

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

キントゼン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、キントゼンについて、国際的な評価機関である FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議(以下「JMPR」という。)の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクノロジー

目 次

キントゼン

| | |
|-----------------------|----|
| 1. 調査の目的 | 5 |
| 2. 作業の概要 | 5 |
| 2.1. 調査対象物質 | 5 |
| 2.2. 評価書の翻訳 | 7 |
| 2.2.1. 評価書 | 7 |
| 2.3. 翻訳の整理 | 7 |
| 3. 評価書和訳 | 7 |
| 3.1 Jmpr(1969年) | 9 |
| 3.2 Jmpr(1973年) | 31 |
| 3.3 Jmpr(1975年) | 51 |
| 3.4 Jmpr(1977年) | 65 |
| 3.5 Jmpr(1995年) | 73 |

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書 キントゼン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちキントゼンの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

| 番号 | 物質名 | 主な用途 |
|----|----------------------------------------------|---------------------|
| 1 | 5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール) | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 2 | イソメタミジウム | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 3 | エトキシキン | 農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤 |
| 4 | オイゲノール | 動物薬・麻酔薬 |
| 5 | オルトフェニルフェノール | 農薬・殺菌剤 |
| 6 | カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む) | 動物薬・合成抗菌剤 |
| 7 | キントゼン(PCNB) | 農薬・殺菌剤 |
| 8 | クロサンテル | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 9 | クロルプロマジン | 動物薬・鎮静剤 |
| 10 | 酢酸トレンボロン | 動物薬・ホルモン剤 |
| 11 | サラフロキサシン | 動物薬・合成抗菌剤 |
| 12 | ジエチルスチルベストール (DES) | 動物薬・ホルモン剤 |
| 13 | ジクラズリル | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 14 | シクロキシジム | 農薬・除草剤 |
| 15 | ジブチルヒドロキシトルエン | 飼料添加物・抗酸化剤 |
| 16 | ジメトリダゾール | 動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤 |
| 17 | スペクチノマイシン | 動物薬・抗生物質 |
| 18 | スルファジミジン | 動物薬・合成抗菌剤 |
| 19 | ゼラノール | 動物薬・ホルモン剤 |

| 番号 | 物質名 | 主な用途 |
|----|---------------|------------------------|
| 20 | デキサメタゾン | 動物薬・ホルモン剤 |
| 21 | テクナゼン | 農薬・殺菌剤・成長調整剤 |
| 22 | ドジン | 農薬・殺菌剤 |
| 23 | トリクラベンダゾール | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 24 | トリベヌロンメチル | 農薬・除草剤 |
| 25 | ナイカルバジン | 動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤 |
| 26 | ネオマイシン | 動物薬・抗生物質 |
| 27 | バシトラシン | 動物薬/飼料添加物・抗生物質 |
| 28 | ビオレスメリン | 農薬・殺虫剤 |
| 29 | ピペロニルブトキシド | 農薬/動物薬・共力剤 |
| 30 | ブチルヒドロキシアニソール | 飼料添加物・抗酸化剤 |
| 31 | フルアズロン | 動物薬・ダニ駆除剤 |
| 32 | フルメリン | 農薬/動物薬・殺虫剤 |
| 33 | ブロモプロピレート | 農薬・ダニ駆除剤 |
| 34 | ポリミキシン B | 動物薬・抗生物質 |
| 35 | マレイン酸ヒドラジン | 農薬・除草剤・成長調整剤 |
| 36 | メロニダゾール | 動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤 |
| 37 | モキシデクチン | 動物薬・寄生虫駆除剤 |
| 38 | ロニダゾール | 動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤 |

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

キントゼンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JMPR における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

| 機関 | 発行年 | タイトル |
|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| JMPR | 1969 | 173. Quintozene (FAO/PL:1969/M/17/1) |
| JMPR | 1973 | 272. Quintozene (WHO Pesticide Residues Series 3) |
| JMPR | 1975 | 348. Quintozene (WHO Pesticide Residues Series 5) |
| JMPR | 1977 | 420. Quintozene (Pesticide residues in food: 1977 evaluations) |
| JMPR | 1995 | 904. Quintozene (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental) |

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書和解

以下に評価書の指定箇所の全和訳を、評価書ごとに掲載した。

キントゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1969

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v069pr28.htm>

FAO/PL:1969/M/17/1

キントゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1969) 目次

| | |
|---------------------------------------------|----|
| 概要(原文 p.1) | 14 |
| 化学名 (原文 p.1) | 14 |
| 別名 (原文 p.1) | 14 |
| 構造式 (原文 p.1) | 14 |
| その他適切な化学的性状 (原文 p.1) | 14 |
| 一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1) | 15 |
| 生化学的側面(原文 p.1) | 15 |
| 繁殖に関する特殊試験 (原文 p.2) | 15 |
| 発がん性に関する特殊試験 (原文 p.2) | 16 |
| 急性毒性 (原文 p.2) | 16 |
| 短期試験(原文 p.2) | 16 |
| イヌ (原文 p.2) | 16 |
| ラット (原文 p.3) | 17 |
| 長期試験 (原文 p.3) | 17 |
| ラット (原文 p.3) | 17 |
| ヒトでの所見 (原文 p.3) | 17 |
| コメント (原文 p.3) | 18 |
| 毒性学的評価 (原文 p.3) | 18 |
| 食品中の残留物とその評価 (原文 p.4) | 18 |
| 使用パターン(原文 p.4) | 18 |
| 収穫前施用 (原文 p.4) | 18 |
| 収穫後施用 (原文 p.4) | 19 |
| 他の用途 (原文 p.4) | 19 |
| 監視下試験より得られた残留物 (原文 p.4) | 19 |
| 残留物運命 (原文 p.6) | 21 |
| 動物中 (原文 p.6) | 21 |
| 植物中(原文 p.6) | 21 |
| 土壌中(原文 p.7) | 23 |
| 商取引或いは消費における食品中の残留物の証拠 (原文 p.7) | 23 |
| 残留物分析の方法 (原文 p.8) | 24 |
| 評価 (原文 p.9) | 26 |
| 許容差、一時的な認容性又は実際の残留物限界についての勧告 (原文 p.9) | 26 |
| 更なる試験或いは情報 (原文 p.10) | 27 |
| 要望 (原文 p.10) | 28 |
| キントゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1969) | 29 |
| 略称 | 30 |

原文 目次

原文ページ

| | |
|------------------------------|----|
| キントゼン | 1 |
| 生化学的データ | 1 |
| 一日摂取許容量についての評価 | 1 |
| 生化学的側面 | 1 |
| 毒性 | 2 |
| ヒトでの所見 | 3 |
| コメント | 4 |
| 毒性学的評価 | 4 |
| ヒトの一日摂取許容量 | 4 |
| 食品中の残留物とその評価 | 4 |
| 使用パターン | 4 |
| 監視下試験より得られた残留物 | 4 |
| 残留物運命 | 6 |
| 残留物の解析 | 8 |
| 評価 | 9 |
| 許容差、一時的な認容性又は実際の残留物限界についての勧告 | 9 |
| 更なる試験或いは情報 | 10 |
| 引用文献 | 10 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---|
| QUINTOZENE | 1 |
| BIOLOGICAL DATA | 1 |
| EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE | 1 |
| BIOCHEMICAL ASPECTS | 1 |
| TOXICOLOGICAL STUDIES | 2 |
| OBSERVATIONS IN MAN | 3 |
| COMMENT | 3 |
| TOXICOLOGICAL EVALUATION | 3 |
| ESTIMATE OF TEMPORART ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR MAN | 4 |
| USE PATTERN | 4 |
| RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS | 4 |
| FATE OF RESIDUES | 6 |
| METHODS OF RESIDUE ANALYSIS | 8 |
| APPRAISAL | 9 |
| RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES, TEMPORARY TOLERANCES OR PRACTICAL RESIDUE LIMITS | 9 |

FURTHER WORK OR INFORMATION10
REFERENCES10

fao/pl : 1969/M/17/1

who/food ADD./70.38

1969 食品における一部農薬残留の評価

モノグラフ

FAO及びWHOによる共同発行

この文書の内容は、国際連合食糧農協機関(FAO)の残留農薬専門調査委員会及び世界保健機関(WHO)専門家グループの合同会議による審議結果である。この会議は1969年12月8日から15日にローマにて開催された。

国際連合食糧農協機関世界保健機関

世界保健機構

ローマ, 1970

キントゼン

概要(原文 p.1)

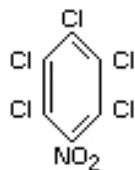
化学名 (原文 p.1)

ペンタクロロニトロベンゼン

別名 (原文 p.1)

PCNB, Brassicol(R), Terrachlor(R), Tritistan(R), Folosan(R), Botrilex(R).

構造式 (原文 p.1)



その他適切な化学的性状 (原文 p.1)

水に不溶、ベンゼン、クロロホルムに可溶な無色針状結晶。工業用キントゼンは、通常純度97-99%である。主な不純物は、ヘキサクロロベンゼン(1.5%)及びより少量のペンタクロロベンゼン及びテトラクロロニトロベンゼンである。

25 °Cにおける蒸気圧は $V_p 11.3 \times 10^{-5} \text{ mm Hg}$ 。キントゼンは、土壤中で高い安定性を示す。キントゼンは湿った土壤中でペンタクロロアニリン(PCA)に変換され、代謝物はやや弱い殺真菌活性がある。

動物体内における代謝物はペンタクロロアニリン及びメルカプツール酸である(Betts et al., 1955)。

一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)

生化学的側面(原文 p.1)

ラット10匹(雄5匹、雌5匹)に工業用キントゼンを63.5、635、1250又は2500 ppm含む飼料を3ヶ月間与え、脂肪中のキントゼンの貯蔵の有無を調べた。見かけの蓄積は、飼料中濃度63.5 ppm投与群では脂肪中に平均43 ppm、2500 ppm投与群では脂肪中に平均1234 ppmであり、キントゼンの飼料中濃度と脂肪への蓄積量には直線的相関関係がみられた。しかし、用いられた中性子放射化分析法は、キントゼン同様に他の塩素化合物の存在も示していると思われる(Finnegan ら、1958)。

イヌ数匹に、工業用キントゼン5及び1080 ppmを混餌投与し、組織におけるキントゼン残留物とその代謝物をガスクロマトグラフィーを用いて分析した。脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓中にキントゼンは全く含まれず、ペンタクロロアニリン及びメチルペンタクロロフェニル硫化物として同定された2種類の代謝物はこれらの組織中に認められた。ペンタクロロアニリンは脂肪及び肝臓中のみ認められ、しかもいずれも1 ppm未満であった。ラットではメチルペンタクロロフェニル硫化物はいずれの投与群においても脂肪及び肝臓で認められ、1080 ppm投与群では同様に腎臓及び筋肉中に存在していた。最大量は1080 ppm投与群の脂肪中での 2.5 ppmであった。

工業用キントゼンを50及び500 ppmで7ヶ月間混餌投与したラットの脂肪に関する別の試験では、キントゼン50 ppm投与群の脂肪中にいずれの代謝物も1 ppm未満であったが、キントゼン500 ppm投与群ではペンタクロロアニリンがおよそ1 ppm、メチルペンタクロロフェニル硫化物が5 ppmであった(Kucharら、1969)。

ペンタクロロアニリン及び他の代謝物であるメルカプツール酸は、キントゼンを投与したウサギの尿から分離された。キントゼン2 gの投与では、平均62%の用量が吸収されず、糞中に排泄された。ペンタクロロアニリン及びN-アセチル-S-ペンタクロロフェニル-L-シクティンとして尿中に排泄された平均的割合は、それぞれ12%及び14%であった(Betts ら、1955)。

毒性試験(原文 p.2)

繁殖に関する特殊試験 (原文 p.2)

ラットを用いた工業用キントゼン0、5、50及び500 ppmの混餌投与による3世代繁殖試験が行われた。一群雌20匹を用いて、各世代で2同腹児を得た。受胎能、妊娠期間、生存能力、授乳指標及び離乳体重については、対照群及びキントゼン投与群で明らかな差は認められなかった。F₂b世代の児動物雌雄各10の組織病理学的検査では、投与による影響は全く認められなかった(Borzelloca & Larson, 1968b)。

発がん性に関する特殊試験 (原文 p.2)

2種の交雑種の一群雌雄各18匹のマウス(詳細不明)に、7日齢から18ヶ月間キントゼンを与えた。7日齢から離乳する4週齢まではキントゼンを464 mg/kgの用量で強制経口投与した。その後、1206 ppm濃度で混餌投与した。これはマウスの最大量許容量であった。いずれの種のマウスにおいても腫瘍、主に肝癌の発生頻度は有意に高かった(Innesら、1969)。

急性毒性 (原文 p.2)

| 動物 | ルート | LD ₅₀ mg/kg体重 | 参照 |
|--------|------|-----------------------------|-----------------|
| ラット(M) | 経口的 | 1710* (油状物溶液) | Finnegan ら、1958 |
| ラット(F) | 経口的 | 1650* (油状物溶液) | Finnegan ら、1958 |
| ラット | 経口的 | >30000 (水性懸濁液) | Wit ら、1957 |
| ラット | i.p. | 5000 (水性懸濁液) | Wit ら、1957 |

*工業用グレードとして定義されている: ペンタクロロニトロベンゼン…98.2%

ヘキサクロロベンゼン…1.4%

微量のテトラクロロニトロベンゼンとペンタクロロベンゼン

短期試験 (原文 p.2)

イヌ (原文 p.2)

雑種イヌ3頭(雌雄の特定なし)に工業用キントゼンを25、200及び1000 ppmで1年間混餌投与した。体重及び生存率に対する悪影響は全く認められなかった。血液学的変化もみられなかった。組織病理学的影響はすべての用量において細胞質の淡い染色を伴う肝細胞膨大に局限したが、キントゼンの暴露増加に伴った傷害の重症度の増大は全くみられなかった(Finnegan ら、1958)。

イヌの雌雄各4頭に工業用キントゼンを0、5、30、180及び1080 ppmを2年間混餌投与した。体重及び生存率に対する悪影響は全く認められなかった。1080 ppm投与群では肝重量の増大、血清アルカリホスファターゼ上昇、二次性胆汁ネフローゼを伴った胆汁うっ滞性肝臓症がみられた。二次胆汁ネフローゼを伴った胆汁うっ滞性肝臓症発症がみられた最低濃度は180 ppmであった。キントゼン5及び30 ppm投与群のイヌでは影響は全く認められなかった(Borzelloca & Larson, 1968a)。

イヌの雄雌各3頭からなる6頭の群に、キントゼンを0、500、1000及び5000 ppmを2年間混餌投与した(詳細不明)。全投与群において用量依存的な肝臓の変化が認められた。5000 ppm投与群では、肝細胞索の繊維化及び縮小、門脈周辺領域の増大及び白血球浸潤範囲の増大を含む重度の肝臓障害を引き起こした。1000及び500 ppm投与群でみられた変化は5000 ppm投与群と同様であったがその程度は低かった。最高用量群では骨髄萎縮と造血抑制が認められた(Hoechst, 1968)。

ラット (原文 p.3)

ラットの一部雌雄各35匹に工業用キントゼンを0、63.5、635、1250、2500及び5000 ppmを3ヶ月間混餌投与した。5000 ppm投与群においては雌雄ともに成長及び生存率に悪影響が認められ、雄では2500 ppm投与群でも成長が抑制された。雌の63.5ppm投与群を除く全投与群において比体重肝重量が増大していた。血液学的変化はみられず、組織病理学的作用は5000 ppmにおける肝細胞細胞質の細かい空胞化に局限された(Finnegan ら、1958)。

若年ラット数匹にキントゼンを0及び2000 ppmを10週間混餌投与した。雄での成長抑制以外に影響は認められなかった(Wit ら、1957)。

ラットの雌雄各10匹の一部20匹にキントゼン(詳細不明)の0、1000、5000及び10000 ppmを90日間混餌投与した。5000 ppm投与群では対照群と比べてわずかに、また10000 ppm投与群では著しい成長抑制が認められた(Hoechst, 1964年)。

長期試験 (原文 p.3)

ラット (原文 p.3)

ラットの一部雌雄各10匹に、工業用キントゼンを0、25、100、300、1000及び2500 ppmを2年間混餌投与した。雌において100 ppm以上の用量群において成長抑制が認められた。しかし、雄での成長抑制は2500 ppm投与群でのみ認められた。血液学的及び病理組織学的所見は、対照群と類似していた(Finnegan ら、1958)。

ヒトでの所見 (原文 p.3)

キントゼン(75%水和剤)を50人の皮膚へ塗布したとき、一次炎症は起こらなかった。また彼らのうち13人では増感が認められた(Finnegan ら、1958)。

コメント (原文 p.3)

ラットを用いた急性試験、短期試験及び繁殖試験は適切であると考えられる。マウスを用いた予備試験では、高用量投与群における発がん性が示唆され、他の種における更なる試験が必要と考えられた。イヌを用いた2年間試験では、高用量投与群の肝臓及び骨髄において重度の形態学的変化が観察された。更に、ラットを用いた試験で示された明らかに異常な影響は説明できない。これらの影響の正確な原因を説明するための追加試験が必要である。化合物の生物学的運命については不十分な情報しか得られない。これらの理由から、暫定一日摂取許容量は、ラットにおける2年間投与試験のみに基づいて規定されている。

毒性学的評価 (原文 p.3)

毒性学的無影響量

ラット: 飼料中25 ppm、1.25 mg/kg 体重/日相当

ヒトにおける暫定一日摂取許容量の推量: 0-0.001 mg/kg 体重

食品中の残留物とその評価 (原文 p.4)

使用パターン(原文 p.4)

収穫前施用 (原文 p.4)

キントゼンは、主に土壌或いは種子への施用や植物の移植に用いられる防かび剤であるが、ある種の作物に対しては使用が推奨されている。次の表は、キントゼン散布量及び推奨される収穫までの間隔を示す。

表1

| 作物 | 率 | 制限 | 収穫までの日数 |
|---------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| バナナ | 1.63%ペースト | 幹にのみ適用-果実は含まず | |
| 豆 | 5.0 kg/ha | 茎葉に施用 | 21 |
| | 0.5 g/kg 種子 | 種子施用 | 70 |
| | 50 g/100 m of row | 植物の基部に散布 | 21 |
| | 40 g/100 m or row | 土壌施用のみ | 70 |
| アブラナ科の | 60 kg/ha | 植え付け前 | 70 |
| 野菜 | 470 g/100 m row | 移植に先駆けてrowに適用 | 70 |
| トウモロコシ | 0.5 g/kg 種子 | 種子施用 | 70 |
| ニンニク | 150 g/m row | 植え付け時の土壌施用 | 90 |
| レタス(頭部) | 150 g/100 m row | 植物が5-7.5 cmの高さのとき | 30 |
| | 30 g/100 m row | 10日間隔で2回施用 | 20 |
| タマネギ | 40 kg/ha | 植え付け前 | |
| ピーナッツ | 250 g/100 m row | 植え付け前 | 90 |
| | 200 g/100 m row | 収穫時 | 60 |
| エンドウ | 1 g/kg | 種子施用 | |
| ピーマン* | 70 g/100 m row | 植え付け時 | 70 |
| ジャガイモ | 22 kg/ha | 植え付けに先立って | 70 |
| | 140 g/100 m row | 植え付け時 | 70 |
| ベニバナ、モロコシ (大豆)、サトウダイコン | 1.5 g/kg | 種子施用のみ | 70 |
| トマト | 160 g/100 m row | 移植に先立って | 70 |
| 小麦 | 0.5 g/kg 種子 | 種子施用 | 150 |

*原文peppersの訳を、野菜の品種のピーマンとした。

収穫後施用 (原文 p.4)

キントゼンによる収穫後施用については知られていない。

他の用途 (原文 p.4)

キントゼンは、アルファルファ、クローバー、綿、観葉植物、球根、芝生、キノコ及びコーヒー豆において菌類の管理に用いられる。

監視下試験より得られた残留物 (原文 p.4)

詳細データはキントゼンを用いた重要な作物における米国試験より得られ、国際連合食糧農協機関(FAO)に預託されている。散布量は下記と同様である。下記に示された典型的なデータで代表する:

| 作物 | 量 kg/ha | 施用数 | 施用後の期間 | 残留物(ppm) | |
|-----------|------------|-----|--------|-------------|--------|
| | | | | 範囲 | 平均 |
| 豆 | 1 | 1 | 60 | 0.003-0.004 | 0.003 |
| | 10 | 1 | 60 | 0.005-0.006 | 0.005 |
| 豆 | 1 | 1 | 60 | <0.01 | <0.01 |
| 豆 | 1.5 | 1 | 60 | <0.01 | <0.01 |
| 豆(白小乾) | 1 | 1 | 150 | <0.01 | <0.01 |
| 豆(さやいんげん) | 0.5 | 1 | 70 | <0.01 | <0.01 |
| 豆(白いんげん) | 8 | 4 | 120 | 0.003-0.152 | 0.07 |
| 豆(リマ) | 1.5 | 1 | 90 | <0.01 | |
| ブロッコリー | 20 | 1 | | 0.003-0.018 | 0.012 |
| | 40 | 1 | 140 | 0.002-0.021 | 0.013 |
| キャベツ | 20 | 1 | 140 | 0.000-0.014 | 0.007 |
| | 40 | 1 | 140 | 0.000-0.020 | 0.007 |
| 綿実 | 0.3 | 1 | 70 | 0.000-0.017 | <0.017 |
| 綿実 | 5.0 | 1 | 150 | <0.012 | <0.012 |
| 綿実 | 2.5 | 1 | 150 | <0.012 | <0.012 |
| | 5.0 | 1 | 180 | 0.004-0.032 | 0.014 |
| レタス頭部 | 100 | 1 | 180 | 0.00-0.01 | 0.00 |
| レタス外葉 | 100 | 1 | 180 | 0.00-0.11 | 0.06 |
| レタス頭部 | | 2 | 8 | 0.00 | 0.00 |
| | | 2 | 16 | 0.00 | 0.00 |
| レタス(温室) | 18G | 1 | 60 | 0.03-0.05 | 0.03 |
| | 18WP | 1 | 60 | 0.20-0.30 | 0.26 |
| | 18WP | 1 | 70 | 0.09-0.139 | 0.104 |
| | 18G | 1 | 70 | 0.048-0.093 | 0.058 |
| きのこ | 1.5 | 1 | 1 | 9.57-9.68 | 9.6 |
| | 1.5 | 1 | 3 | 2.75-2.97 | 2.8 |
| | 1.5 | 1 | 7 | 1.30-1.36 | 1.34 |
| ピーナッツ (実) | 10 | 1 | 130 | 0.063-0.154 | 0.104 |
| | (実) 100 | 1 | 130 | 0.208-0.212 | 0.210 |
| ピーナッツ殻 | 100 | 1 | 130 | 4.60-5.21 | 4.96 |
| ピーマン* | 50 | 1 | 75 | 0.0-0.008 | 0.002 |
| | 50 | 2 | 35 | 0.0-0.009 | 0.003 |
| ジャガイモ | 10 | 1 | 130 | 0.01-0.066 | 0.027 |
| | 10 | 1 | 130 | 0.066-0.125 | 0.088 |
| | 10 | 1 | 130 | 0.00-0.002 | 0.001 |
| | 20 | 1 | 130 | 0.001-0.005 | 0.002 |
| トマト | 3 | 2 | 50 | 0.00-0.08 | 0.02 |
| | 10 | 1 | 70 | 0.00-0.01 | 0.01 |
| | 50 | 1 | 100 | 0.00-0.02 | 0.01 |

*原文peppersの訳を、野菜の品種のピーマンとした。

残留物運命 (原文 p.6)

動物中 (原文 p.6)

キントゼン施用した土壌で栽培された飼料を食べた動物の組織又は製品に、残留物が認められたというデータは得られなかった。脂肪への溶解性や代謝に対する抵抗性などの化合物安定性から鑑みて、キントゼン又はペンタクロル誘導体の明らかな残留物は、脂肪、乳、卵に含まれる可能性が高いと思われる。

米国での全食事試験において酪農製品、油、脂肪及びショートニングに含まれるキントゼンは微量であると報告されている。

Kuchar らの報告(1969)は、原本のデータは当時考察されなかったため、ビーグル犬、ラット及び植物におけるキントゼンの代謝分析試験報告が再検討された。

キントゼン1080 ppmを2年間混餌投与されたビーグル犬の組織を、GLC法によって調べた。ペンタクロロアニリン(PCA)は血液で検出された。脂肪、肝臓、尿及び糞ではペンタクロロニトロベンゼン(キントゼン); ペンタクロロベンゼン(PCB); ヘキサクロロベンゼン(HCB)及びペンタクロロアニリン(PCA)及びメチルペンタクロロフェニル硫化物が認められた。キントゼン1080 ppmを含む飼料を2年間混餌投与されたイヌ(キントゼンの総量234 mg)では、筋肉、腎臓、脂肪又は肝臓中ではキントゼンは検出されなかった。HCBは、脂肪組織中において最も顕著な残留物で、194 ppmが検出された。PCBは脂肪中でのみ(5.15 ppm)みられ、PCAは糞中でのみみられた。少量を混餌投与された場合、キントゼンは糞中(14 ppm)に排泄される。

キントゼン500 ppmを7ヶ月間投与されたラットの組織には、代謝物は認められず、HCBのみが存在した。

植物中(原文 p.6)

土壌へのキントゼン施用後、植物による軽度浸透性取り込みを分光学的方法によって解析したデータがある。次の表は、利用可能な豊富なデータからの典型例を示した(Olin Mathieson, 1969)。

表III

| 作物 | 適用 | | 残留物 | | |
|-------------|----------|-------|-------|----------|------------|
| | kg/acre | 土 ppm | 根 ppm | 葉 ppm | 種子又は果実 ppm |
| 豆 | 1 | 1.2 | 0.59 | 0.034 | 0.003 |
| | 1.5 | 0.68 | 1.12 | 0.017 | 0.013 |
| | 1.5 | 0.59 | 2.27 | N.D. | 0.004 |
| スナックビーンズ | 1.0 | 9.2 | 9.0 | 0.004 | - |
| | 1.5 | 3.4 | 7.0 | 0.09 | - |
| サヤインゲン | 0.75 | - | 0.94 | 0.288 | - |
| | 1.0 | - | 3.62 | 0.221 | - |
| | 1.5 | - | 2.37 | 0.461 | - |
| フィールド豆 | 1.5 | 7.77 | 19.33 | 0.12 | - |
| レタス (畑) | 4.0 | - | - | 0.0 | - |
| | 15.0 | - | - | 0.02 | - |
| | 50.0 | - | - | 0.00 | - |
| | 100.0 | - | - | 0.00 | - |
| | 100 | - | - | 0.06(外葉) | - |
| レタス (温室) | 18 粉末 | - | - | 0.5 | - |
| | 0.4 スプレー | - | - | 0.03 | - |
| | 18 顆粒 | - | - | 0.02 | - |
| キャベツ | 2.0 | - | - | 0.007 | - |
| | 2.0 | - | - | 0.008 | - |
| トマト | 6.0 | - | - | - | 0.02 |
| | 50.0 | - | - | - | 0.01 |
| ジャガイモ | 10.0 | - | - | - | 0.03 |
| | 10.0 | - | - | - | 0.008 |
| アルファルファ | 10 | - | - | 0.02 | - |
| | 20 | - | - | 0.05 | - |
| ピーナッツ | 10 | - | - | 0.235 | - |
| | 1.0 | - | 0.44 | 0.003 | - |

Gorbach とWagner(1967)は、キントゼンを25～800 kg/haまでの濃度で施用した土壌で育てたジャガイモの表皮には、明らかなキントゼン残留物(800 kg/ haにおいて3 ppm)が認められたが、PCAはほんの僅かのみ(0.4 ppm)であったことを、キントゼン及びPCAの両方が検出可能な高感度GLP技術を用いて示した。このジャガイモ中には、検出可能なキントゼン残留物(0.01 ppm未満)は含まれず、またPCA及び未同定代謝物は0.1 ppm未満程度含まれたのみであった。

Gorbachは、葉野菜の葉の部分への土壌からの移行の証拠がないことを明らかにしたと最近の試験で報告した(1969)。

しぶき及び蒸気による汚染の可能性をすべて除去して注意深く制御された実験によって、キントゼン施用土壌で成長したパセリによる取り込みがないことが明らかになった。

Kucharらは、植物における代謝経路が動物の経路と同じ機構であろうと報告した(1969)。キントゼン300 ppmを含む土壌に綿実を植え、2週間後綿の苗中の残留物を調べた：その結果、(1)ペンタクロロニトロベンゼン(キントゼン)155 ppm;(2)ペンタクロロベンゼン4 ppm;(3)メチルペンタクロロフェニル硫化物 3 ppm;(4)ヘキサクロロベンゼン5 ppm;(5)ペンタクロロアニリン 1.1 ppm;(6)2, 3, 4, 5-テトラクロロニトロベンゼン 0.018 ppmであった。

残留物(2)、(4)、(6)の一部は工業用グレードのキントゼンの不純物(97.8% PCNB; 1.8% HCB; 0.1% PCB及び0.4% TCNB)に起因する可能性がある。

これらの著者らは、Gorbach及びWagner(1967)によって報告された2種の未同定物質が実際のところキサクロロベンゼン(HCB)及び代謝物メチルペンタクロロフェニル硫化物であったことを示した。

土壌中(原文 p.7)

キントゼンは、土壌中に長期間存続するため、病害対策は12ヶ月続く可能性がある(Hertzfield、1967)。KoとFarleyは、湿った土壌中で、キントゼンは徐々にペンタクロロアニリン(PCA)に変換され、水の土への浸水によって変換が助長されたことを示した(1969)。PCAは湿った土壌及び浸水した土壌中で安定で、微生物に対しては抑制的であるが、キントゼンより抑制の度合いは低かった。キントゼンが長期間活性を有するのは、PCAへと変換されることにもよる。

キントゼンは、滅菌された湿った土壌では変化がないが、浸水滅菌土壌からは3週間の半減期で消失する。浸水滅菌土壌中でPCAは検出されなかった。KoとFarleyによる実験(1969)は、微生物がキントゼンのPCAへの変換の原因であることを示した。

商取引或いは消費における食品中の残留物の証拠 (原文 p.7)

商業で扱われている食品中のキントゼン残留物に関する唯一利用可能なデータが米国において収集された。U.S.D.A./H.E.W.1968は、米国で生産された葉茎菜の9789点について、さまざまな濃度の農薬に関して実験したところ、そのうち89点(0.89%)はキントゼンを微量から2 ppm以上含むものであったことを報告した。次にその範囲を示す：

| ppm | % |
|------------|--------------|
| 微量 - 0.03 | 0.42 |
| 0.04 - 0.5 | 0.19 |
| 0.51 - 1.0 | 0.1 |
| 1.01 - 2.0 | 0.04 |
| 2.0 以上 | 0.14 |
| | <u>0.89%</u> |

1963-68年に米国で行われた全食事試験において、キントゼンは乳製品の脂肪には微量、油・脂肪・ショートニングの混合サンプルには0.021 ppmの濃度で含まれることが報告された(Duggan 1968、Corneliussen 1969)。食事における総摂取量を計算すると極微量であった(0.001 mg未満)。

残留物分析の方法 (原文 p.8)

分析方法の総括はZweig(1964)の本に記されている。Klein及びGajan(1961)は、レタス、キャベツ及び豆についての比較を比色法、ポーラログラフ法及びガスクロマトグラフィー・比色法で行った。Ackermannらの比色法(1958)は、回収率94%であり、5 ppm未満の範囲で最も正確であると報告された。最近の方法はAckermannらによって改良されたものである(1963)。しかしながら、この方法は3つの方法の中で最も遅く、テトラクロロベンゼン類とキントゼンを区別できない。ポーラログラフ法(BacheとLisk、1960; KleinとGajan、1961及びGorbach、1961)は、それほど精製する必要がないため最も迅速な方法である。Gorbach(1961)はポーラログラフ法の前精製に昇華工程を使用することにより、多くの妨害物質を除去した。

ポーラログラフ法による回収率は平均81%で標準偏差は12%であった。ガスクロマトグラフィー・比色法(KleinとGajan、1961)による回収率は平均90%、標準偏差15%であった。

適切な同定を行うために、抽出物のキントゼンの確認をペーパークロマトグラフィー(Mitchell、1957、1958)或いは薄層クロマトグラフィー(Gorbach、1967)によって行うべきである。最近の論文では、代謝物のペンタクロロアニリンを分離、識別できる方法があるとしている。

3種類の方法はすべて推奨できるものであり、利用可能な機器に従って選ぶことができる。

(a)比色法(Ackermannら、1963)。脂肪を含まない抽出物中のキントゼン残留物はアルコール性水酸化カリウムにより亜硝酸塩に加水分解され、亜硝酸塩はプロカイン塩酸塩をジアゾ化し、ジアゾニウム塩は1-ナフチルアミンと結合して525 muに吸収極大を持つマゼンタ溶液が得られる。

(b)ポーラログラフ法(BacheとLisk、1960; KleinとGajan、1961; Gorbach、1961)。作物をヘキサンで抽出する。抽出物は濾過、乾燥、凍結及びアタクレイ(Attacley)への吸着によって共抽出物の一部を除去する。

フロリシルを用いた濃縮抽出物のクロマトグラフィーにより妨害物質の残余を除去する。次に溶媒を蒸発させ、残留物をイソプロピルアルコールに溶解する。支持電解質として酢酸ナトリウム及び酢酸を加え、溶液を脱酸素化した後、飽和カロメル電極に対して0.00～1.15ボルトでポーラログラムを記録した。

キントゼンの半波電位は-0.47ボルトである。

最近の論文では、ポーラログラフの手順の多くの改善を推奨している。

(c)ガスクロマトグラフィー-微小比色法(KleinとGajan, 1961; Gorbach, 1961)。抽出法はポーラログラフ法で記載されているとおりに行う。濃縮抽出物は蒸発乾固させ、ヘキサンに溶解した残留物を機器に注入する。

脱脂食における塩化残留物を検出するための、公式な農薬数にあたる24,213項目に及ぶJAOAC、49 222(1966)に基づく多検出法の手順は、キントゼン残留物の検出のために適切である。

植物、種子及び土壌中のキントゼン残留物を検出するために適している電子捕獲ガスクロマトグラフィーを用いた方法(Methratta T.P.ら, 1967)は、0.01 ppmの感度を有し、植物抽出物による影響が比較的ない。この方法は恐らく、高感度化に適していると思われる。

国内許容量

| | 作物 | 許容量(ppm) |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| ドイツ(Fed. Rep.) | キャベツ、レタス | 1.0 |
| | タマネギ、キュウリ | 1.0 |
| | ワサビ | 1.0 |
| | 葉野菜 | 3.0 |
| | バナナ (剥いたもの) | 0.1 |
| オランダ | 果物、野菜 | 5.0 |
| アメリカ米国 | | 本来は「原則残留物なし」。 |
| | バナナ、豆、ブロッコリー、芽キャベツ、キャベツ、カリフラワー、綿、ニンニク、レタス、ピーナッツ、エンドウ豆、ピーマン *、ジャガイモ、トマト、小麦 | 現在調査中。 |

