

2. 代謝物の反復経口投与毒性

2-1. P体代謝物（P体の ）のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

（資料 追 35）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質純度：

供試動物： CrI:WI(Han) (Wistar 系) ラット、1 群雌雄各 5 匹

開始時 41~43 日齢（雄 139.0-162.1 g、雌 114.3-139.1 g）

投与期間： 4 週間（ ）

投与方法： 被験物質を飼料と混合してプレミックスを調製し、0、1200、4000 及び 12000 ppm の濃度となるように飼料に混入して少なくとも 28 日間にわたり随時摂食させた。

用量設定根拠：

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。

死亡はみられず、被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化： 投与開始前、投与開始から毎週 1 回全動物の体重を測定した。

体重について、被験物質投与による影響は雌雄ともに認められなかった。体重増加量については、雌の全投与群で投与後 14 日において有意な低下が認められたが、一過的でありその後 21 及び 28 日では認められず、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量： 全動物について毎週 3 日間の摂餌量を測定した。

投与期間中、対照群並びに投与群で一過的な餌こぼしが認められたが、被験物質投与による影響は認められなかった。

被験物質摂取量： 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1200	4000	12000
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	106	357	1388
	雌	106	349	1057

飲水量： 毎日目視により観察した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与開始から毎週 1 回、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常運動、歩行障害、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞（外観/硬さ）、尿、瞳孔径

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

機能検査；雄は投与後 26 日、雌は投与後 27 日に、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行

オープンフィールド観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動/常同行動、異常歩行、活動/覚醒レベル、2 分間の排糞（数/外観/硬さ）、2 分間の排尿（量/色）、2 分間の立ち上がり回数

感覚/反射試験

顔面に向かう物体に対する反応（接近反応）、接触に対する感受性（接触反応）、視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、耳介反射、聴覚（驚愕反射）、運動の協調性（正向反射）、取り扱い時の行動、異常発声、疼痛知覚（tail pinch）、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

自発運動量測定

5 分間の測定を 12 インターバル繰り返し、計 60 分間の測定を実施した。

いずれの項目にも、被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。自発運動量測定では、12000 ppm 群雄並びに 4000 ppm 群雌の 35~40 分において一過的な減少が認められたが、用量相関性はなく、総自発運動量において差が認められないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

血液学的検査；投与終了後全動物を一夜絶食し、イソフルラン麻酔下、後眼窩静脈叢から血液を採取して以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球百分率、網赤血球数、プロトロンビン時間

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総たん白質、アルブミン、グロブリン、トリグリセライド(TG)、コレステロール、胆汁酸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	1200	4000	12000	1200	4000	12000
投与量 (ppm)						
TG			161 ↑			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$

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。

12000 ppm 群雄でトリグリセライド (TG) の有意な高値が認められた。被験物質投与の影響は否定できないものの、その他の検査において何ら異常がみとめられないことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。

尿検査：投与後 25 日に全動物から絶食、絶飲下で一夜採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、たん白質、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣、色調、濁度、尿量

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全動物を対象に、イソフルラン麻酔下断頭により屠殺した。

以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、精囊及び凝固腺、前立腺、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮及び頸部

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1200	4000	12000	1200	4000	12000
最終体重							
腎臓	絶対重量						
	対体重比		107 ↑ ↑				
肝臓	絶対重量						
	対体重比			114 ↑ ↑			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ ↑ : $p \leq 0.01$

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。

4000 ppm 群雄で認められた腎臓対体重比重量の高値は、用量相関性がないことから、偶発的な変化であると考えられた。12000 ppm 群雄で認められた肝臓対体重比重量の高値は、被験物質投与の影響は否定できないものの、病理組織学的検査においても何ら変化はなく、毒性学的意義のない変化であると考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、肉眼的剖検を実施した。

被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 12000 ppm 投与群の全動物を対象に以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、骨髓 (大腿骨)、脳、盲腸、頸部、凝固腺、結腸、十二指腸、精巢上体、眼及び視神経、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜及び腋下リンパ節)、卵巣、パリエル板、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精囊、骨格筋、脾臓、脊髓 (頸髓、胸髓及び腰髓)、胸骨及び骨髄、胃 (前胃及び腺胃)、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

被験物質投与に関連のある顕微鏡所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間飼料混入投与による毒性試験において、いずれの投与群にも被験物質投与による影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄共 12000 ppm (雄 1388 mg/kg 体重/日、雌 1057 mg/kg 体重/日) 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

2-2. 代謝物 () のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 追 36 代替)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

供試動物 : Cri:WI(Han) (Wistar 系) ラット、1 群雌雄各 5 匹

開始時 41~43 日齢 (平均体重 ; 雄 155.0 g、雌 125.3 g)

投与期間 : 4 週間 ()

投与方法 : 被験物質を飼料と混合してプレミックスを調製し、0、1200、4000 及び 12000 ppm の濃度となるように飼料に混入して少なくとも 28 日間にわたり随時摂食させた。

用量設定根拠 :

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。

死亡はみられず、被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与開始から毎週 1 回全動物の体重を測定した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

摂餌量 ; 全動物について毎週 3 日間の摂餌量を測定した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

被験物質摂取量 ; 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1200	4000	12000
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	364	1064
	雌	144	341	1247

飲水量 ; 毎日目視により観察した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

詳細な状態の観察 ; 投与開始前、投与開始から毎週 1 回、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベ

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

Dimethenamid-P

ル、振戦、痙攣、異常運動、歩行障害、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞（外観/硬さ）、尿、瞳孔径

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

機能検査：雄は投与後 26 日、雌は投与後 27 日に、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行

オープンフィールド観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動/常同行動、異常歩行、活動/覚醒レベル、2 分間の排糞（数/外観/硬さ）、2 分間の排尿（量/色）、2 分間の立ち上がり回数

感覚/反射試験

顔面に向かう物体に対する反応（接近反応）、接触に対する感受性（接触反応）、視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、耳介反射、聴覚（驚愕反射）、運動の協調性（正向反射）、取り扱い時の行動、異常発声、疼痛知覚（tail pinch）、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

自発運動量測定

5 分間の測定を 12 インターバル繰り返し、計 60 分間の測定を実施した。

いずれの項目にも、被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

血液学的検査：投与終了後全動物を一夜絶食し、イソフルラン麻酔下、後眼窩静脈叢から血液を採取して以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球百分率、網赤血球数、プロトロンビン時間

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総たん白質、アルブミン、グロブリン、トリグリセライド、コレステロール、胆汁酸

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			背景値	
	投与量 (ppm)	1200	4000	12000	1200	4000		12000
ALP (μ kat/L)					87↓ (1.25)		77↓↓ (1.10)	(0.71-2.01)

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$ ↓↓ : $p \leq 0.01$

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。

() 内の数値は実測値

投与群雌で対照群と比較してアルカリホスファターゼ (ALP) 活性の有意な低値が認められたが、すべての平均値が背景値の範囲内であったことから、偶発的なものであり、被験物質投与による影響とは考えられない。

尿検査 : 雄は投与後 22 日、雌は投与後 25 日に全動物から絶食、絶飲下で一夜採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、たん白質、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣、色調、濁度、尿量

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	1200	4000	12000	1200	4000
比重			99↓			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$

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。

4000 ppm 投与群雄の尿比重が対照群と比較して有意に低値であったが、用量依存性が認められなかったことから、偶発的なものであり被験物質投与による影響とは考えられない。

臓器重量 : 試験終了時に全動物を対象に、イソフルラン麻酔下断頭により屠殺した。

以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、精嚢及び凝固腺、
前立腺、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮及び頸部

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1200	4000	12000	1200	4000	12000
最終体重							
胸腺	絶対重量	86 ↓ ↓					
	対体重比						
卵巣	絶対重量						85 ↓
	対体重比						
心臓	絶対重量						
	対体重比			91 ↓			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↓ : $p \leq 0.05$ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

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。

1200 ppm 投与群雄の胸腺重量が有意な低値を示したが、用量依存性がないことから偶発的なものと考えられた。12000 ppm 投与群雌の卵巣重量及び 12000 ppm 投与群雄心臓の対体重比の低値は、病理組織学的所見が認められなかったことから偶発的なものと判断された。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、肉眼的剖検を実施した。

被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 12000 ppm 投与群の全動物を対象に以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、骨髓（大腿骨）、脳、盲腸、頸部、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜及び腋下リンパ節）、卵巣、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精嚢、骨格筋、脾臓、脊髓（頸髓、胸髓及び腰髓）、胸骨及び骨髓、胃（前胃及び腺胃）、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

被験物質投与に関連のある顕微鏡所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間飼料混入投与による毒性試験において、いずれの投与群にも被験物質投与による影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄共 12000 ppm (雄 1064 mg/kg 体重/日、雌 1247 mg/kg 体重/日) であると判断された。

2-3. 代謝物 () のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 追 37 代替)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

供試動物 : CrI:WI(Han) (Wistar 系) ラット、1 群雌雄各 5 匹

開始時 41~43 日齢 (雄 158.7-181.5 g、雌 123.1-139.0 g)

投与期間 : 4 週間 ()

投与方法 : 被験物質を飼料と混合してプレミックスを調製し、0、1200、4000 及び 12000 ppm の濃度となるように飼料に混入して少なくとも 28 日間にわたり随時摂食させた。

用量設定根拠 :

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。

死亡はみられず、被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与開始から毎週 1 回全動物の体重を測定した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

摂餌量 ; 全動物について毎週 1 日間の摂餌量を測定した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

被験物質摂取量 ; 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		1200	4000	12000
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	108	342	1068
	雌	111	352	1140

飲水量 ; 毎日目視により観察した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

詳細な状態の観察 ; 投与開始前、投与開始から毎週 1 回、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル

ル、振戦、痙攣、異常運動、歩行障害、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞（外観/硬さ）、尿、瞳孔径

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

機能検査：雄は投与後 26 日、雌は投与後 27 日に、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行

オープンフィールド観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動/常同行動、異常歩行、活動/覚醒レベル、2 分間の排糞（数/外観/硬さ）、2 分間の排尿（量/色）、2 分間の立ち上がり回数

感覚/反射試験

顔面に向かう物体に対する反応（接近反応）、接触に対する感受性（接触反応）、視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、耳介反射、聴覚（驚愕反射）、運動の協調性（正向反射）、取り扱い時の行動、異常発声、疼痛知覚（tail pinch）、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

自発運動量測定

5 分間の測定を 12 インターバル繰り返し、計 60 分間の測定を実施した。

いずれの項目にも、被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。自発運動量測定では、12000 ppm 群雄において、0~5 分の総自発運動量の一過的な減少が認められたが、詳細な一般状態の観察及び機能検査において何ら変化が認められないことから、偶発的な変化であり被験物質投与の影響とは考えられなかった。

申請者注)

血液学的検査：投与終了後全動物を一夜絶食し、イソフルラン麻酔下、後眼窩静脈叢から血液を採取して以下の項目の測定を行った。

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

Dimethenamid-P

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球百分率、網赤血球数、プロトロンビン時間

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

1200 ppm 群雌において好塩基球比率の低値が認められたが、用量相関性がなく偶発的で、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総たん白質、アルブミン、グロブリン、トリグリセライド(TG)、コレステロール、胆汁酸

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

尿検査：投与後 25 日に全動物から絶食、絶飲下で一夜採取した尿について以下の項目を検査した。

pH、たん白質、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣、色調、濁度、尿量

被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全動物を対象に、イソフルラン麻酔下断頭により屠殺した。

以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、精囊及び凝固腺、前立腺、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮及び頸部

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		1200	4000	12000	1200	4000	12000
最終体重							
子宮	絶対重量	—	—	—			53
	対体重比	—	—	—			51
肝臓	絶対重量						
	対体重比			110 ↑			

Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$

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。

— : 測定せず

12000 ppm 群雄で認められた肝臓対体重比重量の高値は、軽微な変化であり、病理組織学的検査においても異常がないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。12000 ppm 群雌では、統計学的有意差を伴わない子宮の絶対及び対体重比重量の低値が認められた。しかし、子宮重量の変化は各群各個体の性周期の変動と一致しており、12000 ppm 群の変化は特定の性周期の個体が偶発的に偏ったことによるものと考えられ、被験物質投与との関連はないと考えられた。

肉眼的病理検査：全動物を対象に、肉眼的剖検を実施した。

被験物質投与に関連のある変化は認められなかった。

病理組織学的検査：対照群及び 12000 ppm 投与群の全動物を対象に以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、骨髓（大腿骨）、脳、盲腸、頸部、凝固腺、結腸、十二指腸、精巢上体、眼及び視神経、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜及び腋下リンパ節）、卵巣、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精囊、骨格筋、脾臓、脊髄（頸髄、胸髄及び腰髄）、胸骨及び骨髄、胃（前胃及び腺胃）、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部

被験物質投与に関連のある顕微鏡所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 28 日間飼料混入投与による毒性試験において、いずれの投与群にも被験物質投与による影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄共 12000 ppm (雄 1068 mg/kg 体重/日、雌 1140 mg/kg 体重/日) 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

3. 代謝物の変異原性

3-1. 代謝物 のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験 (資料 M-3 代替 既提出 9-3)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度:

方 法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

被験物質は DMSO に溶解し、第 1 回試験 (8~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$) の結果、TA98、TA1535、TA1537、TA102 に対して 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ で毒性が認められたため、第 2 回試験では最高用量を 4000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ とした。TA100 に対しては毒性が認められなかった 5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ を最高用量とした。

第 2 回試験の濃度は、TA98、TA1535、TA1537、TA102 において 250~4000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、TA100 において 312.5~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 5 用量とした。試験は 3 連制とした。

結 果: 結果を次表に示した。

被験物質は S-9Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量においても、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 2-nitrofluorene、Sodium azide、9-aminoacridine、Glutaraldehyde 及び 2-aminoanthracene では検定菌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、被験物質は代謝活性化を含む本試験条件下で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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

第 1 回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	-	86.2	16.4	173.4	25.4	8.4	
検体	8		99.0	9.7	231.3 \uparrow	22.7	4.7	
	40		87.7	11.3	185.0	24.0	9.0	
	200		99.0	8.7	169.3	20.7	8.7	
	1000		86.3	10.7	167.7	16.0	9.3	
	5000		87.3	15.3 S	131.3S	14.3 S	6.7 S	
陽性 対照	2NF		50	/	/	/	1051.7	/
	NaN ₃		2	460.3	418.0	/	/	/
	AAC		50	/	/	/	/	378.3
	GLU		25	/	/	418.0	/	/
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	+	107.6	13.6	277.6	22.6	9.4	
検体	8		110.0	15.0	222.0	19.3	8.7	
	40		105.3	15.7	221.7	19.7	6.7	
	200		110.3	17.3	221.0	19.7	9.0	
	1000		99.7	14.7	208.0	19.7	11.3	
	5000		106.7	14.3 S	182.0 S	20.0 S	4.3 S	
陽性対照 (AAN)	5	1067.3	200.3	/	925.0	/		

