

5) マウスを用いた小核試験

(資料：36)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1994 年

検体純度：

供試動物：BDF1 系雄マウス、1 群 6 匹、投与開始時 9 週齢、投与開始時体重 26.3~29.0 g

試験方法：検体を 0.5% CMC-Na 水溶液中に懸濁し、500、1000、及び 2000 mg/kg の投与量で 1 日 1 回、2 日間連続して供試動物に強制経口投与した。なお、投与容量を 0.2 mL/10 g とした。最終投与の 24 時間後にマウスを屠殺して、大腿骨より得た骨髓細胞の塗抹標本を作成した。標本をメタノールで固定してギムザ染色した。顕微鏡下で各動物の赤血球 1000 個中の多染性赤血球数の割合 (%) 及び多染性赤血球 1000 個中の小核を有する多染性赤血球数の割合 (%) を計数した (計算式については次式を参照)。陰性対照物質として溶媒を検体と同様に投与し、陽性対照物質として mitomycin C (2 mg/kg) を単回腹腔内投与した。

$$\text{多染性赤血球数の割合 (\%)} = \frac{\text{多染性赤血球数}}{\text{観察赤血球数 (1000 個)}} \times 100$$

$$\text{小核を有する多染性赤血球数の割合 (\%)} = \frac{\text{小核を有する多染性赤血球数}}{\text{観察多染性赤血球数 (1000 個)}} \times 100$$

用量設定根拠：予備試験の結果に基づき検体の投与量及び標本作成時間を決定した。即ち、1 群 6 匹の雄マウスに 233、389、648、1080、1800 あるいは 3000 mg/kg の投与量で上記と同様に投与した (233 mg/kg 投与群のみ 1 回投与)。死亡例の認められなかった上位の 4 投与量群 (389~1800 mg/kg 投与群) の動物を、最終投与終了後 24、48 及び 72 時間に 2 匹ずつ屠殺して、多染性赤血球数の割合及び小核を有する多染性赤血球数の割合を調べた。最終投与終了後 24 時間において、検査したいずれの投与群でも多染性赤血球数の割合に差は見られなかった。従って、本試験の高投与量を 2000 mg/kg とし、中及び低投与量をそれぞれ 1000 及び 500 mg/kg とした。また、標本作成時期を最終投与終了後 24 時間とした。

結果：結果を次頁の表に示す。

処 理 物 質 名	投与量 (mg/kg)	動物数	小核を有する多染性赤血球数の割合 (%) <sup>1)</sup>	多染性赤血球数の割合 (%) <sup>1)</sup>
溶媒対照 (CMC-Na)	—	6	0.27±0.10	58.7±8.6
検 体	500	6	0.32±0.15	58.5±6.7
	1000	6	↑ 0.55±0.16	▽# 44.8±8.1
	2000	6	△* 1.17±0.43	▽# 18.6±4.9
マイトマイシンC	2	6	△* 8.18±0.73	▽# 32.3±5.9

平均値±標準偏差

↑ : P<0.05、△\* : P<0.01 (Kastenbaum and Bowman の推計学的方法)

▽# : P<0.01 (Dunnett の t 検定法)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検体投与群では小核を有する多染性赤血球数の割合が用量相関性を伴って上昇し、1000 及び 2000 mg/kg 投与群では統計学的に有意であった。従って、検体は多染性赤血球数に対して小核を誘発するものと考えられた。一方、溶媒対照並びに陽性対照群における測定結果はいずれも背景データの範囲内にあり、本試験が有効であることが示された。

以上の結果より、本試験条件下においてマウス骨髄の多染性赤血球数に対して小核を誘発するものと判断される。

(14) 生体機能への影響

1) フェノチオカルブの一般薬理試験

(資料: 31)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体純度:

1. マウスおよびラットの中樞神経系に及ぼす影響

①マウスの自発行動に及ぼす影響

供試動物: B6C3F<sub>1</sub>系の雄マウス、体重 20~30 g、1群 10匹

試験方法: 検体を 0.5% CMC 生理食塩水に懸濁し、投与量 0、140、700 及び 3500 mg/kg で単回強制経口投与し、Irwin の多元観察法にしたがって一般状態を観察した。

結果: 結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与後に発現した一般状態の変化
0 (対照)	変化なし
140	変化なし
700	自発運動及び洗顔運動の抑制; 痛反応、触反応、懸垂力、腹筋緊張度の低下
3500	700 mg/kg 投与群で認められた変化に加えて、正向反射の消失、眼瞼下垂、体温低下

②マウスの自発運動量に及ぼす影響

供試動物: B6C3F<sub>1</sub>系の雄マウス、体重 20~30 g、1群 10匹

試験方法: 検体を 0.5% CMC 生理食塩水に懸濁し、投与量 0、140、700 及び 3500 mg/kg で単回強制経口投与し、自発運動量を Irwin の回転カゴ法を用いてその回転数を 10 分間隔で投与後 300 分まで測定した。

結果: 結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与後に発現した回転カゴの回転数の変化
140	投与後 110~120 分にのみ有意に ( $p < 0.05$ ) 低下
700	投与後 20~130 分、及び 190~200 分に有意に ( $p < 0.05$ , or 0.01) 低下
3500	投与後 20 分以降、ほぼ全測定時に有意に ( $p < 0.05$ , or 0.01) 低下

全ての投与群で運動量が低下し、投与量が多い場合には発現開始時間が短縮し、かつ、発現時間が延長した。

③ラットの体温に及ぼす影響

供試動物: Fischer 344 系の雄ラット、体重 100~120 g、1群 10匹

なお、供試予定動物の直腸温を 30 分間隔で 3 回測定してその平均値を基礎体温とし、3 回の測定値における変動幅が 0.5℃未満で、且つ基礎体温が 37~39℃の動物を選

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

択して使用した。

試験方法：検体を0.5% CMC生理食塩水に懸濁し、投与量0、120及び600 mg/kgで単回強制経口投与し、投与後0.5、1、2、3、5及び24時間に直腸温を測定し、基礎体温からの変動量(=測定体温 - 基礎体温)を求めた。

結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	投与後における体温の変化
0 (対照)	いずれの測定時においても基礎体温より低下し、最大変動量は投与後24時間で $-0.36 \pm 0.16^{\circ}\text{C}$ であった。
120	対照群とほぼ同様に推移し、最大変動量は投与後24時間で $-0.77 \pm 0.79^{\circ}\text{C}$ であった。いずれの測定時期における変動量も対照群のそれぞれと同等であった。
600	投与後1、2及び3時間における変動量が対照群のそれより有意に( $p < 0.01$ )大きく、最大変動量は投与後2時間で $-4.25 \pm 1.99^{\circ}\text{C}$ であった。投与後24時間には完全に回復した。

検体の600 mg/kg単回経口投与により、体温の低下が認められた。

## 2. ウサギの呼吸・循環器系に及ぼす影響

供試動物：日本白色種の雄ウサギ、4匹、体重2.5~3.0 kg

試験方法：検体を0.5% CMC生理食塩水に懸濁して投与量0、0.5、1、5及び10 mg/kgの投与量で単回静脈内投与し、呼吸数、呼吸振幅及び血圧をキモグラフに描記し、心電図を記録し心拍数を測定した。心電図の場合を除き、検体を投与した場合の測定値と溶媒のみを投与した場合のそれとの差を計算して検討した。更に、これらの検査項目におけるアセチルコリン及びアドレナリンに対する供試動物の反応に及ぼす検体の影響を、単独作用を示さない投与量である0.5 mg/kgを用いて検討した。

結果：イ) 呼吸、呼吸振幅、血圧、心拍数および心電図に及ぼす影響(溶媒投与時からの変化量)結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	呼吸数	呼吸振幅	血圧	心拍数	心電図
0.5					変化なし
1	$\Delta 5.6$				変化なし
5	$\uparrow 12.4$				変化なし
10	$\Delta 25.1$		$\downarrow -7.7$	$\nabla -3.8$	変化なし

$\uparrow \downarrow$  :  $p < 0.05$ ,  $\Delta \nabla$  :  $p < 0.01$  (Student の t-検定)

### ロ) アセチルコリン及びアドレナリンに対する反応に及ぼす影響

血圧、呼吸数、呼吸振幅、心拍数および心電図におけるアセチルコリン及びアドレナリンに対する反応に及ぼす影響は認められなかった。

以上の結果から、検体の静脈内投与では、1 mg/kg以上で呼吸数の増加、また、10 mg/kgで血圧の一過性の低下及び心拍数の一過性の減少が認められた。

### 3. モルモットおよびラットの平滑筋に及ぼす影響

#### ①モルモットの摘出回腸に及ぼす影響

供試動物：Hartley 系の雄モルモット、5匹、体重 300~350 g

試験方法：摘出回腸を Magnus 装置に懸垂し、検体を  $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  及び  $10^{-4}$  g/mL の濃度で処理したときの収縮反応を測定した。また、検体を  $10^{-6}$  及び  $10^{-4}$  g/mL の濃度で処理 2 分後よりアセチルコリンあるいはヒスタミンを累積投与し、相互作用による収縮反応を測定した。

結果：イ) 単独作用

モルモットの摘出回腸の収縮反応に対する検体(濃度範囲  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/mL)の単独作用は認められなかった。

ロ) アセチルコリンあるいはヒスタミンの収縮作用に及ぼす影響

検体濃度  $10^{-4}$  g/mL により、アセチルコリン( $3 \times 10^{-3}$ ~ $3 \times 10^{-5}$  g/mL)あるいはヒスタミン( $3 \times 10^{-5}$  g/mL)のモルモット摘出回腸に対する収縮作用に抑制が認められた。検体濃度  $10^{-6}$  g/mL では抑制は認められなかった。

#### ②ラットの摘出子宮に及ぼす影響

供試動物：Fischer 344 系の未経産雌ラット、5匹、体重 120~150 g

試験方法：ラットの摘出子宮を Magnus 装置に懸垂し、検体を  $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  及び  $10^{-4}$  g/mL の濃度で処理したときの収縮反応を測定した。また、検体を  $10^{-5}$  及び  $10^{-4}$  g/mL の濃度で処理 2 分後よりアセチルコリンあるいはオキシトシンを累積投与し、相互作用による収縮反応を測定した。

結果：イ) 単独作用

ラットの摘出子宮の収縮反応に対する検体(濃度範囲  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/mL)の単独作用は認められなかった。

ロ) アセチルコリンあるいはオキシトシンの収縮作用に及ぼす影響

検体濃度  $10^{-4}$  g/mL により、アセチルコリン( $3 \times 10^{-7}$ ~ $3 \times 10^{-5}$  g/mL)あるいはオキシトシン( $3 \times 10^{-4}$ ~ $3 \times 10^{-3}$  g/mL)のラット摘出子宮に対する収縮作用に抑制が認められた。検体濃度  $10^{-5}$  g/mL では抑制は認められなかった。

以上の結果から、検体の  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  g/mL の濃度では、モルモット摘出回腸及びラット摘出子宮の収縮に及ぼす影響は認められなかった。 $10^{-4}$  g/mL の濃度では、アセチルコリンあるいはヒスタミンによるモルモット摘出回腸、並びにアセチルコリンあるいはオキシトシンによるラット摘出子宮の収縮作用に抑制が認められた。

### 4. マウスの消化管輸送能に及ぼす影響

供試動物：B6C3F1 系の雄マウス、1群当たり 10匹、体重 20~25 g

試験方法：6時間絶食させた供試動物に、検体を 0.5% CMC 生理食塩水に懸濁して 140、700 及び 3500 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。検体投与の 30 分後に 10%アラビアゴム水溶液に懸濁させた炭末を単回強制経口投与し、その 20 分後に炭末輸送率(%)を次式により求めた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

$$\text{炭末輸送率 (\%)} = \frac{\text{幽門から輸送炭末先端部までの距離}}{\text{小腸の長さ}} \times 100$$

試験結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	炭末輸送率 (%)
0 (溶媒)	58.0
140	52.0
700	▽ 37.3
3500	▽ 39.9

▽ : p<0.01 (Student の t-検定)

検体の 700 mg/kg 以上の単回経口投与で消化管輸送能の抑制が認められた。

#### 5. ラットの肝機能(プロモスルファレイン排泄能)に及ぼす影響

供試動物：Fischer 344 系の雄ラット、1群 10 匹、体重 120~150 g

試験方法：検体を 0.5% CMC 生理食塩水に懸濁して供試動物に 120 及び 600 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。検体投与の 30 分後にプロモスルファレインを 75 mg/kg の投与量で単回静脈内投与し、その 30 分後にエーテル麻酔下で頸静脈より採血して得た血清中のプロモスルファレイン濃度を比色定量してプロモスルファレイン排泄能を測定した。

試験結果：結果を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	血清中のプロモスルファレイン濃度 (対照値=100)
120	108
600	△ 300

△ : p<0.01 (Student の t-検定)

600 mg/kg の単回経口投与でプロモスルファレイン排泄能の抑制が認められた。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体は、経口投与により 600 あるいは 700 mg/kg 以上の投与量で中枢神経症状(自発運動・洗眼運動の抑制、痛反応・触反応・腹筋緊張度の低下、正向反射の消失、体温下降)、自律神経症状(眼瞼下垂)、消化管輸送能抑制並びにプロモスルファレイン排泄能の抑制を示した。また、静脈内投与により 1 mg/kg 以上の投与量で呼吸数の増加並びに 10 mg/kg 投与量で血圧の一過性の低下及び心拍数の一過性の減少を示した。In vitro 条件では、 $10^{-4}$  g/mL の濃度で平滑筋における抗アセチルコリン作用、抗ヒスタミン作用、及び抗オキシトシン作用を認めた。これらの作用はいずれも大量投与による非特異的作用と判断された。