*原文peppersの訳を、野菜の品種のピーマンとした

評価（原文 p.9）

キントゼン又はペンタクロロニトロベンゼン(PCNB)は、主に農芸において土壌糸状菌に対して利用される汎用性殺菌剤である。1930年に、小麦に対する種子粉衣として開発された。

各国で野菜及び飼料作物のスクレオティニア属、リゾクトニア属、ボトリチス属、菌核、フザリウム族及び同じ菌族に対する土壌殺菌剤として利用されている。湿潤性粉末、乳状液は濃縮され、或いは100 mの列毎に10～55 kg/ ha又は15～600 gまでの濃度で散布して適用される。

散布の形で適用される種子粉衣は、種子100 kg当たり30 g～300 gまで多岐にわたる。土壌に対する施用は通常植物の根元に行くが、特にレタス、豆及びキノコでは茎葉適用されることもある。

収穫までの間隔は4～8週である。

会議に利用可能なデータは、米国でのみ得られたもので、残留物についての情報は他のいかなる場所におけるものも含まれていなかった。いくつかの情報は商業目的のための食品中残留物についても利用可能である。

キントゼンは土壌において高い安定性を有し、中性条件下では長期間極めて安定している。

文献は多くの電子捕獲検出ガスクロマトグラフィー及び分光学的方法に基づく残留物の分析方法を含む。

各方法の感度は0.01 ppmであると報告されているが、分光学的方法では代謝物のペンタクロロアニリン(PCA)を検出することができない。キントゼン及びPCAは塩素化合物に対する種々の残留物測定法によって検出されるであろうが、規制された検出方法は評価されておらず、抽出及び精製のための特別な対策が行われな限り食品からの回収率が低くなると考えられる。認容性のある規制された検出方法の開発のためのさらなる試験が求められる。

許容差、一時的な認容性又は実際の残留物限界についての勧告（原文 p.9）

一時的な認容性(1973 まで)

含まれる代謝物ペンタクロロアニリンの残留物。

| | |
|----------|----------|
| バナナ(パルプ) | 0.01 ppm |
| (全体) | 1.0 |
| 豆 | 0.01 |
| 豆(海軍) | 0.2 |
| ブロッコリー | 0.02 |
| キャベツ | 0.02 |
| 綿実 | 0.03 |
| レタス | 0.3 |
| キノコ | 10.0 |
| ピーナッツ(実) | 0.3 |
| (全体) | 5.0 |
| ピーマン* | 0.01 |
| ジャガイモ | 0.2 |
| トマト | 0.1 |

*原文peppersの訳を、野菜の品種のピーマンとした。

更なる試験或いは情報 (原文 p.10)

必要とされるもの (1973年6月まで)

1. 2種類の動物種の発がん性試験。
2. ラットにおける成長率低下及びイヌにおける肝臓と骨髄に対する影響を説明する試験。
3. 代謝及び代謝物についての更なる試験、特にペンタクロロアニリンについて。
4. 適用の濃度・頻度、収穫前の間隔及び残留物に関する米国以外の他の国でのデータ。
5. 通常農業で与えられるキントゼンで施用済みの植物生成物(飼料を含む)を摂取した動物の食用可能な組織における残留物、及びこれらを摂取した動物由来の畜産物に関する情報。
6. 商業的食品中のキントゼン残留物の発現頻度及び程度に関する情報。
7. 植物及び動物における代謝物、特にペンタクロロアニリンに関する情報。

要望（原文 p.10）

1. 規制目的のためのよりよい感度の分析方法及び評価方法の開発。
2. 作物の輪作のためにキントゼンで施用した土壌で成長した根菜類(特にニンジン)における残留物量に関する情報。

キントゼンの毒性試験と結果の概要（評価書：JMPR 1969）

| 試験の種類 | 供試動物 等 | 投与量 | 結 果 |
|------------------|--------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 急性毒性(経口) | ラット雄 ラット雌 | 記載なし | LD ₅₀ : 1710 mg/kg 体重 LD ₅₀ : 1650 mg/kg 体重 |
| 急性毒性(経口) | ラット | 記載なし | LD ₅₀ : >30,000 mg/kg 体重 |
| 急性毒性(腹腔 内) | ラット | 記載なし | LD ₅₀ : 5000 mg/kg 体重 |
| 90 日間亜急性 経口毒性 | ラット | 63.5, 635, 1250, 2500, 5000 ppm | NOAEL=63.5 ppm(雌) 対体重比肝臓重量に基づく |
| 90 日間亜急性 経口毒性 | ラット | 1000, 5000, 10000 ppm | NOAEL=1000 ppm 成長抑制に基づく |
| 1 年間亜急性経 口毒性 | イヌ | 25, 200, 1000 ppm | LOAEL = 25 ppm 肝細胞膨大に基づく |
| 2 年間亜急性経 口毒性 | イヌ | 5, 30, 180, 1080 ppm | NOAEL = 30 ppm |
| 2 年間亜急性経 口毒性 | イヌ | 500, 1000, 5000 ppm | NOAEL < 500 ppm 肝障害に基づく |
| 発がん性試験 | マウス | 464 mg/kg (授乳中) 1206 ppm(離乳後) | NOAEL < 464 mg/kg, 1206 ppm |
| 2 年間慢性毒性 | ラット | 25, 100, 300, 1000, 2500 ppm | NOAEL = 雄:1000 ppm、成長阻害に基づく NOAEL = 雌:25 ppm 成長阻害に基づく |
| 3 世代繁殖 | ラット | 5, 50, 500 ppm | NOAEL = 500 ppm |
| 催奇形性 | | | 該当する試験なし |
| 変異原性: 復帰突然変異 | | | 該当する試験なし |
| 変異原性: 小核試験 | | | 該当する試験なし |
| その他 | | | 該当する試験なし |

略称

| 略称 | 正式名称(英語) | 日本語訳 |
|------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| FAO | Food and Agriculture Organization | 国連食糧農業機関 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| Vp | Vapor pressure | 蒸気圧 |
| ppm | Parts per million | 100 万分の 1 |
| JMPR | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |
| LD ₅₀ | 50% Lethal Dose | 半数致死量 |
| i.p. | Intraperitoneal administration | |
| M | Male | 雄 |
| F | Female | 雌 |
| PCA | Pentachloroaniline | ペントクロロアニリン |
| PCB | Pentachlorobenzene | ペントクロロベンゼン |
| HCB | Hexachlorobenzene | ヘキサクロロベンゼン |
| PCNB | Pentachloronitrobenzene | ペントクロロニトロベンゼン (キントゼン) |
| TCNB | 2,3,4,5-tetrachloronitrobenzene | テトラクロロニトロベンゼン |
| JAOAC | Journal of the Association of Official Analytical Chemist | 公認分析化学者協会雑誌 |

キントゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1973

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v073pr20>

272. Quintozene (WHO Pesticide Residues Series 3)

キントゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1973) 目次

| | |
|----------------------------------------|----|
| 説明 (原文 p.1)..... | 36 |
| 一日摂取許容量の評価 (原文 p.1) | 36 |
| 生化学的側面 (原文 p.1) | 36 |
| 吸収,分布及び排泄 (原文 p.1) | 36 |
| 生分解 (原文 p.1) | 37 |
| 発がん性に関する特殊試験 (原文 p.2) | 37 |
| 催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.2) | 37 |
| 代謝物に関する特殊試験 (原文 p.2) | 38 |
| 急性毒性 (原文 p.2)..... | 38 |
| 短期試験 (原文 p.2)..... | 38 |
| 長期試験 (原文 p.2)..... | 38 |
| コメント (原文 p.3) | 38 |
| 毒性学的評価 (原文 p.3) | 39 |
| 食品中残留とそれらの評価 (原文 p.3) | 39 |
| キントゼンの純度 (原文 p.3) | 39 |
| 使用パターン(原文 p.3)..... | 40 |
| 管理試験から得られた残留物 (原文 p.3)..... | 40 |
| 残留物の運命 (原文 p.4)..... | 40 |
| 植物中 (原文 p.4) | 40 |
| 動物中 (原文 p.5) | 42 |
| 土壌中 (原文 p.5) | 42 |
| 市販食品中の残留(原文 p.7) | 44 |
| 残留物の分析方法 (原文 p.7) | 44 |
| 国別許容値(原文 p.8) | 45 |
| 評価 (原文 p.8)..... | 46 |
| 許容値(原文 p.9) | 47 |
| 更なる試験あるいは情報 (原文 p.9) | 47 |
| キントゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1973) | 48 |
| 略称..... | 49 |

原文 目次

原文ページ

| | |
|----------------------------|---|
| キントゼン | 1 |
| 説明 | 1 |
| 一日摂取許容量のための評価 | 1 |
| 生化学的側面 | 1 |
| 吸収、分布、排泄 | 1 |
| 生物分解 | 1 |
| 発がん性に関する特殊試験 | 2 |
| 催奇形性に関する特殊試験 | 2 |
| 代謝物に関する特殊試験 | 2 |
| 急性毒性 | 2 |
| 短期試験 | 2 |
| 長期試験 | 2 |
| コメント | 3 |
| 毒性評価 | 3 |
| 有意な毒性作用を生じない濃度 | 3 |
| ヒトの暫定一日摂取許容量の推定 | 3 |
| 食品中の残留物とそれらの評価 | 3 |
| キントゼン純度 | 3 |
| 利用パターン | 3 |
| 管理試験から得られた残留物 | 3 |
| 残留物の運命 | 4 |
| 植物中 | 4 |
| 動物中 | 5 |
| 土壌中 | 6 |
| 市販食品中の残留物 | 7 |
| 残留分析法 | 7 |
| 国別許容値 | 8 |
| 評価 | 8 |
| 許容量、暫定許容量あるいは実用的残留限界のための勧告 | 9 |
| 許容量 | 9 |
| 更なる試験あるいは情報 | 9 |
| 1975年以前の要求事項 | 9 |
| 引用文献 | 9 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| QUINTOZEN | 1 |
| Explanation | 1 |
| EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE | 1 |
| Biochemical aspects | 1 |
| Absorption, distribution and excretion | 1 |
| Biodegradation | 1 |
| Special studies on carcinogenicity | 2 |
| Special studies on teratogenicity | 2 |
| Special studies on metabolites | 2 |
| Acute toxicity | 2 |
| Short-term studies | 2 |
| Long-term studies | 2 |
| Comments | 3 |
| TOXICOLOGICAL EVALUATION | 3 |
| Level causing no significant toxicological effect | 3 |
| Estimate of temporary acceptable daily intake for man | 3 |
| RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION | 3 |
| Purity of quintozen | 3 |
| Use pattern | 3 |
| Residues resulting from supervised trials | 3 |
| Fate of residues | 4 |
| In plants | 4 |
| In animals | 5 |
| In soil | 6 |
| Residues in food commodities in commerce | 7 |
| Methods of residue analysis | 7 |
| National tolerances | 8 |
| Appraisal | 8 |
| RECOMMENDATIONS FOR TOLERANCES, TEMPORARY TOLERANCES OR PRACTICAL RESIDUE LIMITS | 9 |
| Tolerance | 9 |
| FURTHER WORK OR INFORMATION | 9 |
| Required before 1975 | 9 |
| REFERENCES | 9 |

説明 (原文 p.1)

この土壌殺菌剤は、1969年の合同会議(FAO/WHO, 1970)で審査された。2種類の動物による発がん性試験結果が、1973年6月までに利用可能になるであろうとの条件付きで、0~0.001 mg/kg体重の暫定一日摂取許容量が設定された。イヌにおける成長抑制の原因や骨髄と肝臓に及ぼす影響を説明するための試験、更に、キントゼンの代謝や代謝物、特に、ペンタクロロアニリンの活性に関する試験が必要とされた。

この殺菌剤に関する直近の試験では、キントゼンそれ自体のみでなく、幾つかの関連化合物や工業用製品中に含まれる不純物、特に、ヘキサクロロベンゼンにも重点を置くことが示されている。

利用可能な追加データはこの論文の補遺に要約されている。

一日摂取許容量の評価 (原文 p.1)

生化学的側面 (原文 p.1)

吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)

一群3頭の乳牛に、キントゼン0、0.1、1及び10 ppm相当を、12-16週間経口混餌投与した。1頭の乳牛には、1,000 ppmを1ヶ月間投与した。牛乳及び脂肪の生検並びに剖検試料、及び他の剖検試料を分析した。高感度法による分析結果から、キントゼン及び基本的代謝物の組織への蓄積が起らず、乳汁にも排泄しないことが示された(Borzelleca et al., 1971)。

5 ppm相当の用量を3日間経口混餌投与した牛の乳汁中から、キントゼン、ペンタクロロアニリン、又はメチルペンタクロロフェニルサルフィドは検出されなかった。投与量の45%が、最終投与後4日以内に、ペンタクロロアニリンとして排泄された(St. John et al., 1965)。

マウスに、コーン油とアセトンの混合液として、キントゼンを経口投与した。キントゼンは、投与後2~6時間に最高レベルで検出されたが、低い血清中レベル(1 ppm 以下)でしか検出されなかった。キントゼンを単回あるいは反復投与した後の組織分析では、最高濃度が投与後2~6時間に現出したが、これらは急速に低下したことが示された。ペンタクロロアニリンも検出されたが、この最高濃度は胆汁でみられた。これはおそらく、この代謝物が糞中で高濃度であることを説明している。メチルペンタクロロフェニルサルフィドも、組織中で検出されるが、投与後2時間にみられる肝臓での最高濃度は、キントゼンが速やかにこの代謝物に変換され、次に、速やかに排泄されることを示唆する。キントゼン及びその代謝物は、反復投与においても組織に蓄積しなかった。組織中のヘキサクロロベンゼン含有量に関するデータは、何も提示されなかった。妊娠したマウスにおいて、メチルペンタクロロフェニルサルフィドは、他の化合物より多く胎盤を通過し、その高濃度が胎児及び子宮で認められた(Courtney, 1973)。

生分解 (原文 p.1)

マウスにおけるキントゼンの主要代謝物は、ペンタクロロアニリンである。反復投与後、この尿中量は雄で増加するが、雌での増加はみられない。メチルペンタクロロフェニルスルフィドは、主に抱合体で排泄される(Courtney, 1973)。

発がん性に関する特殊試験 (原文 p.2)

一群雌雄各10匹のマウスに、2回/週の12週間、アセトン中0.3%のキントゼン液を塗布した。対照群は、アセトンのみを塗布した。その後、全てのマウスに20週間クロトン油を塗布し、そして、更に生存マウスは、塗布処理なしでの20週間後にと殺した。乳頭腫(papillomata)が、クロトン油処理5~8週後の試験動物にみられ、処理中止後の5~10週まで、更に増加し、その後、それらの幾つかは、退縮した。1匹の試験動物は、その試験最後に、単一扁平上皮がん(single squamous cell carcinoma)を有することが分かった(Searle, 1966)。

催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.2)

供試数不明のC57 black/6 マウスに、0.1 mlオイル中のキントゼン(1%ヘキサクロロベンゼンを含有する)、500 mg/kg/日*を妊娠7~11日に投与し、その後、19日目にと殺して検査した。胎児体重及び死亡率は影響を受けなかったが、通常、児動物の107**に影響が現れる眼の異常については発生頻度が増加した。更に、投与群の母動物の幾つかの同腹児に発生した腎無形成(renal agenesis)及び口蓋裂(cleft palates)で、49%の増加がみられた。100及び200 mg/kg/日投与群*では、臨床的影響はみられなかった。

* kg/day は kg bw(体重)/day と思われるが原文通りとした。

**107 は 10%かともと思われるが原文通りとした。

供試数不明の無作為交配CH1マウスの妊娠7~17日目から、キントゼンのコーン油及びアセトン混合液を投与した。胎児死亡は200 mg/kg投与群で影響を受けなかったが、500mg/kg投与群の動物は、口蓋裂の高い発生頻度を持った児動物を産出した。腎臓の異常は、認められなかった。

無作為交配CBラットに、投与量不明の純度99%のキントゼンを妊娠7~18日目から毎日経口投与した。動物は19日目にと殺した。母動物の体重、肝臓重量、胎児の体重、胎児の生存及び形態的発育には、何も影響がみられなかった(Courtney, 1973)。

少なくとも一群20匹の妊娠チャールズリバー系ラットの妊娠6~15日に、コーン油溶解したキントゼンを、それぞれ、8、20、50 あるいは 125 mg/kg体重で、一日1回強制経口投与した。陰性対照群にはコーン油を投与するか、あるいは、賦形剤を投与しないで挿管し、また、陽性対照群にはクロルサイクリジンを投与した。黄体数、着床数、死亡及び吸収された胎児数、生存胎児数、胎児重量及び胎児の性別あるいは骨格又は軟組織奇形(soft tissue malformations)において、キントゼンの投与に起因すると考えられる異常は、全くみられなかつ

た(Jordan and Borzelleca, 1973)。

代謝物に関する特殊試験 (原文 p.2)

供試数不明のC57black/6マウスに、妊娠7～18日目に、0.1 mlオイル中、500 mg/kg体重までのペンタクロロアニリンを投与し、19日目にと殺して検査を行った。母動物の体重は減少し、胎児死亡は100 mg/kg投与群で増加したが、より高い投与群では、何もみられなかった。

供試数不明の無作為交配CHIマウスに、妊娠7～17日目から、コーン油/アセトン混合液中のペンタクロロアニリンを与えられた。胎児死亡及びその発達は、200 mg/kg投与レベルで影響を受けなかった。

無作為交配CBラットに、投与量不明のペンタクロロアニリンを妊娠7～18日目から経口投与した。動物は19日目にと殺した。母動物の体重は減少したが、全ての他の指標は正常であった(Courtney, 1973)。

急性毒性 (原文 p.2)

追加データはない。

短期試験 (原文 p.2)

追加データはない。

長期試験 (原文 p.2)

利用可能なデータは、まだ得られていない。

コメント (原文 p.3)

更なる試験では、キントゼンが消化管から吸収されて、速やかに排泄され、その主要代謝物はペンタクロロアニリン及びメチルペンタクロロフェニルスルフィドであることが認められた。後者は、キントゼンに暴露した母動物からの胎児において、他の代謝物より高濃度で検出された。

試験から、ペンタクロロアニリンが催奇形性作用を有しないことが示された。眼の異常、口蓋裂及び腎無形成数の増加が1種のマウスで報告され、更に、キントゼン300 mg/kg投与群では催奇形性試験で用いられた別の種における口蓋裂が報告された。より低い投与量では、マウスに異常をもたらさず、ラットを用いた試験でも、催奇形性の異常は何もみられなかった。この差に対する理由は、確定していない。

イヌに認められている作用を説明するための試験は実施されておらず、ペンタクロロアニリンに関する他の試

験は、利用可能でない。ラット及びマウスを用いた長期投与試験は実施中であり、その結果はまもなく利用可能になることが示された。本会議は、暫定一日摂取許容量を、さらに2年間、据え置くことが検討された。

毒性学的評価（原文 p.3）

有意に毒性作用を発現しないレベル

ラット： 飼料中、25 ppm、1.25 mg/kg 体重 相当

ヒトのための暫定一日摂取許容量の推定

0-0.001 mg/kg 体重

食品中残留とそれらの評価（原文 p.3）

キントゼンの純度（原文 p.3）

化学的関連不純物を含む工業用キントゼンについての詳細なガスクロマトグラフィー分析が、確立されている（Olin Mathieson Co., 1973）。異なるメーカー5社からの10点のサンプルに示された範囲は、以下の通りである：

| | |
|---------------------|-----------------|
| キントゼン(PCNE) | : 88.4 - 98.6 * |
| テトラクロロニトロベンゼン(TCNB) | : 0.3 - 3.9 |
| ヘキサクロロベンゼン(HCB) | : n.d. - 10.8 |
| ペンタクロロベンゼン(PCB) | : n.d. - 1.2 |
| その他, 高沸点物 | : n.d. - 0.6 |

*原文に単位の記載ない。(%)と思われる。)

メーカー1社で、主にテトラクロロジニトロベンゼンから成る高沸点画分が同定されたが、一方、テトラあるいはオクタクロロジベンゾ-p-ダイオキシン類を検出する試みは、0.05 ppmの検出限界においても否定的であることが証明された(Griffith and Thomas, 1972)。

多くの追加サンプルの分析結果(CXPR*, 1973)では、MB*の最少含量を求める製造手順は、ペンタクロロベンゼンの量的増加を引き起こす可能性があることが示唆された。例えば、0.1%以下のHCE*を含む3点のサンプルは、3.6%に匹敵するペンタクロロベンゼンを含んでいた。

*CXPR は 引用文献欄に記載なし

*MBは関連記載なし

*HCE は、HCBと思われるが原文どおり訳した。

使用パターン(原文 p.3)

著しく異なるような使用パターンは記載されていないため、すでに設定された使用に関するいくつかの追加情報が容認されている。

管理試験から得られた残留物 (原文 p.3)

Kuchar ら (1973)は、野外試験後にみられた残留物に関して、追加データを提供した。この野外試験では、代謝物であるペントクロロアニリン(PCA)及びメチルペントクロロフェニルスルフィド(MPCPS)と同様に、**キントゼンp(quintozenep)***、ペントクロロベンゼン、及びヘキサクロロベンゼン(HCB)に対する個別の分析所見が詳述されている。この情報は、最も多い残留物のみの報告であるが、表1に要約した。この結果は、認可された使用の結果生じた総残留物は、1969年の会議により推奨された暫定残留限界に十分適合していることを示しているが、これは、現実的濃度としては2 ppmと示唆された推奨利用パターン後の含有残留物としてののは例外であった。

*原文では、quintozenepとなっており原文どおりとした。

残留農薬に関するコーデックス委員会の第6回会合並びに後日、直接、合同会議へのオランダ代表によって提示された情報から、ボトリティス(Botrytis)やスクレロティニア(Sclerotinia)種の真菌類複合体の増殖を制御するために、数カ国が1年に1回、1平方メートル当り3gの有効成分による植付け前土壌施用を実施するというキントゼンに対する一つの確立した明確な要求があることが明らかになっている。しかしながら、管理試験からの結果(表2参照)、そのように登録された使用は、場合によっては3 ppmを超えるのみではあるが、レタス結球中に残留物をもたらした。

分析結果から、キントゼンが収穫作物中で一様に分布していないことが示されている。残りの内部より個々の結球外葉で3~4倍の高濃度が検出される。これは、閉鎖された温室条件下では、主要残留物が根からの吸収よりも、むしろ土壌からの蒸発移動の結果生成されるという結論を導いている。

残留物運命 (原文 p.4)

植物中 (原文 p.4)

上記残留データから、土壌から植物への若干の組織的吸収が確定される。工業用製品の不純物(即ち、HCBやPCB)や土壌及び/又は植物中で形成される代謝物(即ち、PCAやMPCPS)の残留物は、通常、全残留物の大部分を構成する。工業用キントゼン中の割合と比較して、HCBに対するPCBの相対的に有意な増加は、PCA及びMPCPS形成と同様、特筆されている。

表1. 様々な作物中のキントゼン、代謝物、及び不純物の残留*

| 作物 | 散布量 (ポンド/エーカー) | キントゼン | PCB | HCB | PCA | NPCPS** |
|--------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| リマ豆 | 0.5 - 1.5 | 0.029 | n.d. | n.d. | 0.014 | n.d. |
| スナップ豆 | 2 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| キャベツ | 15 | 0.004 | n.d. | 0.001 | n.d. | 0.015 |
| 落花生 | 10 | 0.015-0.269 | 0.002-0.148 | 0.012-0.278 | 0.028-0.324 | n.d.-0.42 |
| 殻付き落花生 | 10 | 0.51-0.98 | 0.04-0.109 | 0.03-0.310 | 0.34-0.90 | 0.03-0.27 |
| エンドウ | 1.5 | 0.007 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| ジャガイモ | 25 | 0.004 | 0.044 | 0.008 | 0.025 | 0.013 |
| ジャガイモ (皮を剥いたもの) | 25 | 0.002 | 0.040 | 0.007 | 0.020 | 0.008 |
| ジャガイモの皮 | 25 | 0.026 | 0.080 | 0.018 | 0.066 | 0.057 |
| ジャガイモ | 50 | 0.024 | 0.059 | 0.014 | 0.031 | 0.033 |

*原文では単位が未記載である。(ppm とと思われる)

**NPCPS → MPCPSと思われる

表 2. 温室産レタス中のキントゼンの残留 a(植付け前の散布量:有効成分として、3 g/m²)

| 植付け後の期日(週): | 9 | 10.5 | 12 | 収穫時 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| <u>実験. 1</u> | | | | |
| レタス結球重量(g) | 5.4-5.7 | 13.8-15.2 | 36.2-39.6 | 75.8-92.6 |
| キントゼン(ppm) | 2.3-2.7 | 1.7-2.2 | 1.7-3.5 | 2.0-2.7 |
| <u>実験. 2</u> | | | | |
| レタス結球重量(g) | 17.8-17.9 | 37.0-37.2 | 85.3-92.7 | 162.5-168.2 |
| キントゼン(ppm) | 2.2-2.7 | 2.5-3.2 | 1.0-2.9 | 1.2-2.2 |

a 各数字は、4 反復の平均を表す。データは、非施用対照レタスに対する補正值である

散布された土壌で栽培されるジャガイモ及びニンジン両方によるキントゼンと誘導体の明確な取り込みは、Beck及びHansen(1973b)による2年間試験の1年目で実証されており、その結果を表3に要約する。2年目に取り込まれた残留物の更なる証拠はニンジン中(合計0.59 ppm)にあるが、じゃがいもでは未検出である。不純物及び代謝物の合計は、主要成分としてはPCA及びMPCPSであり、これらの試験における総残留物の507*を占める。

*原文の507のとおりとした。(50%と思われる。)

表 3. 2年間のニンジンとじゃがいもにおけるキントゼン吸収試験(Beck & Hansen, 1973b)

| 散布と収穫の時期 | | 残留物 ppm | | | | | |
|-----------------------------------|----------|---------|-------|------|------|------|-------|
| | | キントゼン | テクナゼン | PCB | HCB | PCA | MPCPS |
| <u>ニンジン</u> (散布量: 60 kg 有効成分/ ha) | | | | | | | |
| 1970年5月 | 1970年9月 | 1.00 | n.d. | 0.02 | 0.03 | n.d. | n.d |
| 1970年5月 | 1971年9月 | 0.45 | 0.02 | 0.09 | 0.03 | 0.06 | 0.04 |
| 1970年5月+ | | | | | | | |
| 1971年5月 | 1971年9月 | 2.02 | 0.06 | 0.07 | 0.07 | 0.11 | 0.07 |
| <u>じゃがいも</u> (散布量: 60 kg 有効成分/ha) | | | | | | | |
| 1970年5月 | 1970年10月 | 0.20 | 0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.04 |
| 1970年5月 | 1971年9月 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| 1970年5月+ | | | | | | | |
| 1971年5月 | 1971年9月 | 0.20 | 0.01 | 0.03 | 0.04 | 0.05 | 0.05 |

動物中 (原文 p.5)

ラット、イヌ及び牛への残留キントゼンの実験的な混餌投与結果が公表された(Borzelleca, 1971)。これらの試験においては、組織中でキントゼンは検出されなかった。また、0.1~10 ppmのキントゼンを混餌投与した乳牛の乳汁においても、キントゼンは同定されなかった。ペンタクロロアニリン及びメチルペンタクロロフェニルスルフィドは、キントゼンの代謝物として組織中で検出された。この試験では、工業用キントゼン中の不純物濃度を反映する濃度では、ヘキサクロロベンゼン及びペンタクロロベンゼンの代謝物は組織中に明らかに蓄積されなかったことが確認された。牛への1及び10 ppm濃度での給餌投与結果を、表4に要約する。HCB(及び、10 ppmレベルでのPCD)残留物のみが、牛乳中で認められた。

土壌中 (原文 p.5)

土壌中のキントゼンの明確な高安定性が、室内実験を通して、Beck & Hansen (1973a)によって確認されているが、これは、5~11年の経過を経て、断続的に施用されたじゃがいも畑からの土壌採取プログラムに追加されたものである。14ヶ月の平均半減期は、22の野外試料から計算された。

3種類のカリフォルニア土壌(細かい砂質壤土、粘土質土壌及び泥炭腐葉土)からのキントゼン消失は、以下

の1次反応として4.7～9.6 ヶ月の半減期を持つことが、WangとBroadbent(1972)により記述されている。著者は、更に、化合物の消失を説明する上で揮発が極めて重要であるという証拠を見出している。野外条件下の土壌から大気へのキントゼン消失の可能性は、Caseley(1968)によっても記述されている。

微生物的及び/又は化学的経路を通じた土壌中キントゼンの分解は重要であるとして、更に、確認されている。Chako等(1966)は、栄養培地で増殖する8種類の土壌糸状菌及び8種類の放線菌が、PCNBを分解することを見出した。ストレプトマイセス オウレオファシエンシス(*Streptomyces aureofaciens*)は、PCNBのペンタクロロアニリン(PCA)生成の最大量を削減した。Nakanishi and Oku(1969)及びKaufmann(1970)も、PCAに加えて、微生物が産生する代謝物としてメチルチオペンタクロロベンゼン(MPCPS)*を実証した。Beck and Hansen(1973a)による室内実験では、PCAとMPCPSのみでなく、ペンタクロロベンゼン(PCB)も土壌中のキントゼンから産生されることが証明された。

*原文では化合物名と略号が一致しないが原文通りとした。(メチルペンタクロロフェニルスルフィドとも思われる。)

表5に示すように、上記土壌採取計画(Beck and Hansen(1973a))から、キントゼンに不純物及び代謝物を加算した平均含有量が明らかになった。5年間に30～60 kg有効成分/haで3回散布され、その最終散布が土壌採取の1年前であった畑の土壌では、個別の最大値は合計28.8 ppmであった。

表 4. キントゼン a を 1 ppm 及び 10 ppm を添加した飼料を与えられた乳牛の組織と牛乳中残留値

| | | 12週目 | | | | 8週目 | |
|-------|--------|-------|---------------|-------|-------|-------|------|
| | | 腹腔内脂肪 | 横紋筋(sk.muse.) | 肝臓 | 腎臓 | 牛乳 | |
| PCNB | 1 ppm | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | |
| | 10 ppm | n.d. | n.d. | 0.031 | n.d. | n.d. | |
| PCA | 1 ppm | 0.005 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | |
| | 10 ppm | 0.499 | 0.018 | n.d. | 0.043 | 0.006 | |
| MPCPS | 1 ppm | 0.017 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| | 10 ppm | n.d. | n.d. | n.d. | 0.020 | n.d. | |
| PCB | 1 ppm | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | |
| | 10 ppm | 0.001 | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | |
| HCB | 1 ppm | 0.046 | 0.008 | n.d. | 0.001 | 0.003 | |
| | 10 ppm | 0.618 | 0.015 | n.d. | 0.005 | 0.015 | |

a 工業用キントゼン組成: PCNB: 97.8%、HCB: 1.8%、PCB: 0.1%以下、TCNB: 0.4%

表 5. 採取前に散布された 22 の畑の*土壤中キントゼン及び関連化合物の残留値

| | 土壌採取前の3年間に 1 – 5回散布した畑の 平均値(幅) -ppm | 土壌採取前の1又は2年間に 1 – 4回散布した畑の 平均値(幅) -ppm |
|-------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|
| キントゼン(PCNB) | 5.44 ppm(0.01-12.8) | 8,41 ppm(1.47-25.3) |
| テクナゼン(TCNB) | 0.09 ppm(n.d-0.18) | 0.12 ppm(0.03-0.28) |
| PCB | 0.37 ppm(0.003-0.84) | 0.32 ppm(0.16-0.77) |
| HCB | 0.35 ppm(n.d.-0.53) | 0.41 ppm(0.17-0.94) |
| PCA | 2.11 ppm(0.01-4.10) | 1.28 pp.** (0.28-3.31) |
| MPCPS | 0.38 ppm(n.d.-1.07) | 0.29 ppm(0.03-0.73) |

(Beck and Hansen, 1973a)

* PROMはFROMと思われる

** pp.はppm の誤記と思われる

市販食品中の残留(原文 p.7)

キントゼンの分析は、スカンジナビアの2カ国における残留農薬の定期的市販食品サンプリングプログラムに含まれている(Voldum-Clausen, 1973 ; Westöö and Noren, 1973)。その1カ国における1969～1972年に亘っての合計454点の検体調査では、ニンジンの48%、じゃがいもの49%、及びレタスの43%でキントゼンが検出された。もう1カ国では、レタス、パセリ及びニンジンの、それぞれ、34%、46%及び14%が陽性であった。

これらのプログラムは、国内外両方の食品項目で構成された。国内産の場合には、ジャガイモ、パセリ及びレタス中のキントゼン残留物は、計画的散布の結果であるが、それに対して、ニンジン中の残留物は、以前に散布された土壌からの吸収による結果であり、計画的ではないと推定される(Beck and Hansen, 1973a and 1973b)。

レタス中のキントゼン残留物は、同様に、1972年の残留農薬に関するコーデックス委員会の第6回会合で、オランダ代表から報告された。オランダにおける調査では、夏季(5～6月の陽性率は、32.5%)よりも、温室栽培期(1～4月の陽性率は、61%)での陽性サンプル出現頻度が、有意に高いことが示された(CCPR, 1972)。

この3つの調査における残留物濃度は、2～3の個別レタス検体のみを例外として、概ね、3 ppm以下であった。

残留物分析法(原文 p.7)

キントゼン及び個々の不純物や代謝物の測定が可能なガスクロマトグラフ法は、複数の著者(Kilgore and White, 1970 ; Collins 等, 1972 ; Beck and Hansen, 1973及びKuchar等, 1969)によって記述されてい

る。後者の著者達に記述されている方法は、動物組織、血液、胆汁及び尿中のPCNB、PCB、HCB及びPCAを測定するものであるが、それぞれの化合物に対する検出限界は0.005 ppmであり、その平均回収率は84～1077*である。MPCPSについては、0.1 ppm濃度で得られた回収率は87～105%が認められている。彼らの方法は、アセトニトリルで抽出し、続いてヘキサンに分配して電子捕獲検出器を装備するGLCにより測定する方法を利用している。

*原文の1077 は、107%と思われる

BakerとFlaherty(1972)は、キントゼンの使用可能性がある代表的生産物として、トマト、レタス及びバナナ中のキントゼンを測定するため、塩素系農薬(de Faubert Maunder等、(1964))に対してより初期の多重残留法を適用した。それはヘキサン抽出、ジメチルホルムアミド分配、及びアルミナを充填したカラムクロマトグラフィーによる精製で構成されている。電子捕獲ガスクロマトグラフィーを使う定量は、次にGLCによって測定してPCAへの還元に基づくキントゼンを化学的確認する試験が行われる。この方法では、トマト:0.005～0.1 ppm濃度で83～94%、バナナ:0.01～5.0 ppm濃度で75～103%及びレタス:0.01～5.0 ppm濃度で90～108%の回収率が示されている。

国別許容値(原文 p.8)

1969(FAO/WHO, 1970)年に報告された何カ国かの許容値は変更され、新しい許容値が確定された。以下は、その会議で利用可能とされた国別許容値のリストである。

| | | |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| <u>ドイツ連邦共和国</u> (西ドイツ) | レタス | 0.3 ppm |
| | 油用種子 | 0.03 ppm |
| | キャベツ | 0.02 ppm |
| | 皮無しバナナと その他の野菜 | 0.01 ppm |
| | | |
| <u>オランダ、ベルギー</u> | 果物とじゃがいも以外の野菜 | 1.0 ppm |
| | 葉物野菜 | 3.0 ppm |
| <u>アメリカ合衆国</u> | 綿実 | 0.1 ppm(無視できる残留として) |
| | その他 | 本来「無残留が基本」 現在、レビュー中である |
| <u>ドイツ民主共和国</u> (東ドイツ) | じゃがいも | 5.0 ppm |
| | 皮むきじゃがいも | 0.5 ppm |
| | キャベツ | 0.3 ppm |
| <u>スイス</u> | レタス、小麦 | 1.0 ppm |
| | シリアル製品、 粉、ベーカリー製品 | 0.1 ppm |

評価 (原文 p.8)

1969年のキントゼンの評価以来、提起された幾つかの疑問に対して、追加情報が利用可能になっている。

工業用キントゼン及びその不純物に関するより詳細な情報が容認されている。形成される不純物量は、製造手順によって様々に変化する可能性がある。その大部分は、ヘキサクロロベンゼン(< 0.1~10.8%の範囲)、ペンタクロロベンゼン(< 0.1~3.6%)及びテトラクロロニトロベンゼン(0.3~3.8%)である。

管理試験から得られたキントゼン残留物(代謝物と不純物も含む)についての追加データでは、その残留濃度は1969年の合同会議で勧告された暫定許容濃度に極めて一致することが示されている。但し、勧告された使用パターンに準じた親化合物、代謝物及び不純物の混合残留物が、2 ppmの限界値を必要とするような殻付き落花生は例外である。

温室栽培レタス中のボトリティス(Botrytis)やスクレロティニア(Sclerotinia)の真菌性複合体を制御するために、キントゼンの使用を実行した試験結果が評価された。何カ国かで登録されたように、3 gの有効成分/m²の年次植え付け前(proplanting*) 土壌散布は、時として3 ppmを超える残留物を生じさせることが、広範囲にわたる管理試験で見出された。この設定使用パターンは、市販レタスサンプルの43%までがキントゼン残留物を含有している可能性がある事が示された流通レタスで検出された残留物に関する公表データに反映されており、その出現頻度は、レタスが主に野外で栽培される夏季よりも、冬季にかなり高い。

*原文のproplantingは、preplanting(植え付け前)として訳した。

欧州諸国での市場サンプル調査では、検査された根菜類(ニンジン及びジャガイモ)の50%に、キントゼン(不純物と代謝物を含む)残留物が存在する可能性が更に示されている。ジャガイモ中の残留物は、作物の成長期間中の計画的土壌散布に起因するが、それに対して、ニンジン中の残留物は、別の作物のために、前に散布した土壌で作物を育てたことに起因する。

土壌中のキントゼンの安定性の更なる試験が、この会議に提示された。4.7~9.6ヶ月の半減期が、3種類のカリフォルニアの土壌でみられたが、それに対して、より温暖な北欧の環境下では、50%の分解には平均14ヶ月が必要とされた。

キントゼンをラット、イヌ及び乳牛に投与した実験結果が公表されている。これらの試験では、工業用キントゼン中のこれらの化合物含有量を反映する濃度で組織に蓄積されたヘキサクロロベンゼン及びペンタクロロベンゼンは明らかに代謝しないことが確認されている。乳汁への排泄は、HCBの場合、明らかであった。

GLC法をもとにして、法規制目的に適合するキントゼン及び個々の不純物や代謝物測定のための分析法は、現在利用可能である。

許容値、暫定許容値又は実効的残留限界のための勧告(原文 p.9)

キントゼン使用に起因する主要な問題は、工業用製品中の不純物、特に、ヘキサクロロベンゼンの持続性と

難制御残留物の存在であるとの認識から、製造企業がこれらの不純物量を最小まで削減することにあらゆる努力を払うよう推奨すべきであることが勧告されている。

1969年に勧告された暫定許容値が確認されている。新しいデータからレタスと落花生の許容値の改訂が妥当であるとし、以下が勧告された。

許容値(原文 p.9)

| | |
|----------|-------|
| レタス | 3 ppm |
| 落花生(殻付き) | 2 ppm |

すべての商品中のキントゼン残留物に対する制限には、キントゼンのみでなく、以下の不純物や代謝物も含まれることが、示されるべきである:

ヘキサクロロベンゼン;
ペンタクロロアニリン;
メチルペンタクロロフェニルスルフィド
ペンタクロロベンゼン.