注) 溶媒対照 DMSO: Dimethyl sulphoxide

陽性対照 2NF : 2-nitrofluorene

NaN₃: Sodium azide

AAC : 9-aminoacredine

GLU : Glutaraldehyde

AAN: 2-aminoanthracene

S: 弱い毒性

*1: 数値は 3 プレーットの平均値。ただし溶媒対照は 5 プレーットの平均値。

Dunnett 検定: \uparrow ; $p \leq 0.001$

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

Dimethenamid-P

第 2 回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)		S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹						
				塩基置換型			フレームシフト型			
				TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537		
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$		-	83.2	14.2	218.2	17.2	10.4		
検 体	TA100	その他								
		312.5		250	86.3	10.3	214.7	15.7	14.0	
		625		500	84.7	9.7	193.3	16.3	9.3	
		1250		1000	92.7	8.3	187.3	15.7	10.0	
		2500		2000	78.7	12.3	204.7	16.0	8.7	
		5000		4000	82.0	8.0 S	189.3 S	14.7 S	8.3 S	
陽 性 対 照	2NF	50						1114.0		
	NaN ₃	2			474.0	361.7				
	AAC	50							423.3	
	GLU	25					425.0			
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$			+	112.2	16.4	242.6	33.4	13.0	
検 体	TA100	その他								
		312.5			250	129.0	14.7	254.3	39.3	11.7
		625	500		130.0	17.3	257.3	39.7	14.7	
		1250	1000		110.7	20.7	243.7	35.0	13.0	
		2500	2000		106.3	13.3	239.3	41.0	9.3	
		5000	4000		106.0 S	12.3 S	211.3 S	24.7 S	10.0 S	
陽性対照 (AAN)	5				585.7		359.3	643.7		

注) 溶媒対照 DMSO: Dimethyl sulphoxide

陽性対照 2NF : 2-nitrofluorene

NaN₃: Sodium azide

AAC : 9-aminoacredine

GLU : Glutaraldehyde

AAN: 2-aminoanthracene

S: 弱い毒性

*1: 数値は 3 プレーートの平均値。ただし溶媒対照は 5 プレーートの平均値。

Dunnett 検定: 有意差なし。

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

Dimethenamid-P

3-2. 代謝物 のサルモネラ菌を用いた復帰変異性試験 (資料 M-4 代替 既提出 9-4)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度 :

方 法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium*(TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9Mix)の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

被験物質は、DMSOに溶解し、第1回試験(8~5000 μ g/プレート)の結果、試験菌株に対して毒性が認められなかったため、第2回試験の最高用量を5000 μ g/プレートとした。

第2回試験の濃度は、312.5~5000 μ g/プレートの範囲で5用量とした。試験は3連制とした。

結 果 : 結果を次表に示した。

被験物質はS-9Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000 μ g/プレート)においても、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2-nitrofluorene、Sodium azide、9-aminoacridine、Glutaraldehyde及び2-aminoanthraceneでは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、被験物質は代謝活性化を含む本試験条件下で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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

第 1 回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	-	86.2	16.4	173.4	25.4	8.4	
検 体	8		100.7	9.7	186.7	29.7	8.0	
	40		94.3	13.0	202.0	22.3	9.3	
	200		99.0	13.0	215.0	19.3	9.3	
	1000		96.0	15.7	209.0	23.0	8.3	
	5000		95.3	12.7	198.3	17.0	9.0	
陽 性 対 照	2NF		50	/	/	/	1051.7	/
	NaN ₃		2	460.3	418.0	/	/	/
	AAC		50	/	/	/	/	378.3
	GLU		25	/	/	418.0	/	/
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	+	107.6	13.6	277.6	22.6	9.4	
検 体	8		116.0	15.3	235.7	24.7	7.0	
	40		108.0	19.3 \uparrow	264.7	20.0	8.0	
	200		122.7	14.7	314.0	19.7	9.0	
	1000		113.3	9.3	342.3	18.7	10.7	
	5000		116.0	15.0	356.0	18.0	7.0	
陽性対照 (AAN)	5		1067.3	200.3	/	925.0	/	

注) 溶媒対照 DMSO: Dimethyl sulphoxide

陽性対照 2NF : 2-nitrofluorene

NaN₃: Sodium azide

AAC : 9-aminoacredine

GLU : Glutaraldehyde

AAN: 2-aminoanthracene

*1: 数値は 3 プレートの平均値。ただし溶媒対照は 5 プレートの平均値

Dunnett 検定 : \uparrow ; $P \leq 0.05$

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

Dimethenamid-P

第2回試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S-9Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート ¹				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	-	83.2	14.2	218.2	17.2	10.4
検体	312.5		95.7	11.7	217.0	12.7	8.0
	625		89.3	13.3	219.0	17.7	6.7
	1250		83.3	12.0	205.7	17.0	13.3
	2500		89.0	9.7	210.0	18.0	6.0
	5000		101.3	15.7	202.0	20.7	8.0
陽性対照	2NF 50		/	/	/	1114.0	/
	NaN ₃ 2		474.0	361.7	/	/	/
	AAC 50		/	/	/	/	423.3
	GLU 25		/	/	425.0	/	/
溶媒対照 (DMSO)	100 $\mu\text{L}/\text{plate}$	+	112.2	16.4	242.6	33.4	13.0
検体	312.5		118.7	19.3	258.0	38.7	10.3
	625		126.3	11.3	249.7	36.0	8.0
	1250		115.7	14.0	277.0 \uparrow	37.7	9.0
	2500		113.0	18.7	228.0	38.0	8.0
	5000		119.3	19.0	249.0	40.7	9.7
陽性対照 (AAN)	5		585.7	/	359.3	643.7	/

注) 溶媒対照 DMSO: Dimethyl sulphoxide
 陽性対照 2NF : 2-nitrofluorene
 NaN₃: Sodium azide
 AAC : 9-aminoacredine
 GLU : Glutaraldehyde
 AAN: 2-aminoanthracene

*1: 数値は3プレートの平均値。ただし溶媒対照は5プレートの平均値

Dunnett 検定: \uparrow ; $P \leq 0.05$

3-3. P 体代謝物 (P 体の) の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 追 38)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

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 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *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) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。
被験物質は DMSO に溶解し、33~5000 μg /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 回反復とし、標準プレート法及びプレインキュベーション法で行った。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

標準プレート法では、S9 mix 非存在下の 5000 μg /プレート、S9 mix 存在下の 2500 μg /プレート以上で被験物質の沈澱が認められた。

2 回の試験において被験物質は菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (標準プレート法の S9 mix 存在下で 5000 μg /プレート、その他は 1000 μg /プレート) まで、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 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine、4-nitro-0-phenylenediamine、9-aminoacridine、4-nitroquinoline-N-oxide、2-aminoanthracene ではすべての検定菌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、被験物質は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

標準プレート法

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		—	57.7	36.7	14.0	19.3	7.3	
被験物質	33	—	55.0	47.3	9.3	14.0	7.7	
	100	—	57.3	33.3	9.7	17.0	5.7	
	333	—	51.3	40.0	10.7	21.3	5.7	
	1000	—	64.3	48.3	9.3	12.7	9.7	
	2500	—	45.7	43.7	10.0	15.0	4.7	
	5000	—	58.7P	40.7P	8.0P	16.0P	3.7P	
対照 (DMSO)		+	49.3	55.3	11.0	23.3	8.0	
被験物質	33	+	57.3	48.3	8.7	23.7	6.3	
	100	+	52.7	59.7	13.3	24.3	5.7	
	333	+	49.0	49.0	12.0	27.0	7.7	
	1000	+	58.3	52.0	11.0	25.0	6.3	
	2500	+	67.7P	62.0P	9.0P	25.3P	8.0P	
	5000	+	93.3P	56.3P	9.3P	29.0P	6.7P	
陽 性 対 照	MNNG	5.0	—		4949.3	4110.7		
	NOPD	10	—				383.0	
	AAC	100	—					2023.3
	4-NQO	5.0	—	817.0				
	2-AA	2.5	+		3148.7	220.3	2254.3	250.3
60		+	253.7					

注) MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-O-phenylenediamine

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

P : 被験物質の沈澱が生じた

プレインキュベーション法

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		—	58.7	34.3	9.3	17.0	7.7	
被験物質	33	—	54.7	32.0	8.7	17.0	6.7	
	100	—	48.3	29.7	7.3	12.3	5.3	
	333	—	55.7	36.3	7.7	12.7	6.0	
	1000	—	53.7	43.3	7.7	16.0	6.0	
	2500	—	59.7B	22.0B	5.7B	18.7B	6.0B	
	5000	—	0.0B	0.0B	1.3B	0.0B	0.0B	
対照 (DMSO)		+	46.7	47.0	10.3	19.3	8.7	
被験物質	33	+	44.7	44.3	10.7	22.3	7.3	
	100	+	49.7	48.3	9.0	19.7	7.3	
	333	+	49.7	53.0	7.7	20.0	7.0	
	1000	+	52.7	33.0	10.0	20.3	7.0	
	2500	+	45.7B	0.0B	8.7B	12.7B	4.3B	
	5000	+	14.0B	0.0B	0.0B	0.0B	0.0B	
陽性 対照	MNNG	5.0	—		922.3	1497.7		
	NOPD	10	—			404.7		
	AAC	100	—				1172.0	
	4-NQO	5.0	—	951.3				
	2-AA	2.5	+		349.7	197.3	473.0	259.3
		60	+	232.3				

注) MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-0-phenylenediamine

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

B : 背景細菌叢が減少

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

Dimethenamid-P

3-3-2. P 体代謝物 (P 体の) の細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 追 43)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

検体の純度 :

試験方法 : ヒステジン要求性サルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の TA1535、TA100、TA1537、TA98 株およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli* WP2 *uvr A* 株) を用いてラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下および非存在下で、標準プレート法およびプレインキュベーション法により変異原性を検定した。検体の溶解には DMSO を用いた。試験は 1 濃度あたり 3 連で実施した。

標準プレート法 ; 試験濃度 20、100、500、2500、5000 μ g/plate

プレインキュベーション法 : 試験濃度 312.5、625、1250、2500、5000 μ g/plate

それぞれの菌株について陽性対照を設けた。

結 果 : 結果を次頁の表に示した。

いずれの方法の S9mix の存在下および非存在下においても検体の沈殿はみられなかった。細胞毒性は標準プレート法において、幾つかの株で約 2500 μ g/プレート以上で認められた。

検体はいずれの菌株に対しても復帰変異コロニー数の増加を引き起こさなかった。一方、陽性対照は陰性対照に比して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、検体は本試験条件下において復帰変異誘発性を有しないと結論する。

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

Dimethenamid-P

実験 1. 標準プレート法

[数値は 3 プレーートの平均]

薬 物	濃 度 (μ g/ plate)	S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	33	16	98	8	25
検 体	20	-	31	15	94	7	23
	100	-	33	13	92	7	23
	500	-	39	15	100	6	26
	2500	-	32	13	94	5	21
	5000	-	22	12	62	3	10
対照 (DMSO)		+	42	14	107	9	35
検 体	20	+	39	13	94	9	34
	100	+	44	16	95	10	31
	500	+	36	13	98	7	30
	2500	+	32	12	84	6	23
	5000	+	18	11	67	4	17
陽性対照	2-AA 2.5	+		183	640		578
	2-AA 60	+	283			126	
	AAC 100	-				507	
	4NQO 5.0	-	777				
	MNNG 5.0	-		620	671		
	NOPD 10	-					490

空欄は試験を行っていない

2-AA : 2-アミノアントラセン

4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキソド

NOPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

AAC : 9-アミノアクリジン

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

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

Dimethenamid-P

実験 2. プレインキュベーション法

[数値は3プレートの平均]

薬 物	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$)	S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対照 (DMSO)		-	29	14	101	8	25
検 体	312.5	-	35	13	93	6	29
	625	-	30	13	108	7	24
	1250	-	32	14	94	5	25
	2500	-	34	15	99	7	17
	5000	-	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b
対照 (DMSO)		+	34	15	102	8	29
検 体	312.5	+	39	15	96	8	32
	625	+	33	14	93	7	34
	1250	+	55	14	100	6	31
	2500	+	33 ^b	5 ^b	71 ^b	5 ^b	16 ^b
	5000	+	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b	0 ^b
陽性対照	2-AA 2.5	+		151	806	143	560
	2-AA 60	+	219				
	AAC 100	-				142	
	4NQO 5.0	-	581				
	MNNG 5.0	-		689	608		
	NOPD 10	-					481

空欄は試験を行っていない
 2-AA : 2-アミノアントラセン
 4NQO : 4-ニトロキノリン-N-オキッド
 NOPD : 4-ニトロ-o-フェニレンジアミン

^b: 背景菌叢の抑制
 AAC : 9-アミノアクリジン
 MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン

3-4. 代謝物 () の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 追 39 代替)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

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 株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *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) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

被験物質は DMSO に溶解し、33~5600 μg /プレートの範囲の 6 濃度で実施した。試験は 3 回反復とし、標準プレート法及びプレインキュベーション法で行った。

1 回目の標準プレート法の TA1537 株において細胞毒性が懸念され確定的な結果が得られなかったため、TA1537 株のみで再試験を実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

3 回の試験において被験物質は菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (標準プレート法では 2800 μg /プレート、プレインキュベーション法では 333 μg /プレート) まで、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 N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine、4-nitro-0-phenylenediamine、9-aminoacridine、4-nitroquinoline-N-oxide、2-aminoanthracene ではすべての検定菌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、被験物質は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

標準プレート法

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基置換型			フレームシフト型			
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537		
					1回目	2回目			
対照 (DMSO)		—	85	39	9	15	9	7	
被験物質	33	—	77	42	7	18	5	5	
	100	—	87	43	8	19	6	6	
	333	—	80	45	8	17	4	8	
	1000	—	92	36	10	18	4	7	
	2800	—	88	44	10	15	5	3	
	5600	—	50B	27B	10B	17B	3B	3B	
対照 (DMSO)		+	93	51	11	28	11	8	
被験物質	33	+	88	60	17	26	8	9	
	100	+	81	56	8	30	10	8	
	333	+	93	57	12	30	8	8	
	1000	+	88	52	13	24	10	5	
	2800	+	87	41	9	22	5	8	
	5600	+	46B	34B	12B	13B	3B	6B	
陽性対照	MNNG	5.0	—		923	1071			
	NOPD	10	—			837			
	AAC	100	—				545	627	
	4-NQO	5.0	—	740					
	2-AA	2.5	+		1464	411	1291	224	514
		60	+	372					

注) MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-O-phenylenediamine

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

B : 背景細菌叢が減少

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

Dimethenamid-P

プレーンキュベーション法

(表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 (μ g/プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			WP2uvrA	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	68	31	9	16	8	
被験物質	33	-	66	30	9	14	7	
	100	-	69	29	9	15	7	
	333	-	73	22	10	16	6	
	1000	-	65B	21B	6B	10B	7B	
	2800	-	68B	24B	5B	15B	3B	
	5600	-	- B	- B	- B	- B	- B	
対照 (DMSO)		+	65	39	10	24	11	
被験物質	33	+	66	36	10	24	11	
	100	+	64	37	9	20	10	
	333	+	60	38	11	24	8	
	1000	+	61B	26B	10B	17B	5B	
	2800	+	67B	35B	8B	17B	7B	
	5600	+	- B	- B	- B	- B	- B	
陽性 対照	MNNG	5.0	-		883	731		
	NOPD	10	-			1148		
	AAC	100	-				554	
	4-NQO	5.0	-	870				
	2-AA	2.5	+		767	323	983	218
		60	+	407				

