

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2) マウスを用いた経口投与による慢性毒性試験

(資料 No.T8)

試験機関：(株)日本実験医学研究所
報告書作成年：1975年

検体の純度：

試験動物：ICR系マウス（体重：雄10～12g、雌：9～11g）、1群雌雄各45匹、開始時4週齢
投与後6及び12ヶ月時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間：23ヶ月（1972年7月～1974年6月）

投与方法：検体を飲料水中に溶解し5、25及び125ppmの濃度になるように毎日調製して、給水瓶
で23ヶ月にわたり自由摂取させた。対照群には水道水を与えた。

用量設定根拠：

群設定と動物数を下表に示す。

投与群 (ppm)	使用動物数		中間検査動物数				最終検査動物数	
	合計		6ヶ月後解剖		12ヶ月後解剖		24ヶ月後解剖	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	45	45	10	10	10	10	10	10
5	45	45	10	10	10	10	10	10
25	45	45	10	10	10	10	10	10
125	45	45	10	10	10	10	10	10

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

腹腔内の脂肪の沈着、自発運動の低下の症状が対照群を含む全群にみられた。また、突発的に旋回運動が5及び125ppm投与群雄に認められた。

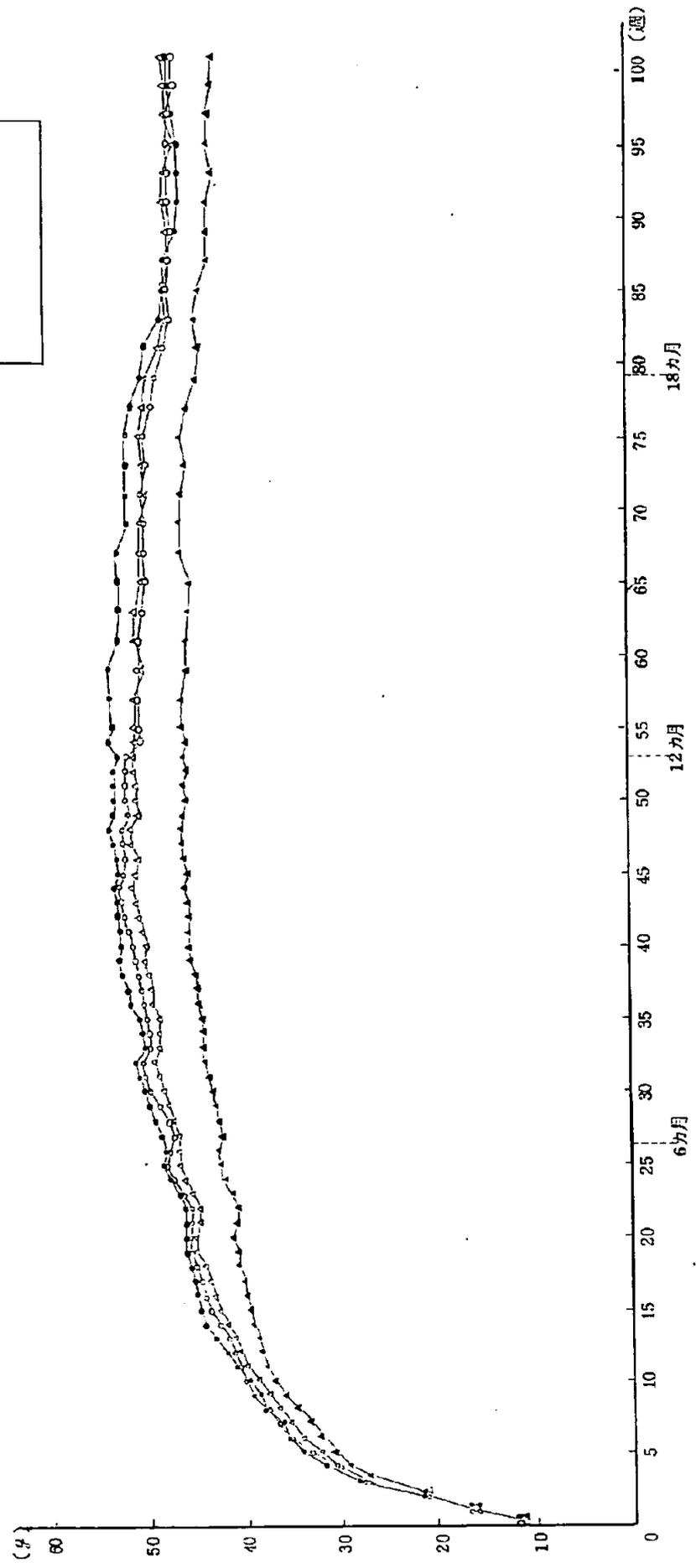
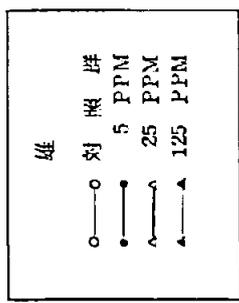
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	5	25	125
死亡率 (%)	雄	18	20	18	20
	雌	20	20	18	18

体重変化；投与開始から55週間は週1回、その後は2週間に1回、全ての生存動物の体重を測定した。

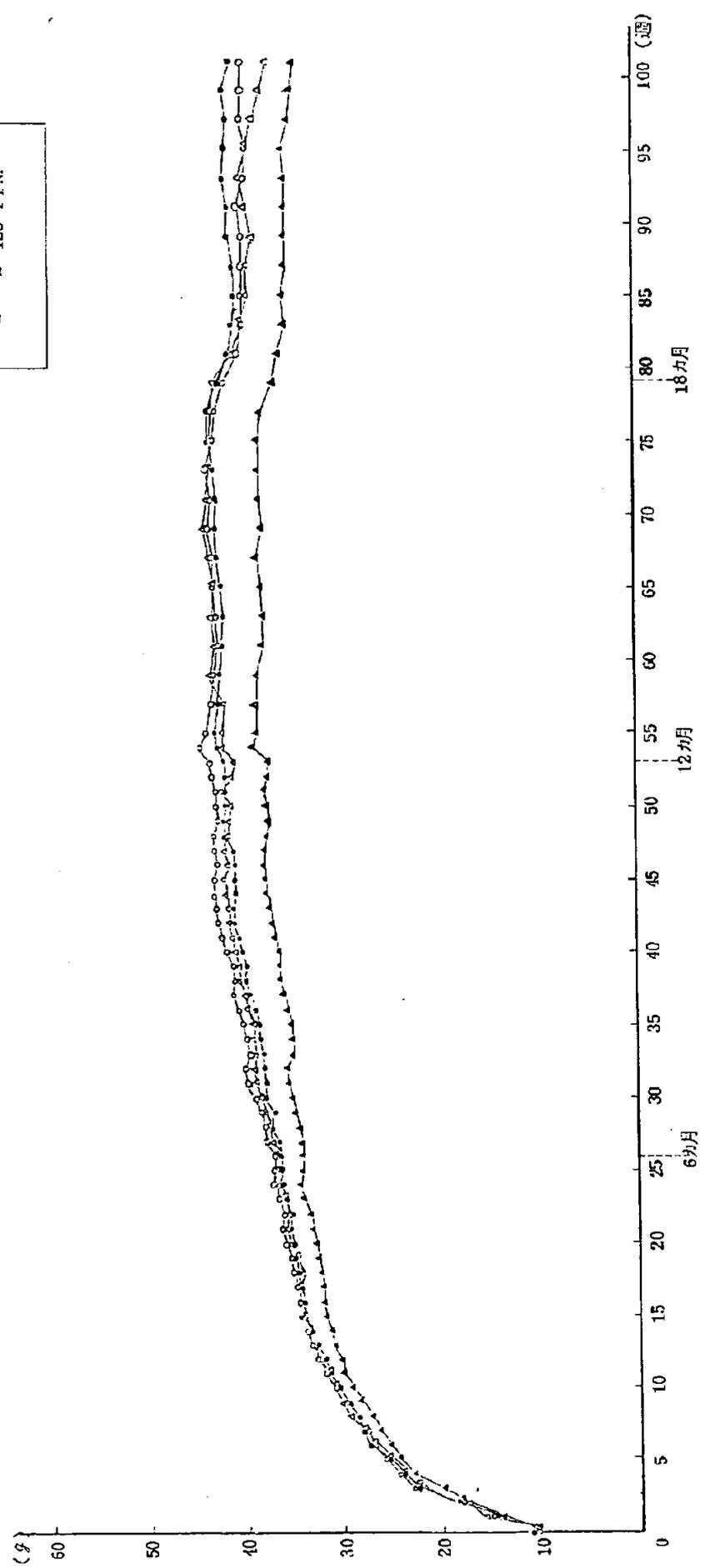
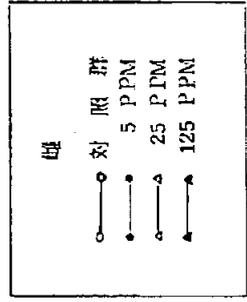
本資料に記載された報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマ株式会社にあり。

雄マウスの体重変化 (101 週間投与)



本資料に記載された[○]報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマ[○]ウ株式会社にある。

雌マウスの体重変化 (101 週間投与)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

雄においては、5 及び 25ppm 投与群で対照群と同様の推移であったが、125ppm 投与群では、5 週目より有意な体重増加抑制 ($p < 0.001$ student の t 検定) が認められ、この傾向は概ね投与終了時まで継続した。

雌においては、5 及び 25ppm 投与群で対照群と同様の推移であったが、125ppm 投与群では、3 週目より有意な体重増加抑制 ($p < 0.001$ student の t 検定) が認められ、この傾向は概ね投与終了時まで継続した。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率は、26、53 および 101 週に算出した。

摂餌量は雄において 5 ppm 投与群で 65 週目、125ppm 投与群で 80 週目より増加傾向が、雌では 25 ppm 以上投与群の 80 週以降に低下傾向が認められた。