更なる試験あるいは情報 (原文 p.9)

1975年以前の要求事項

1. 2種類の動物による発がん性試験
2. ラット及びマウスにおける催奇形性作用の差異を明らかにするための短期試験
3. イヌの肝臓及び骨髄に対する作用を説明する試験
4. キントゼン及びその代謝物及び工業用製品中に有意な濃度で存在する汚染物質の吸収、分布及び排泄に関するラットとマウスにおける比較
6. 代謝物の毒性に関する更なる試験。
7. 動物にキントゼン残留物を混餌投与した場合の肉、乳汁及び卵中の残留物の種類及び残留濃度を示すための試験。

キントゼンの毒性試験と結果の概要（評価書: JMPR 1973）

| 試験の種類 | 供試動物等 | 投与量 | 結果 |
|---------------------------|-------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性毒性 | | | 該当する試験なし |
| 亜急性経口毒性(短期試験) | | | 該当する試験なし |
| 52 週間発がん性試験 | マウス | 0.3%アセトン液 | 12 週間(2 回/週の試験液塗布)→20 週間(クロトン油塗布)→20 週間(無投与)で、試験群に乳頭腫発現。 |
| 慢性毒性試験(長期試験) | | | 該当試験なし |
| 2 世代繁殖 | | | 該当試験なし |
| 目・皮膚刺激性及び皮膚感作性試験 | | | 該当試験なし |
| 催奇形性(0.1 ml オイルにて経口投与) | マウス | 100、200、500 mg/kg 体重/日 | 胎児体重と死亡率に影響なし 500 mg 群:胎児の眼の異常発生頻度増 幾つかの母動物からの同腹児にて、腎無形成、口蓋裂の 49%増 100、200 群:異常認めず |
| 催奇形性(コーン油とアセトン混合液による経口投与) | マウス | 200、500 mg/kg 体重 | 500 mg 群:産仔の口蓋裂の高い発生頻度 腎の異常認めず |
| 催奇形性 | ラット | 記載なし | 母動物体重、肝重量、胎児体重、胎児生存率、胎児形態的発育に異常認めず |
| 催奇形性(コーン油による強制経口投与) | ラット | 8、20、50、125 mg/kg/日 | 黄体数、着床数、死亡及び吸収胎児数、生存胎児数、胎児体重、胎児性別、骨格、軟組織奇形に異常認めず |
| 変異原性: 復帰突然変異 | | | 該当試験なし |
| 変異原性: 小核試験 | | | 該当試験なし |
| その他 | | | |
| 有意に毒性作用を発現しないレベル | ラット | | 飼料中 25 ppm、1.25 mg/kg 体重相当 |
| 推定 ADI | ヒト | | 0-0.001 mg/kg 体重 |

略称

| 略称 | 正式名称(英語) | 日本語訳 |
|------|---------------------------------------------|---------------------|
| FAO | Food and Agriculture Organization | 国連食糧農業機関 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| JMPR | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |

キントゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1975

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v075pr35.htm>

348. Quintozene (WHO Pesticide Residues Series 5)

キントゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1975) 目次

| | |
|---------------------------------------|----|
| 説明 (原文 p.1)..... | 56 |
| 一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)..... | 56 |
| 毒性試験 (原文 p.1)..... | 56 |
| 発がん性に関する特殊試験 (原文 p.1)..... | 56 |
| マウス (原文 p.1)..... | 56 |
| ラット (原文 p.1)..... | 56 |
| 催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.1)..... | 57 |
| コメント (原文 p.1)..... | 57 |
| 毒性評価 (原文 p.2)..... | 57 |
| 食品中の残留とその評価 (原文 p.2)..... | 58 |
| キントゼンの純度 (原文 p.2)..... | 58 |
| 家禽における残留物 (原文 p.2)..... | 58 |
| 評価 (原文 p.3)..... | 59 |
| 勧告 (原文 p.4)..... | 60 |
| 更なる試験又は情報 (原文 p.4)..... | 61 |
| 要求事項(追加の最大残留限界が勧告される前) (原文 p.4)..... | 61 |
| 要望 (原文 p.4)..... | 61 |
| キントゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1975)..... | 62 |
| 略称..... | 63 |

原文 目次

原文ページ

| | |
|----------------------------------------------------------|---|
| キントゼン | 1 |
| 説明 | 1 |
| 一日許容摂取量の評価 | 1 |
| 毒性試験 | 1 |
| 発がん性に関する特殊試験 | 1 |
| 催奇形性に関する特殊試験 | 1 |
| コメント | 2 |
| 毒性評価 | 2 |
| 毒性作用を生じないレベル | 2 |
| ヒトの一日摂取許容量の推定 | 2 |
| 食品中の残留物とそれらの評価 | 2 |
| キントゼンの純度 | 2 |
| 家禽における残留物 | 2 |
| 評価 | 3 |
| 勧告 | 4 |
| 更なる試験あるいは情報 | 4 |
| 要求事項 | 4 |
| 要望 | 4 |
| 引用文献 | 4 |
| | |
| QUINTOZENE | 1 |
| Explanation | 1 |
| EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE | 1 |
| TOXICOLOGICAL STUDIES | 1 |
| <u>Special studies on carcinogenicity</u> | 1 |
| <u>Special studies on teratogenicity</u> | 1 |
| COMMENTS | 2 |
| TOXICOLOGICAL EVALUATION | 2 |
| <u>Level causing no significant toxicological effect</u> | 2 |
| <u>Estimation of Acceptable daily intake for man</u> | 2 |
| RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION | 2 |
| <u>Purity of quintozene</u> | 2 |
| <u>Residues in poultry</u> | 2 |
| APPARAISAL | 3 |
| RECOMMENDATIONS | 4 |

FURTHER WORK OR INFORMATION4
 REQUIRED4
 DESIRABLE4
REFERENCES4

説明 (原文 p.1)

以前の合同会議(FAO/WHO, 1970, 1974及び1975年)で本化合物を取り扱い、多くの許容勧告(tolerances recommendations)を一時的に策定した。これらの許容は、1969年の会合で、その代謝物であるペンタクロロアニリン(PCA) 包含するように勧告された。一方、再検討後の1973年の会合では、キントゼンのみでなく、以下の不純物及び代謝物も含む商品中の全てのキントゼン残留物の制限が示された。

以下の不純物及び代謝物: ヘキサクロロベンゼン(HCB)、ペンタクロロアニリン(PCA)、メチルペンタクロロフェニルサルファイド(MPCPS)及びペンタクロロベンゼン(PCB)

残留農薬に関するコーデックス委員会の第8回会合で、幾つかの代表団は、その許容にHCBを含めることに反対したため、この合同会議は、その位置付けを明確にするよう要求した。(ALINORM 76/24, para.164)

1973年の合同会議(FAO/WHO, 1974)は、更なる試験及び必要とされる情報をリスト化した。これに応じて、鶏の組織や卵中の残留物に関する新たなデータが提出された。

一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)

毒性試験 (原文 p.1)

発がん性に関する特殊試験 (原文 p.1)

マウス (原文 p.1)

スイスランダム系マウスの一群雌雄各100匹に、キントゼン(2.7%HCBを含む) 0、100、400又は1,200 ppmを80週間混餌投与した。1,200 ppm投与群では、雌雄共に、体重増加が減少した。400及び1,200 ppm投与群の雌雄肝臓/体重比、並びに1,200 ppm投与群の雌の腎臓/体重比が増加した。顕微鏡検査では、全ての投与群の雄の肝臓結節性過形成(nodular hyperplasia)の非用量関連性増加が示された。この過形成領域(hyperplastic area)は、本質的に正常な細胞構造を有し、非新生物とみなされた。皮下線維肉腫(subcutaneous fibrosarcomas)の発生頻度増加が、1,200 ppm投与群の雌で認められた。他の全ての新生物は、投与との有意な関連性がなく、この品種のマウスの一般的特徴と考えられた。一般的外観、行動及び生存は、投与によって影響を受けなかった。血液学的指標は正常範囲内にあると思われた。(van der Heijden and Til, 1974) 」

ラット (原文 p.1)

ウィスター系ラットの一群雌雄各50匹に、0、100、400及び1,200 ppmのキントゼン(2.7% HCBを含む)を2年間混餌投与した。肝臓及び腎臓の体重比は、400及び1,200 ppm投与群で増加した。様々な臓器の組織所見では、400と1,200 ppm投与群の雌雄における肝細胞の単細胞壊死(single cell necrosis)及び脂肪変性(fatty metamorphosis)の発生頻度及び全ての投与レベルでの膨大化された小葉中心肝細胞(centrolobular hepatocytes)の存在が、用量と関連して増加していることが示された。腫瘍発生頻度の増加はなかった。一般外観、行動、体重増加及び摂食量での有害作用は、何も観察されなかった。血液学、血液化学及び尿検査の数値は、正常範囲内と思われた。(Sinkeldam et al., 1974)

催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.1)

妊娠ラットの一群20匹に、0、50、100又は200 mg/kg体重のキントゼン(PCNB)を、妊娠6～15日の間、強制経口投与された。動物は妊娠20日目にと殺され、胎児(foetuses)は、帝王切開により取り出された。PCNB残留物は、母動物又は胎児組織の両方で検出(検出限界0.05 ppm)されなかった。また、胎児毒性結果(foetotoxic consequences)は、何も観察されなかった。(Villeneuve et al., 1975) 投与群で認められた骨格又は内臓異常の型及び数に、対照群との差はなかった。(Khera et al., 1975)

コメント (原文 p.1)

ラット及びマウスを用いた長期試験では、100、1,100及び1,200 ppm濃度で混餌投与し、用量と関連する肝臓異常が示された。雌マウスにおいて皮下の線維肉腫における発生頻度の増加が認められた。この病変は、極めて高投与量で、一つの品種、一つの性においてのみ観察されたので、これは、恐らく、一つの異常所見であり、キントゼンは発がん性を持たないであろうとの見解であった。

暫定的一日摂取許容量(ADI)は、ラット及びイヌで決定された無作用量(no-effect levels)に基づいて、1973年の合同会議で確立された。以前の合同会議で要求された全てのデータが利用可能になっていないが、2つの長期試験が、一日摂取許容量推定のための十分な証拠を提供したとの見解であった。

毒性評価 (原文 p.2)

毒性を発現しないレベル

ラット: 飼料中25 ppm、 1.25 mg/kg 体重 相当

イヌ: 飼料中30 ppm、 0.75 mg/kg 体重 相当

ヒトに対する一日摂取許容量の推定

0-0.007 mg/kg 体重

食品中の残留とその評価 (原文 p.2)

キントゼンの純度 (原文 p.2)

本会議は、メーカーがキントゼン製剤中の工業用不純物、特に、ヘキサクロロベンゼン(HCB)の除去に努力しており、品質を向上させたHCB含有0.1~0.5%以下の低HCB製品が現在利用可能であるという通知を受けた。しかし、この開発は、ペンタクロロベンゼン(PCB)含有量の並行的な増加を不可避的に伴うため、相当量の市販製品が、なお、種々の量のHCB及びPCBの両方を含むという十分な証拠が示された。

1つの国では、それはオランダであるが、既に低HCB製剤の存在を利用して、1974年7月以来、0.1%HCB及び1.0%PCBを越える全てのキントゼン製剤を回収している。

家禽における残留物 (原文 p.2)

採卵鶏を用いた広範な混餌試験結果が、本会議に提示された。(Kucher and Griffith, 1975) 4ヶ月間続いたこれら試験では、卵及び組織の残留キントゼン、不純物HCB及びPCB及び代謝物PCAとMPCPSが分析された。飼料中添加濃度は、工業用キントゼン0.5、1、5、15、75及び300 mg/kg飼料であった。このキントゼンは、1.5% HCB、0.07% PCB及び0.2%テトラクロロベンゼン(TCNB)を含んでいた。

卵黄及び鶏脂中残留物の結果の要約を表1に示した。PCBとHCBの両方の残留物は、飼料中の濃度に対応する割合で濃縮され、類似の濃縮係数、即ち、卵黄中で1~2倍及び鶏脂中で4~10倍であることが分かる。これらの比は両化合物共に卵黄中で3週間後に、また、鶏脂中では約7週間後にプラトーに達することから、最大値であると考えることが出来る。

キントゼン残留物は卵黄及び脂肪中にみられ、1週間以内にプラトーに達した。キントゼンの残留物は、比較値及び絶対値のいずれでも不純物より少なかった。キントゼンは、胆汁、胆嚢、血液、白身肉又は肝臓中に残留しなかった。

キントゼンの残留性は低く、工業用キントゼン300 mg/kgを混餌投与した鶏においてさえ、脂肪中で、1.4 mg/kg、卵黄中で、0.03 mg/kgを越えなかった。これは、工業用キントゼンの含有が0.07%のみであったにもかかわらず、ほとんど同一量が残留した不純物のPCBとは対照的である。

代謝物であるPCA及びMPCPSは、卵及び脂肪中にみられたが、いずれも1週間以内にプラトーに達した。しかし、2つの代謝物の合計は、300 mg/kg投与群においても、卵黄中0.2 mg/kgあるいは脂肪中0.4 mg/kgを超えなかった。

表 1. 工業用キントゼン¹を添加した飼料を与えられた鶏の脂肪と卵黄中の平均安定時残留値

| 飼料添加レベル(mg/kg) | | | 検出残留値(mg/kg) | | | | |
|-------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
| PCNB ² | HCB ² | PCB ² | PCNB ² | PCA ² | MPCPS ² | HCB ² | PCB ² |
| 鶏脂 | | | | | | | |
| 0.05 | 0.00075 | 0.000035 | 0.017 | 0.037 | n.d. | 0.048 | n.d. |
| 1 | 0.015 | 0.0007 | 0.019 | 0.026 | 0.004 | 0.061 | 0.008 |
| 5 | 0.075 | 0.004 | 0.027 | 0.027 | 0.001 | 0.364 | 0.023 |
| 15 | 0.23 | 0.01 | 0.085 | 0.052 | 0.023 | 1.43 | 0.064 |
| 75 | 1.1 | 0.05 | 0.228 | 0.106 | 0.042 | 6.74 | 0.334 |
| 300 | 4.5 | 0.21 | 1.40 | 0.281 | 0.122 | 25.9 | 1.63 |
| 卵黄 | | | | | | | |
| 0.05 | 0.00075 | 0.000035 | n.d. | n.d. | n.d. | 0.003 | n.d. |
| 1 | 0.015 | 0.0007 | 0.003 | n.d. | n.d. | 0.012 | n.d. |
| 5 | 0.075 | 0.004 | 0.003 | 0.008 | n.d. | 0.078 | 0.004 |
| 15 | 0.23 | 0.01 | 0.004 | 0.014 | 0.001 | 0.359 | 0.011 |
| 75 | 1.1 | 0.05 | 0.019 | 0.084 | 0.012 | 2.05 | 0.072 |
| 300 | 4.5 | 0.21 | 0.024 | 0.174 | 0.024 | 8.14 | 0.224 |

¹工業用製品は、PCNB、HCB、PCB及びTCNBを100:1.5:0.07:0.2の比率で含有していた。

²PCNB = キントゼン、HCB = ヘキサクロロベンゼン、PCB = ペンタクロロベンゼン

PCA = ペンタクロロアニリン、MPCPS =メチルペンタクロロフェニルサルファイド、

TCNB =テトラクロロニトロベンゼン(飼料中に存在したが、残留物としては未検出)。

キントゼン製剤中の不純物として存在したTCNBは、鶏組織又は卵で検出できなかった。

評価 (原文 p.3)

1975年の残留農薬に関するコーデックス委員会の第8回会合で、いくつかの代表団が、様々な商品中のキントゼン残留物に対する許容範囲に、他の不純物や代謝物の中のHCBも含めるべきだという合同会議 (FAO/WHO, 1974)の以前の勧告に疑問を呈した。

その疑問を考慮し、会議は卵を含めた脂肪組織へのHCB及びPCBの両方の濃縮性を明確に説明するため、新たな鶏飼育試験結果と同様に、以前に利用可能であった情報を評価した。飼料から卵黄及び脂肪中へ

の濃縮係数が、それぞれ、1～2及び4～10 であることが明らかにされた。本会議は、HCB及びPCBは、家畜用飼料になる可能性のある植物材料に取り込まれて濃縮される傾向にあるため、HCBがより大きな持続性を有すると考えられることからこれらの不純物の存在を容認できないと認識している。土壌や作物中のHCB及びPCBの蓄積が制限されるかもしれない、あるいは飼料用作物に施用されるキントゼンの利用を禁止することも実現性がある。HCB及びPCBの相当量を含むキントゼンが利用される場合、土壌中でのこれらの不純物の持続性は、牧草を含む次の作物への残留物の持ち越しを招く。

HCBについての言及はキントゼンの制限から除外すべきであるとの提案を議論する場合は、PCBも論理的に除外されるべきであり、キントゼンの使用に起因しているHCB及びPCBの不可避免的な残留物に対する最大残留限界を提供する手順を取るべきであることが、この会議で更に認識された。更に広範囲にわたる基本情報は必要であるが、個々の作物におけるHCBに対する実用的残留限界は、動物製品において既に推奨されているHCBに対する実用的残留限界に沿って確立することが出来る。しかし、PCBに対する実用的残留限界の基礎を提供するには、利用可能なデータは十分ではない。また、この会議は、作物中のHCB及びPCBに対する最大残留限界の勧告は、不満足な製剤の利用を加速すると解釈される可能性のあることを、更に認識した。

結局、他の代替製品がないという観点から、本会議は、追加情報が利用可能になるまでの間、1973年会合からの位置付けを維持すべきであることを決定した。そのため、植物材料に対するキントゼン施用によるHCB及びPCB残留物は、既に確立された最大残留限界の一部として含まれる。他の汚染源と同様に、動物飼料の汚染又は以前に使用されたキントゼンの持ち込みに起因する動物性食品中の残留HCBの規制は、肉、乳汁、卵中のHCBについて既に推奨されている実用的残留物限界に従うべきである。

鶏を用いた混餌投与試験からの新しいデータは、HCB及びPCBの両方を含む工業用キントゼンを使用しているが、一般的な実用で予想される状況を現実的に反映しない。それは、鶏用飼料中の残留物組成が工業用キントゼン組成と異なっており、また、一つの状況から別の状況にかなり変動するであろうとの理由による。そのため、家禽製品における最大残留物限界に関する勧告は、そのような基準で作成できない。

受け入れ可能なコスト及び生産を維持しながら、最低レベルまでHCB及びPCB含有量を低減する製造工程の開発が行われるため、最終決定は多くのキントゼン製造業者により実施される試験結果に相当程度左右される。

一方、政府は、これらの状況あるいは土壌や植物材料、動物におけるHCBやPCBの蓄積(build-up)が最小だと考えられる地域、更に、動物由来食品中のHCBに対する最大残留物限界が超えないと考えられる地域に対するキントゼン使用制限を検討しなければならないであろう。

勧告（原文 p.4）

暫定許容値に対する以前の提言は、もはや暫定ではなく、最大残留物限界に変更することが確認された。製造業者には、あらゆる努力を払ってキントゼン中の塩素化ベンゼン不純物量を最低限まで減少させることを奨

励すべきであるという以前の勧告が注目された。

更なる試験又は情報 (原文 p.4)

要求事項(追加の最大残留限界が勧告される前) (原文 p.4)

1. HCBと同様に、ペンタクロロベンゼンに対する実用的残留限界に向けて勧告を行うための基礎として、他の汚染源からと同様に、キントゼンを使用した家畜用飼料を含め、植物や動物製品中のヘキサクロロベンゼン(HCB)とペンタクロロベンゼンの出現に関する情報。
2. 農業におけるキントゼン使用に起因するそれらの典型的残留物を含む植物材料の飼料化をとおした、動物製品中の残留物の性質やレベルに関する更なる試験。

要望 (原文 p.4)

1. 雌マウスにおける皮下線維肉腫形成を解明する更なる試験。

キントゼンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1975）

| 試験の種類 | 供試動物等 | 投与量 | 結果 |
|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性毒性 | | | 該当する試験なし |
| 亜急性経口毒性 | | | 該当する試験なし |
| 80 週間発がん性試験(飼料添加) | マウス | 100、400、1,200 ppm | 1,200 ppm 投与群:雌雄の体重増加減、雌の腎臓/体重比増、雌の皮下繊維肉腫発生頻度増 400、1,200 ppm 投与群:雌雄の肝臓/体重比増 全投与群:雄の肝臓結節性過形成増 外観、行動、生存及び血液学的指標に異常なし |
| 2年間の発がん性試験(飼料添加) | ラット | 100、400、1,200 ppm | 400、1,200 ppm 投与群:肝臓、腎臓/体重比増、肝細胞の単細胞壊死、脂肪変性発生頻度増 全投与群:膨大化された小葉中心細胞の存在に、用量依存性あり、腫瘍発生頻度増はない 外観、行動、生存及び血液学的指標、尿検に異常なし |
| 慢性毒性/発がん性 | | | 該当する試験なし |
| 2 世代繁殖 | | | 該当する試験なし |
| 催奇形性(妊娠6~15 日の間、挿管投与) | ラット | 50、100、200 mg/kg 体重/日 | 異常所見認めず |
| 変異原性: 復帰突然変異 | | | 該当する試験なし |
| 変異原性: 小核試験 | | | 該当する試験なし |
| その他 | | | |
| 毒性を発現しないレベル | ラット イヌ | | 飼料中 25 ppm、1.25 mg/kg 体重相当 飼料中 30 ppm、0.75 mg/kg 体重相当 |
| ヒトに対する ADI(推定) | | | 0-0.007 mg/kg 体重 |

略称

| 略称 | 正式名称(英語) | 日本語訳 |
|------|---------------------------------------------|---------------------|
| FAO | Food and Agriculture Organization | 国連食糧農業機関 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| JMPR | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |
| ADI | Acceptable Daily Intake | 一日摂取許容量 |

キントゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1977

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v077pr42.htm>

420. Quintozone (Pesticide residues in food: 1977 evaluations)

キントゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1977) 目次

| | |
|----------------------------------------|----|
| 説明 (原文 p.1)..... | 69 |
| 一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)..... | 69 |
| 毒性試験 (原文 p.1)..... | 69 |
| 発がん性に関する特殊試験 (原文 p.1) | 69 |
| コメント (原文 p.2)..... | 70 |
| 毒性評価 (原文 p.2)..... | 70 |
| 食品中の残留とその評価 (原文 p.2) | 70 |
| キントゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1977) | 71 |
| 略称 | 72 |

原文 目次

原文ページ

| | |
|------------------------------------------------|---|
| キントゼン | 1 |
| 説明 | 1 |
| 一日摂取許容量に関する評価 | 1 |
| 毒性試験 | 1 |
| 変異原性に関する特殊試験 | 1 |
| 発がん性に関する特殊試験 | 1 |
| コメント | 2 |
| 毒性評価 | 2 |
| 毒性作用が生じないレベル | 2 |
| ヒトの推定一日摂取許容量 | 2 |
| 食品中の残留とその評価 | 2 |
| 引用文献 | 2 |
| | |
| QUINTOZEN | 1 |
| Explanation | 1 |
| EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE | 1 |
| TOXICOLOGICAL STUDIES | 1 |
| Special studies on mutagenicity | 1 |
| Special studies on carcinogenicity | 1 |
| COMMENTS | 2 |
| TOXICOLOGICAL EVALUATION | 2 |
| Level causing no toxicological effect | 2 |
| ESTIMATE of ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR HUMANS | 2 |
| RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION | 2 |
| REFERENCES | 2 |

説明 (原文 p.1)

キントゼンが最後に評価されたのは、1975年(FAO/WHO 1976年)であった。一日摂取許容量は、0.007 mg/kg体重と決定された。雌マウスにおける皮下線維肉腫(subcutaneous fibrosarcomas)形成を解明する、更なる試験が望ましいとして記録された。その時以来、発がん性及び変異原性試験についての情報は利用可能になっており、以下で議論された。

殺虫剤の残留に関するコーデックス委員会の第9回会議(1977年)でも、提起されたキントゼンは検討される。

一日摂取許容量についての評価 (原文 p.1)

毒性試験 (原文 p.1)

変異原性に関する特殊試験 (原文 p.1)

キントゼンについて、マウスによる優性致死試験が行われた。7週間混餌投与(濃度未記載)された際、キントゼンは、優性致死作用を誘発しなかった。(Jorgenson et al., 1976)

キントゼンの変異原性は数種類の細菌を使った試験法で試験されたが、これは、アロクロール(arochlor)1254を投与されたラット肝臓を使用する系で活性化した。キントゼンによる作用は、全く認められなかった。(Simmon et al., 1976)

発がん性に関する特殊試験 (原文 p.1)

一群雄雌各50匹のマウスに、キントゼン(純度98%以上で、0.15%ペンタクロロベンゼン、0.25% 2,3,4,5-テトラクロロ硝ロベンゼン及び1%ヘキサクロロベンゼン(HCBを含む)を、2つの投与増加レベルで混餌投与した。試験開始時濃度は、雄で1,075又は2,150 ppm、雌で2,320又は4,640 ppmであった。546日(78週)の試験の最後の315日間の暴露期間では、これらの添加濃度は、雄で3,000と6,000 ppm及び雌で4,500と9,000 ppmに増加した。雌雄それぞれ20匹からなる対照群は、担体(2%コーン油)のみを投与した。この試験の総継続時間は92週であったが、何匹かのマウスは、それ以前にと殺して剖検した。

対照群の雄マウスでは、供試動物の25%に50%の出現頻度で悪性腫瘍が認められた。低用量群及び高用量群のこれらの数値は、それぞれ33%(29%の動物に、以下、同)、29%(20%)であった。雌では、対照群、低用量群、高用量群のそれは、それぞれ20%(10%)、18%(6%)、57%(19%)となった。高用量群の雌においてのみ、悪性腫瘍数の出現頻度が期待されたよりも統計的に高値であった。しかし、この場合は、多数の悪性組織球性リンパ腫(malignant histiocytic lymphomas)が、同一動物の多数の臓器にみられた。腫瘍を有する動物数を考慮すると、群間における統計的有意差は全く認められなかった。腫瘍の特定の型に関しては、キントゼン投与が原因とは考えられなかった。(Wedig et al., 1976)

一群雌雄各50匹のラットに、キントゼン(純度98%以上で、0.15%ペンタクロロベンゼン、0.25%2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン及び1%HCBを含む)を、2つの投与増加レベルで混餌投与した。最初の98日間は、雄には7,500又は15,000 ppm、雌には11,000又は22,000 ppmで与えられた。これらのレベルは後に減少された:最後の448日間は、雄で5,000又は10,000 ppm、雌で7,250又は14,500 ppmであった。一群雌雄各20匹からなる対照群には、担体(2%コーン油)のみを投与した。総暴露時間は546日(78週)であり、本試験の総持続期間は、85~117週であった。

対照群の雄ラットでは、供試動物の10%に16%の出現頻度で悪性腫瘍が認められた。低用量群及び高用量群のこれらの数値は、それぞれ13%(8.5%の動物に、以下、同)、23%(12.5%)であった。雌では、対照群、低用量群、高用量群では、それぞれ10%(10%)、8%(6%)、9%(6.5%)であった。総腫瘍数あるいは腫瘍を有する動物数に関して、投与群間の統計的差異は、全くみられなかった。腫瘍の特定の型に関しては、キントゼン投与に起因すると考えられなかった。(Wedig et al., 1976)

コメント (原文 p.2)

変異原性に関する細菌並びにマウスを用いた2つの試験では、キントゼンの変異誘発作用の指標は得られなかった。1975年の会合で、雌マウスにおける皮下線維肉腫形成に及ぼすキントゼンの影響に関する更なる有効試験が望まれた。極めて高濃度のキントゼンの2つの発がん性試験では、投与群における腫瘍数の増加は認められなかった。そのため、キントゼン投与が発がん性をもたらす指標は何もない。

毒性評価 (原文 p.2)

毒性作用を起こさないレベル(非毒性作用レベル)

ラット: 飼料中、25 mg/kg、1.25 mg/kg 体重相当

イヌ: 飼料中、30 mg/kg、0.175 mg/kg 体重相当

ヒト一日摂取許容量の推定

0-0.007 mg/kg 体重

食品中の残留とその評価 (原文 p.2)

キントゼン残留組成物に関し、殺虫剤残留コーデックス委員会の第9回会議(1977年)で提起された疑問について議論され、キントゼンに関しての最大残留許容量(MRLs)に含まれる化合物が、キントゼン、ペンタクロロアニリン及びペンタクロロフェニール硫化物であるべきであることが決定された。HOB*及びペンタクロロベンゼンは、異なる残留物限界として、別途、取り扱われるべきである。

