

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. 22)

試験機関：ウイル・リサーチ・ラボラトリーズ社

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度 : %

供試動物 : SD系妊娠ラット(Cr1:CD<sup>R</sup>BR)、約14週齢、体重：209～304g、1群25匹

投与期間 : 妊娠10日間 (試験期間：1989年6月21日-1989年7月10日)

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、直近の体重に基づいて5、25及び125mg/kg/dayの用量で、妊娠6日から15日までの10日間毎日1回強制経口投与した。対照群には同一量のコーン油を同様に投与した。投与容量は5ml/kgとし、投与液は投与当日新たに調製した。なお、膣栓または膣垢中に精子が認められた日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠；

試験項目 :

母動物 ; 全動物の一般状態及び生死を毎日観察し、体重及び摂餌量を妊娠0、6、9、12、16及び20日に測定した。妊娠20日目に母動物を剖検し、子宮及び卵巣を摘出した後子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また、母動物の肝臓、腎臓及び脾臓重量も測定した。

生存胎児 ; 個体毎に、性別確認、体重測定及び詳細な外表検査を行った。全胎児について内臓検査を行い、各腹の約1/2の胎児の頭部については前頭中央部で切断して断面を検査し、残りの胎児の頭部についてはブアン固定後に内部軟組織を検査した。内臓除去後にカーカスをアルコール固定し、アリザリンレッドS染色を施して骨格検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

統計学的分析；

- |                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 胎児の性比                          | — Yatesのカイ2乗検定              |
| 奇形及び変異                         | — Fisherの直接確率検定             |
| 吸収胚数、死亡胎児数                     | — Mann-Whitney U検定          |
| 黄体数、着床数、生存胎児数、体重、体重増加量、妊娠子宮重量、 | — 一元配置の分散分析後、Dunnettの多重比較検定 |
| 摂餌量                            |                             |
| 腹別子宮内状況                        | — Kruskal-Wallis検定          |

結果：概要を次表に示す。

投与群 (mg/kg/day)		溶媒対照	5	25	125	
動物数		25	25	25	25	
母動物	一般状態	脱毛(複数個所)	0	1	1	14
		被毛の汚れ	0	0	1	3
		流涎	0	0	0	13
		口部周囲付着物	0	0	0	3
	死亡数(率)		0	0	0	0
	体重増加量 (g)	6～9日	6	6	3	↓-11
		6～16日	48.0	50.0	43.0	↓ 26.0
		0～20日#	59.0	63.6	56.6	43.9
	摂餌量 (g/kg/日)	6～9日	73	65	↓ 59	↓ 41
		6～16日	64	65	60	↓ 51
		0～20日	67	67	65	63
	剖検所見		検体投与に関連した異常所見なし			
	妊娠動物数(%)		24 (96%)	24 (96%)	25 (100%)	24 (96%)
	着床所見	検査母動物数		24	24	25
黄体数		15.8	15.6	15.7	16.9	
着床数		14.3 (91%)	13.5 (87%)	13.3 (85%)	15.3 (91%)	
生存胎児数		13.0 (91%)	12.8 (95%)	12.4 (93%)	14.6 (95%)	
着床後死亡		初期吸収胚数	1.3	0.7	0.8	0.7
		後期吸収胚数	0.04	0	0.04	0.04
		合計	1.3 (9%)	0.7 (5%)	0.9 (7%)	0.8 (5%)

↑ ↓ ; p<0.05、⇓ ⇓ ; p<0.01

# : 子宮重量を引いた補正体重増加量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		溶媒対照	5	25	125
検査胎児数 (母動物数)		311 (24)	306 (24)	310 (25)	350 (24)
体重 (g)		3.6	3.5	3.5	↓ 3.2
性比 (雄%)		49	55	51	48
外表異常	外表異常胎児数	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
	口蓋裂 (M)	0	0	1 (1)	0
	兔唇裂 (M)	0	0	1 (1)	0
	小眼球症/無眼球症 (M)	0	0	1 (1)	0
	小腸の臍帯ヘルニア (M)	0	0	1 (1)	0
骨格異常	骨格異常胎児数	0 (0)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
	肋骨増大 (M)	0	0	1 (1)	0
	胸骨分節非対称(高度) (M)	0	0	1 (1)	0
	肋骨癒合/椎骨異常 (M)	0	1 (1)	0	1 (1)
骨格変異	胸骨分節非対称(軽度/中等度) (V)	20 (11)	5 (5)	15 (9)	27 (14)
	仙椎前骨25 (V)	2 (2)	1 (1)	3 (1)	1 (1)
	仙椎前骨27 (V)	0	0	0	1 (1)
	頸肋骨 (V)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
	肋骨屈曲 (V)	0	0	0	1 (1)
	第13肋骨短小 (V)	2 (2)	1 (1)	2 (1)	0
	第14痕跡肋骨 (V)	22 (9)	18 (11)	22 (10)	29 (11)
	胸骨分節未化骨 (V)	0	0	0	1 (1)
	第1-4胸骨分節未化骨 (V)	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
	第5-6胸骨分節未化骨 (V)	54 (18)	41 (16)	63 (16)	67 (20)
内臓変異	尿管拡張、腎盂発育不全 (V)	3 (3)	7 (6)	3 (3)	3 (2)
	大血管の変異 (V)	0	1 (1)	0	0

↑↓; p<0.01

( )内 母動物数

(M): 奇形(Malformation)、(V): 変異(Variation)

母動物 ; 125mg/kg/day投与群で、高度の脱毛及び流涎が半数以上の動物で、肛門・外部生殖器及び腹部の被毛の汚れ及び口部周囲の褐色付着物が少数の動物で認められた。また投与期間における体重増加量及び摂餌量の有意な低下が認められた。

25mg/kg/day投与群で、妊娠6~9日に一時的な体重増加量の低下傾向と摂餌量の有意な低下が認められた。

5及び25mg/kg/day投与群でも脱毛あるいは被毛の汚れが認められたが、低頻度で用量との相関が認められなかったことから、検体影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

胎児 ; 125mg/kg/day投与群で胎児重量の有意な低下が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上、本剤を0、5、25及び125mg/kg/dayの割合でコーン油に懸濁し、妊娠6日から15日までの10日間毎日1回経口投与したところ、母動物では、125mg/kg/day投与群で外表複数個所の脱毛及び流涎等の症状が認められ、妊娠6～16日間の体重増加量及び摂餌量が有意に低下した。

25mg/kg/day投与群では、妊娠6～9日間の体重増加量が低下傾向を示し摂餌量が有意に低下した。胎児では、125mg/kg/day投与群で胎児体重の有意な低下が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、母動物で5mg/kg/day、胎児で25mg/kg/dayであり、最高投与量の125mg/kg/dayでも催奇形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日産化学工業株式会社にある。

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 23)

試験機関：ウイル・リサーチ・ラボラトリーズ社  
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度 : %

供試動物 : ニュージーランドホワイト種妊娠ウサギ、約7.5ヵ月齢、体重：3.2～4.5kg、  
1群20匹

投与期間 : 妊娠13日間 (試験期間：1990年7月24日-1990年8月24日)

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁し、直近の体重に基づいて、10、25及び45mg/kg/dayの用量で、妊娠7日から19日までの13日間毎日1回強制経口投与した。対照群には同一量のコーン油を同様に投与した。投与容量は1ml/kgとした。なお、人工受精日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠；

試験項目 :

母動物 ; 全動物の一般状態及び生死を毎日観察し、体重は妊娠0、7、10、13、19、24及び29日に測定した。また摂餌量は妊娠0日から29日まで毎日測定した。妊娠29日目に母動物を剖検し、子宮及び卵巣を摘出した後子宮重量を測定し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。また、母動物の肝臓、腎臓及び脾臓重量も測定した。

生存胎児 ; 個体毎に体重を測定し、詳細な外表検査を行った。全胎児について内臓検査を行い、性別を確認し、頭部を前頭中央部で切断して断面を検査した。内臓除去後にカーカスをアルコール固定し、アリザリンレッドS染色を施して骨格検査を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

統計学的分析；

- |                                |                             |
|--------------------------------|-----------------------------|
| 胎児の性比                          | - Yatesのカイ2乗検定              |
| 奇形及び変異                         | - Fisherの直接確率検定             |
| 吸収胚数、死亡胎児数                     | - Mann-Whitney U検定          |
| 黄体数、着床数、生存胎児数、体重、体重増加量、妊娠子宮重量、 | - 一元配置の分散分析後、Dunnettの多重比較検定 |
| 摂餌量、臓器重量                       |                             |
| 腹別子宮内状況                        | - Kruskal-Wallis検定          |

結果：概要を次表に示す。

投与群 (mg/kg/day)		溶媒対照	10	25	45	
動物数		20	20	20	20	
母動物	一般状態	-	-	-	削瘦	
	死亡数 (率)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5%)	
	体重増加量 (g)	7~10日	6	24	-23	↓-147
		7~19日	46	83	79	↓-428
		19~29日	149	123	157	275
		0~29日	439	435	467	↓147
		0~29日 <sup>#</sup>	35.9	-55.7	51.9	↓-227.3
	摂餌量 (g/kg/日)	7~19日	33	32	33	↓10
		19~29日	29	27	32	25
		0~29日	34	33	36	↓25
	剖検所見		検体投与に関連した異常所見なし			
	臓器重量 (g)	肝臓	107.2	106.7 (100%)	108.1 (101%)	123.0 (115%)
	妊娠動物数 (%)		19(95%)	18(90%)	19(95%)	16(80%)
	着床所見	検査母動物数	19	18 [1]	19 [1]	16 [2]
		黄体数	10.5	10.6	9.4	9.6
着床数		7.0 (67%)	8.9 (84%)	6.9 (73%)	7.6 (79%)	
生存胎児数		6.8 <sup>\$</sup> (97%)	8.1 (91%)	6.6 <sup>\$</sup> (96%)	7.3 <sup>\$</sup> (96%)	
着床後死亡		初期吸収胚数	0.4	0.4	0.4	0.3
		後期吸収胚数	0.1	0.3	0.2	0.4
		合計	0.5 (7%)	0.8 (9%)	0.6 (9%)	0.8 (11%)

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01

- : 異常なし

# : 子宮重量を引いた補正体重増加量

\$ : 全同腹児死亡例を除く平均値

[ ] 内は流産の匹数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与群 (mg/kg/day)		溶媒対照	10	25	45	
胎児	検査胎児数	123(19)	146(18)	119(19)	110(16)	
	体重 (g)	45.4	43.3	48.0	↓36.6	
	性比 (雄%)	51.7	50.1	39.2	48.9	
	外表異常	外表異常胎児数	1(1)	0	0	1(1)
		水頭症 (M)	0	0	0	1(1)
		手根骨の湾曲 (M)	1(1)	0	0	0
	骨格異常	骨格異常胎児数	2(2)	3(3)	4(4)	1(1)
		椎骨異常 (M)	1(1)	1(1)	3(3)	0
		胸骨分節の癒合 (4,5) (M)	0	1(1)	0	0
		胸骨分節非対称 (高度) (M)	1(1)	0	0	0
		肋骨異常 (M)	0	1(1)	0	0
		肋骨の結節形成 (M)	0	0	1(1)	1(1)
	骨格変異	過剰頭蓋骨 (V)	1(1)	4(4)	1(1)	2(1)
		舌骨弓湾曲 (V)	7(6)	6(6)	6(4)	6(4)
		仙椎前骨27 (V)	48(16)	42(14)	33(12)	36(11)
		胸骨分節過剰 (V)	5(3)	0	0	0
		胸骨分節非対称 (軽度/中等度) (V)	0	0	1(1)	1(1)
		糸様付着物を伴う胸骨分節 (V)	0	5(4)	0	1(1)
		第13痕跡肋骨 (V)	17(8)	23(12)	19(10)	19(11)
		第13肋骨 (V)	89(17)	92(18)	77(18)	62(14)
不同化骨型肋骨 (V)		0	0	0	1(1)	
舌骨体又は弓の未化骨 (V)		0	2(2)	1(1)	4(1)	
第5、6胸骨分節未化骨 (V)		7(4)	11(6)	7(4)	5(4)	
恥骨未化骨 (V)	0	1(1)	0	0		
内臓異常	内臓異常胎児数	0	0	1(1)	2(2)	
	大静脈奇形 (M)	0	0	0	1(1)	
	大動脈弓の球状 (M)	0	0	1(1)	0	
	動脈幹遺残 (M)	0	0	0	1(1)	
内臓変異	大静脈後尿管 (V)	5(3)	1(1)	2(2)	1(1)	
	副脾 (V)	9(6)	9(6)	11(7)	11(5)	
	大血管変異 (V)	8(4)	12(7)	10(6)	11(6)	
	腎乳頭未発達 (V)	0	0	0	3(2)	
	虹彩周囲の輪状出血 (V)	2(2)	1(1)	0	1(1)	
	胆嚢欠損または小型化 (V)	3(3)	1(1)	1(1)	0	
	胸腺出血 (V)	0	0	0	1(1)	

↑ ↓ ; p<0.05、⇕⇓ ; p<0.01

( )内 母動物数

(M) : 奇形 (Malformation)、(V) : 変異 (Variation)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

母動物 ; 45mg/kg/day投与群で、消瘦、摂餌量の有意な減少及び体重増加量の有意な低下が認められ、肝臓重量の増加(15%)が認められた。

胎児 ; 45mg/kg/day投与群で胎児体重の有意な低下が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上、本剤を0、10、25及び45mg/kg/dayの割合でコーン油に懸濁し、妊娠7日から19日までの13日間毎日1回経口投与したところ、母動物では、45mg/kg/day投与群で消瘦、体重増加抑制、摂餌量減少及び統計学的に有意ではなかったが肝臓重量の増加が認められた。

胎児では、45mg/kg/day投与群で胎児体重の有意な低下が認められた以外、検体投与に関連する変化は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児共に25mg/kg/dayであり、最高投与量の45mg/kg/dayでも催奇形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日産化学工業株式会社にある。

(13) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 24)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[G L P 対応]

報告書作成年：1995年

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株)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、試験は各用量につき2枚のプレートを用いて実施した。試験濃度は313、625、1250、2500及び5000  $\mu$ g/プレートの5用量とした。結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍以上に増加し、かつ再現性及び用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

濃度設定根拠；

試験結果 : 結果を次表(次頁)に示す。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000  $\mu$ g/プレート)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いたAF-2、2-AA、SA、9-AAではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu$ g/プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			WP2	TA1535	TA100	TA1537	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	24	13	102	8	37	
検体	313	—	19	8	106	5	35	
	625*	—	22	11	105	7	34	
	1250*	—	17	13	96	4	33	
	2500*	—	9	6	98	3	21	
	5000*	—	14	5	62	7	17	
対照 (DMSO)	—	+	17	9	90	9	37	
検体	313	+	23	8	91	2	43	
	625	+	16	10	104	5	45	
	1250*	+	28	8	95	3	44	
	2500*	+	26	9	79	2	38	
	5000*	+	30	9	101	6	43	
陽 性 対 照	AF-2	0.01	—	326	—	615	—	—
	SA	0.5	—	—	498	—	—	—
	9-AA	80	—	—	—	—	621	—
	AF-2	0.1	—	—	—	—	—	673
	2-AA	10	+	444	—	—	—	—
		2	+	—	307	—	74	—
		1	+	—	—	491	—	—
		0.5	+	—	—	—	—	289

