

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

テクナゼン

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、テクナゼンについて、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、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リサーチ

目 次

テクナゼン

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
2.2.2. 専門家の確認	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書翻訳	7
3.1 Jmpr(1974年)	9
3.2 Jmpr(1978年)	21
3.3 Jmpr(1994年)	39

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 テクナゼン

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、これらのうちテクナ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ロール(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・抗寄生虫剤
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
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

番号	物質名	主な用途
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	プロモプロピレート	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

テクナゼンに関して、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	1974	312. Tecnazene (WHO Pesticide Residues Series 4)
JMPR	1978	451. Tecnazene (Pesticide residues in food: 1978 evaluations)
JMPR	1994	885. Tecnazene (Pesticide residues in food: 1994 evaluations Part II Toxicology)

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. 評価書翻訳

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。

テクナゼン評価書和訳と情報整理

JMPR: 1974

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v074pr35.htm>

テクナゼン評価書和訳と情報整理 JMPR (1974) 目次

説明 (原文 p.1)	14
一日摂取許容量に関する評価 (原文 p.1)	14
生化学的特徴.....	14
吸収,分布及び排泄 (原文 p.1)	14
生体内変換 (原文 p.1)	14
毒性試験 (原文 p.1)	14
急性毒性 (原文 p.1)	14
短期試験 (原文 p.1)	15
マウス (原文 p.2)	15
ラット (原文 p.2)	15
イヌ (原文 p.2)	15
長期試験 (原文 p.2)	16
ラット (原文 p.2)	16
ヒトでの所見 (原文 p.3).....	16
コメント (原文 p.3)	16
毒性評価 (原文 p.3).....	17
食品における残留物及びその評価(原文 p.3)	17
注釈 (原文 p.3)	17
追加の作業又は情報 (原文 p.3)	17
必要(再評価が実施される場合) (原文 p.3)	17
テクナゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1974)	19
略称	20

説明	1
一日摂取許容量に関する評価	1
生化学的特徴	1
吸収、分布及び排泄	1
生体内変換	1
毒性試験	1
急性毒性	1
短期試験	1
マウス	2
ラット	2
イヌ	2
長期試験	2
ラット	2
ヒトでの所見	3
コメント	3
毒性評価	3
注釈	3
追加の作業又は情報	3
必要（再評価が実施される場合）	3
引用文献	3
<u>Explanation</u>	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	1
BIOCHEMICAL ASPECTS	1
<u>Absorption, distribution and excretion</u>	1
<u>Biotransformation</u>	1
TOXICOLOGICAL STUDIES	1
<u>Acute Toxicity</u>	1
<u>Short Term Studies</u>	2
Mouse	2
Rat	2
Dog	2
<u>Long Term Studies</u>	3
Rat	3

<u>Observations in man</u>	3
<u>Comments</u>	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
<u>Explanatory note</u>	4
FURTHER WORK OR INFORMATION	4
REQUIRED (if further evaluation is to be undertaken)	4
REFERENCES	4

説明 (原文 p.1)

本会合では、テクナゼン(1,2,4,5-テトラクロロ-3-ニトロベンゼン,2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼン,TCNB)の評価が予定されていたが、勧告に必要とする十分なデータを入手できなかった。従って、会議では入手できた限られた情報に基づいて、以下のように審議された。

一日摂取許容量に関する評価 (原文 p.1)

生化学的特徴

吸収,分布及び排泄 (原文 p.1)

ウサギに、0.1～3 g/動物を経口投与すると、大部分のテクナゼンは、3日以内に糞便中(60-78%)に速やかに排泄された。主に複合体として、相当量が尿中(35-38%)に認められた。より低用量を単回経口投与すると、投与量の22-30%が糞便中に回収された(Bray et al., 1953)。

生体内変換 (原文 p.1)

ウサギに経口投与した後、代謝物を分離して同定すると、腸管内でニトロ基の(主としてバクテリア性の)還元が行われたことが示された。ペンタクロロアニリン(pentachloroaniline)、メルカプトール酸(mercapturic acid)誘導体、4-アミノ-2,3,5,6-テトラクロロフェノール(4-amino-2,3,5,6-tetrachlorophenol)、硫酸及びグルクロニドが、尿中に極微量排泄された (Menzie, 1969 ; Bray et al., 1951 ; 1952 ; 1953)。テクナゼンをラット肝調製物と*in vitro*で3時間インキュベートすると、アニリン誘導体へのニトロ基の還元が認められた(Bray et al., 1953)。

毒性試験(原文 p.1)

急性毒性 (原文 p.1)

ラットにおける経口急性半数致死量(LD50)は、約7500 mg/kg 体重(Klimmer, 1971)であった。

テクナゼンをウサギの結膜嚢に直接投与すると、有害な反応又は徴候あるいは刺激性は認められなかった。テクナゼンをウサギの剃毛背部に2日間連続して適用すると、毒性作用は認められなかった。投与6日後には、皮膚黒化及び硬化が認められた。皮膚に500 mgの用量を投与すると、皮膚はわずかに変色したが、硬化は認められなかった(Buttle & Dyer, 1950)。

テクナゼンを成獣雌ウサギに反復経口投与(3 g)すると、明らかな毒性影響は認められなかった。テクナゼンの異性体である2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン(2,3,4,5-tetrachloronitrobenzene)*を、700 mg/ウサギの用量で投与すると、軽度の食欲不振が2日間持続した。2,3,5,6-テトラクロロアニリン(2,3,5,6-tetrachloroaniline)を反復投与(1 g/ウサギ)しても、いかなる毒性影響も認められなかった(Bray et al., 1953)。

*原文では「The administration of an isomer (2,3,4,5-tetrachloronitrobenzene) administered in doses of 700 mg/rabbit」となっているが、administeredは削除して翻訳した。

短期試験(原文 p.1)

マウス (原文 p.2)

マウス (24匹/群)に、テクナゼンを13.68%含む飼料を与えることにより、混餌投与を行った(テクナゼンの投与量、250 mg/日は10000 mg/kg 体重/日に相当)。その結果、投与後3-4日で死亡が認められたため、投与は中止された。肝臓の脂肪変性及び脾臓と腎臓の脂肪変性が認められた(Buttle & Dyer, 1950)。

マウス(12匹/群)に、テクナゼンを0、1344及び13440 ppm含む飼料を与えることにより、31日間混餌投与を行った。最高用量では成長阻害が認められた。低用量(1344 ppm、テクナゼン134 mg/kg 体重/日に相当)では、成長は正常であり、毒性影響は、観察されなかった(Buttle & Dyer, 1950)。

ラット (原文 p.2)

ラット(雄雌各5匹/群)に、テクナゼンを0、800、4000及び20000 ppm含む飼料を与えることにより、10週間混餌投与を行った。最高用量の20000 ppmでは死亡が、4000 ppmでは成長抑制が認められた。しかし、800 ppmでは、死亡もしくは成長に対する影響は認められなかった(Buttle & Dyer, 1950)。

ラット(雄雌各5匹/群)に、テクナゼンを0、200、800及び3200 ppm含む飼料を与えることにより、12週間混餌投与を行った後、F1世代を作出するために交配された。F1世代の雄雌各5匹のラットは、離乳後、さらに、12週間混餌投与を行った後、F2世代を作出するために交配された。各世代に、12週間の観察期間を設けた結果、3200 ppmでは、わずかな成長抑制及び肝臓の脂肪浸潤が認められた。しかし、800 ppmでは、試験に用いたすべての動物に対して影響は認められなかった(Buttle, 1974)。

イヌ (原文 p.2)

イヌ(一群雄雌各2匹、対照群一群雄雌各1匹)に、テクナゼンの経口投与を2年間行った。投与は、カプセルを用いて、0、3.75、15、60及び240 mg/kg 体重/日(6日/週)の用量で2年間行った。最高用量では、死亡が認められ、1年以内にすべての動物が死亡した。一方、60 mg/kgでは、すべての動物で、成長は正常であっ

た。15 mg/kgでは、臨床化学検査値は正常であった。

血清アルカリフォスファターゼ活性は、60及び240 mg/kgで上昇した。高用量では、肝臓、腎臓及び骨髄に顕微鏡的变化が認められた。血液学的検査及び尿検査値もしくはEKGの測定においては、テクナゼンの投与に起因する作用は認められなかった(Donikian et al., 1965)。

*本試験は2年間なので、短期ではなく長期試験ではないかと思われる。

長期試験 (原文 p.2)

ラット (原文 p.2)