*HOBはHCBと思われる

キントゼンの毒性試験と結果の概要（評価書: JMPR 1977）

| 試験の種類 | 供試動物等 | 投与量 | 結果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---|--|---|--|--|---|---|---|---|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|----|---|----|------|------|----|-----|----|
| 急性毒性 | | | 該当する試験なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 亜急性毒性試験 | | | 該当する試験なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 92 週間発がん性試験 (飼料添加) | マウス | 開始時濃度 雄：1,075 又は 2,150 ppm 雌：2,320 又は 4,640 ppm 最後の 315 日間 雄：3,000 又は 6,000 ppm 雌：4,000 又は 9,000 ppm | 供試動物中の腫瘍発生動物割合(A)と発生動物中の悪性腫瘍発生率(B)は、以下の通り。 <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th></th> <th>A</th> <th>B</th> <th>A</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照群</td> <td>25%</td> <td>50%</td> <td>10%</td> <td>20%</td> </tr> <tr> <td>低用量群</td> <td>29</td> <td>33</td> <td>6</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td>高用量群</td> <td>20</td> <td>29</td> <td>19</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table> 腫瘍を有する動物数を考慮すると、群間における統計的有意差はなかった。 | | 雄 | | 雌 | | | A | B | A | B | 対照群 | 25% | 50% | 10% | 20% | 低用量群 | 29 | 33 | 6 | 18 | 高用量群 | 20 | 29 | 19 | 57 |
| | 雄 | | 雌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | B | A | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照群 | 25% | 50% | 10% | 20% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低用量群 | 29 | 33 | 6 | 18 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量群 | 20 | 29 | 19 | 57 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 85~117 週間発がん性試験 (飼料添加) | ラット | 開始 98 日間濃度 雄：7,500 又は 15,000 ppm 雌：11,000 又は 22,000 ppm 最後の 448 日間 雄：5,000 又は 10,000 ppm 雌：7,250 又は 14,500 ppm | 供試動物中の腫瘍発生動物割合(A)と発生動物中の悪性腫瘍発生率(B)は、以下の通り。 <table style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">雄</th> <th colspan="2">雌</th> </tr> <tr> <th></th> <th>A</th> <th>B</th> <th>A</th> <th>B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照群</td> <td>10%</td> <td>16%</td> <td>10%</td> <td>10%</td> </tr> <tr> <td>低用量群</td> <td>8.5</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>高用量群</td> <td>12.5</td> <td>23</td> <td>6.5</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> 総腫瘍数あるいは腫瘍を有する動物数を考慮すると、群間における統計的有意差はなかった。 | | 雄 | | 雌 | | | A | B | A | B | 対照群 | 10% | 16% | 10% | 10% | 低用量群 | 8.5 | 13 | 6 | 8 | 高用量群 | 12.5 | 23 | 6.5 | 9 |
| | 雄 | | 雌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | A | B | A | B | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対照群 | 10% | 16% | 10% | 10% | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 低用量群 | 8.5 | 13 | 6 | 8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 高用量群 | 12.5 | 23 | 6.5 | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 世代繁殖 | | | 該当する試験なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 週間変異原性試験 (飼料添加): 優性致死 | マウス | 記載なし | 優性致死を誘発しなかった | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 変異原性試験 | 数種の細菌 | 記載なし | アロクロール(arochlor)1254で投与されたラットの肝臓を使用したシステムで活性化した。キントゼンによる作用は、何も認められなかった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 変異原性: 復帰突然変異 | | | 該当する試験なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 変異原性: | | | 該当する試験なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--------------|--|--|----------------------------------------------------------------------|
| 小核試験 | | | |
| その他 | | | |
| 非毒性作用レベル | | | ラット:飼料中 20 mg/kg、1.25 mg/kg 体重相当 イヌ:飼料中 30 mg/kg、0.175 mg/kg 体重相当 |
| ヒト一日摂取許容量の推定 | | | 0-0.007 mg/kg 体重 |

略称

| 略称 | 正式名称(英語) | 日本語訳 |
|------|---------------------------------------------|---------------------|
| FAO | Food and Agriculture Organization | 国連食糧農業機関 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| JMPR | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |
| ADI | Acceptable daily intake | 一日摂取許容量 |
| MRLs | Maximum residue levels | 最大残留レベル |

キントゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1995

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v95pr16.htm>

904. Quintozene (Pesticide residues in food: 1995 evaluations Part II Toxicological & Environmental)

キントゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1995) 目次

| | |
|--------------------------------------------|-----|
| 概説 | 78 |
| 一日摂取許容量の評価 | 78 |
| 1. 生化学的性質 | 78 |
| (a) 吸収、分布及び排泄 | 78 |
| (b) 生体内変化 | 81 |
| 2. 毒性試験 | 89 |
| (a) 急性毒性 | 89 |
| (b) 短期毒性 | 90 |
| (c) 長期毒性及び発がん性 | 98 |
| (d) 生殖毒性 | 104 |
| (e) 発生毒性 | 107 |
| (f) 遺伝毒性 | 110 |
| (g) 特殊毒性試験 | 112 |
| (i) 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性 | 112 |
| 3. 人体への影響 | 115 |
| コメント | 115 |
| 毒性評価 | 117 |
| 毒性作用を引き起こさない濃度 | 117 |
| ヒトの1日摂取許容量の推定 | 118 |
| キントゼンへの経餌暴露及び非経餌暴露の指針値を設定するための毒性学的基準 | 118 |
| キントゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JMPR 1995) | 119 |
| 略称 | 121 |

原文 目次

原文ページ

| | |
|------------------------------------------------|---|
| キントゼン | 1 |
| 説明 | 1 |
| 一日摂取許容量に関する評価 | 1 |
| 毒性試験 | 1 |
| 変異原性に関する特殊試験 | 1 |
| 発がん性に関する特殊試験 | 1 |
| コメント | 2 |
| 毒性評価 | 2 |
| 毒性作用が生じないレベル | 2 |
| ヒトの推定一日摂取許容量 | 2 |
| 食品中の残留とその評価 | 2 |
| 引用文献 | 2 |
| | |
| QUINTOZEN | 1 |
| Explanation | 1 |
| EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE | 1 |
| TOXICOLOGICAL STUDIES | 1 |
| Special studies on mutagenicity | 1 |
| Special studies on carcinogenicity | 1 |
| COMMENTS | 2 |
| TOXICOLOGICAL EVALUATION | 2 |
| Level causing no toxicological effect | 2 |
| ESTIMATE of ACCEPTABLE DAILY INTAKE FOR HUMANS | 2 |
| RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION | 2 |
| REFERENCES | 2 |

キントゼン

初稿作成者

D.J. Clegg

Carp, Ontario, Canada

and

A. Moretto

Istituto di Medicina del Lavoro,

Universita degli Studi di Padova, Padua, Italy

概説

1 日摂取許容量の評価

生化学的性質

吸収、分布及び排泄

生体内変化

毒性試験

急性毒性

短期毒性

長期毒性及び発がん性

生殖毒性

発生毒性

遺伝毒性

特殊毒性試験

皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

作用の増強

甲状腺機能

代謝物試験

人体への影響

コメント

毒性評価

参考文献

概説

1969、1973、1975 及び 1977 年に JMPR において、キントゼン(ペンタクロロニトロベンゼン)の毒性評価を実施した(付属書 I、参考文献 12、20、24 及び 28)。1969 年に暫定 ADI が 0~0.001 mg/kg 体重と決定された。その後、1973 年の会合で ADI は 0~0.007 mg/kg 体重と設定され、1977 年の会合で確定された。今回の会合では、CCPR の定期的再評価プログラム内で、キントゼンの再評価を行った。以前の評価に用いたデータを再評価し、新たに発表されたデータ及び未発表データも取り入れた。過去に製造されたキントゼンには高濃度(最高 11%)のヘキサクロロベンゼン(HCB)が混入していることが多く、この HCB は暫定 ADI が 0~0.0006 mg/kg で 1978 年に JMPR によって登録を取り消された農薬である(付属書 I、参考文献 30)。HCB には発がん性も催奇形性もあるが、存在が古い工業用キントゼンで観察された毒性作用の原因であったと考えられる。したがって、今回のキントゼンの毒性データの評価は、主に HCB 含有量が 0.1%未満のキントゼンを用いた新しい試験データに基づいて実施した。

一日摂取許容量の評価

1. 生化学的性質

(a) 吸収、分布及び排泄

妊娠 7~11 日目に 500 mg/kg 体重/日の用量でキントゼンを経口投与した C57Bl/6 マウスのうち、81%に片側性又は両側性腎無形成が認められた。血液、尿、肝臓、腎臓、脂肪、胎盤及び胎児の検体についてキントゼン、ペンタクロロベンゼン、ペンタクロロアニリン、ペンタクロロフェニルスルフィド及び HCB の分析を行った結果、脂肪にすべての化合物が最高濃度で存在していた。胎児では、キントゼンより代謝物(特にメチルペンタクロロフェニルスルフィド)のほうが高濃度で存在していた。投与 24 時間後に代謝物はまだ存在していたが、キントゼンはほぼ検出不可能であった(Courtney, 1973)。

HCB 含有率が 1.0%未満かつペンタクロロフェノール含有量が 0.1%未満のキントゼンを、以下のように妊娠 C57Bl/6 マウスに投与した:妊娠 18 日目のマウス 2 匹に 500 mg/kg 体重/日の用量で単回投与、妊娠 7~10 日目のマウス 4 匹に 500 mg/kg 体重/日の用量で 4 日間反復投与、又は妊娠 7~11 日目のマウス 5 匹に 500 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間反復投与。単回投与の 6 時間後及び反復投与の 24 時間後にマウスをと殺した。電子捕獲型気液クロマトグラフィーによって胎児・胎盤組織と羊水の複合検体の分析を行った。キントゼン、ペンタクロロアニリン、ペンタクロロフェニル及び HCB が低濃度で検出された。最高濃度はメチルペンタクロロフェニルスルフィドの 2.05 ppm であった。反復投与を受けたマウスでは、メチルペンタクロロフェニルスルフィドが残留物の主成分であったが(0.84~1.19 ppm)、HCB のほうがはるかに高い濃度で存在していた(5.15~8.10 ppm)。このように、受胎産物中でキントゼン又はその代謝物の濃縮又は蓄積が生じる証拠はなかったが、HCB は蓄積していた。

その後の試験では、500 mg/kg 体重/日の用量でキントゼンを単回投与した C57Bl/6 マウス(妊娠マウスに投与したキントゼンと同等グレードのキントゼン)を 2、6、24 又は 48 時間後にと殺して分析した。2 時間後に最高濃度のキントゼンが認められ、濃度は経時的に低下した。4 回投与又は 5 回投与はキントゼン、ペントクロロアニリン又はペントクロロベンゼンの蓄積を引き起こさず、24 時間後にメチルペントクロロフェニルスルフィドのピーク濃度が観察された。反復投与後の濃度は 24 時間後のピーク濃度より低かった。しかし、HCB の蓄積は生じ、特に卵巣中に多く蓄積していた。精巣中には化合物は蓄積しなかった。ペントクロロアニリン及びメチルペントクロロフェニルスルフィドの胆汁中濃度は 24 時間後に最高であったが、単回投与 48 時間後には低下していた。

妊娠マウスへの反復投与は胆汁中のメチルペントクロロフェニルスルフィドの濃度上昇を引き起こしたが、これらの濃度は単回投与 24 時間後の濃度よりかなり低かった。脂肪中のメチルペントクロロフェニルスルフィドの濃度は単回投与 24 時間後にピークに達した。HCB は、妊娠マウスと非妊娠マウスのどちらでも単回投与後又は反復投与後に肝臓、腎臓、胆汁、そして特に脂肪に蓄積していた(Courtney *et al.*, 1976)。

16 時間絶食させた Osborne-Mendel ラットの雄 3 匹(341~363 g)及び雌 3 匹(224~228 g)に、¹⁴C-キントゼンを綿実油中 4.78~4.92 mg/kg 体重(雄)又は 4.31~4.70 mg/kg 体重(雌)の用量で経口挿管によって投与した。これは、雄では 1 匹 10.65~11.34 μ Ci、雌では 6.13~6.81 μ Ci の線量に相当する。投与の 0、0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、60、72、96、120 及び 144 時間後に眼窩静脈叢から血液検体を採取した。24 時間間隔で 144 時間後まで尿及び糞を採取し、各検体の体積及び重量を記録した。終了時に肝臓、腎臓及び消化管を洗浄して切除した。カーカスを冷凍した。全血中の放射能のピーク濃度は 12 時間後に認められ、半減期は 21.8 時間であった。12、60 及び 144 時間後に血漿と赤血球を分離した。分離時の放射能の血漿/赤血球比はそれぞれ 3、2 及び 0.7 であった。24 時間後の尿中排泄率(投与量に対する百分率)は雄で 3.5~8.4%、雌で 13.0~26.8%であった。72 時間後の排泄率は雄で 7.2~11.7%、雌で 21.6~36.7%であった。投与 120~144 時間後にもまだ少量が尿中に排泄され、144 時間後までに雄では投与量の 7.8~12.3%、雌では投与量の 23.9~38.3%が排泄された。投与 24 時間後の糞中排泄率は雄で投与量の 2.0~46.0%、雌で 21.3~51.2%であった。72 時間後の排泄率は雄で 53.1~84.6%、雌で 37.0~73.2%であった。144 時間後にもまだ少量が排泄され、144 時間後の排泄率は雄で投与量の 56.6~90.8%、雌で 37.9~76.0%であった。この時点で肝臓(投与量の 0.02~0.04%、平均 0.03%)、腎臓(0.01~0.06%、平均 0.02%)、消化管洗液(0.03~0.20%、平均 0.08%)及びカーカス(0.12~0.33%、平均 0.2%)に測定可能な量が検出された。すべてのカーカス検体に放射能が検出された。総回収率は 68.4~114%、平均は 85%であった(Adamovics & O'Grodnick, 1978)。

雌雄 Osborne-Mendel ラットに ¹⁴C-キントゼンを綿実油中 5 mg/kg 体重の用量で経口投与した。24 時間間隔で 144 時間後まで尿及び糞を採取し、肝臓、腎臓、カーカス及び消化管を洗浄して分析した。尿中の全 ¹⁴C 放射能は雄で 10.5%、雌で 33.4%であり、糞中では雄で 72%、雌で 53.7%であり、性差が認められた。すべての動物で肝臓に 0.03%、腎臓に 0.02%、カーカスに 0.2%、消化管洗液に 0.08%が検出された(O'Grodnick *et al.*, 1981)。

28 週齢の 4 群(一群 5 羽)の単冠白色レグホン産卵雌鶏に ¹⁴C-キントゼンをゼラチンカプセルで 1 羽 0、15.8、

39.4 又は 78.9 mg (50 μ Ci/日、放射化学的純度 >93%) の用量で 6 日間連続投与した。体重増加、摂飼量及び卵産生量はすべての用量群ではほぼ同等であった。最終投与の約 6 時間後に雌鶏をと殺した。卵及び排泄物を毎日採取し、用量群別にプールして重量を測定した。放射能は試験期間を通じて主に排泄物中に排泄され(投与量の 87~94%)、排泄率はほぼ一定ですべての群で同程度であった。卵黄中の残留濃度は用量の増加によっても時間の経過によっても上昇し、3 日目(0 日目が初回投与日)の 3 用量での残留濃度はそれぞれ 0.456、1.05 及び 1.91 ppm、5 日目の残留濃度は 1.74、3.52 及び 5.75 ppm であった。と殺時に卵管から採取した卵黄中の残留物はさらに高濃度であった。卵白中の残留濃度はすべての時点で用量群内で比較的一定していた。3 用量での最高残留濃度はそれぞれ 0.075、0.241 及び 0.291 ppm であり、投与量の 0.01% 未満であった。各組織中の最高濃度は、腹部脂肪(低用量から高用量の順に 2.64、6.17 及び 10.1 ppm)、腎臓(1.84、5.05 及び 7.29 ppm)、脂肪を含む皮膚(1.68、3.75 及び 5.92 ppm)、血液(0.82、2.39 及び 3.85 ppm)、肝臓(0.87、2.72 及び 3.81 ppm)、大腿筋(0.13、0.36 及び 0.71 ppm)、胸筋(0.07、0.17 及び 0.298 ppm)であった。高用量又は低用量でスパイクした排泄物、卵黄、肝臓及び脂肪の検体の回収率は 96.3% 以上であった(Daun, 1989)。

最低 1 日 0.75 kg の乳汁を産生する 2 回目の泌乳期のヤギ(系統不明)に、 14 C 標識キントゼン及び非標識キントゼンの混合物をゼラチンカプセルで 0(デキストロース)、20 又は 50 mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回 5 日間投与した(1 頭 1000 μ Ci/日)。1 日 2 回ヤギの搾乳を行い、すべての尿及び糞を採取した。と殺時(最終投与の約 6 時間後)に血液、腎臓、肝臓、筋肉、尿、胆汁及び消化管とその内容物を冷蔵(血液)又は冷凍した。薄層クロマトグラフィー(TLC)によって放射化学的純度(93%)及び安定性(試験期間を通じて不変)を確認した。体重及び摂飼量は著しく変化しなかった。添加検体の平均回収率は糞中で 96.1~98.7%、尿中で 98~99.6%、肝臓中で 100.5%、乳汁中で 101.8%、血中で 94.6%であった。20 mg/kg 体重/日を投与した動物の乳汁中の残留濃度は午後の搾乳時で 3.21~3.88 ppm、午前の搾乳時で 1.41~2.04 ppm であり、投与量の 0.3~0.5%(平均 0.35%)に相当する量であった。50 mg/kg 体重/日群の動物では、午後の乳汁中の濃度は 6.75~8.63 ppm、午前の乳汁中の濃度は 5.23~8.36 ppm であり、平均回収率は投与量の 0.41%であった。乳汁中残留物は経時的に増加しなかった。糞中では、20 及び 50 mg/kg 体重/日の全投与量のうち 25.7 及び 19.2% が 5 日間で排泄され、午前の検体のほうが濃度が高かった。試験期間中のこれらの用量での尿中排泄率は 33.4 及び 38.3%であり、午後より午前のほうが高濃度であった。投与終了時、20 mg/kg 体重/日群では投与量の約 1.3%、高用量群では 1.09%が血液、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、胆汁、尿及びケージ洗液に検出された。残留濃度は血中で 6.3 及び 9.8 ppm、腎臓中で 32.1 及び 49.1 ppm、肝臓中で 25.9 及び 45.2 ppm、大網脂肪中で 17.4 及び 27 ppm、腎臓脂肪中で 18.3 及び 32.8 ppm、胆汁中で 254 及び 448 ppm、膀胱中で 229 及び 553 ppm であった(Daun, 1990)

雌ヤギ(系統不明)に 2 mg/kg 体重(2 頭)、30 mg/kg 体重(2 頭)又は 100 mg/kg 体重(1 頭)の 14 C-キントゼン(放射化学的純度 99.5%、混合した非標識キントゼンの純度 98%)を含む飼料を与え、1 頭の雌ヒツジ(系統不明)に 30 mg/kg 体重を投与した。72 時間後に 2 mg/kg 体重群のヤギ 1 頭、100 mg/kg 体重投与ヤギ及びヒツジから排泄物を採取し、96 時間後に 30 mg/kg 体重群のヤギ 2 頭から排泄物を採取し、144 時間後に 2 mg/kg 体重群のヤギ 1 頭から排泄物を採取した。2 mg/kg 体重/日の投与後、144 時間後までに 78.8%が尿中、14.0%が糞中、1.6%が乳汁中に排泄された。72 時間後には、81.8%が尿、9.7%が糞、0.7%が乳汁、

1.2%が消化管とその内容物、2.4%がカーカスから回収された。30 mg/kg 体重/日の投与後では、96 時間後に 39.6%が尿中、42.9%が糞中、0.2%が乳汁中、0.8%が消化管とその内容物中、4.7%がカーカス中に回収された。100 mg/kg 体重では、72 時間後に 37%が尿中、51.3%が糞中、0.1%が乳汁中、1.7%が消化管中、3.1%がカーカス中に回収された。30 mg/kg 体重の摂取 72 時間後にと殺したヒツジでは、投与量の 64.6%が尿中、25.4%が糞中、1%が消化管とその内容物中、4%がカーカス中に検出された。ヤギでは用量の増加に伴って糞中排泄が増加する傾向があるが、30 又は 100 mg/kg 体重を投与したヤギの乳汁産生量が少ないことから乳汁からの排泄の重要性がわかりにくくなっている。胆汁中が最も高濃度で次に脂肪、肝臓、腎臓という順序であり、濃度は用量に比例していた(Aschbacher & Feil, 1983)。

(b) 生体内変化

雄ラット(系統不明)にキントゼン(純度 97.8%、HCB 含有率 1.8%)を 50 又は 500 ppm の飼料中濃度で 7 ヶ月間混餌投与した後、脂肪中に HCB のみを含む対照飼料を 2 ヶ月間与えた。2 つの飼料中濃度でのペンタクロロアニリンの濃度は 0.019 及び 1.11 ppm、メチルペンタクロロフェニルスルフィドの濃度は 0.46 及び 4.74 ppm であった(Kuchar *et al.*, 1969)。

5、50 又は 500 ppm のキントゼンを 33 週間経餌投与した後に 60 日間回復させた雄 Charles River CD ラットの脂肪又は糞中にキントゼンは検出されなかった。また、500 ppm 投与群の雄の骨格筋、肝臓又は腎臓中にもキントゼンは検出されなかった。回復期間後に脂肪中に代謝物は検出されなかった。検出された主要代謝物はメチルペンタクロロフェニルスルフィドであり、キントゼン 500 ppm 投与群のラットの糞中に認められた。ペンタクロロアニリンが 50 及び 500 ppm 投与群のラットの組織中ならびに 500 ppm 投与群の糞中に検出され、ペンタクロロベンゼンが低濃度で存在していたが(500 ppm の飼料中濃度で最高 0.3 ppm)、回復後の糞中には認められなかった。HCB はすべての検体に存在し、500 ppm 投与中の筋肉(29.7 ppm)及び脂肪(最高 117 ppm)ならびに回復期間中(22 ppm)に高濃度で認められた。

雌雄 Osborne-Mendel ラットに ^{14}C -キントゼンを綿実油中 5 mg/kg 体重の用量で経口投与した。24 時間間隔で 144 時間後まで尿及び糞を採取した。検体をヘキサンで(尿の場合はさらに塩化メチレンで)抽出し、ガスクロマトグラフィー/質量分析によって分析した。ペンタクロロアニリンが尿中の主要代謝物であり、最高濃度は投与 24~48 時間後に観察された。低濃度のペンタクロロベンゼン、キントゼン及びメチルペンタクロロフェニルスルホンも 0~48 時間尿検体に検出された。ペンタクロロアニリンは糞中の主要代謝物でもあり、最高濃度は投与 24~48 時間後に観察された。キントゼンは 0~48 時間検体に検出され、メチルペンタクロロフェニルスルホンは 24~48 時間検体に低濃度で存在していた。尿中の放射能の多くはヘキサンで抽出されなかったため、さらに 10 匹の雌ラットに ^{14}C -キントゼンを投与し、尿をヘキサンで抽出してから塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン抽出物には尿中の放射能の 81%が含まれていた。3 つの放射性画分を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で分離した結果、まず *N*-アセチル-*S*-(ペンタクロロフェニル)システイン(59%)及びペンタクロロフェノール(5%)が同定され、さらに加水分解後に TLC 及びオートラジオグラフィーによってペンタクロロアニリンが同定された(O'Grodnick *et al.*, 1981)。

上述の Adamovics and O'Grodnick の試験(1978)のラットから得られた 24 時間尿検体を 0~120 時間分合わせてヘキサンで抽出した。ガスクロマトグラフィーによってペンタクロロベンゼン、HCB 及びキントゼンは検出されず(検出限界 0.002 ppm)、酸加水分解及びヘキサン抽出によって HCB は検出されなかった(検出限界 0.007 ppm)。ペンタクロロベンゼンはガスクロマトグラフィーによって酸加水分解・ヘキサン抽出を行った雌の尿中に低濃度で検出され(0.04 ppm)、キントゼンは雄の 0~24 時間検体にのみ検出された(0.052 ppm)。酸加水分解及びヘキサン抽出の実施/非実施にかかわらず、主要代謝物はペンタクロロアニリンであった。性差が認められ、尿の酸加水分解の非実施時に 24、48、72、96 及び 120 時間後の雄の尿中濃度は 0.36、0.21、0.05、0.04 及び 0.01 ppm、雌の尿中濃度は 0.83、1.03、0.28、0.05 及び 0.02 ppm であった。酸加水分解尿ではそれより差が小さかった(雄:0.44、0.48、0.07、<0.007 及び <0.007 ppm、雌:0.71、0.63、0.05、0.007 及び <0.007 ppm)。極微量のメチルペンタクロロフェニルスルフィドが 24 及び 48 時間後の雄ならびに 48 時間後の雌の非加水分解尿中に検出された。酸加水分解したヘキサン抽出物には、24 時間後の雌の尿中に極微量のみ認められた。糞検体にはペンタクロロベンゼンも HCB も含まれていなかった。24 及び 48 時間後に測定可能な濃度(最高 0.273 ppm)のキントゼンが認められ、雌の 120 時間尿を除くすべての時点でペンタクロロアニリンが検出され、雌雄動物の 48 時間後の尿にメチルペンタクロロフェニルスルフィド(最高 0.211 ppm)が検出された。ペンタクロロアニリンの濃度は雌の 24 時間尿でのみ上昇していた。

回復後、尿の酸加水分解前後の放射能のヘキサンへの相対抽出率を評価した。雄では、24、48、72、96 及び 120 時間後の加水分解前に 8.0、11.2、16.3、23.4 及び 19.2%が抽出された。雌でも同程度の数値であり、5.3、14.8、25.5、25.5 及び 26.3%が抽出された。酸加水分解後は、雄の尿の抽出率は 34.5、40.0、25.0、10.3 及び 17.9%、雌では 13.9、19.1、10.2、13.3 及び 9.1%であった。酸加水分解後の尿の水性抽出物中の放射能の百分率は雄で 57.5、48.8、58.7、66.3 及び 62.9%、雌で 80.8、66.1、66.7、61.3 及び 64.6%であった。糞中のヘキサン抽出率にも性差があり、最初の 48 時間は雄の方が低く、72 及び 96 時間後では雌雄同程度であり、120 時間後では雌の方が低かった(Adamovics & O'Grodnick, 1978)。

ヘキサンで抽出されない代謝物を同定する追加試験を実施した(尿中に 50~60%の放射能が残存し、糞中に 70~80%の放射能が残存していた)。明記されてはいないが、尿検体及び糞検体は過去の試験と同じラットから採取したものと考えられる。水酸化ナトリウムで pH を 13~14 に調整したプール尿検体を、イソオクタンを有機相として改良型 Bleidner 装置で 4 時間水蒸気蒸留した。蒸留した水相をアルカリ性 pH と中性 pH の両方の条件で酢酸エチルで抽出した。尿検体は投与 24~48 時間後の雄ラットから採取し、糞検体は投与 0~24 時間後の雌ラットから採取して尿検体と同様に処理した。標準品との比較によって代謝物を同定し、TLC、ドライカラムクロマトグラフィー及びガスクロマトグラフィー/質量分析によって分析した。尿の分析では、22%の抽出可能な ^{14}C が検出され、ペンタクロロアニリン、メチルペンタクロロフェニルスルフィド、そして少量のメチルペンタクロロフェニルスルホン(暫定的に同定)も検出された。Bleidner 蒸留後に酢酸エチルで抽出した水相には、27%の抽出可能な ^{14}C 、ペンタクロロフェニル、少量のテトラクロロフェノール及び多数の未同定化合物(メチル化フェノールと考えられる)が存在していた。イソオクタンで抽出された糞中代謝物はペンタクロロアニリンであり、水相の抽出物には起源からの ^{14}C の移動は認められなかった(O'Grodnick, 1978)。

16時間絶食させた雄3匹・雌2匹のOsborne-Mendelラットに¹⁴C-キントゼンを綿実油中5 mg/kg 体重(10 μCi)の用量で投与した。投与の0~24時間後及び24~48時間後に尿及び糞を採取し、有機相で抽出可能な既知の代謝物(上述)を除去するためにヘキサンで抽出した。3つの極性代謝物が尿中に同定され、そのうち2つのみが真の代謝物と考えられる。1つ目は、逆相HPLCでの保持時間、3つのTLC系でのR_f、そしてペンタクロロフェニル-*N*-アセチルシステインのメチル化誘導体と既知の標準品との比較によってペンタクロロフェニル-*N*-アセチルシステインが同定された。質量分析によってオクタクロロジベンゾ-パラダイオキシンの硫黄類縁体が同定されたが、これはおそらく、質量分析熱分解(350°C)によるキントゼン代謝物の断片化がペンタクロロチオフェノレート部分を生じ、このペンタクロロチオフェノレート部分がオクタクロロ-チアントレンに異性化したことに起因する人工産物であろう。この推測は、有機溶媒へのオクタクロロジベンゾ-パラダイオキシンの溶解性ならびに¹⁴C放射能とチアントレンのHPLCとTLCでの保持時間の相違によって裏付けられる(キントゼンの質量分析の結果、相互に関連するすべての質量スペクトルでペンタクロロフェニルチオ基の存在が明らかになっている)。第3の極性代謝物は同定されなかったが、ペンタクロロフェニル-*N*-アセチルシステイン生成の中間体と考えられる。2溶媒系でのTLCの結果(ビス-トリメチル-シリルトリフルオロアセトアミドとの反応によってトリメチルシリル誘導体が生成せず、ジアゾメタン処理後に¹⁴C放射能が移動したこと)に基づくと、これはグルクロニドではなく、ペンタクロロフェニルシステインであると考えられる。ヘキサンで抽出して酸加水分解及び中和を行った糞検体にも、Amberlite XAD-2 カラムクロマトグラフィー及び酢酸エチル抽出、そしてその後のドライカラムクロマトグラフィーによって2つの代謝物が存在することが確認された。1つは非極性代謝物であり、ペンタクロロアニリンなどの単純なキントゼン代謝物と同様の移動特性を示した。もう1つは極性代謝物であり、同定されなかった(O'Grodnick, 1979)。

Osborne-Mendel雌ラット10匹に¹⁴C-キントゼン5 mg(1匹10 μCi)を強制経口投与したパイロット試験において、0~24、24~48及び48~72時間後に尿及び糞を採取した。各尿検体中の放射能を測定し、複合検体をヘキサンで抽出した後に塩酸でpH 1に酸性化してから塩化メチレンで抽出するか、又は酸性化後の塩化メチレン抽出のみを行った。塩化メチレン画分をTLC及びHPLCに供した。72時間後の尿中の放射能の平均回収率は投与量の32.4±11.7%であった。塩化メチレンのみの抽出物では、主要代謝物が*N*-アセチル-*S*-ペンタクロロシステイン(59%)であり、ペンタクロロフェノール(5%)も検出されたが、24%の放射能は標準品との比較によって同定されなかった。抽出した*N*-アセチル-*S*-ペンタクロロシステインを凍結乾燥し、HPLC後に1ヶ月間冷蔵した後又はHPLC直後に質量分析を実施した。冷蔵検体はオクタクロロチアントレンの主要フラグメントの1つに対応するCl₆のクラスターを生じたが、他の検体にはクラスターは認められなかった。最初の検体をジアゾメタンでメチル化し、質量分析によって分析した結果、メチル化*N*-アセチル-*S*-ペンタクロロフェニルシステインと同じであることが明らかになった。市販のペンタクロロチオフェノール(キントゼンの代謝物)の質量分析の結果、オクタクロロチアントレンの存在が明らかになった。これらのデータは、キントゼン代謝物の質量分析後のオクタクロロチアントレンの存在の原因が、*N*-アセチル-*S*-ペンタクロロフェノールシステインがペンタクロロチオフェノールに分解された後に二量体化してオクタクロロチアントレンが生成することであることを裏付けている。第2の主要代謝物は、酸加水分解によってペンタクロロアニリンが放出されるので、その抱合体と考えられる(Adamovics, 1980)。

ウサギにキントゼン(純度不明)の水懸濁液を1、2又は3gの用量で胃管で投与した。食欲不振が認められ

た。投与後 72 時間にわたって尿を採取し、各 24 時間検体を分析した。ペンタクロロアニリンが各投与量の平均 12~14%に相当し、*N*-アセチル-3-ペンタクロロフェニル-L-システインが 3 用量の 5、14 及び 4%に相当し、ペンタクロロフェニルは検出されなかった。糞の分析から、投与量の 54、38 及び 41%が吸収されたことが明らかになった (Betts *et al.*, 1955)。

キントゼン(純度 97.8%、HCB 含有率 1.8%、2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン含有率 0.4%、ペンタクロロベンゼン含有率<0.1%)を 5 又は 1080 ppm の飼料中濃度で 2 年間与えた雄ビーグル犬 3 頭の組織を採取し、凍結してガスクロマトグラフィーで分析した。筋肉、腎臓、脂肪及び肝臓にはキントゼンは検出されず、と殺 24 時間前的高用量で尿中に少量のみ(<0.004 ppm)が検出された。この時点で採取した糞中には、キントゼンが低用量群では 0.059 ppm、高用量群では 14.1 ppm 検出された。ペンタクロロアニリンが脂肪、肝臓、尿(>1 ppm)及び糞(1080 ppm 投与群で 16.7 ppm)に検出された。メチルペンタクロロフェニルスルフィドが尿(両用量群で<0.001 ppm)、筋肉(高用量群で 0.227 ppm)、肝臓(低用量群で 0.039 ppm、高用量群で 0.322 ppm)、腎臓(高用量群で 1.08 ppm)、脂肪(低用量群で 0.03 ppm、高用量群で 2.5 ppm)及び糞(低用量群で 0.134 ppm、高用量群で 3.64 ppm)に検出された。分析法の感度は約 0.05 ppm であった (Kuchar *et al.*, 1969)。

雄イヌに 0、5、30、180 又は 1080 ppm のキントゼンを含む飼料を 2 年間混餌投与した後、キントゼンが糞中に 0.2~16.7 ppm(用量に伴って上昇)が検出され、尿中にも低濃度で認められた(30 及び 180 ppm 用量では極微量、最高用量では 0.004 ppm)。すべての組織(腎臓、脳、筋肉、肝臓、脾臓、胆汁、脂肪、血液、糞及び尿)に認められた主要代謝物はメチルペンタクロロフェニルスルフィドであった。一部の対照組織に低濃度が確認されたため、5 ppm 投与群のイヌの脳、脂肪及び血液に認められた残留物はごく少量か皆無と考えられる。180ppm 以上投与したイヌでのみ腎臓に残留物が認められた。残留濃度が最も高かった脾臓及び胆汁は 1080 ppm 投与群のイヌでのみ分析した。尿中の濃度は対照と同程度であったが、すべての用量群のイヌの糞中に残留物が存在していた。ペンタクロロアニリンは脳、骨格筋又は脾臓には検出されなかったが、180 ppm 投与群のイヌ 1 頭の腎臓に 0.018 ppm が検出された。肝臓中の濃度(0.039~0.057 ppm)には整合性がなく、最高用量のイヌで濃度が最低であった。濃度が最高だったのは胆汁(1.92 ppm)であった。脂肪中濃度(0.64 ppm)及び血中濃度(0.008 ppm)は最高用量のイヌでのみ上昇していた。糞中濃度は用量に伴って上昇し、最高飼料中濃度で 16.7 ppm に達した。尿中に認められた低濃度も用量に伴って上昇していた(5 ppm 投与群で 0.002 ppm、1080 ppm 投与群で 0.092 ppm)。尿を除くすべての組織にペンタクロロベンゼンが検出され、用量に伴って濃度が上昇していた。最高濃度(5.12 ppm)は最高用量群のイヌの脂肪に認められた。HCB はすべての用量群に認められ、最高用量群のイヌの脂肪に最高濃度(194 ppm)が認められた (Borzelleca *et al.*, 1971)。