表中の復帰変異コロニー数は2枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

\* : 結晶析出のため肉眼計数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 64)

試験機関 : SRI International

[G L P対応]

報告書作成年 : 1991年

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* (TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100株)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、試験は各用量につき3枚のプレートを用い、2回実施した。2回の試験とも、試験濃度は10、50、100、500、1000及び5000  $\mu$ g/プレートの6用量とした。

結果については、復帰変異コロニー数が3つ以上の用量で溶媒対照に比べ有意に増加し、かつ再現性及び用量依存性が認められる場合を陽性と判定した。

濃度設定根拠 ;

試験結果 : 結果を次表(次頁)に示す。

2回の試験において検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量(5000  $\mu$ g/プレート)においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照群ではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	23 $\pm$ 5	10 $\pm$ 4	101 $\pm$ 8	5 $\pm$ 1	10 $\pm$ 4	31 $\pm$ 2	
検体	10	—	22 $\pm$ 8	6 $\pm$ 2	103 $\pm$ 13	5 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	24 $\pm$ 6	
	50	—	18 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	102 $\pm$ 10	6 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	23 $\pm$ 5	
	100	—	14 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	106 $\pm$ 4	4 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	25 $\pm$ 9	
	500	—	21 $\pm$ 5	11 $\pm$ 2	104 $\pm$ 20	7 $\pm$ 4	11 $\pm$ 2	18 $\pm$ 3	
	1000	—	15 $\pm$ 2	8 $\pm$ 4	112 $\pm$ 8	7 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4	29 $\pm$ 1	
	5000	—	16 $\pm$ 7	8 $\pm$ 2	107 $\pm$ 4	4 $\pm$ 1	8 $\pm$ 2	27 $\pm$ 2	
対照 (DMSO)	—	+	19 $\pm$ 2	11 $\pm$ 5	115 $\pm$ 22	5 $\pm$ 2	10 $\pm$ 6	21 $\pm$ 8	
検体	10	+	21 $\pm$ 5	12 $\pm$ 0	103 $\pm$ 8	5 $\pm$ 2	9 $\pm$ 3	21 $\pm$ 4	
	50	+	22 $\pm$ 6	7 $\pm$ 1	92 $\pm$ 7	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	24 $\pm$ 8	
	100	+	16 $\pm$ 4	5 $\pm$ 0	102 $\pm$ 10	4 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4	23 $\pm$ 9	
	500	+	18 $\pm$ 1	5 $\pm$ 2	101 $\pm$ 3	6 $\pm$ 1	5 $\pm$ 1	24 $\pm$ 5	
	1000	+	17 $\pm$ 4	7 $\pm$ 2	105 $\pm$ 5	5 $\pm$ 1	10 $\pm$ 5	23 $\pm$ 5	
	5000	+	22 $\pm$ 4	10 $\pm$ 3	108 $\pm$ 10	4 $\pm$ 2	6 $\pm$ 6	22 $\pm$ 3	
陽性 対照	ENNG	5	—	2105 $\pm$ 92	—	—	—	—	
	SA	5	—	—	583 $\pm$ 100	—	—	—	
	9AA	50	—	—	—	—	178 $\pm$ 20	—	
	2NF	5	—	—	—	—	—	140 $\pm$ 90	1052 $\pm$ 101
	2AN	2	—	—	—	105 $\pm$ 12	—	10 $\pm$ 4	31 $\pm$ 13
		2	+	—	—	936 $\pm$ 35	—	734 $\pm$ 55	645 $\pm$ 82
		4	—	—	7 $\pm$ 1	—	13 $\pm$ 2	—	—
		4	+	—	115 $\pm$ 23	—	183 $\pm$ 11	—	—
20		—	—	13 $\pm$ 4	—	—	—	—	
20		+	—	96 $\pm$ 15	—	—	—	—	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-NF : 2-Nitrofluorene

2-AN : 2-Anthramine

試験2

薬物	濃度 ( $\mu$ g/ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			WP2	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	17 $\pm$ 3	8 $\pm$ 4	128 $\pm$ 16	7 $\pm$ 1	6 $\pm$ 3	28 $\pm$ 4	
検体	10	—	23 $\pm$ 7	10 $\pm$ 2	118 $\pm$ 16	5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 0	24 $\pm$ 8	
	50	—	25 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	134 $\pm$ 12	8 $\pm$ 4	7 $\pm$ 2	28 $\pm$ 3	
	100	—	23 $\pm$ 7	9 $\pm$ 3	114 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1	24 $\pm$ 7	
	500	—	23 $\pm$ 7	12 $\pm$ 4	117 $\pm$ 18	6 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	18 $\pm$ 2	
	1000	—	22 $\pm$ 4	8 $\pm$ 3	132 $\pm$ 6	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	23 $\pm$ 4	
	5000	—	15 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3	121 $\pm$ 7	9 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	28 $\pm$ 6	
対照 (DMSO)	—	+	20 $\pm$ 7	14 $\pm$ 7	135 $\pm$ 6	6 $\pm$ 3	10 $\pm$ 3	23 $\pm$ 5	
検体	10	+	26 $\pm$ 5	8 $\pm$ 2	126 $\pm$ 10	5 $\pm$ 3	8 $\pm$ 1	21 $\pm$ 10	
	50	+	24 $\pm$ 6	11 $\pm$ 4	131 $\pm$ 27	4 $\pm$ 1	8 $\pm$ 4	19 $\pm$ 6	
	100	+	31 $\pm$ 6	13 $\pm$ 4	126 $\pm$ 10	6 $\pm$ 3	11 $\pm$ 3	23 $\pm$ 4	
	500	+	24 $\pm$ 6	8 $\pm$ 1	128 $\pm$ 20	8 $\pm$ 4	10 $\pm$ 4	22 $\pm$ 5	
	1000	+	25 $\pm$ 4	7 $\pm$ 1	120 $\pm$ 16	9 $\pm$ 5	6 $\pm$ 1	25 $\pm$ 9	
	5000	+	20 $\pm$ 0	9 $\pm$ 1	118 $\pm$ 17	6 $\pm$ 4	4 $\pm$ 1	18 $\pm$ 4	
陽性 対照	ENNG	5	—	2054 $\pm$ 190	—	—	—	—	
	SA	5	—	—	461 $\pm$ 7	—	—	—	
	9AA	50	—	—	—	—	167 $\pm$ 37	—	
	2NF	5	—	—	—	—	1387 $\pm$ 13	921 $\pm$ 102	
	2AN	2	—	—	—	146 $\pm$ 16	—	17	33 $\pm$ 4
		2	+	—	—	619 $\pm$ 35	—	391 $\pm$ 162	446 $\pm$ 25
		4	—	—	10 $\pm$ 4	—	11 $\pm$ 2	—	—
		4	+	—	84 $\pm$ 12	—	122 $\pm$ 12	—	—
20		—	—	18 $\pm$ 3	—	—	—	—	
20		+	—	239 $\pm$ 33	—	—	—	—	

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-NF : 2-Nitrofluorene

2-AN : 2-Anthramine

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ CHO培養細胞を用いたHGPRT試験

(資料 No. 25)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度 : %

試験方法 : チャイニーズ・ハムスター卵巣由来のCHO-K1BH4系細胞を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系(S-9 Mix)の存在下及び非存在下でHypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT)座位における突然変異誘発性を調べた。検体は無水アセトンに溶解し、培地に添加した。試験濃度は250、500、700(試験2のみ)、1000及び2500  $\mu$ g/mlの5段階とした。代謝活性化系として、本試験1では1、5、10%のS-9を使用した。反応に差が認められなかったことから本試験2では5%のS-9を使用した。

培養細胞に検体または対照物質を投与し、 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ で3時間インキュベートした後培地を捨て、正常培地と交換して7~9日間、2~3日ごとに継代しながら培養を行った。また、生存率を求めるために、同一条件下で溶媒だけを処理して培養を行った。培養終了後に6-チオグアニンを含む選択培地に細胞を再播種し、さらに6~10日間培養を行った後、固定・染色し変異体コロニー数を計数した。また正常培地にも再播種して培養を行ない、コロニー形成率を求めた。各濃度につき、変異体コロニー数を求める場合は5枚、コロニー形成率を求める場合は3枚のプレートを用いた。陽性対照物質として代謝活性化系の存在下ではベンゾ(a)ピレン(B(a)P)、非存在下ではエチルメタンサルホン酸(EMS)を使用した。

$$\text{コロニー形成率 (C. E.)} = \frac{\text{コロニー数}}{\text{播種細胞数}}$$

$$\text{生存率 (R. S.)} = \frac{\text{C. E. (薬剤処理)}}{\text{C. E. (無処置対照)}}$$

$$\text{変異体発生率 (M. F.)} = \frac{\text{変異体コロニー数}}{\text{播種細胞数}} \times \frac{1}{\text{C. E.}}$$

濃度設定根拠 ;

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

評価基準 ; 用量反応性に増加がみられ ( $P < 0.05$ )、かつ、対照群に比べて突然変異体発生率に2倍以上の増加 ( $P < 0.05$ ) がみられ、これらの増加に再現性がある場合、陽性と判定した。

試験結果 : 結果の概要を次頁の表に示す。  
代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの検体濃度においても有意な細胞毒性及び変異体発生率の増加は認められなかった。  
一方、陽性対照として用いたB(a)Pは代謝活性化系の存在下で、EMSは非存在下で変異体発生率の著しい増加が認められた。

以上の結果から、本試験件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本試験1：S-9濃度影響確認試験

S-9濃度 (%)	供試薬剤	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	細胞毒性 (生存率)	変異体発生率 ( $\times 10^{-6}$ )
0	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	4.2
	検体	250	0.79	31.7
		500	0.81	10.2
		1000	0.77	10.7
		2500	0.82	2.9
陽性対照 (EMS)	200	—	104.1	
1	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	4.7
	検体	250	0.78	1.5
		500	0.81	0
		1000	0.80	0
		2500	0.92	6.1
陽性対照 (B(a)P)	2	—	177.2	
5	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	3.1
	検体	250	0.81	2.2
		500	0.82	1.6
		1000	0.90	1.5
		2500	0.96	5.3
陽性対照 (B(a)P)	2	—	126.3	
10	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	5.5
	検体	250	0.92	3.1
		500	0.88	2.8
		1000	0.93	6.8
		2500	1.05	13.8
陽性対照 (B(a)P)	2	—	72.2	

本試験2：確認試験

S-9濃度 (%)	供試薬剤	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	細胞毒性 (生存率)	変異体発生率 ( $\times 10^{-6}$ )
0	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	10.4
	検体	250	0.73	6.2
		500	0.84	5.7
		700	0.83	9.5
		1000	0.91	8.3
		2500	0.92	6.0
陽性対照 (EMS)	200	—	172.9	
5	溶媒対照 (アセトン)	—	1.00	11.2
	検体	250	0.69	3.2
		500	0.81	3.4
		700	1.06	8.3
		1000	0.99	14.4
		2500	1.02	5.3
陽性対照 (B(a)P)	2	—	124.5	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④ ラットを用いたin vivo染色体異常試験

(資料 No. 26)

試験機関：マイクロバイオリジカル・アソシエイト社  
(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度 : %

供試動物 : SD系ラット、6～8週齢、体重；雄213～243g 雌156～195g、1群雌雄各5匹

試験方法 : 検体を0、1250、2500及び5000mg/kgの用量で単回経口投与した。検体はコーン油に懸濁した。検体投与後6、24、48時間に動物を屠殺し、骨髓細胞を採取して骨髓塗抹標本を作製し、顕微鏡下で染色体異常の有無を検定した。観察は1動物当たり50個の中期分裂細胞像について行った。

陽性対照Cyclophosphamide (CP) の観察は投与後6時間のみとした。

結果については、ギャップのみを保有する細胞は除外し、異常細胞出現頻度が溶媒対照と比較して統計学的に有意に増加し、用量依存性が認められる場合を陽性とした。

濃度設定根拠；

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

いずれの検体濃度においても、異常細胞出現頻度の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたCPでは異常細胞出現頻度の著しい増加が認められた。

以上の結果から、検体はラットを用いたin vivo染色体異常試験において骨髓細胞に対し、染色体異常を誘発しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

雄ラット

薬物	投与量 (mg/kg)	処 理 時 間 (hr)	観 察 細胞数	染色体異常を有する 細胞数 <sup>2)</sup>			異常細胞出現 頻度 <sup>1)</sup>		判定
				ギャップ	切断	交換	%	数/細胞	
溶媒対照 (コーン油)	—	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
検 体	1250	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
	2500	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
	5000	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
陽性対照 (CP)	30	6	250	0	77	31	15.2**	0.632	+

1) ギャップを除く

2) 染色体型及び染色分体型を含む

CP: Cyclophosphamide

Fisher直接検定 \*\*:  $p \leq 0.01$

雌ラット

薬物	投与量 (mg/kg)	処 理 時 間 (hr)	観 察 細胞数	染色体異常を有する 細胞数 <sup>2)</sup>			異常細胞出現 頻度 <sup>1)</sup>		判定
				ギャップ	切断	交換	%	数/細胞	
溶媒対照 (コーン油)	—	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	1	0	0.4	0	—
検 体	1250	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
	2500	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	1	0	0.4	0	—
	5000	6	250	0	0	0	0	0	—
		24	250	0	0	0	0	0	—
		48	250	0	0	0	0	0	—
陽性対照 (CP)	30	6	250	0	83	47	18.0**	0.760	+

1) ギャップを除く

2) 染色体型及び染色分体型を含む

CP: Cyclophosphamide

Fisher直接検定 \*\*:  $p \leq 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤ マウスを用いた小核試験

(資料 No. 27)

試験機関：モンサント社環境衛生研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1991年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR 系マウス(CD-1)、若齢成熟、体重；雄27.4～36.4g 雌21.2～29.6g、  
1群雌雄各15匹(陽性対照群は1群雌雄各5匹)

試験方法 : 検体をコーン油に懸濁し、0、100、500及び1000mg/kg(雌は0、114、570及び  
1140mg/kg)の用量で腹腔内投与した。投与後24、48及び72時間に各群雌雄各5匹  
を屠殺して骨髓を摘出し、骨髓塗抹標本を作製した。顕微鏡下で、1動物当たり  
1000個の多染性赤血球について小核の有無を検査し、また1動物当たり1000個の  
赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の比率を求めた。  
陽性対照として用いたシクロホスファミドの観察は投与後24時間のみとした。  
結果については、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が溶媒対照群と比較して  
統計学的に有意な増加が認められ、群平均値が当施設の背景データを上回っている  
場合を陽性と判定した。

濃度設定根拠；

試験結果 : 結果を次表に示す。  
赤血球中における多染性赤血球の割合は、1000mg/kg投与群の投与後72時間に殺  
処分した雄と、1140mg/kg投与群の投与後48時間に殺処分した雌、また570mg/kg  
投与群の投与後72時間に殺処分した雌で統計学的に有意に減少した。  
小核を有する多染性赤血球数は、1000及び500mg/kg投与群の投与後48時間に屠殺  
した雄で統計学的に有意な増加が認められた。しかし、有意差の認められた数値  
は試験実施機関における背景データの範囲内(小核を有する多染性赤血球数：  
1.12±1.47)であった。一方、陽性対照のシクロホスファミドでは小核を有する  
多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、検体はこの試験系では小核を誘発しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

