 (0.565)	33.5 (16.637)
酢酸エチル画分(中性)	—	23.4 (0.388)	23.4 (0.388)	24.7 (12.264)
酢酸エチル画分(酸性)	—	6.6 (0.109)	6.6 (0.109)	7.1 (3.505)
水画分	—	3.4 (0.056)	3.4 (0.056)	1.7 (0.867)
抽出残渣	0.0 (0.000)	1.3 (0.022)	1.4 (0.023)	1.6 (0.771)
合計	0.7 (0.012)	34.6 (0.575)	100.0 (1.663)	100.0 (49.609)

[7日後]	果肉	果皮	果実(果肉+果皮)	葉
表面洗浄画分	—	—	13.5 (0.142)	16.9 (3.920)
含水メタノール抽出画分	1.0 (0.011)	81.1 (0.853)	82.1 (0.863)	78.4 (18.191)
酢酸エチル画分(中性)	—	42.3 (0.445)	42.3 (0.445)	48.2 (11.188)
酢酸エチル画分(酸性)	—	25.9 (0.272)	25.9 (0.272)	24.3 (5.633)
水画分	—	12.9 (0.136)	12.9 (0.136)	5.9 (1.370)
抽出残渣	0.1 (0.001)	4.3 (0.045)	4.4 (0.046)	4.7 (1.099)
合計	1.1 (0.011)	85.5 (0.898)	100.0 (1.051)	100.0 (23.210)

[14日後]	果肉	果皮	果実(果肉+果皮)	葉
表面洗浄画分	—	—	10.8 (0.099)	13.7 (2.448)
含水メタノール抽出画分	1.1 (0.010)	81.7 (0.750)	82.7 (0.760)	79.8 (14.213)
酢酸エチル画分(中性)	—	39.0 (0.358)	39.0 (0.358)	39.5 (7.035)
酢酸エチル画分(酸性)	—	25.6 (0.235)	25.6 (0.235)	31.1 (5.547)
水画分	—	17.1 (0.157)	17.1 (0.157)	9.2 (1.632)
抽出残渣	0.1 (0.001)	6.4 (0.059)	6.5 (0.060)	6.5 (1.157)
合計	1.1 (0.010)	88.1 (0.809)	100.0 (0.918)	100.0 (17.818)

数値は試料中放射能に対する比率(% TRR)を示す。()内の数値は濃度(ppm)を示す。

—: 該当なし

果実の総放射能残留量(TRR)は処理0日後で1.663 ppm、処理7日後で1.051 ppm、処理14

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産化学工業株式会社にある。

日後で 0.918 ppm と経時的に減少した。表面洗浄は処理 0 日後で 64.7% TRR (1.075 ppm)、処理 7 日後で 13.5% TRR (0.142 ppm)、処理 14 日後で 10.8% TRR (0.099 ppm) と経時的に減少し、放射性残留物の果実内部への移行が示唆されたが、果肉への分布はほとんどなく (0.7~1.1% TRR, 0.010~0.012 ppm)、放射性残留物は果皮に留まることが確認された。表面洗浄後の果皮の濃度は各時点で 0.575 ppm (34.6% TRR)、0.898 ppm (85.5% TRR) 及び 0.809 ppm (88.1% TRR) であった。

葉の総放射能残留量 (TRR) は処理 0 日後で 49.609 ppm、処理 7 日後で 23.210 ppm、処理 14 日後で 17.818 ppm と経時的に減少した。表面洗浄は処理 0 日後で 64.9% TRR (32.202 ppm)、処理 7 日後で 16.9% TRR (3.920 ppm)、処理 14 日後で 13.7% TRR (2.448 ppm) と経時的に減少し、放射性残留物の葉内部への移行が示唆された。

2) 代謝

2-1) 代謝物分析

各時点で採取した果実及び葉における代謝物の分析結果を表 2 及び表 3 に示した。

表 2 果実中代謝物分析結果 (原報告書 Table 4 より抜粋)

代謝物 (記号)	0 日後	7 日後	14 日後
PAP (A)	88.0 (1.463)	57.1 (0.600)	46.8 (0.429)
合計	94.6 (1.572)	81.7 (0.858)	75.3 (0.692)

数値は表面洗浄面分と果皮酢酸エステル画分 (中性及び酸性) 中代謝物の合計であり、試料中放射能に対する比率 (% TRR) を示す。() 内の数値は濃度 (ppm) を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3 葉中代謝物分析結果（原報告書 Table 5 より抜粋）

代謝物（記号）	0日後	7日後	14日後
PAP (A)	91.5 (45.394)	72.2 (16.765)	58.2 (10.363)
合計	96.7 (47.971)	89.4 (20.742)	84.3 (15.029)

数値は表面洗浄画分と酢酸エステル画分（中性及び酸性）中代謝物の合計であり、試料中放射能に対する比率（% TRR）を示す。（ ）内の数値は濃度（ppm）を示す。

果実表面洗浄及び果皮酢酸エステル画分中に検出された放射性残留物はいずれの時点においても PAP（記号 A）が主要であった。PAP は処理 0 日後で 88.0% TRR（1.463 ppm）、処理 7 日後で 57.1% TRR（0.600 ppm）、処理 14 日後で 46.8% TRR（0.429 ppm）であった。微量代謝物として

で検出された。 も微量検出された

。また、経時的に複数の未知代謝物の生成が確認された。その中で最も割合の高かったのは であり、処理 14 日後で を占めた。

葉表面洗浄及び酢酸エステル画分中に検出された放射性残留物はいずれの時点においても PAP（記号 A）が主要であった。PAP は処理 0 日後で 91.5% TRR（45.394 ppm）、処理 7 日後で 72.2% TRR（16.765 ppm）、処理 14 日後で 58.2% TRR（10.363 ppm）であった。微量代謝物として