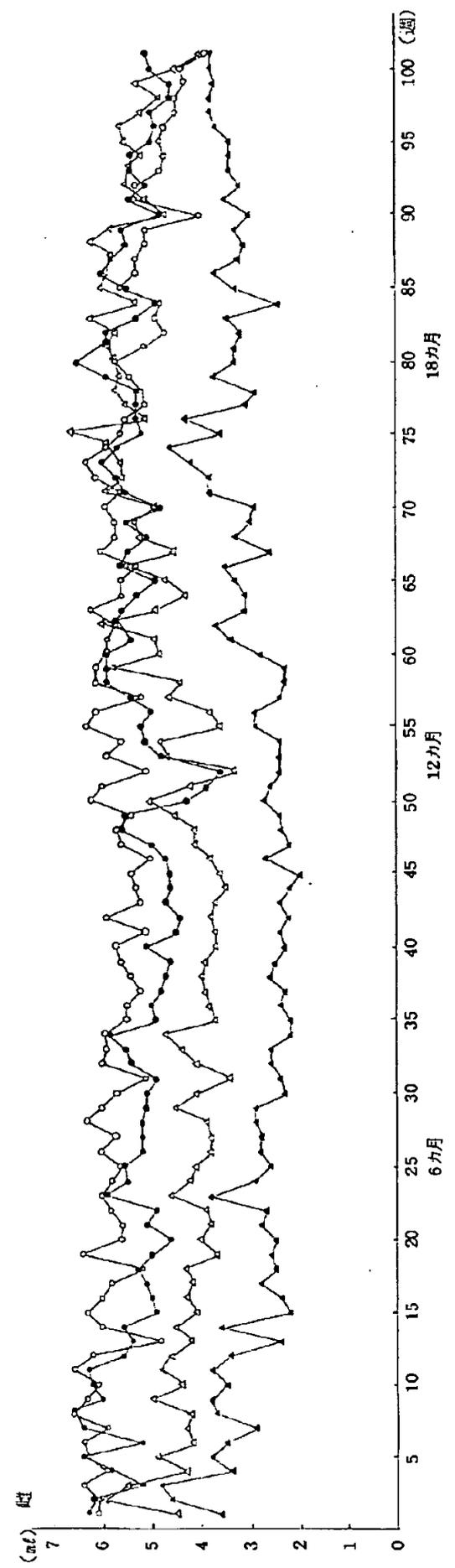
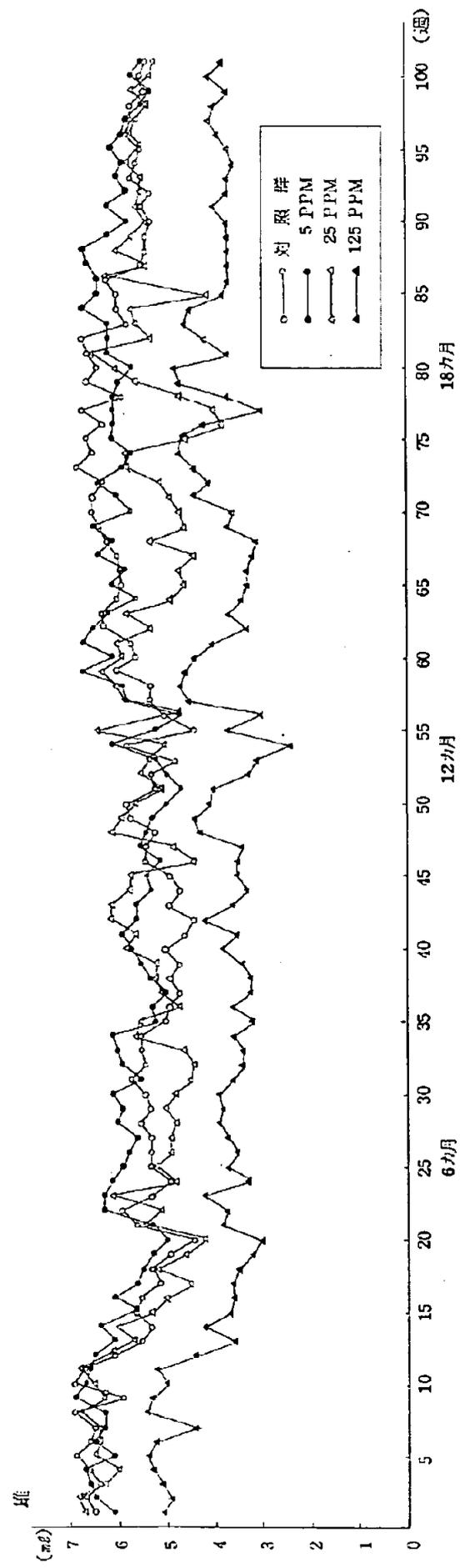
食餌効率は雌雄ともに 125ppm 投与群で若干の低下が認められたが、明確な差はなかった。

飲水量；飲水摂取量は毎週測定を行った。

125ppm 投与群雌雄で投与開始時より減少傾向が認められた。

本資料に記載された報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマウ株式会社にある。

雌雄マウスの飲水量 (101 週間投与)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		5	25	125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.623	2.976	11.794
	雌	0.705	3.035	10.904

血液学的検査；投与後 6、12 及び 24 ヶ月に各群雌雄 10 匹ずつの動物を対象として尾静脈から採取し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット (Ht) 値、ヘモグロビン (Hb) 量及び白血球百分比を測定した。

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。

性 別	雌			
	25		125	
投与量(ppm)				
検査時期(月)	6	12	6	12
白血球数			↓ 84	
白血球百分率				
単球	↓ 43			
桿状核球	↓ 41		↓ 44	
分葉核球		↓ 71		
赤血球数				↑ 106
ヘマトクリット値	↓ 94			

student の t 検定：↑ ↓；p<0.05、↓ ↑；p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

雄においては、有意差のある項目はみられなかった。

25ppm 以上投与群雌の 6 及び 12 ヶ月において有意差のある項目が散見されたが、何れの変化にも用量相関が認められず、また一過性の変化であることから、検体投与とは関連の無い偶発的な変化であると考えられる。

24 ヶ月においては何れの投与群にも有意な変化はみられなかった。

生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、右心室から採血した血清を用いてグルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、A/G 比、血糖、総蛋白、尿素窒素、コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、血清・血球・脳コリンエステラーゼを測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差が見られた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

投与量 性別	5ppm						25ppm						125ppm					
	雄			雌			雄			雌			雄			雌		
検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
血清コリンエステラーゼ							↓75							↓89				
A L P													↑127					
血球コリンエステラーゼ																↑128		
ナトリウム					↓97									↓98				
A/G比								↑119										
コレステロール														↓89				
尿素窒素													↑117					
塩素			↓96							↓96								
カリウム																		↓81

student の t 検定 : ↑↓ : P < 0.05 ↑↓ : P < 0.01 ↓ : P < 0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

統計学的に有意な変化が散見されたが、何れの変化も用量相関性に乏しく、検体投与とは関連の無い偶発的な変化であると考えられる。

尿検査 ; 投与後 6、12 及び 24 ヶ月時に各群雌雄 10 匹ずつについて、潜血反応、ケトン体、尿糖、蛋白、pH、ビリルビン、ウロビリノーゲンを検査した。

対照群 (0 匹) と比較して投与後 6 ヶ月の 125ppm 投与群雄 (3 匹) で蛋白を検出する例が認められたが、12 ヶ月以降は対照群との間に差は認められなかった。その他、各検査時期とも各投与群で対照群と統計学的有意差はなく、何ら異常は認められなかった。

申請者注) 投与後 6 ヶ月の 125ppm 投与群雄の尿中蛋白における変化は、偶発性の一時的な変化で検体投与の影響ではないと考えられる。

臓器重量 ; 投与後 6 及び 12 ヶ月時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、比重量 (対体重比) も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、精嚢、前立腺、子宮、卵巣、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体

以下に対照群と比べて統計的有意差が見られた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

性別		雄									雌								
検査時期		6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月			6ヶ月			12ヶ月			24ヶ月		
投与群 (ppm)		5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125	5	25	125
体重				↓89			↓89			↓91			↓92			↓86			↓87
子宮	絶対重量												↓72						
	比重量												↓71						
卵巢	絶対重量												右↓74 左↓75		左↓67				
	比重量												左↓77				左 ↑3546		
精巣	絶対重量				右↓86 左↓86		右↓86												
	比重量																		
甲状腺	絶対重量						↑128			↑144					↑126				↑138
	比重量						↑151	↑152		↑167					↑152				↑162
肝臓	絶対重量						↓78												↓74
	比重量																		
腎臓	絶対重量						右↓79 左↓79												
	比重量														右↑118 左↑123				
前立腺	絶対重量						↓53												
	比重量	↓83					↓63												
副腎	絶対重量						左↓80									左↓71			
	比重量																		
下垂体	絶対重量																		↑144
	比重量						↑152												↑164
脳	絶対重量																		
	比重量									↑113					↑127				
肺	絶対重量																		
	比重量														↑123				
脾	絶対重量																		
	比重量								↑153										
心	絶対重量																		↓81
	比重量																		

student の t-検定 ↑↓: p<0.05 ↑↓: p<0.01 ↑↓: p<0.001
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

125ppm 投与群雌雄(12 及び 24 ヶ月)の甲状腺絶対及び比重量に有意な上昇がみられた。これらの変化はラットを用いた試験でも同様にみられており、検体投与の影響であると考えられる。同投与群雌(6 及び 12 ヶ月)の卵巣及び子宮重量に有意な低下がみられたが、24 ヶ月では同様の変化はみられなかった。

5 及び 125ppm 投与群雄(12 ヶ月)の精巣絶対重量に有意な変化がみられたが、用量相関が認められず、検体投与とは関連の無い偶発的な変化であると考えられる。125ppm 投与群雄(12 ヶ月)の肝、腎及び副腎絶対重量、同投与群雄(12 ヶ月)の前立腺絶対及び比重量、同投与群雌(12 ヶ月)の副腎絶対重量及び同投与群雌(24 ヶ月)の肝及び心絶対重量にそれぞれ有意な低下がみられたが、対応する病死組織学的変化がみられず、検体投与とは関連の無い偶発的な変化であると考えられる。また、125ppm 投与群雌(24 ヶ月)の下垂体重量に有意な上昇がみられたが、対応する病理組織学的変化がみられず、毒性学的意義に乏しいと考えられる。その他にみられた変化はすべて比重量のみの変化であり、検体投与とは関連のない体重変化に起因するものと考えられる。