アカゲザルに ¹⁴C-キントゼン(HCB 非含有、放射科学的に純粋)を 2 mg/kg 体重(雄 6 頭・雌 2 頭)又は 91 mg/kg 体重(雌 1 頭)の用量で単回投与するか、又は 1 日 2 ppm の用量で 71 日間投与した(雌雄各 2 頭)。1:1(v/v)ベンゼン/クロロホルム、クロロホルム、アセトニトリル及びメタノール各 400 ml を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって検体抽出物を精製し、ヘキサン又は(2 mg/kg 体重の単回投与群の組織にたいしては) *n*-ヘキサン中 10%アセトンを用いた TLC によってさらに精製した。TCL プレートのゾーンをメタノールで洗

浄し、気液クロマトグラフィー/質量分析によって分析した。標準品との比較によってキントゼン及び7つの代謝物が同定され、代謝物はペンタクロロアニリン、ペンタクロロベンゼン、ペンタクロロフェニル、ペンタクロロチオアニソール、ペンタクロロチオフェノール、2,3,4,5-テトラクロロアニリン及びメチル化 2,3,5,6-テトラクロロフェノールであった。これら以外に、保持時間及び質量スペクトルによって6つの代謝物(テトラクロロチオアニソール、テトラクロロアミノチオアニソール、テトラクロロアミノフェニルメチルスルホキシド、テトラクロロフェニルメチルスルホキシド、ビス-メチルメルカプトアミノトリクロロベンゼン及びビス-メチルメルカプトテトラクロロ-ベンゼン)が明らかになったが、これらの同定は合成化合物との比較によって検証されていない。すべての投与動物において、ペンタクロロアニリンの尿中排泄及び糞中排泄が非常に多く、尿抽出物の36~55.4%、糞抽出物の66~70.6%に相当していた。ペンタクロロフェニルは尿中の抽出物の12.2~17.5%にすぎず、ペンタクロロベンゼンは尿抽出物の約11%、糞抽出物の0.5~1.1%であった。ペンタクロロチオアニソールは尿中の抽出物の9.7~11%、糞中の抽出物の6.0~6.2%であり、ビス-メチルメルカプトテトラクロロベンゼンは尿抽出物の9.2~9.8%、糞抽出物の7.1~9.3%であった。代謝物は多くが0.01~1 ppmの濃度で認められ、キントゼンは糞中に12.9~16.3%検出された(Kögel *et al.*, 1979a)。

この試験の延長で、新しい雌サル1頭にエタノール中0.5 mgの¹⁴C-キントゼンを胃管で投与した。投与後3時間後までは30分ごとに、3~7時間後までは1時間ごとに、その後5日目までは24時間ごとに血液検体を採取した。尿及び糞を毎日採取した。前の試験で2 mg/kg体重を単回投与した雄2頭をそれぞれ24及び48時間後にと殺して剖検し、残りの動物から14日間にわたって尿及び糞を採取した。油懸濁液中91 mg/kg体重を単回投与した雌から20日間にわたって尿及び糞を採取し、投与の1、2、8、10、16、18、21及び23日後に血液検体を採取した。2 ppmを71日間投与した雌雄各1頭のサルを暴露終了後にと殺し、残りのサルは通常の飼料を9日間与えた後にと殺した。2 mg/kg体重の単回投与後のキントゼンとその代謝物の濃度が最高だったのは胆汁(24時間後では280 ppm、48時間後では14.4 ppm)であり、次に肝臓(24時間後では2.3 ppm、48時間後では0.5 ppm)であり、以下、どちらの時点でも高濃度から順に腎臓、胸腺、骨髄、血漿、副腎皮質、赤血球、筋肉、心臓、脳であった。リンパ節中及び脂肪中の濃度は、24時間後ではともに0.3 ppm、48時間後ではそれぞれ0.4及び0.6 ppmであった。2 ppmの71日間経餌暴露後の組織中のキントゼンとその代謝物の濃度は雌のほうが雄より低く、組織中の濃度の順序は同様であったが、脂肪、胸腺、骨髄及び副腎皮質ではわずかに上昇していた。蓄積はごく少量で顕著ではなかった。3040日後に貯蔵レベルがプラトーに達していた(Kögel *et al.*, 1979b)。

Aschbacher と Feil は上述の実験(1983)で、熱分解、抽出、各種クロマトグラフィー(TLC、HPLC など)及び質量分析の後に以下の放射標識化合物を分離した:ペンタクロロアニリン、テトラクロロアニリン(極微量)、テトラクロロアミノフェノール、ペンタクロロアニリンスルファミン酸及びグルクロン酸抱合体、そして高用量ではN-アセチルシステイン抱合体、ペンタクロロチオフェノール、ペンタクロロチオアニソール及びビス-メチルチオテトラクロロベンゼン。雌ヒツジにはビス-メチルチオテトラクロロベンゼンが検出されず、テトラクロロ(メチルチオ)チオフェノールが認められた。ペンタクロロアニリン及びキントゼンが糞中に検出された。抽出不能な残留物も存在していた。代謝経路は2つの一般的な経路であり、1つはニトロ基からアミンへの還元と二次代謝物の生成(低用量での主経路と考えられる)、もう1つはニトロ基の硫黄含有基への置換(チオ、メチルチオグルクロニド、N-アセチルシステインなど、主に高用量)であった。

泌乳ヤギ(系統不明)に、均一に環標識した(1040 dpm/ μ g) 14 C-キントゼンを5日間反復投与した。投与2日目に尿を逆相 C-18 カートリッジに通し、メタノールで溶出して HPLC で分析した。質量分析によって以下の4つの代謝物が同定された:ペンタクロロアニリンスルファミン酸塩(85%)、*N*-ヒドロキシル化ペンタクロロアニリン(6%)、テトラクロロチオアニソール(5%)及びペンタクロロアニリン抱合体(おそらくシステニル抱合体又はメルカプツール酸抱合体、4%)。49.1 ppm 14 C 放射能(キントゼン換算値)が含まれていた腎臓をクロロホルム、メタノール及び水で抽出し、残りのペレットをプロテアーゼで処理した。クロロホルム抽出物には放射能の46%、水には28%が含まれており、ペレットから放射能の1.9%(26%中)が放出された。HPLC 及び質量分析により、以下の6つの腎代謝物がクロロホルム画分中に同定され、そのうち2つは水画分にも存在していた:ペンタクロロアニソールとペンタクロロアニソールグルクロニド(合計、 $< 80\%$)、ペンタクロロチオフェノール、テトラクロロ(メチルチオ)チオフェノール、テトラクロロチオアニソール及びテトラクロロアニリンメチルスルホキシド。同じ方法で抽出した肝臓中に全 14 C の24%がクロロホルム中に認められ、20%が水中に認められた。ペレット中の 14 C はプロテアーゼ処理後に水に溶けた。HPLC 及び質量分析によって以下の6つの代謝物がクロロホルム画分中に同定され、そのうち2つは水画分にも存在していた:ペンタクロロアニリン、ペンタクロロアニリングルクロニド(主要代謝物)、ペンタクロロチオフェノール二量体、*N*-ヒドロキシペンタクロロアニリン、ペンタクロロチオフェノール及びテトラクロロ(メチルチオ)チオフェノール。乳汁、大網脂肪及び腎臓脂肪にはペンタクロロアニリンのみが含まれていた(McManus, 1989)。同様の処理法、抽出法及び同定法の後、ヤギの筋肉に2.22 ppm(キントゼン換算値)、46%ペンタクロロアニリン、11%ペンタクロロチオフェノール、42%テトラクロロチオアニソール及びテトラクロロフェニルメチルスルホキシドが含まれていた(McManus, 1990)。

ホルスタイン牛に、エタノールに溶解した5 ppm キントゼンを含む穀類補給飼料(1頭あたり1日飼料量は22.7 kg)を3日間連続で投与した。午前及び夕方方の乳汁検体を合わせ、投与1日前、投与期間中毎日及び投与後3日間分析した。試験期間を通じて尿を採取した。エレクトロニアフィニティー・ガスクロマトグラフィーによって約0.01 ppm の感度でキントゼンを定量した。乳汁中に親化合物又は塩素化代謝物は検出されなかったが、ペンタクロロアニリンと同一で投与量の45%に相当するピークが尿中に検出された。蒸発させて三フッ化ホウ素メタノールでメチル化した後にヘキサンで抽出した乳汁及び尿のアセトン抽出物中にメルカプツール酸代謝物は認められなかった(St John *et al.*, 1965)。

一群3頭の牛(系統不明)にキントゼンを飼料中0、0.1、1又は10 ppm の濃度でカプセルで12~16週間投与した。0、1、2、4、7及び8週目に各用量1頭から脂肪生検を採取し、0、1、7、14、21、28、35、42、49及び56日目に乳汁を1日2回採取して分析した。終了時に皮下脂肪、腹部脂肪、筋肉、肝臓及び腎臓を分析した。脂肪生検中及び組織中のキントゼンの検出パターンは一貫性がなく、すべての用量群の牛に0.001~0.006 ppm の濃度で認められた。最低飼料中濃度で最高濃度が認められたことと濃度にばらつきがあったことから、検出されたすべてのキントゼンに混入が関与している可能性がある。キントゼンの乳汁中への貯蔵及び排泄は起こらないと結論された。ペンタクロロアニリンは10 ppm を投与した牛の脂肪及び乳汁には一貫したパターンで検出されたが(0.003~0.006 ppm)、低用量では(6分析中2つで)一貫性がなく非常に低濃度であった(Borzelleca *et al.*, 1971)。

上述のDaunの試験(1989)で白色レグホンから採取した検体に代謝物が同定された。排泄物を遠心分離し、上清を濾過してHPLC及び質量分析を行った。ペンタクロロチオフェノールが放射能の30%に相当し、*S*-(ペンタクロロフェニル)チオピルビン酸が26.4%、*S*-ペンタクロロフェニルチオ酢酸が16.8%、ペンタクロロチオフェノールマロニルシステインが19.1%、2つの未同定代謝物が5.4及び2.0%であった。燃焼及びメタノール/水とクロロホルムでの抽出の後、組織検体を観察した。固形物のプロテアーゼ処理によって結合型残留物が遊離し、これが放射能の39%に相当していた。60°Cでの一晩1N水酸化ナトリウム処理後にすべての結合型残留物が遊離したが、2N塩酸での同様の処理では16%しか遊離しなかった。

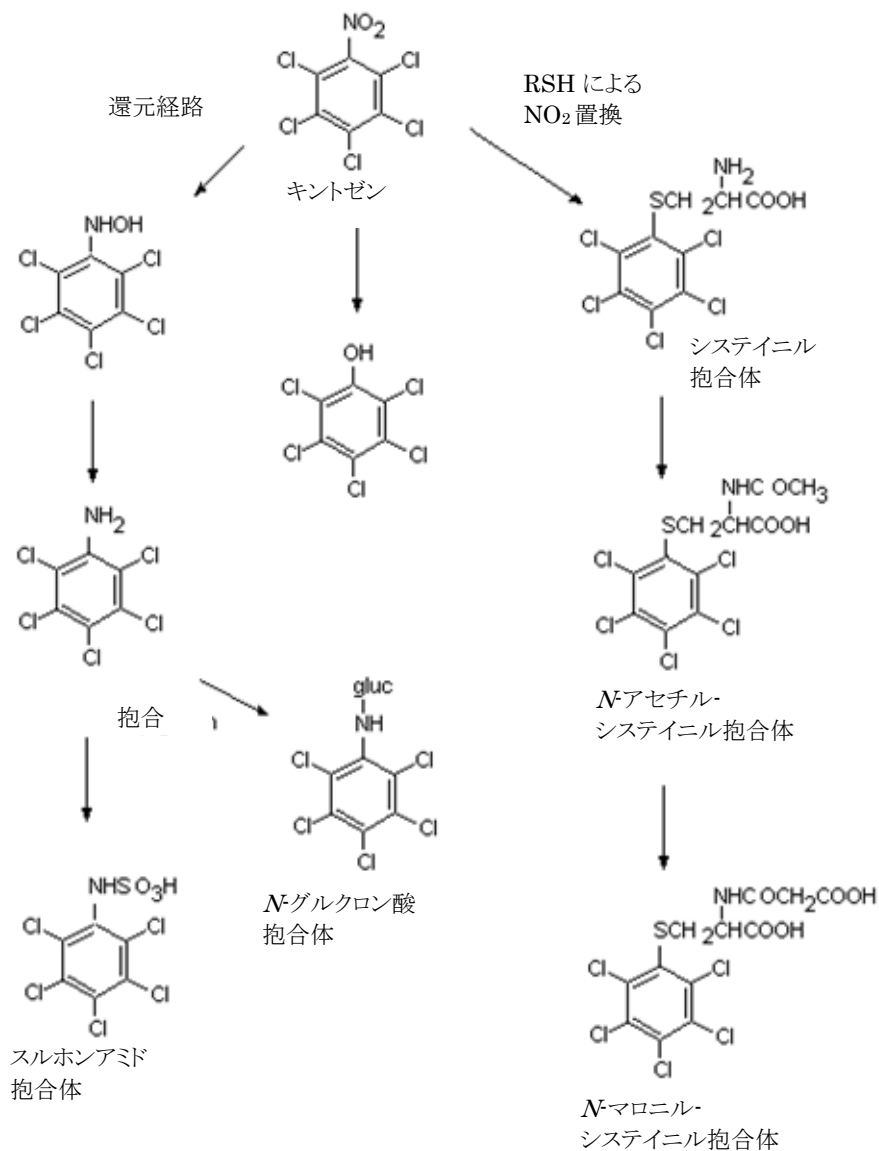
燃焼させた検体のクロロホルムとの混合、蒸発、ヘキサン再溶解及びアセトニトリル分配によって高用量群の雌鶏の脂肪を抽出した。最後の検体に放射能の91.3%が含まれていた。単一のHPLCピークを、ガスクロマトグラフィー及びメタンを用いた化学イオン化法質量分析によって分析した。5つの塩素含有化合物が検出され、キントゼン(脂肪中の放射能の48.3%)、ペンタクロロアニリン(16.1%)、テトラクロロアニリンメチルスルホキシド(31%)、テトラクロロチオアニソール(0.6%)及び3塩素クラスターを持つ未知代謝物と同定された。クロロホルムで抽出される腎臓中の代謝物をHPLCで分離し、質量分析によって分析した結果、*S*-(ペンタクロロフェニル)システイン(54%)及びテトラクロロチオアニソールスルホン(46%)であることが明らかになった。C-18固相抽出で精製し、HPLC及び質量分析により、メタノール抽出物には*S*-(ペンタクロロフェニル)チオ酢酸(40%)及び*N*-ヒドロキシペンタクロロアニリン(60%)が含まれていた。クロロホルム及びメタノール/水抽出物のC-18固相抽出、HPLCによる分取及び質量分析の結果、クロロホルム抽出物に*S*-ペンタクロロフェニルチオ酢酸(7%)及びペンタクロロチオフェニルが存在し、メタノール/水抽出物にペンタクロロチオフェニル(70%)が存在することが明らかになった。2つの溶媒中の代謝物は残留物の71%に相当していた。ペンタクロロチオアニソールスルホキシド(30%)もメタノール抽出物に認められた。卵黄中の代謝物はペンタクロロベンゼン(4%)、ペンタクロロニトロアニリン(70%)、ペンタクロロチオフェノール(18%)及びペンタクロロチオアニソール(37.6%)であった。シリカカートリッジで精製したクロロホルムで抽出した大腿筋に放射能の87%が含まれており、88%がテトラクロロチオアニソールスルホン又は*S*-(ペンタクロロフェニル)チオ酢酸であった。2つの未同定代謝物が0.4及び1.8%の濃度で存在しており、別の代謝物(8.3%)は保持時間に基づいてペンタクロロチオアニソールと暫定的に同定された。皮膚脂肪中の代謝物は腹部脂肪中の代謝物と同じであった。胸筋中の代謝物の濃度は分離及び同定を行うには不十分であった。このように、多くの代謝物は組織特異的であるが、ペンタクロロアニリンは脂肪及び卵黄に存在し、ペンタクロロチオアニソールは大腿筋及び卵黄に存在し、ペンタクロロチオフェノールは肝臓、卵黄及び排泄物に存在し、*S*-(ペンタクロロフェニル)チオ酢酸は肝臓、腎臓及び排泄物に存在して大腿筋にも存在している可能性がある(Parkins, 1990)

同じ雌鶏において、結合型残留物が卵黄(全¹⁴C放射能の75.3%)、腎臓(32.8%)、肝臓(35.2%)、胸筋(51.3%)及び大腿筋(25.9%)に検出された。1N水酸化ナトリウムによる600°Cでの16時間加水分解は結合型残留物の遊離に最も有効であり、肝臓で104%、腎臓で79.9%、大腿筋で75.4%、胸筋で64.8%、卵黄で38.2%が遊離されたが、腎臓ではペプシン及び細菌プロテアーゼのほうが塩基加水分解より多くの結合型¹⁴Cを遊離させた。これは、抱合型代謝物の切断によると考えられる。リパーゼによる卵黄中のグリセリドエステルの切断を試みた結果、5%が加水分解されたにすぎなかった。ラネーニッケルによって腎臓中及び卵黄中の結合型残留物のそれぞれ7及び10%が遊離され、これらの組織中の結合型残留物は抱合よりもむしろ生体マトリッ

クス内にトラップされることが示唆される。腎臓、肝臓及び卵黄のアルカリ加水分解物を酸性化後、クロロホルムで分配し、フロリジル固相抽出によって精製し、ガスクロマトグラフィー/質量分析によって分析した結果、腎臓中に検出された唯一の代謝物がペンタクロロアニリンであり、肝臓中にはペンタクロロアニリン及びペンタクロロチオアニソールが検出され、極微量のペンタクロロベンゼン、HCB、キントゼン及びテトラクロロチオフェノールが認められた。これらの化合物の多くは抱合するための官能基を持たないため、生体取り込み仮説が裏付けられる。卵黄中では主要結合型残留物はペンタクロロチオアニソールであり、極微量のペンタクロロベンゼン、HCB、キントゼン及びペンタクロロアニソールが認められた。肝臓中及び卵黄中の極微量のペンタクロロベンゼン及びHCBはキントゼンの代謝によるものではない。これらの試験に使用したキントゼンはHCB含有率が0.8%、ペンタクロロベンゼン含有率が0.08%であり、HCB 限度値(0.1%)が設けられる前に製造されていた(Parkins, 1991)

動物におけるキントゼンの推定代謝経路を図1に示す。

図1. 動物におけるキントゼンの推定代謝経路



2. 毒性試験

(a) 急性毒性

キントゼンの急性毒性試験の結果を表 1 に示す。

表 1. キントゼンの急性毒性

| 種 | 性別 | 経路 | LD ₅₀ 又は LC ₅₀ (mg/kg 体重 又は mg/L air) | 純度 (%) | 参考文献 |
|-----------------------|----|-----|-------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| ラット | 雌雄 | 経口 | >5000 ^a | 99.4 | Warshawsky (1994a) |
| ラット | | 経口 | >30000 | NR | Wit et al. (1960) |
| ラット | 雌雄 | 経口 | 1650(雄) 1710(雌) | 98.2 | Finnegan <i>et al.</i> (1958) |
| ラット | NR | 腹腔内 | 5000 | NR | Wit et al. (1960) |
| ラット | 雌雄 | 吸入 | 1.7 ^b | 99.4 | Hilaski (1994) |
| ウサギ | 雄 | 経口 | 不定 ^c | 98.2 | Finnegan <i>et al.</i> (1958) |
| ウサギ | 雌雄 | 皮膚 | >5000 | 99.4 | Warshawsky (1994b) |
| ウサギ | NR | 皮膚 | >4 g | 99.7 (1.8% HCB) | Borzelleca <i>et al.</i> (1971) |
| イヌ | NR | 経口 | >2500 | 98.2 | Finnegan <i>et al.</i> (1958) |
| 75%水和剤(40%水溶液) | | | | | |
| ラット | 雌雄 | 経口 | 16 g(キントゼン 12 g/kg 体重に相当) | NR | Finnegan <i>et al.</i> (1958) |

NR: 記載なし

- a 全用量で便量減少、1300、1700 及び 2000 で活動性低下、2000 及び 5000 で軟便、1700、2000 及び 5000 で肛門性器変色、6 日目までに完全回復。
- b 空気力学的質量中央径 3.6 μm、幾何標準偏差 1.9、エアロゾル濃度 1.3~2.2 mg/L、気流量 38 L/min、活動性低下、唾液分泌亢進、呼吸促迫。
- c 死亡率: 350 mg/kg 体重/日で 0、500 mg/kg 体重/日で 2、650 mg/kg 体重/日で 1、800 mg/kg 体重/日で 0、1100 mg/kg 体重/日で 3、1400 mg/kg 体重/日で 3。

(b) 短期毒性

マウス

一群雌雄各 10 匹の B6C3F1 系マウス(8~9 週齢)に、雄には 0、1250、2500、5000、10000 又は 20000 ppm、雌には 0、2500、5000、10000、20000 又は 40000 ppm の濃度のキントゼン(純度 99.6%、HCB 含有率 0.07%)を含む飼料を 13 週間与えた。各ケージ 5 匹の動物を 1 日 2 回チェックし、摂餌量をケージごとに週 1 回測定し、個体別の体重を週 1 回記録した。すべてのマウスの剖検を行い、肝臓重量を測定し、肉眼的病変、組織塊、下顎リンパ節、乳腺、皮膚、唾液腺、胸骨分節、甲状腺、副甲状腺、小腸、結腸、肝臓、前立腺、精巣、卵巣、子宮、肺・気管支、心臓、食道、胃、脳、胸腺、気管、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、下垂体、脊髄(神経症状が現れた場合)及び眼(肉眼的異常があった場合)の病理組織学的検査を行った。40000 ppm 投与群のすべての雌が試験中に死亡した。10000 及び 20000 ppm 投与群の動物の最終平均体重は、雄では対照群より 7 及び 8%少なく、雌では 5 及び 8%少なかった。飼料の散乱が頻繁に認められたが、高用量群のマウスは対照群より摂餌量が多かったと思われる。1250、2500 及び 5000 ppm 投与群の雄ならびに 2500、5000 及び 10000 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対重量が有意に増加していた。2500 ppm 以上の用量群の雄及び 5000 ppm 以上の用量群の雌で肝臓重量/体重比が有意に上昇していた。臨床症状は、20000 ppm 投与群のすべての雄ならびに 20000 及び 40000 ppm 投与群のすべての雌の小型化及び消瘦のみであった。雄マウスに病理組織学的変化は認められなかったが、40000 ppm 投与群の雌には脾臓、腸間膜リンパ節又は胸腺のリンパ球枯渇が認められた。すべてのマウスの肺への影響はセンダイウイルス感染の特徴と合致していた。すべての用量群で肝臓の絶対重量が増加していたため、NOAEL は決定されなかった(US National Toxicology Program, 1987)。

ラット

若齢ラット(動物数不明、系統不明)に 0 又は 2000 ppm のキントゼンを含む飼料を 10 週間与えた。雄の成長率の低下以外に肉眼的影響は認められなかった(Wit *et al.*, 1957)。

一群雌雄各 5 匹のラット(系統不明)にキントゼンの 20%粉剤を含む飼料を 0、0(キントゼンを含まない粉剤)、63.5、635、1250、2500 又は 5000 ppm の用量で 13 週間与えた。動物の体重を週 1 回測定し、終了時に赤血球、ヘモグロビン及び白血球の測定を実施した。肝臓、腎臓及び精巣の重量を測定し、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、盲腸、大腸、甲状腺、副腎、膵臓及び性腺の組織学的検査を行った。5000 ppm 群のラットは最初の 2 週間に体重減少を示し、3 週目の初めに状態の不良によってと殺した。ただし、死亡したのは雄 1 匹のみであった。2500 ppm 投与群では雄に統計学的に有意な体重減少が認められたが、雌に統計学的に有意でない体重減少が認められた。0 ppm(粉剤対照)群の雄 1 匹、63.5 ppm 投与群の 1 匹及び 1250 ppm 投与群の 1 匹が死亡した。血液学的検査値に変化はなかった(報告データなし)。63.5 ppm 投与群の雌を除くすべての投与動物で肝臓重量/体重比が有意に上昇していた。1250 及び 2500 ppm 投与群の雄では腎臓重量/体重比が上昇していた。5000 ppm 群のラットに肝細胞質に「微細な空胞化」が認められた。NOAEL は決定されなかった(Finnegan *et al.*, 1958)。

一群雄 10 匹・雌 10 匹のラット(系統不明)に 0、1000、5000 又は 10000 ppm のキントゼンを含む飼料を 90 日間与えた。5000 ppm では成長がわずかに抑制され、10000 ppm では顕著に抑制された。NOAEL は 1000 ppm であり、50 mg/kg 体重/日に相当する(Hoescht AG, 1964)。

7 週齢の 4 群(一群雌雄各 15 匹)の Charles River CD 系ラットに 0、50、3000 又は 6000 ppm のキントゼン(純度 99.5%)を含む飼料を 13 週間与えた。平均摂取量は雄で 3.07、187、381 mg/kg 体重/日、雌で 3.69、223 及び 455 mg/kg 体重/日であった。飼料の均一性(各用量 10 検体)、安定性(0 及び 10 日目)ならびに濃度(1 週目に 10 検体、2、3、4、8 及び 12 週目に 2 検体)を分析した。50 ppm を含む飼料の 8 検体の均一性は 95~108%(2 つの外れ値は 117 及び 118%)、3000 ppm を含む飼料の 10 検体の均一性は 92~101%、6000 ppm を含む飼料の 10 検体の均一性は 93~98%であった。安定性の二重分析の結果は 10%以内であった。飼料中のキントゼン濃度は 50 ppm では 98%(範囲 91~103%)、3000 ppm では 94%(91~97%)、6000 ppm では 92%(85~95%)であった。ラットの毒性症状、疾患及び死亡の有無の観察を 1 日 2 回行い、摂餌量及び体重を週 1 回記録した。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、全白血球数、白血球分画、血小板数、網赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、コレステロール及び血清グルコース、ならびに尿の色、外観、量、比重、尿沈査、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩及びウロビリノーゲンを各用量雌雄各 10 匹について 13 週目に記録した。絶食中に眼窩静脈叢からの血液検体及び尿を採取した。試験前及び 86 日目にすべてのラットについて眼科学的検査を実施した。すべてのラットの副腎、心臓、脳、腎臓、肝臓及び性腺の重量を死後に測定した。すべての動物の肉眼検査を行い、約 40 の組織を保存した。対照群及び高用量群のラットのすべての組織ならびに低用量群及び中用量群の動物の肝臓、腎臓及び肺の顕微鏡検査を行った。肉眼的に認められた病変についても顕微鏡検査を行った。

試験中に死亡は発生しなかった。いくつかの軽微な症状(脱毛、痂皮など)が低頻度で発生したが、用量に関連していなかった。4 用量で 1、0、6 及び 4 匹の雄に不正咬合が認められたが、投与に関連しないと考えられる。3000 及び 6000 ppm で雌雄動物に体重減少が認められ、6000 ppm 投与群の雄ならびに 3000 及び 6000 ppm 投与群の雌では統計学的に有意であった。雌雄動物に最終体重のわずかな減少が認められ(高用量群の雄で 8.1%、雌で 6.1%)、用量に関連していた。体重増加の抑制率は、6000 ppm 投与群の雌雄で 16%、3000 ppm 投与群の雄で 11%、雌で 13%であった。1 週目に 6000 ppm 投与群の雌雄動物で摂餌量が有意に減少し、雄では 3、4 及び 8 週目、雌では 5 週目にも摂餌量が減少していた。2 及び 4 週目の雌を除き、雌雄動物に試験期間を通じて一貫した有意でない摂餌量の減少が認められた。3000 ppm 投与群の雄の摂餌量は 1 週目にのみ有意に減少していたが、10 週目以外は対照群より常に少なかった。雌では 5、6 及び 7 週目に摂餌量が統計学的に有意に減少しており、その他の時点では有意でない減少が認められた。

眼科学的検査の結果、化合物又は用量に関連した作用は認められず、血液学的検査値に有害な作用は観察されなかった。3000 及び 6000 ppm で雌雄動物にアラニンアミノトランスフェラーゼ濃度の低下が認められた。

雌では、すべての用量で総タンパク質が増加しており、3000 ppm でアルブミンが増加しており、3000 及び 6000 ppm でグロブリンが増加しており、50 及び 6000 ppm でコレステロール濃度が有意に上昇していた。雄では、50 ppm でのみ血清アルカリホスファターゼ活性が上昇しており、血清タンパク質濃度に変化は認められなかった。雌の個体別の総タンパク質濃度(各用量 1 匹)は対照群の濃度範囲より高かった。アルブミン及びグロブリンについて同様のパターンが認められたが、6000 ppm 群の 2 匹ではグロブリン濃度が対照群の最大値を超えていた。これらの平均値は統計的に有意であったが、作用は軽微であり、毒性学的意義はないと考えられる。すべての用量でコレステロール濃度の上昇が認められたが、有意差が認められたのは 50 及び 6000 ppm のみであった。変化は一方の性に限定されており、この所見の生物学的意義は不明である。3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の尿の pH は低下していたが、ラットの基準値内であった。その他の検査値(6000 ppm 投与群の雄ラット 1 匹のケトン体濃度上昇や各用量 1 匹の雄のグルコース濃度低下(0.1 g/dl)など)は大きな個体間変動を示し、毒性学的意義はないと考えられた。

3000 ppm 投与群(統計学的有意差あり)及び 6000 ppm 投与群(統計学的有意差なし)の雄で腎臓の絶対重量が増加しており、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄で体重又は脳に対する腎臓の相対重量が有意に増加していた。50 ppm 投与群の雌で腎臓の絶対重量が減少しており、体重に対する相対重量が 50 ppm では有意に減少しており、6000 ppm では増加していたが、脳に対する相対重量に変化は認められなかった。腎臓重量/体重比に対する見かけの作用は、おそらく 6000 ppm での体重減少を反映したものである。3000 及び 6000 ppm 投与群の雌雄動物に肝臓の絶対重量の有意でない増加が認められ、雌ではこの作用が用量に関連していた。3000 及び 6000 ppm 投与群の雄ならびに 6000 ppm 投与群の雌で肝臓重量/体重比が有意に上昇しており、これはおそらく体重減少を反映している。3000 及び 6000 ppm 投与群の雌雄動物に肝臓重量/脳重量比の有意でない上昇が認められた。3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の体重に対する脳の相対重量の変化ならびに 6000 ppm 投与群の雄の体重に対する心臓の相対重量の変化も体重減少に起因するものと考えられた。

雄は慢性腎炎の発生率の上昇を示し(0、50、3000 及び 6000 ppm 投与群でそれぞれ 15 匹中 1、6、5 及び 4 匹)、これは用量依存性はなかった。また、雄は腸間膜リンパ節の軽度の出血の発生率の上昇を示した(6000 ppm 投与群で 4 匹、対照群は 0 匹)。しかし、これらの作用は投与に関連しないと考えられた。対照群 15 匹中 5 匹及び 6000 ppm 投与群の雄 15 匹中 0 匹に下顎リンパ節出血が発生し、対照群 15 匹中 3 匹及び 6000 ppm 投与群の雄 15 匹中 1 匹に縦隔リンパ節出血が認められた。6000 ppm 投与群の雌 7 匹及び対照群 3 匹の縦隔リンパ節に低頻度の出血が認められ、6000 ppm 投与群の雌 6 匹及び対照群 0 匹の腸間膜リンパ節にわずかな作用が認められたが、その意義は不明である。肝臓への作用は 6000 ppm でのみ認められた肝細胞膨大(雄 15 匹中 7 匹、雌 15 匹中 8 匹、対照群 0 匹)のみであった。高用量での軽微な体重増加、肝臓重量の軽微な変化及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の変化に基づくと、NOAEL は 50 ppm であり、3.07 mg/kg/体重/日に相当する(McGee, 1988)。

4 群(一群雌雄各 6 匹)の馴化 Charles River CD 系ラット(初期体重:雄 247~265 g、雌 229~244 g)の除毛した背部皮膚に、0、30、300 又は 1000 mg/g 体重/日のキントゼン(純度 98.72%)を脱イオン水に溶解したペーストとして 21 日間にわたって 1 日 6 時間塗布した。塗布部位にガーゼ包帯で巻いて非刺激性テープで固

定した。毎回塗布後に試験部位を微温湯で洗った。ラットの死亡の有無、瀕死状態の有無、臨床症状及び行動の観察を1日2回行い、Draize法によって1日1回刺激性をスコア化した。投与前及びその後週1回体重を記録し、摂餌量を週1回測定した。絶食前に眼窩静脈叢から採取した血液を用いて終了時に血液学的検査及び血液生化学検査を実施し、絶食中に採取した尿検体の分析を行った。測定した血液学的検査値は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、全白血球数、白血球分画、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び血小板数である。測定した血液生化学検査値は、ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、コレステロール及びグルコースである。尿検査項目は、色、外観、量、比重、尿沈査、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン及び白血球である。すべてのラットについて死後に肉眼検査を行い、腎臓、肝臓及び精巣の重量を測定し、肉眼検査で認められた肉眼的病変とともに1匹あたり44の器官又は組織を保存した。0及び1000 g/kg体重/日の用量群のすべての動物の肝臓、腎臓、処置皮膚及び非処置皮膚ならびにすべての肉眼的病変の顕微鏡検査を行った。

死亡は発生しなかった。雌に低頻度で腹部脱毛が認められたが、発生率は用量に関連していなかった。行動変化及び皮膚刺激性は認められなかった。30 mg/kg体重/日群の雄に体重増加の促進が観察されたが(統計学的有意差なし)、化合物に関連した体重変化は認められなかった。摂餌量はすべての群で同程度であった。血液学的検査値に統計学的に有意な変化はなく、1000 mg/kg体重/日群の雌雄の統計学的に有意で用量に関連したアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下を除くと血液生化学検査値の変化は認められなかった。1000 mg/kg体重/日でも統計学的に有意な低下が認められたが、それより低用量では作用はなかった。その他の変化(300 mg/kg体重/日群の雌におけるアルカリホスファターゼ活性の上昇及び総ビリルビン減少)は用量に関連していなかった。尿検査値に有意な変化は認められなかった。臓器重量は統計学的に有意な変化を示さなかった。ただし、1000 mg/kg体重/日群のラット5匹中2匹で精巣重量が減少しており、これらの精巣の顕微鏡検査は行わなかった。肝臓、腎臓、処置皮膚及び非処置皮膚に化合物又は用量に関連した顕微鏡所見は認められなかった。NOAELは300 mg/kg体重/日であった(Goldenthal, 1992)。