以上の結果を、次頁に表にして示す。

検査対象 (供試動物)	検査項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 (B6C3F <sub>1</sub> マウス)	一般状態を 観察	経口 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 140, 700, 3500	♂10	700	140	自発運動、洗頭運動の抑制、痛反応、触反応、懸垂力、腹筋緊張度の低下、反射消失、眼瞼下垂、体温低下
中枢神経系 (B6C3F <sub>1</sub> マウス)	自発運動量を 観察	経口 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 140, 700, 3500	♂10	140	-	・140 mg/kg 投与 110~120 分後に低下 ・700 mg/kg 投与 20~130 分後、投与 190~200 分後に低下 ・3500 mg/kg 投与 20 分後以降低下
中枢神経系 (F344 ラット)	体温変化を 測定	経口 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 120, 600	♂10	600	120	600 mg/kg 群で、投与 2 時間後に 最大 4℃ の変動
呼吸・循環器系 (ウサギ)	呼吸、血圧、 心拍数、心電図	静脈内 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 0.5, 1, 5, 10	♂4	1	0.5	1 mg/kg 以上で呼吸数の上昇、 10 mg/kg で血圧、心拍数の低下
			0.5+ アドレナリン 0.5+ アセチルコリン	♂4	-	0.5	アドレナリン、アセチルコリンの作用に 影響を及ぼさない。
平滑筋への 作用 (モルモット 回腸組織)	収縮作用	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	n = 5	-	10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
			10 <sup>-6</sup> g/mL+ アセチルコリン or ヒスタミン 10 <sup>-4</sup> g/mL+ アセチルコリン or ヒスタミン	n = 5	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL 群は、アセチルコリンや ヒスタミンの収縮作用を抑制した。
平滑筋への 作用 (ラット子宮)	収縮作用	<i>in vitro</i>	10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL	n = 5	-	10 <sup>-4</sup> g/mL	影響なし
			10 <sup>-6</sup> g/mL+ アセチルコリン or オキシトシン 10 <sup>-4</sup> g/mL+ アセチルコリン or オキシトシン	n = 5	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL 群は、アセチルコリンや オキシトシンの収縮作用を抑制した。
消化管輸送能 に及ぼす影響 (B6C3F <sub>1</sub> マウス)	炭末輸送能	経口 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 140, 700, 3500	♂10	700	140	700 mg/kg 以上で炭末輸送能の 低下がみられた。
肝臓への 影響 (F344 ラット)	プロモスルファレイン 濃度を測定	経口 (0.5% CMC 生理食塩水)	0, 120, 600	♂10	600	120	600 mg/kg でプロモスルファレイン排泄 能の低下がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(15) 参考資料 (肝内門脈枝の内膜肥厚に関する試験)

1) ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の発生試験

(投与量と投与期間の関係、及び肥厚内膜の組織性状の検討)

(資料: 参考1)

試験機関:

報告書作成年: 1983年



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体を含有する飼料を Fischer 344 系の雄ラットに 6 週間以上投与すると、肝内門脈枝の内膜肥厚が発現すると判断される。内膜の肥厚部は膠原線維の増殖を主体とするもので、カルシウム、酸性粘液多糖類や脂質の沈着及び平滑筋細胞の増殖を伴うものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) フェノチオカルブ投与ラットにおける肝内門脈枝の内膜肥厚の回復性試験 (資料: 参考1)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果より、フェノチオカルブ原体を Fischer 344 系ラットに 1200 ppm の濃度で混餌投与した場合に生じる肝内門脈枝の内膜肥厚は、投与を中止した場合には回復傾向を示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

3) 3系統のラットを用いた6週間反復経口投与毒性試験

(資料：参考1)

試験機関：

報告書作成年：1983年



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の試験結果より、フェノチオカルブ原体の Fischer 344 系ラットを用いた亜急性毒性試験（資料：13）、慢性毒性試験（資料：17）及び繁殖毒性試験（資料：20）で認められた肝内門脈枝の内膜肥厚は、Wistar 系や SD 系ラットにも発生するが、病変のグレード及び発生頻度を考慮すると、雌雄とも Fischer 344 系 > Wistar 系 > SD 系の順で関連性が強いと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ラットを用いた7週間混餌投与による薬理試験

(資料：参考1)

試験機関：

報告書作成年：1983年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果から、フェノチオカルブ原体の投与によって発現する肝内門脈枝の内膜肥厚の発生に伴う循環器系への影響はないと判断される。また、フェノチオカルブ原体の投与により BSP 排泄能が亢進することから、フェノチオカルブ原体は肝機能に対し促進的に作用するのではないかと推察される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) イヌを用いた6週間経口投与による肝内門脈枝の内臓肥厚

(資料：参考1)

試験機関：

報告書作成年：1984年

以上の結果から、フェノチオカルブ原体の Fischer 344 系ラットを用いた亜急性毒性試験（資料：13、14）、慢性毒性試験（資料：17）及び繁殖毒性試験（資料：20）で認められた肝内門脈枝の内膜肥厚は、イヌが投与2～3週間後に流涎、振戦、強直性痙攣等の一般症状を発現する8 mg/kg/day（資料：37）を、6週間投与してもラットに認められた本病変の発生は認められなかった。また、フェノチオカルブ原体のマウスを用いた慢性毒性試験（発がん性を含む）（資料16）では、この変化が認められないことを考え併せると、肝内門脈枝の内膜肥厚はラットに特異的に発生する病変であろうと推察される。

[申請者註/追記] 6 mg/kg/day を最高投与量とするイヌを用いた1年間慢性毒性試験（資料：19）においても、本病変の発生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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) エラスターゼのラット肝内門脈枝の内臓肥厚の軽減作用に関する試験 (資料：参考1)

試験機関：

報告書作成年：1984年

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

従って、エラスチーム<sup>®</sup>が内臓肥厚の予防及び／あるいは治療効果を示す可能性が示唆された。なお、検体投与よると考えられる体重増加抑制、摂餌量の減少及び肝臓の重量増加は、エラスチーム<sup>®</sup>を検体と同時に投与しても投与の影響に変化は期待できないと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 原体中混在物及び代謝物

(1)

のラットにおける急性経口毒性試験

(資料：参考2)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、投与時7週齢、投与時体重 雄 133±7 g、雌 101±4 g

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を Tween 80 に懸濁し、更に、0.5% CMC 水溶液を加えて全量を 60 mL とし、投与液とした。所定の投与量を単回強制経口投与した。投与容量を 1 mL/100 g とした。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日及び試験終了時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について剖検した。

試験結果：結果を次表に示す。

検 体			
投与方法	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	432, 518, 622, 746	2083, 2500, 3000, 3600, 4320, 5183	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：620 (531~724) 雌：622 (534~725)	雄：3400 (2976~3884) 雌：2600 (2247~3008)	雌雄：>5000
死亡開始時間 及び終了時間	投与後 2 日~5 日	投与後 2 日~10 日	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与後 2 時間~7 日	投与後 2 時間~14 日	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<432	雌雄：<2083	雌雄：5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄：432	雄：2083 雌：<2083	雌雄：5000

中毒症状に関しては、  
では自発運動減少、抑うつ及び昏睡が認められ、また、  
では自発運動減少、抑うつ、昏睡及び流涙が認められたが、  
では中毒症状は全く認められなかった。  
いずれの検体の場合も雌雄の差はみられなかった。

生存動物の体重に関しては、  
及び (雌雄各 1 例を除く) では体重増加抑制は認められなかったが、  
では 2500 mg/kg 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

死亡及び生存動物の内眼的病理検査結果に  
の場合には異常は認められなかったが、  
の場合には 3600 mg/kg 投与群の雄 3 例、4320 mg/kg 群の雄 1 例の生存動物の肝臓の一部に黄色化又は白色化が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(2) 原体中混在物の変異原性試験

(資料：参考2)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体及び純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌の5菌株 (*Salmonella typhimurium* TA1535, TA1538, TA98, TA1535 及び TA100)、並びにトリプトファン要求性の大腸菌の1菌株 (*Escherichia coli* B/r WP2 uvrA) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法に従って検体の変異原性を検定した。いずれの検体も DMSO に溶解し、混在物5の場合は 1~5000  $\mu$ g/plate の範囲、また、その他の混在物の場合は 5~10000  $\mu$ g/plate の範囲における 8 濃度で検討した。陽性対照物質として次の物質を用いた。なお、試験は2反復で行った。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-aminoacridine

2NF : 2-nitrofluorene

B(a)P : benzo(a)pyrene

2AT : 2-aminoanthracene

試験結果：結果を次頁の表に示す。

フェノチオカルブ原体中の \_\_\_\_\_ で処理したいずれの供試菌株においても、薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、溶媒対照値と比べて復帰変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照物質では著明な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、フェノチオカルブ原体中の \_\_\_\_\_ には代謝活性化系を含む本試験条件下で復帰変異誘発性はないものと判断される。

\_\_\_\_\_

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

の試験結果

検 体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1636	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	150	13	17	22	9	23
			138	14	17	19	6	17
	5	—	156	17	18	23	6	18
			144	10	16	28	6	10
	10	—	149	16	15	16	4	14
			160	8	14	22	3	9
	50	—	143	16	8	25	6	12
			184	8	10	18	4	17
	100	—	154	15	16	22	6	14
			158	11	12	33	7	20
	500	—	157	13	16	21	4	14
			151	17	16	29	3	11
1000	—	149	9	14	32	6	18	
		149	11	11	25	7	12	
5000	—	152	6	10	23	5	12	
		186	7	12	21	3	14	
10000	—	122	0*	10	9	3	11	
		106	0*	10	12	2	9	
溶媒対照	—	+	146	20	25	46	15	25
			130	10	10	48	12	36
	5	+	98	9	10	32	7	30
			125	13	8	49	7	26
	10	+	127	12	7	50	11	31
			97	9	8	42	14	28
	50	+	106	9	10	41	10	31
			106	10	13	45	14	34
	100	+	148	12	12	50	6	37
			126	13	16	61	7	29
	500	+	119	6	12	38	11	29
			113	13	14	63	10	23
1000	+	131	7	14	66	9	35	
		127	4	12	38	9	37	
5000	+	112	4	9	38	7	51	
		93	5	12	19	6	26	
10000	+	62	3	8	21	11	16	
		90	6	10	34	6	28	
陽性対照	S-9 Mix 無添加	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NP
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	1064	564	396	662	423	893
	S-9 Mix 添加	名 称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	6	5
		コロニー数/plate	848	107	357	742	124	270
			891	103	349	748	147	272

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

の試験結果

検 体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	141	10	16	23	5	14
			136	11	14	23	6	16
	6	-	164	11	14	14	4	25
			140	11	11	13	5	21
	10	-	139	8	10	22	4	16
			133	8	13	19	6	20
	50	-	146	10	10	23	4	21
			141	12	9	23	8	16
	100	-	133	8	13	19	8	15
			123	13	14	20	4	12
	500	-	158	11	16	14	6	14
			110	8	21	16	2	8
	1000	-	125	6	10	15	2	14
			102	8	11	18	3	12
	5000	-	113	3	10	19	3	11
			95	3	14	23	2	8
	10000	-	100	3	11	24	3	10
			107	4	18	12	2	12
溶媒対照	-	+	155	9	19	56	8	30
			106	8	22	50	14	28
	6	+	122	7	20	56	10	31
			132	11	14	50	11	33
	10	+	138	12	18	39	5	24
			120	15	19	44	10	29
	50	+	142	8	20	36	9	24
			96	5	19	42	10	22
	100	+	160	12	24	40	11	33
			157	15	15	57	6	18
	500	+	138	14	18	41	9	26
			151	16	20	32	9	17
	1000	+	116	12	21	37	9	26
			149	9	14	33	8	19
	5000	+	144	15	14	34	6	20
			140	10	19	46	4	18
	10000	+	147	6	21	35	6	23
			123	9	21	28	5	22
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	1095	562	452	655	317	642
			998	564	515	547	288	791
	S-9 Mix 添加	名 称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	1051	99	482	800	95	237
			1049	110	525	710	114	250



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

の試験結果

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	144	12	21	30	6	16
			142	7	15	28	10	16
	5	-	116	11	10	27	6	15
			121	8	10	33	6	12
	10	-	130	8	17	26	4	9
			125	14	26	33	5	14
	50	-	116	9	21	26	4	9
			146	6	20	25	5	18
	100	-	114	13	18	18	5	10
			133	8	13	22	9	13
	500	-	145	8	16	21	4	11
			119	12	11	21	4	11
1000	-	103	5	15	18	4	10	
		106	4	19	23	6	7	
5000	-	110	5	17	21	7	9	
		118	3	10	20	2	11	
10000	-	検体の結晶析出 (試験不可能)						
溶媒対照	-	+	161	8	22	57	15	45
			163	10	20	65	19	41
	5	+	153	10	16	62	14	37
			142	12	16	59	16	40
	10	+	139	14	26	50	10	38
			122	12	22	45	12	42
	50	+	135	5	28	49	15	40
			159	12	25	55	12	36
	100	+	145	12	23	61	20	32
			143	10	21	71	18	43
	500	+	123	11	22	48	17	35
			131	9	33	39	16	40
1000	+	117	6	22	52	21	40	
		128	9	31	65	16	42	
5000	+	127	12	22	49	11	36	
		142	9	18	54	15	41	
10000	+	検体の結晶析出 (試験不可能)						
器 性 対 照	S-9 Mix 無添加	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	1056	480	456	620	252	888
			1188	528	424	708	236	816
	S-9 Mix 添加	名 称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	6
		コロニー数/plate	1112	96	456	564	142	336
			960	112	512	578	165	446