注) MNNG : N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NOPD : 4-nitro-O-phenylenediamine

AAC : 9-aminoacridine

4-NQO : 4-nitroquinoline-N-oxide

2-AA : 2-aminoanthracene

B : 背景細菌叢が減少

3-5. P 体代謝物 (P 体の) のマウスリンパ腫細胞を用いた
in vitro 遺伝子突然変異試験 (TK 前進突然変異試験)

(資料 追 40)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質純度:

試験方法: マウスリンパ腫細胞 L5178Y TK⁺/3.7.2c 株を用い、チミジンキナーゼ遺伝子座における *in vitro* 突然変異誘発性試験を、代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で行った。マイクロウェル法を用いてトリフルオロチミジン (TFT) 抵抗性細胞の出現頻度を測定し、突然変異誘発性を検定した。

被験物質は DMSO に溶解した。試験は 2 回行い、それぞれ下記濃度で実施した。対数増殖期の細胞を、S9 mix 非存在下で 4 又は 24 時間、存在下で 4 時間、各濃度の被験物質と 2 連制で処理後、発現期間として 48 時間培養した。突然変異体を選択するため各群の細胞を TFT 培地に懸濁し、96-ウェルプレートに播種後さらに 10~15 日間培養した。その後、コロニーを含まないウェル及びコロニーを含むウェルを計数し、変異体頻度を算出した。又、ウェル内で形成されたコロニーの大きさにより、大型/小型に分けて計数し、被験物質が突然変異誘発性を有すると判断された場合は、大型/小型コロニー数の比率を用いて点突然変異を鑑別した。

試験条件

試験	S9 mix 非存在下 (μg/mL)		S9 mix 存在下 (μg/mL)	
	暴露時間	試験濃度	暴露時間	試験濃度
1	4 時間	(119.4)、238.8、477.5、 955.0、1910、3820	4 時間	(119.4)、238.8、477.5、 955.0、1910、3820
2	24 時間	(119.4)、238.8、477.5、 955.0、1910、3820	4 時間	(119.4)、238.8、477.5、 955.0、1910、3820

() 内の濃度は、ガイドラインで求められているのは少なくとも 4 用量であるため、培養を継続しなかった。

結果の判定として、少なくとも下記のいずれか1つを満たした場合、陽性と判定した。

- ・ 10^6 細胞当たりの変異体コロニー数の閾値が、同時に実施した溶媒対照の閾値に126を加えた値を超え、再現性がある場合。
- ・ 変異体頻度に、統計学的に有意な用量依存性の増加が認められた場合。
- ・ 突然変異反応が1試験の2反復共に生じ、再現性があると考えられた場合。

少なくとも下記のいずれか1つを満たした場合、陰性と判定した。

- ・ 10^6 細胞当たりの変異体コロニー数の閾値が、同時に実施した溶媒対照の閾値に126を加えた値を下回る場合。
- ・ 変異体頻度の増加に再現性がみられなかった場合。
- ・ 変異体頻度に統計学的に有意な用量依存性の増加がみられない場合。
- ・ 閾値の高値に再現性がみられても、変異体頻度の増加に用量依存性がなく、生物学的関連性が除外される場合。

また、相対総増殖率が溶媒対照の10%未満の場合、その試験群のデータは採用しなかった。

陽性対照として、S9 mix 非存在下ではメチルメタンスルホン酸 (MMS)、S9 mix 存在下ではシクロホスファミド (CPA) を用いた。溶媒対照には DMSO を用いた。

用量設定根拠：

結果： 結果を表に示した。

細胞毒性： 2回目試験の S9 mix 非存在下における最高用量 3820 $\mu\text{g/mL}$ で相対総増殖率が2反復共50%を下まわり、細胞毒性を示した。

変異体頻度： S9 mix の有無にかかわらず、再現性のある有意な変異体頻度の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたメチルメタンスルホン酸、シクロホスファミドでは明らかな変異体頻度の増加が認められた。

以上の結果より、被験物質は本試験条件下において、代謝活性化系の有無にかかわらず前進突然変異誘発性は有しないものと判断された。

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

Dimethenamid-P

試験結果

試験 1

(2 反復の平均値)

	濃度 (μ g/mL)	暴露 時間 (時間)	S9 mix の有無	相対総増殖率*1 (%)	変異体コロニ一数 /10 ⁶ 細胞*2	閾値*3
溶媒対照 (DMSO)	1%	4	—	100.0	92	218
被験物質	238.8		—	113.6	64	
	477.5		—	97.5	69	
	955.0		—	103.8	70	
	1910.0		—	82.3	69	
	3820.0		—	118.3	61	
陽性対照 (MMS)	19.5		—	13.3	892	
溶媒対照 (DMSO)	10 %	4	+	100.0	77	203
被験物質	238.8		+	88.6	82	
	477.5		+	96.9	69	
	955.0		+	98.7	83	
	1910.0		+	86.4	103	
	3820.0		+	97.1	101	
陽性対照 (GPA)	3.0		+	41.4	292	
	4.5	+	27.8	511		

試験 2

(2 反復の平均値)

	濃度 (μ g/mL)	暴露 時間 (時間)	S9 mix の有無	相対総増殖率*1 (%)	変異体コロニ一数 /10 ⁶ 細胞*2	閾値*3
溶媒対照 (DMSO)	1%	24	—	100.0	125	251
被験物質	238.8		—	109.2	111	
	477.5		—	111.5	94	
	955.0		—	97.4	79	
	1910.0		—	68.5	83	
	3820.0		—	26.7	109	
陽性対照 (MMS)	13.0		—	25.7	374	
溶媒対照 (DMSO)	10 %	4	+	100.0	86	212
被験物質	238.8		+	106.9	81	
	477.5		+	162.4	52	
	955.0		+	118.4	73	
	1910.0		+	139.1	59	
	3820.0		+	144.0	72	
陽性対照 (GPA)	3.0		+	66.5	220	
	4.5	+	31.5	358		

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

Dimethenamid-P

対照物質 DMSO : ジメチルスルホキシド
 MMS : メチルメタンスルホン酸
 CPA : シクロホスファミド

*¹ 溶媒対照を 100 とした場合の相対値をさらに相対クローニング効率で補正した値

*² 小型変異体コロニー数+大型変異体コロニー数

*³ 溶媒対照の 10^6 細胞当たりの変異体コロニー数+126

3-6. P 体代謝物 (P 体の) のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた
in vitro 小核試験

(資料 追 41)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの V79 細胞を用い、代謝活性化及び非活性化により小核の誘発性を検定した。

処理終了後、1.25%ホルムアルデヒドを含む固定液で細胞を固定し、スライドグラスに塗抹、風乾後 Giemsa 染色を行って標本を作製した。

被験物質は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 濃度当たり 2 回反復で行い、細胞 1000 個当たりの小核を有する細胞数を計数した。試験は下記の様に 3 回実施した。

1 回目試験の代謝活性化非存在下における高用量で陰性対照と比較して有意な高値が認められたため、2 回目試験で代謝活性化非存在下における高用量での確認試験を実施した。

結果の判定として、小核を有する細胞数が、同時に実施した陰性対照及び背景陰性対照データの範囲を共に超えた場合、又は小核を有する細胞数の有意な用量依存性で再現性のある増加が認められた場合、陽性と判断する。

評価したすべての用量の小核を有する細胞数が、背景陰性対照データの範囲内にあり、小核を有する細胞数が同時に実施した陰性対照と比較して統計学的に有意な増加又は用量依存性の増加が認められない場合、陰性と判断する。

	S9 mix の有無	ばく露時間 (時間)	回復時間 (時間)	合計処理時間 (時間)
1 回目	-	4	20	24
	+	4	20	24
2 回目	-	4	20	24
3 回目	-	24	0	24
	+	4	20	24

用量設定根拠：

結果： 観察結果を次頁の表に示した。

S9 mix の有無にかかわらず、最高用量まで明らかな細胞毒性は認められなかった。

代謝活性化非存在下における 3820.0 · g/mL で、小核を有する細胞の出現頻度に背景陰性対照データの範囲を超える再現性のある統計学的に有意な増加が認められた。

陽性対照であるマイトマイシン C、シクロホスファミド及びグリセオフルピンでは、小核を有する細胞の出現頻度に、背景陰性対照データの範囲を超える、再現性のある統計学的に有意な増加が認められた。

結論： 以上の結果から、本試験条件下において、被験物質はチャイニーズハムスターの V79 細胞に小核を誘発し、染色体異常誘発性は陽性と判断された。

観察結果

1 回目試験

(2 反復の平均値)

薬物	濃度	S9 mix の有無	ばく露時間/ 回復時間	増殖指数* (PI)	小核を有する 細胞数 (%)
陰性対照 (DMSO)	1.0%	-	4 時間/ 20 時間	2.88	0.60
被験物質	955.0 µg/mL	-		2.79	0.20
	1910.0 µg/mL	-		2.83	0.60
	3820.0 µg/mL	-		2.42	
陽性対照 (MMC)	0.1 µg/mL	-		2.71	
陰性対照 (DMSO)	1.0%	+		2.32	0.65
被験物質	955.0 µg/mL	+		2.36	0.65
	1910.0 µg/mL [#]	+		2.31	1.33 ↑
	3820.0 µg/mL	+		2.29	0.85
陽性対照 (CPA)	10.0 µg/mL	+		1.53	

カイ二乗検定 ↑ : $\alpha < 0.05$

DMSO : ジメチルスルホキシド

MMC : マイトマイシン C

CPA : シクロホスファミド

: 細胞 4000 個について計数した。

* : $PI = [(c1 \times 1) + (c2 \times 2) + (c4 \times 3) + (c8 \times 4)] / (c1 + c2 + c4 + c8)$

(c1 : 1 細胞、c2 : 2 細胞、c4 : 3~4 細胞、c8 : 5~8 細胞で構成されるクローン数)

: 背景陰性対照データ (S9 mix 非存在下 0.25~1.50%、S9 mix 存在下 0.15~2.00%)
の範囲を超える

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

Dimethenamid-P

2 回目試験

(2 反復の平均値)

薬物	濃度	S9 mix の有無	ばく露時間/ 回復時間	増殖指数 (PI)	小核を有する 細胞数 (%)
陰性対照 (DMSO)	1.0%	—	4 時間/ 20 時間	2.69	0.05
被験物質	2865.0 µg/mL	—		2.85	0.40 ↑
	3342.5 µg/mL	—		2.90	0.70 ↑
	3820.0 µg/mL	—		2.87	0.60 ↑
陽性対照 (MMC)	0.3 µg/mL	—	2.48		

カイニ乗検定 ↑ : $\alpha < 0.05$

DMSO : ジメチルスルホキシド

MMC : マイトマイシン C

: 背景陰性対照データ (0.25~1.50%) の範囲を超える

3 回目試験

(2 反復の平均値)

薬物	濃度	S9 mix の有無	ばく露時間/ 回復時間	増殖指数* (PI)	小核を有する 細胞数 (%)
陰性対照 (DMSO)	1.0%	—	24 時間/ 0 時間	2.49	0.10
被験物質	955.0 µg/mL	—		2.43	0.40
	1910.0 µg/mL	—		2.19	1.15 ↑
	3820.0 µg/mL	—		1.58	
陽性対照 (GRF)	8.0 µg/mL	—	2.38		
陰性対照 (DMSO)	1.0%	+	4 時間/ 20 時間	2.43	0.95
被験物質	955.0 µg/mL	+		2.50	1.30
	1910.0 µg/mL	+		2.46	0.80
	3820.0 µg/mL	+		2.20	1.00
陽性対照 (CPA)	10.0 µg/mL	+	1.72		

カイニ乗検定 ↑ : $\alpha < 0.05$

DMSO : ジメチルスルホキシド

GRF : グリセオフルビン

CPA : シクロホスファミド

: 背景陰性対照データ (S9 mix 非存在下 0.15~1.30%、S9 mix 存在下 0.15~2.00%) の範囲を超える。

3-7. 代謝物()のマウス骨髓細胞を用いた小核試験

(資料 追 26 代替)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供 試 動 物： NMRI マウス 1 群雌雄各 6 匹 (含予備 1 匹)

開始時週齢 9-13 週齢、体重 雄 $35.9 \pm 2.4g$ 、雌 $30.9 \pm 1.7g$

方 法： 被験物質をジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、75、150 及び 300mg/kg を単回強制経口投与し、24 時間後に屠殺し大腿骨を採取した。300mg/kg を投与したもう 1 群は 48 時間後に屠殺し、大腿骨を採取した。投与容量は 4mL/kg とした。ウシ胎児血清で大腿骨の骨髓を洗い出し、骨髓細胞を遠心分離(1500rpm、10 分)してペレットを取り出した。ペレットの少量を再懸濁してスライドに塗抹した。スライドを風乾後メイグリュンワルド・ギムザで染色し、鏡検で動物当りの多染性赤血球(PCE)2000 個及び小核を有する赤血球を計測した。溶媒対照及び陽性対照(シクロホスファミド; CP, 30mg/kg、腹腔内投与)を設けた。

用量設定根拠：

試験の基準： 以下の場合試験は成立する。

- ・ 溶媒対照は蓄積背景データの範囲内(0.03-0.26%小核を有する PCE、24 時間)
- ・ 陽性対照では小核を有する PCE が十分に増加
- ・ 用いた動物の 80%が評価可能

結果の評価： 統計学的検定と生物学的有意性を考慮するが、以下の基準で評価する。

- ・ 小核を有する PCE が用量関連的に増加するか、少なくとも 1 時点で統計学的(Mann-Whitney 検定)に有意な増加を示した場合は変異原性ありとする。
- ・ 用量関連性のある増加がなく、かつ統計学的に有意でもない場合は変異原性なしとする。

結 果： 結果を次頁の表に記載する。

300mg/kg 群で 2/12 例の死亡が確認された。

毒性のみられる 300mg/kg までの用量をマウスに投与しても骨髓の小核の発現率は溶媒対照と同等であった。

溶媒対照及び陽性対照はいずれも試験の妥当性の基準を満たした。

以上、 はマウスの骨髓に変異原性を有しないと結論する。

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

Dimethenamid-P

時間	薬品名 (経路)	投与量 (mg/kg)	動物数	雌雄 (合算)				
				小核を有する PCE/2000 個 PCE (%)	範囲	PCE	NCE	統計 (P 値)
24	溶媒対照 [DMSO] (po)	0	10	1.4 (0.070)	0-5	2000	1555	/
	(po)	75	10	1.0 (0.050)	0-4	2000	1783	- NT
		150	10	0.8 (0.040)	0-3	2000	1944	- NT
		300	10	1.7 (0.085)	0-3	2000	1738	- 0.3030
	陽性対照 [CP] (ip)	30	10	15.3 (0.765)	8-28	2000	1586	+ <0.0001
48	溶媒対照 [DMSO] (po)	0	10	1.2 (0.060)	0-4	2000	1592	/
	(po)	300	10	1.2 (0.060)	0-4	2000	2166	- NT