ラット(雄雌各20匹/群)に、テクナゼンを0、25、100、400及び1600 ppm含む飼料を与えることにより、2年間混餌投与を行った。その結果、成長、摂餌量、臨床化学、血液学及び組織や器官の肉眼検査及び顕微鏡検査において、有意な影響は認められなかった。試験期間104日におけるラットの生存率は不良であった。対照群では、雄2/20及び雌5/20のみが試験終了まで生存した。試験期間104週では、雄の2最高用量(400及び1600 ppm)での生存はみられなかった。試験期間104週においてのみ、臨床化学検査(SGPT, SGOT, etc.)を行った。その結果、すべての生存動物で正常であった。高用量では生存動物がいないため、臨床化学パラメータ(イヌの試験では低下したが)については評価することが出来なかった (Owen et al., 1965)。

ヒトでの所見 (原文 p.3)

農業労働者におけるヒトの職業性皮膚過敏性の報告がある (Lupuknova, 1965)。

コメント (原文 p.3)

幾つかのポリ塩化ニトロベンゼン異性体の1つであるテクナゼンは、速やかに吸収され代謝される(哺乳類における生体内運命については、明確に定義されているわけではない)。高用量のテクナゼンは、主として未変化体のまま糞便に排出される。マウスにテクナゼンを混餌投与すると、投与期間が31日では、13440 ppm(混餌)で成長は阻害されたが、1344 ppmでは影響は認められなかった。ラットにテクナゼンを混餌投与すると、400 mg/kg(テクナゼン等量)では成長抑制がみられ、1111 mg/kgでは3週間以内に死亡に至った。

ラットの長期試験においては、ほとんどの動物は試験終了まで生存しなかったが、1600 ppm(混餌)では影響は認められなかった。イヌの2年間の試験においては、15 mg/kgでは影響は認められなかった。しかし、高用量では、軽微な影響として、血清アルカリホスファターゼの増加が認められた。ラットの試験からは、腫瘍原性の証拠は認められなかった。しかし、2年までの生存率が不良であったことから、この試験に関する全体評価は困難であった。本化合物に関しては、食品における農薬の安全性を担保している適切な研究プロトコルを用いたデ

ータは、入手出来ていない。変異原性、催奇形性、生殖に関する影響、ウサギ以外の哺乳類における代謝、作用機序又はヒトに対する作用に関する試験については、入手可能ではない。従って、このように重要なデータがない状態では、本会議は、ヒトの一日摂取許容量(ADI)を決めることができなかった。

毒性評価 (原文 p.3)

一日摂取許容量(ADI)は、決まっていない。

食品における残留物及びその評価(原文 p.3)

注釈 (原文 p.3)

テクナゼンは、防黴剤用途として、1940年以前に開発され、野菜の灰色かび病(Botrytis)、菌核菌(Sclerotinia)及び成長しているジャガイモの乾腐病(Fusarium)の制御及び貯蔵ジャガイモの発芽抑制剤として導入された。

幾つかの国、例えば、ニュージーランド、米国及びオランダでは、3-5%粉剤及び燻蒸剤が登録されている。その後、これらの幾つかの登録は抹消されたが、同時に、この化学物質に対する新しい興味、特に、温室栽培に関する報告がなされている。

テクナゼンのジャガイモへの取り込み、貯蔵及び調理の際の運命に関わる残留物に関する幾つかの初期データは別として、当会議は、新たな追加情報を入手することは出来なかった。すなわち、化学物質及び製剤に関する仕様書(不純物を含む、例えばHCB)、現在の用途パターン、作物残留試験からの残留物データ、ジャガイモ以外の作物及び土壌などにおける残留物の運命に関する十分な情報が入手される前のこのような状況下では、残留基準値(residue limits)に関して勧告することは出来なかった。

化合物の現在の用途に関する不確実性を含めて、情報が欠如していることを考慮すれば、当会議は、テクナゼンの再評価に関する必要性を検討することが出来なかった。従って、国際残留農薬部会が、追加の作業に関する必要性について検討するべきであることが合意された。

追加の作業又は情報 (原文 p.3)

必要(再評価が実施される場合) (原文 p.3)

1. 適切な毒性データ。

2. 化学物質及び製剤に関する仕様書(不純物を含む、例えばHCB)、現在の用途パターン、作物残留試験からの残留物データ、ジャガイモ以外の作物及び土壌などにおける残留物の運命*に関する十分な情報。

*原文では「rate of residues in crops other than potatoes and in soils etc. is made available.」となっているが、rateをfateとして訳した。

テクナゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JMPR 1974)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ : 7500 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	ウサギ(雌)	3 g/ウサギ	毒性影響なし
急性毒性(経口)*	ウサギ(雌)	700 mg/ウサギ	軽度の食欲不振
急性毒性(経口)**	ウサギ(雌)	1 g/ウサギ(反復)	毒性影響なし
皮膚刺激性	ウサギ		皮膚刺激性なし(剃毛背部皮膚に2日間連続適用) 皮膚黒化・硬化(6日後)
皮膚刺激性	ウサギ	500 mg/ウサギ	僅かに皮膚変色, 硬化なし
眼刺激性	ウサギ		眼刺激性なし(結膜嚢に直接投与)
皮膚感作性			該当する試験なし
短期試験(混餌)	マウス	10000mg/kg 体重	死亡, 肝臓の脂肪変性, 脾臓と腎臓の脂肪変性
短期試験(混餌・31日間)	マウス (雄雌)	0, 1344, 13440 ppm	13440 ppm: 成長阻害 1344 ppm(134 mg/kg 体重/日): 毒性影響なし
短期試験(混餌・10週間)	ラット (雄雌)	0, 800, 4000, 20000 ppm	20000 ppm: 死亡 4000 ppm: 成長抑制 800 ppm: 死亡と成長抑制に影響なし
短期試験(混餌・F0: 12週間, F1: 12週間)	ラット (雄雌)	0, 200, 800, 3200 ppm	3200 ppm: わずかに成長抑制, 肝臓の脂肪浸潤 800 ppm: 毒性影響なし
長期試験(混餌・2年間)	イヌ (雄雌)	0, 3.75, 15, 60, 240 mg/kg 体重/日 (6日/週)	240 mg/kg 体重/日: 死亡, 顕微鏡的变化(肝臓, 腎臓, 骨髄), 血清 ALP 活性増加 60 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(成長), 血清 ALP 活性増加 15 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(臨床化学) ≥ 3.75 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(血液学, 尿, EKG)
長期試験(混餌・2年間)	ラット(雄雌)	0, 25, 100, 400, 1600 ppm	1600 ppm: 毒性影響なし(成長, 摂餌量, 臨床化学, 血液学, 組織・器官の肉眼検査及び顕微鏡検査), 雄の生存例なし(104日) 400 ppm: 雄の生存例なし(104日) ≥ 25 ppm(104日): 毒性影響なし(臨床化学)
発がん性			該当する試験なし
生殖発生毒性			該当する試験なし
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

*2,3,4,5-テトラクロロニトロベンゼン(2,3,4,5-tetrachloronitrobenzene)

**2,3,5,6-テトラクロロアニリン(2,3,5,6-tetrachloroaniline)

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
EKG	Electrocardiogram (ECG)	心電図
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
HCB	Hexachlorobenzene	ヘキサクロロベンゼン
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
SGPT	Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase	血清グルタミン酸ピルビン 酸トランスアミナーゼ
SGOT	Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase,	血清グルタミン酸オキサロ 酢酸トランスアミナーゼ
WHO	World Health Organization	世界保健機関

テクナゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1978

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v078pr27.htm>

テクナゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1978) 目次

説明(原文 p.1).....	26
特性(原文 p.1).....	26
化学名(原文 p.1).....	26
同義語(原文 p.1).....	26
構造式(原文 p.1).....	26
同一性及び特性に関するその他の情報(原文 p.1).....	26
一日摂取許容量に関する評価(原文 p.2).....	27
生化学的特徴(原文 p.2).....	27
生体内変換 (原文 p.2).....	27
毒性試験(原文 p.2).....	27
発がん性に関する特殊試験(原文 p.2).....	27
催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.3).....	28
急性毒性 (原文 p.3).....	29
短期試験(原文 p.3).....	29
豚.....	29
ラット.....	29
コメント(原文 p.3).....	29
毒性影響を引き起こさない用量(原文 p.4).....	30
食品中の残留物とその評価(原文 p.4).....	30
使用目的(原文 p.4).....	30
作物残留試験から得られた残留物(原文 p.4).....	31
残留物の運命(原文 p.5).....	32
植物中 (原文 p.6).....	32
土壌中 (原文 p.6).....	32
商業及び消費における残留物に関する証拠(原文 p.6).....	32
残留物に関する分析方法(原文 p.7).....	34
勧告(原文 p.8).....	35
追加の作業又は情報(原文 p.8).....	35
必要 (1981年までに) (原文 p.8).....	35
推奨 (原文 p.8).....	36
テクナゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1978).....	37
略称.....	38