肉眼的病理検査； 投与後 6 及び 12 ヶ月時の中間屠殺動物と試験終了時の生存動物及び途中死亡動物を肉眼的に病理検査した。

検査 時期 (月)	投 与 群		0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm	
	病 変						
6	(検査動物数)		雄	10	10	10	10
			雌	10	10	10	10
	肺	うっ血	雄	1	0	0	2
			雌	0	1	1	2
12	(検査動物数)		雄	10	10	10	10
			雌	10	10	10	10
	甲状腺	肥大	雄	0	0	0	1
			雌	0	0	0	2
24	(検査動物数)		雄	10	10	10	10
			雌	10	10	10	10
	肝	腫瘍	雄	0	2	2	0
			雌	0	0	0	0
	卵 巢	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	3	4	1	2
	子 宮	水腫	雄	—	—	—	—
			雌	2	5	0	1
	甲状腺	肥大	雄	0	0	0	3
			雌	0	0	0	4

※統計検体は未実施

125ppm 投与群雌雄において甲状腺肥大(12 及び 24 ヶ月)がみられ、これらの変化は検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

体投与の影響と考えられる。

その他の変化は用量相関性が認められず、検体投与とは関連の無い偶発的变化であると考えられる。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、胃、小腸、大腸、リンパ節、坐骨神経、眼球、膵臓、膀胱、筋肉、皮膚、骨髄（大腿骨）及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、鏡検した。

〔非腫瘍性病変〕

検体投与による影響と考えられる組織学的所見は、125ppm 投与群雌雄の甲状腺でみられた大型濾胞のみで、その他の変化には用量相関性が認められず、検体投与とは関連の無い偶発的变化であると考えられる。

検査 時期 (月)	投 与 群		0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm	
	病 変						
	(検査組織数)						
6	肺	気管支周囲炎	雄	(10)	(10)	(10)	(10)
			雌	(10)	(10)	(10)	(10)
		うっ血	雄	0	2	0	1
			雌	2	2	1	1
	肝	肝細胞核の大小不同	雄	1	0	0	2
			雌	0	1	1	2
		脂肪沈着	雄	10	8	9	10
			雌	10	10	10	10
12	肝	脂肪化	雄	0	2	2	1
			雌	0	0	0	0
		腺腫様結節性増生	雄	2	1	3	1
			雌	0	0	0	0
	小 腸	絨毛の硝子様変性	雄	3	2	0	0
			雌	0	0	0	0
	甲 状 腺	大型濾胞	雄	3	3	0	0
			雌	2	1	2	0
		雄	0	0	0	1	
		雌	0	0	0	2	

※統計検体は未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査 時期 (月)	投 与 群		0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm				
	病 変									
	(検査組織数)		雄	雌	雄	雌	雄	雌		
24	心	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	1	0	0	8	0	6	0
	肺	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			2	0	0	1	0	0	2	0
		気管支周囲炎	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			1	0	0	0	0	1	0	1
	脾	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			5	3	7	4	4	2	6	5
	肝	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			2	2	4	5	1	5	4	6
		肝炎	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	2	0	0	0	0	0	0
	腎	間質炎	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			3	2	2	3	1	3	0	3
		アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			2	5	6	3	6	9	3	4
	胃	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	4	7	1	8	4	4	1
	小 腸	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			1	5	9	3	10	0	10	4
	十二指腸	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	7	10	6	10	9	4	3
	大 腸	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	0	1	0	3	0	0	0
	脾	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	1	3	1	2	1	0	1
			0	0	0	0	0	0	0	0
	甲 状 腺	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			0	1	3	0	3	2	4	2
	胸 腺	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
			1	0	6	1	3	1	1	0
	副 腎	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
2			4	10	4	10	6	8	2	
卵 巢	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
		-	3	-	3	-	6	-	3	
子 宮	アミロイド沈着	雄	雌	雄	雌	雄	雌			
		-	4	-	3	-	1	-	0	

※統計検体は未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査 時期 (月)	投 与 群		0 ppm	5 ppm	25 ppm	125 ppm	
	病 変						
	(検査組織数)		雄	雌	雄	雌	
	死亡	甲 状 腺	アミロイド沈着	雄	雌	(8)	(9)
(8)				(9)	(8)	(9)	
肺		細胞壁の肥厚	雄	雌	0	0	
			0	0	0	2	
		白血病 (細胞浸潤)	雄	雌	2	1	
			1	0	3	1	
		浮腫	雄	雌	3	0	
			0	1	1	1	
		アミロイド沈着	雄	雌	0	3	
			0	1	0	0	
		肝	白血病 (細胞浸潤)	雄	雌	0	0
				2	0	1	1
アミロイド沈着			雄	雌	3	0	
			1	1	1	2	
腎		間質炎	雄	雌	1	1	
			1	0	2	0	
		白血病 (細胞浸潤)	雄	雌	2	0	
			0	0	1	2	
		アミロイド沈着	雄	雌	0	1	
			4	1	5	4	
脾		白血病 (細胞浸潤)	雄	雌	3	0	
			1	2	1	1	
		アミロイド沈着	雄	雌	0	1	
			4	1	5	5	

※統計検体は未実施

〔腫瘍性病変〕

計画屠殺及び死亡した動物において、肝臓腺癌、肺腺腫、白血病及び乳腺腫瘍が雌雄で見られ、肝臓腺腫が雄、皮膚線維腫が雌にそれぞれ変化が認められた。発生頻度は、特に対照群雄が投与群を上回り、白血病の発生頻度が高かった。

各群における腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次表のとおりであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

腫瘍の発生数総括

性別		雄				雌			
投与群 ppm		0	5	25	125	0	5	25	125
検査動物数		38	39	38	39	39	39	38	38
腫瘍数	良性	8	5	4	3	1	0	1	1
	悪性	7	3	3	0	5	2	2	3
腫瘍総数		15	8	7	3	6	2	3	4
腫瘍動物数		15	8	7	3	5	2	3	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

臓器別・種別・発生時期別の腫瘍発生表

検査時期	臓器	病理所見	雄				雌			
			0ppm	5ppm	25ppm	125ppm	0ppm	5ppm	25ppm	125ppm
6ヵ月	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
		腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0
12ヵ月	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫	1	1	0	0	0	0	0	1
		リンパ性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
死亡例	検査動物数		8	9	8	9	9	9	8	8
	肝	腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0
		肝癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	腺腫	0	0	3	1	0	0	1	0
	白血病(M)		5	0	1	0	1	2	1	2
	乳腺	腫瘍	1	0	0	0	3(腺癌)(M)	0	0	1(M)
	子宮	線維腫	—	—	—	—	1	0	0	0
		子宮腺腫	—	—	—	—	0	1	0	0
23ヵ月 (最終屠殺)	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	腺腫	2	1	2	2	0	0	1	0
	肝	腺腫	1	2	0	0	0	0	0	0
		肝癌(M)	0	3	2	0	0	0	0	0
全動物	検査動物数		38	39	38	39	39	39	38	38
	肝	腺腫	2	3	0	0	0	0	0	0
		肝癌(M)	0	3	2	0	1	0	0	0
	肺	腺腫	3	2	5	3	0	0	2	1
	白血病(M)		5	0	1	0	1	2	2	2
	乳腺	腫瘍	1	0	0	0	3(腺癌)(M)	0	0	1(M)
	子宮	線維腫					1	0	0	0
腺腫						0	1	0	0	

注) (M) : 悪性腫瘍

以上の結果から、本剤のマウスに対する 24 ヲ月間投与による反復経口投与毒性試験における影響として、雌雄 125ppm 投与群で体重増加抑制、飲水摂取量の減少、甲状腺重量の増加および大型濾胞がみられたので、無毒性量は雌雄とも 25ppm (雄 2.976 mg/kg/日、雌 3.035 mg/kg/日) であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(11) 繁殖毒性および催奇形性

繁殖毒性

本剤は食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されることから試験を省略。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

1) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T9)

試験機関：日本実験医学研究所

報告書作成年：1986年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド・ホワイト系妊娠ウサギ（5～6ヶ月齢）1群17匹

試験期間： 1986年9月20日～1986年11月7日

試験方法： 検体を注射用蒸留水に溶解し、6、20及び60 mg/kgの投与レベルで、精子確認日を妊娠0日と起算し、妊娠6～18日までの13日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には注射用蒸留水を同様に投与した。

群設定を下表に示す。

群	投与物質	投与群 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	妊娠動物
1	注射用蒸留水	0	2	16
2	アンバム	6	2	16
3	アンバム	20	2	17
4	アンバム	60	2	13
合計				62

試験項目：

親動物； 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0日、6～19日の毎日及び妊娠21、23、25、27及び29日に体重を測定した。摂餌量については、妊娠4～29日に毎日1匹について測定し、飲水量は妊娠7、10、14、17、21、24、28日に測定を行った。

妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡吸収胚数を検査し、同時に下記の臓器重量についても測定し、相対重量（対体重比）も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、子宮、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

卵巣、膀胱

生存胎仔； 性別、体重及び外表異常の観察を行なった。各同腹児群の 1/2 の胎児については、骨格検査用胎児としてアルコールに固定した。残りの 1/2 の胎児については、上顎部を切断してブアン液に固定し頭蓋内を検査した。全胎児について、腹腔及び胸腔内臓器を観察後、骨格標本とし骨格の異常の有無を検査した。

試験結果： 試験結果を次頁の表に示す。

親動物の 20 mg/kg 投与群で体重増加抑制、60 mg/kg 投与群で死亡動物（1 匹）、体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、肝重量の増加が認められた。

胎児動物の 60mg/kg 投与群で骨格変異数の増加、化骨進行率の一部低下がみられたが、外表異常、骨格異常及び内臓異常に検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物および胎児動物における無毒性量は、それぞれ母動物 6 mg/kg/日、胎児動物 20mg/kg/日であった。また、最高用量の 60 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

