

8.6 繁殖毒性及び催奇形性

8.6.1 ラットにおける2世代繁殖性試験(資料 No. T-5.1)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度:

供試動物: SD系ラット、投与開始時6週齢、1群雌雄各30匹
体重 雄 192~226 g、雌 136~165 g

投与期間: P世代; 投与開始からF_{1b}児離乳までの34週間
F₁世代; 投与開始からF_{2b}児離乳までの38週間
F₂世代; 投与開始から13週間
(1983年2月3日~1984年9月7日)

投与方法: 検体を0、50、1000および20000 ppmの濃度で含有する飼料を自由に摂取させた。

用量設定根拠;

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

体重; 雄親動物: 生育期間中は週1回、以降は4週に1回測定した。
雌親動物: 生育期間中は週1回、妊娠期間中は妊娠0、7、14および20日、
哺育期間中は哺育1、4、7、14および21日に測定した。

摂餌量; 体重測定日に測定した。ただし、妊娠0日、哺育1および4日については測定しなかった。

交配および妊娠の確認; 雌雄1対1で同居させ、膣栓または膣垢塗沫標本中の精子の観察によって交尾を確認し、その日を妊娠0日とした。最大交配期間を3週間とした。

繁殖性に関する指標; 交配、妊娠、分娩および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{受胎率}\% = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分娩時観察；妊娠雌親動物は自然分娩させ、分娩後、児動物の性別および外表異常の有無を検査し、死亡および生存児数を記録した。
また、個体ごとに妊娠期間を算出した。

児動物に関する指標；一般状態および死亡について毎日観察した。体重測定および性別の記録は哺育4、7、14および21日に実施した。生後4日に1腹10匹（雌雄各5匹）となるように児動物数を調整した。以下の指標を算出した。

出産率% = (出産動物数 / 妊娠動物数) × 100

哺育0日生存率% = (哺育0日生存児数 / 産児数) × 100

哺育4日生存率% = (哺育4日生存児数 / 哺育0日生存児数) × 100

哺育7日生存率% = (哺育7日生存児数 / 哺育4日選抜児数) × 100

哺育14日生存率% = (哺育14日生存児数 / 哺育4日選抜児数) × 100

哺育21日生存率% = (哺育21日生存児数 / 哺育4日選抜児数) × 100

肉眼的病理検査；親動物：PおよびF₁世代は第2産児の離乳後、F_{2b}動物については生育期間の終了後に屠殺し、肉眼的病理検査を実施した。

児動物：継代用に選抜されなかったF₁およびF₂の離乳児、間引き児および死亡児について外表および内臓を肉眼的に観察した。

血液生化学的検査；剖検時に親動物の各群雌雄各10匹を対象として採血し、総コレステロールを測定した。

臓器重量；F_{1b}、F_{2a}およびF_{2b}離乳児の剖検時に各群雌雄各10匹について肝臓重量を測定した。

病理組織学的検査；F₁世代の各群雄10匹および雌25匹、F₂世代の全親動物、児動物についてはいずれの世代についても各群雌雄各5匹を対象として、以下の組織について病理組織学的検査を実施した。

脳、胸部脊髄、唾液腺、頸部および腸間膜リンパ節、精巣および精巣上体、甲状腺、精囊、子宮(頸部含む)、膈、坐骨神経、肺、骨髓(胸骨)、乳腺、胸腺、下垂体、眼、十二指腸、空腸、回腸、膀胱、心臓、肝臓、脾臓、盲腸、腎臓、副腎、胃、膵臓、卵巣、前立腺、肉眼的病変部位

表 1-1 試験手順

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
P	生育(14週)	雌雄 1対1で交配。交配は膣栓または膣垢中の精子で確認(妊娠0日)。	一般状態および生死について毎日観察。 体重および摂餌量を週1回測定。
	第一回交配(3週)		交配状況の観察。
	妊娠(3週)		雌親動物：妊娠0、7、14、20日に体重および摂餌量(妊娠0日は除く)を測定。
	出産(F _{1a})		出産状況の観察 児の一般状態、生存および死亡児数の記録、性別および外表異常の検査。
	哺育(21日)	出産後4日目に、同腹児数を雌雄各5匹に調整(不可能な場合、雌雄計10匹)	一般状態および生死について毎日観察。 哺育1、4、7、14、21日に雌親動物の体重、摂餌量(哺育1、4日は除く)および生存児動物の体重測定、生存児数、性別の記録。 途中死亡及び哺育4日に選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査。
	離乳		全てのF _{1a} 児動物を屠殺、剖検、破棄
	生育(10日)	(第一回交配に準ずる)	(第一回交配に準ずる)
	第二回交配(3週)		(第一回交配に準ずる)
	妊娠(3週)		(第一回交配に準ずる)
	出産(F _{1b})		(第一回交配に準ずる)
哺育(21日)	(第一回交配に準ずる)	(第一回交配に準ずる)	
離乳			
F ₁	生育(17週)	継代用に各腹雌雄少なくとも1匹の児動物を無作為に選抜。(30匹/性/群)	全親動物および継代用以外のF _{1b} 児動物の剖検を実施。 親動物：10匹/性/群について血液生化学的検査を実施。 児動物：10匹/性/群の肝臓重量測定、5匹/性/群の病理組織学的検査を実施。
	第一回交配(3週)		(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	出産(F _{2a})		(P世代に準ずる)
	哺育(21日)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳		(P世代に準ずる) 10匹/性/群の児動物について肝臓重量を測定。

表 1-2 試験手順 (続き)

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・試験項目
F ₁	生育(10日) 第二回交配 (3週) 妊娠(3週) 出産 (F _{2b})		(P世代に準ずる)
	哺育(21日)		(P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
F ₂	離乳	10匹/性/群の児動物を選抜	全親動物および選抜以外の F _{2b} 児動物の剖検を実施。 親動物：10匹/性/群について血液生化学的検査、各群雄10匹および雌25匹の病理組織学的検査を実施。 児動物：10匹/性/群の肝臓重量測定、5匹/性/群の病理組織学的検査を実施。
	生育(13週)		全動物の剖検、病理組織学的検査を実施。

試験結果：概要を表2に示した。

親動物；

一般状態および死亡；検体投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重； 20000 ppm 群の P 世代雌動物における F_{1a} 哺育 7 日、1000 ppm 群において P 世代雌動物の F_{1b} 哺育 4 日、F₁ 世代雌動物の F_{2a} 哺育 14 日および F_{2b} 哺育 21 日の体重の有意な低下が認められたが、検体投与の影響であるとは考えられなかった。

摂餌量； 20000 ppm 群の P 世代雌動物の F_{1b} 妊娠 20 日および F₁ 世代雌動物の妊娠 14 日および 20 日の摂餌量の増加が認められた。また、1000 ppm 群の F₁ 世代雌動物について F_{2a} 妊娠 7 日、哺育 14 日の摂餌量低下が認められたが、いずれも検体投与に起因する影響であるとは考えられなかった。

繁殖性に関する指標；20000 ppm 群の F₁ 世代の F_{2b} 妊娠期間が対照群より延長した。その他の繁殖指標について、統計学的有意差が散見されたが、検体投与に起因するものであるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液生化学的検査；1000 および 20000 ppm の P 世代雌動物で総コレステロールの高値が認められたが、雄動物および F₁ 世代では認められなかったことから、検体投与による影響ではないと判断した。

肉眼的病理検査；全ての投与群においていずれの世代でも検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

児動物；

一般状態；全ての群で検体投与に起因する影響は認められなかった。

児動物に関する指標；1000 ppm 群の F_{2a} 児動物数および生存率、20000 ppm 群の F_{2b} 児動物の哺育 4 日（間引き前）生存率の低下が認められたが、検体投与に起因する影響とは考えられなかった。

その他の指標に、検体投与の影響は認められなかった。

体 重； 検体投与に起因する影響は認められなかった。

肉眼病理学的検査；全ての投与群においていずれの世代でも検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量；全ての投与群において、肝臓重量は対照群と同等であった。

病理組織学的検査；検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を二世世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、20000 ppm の F₁ 世代親動物の F_{2b} の妊娠期間の延長が認められた。その他の群の親動物および児動物については検体投与の影響は認められなかった。

よって、この試験における無毒性量は 1000 ppm（申請者において算出：P 世代；雄 70.7 mg/kg/day、雌 89.1 mg/kg/day、F₁ 世代；雄 71.2 mg/kg/day、雌 88.8 mg/kg/day、F₂ 世代；雄 80.9 mg/kg/day、雌 97.4 mg/kg/day）であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.6.2 ラットにおける催奇形性試験 (資料 No. T-5.2)

試験機関

報告書作成年 1983年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系妊娠ラット、12～13週齢、1群25匹

投与期間： 妊娠6～15日の10日間 (1983年2月14日～1983年2月27日)

投与方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、0、10、100および1000 mg/kg/dayの投与量で妊娠6～15日(膈垢中の精子の存在または膈栓が確認された日を妊娠0日として起算)の10日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には溶媒のコーンオイルのみを投与した。

用量設定根拠：

試験項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠0、6、11、15および20日の体重を測定した。妊娠20日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重および体長測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。各腹1/2の胎児について内臓を検査し、残りの胎児について骨格検査を実施した。

試験結果： 概要を表に示した。

親動物； いずれの投与群においても検体投与によると思われる、死亡、一般状態の異常は認められなかった。また、体重、黄体数、着床数、吸収胚、生存および死亡胎児数について、いずれの投与群においても検体投与に起因する影響は認められなかった。

生存胎児； 全ての投与群において、胎児体重、体長、性比、外表、内臓および骨格検査において検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに0、10、100および1000 mg/kg/dayの投与量で経口投与した結果、いずれの投与群においても母動物および胎児ともに検体投与の影響は認められなかった。よって、1000 mg/kg/dayにおいても催奇形性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.6.3 ウサギにおける催奇形性試験 (資料 No. T-5.3)

試験機関

報告書作成年 1984年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： New Zealand White 種ウサギ、性成熟未経産雌、約7ヶ月齢、1群16匹

投与期間： 妊娠7～19日の13日間 (1983年3月29日～1983年4月11日)

投与方法： 検体をCMC/Tween[®]80水溶液に懸濁させ、0、10、100および1000 mg/kg/dayの投与量で、妊娠7～19日 (人工授精した日を妊娠0日とした)の13日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群にはCMC/Tween[®]80水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠；

試験項目：

親動物； 生死および一般状態を毎日観察し、妊娠0、7、11、15、19、24および29日に体重および摂餌量(妊娠0日を除く)を測定した。

妊娠29日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を記録した。

生存胎児； 胎児体重および体長測定、性別判定を実施し、外表検査を行った。全胎児について内臓異常の有無を検査し、その後、骨格標本作製して骨格異常の有無を検査した。

試験結果： 概要を表に示した。

親動物； いずれの投与群においても、一般状態および死亡、体重、摂餌量、肉眼的病理検査、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収・死亡・生存胎児数に検体投与の影響は認められなかった。

胎児動物； いずれの投与群においても胎児体重、体長、外表および骨格検査において検体投与に起因する影響は認められなかった。

1000 mg/kg/day 群において内臓変異の増加が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに 0、10、100 および 1000 mg/kg/day の投与量で経口投与した結果、1000 mg/kg/day 群において内臓変異の増加が認められた。本剤は、最高投与量の 1000 mg/kg/day においても催奇形性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7 変異原性

8.7.1 細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. T-6.1)

試験機関

報告書作成年 1982年

検体純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 の 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *hcr* (*uvrA*) 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、10~10000 µg/plate の範囲の 7 濃度で実施した。
試験は 2 連性で 1 回実施した。

用量設定根拠；

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9-AA、2-NF では S9 Mix の添加なしで、2-AA では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7.2 細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. T-6.2)

試験機関
報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験目的 : 8.7.1 に記載した試験に用いた検体は工業原体ではなく、また試験も GLP 下で実施されていなかったため、工業原体を用いて GLP 下で再度試験を実施した。

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 の 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 (*uvrA*) 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、10~5000 µg/plate の範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 連性とし、2 回行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

2 回の試験において、検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの細菌においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、ENNG、9-AA、2-NF では S9 Mix の添加なしで、2-AA では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7.3 ハムスターの細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. T-6.3)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度：

試験方法： チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL を用いて、非代謝活性化および代謝活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期細胞について行い、試験は代謝活性化法 (標本作製時間 12 時間後、18 時間後) および非代謝活性化法 (標本作製時間 24 時間後、48 時間後) の計 4 回実施した。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無に関わらず、すべての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC および B(a)P では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.7.4 細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. T-6.1)

試験機関

報告書作成年 1982 年

検体純度：

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、賀田等の方法に従って実施した。検体は DMSO に溶解して用いた。陰性対照として Kanamycin、陽性対照として Mitomycin C を用いた。結果の判定に当たっては、H17 株に 0~1 mm の阻止帯を示す濃度において M45 株の阻止帯が明確に 4 mm 以上である場合を陽性とした。

用量設定根拠：

試験結果：

陰性対照として用いた Kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を示し、陽性対照として用いた Mitomycin C では両株の間に著明に生育阻止帯の差を生じた。これに対し検体は最高濃度 (5 mg/disk) においても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体は変異原性を有さ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石原産業株式会社にある。

8.7.5 細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. T-6.2)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験目的 : 8.7.2 の目的と同一とした。

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構野生株 (H17) と欠損株 (M45) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、賀田等の方法に従って実施した。検体は DMSO に溶解して用いた。結果の判定に当たっては、H17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0~4 mm) を示す用量において両株の生育阻止帯の直径の差が明確に 5 mm 以上である場合を陽性とした。

用量設定根拠 :