雄マウス

薬物	投与量 (mg/kg)	処理 時間 (hr)	多染性赤血球比	小核を有する多染性赤血球数 (多染性赤血球1000当り)
対照 (コーン油)	0	24	0.48±0.08	0.8±0.8
		48	0.41±0.04	0.0±0.0
		72	0.53±0.02	1.2±1.3
検体	100	24	0.46±0.05	0.8±0.8
		48	0.46±0.10	0.6±0.9
		72	0.55±0.06	0.6±0.9
	500	24	0.49±0.05	1.4±1.7
		48	0.46±0.06	1.4±1.7*
		72	0.49±0.13	0.5±1.0
1000	24	0.56±0.05	1.2±1.6	
	48	0.45±0.09	1.4±1.3*	
	72	0.36±0.08**	0.2±0.4	
陽性対照 <sup>1)</sup>	60	24	0.51±0.04	25.8±10.5**

1) シクロホスファミド

多染性赤血球の割合はDunnettの多重比較検定法、

小核を有する多染性赤血球数は検定前に平方根に変換して検定した。

\*; p<0.05, \*\*; p<0.01

雌マウス

薬物	投与量 (mg/kg)	処理 時間 (hr)	多染性赤血球比	小核を有する多染性赤血球数 (多染性赤血球1000当り)
対照 (コーン油)	0	24	0.44±0.06	1.2±1.3
		48	0.51±0.07	1.0±0.7
		72	0.57±0.04	1.2±1.3
検体	114	24	0.50±0.07	0.6±0.9
		48	0.56±0.07	1.4±1.5
		72	0.56±0.05	0.8±0.4
	570	24	0.49±0.04	1.8±1.1
		48	0.54±0.08	1.4±2.6
		72	0.40±0.08**	0.2±0.4
1140	24	0.51±0.05	1.2±1.3	
	48	0.44±0.05*	2.0±1.4	
	72	0.55±0.12	1.3±1.0	
陽性対照 <sup>1)</sup>	60	24	0.58±0.10	9.8±6.8*

1) シクロホスファミド

多染性赤血球の割合はDunnettの多重比較検定法、

小核を有する多染性赤血球数は検定前に平方根に変換して検定した。

\*; p<0.05, \*\*; p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑥ 細菌を用いたDNA修復試験

(資料 No. 28)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度： %

試験方法：枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復機構保持株 (H-17,  $rec^+$ ) 及び欠損株 (M-45,  $rec^-$ ) 用い、胞子法により代謝活性化系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下でDNAの損傷の誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。用量は、500、1000、2000、5000、10000及び20000  $\mu g/ディスク$  の6用量とした。試験は2連で実施した。

陽性対照にはMitomycin C及び2-Aminoanthracene、陰性対照にはKanamycinを用いた。

判定基準は、H-17  $rec^+$  と M-45  $rec^-$  の生育阻止帯の差が5mm以上認められ、かつ再現性が認められる場合を陽性とした。

濃度設定根拠：

試験結果：結果を次表に示す。

検体はS-9 Mixの有無にかかわらず、いずれの濃度においても、両菌株の生育を阻止しなかった。

一方、陽性対照の2-Aminoanthracene (S-9 Mix存在下) 及び

Mitomycin C (S-9 Mix非存在下) では、両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。

また、陰性対照のKanamycin (S-9 Mix非存在下) では両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下でDNA損傷の誘発性を有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ディスク}$ )	S-9 Mix 有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
対照 (DMSO)	—	—	0, 0	0, 0	0, 0
検体	500	—	0, 0	0, 0	0, 0
	1000	—	0, 0	0, 0	0, 0
	2000	—	0, 0	0, 0	0, 0
	5000	—	0, 0	0, 0	0, 0
	10000	—	0, 0	0, 0	0, 0
	20000	—	—	0, 0	0, 0
陰性対照 (Kanamycin)	0.1	—	6, 7	4, 5	2, 2
	0.2	—	8, 9	7, 8	1, 1
陽性対照 (Mitomycin C)	0.005	—	10, 10	0, 0	10, 10
	0.01	—	15, 16	1, 1	14, 15
陽性対照 (2-AA)	5	—	0, 0	0, 0	0, 0
	20	—	0, 0	0, 0	0, 0
対照 (DMSO)	—	+	0, 0	0, 0	0, 0
検体	500	+	0, 0	0, 0	0, 0
	1000	+	0, 0	0, 0	0, 0
	2000	+	0, 0	0, 0	0, 0
	5000	+	0, 0	0, 0	0, 0
	10000	+	0, 0	0, 0	0, 0
	20000	+	0, 0	0, 0	0, 0
陽性対照 (2-AA)	5	+	8, 9	0, 0	8, 9
	20	+	9, 9	0, 0	9, 9

2-AA: 2-Aminoanthracene

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑦ ラット初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期DNA合成試験 (資料 No. 29)

試験機関：スタンフォード研究所

(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度 : %

供試動物 : Fischer-344 系ラット、雄、約10週齢、体重；95g以上

試験方法 : 雄ラットの肝をコラゲナーゼ溶液で灌流後、摘出した分離肝細胞を用いオートラジオグラフ法により試験を2回実施した。1.5~2時間培養した肝細胞に検体のDMSO溶液及び<sup>3</sup>H-チミジンを添加し、さらに19時間培養した。1群3枚のスライドから合計90個の細胞を調べ、DNA損傷による不定期DNA合成(UDS)の誘導を、核当たりの銀粒子数(ネットグレイン(NG)数)及び修復細胞頻度(IR%)で評価した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、5、7.5(試験2のみ)、10、50(試験1のみ)  $\mu\text{g/ml}$ の濃度となるよう添加した。  
陽性対照には2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)を用いた。

濃度設定根拠；

評価基準 ; いずれかの濃度群において平均NG数が5を越えた場合に陽性と判定した。また、平均NG数が0未満で修復細胞頻度が10%未満の場合を陰性と判定した。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。  
検体の毒性反応が、試験1で10及び50  $\mu\text{g/ml}$ 、試験2で10  $\mu\text{g/ml}$ で認められた。従って、試験1では0.01~5  $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で、試験2では0.01~7.5  $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲でUDSを測定した。  
その結果、検体処理群では平均NG数が-3.2~-13.6の範囲で負の値となり、修復細胞頻度が10%未満であったことから、陰性と判断された。  
一方、陽性対照の2-アセチルアミノフルオレンの平均NG値は26.7~35.8であり、明らかな陽性反応を示した。

以上の結果から、検体はこの試験系では不定期DNA合成が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日産化学工業株式会社にある。

試験1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	核当たりの銀粒子数 (Net Grain)	中間値	% IR
無処理対照 (培地)		-11.6+1.8	-11.9	1
溶媒対照 (DMSO)	1 %	-13.3+1.3	-14.3	0
検体	0.001	測定せず		
	0.005	測定せず		
	0.01	-13.6+1.8	-14.3	3
	0.05	-13.3+0.7	-14.2	0
	0.1	-14.4+2.4	-14.2	0
	0.5	-11.6+0.8	-10.7	0
	1	-12.8+2.9	-11.9	0
	5	-5.1+1.3	-5.1	3
	10	毒性反応あり		
50	毒性反応あり			
陽性対照 (2-AAF)	3	26.7+5.0	29.2	89

試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	核当たりの銀粒子数 (Net Grain)	中間値	% IR
無処理対照 (培地)		-13.5+2.9	-14.2	1
溶媒対照 (DMSO)	1 %	-12.3+2.7	-11.6	1
検体	0.001	測定せず		
	0.005	測定せず		
	0.01	-10.3+0.8	-10.3	0
	0.05	-8.8+1.1	-7.7	2
	0.1	-11.1+1.2	-11.0	1
	0.5	-8.4+3.1	-7.7	0
	1	-12.8+1.2	-12.3	1
	5	-7.4+1.4	-7.7	1
	7.5	-3.2+1.1	-2.6	1
10	毒性反応あり			
陽性対照 (2-AAF)	3	35.8+6.2	34.8	94

2-AAF: 2-Acetylaminofluorene



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(14) 生体機能影響

① 薬理試験

(資料 No. 30)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1991年

検体の純度 : %

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般症状

供試動物 : ICR系マウス(SPF)、7週齢、体重；雄30.4～39.5g 雌21.5～26.5g、  
1群雌雄各3匹

試験方法 : 検体を1%Tween80水溶液に懸濁して0、20、78、313、1250及び5000mg/kgの用量  
で単回腹腔内投与し、Irwin(1986)の多元観察法によって一般症状を観察した。

試験結果 : 313mg/kg以上の投与群雌雄で、認知力の低下、運動性の低下、姿勢異常、運動失  
調、筋緊張の低下、反射低下、自律神経症状の異常が観察された。313mg/kg投与  
群ではこれらの症状は投与後2日以内に回復したが、1250及び5000mg/kg投与群で  
は雌雄とも投与後6時間から2日の間に全例が死亡した。20及び78mg/kg投与群で  
は検体投与に関連のある症状は観察されなかった。

② ウサギにおける一般症状

供試動物 : 日本白色種ウサギ(SPF)、雄、10週齢、体重；2.40～2.82kg、1群3匹

試験方法 : 検体を1%Tween80水溶液に懸濁して0、313、1250及び5000mg/kgの用量で単回経  
口投与し、多元観察法によって一般症状を観察した。

試験結果 : いずれの投与群においても、検体投与に関連のある明確な異常症状は観察されな  
かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ ウサギの呼吸、循環系に対する作用

供試動物 : 日本白色種ウサギ(SPF)、雄、10週齢、体重 ; 2.72~3.15kg、1群3匹

試験方法 : 検体を1%Tween80水溶液に懸濁して0、1250及び5000mg/kgの用量でウレタン麻醉下のウサギに単回経口投与し、呼吸、血圧、心電図、心拍数を測定した。

試験結果 : 呼吸、血圧、心電図及び心拍数には、何ら影響が認められなかった。

検査項目	呼吸 (回数/分)			血圧 (mm Hg)			心拍数 (回数/分)		
	0	1250	5000	0	1250	5000	0	1250	5000
投与量 (mg/kg)									
投与前	124	195	151	65	73	80	305	314	307
投与後30分	127	154	124	62	80	83	296	303	300
1時間	101	173	137	69	77	76	301	303	299
2時間	121	134	137	61	77	74	297	301	293
3時間	134	167	145	59	75	73	293	295	292
4時間	141	175	138	58	74	71	295	297	294

以上、無麻醉マウスへの腹腔内投与により、致死量の1/4で運動機能などの異常が認められた。一方、無麻醉及び麻醉状態のウサギに対する投与限界量である5000mg/kgの経口投与では、何ら影響が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

生体機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 に対する作用 (Irwin法) [マウス]	腹腔内 (1%Tween80)	0	♂ 3	313	78	認知力低下、運動性 低下、姿勢異常、運動 失調、筋緊張の低下、 反射低下、自律神 経症状の異常 (1250及び5000 mg/kg雌雄全例死亡)
		20	♀ 3			
		78				
		313				
		1250				
5000						
中枢神経系 に対する作用 (Irwin法) [ウサギ]	経口 (1%Tween80)	0	♂ 3	-	5000	影響なし
		313				
		1250				
		5000				
呼吸、循環器系 に対する作用 [ウサギ]	経口 (1%Tween80) [麻酔下]	0	♂ 3	-	5000	影響なし
		1250				
		5000				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(15) その他

①

(資料No.65)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産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及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

## 2. 原体混在物及び代謝物

### ① 代謝物のマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 30-2)

試験機関：(株)実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR系マウス(Crj:CD-1)、6週齢、体重；雄23.9～26.5g 雌19.1～21.6g、  
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体をコーン油に懸濁して経口投与した。投与前に18時間絶食させた。

試験項目 : 一般状態及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後1、2、3、7及び14日に  
測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD50 (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例はなかった
症状発現時間及び消失時間	投与後6時間に発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状として、投与後6時間に雄で軟便及び肛門周囲の汚れ、雌で肛門周囲の  
汚れが観察された。

体重変化及び肉眼的病理所見に、異常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日産化学工業株式会社にある。

② 代謝物のマウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 30-3)

試験機関：(株)実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度： %

供試動物：ICR系マウス(Crj:CD-1)、6週齢、体重；雄22.8～26.3g 雌20.0～21.7g、  
1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をコーン油に懸濁して経口投与した。投与前に18時間絶食させた。

試験項目：一般状態及び生死を14日間観察し、体重を投与前、投与後1、2、3、7及び14日に  
測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000
LD50 (mg/kg)	雄 >5000 雌 >5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例はなかった
症状発現時間及び消失時間	症状の発現は観察されなかった
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

体重が、雄で投与後1、2及び3日に有意に減少したが、その後は順調に増加した。  
一般状態及び肉眼的病理所見に、異常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日産化学工業株式会社にある。

③ 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 30-4)

試験機関：(株)実医研

[G L P 対応]

報告書作成年：1995年

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株)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA、WP2/pKM101、WP2uvrA/pKM101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)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、試験は各用量につき3枚のプレートを用い、2回実施した。2回の試験とも、試験濃度は156.25、312.5、625、1250、2500及び5000  $\mu$ g/プレートの6用量とした。結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ、統計学的用量比例性並びに用量依存性を伴って2倍以上に増加し、かつ再現性が認められた場合を陽性と判定した。

濃度設定根拠；

試験結果 : 結果を次表(次頁)に示す。  
検体は、S-9Mixの有無にかかわらず、いずれの濃度及び菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いたAF-2、2-AA、SA、9-AAでは、全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。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			WP2 uvrA	WP2/ pKM10i	WP2uvrA/ pKM101	TA1535	TA100	TA1537	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	44	60	94	13	130	7	29	
検体	156.25	—	44	68	102	7	131	10	32	
	312.5	—	46	62	91	11	131	7	20	
	625	—	39	70	94	10	137	9	27	
	1250*	—	47	69	92	10	120	7	25	
	2500*	—	45	74	95	12	127	7	26	
	5000*	—	46	73	92	12	139	5	27	
対照 (DMSO)	—	+	54	85	120	12	120	15	39	
検体	156.25	+	46	90	120	11	133	16	36	
	312.5	+	55	94	121	11	133	14	33	
	625	+	49	97	119	13	149	14	43	
	1250	+	48	85	124	12	127	14	38	
	2500*	+	57	90	119	11	138	10	35	
	5000*	+	47	82	113	13	133	12	35	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	182	--	1355	--	628	--	--
	SA	0.5	—	--	--	--	476	--	--	--
	9-AA	80	--	--	--	--	--	--	869	--
	AF-2	0.1	—	--	568	--	--	--	--	551
	2-AA	10	+	1225	290	1872	--	--	--	--
		2	+	--	--	--	338	--	352	--
		1	+	--	--	--	--	1528	--	--
		0.5	+	--	--	--	--	--	--	679