PCE : 多染性赤血球、NCE : 正染性赤血球

NA : 該当なし、 NT : 対照群と同等のため検定せず。 - : 有意差なし

統計検定 : Mann-Whitney

3-8. 代謝物()のマウス骨髄細胞を用いた小核試験

(資料 追 27 代替)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度 :

供試動物 : NMRI マウス 1 群雌雄各 6 匹 (含予備 1 匹)

開始時週齢 9-13 週齢、体重 雄 35.1 ± 2.6 g、雌 30.1 ± 1.8 g

方 法 : 被験物質を生理食塩水 (0.9%塩化ナトリウム水溶液) に溶解し、500、1000 及び 2000mg/kg を単回強制経口投与し、24 時間後に屠殺して大腿骨を採取した。2000mg/kg を投与したもう 1 群は 48 時間後に屠殺し、大腿骨を採取した。投与容量は 20mL/kg とした。

ウシ胎児血清で大腿骨の骨髄を洗い出し、骨髄細胞を遠心分離 (1500rpm、10 分) してペレットを取り出した。ペレットの少量を再懸濁してスライドに塗抹した。スライドを風乾後メイグリュンワルド・ギムザで染色し、鏡検で動物当りの多染性赤血球 (PCE) 2000 個及び小核を有する赤血球を計測した。

溶媒対照及び陽性対照 (シクロホスファミド ; CP 30mg/kg、腹腔内投与) を設けた。

用量設定根拠 :

試験の基準 : 以下の場合試験は成立する。

- ・ 溶媒対照は蓄積背景データの範囲内 (0.03-0.26%小核を有する PCE、24 時間)
- ・ 陽性対照では小核を有する PCE が十分に増加
- ・ 用いた動物の 80% が評価可能

結果の評価 : 統計学的検定と生物学的有意性を考慮するが、以下の基準で評価する。

- ・ 小核を有する PCE が用量関連的に増加するか、少なくとも 1 時点で統計学的 (Mann-Whitney 検定) に有意な増加を示した場合は変異原性ありとする。
- ・ 用量関連性のある増加がなく、かつ統計学的に有意でもない場合は変異原性なしとする。

結 果 : 結果を次頁の表に記載する。

軽度な毒性のみられる 2000mg/kg までの用量をマウスに投与しても骨髄の小核の発現率は溶媒対照と同等であった。

溶媒対照及び陽性対照はいずれも試験の妥当性の基準を満たした。

以上、 はマウスの骨髄に変異原性を有しないと結論する。

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

Dimethenamid-P

時間	薬品名 (経路)	投与量 (mg/kg)	動物数	雌雄 (合算)				
				小核を有する PCE/2000 個 PCE (%)	範囲	PCE	NCE	統計 (P 値)
24	溶媒対照 [生食] (po)	0	10	1.2 (0.060)	0-3	2000	1563	/
	(po)	500	10	1.3 (0.065)	0-5	2000	1588	- 0.5000
		1000	10	1.0 (0.050)	0-4	2000	1606	- NT
		2000	10	0.9 (0.045)	0-5	2000	1559	- NT
	陽性対照 [CP] (ip)	30	10	25.4 (1.270)	14-44	2000	1694	+ <0.0001
48	溶媒対照 [生食] (po)	0	10	0.4 (0.020)	0-2	2000	1505	/
	(po)	2000	10	0.4 (0.020)	0-1	2000	1446	- NT

PCE : 多染性赤血球、NCE : 正染性赤血球

NA : 該当なし、 NT : 対照群と同等のため検定せず。 - : 有意差なし

統計検定 : Mann-Whitney

3-9. P 体代謝物 (P 体の) のマウスを用いた小核試験

(資料 追 42)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質純度 :

供試動物 : NMRI 系マウス (8~12 週齢、平均体重 1 回目 35.0 g、2 回目 34.6 g)

雄 1 回目 43 匹、2 回目 29 匹

(投与群 : 7 又は 14 匹、陰性及び陽性対照群 : 各 5 匹)

試験方法 : 被験物質を DMSO:PEG 400 (3:7) に懸濁し、500、1000 及び 2000 mg/kg の投与量で、1 回強制経口投与した。なお、陰性対照群には DMSO:PEG 400 (3:7)、陽性対照群にはシクロホスファミドを同様に投与した。

1 回目試験の最高用量 2000 mg/kg が、希釈ミスにより 1000 mg/kg であったことがわかったため、1000 mg/kg 群を 14 匹とし、2000 mg/kg 群のみを 2 回目試験として実施した。

対照群及び被験物質投与群は投与 24 及び 48 時間後、陽性対照群は 24 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラスに塗抹、風乾後メイグリンワルドギムザ染色を行って骨髓標本を作製した。

各標本について、細胞毒性を調べるために 1 個体当たり 2000 個の赤血球を観察し、多染性赤血球数及び正染性赤血球数を計数後、2000 個の多染性赤血球中に含まれる小核を有する多染性赤血球数を計数した。

用量設定根拠 :

結果 : 骨髓標本の観察結果を次頁表に示した。

1000 及び 2000 mg/kg を投与したいくらかの動物に被毛の乱れがみられ、2000 mg/kg 群の 2 例に軟便も認められた。

陰性対照群と比較して、多染性赤血球数に減少がみられなかったことから、被験物質は骨髓に対して細胞毒性を有さないことを示した。いずれの採取時間にも、陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の出現頻度の増加は認められなかった。

陽性対照であるシクロホスファミドでは、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、陰性対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果

1 回目

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg 体重)	性	観察動物数	MNPCE (%)	赤血球 2000 個当たりの PCE 数
24	陰性対照	0	雄	5	0.080	1196
	被験物質	500	雄	7	0.121	1211
		1000	雄	14	0.171	1238
	陽性対照 (CPA)	40	雄	5	1.930 ↑	1283
48	陰性対照	0	雄	5	0.100	1139
	被験物質	1000	雄	7	0.064	1183

2 回目

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg 体重)	性	観察動物数	MNPCE (%)	赤血球 2000 個当たりの PCE 数
24	陰性対照	0	雄	5	0.080	1257
	被験物質	2000	雄	7	0.079	1250
	陽性対照 (CPA)	40	雄	5	1.260 ↑	1242
48	陰性対照	0	雄	5	0.100	1209
	被験物質	2000	雄	7	0.071	1240

Non-parametric Mann-Whitney 検定 ↑ : $p < 0.05$

CPA : シクロホスファミド

陰性対照 : DMSO/PEG 400 (3/7)

PCE : 多染性赤血球数

MNPCE : 多染性赤血球 2000 個の内、小核を有する赤血球数

結論 : 以上の結果から本試験条件下において、被験物質はマウスの骨髄赤血球に小核を誘発せず、染色体構造異常は陰性と判断された。

3-10. 代謝物()のチャイニーズ・ハムスターV79細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験

(資料 追 28 代替)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

方 法： チャイニーズ・ハムスターの V79 細胞のヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェターゼ (HPRT) 遺伝子座における *in vitro* 突然変異誘発試験を代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で行った。溶媒として DMSO を用いた。ストックの V79 細胞を約 5×10^5 個をフラスコの MEM 培地に播種し、10%ウシ胎児血清 (FCS) を添加して 37°C、4.5%二酸化炭素流気下で培養した。

24 時間後、培地は FCS フリーの MEM 培地に被験物質及び S9 mix (+/-) 添加したものに置き換え 4 時間暴露した。その後、細胞を洗浄して MEM+FCS の完全培地に再播種し、7~9 日間さらに培養した。変異原性試験には 1.5×10^6 個、細胞毒性試験には 5×10^2 個とした。

変異発現期間終了後、11 μ g/mL のチオグアニジン (6TG) を添加した完全培地及び完全培地に再播種し、7~9 日 37°C、4.5%二酸化炭素流気下で培養した。10%メチレンブルー/0.01%水酸化カリウムでコロニーを染色し、50 個以上の染色されたコロニーを計測し、不確実なものは鏡検した。

サブ培養での偶発的な変異率は、 10^6 個細胞当り試験 1 で 5.5%及び試験 2 で 3.9%であった。

処理濃度：

試験	S9 mix	濃度 (μ g/mL)
1	-	84.4, 168.8, 337.5, 675.0, 1350.0, 2700.0
	+	84.4, 168.8, 337.5, 675.0, 1350.0, 2700.0
2	-	84.4, 168.8, 337.5, 675.0, 1350.0, 2700.0
	+	84.4, 168.8, 337.5, 675.0, 1350.0, 2700.0

試験の妥当性： 次の場合は試験は妥当と判断する。

- 陰性/溶媒対照での細胞 10^6 個当りの変異コロニーは蓄積背景データの範囲内である。
- 陽性対照は変異コロニー効率の増加が有意であり、コロニー数は蓄積背景データの範囲内である。

c) 陰性/溶媒対照のクローニング効率(絶対)は 50%を上回る。

結果の評価： 用量関連性のある変異発現率の増加、陽性対照の再現性があり 1 時点でも陽性がみられた場合は陽性とする。

変異発現率の用量関連性がなく、陽性の再現性がどの時点でもみられない場合は陰性とする。

結果： 結果を次頁以降の表に示す。

本試験の 1 及び 2 とともに、細胞毒性はみられなかった。試験 2 の培養 1 において 337.5 及び 675.0 $\mu\text{g/mL}$ 濃度の細胞密度が低かったが、その上の濃度で増加しており、生存率も低下していないことから細胞毒性よりは、トリプシン処理による細胞の集積によるものと思われた。

変異原試験では、最高濃度まで変異コロニー数の増加はみられなかった。

陰性対照では変異コロニー数の発現は一般に低く、下限が背景蓄積データを下回った。しかし、わずかであり生物学的な意義はなく、またこれに関連して溶媒対照の発現率の下限も下回った。溶媒対照の下限は陰性対照を下回らず、生物学的意義はないと考える。また S9 mix 存在下での陽性対照物質の下限が下回ったが、対照の発現率を 3 倍以上はるかに超えていることから試験系に問題はないと判断した。

細胞 10^6 個辺りの変異コロニー数 (背景蓄積データ 1996-1998 年)						
4 時間処理						
	陰性対照		陽性対照		溶媒対照	
S9 mix	-	+	-	+	-	+
範囲	0.6-16.2	0.5-22.0	192.8-603.8	76.4-1212.4	0.7-23.9	0.9-33.1
本試験の範囲	0.5-8.0	0.6-10.5	158.1-536.3	494.0-974.2	0.6-7.9	0.7-12.1

以上、本試験条件下において被験物質はチャイニーズ・ハムスターの V79/HPRT 遺伝子座に前進突然変異を誘発しないと結論する。

試験 1 クローニング効率及び変異原性 培養 1

	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix	クローニング効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ フラスコ	変異コロニー/ 10^6 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	66.7	100.0	100.0	1.6	8.0
溶媒対照 (DMSO)			62.9	100.0	100.0	0.4	2.0
陽性対照 (EMS)	300.0		50.4	75.6	87.7	131.2	536.3
被験物質	84.4		63.3	100.6	Nc		
	168.8		66.4	105.6	102.9	1.2	4.3
	337.5		63.8	101.4	78.1	2.2	7.9
	675.0		62.7	99.7	105.7	0.4	2.2
	1350.0	64.8	103.0	100.8	1.0	4.0	
2700.0	63.4	100.8	98.7	1.6	6.4		
陰性対照		+	49.9	100.0	100.0	0.4	1.1
溶媒対照 (DMSO)			53.8	100.0	100.0	3.2	8.7
陽性対照 (DMBA)	2.5		14.8	27.5	33.7	172.8	849.4
被験物質	84.4		44.8	90.7	Nc		
	168.8		51.0	94.8	105.4	2.6	8.4
	337.5		46.1	85.7	94.6	4.8	16.3
	675.0		52.1	96.8	100.6	1.4	4.6
	1350.0	51.8	96.3	110.2	1.4	4.4	
2700.0	54.8	101.9	101.8	1.6	4.3		

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSO に溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾: 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 1 クローニング効率及び変異原性 培養 2

	濃度 (μ g/mL)	S9 Mix	クローニング効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ 75スコ	変異コロニー/ 10 ⁶ 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	60.9	100.0	100.0	2.6	7.2
溶媒対照 (DMSO)			63.6	100.0	100.0	0.2	0.6
陽性対照 (EMS)	300.0		59.6	97.9	99.8	64.0	158.1
被験物質	84.4		66.9	105.2	Nc		
	168.8		60.0	94.3	71.4	1.6	5.3
	337.5		59.5	93.6	91.0	1.8	6.6
	675.0		61.3	96.4	94.7	0.4	1.2
	1350.0	60.9	95.8	76.0	0.4	1.2	
	2700.0	61.9	97.3	89.8	0.6	4.0	
陰性対照		+	50.0	100.0	100.0	3.2	10.5
溶媒対照 (DMSO)			52.7	100.0	100.0	3.4	12.1
陽性対照 (DMBA)	2.5		17.1	32.4	37.2	244.2	974.2
被験物質	84.4		53.0	100.6	Nc		
	168.8		50.7	96.2	88.0	0.8	2.9
	337.5		51.3	97.3	83.6	1.8	5.8
	675.0		56.1	106.5	79.2	1.0	3.6
	1350.0	55.2	104.7	91.3	1.2	4.7	
	2700.0	57.0	108.2	92.9	1.4	4.9	

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSO に溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 2 クローニング効率及び変異原性 培養 1

	濃度 (μ g/mL)	S9 Mix	クローニング 効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ フラスコ	変異コロニー/ 10 ⁶ 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	77.6	100.0	100.0	1.6	3.9
溶媒対照 (DMSO)			76.5	100.0	100.0	0.8	1.9
陽性対照 (EMS)	300.0		64.6	83.3	151.2	59.6	208.6
被験物質	84.4		80.4	103.6	107.5		
	168.8		75.6	98.8	83.5	5.2	16.4
	337.5		80.7	105.5	37.3	0.4	1.3
	675.0		76.5	100.0	34.8	0.2	0.7
	1350.0	80.0	104.5	40.2	1.6	7.3	
	2700.0	74.0	96.7	55.0	1.8	5.3	
陰性対照		+	69.4	100.0	100.0	0.9	1.6
溶媒対照 (DMSO)			77.6	100.0	100.0	1.2	6.0
陽性対照 (DMBA)	2.5		79.2	102.0	69.8	23.3	494.0
被験物質	84.4		45.8	97.7	Nc		
	168.8		75.8	97.7	100.5	1.5	7.6
	337.5		79.5	102.5	98.9	1.5	6.0
	675.0		76.6	98.8	111.3	0.4	2.3
	1350.0	75.0	96.7	107.6	1.6	4.6	
	2700.0	78.9	101.7	105.3	1.6	3.3	

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSO に溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 2 クローニング効率及び変異原性 培養 2