イヌ

3群(一群3頭)の雑種犬に25、200又は1000 ppmの飼料中濃度でキントゼンを1年間投与した(20%キントゼン、77%pyrax ABB(ろう石担体)及び3%Armour stickerを含む市販の粉剤を飼料と混合し、給餌直前に水に混ぜた)。イヌの体重を週1回測定した。0、6及び12ヶ月後に血液学検査値(特定されていないが全白血球数及び白血球分画を含む)を測定した。心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、消化管、甲状腺、副腎、膵臓、性腺及び骨髄の組織学的検査を行った。試験5週目に200 ppm投与群の1頭のイヌが出産し、7及び8週目に1000 ppm投与群の2頭が出産した。一部の子は授乳させた後に4~6週齢でと殺して病理組織検査を行った。死亡は発生しなかった。体重は変動を示したが、キントゼンによるみかけの影響はなかった。血液学的検査値への影響は、一部の動物における6及び12ヶ月後の好酸球数の増加(おそらく寄生虫が原因)ならびに10000 ppm投与群のイヌにおける12ヶ月後の全白血球数の減少のみであった。病理組織検査によって子に

病変は認められなかった。すべての成体イヌに細胞質の白色化を伴う肝細胞膨大が観察されたが、重症度は用量に関連していなかった。肝臓の過ヨウ素酸シッフ染色及びベストカルミン染色によって、小葉周囲の多量のグリコーゲンが確認された。脂肪の染色の結果は陰性であった。ランダムな出産があったため、NOAEL は決定されなかった(Finnegan *et al.*, 1958)。

一般的なウイルス及び感染に対する予防接種を実施済みの4群(一群3頭)のビーグル犬(Ridglan Farms, Inc.)に0、40、2000又は4000 ppmのキントゼン(純度96%以上)を含む飼料を4週間与えた。週1回飼料を調製し、40 ppmではアセトン分散剤として使用し、対照にもアセトンを加えた。4週目に均一性及び安定性を評価し、2、3及び4週目に飼料中のキントゼン濃度を測定した。10検体の均一性は40 ppmでは91~99%(平均95%)、2000 ppmでは92~103%(平均98%)、4000 ppmでは95~104%(平均98%)であった。10日間の安定性(二重分析結果)は98~101%、飼料中濃度は40 ppmでは85~116%(平均100%)、2000 ppmでは91~108%(平均100%)、4000 ppmでは92~98%(平均94%)であった。イヌの臨床症状、死亡の有無及び瀕死状態の有無の観察を1日2回行った。投与前及びその後週1回体重を測定し、摂餌量を週1回測定した。投与前及び4週間投与後に全白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球数、ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、コレステロール及び血清グルコースを測定した。一晩絶食させたイヌの頸静脈から血液検体を採取し、この期間中に尿を採取して、色、外観、量、比重、尿沈査、pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩及びウロビリノーゲンを分析した。副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、性腺、下垂体、脾臓及び甲状腺・副甲状腺の重量を測定して肉眼検査を行い、約40の器官を保存したが顕微鏡検査は行わなかった。

死亡又は投与に関連した臨床症状は認められず、化合物に関連した体重への影響は観察されなかった。試験期間を通じて4000 ppm投与群の雄の摂餌量(1日1匹あたりのグラム数)が減少し、1週目に40及び2000 ppm投与群の雄の摂餌量が減少していた。摂餌量は2及び4週目にも減少していたが、2、3及び4週目に2000 ppm投与群の動物で増加していた。このグラム数ベースの雌の摂餌量はすべての時点ですべての群でわずかに減少していたが、減少は用量に関連していなかった。体重1キログラムあたりのグラム数ベースの摂餌量は1週目にすべての用量群の雄で減少し、すべての時点で40及び3000 ppm投与群の雄で減少していた。しかし、2、3及び4週目に2000 ppm投与群の動物で摂餌量が増加していた。雌では、体重1キログラムあたりのグラム数ベースの摂餌量が1週目に減少し、2週目に4000 ppm投与群で減少していた。他のすべての時点では摂餌量は対照値に近かった。全体として、1週目にすべての投与動物で摂餌量が減少し、その後は一貫したパターンがなかった。摂餌量の変化はいずれも統計学的に有意ではなく、生物学的意義はないと考えられる。

雄では血液学的検査値の有意な変化は観察されなかった。雌に認められた血液学的検査の有意な変化は、40及び4000 ppm投与群の動物の白血球数の減少ならびに2000 ppm投与群のイヌの平均赤血球ヘモグロビン量の減少のみであった。これらの変化のいずれにも毒性学的意義はなかった。雌雄動物でアラニンアミノ

ランスフェラーゼ活性の顕著な低下が用量依存的に認められ、すべての用量群の雌及び雄に用量に関連したコレステロール濃度の上昇が認められた(0、40、2000 及び 4000 ppm で 131、192、199 及び 167 mg/dl)。尿検査値に意義のある変化は観察されなかった。2000 ppm 投与群の雄の腎臓及び脾臓の絶対重量は対照群より有意に重く、4000 ppm 投与群のイヌではこれらの重量の有意でない増加を示した。肝臓もすべての用量で有意でない(用量に関連しない)増加を示した。2000 及び 4000 ppm 投与群の雄の肝臓重量/体重比は統計学的に有意に上昇していた。2000 ppm 投与群の腎臓でも同様であり、4000 ppm 投与群では顕著だが有意でない上昇が認められた。2000 及び 4000 ppm 投与群の雄の脾臓重量/体重比は統計学的に有意でない上昇を示した。甲状腺・副甲状腺重量/体重比は 2000 ppm 投与群の雄で有意な上昇を示し、4000 ppm 投与群では有意でない上昇を示した。腎臓重量、脾臓重量及び甲状腺・副甲状腺重量の脳重量に対する比は 2000 ppm 投与群の雄で有意な上昇を示し、4000 ppm 投与群では有意でない上昇を示した。肝臓重量/脳重量比は 2000 及び 4000 ppm 投与群で有意に上昇していた。雌では、統計学的に有意であった変化は肝臓重量/体重比のみであり、2000 及び 4000 ppm で上昇していた。2000 及び 4000 ppm で肝臓の絶対重量の有意でない増加も観察され、脳重量及び脳重量/体重比の有意でない上昇が認められた。臓器重量(特に肝臓)及び血液生化学検査値に対する作用から NOAEL は 40 ppm と推定され、これは 1 mg/kg 体重/日に相当する。しかし、病理組織検査レポートがないため、結果の意義を完全に明らかにすることはできない(Johnson, 1989)。

適切な予防接種を実施済みの 5~6 ヶ月齢の 4 群(一群雌雄各 6 頭)のビーグル犬(Ridgland Farms, Inc.)に 0、15、150 又は 1500 ppm のキントゼン(純度 99.4%、HCB 含有率の最大値 0.07%、平均 0.045%)を含む飼料を 1 年間与えた。試験前に飼料の均一性及び安定性を評価し、飼料を分析して実際の存在量を表示濃度の百分率で表した。飼料は 4 週間にわたって週 1 回調製し、その後は 1 ヶ月ごとに調製した。15 ppm、150 ppm 及び対照飼料にはアセトン分散剤として使用した。10 検体の均一性は 15 ppm では 93~99%、150 ppm では 85~107%、1500 ppm では 89~110%であり、それぞれの平均値は 95、93 及び 99%であった。10 日間にわたって評価した安定性は十分なレベルであった。各時点での各用量の実際の濃度の二重分析の結果、15、150 及び 1500 ppm での試験期間中の平均値は 96、94 及び 96%であり、範囲は 87~104%、89~110%及び 82~103%であった。摂餌量及び体重のデータから求めた実際の摂取量は、雄では 0.4、4.3 及び 40.1 mg/kg 体重/日、雌では 0.44、4.22 及び 41.48 mg/kg 体重/日であった。イヌの死亡の有無、瀕死状態の有無及び臨床症状の観察を 1 日 2 回行った。体重及び摂餌量を 14 週間にわたって週 1 回記録し、その後は 1 ヶ月ごとに記録した。試験前及び 52 週目に眼科学的検査を実施した。6 及び 12 ヶ月後に一晩絶食させたイヌの頸静脈から採取した血液を用いて血液学的検査及び血液生化学検査を実施した。絶食期間中に採取した尿を用いて 6 及び 12 ヶ月後に尿検査を実施した。28 日間試験(Johnson, 1989)と同じ血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値の評価を行った。終了時(試験終了前の死亡時又はと殺時)に副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、性腺、下垂体、脾臓及び甲状腺・副甲状腺の肉眼検査を行い、重量を測定した。すべてのイヌの副腎、大動脈、骨(肋骨)、骨髄(肋骨)、脳(前脳、中脳、後脳)、眼・視神経、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣・精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺・気管支、リンパ節(気管気管支、腸間膜、局所)、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺・下顎リンパ節、坐骨神経、骨格筋(大腿)、皮膚、脊髄(頸髄、胸髄、腰髄)、脾臓、胸腺、気管、膀胱及び子宮を保存し、処理して顕微鏡検査を行った

28 週目に瀕死状態だと殺した 15 ppm 投与群の雄 1 頭では、臨床所見及び病理学的所見から全身性プラス

トミセス症の診断が示唆された。死亡と投与との関連はなく、報告された臨床症状(下痢、嘔吐、脱毛症、流涙、眼脂など)は用量又は化合物との関連を示していなかった。150 ppm 投与群の雄 1 頭が 39 及び 48 週目に痙攣を生じて 39~40 週目に振戦を起こし、それに伴って 39~40 週目に四肢固縮及び過度の流涎が生じた。終了時に病理組織検査で異常な神経作用は認められなかった。作用は孤立性であり、化合物に関連しないと考えられる。体重及び体重増加に変化はなかった。摂餌量は変動を示したが、明確な傾向は認められなかった。血液学的検査値に化合物に関連した変化は認められず、対照値との統計学的有意差があったのは 12 ヶ月後の 15 ppm 投与群の雄のヘモグロビン濃度の低下のみであった。統計学的に有意であった血液生化学検査値の変化は、1500 ppm での 6 及び 12 ヶ月後の雄ならびに 6 ヶ月後の雌のアルカリホスファターゼ活性の上昇であり、12 ヶ月後の雌には顕著だが統計学的に有意でない活性の上昇が認められた。6 及び 12 ヶ月後に 150 及び 1500 ppm 投与群の雌雄動物にアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の有意な低下が認められ、6 及び 12 ヶ月後の 150 及び 1500 ppm 投与群の雄ならびに 6 ヶ月後の 1500 ppm 投与群の雌に有意なクレアチニン減少が認められた。6 及び 12 ヶ月後に 1500 ppm 投与群の雄でコレステロール濃度が有意に上昇しており、6 及び 12 ヶ月後の 1500 ppm 投与群の雌には有意でない上昇が認められた。グロブリン濃度も 6 ヶ月後の 150 及び 1500 ppm 投与群の雄で有意に上昇しており、12 ヶ月後に 1500 ppm の雌で血中尿素窒素が減少していた。尿検査値に対する影響は認められなかった。

1500 ppm 投与群の雌に肝臓の絶対重量及び相対重量(体重比及び脳重量比)の統計学的に有意な増加が認められ、1500 ppm 投与群の雄に相対重量の統計学的に有意な増加が認められた。雄の肝臓の絶対重量も増加していたが、有意ではなかった。150 ppm 投与群の雌雄動物に肝臓の絶対重量及び相対重量の有意でない増加が認められた。1500 ppm 投与群の雌に腎臓重量/体重比の統計学的に有意な上昇が認められた。1500 ppm 投与群の雄で副腎の絶対重量の最大値がわずかに増加しており、雌は用量に関連した軽微な副腎重量の増加を示した。顕微鏡検査によって 1500 ppm 投与群のすべてのイヌにわずかな肝細胞膨大が確認された。肺泡マクロファージ、炎症又は肺炎発生率に用量に関連した影響は認められなかった。雄における副腎の変化はすべての群で同程度であった。1500 ppm 投与群の雌ではリンパ球浸潤及び空胞性変化の発生率が上昇していたが、これらの作用に毒性的意義はないと考えられる。1500 ppm 投与群の雌雄動物で下垂体囊胞の発生率が上昇していたが、この種の囊胞は対照ビーグル犬にも比較的多かった。推定 NOAEL は 150 ppm であり、雄では 4.3 mg/kg 体重/日、雌では 4.22 mg/kg 体重/日に相当する。この用量で認められた血液生化学検査値の変化(アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下やクレアチニンの減少など)は組織中又は臓器中の顕微鏡的变化に関連しないと考えられた(Goldenthal, 1990)。

4 群(一群雌雄各 3 頭)のビーグル犬に 0、500、1000 又は 5000 ppm のキントゼン(純度 98.8%)を含む飼料を 2 年間与えた。26、52 及び 78 週目ならびに最終と殺時に赤血球数、全白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びハイツ小体、ならびに尿の比重、pH、外観、色、尿沈渣、アルブミン、グルコース及びビリルビンを記録した。心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、性腺、前立腺、副腎、甲状腺、脳、下垂体、眼・視神経、胃、空腸、結腸及び骨髄の組織学的検査を行った。最高用量群の動物のうち、雄 3 頭が 214、288 及び 357 日目に死亡し、雌 2 頭が 317 及び 472 日目に死亡した。1000 ppm 投与群の動物では摂餌量がわずかに(平均 4.6%減少し)、5000 ppm 投与群では顕著に(約 30%)減少していた。5000 ppm 投与群のすべてのイヌで体重が減少し、体重増加(500 ppm で平均 2.75 kg、1000 ppm で平均 2.62 kg)は対照群(4.85 kg)よ

り少なかった。5000 ppm での毒性症状は流涙、結膜分泌物及び乳白色の角膜混濁であり、1 頭が角膜潰瘍を生じた。1000 ppm 投与群の 1 頭が結膜炎を生じ、他の 1 頭が短期間の角膜混濁を生じた。500 ppm では作用は認められなかった。高用量ではイヌに貧血が生じ、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数が減少していた。5000 ppm で骨髄の萎縮及び造血の抑制が観察された。5000 ppm で肝臓に重度の病理組織学的変化（肝細胞索の線維性狭窄、門脈周辺部の膨大、白血球浸潤の増加など）が認められた。500 及び 1000 ppm でも程度は低いと同様の作用が認められた。NOAEL は決定されなかった (Scholz & Brunk, 1968)。

4.5 ヶ月齢の 5 群（一群雌雄各 4 頭）のビーグル犬に 0、5、30、180 又は 1080 ppm のキントゼン（純度 98.2%、HCB 含有率 1.4%、極微量のテトラクロロニトロベンゼン及びペンタクロロベンゼンを含有）を含む飼料を 2 年間与えた。高用量（キントゼンのコーン油溶液を飼料と混合して調製）の希釈によって飼料を週 1 回調製した。飼料の脂肪含有率は 9% から 11% に上昇した。給餌前に飼料に等量の水を加えた。体重及び摂餌量を週 1 回測定した。3、6、12、18 及び 24 ヶ月後にヘマトクリット、ヘモグロビン、全白血球及び白血球分画、ならびに尿減少物質 (urinary reducing substance)、タンパク質、比重及び尿沈渣を分析した。0、3、6、12、18 及び 24 ヶ月後に対照群及び高用量群のイヌの血中尿素窒素、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アルカリホスファターゼ、コリンエステラーゼ、プロトロンビン時間及びブロムスルファレイン保持時間を測定した。発情周期を記録した。各用量雌雄各 1 頭を 12 ヶ月後にと殺して病理組織検査に供した。心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び精巣の重量及び臓器重量/体重比を記録した。脳、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、胃、回腸、空腸、大腸、膀胱、骨髄（胸骨、長骨）、下垂体、甲状腺、膵臓、副腎、性腺、リンパ節及び眼の組織学的検査を行った。

死亡は観察されなかった。体重の変化は有意ではなかったが、6 及び 13 週目に 180 及び 1080 ppm 投与群の雌で体重増加の抑制傾向が観察され、すべての投与雄でも散発的に抑制が認められ、摂餌量にも散発的な減少が認められた。体重と摂餌量のどちらにも投与による一貫した影響はなかった。78 週目に 30 及び 180 ppm 投与群の雄にヘマトクリットのわずかな減少（統計学的に有意な減少）が観察され、30 ppm 投与群の雄にヘモグロビン濃度の低下が認められ、104 週目にも 30 及び 180 ppm 投与群の雄にヘマトクリット及びヘモグロビンの有意でない減少が認められた。1080 ppm で作用がなかったことから、これらはおそらくランダムな作用である。血清コリンエステラーゼに一貫した影響は認められず、抑制率が高かったのは 13 週目の 1080 ppm 投与群の雌の 20% と 52 週目の 30 ppm 投与群の雌の 23.6% であり、他のすべての抑制は 15.4% 未満のランダムな作用であった。13 及び 78 週目に 1080 ppm 投与群の雌で平均血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が上昇していたが、104 週目には低下していた（13 週目のみ統計学的有意差あり）。血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性は 26 週目に 1080 ppm 投与群の雄で低下し、78 週目には上昇していた。52 週目以降に雌雄で血清アルカリホスファターゼ活性が上昇していたが、上昇が統計学的有意水準に達したのは 52 週目の雌雄動物のデータを合わせた場合のみであった。外側リンパ節及び発情周期は投与による影響を受けなかった。1 年後に 180 及び 1080 ppm 投与群の雌雄の肝臓重量及び肝臓重量/体重比が有意でない上昇を示し、2 年後には 1080 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対重量の有意でない上昇が認められ、雌では有意な上昇が認められた。肝臓重量/体重比の有意な上昇が認められたのは雌雄のデータを合わせた場合のみであった。5、30 及び 180 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対重量及び相対重量の有意でない低下が認められたが、30 及び 180 ppm 投与群の雄では有意に低下していた。1080 ppm 投与群のイヌで精巣重量の有意でない減少が認め

られ、精巣重量比は有意に低下していた。その他の変化(5 ppm 投与群での腎臓重量比の上昇や 180 ppm 投与群の雄での心臓重量比の上昇など)はランダムであった。180 ppm 投与群のイヌは肝細胞索内の胆汁流の軽微な抑制を示し、1080 ppm 投与群の動物ではその作用が強く、細胞索内に胆汁色素がある程度蓄積された。作用は一般に可逆的であった。NOAEL は 30 ppm であり、0.75 mg/kg 体重/日に相当する(Larson & Borzelleca, 1968; Borzelleca *et al.*, 1971)。

サル

雌雄各 2 頭のアカゲザルにキントゼン(純度>99.9%)のショ糖ペレット(1 日の飼料の 2 ppm に相当)を 70 日間連続投与した。対照群はなかった。雌雄各 1 頭のサルを 71 日目にと殺した。試験前、19 及び 48 日目に(生存サルには 76 日目にも)採取した血液検体中のヘモグロビン、血球容積、赤血球数、全白血球数、メヘモグロビン、ハイツ小体、ナトリウム、カリウム、ビリルビン、クレアチニン、血中尿素窒素、総タンパク質、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、コレステロール、黄体形成ホルモン濃度、卵胞刺激ホルモン濃度、プロゲステロン及びコルチゾールを測定した。ヘモグロビン、血球容積、赤血球数又は白血球数に変化はなかった。1 日目にメヘモグロビン濃度がわずかに上昇していたが、その後は上昇が認められなかった。ハイツ小体の頻度に変化は認められなかった。血液生化学検査値に変化は認められなかったが、ビリルビン及び乳酸脱水素酵素のデータは変動が大きかった。明確な時間作用関係はなかった。71 日目にと殺した動物の肝臓、胃、大腸、小腸、脾臓、腎臓、心臓、肺、胸腺、大脳、小脳、橋、髄質、脊髄又は骨髄に病理組織学的影響は認められなかった。NOAEL は>2 ppm であり、>0.1 mg/kg 体重/日に相当する(Kögel *et al.*, 1979b)。

(c) 長期毒性及び発がん性

マウス

一群雌雄各 18 匹の B6C3F1 及び B6AKF1 系マウスにキントゼン(純度不明、不純物不明)を生後 7 日目から生後 4 週間の離乳時まで 464 mg/kg 体重の用量で胃管投与し、その後は 1206 ppm の用量で 18 ヶ月間胃管投与した。1206 ppm は最大耐量であった。どちらの系統のマウスでも腫瘍(主に肝腫瘍)の発生率が有意に上昇していた(Innes *et al.*, 1969)。

一群雄 100 匹・雌 100 匹のランダム交配 Swiss 系マウスに 0、100、400 又は 1200 ppm の濃度のキントゼン(HCB 含有率 2.7%)を含む飼料を 80 週間与えた。1200 ppm 投与群の雌雄動物で体重増加が抑制された。400 及び 1200 ppm 投与群の雌雄で肝臓重量/体重比が上昇し、1200 ppm 投与群の雌で腎臓重量/体重比が上昇していた。外観、行動及び生存率は投与による影響を受けず、血液学的検査値は基準値内であった。すべての投与マウスに用量に関連しない肝臓の結節性過形成亢進が認められた。過形成部位は細胞構造がほぼ正常であり、腫瘍性ではないと考えられた。1200 ppm 群の雌で皮下線維肉腫の発生率が上昇していた。その他の腫瘍は投与に関連しないと考えられ、この系統のマウスに一般的なものであった。NOAEL は決定されなかった(van der Heijden & Til, 1974)。

一群雄 50 匹・雌 50 匹のマウス(おそらく B6C3F1)にキントゼン(純度>98%、ペンタクロロベンゼン含有率 0.15%、2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン含有率 0.25%、HCB 含有率 1%)を以下のように 2 用量漸増法で経餌投与した。最初に雄には 1075 及び 2150 ppm、雌には 2320 及び 4640 ppm を投与し、546 日間(78 週間)の暴露期間のうち後半 315 日間は雄には 3000 及び 6000 ppm、雌には 4500 及び 9000 ppm に増量して投与した。対照群の雄 20 匹・雌 20 匹には媒体(2%コーン油)のみを与えた。合計試験期間は 92 週間であったが、一部のマウスは早期にと殺して剖検に供した。悪性腫瘍の頻度は、対照群の雄 25%のうち 50%、雌 10%のうち 20%、低用量群の雄 29%のうち 33%、雌 6%のうち 18%、高用量群の雄 20%のうち 29%、雌 19%のうち 57%であった。予想値より統計学的に有意に高かったのは最後の数値のみであり、同じ動物の様々な臓器に多くの悪性組織球性リンパ腫が認められた。腫瘍のある動物数に群間の有意差は認められず、投与に起因する可能性のある特定の腫瘍タイプはなかった(Wedig *et al.*, 1976)。

7~8週齢の 3 群(一群雌雄各 50 匹)の B6C3F1 系マウスに 0、2500 又は 5000 ppm の用量のキントゼン(純度 99.6%、HCB 含有率 0.07%)を含む飼料を 103 週間与えた後、1 週間の休薬期間をおいてから最終と殺した。マウスの観察を 1 日 2 回行い、ケージごと(5 匹)の体重を 12 週間にわたって週 1 回測定し、その後は月 1 回測定した。ケージごとの摂餌量を 4 週間ごとに測定した。飼料の均一性は 10%以内であった。飼料中のキントゼンの 2 週間安定性は 25°C で 100%であり、試験中に 14 回測定した平均実測飼料中濃度は、2500 ppm 投与群では 2460 ppm(98.4%)で範囲は 94~104.4%であり、5000 ppm 投与群では 4980 ppm(99.6%)で範囲は 94~104%であった。死後融解又は共食いが無い限りすべての動物(試験終了前に死亡した動物を含む)の剖検を行った。対照群、低用量群の雌、高用量群の雌雄及び終了時前に死亡した低用量群のすべての雄から採取した組織塊、異常な所属リンパ節、乳腺、唾液腺、骨髄、肋軟骨接合部、胸腺、喉頭、気管、肺・気管支、心臓、甲状腺、副甲状腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精嚢、前立腺、子宮、性腺、脳、下垂体及び盲腸の組織学的検査を行った。低用量群のすべての雄の肉眼的病変、肝臓及び鼻腔の検査も行った。

雄マウスの終了時の体重は 2500 ppm 投与群では対照の 96%、5000 ppm 投与群では対照の 90%であった。5000 ppm 投与群の雌の平均体重は 24 週目及びそれ以降に一貫して対照より 10%低かったが、2500 ppm 投与群では 92 週目に初めてこのレベルに達し、終了時の雌の平均体重は対照より 18 及び 21%低かった。臨床症状は報告されていない。摂餌量は対照より多かった可能性もあるが、飼料の散乱があったことから断定することは困難である。終了時の雄の生存数(31~34 匹)はすべての群で同程度であった。終了時に生存していた雌は、対照群で 30 匹、低用量群で 18 匹、高用量群で 14 匹であった。しかし、低用量群のマウス 5 匹が過って溺死し、2500 ppm 投与群の 2 匹及び 5000 ppm 投与群の 1 匹が回復期間中に死亡した。

0、2500 及び 5000 ppm 投与群の雄マウスでは、悪性腫瘍のある動物数は 19、25 及び 17 匹(腫瘍数 25、30 及び 21 個)であり、良性腫瘍のある動物数は 19、15 及び 17 匹(腫瘍数 23、16 及び 19 個)であった。特定の臓器内の腫瘍の発生率に関する用量依存性はなく、発生率は一般に群間で同程度であった。非腫瘍病変の発生率の対照群との差に毒性学的意義はなかった。0、2500 及び 5000 ppm 投与群の雌マウスでは、悪性腫瘍のある動物数は 15、11 及び 9 匹(腫瘍数 15、11 及び 9 個)であり、良性腫瘍のある動物数は 16、17 及

び 14 匹(腫瘍数 18、19 及び 19 個)であった。腫瘍は特定の臓器に集中しておらず、用量依存性はなかった。卵巣膿瘍の発生率の上昇が認められ、0、2500 及び 5000 ppm 投与群でそれぞれ 24、44 及び 58%であった。培養した 6 個の膿瘍のうち 5 個に *Klebsiella* が存在していた。縦隔リンパ節の過形成が 2、9 及び 20%の発生率で観察され、肝造血の発生率は 18、42 及び 46%、脾造血の発生率は 28、48 及び 54%であった。これらの作用は、毒性学的意義があるものではなく易感染性の上昇を反映している可能性がある。

キントゼンは 5000 ppm(雄で 953 mg/kg 体重/日、雌で 1358 mg/kg 体重/日に相当)では体重を減少させた。腫瘍の増加は認められず、雌マウスにおける非腫瘍性の病理学的影響はおそらく感染によるものであった。雄マウスの NOAEL は 2500 ppm であった。2500 ppm 投与群の雌マウスでは 92 週目に初めて体重の減少率が 10%に達し、減少を続けて 103 週目に 18%に達した。この作用は化合物に関連しないと考えられるため、雌の推定 NOAEL も 2500 ppm であった。まとめると、NOAEL は 2500 ppm であり、雄マウスで 387 mg/kg 体重/日に相当する(US National Toxicology Program, 1987)。

一群雌雄各 10 匹のマウス(系統不明)の除毛した皮膚にキントゼン(純度不明、不純物不明)の 0.3%アセトン溶液 0.2 ml を 12 週間にわたって週 2 回局所塗布した。対照群にはアセトンのみを投与した。キントゼンの塗布後、ハズ油を 20 週間にわたって投与部位に(おそらく週 2 回)塗布し、20 週後にと殺した。乳頭腫がハズ油初回塗布の 10、20、30 及び 40 週後の投与雄の 2/10、6/10、8/9 及び 7/8 匹に認められ、投与雌では 6/10、7/9、7/7 及び 7/4(?)匹、対照雄では 1/10、6/9、5/8 及び 1/7 匹、対照雌では 0/10、3/10、4/8 及び 4/7 匹に認められた。50%腫瘍発生までの時間は投与雄で 13 週間、投与雌で 10 週間、対照雄で 16 週間、対照雌で不明であった。腫瘍のある動物数は投与雄で 29 匹、投与雌で 33 匹、対照雄で 6 匹、対照雌で 7 匹であった。このように、試験に用いた用量のキントゼンは促進剤がない条件では腫瘍を誘発しなかった(Searle, 1966)。

ラット

一群雌雄各 10 匹のラット(系統不明)に 0、25、100、300、1000 又は 2500 ppm のキントゼン(純度不明、不純物不明)を含む飼料を与えた。この飼料は、20%キントゼン、77%pyrax ABB(ろう石担体)及び 3% Armour 'sticker'を含む粉剤を Purina イヌ用飼料と混合して調製した。ラットの体重を週 1 回測定し、11 及び 24 ヶ月後に血液学的検査値(詳細不明)を測定した。死亡時又は最終と殺時に心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胃、小腸、盲腸、大腸、甲状腺、副腎、膀胱、膵臓及び骨髄の組織学的検査を行った。1 年後、0、25、100、300、1000 又は 2500 ppm 投与群の雄の生存数は 7、10、8、7、9 及び 10 匹であり、雌の生存数は 9、6、8、10、10 及び 8 匹であった。2 年後では、雄の生存数は 1、4、4、3、3 及び 4 匹であり、雌の生存数は 3、2、5、5、5 及び 2 匹であった。体重変化(平均のみを示す)は散発的であり、25 ppm 投与群の雄(4~52 週目)、100 ppm 投与群の雄(4 週目)、100 ppm 投与群の雌(2~78 週目)、300 ppm 投与群の雌(8 週目及び 52~78 週目)、1000 ppm 投与群の雌(26 週目)及び 2500 ppm 投与群の雌(2~78 週目)にのみ統計学的に有意な増加が認められた。2500 ppm 投与群の雄には減少が認められた(2 及び 8 週目)。少数の動物が原因で明確な結論を導くのが困難になっているが、2500 ppm で雌雄動物の体重が一貫して減少しており、雌では 1000 ppm でも同様であった。雌ではすべての用量で減少が起こると思われるが、雄では影響があったのが 2500 ppm のみであった。血液学的検査値は基準値内であり、病理組織学的異常は低頻度の肺膿瘍及び肝臓内の脂肪変化のみで

あった。異常はキントゼンの飼料中濃度と相関しておらず、高齢ラットによくあるタイプである。個別別のデータはない。この限定的な試験での NOAEL は 300 ppm であり、15 mg/kg 体重/日に相当する(Finnegan *et al.*, 1958)。

一群雄 50 匹・雌 50 匹の Wistar 系ラットに 0、100、400 及び 1200 ppm の飼料中濃度のキントゼン(HCB 含有率 2.7%)を 2 年間で与えた。400 及び 1200 ppm 投与群のラットで肝臓重量/体重比及び腎臓重量/体重比が上昇していた。400 及び 1200 ppm 投与群の雌雄動物に肝細胞の単細胞壊死及び脂肪化生の発生率の用量に関連した上昇が認められ、すべての用量で小葉中心性肝細胞膨大が認められた。腫瘍の発生率の上昇は認められず、外観、行動、体重増加又は摂餌量に有害な作用は観察されなかった。血液学的検査値、血液生化学検査値及び尿検査値は基準値内であった。この限定的な試験では NOAEL は決定されなかった(Sinkeldam *et al.*, 1974)。

一群雄 50 匹・雌 50 匹のラット(系統不明)にキントゼン(純度 >98%、ペンタクロロベンゼン含有率 0.15%、2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン含有率 0.25%、HCB 含有率 1%)を以下のように 2 用量漸減法で経餌投与した。最初の 98 日間は雄には 7500 又は 15000 ppm、雌には 11000 又は 22000 ppm を投与し、最後の 448 日間は雄には 5000 又は 10000 ppm、雌には 7250 又は 14500 ppm を投与した。対照群の雄 20 匹・雌 20 匹には媒体(2%コーン油)のみを与えた。合計暴露期間は 546 日間(78 週間)であり、試験期間は 85~117 週間であった。悪性腫瘍の頻度は、対照群の雄 10%のうち 16%、雌 10%のうち 10%、低用量群の雄 8.5%のうち 13%、雌 6%のうち 8%、高用量群の雄 12.5%のうち 23%、雌 6.5%のうち 9%であった。腫瘍の総数又は腫瘍のある動物数に群間の有意差は認められず、投与に起因する可能性のある特定の腫瘍タイプはなかった(Wedig *et al.*, 1976)。

6~7 週齢の 4 群(一群雌雄各 50 匹)の Charles River CD 系ラットに 0、20、3000 又は 6000 ppm のキントゼン(純度 99.4%、HCB 含有率 <0.07%)を含む飼料を 24 ヶ月間与えた。その他に各用量雌雄各 10 匹のラットに同様の投与を行い、12 ヶ月後にと殺した。1 週目に 20 ppm 用量の飼料の均一性が不十分(範囲 14~40 ppm)であったため、2 週目の飼料では混合時間を延長した結果、範囲が 16~22 ppm となった。28 週目以降はアセトン分散剤として使用した結果、変動範囲は 16.3~18.9 ppm となった。3000 ppm 以上の用量では均一性が十分であった。10 日間の安定性は 8%以内であった。約 4 週間ごとの二重分析の結果、表示濃度の平均百分率は 20 ppm では 95 ± 8.4 、3000 ppm では 100 ± 6.5 、6000 ppm では 101 ± 6.9 であった。週 1 回飼料を調製した。ラットの死亡の有無、瀕死状態の有無及び毒性症状(overt signs of toxicity)の観察を週 2 回行った。ラットの個別別の体重及び摂餌量を 16 週間にわたって週 1 回記録し、その後は月 1 回記録した。投与前ならびに 12 及び 24 ヶ月後に眼科学的検査を実施した。試験前に雌雄各 5 匹のラットの微生物学的検査を行った。6、12、18 及び 24 ヶ月後に一晩絶食させた各用量雌雄各 10 匹のラットの眼窩静脈叢から採取した血液の赤血球数、全白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ナトリウム、カリウム、塩化物、カルシウム、無機リン、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、クレアチニン、総タンパク質、アルブミン、グロブリン、コレステロール及びグルコースを測定した。6、12、18 及び 24 ヶ月後の絶食期間中に採取した検体を用いて、尿の色、外観、量、比

重、尿沈査、pH、タンパク質、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、亜硝酸塩及びウロビリノーゲンを測定した。すべての動物の剖検を行い、副腎、大動脈、大腿骨、骨髄(大腿骨)、脳(前脳、中脳、後脳)、眼・視神経、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣・精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺・精嚢、唾液腺・リンパ節、坐骨神経、骨格筋(大腿)、皮膚、脊髄(頸髄、胸髄、腰髄)、脾臓、胸腺、甲状腺、副甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変及び組織塊を採取した。12 及び 24 ヶ月間後のと殺時に副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、性腺及び甲状腺・副甲状腺の重量を測定した。終了時に対照群のすべての組織、高用量群のすべての組織及び死亡又はと殺したラットのすべての組織の組織学的検査を行った。20 及び 3000 ppm 投与群の動物の中間と殺時に組織塊、肉眼的病変、所属リンパ節及び肺(雌のみ)の組織学的検査を行い、最終と殺時にこれらの用量群の動物の肝臓、腎臓、肺、甲状腺、副甲状腺、組織塊及び所属リンパ節の検査を行った。