テクナゼン JMPR 1978 原文 目次

原文ページ

説明	1
同一性	1
化学名	1
同義語	1
構造式	1
同一性及び特性に関するその他の情報	1
一日摂取許容量に関する評価	2
生化学的特徴	2
生体内変換	2
毒性試験	2
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	3
急性毒性	3
短期試験	3
豚	3
ラット	3
コメント	3
毒性学的評価	4
毒性影響を引き起こさない用量	4
ヒトに関する暫定的一日摂取許容量の推定	4
食品中の残留物とその評価	4
使用目的	4
作物残留試験から得られた残留物	4
残留物の運命	5
植物中	6
土壤中	6
商業及び消費における残留物に関する証拠	6
残留物に関する分析方法	7
本会議に報告された各国の最大残留基準値	8
評価	8
勧告	8
追加の作業又は情報	8
必要 (1981 年までに)	8
推奨	8
文献	9

TECNAZENE JMPR 1978

<u>Explanation</u>	1
IDENTITY	1
<u>Chemical name</u>	1
<u>Synonyms</u>	1
<u>Structural formula</u>	1
<u>Other information on identity and properties</u>	1
EVALUATION FOR ACCEPTABLE DAILY INTAKE	2
BIOCHEMICAL ASPECTS	2
<u>Biotransformation</u>	2
TOXICOLOGICAL STUDIES	2
<u>Special studies on carcinogenicity</u>	2
<u>Special studies on teratogenicity</u>	3
<u>Acute toxicity</u>	3
<u>Short Term Studies</u>	3
Pig	3
Rat	3
COMMENTS	3
TOXICOLOGICAL EVALUATION	4
Level causing no toxicological effect	4
Estimate of temporary acceptable daily intake for man	4
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	4
USE PATTERN	4
RESIDUES RESULTING FROM SUPERVISED TRIALS	4
FATE OF RESIDUES	5
<u>In plants</u>	6
<u>In soil</u>	6
EVIDENCE OF RESIDUES IN FOOD IN COMMERCE OR AT CONSUMPTION	6
METHODS OF RESIDUE ANALYSIS	7
NATIONAL MRLs REPORTED TO THE MEETING	8
APPRAISAL	8
RECOMMENDATIONS	8
FURTHER WORK OR INFORMATION	8
<u>Required</u> (by 1981)	8
<u>Desirable</u>	8
REFERENCES	9

テクナゼンFAO/WHO合同残留農薬専門家会議(JMPR)1978

説明(原文 p.1)

1974年(FAO/WHO, 1975)の会議では、入手できた限られた情報をもとに審議されたが、一日摂取許容量(ADI)又は残留基準値(residue limits)を勧告する前に、以下のデータが必要であることが報告された。

1. 適切な毒性データ。
2. 化学物質及び製剤に関する仕様書(不純物を含む、例えば HCB)、現在の使用目的、作物残留試験からの残留物データ、じゃがいも以外の作物及び土壌などにおける残留物の運命に関する十分な情報。

これらの情報の必要性が公開された結果、入手されたデータについて、本モノグラフで評価されている。

特性(原文 p.1)

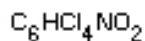
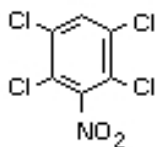
化学名(原文 p.1)

1,2,4,5-テトラクロロ-3-ニトロベンゼン

同義語(原文 p.1)

2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼン,TCNB, FusarexR, FumiteR, Folosan DB 905.

構造式(原文 p.1)



同一性及び特性に関するその他の情報(原文 p.1)

分子量:	261
物理的性状:	無色無臭の結晶性固体
融点:	99°C
揮発性:	室温ではかなり揮発性がある。

溶解度: 水にほとんど不溶。エタノールに可溶。アセトン、ベンゼン、二硫化炭素、クロロホルムなどに易溶。

安定性: 一般的には非常に安定;火工品混合物により分散可能。溶液では、紫外線照射により徐々に分解。

技術情報資料における純度:試験物質の純度は99%を超え*、かつ、0-1%未満のヘキサクロロベンゼンを含有していた。本会議では、十分な情報を入手できた。

*原文では「more then」となっているが、「more than」として訳した。

一日摂取許容量に関する評価(原文 p.2)

生化学的特徴(原文 p.2)

生体内変換 (原文 p.2)

ウサギに、1-3 gの2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼンを経口投与した後に、尿から同定された主要な代謝物の1つは、メルカプツール酸(mercapturic acid)であり、投与後48時間以内に11%が尿中に排泄された。それ以外に、尿に排泄された代謝物は、エーテルグルクロニド(ether glucuronide) (12%)、2,3,5,6-テトラクロロアニリン(2,3,5,6-tetrachloroaniline) (10%)、非抱合型4-アミノ-2,3,5,6-テトラクロロフェノール(4-amino-2,3,5,6-tetrachlorophenol) (2%)及びエーテル硫酸(ethereal sulphate) (1%)(Bray et al., 1953 ; Betts et al., 1955)であった。ラットでは、同様の量のメルカプツール酸が尿中に排泄された(Barnes et al., 1959)。

ラットの肝臓は、芳香族化合物の活性ハロゲンの置換反応に関わるグルタチオンS-抱合体の生成を触媒する酵素を含有し、この酵素反応の結果、メルカプツール酸として排泄されることが知られている。この酵素は、1963年にAl-Kassabらによって証明された。すなわち、Al-Kassabらは、ハロゲンの置換反応を触媒する本酵素により、ポリクロロニトロベンゼン類(polychloronitrobenzenes)や発がん物質の4-ニトロキノリン-N-オキシド(4-nitroquinoline-N-oxide)の分子内にある不安定なニトロ基もまた同様に、グルタチオンで置換されることが明らかにされた。

ハトを用いた実験から、経口投与された2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼン(2,3,5,6-tetrachloronitrobenzene)は、同様にメルカプツール酸に変換されることが示された(Wit et al., 1969)。

毒性試験(原文 p.2)

発がん性に関する特殊試験(原文 p.2)

ポリクロロニトロベンゼン類(polychloronitrobenzenes)の発がん作用、発がん活性及びベンツ(a)ピレン(benz(a) pyrene)誘導発がんに対する作用が調べられた。本試験を実施した理由の1つは、TCNBと発がん物質である4-ニトロキノリン-N-オキシド(4-nitroquinoline-N-oxide)の生体内変換に類似性があったことによる。

雄雌各10匹の動物*に、週2回12週間、テクナゼンの0.3%アセトン溶液、0.2 mLを皮膚に適用した後、20週間クロトン油投与を行った。対照群(雄雌各10匹)についても同様のスケジュールに従って投与されたが、試験の第一段階では、テクナゼンを適用する代わりにアセトンのみが投与された。クロトン油投与の終了までに、投与群では、乳頭腫が41匹(雄)及び13匹(雌)が観察された。一方、対照群では、乳頭腫は、7匹(雄)及び5匹(雌)であった。

*原文には動物種の記載はないが、マウスか？

雄雌各65匹のCD-1マウス*に、テクナゼン(純度> 99%)を0、750**及び1500 ppm含有する飼料を80週間、連続的に混餌投与した。この投与により、動物の一般状態、行動様式、体重増加及び食物摂取に有害影響を与えることはなかった。雄の対照群における生存率は、投与群に比べて低かった。試験終了時の80週における生存マウスの数は、0、750及び1500 ppm投与群では、それぞれ雄16、17及び31匹及び雌27、37及び25匹であった。投与群では、肉眼的に複数の病理学的変化が発生頻度の増加を伴って観察されたが、明確な用量関係が認められなかった。そのため、これらの変化に対して、生物学的重要性を見出すことはできなかった。また、1500 ppm群の雄における肺腺腫の高い発生率を除き、用量に依存した腫瘍分布は観察されなかった。すなわち、1500 ppm群の雄では8匹の肺腺腫(対照群及び低用量群では4匹)が観察された (Ben-Dyke et al., 1978b)。ベンゾ(a)ピレンによる皮膚発がんは、TCNBによる影響を受けなかった(Searle, 1966)。