で検出された。 も微量検出された。

また、経時的に複数の未知代謝物の生成が確認された。その中で最も比率の高かったのは

2-2) 果皮水面分の検討

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産化学工業株式会社にある。

処理 7 日後及び 14 日後の果皮メノール抽出画分をあわせ、溶媒留去した。酢酸エチルで抽出（中性下 2 回及び酸性下 2 回）した後の水画分を試料とし、 C_{18} ミカラムによる抽出、 β -グルコサセ処理、ニントリン処理について検討した。

C_{18} ミカラムからの溶出及び溶出画分の TLC 分離結果を表 4 に、 β -グルコサセ処理での酢酸エチル分配及び酢酸エチル画分の TLC 分離結果を表 5 に、ニントリン処理での酢酸エチル分配及び酢酸エチル画分の TLC 分離結果を表 6 に示した。

表 4 果皮水画分の C_{18} ミカラムからの溶出及び溶出画分の TLC による分離（原報告書 Table 6）

素通り画分	9.0
水洗浄画分	44.8
アセトニトリル溶出画分	53.1
合計	106.9

数値は処理放射能に対する%

表 5 果皮水画分の β -グルコサセ処理における酢酸エチル分配及び酢酸エチル画分の TLC による分離（原報告書 Table 7）

	酵素ブランク	酵素処理
酢酸エチル画分	20.3	30.8
水画分	79.7	69.2
合計	100.0	100.0

数値は水画分中放射能に対する%

表 6 果皮水画分のニントリン処理における酢酸エチル分配及び酢酸エチル画分の TLC による分離（原報告書 Table 8）

	試薬ブランク	ニントリン処理
酢酸エチル画分	23.4	33.4
水画分	76.6	66.6
合計	100.0	100.0

数値は水画分中放射能に対する%

C_{18} ミカラムによる溶出の結果から水画分中の代謝物は少なくとも 10 以上に分離され、最も比率の高かった画分の ても水画分中放射能の を占めるにす

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ぎなかった。また、 β -グルコシダーゼ処理により

射能の

らに、ソルトリン処理により水画分中放射能の

が存在することが示唆された。

が検出され、水画分中放
存在することが示唆された。さ

2-3) 未知代謝物の検討

2-4) 推定代謝経路

PAP の温州みかんにおける代謝分解反応として、

PAP の温州みかんにおける推定代謝経路を以下に示した。

図 PAP の温州みかんにおける推定代謝経路（原報告書 Figure 23）

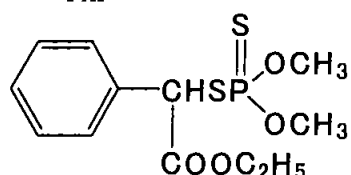
④キャベツ、りんご及びいちごにおける代謝試験

(資料 No. M-2)

試験機関：

報告書作成年：1971年

供試標識化合物： PAP



比放射能；

化学名； *S*- α -ethoxycarbonylbenzyl *O,O*-dimethyl phosphorodithioate

供試植物：キャベツ幼苗 (品種 四季穫甘藍)

りんご (品種 姫りんご)

いちご (品種 紅鶴)

方法： PAP の 0.05% 乳化液をキャベツ幼苗に噴霧し、りんご及びいちご果実には筆で塗布し、処理後キャベツ幼苗は 25℃ 定温器中に、りんご及びいちごは実験室 (20~30℃) に保った。所定期日後にキャベツ幼苗 5 本、果実類は 3 個ずつを取り、分析に供した。試料をクロホルムで洗浄した (表面付着量の分析用) 後、10% 含水アセトンで磨砕抽出した。抽出液は濃縮後、酸性下 (pH2.5) でエーテルにて再抽出した。クロホルム表面洗液及びエーテル抽出液を薄層クロマトグラフィー (以下 TLC) に供し、植物体表面及び内部における PAP の残留量と代謝分解物を調べた。

結 果：1. 植物体表面及び内部における PAP+ の残留量

処理直後の植物への PAP 付着濃度は 8~11ppm であったが、処理 1 日後から 3 日後の間に PAP 及び の合計量は急激に減少し、キャベツ幼苗及びりんごでは処理 8 日後及び 16 日後にそれぞれ処理時の 5.6%及び 6.9%であった。一方、植物体中に侵入した PAP は処理量の 3.3~6.7%であり、キャベツ幼苗において、処理 2 日後及び 8 日後でそれぞれ処理量の 1.4%及び 0.2%、いちご果実で処理 3 日後に 0.4%、りんごでは、処理 16 日後に 2.3%が残留していた。

2. 植物体表面及び内部における PAP の分解代謝

キャベツ、りんご、いちごにおける代謝分解物の比率をそれぞれ表-1、表-2 及び表-3 に示した。代謝物はキャベツ幼苗、りんご及びいちご果実で、それぞれ 11 種、9 種及び 10 種が検出されこのうち 6 種が同定された。植物表面では 3 種植物とも、

が主要代謝物であり、

と考えられた。植物体内では、

が主要代謝物であり、

ついで多かった代謝物は

であった。

図-1 に植物における推定代謝経路を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-1 キャベツにおける代謝分解物の比率

代謝物	記号	表面洗液					抽出液				
		経過日数					経過日数				
		0	1	2	4	8	0	1	2	4	8
PAP	A	97.4	95.2	90.7	85.4	86.0	93.5	65.0	48.9	29.9	10.2
合計		98.4	97.3	97.7	95.9	97.2	95.4	95.3	94.3	94.6	92.2

数値は全回収放射能に対する比率を示す。

表-2 りんごにおける代謝分解物の比率

代謝物	記号	表面洗液						抽出液					
		経過日数						経過日数					
		0	1	2	4	8	16	0	1	2	4	8	12
PAP	A	92.3	85.5	82.2	73.5	59.7	60.5	82.0	82.8	-	78.2	74.3	59.3
合計		96.8	96.4	93.3	96.7	96.2	97.7	94.9	92.1	-	94.6	93.5	95.8