試験結果 :

陰性対照として用いた Kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を示した。また、陽性対照として用いた Mitomycin C は S9 Mix の非存在下で、2-AA は S9 Mix の存在下で両株の間に著明に生育阻止帯の差を生じた。これに対し検体は、S9 Mix の有無にかかわらず最高濃度 (5 mg/disk) においても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

以上の結果から、本試験条件下において検体は変異原性を有さないものと判断される。

8.7.6 マウスを用いた小核試験 (資料 No. T-6.4)

試験機関

報告書作成年 2006年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： CD-1系雄マウス (6週齢、体重 27.9~34.5 g)、1群 5匹

試験方法： 検体を 0.5%メチルセルロースに懸濁し、500、1000 および 2000 mg/kg の投与レベルで強制的に単回経口投与した。なお、対照群に 0.5%メチルセルロースを同様に投与した。投与後 24 および 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、ギムザで染色し骨髄標本を作製した。陽性対照群はマイトマイシン C を用い、24 時間後に動物を屠殺した。各標本について、2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠：

試験結果： 骨髄標本の観察結果を次頁の表に示した。
すべての検体投与群について、死亡動物はなく一般状態にも異常は認められなかった。投与 24 時間後、陰性対照群における小核を有する多染性赤血球の出現頻度が、0.21%であったのに対し、検体投与群の小核出現頻度は 0.25~0.31%であり、いずれの用量群においても陰性対照群と比べて有意な増加は認められなかった。また、48 時間後においても陰性対照群の小核出現頻度は 0.28%であったのに対して、最高用量群における小核出現頻度は 0.27%であり、陰性対照群と比較して有意な増加は認められなかった。陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.8 生体機能影響

8.8.1 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 No. T-7.1)

試験機関

報告書作成年 1986年

検体純度：

検体懸濁液の調製：検体を5%アラビアゴム水溶液に0、313、1250および5000 mg/kgの投与量(投与容量 20 mL/kg)となる様に均一に懸濁調製した。

① マウス及びウサギの中樞神経に対する作用

i) マウスの行動の多元観察

供試動物：ICR系マウス、入荷時6週齢、1週間以上馴化後、投与開始時体重；
雄 35~45 g、雌 25~30 g、1群雌雄各3匹

試験方法：各投与量の検体懸濁液を単一経口投与した後、投与当日は1、2、4、6および8時間後、それ以降は1日1回ずつ14日間、Irwinの方法に従ってマウスの行動を多元観察した。

試験結果：雌雄とも5000 mg/kg群で投与後4時間から1日にかけて検体の混入によるみられる黄土色便が観察されたが、いずれの群においても検体投与に起因するとみられる異常症状は認められなかった。

ii) 雄ウサギの全身症状の多元観察

供試動物：日本白色種ウサギ、入荷時体重 2~3 kg、試験開始時体重 2.5~3.5 kg、1群雄3匹

試験方法：各投与量の検体懸濁液を単一経口投与した後、投与当日は1、2、4、6および8時間後、それ以降は1日1回ずつ14日間、「新しい毒性試験と安全性の評価」(白須泰彦、松岡理編集、p 539-572、ソフトサイエンス社)に従って全身症状を多元観察した。症状として行動、体性神経系、自律神経系の各項目を調べた。

試験結果：5000 mg/kg群で投与後8時間後に検体の混入によるみられる緑色便が観察されたが、いずれの群においても検体投与に起因するとみられる異常症状は認められなかった。

② 雄ウサギの呼吸、血圧および心電図に対する影響

供試動物：日本白色種ウサギ、体重 2.5~3.5 kg、1群雄4匹

試験方法：各投与量の検体懸濁液をウレタン麻酔下のウサギに0および5000 mg/kgの投与量で単一経口投与し、投与4時間後まで呼吸、血圧および心電図を観察した。

試験結果：5000 mg/kg群で投与後1時間後の最低・平均血圧に統計学的に有意な低下がみられたが、この変化は極めて軽微であり、1時間目に限ってみられたこと、0 mg/kg群にも同程度の変化を示す個体が見られたことから、この変化は毒性学的に意味があるか否か疑わしかった。呼吸数、最高血圧および心拍数には有意な変化は認められなかった。呼吸パターン、心電図にも検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

以上の試験結果より、本検体の急性毒性作用は極めて弱いことが予想される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.9 その他の毒性

8.9.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TI-1)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与時 5~6週齢、1群雌雄各5匹、
投与開始時体重；雄 156~168g、雌 126~140g

観察期間： 単回投与後 14日間観察

投与方法： 検体を 0 (対照)または 250 mg/mL の濃度になるように蒸留水に懸濁し、
その懸濁液を 20 mL/kg-体重の容量 (検体投与量 0 または 5000 mg/kg)
で経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を 14日間、毎日観察した。

体重を投与直前、投与後 1、2、3、4、5、6、7 および 14日に測定した。

観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg) 雄雌共 0、5000

LD₅₀ (mg/kg) 雄雌共 >5000

死亡開始時間及び終了時間 なし

0 mg/kg 群：
雄雌共投与後 30分以内に発現、雄は 3時間以内、
雌は 3~6時間以内に消失した。
5000 mg/kg 群：

雄雌共投与後 30分以内に発現、雄は 1~3日以内、
雌は 1~4日以内に消失した。

0 mg/kg 群に比べて 5000 mg/kg 群では、雄は投与
14日後まで、雌は 2~5日後の間の体重が有意に低下した。
また、雌雄共に 14日後の体重増加量が有意に低下した。

体重

死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg) 雄雌共 5000

中毒症状；投与後 30分以内に自発運動低下と蹲る姿勢、1~3時間以内に流涙、3~6時間以内に腹臥位姿勢および 24時間以内に立毛が認められた。

肉眼的病理検査；両群の雌雄に異常所見はなかった。

8.9.2

細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. TI-2)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 の 5 菌株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*⁻ 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、サルモネラ菌株の S9 Mix 非存在下では 1.2~78 µg/plate の範囲の 5 濃度、S9 Mix 存在下では 5~313 µg/plate の範囲の 5 濃度および大腸菌株では 313~5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連性で 1 回実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、MMC、2NF および 9AA では S9 Mix 非存在下で、B(a)P および 2AA では S9 Mix 存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は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石原産業株式会社にある。

8.9.3 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TI-3)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : SD 系ラット、投与時 5~6 週齢、1 群雌雄各 5 匹、
投与開始時体重 ; 雄 148~168 g、雌 124~136 g

観察期間 : 単回投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を 0 (対照)または 250 mg/mL の濃度になるように蒸留水に懸濁し、
その懸濁液を 20 mL/kg-体重の用量 (検体投与量 0 または 5000 mg/kg)
で経口投与した。

観察・検査項目 : 中毒症状及び生死を 14 日間に毎日観察した。体重を個別別に投与直
前、投与後 1、2、3、4、5、6、7 および 14 日に測定した。観察終了時
の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共	0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共	>5000
死亡開始時間及び 終了時間	なし	
症状発現時間と 終了時間	0 mg/kg 群 : 雄雌共投与後 30 分以内に発現し、3~6 時間以内に 消失した。 5000 mg/kg 群 : 雄雌共投与後 30 分以内に発現し、24 時間以内に消 失した。	
体 重	0 mg/kg 群に比べて 5000 mg/kg 群は、雌雄共有意 差なし。	
死亡例の認められ なかった最高投与 量 (mg/kg)	雄雌共	5000

中毒症状 ; 自発運動低下と蹲る姿勢の消失が対照群 (0 mg/kg)より遅れたことであった。

肉眼的病理検査 ; 両群の雌雄に異常所見はなかった。

8.9.4 細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. TI-4)

試験機関
報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 の 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*⁻株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix)の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。
検体は DMSO に溶解し、313~5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で実施した。
試験は 2 連性で 1 回実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次頁に示した。
検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた ENNG、MMC、2NF および 9AA では S9 Mix 非存在下で、B(a)P および 2AA では S9 Mix 存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10 代謝物の毒性

8.10.1 代謝物 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-1)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、投与時 5～6週齢、1群雌雄各5匹
投与開始時体重；雄 156～168 g、雌 126～140 g

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体を0(対照)または179、250または350 mg/mLの濃度になるように蒸留水に懸濁し、その懸濁液を20 mL/kg体重の容量(検体投与量0、3571、5000または7000 mg/kg)で経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡を14日間観察した。

体重を個体別に投与直前、投与後1、2、3、4、5、6、7および14日後に測定した。

観察期間中の死亡動物はその都度、生存動物は観察終了時に屠殺して肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、3571、5000、7000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 4740 (3591～6257) 雌 4500 (3516～5760)
死亡開始終了時期および終了時間	雄雌共 投与2～4日後に始まり、4～6日後に終了
症状発現消失時期および終了時間	雄雌共 投与後30分以内に発現し、2～7日後に終了
体 重	全投与群： 雄 投与2～3日後から有意に低下 雌 投与1日後から有意に低下

中毒症状；投与後30分以内に自発運動低下と蹲る姿勢、更に投与後3～24時間以内に腹臥位姿勢、流涙および/または立毛がみられ、死亡例ではこれらの症状に加えて、投与後1～4日以内に横臥位姿勢、血涙、眼球突出、下痢、呼吸微弱、体温下降および/または呼吸困難を呈して、腹臥位および/または横臥位姿勢のまま死に至った。

死亡率；0、3571、5000および7000 mg/kg群の順で雄0/5、1/5、3/5および4/5、雌0/5、1/5、4/5および4/5。

肉眼的病理検査(死亡例)；雌雄共に3571 mg/kg群には異常所見がみられず、5000および7000 mg/kg群の口周辺汚れ、肛門周辺汚れ、肝臓の淡茶色化および小葉明瞭ならびに胃の検体貯留および漿液貯留が、更に胃または小腸内のガス充満あるいは胃内出血が認められた。

肉眼的病理検査(生存例)；雌雄共に3571 mg/kg群には異常所見がみられず、5000および7000 mg/kgに肝臓の淡茶色化および小葉明瞭が認められた。

8.10.2 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (資料 No. TM-2)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度 :

観察期間 : 1986 年 5 月 7 日 ~ 1986 年 5 月 25 日

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 の 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*⁻ 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、サルモネラ菌株の S9 Mix 非存在下では 2.4~78 µg/plate の範囲の 5 濃度、S9 Mix 存在下では 5~313 µg/plate の範囲の 5 濃度および大腸菌株では 313~5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で実施した。試験は 2 連性で 1 回実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、MMC、2NF および 9AA では S9 Mix 非存在下で、B(a)P および 2AA では S9 Mix 存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は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石原産業株式会社にある。

8.10.3 代謝物 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-3)

試験機関

報告書作成年 1986 年 [GLP 対応]

検体純度 :

供試動物 : SD 系ラット、投与時 5~6 週齢、1 群雌雄各 5 匹
試験開始時体重 ; 雄 152~178 g、雌 124~132 g、

観察期間 : 単回投与後 14 日間観察

投与方法 : 検体を 0 (対照) または 250 mg/mL の濃度になるように蒸留水に懸濁し、その懸濁液を 20 mL/kg・体重の容量 (検体投与量 0 または 5000 mg/kg) で経口投与。

観察・検査項目 : 中毒症状及び死亡を 14 日間に亘って毎日観察した。

体重を個体別に投与直前、投与後 1、2、3、4、5、6、7 および 14 日後に測定した。

観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間および終了時間	なし
症状発現および消失時間	0 mg/kg 群 : 雄雌共投与後 30 分以内に発現、6 時間以内に消失した。 5000 mg/kg 群 : 雄雌共投与後 30 分以内に発現、2~3 日以内に消失した。
体重	0 mg/kg 群に比べて 5000 mg/kg 群では、雄は投与 7 日後まで、雌は 4 日後までの体重が有意に低下した。
LD ₀ (mg/kg)	雄雌共 5000

中毒症状 ; 投与後 30 分以内に自発運動低下と蹲る姿勢が、1 時間以内に流涙または腹臥位姿勢が、更に 24 時間以内に立毛が認められた。

肉眼的病理検査 ; 両群の雌雄に異常所見はなかった。

8.10.4 代謝物 の細菌を用いた復帰突然変異性試験 (資料 No. TM-4)

試験機関

報告書作成年 1986年 [GLP 対応]

検体純度 :

観察期間 : 1986年5月7日~1986年5月19日

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 の 5 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*⁻ 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下または非存在下で、Ames 等の方法で復帰変異誘発性を検定した。
検体は DMSO に溶解し、313~5000 µg/plate の範囲の 5 濃度で実施した。
試験は 2 連性で 1 回実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。
検体は S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。
一方、陽性対照として用いた ENNG、MMC、2NF および 9AA では S9 Mix 非存在下で、B(a)P および 2AA では S9 Mix 存在下で復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において復帰変異誘発性は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石原産業株式会社にある。

8.11 製剤の毒性

8.11.1 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関

報告書作成年 1988 年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1)、投与時 5 週齢、1 群雌雄各 10 匹
投与開始時体重；雄 24.7~29.3 g、雌 19.9~24.9 g

観察期間： 単回投与後 14 日間観察

投与方法： 検体を蒸留水で希釈し、10 mL/kg の用量で経口投与した。

観察・検査項目：臨床症状及び生死を 14 日間観察した。
投与直前、投与後 7 および 14 日目に体重を測定した。
死亡動物および観察終了時の全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 2500、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >5000
死亡開始時間および終了時間	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時間	投与後 1~3 時間目
体 重	雄雌共 7 および 14 日目増加 (少数例の低下はあったが平均値は増加)
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 <2500
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000

