

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

③ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No.T-29)

試験機関：Argus Research Laboratories(米国)

報告書作成年：1992年[GLP 対応]

検体純度：

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、1群20匹（対照群19匹）

開始時27週齢、開始時体重；3.07～4.20kg

投与期間：妊娠6～18日（13日間）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、0、30、150および300 mg/kgの用量で、妊娠6～18日まで13日間、毎日1回強制経口投与した。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。人工授精日を妊娠0日とした。

〔用量設定根拠〕

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察した。体重は妊娠0日および妊娠6～29日に毎日測定した。摂餌量は試験期間中毎日測定した。妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。各胎児の内臓観察を行った後、骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査した。又、脳は粗大横断切片を作製し、水頭症について検査した。

結果： 概要を次頁の表に示した。

親動物；検体投与に関連する所見として次の変化がみられた。

150mg/kg群1例および300mg/kg群4例で流産が認められた。

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

150 および 300mg/kg 群で失調性歩行が認められ、300mg/kg 投与群でラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色の汚れ、立直り反射の低下、無糞、受け皿上の赤色物質がみられた。

体重増加抑制が 150 および 300mg/kg 群で投与期間中にみられ、300mg/kg 群ではその後も十分な回復が認められず、対照群に対して妊娠 6～29 日に 32%の低下を示した。

摂餌量低下が 300mg/kg 群でみられ、絶対値 (g/day) および相対値 (g/kg/day) とともに対照群に対して妊娠 6～29 日に有意に低下した。

検体投与に関連しないとみなした変化は以下の通りであった。

300 mg/kg 群 1 例が妊娠 12 日に死亡した。剖検で気管内に白色粘液状物質がみられ、食道の肥厚、硬化および帯灰色が観察されたことから、死因はカプセルの誤投与によるものと判断された。

帝王切開時の着床所見には検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

生存胎児；検体投与に関連する変化は認められなかった。

30 および 300mg/kg 群で頭蓋骨および鼻骨の骨化異常を有する胎児数が有意に増加したが、発現率はいずれも背景データの範囲内にあり、腹数には増加がみられず、用量相関性もないことから、検体投与の影響とはみなさなかった。

以上より、本剤をウサギの器官形成期に投与した場合、150 および 300mg/kg で体重増加抑制および摂餌量の低下、流産、失調性歩行、ラ音等がみられた。胎児に対しては、いずれの用量でも異常は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は親に対して 30mg/kg、胎児に対して 300mg/kg と判断され、催奇形性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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 親動物の所見

投与量(mg/kg)		0	30	150	300
1群当り動物数		19	20	20	20
死亡動物数		0	0	0	1
一般状態 ^{a)}	失調性歩行	0/0	0/0	40/18**	78/20**
	ラ音	0/0	7/1	0/0	25/4**
	運動性低下	0/0	0/0	2/2	8/4
	呼吸困難	0/0	0/0	0/0	9/2
	鼻部周囲の赤色の汚れ	0/0	0/0	0/0	9/2
	乾燥糞	2/1	0/0	0/0	8/2
	立直り反射の低下	0/0	0/0	0/0	2/2
	無糞	0/0	0/0	0/0	3/1
受け皿上の赤色物質	0/0	0/0	0/0	1/1	
体重変化	変化なし	変化なし	増加抑制 (妊娠 7~8 日)	有意な増加抑制 (妊娠 6~29 日)	
摂餌量	変化なし	変化なし	変化なし	有意な低下 (妊娠 6~29 日)	
妊娠動物数(%)	18(94.7)	16(80.0)	18(90.0)	18(90.0)	
非妊娠動物数	1	4	2	2	
流産動物数	0	0	1	4**	
帝王切開動物数	18	16	17	13	
全胚吸収腹数(%)	1(5.6)	3(18.8)	2(11.8)	0	
一部吸収胚を有する腹数(%)	8(44.4)	5(31.2)	8(47.0)	4(30.8)	
生存胎児を有する腹数(%)	17(94.4)	13 (81.2)	15 (88.2)	13 (100.0)	
着床 所見	検査動物数	18	16	17	13
	黄体数(率)	9.6	8.4	8.9	9.2
	着床数(率)	6.8	5.9	6.4	6.3
	吸収胚数	0.5	0.5	1.0	0.5
	早期吸収胚数	0.4	0.5	0.8	0.3
	後期吸収胚数	0.1	0.0	0.2	0.2
	着床後損失率(%)	6.4	4.8	10.1	7.6
	死亡胎児数	0	0	0	0
	生存胎児数	6.3	5.4	5.4	5.8

統計処理法: Dunnett または Kruskal-Wallis の検定 (* $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$)

a) 表中の数字は妊娠 6~29 日の延べ発現動物数/発現個体数を示す。

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

表 2. 胎児の所見

投与量(mg/kg/日)	0	30	150	300	
検査胎児数/腹数	113/17	87/13	91/15	76/13	
胎児体重 g					
雄	45.65	47.63	44.52	42.86	
雌	43.59	43.38	43.56	41.45	
性比(%) ^⑥	49.4	64.4	54.7	54.6	
異常胎児を有する腹数(%)	16(94.1)	11(84.6)	12(80.0)	13(100.0)	
異常胎児数(%)	43(38.0)	39(44.8)	34(37.4)	38(50.0)	
1腹当たりの異常胎児数	40.64	45.32	42.25	50.47	
外表検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	臍ヘルニア	1/1			
	髄膜瘤			1/1	
	短尾/後肢内反足/肢端屈曲			1/1	
内臓検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	腎の位置異常		1/1	1/1	
	肝突出	1/1			
	変異 (胎児数/腹数)				
	肺中葉無形成/胆嚢無形成	1/1			
	肺中葉無形成	9/4	4/2	8/5	
	胆嚢無形成			2/2	
				1/1	
骨格検査	奇形 (胎児数/腹数)				
	第 16 尾椎の配列異常	1/1			
	尾椎数が 14			1/1	
	胸椎 半椎/椎体片側骨化/椎体非対称		1/1 a)		
	胸椎 半椎/椎弓小型		1/1 b)		
	胸椎 椎体片側骨化/椎弓小型		1/1		
	腰椎 椎弓癒合			1/1	
	肋骨 癒合/分離		1/1 a)		
	肋骨 二分/短小		1/1 b)		
	変異 (胎児数/腹数)				
	頭蓋骨 骨化異常 (%)	23/13	33↑↑/10	20/10	28↑↑/13
	鼻骨 骨化異常 (%)	17/11	20↑/10	9/7	19↑↑/11
	前頭骨 骨化異常	8/6	17/8	13/8	10/7
	舌骨 角張った翼	10/7	4/4	6/5	8/6
肋骨 骨化過剰	1/1				
胸骨分節 癒合/非対称	5/3		3/2	5/4	
肩甲骨 翼形態異常	1/1				
恥骨 未骨化				1/1	

統計処理法：Dunnnett または Kruskal-Wallis の検定 ↑；p≤0.05、↑↑；p≤0.01

空欄は所見がないことを示す。

a)、b)：同一胎児

⑥雄の割合

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

(9)変異原性

1)復帰変異試験

①細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料No.T-30)

試験機関 : 残留農薬研究所

報告書作成年 : 1978年

検体の純度 :

方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌*Salmonella typhimurium* (TA98およびTA100株)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) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検索した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、5000 μ g/プレート を最高用量として以下1000、500、100、50、10、5および1 μ g/プレートを設定した。

結果 : 結果を表1に示した。
検体はS-9 mix存在下では最高用量である5000 μ g/プレート、S-9 mix非存在下では1000 μ g/プレートで復帰変異コロニー数を増加させなかった。S-9 mix非存在下の5000 μ g/プレートでは、菌の発育阻止が認められた。
一方、陽性対照として用いた2AA (2-アミノアントラセン (S-9 mix存在下)) およびAF-2(2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (S-9 mix非存在下)) では、TA100およびTA98の両菌株で明らか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、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

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

表1. 試験結果

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 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	
			TA100		TA98	
溶媒対照 (DMSO)			126	103	22	18
検体	1	-	97	107	16	27
	5		126	109	12	25
	10		134	120	24	15
	50		122	108	16	12
	100		92	98	14	16
	500		108	117	14	22
	1000		106	114	20	23
	5000		*	*	*	*
溶媒対照 (DMSO)	-		125	119	15	21
検体	1	+	112	122	23	19
	5		114	133	17	14
	10		110	115	26	26
	50		106	116	27	20
	100		138	118	22	28
	500		145	101	38	18
	1000		123	114	16	10
	5000		108	118	13	15
陽性対照 2-AA	10	- +	185 >3000	165 >3000	45 >3000	30 >3000
陽性対照 AF-2	0.05	-	844		282	
	0.1	-	868		295	

*: 菌の生育阻害

2-AA: 2-アミノアントラセン

AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

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

②細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.T-31)

試験機関：Corning Hazleton (英国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：

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 および TA102) を用い、ラットの肝ポストミトコンドリア分画 (S-9) による代謝活性化系(S-9mix)の存在下および非存在下で、変異原性を検定した。

検体は滅菌無水ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解した。

用量設定試験、本試験および確認試験(S-mix9 非存在下)に対してプレート法を用い、確認試験における S-9mix 存在下での処理にはプレインキュベーション法を用いた。試験は3連制で行った。

<用量設定根拠>

再現性のある、統計学的に有意な復帰変異コロニー数の増加が認められた場合に、陽性と判断した。

試験結果：結果を表1および表2に示した。

検体は S-9mix の有無にかかわらず、試験した用量範囲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が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

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

表 1-1. 本試験 (1 回目 : プレート法) : S-9mix 非存在下

薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照	—	94	15	279	22	13	
		130	13	291	16	6	
		84 (100.0)	16 (14.8)	257 (258.4)	24 (21.8)	10 (7.6)	
		94	12	199	22	3	
		98	18	266	25	6	
検体	8	89	14	199	14	8	
		87 (94.7)	11 (15.7)	292 (260.3)	12 (12.0)	9 (8.3)	
		108	22	290	10	8	
	40	84	12	280	14	8	
		77 (80.3)	11 (12.0)	283 (290.7)	22 (17.3)	9 (8.3)	
		80	13	309	16	8	
	200	88	15	297	18	11	
		90 (85.3)	9 (10.0)	226 (252.7)	10 (15.3)	9 (8.7)	
		78	6	235	18	6	
	1000	85	12	232	19	7	
		90 (88.7)	22 (14.0)	198 (198.7)	16 (19.3)	13 (8.7)	
		91	8	166	23	6	
	5000	62	23	150	15	8	
		91 (71.3)	19 (18.7)	162 (143.0)	14 (12.0)	10 (8.3)	
		61	14	117	7	7	
	陽性対照 S-9mix (—)	化合物名	NaN_3	NaN_3	GLU	2NF	AAC
		濃度 (μg /プレート)	2	2	25	50	50
		コロニー数 /プレート	671 721 (698.0) 702	299 267 (293.0) 313	746 748 (754.3) 769	1053 1143 (1098.0) 1098	811 579 (777.0) 941

() 内の数値は平均値

NaN_3 : アジ化ナトリウム

GLU : グルタルアルデヒド

2NF : 2-ニトロフルオレン

AAC : 9-アミノアクリジン

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

表 1-2. 本試験 (1回目:プレート法): S-9mix 存在下

薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
		塩基置換型			フレームシフト型		
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537	
溶媒対照	—	111	13	311	22	12	
		118	14	303	21	8	
		130 (116.0)	16 (15.8)	310 (302.4)	14 (19.2)	9 (9.6)	
		112	16	305	23	9	
		109	20	283	16	10	
検体	8	122	21	296	23	10	
		137 (123.7)	24 (20.7)	290 (270.7)	21 (21.7)	9 (11.0)	
		112	17	226	21	14	
	40	127	17	287	13	6	
		109 (111.7)	12 (16.3)	294 (286.3)	21 (17.0)	9 (7.3)	
		99	20	278	17	7	
	200	110	21	277	15	12	
		120 (127.7)	17 (17.0)	257 (272.7)	12 (15.3)	9 (8.7)	
		153	13	284	19	5	
	1000	122	23	275	22	8	
		100 (114.3)	26 (20.0)	270 (278.3)	19 (19.0)	11 (8.7)	
		121	11	290	16	7	
	5000	93	28	199	24	6	
		111 (102.0)	16 (19.7)	220 (201.3)	15 (16.7)	7 (6.3)	
		102	15	185	11	6	
	陽性対照 S-9mix (1)	化合物名	AAN	AAN	—	AAN	—
		濃度 (μg /プレート)	5	5	—	5	—
		コロニー数 /プレート	1490 1389 (1394.0) 1303	125 121 (116.7) 104	—	1200 1178 (1206.0) 1240	—

() 内の数値は平均値 () は実施せず

AAN : 2-アミノアントラセン

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

表 2-1. 確認試験 (2回目:プレート法): S-9mix 非存在下

薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)						
		塩基置換型			フレームシフト型			
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537		
溶媒対照	—	105	10	319	16	3		
		109	10	308	18	5		
		111 (105.4)	12 (12.2)	279 (267.6)	20 (17.0)	7 (4.2)		
		114	17	209	16	2		
		88	12	223	15	4		
検体	46.875	—	—	253 271 (261.0) 259	—	—		
		93.75	—	—	253 295 (279.7) 291	—	—	
			187.5	91 94 (83.7) 66	14 10 (12.7) 14	272 252 (255.0) 241	15 12 (11.7) 8	6 6 (7.3) 10
	375	108 87 (88.3) 70		13 13 (12.0) 10	186 260 (229.3) 242	14 13 (12.0) 9	5 5 (5.7) 7	
		750		77 72 (78.7) 87	18 10 (14.0) 14	195 223 (212.3) 219	13 8 (11.0) 12	7 6 (6.3) 6
			1500	93 78 (86.0) 87	20 12 (14.3) 11	—	14 12 (15.7) 21	6 8 (6.3) 5
	3000			70 77 (72.0) 69	10 7 (11.7) 18	—	12 14 (12.3) 11	6 9 (7.3) 7
		陽性対照 S-9mix (—)		化合物名	NaN ₃	NaN ₃	GLU	2NF
			濃度 (μg /プレート)	2	2	25	50	50
	コロニー数 プレート		658 592 (621.0) 613	351 347 (353.3) 362	610 725 (679.7) 704	1578 1494 (1574.0) 1650	646 578 (722.7) 944	

() 内の数値は平均値

は実施せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム

GLU : グルタルアルデヒド

2NF : 2-ニトロフルオレン

AAC : 9-アミノアクリジン

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

表 2-2. 確認試験 (2 回目: プレインキュベーション法): S-9 mix 存在下

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)				
		塩基置換型			フレームシフト型	
		TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照	—	115	21	309	38	9
		122	22	360	22	13
		107 (115.0)	18 (18.4)	339 (340.8)	18 (23.6)	12 (10.0)
		139	16	312	11	8
		92	15	384	29	8
検体	46.875	—	—	316	—	—
		—	—	350 (323.7)	—	—
		—	—	305	—	—
	93.45	—	—	358	—	—
		—	—	343 (358.3)	—	—
		—	—	374	—	—
	187.5	114	17	327	24	10
		102 (110.0)	18 (21.3)	378 (347.3)	19 (19.7)	10 (9.3)
		114	29	337	16	8
	375	115	18	338	18	10
		106 (103.0)	16 (18.7)	262 (312.0)	17 (18.0)	8 (9.0)
		88	22	336	19	9
	750	95	17	360	15	8
		93 (94.7)	11 (13.7)	370 (341.3)	20 (19.3)	12 (8.7)
96		13	294	23	6	
1500	104	20	—	18	6	
	116 (107.0)	20 (18.0)	—	12 (13.0)	11 (9.3)	
	101	14	—	9	11	
3000	99	21	—	16	4	
	87 (94.3)	16 (20.0)	—	17 (17.7)	14 (7.7)	
	97	23	—	20	5	
陽性対照 S-9 mix (+)	化合物名	AAN	—	AAN	AAN	—
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	5	—	5	5	—
	コロニー数 /プレート	477 362 (508.0) 685	—	431 510 (480.3) 500	444 586 (567.0) 671	—

() 内の数値は平均値

—は実施せず

AAN : 2-アミノアントラセン

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

2)マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

(資料 No.T-32)

試験機関： Syngenta Central Toxicology
Laboratory (英国)

報告書作成年： 2001年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法： マウスリンホーマ細胞 L5178Y TK⁺を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9 mix) の存在下および非存在下における 5-トリフルオロチミジン耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

検体の処理時間は 4 時間 (37°C)、発現時間は 48 時間とした。

また、陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下ではベンゾピレン (BP) 処理群を、溶媒対照として DMSO 処理群を設けた。

「用量設定根拠」；

試験結果： 結果を表 1 および表 2 に示した。

2 回の試験とも S-9 mix の有無にかかわらず、再現性のある突然変異頻度の増加は認められなかった。

S-9mix 存在下および非存在下において突然変異コロニーの発現頻度が増加し統計学的有意差がみられたが、これらの増加は溶媒対照群の値の 2 倍以下であり、2 回の試験で同じ濃度で再現されなかったことから、生物学的に意味のある変化ではないと考えられた。

一方、陽性対照では突然変異頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下において突然変異誘発性は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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 第 1 回目の試験

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	相対生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
-	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	2.4
	検 体	250	91	2.9
		500	95	2.6
		1000	75	3.2
		1500	65	2.7
		2000	49	3.8*
		2210	34	3.4
	陽性対照 (EMS)	500	65	9.7**
+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	3.0
	検 体	250	86	2.6
		500	78	2.7
		1000	72	3.3
		1500	62	4.3*
		2000	41	3.7
		2210	35	5.0**
	陽性対照 (BP)	1	19	10.7**

EMS : エチルメタンサルホネート

BP : ベンゾピレン

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

表 2. 第 2 回目の試験

S-9 mix	薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	相対生存率 (%)	突然変異発現頻度 ($\times 10^{-4}$)
	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	102	1.4
	検 体	250	109	1.5
		500	113	1.0
		1000	84	1.0
		1500	76	1.2
		2000	81	1.1
		2210	77	1.3
	陽性対照 (EMS)	500	81	7.7**
+	溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	100	1.2
	検 体	250	82	1.5
		500	83	1.5
		1000	81	1.6
		1500	84	1.3
		2000	81	1.8*
		2210	70	1.4
	陽性対照 (BP)	1	76	5.7**

EMS : エチルメタンサルホネート

BP : ベンゾピレン

** $p < 0.01$ * $p < 0.05$

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

3)DNA損傷誘発性

細菌を用いたDNA修復試験

(資料No.T-33)

試験機関 : 残留農業研究所

報告書作成年 : 1978年

検体の純度 :

方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (II-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA損傷誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、2000 μ g/ディスクを最高用量とし、以下1000、500、200、100および20 μ g/ディスクを設定した。陰性対照としてカナマイシン、陽性対照としてマイトマイシンCを用いた。