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

の試験結果

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	120	20	18	40	10	17
			126	19	16	26	4	18
1	1	—	100	19	17	28	6	19
			107	19	16	30	9	15
	5	—	92	24	14	29	5	10
			105	20	15	18	9	16
	10	—	108	18	20	30	5	14
			121	25	13	35	7	15
	50	—	108	18	14	27	7	19
			101	18	20	33	4	19
100	—	116	19	19	32	7	15	
		119	23	12	25	5	17	
500	—	129	28	18	35	9	12	
		107	17	19	24	7	12	
1000	—	28*	3*	10*	15*	7*	8*	
		31*	3*	13*	13*	4*	7*	
5000	—	20*	3*	19*	8*	2*	0*	
		31*	2*	11*	10*	1*	0*	
溶媒対照	—	+	161	6	19	68	12	37
			165	8	14	58	7	39
1	1	+	145	6	20	49	8	39
			171	10	12	62	11	52
	5	+	162	12	16	55	11	48
			178	8	17	61	12	44
	10	+	121	6	18	38	13	40
			163	6	11	58	13	53
	50	+	131	8	13	46	10	35
			111	5	16	71	9	54
100	+	151	7	21	57	12	42	
		128	6	24	62	13	39	
500	+	128	7	15	69	10	68	
		154	9	17	74	18	46	
1000	+	100*	4	18	56	10	19*	
		105*	6	21	65	9	16*	
5000	+	37*	10*	11	57*	9*	22*	
		22*	6*	13	37*	8*	26*	
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	984	588	483	511	456	572
			1006	632	467	547	345	612
	S-9 Mix 添加	名 称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	944	83	748	800	117	556
			1008	64	880	942	127	422

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

の試験結果

検 体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	160	15	14	29	8	13
			130	12	19	17	5	11
	5	-	136	7	8	24	8	17
			167	7	23	33	10	10
	10	-	143	6	14	35	10	12
			133	7	14	19	4	9
	50	-	105	5	15	25	10	12
			148	4	11	28	11	14
	100	-	132	6	18	31	11	16
			133	13	17	28	8	13
500	-	135	7	24	19	7	16	
		132	11	17	19	8	19	
1000	-	135	9	19	18	8	14	
		167	8	20	35	6	15	
5000	-	183	3	15	16	5	8	
		188	7	18	21	6	10	
10000	-	160	6	21	14	8	13	
		187	6	16	18	2	10	
溶媒対照	-	+	135	7	19	54	10	32
			118	7	17	50	14	36
	5	+	127	12	23	48	13	38
			114	7	20	39	7	28
	10	+	123	6	10	39	9	19
			109	6	19	50	14	49
	50	+	108	9	17	35	5	36
			129	12	20	46	16	37
	100	+	144	8	15	50	7	30
			115	11	22	45	8	28
500	+	97	7	16	37	13	34	
		132	5	19	42	9	45	
1000	+	139	5	19	54	10	26	
		159	9	14	54	9	31	
5000	+	134	7	13	37	6	33	
		142	7	11	37	7	24	
10000	+	151	5	16	41	12	31	
		128	9	11	63	17	31	
陽性対照	S-9 Mix 無添加	名 称	AF-2	ENNG	AP-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	1182	395	297	564	312	539
			1217	316	357	642	294	493
	S-9 Mix 添加	名 称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	6	5	5
		コロニー数/plate	1077	98	432	651	89	200
			1057	89	384	497	110	202

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(3) 代謝物のラットにおける急性経口毒性試験

(資料：参考3)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：代謝物 III、代謝物 VIII、代謝物 IX、代謝物 XV、代謝物 XXI、代謝物 XXVIII

供試動物：Wistar 系ラット、1群雌雄各10匹投与時7週齢

投与時体重 雄 134±10.2 g, 雌 102±6.4 g,

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を溶媒(0.5% CMC 水溶液に Tween 80 を 0.5% 添加)に懸濁し、投与液とした。所定の投与量を単回強制経口投与した。投与容量を 1 mL/100 g とした。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を 14 日間観察した。投与前、投与後 7 日及び試験終了時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：結果を次表に示す。

検体	代謝物 III	代謝物 VIII	代謝物 IX
投与方法	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	5000	1395 (雌のみ), 1674, 2009, 2411, 2894, 3472 (雄のみ), 4167 (雌のみ)	1000 (雄のみ), 2197, 2856, 4827, 6275
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄：>5000	雄：2500 (2197~2845) 雌：1840 (1664~2166)	雄：2630 (2110~3279) 雌：3100 (2254~4263)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 2 日~10 日	投与後 2 日~8 日	投与後 6 時間~7 日
症状発現及び消失時間	投与後 2 時間~3 日	投与後 2 時間~14 日	投与後 30 分~5 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<5000	雄：<1674 雌：<1395	雄：<1000 雌：<2197
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：<5000	雄：<1674 雌：<1395	雄：1000 雌：<2197

(続く)

(続き)

検 体	代謝物 XV	代謝物 XXI	代謝物 XXVIII
投与方法	経口	経口	経口
投与量 (mg/kg)	1000, 1200, 1440, 1728	600 (雄のみ), 600, 660 (雌のみ), 720, 864, 1039	2009 (雄のみ), 2411, 2894, 3472, 4167, 5000 (雌のみ), 6000 (雌のみ)
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 1550 (1396~1721) 雌: 1460 (1315~1621)	雄: 745 (683~812) 雌: 730 (677~787)	雄: 2710 (2373~3095) 雌: 3600 (3207~4041)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 8 時間~6 日	投与後 2 時間~10 日	投与後 6 時間~6 日
症状発現及び消失時間	投与後 1 時間~7 日	投与後 30 分~3 日	投与後 30 分~14 日
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄: <1000	雄: <600 雌: <600	雄: <2009 雌: <2411
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 1000	雄: 500 雌: 600	雄: <2009 雌: 2411

認められた中毒症状、体重及び肉眼的病理所見を次表に示す。

検 体	中 毒 症 状	生存動物の体重	肉眼的病理所見
代謝物 III	自発運動の減少、抑うつ、昏睡、鼻出血 (雌のみ)	雌雄ともに投与後 7 日に体重減少。その後回復。	異常なし
代謝物 VIII	自発運動の減少、抑うつ、昏睡、鼻出血 (雄のみ)、下痢 (雌のみ)	雄では一部の例に、雌では 1 例に投与後 7 日に体重減少。その後回復。	異常なし
代謝物 IX	自発運動の減少、抑うつ、昏睡、振せん、鼻出血 (雄のみ)、眼出血 (雌のみ)、流涙 (雌のみ)	雌雄とも体重減少例なし	4827 及び 6275 mg/kg 投与群の雌の約半数に肝臓の退色。その他の所見には用量相関性なし。
代謝物 XV	自発運動の減少、抑うつ、昏睡	雌雄とも体重減少例なし	異常なし
代謝物 XXI	自発運動の減少、抑うつ、昏睡、振せん、流涙	雌雄とも体重減少例なし	1039 mg/kg 投与群の雌の約半数に肝臓の退色。その他の所見には用量相関性なし。
代謝物 XXVIII	自発運動の減少、抑うつ、昏睡、振せん、横転 (雄のみ)、鼻出血	雌雄とも体重減少例なし	異常なし

(4) 代謝物の遺伝子突然変異性試験

(資料：参考3)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：代謝物 III、代謝物 VIII、代謝物 IX、代謝物 XIV、代謝物 XV、代謝物 XX、代謝物 XXI、  
代謝物 XXIII、及び代謝物 XXVIII

試験方法：ヒスチジン要求性のネズミチフス菌の5菌株 (*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1538、TA98、  
及びTA100)及びトリプトファン要求性の大腸菌の1菌株 (*Escherichia coli* WP2 uvrA)を用い、  
ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)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。いずれの検体もDMSOに溶解させ、代謝物 XV 及び代謝物 XX  
の場合は0.5~1000  $\mu$ g/plateの範囲、代謝物 III 及び代謝物 XIVの場合は1~5000  $\mu$ g/plate  
の範囲、また、その他の代謝物の場合は5~10000  $\mu$ g/plateの範囲で、いずれの場合も8濃  
度で検討した。陽性対照物質として次の物質を用いた。なお、試験は全て2反復で行った。

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

9ACR : 9-aminoacridine

2NF : 2-nitrofluorene

B(a)P : benzo(a)pyrene

2AT : 2-aminoanthracene

試験結果：結果を次頁の表に示す。

フェノチオカルブの主要な9種類の代謝物で処理したいずれの供試菌株においても、薬物代  
謝酵素系の有無にかかわらず、溶媒対照値と比べて復帰変異コロニー数の有意な増加は認め  
られなかった。一方、陽性対照物質では著明な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、フェノチオカルブの代謝物 III、代謝物 VIII、代謝物 IX、代謝物 XIV、代謝物 XV、  
代謝物 XX、代謝物 XXI、代謝物 XXIII、及び代謝物 XXVIIIには代謝活性化系を含む本試験条件下  
で復帰変異誘発性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝物 III

検 体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1536	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	123	14	20	20	11	18
			136	10	18	19	6	22
代謝物 III	1	—	140	12	14	21	12	19
			127	8	19	21	8	21
	5	—	136	9	22	14	10	26
			131	10	25	18	7	21
	10	—	128	7	20	25	9	20
			143	12	16	19	8	19
	50	—	142	11	19	16	8	14
			132	13	16	19	9	16
100	—	123	10	13	18	10	18	
		129	8	24	19	7	16	
500	—	112	4	19	16	8	16	
		116	9	16	17	10	12	
1000	—	0*	10	16	12*	6	13	
		0*	7	13	9*	7	15	
5000	—	0*	6*	12	0*	4*	9*	
		0*	4*	18	0*	7*	12*	
溶媒対照	—	+	142	12	18	33	11	26
			132	8	17	39	10	31
代謝物 III	1	+	139	14	20	31	9	34
			152	7	21	34	9	30
	5	+	139	10	19	35	9	34
			151	7	17	31	10	31
	10	+	143	11	16	42	8	29
			146	8	20	34	12	32
	50	+	135	10	18	36	10	26
			122	8	18	38	11	27
100	+	125	14	15	36	9	27	
		136	10	19	34	12	29	
500	+	123	10	13	26	10	30	
		112	11	16	26	13	28	
1000	+	110	7	12	26	3	27	
		121	11	17	19	7	25	
5000	+	0*	3*	3	4*	0*	12*	
		0*	2*	10	6*	0*	15*	
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	748	513	487	657	225	689
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	906	128	762	364	181	328
			917	108	769	427	199	316

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 VIII

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1635	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	127	8	18	36	7	17
			138	5	24	30	9	15
代謝物 VIII	6	-	141	5	23	39	8	20
			138	8	17	40	7	20
	10	-	139	11	22	42	8	24
			132	6	16	34	7	19
	50	-	141	9	24	28	4	18
			130	5	26	37	7	12
	100	-	143	5	16	35	5	14
			134	7	24	30	6	16
	500	-	135	3	13	29	8	15
			116	6	18	30	8	17
	1000	-	109	4	14	30	3	15
			103	5	15	28	5	12
	5000	-	105	3	17	25	6	13
			110	4	16	21	5	11
10000	-	108	2	12	19	4	11	
		102	1	18	14	3	14	
溶媒対照	-	+	125	6	23	36	8	23
			134	8	25	37	10	29
代謝物 VIII	6	+	139	10	30	41	9	21
			139	8	27	38	7	28
	10	+	142	11	31	44	7	21
			131	7	24	31	6	25
	50	+	133	9	29	37	9	25
			139	5	21	32	8	18
	100	+	124	9	24	43	8	22
			122	7	28	32	6	29
	500	+	62*	10	25*	39	5*	12*
			79*	7	23*	32	7*	18*
	1000	+	44*	5*	22*	18*	5*	12*
			52*	8*	24*	25*	6*	11*
	5000	+	24*	6*	13*	16*	1*	3*
			31*	7*	12*	19*	2*	4*
10000	+	35*	4*	11*	6*	0*	1*	
		28*	5*	10*	9*	0*	2*	
陽性対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AP-2	AP-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	992	388	381	582	281	439
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	954	102	652	789	138	360
			1199	91	689	650	149	401

\*: 供試菌株の生育阻害



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 IX

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1635	WP2uvrA	TA98	TA1637	TA1638
溶媒対照	-	-	143	8	18	36	7	17
			134	5	24	30	9	15
代謝物 IX	5	-	131	6	16	28	6	20
			146	9	23	38	6	17
	10	-	115	9	22	44	12	22
			149	7	19	32	11	18
	50	-	121	8	26	33	8	19
			140	4	24	37	9	20
	100	-	117	6	18	30	7	21
			131	5	16	36	8	15
500	-	103	4	17	33	12	22	
		148	4	16	25	6	18	
1000	-	146	2	20	27	6	17	
		119	5	15	35	5	21	
5000	-	20*	3	15	8*	1*	9*	
		42*	4	12	12*	2*	7*	
10000	-	17*	2	13	3*	0*	2*	
		6*	1	17	6*	0*	6*	
溶媒対照	-	+	125	8	23	36	8	23
			134	6	26	37	10	29
代謝物 IX	5	+	140	6	22	38	10	25
			125	11	30	43	12	28
	10	+	124	10	22	41	9	28
			121	6	18	48	9	19
	50	+	127	9	24	37	11	22
			138	7	27	42	8	26
	100	+	141	9	24	45	10	29
			137	11	26	43	8	31
500	+	120	10	25	38	9	30	
		122	9	24	42	10	32	
1000	+	148	7	26	44	10	32	
		144	11	19	42	13	36	
5000	+	97*	9	22*	37*	5	22	
		86*	12	25*	32*	9	25	
10000	+	73*	5*	22*	29*	8*	21*	
		54*	6*	16*	22*	4*	13*	
懸濁対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NP
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	946	388	381	682	281	439
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	964	102	652	789	138	360
			1199	91	689	650	149	401