臨床症状；投与後 1 時間目から全例に行動の不活発化が認められたが、3 時間目に消失。
その他に異常は認められなかった。

剖検所見；各用量群の雌雄いずれにも肉眼的異常は認められなかった。

8.11.2 ラットにおける急性経口毒性試験（資料 No. TF-1.2）

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン乳剤（クロルフルアズロン原体を 含有）

供試動物： SD系SPFラット(Crj:CD)、投与時5週齢、1群雌雄各10匹
投与開始時体重；雄 113～164 g、雌 95～124 g

観察期間： 単回投与後14日間観察

投与方法： 検体を蒸留水で希釈し、10 mL/kgの用量で経口投与した。但し高用量2群は希釈せずに所要量を投与した。

観察・検査項目： 臨床症状及び生死を14日間観察した。

投与直前、投与後7および14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共	3200、4000、5000、6250、7813、9766、12207
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 雌	7244 (6134～8556) 6918 (5741～8337)
死亡開始時間および 終了時間	雄 雌	投与後1～3日目 投与後1～2日目
症状発現および消失 時間	雄雌共	投与後1時間～5日目
体 重		生存例は7および14日目全例増加 死亡例は死亡時全例減少
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	<3200
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共	3200

臨床症状；流涎、行動の不活性化、よろめき歩行、正向反射の遅れおよび鼻吻部汚れが用量依存性を以て認められた。その他の症状として沈静、昏睡、肛門周囲の汚れ、赤色眼脂および流涙が認められた。これらの症状は投与後1時間目からみられ、6日目までにすべて消失した。

剖検所見；死亡例では胃粘膜赤色斑、前胃粘膜下水腫、胃および小腸内容物黒色化、膀胱内褐色尿うっ帯がみられ、このうち胃粘膜赤色斑の発生頻度には雄の7813 mg/kg以上、雌の5000 mg/kg以上の各投与群で用量依存性が認められた。生存例では雌の7813 mg/kg群の2例における腹膜炎の外には異常は認められなかった。

8.11.3 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関

報告書作成年 1988 年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： SD 系 SPF ラット (Crj:CD)、投与時 7 週齢、1 群雌雄各 10 匹
投与開始時体重；雄 225~257 g、雌 167~190 g

観察期間： 単回投与後 14 日間観察

投与方法： 検体を稀釈せずに、前日に刈毛・剃毛したラットの背部中央の皮膚に 4×5 cm の範囲に 24 時間閉鎖貼布した。24 時間後に貼布を除去し、皮膚に付着した検体を中性洗剤/微温湯で除去した。

観察・検査項目： 臨床症状および生死を 14 日間観察した。
投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。
観察終了時の全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 1000、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始時間および終了時間 (mg/kg)	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時間	雄雌共 異常なし
体 重	雄雌共 7 および 14 日目全例増加
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

臨床症状；各用量群の雌雄いずれも異常は認められなかった。

剖検所見；各用量群の雌雄いずれも異常は認められなかった。

8.11.4 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-1.4)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： SD系ラット、暴露時雄約8週齢、雌約9週齢、1群雌雄各10匹
投与開始時体重；雄 299~317g、雌 208~223g

観察期間： 単回 (4時間)暴露、14日間観察

暴露方法： 検体を清浄な空气中に均一に分散させたエアロゾルを暴露室に一定流量で導入して、これに1群の動物を4時間に亘って全身暴露した。
暴露後も30分間動物を暴露室に留め、その間検体を含まない清浄な空気だけを暴露中と同じ流量で流して暴露室を清浄化した。

暴露条件：

設定濃度	(mg/L)	5.0
実測濃度	(mg/L)	7.0
粒子径分布(μm) ¹⁾		
10 μm 未満		80%以上
空気力学的質量中位径(MMAD) (μm)		2.3
吸入可能な粒子 (7 μm 以下)の割合 (%)		—
チャンバー容積 (L)		100
チャンバー内通気量 (L/分)		20
暴露条件		ダスト、4時間、全身暴露

1) カスケードインパクトファクターを用いて資料を採集し、算出した。

観察・検査項目：死亡の有無および一般状態について暴露直前、暴露中、暴露終了2時間後まで、更にその後も毎日14日後まで観察した。
また、体重を暴露直前(1日目)、2、3、5、8および15日目に測定した。
試験中死亡した動物はその都度、生存動物は暴露14日後に屠殺して肉眼的病理検査を行なった。

試験結果：

死亡率	雄 雌	0/5 2/5
LC ₅₀ (mg/L)	雄雌共	>7.0
死亡 (mg/L)	雄 雌	死亡なし 暴露 2 日後に 2 例死亡
症状発現および消失時期	雄雌共	暴露 15 分以内に発現し、暴露 3~4 日後には若干の回復がみられ、9 日後には殆ど回復した。
体重	雄雌共	暴露後に体重減少を呈したが生存例は暴露 7 日後 (8 日目)には (雄の 1 例は 15 日目に)暴露前の体重を越えた。
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雄雌共	<7.0
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雄 雌	7.0 <7.0

臨床症状；暴露中に息切れ、努力呼吸、流涙、流涎、閉眼および自動能の低下が、暴露後 2 時間には努力呼吸、湿性ラッセル音、流涎、運動失調および粗毛がみられ、この間 3 匹に脱力がみられた。これらの徴候はその後も続いたが生存例では前述のように回復した。

肉眼的病理検査；死亡例および生存例ともに検体暴露によるとみられる所見はなく、自然死動物に見られるものおよび散発的なものであった。

8.11.5 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1988年

検体純度： アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、適用時 3ヶ月齢、
投与開始時体重； 雌 3.037~3.453 kg、6匹

観察期間： 単一適用 14日後まで観察

投与方法： ウサギの体幹背部を除毛して、その除毛域に左右各 1箇所ずつ計 2箇所の適用区画 (2.5×2.5 cm)を設け、除毛 24時間以上後に、検体 0.5 mLを左側の区画に、検体を蒸留水で 500倍 (w/w)に希釈した液 (以下 500倍水希釈液と呼ぶ)0.5 mLを右側の区画に適用した。適用は夫々の適用液を 2.5×2.5 cmのリント布に塗布して貼付する方法によった。適用 4時間後に貼付リント布を取り除いた。

観察項目： 暴露終了後 1時間、24時間、48時間、72時間、5日、7日、10日、14日後に提要部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し「毒性に関する試験成績を作成するに当たっての指針」(59農蚕第 4200号)に従って観察し、採点し、紅斑、痂皮および浮腫の全動物についての合計評価点を 1、24および 48時間後の 3回について平均し、それを総適用区画数 (総動物数)で除して皮膚一次刺激性インデックス (PCI)を算出した後、AFNOR (1982)の基準に従って評価した。採点結果を次表に示す。

試験結果：

		適用後時間							
		1時間	24時間	48時間	72時間	5日	7日	10日	14日
検体 適用部	紅斑・痂皮	14	17	17	22	大部分の動物で痂皮脱落、落屑のため採点ができなかった。			
	浮腫	10	12	11	11				
	合計評価点	24	29	28	33				
500倍 希釈液 適用部	紅斑・痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計評価点	0	0	0	0	0	0	0	0

一般状態； 適用日から 14日後まで毎日 1回観察。全動物とも異常は認められなかった。

体重変化； 適用日、7日後および 14日後に測定。全動物に増加の推移がみられ異常はなかった。

皮膚反応； 貼付除去 1時間後から紅斑および浮腫が認められ、合計評価点は 72時間後に 33となったが、5日後以降痂皮脱落および落屑がみられ、14日後にはそれらの多くは修復の傾向を示した。PCIは 4.5と算出された。

500倍水希釈液適用部； 皮膚反応は全く認められず、PCIは 0となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以上の結果から、検体、アタブロン乳剤はAFNOR (1982)の基準により moderately irritant (中等度の刺激性)と評価され、またその 500 倍水稀釈液は全く刺激性が認められず、non irritant (非刺激性)と評価された。

8.11.6 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.6 および TF-1.7)

試験機関

報告書作成年 1987年[GLP 対応]

目的： この試験を二度に亘って実施した理由は、製剤そのままを用いた第一試験 (資料 No. TF-1.6)において刺激性が認められたため、200倍に希釈した乳化液 (散布濃度の10倍)についての第二試験 (資料 No. TF-1.7)を引続き実施したものである。

検体純度： アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、適用時3ヶ月齢、
体重 2.074~2.690 kg、1群 12匹 (第二試験では6匹)

観察期間： 単一適用 21日後まで (第二試験では96時間後まで)観察した。

投与方法：

第一試験： 両眼の異常および角膜損傷のないことを確認した12匹の左眼結膜嚢内に検体 0.1 mLを適用。3匹は適用2分後に微温湯で洗眼 (洗眼群1)、他の3匹を適用30秒後に同様に洗眼 (洗眼群2)した。

第二試験： 両眼の異常および角膜損傷のないことを確認した6匹の左眼結膜嚢内に、検体の200倍 (w/w)水希釈液 0.1 mLを適用した。

観察項目： 適用後上記観察期間に亘り眼反応および一般状態を観察し、体重を適用日、適用7日後、14日後および21日後に測定した。但し、第二試験の体重測定は適用日および適用96時間後に行った。観察終了後全動物の剖検を行なった。眼反応の採点は Draize (1959)の基準に従って行い、AFNOR (1982)の基準に基づいて刺激性を評価した。

試験結果： 各眼反応の平均評点、合計の平均評点 (MOI)を別表に示す。

第一試験： 非洗眼群では適用1時間後から虹彩および結膜に反応が、24時間後から角膜の反応が認められ、平均評点 (MOI)は7日後に最大値 (AOI)56.0を示し、以後低下して21日後には12.0となった。

両洗眼群でも同様の観察時点から眼の各反応が認められたが、平均評点は洗眼群1では48時間後に最大値52.0を示し、21日後には29.3となった。また、洗眼群2では平均評点が24、96時間後に最大値24.3となり、21日後には2.3まで低下した。

適用7日後に少数例に体重の停滞または低下がみられたが、14日以後は全例に順調な増加がみられ、また、一般状態はいずれの動物も良好であった。

第二試験： すべての動物について眼の刺激性反応は認められなかった。適用96時間後に4匹に体重低下がみられたが、一般状態はいずれの動物においても良好であった。

以上の結果から、アタブロン乳剤はウサギの眼に刺激性反応を呈し、AFNOR (1982)の基準によると Severely irritant (ひどく刺激性である)と評価されるが、その200倍水希釈液はまったく刺激性反応を示さず、Non irritant (非刺激性である)と評価される。また、前述の刺激性は適用30秒後の微温湯による洗眼によって軽減されるが、適用2分後の洗眼ではその効果は殆どみられない。

別表 眼の各反応の平均評点および合計の平均評点 (MOI)、(Draize 1959)

第一試験

観察時期 (適用後時間)		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7 日	14 日	21 日
非洗眼群 6 匹	角膜	80	0	20	36.7	36.7	40	48.3	21.7	10
	虹彩	10	5	3.3	0.8	0.8	0,(-;1)	0,(-;4)	0	0
	結膜	20	9.7	12	12.3	10.3	10.3	7.7	3.7	2
	平均 評点*	56.0	14.7	35.3	49.8	47.8	50.3	56.0**	25.3	12.0
洗眼群 1 3 匹	角膜	80	0	20	40	40	40	40	26.7	26.7
	虹彩	10	1.7	0	0	0	0	0(-;2)	0(-;1)	0(-;1)
	結膜	20	12	10.7	12	11.3	10	6.7	4.7	2.7
	平均 評点*	52.0	13.7	30.7	52.0**	51.3	50.0	46.7	31.3	29.3
洗眼群 2 3 匹	角膜	80	0	13.3	11.7	11.7	18.3	13.3	3.3	1.7
	虹彩	10	5	1.7	0	0	0	0	0	0
	結膜	20	9.3	9.3	10.7	10	6	3.3	0.7	0.7
	平均 評点*	24.3	14.3	24.3**	22.3	21.7	24.3**	16.7	4.0	2.3

第二試験

観察時期 (適用後時間)		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
(非洗眼) 6 匹	角膜	80	0	0	0	0	0
	虹彩	10	0	0	0	0	0
	結膜	20	0	0	0	0	0
	平均 評点*		0	0	0	0	0

* Mean Ocular Irritation Index (MOI)

** MOI の最大値で Acute Ocular Irritation Index (AOI) と称される。

- ; 角膜混濁のため虹彩判定不能

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

非洗眼群個体別表【第一試験】

動物 番号	時間		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	7日	14日	21日
1	角膜	混濁	4	0	1	2	2	3	3	2	1
		面積	4	0	4	4	4	4	4	4	4
	虹彩		2	1	1	1	1	—	—	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	1
		浮腫	4	2	2	2	1	1	1	1	0
		分泌物	3	2	2	3	2	2	0	0	0
合計		110	15	37	59	55	70	66	46	22	
2	角膜	混濁	4	0	1	2	2	2	2	0	0
		面積	4	0	4	4	4	4	4	0	0
	虹彩		1	1	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	2	2	1	1
		浮腫	4	2	1	1	1	2	1	0	0
		分泌物	3	2	3	3	2	1	0	0	0
合計		110	15	32	52	48	50	46	2	2	
3	角膜	混濁	4	0	1	2	2	2	3	1	0
		面積	4	0	4	4	4	4	4	4	0
	虹彩		1	1	1	0	0	0	—	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1	1
		浮腫	4	1	1	1	1	2	1	0	0
		分泌物	3	2	2	2	2	1	1	0	0
合計		110	13	35	50	50	50	68	22	2	
4	角膜	混濁	4	0	1	2	2	2	3	3	2
		面積	4	0	4	4	4	4	4	4	4
	虹彩		1	1	0	0	0	0	—	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	2	1
		浮腫	4	2	1	1	1	1	1	0	0
		分泌物	3	2	2	2	1	1	0	0	0
合計		110	15	30	50	48	48	66	64	42	
5	角膜	混濁	4	0	1	1	1	1	1	0	0
		面積	4	0	4	4	4	4	2	0	0
	虹彩		1	1	1	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1	0
		浮腫	4	2	2	2	2	2	2	1	0
		分泌物	3	2	3	3	2	2	1	0	0
合計		110	15	39	34	32	32	20	4	0	
6	角膜	混濁	4	0	1	2	2	2	3	1	0
		面積	4	0	4	4	4	4	4	2	0
	虹彩		1	1	1	0	0	0	—	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	2	2	1	1
		浮腫	4	2	2	2	2	2	2	1	1
		分泌物	3	2	3	3	3	2	1	0	0
合計		110	15	39	54	54	52	70	14	4	
合計			660	88	212	299	287	302	336	152	72
平均点*			110	14.7	35.3	49.8	47.8	50.3	56.0	25.3	12.0