結果 : 結果を下表に示した。

薬物	濃度 (μ g/ディスク)	阻止域(mm)		差(mm)
		M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	-	0	0	0
検体	20	0	0	0
	100	0	0	0
	200	0	0	0
	500	0	0	0
	1000	0	0	0
	2000	1	< 1	< 1
陰性対照 ^{a)}	10	6	4	2
陽性対照 ^{b)}	0.1	7	0	7

a)カナマイシン

b)マイトマイシンC

検体投与群では最高投与量の2000 μ g/ディスクで両菌株にわずかな生育阻止を認めたが、その差は陰性対照のカナマイシンの両菌株間の生育阻止差より小さかった。また、20~1000 μ g/ディスクの用量では両菌株に生育阻止を認めなかった。

陽性対照のマイトマイシンCでは、両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下でDNA損傷誘発性がないものと判断される。

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

4)チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験

(資料No.T-34)

試験機関： Microbiological Associates (米国)

報告書作成年：1986年 [GLP対応]

検体の純度：

方 法： チャイニーズハムスターの継代培養した卵巣細胞 (CCL61) 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) の存在下および非存在下で染色体異常誘発性を検定した。

[用量設定根拠]

[方法]

検体をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、陰性対照群 (基礎培地)、溶媒対照群 (DMSO)、陽性対照群 (トリエチルメラミン[TEM]およびシクロホスファミド[CP]) および検体処理群のそれぞれについてフラスコを2本作製した。

検体処理時間は、S-9 mix非存在下では分裂周期遅延が発現すると考えられたことから8時間とし、その2時間後に固定した。S-9 mix存在下では検体処理時間は2時間とし、その6時間後に固定した。

中期分裂像の観察は、S-9 mix存在下および非存在下で各群につき細胞100個を対象として実施した。

[結果の判定方法]

細胞1個当りの染色体異常数に、統計学的に有意な増加がみられた場合に、陽性と判定した。

結 果： 結果を表1に示した。

検体処理群では、S-9 mixの存在下および非存在下のいずれにおいても、細胞1個当りの染色体異常数の有意な増加はみられなかった。

一方、陽性対照として用いたトリエチレンメラミンおよびシクロホスファミドでは、細胞1個当りの染色体異常数が有意に増加した。

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

以上の結果から、本試験条件下において、本剤は染色体異常誘発性を有さないものと判断された。

表1. 試験結果 (S-9 mix存在下)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	総観察 細胞数	異常の型および数								異常を持つ 細胞率(%)	細胞1個当り の異常数
			G	TB	SB	D	R	EX	PU	SDC		
無処理	—	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
溶媒対照 (DMSO)	—	100	4	0	0	3	0	0	0	0	3	0.03
検体	300	100	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0.01
	590	100	3	1	0	0	0	0	0	0	1	0.01
	1170	100	2	2	0	1	0	0	0	0	3	0.03
	2330	100	1	1	0	1	0	0	0	0	2	0.02
陽性対照 (CP)	100	100	2	10	2	1	2	14	1	3	22	0.69**

統計処理法：Studentのt検定 (** $p \leq 0.01$)

G：染色体および染色分体ギャップ

SB：染色体切断および染色体断片化

R：環状染色体

PU：細粉化

CP：シクロホスファミド

TB：染色分体切断および断片化

D：二動原体染色体

EX：染色体交換および染色分体交換

SDC：10以上の染色体異常を持つ細胞

表2. 試験結果 (S-9 mix非存在下)

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	総観察 細胞数	異常の型および数								異常を持つ 細胞率(%)	細胞1個当り の異常数
			G	TB	SB	D	R	EX	PU	SDC		
無処理	—	100	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00
溶媒対照 (DMSO)	—	100	0	2	0	1	0	0	0	0	2	0.03
検体	300	100	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0.01
	590	100	7	0	0	1	0	0	0	0	1	0.01
	1170	100	4	1	0	1	0	0	0	0	2	0.02
	2330	100	3	2	0	1	0	0	0	0	2	0.03
陽性対照 (TEM)	1	100	3	21	0	1	0	3	1	1	20	0.45**

統計処理法：Studentのt検定 (** $p \leq 0.01$)

G：染色体および染色分体ギャップ

SB：染色体切断および染色体断片化

R：環状染色体

PU：細粉化

TEM：トリエチルメラミン

TB：染色分体切断および断片化

D：二動原体染色体

EX：染色体交換および染色分体交換

SDC：10以上の染色体異常を持つ細胞

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

5)マウスの骨髓細胞を用いた *in vivo* 小核試験

(資料 No.T-35)

試験機関：Coming Hazleton (英国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：CD-1(CRL)系マウス、1群雌雄各5匹、体重範囲（雄26～30g、雌21～26g）

試験方法：検体をコーン油に溶解し、1300mg/kg/dayの用量で雌雄各5匹に2日間強制経口投与した。さらに、別の群に陰性対照として溶媒のみを2日間（1日1回）経口投与し、陽性対照としてシクロホスファミド（80mg/mL、生理食塩水に溶解）を単回経口投与した。投与液量は20mL/kgとした。

検体投与群および陰性対照群は、投与終了後24および48時間後に、陽性対照は投与24時間後に屠殺し、大腿骨骨髓細胞を採取し塗抹標本を作製した。

各動物、まず、少なくとも1000個の細胞（多染性赤血球と正染性赤血球の合計）を検査し、多染性赤血球と正染性赤血球の比を求めた。次に多染性赤血球が2000個になるまで計数し、小核の発現頻度を検査した。

投与量設定の根拠（用量設定試験）：

結果：結果の概要を表に示す。

1300 mg/kg 投与で不規則呼吸、立毛、虚脱、閉眼、接触に対する後肢の硬直反応が観察され、体重減少が認められた。2回目の投与前に1例（雌）を切迫屠殺し、2回目の投与1日後に4例（雄3例、雌1例）および投与2日後に1例（雌）が死亡した。

検体投与群では、いずれの採取時間でも、P/N比は溶媒対照群と同程度であり、小核を有する多染性赤血球数に有意な増加は認められなかった。

溶媒対照群では、P/N比は正常であり、小核を有する多染性赤血球数は背景データの範囲

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

内にあった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数に有意な増加が認められた。

表 1. 結果

投与後の時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	p/n 比	小核を有する多染性赤血球の出現率 (%)	小核を有する多染性赤血球出現率の群平均
24	溶媒対照 ^{a)}	—	雄	0.85	0.40	0.75
			雌	0.87	1.10	
	検体	1300	雄	0.79	0.70	0.70
			雌	0.54	0.70	
陽性対照 ^{b)}	80	雄	1.00	30.16	29.36**	
		雌	0.51	28.55		
48	溶媒対照 ^{a)}	—	雄	1.19	0.50	0.45
			雌	0.71	0.40	
	検体	1300	雄	1.28	0.90	0.80
			雌	0.68	0.70	

a) : コーン油

p : 多染性赤血球

b) : シクロホスファミド

n : 正染性赤血球

** : χ^2 検定、有意水準 $p < 0.01$

表 2. 背景データ (採取時間 24 および 48 時間の合算値)

性別	p/n 比		小核を有する多染性赤血球の出現率 (%)
	平均	範囲	
雄	平均	1.09	0.60
	範囲	0.78 - 1.62	0.20 - 1.39
雌	平均	1.13	0.54
	範囲	0.69 - 1.61	0.10 - 1.30

1995年5月に連続して実施した25試験

以上の結果から、本剤は本試験条件下で突然変異誘発性を有さないものと判断される。

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

6) 公表文献

細菌を用いた *in vitro* 変異原性試験およびヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験

(資料 No.T-40、参考)

試験機関：EPA, Health Effects Research Laboratory
(米国)

報告書作成年：1976 年

本試験は EPA Substitute Chemical Program の一環として農薬 18 種の変異原性を検討する目的で実施された。Dicamb (MDBA) の検討結果のみを以下に要約した。

1) 細菌を用いた復帰変異原性試験

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA*) を用い、ラット肝から調製した S-9 mix の存在下および非存在下で突然変異の有無を調べた。

2) 酵母を用いた遺伝子突然変異試験

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の二倍体 D3 株を用いて、ラット肝から調製した S-9 mix の存在下および非存在下で遺伝子突然変異の有無を調べた。

3) DNA 修復試験

枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換え修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) および大腸菌 *Escherichia coli* (W3110, p3478) を用いて DNA 損傷誘発性の有無を調べた。

4) ヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験

ヒト二倍体線維芽細胞 (WI-38 細胞) を用い、DNA 損傷の誘発性を液体シンチレーションカウント法で調べた。

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

<結 果>

復帰変異	サルモネラ菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	
	実験 1 : 1、10、50、100、500、1000µg/plate 実験 2 : 10、50、100、500、1000、5000µg/plate 実験 3 : TA100 のみ 1、10、50、100、500、1000、2000、 3000、4000、5000µg/plate	S-9 mix (+) : 陰 性 S-9 mix (-) : 陰 性 復帰変異コロニー数の増加なし TA100 は S-9 mix 非存在下の 3000~5000µg /plate で生育阻止を認めた
復帰変異	大腸菌 <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	
	実験 1 : 1、10、50、100、500、1000µg/plate 実験 2 : 10、50、100、500、1000、5000µg/plate	S-9 mix (+) : 陰 性 S-9 mix (-) : 陰 性 復帰変異コロニー数の増加なし
突然変異	酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D3 株	
	実験 1 : 0.1、0.5、1.0、5.0% 実験 2 : 0.10、0.25、0.50、1.0%	S-9 mix (+) : 陰 性 S-9 mix (-) : 陰 性 組換体コロニー数の増加なし
DNA 修復	枯草菌 <i>Bacillus subtilis</i> (H-17 と M-45)	
	0.01、0.10、1.0、5.0mg/disc	陽 性 5.0mg/disc の用量で阻止帯差が生じた 0.01~1.0mg/disc の用量では阻止帯差なし
DNA 修復	大腸菌 <i>Escherichia coli</i> (W3110 と p3478)	
	0.01、0.10、1.0、5.0mg/disc	陽 性 5.0mg/disc の用量で阻止帯差が生じた 0.01~1.0mg/disc の用量では阻止帯差なし
DAN 損傷	不定期 DNA 合成 (ヒト線維芽細胞)	
	1 回目 : 0.1、1.0、10、100、1000µg/mL 確認 : 125、250、500、1000、2000µg/plate	陰 性 ³ H-TdR の取り込みの増加なし

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

(10)生体機能影響

(資料No.T-36)

試験機関 : Huntingdon Research Centre
(英国)

報告書作成年 : 1989年 [GLP対応]

検体の純度 :

①マウスの一般症状

試験動物 : Swiss由来 (CD-1) マウス、体重20~23g (約6週齢)、1群雄4匹

方法 : 検体を0.5%CMCに懸濁し、50、150、500および1500mg/kgの用量を10mL/kgの液量で1回経口投与した。溶媒対照群には0.5%CMCのみを投与した。Irwinの多元観察法に準じた観察を投与後30、90、150および300分に行い、生死を投与後7日間観察した。

結果 : 検体投与に関連する症状として、投与後30分に500および1500mg/kg投与群で軽度の中枢神経系抑制を示唆する一連の症状 (自発運動の低下、無関心、警戒性の低下、音に対する反応の低下、異常歩行、接触反応の低下、カタレプシー、体緊張の亢進、握力低下、麻痺) が観察された。変化は徐々に軽減し消失し、300分後には異常歩行、握力低下、体緊張の亢進、音に対する反応の低下がみられた。50および150mg/kg投与群では投与後30分に体緊張の低下がみられたが、投与後150分には全ての変化が消失した。

以上より、本剤の経口投与によりマウスの中枢神経系に抑制作用がみられた。

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

②ラットの血液凝固に及ぼす影響

試験動物： Sprague-Dawley系ラット、体重195～220 g、1群雄8匹

方法： 検体を0.5%CMCに懸濁し、20、100および500mg/kgの用量を10mL/kgの液量で1回経口投与した。溶媒対照群には0.5%CMCのみを同様に投与した。

投与後2時間に尾部より採血し、Dale and Laidlawsの方法で全血凝固時間を測定した。

結果： 結果を下表に示した。

投与量 (mg/kg)	全血凝固時間 (単位：秒、平均±SD)	対照群に対する変動率 (%)
0	102.0 ±17.87	—
20	88.3* ¹ ± 8.00	-13.4
100	82.4* ² ± 5.34	-19.2
500	78.4* ³ ± 7.91	-23.1

統計処理法：分散分析 (*¹ : p<0.05、*² : p<0.01、*³ : p<0.001)

検体投与に関連する変化として、全検体投与群で、用量依存性の全血凝固時間短縮がみられた。

以上より、本剤の経口投与により、ラットの血液凝固時間に短縮がみられた。

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

③麻酔ラットの循環器系および呼吸系に及ぼす影響

試験動物： Wistar系ラット、体重265 g および275 g、約8週齢、雄2匹

方 法： 検体を0.9%生理食塩水およびポリエチレングリコールに懸濁し、5mL/kgの液量で静脈内投与した。投与は、麻酔下のラットの血圧（動脈圧）、心拍数および呼吸が安定した後、溶媒（0.9%食塩水：PEG400）、並びに検体4、20、100および500mg/kg用量の順で20分間隔で行い、注入速度は2mL/minとした。

血圧、心拍数および呼吸を投与後20分間測定し、詳細な心電図を投与前および投与2、5、10、15分後に記録した。

結 果：

血圧； 溶媒および検体4、20、100mg/kgの各投与後、血圧の上昇が認められたが、次の投与前にはほぼ正常範囲まで回復した。500mg/kg投与後に循環虚脱が発現し、15分以内に死亡した。

心拍数； 500mg/kg投与後に心拍数低下がみられた。

呼吸； 1例で、溶媒および検体4、20、100mg/kg投与後に呼吸の深さのわずかな増大がみられ、500mg/kg投与後には急激な低下がみられた。

心電図； 検体投与に関連する変化はなかった。

以上より、本剤をラットに静脈内投与した場合、低用量では血圧上昇および呼吸の深さの増加が、高用量では血圧および心拍数低下がみられた。

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

④マウスの筋弛緩作用に及ぼす影響

試験動物： Swiss由来（CD-1）マウス、体重20～23g、約4～6週齢、1群雄5匹

方 法： 検体を0.5% CMCに懸濁し、20、100、500mg/kg用量を10mL/kgの液量で1回経口投与した。
溶媒対照群には0.5% CMCのみを同様に投与した。
投与後0.5、1.0、2.0および4.0時間後に、マウスを角度45度のキャンパス製の斜面上に頭を
斜面の下に向けて置き、筋弛緩作用を評価した。

結 果： 500mg/kg投与群で投与30分後に全例、1時間後に3匹、2および4時間後に2匹の動物に筋弛
緩作用が認められた。
100mg/kg以下の投与群では、筋弛緩作用は認められなかった。

以上より、本剤の経口投与によりマウスに筋弛緩作用がみられた。

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

「生体機能試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数/ 群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 Irwinの多元観察法 (マウス)	経口 (0.5%CMC)	0、50、150、 500、1500	雄4	なし	50	中枢神経系抑制作用： 自発運動の低下、無関心、警戒性の低下、音に対する反応の低下、異常歩行、接触反応の低下、カタレプシー、体緊張の亢進、握力低下、麻痺
血液 全血凝固時間測定 (ラット)	経口 (0.5%CMC)	0、20、100、 500	雄8	なし	20	血液凝固時間短縮
呼吸・循環器系 血圧、心拍数、呼吸、心電図 (ラット)	静脈内 (0.9%生理食塩水/ポリエチレングリコール)	0、4、20、 100、500	雄2	なし	4	低用量で血圧上昇および呼吸の深さの増大、死亡 高用量で血圧および心拍数低下
骨格筋 傾斜歩法 (マウス)	経口 (0.5%CMC)	0、20、100、 500	雄5	100	500	筋弛緩作用あり

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

2.製剤

2-1. 50% MDBA 液剤の製剤毒性試験

1) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-01)

試験機関：Safepharma laboratories Limited (英国)

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

検 体：50% MDBA 液剤

[組成]	MDBA 原体	50.0%
	水等	50.0%

試験動物：CFLP マウス、6~8 週齢、体重：雄 26~27g 雌 25~27g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：約 3~4 時間絶食させた動物に、未希釈の検体を 4.23mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目：一般状態および生死を 14 日間観察した。

体重は投与日 (0 日)、投与後 7 及び 14 日に測定し、試験終了時の全動物について剖検を行い、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口
性 別	雌雄
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現：投与後 1 時間 症状消失：投与後 2 日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

死亡例はなく、症状として全動物に円背位、立毛、嗜眠、呼吸数減少、眼瞼下垂、運動失調が投与後 1 時間および 4 時間に認められたが、投与後 2 日までに全例で回復した。体重変化および肉眼的病理検査結果に、投与の影響は認められなかった。

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

2) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-02-a)

試験機関：International Research and Development Corporation. (米国)

報告書作成年：1975年

検体：48.2% MDBA 液剤

[組成] MDBA 原体 50.0%
水等 50.0%

試験動物：Sprague-Dawley (Spartan) ラット、6~8 週齢、体重：200~248g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：一晚絶食させた動物に、コーン油に懸濁した検体を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目：一般状態および生死を 14 日間観察した。
体重は試験開始時および投与後 14 日に測定した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌雄
投与量 (mg/kg)	1281、2034、3229、5126、8137
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：2155 (1493~3109) 雌：3083 (2301~4130) 雌雄：2629 (2060~3356)
死亡開始時間及び終了時間	開始時間：投与後 4 時間以内 終了時間：投与後 2 日
症状発現時間及び消失時間	症状観察の記載なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	1281

2034mg/kg 投与で雄 3/5 例、雌 1/5 例、3229mg/kg 投与で雄 4/5 例、雌 2/5 例、5126mg/kg 投与で雄 4/5 例、雌 5/5 例、8137mg/kg 投与で雌雄とも 5/5 例の死亡が認められた。
体重変化に、投与の影響は認められなかった。

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

3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-03)

試験機関：Safeparm laboratories Limited (英国)

報告書作成年：1988年 [GLP 対応]

検 体：50% MDBA 液剤

[組成]	MDBA 原体	50.0%
	水等	50.0%

試験動物：SD-CFY ラット、10～14 週齢、体重：雄 226～237g 雌 202～207g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：試験開始 24 時間前に背部および腹部の暴露部位の皮膚（約 6×12cm）を剃毛した。未希釈の検体（投与液量 1.7mL/kg）を体表総面積の約 10%の皮膚の剃毛した部分に適用した。適用部分にガーゼ（約 7×4cm）を置き、伸縮性のある粘着包帯をラットの胴に二重に巻いて、24 時間半閉塞貼付した。ガーゼ除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：一般状態および生死を 14 日間観察した。

体重は投与日（0 日）、投与後 7 及び 14 日に測定した。

試験終了時の全動物について剖検を行い、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	症状発現なし	
中毒症状の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

死亡例はなく、一般状態、体重変化および肉眼的病理検査結果に投与の影響は認められなかった。また適用部位に皮膚刺激性反応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シンジェンタジャパン株式会社にある。

4) ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-02-b)

試験機関：International Research and Development Corporation. (米国)

報告書作成年：1975年

検体：48.2% MDBA 液剤

[組成] MDBA 原体 50.0%
水等 50.0%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各2匹、体重：2732～3000g