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XIV

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	123	9	20	20	11	18
			135	11	18	29	6	22
代謝物 XIV	1	—	139	7	20	25	9	16
			140	8	16	23	12	23
	5	—	134	8	17	22	8	24
			128	10	21	28	8	20
	10	—	133	7	24	21	9	19
			128	6	21	30	10	24
	50	—	129	9	14	24	9	20
			145	10	19	26	7	18
	100	—	120	4	21	25	12	21
			133	8	19	19	8	16
500	—	96*	6	16	17*	11	17	
		71*	10	18	20*	7	18	
1000	—	58*	4*	19	4*	0*	10*	
		72*	5*	18	6*	0*	8*	
5000	—	0*	1*	20*	0*	0*	0*	
		0*	0*	14*	0*	0*	0*	
溶媒対照	—	+	142	12	18	33	11	33
			132	8	17	39	9	39
代謝物 XIV	1	+	131	11	21	34	12	35
			151	12	15	46	10	44
	5	+	138	9	20	38	8	42
			141	10	19	42	6	36
	10	+	149	8	16	42	12	31
			143	9	22	37	7	38
	50	+	141	10	17	40	9	31
			130	9	19	43	14	48
	100	+	145	12	18	45	12	42
			137	8	16	43	13	41
500	+	136	11	17	30	10	42	
		141	12	14	44	13	51	
1000	+	81*	8	14	31*	5*	32	
		92*	6	16	28*	9*	43	
5000	+	0*	0*	5*	9*	0*	13*	
		0*	2*	9*	2*	0*	12*	
陽性対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	848	354	487	557	225	569
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	6	5
		コロニー数/plate	908	125	662	727	99	340
			917	108	669	664	127	393

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XV

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	142	9	16	40	8	19
			147	13	18	38	9	15
代謝物 XV	0.5	-	140	13	14	44	7	20
			141	7	19	41	7	20
	1	-	139	12	16	44	7	20
			154	8	17	39	6	18
	5	-	146	11	19	42	4	14
			154	14	14	36	3	22
	10	-	140	9	12	48	5	23
			168	6	18	40	6	27
	50	-	153	10	16	40	3	19
			154	8	20	29	8	16
100	-	163	9	19	32	5	17	
		154	7	17	39	7	18	
500	-	57*	7	19	14*	0*	8*	
		81*	12	16	16*	0*	4*	
1000	-	0*	0*	15*	13*	0*	0*	
		0*	0*	7*	13*	0*	0*	
溶媒対照	-	+	156	13	23	48	14	29
			146	8	26	52	11	35
代謝物 XV	0.5	+	168	13	24	56	14	26
			143	10	26	55	11	24
	1	+	162	13	22	57	13	36
			148	8	26	42	10	42
	5	+	159	9	21	46	9	33
			144	5	32	41	11	37
	10	+	157	11	24	44	8	48
			151	6	27	52	12	41
	50	+	169	14	21	58	12	40
			163	11	29	49	13	40
100	+	162	12	24	48	8	27	
		152	9	17	50	9	40	
500	+	167	13*	13	36	12	25	
		171	6*	6	49	7	17	
1000	+	62*	5*	20*	16*	0*	16*	
		53*	0*	29*	17*	0*	9*	
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AP-2	9ACR	2NF
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	748	472	347	657	241	573
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	1190	84	661	614	186	402
			1088	96	721	648	165	411

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XX

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	123	14	20	20	11	18
			135	10	18	19	6	22
代謝物 XX	0.5	-	126	9	21	19	10	23
			140	9	16	23	7	17
	1	-	131	10	23	18	11	24
			137	11	19	25	14	19
	5	-	126	13	21	18	7	21
			134	8	14	21	10	27
	10	-	139	9	13	21	7	19
			132	7	16	17	9	21
	50	-	122	12	16	22	9	15
			126	9	20	19	8	18
100	-	100	8	12	14	6	14	
		111	10	15	18	8	16	
500	-	0*	2*	14	13*	2*	12	
		0*	3*	13	11*	3*	14	
1000	-	0*	0*	7	0*	0*	0*	
		0*	0*	6	0*	0*	0*	
溶媒対照	-	+	142	12	18	33	11	26
			132	8	17	39	10	31
代謝物 XX	0.5	+	129	11	19	42	10	30
			140	8	19	42	7	34
	1	+	144	10	19	41	12	31
			139	7	14	36	8	34
	5	+	132	8	16	44	9	33
			139	8	11	41	8	36
	10	+	130	9	18	39	9	32
			136	12	13	43	11	28
	50	+	138	11	14	39	13	29
			140	10	18	40	11	30
100	+	116	12	17	39	12	25	
		132	8	15	43	8	24	
500	+	45*	7	12	19	2*	7*	
		31*	9	16	18	1*	13*	
1000	+	0*	1*	12	12*	0*	0*	
		0*	2*	9	8*	0*	0*	
陽性対照	S-9 Mix 無添加	名称	AP-2	ENNG	AP-2	AP-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	748	513	487	657	225	669
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	906	125	762	364	181	328
			917	108	769	427	199	315

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XXI

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1638
溶媒対照	-	-	127	8	18	23	7	17
			138	5	24	19	9	16
代謝物 XXI	5	-	136	4	26	21	11	23
			142	10	22	24	10	24
	10	-	144	9	22	21	6	16
			140	8	26	29	8	21
	50	-	136	12	18	28	11	19
			141	7	24	22	6	27
	100	-	134	5	19	18	6	19
			127	3	22	19	10	14
	500	-	120	7	12	22	6	17
			139	4	15	21	9	16
1000	-	141	4	13	18	6	21	
		132	2	15	15	3	16	
5000	-	90*	3	10	26	5	18	
		86*	4	12	15	4	17	
10000	-	0*	0*	14*	6*	0*	0*	
		0*	0*	11*	2*	0*	0*	
溶媒対照	-	+	126	8	23	36	8	23
			134	6	26	37	10	29
代謝物 XXI	5	+	138	11	28	42	7	26
			129	10	28	40	13	31
	10	+	141	10	24	32	11	24
			129	9	26	40	10	32
	50	+	138	11	29	38	8	29
			133	11	21	33	8	22
	100	+	132	9	24	43	8	26
			141	8	26	38	15	28
	500	+	114	13	23	41	11	22
			126	10	22	36	10	30
1000	+	133	7	23	30	9	28	
		132	10	28	44	13	31	
5000	+	139	10	25	40	12	16	
		144	8	26	38	7	23	
10000	+	89*	6*	19*	26*	4*	10*	
		93*	8*	14*	30*	5*	14*	
菌株対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	992	388	381	612	281	439
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	964	102	662	789	138	360
			1199	91	689	650	149	401

\*: 供試菌株の生育阻害

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XXIII

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	—	—	127	8	18	36	7	17
			138	5	24	30	9	15
代謝物 XXIII	6	—	143	6	27	30	12	14
			126	8	21	30	8	18
	10	—	132	4	19	33	10	19
			120	7	20	32	8	14
	50	—	144	3	28	41	6	13
			131	6	21	32	7	15
	100	—	137	6	19	38	6	20
			140	4	20	37	7	18
	500	—	134	5	26	31	7	21
			141	6	21	28	5	19
	1000	—	125	5	21	25	8	16
			135	3	27	31	10	19
	5000	—	134	4	20	27	7	17
			128	5	20	30	8	16
	10000	—	149	5	24	25	8	20
			141	6	25	38	7	15
溶媒対照	—	+	125	8	23	36	8	23
			134	6	26	37	10	29
代謝物 XXIII	5	+	148	7	25	33	9	33
			149	9	20	40	9	26
	10	+	119	11	21	41	9	22
			132	8	24	36	9	30
	50	+	124	6	19	32	12	24
			141	10	25	33	6	26
	100	+	136	10	19	40	11	25
			122	11	27	38	6	24
	500	+	138	9	24	42	9	22
			139	11	22	37	13	26
	1000	+	136	13	29	41	14	24
			144	11	25	45	8	27
	5000	+	124	9	28	45	10	27
			138	7	22	39	10	34
	10000	+	125	11	26	45	6	26
			136	6	23	37	9	31
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	992	388	381	582	281	439
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	964	102	652	789	138	360
			1199	91	689	650	149	401

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

代謝物 XXVIII

検体	検体濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/plate					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538
溶媒対照	-	-	123	9	20	20	11	18
			135	11	18	19	6	22
代謝物 XXVIII	5	-	127	13	23	24	12	25
			129	8	16	30	7	16
	10	-	128	12	21	25	8	21
			122	8	26	29	5	16
	50	-	134	11	22	21	9	19
			127	10	19	22	10	24
	100	-	129	9	19	30	7	17
			128	6	20	29	9	16
	500	-	139	14	17	22	8	17
			134	8	17	29	10	18
1000	-	138	9	21	25	11	16	
		134	7	16	23	8	14	
5000	-	0*	4*	25	0*	5*	18	
		0*	8*	22	0*	2*	17	
10000	-	0*	2*	14*	0*	0*	11*	
		0*	4*	13*	0*	0*	15*	
溶媒対照	-	+	142	12	18	33	11	33
			132	8	17	39	9	39
代謝物 XXVIII	5	+	146	14	17	46	8	31
			144	9	22	41	15	37
	10	+	149	6	24	41	14	41
			144	8	21	38	11	38
	50	+	142	9	18	36	13	36
			137	10	23	47	10	31
	100	+	133	13	19	40	12	36
			137	10	16	45	8	40
	500	+	144	9	16	38	10	42
			129	13	15	41	9	41
1000	+	149	10	17	44	11	48	
		135	12	18	46	11	43	
5000	+	145	11	13	44	13	33	
		134	11	15	40	7	45	
10000	+	137	11	17	42	8	39	
		142	8	12	32	19	40	
陽性 対照	S-9 Mix 無添加	名称	AF-2	BNNG	AF-2	AF-2	9ACR	2NF
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	0.01	5	0.01	0.1	80	2
		コロニー数/plate	848	354	487	557	225	569
	S-9 Mix 添加	名称	B(a)P	2AT	2AT	B(a)P	B(a)P	B(a)P
		濃度( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	5	2	80	5	5	5
		コロニー数/plate	906	125	662	727	99	340
			917	108	669	664	127	393

\*: 供試菌株の生育阻害

### 3. 製剤

#### (1) 急性毒性

##### 1) 35%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

(資料：8)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体：フェノチオカルブ乳剤(パノコン乳剤)

〔組成〕 フェノチオカルブ 35.0%  
有機溶剤・界面活性剤等 65.0%

供試動物：Fischer 344系ラット、1群雌雄各10匹、投与時7週齢

投与時体重 雄140~168g、雌106~126g、

試験期間：14日間観察

投与方法：検体を0.25%CMC水溶液で希釈して所定の投与量を単回強制経口投与した。なお、投与用量を1mL/100g体重とした。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を14日間観察した。投与直前、投与後7日及び試験終了時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：結果を次表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2268, 2609, 3000, 3450, 3968
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：3080 (2819~3365) 雌：3200 (2860~3580)
死亡開始時間及び終了時間	投与後8時間~4日
症状発現及び消失時間	投与後1時間~3日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2268 雌：<2268
死亡の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：2268 雌：<2268

中毒症状として自発運動の減少や抑うつが認められ、3000mg/kg以上の群では、全例に症状が見られた。その後、昏睡、死亡も見られた。

生存動物の体重に関しては、投与1週間後に雌雄ともに高用量群の2~3例に体重減少が認められたが、試験終了時には全生存例で体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡動物、生存動物、ともに異常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および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

2) 35%乳剤のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料: 34)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体: フェノチオカルブ乳剤(パノコン乳剤)

〔組成〕 フェノチオカルブ 35.0%  
有機溶剤・界面活性剤等 65.0%

供試動物: BKW 系マウス、1 群雌雄各 5 匹、投与時 6~8 週齢、投与時体重 雄 24~27 g、雌 24~27 g

試験期間: 14 日間観察

投与方法: 動物を 3~4 時間絶食させたのち検体を単回強制経口投与した。なお、検体を原液のまま投与した。

観察・検査項目: 中毒症状及び死亡の有無を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 日及び試験終了時に体重を測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果: 結果を次表に示す。

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	3000, 3409, 3873, 4401, 5000, 5681
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 4899 (4137~5800) 雌: 5996 (3958~9085)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1 時間~3 日
症状発現及び消失時間	投与後 1 時間~3 日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄: <3000 雌: <3409
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄: 3000 雌: 3409

中毒症状として雌雄ともにいずれの投与群においても円背位、嗜眠及び立毛が、また、3873 mg/kg 以上の投与群で昏睡、眼瞼下垂、呼吸数の低下及び運動失調が認められた。更に、高投与量群では振戦、正向反射の消失及び体温低下が散発的に認められた。

生存動物の体重に関しては、雌雄ともに死亡が認められた投与量以上の投与群で投与後 7 日に体重減少を示す例が散見されたが、観察期間の終了時には、雄の 1 例を除きいずれの動物にも体重増加が認められた。

肉眼的病理所見としては、雌雄ともに肺の赤色化又は出血、並びに肝臓の暗色化又は蒼白斑が 1 例を除く全ての死亡動物に、更に、最高投与量群では小腸の出血が認められた。なお、生存動物には肉眼的に異常は認められなかった。

3) 85%乳剤のウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料：9)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体：フェノチオカルブ乳剤(パノコン乳剤)

[組成] フェノチオカルブ 35.0%  
有機溶剤・界面活性剤等 65.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、1群雌雄各5匹、投与時3ヵ月齢、

投与時体重 雄 1.96~2.16 kg, 雌 1.77~2.09 kg、

試験期間：14日間観察

投与方法：剃毛したウサギの背部(20×10 cm)に検体を原液のまま24時間閉塞貼付した。

投与量を2000 mg/kgとした。

観察・検査項目：中毒症状及び死亡の有無を14日間観察した。投与直前、投与後7日及び試験終了時に体重を測定した。死亡動物及び観察期間の終了時に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：結果を次表に示す。

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄ともに >2000
死亡開始時間及び終了時間	投与後4日
症状発現及び消失時間	投与後3日
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに <2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄ともに <2000

雌雄各1例が死亡した。これらの死亡例にのみ抑鬱及び振戦が認められた。

生存動物の体重については、いずれの雌でも体重増加が認められた。一方、雄では2例に投与後7日に体重減少が認められたが、投与後14日には回復が認められた。

肉眼的病理検査の結果、死亡例及び生存例のいずれにも異常は認められなかった。

4) 35%乳剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料: 10)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体: フェノチオカルブ乳剤(パノコン乳剤)

[組成] フェノチオカルブ 37.5%(分析値)

有機溶媒・界面活性剤等 62.5%

供試動物: SD系ラット、1群雌雄各10匹暴露時6週齢、暴露時体重 雄209~235g、雌142~163g

試験期間: 14日間観察

暴露方法: ネブライザーで検体のミスト発生させ、供試動物に4時間の全身暴露を行った。なお、ミスト発生時には、検体が含有する揮発性成分の過剰な蒸発を防止するため、検体試料を約1°Cの氷水槽中で冷却した。なお、予備試験における中毒症状及び発生可能な最高ミスト濃度(8.5g(a.i.)/m<sup>3</sup>、以下同様)を考慮して、設定暴露濃度を8.5、6.5及び5.0g/m<sup>3</sup>とした。また、8.5g/m<sup>3</sup>群の動物が理論的に暴露される有機溶剤+有効成分濃度を考慮し、検体の白試料を設定濃度20.0g/m<sup>3</sup>で対照群の動物に暴露した。

大気微量分析用グラスフィルター(直径5.5cm)を用い、暴露空気を流速10L/minで5分間通気してチャンパー内の空気中の検体を捕集した。捕集した粉塵を分析して暴露空気中のフェノチオカルブ含有量(g/m<sup>3</sup>)を求めた。

暴露条件:

設定濃度 (g(a.i.)/m <sup>3</sup> )	0* (対照)	5.0	6.5	8.5**
実測濃度 (g(a.i.)/m <sup>3</sup> )	—	4.91	6.86	8.45
有機溶剤の実測濃度 (g/m <sup>3</sup> )	21.0	9.3	14.7	20.0
空気力学的質量中位径 (μm)	—	2.52	2.50	2.42
チャンパー容積 (L)	340 L			
チャンパー内への通気量 (L/min)	68 L/min (チャンパー容積と換気回数からの計算値)			
暴露条件	ミスト、4時間、全身暴露			

\*: フェノチオカルブ乳剤の白試料を使用した。

\*\* : 発生可能な最高設定濃度

粒子径分布

粒 径 ( $\mu\text{m}$ )	4.91 g(a.i.)/ $\text{m}^3$ 暴露群		6.86 g(a.i.)/ $\text{m}^3$ 暴露群		8.45 g(a.i.)/ $\text{m}^3$ 暴露群	
	捕集ミスト 量 (%)	検体量 (%)	捕集ミスト 量 (%)	検体量 (%)	捕集ミスト 量 (%)	検体量 (%)
$\geq 9.0$	1.91	1.96	1.89	1.95	1.56	1.73
5.8~9.0	6.36	6.55	5.69	5.98	5.52	5.48
4.7~5.8	6.16	6.02	6.27	6.34	4.05	4.51
3.3~4.7	20.35	20.24	20.26	19.95	19.88	19.83
2.1~3.3	26.59	26.44	31.69	31.48	32.72	33.01
1.1~2.1	28.33	28.31	22.30	22.23	25.10	23.99
0.7~1.1	8.79	9.00	10.19	10.33	9.27	9.36
0.4~0.7	1.51	1.49	1.71	1.74	1.90	2.08
合計 (%)	100.00	100.01	100.00	100.00	100.00	99.99
呼吸可能な 粒子 (<4.7 $\mu\text{m}$ ) の割合 (%)	85.57	85.48	86.15	85.73	88.87	88.27
捕集総重量 (mg)	0.8030		0.8696		0.7304	
チャンパー 内ミスト濃 度 ( $\text{g}/\text{m}^3$ ) *	2.64*	5.17	3.52*	6.91	4.21*	7.98

\* : チャンパー内粉塵濃度はグラスフィルター法で捕集して測定した。

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、中毒症状、生死を観察し、暴露直前、直後及び暴露後 3, 7 及び 14 日に体重を測定した。

死亡動物及び試験終了時の生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：結果を次表に示す。

投与方法	吸入
暴露濃度 ( $\text{g}/\text{m}^3$ )	雌雄ともに 0, 4.91, 6.86, 8.45
$\text{LC}_{50}$ ( $\text{g}/\text{m}^3$ )	雌雄ともに >8.45
死亡開始時間及び終了時間	暴露終了後 1 日~9 日
症状発現及び消失時間	暴露中~暴露終了後 14 日
毒性徴候の認められなかった 最高暴露濃度 ( $\text{g}/\text{m}^3$ )	雌雄ともに <4.91
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 ( $\text{g}/\text{m}^3$ )	雄： 6.86 雌： 8.45

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

一般状態の概要を次表に示す。

検査項目	検体暴露群	対照群
死亡動物	最高暴露濃度群の雄2例が死亡	死亡例なし
中毒症状 (共通の症状)	ほぼ全動物に自発運動量の減少、尿失禁、鼻汁、流涎、鼻息音、筋弛緩、歩行不能又は歩行障害、乾性ラッセル音及び四肢、耳介及び尾の紅潮。	
中毒症状 (検体の最高暴露濃度群)	呼吸毒性呼吸(不整呼吸と推定)、感応性の亢進、眼の退色、消瘦及び腹部膨満	—
体重変化	全暴露群の雌雄で暴露直後に体重減少。最高暴露濃度群の雄を除き暴露終了後7日には回復。最高暴露濃度群の雄は暴露終了後14日には回復。	雌雄ともに暴露直後に体重減少が認められたが、暴露終了後7日には回復。
肉眼的病理所見 (死亡動物)	肺の暗赤紫色化又は肝臓様変化、肝臓の赤紫色化及び萎縮、腎臓の退色、副腎の腫大又は硬化、脾臓の萎縮、並びに小腸の腸重積	—
肉眼的病理所見 (生存動物)	肺の白色斑及び肝臓様変化、腎臓の暗赤色化、脾臓の腫大及び白色斑、精巣の萎縮が少数例に認められた。	雌にのみ肺の肝臓様変化、暗赤紫化及び辺縁部の白色斑、腎臓の出血痕、眼球突出、並びに角膜の混濁がそれぞれ1例に認められた。

(2) 眼及び皮膚刺激性

1) ウサギに対する眼及び皮膚刺激性試験

(資料：29)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体：フェノチオカルブ乳剤(パノコン乳剤)

〔組成〕 フェノチオカルブ 37.5%  
有機溶剤・界面活性剤等 62.5%

<眼刺激性試験>

供試動物：日本白色種雄ウサギ9匹、3ヵ月齢、投与時体重 2.28±0.17 kg

投与方法：検体の原液 0.1 mL あるいは検体の 350 倍水希釈液 0.1 mL をそれぞれ供試動物 9 匹の右眼に点眼した。それぞれ 3 匹については処理後 20~30 秒以内に処理眼を微温湯で洗浄してそれぞれ原液洗眼群及び 350 倍水希釈液洗眼群とした。残りのそれぞれ 6 匹については洗眼せず、原液非洗眼群及び 350 倍水希釈液非洗眼群とした。

観察期間：21 日間

観察項目：処理後 1、4、24、48 及び 72 時間、並びに処理後 4、7、14 日及び 21 日に、角膜、虹彩及び結膜における刺激反応を観察し、Draize ら (1944) の評価基準に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点結果を次頁以降の表に示す。

原液処理群では、洗眼、非洗眼にかかわらず処理後 1 時間より角膜混濁、結膜の発赤・浮腫及び分泌物が認められた。結膜の異常は処理後 14 日には回復が認められたが、角膜混濁は処理後 21 日においても回復が認められなかった。(申請者註：洗眼には、その直後における効果は認められなかったが、眼の異常からの回復期間の短縮に幾分効果が認められた。) なお、虹彩にはいずれの観察時にも異常は認められなかった。

350 倍水希釈液処理群では、洗眼、非洗眼にかかわらず角膜、虹彩、結膜のいずれにも異常は全く認められなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブ乳剤の原液にはウサギの眼粘膜に対して強い刺激性があり、この場合には、洗眼効果が幾分あると判断された。しかしながら、フェノチオカルブ乳剤の 350 倍水希釈液には全く眼刺激性はなかった。なお、フェノチオカルブ原体には眼刺激性が認められないことから(資料 27)、フェノチオカルブ乳剤の原液に認められた眼刺激性は本製剤が含有するフェノチオカルブ原体以外の成分によるものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(検体の原液処理群)

群	動物 番号	観 察 部 位	最 高 評 価 点	投与後時間における評価点									
				1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	4 日	7 日	14 日	21 日	
原 液 非 洗 眼 群	1	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	40	20	20
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	6	12	8	8	10	10	0	0	0	0
	2	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	8	8	8	6	2	2	0	0	0	0
	3	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	40	80	80
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	6	10	8	6	6	6	2	0	0	0
	4	角 膜	80	20	20	20	20	40	40	60	80	80	80
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	6	12	10	12	12	12	2	0	0	0
	5	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	40	40	40
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	6	10	8	6	4	4	2	0	0	0
	6	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	40	20	20
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	8	14	14	14	8	8	2	0	0	0
合 計*				160	186	176	172	182	182	228	240	240	
平 均*				26.7	31.0	29.3	28.7	30.3	30.3	38.0	40.0	40.0	
原 液 洗 眼 群	7	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	10	10	
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		結 膜	20	10	12	8	8	6	6	0	0	0	
	8	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	5	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	10	16	8	4	6	6	0	0	0	
	9	角 膜	80	20	20	20	20	20	20	20	10	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	8	10	12	10	10	10	2	0	0	
	合 計*				88	98	88	82	82	82	37	10	10
	平 均*				29.3	32.7	29.3	27.3	27.3	27.3	12.3	3.3	3.3

\*: 申請者が計算した。

(検体の 350 倍水希釈液処理群)

群	動物 番号	観 察 部 位	最 高 評 価 点	投与後時間における評価点								
				1 h	4 h	24 h	48 h	72 h	4 日	7 日	14 日	21 日
350 倍 水 希 釈 液 非 洗 眼 群	1	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合 計*				0	0	0	0	0	0	0	0	0
平 均*				0	0	0	0	0	0	0	0	0
350 倍 水 希 釈 液 洗 眼 群	7	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	9	角 膜	80	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		結 膜	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合 計*				0	0	0	0	0	0	0	0
	平 均*				0	0	0	0	0	0	0	0

\*: 申請者が計算した。



<皮膚刺激性試験>

供試動物：日本白色種雄ウサギ6匹、3ヵ月齢、投与時体重 2.10±0.13 kg、

観察期間：3日間

投与方法：供試動物の背部の剃毛皮膚(7×25 cm)に角質層を除去した擦過皮膚部位を2ヵ所、また、非擦過皮膚部位を2ヵ所設定した。検体原液 0.5 mL を滅菌ガーゼ上に秤量し、上記の皮膚部位の計4ヵ所にそれぞれ24時間半閉塞貼布した。

観察項目：貼布開始後24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑・痂皮及び浮腫)の有無等を観察し、Draizeら(1944)の評価基準に従って採点した。

結果：認められた刺激性変化の採点結果を次表に示す。

動物 No.	観察 項目	最高 評点	非擦過皮膚		擦過皮膚	
			24時間	72時間	24時間	72時間
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

擦過皮膚、非擦過皮膚にかかわらず、いずれの供試動物においても皮膚刺激反応は全く認められなかった。

以上の結果から、フェノチオカルブ乳剤にはウサギの皮膚に対する刺激性はないと判断される。

(3) 皮膚感作性

1) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料: 35)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体: フェノチオカルブ乳剤 (パノコン乳剤)

[組成] フェノチオカルブ 35.0%  
界面活性剤、有機溶剤等 65.0%

供試動物: Dunkin-Hartley 系の雌モルモット、投与開始時約 8~12 週齢、投与開始時体重 315~392 g。  
検体感作群及び検体対照群はそれぞれ 20 匹、陽性対照物質感作群及び陽性対照物質対照群はそれぞれ 10 匹で構成した。

観察期間: 30 日間

試験操作: [Buehler 法]

投与量設定根拠: 検体の原液、並びに 75、50、25 及び 10% (v/v) 蒸留水希釈液のそれぞれ 0.5 mL をモルモットの皮膚に 6 時間閉塞貼付した。貼付暴露終了後 24 及び 48 時間に観察した結果、検体の原液が過度の刺激性を示さない最高濃度であり、25% 希釈液が皮膚刺激性を全く示さない最高濃度であった。従って、本試験における感作暴露には検体の原液を、また、惹起暴露には 25% 希釈液を選択した。

感作: 検体感作群の動物には、刈毛した左側腹部に検体の原液 0.5 mL を塗布したパッチを 6 時間閉塞貼付した。陽性対照物質感作群の動物には、2, 4-dinitrochlorobenzene (DNCB) の 0.5% (w/v) エタノール溶液 0.5 mL を同様に貼付した。検体対照群及び陽性対照物質対照群の動物にはパッチのみを同様に貼付した。感作暴露は、第 0、7 及び 14 日後の計 3 回行った。

惹起: 最終感作暴露の 2 週間後に検体感作群及び検体対照群の動物には、刈毛した右側腹部に検体の 25% (v/v) 蒸留水懸濁液 0.5 mL を塗布したリント布を 6 時間閉塞貼付した。陽性対照物質感作群及び陽性対照物質対照群の動物には、DNCB の 0.15% (w/v) エタノール溶液 0.5 mL を同様に貼付した。