非洗眼群個体別表【第二試験】

動物 番号	時間		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
19	角膜	混濁	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	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
20	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
21	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
22	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
23	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
24	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		1	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合計		110	0	0	0	0	0
合計			660	0	0	0	0	0
平均点*			110	0	0	0	0	0

* Mean Ocular Irritation Index (MOI)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.11.7 アタブロン乳剤8倍希釈液のウサギを用いた眼一次刺激性試験 (資料No. TF-1.8)

試験機関

報告書作成年 2004年 [GLP 対応]

検体純度: アタブロン乳剤 ()の8倍希釈液 (注射用水)

供試動物: 日本白色種、体重 2.47~2.79 kg、15 週齢、1 群雌 3 匹

観察期間: 9 日間

投与方法: 検体 0.1mL を左眼に適用し、3 匹は 30 秒後に洗眼した。3 匹については適用後の洗眼は行わなかった。

観察項目: 適用後 1、24、48、72 及び 96 時間ならびにその後 9 日後までの毎日、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点した。

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。

非洗眼群

動物 番号	時間		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5 日	6 日	7 日	8 日	9 日
1	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
		面積	4	3	3	3	1	1	1	1	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
2	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		面積	4	3	4	3	3	2	1	1	1	1	0
	虹彩		2	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0
3	角膜	混濁	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
合計*			330	74	84	52	31	19	10	10	5	5	0
平均点			110	24.7	28	17.3	10.3	6.3	3.3	3.3	1.7	1.7	0

* Draize の基準: 1959 年による

洗眼群

動物 番号	時間		最高 評点	1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	5日	6日	7日	8日	9日
1	角膜	混濁	4	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		面積	4	2	3	3	1	1	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
2	角膜	混濁	4	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		面積	4	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
3	角膜	混濁	4	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		面積	4	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		分泌物	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
合計*			330	75	69	44	14	9	0	0	0	0	0
平均点			110	25	23	14.7	4.7	3	0	0	0	0	0

* Draize の基準：1959 年による

非洗眼群では角膜混濁、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全ての動物、虹彩の異常が 2/3 例の動物に認められた。刺激性反応は時間とともに軽減し、投与 7 日後の観察では角膜異常が 1 例に認められたのみであり、それも投与 9 日後には消失した。

洗眼群では角膜混濁、虹彩の異常、結膜発赤、結膜浮腫及び分泌物が全例に認められたが、刺激性反応は時間とともに軽減し、投与 5 日後には消失した。

以上の結果から、アタブロン乳剤 8 倍希釈液はウサギの眼に対して中等度の刺激性があるものと判断された。また、洗眼によって明らかな刺激性の軽減を示し、洗眼効果が認められた。

8.11.8 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.9)

試験機関

報告書作成年 1987 年 [GLP 対応]

検体純度: アタブロン乳剤 (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物: ハートレー系モルモット、雌、4~5 週齢、体重 259~328 g

観察期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験操作: 予備試験によって感作 (皮内注射および貼付) および惹起 (貼付) に適用する検体の濃度を、また文献および所内資料から陽性対照の濃度を定め、Guinea pig maximization 法によって行った。
動物を陰性対照 (20 匹)、陽性対照 (10 匹) および検体 (20 匹) の 3 群に分け、その都度事前に適用部の刈毛を行なった上で、次表に示すような調製液および時間的間隔で感作暴露 (2 回) および惹起暴露を行った。
感作 I では各動物の正中線を中心とした対称の上背部左右各 2 cm×4 cm の領域内の 3 ヶ所に、感作 II では同領域全般に、また惹起では対称の左右各腹側部に行い、以下の項目を観察および測定した。

用量設定根拠:

	陰性対照群	陽性対照群	検体群
感作 I	次の各調製液 0.05 mL を左右 1 対の部位に夫々皮内注射		
上背部位 1	FCA 乳化液 ¹⁾	FCA 乳化液	FCA 乳化液
2	蒸留水	0.1%DNCB ²⁾ オリブ油溶液	0.375%検体水乳化液
3	FCA 乳化液	0.1%DNCB/FCA 乳化液 ³⁾	0.375%検体/FCA 乳化液 ⁴⁾
感作 II	感作 I の 7 日後に次の各調製液 0.2 mL を含むリント布 (2 cm×4 cm) で感作適用域を 48 時間閉鎖貼付		
	蒸留水	0.5%DNCB イソノール溶液	6.25%検体水乳化液
惹起	感作 II 開始の 14 日後に次の各調製液 0.1 mL を含むリント布 (2 cm×2 cm) で 24 時間閉鎖貼付		
腹側部 左	3%検体水乳化液	0.1%DNCB イソノール溶液	3%検体水乳化液
	0.3%検体水乳化液		0.3%検体水乳化液
右	蒸留水	エタノール	蒸留水

注 1) Freund's complete adjuvant と蒸留水との 1:1 (v/v) 乳化液 (油中水型)

2) 2,4-dinitrochlorobenzene、陽性対照

3) 0.2% (w/w) DNCB/FCA 溶液と蒸留水との 1:1 (v/v) 乳化液 (油中水型)

4) 0.75% (w/w) 検体水乳化液と FCA との 1:1 (v/v) 乳化液 (油中水型)

観察項目: 惹起の貼付除去 24 時間後および 48 時間後にその貼付部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に Draize (1959) の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に検体群と対照群との皮膚反応の程度および頻度を比較して、感作性反応を示す動物の有無へ検討した。

試験結果：

一般状態；毎日1回観察。全期間全動物に異常は認められなかった。

体 重；感作Iの皮内注射日、7日後、14日後および23日後に測定。全動物に増加の推移がみられ、異常はなかった。

皮膚反応；

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	
				皮内反応評点						皮内反応評点								
				0	1	2	3	4	計	0	1	2	3	4	計			
検体	6.25% 検体	3% 検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
		0.3% 検体	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
		蒸留水	20	20	0	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
陰性 対照	蒸留水	3% 検体	20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	
		0.3% 検体	20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	
		蒸留水	20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	0	0	0	0/20	0	0	
陽性 対照	0.5% DNCB イタノール	0.1% DNCB イタノール	10	0	0	1	5	4	10/10	0	0	3	5	2	10/10	100	100	
		イタノール	10	0	1	0	0	0	1/10	0	1	0	0	0	1/10	10	10	

検体群と陰性対照群には両観察時共にいずれの貼付部位にも皮膚反応は認められず、平均評点はすべて0であった。陽性対照群では48時間後の1例に浮腫がみられなかったこと以外は、両観察時共、すべての動物の0.1%DNCBエタノール溶液貼付部位に、紅斑および浮腫が認められ、平均評点は24および48時間後でそれぞれ4.9および4.2であった。

以上の結果から感作性反応陽性の動物数を全動物数で除して陽性率を求め、Magnusson & Klingman (1969)の基準に従って評価すると、陽性対照 DNCB の陽性率が100%で、extremeな皮膚感作性であると評価されたのに対して、検体、アタブロン乳剤は陽性率0%で皮膚感作性を有しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.12.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： SD系 SPF ラット (Crj:CD)、投与時 6 週齢、1 群雌雄各 10 匹、
体重 雄 163 g (157~171 g)、雌 125 g (117~134 g)

観察期間： 単回投与後 14 日間観察

投与方法： 検体は希釈せず、4.9 mL/kg の用量で経口投与した。

観察・検査項目： 臨床症状及び生死を 14 日間観察した。
投与直前、投与後 7 および 14 日目に体重を測定した。
観察終了時の全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000 mg/kg
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄雌共 >5000 mg/kg
死亡開始時間および終了時間	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時間	雄雌共 異常なし
体重	体重減少例は認められず
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 5000 mg/kg

5000 mg/kg 群の雄雌いずれの動物についても異常は認められなかった。
投与後 14 日後における剖検では 5000 mg/kg 群の雄雌いずれの動物においても肉眼的異常は認められなかった。

8.12.2 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： SD系 SPF ラット (Crj:CD)、投与時 8 週齢、1 群雌雄各 10 匹、
体重 雄 291g (263~303 g)、雌 198 g (191~206 g)

観察期間： 単回投与後 14 日間観察

投与方法： 検体を希釈せずに、前日に刈毛・剃毛したラットの背部中央の皮膚に 4×5 cm の範囲に 24 時間閉鎖貼布した。24 時間後に貼布を除去し、皮膚に付着した検体を中性洗剤/微温湯で除去した。

観察・検査項目：臨床症状および生死を 14 日間観察。
投与直前、投与後 7 及び 14 日目に体重を測定。
観察終了時の全生存動物を剖検した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雄雌共 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄雌共 >2000
死亡開始時間および終了時間 (mg/kg)	雄雌共 死亡なし
症状発現および消失時間	雄雌共 異常なし
体重	雌 1 例で 14 日目に軽度な減少
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄雌共 2000

各用量群の雌雄いずれも死亡例はなく、臨床症状にも異常は認められなかった。体重変化で投与 7 日目と比べて軽度な体重減少を認めた。その他、各用量群の雌雄いずれも異常は認められなかった。

8.12.3 ラットにおける急性吸入毒性試験 (資料 No. TF-2.3)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度: アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物: Fischer 系ラット、暴露時雄雌約 8 週齢。1 群雌雄各 5 匹、
体重 雄 197g (189~201 g)、雌 137g (131~145 g)。

観察期間: 単回 (4 時間) 暴露、14 日間観察

暴露方法: 検体を清浄な空气中に均一に分散させたミストを暴露室に一定流量で導入して、これに 1 群の動物を 4 時間に亘って全身暴露した。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、化学分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (mg/L)	5.0	
実際濃度 (mg/L)	5.53	
粒子径分布 (μm) ¹⁾	60min (%)	180min (%)
11.0 <	10.7	9.6
7.0 ~ 11.0	6.4	6.0
4.7 ~ 7.0	18.2	18.3
3.3 ~ 4.7	31.6	28.5
2.1 ~ 3.3	20.0	21.0
1.1 ~ 2.1	8.7	11.1
0.65 ~ 1.1	2.9	4.0
0.43 ~ 0.65	0.8	1.1
0 ~ 0.43	0.5	0.4
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	4.0	3.7
吸入可能な粒子 (7.0 μm 以下) の割合 (%)	82.7	84.4
チャンバー容積 (L)	380L	
チャンバー内通気量 (Lpm)	100	
暴露条件	ミスト、4 時間、全身暴露	

¹⁾ 重量測定法により 2 回測定した。

試験項目: 空気中の検体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、同粉体の空気力学的質量中位径 (MMAD) を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

試験項目: 死亡の有無および一般状態について暴露直前、暴露中、暴露終了 4 時間後まで、更にその後も毎日 14 日後まで観察した。また体重を暴露直前 (1 日目)、7 および 14 日目に測定した。生存動物は暴露 15 日目に屠殺して肉眼的病理検査を行なった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

死亡率	雄 0/5 雌 0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.53
死亡	雌雄共 死亡なし
症状発現および消失時期	雄 暴露直後から雄 1例に下痢による肛門周囲の汚れを認め、翌日には消失した。
体重	雌雄共 順調に増加した
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	雌雄共 5.53

暴露直後から雄 1例に下痢による肛門周囲の汚れを認め、翌日には消失した。雌雄共に体重は順調に増加した。観察期間終了後の剖検では、検体暴露によるとみられる所見はなかった。

8.12.4 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度： アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物： ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、適用時 11 週齢、6 匹

観察期間： 単一適用 14 日後まで観察

投与方法： ウサギの体幹背部を除毛して、その除毛域に左右各 1 箇所ずつ計 2 箇所の適用区画 (6 cm²) を設け、除毛 24 時間以上後に、検体 0.5 mL を片側の区画に、検体を適用した。適用は夫々の適用液をガーゼパッチで貼付する方法によった。適用 4 時間後に貼付ガーゼパッチを除き、以下の試験項目を観察した。

試験項目および試験結果：

一般状態；適用日から 24、48、72 時間後まで観察した。全動物とも異常は認められなかった。

体重変化；適用日、72 時間後まで測定。全動物に増加の推移がみられ、異常はなかった。

皮膚反応；適用日から 24、48、72 時間後貼付除去 1 時間、24 時間、48 時間、72 時間に、農林水産省の指針および Draize 法に従って観察、採点し、紅斑、痂皮および浮腫の全動物についての合計評価点を 1、24、48 および 72 時間後の 4 回について平均した。採点結果を次表に示す。

動物 番号	項目	最高 評点	暴 露 条 件			
			1hr	24hr	48hr	72hr
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	48	0	0	0	0
	浮腫	48	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮		0	0	0	0
	浮腫		0	0	0	0