数値は全回収放射能に対する比率を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-3 いちごにおける代謝分解物の比率

代謝物	記号	表面洗液		抽出液	
		経過日数		経過日数	
		0	3	0	3
PAP	A	95.6	86.8	79.3	36.8
合計		95.6	95.7	94.5	97.2

数値は全回収放射能に対する比率を示す。

図-1 植物における推定代謝経路

植物代謝試験のまとめ（資料No. M-9及びM-11）

PAPの適用作物における作物残留分析成分を決定するため、水稻、温州みかん果実及び温州みかん葉の3作物相当での植物代謝試験を実施した。試験方法の概要を表1に示した。

表1. PAP植物代謝試験方法概要

作物	水稻	温州みかん果実	温州みかん葉
資料No.	M-9	M-11	
供試標識体	標識体		
処理剤型及び処理方法	水溶液を土壌処理	水希釈した50%乳剤を塗布処理	
処理濃度	5 ppm (1.5 mg/ポット)	500 ppm	
処理量	750 g ai/ha	2500 g ai/ha	
処理間隔	-	7日間	
処理回数	1回	3回	
最終処理後試料採取日	45日	0、7、14日	
試料分析部位	玄米：抽出液、残渣 籾殻：抽出液、残渣 稲藁：抽出液、残渣	表面洗浄液、抽出液、残渣	

(1) 放射能分布

各作物の収穫時期（最終採取日）における総放射性残留物濃度 (TRR) 及び各画分への分布比率 (%TRR) を表2に示した。

表2. 可食部及び茎葉部における放射能分布

水稻玄米		水稻稲藁		温州みかん果実		温州みかん葉	
処理45日後				最終処理14日後			
TRR = 1.43 ppm		TRR = 1.39 ppm		TRR = 0.918 ppm		TRR = 17.818 ppm	
分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR	分画	% TRR
洗浄	-	洗浄	-	洗浄	10.8	洗浄	13.7
抽出	4.2	抽出	51.0	抽出	82.7	抽出	79.8
残渣	95.8	残渣	49.0	残渣	6.5	残渣	6.5
合計	100.0	合計	100.0	合計	100.0	合計	100.0

田面水処理した玄米中の放射能は、処理放射能に対して約1%であり、そのうち96%が抽出残渣から検出された。玄米中放射能の約60%はデンプン画分であったことから、放射能の大部分は土壌中で生成した二酸化炭素の炭酸同化によるものと推測された。一方、稲藁中の放射能は処理放射能に対して約3%であり、そのうち抽出画分に51% TRR、残渣画分に49% TRR検出された。温州み

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産化学工業株式会社にある。

かんの果実と葉の放射能分布は類似しており、表面洗液中に11-14%、抽出画分に80-83%、残渣画分に7%検出された。

(2) 可食部及び茎葉における代謝物

水稻玄米及び稲藁、温州みかん果実及び葉の収穫時における各代謝物の比率(%TRR)を表3に示した。

表3. 果実あるいは茎葉における代謝物の比率

代謝物 (記号)	水稻玄米	水稻稲藁	温州みかん果実	温州みかん葉
	処理45日後		最終処理14日後	
	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR
PAP (A)	ND	ND	46.8	58.2

玄米中の代謝物は0.01 mg/kg未満の未知代謝物であり、検出された。この傾向は稲藁にもみられ、参照物質と一致する代謝物は検出されなかった。一方、温州みかん果実及び葉中の残留成分はPAP(記号A)が主要であり、47-58% TRR検出された。10% TRRを超える代謝物は検出されず、3% TRR未満で検出された。

水稻及び温州みかんでの代謝様式は処理方法により異なることが確認された。直接田面水に処理された場合、土壌を介しての吸収となるため、吸収率は処理放射能に対して数%と非常に低く、残留レベルも低くなることが示唆された。一方、直接植物体に処理された場合、植物間の代謝様式に大きな差はないと考えられ、主要残留成分はPAP(記号A)のみであることが示唆された。

3. 土壌中運命に関する試験

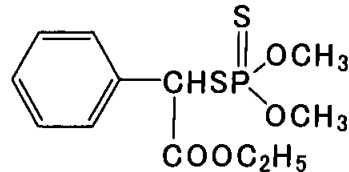
好氣的畑及び湛水土壌中運命試験

(資料 No. M-5)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物: PAP



比放射能:

放射化学的純度: %

化学名: S-α-ethoxycarbonylbenzyl 0,0-dimethyl phosphorodithioate

供試土壌: 以下の2種類の土壌を用いた。

採取地	土性	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	OC (%)	C. E. C. (meq/100g)	pH (H ₂ O)	MWHC (%)
群馬	砂壤土	75.2	19.7	5.1	1.8	16.5	5.6	80.8
千葉	壤土	59.2	37.6	3.2	5.0	37.1	6.0	131.3

2mm 目のふるいを通して、使用まで冷暗所 (5℃) に保存した。

方法: 各土壌 20g (乾土換算) を 100ml のビーカーに入れ、畑条件 (水分含量を最大容水量の 55~60% に調整) 及び湛水条件 (蒸留水を湛水深 1cm となるように添加) とし、7 日間予備培養後、PAP を 1ppm (20 μg/20g 乾土重) の濃度で処理した。ビーカーをアルミホイルで蓋をし、25±1℃ の暗所で培養した。揮発性分解物の捕集にはフラスコと 0.5N 水酸化ナトリウム水溶液を用いた。また、畑及び湛水条件の土壌をオートクレーブ滅菌して (120℃、20 分間×3)、PAP を処理した滅菌条件の試験も行った。

PAP 処理 60 日後まで経時的に土壌を採取し、80%アセトニトリル及びアセトニトリル/3% 磷酸 (4/1) で抽出した。抽出液はアセトニトリル留去後、酢酸エチル/水分配を行った。酢酸エチル画分は TLC にて分析した。土壌抽出残渣は燃焼法によって定量した。