観察項目: 惹起暴露終了後 24 時間及び 48 時間に貼付部位の皮膚反応等を肉眼的に観察し、次の評点基準に従って採点した。

評点	皮膚の反応	評点	皮膚の反応
0	反応なし	2	中程度のび慢性発赤
1	散在性の軽度の発赤	3	重度の発赤及び腫脹

感作性の強度を重症度と感作陽性率で示す；

$$\text{重症度} = \frac{\text{評点の合計}}{\text{該当する群の動物数}}$$

$$\text{感作陽性率} = \frac{\text{感作反応を示した動物数}}{\text{検査動物数}}$$

結果：結果の要約を次表に示す。検体感作群及び検体対照群の動物には惹起暴露後に皮膚反応は全く認められなかった(陽性率：0/20)。一方、陽性対照物質対照群において「評点=1」の動物が惹起暴露 24 及び 48 時間後にそれぞれ 7 及び 5 匹認められた。従って、陽性対照物質感作群で「評点=1」を示す動物を除外して検討した結果、陽性対照物質の陽性率は 9/10、重症度は 1.9 となった。

体重増加量に関しては、検体感作群と検体対照群との間に、また、陽性対照物質感作群と陽性対照物質対照群との間に差は認められなかった。

群	感作物質	惹起物質	動物数	惹起暴露24時間後					惹起暴露48時間後					陽性率
				評点別動物数				重症度	評点別動物数				重症度	
				0	1	2	3		0	1	2	3		
検体感作群	検体原液	検体 25%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
検体対照群	—	検体 25%	20	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0/20
陽性対照物質感作群	DNCB 0.5%	DNCB 0.15%	10	0	1	9	0	1.9	0	1	9	0	1.9	9/10
陽性対照物質対照群	—	DNCB 0.15%	10	3	7	0	0	0.7	5	5	0	0	0.5	5/10

以上の結果から、フェノチオカルブ乳剤のモルモットに対する皮膚感作性は、ないものと判断される。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
32-2	動物体内運命	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体 強制経口投与1回  10 mg/50 $\mu$ Ci/kg	<p>◎吸収・排泄： 尿中：雄 78.6% 雌 90.9% (48 時間) 糞中：雄 12.0% 雌 9.8% (48 時間)</p> <p>◎血中濃度： Tmax：雄 1 時間 雌 30 分 Tmax 1/2：雄 7 時間 雌 7 時間</p> <p>◎体内分布 (Cmax 時)： 雄：胃&gt;空腸&gt;肝&gt;回腸&gt;腎&gt; 直腸&gt;血漿&gt;肺&gt;1 ppm 雌：全ての臓器が&gt;1 ppm 主な臓器では、 空腸&gt;肝&gt;肺&gt;腎≒脂肪&gt; 十二指腸≒副腎&gt;心≒甲状腺 48 時間後に各臓器から放射能は ほとんど検出されなくなった。</p> <p>◎代謝分解物：</p>	(1988)	261
32-1	動物体内運命	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体 強制経口投与1回  10 mg/30 $\mu$ Ci/kg 又は 10 mg/100 $\mu$ Ci/kg	<p>◎吸収・排泄： 尿中：82.8% (48 時間) 糞中：14.2% (48 時間) 呼気中：-</p> <p>◎血中濃度： 半減期：2 時間 (実測値)、 0.54 時間 (<math>\alpha</math>相) 6.79 時間 (<math>\beta</math>相)</p> <p>◎体内分布： 肝臓を除き、各臓器の 48 時間後の 放射能は&lt;0.4 ppm</p> <p>◎代謝分解物：</p>	(1982)	270
32-4	植物体内運命	みかん	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体  吸収移行性： 株あたり 84 $\mu$ g/1 $\mu$ Ci/10 $\mu$ L を葉面または茎表面に塗布処理。 (30 日間)  代謝：350 ppm 水溶液散布 (60 日間)	<p>◎半減期： 葉：1.6 日 果皮：12 日 処理部から他都位への移行は わずかであった。</p> <p>◎代謝分解物：</p> <p>◎検出量： 果肉からは親化合物・代謝物とも にほとんど検出されなかった。葉 と果皮からは 1~2 ppm 程度親化 合物が検出され、代謝物は葉で 2 ppm 程度、果皮で 0.2 ppm 程度 であった。</p>	(1982)	279

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	投与方法 処理量	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
—	好氣的湛水 土壌中運命	湛水状態で栽培する作物に適用が無いため、本試験は省略した。				302
32-5	好氣的 土壌中運命	畑地土壌 (沖積・ 砂壤土)  畑地土壌 (火山灰・ 砂土)	ベンゼン環 <sup>14</sup> C標識体 1.75 ppm (乾土重比)	◎半減期 (好氣的畑状態) ・砂壤土：8 日 ・砂土：15 日 ◎半減期 (湛水状態) ・砂壤土：30 日 ・砂土：25 日 ◎ <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> 発生量 (好氣的畑状態) ・砂壤土：48% (112 日) ・砂土：65% (112 日) ◎検出された分解物：	(1982)	292
—	嫌氣的 土壌中運命	好氣的土壌中運命試験における半減期が 100 日未満であるため、本試験は省略した。				303
物化 13 GLP	加水分解性	緩衝液 (pH 4, 7, 9)	非標識体 15 mg/L	いずれの pH の緩衝液においても 50℃・5 日間保管での分解率は 10% 未満。従って、いずれの pH におい ても 25℃における半減期は 1 年以上 と推定された。	(2000)	304
—	加水分解 運命	本化合物は加水分解性がないと考えられたため、本試験を省略した。				306
41 GLP	水中光 分解運命	蒸留水 及び 模擬自然水	両試験水 ともに ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体 10 mg/L	◎照射 120 時間後における親化合物 の回収率 蒸留水試験区：84% 模擬自然水試験区：72% ◎太陽光換算での半減期 蒸留水試験区：165 日 模擬自然水試験区：79 日 ◎検出された分解物	(2007)	307
物化 12 GLP	土壌 吸着性	土壌 灰色低地土 沖積鈣質土 淡色黒ボク土 砂丘未熟土	非標識体 土壌 5 g あたり 約 2, 8, 32, 100 μg	Fleundlich の吸着等温式により求め た $K_r^{boc}$ ： 灰色低地土：1495 沖積鈣質土：1329 淡色黒ボク土：989 砂丘未熟土：740	(2000)	314
物化 17 GLP	魚類 濃縮性	コイ 6.7~8.8 cm の当歳魚	暴露濃度： 0.05, 0.5 μg/L 暴露期間： 28 日 供給速度： 1600 mL/分	BCF <sub>ss</sub> 値： 0.05 μg/L 区 47 0.5 μg/L 区 55 脂質含有量： 3.28~4.15%	(2008)	317

【参考資料】

資料 No.	試験の種類	供試動物植物等	投与方法 処理量	試験結果	試験機関 (報告年)	記載頁
32-3	肝酵素による <i>in vitro</i> での 分解試験	ラット	ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体  0.383 mg/mL の エタノール溶液 50 μL を各酵素液 に添加し、37℃、 40 分間振盪培養	◎ミクロソーム分画-NADPH 酸化酵素系により大部分が 代謝され、  代謝パターンは雌雄 で類似していた。 ◎代謝分解物：	(1987)	320
33-1	ウシに おける 血中濃度 および 乳汁移行	ウシ	非標識体  ・単回経口投与： 3 mg/kg 群 30 mg/kg 群  ・単回静脈内投与 3 mg/kg 群  (48 時間)	◎分析対象化合物： 親化合物、  ◎血中濃度 ・経口投与 48 時間後：概ね<0.01 μg/mL ・静脈内投与 5 分後：7.2~7.6 μg/mL (親化合物) 12 時間後：概ね<0.01 μg/mL  ◎乳汁中濃度 ・経口投与 のみ検出された。 48 時間後：概ね<0.01 μg/mL ・静脈内投与 30 分後：最高値 (4~5 μg/mL)、 6 時間後：概ね<0.01 μg/mL	(1982)	323
				◎分析対象化合物： 親化合物、  ◎臓器 (肝、血液、腎、小腸、筋肉、 脂肪) 5 ppm 投与群では臓器から検出 されず。50 ppm 投与群では肝臓か ら各種分析対象物が 0.1 ppm 程度 検出。また、 がその他 臓器から 0.01 ppm 程度検出され た。休薬後速やかに消失した。  ◎乳汁 5 ppm 投与群では が 0.001 ppm 前後検出。50 ppm 投与 群では乳汁から が 0.003 ~0.01 ppm 検出されたが、休薬後 速やかに消失した。	(1983)	
33-2	ウシに おける 残留	ウシ	非標識体  ・28 日間混餌投与 7 日間休薬 5 ppm 群 50 ppm 群	◎分析対象化合物： 親化合物、  ◎臓器 (肝、血液、腎、小腸、筋肉、 脂肪) 5 ppm 投与群では臓器から検出 されず。50 ppm 投与群では肝臓か ら各種分析対象物が 0.1 ppm 程度 検出。また、 がその他 臓器から 0.01 ppm 程度検出され た。休薬後速やかに消失した。  ◎乳汁 5 ppm 投与群では が 0.001 ppm 前後検出。50 ppm 投与 群では乳汁から が 0.003 ~0.01 ppm 検出されたが、休薬後 速やかに消失した。	(1982)	327

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[参考資料]

資料 No.	試験の 種類	供試 動植物等	投与方法 処理量	試験結果	試験機関 (報告年)	記載 頁
32-6	太陽光に よる光分 解運命	太陽光	ベンゼン環 <sup>14</sup> C 標識体をシリカゲ ル薄層板に処理 し、太陽光に暴露  処理量： 10.6 μg/cm <sup>2</sup> 照射時間： 0, 9, 18, 36, 72 時間	◎半減期：45 時間 ◎分解物：	(1983)	329





本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

由来	名称 (略称)	化学名	構造式

※フェノチオカルブの ISO IUPAC 名は以下のとおりであるが、各試験実施時点では ISO 申請時の表内の化学名を用いた。これ以降の概要書には、各試験報告書に記載された化学名を採用した。

化学名 : *S*-4-phenoxybutyl dimethyl(thiocarbamate)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(1) 動物体内運命試験

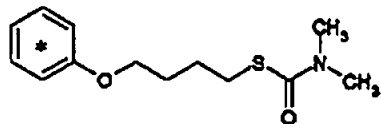
1) ラットにおける代謝試験

(資料：32-2)

試験機関：

報告書作成年：1988年

供試標識化合物：ベンゼン環 <sup>14</sup>C 標識フェノチオカルブ



名称：[Ring-U-<sup>14</sup>C] S-4-phenoxybutyl N,N-dimethylthiocarbamate

比放射能：放射化学的純度；

[標識位置の設定理由]

供試動物：F344系ラット雄雌、8~9週齢（体重：雄183~230g、雌123~143g）

飼育条件：温度21~25℃、湿度45~65%、明暗サイクル12時間、飼料と水は自由摂取させた。

投与方法：標識フェノチオカルブと非標識フェノチオカルブを少量の酢酸エチルに混合・溶解させ、自然乾固させた。これを0.5% CMC-Na塩水溶液に懸濁させ、胃ゾンダを用いて単回強制経口投与した。投与量は、10 mg/4 mL/kg (10 mg/50 μCi/kg 体重) であった。

試料採取方法：各検出項目ごとに、以下の表に示すごとく試料を採取し、以降の測定、分析等に用いた。尚、腸肝循環検出では、供試標識化合物を投与するのではなく、胆汁中への排泄検出試料（投与24時間後の胆汁）の一部を十二指腸内に投与した。

検出項目	供試動物数	採取試料	投与後経過時間 (hr)													
			1/4	1/2	1	2	4	6	7	8	12	24	48	72	96	
吸収 排泄	血液中濃度 各4匹	血液		○	○	○	○	○			○	○	○	○		
		尿糞中への排泄 雌3匹 雄4匹	尿										◎	◎	○	○
	糞												◎	◎	○	○
	死体															○
	胆汁中への排泄 雌3匹 雄4匹	胆汁			○	○	○				○	○	◎	◎		
		尿					○			○		○	○			
		糞										○	○			
	腸肝循環 雌雄各4匹	胆汁			○	○	○				○	○	○	○		
		尿					○			○		○	○			
		糞					○			○		○	○			
分布	雌5匹 ×3群	血漿・肝臓		◎	○					◎		◎	○			
		組織*		○	○				○			○	○			
	雄3匹 ×3群	血漿・肝臓			◎					◎		◎				
		組織*			○					○		○				

組織：血液、脳、肺、心、脾、腎、副腎、甲状腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、子宮または精巣、卵巣または精巣上体、脂肪、筋肉、骨、胃腸内容物

◎◎：採取 (◎は代謝物の検出も実施)

#### 放射能の測定：

以下に示す方法により各試料を調製し、液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定した。

##### ・血液

血液 100  $\mu$ L に Protosol・エタノール混合溶媒 (1 : 2) 1 mL を加え 1 時間、さらに 30% 過酸化水素水 300  $\mu$ L を加え 30 分、55°C 条件下でインキュベートし、シンチレーター 10 mL 及び 0.5N 塩酸を加えた。

##### ・糞

等量の蒸留水を加えて均一化させ、約 100 mg を秤量し、Protosol 1 mL を加え 1 時間、さらに 30% 過酸化水素水 300  $\mu$ L を加え 30 分、55°C 条件下でインキュベートし、シンチレーター 10 mL 及び 0.5N 塩酸を加えた。

##### ・尿、血漿、胆汁、ケージ洗液

適宜希釈して 50~500  $\mu$ L を採取し、必要に応じて蒸留水を加えた後シンチレーター 5~10 mL を加えた。

##### ・組織

小さなものは全量を、その他は細切または等量の蒸留水を加えて均一化し、組織実質量として 100 mg を秤量し、Protosol 1 mL を加え 1 時間、さらに 30% 過酸化水素水 300  $\mu$ L を加え 30 分間、55°C 条件下でインキュベートし、シンチレーター 10 mL 及び 0.5N 塩酸を加えた。