以上の結果から、アタブロン 10%SC はウサギ皮膚に対して全く刺激性が認められず、non irritant (非刺激性) と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.12.5 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度: アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物: ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、適用時 11 週齢、12 匹

観察期間: 処理 7 日後まで観察

投与方法: 両眼の異常および角膜損傷のないことを確認した 12 匹の左眼結膜嚢内に検体 0.1 mL を適用。6 匹は適用洗眼せず (非洗眼群 1)、他の 3 匹を適用 2~3 分後に同様に洗眼 (洗眼群 1)、残りの 3 匹を投与 1 日目の観察終了後に洗眼した。

観察項目: 適用後上記観察期間に亘り眼反応および一般状態を観察し、体重を適用日、適用 7 日後に測定した。観察終了後全動物の剖検を行なった。眼反応の採点は農林水産省の指針および Draize 法 (1965) の基準に従って行った。

試験結果: 洗眼群および非洗眼群共に一般状態に異常は認められず、全例生残した。投与後 1、3 時間目および 1、2、3、4、7 日目の観察時において、角膜、虹彩、結膜の刺激性変化は非洗眼群 (6 匹)、洗眼群 1、2 (各 3 匹) について認められなかった。

観察した刺激性変化の採点は、以下の表に示した。

観察時期 (適用後時間)		1hr	3hr	6hr	12hr	24hr	48hr	72hr	4day	7day
非洗眼群 6 匹	角膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洗眼群 1 3 匹	角膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計*	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洗眼群 2 3 匹	角膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計*	0	0	0	0	0	0	0	0	0

* ; Draize の基準 1965 年による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

非洗眼群個別別評点

項目			最高 評点	投 与 後 時 間										
				1 hr	3 hr	6 hr	12 hr	24 hr	48 hr	72 hr	4 day	7 day		
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	紅斑	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結膜	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			浮腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
4	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
6	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	虹彩			2	0	0	0	0	0	0	0	0		
	結膜	紅斑	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		浮腫	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
合計*			660	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
平均**			110	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

* ; Draize の基準 1959 年による

** ; MOI (Mean Ocular Irritation Index)

以上の結果から、アタブロン 10%SC は眼に対する刺激性が認められなかったため、AFNOR (1982)の基準によると無刺激性と判断された。

8.12.6 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-2.6)

試験機関

報告書作成年 1991年 [GLP 対応]

検体純度: アタブロン 10%SC (クロルフルアズロン原体を 含有)

供試動物: ハートレー系雌モルモット (360~486 g)、感作開始時 7 週齢、60 匹

観察期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 24 日間

試験操作: Maximization 法

投与量設定根拠;

感 作: ① Freund Complete Adjuvant (FCA) と生理食塩水の乳化液、② 検体 5% の生理食塩水溶液、及び③ 検体 5% を含有する FCA と生理食塩水の乳化液をそれぞれ調製し、肩背部に 1 動物あたり 2 箇所 (各 0.1 mL) を皮内投与した。皮内投与の 6 日後、10% 相当のラウリル硫酸ナトリウムを混合したワセリンを皮内投与した部位に塗布し、その一日後、検体 100% 相当を混合した白色ワセリンを皮内投与した部位に 48 時間閉塞貼付 (2×4cm) した。対照群には検体を除いて同様の処置をした。

陽性対照群には、DNCB を用い、皮内投与、経皮感作の濃度はそれぞれ 0.1% 及び 1% とし、検体と同様の操作により感作した。

惹 起: 皮内投与による感作の 21 日後、前日に剃毛した左側腹部に、100% 相当の検体を混和した白色ワセリンを 24 時間閉塞貼付した。陽性対照群には、0.5% 相当の DNCB の液体パラフィン溶液を検体群と同様に貼付した。

観察項目: 惹起貼付除去の 24 時間後及び 48 時間後、貼付部位を観察し、皮膚反応 (紅斑及び浮腫) について、以下の基準に従って採点した。採点結果を基に、感作率 (陽性動物数 / 感作動物数) を算出し、Magnusson & Kligman (1969) の基準に従って、感作性の強度を分類した。感作率 0% の場合は感作性陰性とした。

感作群において非感作群に認められた最高評点を上回る反応を認めた動物を感作陽性動物とし、24 もしくは 48 時間後のいずれかの観察で認められた最高評点をその動物の皮膚反応評点とした。

皮膚反応

評点

肉眼的変化なし	0
散在性又は斑状の紅斑	1
中等度のびまん性紅斑	2
強い紅斑及び浮腫	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 皮膚反応の観察結果を以下の表に示す。

群	感作 惹起		供試動物数	感作反応動物数										陽性率			
				24 時間後					計	48 時間後					計	24 時間	48 時間
				皮内反応評点						皮内反応評点							
				0	1	2	3	4	0	1	2	3	4				
検体	皮内 5% 経皮 100%	100%	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒	100%	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
陽性対照	皮内 0.1% 経皮 1%	0.5%	10	0	0	5	5	0	10/10	0	0	0	10	0	10/10	100	100
	溶媒	0.5%	10	7	3	0	0	0	3/10	7	3	0	0	0	3/10	30	30

検体感作群では 20 例全てにおいて、皮膚に肉眼病変は認められなかった。

以上の結果から、アタブロン 10%SC はモルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)において、皮膚感作性はないものと判断された。

9. 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)>

抄録番号	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)	頁
9.1.1	M-1.1	動物代謝	雌雄 ラット	0.5 及び 50 mg/kg 1 回経口投与	尿・糞中へは雌雄の別なく排泄され、呼吸中には排泄されなかった。組織中の残留は脂肪中が最も高かった。尿中及び糞中の主要代謝物はそれぞれ、及び親化合物であった。	(1983)	264
9.1.2	M-1.2	動物代謝 代謝同定	雌雄 ラット	50 mg/kg 1 回経口投与	糞中の代謝物は、及びと推定された。	(1983)	269
9.1.3	M-1.3	動物代謝	雌雄 ラット	0.5 及び 50 mg/kg 1 回経口投与	投与量の約 40%が吸収されたが、尿糞中への排泄、生体内残存率は投与量によって異なった。すなわち、低投与区では主に糞および体内に、高投与区では大部分糞に排泄された。血液中濃度は性、投与量によって異なり、高投与区で雌雄の差が大きかった。体内濃度は、最終的に白色・褐色脂肪、皮膚等で高かったが、低投与区では雌、高投与区では雄の方が高かった。血漿、胆汁及び <i>in vitro</i> 試験で代謝物として 原点物質等が認められた。	(1990)	270
9.2.1	M-2.1	植物代謝	キャベツ	3.42 mg/1 株 1 回外葉塗布	吸収、移行が極めて少なく、また親化合物以外の代謝物は検出されなかった。	(1985)	281
9.2.2	M-2.2	植物代謝	キャベツ	1.5 mg/ポット (約 300 g/ha) 1 回 土壌表面処理	葉部中への放射能の移行は少なく、水溶性及び抽出残渣放射能が親化合物換算で 0.005~0.007 ppm 検出された程度であった。根部中ではヘキサソリン可溶性の放射能がやや多く、0.51~0.83 ppm 検出された。葉部中代謝物は放射能が微量のため、分析できなかったが、根部、土壌中では親化合物の他、代謝物が微量検出された。	(1990)	283
9.2.3	M-2.3	植物代謝	棉 温室	0.75 lb/A (約 840 g/ha) 4 回 散布処理	各処理の 3~4 週間後における植物体中の総濃度は各処理直後の 1/4 以下であった。最終収穫時の子実中の総放射能は茎葉部及びさやの約 1%であった。葉剤処理された植物体部分の主検出物は親化合物であり、子実中ではそれ以外のものが多かった。最終採取時の土壌中の放射能は上層に局在しており、その大部分は親化合物であった。	(1983)	288

<代謝分解試験一覧表 (2)>

抄録 番号	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	頁
9.2.4	M-2.4	植物代謝	棉 圃場	0.125 lb/ha (約 140 g/ha) 12 回 散布処理	最終採取時 (12 回処理 3 週間後)の最大残留量は茎、蒴さや、線維及び子実で、それぞれ約 6、12、7 及び 0.3 ppm であった。子実以外では有意な成分は親化合物で、子実ではそれ以外のものが多かった。土壌中の放射能は上層に局在し、大部分は親化合物であった。	(1984)	293
9.2.5	M-2.5 (GLP)	植物代謝	ばれいしょ	20 g/ha 2 回 散布処理	処理葉表面から葉内部への移行および塊茎への移行はきわめてわずかであった。 茎葉および土壌における放射能の大部分は未変化体のまま検出され、代謝物が少量検出された。	(1990)	297
9.2.6	M-2.6 (GLP)	植物代謝	ばれいしょ	20 g/ha 2 回 散布処理	処理葉表面から葉内部への移行および塊茎への移行はきわめてわずかであった。 茎葉および土壌における放射能の大部分は未変化体のまま検出され、代謝物が少量検出された。	(1990)	301
9.3.1	M-3.1	土壌分解等	土壌分解	畑地条件 湛水条件 0.3 及び 3 ppm 1 回添加 30℃	土壌の種類、処理濃度および水分条件による差は認められず、半減期は 160 日前後であった。標識体区では多量生成したが、標識体区では殆ど生成しなかった。揮発物の生成はほとんどなかった。土壌結合放射能は 240 日の間漸増した。主要分解物は であった。	(1986)	305
9.3.2	M-3.2	土壌分解等	土壌溶脱	5~10 ppm 1 回添加	処理した土壌を土壌カラム上端に置き、土壌カラムからの溶出を調べた。87 日間に処理放射能の 0.5% 以下しか溶出せず、カラム上層 0~1 インチにその殆どが存在した。	(1983)	309
9.3.3	M-3.3	土壌分解等	土壌溶脱	7~9 ppm 1 回添加	処理後、30 日間好氣的にインキュベートした土壌を土壌カラム上端に置き、土壌カラムからの溶出を調べた。49 日間に溶出した放射能は処理放射能の 0.3% であり、カラム上層 0~1 インチの間にその殆どが存在した。	(1983)	311
9.3.4	M-3.4	土壌分解等	土壌吸脱着	1~5 ppb 25℃	$K_{F^{ads}}$ 値 : 120~1600 $K_{F^{adsoc}}$ 値 : 51000~100000	(1983)	313

<代謝分解試験一覧表 (3)>

抄録 番号	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	頁
9.4.1	M-4.1 M-4.4	加水分解	pH 5 pH 7 pH 9	1、2、10 ppb 25℃	半減期： pH 5：155 日 pH 7：33.3 日 pH 9：53.7 日 主分解物：	(1982) (1983)	315
9.4.2	M-4.2 M-4.4	光分解	殺菌水 人工光	10 ppb 22~27℃	光分解速度はかなり速く、またアセトンなどの光増感剤の存在により顕著に速められた。一方、暗所コントロール区では光分解はみられなかった。 半減期： 光分解：20.1 時間 光分解（アセトン添加）：0.537 時間 主分解物：	(1982) (1983)	317
9.4.3	M-4.3	光分解	土壌表面 水溶液 太陽光	試験濃度 水溶液：40 ppb 土壌：2g に 82 µg 添加	半減期 蒸留水：値記載なし (9 日後でも約 70% 残存) 1%アセトン水溶液： 2~9 日 腐植酸水溶液： 10~14 日 土壌表面： 30 日	(1983)	319
9.5.1	M-5.1	生物濃縮性	コイ	原体 0.05 ppb	BCF _{ss} =3600	(1986)	320

代謝分解物一覧表 (1)

記号	由来	名称 (略称)	化 学 名	構 造 式
A	親化合物	カルフォルアズロン	1-[3,5-dichloro-4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenyl]-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1 動物代謝に関する試験

9.1.1 ラットにおける代謝試験—その1(資料 No. M-1.1)

試験機関

報告書作成年 1983年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

供試動物： Albino Sprague Dawley ラット雄雌 2匹/群 体重 約200g

試験方法：

投与方法； 両標識化合物を0.5および50 mg/kgの割合で単回経口投与した。

試験群； 試験の構成を下記に示す。

試験の構成

試験名	標識	用量 (mg/kg)	性別 匹数	採取試料及び採取時点	屠殺 時間
排泄バランス 組織分布 生体内変化		0.5	雌雄 各2匹	尿、糞： 24時間毎に7日間 呼気 ¹⁾ ： 24時間毎に は3日、 揮発性物質は7日間 ケージ洗液： 7日後 各組織： 7日後	7日
		50			
		0.5			
		50			

¹⁾：呼気の採取は高用量群のみ実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

排 泄；薬剤投与後7日間に亘り尿、糞および呼気を経時的に採取し、
排泄率を調べた。

体内分布；薬剤投与7日後にラットを屠殺し、血液、心臓、肺、脾臓、腎臓、肝臓、脳、筋肉、
脂肪、生殖器などの組織を採取し、組織中における分布を調べた。

生体内変化；代謝物分析用試料を下記に示す。

代謝物分析用試料

分析試料	標識	用量 (mg/kg)	性別 匹数	試料
尿		0.5	雄1、雌1	1日後
		50	雄1、雌1	1、3日後
糞		0.5	雄1、雌1	1日後
		50	雄1、雌1	1、3日後
		0.5	雄1、雌1	1日後
		50	雄1、雌1	1、3日後
脂肪		0.5	雌1	
		50	雌1	
		0.5	雌1	
		50	雌1	
筋肉		50	雌1	
		50	雌1	
肝臓		50	雌1	
		50	雌1	
腎臓		50	雄2、雌2 ¹⁾	
		50	雄2、雌2 ¹⁾	