試験期間：14日間観察

試験方法：4匹のウサギの背部を電気バリカンで剃毛し、雌雄各1匹はそのまま、他の雌雄各1匹は外科用小刀で剃毛部に擦過傷を作り、被験物質を2000mg/kgの用量で塗布した。塗布後、ガーゼ帯で包帯し、さらにサランラップで覆った。24時間後に包帯を除去し、塗布部を微温湯で洗浄した。

試験項目：一般状態および生死を14日間観察した。

体重は試験開始時および投与後14日に測定した。

試験結果：

投与方法	経口
性別	雌雄
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	>2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状観察の記載なし

死亡例はなく、体重変化にも投与の影響は認められなかった。

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

5) ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No.FT-02-c)

試験機関：International Research and Development Corporation. (米国)

報告書作成年：1975年

検体：48.2% MDBA 液剤
[組成] MDBA 原体 50.0%
水等 50.0%

試験動物：Sprague-Dawley (Spartan) ラット、6~8 週齢、体重：200~248g、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

試験方法：ラットをガラスチェンバーに收容し、被験物質のミストを含有する試験気体に 4 時間全身暴露させた。気中濃度は Dow syringe Feeder を用いて、空気の流量は流量計を用いて調節した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	200
チャンバー容積 (L)	59.1
暴露条件	ミスト 4 時間全身暴露
実測濃度 (mg/L)	記載なし
呼吸可能な粒子(<7 μ m)の割合 (%)	
チャンバー内通気量 (L/分)	
空気力学的質量中位径の平均値 (μ m)	

試験項目：一般状態および生死を暴露中および暴露直後、並びに暴露後 14 日間毎日観察し、体重測定を暴露直前および暴露後 1、7 および 14 日に実施した。
全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

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

結 果：

投 与 方 法	吸 入
性 別	雄雌
暴露濃度 (mg/L)	200
LC ₅₀ 値 (mg/L)	>200
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時期および消失時期	発現：4時間暴露中 消失：試験終了まで
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/L)	200

4時間の暴露中及び14日間の観察期間を通じて死亡例はなかった。

暴露中の症状として、自発運動の低下、斜視、紅斑、眼及び鼻からのポルフィリン排泄物、軽度の呼吸困難が認められた。

暴露24時間後では、眼及び鼻からのポルフィリン排泄物、48時間後では若干例にポルフィリン排泄物、72時間後では1例のみにポルフィリン排泄物が観察された。

暴露後4～5日には全例の回復が認められた。

暴露後6～7日には、数例に眼病変、1例に呼吸困難がみられた。暴露8～14日には1例に軽度の呼吸困難、若干例に斜視を伴う眼障害、その他1例に軟便がみられた。

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

6) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. FT-02-d)

試験機関：International Research and Development Corporation. (米国)

報告書作成年：1975年

検体：48.2% MDBA 液剤
[組成] MDBA 原体 50.0%
水等 50.0%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各3匹、体重：2640～3612g

試験期間：72時間観察

投与方法：ウサギの背部を剃毛し、3匹は無傷、他の3匹は円刃刀で擦過傷を作り、未希釈の検体0.5mLを剃毛した背部皮膚に塗布し、4時間閉塞貼付した。検体除去後、局部を微温水道水で洗浄した。

試験項目：検体除去直後、24及び72時間後に皮膚刺激性（紅斑、痂皮形成及び浮腫形成）を観察し、Section 191.1 (g) (2) of the regulations of the Federal Hazardous Substances Act.に従って採点し、評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点を表1に示した。

表1. 皮膚刺激反応

項目	最高 評点	適用後時間			
		直後	24時間	72時間	
非擦過	紅斑・痂皮	4	0.7	0.0	0.0
	浮腫	4	0.3	0.0	0.0
	合計	8	1.0	0.0	0.0
擦過	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.7
	浮腫	4	0.0	0.0	0.0
	合計	8	1.0	1.0	0.7

注) 表中の評点は3匹の平均値

非擦過傷の皮膚では、検体除去後24時間および72時間の観察時に皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性がなく、また腐蝕性もないと判断された。

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

7) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. FT-02-e)

試験機関：International Research and Development Corporation. (米国)

報告書作成年：1975年

検体：48.2% MDBA 液剤

[組成]	MDBA 原体	50.0%
	水等	50.0%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重：2801～2822g、雌雄各4匹

グループ1：5匹（5分間暴露後、流水洗眼群）、

グループ2：3匹（24時間暴露後、流水洗眼群）

試験期間：21日間観察

投与方法：検体 0.1mL を右眼の結膜嚢内に投与し、1秒間眼瞼を軽く閉じた。グループ1の5匹は5分間暴露後、グループ2の3匹は24時間暴露後（24時間時の観察後）に流水洗眼した。左眼は無処置対照とした。

観察項目：検体暴露後1、24、48、72時間、7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性反応を観察し、21 CFR Part 191, Hazardous Substances Test for Eye Irritants（米国FDA）に従って採点し、評価した。また、2%フルオレスセインナトリウム水溶液を点眼して角膜の損傷の有無を観察した。

結果：観察した刺激性変化の採点は表1および表2の通りである。

両グループとも暴露後7日の観察で潰瘍及び混濁がみられなかったため、14日および21日後の観察は実施しなかった。

5分後洗眼群および24時間後洗眼群ともに結膜に刺激性反応がみられ、紅斑については7日後には消失したが、浮腫については5分後洗眼群の2/5匹、24時間後洗眼群の1/3匹では7日後にも消失しなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性及び腐触性があるものと判断された。

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

表 1. グループ 1 : 5 分後の洗眼群(5 匹平均)

項 目	最高 評点	暴露後時間および評点					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	
角膜混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
結膜	紅 斑	3	1.0	2.0	1.6	1.0	0.0
	浮 腫	4	1.0	1.8	1.4	1.2	0.4
合 計	13	2.0	3.8	3.0	2.2	0.4	

表 2. グループ 2 : 24 時間後の洗眼群(3 匹平均)

項 目	最高 評点	暴露後時間および評点					
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日	
角膜混濁	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
虹 彩	2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
結膜	紅 斑	3	1.3	1.7	2.0	1.0	0.0
	浮 腫	4	1.0	2.0	2.0	1.0	0.3
合 計	13	2.3	3.7	4.0	2.0	0.3	

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

8) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 変法)

(資料 No. FT-04)

試験機関: Bio dynamics Inc. (米国)

報告書作成年: 1978 年

検 体 : 50%MDBA 液剤

[組成]	MDBA 原体	50.0%
	水等	50.0%

試験動物: Hartley モルモット、1 群 雌 15 匹 (感作群: 10 匹、非感作群: 5 匹)

試験期間: 48 時間観察

試験方法: Buehler 変法を用いた。

I 群: 溶媒対照群 (コーンオイル)

II 群: 陽性対照群 (DNCB 1%コーンオイル懸濁液)

III 群: 試験群 (被検物質 10%コーンオイル懸濁液)

感 作; 各試験群のうち、感作群 10 匹に対して、処理開始 24 時間前および試験期間中に背部を剃毛した。各検体 0.2mL を脊柱の右部に処理し、Elastpatch で 6 時間被覆した。これらの操作を 1 週間に 3 回ずつ 3 週間繰り返し、計 9 回行った。

惹 起; 最終感作の 13 日後に処理部位を剃毛した。検体の処理は感作処理と同様の方法で、脊柱の左右に 6 時間閉塞貼付した。惹起は 2 回行ない、第 1 回の惹起処理終了から 48 時間後に第 2 回の惹起を行った。

観 察 項 目 ;

皮膚反応の観察; 惹起直後 (6 時間後)、24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応 (紅斑及び浮腫の程度) を観察し、Draize の評価基準に従って採点した。

一般状態; 1 日 1 回観察した。

結 果 : 各観察時間における平均皮膚反応評点及び感作陽性率を表 1 に示した。

検体感作群および非感作群において皮膚反応は認められず、陽性率は 0%であった。一方、陽性対照群では明瞭な皮膚反応がみられた。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表1. 第1回惹起後の皮膚反応評点及び感作陽性率

群	感作	惹起	動物数	部位	皮膚反応評点												陽性 (%)		
					6時間後				24時間後				48時間後				24時間	48時間	
					0	1	2 / 3	4	0	1	2 / 3	4	0	1	2 / 3	4			
溶媒対照群 (I群)	コーン油	コーン油	10	左	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	
				右	10	0	0	0	9	1	0	0	9	1	0	0	1/10	1/10	
	-	コーン油	5	左	5	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	
				右	3	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	
陽性対照群 (II群)	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	9	左	9	0	0	0	5	4	0	0	3	5	1	0	4/9 (44%)	6/9 (67%)	
				右	9	0	0	0	6	3	0	0	4	4	1	0	3/9 (33%)	5/9 (56%)	
	-	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	5	左	4	1	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	1/5	0/5	
				右	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	1/5	0/5	
	-	-	-	-	左	4	1	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	1/5	0/5
					右	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	1/5	0/5
試験群 (III群)	検体 10% コーン油懸濁液	検体 10% コーン油懸濁液	10	左	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	
				右	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0/10	0/10	
	-	検体 10% コーン油懸濁液	5	左	2	2	1	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	
				右	3	2	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0/5	0/5	

- : 皮膚反応の観察を実施しなかった

表2. 第2回惹起後の皮膚反応評点及び感作陽性率

群	感作	惹起	動物数	部位	皮膚反応評点												陽性 (%)		
					6時間後				24時間後				48時間後				24時間	48時間	
					0	1	2 / 3	4	0	1	2 / 3	4	0	1	2 / 3	4			
溶媒対照群 (I群)	コーン油	コーン油	10	左	9	1	0	0	-	-	-	-	9	1	0	0	-	1/9	
				右	9	1	0	0	-	-	-	-	9	1	0	0	-	1/9	
	-	コーン油	5	左	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	
				右	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	
陽性対照群 (II群)	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	9	左	2	4	3	0	-	-	-	-	5	3	1	0	-	4/9 (44%)	
				右	1	6	2	0	-	-	-	-	3	5	1	0	-	6/9 (67%)	
	-	DNCB 1%(w/v) コーン油懸濁液	5	左	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	
				右	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	
	-	-	-	-	左	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-
					右	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-
試験群 (III群)	検体 10% コーン油懸濁液	検体 10% コーン油懸濁液	10	左	10	0	0	0	-	-	-	-	10	0	0	0	-	0/10	
				右	10	0	0	0	-	-	-	-	10	0	0	0	-	0/10	
	-	検体 10% コーン油懸濁液	5	左	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	
				右	5	0	0	0	5	0	0	0	-	-	-	-	0/5	-	

- : 皮膚反応の観察を実施しなかった

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

2.製剤

2-2. 2.5% MDBA 粒剤の製剤毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-05)

試験機関：セーフファームラボトリーズ社
報告書作成年：1992年〔GLP対応〕

検 体：2.5% MDBA 粒剤
[組成] MDBA 原体 2.5%
 鋳物質等 97.5%

試験動物：SD ラット、5～8 週齢、体重：雄 138～149g 雌 129～167g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：一晚絶食させた動物に、蒸留水に懸濁させた検体を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重は投与日（0 日）、投与後 7 及び 14 日に測定した。

試験終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口	
	雌	雄
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間及び消失時間	症状発現：投与後 0.5 時間 症状消失：投与後 1 日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

死亡例はなく、症状として投与 0.5 時間後から雌雄に関係なく嗜眠、運動失調が認められた。加えて呼吸数の減少、努力呼吸およびつま先歩行が認められた。これらの症状は投与後 1 日までに全例で回復した。

体重変化および肉眼的病理検査結果に、投与の影響は認められなかった。

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

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.FT-06)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ社
報告書作成年：1992年「GLP 対応」

検 体： 2.5% MDBA 粒剤
[組成] MDBA 原体 2.5%
 鋳物質等 97.5%

試験動物：CD1 マウス、6～8 週齢、体重：雄 24～27g 雌 20～23g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：投与直前 3～4 時間絶食させた動物に、蒸留水に懸濁させた検体を 10mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。

試験項目：一般状態および生死を 14 日間観察した。
 体重は投与日（0 日）、投与後 7 及び 14 日に測定した。
 試験終了時の全生存動物について剖検を行い、肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経 口	
	雌	雄
投与量 (mg/kg)	5000	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間及び消失時間	症状発現：投与後 0.5 時間 症状消失：投与後 1 日	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

死亡例はなく、症状として投与 0.5 時間後から嗜眠、運動失調が認められたが、投与後 1 日までに全例で回復した。

体重変化および肉眼的病理検査結果に、投与の影響は認められなかった。

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

3) ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. FT-07)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ社
報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体：2.5% MDBA 粒剤
「組成」 MDBA 原体 2.5%
 鉱物質等 97.5%

試験動物：SD ラット、10～14 週齢、体重：雄 206～245g 雌 224～238g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：試験開始前日に、体表総面積の約 10%にあたる背部および脇腹の適用部位（約 5×4cm）を剃毛した。適用部位をピーナツオイルで湿らせ、所定量の検体を均一に処理した。投与部分にガーゼ（約 7×4cm）を置き、伸縮性のある粘着包帯を巻いて、24 時間半閉塞状態にした。ガーゼ除去後、適用部位を清拭した。

試験項目：一般状態および生死を 14 日間観察した。
体重は投与日（0 日）、投与後 7 及び 14 日に測定した。
試験終了時の全動物について剖検を行い、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	
症状発現時間及び消失時間	症状発現なし	

死亡例はなく、試験期間を通して全身毒性の微候は認められなかった。皮膚刺激性として、雌では投与後 2 日から散在性の軽度発赤、表皮の表在性裂瘡および／あるいは落屑が認められたが、投与後 6 日までには全例で消失した。
体重変化および肉眼的病理検査結果に投与の影響は認められなかった。

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

4) ウサギにおける皮膚刺激性試験

(資料 No. FT-08)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ社
報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体：2.5% MDBA 粒剤
[組成] MDBA 原体 2.5%
 鋳物質等 97.5%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、12～16週齢、6匹、体重；2.10～2.66kg

試験期間：72時間観察

投与方法：試験開始の約24時間前に背部から腹部にかけて剃毛し、投与前に右背部の処置部分にメスの刃先で皮膚を擦過した。0.5mLの蒸留水で湿らせた0.5gの検体をガーゼ(2.5×2.5cm)に塗布し、剃毛した右背部の擦過部位および非擦過部位に4時間閉塞貼付した。ガーゼ除去後、投与部位を清拭した。

試験項目：検体除去後1、24、48及び72時間に皮膚刺激性(紅斑、痂皮形成及び浮腫形成)を観察し、Draizeの評価基準に従って採点し評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点を表1に示した。

検体除去後1時間の観察では全例の非擦過及び擦過部位にごく軽度から明らかな紅斑とごく軽度の浮腫が認められた。

24時間後の観察では全例の非擦過部位及び5例の擦過部位でごく軽度の紅斑と、1例の非擦過部位及び2例の擦過部位でごく軽度の浮腫が認められた。

48時間後には、2例の非擦過部位及び1例の擦過部位でごく軽度の紅斑が認められた。

観察された皮膚刺激性反応は、非擦過及び擦過部位とも72時間後の観察までに全て消失した。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有すると判断された。腐食作用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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 1. 皮膚刺激性試験の結果

動物番号	観察項目	最高評点	暴露後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
非擦過	2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
		浮腫	4	2	0	0	0
	7	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
	25	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
	26	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
	44	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0
	46	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	12	8	6	2	0
		浮腫	12	10	1	0	0
	平均	紅斑・痂皮	4	1.3	1.0	0.3	0.0
		浮腫	4	1.7	0.2	0.0	0.0
擦過	2	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0
	7	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
	25	紅斑・痂皮	4	1	0	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
	26	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
		浮腫	4	2	0	0	0
	44	紅斑・痂皮	4	2	1	1	0
		浮腫	4	2	1	0	0
	46	紅斑・痂皮	4	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
	合計	紅斑・痂皮	12	8	5	1	0
		浮腫	12	9	2	0	0
	平均	紅斑・痂皮	4	1.3	0.8	0.2	0.0
		浮腫	4	1.5	0.3	0.0	0.0

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

5) ウサギにおける眼刺激性試験

(資料 No. FT-09)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ社
報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検体：2.5% MDBA 粒剤
[組成] MDBA 原体 2.5%
鋳物質等 97.5%

試験動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、12～16週齢、体重；2.16～2.89kg
非洗眼群；6匹 洗眼群；3匹

試験期間：7日間観察

投与方法：非洗眼群、洗眼群ともに投与1～2分前に、両眼に局所麻酔薬を1滴点眼し、検体100mgを右眼の結膜嚢内に投与した。左眼は無処置対照眼とした。洗眼群は検体投与約2分後に100mLの微温蒸留水で両眼洗眼した。

観察項目：眼刺激性の観察は、検体投与後1、24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩及び結膜について行い、Draizeの評価基準に従って採点した。刺激性の等級付けはKay and Calandraの方法に従って行った。非洗眼群の観察は投与後7日にも行なっていたが、洗眼群については投与後7日の観察は行わなかった。

結果：観察された刺激性変化の評点は表1のとおりである。

非洗眼群では、投与1時間後の観察で1例に角膜表面の光沢の鈍化が認められ、また5例に虹彩の炎症、全例に結膜刺激（発赤/浮腫）が認められた。投与24時間後では、全例に角膜混濁、虹彩の炎症、結膜刺激が認められ、これらの刺激性反応は72時間後まで持続したが、投与後7日の観察で全例が消失した。
総合評点の最大値は26.0であった。

洗眼群については、投与1時間後の観察で全例に角膜表面の光沢の鈍化が認められ、また、全例に虹彩の炎症及び結膜刺激が認められた。投与24時間後には、全例に角膜混濁、2例に虹彩の炎症、全例に結膜刺激が認められたが、投与72時間後の観察までに全て消失した。
総合評点の最大値は19.3であったが、投与48時間後には6.0まで軽減し、72時間後には0.0であった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性を有すると考えられる。また、直ちに洗眼すれば、その刺激性は軽減するものと判断された。

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

表1. 非洗眼群及び洗眼群の結果

処置	動物番号	項目	最高 評点	投与後時間及び評点					
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
非洗眼群	166	角膜	混濁程度	4	d	2	2	1	0
			混濁範囲	4	4	2	1	1	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			分泌物	3	3	2	0	0	0
		総合評点*			110	19	37	16	7
	147	角膜	混濁程度	4	0	1	1	0	0
			混濁範囲	4	0	2	1	0	0
		虹彩		2	1	1	1	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			分泌物	3	3	1	0	0	0
		総合評点*			110	19	25	14	2
	153	角膜	混濁程度	4	0	1	1	1	0
			混濁範囲	4	0	2	1	1	0
		虹彩		2	1	1	1	1	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0
		総合評点*			110	17	25	16	16
	154	角膜	混濁程度	4	0	1	1	1	0
			混濁範囲	4	0	1	1	1	0
		虹彩		2	1	1	1	1	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0
			浮腫	4	2	2	2	2	0
			分泌物	3	2	1	1	0	0
		総合評点*			110	17	20	20	18
	151	角膜	混濁程度	4	0	1	1	0	0
			混濁範囲	4	0	2	1	0	0
		虹彩		2	1	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	0
			浮腫	4	2	2	1	0	0
			分泌物	3	2	2	1	0	0
		総合評点*			110	17	27	11	0
	150	角膜	混濁程度	4	0	1	1	0	0
			混濁範囲	4	0	1	1	0	0
		虹彩		2	0	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	2	0
			浮腫	4	2	2	1	1	0
			分泌物	3	2	2	1	0	0
		総合評点*			110	12	22	13	6
合計			330	101	156	90	49	0	
平均			110	16.8	26.0	15.0	8.2	0.0	

d:角膜光沢の鈍化

総合評点*: 以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

個体値=(角膜混濁程度×角膜混濁範囲×5)+(虹彩×5)+[(発赤+浮腫+分泌物)×2]