##### ・死体

室温下でエタノール：水混合溶媒 (1 : 1) 混液の 30% NaOH 溶液に溶解させ、この 200  $\mu$ L を採取し、6N 塩酸で中和した後シンチレーター 10 mL を加えた。

##### ・TLC スポット

代謝物に該当するスポットを削り取り、50% メタノール水溶液 1 mL、シンチレーター 10 mL を加えた。

#### 代謝物の検討：

以下に示す方法により、各試料中における代謝物の特定を行った。

##### ・尿

投与後 12 時間後採取尿 (雄 3 匹分および雌 4 匹分)、及び 24 時間後採取尿 (雄 3 匹分および雌 4 匹分) を供試した。

尿試料 100  $\mu$ L (投与後 12 時間後採取) または 300  $\mu$ L (投与後 24 時間後採取) に各種代謝物標品を加え、 $\beta$  グルコシダーゼとアリルサルフェラーゼを加えて酵素処理を行い、ジクロロメタン 10 mL (5 mL  $\times$  2 回) で抽出した。ジクロロメタン層は 30°C 以下に濃縮し、TLC により二次元展開を行い、スポットの同定を行った。尚、酵素処理を行わないサンプルについても調製し、同様の操作を行った。

・糞

投与後 12 時間後採取糞 (雄 3 匹分および雌 4 匹分)、及び 24 時間後採取糞 (雄 3 匹分および雌 4 匹分) を供試した。

糞試料 1 g にメタノール 3 mL を加えて振盪し、遠心分離後上澄みをろ過した。この操作をさらに 2 回繰り返しメタノール層を合わせた後、各種代謝物の標品を加え、30℃以下に濃縮し、TLCにより二次元展開を行い、スポットの同定を行った。

・胆汁

投与後 12 時間後採取胆汁 (雄 3 匹分および雌 4 匹分)、及び 24 時間後採取胆汁 (雄 3 匹分および雌 4 匹分) を供試した。

胆汁試料 100  $\mu$ L (投与後 12 時間後採取) または 300  $\mu$ L (投与後 24 時間後採取) に各種代謝物の標品を加え、以下、尿試料と同様に酵素処理を行った/行わないサンプルを調製し、TLCにより二次元展開を行い、スポットの同定を行った。

・血漿

投与後 30 分、7 時間及び 24 時間後の血漿 (雌 3 匹分)、及び、投与後 1, 7, 24 時間後の血漿 (雄 3 匹分) を供試した。

血漿試料 3~5 mL (雌) または 5~7 mL (雄) にメタノール・アセトニトリル混合溶媒 (1 : 1) を加えて振盪し、遠心分離後上澄みをろ過した。この操作をさらに 2 回繰り返し上澄みをあわせた。これに各種代謝物の標品を加え、濃縮後、以下、尿試料と同様に酵素処理を行った/行わないサンプルを調製し、TLCにより二次元展開を行い、スポットの同定を行った。

・肝臓

投与後 30 分、7 時間及び 24 時間後の肝臓 (雌 3 匹分)、及び、投与後 1, 7, 24 時間後の肝臓 (雄 3 匹分) を供試した。

肝臓試料 3g (雌の投与 30 分、7 時間後、及び雄の投与 1, 7 時間後) または 10g (雌雄の 24 時間後) にメタノール・アセトニトリル混合溶媒 (1 : 1) を加えて振盪し、遠心分離後上澄みをろ過した。この操作をさらに 2 回繰り返し上澄みをあわせた。これに各種代謝物の標品を加え、濃縮後、以下、尿試料と同様に酵素処理を行った/行わないサンプルを調製し、TLCにより二次元展開を行い、スポットの同定を行った。

結果：

1) 吸収・排泄、体内分布

結果の概要を次ページ以降の表に示した。

イ) 吸収・排泄

投与量	検査組織	単位	性	投与後採取時間										
				15分	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間	
1回投与 10 mg/kg (50 $\mu$ Ci/kg)	血液	濃度( $\mu$ g 親化合物 換算/mL)	雄	0.661	1.628	1.870	1.519	1.205	1.047	0.770	0.273	0.070	0.034	
			雌	0.588	1.134	1.028	1.052	0.316	0.720	0.493	0.196	0.063	ND	
	—			12時間		24時間		48時間		72時間		96時間		
	尿	累積排泄率 (投与量%)	雄	53.9		73.3		78.6		79.7		80.1		
			雌	57.3		84.2		90.9		92.8		93.5		
	雄		1.3		10.4		12.0		12.3		12.5			
	雌		1.5		8.2		9.8		10.3		10.7			
	糞		雄	—										2.5
			雌	—										2.5
	—			1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間	48時間				
	胆汁	累積排泄率 (投与量%)	雄	5.7	12.7	22.6	33.3	39.3	51.8	59.1				
			雌	3.4	10.4	20.8	31.7	37.2	49.3	60.8				
	尿		雄	—	—	ND	5.7	—	18.5	30.5				
			雌	—	—	5.2	3.0	—	23.3	33.1				
糞	雄		—	—	—	—	—	1.1	1.6					
	雌		—	—	—	—	—	1.1	1.9					

ND: 検出せず —: 測定せず

【申請者註】

報告書に吸収率が記載されていないことから、「胆汁中の放射能」+「尿中の放射能」を吸収率とみなし申請者が算出した値を以下の通り示す(単位は%)。

	4時間	8時間	24時間	48時間
雄	22.6	39.0	70.3	89.6
雌	26.0	34.7	72.6	93.9

ロ) 薬物動態パラメータ

パラメータ	雄	雌
C <sub>max</sub> ( $\mu$ g 親化合物換算/mL)	1.870	1.134
T <sub>max</sub> (時間)	1	0.5
T <sub>1/2 elim</sub> (時間)	7	7
AUC <sub>0-48</sub> ( $\mu$ g · h/mL)	15.13	10.36

ハ) 分布

投与量	検査組織	単位	性別	時間					
				0.5 時間	1 時間	7 時間	24 時間	48 時間	96 時間
1 回投与 10 mg/kg (50 $\mu$ Ci/kg)	血液	濃度 ( $\mu$ g 親化合物 換算/ml または/g)	雄	—	1.820	1.159	0.037	—	—
			雌	3.086	1.569	0.943	0.084	0.024	0.047
	血漿		雄	—	2.672	1.875	0.075	—	—
			雌	3.914	2.029	1.364	0.091	ND	ND
	脳		雄	—	0.392	0.205	ND	—	—
			雌	3.173	0.889	0.187	ND	ND	ND
	甲状腺		雄	—	0.471	0.622	ND	—	—
			雌	9.679	2.042	0.473	ND	ND	ND
	心		雄	—	0.733	0.480	ND	—	—
			雌	9.682	2.546	0.405	0.024	ND	ND
	肺		雄	—	1.007	0.721	0.075	—	—
			雌	18.886	5.372	0.683	0.116	0.040	0.046
	肝		雄	—	23.260	16.976	1.724	—	—
			雌	27.840	19.483	13.194	1.440	0.478	0.283
	脾		雄	—	0.539	0.313	ND	—	—
			雌	2.449	0.855	0.273	ND	ND	ND
	腎		雄	—	5.867	4.983	0.343	—	—
			雌	14.886	5.441	3.687	0.438	0.137	0.092
	副腎		雄	—	0.844	0.524	ND	—	—
			雌	12.087	2.360	0.594	0.106	0.041	ND
	精巣		雄	—	0.461	0.330	ND	—	—
			雌	2.240	0.986	0.646	0.089	ND	ND
	子宮		雄	—	0.641	0.425	0.019	—	—
			雌	5.729	1.486	0.718	0.099	ND	ND
	精巣上体		雄	—	0.660	0.401	0.083	—	—
			雌	14.528	4.234	4.145	1.095	0.164	0.161
	卵巣		雄	—	0.344	0.189	ND	—	—
			雌	1.808	0.514	0.182	ND	ND	ND
	脂肪		雄	—	0.117	0.072	ND	—	—
			雌	2.744	0.469	0.144	0.029	ND	0.045
	骨格筋		雄	—	62.416	8.437	0.064	—	—
			雌	6.811	33.004	6.246	0.138	ND	0.069
骨	雄	—	7.579	6.110	0.264	—	—		
	雌	12.089	5.681	4.853	0.489	ND	0.099		
胃	雄	—	26.288	9.273	0.710	—	—		
	雌	28.934	12.543	13.228	1.006	0.117	0.051		
十二指腸	雄	—	21.643	29.598	1.025	—	—		
	雌	6.123	17.784	40.600	1.833	0.201	0.092		
空腸	雄	—	0.710	8.537	1.362	—	—		
	雌	3.451	1.063	1.229	2.158	0.206	0.118		
回腸	雄	—	0.548	3.569	0.825	—	—		
	雌	2.649	0.980	0.569	1.001	0.094	0.071		
盲腸	雄	—	4.155	0.479	0.109	—	—		
	雌	2.199	2.099	0.988	0.296	0.046	ND		
結腸	雄	—	52.396	24.762	2.491	—	—		
	雌	6.407	23.161	17.777	2.821	0.388	0.043		
直腸	雄	—	—	—	—	—	—		
	雌	—	—	—	—	—	—		
胃腸内容物	雄	—	—	—	—	—	—		
	雌	—	—	—	—	—	—		

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

二) 血球移行率

血液のヘマトクリット値 (Ht)、血液及び血漿の放射エネルギーを測定し、以下の式により血球移行率を求めた。

$$\text{血球移行率(\%)} = \left( 1 - \frac{\text{血漿中放射エネルギー}}{\text{血液中放射エネルギー}} \times \frac{100 - \text{Ht}}{100} \right) \times 100$$

投与量	検査組織	性別	移行率					
			0.5 時間	1 時間	7 時間	24 時間	48 時間	96 時間
1 回投与 10 mg/kg (50 μ Ci/kg)	血液	雄	—	15.930	9.344	0.753	—	—
		雌	33.869	29.616	20.201	38.316	ND	ND

— : 測定せず ND : 検出されず

2) 代謝物の分布

イ) 酵素処理を行った尿から特定された代謝物及び検出量は以下のとおり。

放射能種	雄		雌	
	0~12 時間	12~24 時間	0~12 時間	12~24 時間

単位は投与量%

ロ) 糞から特定された代謝物及びその検出量は以下のとおり。

放射能種	雄		雌	
	0~12 時間	12~24 時間	0~12 時間	12~24 時間

単位は投与量%

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

ハ) 胆汁中で同定された代謝物及びその検出量を以下の表にしめした。

放射能種	雄		雌	
	0~12 時間	12~24 時間	0~12 時間	12~24 時間

単位は投与量%

ニ) 血漿中で同定された代謝物及びその量を以下の表に示した。

放射能種	雄			雌		
	Cmax (1 時間)	Cmax 1/2 (7 時間)	24 時間	Cmax (30 分)	Cmax 1/2 (7 時間)	24 時間

単位は投与量% 空欄は該当スポット無し。

上段は酵素処理無しのサンプル、下段は酵素処理を行ったサンプル

ホ) 肝臓中で同定された代謝物及びその量を以下の表に示した。





本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

【参考資料】動物体内運命試験

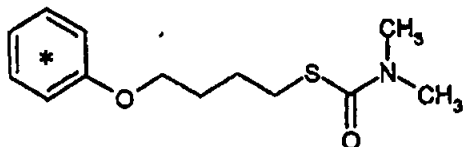
ラットを用いた代謝試験

(資料：32-1)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試標識化合物：ベンゼン環 <sup>14</sup>C 標識フェノチオカルブ



比放射能：

放射化学的純度：

〔標識位置の設定理由〕

供試動物：F344系雄ラット、8~10週齢（平均体重195g）

F344系雌ラット、10週齢、妊娠19日目（平均体重205g）

飼育条件：温度 24±1℃、湿度 55±5%、明暗サイクル12時間（午前6時~午後6時）

飼料と水は自由摂取させた。

投与方法：環 <sup>14</sup>C 標識フェノチオカルブを 0.5%CMC-Na 塩水溶液に懸濁させたものを、胃ゾンデを用いて1回強制経口投与した。投与量は全身オートラジオグラフィに供した場合に 10 mg-100 μCi/kg、それ以外は 10 mg-30 μCi/kg とした。

試料採取方法：以下の表のごとく、各検討項目ごとに投与後所定時間後に試料を採取し、それぞれの試料を後述する測定及び分析に用いた。

検討項目	供試動物数	採取試料	投与後経過時間（時間）															
			1/2	1	2	4	6	8	12	24	48	72	96	120	144	168		
吸収排泄	血液中濃度	雄3匹	血液	○	○	○	○	○	○	○	○	○						
			尿糞呼気への排泄	雄6匹	尿									○	○	○	○	○
	糞											○	○	○	○	○	○	
	呼気											○	○					
	死体																	○
	胆汁中への排泄	雄3匹	胆汁		○	○	○		○		○	○						
			尿				○		○		○	○						
糞											○	○						
分布	雄4匹	全身ARG		○	○						○						○	
	雄5匹 ×3群	血漿・肝臓		○	○	○						○	○					
		組織*		○	○	○						○	○					
胎盤通過性	雄3匹	全身ARG		○	○						○							
	雌3匹 ×2群	組織* (胎児移行性)		○		○												

\*副腎、脾臓、脂肪、脳、肝臓、腎臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胃腸内容物、肺、心臓、胃、血液、血漿、(精巣)または(子宮、卵巣、胎児、胎盤、羊水) ○：試料採取

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検討項目	供試動物数	採取試料	投与後経過時間 (時間)														
			1/2	1	2	4	6	8	12	24	48	72	96	120	144	168	
代謝	雄3匹	尿								○	○	○					
		糞									○	○	○				
	雄3匹	胆汁								○	○	○					
	雄4匹*	胆汁								○	○	○					
	雄9匹	血漿		○				○				○					
		肝臓		○				○				○					