12 ヶ月後にと殺したラットを除くと、0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の死亡率は 52、54、42 及び 16%、雌の死亡率は 42、50、46 及び 48%であった。各用量 60 匹のラットのうち 1 匹が 12 ヶ月後までに死亡し、唯一の臨床症状が体表面変色の発生率のわずかな上昇(6000 ppm 投与群の雌)及び不正咬合の発生率の上昇(6000 ppm 投与群の雄、1 週目から終了時まで)であり、明らかに化合物に関連していなかった。6000 ppm 投与群の雌雄動物に試験期間を通じて体重の有意な減少が認められ、減少率が雄では 2 週目に 10%を超え、雌では 24 週目に 10%を超えていた。24 週後に 3000 ppm 投与群の雌にわずかな体重減少が観察されたが(計量 21 回中 14 回で統計学的有意差あり)、雄の体重減少は 84 週後のわずかな減少(統計学的有意差なし)を除くと対照群とほぼ同程度であった。体重 1 キログラムあたりのグラム数ベースの摂餌量には増加傾向が認められ、特に 6000 ppm 投与群の雄で顕著であり、6000 ppm 投与群の雌ではやや程度が弱かった。20、3000 及び 6000 ppm の飼料の平均摂取量は、雄では 0.9、141 及び 303 mg/kg 体重/日、雌では 1.14、179 及び 370 mg/kg 体重/日であった。化合物に関連した眼科学的所見は認められなかった。

統計学的に有意であった血液学的検査所見は散発的であり、化合物に起因するものではない。6000 ppm 投与群の雄では 6 ヶ月後にのみヘモグロビン及びヘマトクリットが減少し、6 及び 12 ヶ月後に平均赤血球容積が減少していた。20 ppm 投与群の雄では 12 ヶ月後に血小板数が増加していた。雌では、20 及び 6000 ppm 投与群で 18 ヶ月後に赤血球数が増加し、3000 及び 6000 ppm 投与群で 6 ヶ月後にヘモグロビンが減少していたが 20 ppm 投与群で 18 ヶ月後に増加しており、20 ppm 投与群で 18 ヶ月後にヘマトクリットが増加し、3000 ppm 投与群で 18 ヶ月後、6000 ppm 投与群で 6、12 及び 18 ヶ月後に平均赤血球容積が減少し、3000 ppm 投与群で 18 ヶ月後、6000 ppm 投与群で 6 及び 18 ヶ月後に平均赤血球ヘモグロビン量が減少し、6000 ppm 投与群で 6 ヶ月後に平均赤血球ヘモグロビン濃度が低下していた。20 ppm 投与群で 12 ヶ月後にリンパ球数が増加していた。

雄の血液生化学検査所見は 6000 ppm 投与群の 24 ヶ月後のカリウム濃度上昇及び 6 ヶ月後のグルコース減少であり、これらはおそらくランダムな作用である。20 ppm 投与群で 6 ヶ月後、3000 ppm 投与群で 6、18 及び 24 ヶ月後、そして 6000 ppm 投与群ではすべての時点でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性が低下していたが、3000 ppm 投与群の 12 ヶ月後では上昇していた。この活性低下は化合物に関連した作用と考えられ、低下幅は用量に関連している。6000 ppm 投与群の雌では、6 及び 12 ヶ月後に塩化物がわずかに減少し、18 ヶ月

後にカルシウムがわずかに増加していた。6000 ppm 投与群で 6 及び 12 ヶ月後にアルカリホスファターゼ活性が上昇し、すべての時点でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が低下していた。3000 及び 6000 ppm 投与群ですべての時点でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の用量依存的な低下が認められた。6000 ppm 投与群ですべての時点でコレステロールが増加し、6 ヶ月後にグルコースが低下していた。3000 及び 6000 ppm 投与群で 18 ヶ月後に総タンパク質が増加していた。このように、3000 及び 6000 ppm 投与群で雌雄動物に化合物に関連したアラニンアミノトランスフェラーゼ活性に対する作用が認められ、雌では 6000 ppm 投与群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性が低下してコレステロールが増加していた。アルカリホスファターゼ活性に対する作用も化合物に関連している可能性がある。尿検査値にはどの用量でもどの時点でも明らかな変化はなかった。尿量の変化があったが、水が混入していた可能性がある。

12 ヶ月後の組織の肉眼検査の結果、6000 ppm 投与群の雌ラットの肺で黄白色病巣の発生率が上昇していた(対照群で 1 件、6000 ppm 投与群で 11 件)。12~24 ヶ月後に死亡又はと殺した 3000 及び 6000 ppm 投与群の雌雄動物に肺の黄白色病巣の発生率の用量依存的な上昇が認められた。6000 ppm 投与群の雌雄動物で肝臓の分葉亢進の発生率が上昇していた。甲状腺膨大も観察され、0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄では 0、0、2 及び 3 匹、雌では 1、0、2 及び 1 匹に認められた。この所見には疑問がある。

12 ヶ月後の中間と殺時に、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄で腎臓、肝臓及び精巣の絶対重量及び相対重量(脳重量比及び体重比)が統計学的に有意に増加していた。臓器重量/体重比は 6000 ppm 投与群の雄の体重の減少による影響を受けていたが、この用量では心臓、腎臓、肝臓、甲状腺・副甲状腺及び精巣について有意な増加が認められた。3000 ppm 投与群で腎臓及び肝臓について臓器重量/体重比の上昇が認められた。3000 及び 6000 ppm 投与群では腎臓、6000 ppm 投与群では精巣について臓器重量/脳重量比の上昇が認められた。12 ヶ月後の中間と殺時に、6000 ppm 投与群の雌で脳、腎臓、肝臓及び甲状腺・副甲状腺の臓器重量/体重比が有意に上昇していた。最終と殺時の雄では、6000 ppm 投与群で肝臓の絶対重量が増加し、3000 及び 6000 ppm 投与群で甲状腺・副甲状腺の絶対重量が増加し、3000 ppm 投与群で腎臓の絶対重量が増加していた。雄で臓器重量/体重比の上昇が認められたのは、6000 ppm 投与群の脳、3000 ppm 投与群の腎臓、3000 及び 6000 ppm 投与群の肝臓、3000 及び 6000 ppm 投与群の甲状腺・副甲状腺であった。3000 ppm 投与群の雄の腎臓、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の肝臓、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の甲状腺・副甲状腺の臓器重量/脳重量比が上昇していた。対照群と比較して有意でない体重減少を示した 6000 ppm 投与群の雌では、心臓の絶対重量が減少し、甲状腺・副甲状腺の絶対重量が増加していた。6000 ppm 投与群の肝臓ならびに 3000 及び 6000 ppm 投与群の甲状腺・副甲状腺について臓器重量/体重比の上昇が認められた。6000 ppm 投与群では心臓重量/脳重量比が低下し、甲状腺・副甲状腺重量/脳重量比が上昇していた。有意でない変化を含めると、主要な作用は中間と殺時でも最終と殺時でも 3000 及び 6000 ppm 投与群の肝臓及び甲状腺・副甲状腺の重量の増加であった。

腎臓及び精巣の重量の変化の説明となる顕微鏡所見はなかった。12 ヶ月後までに化合物に関連した病理学的変化は認められなかった。12~24 ヶ月後に、0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の雄の 0、0、13/48 及び 30/49 匹に膨大、0、0、1 及び 1 匹に過形成、1/49、0/49、1/48 及び 4/49 匹に肝細胞腺腫が認められた。6000 ppm 投与群の雄の肺に肺泡マクロファージ、間質性肺炎及び血管周囲のリンパ球様細胞浸潤の発生率の上

昇が観察された。0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の 3/49、2/49、20/48 及び 33/49 匹に甲状腺膨大、0/49、0/49、6/48 及び 5/49 匹に濾胞性甲状腺腫、0/49、1/49、0/48 及び 2/49 匹に濾胞性甲状腺癌、2/49、2/49、7/48 及び 8/49 匹に濾胞性甲状腺過形成が認められた。6000 ppm 投与群の雄でコロイド嚢胞の発生率が上昇していた。12～24 ヶ月後の雌では、0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の 0/50、0/49、19/50 及び 29/47 匹に肝膨大、1/50、0/49、5/50 及び 3/47 匹に過形成、1/50、0/49、1/50 及び 1/47 匹に肝細胞腺腫が発生した。3000 及び 6000 ppm 投与群で肺泡マクロファージ及び間質性肺炎の発生率が上昇していたが、血管周囲のリンパ球様細胞浸潤の発生率は上昇していなかった。0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の雌の 0/50、0/49、18/50 及び 23/46 匹に甲状腺膨大、1/50、0/49、2/50 及び 4/46 匹に甲状腺腺腫、1/50、0/49、0/50 及び 1/46 匹に濾胞性甲状腺癌、0/50、0/49、6/50 及び 8/46 匹に濾胞性甲状腺過形成が認められた。11 の 2 年間試験から得られた背景データでは、濾胞性甲状腺腫の平均発生率は雄で 2.88%、雌で 0.3%であり、濾胞性甲状腺癌の平均発生率は雄で 1.73%、雌で 0.60%である。上述の試験において、0、20、3000 及び 6000 ppm 投与群の濾胞性甲状腺腫の発生率は雄では 0、0、12.5 及び 10.2%、雌では 2、0、12 及び 8.7%であり、濾胞性甲状腺癌の発生率は雄では 0、2、0 及び 4.1%、雌では 2、0、0 及び 2.2%であった。したがって、3000 及び 6000 ppm 投与群の雌雄動物の濾胞性甲状腺腫の発生率は背景データの平均より高く、20 及び 6000 ppm 投与群の雄ならびに対照群及び 6000 ppm 投与群の雌の濾胞性甲状腺癌の発生率も背景データを上回っている。20 ppm 投与群の雄で濾胞性甲状腺癌が発生したのは各群 1 匹であり、これは背景データの範囲内である。6000 ppm 投与群の雄の濾胞性甲状腺癌も同様に 49 匹中 2 匹であり、背景データの一つでは 32 匹中 3 匹である。このように、キントゼンは甲状腺腫を引き起こし、甲状腺癌を引き起こす可能性がある。肺に観察された変化は感染の特徴と合致している。高用量でのこのような変化は免疫能の低下又はストレス性の易感染性上昇を示唆している。好酸球細胞質が認められた肝細胞膨大(主に小葉中心性)は、薬物代謝酵素活性の上昇による肝細胞膨大とは異なる。NOAEL は 20 ppm であり、1 mg/kg 体重/日に相当する (Goldenthal, 1991)。

(d) 生殖毒性

4 群(一群雌雄各 25 匹)の離乳期(28 日齢) Charles River CD 系ラットに 0、5、50 又は 500 ppm のキントゼン(純度 98.2%、HCB 含有率 1.4%、極微量のテトラクロロニトロベンゼン及びペンタクロロベンゼンを含有)を含む飼料を与えた。500 ppm キントゼン用にコーン油 10 ml を使用して週 1 回飼料を調製し、適量の飼料を追加して適切に希釈した。飼料を 11 週間与えた後、一群 20 匹の F₀ 雌を同じ用量群の雄と交配した(必要に応じて 3 週間にわたって週 1 回ローテーションした)。交配数、妊娠数、産仔数、分娩後 1、4 及び 21 日目の児動物数、ならびに 21 日目の児動物体重を記録した。4 日目に同腹児を 10 匹に間引いた。生殖能力指標(妊娠数/交配数×100)、妊娠指標(総産仔数/妊娠数×100)、生存指標(4 日目の生存児動物数/生産仔数×100)及び授乳指標(離乳児動物数/4 日目の間引き後の残存児動物数×100)を求めた。最終 F_{1a} の出生後 10 日目に第 2 産仔(F_{1b})の繁殖を開始し、これらの動物を F₂ 及び F₃ 世代の親ラットとして使用した。F_{1b} 児動物の離乳後に F₀ 成獣の剖検を実施し、F_{1a} 児動物の離乳時に剖検を実施し、F_{2b} 児動物の離乳後に F_{1b} 成獣の剖検を実施し、F_{2a} 児動物の離乳時に剖検を実施するというパターンを試験期間中繰り返した。雌雄各 10 匹の F_{3b} 児動物に 2 ヶ月齢まで飼料を与えてからと殺し、心臓、肺、肝臓、腎臓、膀胱、脾臓、胃、小腸、大腸、盲腸、リンパ節、骨髄、骨格筋、皮膚、脳、下垂体、胸腺、甲状腺、副腎、膵臓及び性腺の病理組織検査を行った。成獣雌の体

重にのみ作用が認められた。500 ppm で対照と F₀ 又は F_{1b} 雌の間に有意な変化は観察されなかったが、F_{2b} 雌の体重は 500 ppm ($P < 0.05$) 及び 50 ppm ($P < 0.01$) で有意に減少していた。作用は用量に関連していなかった。推定 NOAEL は 500 ppm であり、2.5 mg/kg 体重/日に相当する (Larson & Borzelleca, 1968; Borzelleca *et al.*, 1971)。

55 日齢の 4 群 (一群雌雄各 26 匹) の Charles River COBS 系 CD ラットに 0、20、3000 又は 6000 ppm のキントゼン (純度 $\geq 99\%$ 、HCB 含有率 0.08%) を、2 世代にわたって各世代 2 同腹児に与えた。兄妹交配を避けるために、F_{1b} 児動物から第 2 世代の親を選択した。補強バー付きツインシェル・ブレンダーで週 1 回飼料を調製し、必要な濃度を得るために 500 g と適量の飼料を混合した。1 週目に低用量の飼料の均一性が不十分であったため、まず 250 g の未処理飼料と 2 分間混合した後に混合時間を 20 分間に延長した。最終混合の最初の 10 分間はミキサーバーを使用した。このプロセスによって均一性が向上したが、飼料中濃度は表示濃度の 84% に低下した。そのため、低用量を含む飼料は、キントゼンをアセトンに溶かしてからプレミックスを調製して (Hobart ミキサーで) 5 分間混合した後に追加飼料と混合するという手順によって再改良した。均一性及び濃度 (百分率) は妥当なレベルとなった。中用量及び高用量は 1 週目から妥当なレベルであった。対照飼料も 4 週目からアセトンと混合した。試験期間を通じて最低 4 週間に 1 回飼料の分析を行った結果、基準値との高い一致が確認された。F₀ 親には処理飼料を 81 日間与えた後に交配させ、F₁ 親には離乳から交配の間に試験飼料を 90 日間与えた。ラットの死亡の有無及び毒性症状の観察を 1 日 2 回行い、と殺時まで週 1 回体重を記録した。ただし、妊娠中は 0、7、14 及び 20 日目に体重を測定した。交配中を除き (雌では妊娠・授乳中も除き)、週 1 回摂食量を測定した。妊娠中は 0~7、7~14、14~20 及び 0~20 日目、授乳中は 0~4、4~7、7~14 及び 14~21 日目のデータを収集した。ラットを 1:1 で交配させ、膣洗浄又は膣栓の存在によって交尾を確認した。交尾の発見日を妊娠 0 日目とし、妊娠期間は最大 21 日間であった。授乳終了時から再交配までの時間は 10 日間であった。F_{1a} と F_{1b} の交配の間及び F_{2b} と F_{2b} の交配の間にオスを交換した。妊娠期間の長さ及び分娩の困難度を記録した。同腹児数、死産児動物数、生産児動物数及び肉眼的異常を記録した。授乳 4 日目に同腹児を 8 匹 (可能であれば雌雄各 4 匹) に間引いた。児動物及び母獣の異常行動 (営巣及び授乳を含む) 及び死亡の有無の観察を 1 日 2 回行った。児動物の性別を判定し、授乳 0、4、7、14 及び 21 日目に個体別の体重を測定した。

終了時に F₀ 雌をと殺して剖検に供し、組織を保存した。交尾が不成功だったすべての雄について、精巣上体内に精子が存在するかどうかを確認した。F_{1b} 児動物の授乳終了時 (妊娠していない場合は雄との分離の 25 日後) に F₀ 雌をと殺した。見かけ上妊娠していない雌の子宮を 10% 硫化アンモニウムで観察した。F_{1a} 子孫は離乳後に処分した。F_{1b} 子孫の剖検を行い、病変及び奇形児動物のみを保存した。F₁ 世代にも同様の手順を行った。両世代について、凝固腺、子宮頸部、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、精巣・精巣上体、子宮、膣及び肉眼的病変の顕微鏡検査を行った。

3 匹の成獣が死亡した。28 週目に 3000 ppm 投与群の F₀ 雄 1 匹が死亡し、6000 ppm 投与群の F₁ 雄が 23 日齢で死亡し、対照 F₁ 雌 1 匹が約 20 週齢で死亡した。これらの死亡は化合物に関連していなかった。中用量群及び高用量群の F₀ 雌に褐色の異常変色及び褐色又は黄色の肛門性器変色 (大半は 1~3 週目のみ) が認められた。この群では脱毛の発生率のわずかな上昇も起こった。6000 ppm 投与群の F₁ 雌雄動物では小型化

の発生率が上昇していたが、概して15週齢(雄)～17週齢(雌)で消失していた。3000及び6000 ppm 投与群のF₀雄ならびに6000 ppm 投与群の雌の体重は対照より少なく(統計学的有意差あり)、3000 ppm 投与群の雌にわずかな体重減少(大半は統計学的有意差なし)が認められた。6000 ppm 投与群のF₁雌雄及び3000 ppm 投与群の雌は4～17週目に有意な体重減少を示した。妊娠中はF₀/F_{1a}(14～21及び0～21日目)、F₀/F_{1b}(0及び7日目)、F₁/F_{2a}(すべての時点)及びF₁/F_{2b}(14～20日目)世代で6000 ppm 投与群の雌に平均体重の有意な減少が認められた。6000 ppm 投与群の平均体重は、授乳中のF₀/F_{1a}(0～4、7～14、14～21及び0～21日目)、F₀/F_{1b}(0～21日目のみ)、F₁/F_{2a}(7～14日目のみ)及びF₁/F_{2b}(14～21及び0～21日目)世代でも有意に減少していた。3000 ppm 投与群の動物では、F₁/F_{2b}の4～7、14～21及び0～21日目に体重減少が認められた。6000 ppm 投与群の成獣の交配前及びF₀及びF₁雌の授乳期間中に摂食量が減少していた。

雄の交尾、雄の生殖能力指標、雌の生殖能力指標、妊娠指標、交尾間隔又は妊娠期間の長さについて、どちらの世代でも化合物に関連した影響は認められなかった。ただし、F_{2a}(雌雄)及びF_{2b}(雌)は生殖能力が対照より高かった。運動性がなく形態が異常な精子があった低用量群のF₁/F_{2b}群の雄1匹を除くと、交尾が不成功だった雄の精巣上体内には運動性があり正常な形態の精子があった。平均死産児動物数、平均出生児動物数、性比、生存指標は、性比が雄に偏っていた中用量群のF₁/F_{2a}子孫を除くと、対照と同程度であった。高用量群の動物では、出生児動物の総数及び生存している子孫の体重が有意に減少していた。3000 ppm 投与群のF₀/F_{1a}(14及び21日目)、F₀/F_{1b}(雌のみ、21日目)及びF₀/F_{2b}(14及び21日目)世代の体重も有意に減少していた。

妊娠中は、F₀/F_{1a}世代の3000及び6000 ppm 投与群(14日目)及びF₁/F_{2a}世代の6000 ppm 投与群(7、14及び21日目)で「蒼白な」児動物の発生率が上昇していた。F₁/F_{2a}児動物の6000 ppm 投与群(14及び21日目)及びF₁/F_{2b}児動物の6000 ppm 投与群(すべての時点で低頻度)に尾の欠如が認められた。F₁/F_{2a}児動物の6000 ppm 投与群に7、14及び21日目に高頻度で尾の同心環が認められた。

出生時の子孫の奇形の発生率は集計結果のみが報告されている。F_{1a}児動物では、死亡した3000 ppm 投与群の子孫2匹に小下顎症(1匹)、口蓋裂(2匹)及び心室内欠損(intraventricular defect)(1匹)の奇形があった。死亡したF_{1b}子孫には奇形がなかった。21日目に20 ppm 投与群のF_{1b}児動物86匹のうち1匹に無眼球症が認められた。6000 ppm 投与群の2同腹児の死亡したF_{2a}児動物2匹に認められた奇形は球状肺動脈、心室中隔欠損及び大動脈弓狭窄であり、死亡したF_{2b}子孫には奇形がなかった。F_{2b}対照児動物118匹のうち1匹に小眼球症及び小下顎症があり、6000 ppm 投与群の1匹に無眼球症があり、この用量群の1匹に内臓逆位があった。これらの児動物は異なる同腹児に由来する。変異体の発生率はほぼ0であった。

最終肉眼検査の結果、F₀親に投与に関連した影響は認められなかった。6000 ppm 投与群の一部のF₁雌雄及び3000 ppm 投与群の雌2匹の肺に黄褐色の病巣が認められた。交尾が不成功だった動物の精巣重量はF₁対照2匹及び3000 ppm 投与群のF₁雄1匹でわずかに減少していた。F₀成獣の顕微鏡検査からは化合物に関連した影響は認められなかった。F₁動物では、肺の黄褐色の病巣は肺泡マクロファージの凝集物、血管周囲・気管支周囲のリンパ球様細胞浸潤又は間質性肺炎であった。これらの変化は肺のウイルス感染の典型的

なものである。

このように、投与によるストレスや免疫系への作用が 6000 ppm 投与群の動物の(ことによると 3000 ppm 投与群の雌も)易感染性を上昇させる可能性はあるが、キントゼンが毒性を引き起こす可能性は低い。3000 ppm 投与群の児動物及び成獣の体重変化に基づくと、NOAEL は 20 ppm であり、1 mg/kg 体重/日に相当する。生殖能力の指標に対する有害な影響は認められなかった(Schardein *et al.*, 1991)。

(e) 発生毒性

マウス

23 匹の C57Bl/6 系マウスにキントゼン(HCB 含有率 11%)をコーン油中 500 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～11 日目に投与した。対照は 19 匹であった。その他の群にペentakクロロアニリン 100 又は 200 mg/kg 体重/日あるいはテトラクロロニトロベンゼン 200 mg/kg 体重/日を妊娠 7～18 日目に投与した。キントゼンを投与したマウスでは胎児死亡率がわずかに上昇しており、奇形の発生率が有意に上昇していた。最も高頻度で現れた影響は腎無形成であり、無眼球症(対照より 19.2%高値)、小眼球症(9.8%)及び口蓋裂の発生率が上昇していた。ペentakクロロアニリン及びテトラクロロニトロベンゼンは奇形を引き起こさず、母動物体重、肝臓重量/体重比、胎児体重及び胎児死亡率に影響を及ぼさなかった(Courtney *et al.*, 1976)。

CD-1 系マウスの群に 250 又は 500 mg/kg 体重/日のキントゼン(HCB 含有率 11%) (5 又は 10 同腹児)、ペentakクロロアニリン 250 mg/kg 体重/日(9 同腹児)、テトラクロロニトロベンゼン 200 mg/kg 体重/日(1 試験で 6 同腹児、他の試験では 9 同腹児)、11% HCB を人工的に添加したキントゼン 500 mg/kg 体重/日(9 同腹児)、HCB 100 mg/kg 体重/日(10 同腹児)あるいは HCB 含有量<20 ppm のキントゼン 500 mg/kg 体重/日(10 同腹児)を妊娠 7～16 日目に投与した。不純物を含むキントゼンの両用量(用量依存性)でも人工的に添加したキントゼンでも母動物の肝臓重量/体重比が上昇しており、HCB 投与による有意でない上昇も認められた。同腹児あたりの奇形の発生率が不純物を含むキントゼン 500 mg/kg 体重/日で有意に上昇しており(28.6%、同じ量のコーン油/アセトン 9:1 対照群では 6.2、2.0 又は 7.2%)、HCB(13.6%)及び HCB 含有量<20 ppm のキントゼンでもある程度上昇していた。不純物を含むキントゼン及び人工的に添加したキントゼンによる主要な奇形は口蓋裂であった。この奇形は HCB 含有量<20 ppm のキントゼンでも認められたが、発生率が高かったのは内反足であった。HCB 含有量<20 ppm のキントゼンは他のキントゼンサンプルと異なり、懸濁液ではなく溶液であった。これによって吸収が上昇した可能性がある。この群は毒性症状も示し、妊娠 17 日目に 13 匹中 3 匹で流産が発生した。他のキントゼン試験では内反足の発生率の上昇は認められず、著者は子宮筋緊張の亢進によって発生中の胎児に圧力が加わった可能性があると考えている(Courtney *et al.*, 1976)。

妊娠時期を合わせた CD1 系マウス 30 匹に 750 mg/kg 体重/日のキントゼン(HCB 含有率 5%)を妊娠 8～12 日目に経口投与し、妊娠時期を合わせたマウス 40 匹を対照とした。妊娠 20 日目を生後 1 日目とした。17%の動物で死亡が発生し、妊娠したラットは 73%であった。1 日目に同腹児数の有意でない減少が認められたが、児動物体重は対照と同程度であり、生後 3 日目には児動物の死亡率及び体重は対照と同程度になっていた。

NOAEL は決定されていない(Kavlock *et al.*, 1987)。

ラット

一群 5～7 匹の妊娠 CD 系ラットに HCB 含有率 11% のキントゼン 500 mg/kg 体重/日、HCB 含有率 < 1.0% のキントゼン 500 mg/kg 体重/日、ペンタクロロフェノール 75 mg/kg 体重/日又はテトラクロロニトロベンゼン 75 mg/kg 体重/日を妊娠 7～18 日目に投与した。母動物の体重増加及び肝臓重量/体重比に対する作用はなかった。ペンタクロロフェノールは胎児体重を減少させた。奇形の発生率は非常に低く、観察された奇形は脳室の拡大、臍ヘルニア及び腎盂のわずかな拡張であった(Courtney *et al.*, 1976)。

妊娠 Charles River アルビノラットに挿管によってキントゼンをコーン油中 100～1563 ppm の用量で妊娠 6～15 日目に投与し、20 日目にと殺した。黄体、死亡胚及び吸収胚の位置及び数、胎児体重ならびに性比を記録した。2 分の 1 の胎児を骨格検査用にアリザリンレッド S で染色し、残りの胎児を軟部組織検査用にブアン液で固定するか又はホルマリンに保存した。すべての群で発生した腎盂拡張、水腎症、水尿管症などのどの指標にも対照群と投与群の間に差は認められなかった。用量の表現が一般的でないため、NOAEL は決定できなかった(Jordan & Borzelleca, 1973)。

4 群(一群 25 匹)の既交尾 Charles River COBS 系雌ラットに 0、30、600 又は 1200 mg/kg 体重/日のキントゼン(純度 97.3%、HCB 含有率 0.025%)を 10 ml/kg 体重の 0.2%カルボキシメチルセルロース懸濁液として妊娠 6～15 日目に強制経口投与した。懸濁液は毎日調製した。試験 7 及び 14 日目の分析の結果、実際の濃度は表示濃度の 88～110%であり、24 時間安定であることが明らかになった。交尾日を妊娠 0 日目とした。ラットの死亡の有無ならびに外観及び行動の変化の観察を 1 日 2 回行った。妊娠 0、6、9、12、16 及び 20 日目に母動物ラットの体重を測定し、摂飼量を 1 日 1 回測定し、妊娠 6～9、9～12、12～16、16～20、6～15 及び 6～20 日目の期間別に集計した。妊娠 20 日目にラットをと殺し、子宮及び卵巣の *in situ* 検査を行い、妊娠子宮の重量を測定した。生存胚、非生存胚、早期吸収胚、後期吸収胚の数及び位置、着床数ならびに黄体数を記録した。母動物組織の肉眼検査を行い、肉眼的異常のある組織を保存した。非妊娠ラットの子宮を 10%硫化アンモニウムで観察した。胎児の体重を測定し、性別を判定し、外表奇形の有無を検査した。半数は Wilson 法による軟部組織検査用にブアン液に保存し、残りは臓器摘出し、アリザリン R-S 染色用に処理して骨格検査に供した(Dawson 法)。

死亡又は有害な臨床的・行動的影響は認められなかった。1200 mg/kg 体重/日群の動物の体重の有意でない減少が認められたが、これは初期体重差の補正後は 1～2%に過ぎなかった。1200 mg/kg 体重/日群の動物では 6～9 日目に摂飼量が有意に減少していたが、1 日 1 匹あたりのグラム数で見れば 10.8%の減少に過ぎず、1 日体重 1 キログラムあたりのグラム数で見れば 8.7%の減少に過ぎなかった。この作用はおそらく嗜好性の低さによるものであった。その後の時点ならびに 6～15 及び 6～20 日目では、摂飼量は対照と同程度であった。妊娠の発生率は対照では 24/25 匹、30 mg/kg 体重/日では 23/25 匹、600 mg/kg 体重/日では 25/25 匹、1200 mg/kg 体重/日では 23/25 匹であった。全吸収胚はなく、すべての妊娠動物から生存子孫が得られた。生存児動物数はすべての用量で同程度であった。早期吸収胚数はすべての試験群でわずかに増加していたが、発生

率は背景データの範囲内であった。後期吸収胚及び黄体数はすべての群で同程度であった。個体別胎児体重の群平均に変化はなく、性比は正常であった。対照に観察された奇形は無眼球症(1匹)及び卵巣及び腎臓の位置異常(1匹)、第3肋骨異常を伴う椎骨異常(1匹、それぞれ別の個体)であった。30 mg/kg 体重/日では、1匹の胎児に脳ヘルニア及び卵巣の位置異常が認められ、1匹に全身浮腫、肩甲骨の湾曲及び肢骨の湾曲があり、1匹に網膜嚢があった。600 mg/kg 体重/日では、1匹の胎児に小眼球症及び網膜嚢があり、1200 mg/kg 体重/日では、異なる同腹児の2匹の児動物に腎臓及び卵巣の位置異常があった。このように、奇形の発生にパターンはなく、奇形の発生率に用量依存性は認められなかった。変異体の発生率は正常範囲内であった。母動物毒性、胚毒性、胎児毒性及び胎児発生に関する NOAEL は 1200 mg/kg 体重/日(評価した最高用量)であった(Keller, 1988a)。

ウサギ

納入時3ヶ月齢で111日間馴化した4群(一群16匹)の人工授精ニュージーランドホワイトウサギに0、12.5、125又は250 mg/kg 体重/日のキントゼン(純度97.3%)の0.2%カルボキシメチルセルロース懸濁液を妊娠7～19日目に投与した。母動物毒性があったため、納入時5ヶ月齢で48日間馴化したウサギを約75日後に追加し、挿管によって0(16匹)、6.25(16匹)又は125 mg/kg 体重/日(12匹)を投与した。人工授精用の精子を生殖能力が確認されている6匹の雄から採取し、対応する各群の同数の雌への授精に使用した。ただし、第2の試験では125 mg/kg 体重/日群の雌が雄より少なかったため雄2匹を使用した。授精日を妊娠0日目とした。妊娠29日目に帝王切開を実施した。キントゼンの安定性及び均一性は十分であり、実際の濃度は表示濃度の95～110%であった。

妊娠7～29日目に生存、外観及び行動の観察を1日2回行い、1日1回報告した。試験終了前に死亡したウサギの剖検を行い、流産又は早産の証拠があった動物はと殺した。これらのウサギの胎児の外表検査を行って保存した。試験終了後24時間以内に死亡したウサギの検査を行った。妊娠0、7、13、20、24及び29日目に体重を記録し、摂餌量を1日1回測定して妊娠7～13、13～20、20～29及び0～29日目の期間別に集計した。終了時に子宮及び卵巣の検査を行い、妊娠子宮の重量、生存胚及び死亡胚の数及び位置、早期吸収胚、後期吸収胚及び全着床の発生率、ならびに黄体数を記録した。母動物の胸腔及び腹腔の肉眼検査を行い、肉眼的異常のある組織及び臓器を保存した。非妊娠子宮を10%硫化アンモニウム溶液で観察した。胎児の体重を測定し、タグを付け、外表検査を行い、解剖し、性別を判定し、軟部組織異常の検査(脳の中央冠状面スライスを含む)を行った。カーカスを処理してアリザリンレッドSで染色し(Dawson法)、骨格異常の検査を行った。

12.5 mg/kg 体重/日群のウサギ1匹が妊娠28日目に死亡した。125 mg/kg 体重/日群の2匹がともに妊娠28日目の死亡前に流産した。250 mg/kg 体重/日群の5匹が妊娠19、21、26、26及び27日目に死亡し、27日目の死亡前には流産があった。第2の試験ではどの用量でも死亡は発生しなかった。最初の試験における既知の死因は粘液性腸炎(125 mg/kg 体重/日群)及び肺炎(250 mg/kg 体重/日群で死亡した5匹のうち3匹)であった。他の死因は明らかになっていない。発生した流産は、対照群で2匹(24及び27日目)、12.5 mg/kg 体重/日群で2匹(26及び27日目)、125 mg/kg 体重/日群で3匹(23、28及び28日目)、250 mg/kg 体重/日群で4匹(23、24、25及び26日目)であった。死亡前に流産した動物を含めると、流産した動物の数は

0、12.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 2、2、5 及び 5 匹であった。第 2 の試験では、125 mg/kg 体重/日群の 1 匹が 26 日目に流産した。早産は各対照群の雌 1 匹及び 125 mg/kg 体重/日群の 1 匹で発生した。観察された毒性症状は、粘液便(250 mg/kg 体重/日群の 6/16 匹、125 mg/kg 体重/日群の 1/16 匹)、便量欠如(absent stool)の発生率の上昇(対照群の 4/16 匹、125 mg/kg 体重/日群の 8/16 匹、250 mg/kg 体重/日群の 11/16 匹)、肛門性器変色の発生率の上昇(最初の試験では 0、12.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日群で 3、8、9 及び 10 匹、第 2 の試験では 0、6.25 及び 125 mg/kg 体重/日群で 2、3 及び 9 匹)であった。