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

表1 (つづき)

処置	動物 番号	項目		最高 評点	投与後時間及び評点				
					1時間	24時間	48時間	72時間	
洗眼群	40	角膜	混濁程度	4	d	1	1	0	
			混濁範囲	4	4	4	2	0	
		虹彩		2	1	1	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	
			浮腫	4	2	1	1	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
		総合評点*		110	17	31	14	0	
		82	角膜	混濁程度	4	d	1	0	0
				混濁範囲	4	4	1	0	0
			虹彩		2	1	1	0	0
	結膜		発赤	3	2	2	1	0	
			浮腫	4	2	1	1	0	
			分泌物	3	2	0	0	0	
	総合評点*		110	17	16	4	0		
	78		角膜	混濁程度	4	d	1	0	0
				混濁範囲	4	4	1	0	0
			虹彩		2	1	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	
			浮腫	4	2	1	0	0	
			分泌物	3	1	1	0	0	
		総合評点*		110	15	11	0	0	
		合計		330	49	58	18	0	
		平均		110	16.3	19.3	6.0	0.0	

d;角膜表面の光沢の鈍化

総合評点* : 以下の式で算出した各個体の個体値を平均した値

$$\text{個体値} = (\text{角膜混濁程度} \times \text{角膜混濁範囲} \times 5) + (\text{虹彩} \times 5) + [(\text{発赤} + \text{浮腫} + \text{分泌物}) \times 2]$$

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

6) モルモットにおける皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No. FT-10)

試験機関：セーフファームラボラトリーズ社
報告書作成年：1992年 [GLP 対応]

検 体： 2.5% MDBA 粒剤
[組成] MDBA 原体 2.5%
 鋳物質等 97.5%

試験動物： Dunkin-Hartley モルモット、8～12 週齢、体重；305～382g
 一群雌 30 匹 (感作群：20 匹、非感作群：10 匹)

試験期間：48 時間観察

試験方法：Buehler 法を用いた。

[投与量設定根拠]

；

；

感 作； 検体を蒸留水中に 50%の濃度に懸濁した溶液 0.5mL をリント布 (1.5×3.5cm) に塗布し、剃毛した動物の左腹側部に約 6 時間閉塞貼付した。リント布除去後、投与部位を清拭した。非感作群は賦形剤のみを感作群と同じ手順で処理した。

陽性対照群には 2,4-ジニトロクロロベンゼン (DNCB) の 0.5%無水エタノール溶液を、DNCB 対照群には無水エタノールのみをそれぞれ適用し、検体感作群と同様に処理した。

これらの操作を 7 日間隔で計 3 回行った。

惹 起； 最終感作 14 日後に右腹側部を剃毛し、検体の 50%蒸留水懸濁液 0.5mL をガーゼ (1.5×3.5cm) に塗布し、右腹側部に 6 時間閉塞貼付した。陽性対照群には DNCB の 0.15%無水エタノール溶液を用い、検体感作群と同様に処理した。

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

観察項目：皮膚反応の観察；

惹起 24 および 48 時間後に、適用部位の皮膚反応（紅斑及び浮腫の程度）を観察した。

また、各感作処理による皮膚反応についても、24 および 48 時間後に観察した。体重；本試験の開始時および終了時に測定した。

結果：各観察時間における平均皮膚反応評点及び感作陽性率を表 1 に示した。

表 1. 皮膚反応評点及び感作陽性率

	試験群		供試動物数	感作反応動物数										陽性率 (%)	
				24 時間後					48 時間後					24 時間	48 時間
	感作	惹起		0	1	2	3	計	0	1	2	3	計		
検体			50%検体 (w/w)	50%検体 (w/w)	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20
	—	50%検体 (w/w)	20	20	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0	0
陽性対照	0.5w/v% DNCB*	0.15w/v% DNCB*	10	0	0	10	0	10/10	0	3	7	0	10/10	100	100
	無水エタノール	0.15w/v% DNCB*	10	0	10	0	0	0/10	6	4	0	0	0/10	0	0

*溶媒：無水エタノール

検体の感作群および非感作群において、惹起貼付除去後 24 時間および 48 時間のいずれの動物にも皮膚反応は認められず、惹起貼付除去後 24 時間および 48 時間の陽性率はともに 0%であった。

一方、陽性対照群では全例で評点 1~2 の紅斑が認められ、陽性率は 100%であった。

一般状態及び体重推移には、投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤は本試験条件下においてモルモットに対して皮膚感作性がないものと判断された。

IX. 動植物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁				
M-01 (GLP)	動物代謝	ラット (雌、雄)	吸収/分布/排泄 標識 MDBA 0.5mg/kg および 200mg/kg 単回経口投与	吸収排泄： - MDBA の主要排泄経路は尿中排泄であった。 - MDBA は消化管から速やかに吸収され、0.5 時間後に血中最高濃度 (Cmax1) に達し、一旦濃度が下がった後に 2~4 時間後に再度ピーク (Cmax2) を示す。	Syngenta ¹⁾ (スイス国、 2002 年)	m-6				
							0.5mg/kg 投与	200mg/kg 投与		
							雄	雌	雄	雌
				尿中排泄率			97.44	87.25	97.65	99.41
				洗浄液			0.48	3.09	0.15	0.13
				組織内残留			<0.01	0.15	0.14	0.17
				吸収率			97.92	90.49	97.94	99.71
				Cmax1(ppm)			0.106	0.132	67.6	50.5
				Cmax2(ppm)			0.049	0.077	32.9	30.7
				Tcmax1(hr)			0.5	0.5	0.5	0.5
				Tcmax2(hr)			2	4	4	4
				T1/2(hr) [Cmax2]			7	7	7	10
				AUC(μg・h/g)			0.368	0.583	273	315
				組織分布： - 組織分布は 4 時間後に最高であったが、投与量の約 3%に過ぎなかった。16 時間後までに 0.2%以下となった。						
M-02 (GLP)	動物代謝	ラット (雌、雄)	同定 標識 MDBA 0.5mg/kg および 200mg/kg 単回経口投与	MDBA は速やかに吸収されて、その殆どが未変化の MDBA 「A」として尿中排泄された。代謝物として、MDBA の ()、基の 化による ()、その () および 環 が された () が検出された。代謝経路に投与量や性別による差はないと考えられた。	Syngenta ¹⁾ (スイス国、 2003 年)	m-12				

1) : Syngenta Crop Protection

資料番号	試験の種類	供試動物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-03	動物代謝	ラット (雌、雄)	<p>吸収/分布/排泄/同定</p> <p>① 基標識 MDBA 0.1、0.93および 1.6g/kg 単回経口投与</p> <p>② 基標識 MDBA 10、100、1000、 10000および 20000ppm 混餌投与</p> <p>③ 基標識 MDBA 0.1g/kg 単回皮下投与</p>	<p>排泄： - いずれの投与経路でも、MDBA の主要排泄経路は尿中排泄であった。</p> <p>組織分布： - 単回経口投与後、肝、腎および血中濃度は一旦上昇（1 時間後に最大）したが、72 時間後までには殆ど消失した。</p> <p>代謝物： - 尿中放射能の殆どは未変化の MDBA 「A」 であった。また、一部はと考えられた。</p>	University of Cincinnati (米国、1963 年)	m-16
M-04	動物代謝	ラット (雌)	<p>排泄/同定</p> <p>標識 MDBA 13 μ Ci/匹 単回経口投与</p>	96 時間後までに、尿中に(投与量の)86%、糞中に 2.5%が排泄された。尿中放射活性成分は未変化体の MDBA 「A」 であった。	Velsicol ²⁾ (米国、1976 年)	m-20
M-05 (GLP)	動物代謝	ラット (雌、雄)	<p>各種塩の比較</p> <p>標識 MDBA を約 18 倍量の各種塩で希釈 10mg/kg 単回経口投与</p>	MDBA とその各種塩（ジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩、およびジグリコールアミン塩）との間に、尿糞中への排泄、血中濃度、代謝物分画等で有意な差は認められず、動物における吸収、排泄および代謝に塩による差はないと考えられた。	Sandoz ³⁾ (米国、1994 年)	m-21
M-06	動物代謝	イヌ(雌) ウサギ(雌)	<p>吸収/排泄/分布</p> <p>標識 MDBA イヌ； 88.2mg/kg ウサギ； 100mg/kg 単回経口投与</p>	<p>イヌ：16 時間後までに尿中に 66～96%、糞中に 0.1～0.9%が排泄された。血中濃度は、1 時間後に最高値 55.4ppm となり、96 時間後には 0.08ppm に減少した。組織では腎中濃度が高く、16 時間後には 0.22～1.06ppm であったが、96 時間後には 0.04～0.06ppm に減少した。</p> <p>ウサギ：16 時間後までに尿中に 77.9～85.1%、糞中には 96 時間後でも 2.0～4.2%しか排泄されなかった。組織では腎中濃度が高く、16 時間後には 0.35～0.68ppm であったが、96 時間後には <0.03～0.07ppm であった。</p>	IRDC ⁴⁾ (米国、1977 年)	m-26

2) : Velsicol Chemical Corporation、3) : Sandoz Agro、
4) : International Research and Development Corporation

資料番号	試験の種類	供試動物植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-07	動物代謝	ラット(雌) マウス(雌) ウサギ(雌) イヌ(雌)	吸収/分布/排泄/ 同定 標識 MDBA 単回経口投与 ラット; 102mg/kg マウス; 89mg/kg ウサギ; 100mg/kg イヌ; 88.2mg/kg	排泄: - いずれの動物種でも、MDBA の主要排泄経路は尿中排泄であった。 血中濃度: - ラット、イヌで血中濃度は 1 時間以内に最高に達し、半減期はそれぞれ 1.1 および 2.1 時間であった。 組織分布: - いずれの動物種でも、組織中残留は低く、投与 4 日後にはいずれの組織でも 0.2ppm 以下であった。 代謝物: - いずれの動物種でも、尿中放射性物質の 97~99%は未変化の MDBA [A] であった。が 0.09~0.8%TRR 検出された。	Velsicol ²⁾ (米国、1980年)	m-30
M-08 (GLP)	動物代謝	泌乳ヤギ (雌)	排泄/分布/同定 標識 MDBA 0.4mg/kg/日 または 40mg/kg/日 単回/日 4 日間 連続投与	最終投与 1 日後には尿中に 83.2%、糞中に 8.5%が排泄され、ミルク中には 0.019%と低かった。腎臓、肝臓、脂肪および筋肉中で 0.014、0.023、0.033 および 0.124%と低かった。放射能の多く (63.3~93.3%TRR) は、未変化体の MDBA [A] で、 が 検出された。また、尿中から が 検出された。	Sandoz ³⁾ (米国、1994年)	m-35
-	土壌代謝	好氣的 湛水 条件	水田で使用されないことから省略			
M-9 (GLP)	土壌代謝	好氣的 条件 (3種土壌)	標識 MDBA 乾土当り 0.28ppm 20℃暗所でイン キュベーション	壤土、砂壤土および壤質砂土の 3 種土壌を用いた。半減期はそれぞれ、3.6、4.5 および 6.0 日で MDBA は速やかに分解した。主要代謝物 (最大 ~ %) の半減期もそれぞれ、1.7、1.8 および 10.1 日で速やかに分解した。その他の代謝物は 2.5~4.2%以下であった。試験終了時 (120 日後)には 48.2~58.3%が ¹⁴ CO ₂ で MDBA は最終的には無機化された。	Syngenta ¹⁾ (スイス国、2000年)	m-38
-	土壌代謝	嫌氣的 条件	好氣的条件下の試験で、好氣的土壌中で速やかに分解されることが示されたので省略			
M-10 (GLP)	加水分解	緩衝液 (pH: 4、5、 7、9)	標識 MDBA 試験温度: 50℃ 試験濃度: 5.3ppm 試験期間: 14日間	25℃ pH4、5、7、9 で安定 (半減期 >1 年 予備試験より推定)	Novartis ⁵⁾ (スイス国、2000年)	m-43

1) : Syngenta Crop Protection、2) : Velsicol Chemical Corporation、3) : Sandoz Agro
5) : Novartis Crop Protection

資料番号	試験の種類	供試動植物等	試験項目・試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	頁
M-11 (GLP)	水中 光分解	緩衝液 (pH7)	標識 MDBA 光源：キノンランプ 照度：770.4W/m ² (300-800nm) 試験温度：25℃ 試験濃度： 約 100ppm 試験期間： 30日間	半減期 38.1 日（申請者注：東京春季換算で 296.9 日） 代謝物は施用量の 10%を超えるものは無か った（最大で 7.72%）。試験終了時に ¹⁴ CO ₂ は 15.3%で、最終的には無機化された。暗 所対照区では安定。	Sandoz ³⁾ (米国、 1993 年)	m-46
M-12 (GLP)	水中 光分解	自然水	標識 MDBA 光源：キノンランプ 照度：33.2 W/m ² (300-400nm) 試験温度：25℃ 試験濃度： 約 87ppm 試験期間： 19日間 (東京春季換算 で 81.15 日間)	半減期 10.8 日（東京春季換算で 46.1 日） 東京春季換算で 30 日以内に施用量の 10%を 超える代謝物はなかったが、81 日後に 1 分 画で 10.9%になった。その他には、施用量 の 5%を超える代謝物は認められなかった。 試験終了時に ¹⁴ CO ₂ は 35.3%で最終的には無 機化された。暗所対照区では安定。	Syngenta ¹⁾ (米国、 2005 年)	m-48
M-13	土壌 吸着	4 土壌 (砂質埴 壤土、砂 壤土、埴 壤土、埴 質砂土)	MDBA 試験温度：25℃ 供試土壌：福島 (砂質埴 壤土)、愛知(砂 壤土)、和歌山 (埴壤土)、宮 崎(埴質砂土)	吸着平衡定数 K _F ^{ads} = 0.2839、0.3733、0.4724、0.3344 有機炭素吸着定数 K _F ^{ads} _∞ = 29.57、33.63、34.48、21.44	株式会社・デー・ エス・バイオテック 東京研究所 (1991 年)	m-51

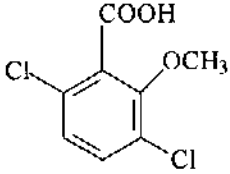
1) : Syngenta Crop Protection

3) : Sandoz Agro

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

<代謝分解物一覧表>

(親) : 親化合物、(動) : 動物代謝物
 (上) : 土壌代謝物

記号	一般名または略称	化学名	構造式	由来
[A]	MDBA (Dicamba, SAN837H)	2-メトキシ-3,6-ジクロロ 安息香酸	 <p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (COOH) at the top position, a methoxy group (OCH3) at the 2-position, and two chlorine atoms (Cl) at the 3 and 6 positions.</p>	(親)

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

1. 動物体内運命に関する試験

(1)ラットにおける吸収、分布および排泄

(資料 No.M-01)

試験機関：Syngenta Crop Protection(スイス国)

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

供試化合物： ;

： -標識位置

比放射能： MBq/mg(μ Ci/mg)

放射化学的純度： %(D1 群)、 %(B1 群、F1～F4 群)

高用量群では、非標識化合物で希釈して用いた。

(D1 群： F3 群および F4 群：)

供試動物：Hanlbm：WIST ラット、雄 7 週齢(184～226g) 雌 11 週齢(172～210g)

雌雄各 32 匹

試験方法：

試験群；以下の 6 群を設け、低用量(0.5mg/kg)および高用量(200mg/kg)を単回経口投与し、一定期間後にサンプルを採取した。

群	用量	動物数	試験項目	採取時期(時間後)
B1	低用量	雌雄各 4 匹	尿 糞 血液 組織*	6、12、24、48、72、96、120、144、168 24、48、72、96、120、144、168 0.5、1、2、4、8、12、24、48 168
D1	高用量	雌雄各 4 匹	尿 糞 血液 組織* 呼気	6、12、24、48、72、96、120、144、168 24、48、72、96、120、144、168 0.5、1、2、4、8、12、24、48 168 24、48
F1	低用量	雄 12 匹	組織*	4、8、12、16
F2	低用量	雌 12 匹	組織*	4、8、12、16
F3	高用量	雄 12 匹	組織*	4、8、12、16
F4	高用量	雌 12 匹	組織*	4、8、12、16

*：全血、血漿、骨、脂肪(腹部)、筋肉、脳、副腎、甲状腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、脾臓、胸腺、卵巣、精巣、子宮、カーカス

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

用量設定根拠；

分析方法；血液、糞、骨、肺およびカーカス中放射能は、燃焼法により LSC で測定した。

液体試料およびその他の組織中放射能は、LSC で測定した。呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ はエタノールアミン/エチレングリコールモノメチルエーテル(1:2 v/v)溶液にトラップ後、LSC 測定した。

結果；

[1] 血中カイネティクス

血中濃度(平均値)変化のグラフを図、それに基く血中カイネティクスを表 1 に示した。低用量群(0.5mg/kg)および高用量群(200mg/kg)で約 0.5 時間後に 0.1 あるいは 59ppm でピーク(Cmax1)を示し、その後 1 時間程度で約半分減少後、再び上昇し第二ピーク(Cmax2)は、それぞれ約 0.06 および 32ppm であった(2~4 時間後)。この事は、腸肝循環の関与を示唆していた。第二ピーク後の半減期は 7~10 時間であった。

AUC は雌で雄よりやや大きかった。投与量が 400 倍に増えると、AUC は雄で 740 倍、雌で 540 倍になり比例しない事から、排泄過程の飽和が考えられた。