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

\* : 結晶析出のため肉眼計測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			WP2 uvrA	WP2/ pKM101	WP2uvrA/ pKM101	TA1535	TA100	TA1537	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	31	63	115	10	130	9	49	
検体	156.25	—	27	57	122	10	124	6	44	
	312.5	—	33	68	117	13	121	8	43	
	625	—	34	58	109	10	129	7	49	
	1250*	—	30	57	111	10	124	8	48	
	2500*	—	31	62	107	12	131	8	44	
	5000*	—	30	59	100	13	121	9	39	
対照 (DMSO)	—	+	42	75	138	11	123	16	47	
検体	156.25	+	37	78	133	14	134	15	43	
	312.5	+	37	72	132	11	124	11	51	
	625	+	36	80	128	13	134	16	50	
	1250	+	41	75	126	10	131	10	58	
	2500*	+	37	79	128	10	130	15	50	
	5000*	+	33	74	116	12	130	15	44	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	167	--	1452	--	430	--	--
	SA	0.5	—	--	--	--	502	--	--	--
	9-AA	80	—	--	--	--	--	--	826	--
	AF-2	0.1	—	--	454	--	--	--	--	706
	2-AA	10	+	1018	346	2972	--	--	--	--
		2	+	--	--	--	344	--	321	--
		1	+	--	--	--	--	1544	--	--
		0.5	+	--	--	--	--	--	--	610

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

\* : 結晶析出のため肉眼計測

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④ 代謝物 の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 30-5)

試験機関：(株)実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1995年

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株)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA、WP2/pKM101、WP2uvrA/pKM101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)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解し、試験は各用量につき3枚のプレートを用い、2回実施した。2回の試験とも、試験濃度は156.25、312.5、625、1250、2500及び5000  $\mu$ g/プレートの6用量とした。結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ、統計学的用量比例性並びに用量依存性を伴って2倍以上に増加し、かつ再現性が認められた場合を陽性と判定した。

濃度設定根拠；

試験結果：結果を次表(次頁)に示す。

検体は、S-9Mixの有無にかかわらず、いずれの濃度及び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。生育阻害が、S-9 Mixの非存在下でTA100、TA1537株の2500及び5000  $\mu$ g/プレート並びにTA1535株の5000  $\mu$ g/プレートで認められ、存在下ではTA100株の5000  $\mu$ g/プレートで認められた。

一方、陽性対照として用いたAF-2、2-AA、SA、9-AAではすべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果から、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			WP2 <u>uvrA</u>	WP2/ pKM101	WP2 <u>uvrA</u> / pKM101	TA1535	TA100	TA1537	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	35	51	104	11	126	7	28	
検体	156.25	—	36	55	106	12	123	8	30	
	312.5	—	28	49	99	11	113	10	27	
	625	—	33	52	107	10	120	8	39	
	1250	—	31	50	100	12	120	8	37	
	2500	—	31	50	103	7	76*	10*	33	
	5000	—	33	46	104	6*	76*	0*	34	
対照 (DMSO)	—	+	39	74	127	13	124	11	43	
検体	156.25	+	37	78	138	13	129	11	39	
	312.5	+	39	68	141	10	143	11	42	
	625	+	42	78	124	12	144	10	41	
	1250	+	39	61	115	12	131	13	38	
	2500	+	38	81	112	12	115	10	40	
	5000	+	40	78	119	11	100*	12	40	
陽性対照	AF-2	0.01	—	141	--	1001	--	632	--	--
	SA	0.5	—	--	--	--	654	--	--	--
	9-AA	80	—	--	--	--	--	--	893	--
	AF-2	0.1	—	--	584	--	--	--	--	698
	2-AA	10	+	1250	348	2563	--	--	--	--
		2	+	--	--	--	314	--	300	--
		1	+	--	--	--	--	1408	--	--
		0.5	+	--	--	--	--	--	--	641

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

\* : 生育阻害あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mixの 有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基対置換型				フレームシフト型			
			WP2/ uvrA	WP2/ pKM101	WP2uvrA/ pKM101	TA1535	TA100	TA1537	TA98	
対照 (DMSO)	—	—	40	75	121	10	142	8	32	
検体	156.25	—	29	83	121	7	128	9	42	
	312.5	—	33	85	111	12	118	10	39	
	625	—	33	73	115	8	131	9	45	
	1250	—	35	79	104	9	127	9	46	
	2500	—	31	83	102	10	78*	8*	50	
	5000	—	31	79	110	3*	92*	0*	38	
対照 (DMSO)	—	+	35	103	144	11	130	14	44	
検体	156.25	+	35	94	133	11	132	12	45	
	312.5	+	33	101	143	12	162	9	49	
	625	+	39	96	144	12	157	8	45	
	1250	+	39	96	133	9	132	9	49	
	2500	+	37	101	143	8	131	12	47	
	5000	+	40	98	139	8	106*	13	46	
陽性 対照	AF-2	0.01	—	163	--	1142	--	551	--	--
	SA	0.5	—	--	--	--	457	--	--	--
	9-AA	80	—	--	--	--	--	--	651	--
	AF-2	0.1	—	--	630	--	--	--	--	551
	2-AA	10	+	1034	355	2460	--	--	--	--
		2	+	--	--	--	302	--	267	--
		1	+	--	--	--	--	1464	--	--
		0.5	+	--	--	--	--	--	--	566

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

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

SA : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine

2-AA : 2-Aminoanthracene

\* : 生育阻害あり

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

### 3. 製剤

#### (1) 6.0%粒剤

##### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 42)

試験機関：株式会社 実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度 : 6.0%粒剤  
組成 ; 原体 6.0%、鉱物質微粉等 94.0%

供試動物 : SD系ラット [Crj:CD(SD)IGS]、約6週齢、  
体重:雄140.0~153.8g 雌115.5~124.9g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を注射用蒸留水に懸濁し、胃ゾンデで経口投与した。投与前約18時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与日、投与後1、2、3、7、14日に測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、5000 雌 0、5000
LD50 (mg/kg)	雌雄共に >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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

一般状態：何ら変化は認められなかった。

体重変動：5000mg/kg群の雌の投与後14日に有意な増加が認められた。同群の雄では有意な変化は認められなかった。

剖検：特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 43)

試験機関：株式会社 実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度 : 6.0%粒剤  
組成 ; 原体 6.0%、鉱物質微粉等 94.0%

供試動物 : ICR系マウス(Crj:CD-1)、約6週齢、体重 ; 雄29.9~33.4g 雌22.8~25.8g、  
1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 検体を注射用蒸留水に懸濁し、胃ゾンデを用いて経口投与した。投与前に3時間  
絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与当日、投与後1、2、3、7及び14日  
に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、 5000 雌 0、 5000
LD50 (mg/kg)	雌雄共に >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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

一般状態 : 何ら変化は認められなかった。

体重 : 試験期間を通して5000mg/kg 群の雌雄に有意な変化は認められなかった。

剖検 : 特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 44)

試験機関：株式会社 実医研

[GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度 : 6.0%粒剤  
組成 ; 原体 6.0%、鉱物質微粉等 94.0%

供試動物 : SD系ラット(Crj:CD(SD)IGS)、7週齢、  
体重 ; 雄285.2~304.3g 雌198.0~224.4g、1群雌雄各5匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : 磨砕した検体を注射用蒸留水で適度に湿らせてリント布(4×5cm)に塗布し、刈毛した動物の背中の中無傷皮膚に貼布し、油紙で覆い固定した。投与24時間後に適用部位の皮膚に残った検体を蒸留水で洗浄した。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察(1日2回)した。体重を投与日、投与後1、2、3、7日及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 0、2000 雌 0、2000
LD50 (mg/kg)	雌雄共に >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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

死亡は認められず、また、一般状態、体重及び剖検において特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 46)

試験機関：株式会社 実医研

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：6.0%粒剤

組成；原体 6.0%、鉍物質微粉等 94.0%

供試動物：日本白色種ウサギ(Kbs:JW, Healthy)、雄、9~10週齢、体重；2.0~2.1kg、6匹

観察期間：72時間観察

投与方法：磨砕した検体0.5gを注射用蒸留水で適度に湿らせてリント布(2.5×2.5cm)に塗布し、刈毛した動物の背中左側の無傷皮膚に貼付した。右側は無処置対照とし、リント布のみを適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水で洗浄した。

観察項目：適用後1、24、48及び72時間目に塗布部位の刺激性反応(紅斑・痂皮、浮腫)の有無を観察し、Association Francaise de Normalization (A. F. N. O. R)の皮膚刺激性強度の基準に従って採点した。

結果：刺激性変化の評点を次表に示す。

適用後、1時間及び24時間目に評点1の紅斑が6例全例にみられた。48時間目にも評点1の紅斑が4例にみられたが、72時間目に皮膚反応は全て消失した。皮膚刺激性指数は0.67と算出され、A. F. N. O. Rの基準に従って、本剤は軽度刺激物に分類された。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、軽度な刺激性があると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	適用後時間				平均刺激性 評点
			1時間	24時間	48時間	72時間	
1	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0.75
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0.75
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0.75
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0.5
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0	0.5
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	1	1	1	0	0.75
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均 <sup>#</sup>	紅斑・痂皮	4	1.0	1.0	0.67	0	0.67
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均刺激性評点の合計 <sup>#</sup>							4.0
皮膚刺激性指数							0.67

# : 申請者が個体別採点表より算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 45)

試験機関：株式会社 実医研

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度 : 6.0%粒剤

組成 ; 原体 6.0%、鉍物質微粉等 94.0%

供試動物 : 日本白色種ウサギ(Kbs : JW, Healthy)、雄、9~10週齢、体重 ; 2.0~2.2kg、  
非洗眼群6匹/洗眼群3匹

観察期間 : 72時間及び4日間観察

投与方法 : 磨砕した検体0.1gを右眼の結膜嚢内に投与し、3匹は適用後3分後に約100mlの生理食塩水で洗浄した。左眼は無処理対照とした。

観察項目 : 投与後1、24、48、72時間及び4日目に角膜、虹彩、結膜について肉眼及びスリットランプで観察し、Kay & Calandraの眼刺激性強度の分類法に従い採点した。

結果 : 刺激性変化の評点を次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

群	個体 番号	項目	最高 評点	適用後時間					
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日	
非 洗 眼 群	1	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	0
			浮腫	4	2	1	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0
	2	角膜	混濁	4	1	1	0	0	0
			面積	4	1	1	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	0
			浮腫	4	3	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0	0
	3	角膜	混濁	4	1	0	0	0	0
			面積	4	1	0	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	1	0
			浮腫	4	3	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	1	1	0
	4	角膜	混濁	4	1	1	0	0	0
			面積	4	1	1	0	0	0
		虹彩	2	0	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	2	1	0	0
			浮腫	4	3	1	0	0	0
			分泌物*	3	2	1	0	0	0
5	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	2	0	0	0	
		浮腫	4	2	1	0	0	0	
		分泌物*	3	2	1	0	0	0	
6	角膜	混濁	4	1	1	0	0	0	
		面積	4	1	1	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	2	1	1	0	
		浮腫	4	3	1	0	0	0	
		分泌物*	3	2	1	0	0	0	
合計 <sup>§</sup>		660	98	59	10	6	0		
平均 <sup>§</sup>		110	16.33	9.83	1.67	1.00	0		

\*：農水省ガイドラインには記載なし。

§：1匹最高110点；角膜評点(混濁×面積)×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×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日産化学工業株式会社にある。

群	項目		最高 評点	適用後時間				
				1時間	24時間	48時間	72時間	4日
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	1.33	0.33	0	0	0
		浮腫	4	1.00	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0	0
	合計 <sup>§</sup>		110	4.67	0.67	0	0	0

\*：農水省が「トリン」には記載なし。

§：1匹最高110点；角膜評点(混濁×面積)×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×2

観察期間の1時間目に、非洗眼群では角膜面積の1/4未満(評点1)に評点1の汚濁が6例中4例、評点2の結膜充血、評点2又は3の浮腫及び評点1又は2の分泌物が全例で認められた。洗眼群では評点1又は2の結膜充血及び評点1の浮腫が3例全例で認められた。これらの変化は、非洗眼群では4日目及び洗眼群では48時間目に全て回復した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度な刺激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日産化学工業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 47)

試験機関：株式会社 実医研

[G L P 対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度 : 6.0%粒剤  
組成 ; 原体 6.0%、鉍物質微粉等 94.0%

供試動物 : Hartley系モルモット、約6週齢、体重 ; 306~402g、1群雌10匹

観察期間 : 31日間 (惹起後48時間観察まで)

試験方法 : Buehler法

投与量設定根拠 ;

感 作 ; 検体原末0.2gを蒸留水で湿潤させ、リント布(2×2cm)に広げて、剃毛したモルモットの左腹側部に1日6時間、毎週1回、3週にわたり、計3回適用した。陰性対照群はリント布のみを適用した。一方、陽性対照群には、1%2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)軟膏を0.2g用いた。

惹 起 ; 最終感作の2週間後に、感作時と同様に検体原末0.2gを、剃毛した右腹側部に6時間適用した。一方、陰性対照群には検体原末及び0.1%DNCB軟膏を、陽性対照群には0.1%DNCB軟膏を、それぞれ0.2g、右腹側部に6時間適用した。

観察項目 : 惹起後24及び48時間目に、MagnussonとKligmanの判定基準に従い適用部位を観察した。その判定結果から感作率を算出し、感作率が15%以上の場合を皮膚感作が陽性と判定した。

皮膚反応	評 点
肉眼的に変化なし	0
軽度またはばらばらな紅斑	1
中等度の紅斑	2
強度の紅斑及び浮腫	3

$$\text{感作率 (\%)} = \frac{\text{陽性動物数}}{\text{全動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果 : 観察した皮膚反応の評点を次表に示す。

感作処理	惹起処理	惹起適用後		陽性率 (%)
		24時間	48時間	
対照	DNCB	0(0/10)	0(0/10)	0
	検体(原末)	0(0/10)	0(0/10)	0
DNCB	DNCB	2.90 (10/10)	2.60 (10/10)	100
検体(原末)	検体(原末)	0(0/20)	0(0/20)	0

(注) 表中の点数は平均値。

( ) : 評点1以上の紅斑が観察された動物数/検査動物数

検体投与群及び対照群では、皮膚反応は認められなかった。

陽性対照群では、皮膚反応が100%の陽性率で認められた。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して感作性が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日産化学工業株式会社にある。

(2) 35.0%フロアブル

① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 54)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剂等 65.0%

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重；雄188～209g 雌153～173g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目：症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、2500、5000 雌 0、2500、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに >5000
死亡開始時間及び終了時間	開始－1日後
症状発現時間及び消失時間	発現－4時間後 消失－2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2500 雌 2500

死亡：5000mg/kg投与群で雄1匹及び雌2匹が死亡した。

症状：自発運動の減少、よろめき歩行及び粗毛が観察された。

体重：投与翌日に体重の減少あるいは増加抑制がみられたが、その後はほぼ順調な増加を示した。

剖検：死亡及び生存動物のいずれにも、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

② マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 55)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剤等 65.0%

供試動物：ICR系マウス、7週齢、体重；雄29.5～33.1g 雌22.5～25.7g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体を蒸留水に懸濁して強制経口投与した。投与前3～4時間絶食させた。

試験項目：症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 0、5000 雌 0、5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄ともに >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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

一般状態：雌雄とも異常はなく、検体投与の影響は認められなかった。

体重：雌雄ともほぼ順調な増加がみられた。

剖検：雌雄とも異常はなく、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 56)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剤等 65.0%

供試動物：SD系ラット、7週齢、体重；雄217～237g 雌181～198g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間観察

投与方法：検体原液をリント布(約20 cm<sup>2</sup>)にのせ、刈毛した背部皮膚に24時間閉塞貼付した。適用24時間後に温水及びガーゼを用いて検体を拭き取った。