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産化学工業株式会社にある。

結果：畑条件及び湛水条件における結果をそれぞれ表-1及び表-2に示した。

PAPは畑及び湛水のいずれの条件においても速やかに分解し、半減期は1日以内であった。また、群馬土壌と千葉土壌でも同様に分解した。主代謝物として
 が検出され、その最高比率は畑条件で %、湛水条件で %であった。

CO₂の生成が顕著であり処理60日後までに畑条件で57%、湛水条件で36~45%に達した。

表-1 畑条件における分解 (原報告書 Table 4 及び 5)

(処理放射能に対する%)

画分	群馬土壌							千葉土壌						
	経過日数							経過日数						
	0	1	3	7	15	30	60	0	1	3	7	15	30	60
有機画分	98.7	52.8	23.9	13.2	8.8	5.9	4.4	100.6	46.5	18.7	10.7	7.1	5.5	3.5
A	96.9	40.9	17.9	9.7	6.2	4.0	2.9	99.1	26.4	12.0	7.0	4.6	3.7	2.3
水溶性画分	0.2	25.1	5.1	3.5	2.8	1.9	1.7	0.1	8.8	4.6	2.0	1.6	1.3	1.1
抽出残渣	0.1	10.9	35.0	35.5	32.9	28.7	25.0	0.1	23.8	28.5	29.1	30.8	31.2	26.4
CO ₂	-	-	31.1	41.7	47.6	52.6	57.3	-	-	33.7	42.7	48.4	52.7	56.7
合計	99.0	88.8	95.2	94.0	92.2	89.2	88.5	100.8	79.1	85.5	84.5	87.9	90.7	87.7

-: 測定せず。

表-2 湛水条件における分解 (原報告書 Table 6 及び 7)

(処理放射能に対する%)

画 分	群馬土壌							千葉土壌						
	経過日数							経過日数						
	0	1	3	7	15	30	60	0	1	3	7	15	30	60
有機画分	92.6	67.7	54.7	43.4	24.4	10.6	4.9	93.0	66.5	50.7	41.1	30.0	19.3	4.6
A	86.0	25.5	6.7	2.2	1.1	0.7	0.4	83.1	19.9	6.9	3.4	2.2	1.4	1.1
水溶性画分	0.9	21.4	28.3	10.9	8.4	4.9	2.5	0.7	18.8	26.3	11.8	5.0	4.5	1.3
抽出残渣	<0.1	1.1	6.3	20.3	31.6	37.5	34.4	<0.1	4.0	8.3	17.9	27.8	33.3	32.7
CO ₂	-	-	3.0	9.6	19.4	33.4	45.1	-	-	2.8	8.3	14.6	24.7	36.4
合 計	93.5	90.2	92.3	84.2	83.8	86.4	86.9	93.7	89.3	88.1	79.1	77.4	81.8	75.0

-: 測定せず。

滅菌条件における結果を表-3 に示した。

滅菌条件では畑及び湛水のいずれの条件でも PAP の分解が著しく抑えられ(半減期 60 日以上)、各代謝物の生成は微量であった。

以上の結果より PAP は畑、湛水のいずれの条件においても半減期 1 日以内で速やかに分解し、それには土壌微生物が大きく関与していることが明らかとなった。

土壌における推定分解経路を図-1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表-3 滅菌条件における分解（原報告書 Table 8、9 及び 10） (処理放射能に対する%)

画 分	群 馬 土 壤						千 葉 土 壤		
	滅菌畑条件			滅菌湛水条件			滅菌畑条件		
	経過日数			経過日数			経過日数		
	0	7	60	0	7	60	0	7	60
有機画分	90.8	95.4	81.9	97.2	95.9	88.8	90.2	93.3	75.8
A	89.6	93.5	75.4	95.6	93.8	78.5	89.2	89.9	60.3
水溶性画分	0.1	0.4	2.0	0.1	0.9	3.1	0.1	0.6	2.3
抽出残渣	0.2	0.3	7.6	<0.1	0.3	4.8	0.2	0.9	15.8
回収率	91.1	96.1	91.5	97.3	97.1	96.7	90.5	94.8	93.9

図-1 土壌中における PAP の推定分解経路

4. 水中運命に関する試験

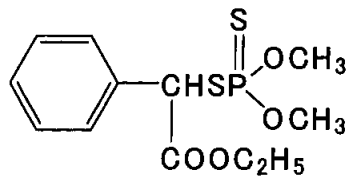
①加水分解運命試験

(資料 No. M-7)

試験機関:

報告書作成年: 1991年

供試標識化合物: PAP



比放射能;

放射化学的純度; %

化学名; *S*- α -ethoxycarbonylbenzyl 0,0-dimethyl phosphorodithioate

供試水溶液: フリットン-ピソソ緩衝液 (pH5, 7, 9)

方法: pH5, 7 及び 9 の滅菌緩衝液 25ml 中に PAP (500ppm アセトリル溶液) を 50 μ l (溶液中の溶媒比率 0.2%, PAP 濃度は 1.0ppm) に添加し、25 $^{\circ}$ C の暗所に静置した。処理後、0, 1, 3, 7, 14 及び 30 日に試料を採取し、酢酸エチルで抽出した。TLC コマツグラフイーにより酢酸エチル中分解物の同定、定量を行ない、消失曲線の回帰式より半減期を求めた。

結果: 推定半減期を表-1 に、分解の推移の結果を表-2 に示した。また、分解経路を図-1 に示した。

滅菌緩衝液中における PAP の消失曲線より半減期は pH5 で約 105 日、pH7 で約 24 日、pH9 では 1 日以内であり、弱酸性下では安定であった。

主要分解物は、

が検出された。特にアルカリにおいては の生成が速やかであり、1 日後で処理量の 51%、7 日後で 75% に達したが以後緩やかに減少した。

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産化学工業株式会社にある。

表-1 推定半減期

pH	pH5	pH7	pH9
試験温度 25℃	約 105 日	約 24 日	1 日以内

表-2 滅菌緩衝液中における分解 (原報告書 Table 4、5 及び 6)