○: 試料採取

\*非標識体を投与

#### 放射能の測定:

以下に示す方法により各試料を調製し、液体シンチレーションカウンターを用いて放射能を測定した。

##### ・血液

50~100  $\mu$ L を量り取り、Protosol・エタノール混合溶媒 (1:2) 1 mL を加え1時間、さらに30%過酸化水素水 300  $\mu$ L を加え30分、55°C条件下でインキュベートし、シンチレーター10 mL 及び0.5N塩酸を加えた。

##### ・糞

等量の蒸留水を加えて均一化させ、約50~100 mg を秤量し、サンプルオキシダイザーで燃焼させた。

##### ・尿、血漿、胆汁

50~100  $\mu$ L を採取してから蒸留水で適宜希釈し、シンチレーター10 mL を加えた。

##### ・組織

副腎はそのままを、脾臓及び脂肪は一部を、それ以外は等量の蒸留水を加えて均一化したものを、組織実質量として100 mg 秤量し、Protosol 1 mL を加え1~2時間、さらに30%過酸化水素水 100~300  $\mu$ L を加え30分間、55~60°Cでインキュベートし、シンチレーター10 mL 及び0.5N塩酸を加えた。

##### ・代謝物検討での抽出液及びカラムクロマトグラフィー溶出液等一部を量り取り、シンチレーター10 mL を添加した。

##### ・TLCスポット

代謝物に該当するスポットを削り取り、メタノール0.5 mL、シンチレーター10 mL を加えた。

#### 全身オートラジオグラフィー:

投与1, 2, 24, 168時間後に、ラットをクロロホルムにより屠殺し、ドライアイス/アセトン溶液にて凍結後、厚さ40  $\mu$ mの全身切片を作成し、X線フィルムに感光させた。

#### 代謝物の検討：

以下に示す方法により、各試料中における代謝物の特定を行った。

##### ・尿

投与後 12, 24, 48 時間後採取尿 (3 匹分) を供試した。

尿試料 6.5 mL (投与後 12 時間後採取)、11.0 mL (投与後 24 時間後採取)、16.0 mL (投与後 48 時間後採取) を水で 200 mL に定容・希釈後、XAD-2 カラムを用いてメタノールで溶出した。これを酢酸緩衝液に転溶後、ジエチルエーテルで遊離体を抽出し濃縮した (遊離体画分)。ジエチルエーテル抽出残渣 (水層) は  $\beta$  グルコシダーゼとアリルサルフェラーゼを加えて酵素処理を行い、ジエチルエーテル及び酢酸エチルで各 3 回抽出し、これら有機層を合わせて濃縮した (抱合体画分)。遊離体画分および抱合体画分は、TLC により二次元展開を行い、標準品とのクロマトグラフィーによりスポットの同定を行った。その後、スポット部分を抽出し、HPLC によりピークに相当する部分のみを取り出すことで精製した。

##### ・糞

投与後 12, 24, 48 時間後採取糞 (3 匹分) を供試した。

糞試料 (2.5 g (投与後 12 時間後採取)、11.8 g (投与後 24 時間後採取)、13.6 g (投与後 48 時間後採取) に同量の水を加えて均一化し、メタノール 15 mL で 3 回抽出を行った。これを酢酸緩衝液に転溶し、以降、尿試料と同様の操作を行った。

##### ・胆汁

投与後 12, 24, 48 時間後採取した胆汁 (3 匹分 (標識体) 及び 4 匹分 (非標識体)) を供試した。

胆汁試料各 10 mL を水で 200 mL に定容・希釈後、XAD-2 カラムを用いてメタノールで溶出した。以降、尿試料と同様の操作を行った。

##### ・血漿

投与後 1, 6, 24 時間後に採取した血漿 (3 匹分) を供試した。

血漿試料各 3 mL (1 mL/匹×3 匹) を水で 100 mL に定容・希釈後、XAD-4 カラムを用いてメタノールで溶出した。以降、尿試料と同様の操作を行った。

##### ・肝臓

投与後 1, 6, 24 時間後の肝臓 (3 匹分) を供試した。

肝臓試料 (投与 1 時間後 ; 9.6 g、6 時間後 ; 9.7 g、24 時間後 ; 15.6 g) に同量の水を加えて均一化した後、メタノール 15 mL で 2 回抽出を行った。これを水 200 mL に転溶し、XAD-4 カラムを用いてメタノールで溶出した。以降、尿試料と同様の操作を行った。

##### ・代謝物の構造推定

TLC のクロマトグラフィー及び HPLC により精製した代謝物は、GC-MS により構造を推定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験結果：

1) 吸収・排泄、体内分布

結果の概要を以下の表に示した。

イ) 吸収・排泄

投与量	検査組織	単位	性	投与後採取時間								
				30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間
1回投与 10 mg/kg (30 μ Ci/kg)	—		雄	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	8時間	12時間	24時間	48時間
	血液	濃度(μg 親化合物 換算/mL)		3.99	3.79	2.04	1.40	0.96	0.87	0.45	0.15	0.08
	—		雄	24時間	48時間	72時間	96時間	120時間	144時間	168時間		
	尿	累積排泄率 (投与量%)		75.8	82.8	83.7	84.0	84.2	84.3	84.6		
	糞			12.9	14.2	14.5	14.7	15.3	15.4	17.2		
	呼気			ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
	—		雄	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間			
	胆汁	累積排泄率 (投与量%)		3.2	7.7	16.8	26.6	39.7	49.4			
	尿			—	—	0.6	7.5	11.7	19.6			
	糞			—	—	—	—	0.03	0.16			

ND：検出せず —：測定せず

投与24時間後の時点で約89%が尿または糞として排泄されていた。呼気からは放射能が検出されなかった。

[申請者註]

報告書に吸収率(=胆汁中の放射能+尿中の放射能)が記載されていないことから、以下のごとく申請者が算出した値を示す(単位は%)。

	4時間	8時間	24時間	48時間
雄	17.4	34.1	51.4	69.0

ロ) 薬物動態パラメータ

パラメータ		
C <sub>max</sub> (μg 親化合物換算/mL)	3.99	
T <sub>max</sub> (時間)	0.5	
T <sub>1/2 elim</sub> (実測値; 時間)	2	
AUC <sub>0-48</sub> (μg · h/mL)	22.5	
	α相	β相
一次反応に回帰させた場合のK	1.294	0.102
T <sub>1/2 elim</sub> (時間)	0.54	6.79

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

血液中濃度は投与後 30 分後に最高濃度 3.99  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した後、比較的速やかに減少した。減衰傾向は投与後短時間の速やかな減衰と、それ以降の緩やかな減衰が見られ、これらは二相性を示していると考えられた（それぞれ、 $\alpha$ 相、 $\beta$ 相とした）。実測値からの半減期、 $\alpha$ 相及び $\beta$ 相での半減期は表内に示した。

[申請者註]

報告書に血中濃度/時間曲線下面積が記載されていないことから、表内に申請者が算出した値を示した。

ハ) 分布

雄ラットにおける、各組織の分析結果および全身オートラジオグラフィによる観察結果を示す。

各組織の分析結果

投与量	検査組織	単位	性別	時間				
				1時間	2時間	4時間	24時間	48時間
1回投与 10 mg/kg (30 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )	血液	濃度 ( $\mu\text{g}$ 親化合物 換算/ml または/g)	雄	2.41	1.84	1.41	0.08	0.07
	血漿			3.35	2.25	2.00	0.08	0.01
	脳			0.46	0.28	0.20	0.01	0.02
	甲状腺			1.91	0.73	0.85	0.46	0.33
	心			0.83	0.61	0.48	0.02	0.03
	肺			1.46	0.96	0.97	0.07	0.09
	肝			28.81	28.18	18.89	2.64	1.24
	脾			0.81	0.54	0.41	0.16	0.03
	腎			8.39	7.45	6.15	0.52	0.22
	副腎			1.42	1.05	0.73	0.11	0.00
	精巣			0.63	0.55	0.41	0.01	0.02
	脂肪			0.98	0.58	0.55	0.20	0.30
	胃			61.30	43.50	4.10	0.23	0.03
	十二指腸			11.42	7.61	5.86	0.75	0.10
	空腸			10.60	12.09	8.33	0.63	0.18
	回腸			20.88	38.69	22.23	1.89	0.26
	盲腸			1.51	1.05	11.79	1.81	0.37
結腸	1.22	0.92	5.15	1.31	0.12			
直腸	1.40	0.85	0.66	0.65	0.10			
胃腸 内容物	53.46	61.04	52.36	4.17	0.70			

オートラジオグラフィ

投与量	性別	投与後時間ごとにおける分布の傾向		
		1時間	2時間	24時間
1回投与 10 mg/kg (100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ )	雄	●: 胃腸内容物 ◎: 肝臓 ◎: 腎臓 ◎: 食道 ○: 肺 ○: 心臓	●: 胃腸内容物 ◎: 肝臓 ○: 腎臓	◎: 胃腸内容物 ○: 肝臓

●: 著しく強い放射能    ◎: 強い放射能    ○: 弱い放射能

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

妊娠雌ラットにおける、各組織の分析結果および全身オートラジオグラフィによる観察結果を示す。  
各組織の分析結果

投与量	検査組織	単位	性別	時間	
				1 時間	4 時間
1 回投与 10 mg/kg (30 $\mu$ Ci/kg)	血液	濃度 ( $\mu$ g 親化合物 換算/ml または/g)	雌 (妊娠)	2.69	1.83
	血漿			3.05	2.38
	脳			1.46	0.82
	甲状腺			1.73	0.89
	心			1.30	1.69
	肺			1.86	1.30
	肝			18.93	12.17
	脾			1.63	0.84
	腎			8.85	4.49
	副腎			3.17	1.49
	脂肪			2.13	1.65
	胃			59.07	13.72
	十二指腸			11.02	10.18
	空腸			20.59	14.79
	回腸			29.01	53.96
	盲腸			2.92	10.00
	結腸			3.85	3.68
	直腸			3.31	3.38
	子宮			1.77	1.28
	卵巣			2.58	1.39
胎盤	1.56	1.15			
羊水	0.36	0.30			
胎児	0.95	0.82			
胃腸 内容物	52.86	52.98			

オートラジオグラフィ

投与量	性別	投与後時間ごとにおける分布の傾向		
		1 時間	2 時間	24 時間
1 回投与 10 mg/kg (100 $\mu$ Ci/kg)	雌 (妊娠状態)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● : 胃腸内容物</li> <li>◎ : 肝臓</li> <li>◎ : 食道</li> <li>○ : 腎臓</li> <li>○ : 肺</li> </ul> <p>※胎児等からは殆ど放射活性が見出せない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● : 胃腸内容物</li> <li>◎ : 肝臓</li> <li>○ : 腎臓</li> <li>○ : 心臓</li> <li>○ : 肺</li> <li>○ : 膀胱</li> </ul> <p>※胎児等からは殆ど放射活性が見出せない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◎ : 胃腸内容物</li> <li>○ : 肝臓</li> </ul> <p>※胎児等からは殆ど放射活性が見出せない。</p>

● : 著しく強い放射能    ◎ : 強い放射能    ○ : 弱い放射能



本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) 代謝物の分布

イ) 尿から特定された代謝物及び検出量は以下のとおり。

放射能種	0~12 時間	12~24 時間	24~48 時間	0~48 時間 (累計)

単位は投与量% -は検出されず

ロ) 糞から特定された代謝物及びその検出量は以下のとおり。

放射能種	0~12 時間			12~24 時間			24~48 時間			合計
	UC*	C*	合計	UC*	C*	合計	UC*	C*	合計	

\*UC: 遊離体 \*C: 抱合体 -は検出されず 単位は投与量%

ハ) 胆汁中で同定された代謝物及びその検出量を以下の表にしめした。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

放射能種	0～12 時間	12～24 時間	24～48 時間	0～48 時間 (累計)

単位は投与量% ーは検出されず

ニ) 血漿中で同定された代謝物及びその量を以下の表に示した。投与 6 時間以降の放射濃度が低かったため、投与後 1 時間後のみ代謝物の特定を行った。

放射能種	1 時間		
	遊離体	抱合体	合計

単位は投与量% ーは検出されず

ホ) 肝臓中で同定された代謝物及びその量を以下の表に示した。投与後 24 時間以降の放射濃度が低かったため、投与後 1, 6 時間後のみ代謝物の特定を行った。

放射能種	1 時間			6 時間		
	遊離体	抱合体	合計	遊離体	抱合体	合計

単位は投与量% ーは検出されず。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

結論：雄ラットにフェノチオカルブを経口投与した場合、投与後 30 分に最高濃度に達し、その後二相性を示しながら減少した。尿糞中への排泄は速やかであり、24 時間後に 89% が排泄された。胆汁中への排泄が糞中への排泄量よりも多いことから、一部が腸肝循環されると考えられた。組織内濃度測定及びオートラジオグラムの結果から、フェノチオカルブは高濃度で肝臓と腎臓に移行し、その後速やかに消失することがわかった。また、妊娠ラットについて調べたが、胎児への移行はほとんど無いものと思われた。

代謝物の分析において、血漿中で雄の投与 1 時間後 (C<sub>max</sub> 時) に未変化体は存在せず、フェノチオカルブは肝で初回通過効果を受け易い化合物と考えられた。血漿中に認められた主たる代謝物は肝、尿中にも認められた。

ラット体内でのフ

エノチオカルブの代謝経路は次頁の如く推定した。

#### [申請者註]

本化合物の過去の審査において、本試験成績では情報不足との指摘を受け、より詳細な試験成績 (資料：32-2) を整備した経緯がある。今回の審査においては、本試験成績 (資料：32-1) を資料 32-2 の参考資料の扱いとして抄録に収載した。