結果の概要：

投与群 (mg/kg)		対照群	6	20	60
1群当り動物数		17	17	17	17
親動物	死亡数 (率)	0	0	0	1 (6)
	一般状態 生存例	—	—	—	—
	死亡例				縮腫、鎮静、 腹臥位姿勢、 飲水量減退 被毛汚染、脱 水、結膜充血、 クスマル呼吸
	体重変化	—	—	増加抑制	増加抑制
	摂餌量	—	—	—	減少
	摂水量	—	—	—	減少
	臓器絶対重量				
	肝臓	—	—	—	↑ (127)
	副腎 [右]	—	↓ (81)	—	—
	臓器相対重量				
	胸腺	—	↓ (67)	—	—
	肝臓	—	—	—	↑ (121)
	腎臓 [左]	—	—	↓ (88)	—
	腎臓 [右]	—	↓ (78)	—	—
	妊娠動物数 (%)	16 (94)	16 (94)	17 (100)	13 (76)
流産動物数 (%)	1 (6)	0	1 (6)	1 (6)	
早産動物数 (%)	0	0	1 (6)	1 (6)	
着床所見	検査親動物数	15	16	15	10
	黄体数	152	159	150	92
	着床数 (%)	125 (82)	139 (87)	126 (84)	82 (89)
	生存胎仔数 (%)	116 (93)	132 (95)	118 (94)	71 (87)
	未熟仔数 (%)	1	2	2	5
	吸収胚数 (%)	9	7	8	11

student の t - 検定、カイ二乗検定または順位和検定

* or ↑ ↓ : P < 0.05 ** ↑ ↓ : P < 0.01 *** ↑ ↓ : P < 0.001

臓器重量の () 内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

— : 有意差が認められなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

結果の概要（続き）：

投与群 (mg/kg)		対照群	6	20	60
胎 児 動 物	生存胎児体重	—	—	—	—
	性比 (雄/雌)	55/61	72/60	59/59	37/34
	外表異常	0	0	0	0
	骨格異常児数	3/115	3/130	9/116	1/66
	胸骨骨核癒合	3	2	9	1
	肋骨分岐	0	1	0	0
	骨格変異児数	48/115	29/130**	36/116	46/66***
	頸肋骨	1	1	0	0
	第13肋骨片側	15	7*	11	8
	第13肋骨両側	17	17	16	28***
	第8腰椎	27	20	27	39***
	第12肋骨未分化	1	0	0	0
	化骨遅延				
	尾椎椎体 第17	27.8%	23.8%	28.4%	13.6%*
	尾椎椎弓 第7	93.0%	86.2%	88.8%	71.2%***
	第8	35.7%	30.8%	32.8%	10.6%***
	胸骨骨格 第5	98.3%	84.6%***	98.3%	97.0%
	同低化骨発現胎児数	11.3%	21.5%	5.2%	13.6%
	内臓異常	5	2	10	7
	脳室拡張	1/57	0/65	0/58	0/33
	心尖部二部	2/115	1/130	8/116	6/66
	心嚢膜内出血	2/115	1/130	1/116	1/66
	肺の発育不全	0/115	0/130	1/116	0/66

student の t-検定、カイ二乗検定または順位和検定

or ↑ ↓ : P < 0.05 **↑ ↓ : P < 0.01 ***↑ ↓ : P < 0.001

臓器重量の()内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

— : 有意差が認められなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2) マウスにおける催奇形性試験

(資料 No.T10)

試験機関：日本獣医畜産大学

動物繁殖研究所

報告書作成年：1975年

検体の純度：

試験動物： JCL-ICR系妊娠マウス（開始時90日齢）を各群25匹
（20匹：妊娠20日目帝王切開、5匹：自然分娩・哺育）用いた。

試験期間： 妊娠7～13日間の7日間投与（1975年7月～1975年8月）

試験方法： 90日齢のJCL-ICR系マウスを成熟雄と1：1で同居させ、翌朝膈栓の確認された動物を妊娠0日とし、妊娠7～13日の7日間、検体の25、150、600 mg/kgを毎日強制経口投与した。対照群には溶媒である生理食塩水を同様に投与した。

試験項目：

親動物： 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠0、7、14、18日目並びに哺育0日（分娩日）、7、14、21日目に体重を測定した。

妊娠20日目に帝王切開し、妊娠黄体数、着床数、生存及び死亡胎仔数を検査した。一部の親動物は、自然分娩させ、分娩及び哺育状態を検査した。

生存胎児： 性別、体重及び外表異常の観察を行なった。各群15腹の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、各群残り5腹の胎児については、内臓異常の有無を検査した。

哺育児： 外表異常及び性別を観察し、哺育期間中の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験結果： 概要を次頁の表に示した。

親動物の妊娠及び哺育期間中の一般状態分娩・哺育状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかった。

胎児動物においては、対照群及び投与群とも少数の外表、骨格及び内臓異常が認められたが、対照群と投与群の間で統計学的有意差がなかった。化骨状態については、600 mg/kg群で仙椎・尾椎数が対照群と比較して低下していたが、軽度の変化であり他の化骨の指標及び胎児体重にも変化が認められないことから、検体投与の影響による変化とは考えられなかった。

哺育動物については、各投与群とも生存率及び体重は対照群と比較して差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠マウスに投与したときの母動物及び胎児動物における無毒性量は600 mg/kg/日であった。また、最高投与量の600 mg/kg/日でも胎児及び哺育児に対して催奇形性及び発育抑制作用を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

結果の概要：

投与群 (mg/kg/day)		対照群	25	150	600
親	一腹当り動物数	25	25	25	25
	帝王切開	20	20	20	20
	自然分娩	5	5	5	5
	一般状態	—	—	—	—
	死亡数 (率)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
動物	体重変化	—	—	哺育7日 ↓	—
	妊娠数 (率)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	20 (100)
	哺育数 (率)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)
	検査親動物数	20	20	20	20
	着床所見				
胎児動物	黄体数	12.3	12.0	12.6	13.0
	着床数 (率)	12.0 (96.8)	11.4 (95.2)	11.5 (91.4) ↓	11.4 (87.5)
	生存胎仔数 (率)	10.9 (91.5)	10.6 (83.8)	10.9 (83.9)	10.9 (95.4)
	吸収胚数 (率)	1.1 (8.5)	0.7 (6.2)	0.6 (6.1)	0.5 (4.6)
	検査親動物数	5	5	5	5
	哺育所見				
	出産率*	93.6	95.8	94.8	92.7
	生存分娩仔数 (率)	11.4 (96.7)	10.0 (100)	10.4 (100)	11.4 (100)
	哺育3日生存率 (%)	100	100	100	100
	哺育21日生存率 (%)	100	100	100	100
胎児動物	雄	1.34±0.12	1.39±0.09	1.40±0.13	1.27±0.13
	体重 (g)				
	雌	1.29±0.13	1.36±0.08	1.35±0.13	1.22±0.12
	性比 (雄/雌)	1.06(112/106)	0.75(91/121)	1.04(111/107)	1.05(111/106)
	外表異常				
	眼瞼開裂	1/218	2/212	2/218	1/217
	無眼・脳ヘルニア	0/218	0/212	1/218	0/217
	骨格異常				
	頭蓋骨の癒合・欠損	0/167	1/160	1/166	0/160
	腰椎椎体の癒合	0/167	0/160	0/166	1/160
	頸肋骨	1/167	0/160	3/166	1/160
	胸・腰椎体変形	0/167	1/160	0/166	1/160
	胸骨化骨率	92.5	99.3 ↑	98.7 ↑	89.4
	中手骨化骨率	99.4	100	100	100
	中足骨化骨率	95.2	100	100 ↑	100
仙・尾椎化骨数	11.98±1.39	13.29±1.35	13.37±1.69	10.67±1.22 ↓	
内臓異常					
冠状動脈口過剰	1/51	0/52	1/52	1/57	
中隔欠損症	0/51	0/52	0/52	1/57	

* 出生仔数/着床数×100 — : 変化なし、 ↓ : 減少、 ↑ : 増加 (P<0.05)
student の t-検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

結果の概要(続き) :

投与群 (mg/kg/day)		対照群	25	150	600
哺 育	性比 (雄/雌)	1.28 (32/25)	1.00 (25/25)	1.36 (30/22)	1.38 (33/24)
	外表異常 無尾症	0/57	1/50	0/52	0/57
児 所	雌体重				
	哺育0日	1.57±0.15	1.61±0.09	1.61±0.12	1.60±0.13
	哺育3日	2.42±0.24	2.47±0.25	2.64±0.13	2.61±0.39
	哺育7日	5.03±0.30	4.97±0.25	4.90±0.55	5.40±0.48
	哺育14日	8.37±0.51	8.40±0.34	8.36±0.47	8.95±0.73
見	雄体重				
	哺育0日	1.64±0.13	1.65±0.08	1.66±0.08	1.72±0.09
	哺育3日	2.50±0.24	2.50±0.24	2.77±0.14	2.77±0.31
	哺育7日	5.09±0.31	5.03±0.29	4.93±0.48	5.50±0.40
	哺育14日	8.78±0.39	8.52±0.44	8.48±0.44	9.26±0.43
	哺育21日	14.43±0.60	13.56±1.77	13.97±0.91	14.48±0.51

* 出生仔数/着床数×100 - : 変化なし、 ↓ : 減少、 ↑ : 増加 (P<0.05)
student の t-検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(12) 変異原性

1) 細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No.T11)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1980年

検体の純度：

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) 及び欠損株 (M-45) を用いてDNAの損傷の誘発性を検定した。

検体は、滅菌蒸留水で希釈した。溶解限度である $50 \mu\text{g}/\text{disk}$ を最高投与量とした。陰性対照として Kanamycin、陽性対照として Mitomycin C を用いた。

試験結果：

薬物	濃度 # ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止域 (mm)		差 (mm)
		M-45	H-17	
対照 (蒸留水)		0	0	0
アンバム	0.2	0	0	0
	0.5	0	0	0
	1	0	0	0
	2	0	0	0
	5	< 1	< 1	< 1
	10	3.5	3	0.5
	20	5.5	5	0.5
50	7.5	7	0.5	
陰性対照 Kanamycin	10	5.5	5	0.5
陽性対照 Mitomycin C	0.1	9	1.5	7.5

: 濃度は主成分に換算

表に示すように、被験物質は陰性対照の Kanamycin と同程度の生育阻止帯であったが、陽性対照の Mitomycin C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、本検体はDNA損傷の誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2) 細菌を用いた復帰突然変異性試験

(資料 No.T11)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1980年

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2hcr 株) を用いラットの肝臓から調整した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法で変異原性を検定した。

検体は滅菌蒸留水で希釈した。溶解限界である 500 μ g/プレート を最高投与量とした。陽性対照として 2-aminoanthracene、AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine 及び 2-nitrofluorene を用いた。