試験項目：症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後1、2、3、7、10及び14日に測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雄 0、2000 雌 0、2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄共に >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	症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

症状：雌雄いずれの動物にも異常はなく、塗布部位にも変化は認められなかった。

体重：検体投与の影響は認められなかった。

剖検：検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④ ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 58)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剤等 65.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、雌、18週齢、体重；3.1～3.3 kg、6匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.5mLを2.5×2.5cmのリン布に塗布し、刈毛した動物の背中の皮膚に閉塞貼付した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は注射用水で湿らせた脱脂綿で拭き取った。

観察項目：検体除去後1、24、48及び72時間目に塗布部位の刺激性反応（紅斑・痂皮、浮腫）の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：刺激性変化の評点を次表に示す。

刺激性の観察では、観察期間を通じて刺激性はみられず、皮膚刺激性指数は0であり、無刺激物とみなされた。

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日産化学工業株式会社にある。

動物 番号	項目	最高 評点	投 与 後 時 間				平均刺激性 評点
			1時間	24時間	48時間	72時間	
1101	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1102	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1103	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1104	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1105	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
1106	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均#	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
平均刺激性評点の合計#							0
皮膚刺激性指数							0

# : 申請者が個別採点表より算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤ ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 57)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剤等 65.0%

供試動物：日本白色種ウサギ、15週齢、体重；2.5～2.9kg、非洗眼群6匹/洗眼群3匹

観察期間：72時間観察

投与方法：検体0.1 mLを左眼の結膜嚢内に投与し、3匹は適用2～3分後に30秒間微温湯で洗眼した。6匹は洗眼しなかった。右眼を無処置対照とした。

観察項目：投与後1、24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の評点を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

群	個体 番号	項目		最高 評点	適用後時間			
					1時間	24時間	48時間	72時間
非 洗 眼 群	1101	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
	1102	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
	1103	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
	1104	角膜	混濁	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0
1105	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	1	0	0	0	
1106	角膜	混濁	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
		分泌物*	3	1	0	0	0	
合計 <sup>§</sup>				660	24	0	0	0
平均 <sup>§</sup>				110	4.0	0	0	0

\*：農水省ガイドラインには記載なし。

§：1匹最高110点；角膜評点(混濁×面積)×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×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日産化学工業株式会社にある。

群	項目		最高 評点	適用後時間			
				1時間	24時間	48時間	72時間
洗眼群 (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物*	3	0	0	0	0
	合計 <sup>§</sup>		110	0	0	0	0

\*：農水省ガイドラインには記載なし。

§：1匹最高110点；角膜評点(混濁×面積)×5+虹彩評点×5+結膜合計評点×2

非洗眼群 ; 投与後1時間に認められた結膜発赤及び分泌物は、24時間に消失した。  
その他の変化として、閉眼が全例にみられた。

洗眼群 ; 観察期間を通じて角膜、虹彩及び結膜に刺激性反応は認められなかった。

上記の結果から、本剤はウサギの眼粘膜に対して、極く軽度の刺激性があるものと判断された。  
また、洗眼効果が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑥ モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 59)

試験機関：(株)ボゾ・リサーチ・センター

[G L P 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：35.0%フロアブル

組成；原体 35.0%、水・界面活性剤等 65.0%

供試動物：Hartley系モルモット、6～7週齢、体重；284～429g、1群雌20匹

観察期間：31日間（惹起後48時間観察まで）

試験方法：Buehler法

投与量設定根拠；

感 作；検体原液 0.2mL をパッチ(直径2.5cm)に塗布して、剃毛したモルモットの左腹胴部に1日6時間、毎週1回、3週にわたり、計3回閉塞貼付した。各閉塞貼付終了後、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位の検体を拭き取った。陰性対照群は注射用水を湿らせたパッチのみを閉塞貼付した。

惹 起；最終感作14日後に、検体50%注射用水懸濁液0.2mL を、剃毛した右腹胴部に6時間閉塞貼付した。陰性対照群には検体50%注射用水懸濁液 0.2mLを右腹胴部に6時間閉塞貼付した。閉塞貼付終了後、注射用水で湿らせた脱脂綿で投与部位の検体を拭き取った。

観察項目：惹起貼付除去24及び48時間後に、以下の皮膚反応の評価表（Draize法）に従って判定し、評点1以上を陽性とする陽性率を求め、感作群と陰性対照群の反応の程度を比較して感作性を評価した。

<u>紅斑及び痂皮形成</u>	<u>浮腫の形成</u>	<u>評点</u>
紅斑なし	浮腫なし	0
非常に軽度の紅斑	非常に軽度の浮腫	1
はっきりした紅斑	軽度浮腫	2
中等度ないし高度紅斑	中等度浮腫	3
高度紅斑からわずかな痂皮 形成まで	高度浮腫	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果

: 観察した紅斑・痲皮及び浮腫反応の評点を次表に示す。

試験群	平均評点				陽性反応 動物数	陽性率 (%)
	24時間		48時間			
	紅斑・痲皮	浮腫	紅斑・痲皮	浮腫		
検体感作群	0	0	0	0	0/20	0
陰性対照群	0	0	0	0	0/20	0

検体感作群では、惹起貼付除去24及び48時間後の観察において、いずれの動物にも皮膚反応は認められず、各々の平均評点は0であり、陽性率は0%であった。陰性対照群ではいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

なお、本試験では陽性対照群を設定しなかったが、試験機関では定期的に一般的な陽性対照物質であるDNCBを用いた皮膚感作性試験を実施し（1999年）、感作性の有無を確認している。

以上の結果から、本剤はモルモットの皮膚に対して、感作性がないものと判断された。

IX. 動物、植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表(1)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																																																											
31 GLP	動物体内運命に関する試験  尿糞中排泄及び組織分布	SD系 雌雄ラット	標識体  2.5 mg/kg (低用量)  単回経口投与	排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 72h までにほぼ終了 ・尿糞中排泄率 (%、0-168h) : <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>13</td><td>17</td><td>12</td><td>15</td></tr> <tr><td>糞</td><td>80</td><td>79</td><td>83</td><td>81</td></tr> <tr><td>合計</td><td>93</td><td>96</td><td>95</td><td>96</td></tr> </table> ・組織残留性なし (168h 後の総残留率 : 0.3%未満)		雄	雌	雄	雌	尿	13	17	12	15	糞	80	79	83	81	合計	93	96	95	96	モンサント社  1990年	IX-10																																							
				雄	雌	雄	雌																																																										
尿	13	17	12	15																																																													
糞	80	79	83	81																																																													
合計	93	96	95	96																																																													
標識体  750 mg/kg (高用量)  単回経口投与	排泄及び組織残留 ・尿糞中排泄は 120h までにほぼ終了 ・尿糞中排泄率 (%、0-168h) : <table border="1"> <tr><td></td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>尿</td><td>5</td><td>17</td><td>4</td><td>17</td></tr> <tr><td>糞</td><td>85</td><td>70</td><td>90</td><td>73</td></tr> <tr><td>合計</td><td>90</td><td>87</td><td>94</td><td>90</td></tr> </table> ・組織残留性なし (168h 後の総残留率 : 0.2%未満)		雄	雌	雄	雌	尿	5	17	4	17	糞	85	70	90	73	合計	90	87	94	90																																												
	雄	雌	雄	雌																																																													
尿	5	17	4	17																																																													
糞	85	70	90	73																																																													
合計	90	87	94	90																																																													
32 GLP	動物体内運命に関する試験  血漿中濃度推移	SD系 雌雄ラット	標識体  2.5 mg/kg (低用量)  単回経口投与	血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>C<sub>max</sub> (ppm)</td><td>0.69</td><td>1.03</td><td>0.51</td><td>0.85</td></tr> <tr><td>T<sub>max</sub> (h)</td><td>12</td><td>8</td><td>4</td><td>8</td></tr> <tr><td>AUC<sub>0-168</sub> (ppm·h)</td><td>21.3</td><td>21.0</td><td>16.0</td><td>16.5</td></tr> <tr><td>α相 T<sub>1/2</sub> (h)</td><td>8.5</td><td>6.8</td><td>7.4</td><td>6.4</td></tr> <tr><td>β相 T<sub>1/2</sub> (日)</td><td>99</td><td>98</td><td>48</td><td>108</td></tr> </table> ・α相とβ相の変曲点は投与後約 60 時間	パラメーター	雄	雌	雄	雌	C <sub>max</sub> (ppm)	0.69	1.03	0.51	0.85	T <sub>max</sub> (h)	12	8	4	8	AUC <sub>0-168</sub> (ppm·h)	21.3	21.0	16.0	16.5	α相 T <sub>1/2</sub> (h)	8.5	6.8	7.4	6.4	β相 T <sub>1/2</sub> (日)	99	98	48	108	モンサント社  1990年	IX-16																													
			パラメーター	雄	雌	雄	雌																																																										
C <sub>max</sub> (ppm)	0.69	1.03	0.51	0.85																																																													
T <sub>max</sub> (h)	12	8	4	8																																																													
AUC <sub>0-168</sub> (ppm·h)	21.3	21.0	16.0	16.5																																																													
α相 T <sub>1/2</sub> (h)	8.5	6.8	7.4	6.4																																																													
β相 T <sub>1/2</sub> (日)	99	98	48	108																																																													
標識体  750 mg/kg (高用量)  単回経口投与	血漿中濃度推移 <table border="1"> <tr><td>パラメーター</td><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr> <tr><td>C<sub>max</sub> (ppm)</td><td>100</td><td>58</td><td>107</td><td>71</td></tr> <tr><td>T<sub>max</sub> (h)</td><td>48</td><td>48</td><td>48</td><td>72</td></tr> <tr><td>AUC<sub>0-168</sub> (ppm·h)</td><td>6098</td><td>3777</td><td>7088</td><td>7388</td></tr> <tr><td>T<sub>1/2</sub> (h)</td><td>15</td><td>12</td><td>15</td><td>18</td></tr> </table>	パラメーター	雄	雌	雄	雌	C <sub>max</sub> (ppm)	100	58	107	71	T <sub>max</sub> (h)	48	48	48	72	AUC <sub>0-168</sub> (ppm·h)	6098	3777	7088	7388	T <sub>1/2</sub> (h)	15	12	15	18																																							
パラメーター	雄	雌	雄	雌																																																													
C <sub>max</sub> (ppm)	100	58	107	71																																																													
T <sub>max</sub> (h)	48	48	48	72																																																													
AUC <sub>0-168</sub> (ppm·h)	6098	3777	7088	7388																																																													
T <sub>1/2</sub> (h)	15	12	15	18																																																													
33 GLP	動物体内運命に関する試験  1) 尿糞中排泄  2) 吸収率  3) 組織分布	SD系 雌雄ラット	標識体の混合物  2.5 及び 750 mg/kg  単回経口投与 単回静脈内投与 反復経口投与	尿糞中排泄率 <table border="1"> <tr><th rowspan="2">投与経路</th><th rowspan="2">投与量 (mg/kg)</th><th rowspan="2">性</th><th colspan="2">排泄率 (% dose)</th><th colspan="2">半減期 (h)</th></tr> <tr><th>尿</th><th>糞</th><th>α相</th><th>β相</th></tr> <tr><td rowspan="2">単回経口</td><td rowspan="2">2.5</td><td>雄</td><td>18</td><td>67</td><td>70</td><td>31</td></tr> <tr><td>雌</td><td>18</td><td>68</td><td>7.0</td><td>27</td></tr> <tr><td rowspan="2">単回静脈内</td><td rowspan="2">2.5</td><td>雄</td><td>10</td><td>79</td><td>9.8</td><td>70</td></tr> <tr><td>雌</td><td>21</td><td>67</td><td>7.7</td><td>45</td></tr> <tr><td rowspan="2">反復経口</td><td rowspan="2">2.5</td><td>雄</td><td>15</td><td>77</td><td>12</td><td>44</td></tr> <tr><td>雌</td><td>22</td><td>67</td><td>7.4</td><td>24</td></tr> <tr><td rowspan="2">単回経口</td><td rowspan="2">750</td><td>雄</td><td>5.3</td><td>86</td><td>7.7</td><td>25</td></tr> <tr><td>雌</td><td>16</td><td>75</td><td>8.9</td><td>66</td></tr> </table> 吸収率 ・単回経口と単回静脈内投与の尿中排泄率に基づいた単回経口投与の吸収率は、低用量で 90-100%、高用量で 50~80% 組織内濃度推移 ・肝臓及び脂肪に高濃度の放射能を確認、経時的に減少し、投与 7 日後には 0.6%以下	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	排泄率 (% dose)		半減期 (h)		尿	糞	α相	β相	単回経口	2.5	雄	18	67	70	31	雌	18	68	7.0	27	単回静脈内	2.5	雄	10	79	9.8	70	雌	21	67	7.7	45	反復経口	2.5	雄	15	77	12	44	雌	22	67	7.4	24	単回経口	750	雄	5.3	86	7.7	25	雌	16	75	8.9	66	モンサント社  1992年	IX-20
投与経路	投与量 (mg/kg)	性	排泄率 (% dose)					半減期 (h)																																																									
			尿	糞	α相	β相																																																											
単回経口	2.5	雄	18	67	70	31																																																											
		雌	18	68	7.0	27																																																											
単回静脈内	2.5	雄	10	79	9.8	70																																																											
		雌	21	67	7.7	45																																																											
反復経口	2.5	雄	15	77	12	44																																																											
		雌	22	67	7.4	24																																																											
単回経口	750	雄	5.3	86	7.7	25																																																											
		雌	16	75	8.9	66																																																											