* 原文では、CD-1 animalsとなっている。

**原文では「dietary levels of 0, 9 and 1500 ppm for」とされているが、「9」は「750」の誤りとして訳した。

雄雌各65匹のラットに、テクナゼン(純度> 99%)を0、750及び1500 ppm含有する飼料を104週間、混餌投与した。この投与により、動物の外観、行動、生存率及び食物摂取に有害影響を与えることはなかった。すべての投与群において、78週での生存率は、50%もしくはそれ以上であった。投与期間の前半では、体重は影響されなかった。一方、試験後半では、1500 ppmの雄にわずかに体重減少が認められた。肉眼的な病理所見及び非腫瘍性の組織学的変化は、使用されたラットの系統に一般的に観察されるものであった。これらの所見は、投与に関係した変化であるとは見なされなかった。また、明確な用量依存性も示さなかった。肝臓の過形成性結節が、750 ppmでは雌1匹、1500 ppmでは雄3匹及び雌2匹に観察された。

良性又は悪性の乳腺腫瘍が、対照群、750 ppm群及び1500 ppm群の雌に、それぞれ39匹、48匹及び50匹に観察された。腺癌が、対照群、750 ppm群及び1500 ppm群の雌に、それぞれ4匹、5匹及び8匹に観察された。しかし、これらの差が、統計学的に有意かどうかは明確には決められなかった(pは約0.05)。対照群のラットの一匹に肝細胞腫瘍が見られた(Ben-Dyke et al., 1978a)。

催奇形性に関する特殊試験 (原文 p.3)

2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼン(2,3,5,6-tetrachloronitrobenzene)を、妊娠7-18日のCDラット及びC57B 1/6マウス又は妊娠7-16日のCD-1マウスに、200 mg/kg 体重の用量で経口投与した場合、胚・胎児毒性又は催奇形性作用を示さなかった(Courtney et al., 1976)。

急性毒性 (原文 p.3)

2,3,5,6-テトラクロロニトロベンゼンを、ラットの腹腔内に投与するとき、急性半数致死量(LD₅₀)は、約3500 mg/kg 体重(Wit et al., 1960)である。

短期試験(原文 p.3)

豚

2群の豚は、テクナゼンの粉末混合物で処理したじゃがいも(0、60、400及び600 mg/lb じゃがいも)が入った飼料で、26週間飼育された。最高用量の600 mg/lbじゃがいもは、通常のじゃがいも処理にも用いられている含量の10倍であり、テクナゼン7.1 g/豚/日又は約50 mg/kg 体重/日に相当する。最高用量群では、試験前半において、体重増加抑制が認められた。全身の健康状態、血液学パラメータ、肝臓及び腎臓の肉眼及び顕微鏡所見、及びその他の異常所見は認められなかった。メトヘモグロビン血症(methaemoglobinanaemia)は、発症しなかった(Abrams et al., 1950)。

ラット

ラットを用いた10週間の混餌試験では、動物は、テクナゼン2000 ppm含有する飼料で飼育された。全身の健康状態、血液像、剖検所見及び肝臓及び腎臓の組織像に関しては、異常所見は認められなかった。雄動物では、肝臓と精巣重量の増加が見られた。しかし、その他の詳細についての記述はなかった(Wit et al., 1960)。

コメント(原文 p.3)

ウサギにテクナゼンを経口投与すると、主として、エーテルグルクロニド(ether glucuronide)、2,3,5,6-テトラクロラニン(2,3,5,6-tetrachloraniline)及びメルカプツール酸(mercapturic acid)として排泄される。幾つかのポリクロロニトロベンゼン類(polychloronitrobenzenes)の生体内変換に関する研究から、これらの化合物は、メルカプツール酸(mercapturic acid)に変換されることが示された。

同様に、ポリクロロニトロベンゼン類(polychloronitrobenzenes)や発がん物質である4-ニトロキノリン-N-オキシド(4-nitroquinoline-N-oxide)の分子内にある不安定なニトロ基をグルタチオンで置換することにより生成したS-置換グルタチオンは、メルカプツール酸生成の第1段階と考えられる。

マウスを用いたテクナゼンの皮膚発癌に関する実験から、テクナゼンは、発がんイニシエーター作用を有することが示唆されている。しかし、この実験では、使用された動物数が少ないため、全体評価はなされていない。

ラット(104週間)及びマウス(80週間)を用いた混餌投与による発がん試験の結果からは、テクナゼンの発がん活性については、明らかでなかった。雌ラットでは、乳癌が増加したが、統計学的に有意かどうかは決められなかった。一方、マウスでは、腫瘍の発生頻度は増加しなかった。

マウスを用いた80週間の混餌投与(飼料にテクナゼン750 ppm及び1500 ppm含有)の試験では、投与による影響は認められなかった。ラットを用いた2年間の混餌投与(飼料中にテクナゼン750 ppm及び1500 ppm含有)の試験では、雄の高用量群で、体重増加の軽度抑制が見られた。

テクナゼンは、マウスに催奇形性作用を示さなかった。1974年の最終会議の後、変異原性、生殖への*影響、異なる哺乳動物種における代謝に関する試験については、入手できていない。

*原文では「effects an reproduction」となっているが、「an」は「on」の誤りとして訳した。

テクナゼンのがん原性に関する不確実性*及び生殖毒性に関する適切なデータが欠如していることを考慮することにより、暫定的一日摂取許容量(ADI)のみが決められた。

*原文では、「In view of come uncertainties」となっているが、「come」は「some」の誤りとして訳した。

毒性学的評価(原文 p.4)

毒性影響を引き起こさない用量(原文 p.4)

ラット:飼料中のテクナゼン 750 ppm (38 mg/kg 体重に相当)

マウス:飼料中のテクナゼン 1500 ppm (200 mg/kg 体重に相当)

イヌ:15 mg/kg 体重

ヒトに関する暫定的一日摂取許容量の推定(原文 p.4)

0-0.01mg/kg 体重

食品中の残留物とその評価(原文 p.4)

使用目的(原文 p.4)

テクナゼンは、じゃがいもを収穫した後に、貯蔵期間中の発芽を抑制するために、3%粉剤で使用される(じゃがいも1 トンあたり粉剤10 lbの割合)(4.5g 粉剤/kg)。この勧告では、理論上のテクナゼンの初期負荷量を134 mg/kg じゃがいもと設定している。テクナゼンは、新しく収穫されたじゃがいもの傷が治ることを阻害しない*ことや乾腐病(フザリウム属、*Fusarium caeruleum*)の管理に使用されるなど付加的な長所もある(Brown, 1947; Reavill, 1954)。

*原文では「not inhibiting wound healing」となっているが、「would」を「wound」として訳した(?)。

テクナゼンは、その上、トマト、レタス、菊及びその他の観賞植物のボトリチス菌(*Botrytis spp.*)の管理のため

に、燻剤で(15 mg/m³)、及びチコリー(witloff)の栽培では粉剤で使用される。

作物残留試験から得られた残留物(原文 p.4)

じゃがいもをテクナゼン3%粉剤(4.5 g/kg*)で処理した後、4-5ヶ月間貯蔵し、商業的に分別、輸送すると、塊茎にある平均の残留物濃度は、2 mg/kgのレベルであった。保存期間を6ヶ月間に延長すると、さらに、約1 mg/kgにまで減少した。

*原文では「4.5gkg」となっているが、「4.5g/kg」として訳した。

テクナゼンでじゃがいもを処理した場合(初期濃度:134 mg/kg)、テクナゼンの濃度は、主として取扱によって、貯蔵する前後の両方で減少したが、貯蔵期間中に、蒸発によっても減少することが分かった。洗浄により、さらに、残留物の濃度は減少した。また、皮を剥いたじゃがいもからは、テクナゼンは検出されなかった(検出限界約 0.1 mg/kg) (Wilson and Dawson, 1953)。

上述したようにじゃがいもを処理した同様の実験で、4-5ヶ月間商業的に貯蔵した場合、土壌が付着している塊茎にある残留テクナゼンは、通常10 mg/kg未満であり、平均残留物濃度は、約3 mg/kgであった。また、じゃがいもを洗浄すると、残留物濃度は、1 mg/kg未満まで減少した(平均約 0.4 mg/kg) (Bullock, 1973)。

噴霧機を使用して、30%液体テクナゼン製剤で処理した後、貯蔵したじゃがいもの残留物濃度が報告されている(Wheatley Chemical会社, 1978)。この実験では、推奨値の15 mg a.i./kg、その値の1/2量及び2倍量(25、50及び100 mL/トン)の3種類の散布量が選択された。結果を表1で示した。