(処理放射能に対する比率)

試験条件	化合物	A						合計
	経過日数							
pH5	0	96.3						102.1
	1	95.6						100.9
	3	92.9						100.4
	7	88.2						99.7
	14	86.5						101.1
	30	78.5						100.8
pH7	0	99.1						101.0
	1	96.4						100.7
	3	91.2						100.7
	7	78.6						98.1
	14	66.7						99.4
	30	40.9						97.7
pH9	0	95.3						96.9
	1	40.3						100.1
	3	5.4						95.4
	7	1.4						97.6
	14	0.7						95.3
	30	0.6						97.6

図-1 推定分解経路

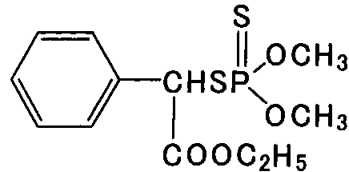
②水中光分解運命試験

(資料 No. M-8)

試験機関：

報告書作成年：1991年

供試標識化合物： PAP



比放射能；

放射化学的純度； %

化学名；S- α -ethoxycarbonylbenzyl 0,0-dimethyl phosphorodithioate

供試水：(1)滅菌蒸留水

(2)非滅菌自然水(河川水；埼玉県白岡町、元荒川より採水、pH6.5)

光源：人工光(ブラックライトブルー、20W、松下電器製)

光量：365nmで2.70~4.05W/m²(UVR-365型、東京光学機械製)

254nmで0.061~0.090W/m²(UVR-254型、東京光学機械製)

方法：2葉検内955号暫定実施指針に準拠

50ml容の石英試験管を用いて、滅菌蒸留水及び非滅菌自然水25ml中にPAP(500ppmアセトニル溶液)を50 μ l(溶液中の溶媒比率0.2%、PAP濃度は1.0ppm)添加し、人工光(BLB)による照射を行った。試験水の温度は27~29℃であった。照射後、0、3、7、14及び30日に試料を採取し、酢酸エチルで抽出した。TLCコマトグラフにより酢酸エチル中分解物の同定、定量を行ない、消失曲線の回帰式より半減期を求めた。また、コントロール区として暗所による試験を実施した。一方、揮発性物質の検討は0.5規定水酸化ナトリウムを封入した枝付きパイレックス試験管を用いて、非滅菌自然水の30日照射により行った。

結果：推定半減期を表-1に、分解の推移の結果を表-2に示した。また、分解経路を図-1に示した。

滅菌蒸留水中では、PAP(記号A)は徐々に分解し、30日後における残存率は68%であり、消失曲線から求めた半減期は約60日であった。主要分解物は

であった。暗所区におけるPAPの残存率は30日後で60%であり、半減期は約43日と推定された。以上のことからPAPの分解は加水分

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産化学工業株式会社にある。

解により生じていることを示唆しており、光に対しては安定であることが分かった。一方、自然水中での PAP の分解は蒸留水中に比べて速やかであり、半減期は 7 日以内であった。また、暗所区においても同様の結果であったことから、自然水中の微生物等による影響と思われた。主要分解物は であつた。

表-1 推定半減期

供試水	光照射区	暗所区
滅菌蒸留水	約 60 日	約 43 日
自然水	7 日以内	7 日以内

表-2 水中光分解 (原報告書 Table 3 及び 4)

(処理放射能に対する比率)

条 件	化合物 経過 日数	A							合 計
蒸留水 (滅菌)	照射区	0	97.3						98.8
		3	91.8						96.6
		7	90.8						99.4
		14	84.8						99.6
		30	67.9						96.2
	暗所区	0	97.3						98.8
		3	92.8						97.6
		7	89.7						99.5
		14	80.9						99.8
		30	59.8						96.5
自然水 (非滅菌)	照射区	0	100.1						101.1
		3	75.3						95.5
		7	38.6						80.6
		14	6.0						43.4
		30	0.3						24.3*
	暗所区	0	100.1						101.1
		3	82.3						97.2
		7	27.8						96.1
		14	6.0						90.9
		30	0.5						71.1

* : アルカリラップより二酸化炭素が 30.4%検出された。

図-1 推定分解経路

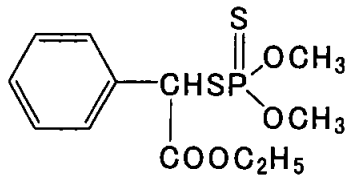
5. 土壌吸着性試験

(資料 No. M-6)

試験機関：

報告書作成年：1990年

供試化合物：PAP 純品



純度： %

化学名；S- α -ethoxycarbonylbenzyl 0,0-dimethyl phosphorodithioate

供試土壌：以下の4種類の土壌を用いた。

採取場所	石川農試	日植防研究所	愛知農試	和歌山農試
土壌名 (OECD)	石川 (3*)	茨城 (2*)	愛知 (3*)	和歌山 (2*)
土壌群名	細粒、グライ土	褐色火山灰土	灰色台地土	(不明)
土性	軽埴土	シル質埴壤土	砂質埴壤土	軽埴土
砂 (%)	53.1	26.2	68.0	41.7
シル (%)	19.6	50.9	14.5	29.4
粘土 (%)	27.3	22.9	17.5	28.9
有機炭素含有率 (%)	1.02	3.61	0.76	1.75
pH (H ₂ O)	7.1	7.7	7.1	6.0
陽イオン交換容量 (meq/100g)	20.3	21.4	7.9	11.0
リン酸吸収係数	720	2,000	290	410
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト、カオリン鉱物	アロフェン、パーミキュライト	カオリン鉱物、イライト	カオリン鉱物、パーミキュライト