<代謝分解試験一覧表(2)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物投与量、方法	試験結果の概要	試験機関報告年	記載頁																																																
34 GLP	動物体内運命に関する試験  代謝物分析	SD系 雌雄ラット	資料 31 及び 33 からの試料を使用	代謝物同定 ・尿中代謝物：主要代謝物としてを同定 ・糞中代謝物：主要代謝物として親化合物(1)をはじめ  を同定 ・消化管内容物、血漿、脂肪及び筋肉中の主要残留物は親化合物(1)	モンサント社  1993年	IX-26																																																
34-2 GLP	動物体内運命に関する試験  胆汁排泄	Cr1:CD BR系 雌雄ラット	標識体  2.5 及び 750 mg/kg  単回経口投与	胆汁中排泄 ・低用量の胆汁中排泄率(0-72h)：雄 76%、雌 48% ・低用量の吸収率は雄 92%、雌 94%と推定 ・高用量の胆汁中排泄率(0-72h)：雄 18%、雌 10% ・高用量の吸収率は雄 31%、雌 59%と推定	ローム・アント・ハース社  1996年	IX-37																																																
34-3 GLP	動物体内運命に関する試験  胆汁中代謝物分析	Cr1:CD BR系 雌雄ラット	資料 34-2 からの試料を使用	代謝物同定  ・主要代謝物は	XenoBiotic Lab  1997年	IX-39																																																
35 GLP	植物体内運命に関する試験	水稻	標識体  含水アセトン処理液  田面水処理(土壌処理)：2241 g ai/ha 1回処理  茎葉処理：1121 g ai/ha 2回処理  処理後経時的に茎葉部及び根部を採取	土壌処理 62 日後(収穫時)の総放射性残留物実用濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR)： <table border="1" data-bbox="790 1428 1252 1632"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">玄米</td><td>TRR</td><td>0.10 ppm</td><td>0.10 ppm</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>92% TRR</td><td>97% TRR</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td>8% TRR</td><td>3% TRR</td></tr> <tr><td rowspan="3">稲藁</td><td>TRR</td><td>18 ppm</td><td>21 ppm</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>90% TRR</td><td>86% TRR</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td>10% TRR</td><td>13% TRR</td></tr> </table> 茎葉 2 回処理 41 日後(収穫時)の総放射性残留物実用濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR)： <table border="1" data-bbox="790 1746 1252 1950"> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">玄米</td><td>TRR</td><td>0.03 ppm</td><td>0.04 ppm</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>95% TRR</td><td>97% TRR</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td>5% TRR</td><td>3% TRR</td></tr> <tr><td rowspan="3">稲藁</td><td>TRR</td><td>20 ppm</td><td>18 ppm</td></tr> <tr><td>抽出液</td><td>98% TRR</td><td>97% TRR</td></tr> <tr><td>抽出残渣</td><td>2% TRR</td><td>3% TRR</td></tr> </table> 主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm)： 土壌処理及び茎葉処理ともに主要残留成分はフルガミト(1)で 75% TRR 以上 玄米：0.02~0.08 ppm(実用濃度) 稲藁：14~18 ppm(実用濃度)					玄米	TRR	0.10 ppm	0.10 ppm	抽出液	92% TRR	97% TRR	抽出残渣	8% TRR	3% TRR	稲藁	TRR	18 ppm	21 ppm	抽出液	90% TRR	86% TRR	抽出残渣	10% TRR	13% TRR					玄米	TRR	0.03 ppm	0.04 ppm	抽出液	95% TRR	97% TRR	抽出残渣	5% TRR	3% TRR	稲藁	TRR	20 ppm	18 ppm	抽出液	98% TRR	97% TRR	抽出残渣	2% TRR	3% TRR	モンサント社  1990年	IX-44
玄米	TRR	0.10 ppm	0.10 ppm																																																			
	抽出液	92% TRR	97% TRR																																																			
	抽出残渣	8% TRR	3% TRR																																																			
稲藁	TRR	18 ppm	21 ppm																																																			
	抽出液	90% TRR	86% TRR																																																			
	抽出残渣	10% TRR	13% TRR																																																			
玄米	TRR	0.03 ppm	0.04 ppm																																																			
	抽出液	95% TRR	97% TRR																																																			
	抽出残渣	5% TRR	3% TRR																																																			
稲藁	TRR	20 ppm	18 ppm																																																			
	抽出液	98% TRR	97% TRR																																																			
	抽出残渣	2% TRR	3% TRR																																																			



<代謝分解試験一覧表(3)>

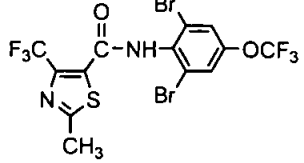
資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載 頁																				
35-2 GLP	植物体内運命に関する試験	小麦	標識 体の混合物  Tween20を含む含水70%処理液  茎葉処理:5940 g ai/ha 1回処理  処理32日後(茎葉部)及び 98日後(玄麦、 籾殻、麦藁)を採取	処理98日後(収穫時)の総放射性残留物実用濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR): <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">玄麦</td> <td>TRR</td> <td colspan="2">0.006 ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td colspan="2">97% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td colspan="2">3% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">麦藁</td> <td>TRR</td> <td colspan="2">11 ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td colspan="2">99.6% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td colspan="2">0.4% TRR</td> </tr> </table> 主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm): 主要残留成分はフルザミド(1)で83% TRR以上 玄麦:0.005 ppm(実用濃度) 麦藁:10 ppm(実用濃度)	玄麦	TRR	0.006 ppm		抽出液	97% TRR		抽出残渣	3% TRR		麦藁	TRR	11 ppm		抽出液	99.6% TRR		抽出残渣	0.4% TRR		モンサント社 1992年	IX-49
玄麦	TRR	0.006 ppm																								
	抽出液	97% TRR																								
	抽出残渣	3% TRR																								
麦藁	TRR	11 ppm																								
	抽出液	99.6% TRR																								
	抽出残渣	0.4% TRR																								
35-3 GLP	植物体内運命に関する試験	落花生	標識 体  Tween20を含む含水70%処理液  茎葉処理:3400 g ai/ha 1回処理  処理107日後(子実、殻、 茎葉部)を採取	処理107日後(収穫時)の総放射性残留物実用濃度(TRR)及び放射能分布(% TRR): <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">子実</td> <td>TRR</td> <td>0.089 ppm</td> <td>0.099 ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>97% TRR</td> <td>97% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>3% TRR</td> <td>3% TRR</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">茎葉</td> <td>TRR</td> <td>13 ppm</td> <td>12 ppm</td> </tr> <tr> <td>抽出液</td> <td>99.6% TRR</td> <td>99.7% TRR</td> </tr> <tr> <td>抽出残渣</td> <td>0.4% TRR</td> <td>0.3% TRR</td> </tr> </table> 主要代謝物(>10% TRR)及び濃度(ppm): 主要残留成分はフルザミド(1)で96% TRR以上 子実:0.09 ppm(実用濃度) 茎葉:12~13 ppm(実用濃度)	子実	TRR	0.089 ppm	0.099 ppm	抽出液	97% TRR	97% TRR	抽出残渣	3% TRR	3% TRR	茎葉	TRR	13 ppm	12 ppm	抽出液	99.6% TRR	99.7% TRR	抽出残渣	0.4% TRR	0.3% TRR	モンサント社 1993年	IX-53
子実	TRR	0.089 ppm	0.099 ppm																							
	抽出液	97% TRR	97% TRR																							
	抽出残渣	3% TRR	3% TRR																							
茎葉	TRR	13 ppm	12 ppm																							
	抽出液	99.6% TRR	99.7% TRR																							
	抽出残渣	0.4% TRR	0.3% TRR																							
36 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的湛水土壤中運命試験)	日本壤土及び米国植土	標識 体の混合物  1.5 mg/kg 処理  温度:25℃	分解速度(半減期): 日本土壌;620日、米国土壌;976日 主要分解物(>10% dose): 日本土壌; 米国土壌;なし 抽出残渣: 日本土壌;15%/363日後 米国土壌;9.7%/363日後	モンサント社 1991年	IX-59																				
37 GLP	土壌中運命に関する試験 (好氣的土壌中運命試験)	日本壤土及び米国砂壤土1及びシルト質壤土2	標識 体の混合物  1.4 mg/kg 処理  温度:25℃	分解速度(半減期): 日本土壌;992日、米国土壌1;1001日、米国土壌2;1298日 主要分解物(>10% dose): 全ての土壌でなし 抽出残渣: 日本土壌;12%/365日後 米国土壌1;7.7%/365日後 米国土壌2;8.3/189日後	モンサント社 1991年	IX-67																				
69 GLP 参考	土壌中運命に関する試験 (土壌表面光分解試験)	米国シルト質壤土	標識 体  1888 g ai/ha 相当処理  温度:25℃	分解速度(半減期): 照射区;87~155日 暗所区;ほとんど分解なし 主要分解物(>10% dose):なし	パル社 1992年	IX-73																				

<代謝分解試験一覧表(4)>

資料 No.	試験の種類及び項目	供試動植物等	投与化合物 投与量、方法	試験結果の概要	試験機関 報告年	記載頁																																								
41 GLP	水中運命に関する試験 (加水分解運命試験)	酢酸緩衝液 (pH 5) リン酸緩衝液 (pH 7) 杓酸緩衝液 (pH 9) 田面水 (米国) いずれも滅菌	標識体の混合物 1 mg/L 処理 温度: 25°C	滅菌緩衝液 (pH 5, 7, 9) 及び滅菌田面水中で 30 日間安定。	モンサント社 1991 年	IX-78																																								
40 GLP	水中運命に関する試験 (水中光分解運命試験)	滅菌緩衝液及び滅菌自然水	標識体 1 mg/L 処理 温度: 25°C 光源: キノンランプ 平均 401 W/m <sup>2</sup>	フルザミドの半減期(日) <table border="1"> <tr> <td></td> <td>人工光</td> <td>太陽光</td> <td>暗所区</td> </tr> <tr> <td>滅菌緩衝液</td> <td>8.9-13</td> <td>37-51</td> <td>分解せず</td> </tr> <tr> <td>滅菌自然水</td> <td>1.8-1.9</td> <td>8.8-9.2</td> <td>分解せず</td> </tr> </table> 主要光分解物及び最大生成量 滅菌緩衝液: 滅菌自然水:		人工光	太陽光	暗所区	滅菌緩衝液	8.9-13	37-51	分解せず	滅菌自然水	1.8-1.9	8.8-9.2	分解せず	モンサント社 1992 年	IX-80																												
	人工光	太陽光	暗所区																																											
滅菌緩衝液	8.9-13	37-51	分解せず																																											
滅菌自然水	1.8-1.9	8.8-9.2	分解せず																																											
38	土壌吸着試験	上川水田 (4) 岡山水田 (3) 和歌山畑 (3) 岡山畑 (5) ( ): OECD 土壌タイプ	非標識体 土壌/水 = 1/12 4 濃度: 0.06-1.2 mg/L 温度: 25°C	吸着平衡化時間: 24h 吸着パラメータ: <table border="1"> <tr> <td>土壌タイプ</td> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup></td> <td>1/n</td> <td>OC%</td> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup>oc</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>26.1</td> <td>0.951</td> <td>4.67</td> <td>559</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>20.0</td> <td>0.904</td> <td>2.29</td> <td>873</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>16.4</td> <td>0.932</td> <td>1.75</td> <td>937</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>5.4</td> <td>0.880</td> <td>0.69</td> <td>783</td> </tr> </table> 移動性の区分: 低移動性	土壌タイプ	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	1/n	OC%	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> oc	4	26.1	0.951	4.67	559	3	20.0	0.904	2.29	873	3	16.4	0.932	1.75	937	5	5.4	0.880	0.69	783	日本モンサント社 1992 年	IX-86															
土壌タイプ	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	1/n	OC%	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> oc																																										
4	26.1	0.951	4.67	559																																										
3	20.0	0.904	2.29	873																																										
3	16.4	0.932	1.75	937																																										
5	5.4	0.880	0.69	783																																										
39 GLP	土壌吸脱着試験	Sarpy 土壌 (5) Dupo 土壌 (5) 滋賀土壌 (3) 牛久土壌 (4) Indiana 土壌 (3) Rochester 土壌 (5) Kansas 底質土 (6) ( ): OECD 土壌タイプ	標識体 スクリーニング試験 土壌/水=1/5 吸着等温試験 土壌/水=1/20 4 濃度: 0.0100-1.32 mg/L 温度: 24°C	スクリーニング試験 (吸着係数/脱着係数) 吸着係数: 2.25~57.8 脱着係数 I: 3.90~87.2 脱着係数 II: 3.89~97.8 吸着平衡化時間: 16~24h 吸着等温試験 (吸着パラメータ) <table border="1"> <tr> <td>土壌タイプ</td> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup></td> <td>1/n</td> <td>OC%</td> <td>K<sub>F</sub><sup>ads</sup>oc</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>2.43</td> <td>0.869</td> <td>0.29</td> <td>827</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>3.40</td> <td>0.923</td> <td>0.59</td> <td>578</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>22.3</td> <td>0.935</td> <td>2.24</td> <td>996</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>55.7</td> <td>0.936</td> <td>7.88</td> <td>707</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>7.22</td> <td>0.960</td> <td>1.53</td> <td>472</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>11.4</td> <td>0.909</td> <td>1.82</td> <td>626</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>5.88</td> <td>0.973</td> <td>0.65</td> <td>909</td> </tr> </table> 移動性の区分: 中移動性~低移動性	土壌タイプ	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	1/n	OC%	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> oc	5	2.43	0.869	0.29	827	5	3.40	0.923	0.59	578	3	22.3	0.935	2.24	996	4	55.7	0.936	7.88	707	3	7.22	0.960	1.53	472	5	11.4	0.909	1.82	626	6	5.88	0.973	0.65	909	スフリンク・ホーン社 1992 年	IX-89
土壌タイプ	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup>	1/n	OC%	K <sub>F</sub> <sup>ads</sup> oc																																										
5	2.43	0.869	0.29	827																																										
5	3.40	0.923	0.59	578																																										
3	22.3	0.935	2.24	996																																										
4	55.7	0.936	7.88	707																																										
3	7.22	0.960	1.53	472																																										
5	11.4	0.909	1.82	626																																										
6	5.88	0.973	0.65	909																																										
70 GLP	生物濃縮性試験	川	標識体の混合物 試験水濃度: 0.038 及び 0.0038 mg/L	暴露期間: 56 日間 排泄期間: 14 日間 濃縮係数: 0.038 mg/L 試験区; 183 (BCFk=198) 0.0038 mg/L 試験区; 228 (BCFk=237) 生物濃縮判断: 低濃縮性 排泄速度: 速やかで、低蓄積性	ABC 研究所 1992 年	IX-92																																								

試験機関所在国:

<代謝物一覧表>

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式
1	親化合物	チルサミド (Mon 24000)	2',6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1,3-thiazole-5-carboxanilide (IUPAC) 2', 6' -ジ ブ ロモ-2-メチル-4' -トリフルオロメトキシ-4-トリフルオロメチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシアニリド  N-[2,6-dibromo-4-(trifluoromethoxy)phenyl]-2-methyl-4-(trifluoromethyl)-5-thiazolecarboxamide (CA) N-[2, 6-ジ ブ ロモ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-2-(メチル)-4-(トリフルオロメチル)-5-チアゾールカルボキサミド	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝物一覧表> [続]

記号	由来	名 称 (略称)	化 学 名	構 造 式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝物一覧表> [続]

記号	由来	名 称 (略称)	化 学 名	構 造 式

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<代謝物一覧表> [続]

記号	由来	名 称 (略称)	化 学 名	構 造 式

<代謝物一覧表> [続]

記号	由来	名称 (略称)	化学名	構造式

標識化合物について

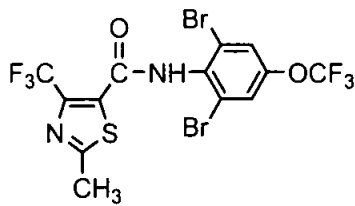
1. 標識位置

代謝・分解試験に供試するため、  
を合成した。

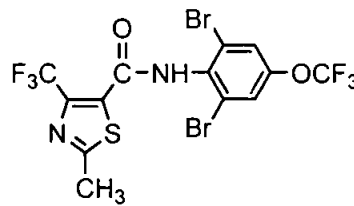
標識化合物

と

標識化合物



標識体



標識体

代謝試験では、基本的に 標識体を被験物質として使用した。適宜、 標識体のみを供試した。また、質量分析による代謝物同定を容易にするために、 標識体を混合して使用した。本抄録中では 標識体を 、 標識体を で表記した。

2. 標識位置設定理由

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する代謝試験

①ラットにおける排泄及び組織分布試験

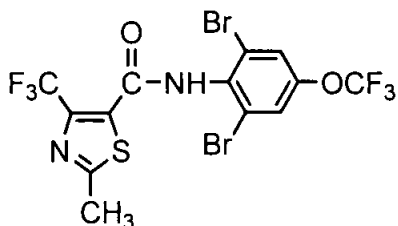
(資料 No. 31)