試験結果：表に示すように。検体は S-9Mix 存在下でも非存在下でも共に対照群と比較して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 AF-2、 β -propiolactone、9-aminoacridine 及び 2-nitrofluorene では対照群と比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加を認め、2-aminoanthracene では S-9Mix の存在下で全ての検体株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9 Mix	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2hcr	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照群 (蒸留水)		-	17	13	125	4	12	16
			17	9	133	5	15	45
アンバム	0.1	-	12	20	168	11	12	29
			18	8	129	10	15	31
	0.5	-	26	8	168	5	13	23
			23	15	161	11	9	18
	1	-	18	10	156	5	10	26
			-	5	128	5	9	22
	5	-	13	10	144	2	5	20
			22	13	168	5	12	27
10	-	18	8	125	7	7	31	
		13	8	97	2	11	29	
50	-	11	※	※	※	※	※	
		16	※	※	※	※	※	
100	-	8	※	※	※	※	※	
		11	※	※	※	※	※	
500	-	※	※	※	※	※	※	
		※	※	※	※	※	※	
対照群 (蒸留水)		+	10	10	119	12	7	26
			11	11	131	6	12	24
アンバム	0.1	+	8	7	121	4	18	26
			9	10	115	7	12	35
	0.5	+	10	8	147	7	12	14
			6	2	137	10	12	25
	1	+	6	8	127	6	22	25
			13	15	120	4	12	20
	5	+	9	9	117	8	14	18
			8	8	154	6	15	15
10	+	9	6	121	4	16	26	
		9	11	123	8	16	22	
50	+	15	9	130	6	11	17	
		2	10	116	8	10	18	
100	+	13	7	109	6	14	20	
		12	14	102	3	5	16	
500	+	16	4※	61※	2※	13※	19※	
		11	5※	79※	8※	10※	13※	
2-amino- anthracene	10	-	16	18	138	14	14	45
			14	17	152	22	18	42
	10	+	187	407	>3000	139	>3000	>3000
			197	459	>3000	149	>3000	>3000
陽性対照		-	>2000	872	1196	>10000	>3000	275
			>2000	1172	1024	>10000	>3000	292
			a)	b)	c)	d)	e)	f)

※菌株の生育阻止を認める。

濃度は主成分に加算。

a) 0.25 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2

b) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ β -propiolactone

c) 0.05 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF-2

d) 200 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 9-aminoacridine

e) 50 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 2-nitrofluorene

f) 0.1 $\mu\text{g}/\text{plate}$ AF2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

3) ハムスターの肺線維芽細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 No.T12)

試験機関：(財) 化学品検査協会

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験方法： チャイニーズハムスターの継代培養 (22 代) した肺線維芽細胞を用いた。

濃度設定のために実施した予備試験の成績から、非活性化法では被験物質の濃度は 24 及び 48 時間処理とも $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ を上限とし、活性化法では、 $2500 \mu\text{g}/\text{mL}$ を上限濃度とした。各濃度で 200 個の分裂中期像を観察し、染色体または染色分体の構造的異常 (ギャップ、切断、交換など) 及び数的異常 (倍数性) を調べた。異常を有する細胞の出現頻度は 5% 未満を (-)、5% 以上 10% 未満を (\pm)、10% 以上 20% 未満を (+)、20% 以上 50% 未満を (++)、50% 以上を (+++) とした。(+) 以上の判定を有する細胞の出現率に用量依存性、または再現性が認められた場合を陽性とした。陽性対照にはマイトマイシン C (MMC) 及びシクロホスファミド (CPA) を用いた。

試験結果： 表 1 に示すように非活性化法による被験物質 $10\sim 40 \mu\text{g}/\text{mL}$ の 24 及び 48 時間処理による染色体異常を有する細胞の出現率はすべての濃度で陰性 (-) であった。

表 2 に示すように活性化法で S9-Mix を添加した例でも、対照の添加しない例でも $625\sim 2500 \mu\text{g}/\text{mL}$ のすべての濃度で染色体異常を有する細胞の出現は陰性であった。なお、陽性対照として用いた MMC 及び CAP には明らかな染色体異常の誘発が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表1 非代謝活性化の場合の染色体異常試験結果

処 理	処理時間	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	染色体異常を有する細胞数と頻度 (%)							合 計*** (%)	判 定	
			倍数 体数	ギャップ	染色分体 切断	染色分体 交換	染 色 体 切断	染 色 体 交換	そ の 他			
無処理	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
溶 媒*	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
	48	0	0	0	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.5)	-	
被 験 物 質	24	10	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
		20	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	1(0.5)	-
		40	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.5)	0	1(0.5)	-	
	48	10	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
		20	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	1(0.5)	-
		40	0	0	0	0	0	0	0	0	-	
MMC****	24	0.05	0	1(0.5)	11(5.5)	85(42.5)	0	1(0.5)	0	89(44.5)	++	
	48	0.025	0	3(1.5)	38(19.0)	61(30.5)	0	2(1.0)	0	90(45.0)	++	

* 純水

*** 合計の欄は1個の細胞中の数個の異常をもつ場合でも1個異常細胞として計数した

**** 陽性対照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表2 代謝活性化の場合の染色体異常試験結果

処 理	S-9 Mix 有 無	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	染色体異常を有する細胞数と頻度 (%)							合 計*** (%)	判 定
			倍 数 体 数	ギャップ	染色分体 切断	染色分体 交換	染 色 体 切断	染 色 体 交換	そ の 他		
無処理	-	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0	0	0	3(1.5)	-
	+	0	0	0	1(0.5)	0	0	0	0	1(0.5)	-
溶 媒**	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	+	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	-
被 験 物 質	-	625	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	-
		1250	0	4(3.1)	2(1.6)	1(0.8)	0	0	0	5(3.9)	-
		2500	0	2(1.0)	5(2.5)	4(2.0)	0	0	0	8(4.0)	-
	+	625	0	0	0	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	-
		1250	0	1(0.5)	0	0	0	0	0	1(0.5)	-
		2500	0	0	3(1.5)	5(2.5)	0	0	0	8(4.0)	-
CPA****	-	5	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	+	5	0	3(1.5)	21(10.5)	24(12.0)	0	0	0	44(22.0)	++

* 純水

*** 合計の欄は1個の細胞中の数個の異常をもつ場合でも1個異常細胞として計数した

**** 陽性対照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

4) マウスを用いた小核試験

(資料 No. T 13)

試験期間：化合物安全性研究所
[GLP 対応]
報告書作成年：2007 年

検体の純度：

供試動物：CrIj:CD1(ICR)系雄マウス、7週令、体重 28.2~34.0 g (投与開始時)、
1群6匹 (但し、評価は5匹)

試験方法：検体を注射用水に溶解し、500、1000 及び 2000 mg/kg を 24 時間間隔で 2 回強制経口投与した。2 回目の投与後 23~24 時間に動物を屠殺し、両側の大腿骨の骨髓細胞を牛胎児血清で洗い出し、スライドガラスに塗抹し、メタノールで固定後、アクリジンオレンジ染色を行った。各動物について、2000 個 (標本 1 枚あたり 1000 個) の幼若 (多染性) 赤血球中、小核を有する赤血球を集計した。また、各動物の赤血球 1000 個当たりの多染性赤血球数を集計した。なお、対照群には溶媒 (注射用水) を同様に 2 回経口投与した。陽性対照群にはマイトマイシン C を 1 回腹腔内投与し、24 時間後に動物を屠殺して、標本を作製した。

用量設定根拠：

結果：骨髓標本の観察結果を下表に示す。検体投与群の小核赤血球発現率は対照群と差がなく、多染性赤血球率にも、対照群との差がなかった。一方、マイトマイシン C を腹腔内投与した陽性対照群では有意に小核赤血球発現率が高かった。

結論：以下の結果から、本試験条件下において、骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表；骨髓標本の観察結果

試験薬物	投与量 (mg/kg)	投 与 回 数	試 験 動物数	MNPCE 発現率 (%)	PCE 発現率 (%)
溶媒対照	—	2	5	0.14	51.8
兼商ステンレス	500	2	5	0.13	43.4
	1000	2	5	0.13	51.2
	2000	2	5	0.18	53.2
マイトマイシン C	1	1	5	2.63**	48.6

** : $p < 0.01$ (条件付二項検定)、PCE : 多染性赤血球、MNPCE : 小核を有する多染性赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(13) 生体機能影響

アンバムの生体機能に及ぼす影響

(資料 No.T14)

試験機関：(株) 日本実験医学研究所

報告書作成年：1990年

検体の純度：

(1) 中枢神経系に対する作用

① マウスの一般症状

供試動物：ICR系マウス（体重；雄 30g 前後、雌 25g 前後）1群雌雄各 5匹 用いた。

方 法：Irwinの多元観察法に基づいて行った。検体は生理食塩水で希釈し、10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg、300mg/kg および 1000mg/kg（いずれも純度換算値。以下の試験においても同じ）を腹腔内投与した。

結 果：雌雄とも 10mg/kg 群には変化は認められなかったが、30mg/kg 群では触覚および痛覚反応の亢進が認められた。100mg/kg 群ではこれらの運動性の亢進のほかに眼裂狭小がみられ、300mg/kg 群ではさらに自発運動の抑制、呼吸数の減少、雌では流涙もみられ、雌雄とも各 1匹が死亡した。1000mg/kg 群では痙攣をみる例もあったが、認知力、運動性、姿勢、運動失調、筋緊張および自律神経症状などはいずれも全般的に抑制が強く、雌雄とも投与後全例が死亡した。

② 脳波に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 3～3.5kg）を 3匹用いた。

方 法：ペントバルビタールナトリウム麻酔下で皮質脳波用電極を前頭部、頭頂部及び後頭部に植え込み、深部用の同芯円電極は扁桃核、海馬および中脳網様体に挿入した。人工呼吸下でガラミンを静注して不動化し脳波を記録した。検体は生理食塩水で希釈して、50mg/kg および 100mg/kg を約 30分の間隔で漸増的に耳静脈より投与した。

結 果：100mg/kg 投与後皮質脳波、深部脳波とも心拍数の低下に伴うとみられる僅かな低振幅化がみられた以外に特異な脳波上の変化は認められなかった。

③ 体温に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 2.5kg 前後）を 1群 3匹 用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

方 法：日本薬局方の発熱性物質試験法によって行った。検体は生理食塩水で希釈して、10mg/kg、30mg/kg および 100mg/kg を各群に耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：いずれの群にも影響は認められなかった。

(2) 呼吸および循環系に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 3kg 前後）を 3 匹用いた。

方 法：ウレタン麻酔下で呼吸運動、血圧、血流量、心拍数および心電図を記録した。検体は生理食塩水で希釈して、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg および 100mg/kg を約 1 時間の間隔で漸増的に耳静脈より投与した。

結 果：投与毎に血圧、心拍数および血流量はわずかずつ減少あるいは低下し、100mg/kg 投与群では、投与後まもなく死亡した。呼吸には用量依存性の変化は認められなかった。心電図には影響は認められなかった。