	濃度 (μ g/mL)	S9 Mix	クローニング効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ 75スク	変異コロニー/ 10 ⁶ 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	74.6	100.0	100.0	0.2	0.5
溶媒対照 (DMSO)			74.1	100.0	100.0	3.0	7.9
陽性対照 (EMS)	300.0		71.1	95.4	90.5	65.8	208.7
被験物質	84.4		85.0	114.6	Nc		
	168.8		74.8	100.9	75.1	0.4	1.3
	337.5		77.8	104.9	109.5	1.8	5.2
	675.0		74.6	100.6	110.3	1.6	5.4
	1350.0	76.4	103.0	114.0	1.6	5.0	
2700.0	71.7	96.7	124.3	0.8	2.6		
陰性対照		+	73.8	100.0	100.0	0.2	0.6
溶媒対照 (DMSO)			72.0	100.0	100.0	0.2	0.7
陽性対照 (DMBA)	2.5		46.0	63.9	71.6	176.8	673.5
被験物質	84.4		82.5	114.7	Nc		
	168.8		72.1	100.3	90.4	1.6	4.7
	337.5		76.9	106.9	107.1	1.4	5.4
	675.0		72.3	100.5	111.7	0.6	2.6
	1350.0	81.0	112.6	104.4	1.0	2.6	
2700.0	74.6	103.6	98.3	2.0	7.0		

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSOに溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

3-11. 代謝物()のチャイニーズ・ハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 前進突然変異試験

(資料 追 29 代替)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度 :

方 法 : チャイニーズ・ハムスターの V79 細胞のヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェターゼ (HPRT) 遺伝子座における *in vitro* 突然変異誘発試験を代謝活性化系 (S9 mix) の存在下及び非存在下で行った。溶媒として水及び DMSO を用いた。

ストックの V79 細胞を約 5×10^6 個を MEM 培地に播種し、10%ウシ胎児血清 (FCS) を添加して 37°C、4.5%二酸化炭素流気下で培養した。

24 時間後、培地は FCS フリーの MEM 培地に被験物質及び S9 mix (+/-) 添加したものに置き換え 4 時間暴露した。その後、細胞を洗浄して MEM+FCS の完全培地に再播種し、7~9 日間さらに培養した。変異原性試験には 1.5×10^6 個、細胞毒性試験には 5×10^2 個とした。

変異発現期間終了後、11 μ g/mL のチオグアニジン (6TG) を添加した完全培地及び完全培地に再播種し、7~9 日 37°C、4.5%二酸化炭素流気下で培養した。10%メチレンブルー/0.01%水酸化カリウムでコロニーを染色し、50 個以上の染色されたコロニーを計測し、不確実なものは鏡検した。

サブ培養での偶発的な変異率は、 10^6 個細胞当り試験 1 で 3.7%及び試験 2 で 2.0%であった。

処理濃度 :

試験	S9 mix	濃度 (μ g/mL)
1	-	106.3, 212.5, 425.0, 850.0, 1700.0, 3400.0
	+	106.3, 212.5, 425.0, 850.0, 1700.0, 3400.0
2	-	106.3, 212.5, 425.0, 850.0, 1700.0, 3400.0
	+	106.3, 212.5, 425.0, 850.0, 1700.0, 3400.0

試験の妥当性 : 次の場合は試験は妥当と判断する。

- 陰性/溶媒対照での細胞 10^6 個当りの変異コロニーは蓄積背景データの範囲内である。
- 陽性対照は変異コロニー効率の増加が有意であり、コロニー数は蓄積背景データの範囲内である。

c) 陰性/溶媒対照のクローニング効率(絶対)は 50%を上回る。

結果の評価： 用量関連性のある変異発現率の増加、陽性対照の再現性があり 1 時点でも陽性がみられた場合は陽性とする。

変異発現率の用量関連性がなく、陽性の再現性がどの時点でもみられない場合は陰性とする。

結果： 結果を次頁以降の表に示す。

本試験の 1 及び 2 とともに、再現性のある細胞毒性はみられなかった。試験 1 の培養 2 において 1700 及び 3400 $\mu\text{g/mL}$ 濃度 (+S9 mix) ならびに 1700 $\mu\text{g/mL}$ 濃度 (-S9 mix) において、細胞密度の低下がみられた。しかし、対応する生存性ではコロニーの低下はなく、全ての濃度に毒性がみられなかったことから、細胞毒性よりは、トリプシン処理による細胞の集積によるものと思われた。

変異原試験では、最高濃度まで変異コロニー数の増加はみられなかった。

また S9 mix 非存在下での陽性対照物質の下限が下回ったが、対照の発現率を 3 倍以上はるかに超えていることから試験系に問題はないと判断した。

細胞 10^6 個辺りの変異コロニー数 (背景蓄積データ 1996-1998 年)						
4 時間処理						
	陰性対照		陽性対照		溶媒対照	
S9 mix	-	+	-	+	-	+
範囲	0.6-16.2	0.5-22.0	192.8-603.8	76.4-1212.4	0.7-23.9	0.9-33.1
本試験の範囲	2.9-8.1	1.4-6.9	143.7-330.8	321.0-1102.7	5.0-11.5	1.0-6.0

以上、本試験条件下において被験物質はチャイニーズ・ハムスターの V79/HPRT 遺伝子座に前進突然変異を誘発しないと結論する。

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

Dimethenamid-P

試験 1 クローニング効率及び変異原性 培養 1

	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix	クローニング 効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニ-/ フラスコ	変異コロニ-/ 10^6 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	66.5	100.0	100.0	2.4	8.1
溶媒対照 (水)			69.1	100.0	100.0	3.4	11.5
陽性対照 (EMS)	300.0		56.8	85.4	116.9	37.4	143.7
被験物質	106.3		66.2	95.8	112.6		
	212.5		57.5	83.2	129.2	3.8	13.6
	425.0		61.2	88.6	176.1	1.2	3.8
	850.0		55.7	80.6	151.1	2.0	5.8
	1700.0	59.1	85.5	191.3	1.4	5.0	
3400.0	54.3	78.6	203.5	1.8	5.8		
陰性対照		+	58.4	100.0	100.0	1.8	6.8
溶媒対照 (水)			59.8	100.0	100.0	2.8	9.0
溶媒対照 (DMSO)			57.5	96.2	87.6	1.2	4.3
陽性対照 (DMBA)	2.5		29.5	49.3	64.4	202.4	1102.7
被験物質	106.3		59.1	98.8	120.6		
	212.5		58.9	98.5	107.6	2.6	7.8
	425.0		60.3	100.8	120.6	1.0	2.8
	850.0	58.4	97.7	102.4	2.6	11.1	
	1700.0	60.3	100.8	112.9	4.0	17.2	
3400.0	58.2	97.3	104.1	0.6	2.3		

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSO に溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 1 クローニング効率及び変異原性 培養 2

	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix	クローニング 効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ 7530	変異コロニー/ 10^6 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	81.8	100.0	100.0	2.0	6.2
溶媒対照(水)			63.0	100.0	100.0	1.6	5.0
陽性対照(EMS)	300.0		61.1	74.7	43.0	39.4	163.9
被験物質	106.3		62.4	99.0	106.7		
	212.5		68.6	108.9	49.4	0.2	0.7
	425.0		65.8	104.4	75.0	3.0	8.7
	850.0		56.4	89.5	82.9	3.4	11.8
	1700.0	67.1	106.5	32.9	1.2	3.9	
	3400.0	51.4	81.6	35.4	2.0	6.5	
陰性対照		+	57.1	100.0	100.0	1.0	3.1
溶媒対照(水)			56.0	100.0	100.0	1.0	3.1
溶媒対照(DMSO)			58.2	103.9	100.0	1.6	5.3
陽性対照(DMBA)	2.5		31.9	57.0	275.6	222.4	1063.3
被験物質	106.3		62.0	110.7	90.8		
	212.5		58.3	104.1	65.0	1.6	4.9
	425.0		61.5	109.8	55.3	3.0	8.0
	850.0	60.9	108.8	70.4	1.2	4.3	
	1700.0	60.4	107.9	40.8	0.4	1.5	
	3400.0	54.9	98.0	66.0	1.6	5.5	

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSOに溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 2 クローニング効率及び変異原性 培養 1

	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix	クローニング 効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニー/ 75 μg	変異コロニー/ 10 ⁶ 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	75.4	100.0	100.0	0.8	2.9
溶媒対照(水)			72.5	100.0	100.0	1.6	5.7
陽性対照(EMS)	300.0		56.1	75.2	99.2	68.6	224.7
被験物質	106.3		71.1	98.1	Nc		
	212.5		65.4	90.2	105.1	0.8	3.2
	425.0		72.1	99.5	104.4	1.2	3.8
	850.0		59.2	81.7	103.1	1.8	6.9
	1700.0	66.0	91.0	97.9	3.0	11.0	
3400.0	58.9	81.2	105.7	0.4	1.2		
陰性対照		+	65.3	100.0	100.0	2.2	6.9
溶媒対照(水)			64.5	100.0	100.0	1.4	3.9
溶媒対照(DMSO)			70.4	109.2	101.2	2.0	6.0
陽性対照(DMBA)	2.5		57.9	89.7	90.1	103.2	321.0
被験物質	106.3		64.9	100.6	Nc		
	212.5		72.2	111.9	114.8	0.6	4.9
	425.0		68.5	106.2	107.5	1.0	3.1
	850.0	76.7	118.9	97.6	0.6	1.6	
	1700.0	70.0	108.6	100.4	0.4	1.3	
3400.0	73.3	113.7	90.3	0.6	1.3		

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSOに溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

試験 2 クローニング効率及び変異原性 培養 2

	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix	クローニング効率 (%)		細胞密度 (%)	変異コロニ/ フラスコ	変異コロニ/ 10^6 細胞
			絶対	相対 ¹⁾			
陰性対照		-	65.3	100.0	100.0	1.0	3.3
溶媒対照(水)			75.2	100.0	100.0	2.6	6.8
陽性対照(EMS)	300.0		68.0	104.2	82.2	76.2	330.8
被験物質	106.3		61.7	82.0	Nc		
	212.5		62.6	83.3	108.4	1.0	3.6
	425.0		69.2	92.0	110.7	0.4	1.3
	850.0		60.5	80.5	102.0	1.2	3.7
	1700.0	51.2	68.0	98.7	1.0	3.1	
	3400.0	50.1	66.6	104.9	1.2	3.6	
陰性対照		+	77.6	100.0	100.0	0.6	1.4
溶媒対照(水)			72.4	100.0	100.0	2.0	4.7
溶媒対照(DMSO)			73.2	101.2	81.7	0.4	1.0
陽性対照(DMBA)	2.5		68.5	94.6	97.1	117.4	322.6
被験物質	106.3		68.6	94.8	Nc		
	212.5		72.2	99.7	89.5	2.6	7.2
	425.0		62.9	87.0	95.4	0.4	1.0
	850.0	67.3	93.0	95.2	1.2	3.6	
	1700.0	74.5	103.0	104.6	0.4	1.2	
	3400.0	73.4	101.5	100.4	0.8	2.2	

DMSO : Dimethylsulfoxide

EMS : Ethylmethane sulfonate/培地に溶解

DMBA 7,12-dimethylbenz(a)anthracene/DMSO に溶解

表中の値は当該濃度の連数の平均値

¹⁾ : 被験物質は媒対照に対する相対%、陽性対照は陰性対照に対する相対%

3-12. P 体代謝物 (P 体の) のチャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro*
染色体異常試験

(資料 追 44)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

検体の純度 :

試験方法 : 継代培養したチャイニーズハムスター-V79 細胞を用い、代謝活性化 (S9mix) の存在下および非存在下における染色体異常誘発性を検定した。
検体は DMSO に溶解した。

実験	暴露時間 (hr)	採取時間 (hr)	S9Mix	暴露濃度 ($\mu\text{g/mL}$)					
				0,	218.8,	437.5,	875,	1750,	3500
1	4	18	-	0,	218.8,	437.5,	875,	1750,	3500
	4	18	+	0,	218.8,	437.5,	875,	1750,	3500
2	18	18	-	0,	218.8,	437.5,	875,	1750,	3500
	18	28	-	0,	875,	1750,	3500		
	4	28	+	0,	218.8,	437.5,	875,	1750,	3500

陽性対照として、S9mix 非存在下にはエチルメタンサルホネート (EMS : $500 \mu\text{g/mL}$) を、S9mix 存在にはシクロホスファミド (CPP : $0.5 \mu\text{g/mL}$) を用い、溶媒対照 (DMSO) を加えた。

V79 細胞は 10% (v/v) のウシ胎児血清 (FCS) を添加した MEM 培地で週 2 回培養し、トリプシン処理で分離した後、細胞のモノレイヤーを調製した。

検体は DMSO に溶解した後、FCS 無添加培地で希釈して原液 ($3500 \mu\text{g/mL}$) を調製し、必要に応じて pH 調整を行った。各試験液は原液を希釈して調製した。

細胞を各試験液とインキュベートした後、HBSS 液で洗浄し、FCS 添加培地と交換してさらに採取時間までインキュベートした。採取の 2-3 時間前にコルセミドを添加して分裂を止めた。ギムザ染色して、1 スライドあたり 100 個の分裂中期細胞を観察した。陽性対照では 50 個の分裂中期細胞を観察した。

試験は 1 濃度につき 2 連で実施した。

無処置の細胞の採取は正常細胞の細胞サイクル (約 12-14 時間) の約 1.5 倍 (18 時間) およびそれより長い 28 時間とした。

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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

結 果： 結果の表を次頁に示す。

試験群では濃度および S9mix の有無によらず、対照群と比して染色体異常の有意な増加はみられなかった。Mitotic Index の低下による細胞毒性は S9mix 非存在下の 18 時間処理 28 時間採取の 3500 μ g/mL 群のみにみられた。陰性対照は背景データの範囲内にあり、各陽性対照では染色体異常は対照群に比して有意に増加し、また各陽性対照の背景データの範囲内であった。