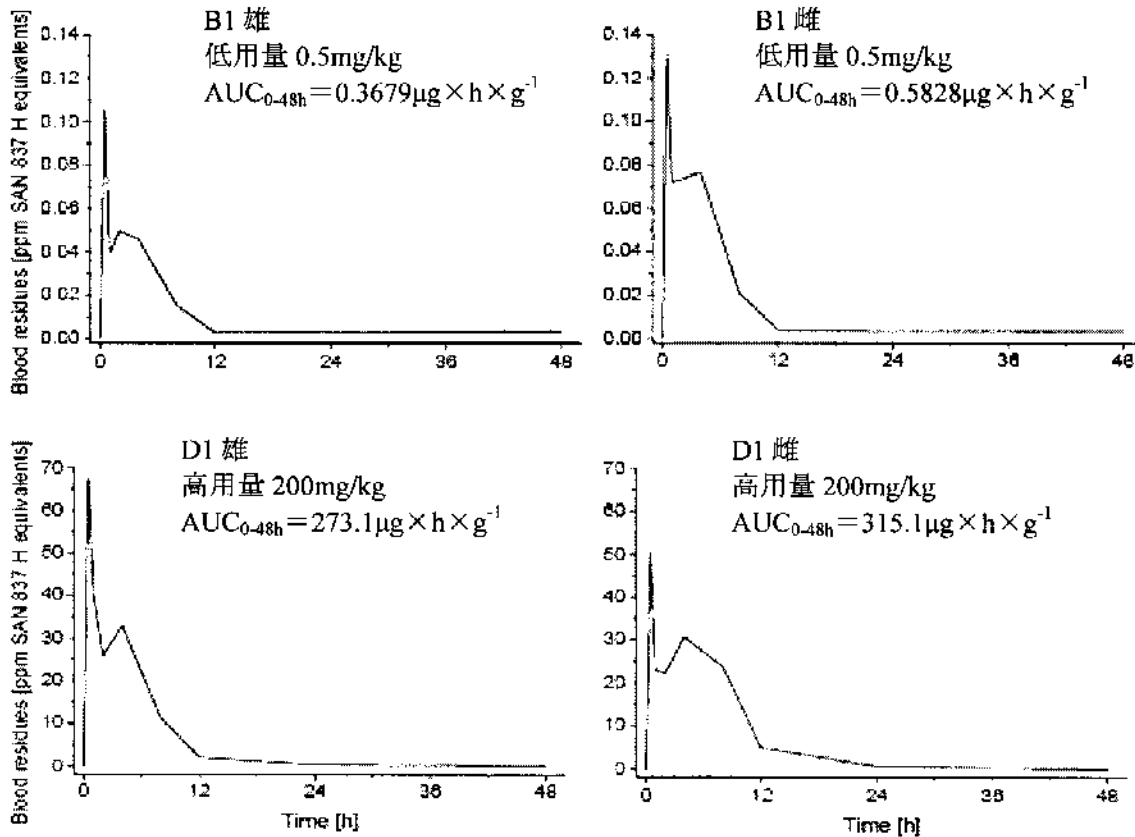


図 血中濃度(4匹平均)の変化

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

表1 血中カイネティクスパラメーター

投与群	低用量群(B1)		高用量群(D1)	
	雄	雌	雄	雌
Cmax1[ppm]	0.106	0.132	67.6	50.5
Cmax2[ppm]	0.049	0.077	32.9	30.7
Tcmax1[hr]	0.5	0.5	0.5	0.5
Tcmax2[hr]	2	4	4	4
T1/2[hr](Cmax2)	7	7	7	10
AUC[$\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$]	0.368	0.583	273	315

[2] 物質収支(排泄/組織中残留)

投与後の物質収支(排泄/組織中残留)を表2に示す。低用量群の雌(90%)以外は、98~100%が消化管から吸収された。低用量群雌で吸収率が低かったのは、回収率が92%と低かった影響と考えられる。排泄速度/経路は、投与量や性別による差はなく、24時間以内に86~99%が排泄された。投与量の87~99%は尿中排泄で、糞中排泄は2%以下であった。呼気中には放射活性は認められなかった。組織/カーカスへの残留は0.2%以下であった。

表2 物質収支(排泄/組織中残留)、[投与量に対する割合、%；MDBA換算量]

群	性	低用量群(B1)		高用量群(D1)	
		雄	雌**	雄	雌
尿	0-6 時間	76.21	64.57	73.17	62.25
	6-12 時間	18.49	17.14	21.72	33.22
	12-24 時間	1.94	2.78	1.99	2.84
	24-168 時間	0.80	2.75	0.78	1.10
	小計	97.44	87.25	97.65	99.41
糞	0-24 時間	0.60	1.26	0.29	0.32
	24-48 時間	0.07	0.28	0.06	0.27
	48-168 時間	0.08	0.17	0.15	0.10
	小計	0.75	1.72	0.49	0.69
呼気		—	—	<0.01	<0.01
ケージ洗浄液		0.48	3.09	0.15	0.13
排泄(計)		98.67	92.05	98.29	100.24
残留	組織	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	カーカス	<0.01	0.15	0.14	0.17
	小計	<0.01	0.15	0.14	0.17
吸収率*		97.92	90.49	97.94	99.71
回収率		98.67	92.17	98.43	100.40

*：尿+呼気+残留+ケージ洗浄(乾燥尿)

**：1匹でケージ洗浄液中放射能が多く、乾燥尿と考えられるものの除外し3/4匹の平均

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

[3] 組織中残留

組織中残留量を表 3(低用量群、F1 および F2)および表 4(高用量群、F3 および F4)に示した。

低用量群では、4 時間後に、腎臓(0.20~0.33ppm)、血漿(0.07~0.15ppm)および子宮(0.06ppm)で残留が高かったが、その他では 0.05ppm 以下であった。雌で残留がやや高かった。一次反応を仮定して、組織中半減期は 2~3 時間で 168 時間後には検出限界に近い値あるいはそれ以下に減少した。

高用量群でも、4 時間後で残留は最大であり、腎臓では 68.6~86.9ppm であった。残留量に雌雄差は認められなかった。高用量群でも減衰は速く、組織中半減期は 2~4 時間であった。16 時間後には、腎臓の 3.9~4.4ppm を除くと、1.3ppm 以下であった。168 時間後には、検出限界に近い値あるいはそれ以下に減少した。

結論：

- ・ MDBA は速やかに吸収され、低用量群でも高用量群でも 0.5 時間後に血中濃度は最大に達した。第 2 ピークが 2~4 時間後に認められた事から腸肝循環が示唆された。
- ・ 168 時間後の消化管からの吸収は殆ど完全で 98~100%であった。(低用量群の雌では、90%でやや低かったが、この群の回収率が低い為と考えられた)
- ・ 排泄は殆ど尿中で、糞中排泄は僅か(<2%)であった。投与量や性別に関係なく、速やかに排泄され(24 時間後で>86%)、その結果、組織中残留は少なかった(7 日後で 0.2%以下)。
- ・ 血中第 2 ピーク時の 4 時間後に組織中濃度は最大であり、組織中濃度の半減期は 2~4 時間であった。従って、MDBA あるいはその代謝物が蓄積する事はないと考えられた。

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

表3 低用量群(F1 および F2 群)における組織中残留量 [MDBA 換算量、ppm] と半減期

投与後 時間	低用量群(F1、雄)						低用量群(F2、雌)					
	4	8	12	16	半 減 期	168*	4	8	12	16	半 減 期	168*
血液	0.0453	0.0108	0.0012	LQ	2	<LQ	0.0880	0.0164	0.0039	<LQ	2	<LQ
血漿	0.0748	0.0183	0.0030	0.0019	2	<LQ	0.1491	0.0294	0.0071	0.0013	2	<LQ
骨	0.0120	0.0028	<LD	<LD	2	<LD	0.0143	0.0052	0.0015	<LD	2	<LD
脂肪	0.0050	0.0012	LD	<LD	2	<LD	0.0090	0.0016	0.0009	LQ	2	<LD
筋肉	0.0136	0.0029	<LQ	<LQ	2	<LD	0.0212	0.0031	0.0012	LQ	2	<LD
脳	0.0023	<LQ	LD	<LD	n.a.	<LD	0.0039	0.0012	LQ	<LQ	2	<LD
副腎	0.0188	0.0080	<LQ	<LD	3	<LQ	0.0414	0.0078	<LQ	<LD	2	<LQ
甲状腺	0.0196	<LQ	<LD	<LD	n.a.	<LQ	0.0291	<LQ	<LD	<LD	n.a.	<LQ
心臓	0.0291	0.0066	0.0009	<LQ	2	<LD	0.0395	0.0096	0.0019	LQ	2	<LD
肺	0.0314	0.0081	<LQ	<LD	2	<LD	0.0602	0.0116	0.0023	LD	2	<LD
腎臓	0.2003	0.0669	0.0081	0.0051	2	<LD	0.3288	0.0530	0.0155	0.0052	2	LD
肝臓	0.0372	0.0113	0.0020	0.0011	2	LD	0.0396	0.0056	0.0018	0.0007	2	LD
膵臓	0.0211	0.0053	<LQ	<LD	2	<LD	0.0369	0.0057	0.0044	<LQ	3	<LD
脾臓	0.0180	0.0040	<LQ	<LQ	2	<LQ	0.0198	0.0046	0.0014	<LQ	2	<LQ
胸腺	0.0119	0.0027	<LQ	<LD	2	<LD	0.0210	0.0054	0.0015	LQ	2	<LD
卵巣	—	—	—	—	—	—	0.0527	0.0107	0.0040	<LQ	2	<LD
精巣	0.0193	0.0058	0.0009	<LQ	2	<LD	—	—	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	—	—	0.0608	0.0127	0.0030	0.0010	2	<LD
カーカス	—	—	—	—	—	<LD	—	—	—	—	—	0.001
組織中 残留量**	2.56	0.61	0.05	0.02		<0.01	3.59	0.60	0.21	0.05	—	0.11

* : B1 群、 ** : 投与量に対する割合(%), n.a. : 算出出来ず

LD : 検出限界

LQ : 定量限界 ; 0.0004-0.005ppm(血漿)、 0.0020-0.0032ppm(副腎)、 0.0084-0.0141ppm(甲状腺)、 0.0012-0.0026ppm(膵臓)、 0.0022-0.0042ppm(卵巣)、 0.0007-0.0013ppm(子宮)、 0.0005-0.0009ppm(その他組織およびカーカス)

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

表4 高用量群(F3 および F4 群)における組織中残留量 [MDBA 換算量、ppm] と半減期

投与後 時間	高用量群(F3、雄)						高用量群(F4、雌)					
	4	8	12	16	半 減 期	168*	4	8	12	16	半 減 期	168*
血液	20.978	12.353	3.022	0.633	2	<LQ	23.321	15.992	3.448	0.614	2	0.011
血漿	34.945	21.330	5.279	1.120	2	0.011	39.567	26.520	5.976	1.045	2	0.025
骨	4.671	2.885	0.703	0.461	3	<LQ	3.566	2.597	0.745	0.410	4	<LQ
脂肪	1.875	1.058	0.359	0.171	3	<LQ	1.841	1.600	0.287	0.082	3	<LQ
筋肉	5.661	3.383	0.748	0.174	2	<LQ	5.701	3.794	0.709	0.174	2	0.010
脳	1.085	0.814	0.159	0.037	2	<LD	1.366	0.959	0.177	0.075	3	LD
副腎	16.657	5.495	1.125	0.461	2	<LD	10.114	7.050	1.579	0.276	2	LD
甲状腺	7.431	5.366	1.102	0.373	2	<LD	10.299	6.492	1.323	<LQ	3	<LD
心臓	13.116	8.478	1.823	0.455	2	<LQ	15.399	9.825	1.925	0.388	2	LQ
肺	14.653	10.785	2.105	0.499	2	0.008	17.620	11.066	2.297	0.366	2	0.009
腎臓	86.880	59.308	18.441	4.429	3	0.020	68.568	66.072	15.317	3.876	3	0.034
肝臓	12.219	9.653	2.624	0.740	3	0.009	14.217	10.308	2.329	0.509	2	0.013
脾臓	7.018	5.767	1.670	1.281	4	<LD	9.165	6.386	1.122	0.373	2	0.014
脾臓	6.901	4.129	1.028	0.408	3	<LQ	7.749	5.294	1.098	0.265	2	0.012
胸腺	4.899	3.406	0.693	0.191	2	<LQ	6.637	4.206	0.809	0.285	2	<LQ
卵巣	—	—	—	—	—	—	13.112	8.554	1.728	0.920	3	<LD
精巣	5.675	4.633	1.166	0.302	3	<LQ	—	—	—	—	—	—
子宮	—	—	—	—	—	—	16.010	10.134	2.137	0.655	2	0.016
カーカス	—	—	—	—	—	0.294	—	—	—	—	—	0.401
組織中 残留量**	3.20	1.92	0.54	0.15	—	0.14	2.79	1.87	0.44	0.11	—	0.17

* : D1 群、 ** : 投与量に対する割合(%), n.a. : 算出出来ず

LD : 検出限界

LQ : 定量限界 ; 168 時間後で、0.026ppm(副腎)、0.120ppm(甲状腺)、0.011-0.015ppm(脾臓、脾臓、子宮)、0.044ppm(卵巣)、0.006-0.009ppm(その他組織およびカーカス)

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

(2) ラットにおける吸収、分布および排泄

(資料 No.M-02)

試験機関：Syngenta Crop Protection(スイス国)

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

供試化合物：

： -標識位置

比放射能： MBq/mg(μ Ci/mg)

放射化学的純度： %(D1 群)、 %(B1 群、F3 群、F4 群)

高投与群では、非標識化合物で希釈して用いた。

(D1 群： F3 群および F4 群：)

供試動物：Hanlbm：WIST ラット、雄 7 週齢(184~226g) 雌 11 週齢(188~210g)

雌雄各 20 匹

試験方法：

試験群；以下の 4 群を設け、低用量(0.5mg/kg)または高用量(200mg/kg)を単回経口投与し、一定期間後にサンプルを採取しプールした。[尚、資料 No.M-01 の試験で用いた投与動物と同一である]

群	用量	動物数	採取試料
B1	低用量	雌雄各 4 匹	尿(0~48 時間) 糞(0~48 時間)
D1	高用量	雌雄各 4 匹	尿(0~48 時間) 糞(0~48 時間)
F3	高用量	雄 12 匹	肝：4+8 時間後 腎：4+8 時間後
F4	高用量	雌 12 匹	肝：4+8 時間後 腎：4+8 時間後

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

分析方法；試料中放射能はLSCで測定した。尚、糞中放射能は燃焼法により、肝臓/腎臓中放射能は可溶化後測定した。

尿、糞、肝臓および腎臓中代謝物はTLCおよびHPLCで検討し、対照物質とのクロマトグラフィーあるいはLC-MS、GC-MSおよびLC-NMR等により確認した。

結果：尿および糞中代謝物を表1、肝臓および腎臓中代謝物を表2に示した。

MDBAはその殆どが未変化のMDBA [A]として尿中排泄された。代謝物としては、尿中に基の化によるが%、MDBAが%検出された。糞でが%、腎臓でが%検出された。尚、高投与群雌雄尿をプールした試料から、位がされた(%)、のとのを含め%)が検出された。これらを含め、同定された代謝物を表3にまとめた。

代謝経路は、投与量や性別による差はないと考えられた。推定主要代謝経路を図に示す。

表1 糞尿排泄中のMDBA および代謝物 [投与量に対する割合(%), MDBA 換算量]

試料	尿				糞			
	低投与群(B1)		高投与群(D1)		低投与群(B1)		高投与群(D1)	
投与群	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MDBA [A]	95.64	84.20	95.70	96.71	0.45	1.32	0.18	0.37
同定合計	96.42	84.99	96.25	97.42	0.48	1.34	0.20	0.39
分析合計	97.01	85.77	96.87	98.31	0.54	1.40	0.26	0.45
非分析	-	-	-	-	0.02	0.01	<0.01	<0.01
非抽出	-	-	-	-	0.11	0.13	0.07	0.14
合計	97.01	85.77	96.87	98.31	0.67	1.54	0.34	0.59

n.d. : 検出されず

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

表2 肝臓、腎臓中のMDBA および代謝物

[総残留放射能に対する割合(%TRR)、MDBA換算量]

試料 投与群	肝臓		腎臓	
	高投与群(F3)、 雄	高投与群(F4)、 雌	高投与群(F3)、 雄	高投与群(F4)、 雌
MDBA [A]	84.1	90.0	90.8	84.0
同定合計	84.1	90.0	91.2	85.0
分析合計	94.9	96.2	99.0	99.3
非分析	0.6	0.1	0.7	0.1
非抽出	4.6	3.7	0.3	0.7
合計	100	100	100	100

n.d.: 検出されず

表3 同定されたラットでの代謝物

[投与量に対する割合、%]

代謝物	雄	雌
MDBA [A]	96.1~96.6	85.5~97.5
小計		
小計		

*: 高投与群雌雄のプール尿試料から検出

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

図 MDBA のラットにおける主要代謝経路

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

(3) ラットにおける代謝/排泄/分布

(資料No.M-03)

試験機関：University of Cincinnati (米国)

報告書作成年：1963年

供試標識化合物：

： 標識位置

純 度： %

比放射活性： $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ (MBq/mg)

供試動物：Charles River CD系白色ラット

雌雄；6か月齢（単回経口投与、混餌投与）、7か月齢（皮下投与）

方 法：

1. 単回経口投与

検体をピーナッツオイルに懸濁し、各群雌8匹、雄4匹に0.1、0.93および1.6g/kg単回強制経口投与し、雌では投与1、3、5、7、9、24、48および72時間後および雄では1、5、9および72時間後に各群1匹を屠殺し、糞、尿、胃腸管、肝臓、腎臓、血液およびカーカスを採取した。

2. 混餌による24日間連続投与

検体を10、100、1000、10000および20000ppmの濃度で混入した飼料を1群雌雄各5匹に連続投与した（最大24日間）。

全ての尿および糞を毎日採取し、また混餌投与開始1、3、6、13および24日後に、各群より雌雄各1匹を屠殺し、血液、肝臓、腎臓、胃腸管および残りのカーカスを採取した。

3. 尿中代謝物の同定

検体を10000ppmの濃度で混入した飼料を連続投与した雄ラットの13日後に採取した尿中の代謝物について同定した。

4. 皮下注射による投与

検体をピーナツオイルに1.05%懸濁し、雌雄各1匹のラットの腰部に0.1g/kg を皮下注射した。投与5、11、24、32、48、55および72時間後に尿および糞を採取した。

結 果：

1. 単回経口投与

1.6g/kg投与群では4/12例が死亡し、4/12例で瀕死状態であった。

0.1および0.93g/kg投与群の尿および糞中排泄と胃腸管、血液、肝臓、腎臓中残留量を表1に示した。

ラットでは尿中に急速に排泄され、24時間後には92~93%が排泄された。糞中排泄は72時間後でも1%程度であった。雌雄間での検体の排泄率に差は認められなかった。

肝臓、腎臓および血液中においては急速に蓄積し（1時間後に最大）、72時間後には殆ど消失していた。

2. 混餌による24日間連続投与

10、100、1000、10000および20000ppm投与群のラットでは、殆ど全てが尿中に急速に排泄された。10、100および1000ppm投与群のラットでは尿中に排泄された放射性化合物の濃度が用量の増加に伴って増加したが、10000および20000ppm投与群のラットでは、摂餌量が減少した為、尿中への放射性化合物の濃度は、その影響を受けた。肝臓、腎臓、血液および筋肉中濃度はほぼ同じで、脂肪中の濃度は概して低かった。投与後数日以内に動的均衡に達すると思われ、組織中における放射性化合物の濃度は、少なくとも投与13日後迄に、24後の濃度と同じレベルに達した。

3. 尿中代謝物の同定

10000ppm投与群の雄ラットの投与13日後に採取した尿を

抽出率は、尿中の総放射能の99%以上であり、また分析により、尿中に排泄された放射性物質は未変化のMDBA[A]であることが確認された。また、その一部は と考えられた。