¹⁾：腎臓試料は雌雄各2匹ずつからの試料を合わせて調製して分析

尿、糞および各組織については

定量した。

試験結果：

排 泄；排泄のパターンは投与量、標識物、雌雄により異なった。高投与量区のクロルフルアズロン投与では、雌雄とも排泄率が高く（投与量の86～87%）、クロルフルアズロンではやや低かった（投与量の79～80%）。一方、低投与量区では高投与量区に比べて糞の排泄率が少なく（34～68%）、クロルフルアズロン投与区の雄では尿への排泄が24%に達した。

このように低投与量区では雌雄による差が認められ、いずれの標識物でも雌の方が雄よりも糞への排泄率が大きかった。

なお、いずれの試験群においても、呼気中への排泄はみられなかった。

表 1. 尿および糞への排泄

体内分布；薬剤投与7日後にラットを屠殺し、組織中の放射能の残留を調べた。その結果、性別または標識位置による大きな相違はみられなかったが、投与量に対する残留パーセントは投与量に依存し、低投与量区では投与量の平均38.2%、高投与量区では13.8%であった(表1)。

残留放射能の大部分は脂肪中に存在した。低投与量区では脂肪中でのクロルフルアズロン換算平均1.56 ppm、他の組織では0.01~0.5 ppmであった。高投与量区では、脂肪中で平均50.1 ppm、他の組織では0.2~9 ppmであった(表2)。

表 2. 組織中におけるクロルフルアズロン濃度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

生体内変化； クロルフルアズロンを投与したラットの糞では、1日後71～90%が親化合物であったが3日後には30%以下に低下し、

非抽出性放射能が増加した。組織中では、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓で、いずれも大部分親化合物として残留したが、肝臓中においては、

が検出された。

一方、 クロルフルアズロンを投与したラットでも糞中の主要な代謝物は親化合物であり、1日後で75～89%、3日後で59～77%であった。

組織中では脂肪、筋肉、肝臓、腎臓でいずれも大部分親化合物として残留した。

表 3. クロルフルアズロンを投与したラット尿中における代謝物

表 4. クロルフルアズロンを投与したラット糞中における代謝物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5. ラット各組織中の残留放射能におけるクロルフルアズロンの占める割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.2 ラットにおける代謝試験—その2(資料 No. M-1.2)

試験機関

報告書作成年 1983年

標識化合物：

クロルフルアズロン

構造式：

化学名：

比放射能：

供試動物： Albino Sprague Dawley ラット雄 12 匹、雌 2 匹 (内雌雄各 2 匹は 9.1.1 章「ラットにおける代謝試験—その1(資料 No. M-1.1)」からの動物試料を使用
体重 約 200 g

試験方法：

分離、精製；ラットに上記標識化合物を 50 mg/kg の割合で経口投与し、排泄された糞を経時的に採取した。

同 定；

試験結果：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.1.3 ラットにおける生体内動態 (資料 No. M-1.3)

試験機関

報告書作成年 1990年

標識化合物:

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式:

化学名:

比放射能:

放射化学的純度:

供試動物: SD系SPFラット 雄 7~8週齢、体重 218~312g
雌 7~8週齢、体重 157~196g

上記ラットを以下の試験に供試した。

試験項目	標識化合物	投与量 (mg/kg)	各群供試ラット匹数
尿、糞中排泄率 生体内残存率		0.5、50	雄3、雌3
血液中濃度		0.5、50	雄3、雌3
胆汁中排泄率		0.5、50	雄3、雌3
組織内濃度、分布率		0.5、50	雄3、雌3
<i>In vitro</i> 系での代謝		—	雄3

試験方法:

飼育管理;水および固型試料を自由に摂取させ、温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ の条件で1週間以上馴化したのち、試験に供した。投与前一晚は絶食とした。

試験方法;検体をコーンオイル:エタノール混液に溶解または懸濁し、上表に示した各投与量を、ゾンデを用いて経口投与した。投与後4時間目より給餌を行った。胆汁排泄試験では胆管カニューレ処理後、検体を経口投与した。

尿、糞中排泄、生体内残存;検体投与後7日間に亘り尿、糞を経時的に採取し、

各排泄率および生

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体内残存率を調べた。

血液中濃度；検体を経口投与した後、飼育ケージに収め、尾静脈より 7 日間に亘り、経時的に血液を採取して血液中濃度の推移を求めた。

組織内濃度、分布率；検体を経口投与後飼育ケージに収め、検体投与後 7 日間に亘り経時的に屠殺して、血漿、血液、大脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脂肪、精巣、子宮等の組織を採取し、組織中における分布を調査した。

in vitro 系での代謝；雄ラットを断頭致死させ、得られた血液、肝臓、腎臓および盲腸内容物から緩衝液などを用いて反応系を調製し、検体の DMSO 溶液を添加したあと、37℃の条件下でインキュベートした。

代謝物の分析；

試験結果：

吸 収； 胆管カニューレを挿入した雄ラットに 0.5 mg/kg 経口投与し、胆汁中への排泄を調べたところ、投与後 48 時間までに投与量の 2.6%が排泄された。このことから、糞中に排泄された放射能の大部分は未吸収のものであると思われ、糞中の未吸収分を差し引くことにより求めた推定吸収率は約 40%であった。

尿、糞中排泄、生体内残存；雄ラットに クロルフルアズロンを 0.5 mg/kg 経口投与した際、尿中には投与後 24 時間までに投与量の 1.5%、168 時間までに 2.6%が排泄された。一方、糞中には投与後 24 時間までに投与量の 35.5%、48 時間までに 50.2%、168 時間までに 62.6%が排泄された。投与後 168 時間までの総排泄率は投与量の 65.2%であり、体内に 35.5%が残存した。同用量における雌雄ラット間の相違はほとんど認められなかった。50 mg/kg 投与の雌雄ラットでは糞中への排泄が約 30%増加し、その割合で体内残存率が減少した。0.5 mg/kg 投与と同様に雌雄ラット間の相違はほとんど見られなかった。

クロルフルアズロン投与時の尿中、糞中排泄および生体内残存率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液中濃度；血液中濃度は性、投与量により差が見られた。雄ラットに クロルフルアズロンを 0.5 mg/kg の経口投与した際、8~12 時間後に C_{max} 32 ng/mL (クロルフルアズロン換算)を示したのち、72 時間まで半減期 28 時間で消失した。96 時間以降は検出限界以下であり、AUC は $1.2 \mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$ と算出された。50 mg/kg 投与では C_{max} および AUC はそれぞれ 80 および 97 倍増加したが、消失半減期は、ほぼ等しかった。0.5 mg/kg 投与の雌ラットの T_{max} および消失半減期は、雄ラットとほぼ同等であったが、 C_{max} は 1.6 倍、AUC は 2.3 倍増加した。また 50 mg/kg 投与での C_{max} 、AUC は雄ラットのそれぞれ 30、11%であった。

クロルフルアズロン投与時の血中濃度の経時変化

胆汁中排泄；胆管カニューレを施した雄ラットに クロルフルアズロンを 0.5 mg/kg 経口投与した際、胆汁中に 48 時間までに 2.6%、糞中に 77.1%が排泄されたが、尿からの排泄は認められなかった。50 mg/kg 投与における胆汁中排泄率は約 1/5 であった。雌ラット 0.5 mg/kg 投与では同用量の雄ラットと比べ胆汁中排泄率は若干多かった。一方、50 mg/kg 投与ではほぼ等しかった。 クロルフルアズロンを 0.5 mg/kg 経口投与した雄ラットでは同用量の クロルフルアズロン投与と比べて胆汁排泄率は約 1/2 に減少し、尿中への排泄が認められた。50 mg/kg 投与でも胆汁排泄率は減少した。雌ラットの 0.5 mg/kg 投与では クロルフルアズロン投与に比べて胆汁中への排泄率は約 1/3 に減少した。しかし、50 mg/kg 投与を同用量の クロルフルアズロン投与と比較すると顕著な違い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石原産業株式会社にある。

胆管カニューレ処理における胆汁、尿、糞排泄率

胆管カニューレ処理における胆汁、尿、糞排泄率

組織内濃度、分布率；雄ラットに クロルフルアズロンを 0.5 mg/kg 経口投与した際、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、骨格筋および小腸は 8 時間後に、他の組織は 24 時間後に最高濃度を示した。組織内分布率は投与後 8 時間で骨格筋に投与量の 10%、皮膚に 6%、肝臓に 5%、白色脂肪に 3%であり、他の組織はいずれも 0.4%以下であった。50 mg/kg 経口投与では、脳、脊髄、甲状腺、ハーダー腺、肺、胸腺、褐色脂肪、リンパ節、前立腺、精巣および精巣上体は 24 時間後に、白色脂肪、皮膚は 168 時間後に、他の組織は 8 時間後に、それぞれ最高濃度を示した。組織内分布率は投与後 8 時間では骨格筋に投与量の 4%、皮膚および肝臓はともに 2%、白色脂肪に 1%であり、他の組織はいずれも 0.5%以下であった。0.5 mg/kg 投与雌ラットでは同用量の雄ラットと比べて大部分の組織が、雄ラットの 2 倍前後の高い濃度を示したが、50 mg/kg 投与では 15~49%の値であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中におけるクロルフルアズロン濃度および血漿中濃度に対する組織中濃度の比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中におけるクロルフルアズロン濃度および血漿中濃度に対する組織中濃度の比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中におけるクロルフルアズロン分布率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

組織中におけるクロルフルアズロン分布率

代謝物の分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血漿中におけるクロルフルアズロンおよびその代謝物の分布率 (%)

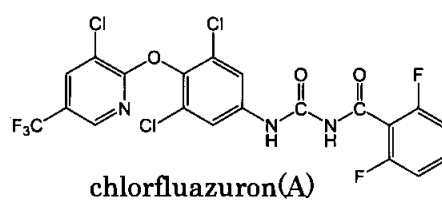
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆汁中におけるクロルフルアズロンおよびその代謝物の分布率 (%)

in vitro 反応系におけるクロルフルアズロンおよびその代謝物の分布率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝経路：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2 植物代謝に関する試験

9.2.1 キャベツにおける代謝試験 (資料 No. M-2.1)

試験機関
報告書作成年 1985 年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

供試植物： キャベツ (Hybrid Cabbage K-Y cross)

屋外で播種、栽培し、ワグナーポット(1/2000 a)に定植した(1 株/ 1 ポット)。結球初期に達したものを室温 20~30℃、照度約 2300 lux (12 時間明、12 時間暗)の人工気象室内に移し、試験に供した。

処理： 両標識化合物をアセトンに溶解し、キャベツの外葉 1 枚に 3.42 mg/1 株の割合で塗布した。

採取時期： 処理 7 日、14 日後にキャベツ全体を採取し、各部位 (処理外葉、非処理外葉、根部、結球部)に分けた。

分析方法：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

吸収、移行；処理7日、14日後とも処理放射能の98%以上が処理葉にとどまっており、非処理葉、結球部および根部への移行は合計で1%にも達しなかった。処理葉にとどまった放射能の大部分はアセトンによる洗浄で容易に除去され、洗浄後の残存放射能は処理量の0.4～4.0%であった。

代謝；放射能の大部分（植物体全体で処理放射能の98.6%以上）は
クロルフルアズロン(A)と同定された。

従って、キャベツの外葉に処理されたクロルフルアズロンは、ほとんど分解代謝等の変化を受けず、また、大部分が処理葉の表面にとどまり、ほとんど他の部位に移行することはないと考えられる。

表1 クロルフルアズロン処理後キャベツの放射能分布

表2 クロルフルアズロン処理後キャベツの放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.2 土壌からキャベツへの吸収移行および代謝試験 (資料 No. M-2.2)

試験機関

報告書作成年 1990 年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

試験方法：

植物栽培；キャベツ (初秋カンラン) を土壌 (茨城土壌、埴壤土) に播種し、本葉 2 葉期まで成育させ内径 9 cm のビニールポットに仮植して、本葉 6 葉期まで成育させた。成育のそろった苗を 12 本選び、ワグナーポット (1/2000a) に移植して結球初期まで生育させ、試験に供した。栽培は屋外 RI 用温室で行い、温度は昼 22~27℃、夜 18~23℃に調節した。

処理；

クロルフルアズロンおよび クロルフルアズロンをそれぞれ
秤取り、これにアセトン を加え

溶液を調製した。土壌 200 mL にアセトン溶液 1.5 mL (クロルフルアズロン 1.5 mg) を滴下し、よく混和してキャベツが植えられているワグネルポットの土壌表面に均一になる様に重ねた (300 g ai/ha)。

試料採取：試料の採取は以下の 3 回の時点で行った。

処理直後：ポット上部 10 cm の土壌

処理 7 日後：ポット上部 10 cm の土壌、根部、葉部 (外葉含む)

処理 60 日後：ポット上部 10 cm の土壌、根部、葉部 (外葉含む)

試料調製；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

回収試験； クロルフルアズロンまたは クロルフルアズロンを土壤に混和した直後に一部をとり、全放射能の回収率を測定した。

試験結果：

回収試験；全放射能の回収率は クロルフルアズロンで 95.0%、 クロルフルアズロンでは 96.0%であった。

放射能の分布（葉部）；両標識体処理区とも葉部中への放射能の移行は少なく、

いずれの

画分も 0.1%もしくは 0.1%未満であった。

放射能の分布（根部）；

放射能の分布（土壤）；

代謝物の分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 土壌およびキャベツ中における分布

表 2 土壌およびキャベツ中における分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 土壌およびキャベツ中における分布

表 4 土壌およびキャベツ中における分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 5 代謝物分布まとめ

表 6 代謝物分布まとめ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.3 棉における代謝試験—温室栽培 (資料 No. M-2.3)