申請者注) *の OECD 土壌タイプは土性及び有機炭素含有率を基に申請者が追記した。

方法：

1. 試験溶液の調製

0.01M 塩化カルシウム溶液を用いて、PAP の 4.82、0.995、0.199 及び 0.0398 $\mu\text{g/ml}$ の溶液を調製した。

2. 吸着平衡化試験及び物質収支

あらかじめ 50ml の共栓付遠沈管に各土壌 5g を秤りとり、純水 5ml を加えて密栓し室温暗所下で 24 時間放置し平衡化後、0.995 $\mu\text{g/ml}$ の 0.01M 塩化カルシウム溶液 20ml を加えて密栓し、25 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ の恒温槽で攪拌した。1、2 及び 4 時間後 (日植防研究所土壌のみ 8 時間まで実施) に遠心分離により水相を分取した。それぞれの水相を分析し、変化率を基に吸着平衡状態を確認した。吸着平衡後の水相及び土壌中の被験物質質量

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産化学工業株式会社にある。

を測定し物質収支を算出した。

3. 吸着等温試験

50ml の共栓遠沈管に土壌 5g を秤りとり、純水 5ml を加え密栓をし室温で 24 時間放置し平衡化した。各土壌に 4 濃度の試験溶液をそれぞれ 20ml 加え密栓をして 25±1℃暗所下で攪拌し吸着平衡化した。終了後、水相中の PAP を分析した。水相濃度と水分量から水相に存在する物質量を算出し添加量からこれを減じて、土壌吸着量を算出した。水相濃度と土壌中濃度を用いてフイントリッ式から吸着平衡定数 K と吸着指数 $1/n$ を求めた。各土壌における吸着平衡定数 K を有機炭素含有率 0C% で割って有機炭素吸着係数 K_{oc} を求めた。

結果: 吸着平衡化試験の結果及び物質収支を表-1 に、吸着等温試験の結果を表-2 に示した。吸着平衡化時間は各土壌によって異なり、2-8 時間であった。吸着平衡化後の物質収支は 79.5% 以上であった。PAP の土壌への吸着率は 56-72% であり、吸着平衡定数 K は 13.1-33.2、有機炭素吸着係数は 770-1961 であった。

表-1 吸着平衡化試験結果及び物質収支

土壌名	土性	振盪時間 (h)	水相の濃度 (µg/ml)			変化率* (%)	平衡化時間 (h)	物質収支 (%)
			実測値		平均			
石川	軽埴土	1	0.162	0.150	0.156	-	2	87.5
		2	0.151	0.146	0.149	-5		
		4	0.102	0.103	0.103	-31		
茨城	沙質埴壤土	1	0.146	0.141	0.144	-	8	79.5
		2	0.116	0.111	0.114	-21		
		4	0.093	0.093	0.093	-18		
		8	0.088	0.086	0.087	-6		
愛知	砂質埴壤土	1	0.237	0.241	0.239	-	2	81.0
		2	0.217	0.223	0.220	-8		
		4	0.200	0.207	0.204	-7		
和歌山	軽埴土	1	0.122	0.128	0.125	-	4	82.5
		2	0.101	0.104	0.103	-18		
		4	0.095	0.102	0.099	-4		

*: 変化率 = [(n 回時の濃度) - (n-1 回時の濃度)] / (n-1 回時の濃度) × 100

表-2 吸着等温試験結果

土壌名	吸着指数 $1/n$	吸着平衡定数 K	相関係数 r	有機炭素含有量 0C%	有機炭素吸着係数 K_{oc} ¹⁾	土壌吸着率 %
石川	0.859	20.00	0.99988	1.02	1961	72
茨城	0.885	27.80	0.99590	3.61	770	68
愛知	0.913	13.11	0.99867	0.76	1726	56
和歌山	0.862	33.16	0.99915	1.75	1895	72

¹⁾: $K_{oc} = K \times 100 / 0C$

6. 生物濃縮性試験

資料 No. 17

試験機関：
報告書作成年：1985年

被験物質：PAP 原体（純度 %）

供試生物：*コイ* (*Cyprinus carpio*)

一群各 20 匹，体長：平均 9.1 cm，体重：平均 21.6 g
流水温度 25℃ の水槽で 14 日間馴化した。

方法：環保業第 5 号、薬発第 615 号及び 49 基局第 392 号に準拠

試験水供給方法 連続流水式

試験水槽 100L 容量製水槽

試験水量 原液 4 mL/分及び試験用水 800 mL/分の割合で 1158L/日を試験水槽に供した。

供試開始時 20 匹/試験区（暴露開始時）

暴露期間 6 週間

試験濃度 第 1 試験区 2.5 µg/L、第 2 試験区 0.25 µg/L

溶存酸素濃度 第 1 試験区 7.0-7.6 mg/L、第 2 試験区 6.7-7.5 mg/L

試験水温 25±2℃

原液調製法 被験物質及び 20 倍量の Tween-80 を脱塩水に入れ、100 mg/L の分散液を調製した。

分析回数 試験水の分析は毎週 2 回、供試魚分析は 2、3、4、6 週の計 4 回実施した。

結果：

(1) 試験水中の被験物質濃度 (µg/L)

試験区 (µg/L)	取込期間 (週)			
	2	3	4	6
2.5	1.26	1.40	1.49	1.54
0.25	0.155	0.169	0.178	0.188

試験水中の被験物質濃度は、2.5 µg/L 試験区で 1.26-1.54 µg/L、0.25 µg/L 試験区で 0.155-0.188 µg/L であった。両試験区とも設定値の 5-6 割程度となった原因は主に供試魚（供試魚及び排泄物への吸着）であることが推測された。

(2) 濃縮係数

試験区 (µg/L)	取込期間 (週)			
	2	3	4	6
2.5	27, 23 (25)	17, 7.9 (12)	12, 8.3 (10)	3.7, 29 (16)
0.25	16, 29 (23)	9.7, 34 (22)	10, 9.7 (9.9)	7.1, 16 (12)