4. 皮下注射による投与

経過時間毎の排泄率を表2に示す。

投与11時間後までに約90%、72時間後までには97~100%が尿中排泄された。

糞中排泄は72時間後までに2%程度であった。

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

表1 単回経口投与後の排泄および残存量（投与量に対する割合、%）

投 与 量		0.1 g/kg		0.93 g/kg	
検 査 対 照	時 間 (hr)	雌	雄	雌	雄
尿	1	8.1	0.4	3.7	0.0
	3	38.0	—	15.1	10.3
	5	49.7	49.0	26.7	—
	7	70.8	—	46.5	—
	9	81.6	70.3	47.5	45.4
	24	93.2	—	92.0	—
	48	92.3	—	87.5	—
	72	94.5	92.8	99.1	97.7
糞	1	0.0	0.0	0.0	0.0
	3	0.3	—	0.0	—
	5	0.2	0.0	0.0	0.0
	7	0.0	—	0.3	—
	9	0.0	0.0	0.1	0.1
	24	0.2	—	0.3	—
	48	0.9	—	2.4	—
	72	1.0	1.1	0.8	0.8
胃腸管	1	86.5	90.5	89.7	84.0
	3	56.3	—	83.0	—
	5	43.2	36.3	61.8	77.5
	7	23.2	—	37.5	—
	9	13.9	18.4	32.0	38.0
	24	0.6	—	12.5	—
	48	0.1	—	0.4	—
	72	0.0	0.0	0.3	0.1
血液	1	1.8	2.3	1.6	1.0
	3	1.4	—	1.1	—
	5	1.1	0.7	2.1	1.2
	7	0.3	—	2.1	—
	9	1.2	0.4	1.1	1.9
	24	0.1	—	0.3	—
	48	0.0	—	0.1	—
	72	0.0	0.0	0.0	0.0
肝臓	1	2.6	0.2	1.4	0.4
	3	0.6	—	0.4	—
	5	0.9	1.0	0.8	0.6
	7	0.3	—	0.9	—
	9	0.4	0.9	1.7	1.1
	24	0.0	—	0.2	—
	48	0.0	—	0.0	—
	72	0.0	0.0	0.0	0.0
腎臓	1	1.1	0.1	0.1	0.4
	3	0.7	—	0.3	—
	5	0.7	0.3	0.5	0.2
	7	0.2	—	0.6	—
	9	0.4	0.4	1.0	0.2
	24	0.0	—	0.1	—
	48	0.0	—	0.0	—
	72	0.0	0.0	0.0	0.0

—：測定せず

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

表2 皮下投与後の糞尿中への排泄（投与量に対する割合、%）

投与後 採取時間	尿		糞	
	雌	雄	雌	雄
5	80.00	70.00	—	—
11	9.15	19.20	—	—
24	8.95	6.55	1.20	0.90
32	0.46	0.43	—	—
48	1.04	0.49	0.90	0.15
55	0.08	0.12	—	—
72	0.33	0.24	0.20	0.11
合計	100.01	97.03	2.30	1.16

—：測定せず

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

(4) 雌ラットにおける代謝/排泄

(資料No.M-04)

試験機関：Velsicol Chemical Corporation (米国)

報告書作成年：1976年

供試標識化合物：

比放射活性： mCi/mM (MBq/mM)

： 標識位置

供試動物：Holtzman系若齢成熟ラット、雌 (体重約175g)

試験方法：

ラット雌2匹に、各 $13\mu\text{Ci}$ の 標識検体を単回経口投与した。投与24、48、72および96時間後に尿および糞を採取し、尿については液体シンチレーションカウンターで放射能を測定した。糞はPackard 305サンプルオキシダイザーを用いて燃焼し、発生した $^{14}\text{CO}_2$ を測定した。

試験結果：

糞尿中への排泄率を表1に示した。

-標識検体は急速に排泄され、投与後24時間で投与した放射能の多くが尿中に排泄された。投与後96時間では投与した放射能の86%が尿中に排泄された。糞中へは約2~3%が排泄された。投与後24時間で採取した尿を1NのHClでpH 1.0とした後エチルエーテルで抽出し、薄層クロマトで展開し放射性スポットを掻き取り、メチル化した後ECD付きガスクロマトグラフィーで分析した結果、尿中の放射性物質は未変化のMDBA [A]であった。

表1 糞尿中への排泄 [投与量に対する割合(%), 2匹平均値]

投与後時間 (hr)	尿	糞	合計
24	82.7	2.4	85.1
48	1.8	0.1	1.9
72	0.7	—	0.7
96	0.8	—	0.8
合計	86.0	2.5	88.5

：測定せず

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

(5) MDBA 遊離酸およびアミン塩類の代謝比較試験

(資料 No.M-05)

試験機関：Sandoz Agro(米国)

報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

： 標識位置

比放射能； mCi/mM (GBq/mM)

放射化学的純度； %

供試非標識化合物の構造式および純度；

<p>MDBA、</p> <p>Chemical structure of MDBA (3,5-dichloro-4-methoxybenzoic acid): A benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at the top position, a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position, and chlorine atoms (-Cl) at the 3 and 5 positions.</p>	<p>MDBA ジメチルアミン塩、</p> <p>Chemical structure of MDBA dimethylamine salt: A benzene ring with a dimethylammonium carboxylate group (-COO⁻[NH₂(CH₃)₂]⁺) at the top position, a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position, and chlorine atoms (-Cl) at the 3 and 5 positions.</p>
<p>MDBA イソプロピルアミン塩、</p> <p>Chemical structure of MDBA isopropylamine salt: A benzene ring with an isopropylammonium carboxylate group (-COO⁻[NH₃CH(CH₃)₂]⁺) at the top position, a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position, and chlorine atoms (-Cl) at the 3 and 5 positions.</p>	<p>MDBA ジグリコールアミン塩、</p> <p>Chemical structure of MDBA diglycolamine salt: A benzene ring with a diglycolammonium carboxylate group (-COO⁻[NH₃CH₂CH₂OCH₂CH₂OH]⁺) at the top position, a methoxy group (-OCH₃) at the 4-position, and chlorine atoms (-Cl) at the 3 and 5 positions.</p>

供試動物：SD系 CD VAF/Plus ラット、9週齢未満、1群雄各5匹、平均体重200g

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

試験方法：

群構成と投与量； 標識 MDBA を MDBA 換算で約 18 倍量の非標識 MDBA あるいは MDBA の各種塩で希釈後、10mg/kg を投与した。各群は、以下の通り。

- A 群 MDBA
- B 群 MDBA ジメチルアミン塩
- C 群 MDBA イソプロピルアミン塩
- D 群 MDBA ジグリコールアミン塩

投与方法；単回経口投与

試料採取；投与 24 時間後に、尿および糞を採取し、動物を心臓穿刺により屠殺後、血液を採取した。

放射能の測定；液体試料は直接、糞および血液試料は燃焼して $^{14}\text{CO}_2$ について、液体シンチレーションカウンターで測定した。

分析法；尿および糞の試料を図 1 および図 2 に示す手順で代謝物を TLC で分析した。溶媒系は、代謝物を用いた。同定された分画は、2D-TLC および HPLC を用いて確認した。

結果；経口投与した MDBA あるいは MDBA の各種塩は、いずれも急速に吸収され、又、急速に排泄された。

吸収排泄および物質収支；尿(ケージ洗浄液を含む)、糞および血液中への吸収排泄と物質収支を表 1 に示す。各群の回収率は 99.0~100.3% の範囲であった。主な排泄経路は尿で、投与量に対して各群 94.72~97.35% の範囲であり、試験群間で統計学的な有意差 ($p<0.05$) はなかった。糞中排泄は各群投与量に対して 2.40~5.21% の範囲であり、試験群間で統計学的な有意差 ($p<0.05$) はなかった。血液中残留は微量で、濃度は 0.024~0.033ppm、投与量に対して 0.017~0.020% の範囲であり、試験群間で統計学的な有意差 ($p<0.05$) はなかった。

代謝物；尿中代謝物を表 2 に示す。総残留放射能の 96.52~98.84% が有機相中に抽出された。これを TLC 分析したところ、10 分画が分離された。この内、(92.35~94.42%) と() が同定された。他の分画は同定できなかった。
糞試料中代謝物の分布を表 3 に示す。総残留放射能の 92.57~97.16% が有機相中に抽

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

出された。これを TLC 分析したところ、10 分画が分離された。この内、
() と () が
同定された。他の分画は同定できなかった。
尿中および糞中 MDBA 量はともに試験群間で統計学的な有意差 ($p < 0.05$) は認められなかった。又、その他の分画も各群間で同様の傾向を示した。

以上の結果から、尿、糞および血液中への吸収排泄、尿および糞中 MDBA 量および代謝物分画に、供試化合物 MDBA と MDBA のジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩およびジグリコールアミン塩の間に有意な差はなかった。従って、動物における吸収、排泄および代謝は塩の差によっては、実質的に異ならないと結論される。

表 1 単回経口投与 24 時間後の吸収、排泄および物質収支

試験群		投与量に対する割合 (%)、雄 5 匹の平均値*			
		A 群	B 群	C 群	D 群
試料	尿 + ケージ洗浄液	96.59	94.72	97.35	96.19
	糞	2.40	5.21	2.94	3.03
	血液	0.019	0.020	0.018	0.017
	(血液中濃度、ppm)	0.024	0.031	0.029	0.033
	回収率	99.009	99.950	100.310	99.238

* : B 群の 2 匹の糞試料は尿試料が汚染したので除外し、3 匹の平均値を示す。

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

表 2 尿中代謝物 [尿中総残留放射能に対する割合 (%TRR)、雄 4 匹の平均値*]

抽出相	分画	A 群	B 群	C 群	D 群
有機相抽出物					
	U2 (MDBA)[A]	94.29	94.10	94.42	92.35
	有機相合計	98.61	98.49	98.84	96.52
水性残留物	0.67	0.68	0.61	0.70	
合計	99.28	99.17	99.45	97.22	

* : D 群は 3 匹の平均値

表 3 糞中代謝物 [糞中総残留放射能に対する割合 (%TRR)、雄 5 匹の平均値*]

抽出相	分画	A 群	B 群	C 群	D 群
有機相抽出物					
	F2 (MDBA)[A]	74.91	79.01	80.30	75.23
	抽出物合計	93.85	97.16	95.64	92.57
抽出残渣	4.24	3.08	5.75	5.27	
合計	98.09	100.24	101.39	97.84	

* : B 群は 3 匹の平均値

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

図 1. 尿試料の抽出手順

図 2. 糞試料の抽出手順

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

(6) イヌおよびウサギにおける吸収/排泄/分布

(資料No.M-06)

試験機関：International Research and Development
Corporation (米国)

報告書作成年：1977年

供試標識化合物：

： 標識位置

mCi/mL水溶液 (mg/mL、 $\mu\text{Ci}/\text{mg} = \text{KBq}/\text{mg}$) または
mCi/mL水溶液 (mg/mL、 $\mu\text{Ci}/\text{mg} = \text{KBq}/\text{mg}$)

供試動物：ビーグル犬雌6匹 (体重8.7~11.0kg)

ニュージーランドホホワイト種ウサギ雌5匹 (体重2004~2138 g)

方法：

1. イヌ

Ci/mLの ^{14}C 標識検体を1.0mL/kg (88.2mg/kg) の用量で5匹の犬に投与した。
残りの1匹には蒸留水を1.0mL/kg投与した。

尿および糞は、投与動物2匹および対照動物1匹から毎日2回、4日間採取した。別の投与動物2匹から投与16時間後に糞および尿を採取した後、屠殺、解剖し、組織を採取した。残り1匹からは投与1、2、4、8、16、24、48、72および96時間後に血液を採取し、放射能を測定した。

2. ウサギ

Ci/mLの ^{14}C 標識検体を1.1388mL/kg (100mg/kg) の用量で4匹のウサギに投与した。残りの1匹には蒸留水を1.1388mL/kg投与した。

尿および糞は、投与動物2匹および対照動物1匹から毎日2回、4日間採取した。別の投与動物2匹から投与後16時間で尿および糞を採取した後、屠殺、解剖し、組織を採取した。

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

結 果：

1. イヌ

標識検体は、急速に排泄され、投与後16時間で尿中に66～96%、糞中に0.1～0.9%が排泄された。組織中における残留放射能濃度は腎臓で高く、投与16時間後で0.22～1.06ppmであったが、96時間後には0.04～0.06ppmと減少した。他の組織中の残留放射能は、いずれも低かった。

血中濃度は投与1時間後に最高となり、55.4ppmでその後急速に減少し、96時間後には0.08ppmまで減少した。

表1 イヌの糞尿中への排泄（投与量に対する割合、%）

動物番号	76501		76505		76495		76498	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
採取時間 (時間)								
0-16	96.4	0.9	89.3	0.1	66.0	—	96.2	0.5
16-24	16時間後屠殺		16時間後屠殺		2.3	0.5	0.6	0
24-40	—	—	—	—	3.0	0.1	0.8	0
40-48	—	—	—	—	0	0	0	0
48-64	—	—	—	—	0.2	0	0	0
64-72	—	—	—	—	0.2	0	0	0
72-88	—	—	—	—	0	0	0	0
88-96	—	—	—	—	0	0	0	0
合計	96.4	0.9	89.3	0.1	71.7	0.6	97.6	0.5

表2 イヌの組織内分布（MDBA換算量、ppm）

投与後時間	16時間		96時間	
	76501	76505	76495	76498
組織/動物番号				
脂肪	0.08	0.06	<0.03	<0.03
筋肉	0.11	0.14	<0.03	<0.03
脳	0.18	0.08	<0.03	<0.03
肺	0.39	0.18	<0.02	<0.02
心臓	0.22	0.06	<0.03	<0.02
腎臓	1.16	0.22	0.04	0.06
卵巣	0.36	0.28	0.03	0.04
肝臓	0.37	0.64	<0.03	<0.02
脾臓	0.10	0.10	<0.03	<0.03
血液	0.49	0.33	0.04	0.04

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

表3 イヌの血中濃度 (MDBA換算量、ppm)、動物番号76502

投与後経過時間	血中濃度
1	55.40
2	47.71
4	23.76
8	5.92
16	1.32
24	0.57
40	0.28
48	0.23
72	0.15
96	0.08

2. ウサギ

標識検体は、急速に排泄され、投与後16時間で77.9～85.1%尿中に排泄された。

糞中には、投与後96時間でも2.0～4.2%しか排泄されなかった。

組織中の残留放射能は、投与16時間後で腎臓に0.35～0.68ppmおよび血液に0.09～0.53ppm検出され、他の組織は、いずれも低かった。投与96時間後には、腎臓で<0.03～0.07ppmを除いて、いずれの組織においても検出されなかった。

表4 ウサギの糞尿中排泄 (投与量に対する割合、%)

動物番号	27710		27722		27690		27728	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-16	85.1	3.0	77.9	4.2	0*	0	***	0
16-24	16時間後屠殺		16時間後屠殺		**	—	82.6	0
24-36	—	—	—	—	43.3	1.1	—	0.2
36-48	—	—	—	—	—	0	5.5	0.3
48-60	—	—	—	—	0.5	0.8	1.0	0.6
60-72	—	—	—	—	—	0	—	0.6
72-88	—	—	—	—	0	0.1	0	0.6
88-96	—	—	—	—	0	0	0	0.6
合計	85.1	3.0	77.9	4.2	43.8	2.0	89.1	2.9

— : 該当せず、 * : 投与量の0.1%以下、 ** : サンプルを採取不可能
*** : 排泄なし

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

表5 ウサギの組織内分布(MDBA換算量、ppm)

投与後時間	16時間		96時間		対照
組織/動物番号	27710	27722	27728	27690	27730
脂肪	0.07	0.05	<0.03	<0.03	<0.03
筋肉	0.07 ¹	0.65 ¹	<0.03	<0.03	<0.03
脳	0.08	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
肺	0.22 ¹	0.06 ¹	<0.03	<0.03	<0.03
心臓	0.20	<0.03	<0.03	0.03	<0.03
腎臓	0.68	0.35	<0.03	0.07	<0.03
卵巣	0.37	2.19	<0.03	<0.03	<0.03
肝臓	0.07	0.07	<0.03	<0.03	<0.03
脾臓	0.14	0.03	<0.03	<0.03	<0.03
血液	0.53	0.09	<0.03	<0.03	<0.03

¹: 2連平均

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

(7) ラット、マウス、ウサギおよびイヌにおける代謝/吸収/排泄/分布 (比較試験)

(資料No.M-07)

試験機関：Velsicol Chemical Corporation (米国)

報告書作成年：1980年

供試標識化合物：

： -標識位置

放射化学的純度： %以上

比放射能： mCi/mM (MBq/mM)

供試動物：

Sprague-Dawley系ラット雌6匹 (体重320~349 g)

Swiss系マウス雌4匹 (体重26~38 g)

ニュージーランドホワイト種ウサギ雌4匹 (体重2004~2138 g)

ビーグル犬雌5匹 (体重8.7~11kg)

方 法：

非標識化合物で希釈した比放射能 mCi/mMの検体を雌ラット6匹に平均102mg/kg および雌マウス4匹に平均89mg/kgの用量を単回経口投与した。

非標識化合物で希釈した比放射能 mCi/mMの検体を雌ウサギ4匹に平均100mg/kg および雌犬5匹に平均88.2mg/kgの用量を単回経口投与した。投与後、各動物から尿および糞を別々に毎日2回採取し、放射能を測定した。

(1) 血液試料

1匹のラットから検体投与1、1.5、2、4、5および7時間後に血液試料を採取した。投与7時間後に1匹のラットを屠殺して、血液試料を採取し、血漿および血球中における放射活性を測定した。更に、犬1匹から投与1、2、4、8、16、40、72および96時間後に血液試料を採取した。

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

(2) 尿試料

各動物から投与16時間後の尿を採取し、
抽出し、抽出液および水相の放射能を測定した。
抽出液は、薄層クロマトグラフィーによる分析に供した。

(3) 糞試料

各動物から投与96時間後の糞を採取し、
を加えて抽出し、濾液を水で分配した後、水相および有機相について放射能を測定した。有機相は薄層クロマトグラフィーによる分析に供した。抽出残渣中の放射能は燃焼分析および液体シンチレーションカウンターによって定量した。

(4) 組織試料

投与16および96時間後に動物を屠殺し、組織を採取した。各組織試料を
および
とホモジナイズし、濾液を
水で分配した後、各相について放射能を測定した。

結 果：

(1) 吸収および排泄

経口投与した検体はいずれの動物種でも胃腸管から急速に吸収され、その殆どが尿中に排泄された。投与した放射性物質の大部分が投与後24時間以内に尿中に排泄された。

4種の動物間で尿中への放射性物質の排泄率に有意な差は認められなかった。尿中への排泄率は一次反応式に従い、その半減期はイヌ、ラット、ウサギおよびマウスで5.4、7.0、7.4および10.2時間であった。

投与した検体の糞中への排泄率は極めて僅かで、イヌでは投与した放射能の0.6%に過ぎず、ラットおよびウサギでは約2.5%、またマウスでは約9%であった。

表1 各動物における尿中排泄（投与量に対する割合、%）

採取時間 (hr)	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
0-24	92.9	72.6	82.6	82.6
24-48	2.7	11.2	5.5	1.9
48-72	1.0	3.1	1.0	0.2
72-96	0.4		0.0	0.0
合 計	96.9	86.9	89.1	84.7