* a.i. : active ingredient(有効成分)訳者注

表1. 処理じゃがいもにおけるテクナゼン残留物

散布量(mg a.i./kg)	テクナゼン残留物(mg a.i./kg)				
	1日		60日	100日	
	全塊茎	皮	全塊茎	全塊茎	皮
7.5	6.4	76.8	4.05	1.0	7.6
15	13.2	151.8	6.8	2.6	24.2
30	23.3	276.0	17.3	3.1	41.0

1972年に、温室で栽培したレタスの7サンプルについて、試験的にテクナゼンを利用したデータの場合、処理後11-19日では、残留物濃度は、1.3-2.2 mg/kg(平均 1.7 mg/kg)の範囲であった(Race, 1978)。

テクナゼン90 mg/kgで処理した後、5ヶ月間貯蔵した飼料用ビート(fodderbeets)では、0.1-13 mg/kgの残留物含有していた。また、テクナゼン含有量は、大部分のサンプルで5 mg/kg未満 (Wit et al., 1960)であった。

チコリー(witloff)の栽培では、必要時に、テクナゼンを根の防黴用粉剤として使用できる。チコリーの芽を1 m²あたり製剤150 g (4.5 g a.i./m²)で処理し、6週間後の残留物を測定した。芽の中にある残留物は、0.05 mg/kgを超えなかった。また、根では3 mg/kg未満であった(Wit et al., 1960)。一方、処理量を3 g a.i./m²とした確認試験の場合、処理後約7週間での残留物は、芽では0.11 mg/kgを超えなかった。また、根では0.3 mg/kg未満であった(Bullock, 1973)。

***at a 3 g a.i./m² treatment rate**

残留物の運命(原文 p.5)

植物中(原文 p.6)

前述したように、じゃがいも中のテクナゼン残留物は、容易に蒸発によって消失する。商業的条件の下では、テクナゼンは、主として、貯蔵の前後における取扱によって失われる。しかし、貯蔵中にも幾分かは失われる。さらに、処理したじゃがいもを洗浄すると、著しく減少する(Wilson and Dawson, 1953; Bullock, 1973)。また、その根拠は限定的であるけれども、含有している残留物濃度を低下させるために、チコリー(witloff)の根を洗浄しても、あまり効果的ではなかったことが示されている(Netherlands, 1978)。

土壌中(原文 p.6)

砂質土壌では、テクナゼンは、急速に消失した。2ヶ月では50%超、10ヶ月では2%を残して、そのほとんどが消失した。消失の主要な要因として、テクナゼンの蒸発性が考えられてきた。消失率は、滅菌と非無菌の砂質土壌の両者で同様であった。また、テクナゼン100 mg/kgの場合、土壌における呼吸又は硝酸化に対する影響は見られなかった(Caseley, 1968; Caseley and Broadbent, 1968)。

商業及び消費における残留物に関する証拠(原文 p.6)

じゃがいもを洗浄したり、皮を剥いたり、調理することなどのすべてが、テクナゼンの残留物量を大幅に減少させる原因となっている。前述したように、じゃがいもを3%テクナゼン粉剤を用いて処理(4.5 g/kg)した後、商業的に4-5ヶ月間貯蔵した場合、土壌が付着している塊茎にある平均的なテクナゼン残留物は、約3 mg/kgであった。

***treated at 4.5 g/kg with 3% tecnazene dust**

じゃがいもを洗浄すると、1 mg/kg(平均 約0.4 mg/kg)未満に減少した。皮を剥いた場合、可食部の残留物は、調理前では、通常0.1mg/kg(平均約0.04 mg/kg)未満であったが(Bullock, 1973)、煮ると50%以上テクナゼン濃度は減少した(Bullock, 1973; Dalzeil and Duncan, 1974)。

皮が付いたままじゃがいもを焼くと、可食部の残留物は、わずかに増加(2倍まで)したが、皮のテクナゼン濃度は大幅に低下して、概ね、じゃがいも中の残留物濃度は減少した(Bullock, 1973)。

1976年と1977年に英国で栽培されたじゃがいもを市場から購入して、残留しているテクナゼンが調べられた。両年度の作物について、全塊茎の分析が行われ、1977年の作物の一部については、さらに、試験の前に洗浄し、皮を剥いてから分析された。

得られた結果を表2に示す。全塊茎について、ほとんどの場合、10 mg/kg未満であったが、両年度において、相当数が5 mg/kg超であった(Anon, 1978)。

表2. 市販じゃがいも中のテクナゼン残留物

年	品目	試料の数	テクナゼン残留物(mg/kg)	
			範囲	平均
1976	全塊茎	3	10.5 - 19.3	15.3
	全塊茎	13	3.0 - 9.0	5.7
	全塊茎	7	0.6 - 1.5	1.1
1977	全塊茎	17	2.2 - 7.6	4.6
	全塊茎	26	<0.1 - 1.7	0.3
	洗浄及び皮を剥いた塊茎	19	<0.1 - 0.25	<0.1

米国における10年間(1964年6月-1974年8月)にわたる一連のマーケット・バスケット分析では、調査の期間中に、約300のじゃがいもサンプルが収集された。この内、14サンプルが検出可能なテクナゼン残留物を含有していることが分かった。すなわち、残留物の濃度は、0.001 mg/kg以上であり、確認された最高濃度は、0.37 mg/kgであった。また、広範囲の食品を代表する15サンプルでは、微量の残留物(0.01 mg/kg以下)が報告されていた。そのため、その他の食品についても、3500以上のサンプルが分析された(Corneliussen, 1969, 1970, 1972; Duggan et al., 1966, 1967; Johnson and Manske 1975; Manske and Corneliussen, 1974; Manske and Johnson, 1975, 1977; Martin and Duggan, 1968)。

1972年に、ベルギーで調べられたレタスの60サンプルの内、52サンプルのテクナゼン濃度は、0.01 mg/kg未満であった。一方、1サンプルのみがテクナゼン2 mg/kg超を含有していた。同様に、調べられたチョコレートの54サンプルの内、2サンプルのみがテクナゼン0.01 mg/kg超を含有していたが、2 mg/kg超のサンプルはなかった。(Valange, 1974)。トウモロコシの17サンプルでは、テクナゼンは検出されなかった。また、乾燥砂糖大根果肉の23サンプルの内、1サンプルには、検出可能である0.03 mg/kgの残留物を含有していた(Valange and Henriët, 1974)。ベルギーにおける缶詰の豆、インゲン豆、ニンジン、セロリ、サルシファイ、アスパラガス及びサクランボに関する調査では、テクナゼン0.001mg/kgを超える残留物は検出されなかった(Biston et al., 1975)。

Westöo及びNoren(1973)は、1968年-1972年6月までの期間に、スウェーデン国内産及び輸入された新

鮮及び缶詰の食品について、約2500サンプルを調べた。分析した食品の内、検出可能なテクナゼン残留物は、通常、レタスで認められた。調べられた230サンプルの内、15サンプルは、0.02-0.1 mg/kg、14サンプルは、0.11-0.5 mg/kg、及び9サンプルは、0.51-1.4 mg/kgのテクナゼンを含有していた。ニンジン(6/140)、トマト(3/240)、パプリカ(1/65)及びパセリ(4/13)の内、幾つかのサンプルは、0.02-0.1 mg/kgの範囲でテクナゼン残留物が認められた。

1976-77年にスウェーデンで行われた同様の試験では、キノコ(9サンプル)、ニンジン(187)、ピーマン(166)、パセリ(16)、ビートの根(4)、トマト(467)、又はリンゴ(931)から、0.1mg/kgを超えるテクナゼン残留物は、認められなかった。じゃがいも253サンプルの内、2サンプルは、0.11-0.5mg/kgの範囲にあり、2サンプルは、0.51-1.0mg/kgまでの範囲及び4サンプルは、1.1-5.0mg/kgの範囲にあった(Sweden, 1973)。

残留物に関する分析方法(原文 p.7)

残留物の分析方法としては、電子捕獲検出器によるガスクロマトグラフィー法が推奨される。作物サンプルを石油エーテルで浸漬し、抽出液をフィルターで濾過、濾液を乾燥させた試料の一部をガスクロマトグラフィーに注入する。定量限界は、0.01mg/kgもしくはそれ以上である。じゃがいも及びチコリーの場合、通常90%を超える回収率が得られる(このような場合、本法は、規制の手段としての使用に適している)。抽出物を薄層クロマトグラフィーで精製した後、さらにガスクロマトグラフィーで測定すれば、残留物を確認することができる(Bullock, 1973)。