以上より、検体に染色体異常誘発性はないと判断する。

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

Dimethenamid-P

実験	暴露 hr	採取 hr	グループ 濃度 $\mu\text{g/mL}$	S9 mix	P	染色体異常				細胞毒性*					
						構造異常細胞(%)			倍数性 細胞 (%)	細胞数 (%)	Mitotic Index (%)				
						キ・ヤッフ* を含む	キ・ヤッフ* を除く	交換							
1	4	18	溶媒対照 (DMSO 1%)	-	-	2.5	1.0	0.5	0.0	100.0	100.0				
			検体			218.8	-	-	-	-	103.2	-			
						437.5	-	-	-	-	101.2	-			
						875.0	-	3.0	1.0	1.0	0.0	105.2	76.7		
						1750.0	-	2.5	1.5	1.5	1.5	96.0	81.9		
						3500.0	-	3.0	2.5	2.0	0.0	91.6	91.7		
			陽性対照 (EMS) 500			-	23.0 ^s	21.0 ^s	9.0 ^s	0.0	n. t.	122.3			
	4	18	溶媒対照 (DMSO 1%)	+	-	3.5	1.5	1.0	0.0	100.0	100.0				
			検体			218.8	-	-	-	-	96.6	-			
						437.5	-	-	-	-	97.7	-			
						875.0	-	2.0	1.5	1.0	0.0	111.8	108.5		
						1750.0	-	3.5	1.5	0.5	0.0	101.9	107.6		
						3500.0	-	4.5	1.5	1.5	0.5	82.1	100.0		
			陽性対照 (CPP) 0.5			-	20.0 ^s	18.0 ^s	11.0 ^s	0.0	n. t.	89.6			
2	18	18	溶媒対照 (DMSO 1%)	-	-	5.0	2.0	0.5	2.4	100.0	100.0				
			検体			218.8	-	7.0	3.0	1.0	3.4	100.6	113.7		
						437.5	-	5.0	2.0	0.0	3.8	100.0	101.6		
						875.0	-	7.0	2.0	1.0	2.9	98.8	96.2		
						1750.0	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	91.9	-		
						3500.0	-	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.	79.7	-		
			陽性対照 (EMS) 500			-	37.0 ^s	33.0 ^s	19.0 ^s	0.0	n. t.	96.7			
	18	28	溶媒対照 (DMSO 1%)	-	-	3.0	2.0	0.5	1.0	100.0	100.0				
			検体			875.0	-	-	-	-	90.8	-			
						1750.0	-	-	-	-	101.8	79.3			
						3500.0	-	3.5	2.0	1.5	0.0	73.8	36.3		
						陽性対照 (EMS) 500	-	24.0 ^s	24.0 ^s	19.0 ^s	0.0	n. t.	65.8		
						4	28	溶媒対照 (DMSO 1%)	+	-	3.5	2.5	2.0	1.0	100.0
			検体					218.8			-	-	-	-	102.5
437.5	-	-		-	-			93.4			-				
875.0	-	4.0		2.5	1.0			0.5			91.0	142.5			
1750.0	-	5.0		3.5	2.5			0.0			91.5	101.4			
3500.0	-	3.0	2.0	2.0	0.0	99.2	128.8								
陽性対照 (CPP) 0.5	-	11.0 ^s	11.0 ^s	6.0 ^s	1.0	n. t.	125.6								

P: 暴露時間終了時での沈殿の有無

*: 対応する対照群に対する割合

#: 交換のある細胞を含む

n. t. : 試験せず

n. s. : 分裂中期の数が少ない、またはクオリティーが悪いことから計測せず

-: 計測せず

s: 異常の確率が対応する対照群よりも統計的に有意である

3-13. P 体代謝物 (P 体の) のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro*
遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異)

(資料 追 45)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

検体の純度 :

試験方法 : 継代培養したチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) のヒポキサンチン-グアニン ホスホリボシル トランスフェラーゼ (HPRT) 遺伝子座における *in vitro* 突然変異誘発性試験を代謝活性化系 (S9mix) の存在下および非存在下で調べた。溶媒には DMSO を用いた。

用量設定 :

自然 HPRT 欠損突然変異体を除いた細胞を 10% (v/v) 牛胎児血清 (FSC) を添加した Ham' s F12 培地に播種し (1×10^6 個/フラスコ)、20-24 時間培養した。培地を除いて以下の試験液に 4 または 24 時間処理した。処理後、HBBS で洗浄して Ham' s F12 培地で 7-9 日間の発現期間をおき、途中継代した。発現期間終了後、細胞 3×10^5 個を 6-チオグアニン ($10 \mu\text{g/mL}$) 添加の選択培地に播種して 6-7 日培養し、培地を除いた後メタノールで固定・ギムザ染色し、変異体コロニー数を計測した。コロニー形成率には、処理・洗浄後、約 200 個の細胞を Ham' s F12 培地に播種して 5-8 日間培養し、固定・染色してコロニー数を計測した。

陽性対照として、S9mix 非存在下にはエチルメタンサルホネート (EMS : $300 \mu\text{g/mL}$) を、S9mix 存在下にはメチルコラントレン (MCA : $10 \mu\text{g/mL}$) を用い、溶媒対照 (DMSO) を加えた。試験は 2 連で実施した。

結果 : 結果の表を次頁に示す。

本試験条件下において変異を示すコロニー形成率の増加はみられなかった。陽性対照はいずれも顕著に増加した。

以上より、本検体は HPRT 遺伝子座突然変異性を有しないと判断する。

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

Dimethenamid-P

実験	処理 hr	試験群/処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		S9mix	沈殿	遺伝毒性 MF _{corr.} (10^6 細胞あたり)	細胞毒性 (%)	
							CE ₁	CE ₂
1	4	溶媒対照 (DMSO)	1% (v/v)	-	-	3.80	100.0	100.0
		検 体	218.8		-	1.73	88.7	99.1
			437.5		-	0.34	89.6	98.4
			875.0		-	1.11	90.3	92.8
			1750.0		-	0.35	94.0	96.7
			3500.0		-	1.02	95.8	100.2
		陽性対照 (EMS)	300.0		-	137.00	91.1	80.5
2	24	溶媒対照 (DMSO)	1% (v/v)	-	-	2.60	100.0	100.0
		検 体	218.8		-	3.13	93.2	96.3
			437.5		-	0.00	90.1	100.0
			875.0		-	2.39	88.2	94.0
			1750.0		-	1.99	89.6	97.9
			3500.0		-	2.65	86.3	96.9
		陽性対照 (EMS)	300.0		-	245.20	72.6	80.0
1	4	溶媒対照 (DMSO)	1% (v/v)	+	-	1.98	100.0	100.0
		検 体	218.8		-	1.37	97.9	97.5
			437.5		-	1.03	97.9	92.5
			875.0		-	1.84	96.2	92.3
			1750.0		-	0.74	94.2	90.6
			3500.0		-	0.36	98.7	93.5
		陽性対照 (EMS)	300.0		-	107.83	87.0	69.8
2	4	溶媒対照 (DMSO)	1% (v/v)	+	-	2.50	100.0	100.0
		検 体	250.0		-	0.00	90.3	110.3
			500.0		-	0.78	95.6	95.8
			1000.0		-	1.75	93.5	97.0
			2000.0		-	0.34	92.0	99.6
			3500.0		-	0.99	90.3	109.7
		陽性対照 (MCA)	10.0		-	118.42	75.4	89.9

表中の数値は2連の平均値である。

EMS : エチルメタンスルホネート

MCA : メチルコラントレン

MF_{corr.} : CE₂で補正した 10^6 細胞あたりの変異細胞数

CE₁ : コロニー形成率 (暴露後の生存)

CE₂ : コロニー形成率 (発現期間後の変異細胞の生存)

(3) 製剤毒性

1. 急性毒性

1-1. ジメテナミド P 乳剤()のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 F1-1)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の純度: ジメテナミド P 64.0%乳剤

有効成分: ジメテナミド P 62.6%

その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

供試動物: Wistar 系 HanRcc:WIST ラット 1 群雌 6 又は 3 匹

試験開始時週齢約 8-12 週、試験開始時体重 雌; 175-182g

試験期間: 14 日間観察

試験方法: Acute Toxic Class Method (OECD Guidelines No. 423, EC Directive 2004/73 No. L216, US EPA)

投与方法: 被験物質は水で希釈して乳濁剤とし、ラットに単回強制経口投与した。投与前、ラットは一晩絶食した。

試験項目: 毒性徴候及び死亡について毎日観察した。個々の体重は投与直前、その後は 1 週間に 1 度及び死亡時に測定した。

試験終了時及び死亡時に肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	500、2000
LD ₅₀ 値 (95%信頼限界)	雌; 500 < LD ₅₀ < 2000
死亡開始時間及び終了時間	開始: 投与後 4 時間目 終了: 投与後第 1 日目
症状発現開始及び消失時間	発現: 投与直後~投与 5 時間後まで 消失: 投与 5 時間以降
死亡の見られなかった最高投与量 (mg/kg)	500

毒性症状として、一般状態の悪化、立毛、流涎、流涙、呼吸困難、よろめき歩行が、また 2000mg/kg 群では振戦、ひきつりが認められた。体重は試験期間中ほぼ順調に増加した。

肉眼的病理検査において、被験物質投与によると思われる所見は認められなかった。

1-2. ジメテナミドP乳剤()のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 F1-2)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の純度: ジメテナミドP 64.0%乳剤

有効成分: ジメテナミドP 62.6%

その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

供試動物: Wistar 系 HanRcc:WIST ラット 1群雌雄各5匹

試験開始時週齢 雄; 約8-10週 雌; 約15週

試験開始時体重 雄; 255-268g 雌; 215-223g

試験期間: 14日間観察

試験方法: OECD Guidelines No.402, EC Directive 92/69 No.L383A, B3, US EPA Guidelines

投与方法: 被験物質は非希釈で、指定の用量をラットに単回経皮投与(24時間、半閉塞貼付)した。

試験項目: 適用日は頻繁に、その後は就労日は少なくとも1日1回個々の動物について毒性徴候を観察・記録した。貼付除去0.5-1時間後及び試験終了まで数回適用部位の皮膚を観察・記録した。死亡について就労日は1日2回、休日は1日1回確認した。個々の体重は投与直前、その後は1週間に1度測定した。

試験終了時及び死亡時に肉眼的病理検査を実施した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ 値 (95%信頼限界)	雌雄; > 5000 mg/kg
死亡開始時間及び終了時間	雌雄; 死亡なし。
症状発現開始及び消失時間	症状なし。
死亡の見られなかった最高投与量 (mg/kg)	5000

試験期間中、全身毒性症状は認められなかった。局所所見として雄1例に僅かな紅斑(投与1-2日後)及びかさぶた(投与5-6日後)がみられたのみであった。

体重は被験物質に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査において、被験物質投与によると思われる所見は認められなかった。

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

Dimethenamid-P

2. 皮膚及び眼に対する刺激性

2-1. ジメテナミドP乳剤()のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (資料 F1-3)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の純度: ジメテナミドP 64.0%乳剤

有効成分: ジメテナミドP 62.6%

その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

供試動物: ニュージーランド白色ウサギ 3羽 (雄2羽、雌1羽)

試験開始時 8ヵ月齢、 試験開始時体重 3.72 - 3.81 kg

試験期間: 72時間観察

投与方法: 被験物質 0.5mL を 2.5 × 2.5cm² のガーゼパッチに滴下し、適用 24 時間前に毛刈したウサギの皮膚に半閉塞貼付した。4 時間後ガーゼをはずし、残余の被験物質はポリエチレングリコールで除去した。非適用部位を陰性対照とした。

試験項目: 適用部位の皮膚の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無について、適用終了直後、1、24、48 及び 72 時間後、7 及び 14 日後に Draize 法と同等の評点に従って評点した。

結果:

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間						平均刺激評点 (24-72hr)	
			0 hr	1 hr	24 hr	48 hr	72 hr	7 日		14 日
01 ♂	紅斑・痂皮	4	2	2 ^a	2	2	2	2 ^b	2 ^b	2.0
	浮腫	4	0	0	1	0	0	0	0	0.3
02 ♀	紅斑・痂皮	4	2	2 ^a	2	2	2	2 ^b	2 ^b	2.0
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0.0
03 ♂	紅斑・痂皮	4	2	2 ^a	2	1	1	0	-	1.3
	浮腫	4	0	0	0	0	0	0	-	0.0
平均*	紅斑・痂皮	4	2.0	2.0	2.0	1.7	1.7	1.3	-	1.8
	浮腫	4	0	0	0.3	0	0	0	-	0.1
平均評点の合計		8	2.0	2.0	2.3	1.7	1.7	1.3	-	-

注) * : 試験結果を基に Draize 法で計算した。

^a : 適用範囲を超えた。 ^b : 痂皮形成

1例は7日目には所見が消失したが残る2例は紅斑と痂皮の形成が試験終了時までみられた。

Commission Directive 67/548/EEC 及び OECD Harmonized Intergrated Classification System に基づくと、被験物質は皮膚刺激性を有すると結論する。

2-2a. ジメテナミドP乳剤()のウサギを用いた眼刺激性試験 (資料 F1-4)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の純度: ジメテナミドP 64.0%乳剤

有効成分:	ジメテナミドP	63.7%
その他成分:	有機溶剤、界面活性剤等	残分

供試動物: ニュージーランド白色ウサギ 雌 3羽
若齢性獣、試験開始時体重 3.28~3.77 kg

試験期間: 21日間観察

投与方法: 非希釈の被験物質 0.1mL をウサギの片眼に適用し、洗眼は行わなかった。無処置のもう一方の眼を対照とした。

試験項目: 就労日は1日2回

適用 1、24、48 及び 72 時間後、並びに 7、14 及び 21 日目に眼の刺激性変化として、角膜、虹彩及び結膜に以下の評価法に従って観察した。

OECD ガイドライン No. 402、EEC 指令 92/69、L383A、B5 に準拠した評価法

角 膜

A. 混濁—混濁の程度(最も濃い領域で判定する)

- 0; 潰瘍又は混濁を認めない
- 1; 散在性又は瀰漫性の混濁(通常の光沢をもった軽度の曇りとは異なる)、虹彩の細部は明瞭に透視可能
- 2; 透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭
- 3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかるうじて識別できる
- 4; 角膜不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

B. 角膜混濁領域

- 1; $0 < \sim \leq 1/4$
- 2; $1/4 \leq \sim < 1/2$
- 3; $1/2 \leq \sim < 3/4$
- 4; $3/4 \leq$

虹 彩

- 0; 正常
- 1; 明瞭な深いひだ、充血、腫張、中等度角膜周囲の充血(これらのいずれか、又は組み合わせ)、虹彩は光にまだ反応する(反応は鈍い)
- 2; 対光反射消失、出血、著しい組織崩壊(これらのいずれか、又は全て)

結 膜

- A. 発 赤(眼瞼及び眼球結膜、角膜及び虹彩)
- 0; 血管正常

- 1; 一部の血管が明らかに充血
- 2; 瀰漫性の深紅色, 個々の血管は見分けられない
- 3; 瀰漫性の牛肉様赤色

B. 結膜浮腫(眼瞼及び瞬膜)

- 0; 腫脹なし
- 1; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3; 眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴う腫脹
- 4; 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