—：該当せず

表2 各動物における糞中排泄（投与量に対する割合、%）

採取時間 (hr)	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
0-24	2.1	3.3	0.0	0.5
24-48	0.6	5.2	0.8	0.1
48-72	0.1	1.0	1.0	0.0
72-96	0.0	—	0.7	0.0
合計	2.8	9.4	2.5	0.6

—：該当せず

(2) 血液中における残留放射能

検体を経口投与したラットおよびイヌでは、血液中における放射性物質の濃度が急速に増加し、投与後1時間以内に最高値に達した。

半減期はラットおよびイヌでそれぞれ1.1および2.1時間であった。

投与後7時間で屠殺したラットから血液を採取し、血漿と血球に分けた後、放射能を測定した。

血漿および洗浄前の血球中における放射能は、それぞれ、89および11%であった。

表3 ラットおよびイヌにおける血液中濃度変化（MDBA換算量、ppm）

採取時間 (hr)	ラット	イヌ
1	49.30	55.40
1.5	48.21	
2	30.35	47.71
4	10.25	23.76
5	2.63	—
7	1.32	—
8	—	5.92
16	—	1.32
24	—	0.57
40	—	0.28
48	—	0.23
72	—	0.15
96	—	0.08

—：該当せず

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

(3) 組織中における残留放射能

種々の組織中における残留放射能濃度は、いずれの動物種でも低かった。経口投与16時間後では、残留放射能濃度が最も高かった腎臓（0.4～4.5ppm）を除く多くの組織で1ppm以下の残留放射能が検出されたに過ぎなかった。

投与4日後では、いずれの組織でも残留放射能濃度は、0.2ppm以下であった。

表4 各種動物における組織中分布（MDBA換算量、ppm）

組織	ラット		マウス		ウサギ		イヌ	
	16時間	96時間	16時間	96時間	16時間	96時間	16時間	96時間
肺	0.505	0.014	1.255	<0.02	0.180	<0.02	0.695	0.050
脂肪	0.156	<0.02	0.375	<0.02	0.255	<0.02	0.315	0.035
腎臓	4.540	0.138	0.400	0.035	3.355	0.145	2.915	0.120
肝臓	0.716	0.111	0.534	0.035	0.480	0.095	1.265	0.075
脳	0.044	<0.02	0.105	<0.02	0.130	<0.02	0.620	<0.02
心臓	0.426	<0.02	0.198	<0.02	0.310	<0.02	0.555	<0.02
筋肉	0.090	<0.02	0.431	<0.02	0.485	<0.02	0.485	0.035
血液	1.062	0.039	0.943	0.079	0.560	0.025	1.495	0.085
脾臓	0.374	<0.02	0.402	<0.02	0.200	<0.02	0.540	<0.02
卵巣	0.564	<0.02	1.660	<0.02	2.841	<0.02	1.045	0.085
子宮	0.755	<0.02	1.408	<0.02	—	—	—	—

—：該当せず

(4) 代謝物の同定

尿中に排泄された放射性物質の大部分は で抽出され、排出された が水溶性代謝物であった。いずれの動物種でも、尿中に排泄された主要な放射性物質（97～99%）は、未変化のMDBA [A] であった。代謝物 が尿中から 検出された。

ラットおよびマウスで糞中放射性物質の %、また、ウサギおよびイヌでは約 が非抽出性であった。糞中に排泄された放射性物質の主要成分（70～93%）は、未変化のMDBA [A] であった。代謝物の は、 の糞中で検出されたに過ぎなかった。

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

表5 尿中代謝物（尿中放射能に対する割合、%TRR）

代謝物	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
I.有機溶媒抽出分 MDBA [A]	98.92	98.06	96.81	97.39
II.水可溶成分				

表6 糞中代謝物（糞中放射能に対する割合、%TRR）

代謝物	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
I.有機溶媒抽出分 MDBA [A]	92.95	88.70	77.78	70.00
II.水可溶成分				
III.非抽出成分				

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

(8) 泌乳ヤギにおける代謝/排泄/分布

(資料 No.M-08)

試験機関：Sandoz Agro (米国)

報告書作成年：1994年 [GLP]

供試標識化合物：

： 標識位置

放射化学的純度： % 比放射能： mCi/mM (GBq/mM)

供 試 動 物： 2～3年泌乳ヤギ 3匹 (29～41kg)

投与および試料採取： 標識検体を非標識検体 (99.2%) で希釈してカプセル化して1回/日強制経口投与した。1匹には0.4mg/kg/日 (検体 10ppm 飼料に相当)、4日間連続投与し、投与開始0.2、1.0、1.3、2.0、2.3、3.0、3.3および4.0日後に尿、糞、ミルクを採取し、最終投与 24 時間後 (投与開始 4 日後) に屠殺、腎臓、肝臓、脂肪、筋肉を採取した。もう1匹には、40mg/kg/日 (検体 1000ppm 相当)、4日間連続投与し、最終投与7時間後に屠殺し、代謝物を分離精製した。さらに1匹には担体のみを投与し、対照とした。

分 析 方 法：放射能は液体シンチレーションカウンター (LSC) で測定した。尚、糞、組織はホモジナイズ後、燃焼法により分析した。代謝物は必要に応じ試料をホモジナイズ後、
し、
に溶解させ、濃縮後 TLC で分析した。さらに、HPLC および質量分析で確認した。尚、腎臓、肝臓および脂肪組織では抽出残渣を で加水分解後、
で抽出して同様に分析した。

結 果： 尿、糞、ミルクへの排泄および各組織への残留量を表1に示す。
投与後多くは尿中に排泄された。4日後 (最終投与1日後) には、尿中に 83.2%、糞中に 8.5%が排泄され、ミルク中には 0.019%と低かった。組織中も腎臓、肝臓、脂肪

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

および筋肉でそれぞれ 0.014、0.023、0.033 および 0.124%と残留量は低かった。尚、4 日後の回収率は 92.5%であった。

尿、糞および各組織（ミルクおよび筋肉では放射活性が低く分析せず）中での代謝物を表 2 に示した。多くは、未反応の MDBA [A] であったが、
 が代謝物として検出された。尿中には微量の
 も検出された。

MDBA のヤギ中での想定代謝経路を図に示す。

表 1 尿、糞、ミルクへの排泄および各組織への残留量（総投与量に対する割合、%）

採取時間 (日)	尿	糞	ミルク	腎臓	肝臓	脂肪*	筋肉**	洗浄液	回収率
0.2	5.291	0.159	0.001	—	—	—	—	—	—
1.0	13.246	1.590	0.003	—	—	—	—	—	—
1.3	1.395	0.338	0.002	—	—	—	—	—	—
2.0	19.825	1.300	0.003	—	—	—	—	—	—
2.3	8.527	0.710	0.002	—	—	—	—	—	—
3.0	13.510	1.863	0.002	—	—	—	—	—	—
3.3	9.421	0.318	0.002	—	—	—	—	—	—
4.0	11.161	2.208	0.003	0.014	0.023	0.033	0.124	0.660	—
計	83.161	8.486	0.019	0.014	0.023	0.033	0.124	0.660	92.515

—：該当せず

*：体重の 5%と仮定して算出

**：体重の 50%と仮定して算出

表 2 糞尿および各組織中での代謝物（各組織中の総放射能に対する割合、%TRR）

組織	有機相抽出				水相抽出	未抽出残渣	計
	MDBA [A]						
尿	93.30						100.1
糞	88.37						102.1
腎臓*	92.82						105.6
	72.12						—
	20.70						—
肝臓*	68.03						102.8
	53.94						—
	14.09						—
脂肪	63.28						104.7

—：検出せず

*：上欄；合計、中欄；フリー分画、下欄；酸加水分解後の分画

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

図 ヤギにおける MDBA の推定代謝経路

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

2. 土壌中運命に関する試験

(1)好氣的土壌における代謝試験

(資料 No.M-09)

試験機関：Syngenta Crop Protection (スイス国)

報告作成年：2000年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

： -標識位置
放射化学的純度： % (HPLC ; %)
比放射能： MBq/mg

供試土壌：培養前に土壌は風乾後 2mm の篩を通した。供試土壌の特性を以下に示す。

名称	Gartenacker (スイス国)	Pappelacker (スイス国)	Borstel (ドイツ国)
分類 (USDA)	壤土	砂壤土	壤質砂土
粒径分布			
粘土%	9.86	7.79	5.89
シルト質%	47.79	21.88	13.17
砂質%	42.35	70.32	80.94
pH(KCl)	7.28	7.38	5.79
CaCO ₃ (%)	7.50	7.80	1.10
有機炭素含量 (%)	1.86	1.13	1.53
総窒素含量 (%)	0.22	0.12	0.09
陽イオン交換能 (meq/100g 土壌)	12.67	6.89	8.39
密度 (g/ml)	0.96	1.15	1.61
最大保水量 (g/100g 乾燥土)	66.84	46.46	27.19
微生物バイオマス* (mgC/100g 土壌)			
試験開始時	43.3	41.4	18.0
試験終了時	53.4	37.4	17.2

*： Anderson and Domsch の呼吸法

方 法：

土壌調製およびインキュベーション；検体を乾上り 0.28ppm (0.36kg a.i./ha に相当) 施用し、20±2°C暗所で最長 120 日間インキュベーションした。湿度は、最大保水量の 40%とした。

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

試料採取；インキュベーション開始0、2、4、8、16、32、64および120日後に土壌試料を採取した（1～2連）。尚、揮発性物質はNaOH溶液（ $^{14}\text{CO}_2$ ）およびエチレングリコール溶液に捕集した。

土壌抽出；で室温抽出した。その後、抽出後
に分配して先の抽出液に合わせ、水相はフルボ酸分画と、フミン酸分画に分けた。

分析；放射活性をLSCで測定し、土壌残渣（フミン）の放射活性は燃焼法によった。抽出液中の代謝物をHPLCで分析して2D-TLCで確認した。

結果：各土壌での物質収支を表1、2および3に、代謝物の変化を表4、5および6に示した。又、MDBA [A] および主要代謝物の半減期を表7-1および表7-2に示した。
 MDBAは各土壌中で速やかに分解し、半減期は3.6日～6日であった。最初により主要代謝物（最大%）になり、も半減期で分解した。その他の非主要代謝物はであった。試験終了時には48.2～58.3%が鉱物質化し、8.2～22.1%が土壌に結合した非抽出性物質であった。推定主要代謝経路を図に示した。

表1 Gartenacker土壌における物質収支（施用量に対する割合、%）

経過日数			有機相抽出計	フルボ酸分画	フミン酸分画	非抽出性物質(フミン)	$^{14}\text{CO}_2$	有機揮発性物質	回収率
0			100.8	—		2.3	—	—	103.2
2			85.9		4.9	5.5	3.7	0	100.1
4			64.1	3.8	9.9	11.4	10.7	0.1	100.0
8			24.7	5.9	18.4	21.0	25.0	0.1	95.0
16			7.9	5.3	21.0	24.5	37.7	0.3	96.7
32			5.2	5.8	19.4	24.9	47.0	0.3	102.5
64			3.9	4.8	17.8	24.3	52.7	0.1	103.6
120			3.1	4.8	15.3	22.1	57.1	0.1	102.5

表 2 Pappelacker 土壌における物質収支（施用量に対する割合、%）

経過 日数			有機相 抽出 計	フルボ 酸 分画	フミン 酸 分画	非抽出 性物質 (フミン)	¹⁴ CO ₂	有機 揮発性 物質	回収率
0			101.2	—	—	1.3	—	—	102.4
2			90.9	4.3		4.0	2.6	0	101.8
4			72.1	3.0	11.4	7.8	7.1	0.1	101.4
8			37.5	5.0	22.6	16.7	15.9	0.1	97.8
16			9.5	6.4	31.2	23.2	29.0	0.3	99.5
32			6.5	6.6	28.0	23.4	35.8	0.2	100.5
64			4.7	5.5	25.4	23.3	42.2	0.1	101.2
120			3.9	5.3	22.6	20.7	48.2	0.1	100.7

表 3 Borstel 土壌における物質収支（施用量に対する割合、%）

経過 日数			有機相 抽出 計	フルボ 酸 分画	フミン 酸 分画	非抽出 性物質 (フミン)	¹⁴ CO ₂	有機 揮発性 物質	回収率
0			102.6	—	—	0.5	—	—	103.1
2			97.2	3.0		1.0	1.3	0	102.4
4			88.8	1.0	6.6	1.6	3.7	0	101.6
8			72.8	1.6	14.4	3.3	8.6	0.1	100.6
16			45.0	2.7	27.1	6.3	18.8	0.2	100.1
32			15.9	4.4	34.4	8.8	35.9	0.3	99.8
64			7.1	4.3	29.9	9.1	47.6	0.3	98.3
120			4.7	3.6	28.8	8.2	58.3	0.3	103.9

表 4 Gartenacker 土壌における代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

経過日数	MDBA [A]							
0	99.8							
2	76.4							
4	49.3							
8	8.8							
16	1.5							
32	0.5							
64	0.5							
120	0							

<LQ：定量限界以下

表 5 Pappelacker 土壌における代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

経過日数	MDBA [A]			
0	100.0			
2	82.4			
4	58.4			
8	22.5			
16	1.0			
32	0.5			
64	0.2			
120	0.1			

表 6 Borstel 土壌における代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

経過日数	MDBA [A]			
0	101.3			
2	87.0			
4	70.3			
8	39.6			
16	4.8			
32	0.7			
64	0.5			
120	0.3			

表 7-1 MDBA [A] の半減期および DT₉₀

土壌名	k (k ₁ +k ₃)	k ₁	k ₃	r ² (相関係数)	半減期 (日)	DT ₉₀ (日)
Gartenacker	0.19454	0.13531	0.059232	0.98252	3.6	11.8
Pappelacker	0.15469	0.11236	0.042329	0.98865	4.5	14.9
Borstel	0.11482	0.084553	0.03027	0.98532	6.0	20.1

表 7-2 の半減期および DT₉₀

土壌名	k ₂	r ² (相関係数)	半減期 (日)	DT ₉₀ (日)
Gartenacker				
Pappelacker				
Borstel				

[A] → の一次反応定数を k₁、[A] → 以外の一次反応定数を k₃、 の一次反応定数を k₂として、[A] および の経時変化から最適化により k₁、k₂ および k₃ を求めた。尚、半減期は 0.693 ÷ 反応定数 (k = k₁ + k₃、あるいは k₂) より求めた。

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

図 MDBA の好氣的土壌中の推定主要代謝経路

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

3. 水中運命に関する試験

(1)加水分解運命試験

(資料 No.M-10)

試験機関：Novartis Crop Protection (スイス国)

報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

供試標識化合物：

： -標識位置、 比放射能： MBq/mg、 放射化学的純度： %

試験方法： EC Commission Directive 94/37EC および 95/36/EC、 OECD ガイドライン No.111
および EPA ガイドライン No.161-1 に基いた。

試験条件： 約 1000ppm の MDBA 原液 (アセトン) の所定量を pH4、5、7 および 9 に調整された滅菌緩衝液に添加し、約 5.3ppm の試験溶液を調製した。これを 50℃遮光下の振とう恒温槽中でインキュベートし、予備試験を行った。試料採取は 0、2、4、7 および 14 日後に行った (2 連)。さらに、pH5、7 および 9 の試験溶液を同様に調整し、25℃遮光下の振とう恒温槽中でインキュベートし、確認試験を行った。試料採取は 0、14 および 31 日後に行った (2 連)。

試験区：

pH	試験溶液*	予備試験		確認試験	
		温度	試験期間	温度	試験期間
4	クエン酸緩衝液	50℃	14 日間	実施せず	
5	酢酸緩衝液	50℃	14 日間	25℃	31 日間
7	リン酸緩衝液	50℃	14 日間	25℃	31 日間
9	ホウ酸緩衝液	50℃	14 日間	25℃	31 日間

*：14 あるいは 31 日後の無菌性試験で無菌性が証明された。

分析法： 液体シンチレーション、TLC および HPLC を用いて分析した。

結果：試験温度は、予備試験で 50±0.1℃、確認試験で 24.9±0.04℃に保たれた。また、予備試験および確認試験における各 pH 区の各採取時点における pH 測定値を表 1 および表 2 に示した。その結果、各区とも粗一定の pH に保たれた事が示された。

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

予備試験あるいは確認試験における平均回収率（2連）は、それぞれ 99.9～101.6%、あるいは 99.3～100.4%であった。

予備試験および確認試験における MDBA の経時変化を表 3 および表 4 に示した。

予備試験の結果、MDBA は pH4、5、7 および 9、50℃で 14 日間安定であった（申請者注：従って OECD ガイドライン 111 に基き 25℃での各 pH での半減期は 1 年以上である）。さらに、確認試験の結果、pH5、7 および 9、25℃で 30 日間安定で分解は認められない事が確認された。25℃における pH4、5、7 および 9 における推定半減期を表 5 に示した。

表 1. 予備試験における各採取時点での pH

区	pH 4		pH 5		pH 7		pH 9	
0 日	4.34	4.36	5.22	5.22	7.26	7.24	9.02	9.02
2 日	4.35	4.30	5.13	5.14	7.28	7.29	9.10	9.13
4 日	4.42	4.42	5.17	5.22	7.25	7.26	9.06	9.08
7 日	4.26	4.22	5.01	5.01	7.15	7.19	8.99	9.01
14 日	4.35	4.35	5.09	5.13	7.19	7.19	8.96	8.99
平均値	4.34		5.13		7.23		9.04	
標準偏差	0.06		0.07		0.04		0.05	

表 2. 確認試験における各採取時点での pH

区	pH 5		pH 7		pH 9	
0 日	5.04	5.05	7.14	7.14	8.97	8.99
14 日	5.15	5.17	7.18	7.21	8.96	8.99
30 日	5.03	5.05	7.06	7.07	8.65	8.80
平均値	5.08		7.13		8.89	
標準偏差	0.06		0.05		0.13	

表 3. 予備試験（50℃）における MDBA の変化（施用量に対する割合、%）、2 連平均値

区	pH 4	pH 5	pH 7	pH 9
0 日	98.7	100.3	100.2	99.3
2 日	99.6	99.7	98.9	98.9
4 日	99.4	98.6	99.5	99.7
7 日	99.8	99.8	99.7	99.4
14 日	100.1	100.2	99.3	99.3

表 4. 確認試験（25℃）における MDBA の変化（施用量に対する割合、%）、2 連平均値

区	pH 5	pH 7	pH 9
0 日	98.4	98.8	99.0
14 日	98.5	98.6	99.0
31 日	99.0	99.0	98.2

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

表 5. 25℃での推定半減期（予備試験より推定）

pH	4	5	7	9
半減期	>1年	>1年	>1年	>1年

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

(2) 水中光分解運命試験 (緩衝液)

(資料 No.M-11)

試験機関 : Sandoz Agro (米国)

試験報告年 : 1993 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

放射化学的純度 : %、 比放射能 : MBq/mmol (mCi/mmol) : -標識位置

供試緩衝液 : pH 7 の 0.1M リン酸緩衝液、オートクレーブで 120°C 20 分間滅菌

照射条件 :

光源 ; キセノンアークランプ

照度 ; 770.4 W/m² (300-800nm)