(3) 自律神経系に対する作用

① 瞳孔に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 2.5kg）を 1 群 3 匹 用いた。

方 法：検体投与後 5 分、10 分、30 分及び 60 分に左右の瞳孔径を測定した。検体は生理食塩水で希釈して、10mg/kg、30mg/kg および 100mg/kg を耳静脈より投与した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：100mg/kg 群の 30 分後では両眼とも、60 分後では左眼で投与前に比して有意の瞳孔径の縮小が認められた（Student t-検定、 $p < 0.05$ ）。

② 生体位子宮運動に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雌（経産、体重 4~4.5kg）を 3 匹用いた。

方 法：ウレタン麻酔下で子宮に水を満たした小型バルーンを挿入し、自発運動を子宮内圧の変化として測定した。

検体は生理食塩水で希釈し、25mg/kg、50mg/kg、100mg/kg および 200mg/kg を約 30 分の間隔で漸増的に耳静脈より投与した。

結 果：50mg/kg 以上の投与で自然律動の周期に延長が認められた。

③ 摘出回腸に対する作用

供試動物：ハートレー系モルモットの雄（体重 400g 前後）を用いた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

方 法：マグヌス法を用いて摘出回腸の収縮を等張性に記録した。検体は蒸留水で希釈して、最終濃度が 1.5×10^{-5} g/ml \sim 10^{-3} g/ml となるように Tyrode 液に添加した。また、検体の単独作用のほかにアトロピン (2×10^{-5} g/ml) を前処理したときの検体による回腸の収縮作用に対する影響を調べた。

結 果：検体の 1.25×10^{-4} g/ml 以上の単独添加で収縮作用が認められた。また、この収縮作用はアトロピンの前処理で抑制された。

④ 摘出輸精管に対する作用

供試動物：ウイスター系ラットの雄（体重 250g）を用いた。

方 法：マグヌス法を用いて摘出輸精管の収縮を等張性に記録した。検体は生理食塩水で希釈して、最終濃度が 6×10^{-5} g/ml \sim 10^{-3} g/ml になるように Tyrode 液に添加した。検体の単独作用のほかに、検体を前処理した輸精管のアドレナリン (10^{-6} g/ml) による収縮に対する影響も調べた。

結 果：検体の 2.5×10^{-4} g/ml 以上の単独添加で収縮作用が認められた。また、輸精管のアドレナリン収縮に対して、検体の 10^{-3} g/ml の前処理でわずかに増強が認められた。

⑤ 小腸輸送能に対する作用

供試動物：SD系ラットの雄（体重 200g 前後）を 1 群 5 匹 用いた。

方 法：検体投与 30 分後に炭末・アラビアゴムの各 10% 水懸濁液を胃ゾンデを用いて経口投与してさらに 30 分後に小腸の炭末輸送率を測定した。検体は生理食塩水で希釈して、3.1mg/kg、12.5mg/kg、50mg/kg および 200mg/kg をそれぞれ皮下注射した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：いずれの投与群も対照群と比較して有意の変化は認められなかった。

(4) 骨格筋に対する作用

ウサギ前脛骨筋に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 2.5 \sim 2.8kg）を 3 匹用いた。

方 法：ウレタン麻酔下で、右側の総腓骨神経および前脛骨筋を露出させ、それぞれ電気刺激して生ずる収縮を記録した。検体は生理食塩水で希釈して、25mg/kg、50mg/kg および 100mg/kg を耳静脈より投与した。

結 果：50mg/kg 以上の投与でわずかに収縮増強が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

(5) 血液に対する作用

① 溶血性に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 2.4kg）を用いた。

方 法：血液を心採血し、これから赤血球の生理食塩水浮遊液を調整した。検体は生理食塩水で希釈して、最終濃度が 0ppm～1000ppm (10^{-3} g/ml) となるように赤血球浮遊液に添加した。38℃、2 時間インキュベーション後、溶血度を肉眼的観察によって判定した。

結 果：いずれの濃度でも溶血は認められなかった。

② 血液凝固に対する作用

供試動物：日本白色種ウサギの雄（体重 2.5kg）を 1 群 3 匹 用いた。

方 法：Lee-White 法変法に基づいて行った。検体は生理食塩水で希釈して、10mg/kg、30mg/kg および 100mg/kg を耳静脈より投与した。測定は投与直後、投与後 10、30、60 分の 4 回行った。耳静脈採血時から 37℃の温浴中で凝固するまでの時間を測定した。対照群には溶媒を投与した。

結 果：血液凝固に対しては影響は認められなかった。

以上の試験結果より、検体の作用はマウスの一般症状における触覚反応および痛覚反応の亢進、ウサギの循環系に対する抑制作用、ウサギの縮瞳、ウサギの前脛骨筋収縮の増強、モルモットの摘出回腸の収縮作用とそのアトロピンによる抑制、さらにラット輸精管の収縮作用などはいずれもコリン作動性の刺激によると理解され得るが、ラット小腸の炭末輸送には変化はみられなかったこと、また上記の変化は循環系に対する作用を除けば、比較的高濃度における作用であり、特異性は低い。さらにラットを用いた慢性毒性試験の結果では血液および脳のコリンエステラーゼ活性には影響はみられなかったので恐らく今回認められた作用は直接の刺激作用によるとみられる。

今回の試験で得られた結果を次表に総括した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

アンバムの「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/群	無作用 量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
マウスの一般症状	生理食塩水に希釈して 腹腔内に投与	0, 10, 30, 100, 300, 1000	雌雄各 5 匹	10	30	30 mg/kg 以上の投 与群で痛覚反応・運動 の亢進がみられた。 300 mg/kg 以上の投 与群では抑制性反応 がみられ、死亡も認め られた。
ウサギの脳波に対 する作用	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0, 50, 100	雄 3 匹	50	100	100 mg/kg で低振幅 化がみられた以外、影 響は認められなかつ た。
ウサギの体温に対 する作用	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0, 10, 30, 100	雄各 3 匹	100	—	検体投与の影響は認 められなかった。
ウサギの呼吸及び 循環系に対する作 用	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0.1, 1, 10, 100	雄 3 匹	<0.1	0.1	血圧、心拍数およ び血流量はわずか ず減少あるいは 低下し、100mg/kg 投与群では、投与 後まもなく死亡し た。
ウサギの瞳孔径	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0, 10, 30, 100	雄各 3 匹	30	100	100 mg/kg で瞳孔径 の収縮が認められた。
ウサギの子宮運動	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0, 25, 50, 100, 200	雌 3 匹	25	50	50 mg/kg 以上の投 与群で自然律動の延長 が認められた。
モルモットの摘出 回腸	In vitro	$1.5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL	雄	6×10^{-5}	1.25×10^{-4} g/mL	1.25×10^{-4} g/mL 以上 の群で収縮作用が認 められた。
ラットの摘出輸精 管	In vitro	$6 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/mL	雄	6×10^{-5}	2.5×10^{-4} g/mL	2.5×10^{-4} g/mL 以上 の群で収縮作用が認 められた。
ラットの小腸輸送 能	炭末・アラビアゴムの各 10% 水懸濁液 を胃ゾンデを用いて経口投与	0, 3.1, 12.5, 50, 200	雄各 5 匹	200	—	いずれの投与群も 対照群と比較して 有意の変化は認め られなかった。
ウサギの骨格筋	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	0, 25, 50, 100	雄 3 匹	25	50	50 mg/kg 以上の投 与群で収縮増強が認め られた。
ウサギの溶血	In vitro	0~1000ppm	雄	1000 (ppm)	—	検体投与の影響は認 められなかった。
ウサギの血液凝固	生理食塩水に希釈して 耳静脈に投与	10, 30, 100	雄各 3 匹	100	—	検体投与の影響は認 められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2. 製 剤

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T15)

試 験 機 関：(財)動物繁殖研究所

報告書作成年：1990年

検体の純度： 53.5%液剤

試 験 動 物： Wistar-Imamichi ラット(投与開始時5週令、体重；雄 81~102 g、雌 75~99 g)
1 群雌雄各 10 匹

観 察 期 間： 14 日間

試 験 方 法： 検体投与前約 16 時間絶食させた後、検体を蒸留水で希釈して 0.1mL/100g 体重の用量で
単回強制経口投与した。

試 験 項 目： 投与後 30 分、1、3 及び 6 時間、以後は 14 日間毎日 1 回一般状態、中毒症状及び生死
の有無を観察した。観察期間中の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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験結果：

投与方法	単回強制経口投与
投与量(mg/kg)	雌雄：655.4、819.2、1024、1280、1600、2000
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1495 (1326~1768) 雌：1283 (1108~1526)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 投与後6時間 終了 投与後3日
症状発現時期 及び消失時期	発現 投与後30分(投与直後) 消失 投与後4日
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：1024 雌：< 655.4

各濃度の死亡状況を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	655.4	819.2	1024	1280	1600	2000
雄	0/10	0/10	0/10	4/10	6/10	8/10
雌	1/10	1/10	2/10	4/10	8/10	9/10

中毒症状としては、雌雄の全投与群で流涎(投与直後)、下痢(投与1時間後)、よろめき歩行、鎮静、腹臥及び削瘦が観察され、これらの症状は雌雄とも投与後4日目に回復した。

また、雌雄の全ての投与群で体重増加抑制傾向が観察された。

剖検所見では1280 mg/kg以上投与群雌の死亡例数例に消化管内の血様内容物及び下腹部の汚れがみられ、雄の死亡例では肉眼的異常はみられなかった。

生存例においては、肉眼的異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T16)

試験機関：(財)動物繁殖研究所

報告書作成年：1990年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： ICR系マウス Crj:CD-1(投与開始時6週令、体重；雄 26.9～33.0g、雌 20.9～26.5g)
1群雌雄各10匹

観察期間： 14日間

試験方法： 検体投与前約16時間絶食させた後、検体を蒸留水で希釈して0.1mL/100g体重の用量で
単回強制経口投与した。

試験項目： 投与後30分、1、3及び6時間、以後は14日間毎日1回一般状態、中毒症状及び生死
の有無を観察した。観察期間中の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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験結果：

投与方法	単回強制経口投与
投与量(mg/kg)	雌雄：819.2、1024、1280、1600、2000、
LD ₅₀ 値(mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1367 (1196~1560) 雌：1434 (1292~1601)
死亡開始時間 及び終了時間	開始 投与後6時間 終了 投与後6日
症状発現時期 及び消失時期	発現 投与後30分(投与直後) 消失 投与後6日
死亡例の認め られなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：819.2