C. 分泌物

- 0; 分泌物認めず
- 1; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目		最高 採点	適用後時間							* 平均採点
				1hr	24hr	48hr	72hr	7日	14日	21日	
01	角膜	混濁	4	0	0	1	1	1	0	-	0.7
		混濁領域	4	0	0	3	2	1	0	-	-
	虹彩		2	0	1	1	1	0	0	-	1.0
	結膜	発赤	3	2	3	3	3	1	0	-	3.0
		浮腫	4	2	2	2	1	0	0	-	1.7
	分泌物		3	3	2	2	2	0	0	-	-
採点合計 d)			110	14	19	34	27 LC	7	0 SD	-	-
02	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	-	0.0
		混濁領域	4	0	0	0	0	0	0	-	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	-	0.0
	結膜	発赤	3	2	3	3	2	1	0	-	2.7
		浮腫	4	2	2	1	1	0	0	-	1.3
	分泌物		3	3	2	2	2	1	0	-	-
採点合計 d)			110	14	14	12	10	4	0 SD	-	-
03	角膜	混濁	4	0	1	1	1	0	0	0	1.0
		混濁領域	4	0	4	4	4	0	0	0	-
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	3	3	2	2	0	3.0
		浮腫	4	2	2	2	2	1	0	0	2.0
	分泌物		3	3	3	3	3	2	1	0	-
採点合計 d)			110	14	36 DB	36 DB	36 DB	10	6 S	0	-
3羽の平均合計採点			110	14.00	23.00	27.33	26.67	7.00	2.00	0.00	-

d) : Draize 法による採点合計: 採点合計=角膜採点+虹彩採点+結膜採点

角膜採点: (混濁)x(混濁領域)x5、虹彩採点: 虹彩 x5、結膜採点: {(発赤)+(浮腫)+(分泌物)}x2

S: 化膿 DB: 血涙 LC: 角膜組織欠落 SD: 症状消失により試験終了

*: 93/21/EEC 基準 (24、48 及び 72 時間時点の採点の平均値)

3羽の平均採点は角膜混濁; 0.6、虹彩; 0.3、結膜の発赤; 2.9 及び結膜の浮腫; 1.7であった。この結果より、EECの基準によると本被験物質は刺激性物質に相当する。

2-2b. ジメテナミドP乳剤()ウサギを用いた眼刺激性試験(希釈液) (資料 F1-6)

試験機関:

[GLP 準拠]

報告書年:

被験物質の純度: ジメテナミドP 64.0%乳剤
有効成分: ジメテナミドP 63.7%
その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

供試動物: ニュージーランド白色ウサギ 雄1羽、雌2羽
試験開始時 2.5-3カ月齢、体重 2.06-2.22kg

試験期間: 72時間観察

投与方法: 最も多い使用量は10アールあたりの薬量120mL製剤/希釈水量70Lに相当する希釈水溶液を調製し、0.1mLをウサギの右眼に適用した。24時間の観察時に、3-6mLの微温湯で1-2分洗眼した。

試験項目: 適用1、24、48及び72時間後に眼の刺激性変化を観察し、以下の評価法に従って評価した。

角 膜

A. 混濁—混濁の程度(最も濃い領域で判定する)

- 0; 潰瘍又は混濁を認めない
- 1; 散在性又は瀰漫性の混濁(通常の光沢をもった軽度の曇りとは異なる)、虹彩の細部は明瞭に透視可能
- 2; 透明な部分は残っているが、虹彩の全体がやや不明瞭
- 3; 真珠様光沢部位あり、虹彩の細部不明で瞳孔の大きさがかろうじて識別できる
- 4; 角膜不透明、混濁部を通して虹彩が透視できない

B. 角膜混濁領域

- 1; $0 < \sim \leq 1/4$
- 2; $1/4 \leq \sim < 1/2$
- 3; $1/2 \leq \sim < 3/4$
- 4; $3/4 \leq$

虹 彩

- 0; 正常
- 1; 明瞭な深いひだ、充血、腫張、中等度角膜周囲の充血(これらのいずれか、又は組み合わせ)、虹彩は光にまだ反応する(反応は鈍い)
- 2; 対光反射消失、出血、著しい組織崩壊(これらのいずれか、又は全て)

結 膜

A. 発 赤(眼瞼及び眼球結膜、角膜及び虹彩)

- 0; 血管正常
- 1; 一部の血管が明らかに充血
- 2; 瀰漫性の深紅色、個々の血管は見分けられない
- 3; 瀰漫性の牛肉様赤色

B. 結膜浮腫(眼瞼及び瞬膜)

- 0; 腫脹なし
- 1; 正常を超える腫脹(瞬膜を含む)
- 2; 眼瞼の外反を伴う明らかな腫脹
- 3; 眼瞼の 1/2 未満の閉鎖を伴う腫脹
- 4; 眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴う腫脹

C. 分泌物

- 0; 分泌物認めず
- 1; 常量以上(正常動物の内眦に見られる少量は含まない)
- 2; 眼瞼及び眼瞼に接する被毛を湿潤
- 3; 眼瞼及び眼瞼周囲の相当範囲を湿潤

結果: 観察時点においていずれの動物においても適用眼の刺激性反応は認められなかった。

結論: 以上の結果より、試験条件における被験物質希釈水溶液はウサギの眼に対し刺激性はないと判断された。

3. 皮膚感作性

3-1. ジメテナミドP乳剤()のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (資料 F1-5)

試験実施機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

被験物質の純度: ジメテナミドP 64.0%乳剤

有効成分: ジメテナミドP 62.6%

その他成分: 有機溶剤、界面活性剤等 残分

供試動物: Dunkin Hartley系 (HsdPoc)モルモット 試験群雌 20匹、対照群雌 10匹

試験開始時週齢 7-8週、 試験開始時体重 361-448g

試験期間: 54日間 (48時間観察)

試験操作: Buehler 変法

用量設定根拠: 1濃度当り3匹のモルモットに、被験物質 100及び蒸留水で希釈した50% (v/v)濃度の試験液を適用し6時間閉塞貼付した。適用6及び24時間後(パッチ除去直後及び18時間後)に皮膚の症状を観察した。この操作を週に1回計4回実施した。その結果、100%濃度で3,4回目の適用後に50%濃度では2-4回の適用後に軽度~中等度の刺激性が認められたことより、非希釈の100%を感作及び惹起の濃度として選択した。

感作: 0.5mLの非希釈試験液を刈毛した各動物の腹側部に適用し、6時間閉塞貼付した。適用24時間後の皮膚反応を観察した。同様の感作を週に3回3週間、計9回実施した。対照は無処置とした。

惹起: 最後の感作の13日後に感作同様に試験液を適用し6時間閉塞貼付した。対照動物にも同様に惹起した。

観察項目: 生死を1日2回観察した。パッチ除去24及び48時間後に皮膚反応を以下の基準に基づき観察した。

体重は試験第0日(第1回目の感作前)及び試験終了時に測定した。

試験終了時に動物を屠殺した。

皮膚反応

0: 変化なし

1: 不連続又はまだらの紅斑

2: 中等度及び結合した紅斑

3: 重度の紅斑及び腫脹

結 果：

感 作

皮膚評点	刺激反応動物数								
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	9回目
0	20/20	20/20	20/20	2/20	1/20	-	-	-	-
1	-	-	-	7/20	5/20	1/20	2/20	2/20	3/20
2	-	-	-	11/20	14/20	15/20	17/20	18/20	14/20
3	-	-	-	-	-	4/20	1/20	-	3/20
腫脹	-	-	-	-	1/20	10/20	5/20	13/20	13/20
痂皮	-	-	-	-	6/20	1/20	1/20	4/20	1/20
湿疹様	-	-	-	-	-	2/20	1/20	1/20	4/20

表内の数値：x/yは皮膚反応動物数/供試動物数を示す。

-：皮膚反応動物は認められなかった。

惹 起

感 作	惹 起	供試動物数	感作反応動物数									
			24 時間後					48 時間後				
			皮膚反応評点				陽性率	皮膚反応評点				陽性率
			0	1	2	3	(%)	0	1	2	3	(%)
100% 被験物質	100% 被験物質	20	9	8	3	0	55	16	4	0	0	20
無処置 対照	100% 被験物質	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

評点の評価は Commission Directive 67/548/EEC 及び OECD Harmonized Integrated Classification System に基づいた。試験群動物の少なくとも 15%が陽性反応を示したとき、被験物質を陽性と判断する。

本試験において被験物質は 試験群では最大 55%の陽性反応を示した。

一方対照群には陽性反応は認められなかった。

また、以下の直近の陽性対照物質試験では以下の良好な結果が得られており、本被験物質は感作性物質と判断した。

陽性対照試験 [2006年3月24日～2006年5月10日]

陽性対照物質： Alpha-Hexylcinnamaldehyde, techn 85%; CAS No.101-86-0

溶 媒： Lutrol E 400

適用濃度： 感作 25%、惹起：15%、雌雄各 5 匹

供試動物数： 陽性対照 20 匹、溶媒対照 10 匹

	感作陽性反応動物					
	陽性対照 15%			溶媒対照		
	24hr	48hr	計	24hr	48hr	計
溶媒対照群	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
陽性対照群	8/20	4/20	8/20	0/20	0/20	0/20

IX. 動植物における代謝及び土壌等における動態

親化合物の分析値は、P 体の試験も含め全て総ジメテナミドとしての分析値である。

〈代謝分解試験一覧表〉

資料 No.	試験の種類	供試動物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
A-1 (GLP)	In vitro 動物代謝-比較試験 (P 体、ラセミ体)	ラット 肝切片	肝切片標本を被験物質と共に培養した後、代謝物を同定・比較。 ラセミ体、S 体ともに 12.5, 25, 37.5, 50, 100 μ M	in vitro 試験での代謝経路は、ラットを用いた in vivo 試験と同様であると推定された。また、ラセミ体及び P 体の主要代謝物とすべての代謝物に対する各代謝物の構成比は同程度であると考えられた。		代 20
A-2 代	動物代謝-吸収、分布及び排泄 (ラセミ体)	Kfm: WIST ラット	分布 単回投与: 経口; 10, 1000mg/kg 静脈; 10mg/kg 反復投与: 非標識 10mg/kgx14+ 標識 10mg/kgx1 (特定臓器分布) 単回経口; 10, 1000mg/kg <u>胆汁排泄</u> 単回経口; 10mg/kg <u>血中放射能濃度</u> 単回投与: 経口; 10, 1000mg/kg 静脈; 10mg/kg	雄及び雌で、それぞれ 82.2 \pm 1.3%、75.1 \pm 2.7%が胆汁中に排出される。胆汁中排泄の少なくとも 90%は投与後、1 日で起こる。吸収率は雄 94.5%、雌 92.8%であった。低投与量単回経口投与の血中濃度は、雄より雌が高かった。最高血中濃度への到達は遅く(雄:48hr、雌:72hr)消失半減期は雄及び雌で、それぞれ 255 \pm 79 及び 334 \pm 192hr であった。低投与量単回静脈投与での半減期は雄及び雌で 395 \pm 121 及び 294 \pm 211 時間であった。高投与量単回経口投与したラットでは、投与後、168 時間まで明らかな低下をせず半減期は算出できなかった。 尿及び糞への排泄に、反復投与の影響は観察されず、低投与量では雄及び雌の尿中排泄率は約 35%及び 53%であり、そのうちの 3/4 が 24 時間以内に排泄された。高投与量の尿中排泄は低投与量時よりも高かった。 体組織中の放射活性は血液、脾臓以外は速やかに減少した。		代 31
A-3 代 (GLP)	動物代謝-代謝物の検討・同定 (ラセミ体)	Kfm: WIST ラット		¹⁴ C-ジメテナミドは投与経路、投与量、性に関係なく、広範囲に代謝され、168 時間後には投与量の 90%近くが排泄された。少量 (<2%) の親化合物の他、26 の代謝物が排泄物より単離、同定されたが、その割合はおおよそ投与量の 20~40%であった。残りの未同定の放射能は多数の少量高極性代謝物又は抱合代謝物であった。推定された主要代謝経路は 抱合体を経由し、これが① ② の 2 種の間体を経由して代謝されていく。		代 39
A-4 代 (GLP)	動物代謝-植物代謝物の検索 (ラセミ体)	CD 系 ラット	単回経口:1mg/kg 100mg/kg	単回投与し、3 日間飼育し、尿及び糞を採取し、(M27)、 (M31) 及び (M32) 代謝物を同定し、尿及び糞中に (M27) 代謝物及び (M31) 代謝物は確認されたが、(M32) 代謝物は確認されなかった。		代 44
A-5 参 (GLP)	In Vitro 動物代謝-(肝及び腎)代謝の定量的検討 (ラセミ体)	雄ラット	雄ラットの肝シヅル/肝ミクロソーム(の存在下及び非存在下)、肝ミクロソーム/シヅル及び肝ミクロソーム/シヅル/腎 S9 を用い各種補助因子 (NADPH, GSH, FAD, ピリドキサルリン酸) の存在下で ¹⁴ C-ジメテナミドをインキュベートした。	ジメテナミドは、In Vitro においてラット肝及びラット肝/腎酵素により急速にかつ広範囲に代謝された。In Vitro における代謝経路は、 (M24) が生成され、肝及び腎の酵素反応により (M17) (M25)、 (M27)、 (M32) (M31)、 (M30) の生成が確認された。		代 47

代：代替試験成績 (ラセミ体の試験成績を P 体の代替として提出)
参：参考試験成績 (P 体に加え、ラセミ体の試験を参考として提出)

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
A-6 参	動物代謝-ジメテナミド及びその誘導体のラット及びヒトヘモグロビンとの共役結合能に関する研究 (ラセミ体)	雄ラット ヒト血液	①0, 25, 100, 200 及び 400mg/kg を 4 日間連続投与し、メトヘモグロビン値を測定 ②ラット及びヒトの透析溶血液とジメテナミドを 37°C で 15 分間培養し電気泳動した。 ③②の培養液よりグロビン、ヘム蛋白及び遊離放射能を含む上清に分離し、放射能を測定した。	①メトヘモグロビンの増加は認められなかった。 ②ジメテナミドを溶血ラット RBCs に反応させた場合、共役結合を示唆するラットヘモグロビンとの強力な結合を示し、溶解したヘモグロビンへの放射能取り込みが認められた。 一方、溶血ヒト RBCs と反応させても電気泳動パターンに変化なかった。 ③ラットあるいはヒトヘモグロビンのいずれのヘム分画にも放射能は殆ど検出されなかったが、ラットのグロビンに大部分の放射能を含み、ヒトのグロビンにはきわめて少量の放射能しか検出しなかった。		代 50
A-7 参 (GLP)	動物代謝-スルホン酸代謝物の検出 (ラセミ体) (in vivo)	マウス	1 群雌雄各 5 匹のマウスに溶媒(コーン油)、 ¹⁴ C-標識被験物質 1 及び 100 mg/kg を単回投与代謝ケージで尿、糞を 4 日間採取して代謝物を検索した。TLC による標準品とのコクロマトグラフィーで分離・精製し、確認に TLC 及び HPLC を用いた。	放射能の回収率は低用量で尿中 43.99-46.25%、糞中 42.12-47.26% 及び ケージ洗浄液 1.68-2.92% で総回収率は 91.29-92.93% であった。高用量では尿中 59.6-59.89%、糞中 28.3-33.64% 及び ケージ洗浄液 0.62-0.99% で総回収率は 88.81-94.23% であった。 ①尿/糞試料を 5 種の TLC で分離精製、2 種の TLC 及び HPLC で確認した。尿中は低及び高用量でそれぞれ排泄された放射能 0.06% 及び 0.096% が代謝物 (M27 の Na 塩) で、糞中はともに 0.25% であった。 ②尿及び糞試料を別の 3 種の TLC で分離精製し、2 種の TLC で確認した。尿中は低及び高用量でそれぞれ排泄された放射能 0.25% 及び 0.246% が (M31) であり、糞中ではそれぞれ 0.25% 及び 0.40% であった。		代 53
A-8 参 (GLP)	動物代謝-経皮吸収性 (ラセミ体及び P 体) (in vivo)	ラット	¹⁴ C 標識したラセミ体及び P 体をそれぞれの市販製剤のブランクと混合。ラセミ体は 0.004, 0.04, 0.4 mg/cm ² を 4 又は 8hr 暴露させ、4, 8, 24 及び 72hr 後に動物を屠殺し、組織の放射能分布を調べた。P 体は 8hr 暴露+72hr の屠殺のみとした。	放射能の総回収率は、98.54-109.51% であった。ラセミ体では投与時間及び投与後屠殺までの時間が長くなるにつれて吸収率は増加したが、投与量が高くなるにつれて低下した。P 体は用量の増加に伴って吸収量も増加し、飽和はみられなかったが、P 体のブランク製剤でラセミ体を比較試験したところ同様の傾向がみられた。組織分布は投与部位の皮膚にもっとも多く、皮膚洗浄液からは約 50% の放射能が回収された。それぞれの市販の媒体を用いた場合の最大吸収量はラセミ体で 18%、P 体で 27% であった。吸収率の違いは媒体によるものであった。		代 58
A-9 参 (GLP)	動物代謝-皮膚浸透性 (ラセミ体) (in vitro)	ラット及びヒトの皮膚	¹⁴ C 標識した被験物質及び非標識被験物質を EtOH/PBS に溶解し、5, 20, 80 mg/mL 濃度を調製し、皮膚透過性を放射能の移動で調べた。	0-8hr で浸透した被験物質はヒト及びラットとも暴露量の 1% 未満であった。0-24hr においてはヒト及びラットでそれぞれ 2.9% 及び 2.4% であった。文献値と比較して 24hr の値がヒトでは多く、ラットでは低かったが、皮膚の厚さや、浸透性を高める溶媒の使用によるものである。		代 64
A-10 参 (GLP)	動物代謝-皮膚浸透性 (ラセミ体) (in vitro)	ラット及びヒトの皮膚	¹⁴ C 標識した被験物質及び非標識被験物質を市販製剤のブランクを用いて 0.4, 4, 40mg/mL 濃度を調製し、皮膚透過性を放射能の移動で調べた。	放射能の回収率は、ラットで平均 102.7% 及びヒトであった。ラットでは用量に係らず約 40% が皮膚を透過した。ヒトにおいては低用量で最大 26% であった。また、ヒトにおいては皮膚洗浄液から最も多く (中・高用量で約 80%) 検出された。		代 68