また、分析に、水素炎イオン化検出器を装備しているガスクロマトグラフィーを使用した報告がある。ヘキサン抽出物を直接ガスクロマトグラフィーに注入することより、テクナゼン残留物を測定することが可能である。しかし、カラムに炭化した植物残渣が堆積する場合があること及びこの検出器を使用すると天然物成分とオーバーラップすることがあるために、この方法の有用性が制限されていた。しかし、溶媒分配及びアルミナカラムを用いて抽出物を効率的に精製する方法や手間のかかるエマルジョン生成を避ける方法が報告されている(Dalziel and Duncan, 1974)。

また、ポーラログラフ法及び比色法についても報告されている。(Webster and Dawson, 1952; Auerbach, 1950; Canbäck and Zajaczkowsk, 1950; Higgons and Toms, 1957)。

本会議に報告された各国の最大残留基準値(MRL, maximum residue limit)

本会議に報告された各国の最大残留基準値は、表3に示されている。

表3. 本会議に報告された各国の最大残留基準値

国	品目	MRL (mg/kg)
ベルギー	野菜及びイチゴ	2
ドイツ連邦共和国	イチゴ、チコリ、レタス、トマト	0.03
	その他の野菜	0.05
オランダ	野菜及びイチゴ	2
米国	じゃがいも	25
ザンビア	じゃがいも	25

評価(原文 p.8)

テクナゼンは、じゃがいもを収穫した後の発芽抑制剤、及びチコリー(witloof)、温室栽培のトマト及びレタスの防黴剤として使用される。残留物に関するデータは、じゃがいも、レタス及びチコリー(witloof)に関する作物残留試験から入手することができた。幾つかの市販サンプル及びマーケット・バスケット分析に関する調査から、じゃがいもに加えて、時々、レタス、トマト、ニンジンなどの他の作物から、検出可能な残留物が認められた。しかし、じゃがいも以外の作物における残留物の運命に関する情報があるかどうかは分からなかった。本会議のために、工業用製品の純度に関する詳細な情報を入手することは可能である。それによれば、本物質中のヘキサクロロベンゼンの含量は、0.1%未満であることから容認できるものであった。本会議では、十分なデータを入手することができた結果、ある種の作物に対する暫定的最大残留基準値を決めるために、以下の勧告をすることが可能であった。

分析のために、ガスクロマトグラフィー法は、入手可能であり、規制上の目的にも適合している。

勧告(原文 p.8)

以下のように、暫定的最大残留基準値をテクナゼンに適用する。

品目	暫定的 MRL, mg/kg
レタス	2
じゃがいも (分析前に洗浄)	1
チコリー(witloof)	0.2
その他の野菜	0.1
トマト	0.1

追加の作業又は情報(原文 p.8)

必要 (1981 年までに) (原文 p.8)

1. テクナゼンをマウスの皮膚に塗布した実験で観察された発がんイニシエーター作用の解明。
2. 生殖に関する適切な試験。

推奨 (原文 p.8)

1. 変異原性に関する短期試験。
2. 異なる哺乳類種における代謝試験。
3. 処理されたチコリーの根又はじゃがいもを牛が消費したことに起因する乳汁及び肉の中に存在する残留物量に関する情報。

テクナゼンの毒性試験と結果の概要（評価書:JMPR 1978）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(腹腔内)	ラット	-	LD ₅₀ :約 3500 mg/kg 体重
短期試験(混餌・26 週間)	豚	0、60、400、600 mg/lb (0、5、33、50 mg/kg 体重/日)	600 mg/lb: 体重増加抑制(試験前半)
短期試験(混餌・10 週間)	ラット	200ppm	毒性影響なし
長期試験(混餌・80 週間)	マウス	750、1500 ppm	毒性影響なし NOAEL=1500 ppm (200 mg/kg 体重)
長期試験(混餌・2 年間)	ラット	750、1500 ppm	1500 ppm:(雄) 軽度の体重増加抑制 NOAEL=750 ppm (38 mg/kg 体重)
長期試験(混餌・2 年間)*	イヌ(雄/雌)	0、3.75、15、60、240 mg/kg 体重/日 (6 日/週)	240 mg/kg 体重/日: 致死, 顕微鏡的变化(肝臓, 腎臓, 骨髄), 血清 ALP 活性増加 60 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(成長), 血清 ALP 活性増加 15 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(臨床化学) ≥3.75 mg/kg 体重/日: 毒性影響なし(血液学, 尿, EKG) NOAEL=15 mg/kg 体重/日
発がん性試験(混餌・80 週間)	マウス(雄/雌)	0、750、1500 ppm	1500 ppm: 肺腺腫
発がん性試験(混餌・104 週間)	ラット	0、750、1500 ppm	1500 ppm:(雄/雌) 肝臓の過形成性結節 750 ppm では:(雌) 肝臓の過形成性結節
皮膚発がん性試験(12+20 週間)**	マウス(雄/雌)	0.2 mL(0.3%アセトン溶液)	(雄/雌) 乳頭腫
催奇形性	マウス	200mg/kg 体重/日 (妊娠 7-16 日)	胎児毒性又は催奇形性なし
催奇形性	マウス	200mg/kg 体重/日 (妊娠 7-18 日)	胎児毒性又は催奇形性なし
催奇形性	ラット	200mg/kg 体重/日 (妊娠 7-18 日)	胎児毒性又は催奇形性なし
生殖発生毒性			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			
一日摂取許容 量 (ADI)			0-0.01mg/kg 体重

* JMPR1974 の再掲載、本評価書では NOAEL のみ記載。

**皮膚発がん性試験： 12 週間(2 回/週)、テクナゼンを投与した後、20 週間クロトン油投与。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
HCB	Hexachlorobenzene	ヘキサクロロベンゼン
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
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
WHO	World Health Organization	世界保健機関

テクナゼン 評価書和訳と情報整理

JMPR: 1994

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v94pr11.htm>

テクナゼン 評価書和訳と情報整理 JMPR (1994) 目次

説明 (原文 p.1)	44
一日摂取許容量に関する評価 (原文 p.1)	44
1. 生化学的特徴 (原文 p.1)	44
(a)吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)	44
(b)生体内変換 (原文 p.2)	45
2. 毒性試験 (原文 p.3)	48
(a)急性毒性 (原文 p.4)	48
(b)短期毒性 (原文 p.4)	48
(c)長期毒性及び発がん性 (原文 p.5)	50
(d)生殖毒性 (原文 p.6)	51
(e)胚・胎児毒性及び催奇形性 (原文 p.6)	52
(f)遺伝毒性 (原文 p.7)	54
3. ヒトの観察所見 (原文 p.7)	54
コメント (原文 p.7)	55
毒性学的評価 (原文 p.9)	57
テクナゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JMPR 1994)	58
略称	60

原文 目次

原文ページ

テクナゼン	1
説明 (原文 p.1)	1
一日摂取許容量に関する評価 (原文 p.1)	1
1. 生化学的特徴 (原文 p.1)	1
(a) 吸収、分布及び排泄 (原文 p.1)	1
(b) 生体内変換 (原文 p.2)	2
2. 毒性試験 (原文 p.5)	5
(a) 急性毒性 (原文 p.5)	5
(b) 短期毒性 (原文 p.5)	5
マウス (原文 p.5)	5
ラット (原文 p.6)	6
イヌ (原文 p.6)	6
(c) 長期毒性及び発がん性 (原文 p.7)	7
マウス (原文 p.7)	7
ラット (原文 p.8)	8
(d) 生殖毒性 (原文 p.8)	8
ラット (原文 p.8)	8
(e) 胚・胎児毒性及び催奇形性 (原文 p.9)	9
ラット (原文 p.9)	9
ウサギ (原文 p.10)	10
(f) 遺伝毒性 (原文 p.11)	11
3. ヒトの観察所見 (原文 p.11)	11
コメント (原文 p.11)	11
毒性学的評価 (原文 p.13)	13
毒性影響を引き起こさないレベル	
ヒトに関する一日摂取許容量(ADI)の推定	
本化合物に関して、継続的に評価をするために、有用な情報を提供できることが予想される試験	
引用文献	