試験機関

報告書作成年 1983 年

標識化合物 :

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式 ;

化学名 ;

比放射能 ;

放射化学的純度 ;

試験方法 :

植物栽培 ; 1 本 / pot の割合で、標識位置の異なる薬剤を処理した 2 組の棉を温室内で完全成熟期まで栽培した。

薬剤処理 ; 両標識化合物を溶剤に溶かし、棉の成育シーズン中に 6.8 mg ai / 株 / 回の割合 (0.75 lb ai / A、約 840 g / ha に相当) で 4 回散布処理した。4 回の処理時期は、幼蕾の小さい時期、幼蕾最多、開花最盛期および萌未成熟開期に当る (定植後 40 日、61 日、89 日、110 日)。

分析試料 ; 植物試料は各処理の直後、次の処理の直前および完全成熟期に葉、植物全体、茎葉部、萌、萌さや、全繊維部 (さらに繊維と子実に分けた) に分けて採取した。
土壌試料は第 3 回処理の直前および最終収穫期に 3 層 (0~3、3~6、6~8 インチ) に分けて採取した。

分析方法 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

植物中残留；処理から処理の間の放射能の消失は速やかであった。両標識物とも各処理の3～4週後における植物体中の総濃度 (ppm)は各処理直後の1/4 ないしそれ以下であった。

植物中移行；両標識物とも、葉や茎から繊維または子実に移行する傾向は殆どなく、最終の採取では茎葉部とさやにおける総放射能 (親化合物換算)は 2.55～3.12 ppm、子実で 0.02 および 0.03 ppm、繊維で 0.04 および 0.07 ppm であった。

植物体定性分析；

土壌分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 3 土壌中の放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.4 棉における代謝試験一圃場栽培 (資料 No. M-2.4)

試験機関

報告書作成年 1984 年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

試験方法：

圃場；

棉圃場の2区画 (各区の大きさ、3フィート×16フィート)のそれぞれで、両標識化合物を試験。1983年の夏に実施。

葉剤処理；両標識化合物を溶剤に溶かし、棉の萌の開く前から収穫の3週間前まで0.125 lb ai/A/回 (約 140 g/ha)の割合で12回に亘って、植物の上から散布処理した。始めの6回は3~8日間隔で、後の6回は8~15日間隔 (最後の3回は萌が開いている状態)で処理した。

分析試料；植物試料は6回処理直後および12回処理直後に茎葉を、完全成熟期 (12回処理の3週間後)に茎、萌さや、繊維、子実に分けて採取。土壌試料は植物と同じ3時期に3層に分けて採取した。

分析方法；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

植物中残留；各試料の最大残留量（親化合物換算）は、6回散布直後の茎葉で 102 ppm、12回散布直後の茎葉で 41 ppm、成熟期の茎で 6 ppm、蒴さやで 12 ppm、繊維で 7 ppm、子実で 0.3 ppm であった。

植物体定性分析；

土壌分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 茎葉中の放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 土壌中の放射能分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.5 ばれいしょにおける代謝試験 (資料 No. M-2.5)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

供試化合物： クロルフルアズロン

化学構造；

化学名；

放射化学的純度；

比放射能；

供試植物：ばれいしょ (品種； Bintje)

面積 200×300 cm の試験圃場に 3 うねを作り、各うねに供試植物を 8 つずつ植付けた。

供試土壌：砂壤土 (粘土 6.1%、シルト 25.0%、砂 68.9%、有機物 1.75%、pH 7.3)

試験方法：

試験溶液の調製及び処理方法；

標識化合物を用いて乳剤 (EC120) を調製した。植付けから 8 週後 (第 1 回処理) 及び 12 週後 (第 2 回処理) に有効成分として 20 g/ha の葉量で供試植物の上から試験溶液を散布した。

試料採取時期；第 1 回処理の 4 時間後、14 日後、28 日後、第 2 回処理の 2 時間後及び塊茎の成熟時 (第 1 回処理の 61 日後) に植物試料を採取した。塊茎の成熟時を除く試料採取時には、3 つの異なる植物から茎葉試料を採取した。

土壌試料は第 1 回及び第 2 回処理の直後 (深さ 5 cm) 及び植物試料の各採取時 (深さ 30 cm) に採取し、0~5 cm、5~10 cm、10~20 cm 及び 20~30 cm の層に分けた。

試料調製；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分析方法；

試験結果：

吸収及び分布；茎葉に散布処理した後の残留放射能を表 1 に示す。

処理 4 時間後の茎葉試料中残留放射能濃度は約 3 ppm (クロルフルアズロン当量)であったが、28 日後には約 0.9 ppm に減少した。クロルフルアズロンの揮発性及び光分解性が極めて低いことから、残留濃度の減少は、主に降雨により洗い流されたことによると考えられた。

代謝分解；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 残留放射能濃度 (クロルフルアズロン当量)及び抽出分画の割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 放射能の分布割合 (%)

表 3 放射能の分布割合 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.2.6 ばれいしょにおける代謝試験 (資料 No. M-2.6)

試験機関

報告書作成年 1990年 [GLP 対応]

供試化合物： クロルフルアズロン

化学構造；

化学名；

放射化学的純度；

比放射能；

供試植物：ばれいしょ塊茎 (品種； Bintje)

面積 200×300 cm の試験圃場に3うねを作り、各うねに供試植物を8個ずつ植付けた。

供試土壌：砂壤土 (粘土 6.1%、シルト 25.0%、砂 68.9%、有機物 1.75%、pH 7.3)

試験方法：

試験溶液の調製及び処理方法；

標識化合物を用いて乳剤 (EC120)を調製した。植付けから8週後 (第1回処理)及び12週後 (第2回処理)に有効成分として20 g/haの葉量で供試植物の上から試験溶液を散布した。

試料採取時期；第1回処理の4時間後、14日後、28日後、第2回処理の2時間後及び塊茎の成熟時 (第1回処理の61日後)に植物試料を採取した。塊茎の成熟時を除く試料採取時には、3個の異なる植物から茎葉試料を採取した。

土壌試料は第1回及び第2回処理の直後 (深さ 5 cm)及び植物試料の各採取時 (深さ 30 cm)に採取し、0~5 cm、5~10 cm、10~20 cm 及び 20~30 cm の層に分けた。

試料調製；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分析方法；

試験結果：

吸収及び分布；茎葉に散布処理した後の残留放射能を表 1 に示す。

処理 4 時間後の葉中の残留放射能濃度は約 3 ppm であったが、28 日後には約 0.8 ppm に減少した。クロルフルアズロンの揮発性及び光分解性が極めて低いことから、残留濃度の減少は、主に降雨により洗い流されたことによると考えられた。

代謝分解；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1. 植物及び土壌試料中の残留放射能濃度 (クロルフルアズロン当量)及び抽出分画の割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2. 植物及び土壌試料における代謝物放射能の分布割合

表 3. 植物及び土壌試料における代謝物放射能の分布割合

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3 土壤中動態に関する試験

9.3.1 土壌における分解 (資料 No. M-3.1)

試験機関

報告書作成年 1986 年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌： 茨城土壌 (火山灰、Clay loam)、安城土壌 (鈹質、Light Clay)

試験方法：

薬剤処理量；0.3 および 3 ppm (圃場での処理量として 0.3 kg ai/ha および 3 kg ai/ha 相当)。

インキュベーション；土壌水分条件による分解の差異を調べるため、畑地水分と湛水の 2 条件で試験を行った。

畑地水分条件では、最大容水量の 50%となるように水分量を調節し、湛水条件では 1 cm の湛水深となるように水を加え、暗所 30℃で 2 週間ブレインキュベーションした。両標識化合物をアセトン溶液として添加し、240 日間インキュベーションした。

揮発物；土壌から発生する

揮発物を捕集するために、窒素、酸素混合ガス

(79 : 21)は送気装置を通して土壌試料に送気した。土壌からの排気は揮発物捕集のためにポリウレタンフォームを用いて捕集した。

放射能分析；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

親化合物の分解；クロルフルアズロン(A)分解速度は土壌の種類、処理濃度および水分条件による差は認められず、いずれの試験でもその半減期は 160 日前後であった。

揮発物；

揮発物の生成量は、 ^{14}C の標識位置、土壌の種類、処理濃度及び水分条件に関係なく、処理放射能の 1%以下であった。

土壌結合放射能；

分解物；

土壌結合放射能の内容；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝経路：

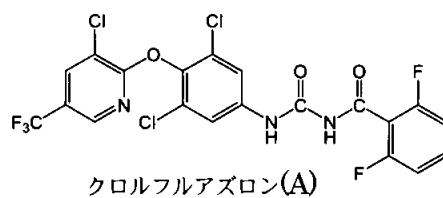


表 1 茨城土壌（畑地）における放射能の分布

表 2 安城土壌（畑地）における放射能の分布

表 3 茨城土壌（畑地）における放射能の分布

表 4 安城土壌（畑地）における放射能の分布

表 5 茨城土壌（灌水）における放射能の分布

表 6 安城土壌（灌水）における放射能の分布

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3.2 土壌における溶脱—その1 (資料 No. M-3.2)

試験機関

報告書作成年 1983年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌： Iowa 土壌 (壤土)、Indiana 土壌 (微砂質壤土)、Mississippi 土壌 (微砂質壤土)
Missouri 土壌 (砂壤土)

土壌の物理化学的性質については「9.3.3 土壌における溶脱—その2 (資料 No. M-3.3)」及び「9.3.4 土壌における吸脱着 (資料 No. M-3.4)」を参照のこと。

試験方法： 4種類の土壌を充填したカラム (内径3インチ、土壌深12インチ)の上端に、両標識化合物を5~10 ppm含有する土壌10gを置き、87日間に亘って全量で20インチの降雨に相当する脱イオン水をカラムの上端から流した。溶出液は全量含有して、土壌カラムは1インチずつに分割して試料中の総放射能を測定し溶脱特性を調べた。

試験結果： 最長87日間に亘って容出した全溶出液中の放射能は、両標識とも処理放射能の0.5%以下であった。クロルフルアズロンを処理したMissouri土壌 (砂壤土)が最も多く溶出し、処理放射能の0.35%が溶出した。Iowa土壌 (壤土)およびIndiana土壌 (微砂質壤土)では¹⁴Cの標識位置に関係なく溶出量は0.01%以下であった。土壌カラム中での放射能の分布は、0~1インチ層中にクロルフルアズロン処理区では土壌中放射能の95.3~99.9%が、またクロルフルアズロン処理区では92.7~99.4%が存在し、下方への移行量は極めて少量であった。壤土および微砂質壤土に比べ砂壤土の方がやや移行性が大きい傾向がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全溶出液中に検出された放射能

土 壤	クロルフルアス ¹ ロン	クロルフルアス ² ロン
Iowa 土壌 (壤土)	<0.01	<0.01
Indiana 土壌 (微砂質壤土)	<0.01	<0.01
Mississippi 土壌 (微砂質壤土)	0.05	0.14
Missouri 土壌 (砂壤土)	0.03	0.35

数値は処理放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3.3 土壌における溶脱—その2 (資料 No. M-3.3)

試験機関

報告書作成年 1983年

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式：

化学名：

比放射能；

放射化学的純度；

供試土壌： Mississippi 土壌

	Mississippi
粒度分布：	
砂 (%)	35.60
シルト (%)	50.40
粘土 (%)	14.00
土性	微砂質壤土
pH	6.9
有機物 (%)	1.1
CEC (meq/100g)	12.40
容水量 (1/3 bar)	18.70
見掛け比重	1.24

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験方法： 両標識化合物を Mississippi 土壌に処理 (10 ppm)し、30 日間好氣的にインキュベーションした。この土壌 10 g (クロルフルアズロンとして 7~9 ppm 含有)を、無添加の同一土壌を充填したカラム (内径 3 インチ、土壌深 12 インチ)の上端に置き、49 日間に亘って全量で 20 インチの降雨に相当する脱イオン水をカラムの上端から流した。溶出液は 1 日分 (0.5 または 1 インチ降雨量相当)ずつ集め、また土壌カラムは 1 インチずつに分割して試料中の総放射能を測定し溶脱特性を調べた。

試験結果： 49 日間に溶出した全溶出液中の放射能は、両標識とも処理放射能の 0.3%であった。また、1 日毎の各画分中の放射能は処理放射能の 0.01~0.02%と非常に少量であり、同定は実施しなかった。

土壌カラム中での放射能の分布は、0~1 インチ層中に クロルフルアズロン処理区では土壌中放射能の 96.4%が、 クロルフルアズロン処理区では 97.7%が存在し、下方への移行量は極めて少量であった。

土壌カラム中の放射能の分布

土 壌 深	クロルフルアズロン	クロルフルアズロン
0~1 インチ	96.4%	97.7%
1~2	1.40	0.80
2~3	0.69	0.57
3~4	0.70	0.24
4~5	0.15	0.21
5~6	0.27	0.05
6~7	0.07	0.06
7~8	0.02	0.02
8~9	<0.01	<0.01
9~10	<0.01	<0.01
10~11	<0.01	<0.01
11~12	<0.01	<0.01

数値は土壌カラム及び溶出液中の放射能に対する%

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.3.4 土壌における吸脱着 (資料 No. M-3.4)