参：参考試験成績 (P 体に加え、ラセミ体の試験を参考として提出)

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
A-11 (GLP)	動物代謝 -排泄及び 代謝 (P 体)	ラット	¹⁴ C 標識 P 体を ¹³ C 標識 P 体及び非標識体と混合し経口投与 <u>尿、糞排泄及び代謝物の同定</u> 単回経口：250mg/kg 雌雄各 10 匹 <u>胆汁中代謝物の同定</u> 単回経口： 10, 250mg/kg 雄各 6 匹	・尿中の排泄率は、雄 40.89%TAR(168hr)、雌 54.87%TAR(148hr)であった。また、糞中の排泄率は、雄 46.41%TAR(168hr)、雌 32.20%TAR(148hr)であった。 ・尿及び糞中の代謝物パターンは雌雄間で大差がなかった。未変化体は糞中でのみ検出された。胆汁中の代謝物パターンも投与量に関係なく類似していた。 ・推定主要代謝経路は、親化合物が となり、 への加水分解であった。 以降として、 の生成が認められた。		代 71
A-12 (GLP)	動物代謝 -胆汁排泄 (P 体)	ラット	¹⁴ C 標識 P 体を ¹³ C 標識 P 体及び非標識体と混合し経口投与 <u>胆汁排泄</u> 単回経口： 10, 250mg/kg 雄各 3 匹	・10mg/kg 投与群：0-72hr における胆汁排泄率は 78.73%TAR であった。また、バイオアベイラビリティ（胆汁排泄率、尿中排泄率、ケージ洗浄液及びカーカスの合計）は、94.03%TAR であった。なお、総放射能回収率は、98.45%TAR であった。 ・250mg/kg 投与群：0-72hr における胆汁排泄率は 50.34%TAR であった。また、バイオアベイラビリティは、84.64%TAR であった。なお、総放射能回収率は、88.60%TAR であった。		代 87
P-1 代 (GLP)	植物代謝 (ラセミ体)	とうもろこし	乳剤として蒸留水で希釈し、圃場土壌全面に発芽前処理。 ラベル最大処理： 1.68 kg a. i. /ha 過剰処理： 4.48 kg a. i. /ha	処理後 130 日（収穫時）において茎葉部及び穀粒に 0.504、0.021 ppm の放射能が残留し、茎葉部から穀粒への放射能の移動はほとんど見られなかった。親化合物はいずれの試料にも検出されなかった。6 種の代謝物、M23、M26、M27、M30、M31 及び M32 が同定され、生成量はいずれも TRR の %以下であった。その他、以上の多数の未知代謝物が分離されたが、生成量はいずれも TRR の %以下であった。		代 90
P-2 代 (GLP)	植物代謝 (ラセミ体)	大豆	乳剤として蒸留水で希釈して、発芽前処理。 ラベル最大処理： 1.68 kg a. i. /ha 過剰処理： 3.37 kg a. i. /ha	処理後 42 日、100 日、128 日茎葉部及び 128 日種子に 0.303、0.908、0.894 及び 0.131ppm の放射能が残留し、茎葉部から穀粒中への移動はほとんど見られなかった。親化合物はいずれの試料にも検出されなかった。主要代謝物は M23、M27、M30、M31 であり、M23 は最高で 49 日の茎葉部に TRR の % (ppm) が検出されたがその後減少した。その他、多数の未知代謝物が分離されたが、生成量はいずれも TRR の %及び ppm 以下であった。		代 98
P-3 代 (GLP)	植物代謝 (ラセミ体)	てんさい	乳剤として蒸留水で希釈して子葉展開後の植物体全体に散布。 ラベル最大処理： 1.35 kg a. i. /ha 過剰処理： 5.4 kg a. i. /ha	収穫前 126 日において茎葉部に 0.3 ppm 根部に 0.08 ppm の放射能が残留した。親化合物はいずれの試料にも検出されなかった。6 種の代謝物、M23、M27、M29、M30 及び M28 が同定され、生成量はいずれも TRR の %以下であった。その他 以上の多数の代謝物が分離されたが、生成量はいずれも TRR の %以下であった。		代 106

代：代替試験成績（ラセミ体の試験成績を P 体の代替として提出）

資料 No.	試験の種類	供試験植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
P-4 (GLP)	植物代謝 (P 体)	大豆	アセトニトリル溶液を播種直後に散布 設定処理量 1008 g ai/ha で散布処理を行った。 ラベル最大処理 ; 1006.22 g ai/ha	処理後 119 日目において、親化合物はいずれの試料にも検出されなかった。葉の主要残留物は極性成分及び M27P であり、それぞれ %TRR 及び %TRR 検出された。それ以外の代謝物として M81P、M50P、M40P、M14P、M31P、M23P/M51P 及び M26P/M11P が検出されたが、いずれも %TRR (mg/kg) 以下であった。 種子における主要残留物は極性成分であり %TRR (mg/kg) 検出された。抽出液中成分中、アセトンで沈殿しプロテアーゼ処理により可溶化される放射性成分は、取り込まれたタンパク質に由来すると考えられた。 さやにおける主要残留物は極性成分であり %TRR (mg/kg) 検出された。それ以外の代謝物として M14P/M30P、M31P、M27P 及び M23P/M51P も検出されたが、いずれも %TRR (mg/kg) 以下であった。		代 111
-	好氣的湛水 土壌中動態	試験提出除外 (水田への適用がないため)			-	-
S-1 (GLP)	好氣的土 壌中動態 -比較試験 (ラセミ体、 P 体)	Elliot 土壌(埴 壤土) ¹⁴ C-標識体	添加量 : 1.9mg/kg 乾土 (1.5 (1.25 ai)1b/ac 相当量) 温度 : 23°C 非滅菌 期間 : 最大 182 日	両化合物とも土壌中における挙動及び分解速度に差はなかった。 物質収支 : 93%以上 推定半減期 : 両化合物ともに 10 日 主分解物である二酸化炭素は経時的に増加し、ジメテナミド及びジメテナミド P において 182 日後に %及び %TAR 生成した。その他 M23、M32、M31、M26、M30、M11 及び M27 が同定されたが、いずれも処理放射能の %以下であった。 結合性放射能は経時的に増加し、その % (% TAR) がフミン酸画分に存在した。		代 123
-	嫌氣的 土壌中動態	試験提出除外 (好氣的土壌中動態試験において、土壌中の推定半減期が 100 日以内であるため)			-	-
E-1 (GLP)	土壌光分解 -比較試験 (ラセミ体、 P 体)	Elliot 土壌(埴 壤土) ¹⁴ C-標識体	添加量 : 1.9mg/kg 乾土 光源 : キセノン光、 <290nm をカット 測定波長 : 300-800nm 光強度 : 783、743W/m ² 温度 : 22°C 期間 : 最大 23 日	両化合物とも土壌表面での光による挙動及び分解速度に差はなかった。 推定半減期 : ジメテナミド ; 29.9 日 ジメテナミド P ; 44.7 日 主代謝物は両化合物とも二酸化炭素であり、ジメテナミド及びジメテナミド P において、23 日後に処理量の %及び %生成した。その他多数の未知分解物が認められたがいずれも処理量の %以下であった。		代 131
E-2 (GLP)	加水分解 動態 (P 体)	pH 5.7.9 の緩衝液 ¹⁴ C-標識体	添加濃度 : 100ppm 温度 : 25°C 期間 : 最大 31 日間	試験期間中分解は認められなかった。 ジメテナミドと同様、加水分解は環境中での分解要因ではないと考えられる。		代 136
E-3 参 (GLP)	加水分解 動態 (ラセミ体)	pH 4.7.9 の緩衝液	添加濃度 : 1ppm 温度 : 25°C 期間 : 最大 6 ヶ月間	試験期間中分解は認められなかった。		代 139

参 : 参考試験成績 (P 体に加え、ラセミ体の試験を参考として提出)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-4 (GLP)	水中光分解動態 (P 体)	緩衝液 pH7 ¹⁴ C-標識体	光源：キリン光 <290nm をカット 測定波長：300-800nm 光強度：1097 W/m ² 添加濃度：100 ppm 温度：25°C 期間：最大 16 日間	推定半減期： 緩衝液：13.7 日、北緯 40 度で正午の春季太陽光では 25.7 日 主分解物は二酸化炭素であり、16 日後に処理量の % 生成した。揮発性有機物も 16 日後に処理量の % 生成した。M-PC1, M3, M9, M11 が同定され、生成量は処理量の % 以下であった。その他多数の分解物が認められたが、いずれも処理量の % 以下であった。 この結果は、ジメテナミドの、緩衝液中での光による挙動及び分解速度と同様であった。		代 141
E-5 参 (GLP)	水中光分解動態 (ラセミ体)	緩衝液 pH7 ¹⁴ C-標識体	光源：キリン光 <290 nm をカット 光強度：855W/m ² 測定波長：300-800nm 添加濃度：100 ppm 温度：25°C 期間：最大 19 日	推定半減期： 16 日、北緯 40 度で正午の春季太陽光では 23.9 日 主分解物は二酸化炭素であり、16 日後に処理量の % 生成した。その他、M-PC1、M3、M9 及び M11 が同定され、生成量は処理量の % 以下であった。その他多数の分解物が認められたが、いずれも処理量の % 以下であった。		代 146
E-6 (GLP)	水中光分解動態-比較試験 (ラセミ体、P 体)	自然水 pH7.4 ¹⁴ C-標識体	光源：キリン光 <290nm をカット 測定波長：300-800nm 光強度：597 W/m ² 添加濃度：5 ppm 温度：25°C 期間：最大 17 日間	両化合物とも自然水中での光による挙動及び分解速度に差はなかった。 推定半減期： ジメテナミド：8 日 ジメテナミド P：9 日 東京(北緯 35°C) 春季太陽光では平均 67 日 主分解物は二酸化炭素であり、17 日後にジメテナミド及びジメテナミド P でそれぞれ処理量の % 及び % 生成した。その他 M11, M15, M15 酸化体、 が同定された。生成量は、ジメテナミドにおいて 8 日後に M11 及び M15 の合計が処理量の % を超えたものの、それ以外は試験期間を通して % 以下であった。その他、多数の分解物が認められたが、いずれも処理量の % 以下であった。		代 150

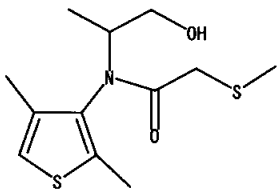
参：参考試験成績 (P 体に加え、ラセミ体の試験を参考として提出)

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	試験方法・処理量	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載頁
E-7a (GLP)	土壌吸脱着 (P 体)	砂質埴壤土 (イタリヤ) 埴壤土 (キリシヤ) 砂壤土 (イギリス) 微砂質壤土 (フランス) 砂土 (ドイツ) 埴土 (米国) 埴壤土 (米国) 壤土 (米国) 砂壤土 (米国) 微砂質壤土 (米国)	濃度 : 0.04-5.0 μ g/ml で 4 濃度 土壌/水 : 1/5 温度 : 23°C 時間 : 24 時間	各試験土壌について有機炭素含量に基づき算出した吸着係数及び脱着係数は下記の通りであった。 砂質埴壤土 (イタリヤ) : 474、596 埴壤土 (キリシヤ) : 123、118 砂壤土 (イギリス) : 90、110 微砂質壤土 (フランス) : 101、215 砂土 (ドイツ) : 393、609 埴土 (米国) : 211、327 埴壤土 (米国) : 105、139 壤土 (米国) : 247、319 砂壤土 (米国) : 206、357 微砂質壤土 (米国) : 129、138		代 156
E-7b (GLP)		砂壤土 (日本茨城)	濃度 : 0.01-5.0 μ g/ml で 5 濃度 土壌/水 : 1/2 温度 : 23°C 時間 : 吸着 : 48 時間 脱着 : 24 時間	有機炭素含量に基づき算出した吸着係数、脱着係数 I 及び II はそれぞれ 58.0、72.5 及び 86.2 であった。		代 161
—	生物濃縮性	試験提出除外 (LogPow が < 3.5 であるため)			—	—

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

Dimethenamid-P

代謝物一覧表

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式
M1	動物	N-(2,4-dimethyl-3-thienyl)-N-(2-hydroxy-1-methylethyl)-2-(methylthio)-acetamide	

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

代謝物 番号*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式

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

Dimethenamid-P

代謝物 番号/名称*	由来	化学名	構造式

*: 化合物番号に記載した接尾辞 (rota)、(iso) はそれぞれ「2 個の回転異性体が存在する化合物」を、「回転異性に加えてあるいは回転異性のない場合にも、さらに立体異性的特徴が加わるにより多数ピークとなる化合物」を示す。