250 mg/kg 体重/日の投与後に体重が著しく減少し、減少のピークは妊娠 24 日目であり、29 日目にはわずかに回復した。妊娠子宮重量について補正した終了時の体重も著しく減少していた。妊娠期間を通じて体重増加が一貫して抑制されていた。125 mg/kg 体重/日群の動物は最初の試験でも第 2 の試験(やや程度が低い)でも妊娠 13~20 日目に大きな体重減少を示した。しかし、第 2 の試験における体重減少は 24~29 日目のほうが大きかった。この用量の両群では終了時の補正体重が対照より少なく、第 2 群のほうが作用が明確であった。摂餌量は、1 日 1 匹あたりのグラム数でも 1 日体重 1 キログラムあたりのグラム数でも大半の時点で有意に減少していた。死産は 0、12.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日群の 1/81、1/85、1/49 及び 3/28 匹、0、6.25 及び 125 mg/kg 体重/日群の 0/82、0/101 及び 0/68 匹で発生した。全着床数に対する全吸収胚数の割合は 0、12.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日群で 5.8、11.5、9.1 及び 22.2%、0、6.25 及び 125 mg/kg 体重/日群で 24.8、10.6 及び 2.7%であった。250 mg/kg 体重/日群では平均胎児体重が著しく減少していた。性比はすべての群で正常であった。生存児動物と死亡児動物の両方を含む平均同腹児数は 0、12.5、125 及び 250 mg/kg 体重/日群で 7.4、6.5、6.8 及び 4.7 であり、0、6.25 及び 125 mg/kg 体重/日群で 5.8、7.7 及び 6.8 であった。奇形は 0、0(第 2 の試験)6.25(第 2 の試験)、12.5、125、125(第 2 の試験)及び 250 mg/kg 体重/日群の 3、3、6、2、3、2 及び 0 同腹児の 4、4、9、2、3、2 及び 0 匹で発生した。奇形の発生率が 6.25 mg/kg 体重/日群で最高であった原因は、高用量では認められなかった多発性奇形があった 3 匹であった。人工授精が 3 日間にわたって行われ、各雄が通常は 2 匹の雌に授精したため、多発性奇形は雄に由来する遺伝的異常である可能性がある。変異体の発生率は群間で同程度であった(Keller, 1988b)。

125 mg/kg 体重/日群の結果に試験間で一貫性がなかったため、推定 NOAEL の決定は困難である。250 mg/kg 体重/日群の 5 匹の死亡が肺炎又は粘液性腸炎を伴っていなかったため、粘液性腸炎による死亡はおそらく化合物に関連していない。125 及び 250 mg/kg 体重/日群で流産の発生率が上昇していたが、低用量群で粘液性腸炎による死亡の直前に発生した流産 5 件中 2 件は化合物に関連しないと考えられる。一貫性のある唯一の作用は 125 及び 250 mg/kg 体重/日群での体重増加の抑制であった。母動物毒性に関する NOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日であった。胎児体重の減少、吸収胚の発生率の上昇及び死産の発生率のわずかな上昇に基づくと、胚毒性及び胎児毒性に関する NOAEL は 125 mg/kg 体重/日であった。奇形に関する NOAEL は 250 mg/kg 体重/日であった。ただし、この用量の検査対象は 6 同腹児の 28 匹のみであった。

(f) 遺伝毒性

キントゼンの遺伝毒性試験の結果を表 2 に示す。

表 2. キントゼンの遺伝毒性試験の結果

| 評価項目 | 試験系 | 濃度又は用量 | 純度 (%) | 結果 | 参考文献 |
|-----------------|------------------------------------------------|------------------|--------|-------------------|---------------------------------------|
| <i>In vitro</i> | | | | | |
| 復帰突然変異 | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 | 0~6667 µg/プレート | 99.6 | 陰性 ^a | US National Toxicology Program (1987) |
| 復帰突然変異 | <i>S. typhimurium</i> 、5菌株 | NR | NR | 陰性 | Simmon <i>et al.</i> (1976) |
| 有糸分裂組換え | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | NR | NR | 陰性 | Simmon <i>et al.</i> (1976) |
| DNA修復 | <i>E. coli</i> | NR | NR | 陰性 | Simmon <i>et al.</i> (1976) |
| 遺伝子突然変異 | マウスリンパ腫 L5178Y tk+/tk-細胞 | 1.25 ~ 10 µg/ml | 99.6 | 陰性 ^a | US National Toxicology Program (1987) |
| 姉妹染色分体交換 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 | 0.75 ~ 7.5 µg/ml | 99.6 | 陰性 ^b | US National Toxicology Program (1987) |
| 姉妹染色分体 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 | 7.5 ~ 75 µg/ml | 99.6 | 陰性 ^c | US National Toxicology Program (1987) |
| 染色体異常 | チャイニーズハムスター卵巣細胞 | 2.4 ~ 75 µg/ml | 99.6 | 陽性 ^{a,d} | US National Toxicology Program (1987) |
| <i>In vivo</i> | | | | | |
| 優性致死突然変異 | マウス | 3用量 | NR | 陰性 ^e | Jorgenson <i>et al.</i> (1976) |

NR: 記載なし

- a 代謝活性化系の存在下/非存在下。それぞれ 2 回又は 3 回の重複測定を行った 2 回の実験で同様の結果。
- b 代謝活性化系の非存在下。
- c 代謝活性化系の存在下。
- d 単純な染色体切断及び染色体切断のある細胞は 98%、複雑な転位のある細胞は 2%。用量に関連していない。
- e 雄に 7 週間の投与を行った後、雄 1 匹を雌 2 匹と 8 週間交配した。

(g) 特殊毒性試験

(i) 皮膚・眼刺激性及び皮膚感作性

6 匹の雄ニュージーランドホワイトウサギ(3 ヶ月齢)の除毛した*無傷皮膚に水分を加えたキントゼン(純度 99.42%)を、テープで固定した 2.5 cm²ガーゼパッチで 1 匹 500 mg の用量で投与した。4 時間後にドレッシングを除去し、投与部位を乾いたタオルで拭き、動物を 72 時間観察した。30~60 分後、24、48 及び 72 時間後に皮膚刺激性は観察されなかった(Warshawsky, 1994c)。

* 原文中の dipped は clipped の誤りと思われる。

6 匹の雄ニュージーランドホワイトウサギ(約 3 ヶ月齢)の右眼の結膜嚢に 0.0996 g のキントゼン(純度 99.42%)を投与し、投与後 1 秒間眼瞼を押さえ合わせた。眼を洗わずに 1、24、48 及び 72 時間後に刺激性を(Draize 法で)スコア化した。72 時間後にフルオレセインナトリウムで眼の検査を行った。1 時間後、すべてのウサギに透明な分泌物が生じ、2 匹は蒼白も示した。すべての動物に結膜発赤、結膜水腫及び分泌物が認められ、4 匹のウサギで発赤が 24 時間後まで持続していた。48 時間後にはすべての眼が正常であった。群平均スコアは 1 時間後では 7/110、24 時間後では 1.7/110 であり、本化合物がウサギの眼にほとんど刺激性がないことがわかる(Warshawsky, 1994d)。

雌雄各 4 匹の Hartley 系モルモットの 4 つの部位をアセトンで希釈した 75、50、25、10、5.0、2.5、1.0 及び 0.5%のキントゼン(純度 98%)に暴露し、24 及び 48 時間後に刺激性をスコア化した。この予備試験に基づいて、主試験に用いる誘導用量(軽度の刺激性あり)に 75 及び 50%を選択し、惹起用量(刺激性ほとんどなし)に 5、2.5 及び 0.5%を選択した。主試験では、一群雌雄各 10 匹のモルモットの除毛した無傷皮膚に 0.3 ml を含む 25 mm 閉鎖チャンバーを 6 時間貼付し、22~26 時間後に動物を除毛して 2 時間以内に刺激性をスコア化した。軽微な斑状紅斑、軽微だがコンフルエント又は中程度の斑状紅斑(グレード 1)、中程度の紅斑(グレード 2)、重度の紅斑(グレード 3)。初回スコア化の 22~26 時間後に動物の再スコア化を行った。誘導では同じ部位に 2 週間にわたって 3 回の 6 時間暴露を行い、初回暴露には 75%、他の 2 回の暴露には 50%キントゼン(アセトン溶液)を使用した。初回投与後に皮膚反応は認められなかった。第 2 回投与後に雄 1 匹に軽微な斑状紅斑が現れ、第 3 回投与後に雄 2 匹及び雌 2 匹に軽微な斑状紅斑が生じた。化合物に関連しない健康不良によって初回投与後に雄 1 匹をと殺した。基剤対照は皮膚反応を示さなかった。

初回惹起では、5、2.5 又は 0.5%のキントゼンを含むチャンバーを各誘導動物の未投与部位に貼付した。3 用量すべてで反応が観察され、24 時間後には、5%濃度で雄 8 匹に軽微な斑状紅斑が誘導され、雄 1 匹にグレード 1 の紅斑が生じ、雌 9 匹に軽微な斑状紅斑が生じた。48 時間後では雄 7 匹に軽微な斑状紅斑が生じ、雄 1 匹にグレード 1 の紅斑が生じ、雌 9 匹に軽微な斑状紅斑が生じ、雌 1 匹にグレード 1 の紅斑が生じた。2.5 及び 0.5%でも同様の結果が得られた。5、2.5 又は 0.5%での群平均スコアは、24 時間後では 0.5、0.5 及び 0.5、48 時間後では 0.5、0.5 及び 0.4 であった。同じ条件で同じ惹起用量を投与した基剤対照はすべての濃度で軽微な斑状紅斑を生じ、群平均スコアは 24 時間後では 0.3、0.4 及び 0.3、48 時間後では 0.3、0.3 及び 0.4 であった。

雌雄各 9 匹の誘導動物及び 5 匹の未投与動物に、初回惹起から最低 6 日後に 5 又は 0.5%で未投与部位に再惹起を行った。誘導動物の 24 及び 48 時間後の群平均スコアは、5%群では 0.4 及び 0.2、0.5%群では 0.3 及び 0.2 であった。5%キントゼンでは 24 時間後に 2 匹、48 時間後に 1 匹にグレード 1 の反応が認められ、0.5%キントゼンでは 24 及び 48 時間後に 1 匹にグレード 1 の反応が認められた。5%濃度で惹起を行った未投与動物の平均刺激性スコアは 24 時間後では 0.4(グレード 1 は 1 匹)、48 時間後では 0.2 であった。0.5%に暴露した未投与動物のスコアは 24 時間後では 0.5、48 時間後では 0.2 であった。惹起動物におけるグレード 1 の発生率及び持続時間から、キントゼンが感作を引き起こす可能性があることがわかる (Kreuzmann, 1988)。

(ii) 作用の増強

一群雄 10 匹の Charles River ラットに LD₅₀(1740 mg/kg 体重)又はその 1/2 のキントゼンと LD₅₀(1080 mg/kg 体重)、LD_{2.3}、LD_{6.7}、LD₁₆、LD₃₁ 又は LD₅₀ の 1/2 のテラゾール(5-エトキシ-3-トリクロメチル-1,1,2,4-チアゾール)と併用投与した(キントゼン 100 mg/kg 体重、テラゾール適量)。14 日間にわたって死亡率を記録した結果、相加作用が明らかになった (Borzelleca *et al.*, 1971)。

(iii) 甲状腺機能

一群雄 75 匹の Charles River CD 系ラットに 0、20 又は 6000 ppm のキントゼン(純度 99.09%)を含む飼料を 90 日間与え、各用量 15 匹のラットを 7、14、30 又は 90 日目にと殺し、残り 15 匹のラットは通常の飼料でさらに 90 日間飼育した後にと殺した。平均摂取量は 1 及び 333 mg/kg 体重であった。週 1 回飼料を調製し(0 及び 20 ppm ではアセトンを基剤に使用)、1~4、8 及び 12 週目に二重分析を行った。平均飼料中濃度は 20 ppm では表示濃度の 81%(範囲 72~98%)、6000 ppm では 91%(範囲 86~99%)であった。死亡の有無、瀕死状態の有無及び臨床症状の観察を 1 日 2 回行い、体重及び摂餌量を週 1 回測定した。と殺時に非絶食ラットの腹部大動脈から血液検体を採取し、その時点で完全な肉眼検査を実施し、肝臓、下垂体及び甲状腺・副甲状腺の重量を測定した。これらの臓器の顕微鏡検査を行い、最終と殺時にすべてのラットの肝臓の顕微鏡検査を行った。一部の動物の胸腺の検査も行った。各時点で各用量のすべてのラットについて、トリヨードサイロニン、チロキシン及び甲状腺刺激ホルモンを測定した。投与終了時にすべてのラットのリバーストリヨードサイロニンを測定した。

死亡は発生しなかった。発生率が低く用量に関連していなかった臨床症状は、不正咬合(対照群 7 匹、20 ppm 投与群 6 匹、6000 ppm 投与群 5 匹)、部分的な脱毛及び眼の発赤である。投与中に 6000 ppm 投与群の動物の体重及び体重増加が抑制されたが、体重増加は回復期間中に対照群のレベルを超え、と殺時にも対照群を上回っていた。体重増加の最大の抑制は 1 週目に現れ、この時点では摂餌量も有意に減少していた。6000 ppm では、投与期間の大半でトリヨードサイロニン及びチロキシンが減少し、甲状腺刺激ホルモンが増加しており、これらの変化にはほとんどの時点で統計学的有意差が認められた。90 日目にリバーストリヨードサイロニンが減少していた。トリヨードサイロニン、チロキシン及び甲状腺刺激ホルモンは回復期間中に正常に戻った。

20 ppm では、7 日目のチロキシンの増加を除くと有意な変化は認められなかった。チロキシンの増加はランダムな作用と考えられた。6000 ppm 投与群の動物で 7 日目に下垂体の絶対重量が減少していたが、試験中に下垂体の絶対重量又は相対重量にその他の変化は現れず、異常な顕微鏡的变化は観察されなかった。この用量群では 30 及び 90 日目に肝臓の絶対重量の有意でない増加が認められたが、回復期間後に正常に戻った。14、30 及び 90 日目に肝臓の相対重量(体重比)が有意に増加していたが、この作用は回復期間後以外のすべての時点での体重の減少によるものと考えられる。90 日間投与後に認められた肝細胞膨大は、6000 ppm 投与群の 30 及び 90 日目の肝臓の絶対重量の増加が化合物に関連していることを示している。甲状腺・副甲状腺重量は、6000 ppm 投与群で 30 日目に有意に減少して 20 ppm 投与群でごくわずかに減少していたのを除くと、有意な変化を示さなかった。90 日目には、20 及び 6000 ppm 投与群に再び統計学的に有意でない減少が認められた(対照群 33 g、20 及び 6000 ppm 投与群 30 g)。90 日間の回復期間後、甲状腺・副甲状腺重量は対照と同等かわずかに多かった。6000 ppm 投与群で甲状腺の濾胞上皮膨大が観察され、重症度は 14 日目では軽微、30 日目では軽度、90 日目では中等度であった。20 ppm では、90 日目に軽度の濾胞上皮膨大が認められた。したがって、甲状腺重量の減少は膨大した甲状腺濾胞細胞で生じるコロイド分解(colloid breakdown)を反映していると考えられるが、これは組織学的には確認されていない。20 ppm での肝臓及び甲状腺への影響は可逆的で軽微な作用は認められたに過ぎなかったため、NOAEL は 20 ppm であった。これは 1 mg/kg 体重/日に相当する(Goldenthal, 1993)。

(iv) 代謝物試験

4 群(一群 10 匹)の離乳期雌 Sprague-Dawley 系ラットに 0、10、50 又は 100 ppm のペンタクロロニトロソベンゼン(キントゼンのペンタクロロアニリンへの代謝性還元の間mediateと考えられている物質)を含む飼料を 18 週間与えた。ラットの体重を週 2 回測定し、摂飼量を 1 日 1 回測定した。投与終了時にすべてのラットの血清アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、尿中及び肝臓中のポルフィリン、肝グルタチオン、肝ミクロソームタンパク質、チトクローム P450、ヘモグロビン、フェリヘモグロビン、血球容積、赤血球数、全白血球数及び白血球分画を測定した。肝臓、心臓、脾臓及び腎臓について臓器重量/体重比を記録し、肝臓、腎臓、消化管及び膀胱の組織学的検査を行った。

すべての投与群で 2 週目以降に体重の増加傾向があったが、統計学的有意水準以下であり、用量作用関係は認められなかった。すべての投与群で摂飼量及び飼料効率が上昇していた。臓器重量/体重比はすべての動物で同程度であった。フェリヘモグロビン濃度(対照及び 3 投与群で 0、0.5、0.9 及び 1.1 g/100 ml)に用量作用関係が認められた。すべての用量群で血清アラニンアミノトランスフェラーゼ活性が用量依存的で統計学的に有意な上昇を示した。尿中ポルフィリンは試験の最後の 24 時間は同程度のレベルであった。肝ミクロソームタンパク質ならびに肝臓中及び尿中のポルフィリンの組成に変化はなかったが、100 ppm 投与群でチトクローム P450 酵素活性が有意に上昇していた。この用量では、肝臓中のグルタチオン及び酸化型グルタチオンの濃度も上昇していた。肝臓の組織学的所見は正常であったが、大型の表層細胞の存在が特徴的でいろんな厚さをもつ多重膀胱上皮がみられた。細胞増殖の徴候はなかった(Renner *et al.*, 1981)。

3. 人体への影響

75%キントゼン水和剤(純度不明)に浸した 6.4 mm 角型脱脂綿を 50 例のヒト被験者の前腕の掌側表面に貼付した。脱脂綿をホイルで覆ってテープで固定した。暴露時間は 48 時間であった。ドレッシング除去時に刺激性は認められなかった。2 週間後に再試験した結果、4 例が陽性反応を示した。具体的には、紅斑、そう痒ならびに(3 例の)浮腫及び小胞形成であった。パッチ除去時に反応を示さなかった被験者のうち、9 例が試験の 8 時間～数日後に遅延型反応を示した(Finnegan *et al.*, 1958)。

キントゼン製造中に暴露した就業中の労働者(暴露期間は 2.5 年間(1 例)、7 年間(1 例)、8.5 年間(1 例)又は 11 年間(10 例))に年 2 回の健康診断を行った。検査項目は就業期間中の身長、体重、視力、血圧、X 線検査(年 1 回のみ)、血液学的検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、全白血球数)、主観的・客観的症候評価、生活習慣、家族歴及び病歴(individual past history)であった。1989 年以降は聴覚検査、血液生化学検査(血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、部分トロンボプラスチン時間、総コレステロール、血中グルコース)、尿検査(尿素窒素、尿酸、グルコース、タンパク質、潜血)ならびに心電図も実施した。化合物に関連した影響は認められなかった。キントゼン粉剤の製造に従事していた別の一群(9 例)の被験者(暴露期間は 3 ヶ月間(1 例)、1 年間(1 例)、2 年間(1 例)、3 年間(1 例)、4 年間(1 例)、7 年間(1 例)又は 10 年間(3 例))に同様の検査を行った結果、化合物に関連した異常は認められなかった。暴露量の推定又は防護措置(衣類、手袋、マスクなど)に関する情報は示されていない(Yamazaki, 1994)。

コメント

キントゼンはラット及びマウスへの経口投与後に比較的緩徐に吸収され、最高血中濃度は投与の約 74 時間後に観察される。標識キントゼンの¹⁴Cは主に雌雄動物の糞中に排泄されるが、雌は雄より尿中排泄量が多い。ヤギでは、低用量(30 mg/kg 体重)は主に尿中に排泄されたが、高用量(100 mg/kg 体重)では糞中排泄のほうが多かった。反芻動物の胆汁中濃度は高く、腸肝循環が推定される。鶏は哺乳類より排泄が急速かつ完全であった。どの種でも組織蓄積の証拠はなかった。

キントゼンの生体内変化はほぼ完全であった。2 つの一般的な代謝経路が明らかになり、1 つはニトロ基からアミンへの還元と二次代謝物の生成、もう 1 つはニトロ基の硫黄含有基への置換(チオグルクロニド、メチルチオグルクロニド、*N*-アセチルシステイン基など)であった。いくつかの種における代謝物試験の報告がある。

キントゼンの急性経口 LD₅₀ はラットとイヌのどちらでも > 1.5 g/kg 体重であった。皮膚 LD₅₀ はウサギでは > 5 g/kg 体重であり、ラットにおける 4 時間 LC₅₀ は > 1.7 mg/L air であった。キントゼンはウサギの眼に軽度の刺激性を示し、ウサギ及びヒトの皮膚には刺激性を示さなかったが、モルモット及びヒトに軽度の皮膚感作性を示した。WHO はキントゼンを通常の使用で急性的危害を及ぼす可能性が低い物質と分類している。

マウスに 0、1250(雄のみ)、2500、5000、10000、20000 又は 40000(雌のみ) ppm の飼料中濃度で 13 週

間投与を行った1つの試験では、10000 ppm以上の用量で最終体重が5~8%減少しており、すべての用量で雌雄動物に肝臓の絶対重量の増加が認められた。40000 ppmではすべてのマウスが死亡した。

ラットを用いた4つの短期試験が実施された。ヘキサクロロベンゼン含有率が0.1%未満のキントゼンを使用した試験は1つのみであった。0、50、3000及び6000 ppmの飼料中濃度で13週間投与を行った試験では、高用量での最終体重のわずかな(6~8%)減少、肝臓重量の増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下に基づいてNOAELが50 ppm(3.1 mg/kg 体重/日に相当)と決定された。イヌを用いた5つの短期(4週間~2年間)試験があったが、キントゼンが純度規格を満たしていた試験は1つのみであった。この1年間試験(飼料中濃度0、15、150又は1500 ppm)では、1500 ppmで肝臓重量の増加及び肝細胞膨大が認められ、血清アルカリホスファターゼ及びコレステロールの濃度の増加とアラニンアミノトランスフェラーゼ活性及びクレアチニン濃度の低下も観察された。NOAELは150 ppmであり、4.2 mg/kg 体重/日に相当する。サルに2 ppmの飼料中濃度で70日間投与を行った試験では、有害な作用は観察されなかった。ウサギの皮膚に0、30、300又は1000 mg/kg 体重のキントゼンを21日間にわたって1日6時間塗布した試験では、1000 mg/kg 体重/日でアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の有意な低下が認められた。刺激性又はその他の有害な作用は観察されなかった。

マウスへの経口投与を行った4つの長期(72~103週間)試験が実施されたが、化合物が不純物基準を満たしていた試験は1つのみであった。0、2500又は5000 ppmの飼料中濃度で103週間投与を行ったこの試験では、雄(2500 ppm投与群で4%、5000 ppm投与群で10%)及び雌(18%、21%)の最終体重の減少が明らかになった。2500 ppm投与群の雌の体重の減少率が初めて10%に達したのは92週目であったため、NOAELは2500 ppm(360 mg/kg 体重/日)と決定された。ただし、*Klebsiella*感染があったために解釈が困難であった。発がん性の証拠は認められなかった。工業用キントゼン(純度不明)の0.3%アセトン溶液0.2 mlを12週間にわたってマウスの皮膚に週2回塗布した後にハズ油を20週間にわたって週2回皮膚塗布した試験では、促進剤がない条件で腫瘍誘導は認められなかった。

ラットを用いた4つの長期(2年間)試験のうち、不純物基準を満たしていた試験は1つのみであった。0、20、3000又は6000 ppmの用量を投与したこの試験では、3000及び6000 ppmで濾胞性甲状腺腫が認められ、6000 ppmで甲状腺癌の疑いがあった(特に雄)。3000及び6000 ppmでは薬物代謝酵素活性の上昇によるものとは異なる肝細胞膨大(主に小葉中心性)も認められた。最高用量群の多くの動物で甲状腺又は副甲状腺の絶対重量及び相対重量(体重比及び脳重量比)が増加していた。甲状腺ホルモンに関する90日間特殊毒性試験では、20 ppmへの90日間暴露後に軽微な肝細胞膨大が認められた。90日間の休薬期間後に完全な回復が観察された。30日間暴露後にのみ甲状腺及び副甲状腺の重量が減少していた。6000 ppmでは、投与中のほとんどの時点でトリヨードサイロニン及びチロキシンの濃度が低下し、甲状腺刺激ホルモンの濃度が有意に上昇していた。90日目にリバーストリヨードサイロニンの濃度が低下していた。すべての変化は投与中止後90日間以内に回復した。甲状腺刺激ホルモン濃度の変化はミクロソーム酵素活性の上昇と合致しており、トリヨードサイロニン及びチロキシンの排泄を増加させ、視床下部・下垂体・甲状腺軸の機能障害をもたらし、甲状腺刺激ホルモンの血中濃度を上昇させた。甲状腺刺激ホルモンはトリヨードサイロニン及びチロキシンの産生の増加とともに甲状腺内の濾胞性過形成をもたらし、腺腫を(場合によっては癌も)引き起こした。このように、キントゼンに

は発がん性があった。甲状腺刺激ホルモンの濃度が上昇していたことから、甲状腺腫瘍の誘導は甲状腺機能の破壊に二次的なものと考えられる。この作用に関する NOAEL は 20 ppm であり、1 mg/kg 体重/日に相当する。

ラットを用いた 2 つの多世代試験の 1 つが不純物濃度に関する基準を満たしていた。この試験（飼料中濃度 0、20、3000 又は 6000 ppm、各世代 2 同腹児）では、3000 及び 6000 ppm で児動物及び成獣の体重が減少していた。NOAEL は 20 ppm であり、1 mg/kg 体重/日に相当する。

発生毒性試験において、13 匹のマウス（後にヘキサクロロベンゼン混入によって生じたことが明らかになった口蓋裂及び腎無形成の発生率に関する試験の一部）に 500 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 7～16 日目に強制経口投与した。流産が発生し、低頻度の口蓋裂（2%）及び高頻度（23%）の内反足が観察された。顕著な母動物毒性が認められた。この試験では溶液を投与し、他のすべての試験では懸濁液を投与していた。この試験は ADI の確立には用いられなかった。ラットを用いた 3 つの発生毒性試験のうち、妥当なレベルだったのは 0、30、600 及び 1200 mg/kg 体重/日の用量を用いた 1 つの試験のみであった。母動物毒性及び発生毒性に関する NOAEL は > 1200 mg/kg 体重/日であった。奇形の誘発の証拠はなかった。0、12、120 又は 250 mg/kg 体重/日あるいは 0、6.2 又は 120 mg/kg 体重/日の用量を投与したウサギでは、母動物毒性は 120 mg/kg 体重/日、胚毒性及び胎児毒性（児動物体重の減少、吸収胚の増加、死産の発生率の上昇など）は 250 mg/kg 体重/日で認められた。どの用量でも奇形の増加は認められなかった。

多数の試験（マウス及びラットを用いた長期試験、ラットを用いた 2 世代生殖毒性試験など）において、高用量で感染の発生率がわずかに上昇していた。病理組織検査レポートに免疫系への影響が記載されていないため、キントゼンが免疫系に影響を及ぼす可能性を検討する試験を実施すれば有用である。

様々な *in vitro* 遺伝毒性試験でキントゼンの評価を行った。培養細胞で観察された染色体異常の頻度の上昇を確認するために妥当な試験が必要である。

ラットを用いた 2 年間試験、甲状腺毒性試験及び 2 世代試験における NOAEL (1 mg/kg 体重/日) に基づいて、安全係数を 100 倍として ADI は 0～0.01 mg/kg 体重/日と決定された。

毒性評価

毒性作用を引き起こさない濃度

| | |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|
| マウス: | 2500 ppm、390 mg/kg 体重/日に相当 (103 週間発がん性試験) |
| ラット: | 20 ppm、1 mg/kg 体重/日に相当 (24 ヶ月間発がん性試験、多世代試験及び甲状腺毒性試験)、1200 mg/kg 体重/日 (発生毒性試験) |
| ウサギ: | 12 mg/kg 体重/日 (発生毒性試験における母動物毒性)、120 mg/kg 体重/日 (発生毒性試験における胚・胎児毒性) |

イヌ: 150 ppm、4.2 mg/kg 体重/日に相当(1年間毒性試験)

ヒトの1日摂取許容量の推定

0~0.01 mg/kg 体重(ヘキサクロロベンゼン含有率が0.1%未満のキントゼンの場合)

本化合物の継続評価に有用な情報が得られる試験

1. 染色体異常の可能性を評価するための *in vivo* 遺伝毒性試験
2. キントゼンが免疫系に影響を及ぼす可能性を評価するための試験
3. 人体への影響の評価

キントゼンへの経餌暴露及び非経餌暴露の指針値を設定するための毒性学的基準

| 暴露期間 | 経路、試験タイプ、種 | 結果、備考 |
|------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 短期(1~7日間) | 皮膚刺激性、ウサギ | 刺激性なし |
| | 眼刺激性、ウサギ | 軽微な刺激性 |
| | 皮膚感作性、モルモット(改良 Buehler 法) | 軽度の感作性 |
| | 皮膚刺激性、ヒト | 75%製剤で刺激性なし |
| | 皮膚感作性、ヒト | 13/50 例で感作性 |
| | 吸入毒性、4時間、ラット | LC ₅₀ > 1.7 mg/L air |
| | 経口、毒性、ラット及びイヌ | > 1.5 g/kg 体重 |
| 中期(1~26週間) | 皮膚刺激性、21日間、ラット | 刺激性なし。1000 mg/kg 体重/日以下の用量で体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学検査値(アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下を除く)、尿検査、臓器重量、肝臓及び腎臓の組織学的所見に影響なし。 |
| | 反復経口、毒性、13週間、ラット | NOAEL=3.1 mg/kg 体重/日。体重及び肝臓重量の軽微な変化、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下。 |
| | 経餌投与、発生毒性、ウサギ | NOAEL = 12.5 mg/kg 体重/日(母動物毒性)、125 mg/kg 体重/日(胚・胎児毒性)、> 250 mg/kg 体重/日(催奇形性)。 |
| 長期(1年間以上) | 経餌投与、毒性、発がん性、ラット | NOAEL=1 mg/kg 体重/日。甲状腺の濾胞性腺腫及び肝細胞腺腫。 |

キントゼンの毒性試験と結果の概要（評価書: JMPR 1995）

| 試験の種類 | 供試動物等 | 投与量 | 結果 |
|-----------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 急性毒性:皮膚刺激性 | ウサギ | | 刺激性なし |
| 急性毒性:眼刺激性 | ウサギ | | 軽微な刺激性 |
| 急性毒性:皮膚感作性 | モルモット | | 軽度の感作性 |
| 急性毒性:皮膚刺激性 | ヒト | | 75%製剤で刺激性なし |
| 急性毒性:皮膚感作性 | ヒト | | 13/50 例で感作性 |
| 急性毒性:吸入毒性 4 時間 | ラット | | LC ₅₀ >1.7 mg/L air |
| 急性毒性:経口毒性 | ラット | | >1.5 g/kg 体重 |
| 急性毒性:経口毒性 | イヌ | | >1.5 g/kg 体重 |
| 急性毒性:皮膚刺激性 | ウサギ | | 刺激性なし |
| 90 日間亜急性毒性(経口) | ラット | 0、1000、5000 又は 10000 ppm | NOAEL=1000 ppm (50 mg/kg 体重/日相当) |
| 13 週間亜急性毒性(経口) | ラット | 0、50、3000 又は 6000 ppm のキントゼン (純度 99.5%) | NOAEL=50 ppm (3.07 mg/kg/体重/日に相当)、高用量での軽微な体重増加、肝臓重量の軽微な変化及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の変化に基づく |
| 21 日間亜急性毒性(皮膚) | ラット | 0、30、300 又は 1000 mg/g 体重/日 (純度 98.72%) | NOAEL=300 mg/kg 体重/日 |
| 2 年間慢性毒性試験(経口) | イヌ | 0、5、30、180 又は 1080 ppm のキントゼン (純度 98.2%、HCB 含有率 1.4%、極微量のテトラクロロニトロベンゼン及びペンタクロロベンゼンを含有) | NOAEL=30 ppm (0.75 mg/kg 体重/日に相当) |
| 1 年間慢性毒性試験(経口) | イヌ | 25、200 又は 1000 ppm | NOAEL=40 ppm (1 mg/kg 体重/日に相当)、臓器重量 (特に肝臓) 及び血液生化学検査値に対する作用に基づく |
| 70 日間慢性毒性試験(経口) | サル | 2 ppm (純度 > | NOAEL=>2 ppm (>0.1 mg/kg 体重/日に相当) |

| 試験の種類 | 供試動物等 | 投与量 | 結果 |
|------------------|-------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 99.9%) | |
| 103 週間 (経口) | マウス | 0、2500 又は 5000 ppm (純度 99.6%、HCB 含有率 0.07%) | NOAEL=2500 ppm (雄マウス:387 mg/kg 体重/日に相当) |
| 24 ヶ月発がん性試験 (経口) | ラット | 0、25、100、300、1000 又は 2500 ppm | NOAEL=300 ppm (15 mg/kg 体重/日に相当) |
| 21 日間亜急性毒性:皮膚刺激性 | ラット | | 刺激性なし。1000 mg/kg 体重/日以下の用量で体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学検査値 (アラニンアミノトランスフェラーゼ活性の低下を除く)、尿検査、臓器重量、肝臓及び腎臓の組織学的所見に影響なし。 |
| 24 ヶ月間発がん性試験 | ラット | 0、20、3000 又は 6000 ppm | NOAEL=20 ppm、1 mg/kg 体重/日に相当 |
| 1 年間毒性試験 | イヌ | | NOAEL=150 ppm、4.2 mg/kg 体重/日に相当 |
| 2 世代繁殖 | ラット | 0、20、3000 又は 6000 ppm のキントゼン (純度 ≥ 99%、HCB 含有率 0.08%) | NOAEL=20 ppm、1 mg/kg 体重/日に相当、3000 ppm 投与群の児動物及び成獣の体重変化に基づく |
| 発生毒性 | ラット | 0、30、600 又は 1200 mg/kg 体重/日のキントゼン (純度 97.3%、HCB 含有率 0.025%) | 母動物毒性、胚毒性、胎・胎児発生に関する NOAEL=1200 mg/kg 体重/日 |
| 発生毒性 | ウサギ | 0、12.5、125 又は 250 mg/kg 体重/日 (純度 97.3%) | 母動物毒性に関する NOAEL=12.5 mg/kg 体重/日 胚・胎児毒性に関する NOAEL=125 mg/kg 体重/日、胎児体重の減少、吸収胚の発生率の上昇及び死産の発生率のわずかな上昇に基づく 奇形に関する NOAEL=250 mg/kg 体重/日 |
| 甲状腺毒性試験 | ラット | 0、20、3000 又は 6000 ppm (純度 99.4%、HCB 含有率 <0.07%) | NOAEL=20 ppm、1 mg/kg 体重/日に相当 |
| 発生毒性試験 | ラット | 表より | 胚・胎児毒性 NOAEL=120 mg/kg 体重/日 |
| 発生毒性試験 | ウサギ | 表より | 母動物毒性 NOAEL=12 mg/kg 体重/日 胚・胎児毒性 NOAEL=120 mg/kg 体重/日 |
| 変異原性: | | | 表 2 参照 |
| その他 | | | ADI:0~0.01 mg/kg 体重 (ヘキサクロロベンゼン含有率が 0.1%未満のキントゼンの場合) |

略称

| 略称 | 正式名称(英語) | 日本語訳 |
|------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| FAO | Food and Agriculture Organization | 国連食糧農業機関 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |
| JMPR | Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues | FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議 |
| LD ₅₀ | 50% Lethal Dose | 半数致死量 |
| HPLC | High performance liquid chromatography | 高速液体クロマトグラフィー |
| NOAEL | no observed adverse effect level | 無毒性量 |