試験機関：モンサント社（米国）

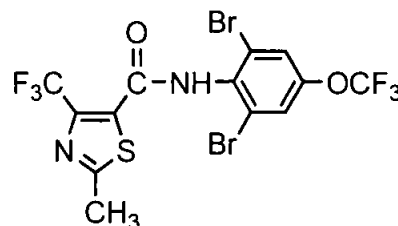
[GLP対応]

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：下記の標識位置の異なる2種の化合物を用いた。



標識化合物



標識化合物

化学名：2',6'-dibromo-2-methyl-4-(trifluoromethoxy)-4-(trifluoromethyl)-1,3-thiazole-5-carboxanilide

比放射能及び放射化学的純度：下記の通りであった。

供試化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度 (%)

標識体及び非標識体の純度は %であった。

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、49～57日齢、体重；雄 210～255g, 雌 169～203g

試験方法：排泄及び分布

試験設計は以下の通りであった。

投与群	標識体	単回投与量 (mg/kg)	比放射能 (mCi/mM)	動物数	採取試料	屠殺時期
1		2.5		雌雄各3	尿、糞、呼気、組織	投与7日後
2		2.5		雌雄各3	尿、糞、呼気、組織	投与7日後
3		750*		雌雄各3	尿、糞、呼気、組織	投与7日後
4		750		雌雄各3	尿、糞、呼気、組織	投与7日後

\*：<sup>13</sup>C標識体を添加

排泄； 化合物の比較及び呼気中への放射能の排泄を調べるため、1群雌雄各3匹のラットに の乳化剤Emulphor添加調製液を2.5 mg/kg（低用量）及び750 mg/kg（高用量）の割合で単回経口投与した。検体投与後、ラットを代謝ケージに収容し、投与後6、12、24及び48時間に尿、糞および呼気を採集し、その後投与後7日まで毎日尿及び糞を採集して放射能を測定した。

用量設定根拠；



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

組織分布；投与後7日の屠殺時に肝臓、腎臓、肺、心臓、脾臓、脳、皮膚、眼球、精巢、卵巣、副腎、甲状腺、骨(大腿骨)、骨髄、骨格筋、腹部脂肪、胃(内容物を除く)、小腸、大腸、屍体、消化管内容物及び血液を採取し、燃焼法により放射能を測定した。

試験結果：

排泄；表1に投与7日間の累積排泄率及び回収率を、表2及び3に尿糞中への放射能の経時的な排泄結果を示した。

表1. 投与7日間の累積排泄率及び回収率(原報告書Table 4、5、6及び7)

部 位	投与7日間の累積排泄率及び回収率(投与量に対する%)							
	2.5 mg/kg				750 mg/kg			
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	13.0	17.1	12.0	15.3	4.87	17.1	3.81	16.8
糞	79.9	79.1	82.6	81.4	85.4	70.2	90.0	72.7
呼吸*	0.04	0.04	0.04	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00
消化管内容物	0.03	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01
組織	0.18	0.09	0.20	0.08	0.06	0.07	0.03	0.03
屍体	0.07	0.09	0.07	0.12	0.06	0.12	0.03	0.06
ケージ洗浄液	3.64	2.34	2.55	2.05	2.88	7.08	1.22	5.26
総回収率	96.8	98.7	97.4	98.9	93.3	94.6	95.1	94.9
総残留率 (組織+屍体)	0.25	0.18	0.27	0.20	0.12	0.19	0.06	0.09

\*：投与後48時間の累積排泄率

申請者注) 総残留率は申請者が算出した。

低用量及び高用量群とも、呼吸中への放射能の排泄はほとんどなく(投与量の0.00~0.06%)、投与後7日間の糞中への放射能の排泄率は投与量の70~90%であり、糞が主要な排泄経路であった。また尿中への放射能の排泄は投与量の3.8~17%で第2の排泄経路であった。尿及び糞中へ排泄された放射能の割合には有意な差がなかった。高用量群の雄の尿中への排泄率は雌よりも有意に低く(雄；3.8~4.9%、雌；17%)、雄の糞中への排泄率は雌よりも高かった(雄；85~90%、雌；70~73%)。チフルザミドの排泄は急速であり、低用量及び高用量のいずれの群においても投与後7日以内に投与量の90%以上(代謝ケージ洗浄液を含む)が排泄され(図1及び2)、総残留率(組織+屍体)は0.3%未満であった。体内からのチフルザミドの排泄パターンは2相性であり、 $\alpha$ 相半減期は6.5~9.3時間、 $\beta$ 相半減期は8.6~413日の範囲であった(原報告書Table 16)。変曲点は2.1~3.9日であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2. 2.5 mg/kg単回経口投与後7日間の尿及び糞中の排泄率 (原報告書Appendix 2)

排泄物	投与後の経過時間 (h)	雄				雌			
		雄		雌		雄		雌	
		% dose	累積% dose	% dose	累積% dose	% dose	累積% dose	% dose	累積% dose
尿	6	1.123	1.123	1.578	1.578	0.677	0.677	0.563	0.563
	12	4.279	5.402	2.820	4.398	3.735	4.412	3.013	3.576
	24	5.758	11.160	5.403	9.801	8.542	12.953	6.952	10.528
	48	1.526	12.686	1.914	11.715	3.693	16.646	3.986	14.513
	72	0.272	12.958	0.174	11.889	0.334	16.980	0.615	15.128
	96	0.046	13.004	0.037	11.926	0.049	17.029	0.077	15.205
	120	0.019	13.023	0.016	11.941	0.014	17.043	0.016	15.221
	144	0.016	13.039	0.013	11.954	0.013	17.055	0.021	15.242
	168	0.008	13.047	0.009	11.963	0.007	17.062	0.010	15.252
糞	6	0.133	0.133	0.501	0.501	1.247	1.247	0.320	0.320
	12	9.853	9.986	17.510	18.011	7.469	8.716	4.955	5.275
	24	41.772	51.758	40.031	58.042	35.856	44.572	18.446	23.721
	48	24.536	76.294	21.181	79.223	30.433	75.006	49.613	73.334
	72	2.831	79.125	2.705	81.928	3.477	78.482	6.950	80.284
	96	0.485	79.610	0.409	82.337	0.386	78.868	0.943	81.227
	120	0.177	79.787	0.115	82.452	0.130	78.998	0.120	81.347
	144	0.063	79.850	0.074	82.526	0.048	79.046	0.045	81.392
	168	0.044	79.894	0.061	82.587	0.028	79.074	0.026	81.418

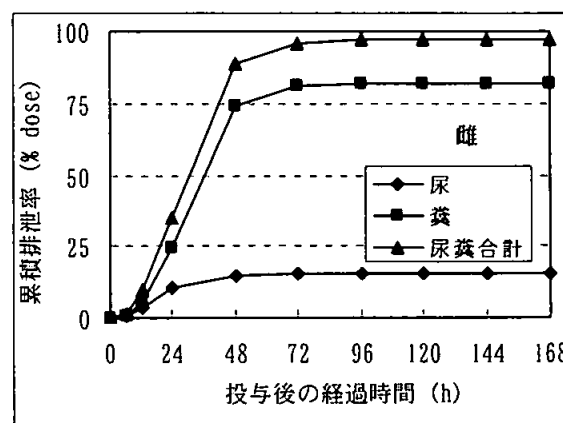
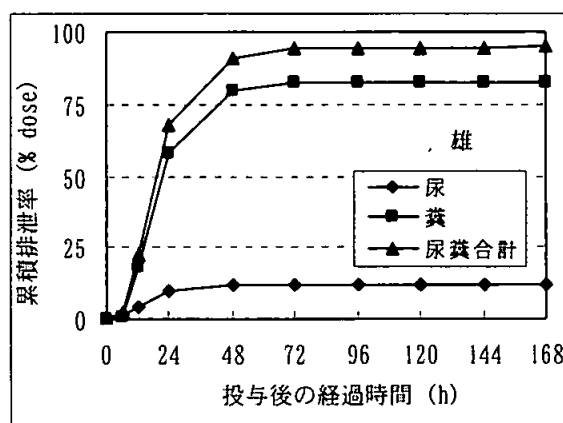
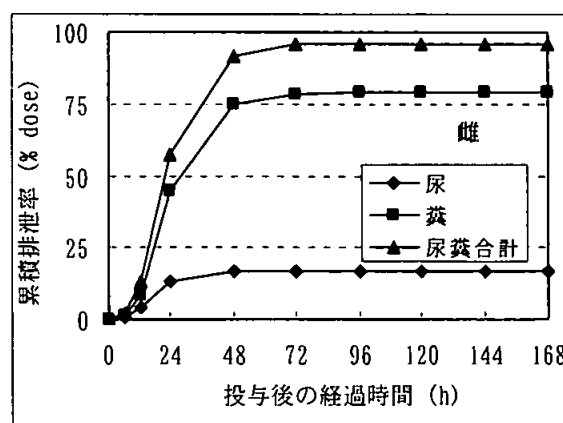
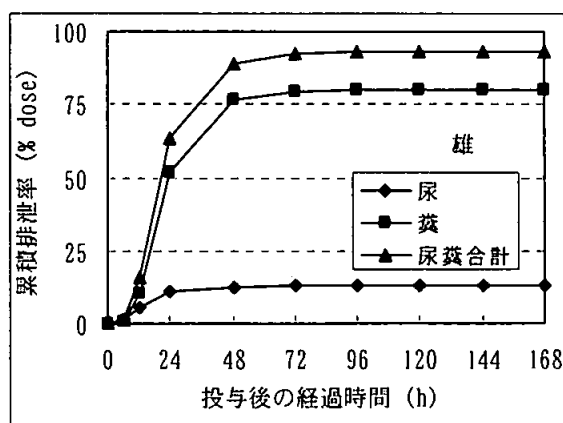


図1. 2.5 mg/kg単回経口投与後の尿糞中の放射能累積排泄率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3. 750 mg/kg単回経口投与後7日間の尿及び糞中の排泄率 (原報告書Appendix 2)

排泄物	投与後の経過時間 (h)	雄				雌			
		% dose	累積% dose	% dose	累積% dose	% dose	累積% dose	% dose	累積% dose
尿	6	0.057	0.057	0.041	0.041	0.109	0.109	0.088	0.088
	12	0.069	0.126	0.045	0.086	0.176	0.285	0.202	0.290
	24	0.420	0.546	0.616	0.702	1.390	1.676	1.566	1.856
	48	1.853	2.398	0.859	1.561	3.871	5.546	4.421	6.277
	72	1.744	4.142	1.291	2.851	5.901	11.447	6.346	12.623
	96	0.466	4.608	0.651	3.503	4.046	15.493	2.902	15.524
	120	0.152	4.759	0.164	3.666	0.900	16.393	0.746	16.270
	144	0.077	4.837	0.076	3.742	0.379	16.772	0.349	16.619
	168	0.037	4.874	0.063	3.805	0.329	17.101	0.217	16.836
糞	6	0.020	0.020	0.019	0.019	0.020	0.020	0.020	0.020
	12	1.165	1.185	2.136	2.155	0.717	0.737	0.309	0.329
	24	2.778	3.963	2.030	4.185	3.446	4.184	3.350	3.679
	48	21.867	25.829	28.799	32.984	11.166	15.350	16.565	20.244
	72	57.823	80.319	48.823	81.807	26.441	41.791	35.860	56.104
	96	4.176	84.496	7.511	89.318	23.889	65.680	14.270	70.374
	120	0.488	84.984	0.541	89.859	3.825	69.505	1.900	72.274
	144	0.117	85.100	0.096	89.955	0.478	69.983	0.265	72.539
	168	0.326	85.426	0.044	89.999	0.243	70.226	0.168	72.707

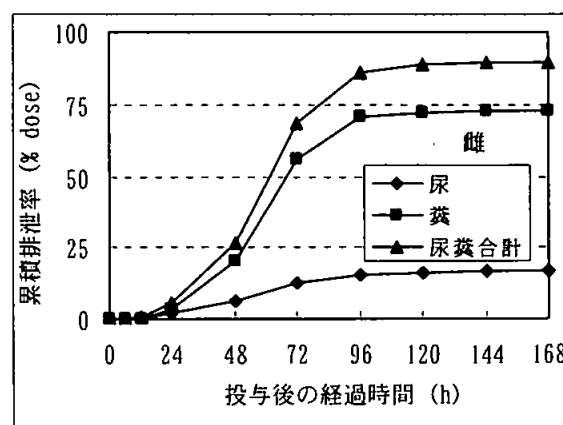
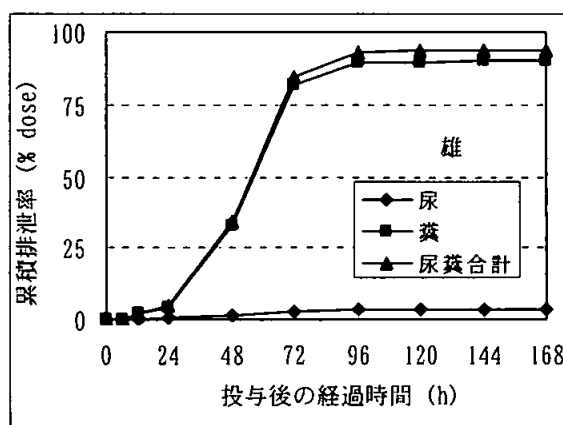
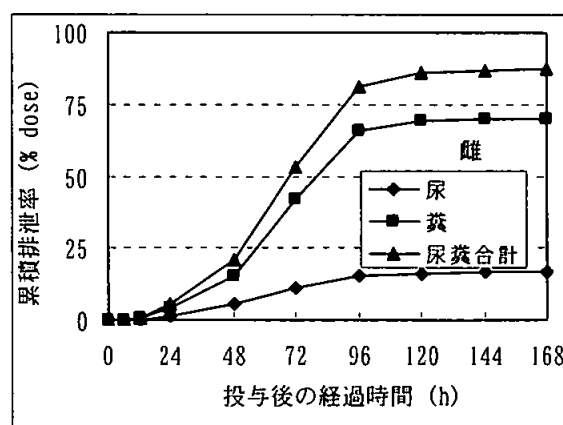
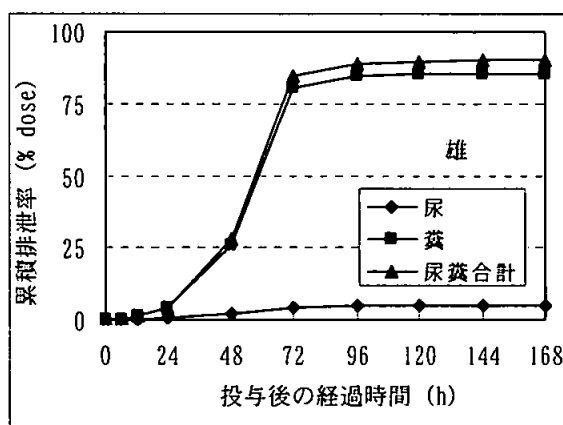


図2. 750 mg/kg単回経口投与後の尿糞中の放射能累積排泄率

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

組織分布；表4に放射能の組織内分布の結果を示した。

表4. 単回経口投与7日後の放射能の体内組織分布 (原報告書Table 8~15)