濃縮係数は、2.5 µg/L 試験区で 3.7-29、0.25 µg/L 試験区で 7.1-34 であった。

申請者注) 各時点における濃縮係数の平均値を () 内に示した。

各時点における平均濃縮係数は変動が大きく、平衡状態を確認することができなかった。各時点における平均濃縮係数を平均すると、2.5 µg/L 試験区で 16、0.25 µg/L 試験区で 17 であった。

(3) 観察 供試魚に異常は認められなかった。

(4) 脂質含量 平均 4.8%

代謝分解のとりまとめ

PAP の動物、植物、土壌及び水中における代謝分解の要約、代謝物の概要及び代謝経路図は下記の通りである。

1. 動物代謝

動物における代謝試験は、 $\text{ }^{14}\text{C}$ 標識体の PAP を用い、ラットについて実施した。ラットに低用量 (1mg/kg) で一回経口投与した場合、投与後 24 時間以内に尿糞中に投与量の 93% が排泄された。同時間での尿中排泄率が 76%であったことから、PAP は投与後速やかに吸収された後、主に腎を經由してほぼ完全に排泄されることが明らかとなった。呼気中への排泄は認められなかった。血中濃度は投与後 2 時間に最高濃度 0.522 $\mu\text{g/ml}$ (PAP 換算) に達した後、分布相で 4-6 時間の半減期で消失した。臓器及び組織からの消失も速やかで、投与 72 時間後の体内残存率は検出限界 (0.6%) 以下であった。高用量 (30mg/kg) 投与の場合も、投与後 24 時間以内に 85% が尿糞中に排泄されるなど、低用量投与の場合と類似していた。ラットにおける主な代謝反応は

であった。

2. 植物代謝

水稻における代謝試験は、 $\text{ }^{14}\text{C}$ 標識体の PAP を用い、田面水処理、水耕液処理及び茎葉処理にて実施された。田面水に処理された PAP のうち、約 50% の放射能は土壌中に残存し、約 45% は二酸化炭素あるいは揮散性化合物となって消失した。水稻への取り込みは約 5% 程度であった。また、水稻へ取り込まれた放射能のうち約 20% は玄米中に残留していたが、そのうちの 60% はデンプン画分に存在することから、土壌から生成した二酸化炭素を水稻が取り込み (同化)、デンプンとして玄米中に貯蔵されることが示唆された。以上のことから、水稻の土壌からの PAP 及び分解代謝物の吸収性は、低いことが示唆された。

一方、茎葉処理された PAP の放射能残留は処理 5 日後で約 10% であり、揮散による減衰が推測された。また、処理された放射能は処理部位からあまり移行することはなく、玄米への移行性も低いことが示唆された。

温州みかんにおける代謝試験は、 $\text{ }^{14}\text{C}$ 標識体 PAP の乳剤を用い、果実及び葉全面への塗布処理にて実施された (7 日間隔 3 回処理)。処理された放射エネルギーは果実及び葉ともに経時的に

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産化学工業株式会社にある。

減少した。また、表面洗浄画分の放射能比率の減少に伴い抽出画分の放射能比率が増加したことから果皮及び葉内部への移行性が確認された。果肉への移行性はほとんどなかった。果実及び葉中の主要残留物は PAP (記号 A) のみであり、最終処理 14 日後でそれぞれ 47% TRR 及び 58% TRR であった。2% TRR 以下で

が検出された。

3. 環境化学

環境中での運命試験は 標識体の PAP を用い、土壤中代謝分解、加水分解及び水中光分解について実施した。また、土壤吸着性については非標識 PAP を用いて実施した。

土壤中代謝分解は群馬砂壤土及び千葉壤土の 2 種土壤を用いて、好氣的畑条件及び湛水条件下、1ppm の処理濃度で行った。

PAP は畑及び湛水のいずれの条件においても、非常に速やかに分解した。畑及び湛水条件における処理 1 日後での処理量に対する PAP の残存率はそれぞれ 26~41% 及び 20~26% であり、土壤中半減期は 1 日以内と考えられた。分解物として CO₂ の生成が顕著であり、畑条件 7 日後で既に処理量の 42~43%、60 日後で 57% に達した。湛水条件においても 60 日後で 36~45% が CO₂ となった。抽出残渣の比率は処理 7~30 日後で最高となり (約 30~40%)、60 日後には減少する傾向にあった。滅菌条件下では半減期が 60 日以上であったことから、土壤微生物による分解が示唆された。土壤における主代謝反応は であつた。

PAP の pH5、7 及び 9 の滅菌緩衝液中における 1ppm 濃度での加水分解を調べた。PAP の半減期は pH5 で約 105 日、pH7 で約 24 日、pH9 では 1 日以内であり、弱酸性下では安定であった。主要分解物は であり、pH7 では処理 30 日後に処理量の % まで増加した。

PAP の人工光 (BLB ランプ) による水中光分解を滅菌蒸留水及び非滅菌自然水 (河川水、pH6.5) を用いて、処理濃度 1ppm で行った。滅菌蒸留水における PAP の半減期は、光照射区で 60 日、暗所対照区で 43 日であった。また、自然水における PAP の半減期は、照射区及び対照区の何れにおいても 7 日以内であった。滅菌蒸留水に比べて自然水での分解に水中微生物によると考えられる影響が見られたが、滅菌蒸留水及び自然水の何れにおいても照射区と対照区で殆ど差が認められなかったことから、PAP の光分解性は小さいと考えられた。