TECNAZENE	1
Explanation	1
Evaluation for acceptable daily intake	1
1. Biochemical aspects	1
(a) Absorption, distribution and excretion	1
(b) Biotransformation	2
2. Toxicological studies	5
(a) Acute toxicity	5
(b) Short-term toxicity	5
Mice	5
Rats	6
Dogs	6
(c) Long-term toxicity and carcinogenicity	7
Mice	7
Rats	8
(d) Reproductive toxicity	8
Rats	8
(e) Embryotoxicity and teratogenicity	9
Rats	9
Rabbits	10
(f) Genotoxicity	11
3. Observations in humans	11
Comments	11
Toxicological evaluation	13
Levels that cause no toxic effect	
Estimate of acceptable daily intake for humans	
Studies that would provide information useful for continued evaluation of the compound	
REFERENCES	

テクナゼン

初稿は、J.-J Larsenにより作成された。

毒性研究所、国立食糧庁、健康省、セーボー、デンマーク

(Institute of Toxicology, National Food Agency, Ministry of Health, Soborg, Denmark)

説明

一日摂取許容量に関する評価

生化学的特徴

吸収、分布及び排泄

生体内変換

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

胚・胎児毒性及び催奇形性

遺伝毒性

ヒトにおける所見

コメント

毒性評価

引用文献

説明（原文 p.1）

テクナゼンは、1974、1978、1981及び1983(付属書I、引用文献22、30、36及び40)の合同会議において評価された。暫定的一日摂取許容量(ADI)(0-0.01 mg/kg 体重)は、1978年に決められ、1983年に一日摂取許容量として正式に確定した。1983年に、テクナゼンの毒性が審理されて以来、幾つかの新しい試験が入手できるようになった。本モノグラフでは、過去に行った評価の後に受領されたデータを纏めている。また、過去のモノグラフのまとめ及びテクナゼンに関する補遺に付いても、併せて収載している(付属書I、引用文献23、31及び37)。

一日摂取許容量に関する評価（原文 p.1）

1. 生化学的特徴（原文 p.1）

(a)吸収、分布及び排泄（原文 p.1）

水で懸濁したテクナゼン溶液は、それぞれ2匹のラット(体重:各約200 g)及びモルモット(体重:各約500 g)に、胃ゾンデを用いて経口投与された。投与した用量は、ラットで、750 µmol/kg 体重及びモルモットで、450

$\mu\text{mol/kg}$ 体重であった。テクナゼンは、両方の動物種では、高い吸収性を示し、72 時間にわたって投与したテクナゼンの約20%が回収された(Bray et al., 1959)。

ラットを用いた予備実験(雄雌それぞれ3匹)では、 ^{14}C -テクナゼンは、1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与された。尿、糞及び呼気中に排出された放射能は、投与後48 時間まで測定された。組織内の放射能分布は、投与後24時間及び48時間で屠殺した雄雌各1匹について、全身オートラジオグラフィーによって測定した。さらに、雄雌それぞれ5匹のラットに、 ^{14}C -テクナゼンを1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、7日間にわたって、尿及び糞中に排泄された放射能が検査された。血液、特定の組織及び屠体の残留放射能は、経時的に、測定された。投与後、0-48時間の間、雄ラットでは、標識放射能の42%及び47%をそれぞれ尿中及び糞中に排泄した。一方、同じ時間の間、雌ラットでは、標識放射能の80%及び12%をそれぞれ尿中及び糞中に排泄した。残留放射能は、より緩慢に排泄され、投与の7日後でも、尿中及び糞中に放射能標識物が検出された。無視できる量の放射能が、呼気中の炭酸ガスから検出された。

全身オートラジオグラフィーでは、雄及び雌ラットの腸内内容物に、投与後24時間で、最も高い標識体濃度が示された。最も高い組織内濃度は、腎臓、肝臓及び鼻腔で認められた。標識放射能は、また、血液、肺及び皮膚にも存在した。投与後48時間及び24時間における組織内放射能残留物の分布は、同様であったが、48時間では24時間に比較して、鼻腔を除きすべての組織において、標識放射能ははるかに低かった。放射能の組織分布には、雄及び雌ラットにおいて有意な差は見出せなかった。投与7日後の組織内にある標識放射能濃度は低下したが、雌ラット(0.05%)に比較して、雄ラット(0.13%)では概ねわずかに高かった。雄ラットでは、最も高い放射能濃度が、腹部脂肪、腎臓、肺、血液及び心臓に認められた。一方、雌ラットでは、最も高い放射能濃度が、腹部脂肪、血液及び卵巣で認められた。屠体でのその他の残留組織の標識放射能については、雌雄ラットにおいて、投与の0.5%を超えることはなかった(Bratt, 1991)。

(b)生体内変換 (原文 p.2)

雄及び雌ラット(系統及び供試動物数の記載なし)を用いて、 ^{14}C -テクナゼンを1 mg/kg 体重の用量で経口投与した後、尿中及び糞中の ^{14}C -テクナゼンの分布が調べられた。尿及び糞は、0-48時間にわたり集められ、クロマトグラフィーで分析された。雄及び雌ラットでは、尿中の代謝物の量は異なるものの、パターンについては、同一であった。尿中の主成分は、テトラクロロフェニル-メルカプツール酸抱合体(tetrachlorophenyl-mercapturate conjugate)であった。糞中からは、テクナゼン、テトラクロロアニリン(tetrachloroaniline)及びテトラクロロチオアニソール(tetrachloroanisol)が同定された(Bentley & Powles, 1992)。

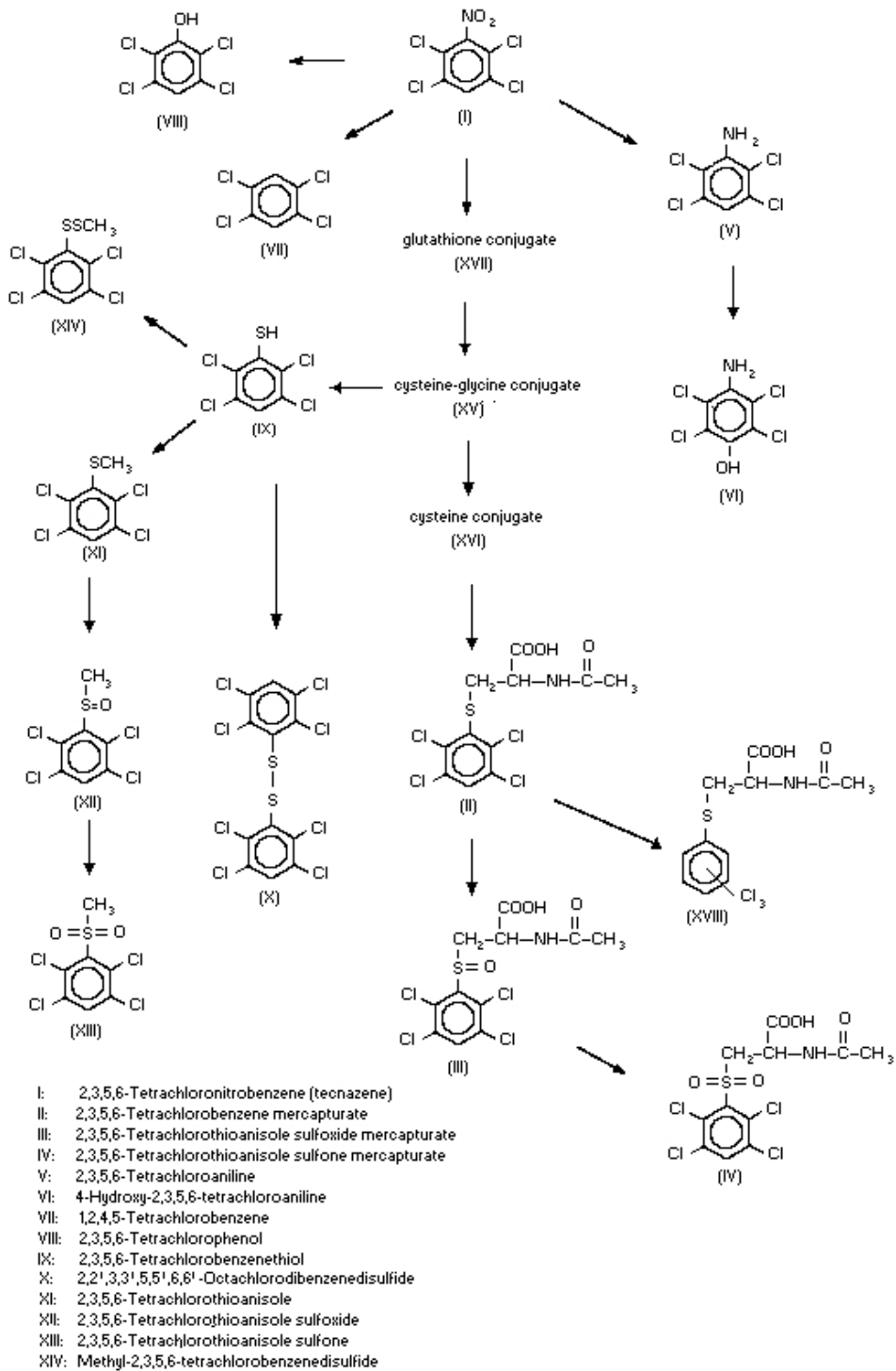
雄及び雌のAlpk:ApfSDラットを用いて、経口投与で単回1 mg/kg 体重もしくは4日間毎日135 mg/kg 体