性	組織/排泄物	2.5 mg/kg				750 mg/kg			
		濃度 (ppm)	% dose	濃度 (ppm)	% dose	濃度 (ppm)	% dose	濃度 (ppm)	% dose
雄	肝臓	0.0383	0.0915	0.0561	0.1350	4.5800	0.0313	4.01	0.0311
	腎臓	0.0042	0.0017	0.0052	0.0022	0.6900	0.0009	0.7610	0.0010
	肺	0.0021	0.0005	0.0025	0.0006	0.1630	0.0001	0.1440	0.0001
	心臓	0.0023	0.0004	0.0024	0.0004	0.2180	0.0001	0.1880	0.0001
	脾臓	0.0026	0.0003	0.0023	0.0003	0.0989	0.000	0.1630	0.0001
	脳	0.0008	0.0003	0.0012	0.0003	0.0173	0.000	0.0519	0.000
	皮膚	0.0032	0.0169	0.0082	0.0419	0.9930	0.0162	0.7040	0.0124
	眼球	0.00003	0.000	0.0001	0.000	0.2950	0.000	0.2690	0.000
	精巣	0.0011	0.0005	0.0013	0.0006	0.0578	0.0001	0.0736	0.0001
	副腎	0.0020	0.000	0.0045	0.000	1.82	0.000	1.73	0.000
	甲状腺	0.0004	0.000	0.000	0.000	2.19	0.000	2.03	0.000
	骨	0.0005	0.0018	0.0008	0.0028	0.1850	0.0022	0.1630	0.0020
	骨髓	0.000	0.000	0.000	0.000	0.6380	0.000	0.5480	0.000
	骨格筋	0.0012	0.0151	0.0014	0.0162	0.0599	0.0022	0.0609	0.0022
	腹部脂肪	0.0018	0.0050	0.0024	0.0061	0.3460	0.0028	0.1450	0.0013
	胃	0.0020	0.0004	0.0020	0.0004	0.0851	0.0001	0.1120	0.0001
	小腸	0.0022	0.0024	0.0018	0.0026	0.1230	0.0005	0.1080	0.0004
	大腸	0.0018	0.0028	0.0014	0.0021	0.9440	0.0044	1.46	0.0076
	屍体	0.0023	0.0741	0.0023	0.0738	0.5990	0.0630	0.303	0.0336
消化管内容物	0.0027	0.0307	0.0027	0.0222	0.3830	0.0099	0.3390	0.0090	
血液	0.0014	0.0042	0.0010	0.0030	0.6440	0.0060	0.4110	0.0041	
雌	肝臓	0.0178	0.0325	0.0147	0.0230	4.70	0.0304	4.58	0.0282
	腎臓	0.0045	0.0014	0.0059	0.0015	0.8940	0.0010	0.8270	0.0008
	肺	0.0013	0.0002	0.0034	0.0007	0.3100	0.0002	0.2740	0.0002
	心臓	0.0007	0.0001	0.000	0.000	0.1640	0.0001	0.2310	0.0001
	脾臓	0.0010	0.0001	0.000	0.000	0.1670	0.0001	0.3730	0.0001
	脳	0.0003	0.0001	0.000	0.000	0.0532	0.0001	0.1150	0.0001
	皮膚	0.0113	0.0471	0.0121	0.0456	1.98	0.0304	1.53	0.0229
	眼球	0.0007	0.000	0.0005	0.000	0.3880	0.0001	0.2950	0.000
	卵巣	0.0006	0.000	0.0001	0.000	0.7820	0.0001	0.3520	0.000
	副腎	0.0021	0.000	0.0007	0.000	1.55	0.0001	0.8160	0.000
	甲状腺	0.000	0.000	0.000	0.000	5.43	0.000	1.75	0.000
	骨	0.0004	0.0013	0.0004	0.0012	0.1720	0.0019	0.1580	0.0017
	骨髓	0.000	0.000	0.000	0.000	0.7210	0.000	0.6930	0.000
	骨格筋	0.0007	0.0068	0.0001	0.0012	0.1100	0.0038	0.0811	0.0027
	腹部脂肪	0.0013	0.0027	0.0011	0.0021	0.5280	0.0041	0.4660	0.0034
	胃	0.0009	0.0002	0.0026	0.0005	0.2460	0.0002	0.1980	0.0002
	小腸	0.0009	0.0009	0.0016	0.0013	0.3590	0.0015	0.2140	0.0009
	大腸	0.0013	0.0016	0.0014	0.0015	0.9170	0.0041	0.9640	0.0041
	屍体	0.0034	0.0914	0.0050	0.123	1.25	0.120	0.6530	0.0648
消化管内容物	0.0016	0.0132	0.0015	0.0113	0.6710	0.0211	0.4170	0.0128	
血液	0.0011	0.0026	0.0011	0.0024	0.3750	0.0033	0.3780	0.0033	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

低用量及び高用量群とも、投与後7日に屠殺した動物の各組織及び屍体から検出された放射能の総合計量は、投与量の0.3%未満であり（表1申請者算出）、投与7日後の組織・臓器には極めて微量の放射能しか残留していないことが証明された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②ラットにおける血漿中濃度推移

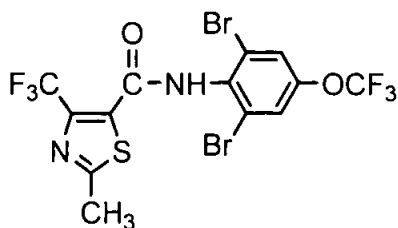
(資料 No. 32)

試験機関：モンサント社（米国）

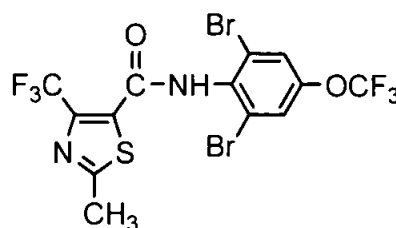
[GLP対応]

報告書作成年：1990年

供試標識化合物：下記の標識位置の異なる2種の化合物を用いた。



標識化合物



標識化合物

化学名； 2', 6'-dibromo-2-methyl-4'-trifluoromethoxy-4-trifluoromethyl-1, 3-thiazole-5-carboxanilide

比放射能及び放射化学的純度；下記の通りであった。

供試化合物	比放射能 (mCi/mM)	放射化学的純度 (%)

非標識体の純度は %であった。

供試動物：Sprague-Dawley系ラット、51～65日齢、体重；雄 233～323g, 雌 185～251g

方 法：血漿中濃度の推移

試験設計は以下の通りであった。

投与群	標識体	単回投与量 (mg/kg)	比放射能 (mCi/mM)	動物数	採取試料	屠殺時期
5		2.5		雌雄各3	血漿	投与7日後
6		2.5		雌雄各3	血漿	投与7日後
7		750		雌雄各3	血漿、尿*、糞*	投与7日後
8		750		雌雄各3	血漿、尿*、糞*	投与7日後

\*：尿及び糞は本試験には使用せず。

1群雌雄各3匹のラットに の乳化剤Emulphor添加調製液を2.5 mg/kg（低用量）及び750 mg/kg（高用量）の割合で単回経口投与した。検体投与後、ラットを代謝ケージに収容し、投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24時間（750 mg/kg投与の場合は1、3、6、8、12、24時間）及びその後24時間間隔で投与後7日までラットの尾端から血液を採取し、遠心分離により血漿を分画して血漿中の放射能を直接液体シンチレーションカウンターで測定した。薬物動態学的解析は、血漿中濃度に基づき最高血漿中濃度（Cmax）、最高血漿中濃度到達時間（Tmax）及び半減期（2相性の場合、α

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

相及びβ相の半減期及び変曲点(α相とβ相が交差する点)を求めた。

用量設定根拠:

試験結果: 表1及び図1に低用量における血漿中濃度推移を、表2及び図2に高用量における血漿中濃度推移を示した。また、これらの結果に基づいて算出した体内動態パラメータを表3に示した。

表1. 2.5 mg/kg単回経口投与後7日間の血漿中濃度の推移 (原報告書Figure 1~4)

投与後の 経過時間 (h)	血漿中放射能濃度 (ppm)			
	雄		雌	
0.25	0.0400	0.0600	0.0810	0.0830
0.5	—	0.1400	—	0.2340
1	0.2600	0.2010	0.4760	0.4150
2	0.4450	0.2780	0.6440	0.5180
4	0.5490	0.5100	0.9910	0.7000
6	0.5410	0.3770	0.9700	0.8480
8	0.6180	0.4930	1.0300	0.8500
12	0.6850	0.4950	0.8230	0.6380
24	0.4890	0.3530	0.2600	0.2120
48	0.0440	0.0424	0.0241	0.0161
72	0.0170	0.0131	0.0080	0.0050
96	0.0100	0.0088	0.0037	0.0040
120	0.0094	0.0047	0.0016	0.0018
144	0.0064	0.0040	0.0027	0.0026
168	0.0031	0.0038	0.0013	0.0005

—: 試料紛失のため測定できず

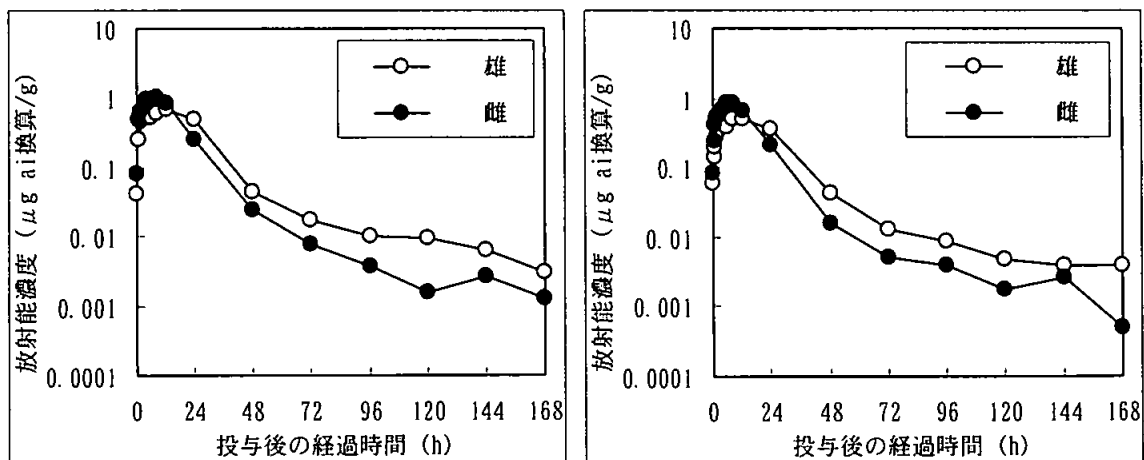


図1. 2.5 mg/kg単回経口投与後7日間の血漿中濃度推移 (原報告書Figure 1~4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2. 750mg/kg単回経口投与後7日間の血漿中濃度の推移 (原報告書Figure 5~8)

投与後の 経過時間 (h)	血漿中放射能濃度 (ppm)			
	雄		雌	
1	7.83	14.00	10.50	10.50
3	11.10	15.20	19.10	13.60
6	19.00	18.70	24.70	15.00
8	21.00	24.60	26.90	18.70
12	23.90	30.50	24.50	20.50
24	55.50	60.00	40.90	37.00
48	99.50	107.00	57.50	56.00
72	70.80	93.10	47.60	70.60
96	22.70	24.00	2.65	60.40
120	3.36	6.63	1.28	68.90
144	1.30	1.92	0.57	10.40
168	1.18	1.09	0.75	1.67

\*: 数匹の動物は健康状態が悪かった。

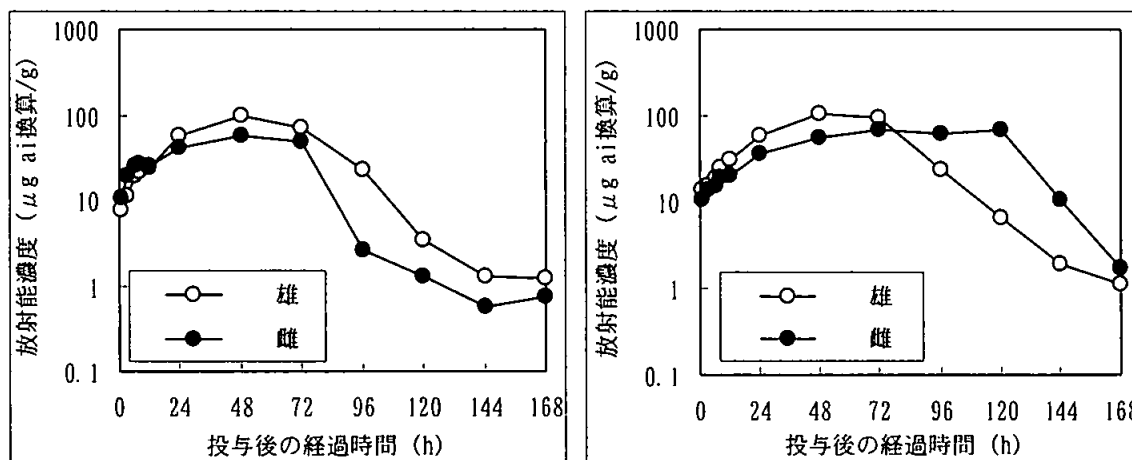


図2. 750 mg/kg単回経口投与後7日間の血漿中濃度推移 (原報告書Figure 5~8)

表3. 体内動態パラメータ (原報告書Table 3及び5)

体内動態 パラメータ	2.5mg/kg				750mg/kg			
	雄		雌		雄		雌	
Cmax (ppm)	0.685	0.510	1.030	0.850	99.5	107	57.5	70.6
Tmax (h)	12	4	8	8	48	48	48	72
半減期 (h)	-	-	-	-	14.9	15.2	12.4	17.5
α相半減期 (h)	8.46	7.41	6.77	6.40	-	-	-	-
β相半減期 (日)	99.2	48.1	98.3	108	-	-	-	-
AUC <sub>0-168</sub> (ppm*h)	21.3	16.0	21.0	16.5	6098	7088	3777	7388

\*: 各1匹は誤投与のため、2匹のデータに基づく。

申請者注) 報告書では、個体毎のTmaxから平均値を算出しているが、ここでは、平均血漿中放射能濃度に基づくTmax及びCmaxを記載した。また、個体毎の血漿中放射能濃度に基づくAUC<sub>0-168</sub>を申請者が算出し、平均値を記載した。

低用量群では投与後4~12時間に血漿中濃度の最高値を示し、その後急速に減少し、投



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

与後48時間には僅少となった（図1）。高用量群では投与後48～72時間に血漿中濃度が最高値に達し、その後濃度は急速に減少し、投与後168時間には僅少になった（図2）。の高用量投与群雌雄で $T_{max}$ に差が認められたが、これは雌2匹の脱水症状による吸収・消失の遅延によると考えられた。低用量群の $\alpha$ 相の半減期は6.4～8.5時間、 $\beta$ 相の半減期は48～108日を示す2相性の1次式キネティックスが最も良く適合し、変曲点は投与後平均60時間（56～65時間）と計算された（原報告書Table 4）。

高用量群の半減期は12.4～17.5時間の1相性の1次式キネティックスが最も良く適合した。キネティックスについて、標識化合物の標識位置の違い、投与量の差異およびラットの性差は明確に認められなかった。

申請者注）キネティックスについて、性差は明確に認められなかったと原報告書には記載されているが、雌雄間の主代謝経路の違いが確認されており、結果的に各パラメータに性差が出ているものと推測された。