PAP の土壤吸着性を軽埴土 (2 種)、シル質埴壤土及び砂質埴壤土の 4 種土壤を用いて調べた。

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産化学工業株式会社にある。

吸着平衡定数 K は 13.1~33.2、有機炭素吸着係数 K_{oc}' は 770~1961 であった。

コイにおける生物濃縮係数は、16-17 であり、濃縮性及び蓄積性は低いことが示唆された。

PAPの代謝分解経路図（同定された代謝物に基づく）

代謝分解の概要 (1) 動物、植物、土壌等代謝分解物比較

動物		植物		土壌		加水分解		水中分解		光分解		合計
ラット	mg/kg	ラット	mg/kg	ラット	mg/kg	ラット	mg/kg	ラット	mg/kg	ラット	mg/kg	
	糞	0~24時間	5.4									10.8
	尿	0~24時間	ND									75.5
	糞	0~24時間	15.5									28.4
	尿	0~24時間	ND									58.0
	水耕液	24時間浸漬、移植7日後	0.1									100.0
	根	根	1.1									100.0
	果実	%TRR	46.8									100.0
	最終処理	ppm	0.43									0.92
	みかん	%TRR	58.2									100.0
	葉	ppm	10.36									17.82
	畑地	7日後	9.7									94.0
	灌水	7日後	2.2									84.2
	pH 5	30日後	78.5									101
	pH 7	30日後	40.9									97.7
	pH 9	30日後	0.6									97.6
	照射	30日後	67.9									96.2
	暗所	30日後	59.8									96.5
	照射	30日後	0.3									54.7
	非滅菌自然水	暗所	0.5									71.1

ラット、土壌、加水分解及び水中光分解の数値は投与量に対する比率 (%) であり、水稻は試料中放射能に対する比率 (%) である。

ND: 検出せず, TR: 痕跡あり, 0.00: <0.005

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産化学工業株式会社にある。

代謝分解の概要(2) 動物及び植物代謝

動物	代謝分解物		A																合計									
	剤名	1mg/kg 30mg/kg		0~24時間 0~24時間	糞 尿	糞 尿	0~24時間 0~24時間	0~24時間 0~24時間	糞 尿	糞 尿	0~24時間 0~24時間	0~24時間 0~24時間	糞 尿	糞 尿	0~24時間 0~24時間	0~24時間 0~24時間	糞 尿	糞 尿		0~24時間 0~24時間	0~24時間 0~24時間	糞 尿	糞 尿					
動物	♂	水稲	移植0日後	茎部	14.2																		100					
			移植1日後	茎部	28.8																				100			
		水稲	移植3日後	茎部	5.2																				100			
			移植7日後	茎部	0.5																				100			
		水稲	移植48時間後	茎部	1.7																				100			
			移植48時間後	茎部	0.1																				100			
		水稲	浸漬	茎部	1.1																				100			
			浸漬	茎部	1.1																				100			
		植物	温州みかん	果実	0日後	%TRR	88.0																			35.4		
					7日後	ppm	1.46																				21.3	
				果実	14日後	%TRR	46.8																					100.0
					14日後	ppm	0.43																					0.92
葉	0日後			%TRR																								
	7日後			ppm																								
葉	14日後			%TRR	58.2																					100.0		
	14日後			ppm	10.36																					17.82		
キハツ	8日後			表面洗液	抽出液	86.0																				97.2		
	16日後			表面洗液	抽出液	10.2																				92.2		
リコ	8日後			表面洗液	抽出液	60.5																				97.7		
	16日後			表面洗液	抽出液	59.3																				95.8		
イコ	8日後	表面洗液	抽出液	86.8																				95.7				
	3日後	表面洗液	抽出液	36.8																				97.2				

カ、及びキハツ、リコ、イコ、イコ代謝の数値は処理量に対する比率(%)、水稲の数値は試料中放射能に対する比率(%)である。

ND : 検出せず、TR : 痕跡あり、0.00 < 0.005

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産化学工業株式会社にある。

代謝分解の概要 (3) 土壌代謝

代謝分解物		A													合計			
非滅菌	群馬土壤 (砂壤土)	0日後	96.9															99.0
		1日後	40.9															88.8
		7日後	9.7															94.0
		30日後	4.0															89.2
		60日後	2.9															88.5
		0日後	99.1															101
	千葉土壤 (壤土)	1日後	26.4															79.1
		7日後	7.0															84.5
		30日後	3.7															90.7
		60日後	2.3															87.7
		0日後	86.0															93.5
		1日後	25.5															90.2
滅菌	群馬土壤	7日後	2.2														84.2	
		30日後	0.7														86.4	
		60日後	0.4															86.9
		0日後	83.1															93.7
		1日後	19.9															89.3
		7日後	3.4															79.1
	千葉土壤	30日後	1.4															81.8
		60日後	1.1															75.0
		0日後	89.6															91.1
		7日後	93.5															96.1
		60日後	75.4															91.5
		0日後	95.6															97.3
滅菌	群馬土壤	7日後	93.8														97.1	
		60日後	78.5														96.7	
		0日後	89.2														90.5	
	千葉土壤	7日後	89.9														94.8	
		60日後	60.3														93.9	
		0日後																

数値は処理量に対する比率(%)である。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

代謝分解の概要 (4) 加水分解及び水中光分解

加水分解		水中光分解		A		合計																											
加水分解	代謝分解物	照射区	暗所区	照射区	暗所区	0日後	3日後	7日後	14日後	30日後	0日後	3日後	7日後	14日後	30日後	0日後	3日後	7日後	14日後	30日後	0日後	3日後	7日後	14日後	30日後								
加水分解	滅菌緩衝液	pH 5				96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6												
						pH 7				96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6								
										pH 9				96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6				
		照射区												96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6				
						暗所区								96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6				
										96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6								
	96.3	92.9	88.2	86.5	78.5					99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6													
	水中光分解	滅菌蒸留水	照射区				96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6											
							暗所区				96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6							
											96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6							
			96.3	92.9	88.2	86.5					78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6											
			非滅菌自然水	照射区					96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6									
暗所区												96.3	92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6						
		96.3										92.9	88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6							
		96.3		92.9	88.2	86.5	78.5	99.1				91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6												
96.3		92.9		88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6																
96.3		92.9		88.2	86.5	78.5	99.1	91.2	78.6	66.7	40.9	95.3	40.3	5.4	1.4	0.7	0.6																

数値は処理量に対する比率(%)である。