試験機関

報告書作成年 1983年

標識化合物：

クロルフルアズロン

構造式：

化学名：

比放射能：

放射化学的純度：

供試土壌： 以下の4土壌を用いた。土壌は試験前にオートクレーブ殺菌した。

	Iowa	Indiana	Mississippi	Missouri
粒度分布：				
砂 (%)	34.80	26.80	27.60	78.80
シルト (%)	43.60	53.60	56.40	7.60
粘土 (%)	21.60	19.60	16.00	13.60
土性	壤土	微砂質壤土	微砂質壤土	砂壤土
pH	7.5	7.3	6.5	7.8
有機炭素 (%)	3.12	1.62	0.55	0.12
CEC (meq/100g)	45.90	22.30	15.50	5.10
容水量 (1/3 bar)	39.6	29.4	21.2	7.0
見掛け比重	1.06	1.19	1.24	1.40

試験方法： 土壌：水比が Missouri 土壌に対しては 1:100、それ以外の土壌に対しては 1:1000 となるよう所定濃度 (1~5 ppb) の ^{14}C -クロルフルアズロン水溶液を加え、25℃の暗所で 96 時間振とうして吸着平衡とし、水溶液中および土壌中の総放射能を測定し $K_{\text{F}^{\text{ads}}}$ 値および $K_{\text{F}^{\text{adsoc}}}$ 値を求めた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

1) 吸着試験における $K_{F^{ads}}$ 値および $K_{F^{ads}OC}$ 値

土 壤	平均 $K_{F^{ads}}$ 値	平均 $K_{F^{ads}OC}$ 値
Iowa 土壤 (壤土)	1600*	51000*
Indiana 土壤 (微砂質壤土)	990	61000
Mississippi 土壤 (微砂質壤土)	490	89000
Missouri 土壤 (砂壤土)	120	100000

*：計算値、その他の数値は実測値

- 2) 得られた吸着等温線はいずれの土壤でもほぼ直線となり、フロインドリッヒ式によく従った。
- 3) Iowa 土壤以外の 3 種類の土壤については、 $K_{F^{ads}}$ 値と土壤特性 (有機炭素含有量、C.E.C.、粘土含量、容水量、見掛け比重)との間には良好な直線関係がみられた。

9.4 水中動態に関する試験

9.4.1 加水分解試験 (資料 No. M-4.1 および M-4.4)

試験機関

報告書作成年 1982年および1983年

供試化合物：クロルフルアズロン

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式；

化学名；

比放射能；

放射化学的純度；

試験方法： 分解速度定数測定試験(M-4.1)は非標識体を用い、分解物の同定(M-4.4)は¹⁴C標識体を用いて行った。

緩衝液の調製；

pH 5 緩衝液；1M 酢酸ナトリウム水溶液 100 mL と 1M 酢酸水溶液 40 mL を 1L 容のメスフラスコに入れ、脱イオン水で 1L に定容し、1M 水酸化ナトリウム水溶液で pH 5.0 に合わせた。

pH 7 緩衝液；0.07 M NaH₂PO₄ 水溶液 30 mL と 0.07 M K₂HPO₄ 水溶液 61 mL を 1 L 容のメスフラスコに入れ、脱イオン水で 1L に定容し、0.1M 水酸化ナトリウム水溶液または 0.1M 酢酸水溶液で pH 7.0 に合わせた。

pH 9 緩衝液；0.25 M Na₂B₄O₇ 水溶液 200 mL を 1 L 容のメスフラスコに入れ、脱イオン水で 1 L に定容し、0.1M 酢酸水溶液で pH 9.0 に合わせた。

緩衝液は調製後、ポアサイズ 0.2 μm のフィルターに通して殺菌した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

加水分解；pH 5、7 及び 9 の緩衝液にそれぞれ、1、2 及び 10 ppb となるようにクロルフルアズロンを処理し（アセトニトリル含有量 1%）、暗所 25℃の条件下で 30 日間に亘って加水分解試験を行った。加水分解液を経時的に採取し、

分解液中のクロルフルアズロンの濃度を測定した。

また、¹⁴C 標識化合物を用い、分解速度定数測定試験と同じ条件で 34 日間加水分解を行い、分解物の同定を行った。

試験結果： pH 5、7 及び 9 における加水分解の半減期（25℃）は 155、33 及び 54 日であった。

次表に計算による半減期および加水分解速度定数を示す。

pH	分解液濃度 (ppb)	加水分解速度定数 (日 ⁻¹)	半減期 (日)
5	1	0.00448	155
7	2	0.0208	33.3
9	10	0.0129	53.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

9.4.2 水中光分解—人工光 (資料 No. M-4.2 および M-4.4)

試験機関

報告書作成年 1982年および1983年

供試化合物：クロルフルアズロン

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式：

化学名：

比放射能：

放射化学的純度：

試験方法： 分解速度定数測定試験(M-4.2)は非標識体を用い、分解物の同定(M-4.4)は¹⁴C標識体を用いて行った。

殺菌した脱イオン水に10 ppbとなるようにクロルフルアズロンを処理し(アセトニトリル含有量1%)、人工光として450Wの投込み式ランプ(全放射エネルギーは220.7 W)を用いて20時間に亘って照射した。試験系の温度は冷却水の循環により22~27℃に保った。また、光増感剤としてアセトンを1%添加し、同様の条件下で光分解を行った。光分解液を経時的に採取し、

溶液中のクロルフルアズロンの濃度を測定した。

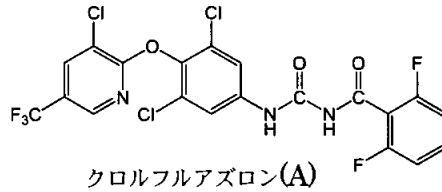
一方、¹⁴C標識化合物を用い、分解速度定数測定試験と同じ条件で分解液を作製し(照射時間は非増感区で40.2時間、増感区で1.07時間)、分解物の同定を行った。

試験結果： 次表に示すように、クロルフルアズロンの光分解速度はかなり速く、またアセトンなどの光増感剤の存在により顕著に速められた。一方、暗所コントロール区ではアセトンの添加の有無に関係なく、照射20時間後でも親化合物がほぼ100%残存していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

分解液濃度 (ppb)	光分解速度定数 (時間 ⁻¹)	半減期 (時間)
10	0.0344	20.1
10 (アセトン添加)	1.29	0.537

代謝経路：



9.4.3 土壌表面等の光分解—太陽光（資料 No. M-4.3）

試験機関

報告書作成年 1983 年

供試化合物：クロルフルアズロン

試験方法：

水溶液； クロルフルアズロンのアセトニトリル溶液（40 ppm）を調製し、この溶液 1 mL をアセトニトリルで 10 mL に希釈した後、蒸留水、Fluka 腐植酸溶液あるいは 1%アセトン溶液で 1 L に希釈して暴露溶液とした。この暴露溶液をメスフラスコに入れて太陽光下に置き、経時的にサンプリングし、親化合物を分析した。 暴露期間は 1983 年 6 月～7 月。

土壌表面； 有機物含量の異なる 3 種類の土壌を用いた（Kracaws 土壌：有機物 0.79%、MSF 土壌 1.97%、Chico 土壌：6.31%）。これらの 3 土壌各 2 g を別々のペトリ皿に入れ、クロルフルアズロンの 0.82mg/mL メタノール溶液 100 μ L を添加し、太陽光下に置き、経時的にサンプリングし、親化合物を分析した。 暴露期間は 1983 年 6 月～7 月。

試験結果：

蒸留水； 資料 No. M-4.2 の人工光による光分解試験に比べ、太陽光による分解速度は極めて遅く、試験終了時である 9 日後でもクロルフルアズロンは約 70%残存していた。時間の長さを変えて再試験したところ、2 回目の実験では太陽光による光分解が起こらないという結果が得られた。また、データがばらついており、これらのことから蒸留水中での光分解は非常に遅く、かつ実験では分解速度を確実に測定することができないと考えられた。

1%アセトン水溶液； 太陽光の紫外線強度が最大の 6 月に開始した試験では半減期は 2 日、一方 7 月に開始した試験では 6～9 日であったが、いずれの場合もアセトンはクロルフルアズロンの分解速度を速める効果を示した。

腐植酸水溶液； クロルフルアズロンは半減期 10～14 日で分解したが、他の系（蒸留水および 1%アセトン）に比べデータのばらつきが少なく、系全体が均一に混合されていることを示していた。また、腐植酸も光増感剤としての作用がみられた。

土壌表面； 3 種類の土壌いずれの場合も約 30 日の半減期で分解したが、土壌中の有機物含量は親化合物の光分解速度に影響を与えなかった。

9.5 生物濃縮性試験

9.5.1 魚類における生物濃縮性試験 (資料 No. M-5.1)

試験機関

報告書作成年 1986 年

被験物質： クロルフルアズロン原体

供試生物： コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群 24 匹、平均体長 9.0 cm (8.1~10.5 cm)、平均体重 9.8 g (6.6~15.3 g)

試験方法： クロルフルアズロン 0.05 ppb の濃度区と溶媒対照区を設定し、56 日間の取込期間と 28 日間の排泄期間を設けた。試験容器中の液量は 50 L とし、69 mL/分 (99.4 L/日) の速さで注入する流水式にて行った。試験液はエタノールに被験物質を溶解させて調製した標準溶液 5 mL を 100 L の水で希釈して調製した。希釈水は活性炭浄水器を通して脱塩素した水道水を約 24℃ の水温に維持し、48 時間曝気したものを用いた。試験期間中、照明は毎日 14 時間点灯させ、給餌はペレット飼料にて毎日 1 回給餌した。水温は 24.2±0.3℃、溶存酸素濃度は 4.9~7.8 mg/L、pH は 7.0~7.8 を推移した。

魚は各日数 2~3 匹を分析に供した。細断した試料 10 g からアセトニトリルにて抽出し、50 mL の分画を精製して HPLC にて分析した。

試験水は各日数試料 1 L をジクロロメタンで抽出した後に洗浄し、GC-MS にて分析した。

試験結果：

(1) 魚体中の被験物質濃度

試験区 (mg/kg)	取込期間 (日)							
	0	1	3	7	14	28	42	56
処理区	<0.01	0.014	0.028	0.068	0.14	0.12	0.17	0.12
対照区	<0.01	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	—

試験区 (mg/kg)	排泄期間 (日)			
	3	7	14	28
処理区	0.10	0.068	0.037	<0.01
対照区	—	—	<0.01	<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

取込期間中の魚体中の被験物質濃度は 14 日目の 0.14 ppm まで徐々に増加し、その後平衡状態に達した。14～56 日の平均値は 0.14 ppm であった。

排泄期間では速やかに減衰し、28 日目には検出限界未満となった。半減期は約 7 日であった。

(2) 試験水中の被験物質濃度

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	取込期間 (日)								
	0	7	14	21	28	35	42	49	56
処理区	0.038	0.021	0.026	0.032	0.037	0.039	0.038	0.039	0.043
対照区	<0.002	—	<0.002	—	<0.002	—	<0.002	—	<0.002

試験区 ($\mu\text{g/L}$)	排泄期間 (日)			
	3	7	14	28
処理区	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
対照区	—	—	<0.002	<0.002

取込期間中の試験水中の被験物質濃度は 7 日目の 0.021 ppb から 28 日目の 0.037 ppb まで徐々に増加し、その後一定で推移した。28～56 日の平均値は 0.039 ppb であった。

排泄期間の濃度は全て検出限界未満であった。

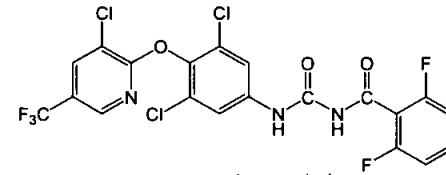
(3) 濃縮係数 (BCF_{ss})

	魚体中濃度 (C _f)	水中濃度 (C _w)	濃縮係数 (BCF _{ss})
処理区	0.14 ppm	0.039 ppb	3600

(4) 観察

全試験期間を通じて、薬剤処理区及び溶媒対照区ともコイは正常に生育し、死亡または異常な挙動を示す個体は認められなかった。

動植物体内および土壌中におけるクロルフルアズロンの分解代謝経路



クロルフルアズロン(A)

代謝分解のまとめ

標識化合物：

クロルフルアズロン

クロルフルアズロン

構造式：

クロルフルアズロンの哺乳動物、植物および土壌中等における代謝分解の概要を以下に要約した。

動物代謝（ラット）

クロルフルアズロンは動物体内で

に代謝され、7日間で尿、糞中へ投与量の57～94%が排泄されたが、呼気中への排泄はみられなかった。糞中

で70%以上が親化合物として排泄された。

組織中の残留は性別、標識位置に関係なく、7日後には脂肪中で最も高くなり、その他の組織での残留は極めて少量であり、残留の大部分（70%以上）は未変化の親化合物として存在した。

植物代謝（キャベツ、棉、ばれいしょ）

クロルフルアズロンは植物中での移行は少なく、ほとんどの放射能が処理部位にとどまった。残留成分の大部分は有機溶媒抽出可能成分であり、そのほとんどは未変化体の親化合物であった。

少量の も検出されたが、

わずかであった。

土壌代謝

クロルフルアズロンは土壌中で、尿素結合の開裂により分解が緩やかに進行し、土壌種類、処理濃度、水分条件等に関係なく160日前後の半減期で分解した。

親化合物の土壌中での移行性は極めて小さく、土壌カラムを用いた移行性試験では、処理した薬剤の大部分が土壌表層（0～1インチ層）に残留していた。

加水分解

クロルフルアズロンは酸性水溶液中ではかなり安定であるが、中性およびアルカリ性条件下では分解が進行した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

光分解

人工光による殺菌水中での光分解により、クロルフルアズロンは速やかに分解し

た。また、アセトン、腐植酸による光増感作用が認められ、分解速度が顕著に増加した。土壌表面での分解では、有機物含量は親化合物の分解速度に影響を与えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

代謝分解物の分布例

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[附] 開発年表

クロルフルアズロンの開発年表