容器 ; 石英蓋付きガラス容器 (直径 12 インチ、内容量 1000mL)

設定温度 : 25± 1 °C

試験濃度 : 100.19ppm

試験方法 :

試験液は通気し、トラップ (NaOH、エチレングリコール等) に接続した。照射 0、1、3、8、15、22 および 30 日後に照射区、30 日後に暗所対照区の試料 (20mL) を採取した。放射活性は LSC により測定し、代謝物を TLC で分析し、HPLC で確認した。尚、試料は酢酸エチル (pH1) で抽出し、有機相と水相を分けて分析した。

試験結果 :

試験中の物質収支および親化合物と代謝物の変化を表 1 に示した。物質収支は、暗所対照区も含めて 99.18 ~ 103.49%であった。

照射区では、代謝物の多くは有機相に検出されたが、時間の経過に伴い、水相中抽出物や ¹⁴CO₂ の量が増加した。照射 30 日後には ¹⁴CO₂ は約 15.3%で、代謝物は最終的には無機化された。

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

代謝物は 同定は出来なかった。代謝物は最大で施用量の であつた。一次反応を仮定して、MDBA の照射条件下での半減期は 38.1 日であった。これは、東京春季太陽光換算で 296.9 日に相当した（申請者が算出）。

尚、暗所対照区では、30 日後でも分解は殆ど認められなかった。

表 1 MDBA および代謝物の変化（施用量に対する割合、%）

照射期間	0 日	1 日	3 日	8 日	15 日	22 日	30 日	30 日 対照	
東京春季太陽光 換算日数	0 日	7.8 日	23.4 日	62.4 日	116.9 日	171.5 日	233.8 日	233.8 日	
有機相	MDBA	92.14	91.06	87.76	80.04	69.68	61.22	54.12	90.86
水相	MDBA					0.23	0.27	0.41	0.21
NaOH トラップ	—		0.72	2.80	6.15	10.81	15.26	—	
エチレンジアミン リユームトラップ	—	—	0.15	0.20	0.24	0.28	0.26	—	
洗浄液	—	—	—	—	—	—	0.31		
回収率	100	100.77	101.53	99.18	99.25	101.17	103.49	100.17	

—：測定せず

*：TLC の溶媒系を変えて、さらに 8 成分に分離された

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

(3) 水中光分解運命試験 (自然水)

(資料 No.M-12)

試験機関 : Syngenta Crop Protection (米国)

試験報告年 : 2005 年 [GLP 対応]

供試標識化合物 :

放射化学的純度 : % 比放射能 : MBq/mg (μ Ci/mg) 標識位置

供試自然水 : 用いた自然水はカリフォルニア州 Visalia 市にあるリバーアイランドカントリークラブを流れる河川水を手前で採取した (2004 年 8 月 1 日)。採取後 38.7~40.7 kGy のガンマ線で滅菌した。物理化学的特性は以下に示す通りである (報告日 2005 年 1 月 11 日)。尚、試験開始前と終了後に培地を用いて無菌性を確認した。

項目	測定値
pH	7.6
カルシウム	44 ppm
マグネシウム	6.3 ppm
ナトリウム	19 ppm
硬度 (CaCO ₃ mg/L 相当)	135
伝導度	0.42 mmhos/cm
ナトリウム吸収比 (SAR)	0.71
総溶存固体	106 ppm
混濁度	15.5 NTU
総有機炭素	2.6 ppm
溶存有機炭素	2.1 ppm
硝酸塩態窒素	1.0 ppm
溶存酸素	9.3 mg/L

照射条件 :

光源 ; キセノンアークランプ (290nmUV フィルター付き)

照度 ; 33.2 W/m² (300-400nm)

容器 ; 石英ガラス製 (長方形 2.5×2.5×5.5cm、34mL)、施用溶液は 10mL

設定温度 ; 25±1℃

設定濃度 ; 約 87 ppm (測定値 87.21 ppm)

試験方法 : 照射 0、2、4、6、8 時間及び 1、4、7、15 及び 19 日後に照射区、暗所対照区各 2 連の試料を採取し、同時に揮発性トラップを取り替えた (19 日後は照射区のみで且つ 1 連)。代謝分解物は 2D-TLC で分析し、HPLC 及び質量分析で確認した。放射活性は LSC により測定した。

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

試験結果：試験中の物質収支を表1に示した。照射区で90.9～107.8%、暗所対照区で100.3～106.8%であった。MDBA及び代謝物の変化を表2に示した。暗所対照区ではMDBAの分解は殆ど認められず、加水分解しなかった。照射区ではMDBAの分解が認められ、それに伴って、
の分画が生じた。2D-TLCによる親化合物の定量はHPLCの結果と良く一致した。東京春季太陽光換算で30日以内の照射で施用量の10%を超える代謝分画は認められなかったが、約81日後に
が10%を超えた。その他には、施用量の
を超える代謝物は存在しなかった。残念ながら、質量分析では放射活性も低く、親化合物しか確認出来なかった。試験終了時には二酸化炭素の量は35.3%で代謝物は最終的には無機化される事が示された。MDBAの自然水中における想定光分解経路図（申請者作成）を図1に示す。MDBAの半減期を表3に示す。半減期は10.8日（東京春季太陽光換算で46.1日相当）であった。MDBAは290～700nmに紫外/可視吸収スペクトルを有さないが、滅菌自然水（河川水）は、この範囲で吸収スペクトルを示した。この事から、間接的な光分解が示唆された。

表1 物質収支（施用量に対する割合、%）

照射時間	東京春 太陽光 換算	照射区				暗所対照区			
		溶液中	¹⁴ CO ₂ *	合計	平均	溶液中	¹⁴ CO ₂ *	合計	平均
0時間	0日	103.6	NP	103.6	105.3	103.6	NP	103.6	105.3
		107.0	NP	107.0		107.0	NP	107.0	
2時間	0.38日	104.2	0.1	104.3	106.3	105.9	—	105.9	103.6
		108.3	0.1	108.4		101.2	—	101.2	
4時間	0.73日	104.9	1.1	106.0	102.3	105.8	—	105.8	105.5
		98.6	—	98.6		105.2	—	105.2	
6時間	1.07日	108.2	—	108.2	106.6	96.8	—	96.8	101.5
		104.9	0.1	105.0		106.2	—	106.2	
8時間	1.41日	103.3	0.3	103.6	103.7	103.3	—	103.3	100.3
		103.7	0.1	103.8		97.2	0.1	97.3	
1日	4.40日	105.0	0.1	105.1	102.7	102.3	—	102.3	103.9
		100.4	— ¹⁾	100.4		105.4	—	105.4	
4日	17.04日	100.2	2.6	102.8	99.3	107.0	0.1	107.1	106.8
		95.4	0.3	95.7		106.5	—	106.5	
7日	29.90日	84.7	13.6	98.3	97.3	99.4	—	99.4	101.9
		89.1	7.2	96.3		104.3	—	104.3	
15日	64.07日	62.6 ²⁾	19.4 ²⁾	81.9 ²⁾	90.9	98.8	0.1	98.9	101.2
		73.9	17.0	90.9		103.4	0.1	103.5	
19日	81.15日	72.5	35.3	107.8	107.8				

NP：測定せず —：定量限界以下 *：KOH液捕捉以外に発泡スチロール栓付着分含む

1)：KOH液より前の発泡スチロール栓と空容器にまで誘導され、間違っってそれをKOH液に加えたが、他の1速の揮発物質が少ない事から溶液に加えるべきであった。 2)：揮発性物質漏れにより回収率が低く計算に入れず

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

表2 MDBA及び代謝物の変化(施用量に対する割合、%)、2D-TLC 2連平均*

照射期間	0 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	1 日	4 日	7 日	15 日	19 日	
東京春季太陽 光換算日数	0 日	0.38 日	0.73 日	1.07 日	1.41 日	4.40 日	17.04 日	29.90 日	64.07 日	81.15 日	
照射区	MDBA[A]	97.24	94.09	93.36	94.02	97.03	93.84	80.24	52.93	32.61	29.18
対照区	ダイソバ	97.24	95.83	94.18	95.93	95.51	96.99	96.51	97.40	97.32	

*: 19日後は1連、又、15日後も揮発性物質漏れにより実質1連 — : 定量限界以下

表3 MDBAの滅菌自然水中での半減期(一次反応仮定)

一次反応定数、k	相関係数、 r^2	半減期	東京春季太陽光換算 半減期
0.06419	0.982	10.8日	46.1日

図1 MDBAの自然水中における想定光分解経路図(申請者作成)

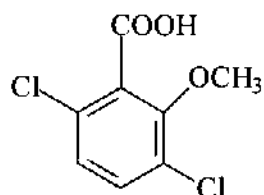
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

4. 土壌吸着性試験

(資料 No.M-13)

試験機関：(株)エス・ディー・エス バイotech 東京研究所
報告書作成年：1991年

供試化合物：MDBA；2-メトキシ-3,6-ジクロロ安息香酸



純度： %

供試土壌：供試した土壌の土性は以下の通り。

採取場所	福島農試	愛知農総試	和歌山農試	宮崎試験農場
pH	6.8	6.8	5.4	5.8
土性 (USDA)	砂質 埴壤土	砂壤土	埴壤土	壤質砂土
砂質%	53.4	68.0	41.7	87.1
シルト質%	22.8	14.5	29.4	5.7
粘土%	23.8	17.5	28.9	7.2
有機炭素 (%)	0.96	1.11	1.37	1.56
CFC (meq/100g)	13.5	7.9	11.0	7.0
OECD 分類*	3	5	2	5

*: OECD 分類に総ての項目で完全に一致するものではない

試験方法：OECD ガイドライン-106 に基づいた。

吸着平衡試験：

供試化合物 1ppm の 0.01M 塩化カルシウム溶液 20mL を、純水 5mL で平衡化した各供試土壌 5g(乾土)に加え(土/水比 0.2)、25±1℃で振とうした。3、7 および 16 時間後に遠心分離し水相を分析した(2 連)。得られた結果をもとに、吸着平衡時間を得た。

吸着等温試験：

供試化合物の 0.01M 塩化カルシウム溶液(5、1、0.2 および 0.04ppm の 4 濃度)20mL を、純水 5mL で平衡化した各供試土壌 5g(乾土)に加え(土/水比 0.2)、25±1℃で 3 時間振とうし、吸着平衡化させた後、遠心分離し水相を分析した(2 連)。得られた結果をもとに土壌中濃度(吸着量)を得た。

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

物質収支(回収率)：

吸着平衡後の水相および土壌の試験物質量を測定し両者の合計量を、初期添加量で除して求めた。

分析法：

(水相)

遠沈後の上澄み液を で酸性化し を加え振とう抽出する(2回)。有機相を脱水、溶媒留去後に溶解し で誘導体化する。溶媒留去後で過剰 を分解し、さらに に分配、脱水後分析に用いた(GC)。

(土壌)

遠沈後の土壌に を加え振とう抽出し、遠心分離する。遠沈後の上澄み液を で酸性化し を加え振とう抽出する(2回)。有機相を脱水、溶媒留去後に溶解し で誘導体化する。溶媒留去後に溶解し、フロリジルカラムを通し、 で溶出させ、溶媒留去後さらに に溶解させ分析に用いた(GC)。

結果：

各土壌の 1ppm 溶液添加時の物質収支を表 1、吸着定数を表 2 に示す。

回収率は、96.7~103.1%であった。

吸着平衡定数 K_F^{ads} は 0.2839~0.4724、相関係数は 0.9431~0.9672 であった。有機炭素吸着定数 $K_F^{ads}_{oc}$ は 21.44~34.48 で吸着性は低いと考えられる。

表 1 物質収支 (2 連平均)

採取場所	処理量に対する割合 (%)		回収率
	土壌相	水相	
福島農試	2.08	96.00	98.1
愛知農総試	6.28	96.84	103.1
和歌山農試	12.79	83.96	96.8
宮崎試験農場	9.47	90.33	99.8

表 2 吸着定数

採取場所	1/n	相関係数 r	有機炭素 (%)	吸着平衡定数 K_F^{ads}	有機炭素吸着 定数、 $K_F^{ads}_{oc}$
福島農試	0.997	0.9647	0.96	0.2839	29.57
愛知農総試	1.164	0.9431	1.11	0.3733	33.63
和歌山農試	1.340	0.9594	1.37	0.4724	34.48
宮崎試験農場	1.685	0.9672	1.56	0.3344	21.44

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

5. 代謝分解のまとめ

(1)動物体内運命に関する試験

ラット、マウス、イヌ、ウサギおよび泌乳ヤギを用いて吸収、分布、代謝および排泄に関する運命試験を実施し、動物体内における MDBA の運命を調べた。

標識 MDBA をラットに低用量 (0.5mg/kg) および高用量 (200mg/kg) 単回経口投与して、その生体内挙動を調べた。投与後の MDBA は、消化管から速やかに吸収された。血中濃度は投与 0.1 時間後に最高に達し、一旦半分程度に濃度が下がった後に投与 2~4 時間後に再度ピークを示し、腸肝循環する事が示唆された。2 回目のピークの半減期は、投与 7~10 時間後であった。168 時間後の消化管からの吸収率は 98~100% であった。排泄は速やかで 24 時間後に 86% 以上が排泄された。殆どは尿中排泄で、糞中排泄は 2% 以下であった。血中第 2 ピーク時の 4 時間後に組織中濃度は最大であり、組織中濃度の半減期は 2~4 時間で、MDBA およびその代謝物が蓄積する事はないと考えられた (7 日後の組織中残留は、投与量の 0.2% 以下)。

標識 MDBA をラットに低用量 (0.5mg/kg) および高用量 (200mg/kg) 単回経口投与して、糞/尿および肝臓/腎臓中の代謝物を検討した。MDBA は殆どが未変化の MDBA [A] として尿中排泄されたが、代謝物として MDBA の ()%、
による ()%、その ()% および
位が された ()% が検出された。代謝経路に投与量や性別による差はないと考えられた。

標識 MDBA をラットに ① 0.1 あるいは 0.93g/kg 単回経口投与、② 10、100、1000、10000 あるいは 20000ppm で混餌投与、③ 0.1g/kg を単回皮下投与して、排泄、組織分布および代謝物の検討を行った。いずれの投与経路でも主要排泄経路は尿中排泄であった。単回経口投与後、肝臓、腎臓および血中濃度は 1 時間後に最大であったが、その後減少し、72 時間後には殆ど消失した。尿中排泄の殆どは未変化の MDBA [A] で、一部は と考えられた。

標識 MDBA をラットに 13 μ Ci/匹単回経口投与した。96 時間後までに、尿中に 86%、糞中に 2.5% が排泄された。尿中放射能は、未変化の MDBA [A] であった。

標識 MDBA をその各種塩 (MDBA、MDBA のジメチルアミン塩、イソプロピルアミン塩、ジグリコールアミン塩) で希釈後、ラットに 10mg/kg 単回経口投与した。糞尿中への排泄、血中濃度、代謝物分画のいずれも有意な塩は認められなかった。従って、動物における吸収、排泄および代謝は塩の差によっては、実質的に異ならないと判断された。

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

標識 MDBA をイヌおよびウサギに 88.2mg/kg あるいは 100mg/kg 単回経口投与した。イヌでは、16 時間後までに 66~96%が尿中、0.1~0.9%が糞中排泄された。血中濃度は 1 時間後には 55.4ppm に達したが、96 時間後には 0.08ppm に減少した。組織では、腎臓で高く、16 時間後に 0.22~1.06ppm、96 時間後に 0.04~0.06ppm であった。

ウサギでは、16 時間後までに 77.9~85.1%が尿中排泄され、糞中には 96 時間後でも、2.0~4.2%しか排泄されなかった。組織では腎臓で高く、16 時間後に 0.35~0.68ppm、96 時間後に <0.03~0.07ppm であった。

標識 MDBA をラット、マウス、ウサギおよびイヌに 102mg/kg、89mg/kg、100mg/kg あるいは 88.2mg/kg 単回経口投与した。ラット、イヌで血中濃度は 1 時間以内に最高濃度に達し、半減期はそれぞれ 1.1 および 2.1 時間であった。いずれの動物種でも、主要排泄経路は尿中排泄で、組織中残留は低かった。尿中放射能の 97~99%TRR は未変化の MDBA [A] で、
が少量
検出された。

標識 MDBA を泌乳ヤギに 0.4mg/kg/日あるいは 40mg/kg/日を 4 日間投与した。最終投与 1 日後に尿中に 83.2%、糞中に 8.5%が排泄され、ミルク中には 0.019%と低かった。腎臓、肝臓、脂肪および筋肉中では 0.014、0.023、0.033 および 0.124ppm と低かった。放射能の多く (63.3~93.3%) は未変化体の MDBA [A] で、
が少量
検出された。又、尿中から
が微量
検出された。

(2) 土壌中運命に関する試験

MDBA の好氣的条件下での土壌中運命を調べた。

標識 MDBA を、3 種土壌 (壤土、砂壤土、壤質砂土) に乾土あたり 0.28ppm 処理し、20°C 暗所でインキュベーションした。MDBA の半減期は 3.6、4.5 および 6.0 日で、速やかに分解した。主要代謝物は、
で最大
であった。その他の代謝物は
であった。
も速やかに分解し、半減期は
であった。試験終了時 (120 日後) には、48.2~58.3%が $^{14}\text{CO}_2$ で、MDBA が最終的には無機化される事が示された。

(3) 環境中運命に関する試験

標識 MDBA の 5.3ppm 水溶液 (pH 4、5、7、9) を 50°C で 14 日間インキュベーションし、加水分解を検討した。いずれの pH でも安定で、25°C での半減期は 1 年以上と判断された。

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

標識 MDBA 100ppm の緩衝液 (pH7) に、25°C で 770.4W/m² (300-800nm) の人工光を照射して光分解を検討した。緩衝液中での半減期は 38.1 日 (東京春季換算で 296.9 日) であった。暗所対照区では安定であった。施用量の 10% を超える代謝物はなかった。試験終了時に ¹⁴CO₂ は 15.3% で最終的には無機化される事が示された。

標識 MDBA87ppm の自然水に、25°C で 33.2W/m² (300-400nm) の人工光を照射して光分解を検討した。自然水中での半減期は 10.8 日 (東京春季換算で 46.1 日) であった。暗所対照では安定であった。東京春季換算で 30 日以内に施用量の 10% を越える代謝物はなかったが、81 日後に。その他には、施用量の 10% を超える代謝物は認められなかった。試験終了時に ¹⁴CO₂ は 35.3% で最終的には無機化される事が示された。

MDBA を用いて、日本土壌 4 種 (砂質埴壌土、砂壌土、埴壌土、壤質砂土) に対する 25°C での吸着特性を調べた。MDBA のフロイントリッヒ吸着定数 (K_F^{ads}) は 0.2839~0.4724、有機炭素吸着定数 ($K_F^{ads}_{oc}$) は 21.44~34.48 であった。土壌吸着性は低いと考えられた。

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

6. MDBA の動物等における想定代謝分解経路図

A : 動物

S : 土壌

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

7. 代謝分解の概要

代謝経路	代謝物	代謝物の構造式	代謝物の性質		尿中排泄率	半減期	他の生物学的性質
			分子量	pKa			

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

MDBAの開発年表