各濃度の死亡状況を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	819.2	1024	1280	1600	2000
雄	0/10	1/10	5/10	10/10	7/10
雌	0/10	1/10	3/10	6/10	10/10

中毒症状としては、全投与群雌雄で鎮静、よろめき歩行(投与直後)及び下痢(投与後3時間)が観察され、1024 mg/kg投与群以上では、腹臥が観察された。これらの症状は雌雄とも投与後6日目に回復した。

また、全投与群雌雄で体重増加抑制傾向が観察されたが、試験終了時には回復した。

剖検所見では、1280 mg/kg投与群雄の死亡例及び1024 mg/kg投与群雌の各1例に胃内の血様内容物が観察された。

生存例においては、肉眼的異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T17)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

慶応義塾大学医学部薬化学研究所

報告書作成年：1981年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： ウィスター系ラット（開始時5週齢、体重雄120～140g、雌110～130g）、
1群雌雄各10匹

観察期間： 14日間

試験方法： 検体原液をラットの剪毛した背部中央にそれぞれ1回塗布した。塗布後は、塗布面をガーゼ及び絆創膏で24時間固定後、塗布面を洗浄し観察した。

試験項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び15日目の全生存動物について解剖後、肉眼的に内部諸臓器の異常の有無を観察した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄： 50、500
LD ₅₀ 値(mg/kg)	雌雄： >500
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時期 及び消失時期	症状なし
死亡例が認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄： 500

中毒症状は認められず、投与部位の皮膚及び皮下組織にも異常は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T18)

試験機関：(株)野村総合研究所

報告書作成年：1981年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： Sprague-Dawley系ラット（使用時6週齢、体重雄183~202g、雌130~155g）、
1群雌雄各10匹

観察期間： 14日間

試験方法： ジェット型ネブライザーを用いて検体ミストを発生させ、4時間全身暴露させた。なお4.14mg/Lは吸入可能な粒径でミスト化できる最高濃度であった。暴露空気をガラス製の注射筒を用いて捕集し、285nmの吸光度測定を行い検量線より暴露濃度を算出した。

暴露条件；

実測濃度 (mg/L)	1.49	2.90	4.14
粒子径分布 (%) ¹⁾			
粒子径 (μm)			
5 ≤ r < 10	47.7	—	24.4
2 ≤ r < 5	25.0	—	40.6
1 ≤ r < 2	7.5	—	20.4
空気力学的質量中位径 (μm)	6.5	—	4.1
呼吸可能な粒子 (<4.0μm)の割合 (%)	—	—	—
チャンバー容積 (L)	540		
チャンバー内通気量 (L/分)	10		
暴露条件	ミスト 4時間 全身暴露		

¹⁾ 顕微鏡および画像解析装置を用いて約300個のミストの直径を計測した平均

— 測定未実施

観察・検査項目： 曝露中及び曝露後14日間、中毒症状、生死の状況及び一般症状の観察、体重測定を行った。死亡動物及び試験終了時の生存動物について剖検後、気管、気管支、鼻腔その他、主要臓器の病理組織学的検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験結果：

投与方法	吸入
LC ₅₀ 値(mg/L)	雌雄：>4.14
死亡開始時間及び終了時間	開始 暴露中 終了 暴露後 5 日
症状発現及び消失時間	開始 暴露後 15 分 消失 暴露後 6 日日
毒性兆候の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雄 2.90 雌 1.49
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雄 2.90 雌 1.49

中毒症状としては、雌雄とも曝露中、曝露終了後に眼、鼻口部周囲に分泌物の漏出がみられ、自発運動の抑制、体重抑制がみられた。死亡例では上気道部から気管支にかけて強い炎症がみられ、肺胞では軽度に組織球及び好中球が浸出していた。さらに全身性のうっ血、脾の萎縮、副腎皮質の肥大、腎の遠位尿細管上皮の空胞変性が認められた。生存例では肺に泡沫細胞の軽度増加、腎の尿細管腔の拡張が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5) ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 No.T19)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1986年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： 日本在来白色ウサギ(3ヶ月齢、体重2～3kg)、1群雄9匹

観察期間： 7日間

試験方法： 検体のまま投与する(原液)群と水による1000倍希釈水溶液群の2群(各群9匹)を用いた。それぞれウサギの右眼0.1mLを投与し、1秒間両眼瞼を軽くあわせた。左眼は無処理対照とした。各群とも投与後洗眼しない非洗眼群(6匹)及び投与1分後に微温湯で1分間洗眼する洗眼群(3匹)に分けた。

観察項目： 投与後1、2、3、4及び7日目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

試験結果： Draize法の評点に基づいて行った刺激性変化の採点結果を表-1及び2に示した。

検体投与による変化は、結膜に主として発赤が認められた。結膜浮腫は原液群の非洗眼群で2例にみられた。いずれも2～3日目には回復した。Draizeの評点では、結膜発赤の最高点は6、結膜浮腫では8であり、今回の成績はいずれも極く軽度の変化といえる。洗眼は原液群ではこれによってかえって回復が遅れたが、1000倍希釈群では症状は軽減した。そのほか角膜及び虹彩には変化は認められなかった。

以上の結果から、アンバム53.5%液剤はウサギの眼粘膜に対して、僅かな刺激性があるものと思われる。洗眼効果については、原液では症状の軽減はあるものの消失までの時間は延長する傾向にあったが、1000倍希釈液では症状の軽減がみられ、消失までの時間も短縮した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表-1 原体投与群の結果

検査項目		観察日数 (日)				
		1	2	3	4	7
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	2.0	0	0	0	0
	結膜浮腫	0.7	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0
	合計	2.7	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	1.3	0.7	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0
	合計	1.3	0.7	0	0	0

表-2 1000倍希釈液群の結果

検査項目		観察日数 (日)				
		1	2	3	4	7
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	1.7	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0
	合計	1.7	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜発赤	0.7	0	0	0	0
	結膜浮腫	0	0	0	0	0
	結膜分泌物	0	0	0	0	0
	合計	0.7	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

6) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T20)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： 日本在来白色ウサギ (3ヶ月齢、体重2.8kg)、雄6匹

観察期間： 7日間

試験方法： ウサギの背部(5×5cm)を4ヶ所刈毛し、このうち2ヶ所に擦過傷をつけ、他方は非擦過とした。この4ヶ所を2群に分け、それぞれ原液群と1000倍希釈群*として、検体(0.5mL)をリント布にのせて皮膚に密着させた。検体は24時間後に取り除いた。

*申請者注) 希釈に用いた溶媒の記載が報告書に無いが、本製剤の溶媒は水であり、また通常使用する際には水で希釈した状態で使用することから、本試験で希釈に用いた溶媒は水であると考えられる。

観察項目： 観察は24時間、72時間、5日及び7日後に行い、Draizeの方法に従って紅斑、痂皮形成、浮腫及び腐蝕性について点数評価した。

試験結果： Draize法の評点に基づいて行なった刺激性変化の採点結果を次頁の表-1及び-2に示した。

原液を処理した動物には全観察時期に浮腫がみられ、腐食性も認められた。紅斑は組織破壊により判定不能であった。

1000倍希釈群では全観察期間で検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、アンバム 53.5%液剤はウサギの皮膚に対して非常に強い刺激性があり、腐食性もあると思われる。また、本剤の1000倍希釈液では刺激性は無いものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表-1 原液群の結果

群 別	観察項目	観 察 日 数			
		2 4 時間	7 2 時間	5 日 目	7 日 目
非擦過群 (6匹平均)	紅斑・痂皮	a	a	a	a
	浮 腫	1.00	1.00	1.00	1.00
	腐 食		1.83b		
擦 過 群 (6匹平均)	紅斑・痂皮	a	a	a	a
	浮 腫	1.83	1.67	1.50	1.50
	腐 食		1.83b		

a : 組織破壊のため紅斑の判定は不可能

b : 7 2 時間までの評価、最高評点は 2

空欄は試験を実施していない。

表-2 1000 倍希釈液の結果

群 別	観察項目	観 察 日 数			
		2 4 時間	7 2 時間	5 日 目	7 日 目
非擦過群 (6匹平均)	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0
	腐 食	0	0	0	0
擦 過 群 (6匹平均)	紅斑・痂皮	0	0	0	0
	浮 腫	0	0	0	0
	腐 食	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

7) モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.T21)

試験機関：(株)日本実験医学研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度： 53.5%液剤

試験動物： ハートレイ系白色モルモット (体重 250~350 g)、1群雄 10匹

観察期間： 惹起後 72時間

試験方法： [Maximization法]

検体の1、5及び10%投与群について、それぞれ次のように行なった。

感作(1回目)： 背部に Freund's complete adjuvant (0.05mL)、検体の水懸濁液 (0.05mL) 及び検体と Freund's complete adjuvant の混合液 (0.05mL) をそれぞれ2ヶ所に皮内注射した。

感作(2回目)： 皮内注射1週間後に背部肩甲骨上を剃毛して、検体とワセリン混合物を48時間貼布した。

惹起： 検体貼布2週間後に側腹部を剃毛し、検体とワセリン混合物を24時間貼布した。

観察項目： 惹起24時間後に適用部位における紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

試験結果： 5%群で1例(10日目)、10%群で2例(2及び8日目)が死亡した。

観察期間をとおして何れの動物にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、アンバム 53.5%液剤による皮膚感作性は陰性であると判断する。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験の結果概要	実施機関 (報告年)	記載 頁	
M1	動物代謝※	Wistar系 ラット 雌雄	40 μ Ci/40 mg/ml を 100 mg/kg 1 回経口投与	投与後 96 時間までに糞尿中に雄 76.5 %雌 87.1%排泄された。組織内分布 では雌雄とも蓄積傾向のある臓器は 認められなかった。	第一化学 薬品㈱ (1975)	IX-6	
省略	植物体内にお ける代謝	食品の用に供される農作物に使用されないことから試験省略。					IX-10
省略	土壌中にお ける動態	アンバム及びマンゼブの土壌中及び水中における動態試験の対象物質はいずれも EBDC であることから、アンバムの土壌中及び水中における動態をマンゼブの試験成績から類推することが可能であると考えられることから、アンバムの動態試験成績をマンゼブの動態試験成績で代替。					IX-11
省略	水中にお ける動態						IX-11
省略	土壌吸着性	アンバム及びマンゼブの土壌吸着性試験の対象物質はいずれも EBDC であることから、試験の目的である土壌と水の分配比に関する知見はマンゼブの土壌吸着性試験から類推することが十分可能であると考えられることから、アンバムの土壌吸着性試験成績をマンゼブの土壌吸着性試験成績で代替。					IX-12
省略	生物濃縮性	本有効成分の n-オクタノール/水分配係数が 3.5 未満であることから試験省略。					IX-13

※ 動物体内における代謝試験の代謝物同定については、環境中動態と同様にマンゼブの試験成績から類推することが可能であると考えられることから、アンバムの動物代謝試験をマンゼブの動物代謝試験で代替。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

参考資料

資料No.	試験の種類	供試動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験の結果概要	実施機関 (報告年)	記載 頁
参考 1						IX-14
参考 2						IX-16
参考 3						IX-20

本資料に記載された C_{12} に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシマ C_{12} 株式会社にあり。

<代謝分解物一覧表 (参考) >

植物代謝の文献 (参考 1 ~ 3) で認められた代謝物

記号 (名称)	由来	化学名	構造式
A (アンバム)	親化合物	diammonium ethylenebisdithiocarbamate エチレンビスジチオカルバミン酸二アンモニウム	$ \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_2\text{-NH-C-S}^-\text{NH}_4^+ \\ \\ \text{CH}_2\text{-NH-C-S}^-\text{NH}_4^+ \\ \parallel \\ \text{S} \end{array} $

本資料に記載されたに係る権利及び内容の責任はアグロ カネシ株式会社にある。

記号 (名称)	由来	化学名	構造式

本資料に記載されたに係る権利及び内容の責任はアグロ カネシロ 株式会社にあり、

記号 (名称)	由来	化学名	構造式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

1. 動物代謝試験

^{14}C 標識アンバムのラットを用いた動物代謝試験 (吸収・分布・代謝・排泄) (資料 No.M1)

試験機関: (株)第一化学薬品東海研究所

報告書作成年: 1975 年

供試標識化合物: ^{14}C -アンバム

放射化学的純度:

^{14}C -アンバム

供試動物: Wistar 系雌雄ラット (体重 180~230 g)、1 群雌雄各 3 匹

投与前 12 時間絶食

試験方法: ①尿・糞中排泄率の測定; 検体 (40 $\mu\text{Ci}/40\text{ mg/mL}$ を 100 mg/kg 投与) 経口投与後 6、12、24、48、72 及び 96 時間まで尿及び糞を採取して放射能を測定した。

②呼気中排泄率の測定; 検体の経口投与後ガラスの密閉容器に入れ、2.3 mL/min の空気を送りながら 40%エタノール中に呼気を 48 時間まで捕集し、放射能を測定した。

③組織内濃度の測定; 1、4、8、24 および 96 時間に雌雄各 3 匹ずつ用いた。検体の経口投与後 96 時間まで経時的にエーテル麻酔下で致死させ、大脳、小脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、腎、副腎、膵、脾、精巣、子宮、卵巣、筋肉、白色脂肪を摘出した。血液は尾静脈より 0.02mL を経時的に採血した。臓器は乾燥後燃焼させ、 $^{14}\text{CO}_2$ を捕集して放射能を測定した。

用量設定根拠;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験結果： ①尿・糞中への排泄

投与後 96 時間までの尿、糞中累積排泄率は雄では 76.5%、雌では 87.1%であった。

②呼気中への排泄

48 時間までの呼気中累積排泄率は雌、雄とも 6.3%であった。

③組織内分布

雌雄とも肝、腎の分布が最も多く、投与後 1 時間の値が高かった。他の臓器では投与後 1 時間と 4 時間はほぼ同じか 4 時間がやや高い傾向があった。何れにしても投与後 8、24、96 時間は漸減して、蓄積傾向のある臓器は認められなかった。

検体の吸収、排泄及び体内分布について調べた結果の概要を以下の表に要約した。

投与量	単位	検査組織	経時変化 (投与量に対する%)						
			時間	0~6	0~12	0~24	0~48	0~72	0~96
単回投与 100 mg/kg (100 μCi/kg)	排泄率 (投与量%)	尿	雄	35.66	47.88	61.71	66.02	66.60	66.88
			雌	13.46	35.71	66.61	75.10	75.92	76.33
		糞	雄	—	—	7.17	8.57	9.31	9.66
			雌	—	—	7.48	9.74	10.42	10.75
		呼気	雄	2.40	3.10	4.67	6.31	—	—
			雌	1.57	2.68	4.55	6.34	—	—
		組織合計	雄	—	—	8.09	—	—	3.88
			雌	—	—	7.26	—	—	3.20
		合計	雄	38.06	50.98	81.58	80.90	75.91	80.42
			雌	15.03	38.39	85.90	91.18	86.34	90.28

投与量	単位	検査組織	経時変化					
			時間	1	4	8	24	96
単回投与 100 mg/kg (100 μCi/kg)	濃度 (μg/g)	血液	雄	37.6	33.7	26.8	14.3	2.0
			雌	35.8	36.3	24.0	15.6	4.9
		血漿	雄	37.6	40.2	33.3	21.2	1.5
			雌	36.6	42.5	29.8	19.3	3.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

投与量	単位	検査組織	経時変化					
			時間	1	4	8	24	96
単回投与 100 mg / kg (100 μ Ci/kg)	分布率 (投与量%)	血液	雄	—	—	—	—	—
			雌	—	—	—	—	—
		大 脳	雄	0.077	0.149	0.088	0.038	0.011
			雌	0.137	0.160	0.108	0.035	0.010
		小 脳	雄	0.017	0.034	0.019	0.008	0.003
			雌	0.029	0.033	0.025	0.008	0.003
		下垂体	雄	0.001	0.002	0.002	0.001	0.000
			雌	0.002	0.002	0.001	0.001	0.000
		甲状腺	雄	0.008	0.013	0.014	0.011	0.007
			雌	0.006	0.008	0.011	0.012	0.011
		胸 腺	雄	0.078	0.082	0.054	0.031	0.008
			雌	0.049	0.044	0.054	0.046	0.009
		肺	雄	0.253	0.145	0.142	0.094	0.058
			雌	0.199	0.212	0.187	0.087	0.044
		心	雄	0.121	0.108	0.071	0.042	0.021
			雌	0.105	0.088	0.071	0.043	0.024
		肝	雄	8.741	4.712	2.944	2.508	1.443
			雌	3.756	2.750	2.317	2.276	1.124
		腎	雄	1.457	0.531	0.479	0.335	0.111
			雌	0.535	0.518	0.381	0.273	0.103
副 腎	雄	0.008	0.011	0.008	0.005	0.003		
	雌	0.008	0.011	0.009	0.012	0.003		
脾	雄	0.091	0.100	0.059	0.040	0.023		
	雌	0.144	0.089	0.074	0.066	0.025		
膵	雄	0.197	0.138	0.122	0.076	0.018		
	雌	0.128	0.116	0.102	0.099	0.029		
筋肉*	雄	9.220	12.733	8.694	4.224	1.672		
	雌	12.256	11.258	6.514	3.411	1.492		
脂肪***	雄	1.630	1.446	0.927	0.534	0.455		
	雌	0.781	1.005	0.740	0.843	0.315		
精 巢	雄	0.183	0.334	0.223	0.111	0.049		
卵 巢	雌	0.017	0.018	0.014	0.009	0.004		
子 宮	雌	0.064	0.070	0.049	0.043	0.005		

数値は3匹の平均値

* 体重の40%を占めるとして算出

*** 体重の20%を占めるとして算出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

2. 植物体内運命に関する試験

本剤は食品の用に供される農作物以外の農作物に使用されることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

アンバムはマンゼブ等で知られているエチレンビスジチオカルバミン酸(EBDC)の一種であり、マンゼブがEBDCの金属塩（マンガンと亜鉛）であるのに対し、アンバムはEBDCのアンモニウム塩である。

土壌吸着性に関する試験の目的は、土壌と水における被験物質の分配比に関する情報を得ることであり、分析対象物質はEBDC又はEBDCを誘導体化させたCS₂が適切であると考えられる。

また、アンバムとマンゼブの土壌吸着に関する試験の分析対象物質はいずれもEBDCとすることが適切であると考えられる。

以上のことから、アンバムの土壌吸着性に関する情報はマンゼブの土壌吸着性試験から類推することが十分可能であると考えられることから、アンバムの土壌吸着性試験成績をマンゼブの土壌吸着性試験成績で代替する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

6. 生物濃縮性試験

本有効成分のn-オクタノール/水分配係数が3.5未満であることから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

参考資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

代謝分解のまとめ

動物、植物、土壌、水、光における代謝分解の代謝、残留、分解の概要は次のとおりであり、代謝分解経路をIX-22 頁に、結果の概要をIX-23 頁に示した。

動物：検体を 100 mg/kg の用量で経口投与した結果、投与後 96 時間までの尿、糞中累積排泄率は雄では 76.5%、雌では 87.1%であった。48 時間までの呼気中累積排泄率は雌、雄とも 6.3%であった。また、組織分布に関しては、雌雄とも肝、腎の分布が最も多く、投与後 1 時間の値が高かった。他の臓器では投与後 1 時間と 4 時間はほぼ同じか 4 時間がやや高い傾向があった。何れにしても投与後 8、24、96 時間は漸減して、蓄積傾向のある臓器は認められなかった。

植物：試験を省略。

土壌・水・光：マンゼブの試験成績で代替。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

アンバムの植物体内における代謝経路図 (参考)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

<代謝分解の概要>

代謝分解物		未 同 定	投与量に 対する回収率 (%)		
動 物	ラ ット (雄)	糞 0～96時間	9.66	9.66	
		尿 0～96時間	66.88	66.88	
		臓器(96時間)	肝	1.44	1.44
			腎	0.11	0.11
			血 液	2.0	2.0
			その他の臓器	2.33	2.33
	計	82.42	82.42		
	ラ ット (雌)	糞 0～96時間	10.75	10.75	
		尿 0～96時間	76.33	76.33	
		臓器(96時間)	肝	1.12	1.12
			腎	0.10	0.10
血 液			4.9	4.9	
その他の臓器			1.98	1.98	
計	95.18	95.18			

※数値は投与量に対する割合 (%)

各数値は必ずしも同一の試験で得られたものとは限らない。