重の¹⁴C-テクナゼンを投与し、尿及び糞が採取された。単回135 mg/kg 体重を投与された雄及び雌ラットの各1匹について、胆汁中の代謝物が調べられた。1 mg/kg 体重の用量を投与された雌ラットでは、尿中に75%及び糞中に25%の標識放射能を排泄した。一方、雄ラットでは、尿及び糞中にそれぞれ50%を排泄した。135 mg/kg 体重の用量を単回投与した場合、雄ラットでは、胆汁、尿及び糞中に標識放射能のそれぞれ80%、5%、5%を排泄した。一方、雌ラットでは、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ35%、35%及び15%を排泄した。

テクナゼンは、徹底的に代謝され、尿及び胆汁から16種類の代謝物が同定された。これらに加えて、さらに2代謝物の化学構造が部分的に解明された(図1)。合計42種類の代謝物が、放射能ピークとして、高速液体クロマトグラフィーによって分離された。しかし、これら多くの代謝物の放射能は、投与された量の0.1%未満であった。主要な代謝経路は、テトラクロロベンゼングルタチオン抱合体を経由する経路(tetrachlorobenzene-glutathione conjugate pathway)であった。さらに、テトラクロロベンゼンメルカプツール酸(tetrachlorobenzene mercapturate)及び該当するS-酸化物の排泄に至る腸肝循環に関する証拠が見出された。テクナゼンは、同様に、副経路によっても代謝される。副経路では、おそらく、システイン抱合体(cysteine conjugate) から、β-リアーゼが介在する代謝(β-lyase-mediated metabolism)及びテトラクロロベンゼンチオール(tetrachlorobenzenethiol)の生成により、硫黄を含む幾つかの副生代謝物を生ずる結果となる。また、テクナゼンはニトロ基を失うと、結果として、テトラクロロベンゼン(tetrachlorobenzene) が生成されるが、ニトロ基が水酸基で置換されるとテトラクロロフェノール(tetrachlorophenol)を生成する。また、テクナゼンのニトロ基は、還元されると、結果として、テトラクロロアニリン(tetrachloroaniline)を生成し、さらに、水酸化されると、4-ヒドロキシテトラクロロアニリン(4-hydroxytetrachloroaniline)を生成する。(Lappin & Pritchard, 1992)。

雌ウサギ(1-6匹、体重2-3 kg)に、テクナゼンの水懸濁液を、0.01、0.1、0.5、1.5又は3 gの用量で、胃ゾンデにより、単回投与された。投与された大部分の試料(60-70%)は、3日以内に糞から回収された。残りは(35-38%)は、主として、抱合体として尿中に排泄された。尿中に排泄された投与量の割合は、2,3,5,6-テトラクロロアニリン(2,3,5,6-tetrachloroaniline): 12%、グルクロニド(glucuronide): 12%、エーテル硫酸(ethereal sulfate): 1%、メルカプツール酸(mercapturic acid): 11%であった。4-アミノ-2,3,5,6-テトラクロロフェノール(4-amino-2,3,5,6-tetrachlorophenol)の幾らかは、非抱合体のまま排泄された(Bray et al., 1953)。

図1ラットにおけるテクナゼンの代謝経路
Figure 1. Metabolic pathways of tecnazene in rats



グルタチオン抱合体[XVII]

システイン-グリシン抱合体[XV]

システイン抱合体[XVI]

2,3,4,6-テトラクロロニトロベンゼン(2,3,4,6-tetrachloronitrobenzene)及びペンタクロロニトロベンゼン(pentachloro-nitrobenzene)のようなその他のポリ塩化ニトロベンゼン類も、同様に、イン・ビボでメルカプツール酸(mercapturic acid)を生成する。ペンタクロロフェニルメルカプツール酸(pentachloronitrobenzene) は、ペンタクロロニトロベンゼン(pentachloro-nitrobenzene)の主要な代謝物であり、ラット(Renner, 1980)及びウサギ(Betts et al., 1955)の尿中に排泄される。

2. 毒性試験 (原文 p.3)

芳香族ニトロ化合物は、例えば、テクナゼン及びキントゼン(quintozene) (ペンタクロロニトロベンゼン) などの農薬としてのみならず、多くの工業製品に関する溶媒及び合成中間体としても非常に重要である。ニトロベンゼンは、毒性があり皮膚から容易に吸収される。急性中毒の場合は、ヘモグロビン値の減少及びメトヘモグロビン血症(methemoglobinaemia)のような血液学的変化が起こる。そして、中毒症状として、嘔吐、仙痛、頭痛、息切れ及びチアノーゼが認められる。その他に、中枢神経に対する影響として、不安感を生じたり、痙攣が起こる場合がある。各種のニトロフェノール類は、小腸と特定の筋肉における神経末端でのアセチルコリンの放出に影響する。個々の芳香族ニトロ化合物は、上述した一般的な毒性兆候に加えて、中毒に特有な症状を引き起こす可能性がある。芳香族ニトロ化合物による慢性中毒は、肝硬変又は急性肝萎縮症を発症する。また、アレルギー反応は、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン(1-chloro-2,4-dinitrobenzene) によって引き起こされる。おそらく、ジニトロフェニル基が天然タンパク質に共有結合した結果、生ずる抗原抗体反応によって引き起こされる。初期の研究では、ペンタクロロニトロベンゼン(pentachloronitrobenzene)は、単細胞壊死、肝細胞の脂肪変性及び小葉中心性肝細胞肥大のような肝臓異常を引き起こした。

(a)急性毒性 (原文 p.4)

テクナゼンの水懸濁液を、ラットに経口投与又は腹腔内投与した初期の急性毒性試験(2試験)では、テクナゼンは、急性毒性を示さず、半数致死量(LD₅₀)は、それぞれ、7500及び3500 mg/kg 体重(付属書I、引用文献23及び31)であった。コーン油を用いて、テクナゼン(純度:96%)をラットに経口投与した場合、半数致死量(LD₅₀)は、雄及び雌で、それぞれ、2000 mg/kg 体重及び1300 mg/kg 体重であった (Barber, 1985)。

(b)短期毒性 (原文 p.4)

マウス (原文 p.4)

マウス(12匹/群)に、テクナゼンを、0、1344又は13440 ppm(0、202又は2016 mg/kg 体重/日相当)の用量で、31日間、混餌投与された。その後、動物は屠殺された。摂餌量は毎日及び体重は、試験の開始及

び終了時に測定された。高用量群のマウスでは、31日間体重が増加しなかった。無毒性量(NOAEL)は、1344 ppm(202 mg/kg 体重/日相当)であった(Buttle & Dyer, 1950)。

マウス(24匹/群)に、テクナゼンを10000 mg/kg 体重/日の用量で、混餌投与された。投与の後3-4日以内に、動物が死亡したため、試験は中止された。動物には、肝臓の脂肪変性、脾臓及び腎臓の脂肪性変化が認められた(Buttle & Dyer, 1950)。

ラット (原文 p.4)

ラット(5匹/群)に、テクナゼンを、0、800、4000又は20000 ppm(0、40、200及び1000 mg/kg 体重/日相当)の用量で、10週間、混餌投与された。最高用量群で致死が起こり、4000 ppm群で成長が抑制された。無毒性量(NOAEL)は、800 ppm(40 mg/kg 体重/日相当)であった(Buttle & Dyer, 1950)。

無作為に抽出されたAlpk:ApfSDラット(雄雌各12匹/群、体重:雄120-124 g、雌111-116 g)に、テクナゼン(純度、98.7%)を、0、50、500又は5000 ppm (雄:0、4.5、45又は500 mg/kg 体重/日相当、雌:0、4.9、49又は500 mg/kg 体重/日相当)の用量で、90日間、混餌投与された。すべての動物について、死亡と毒性徴候は、毎日観察され、体重及び摂餌量は、1週間ごとに記録された。

対照群及び最高用量群の動物は、屠殺の前1週間、検眼鏡検査を行った。屠殺後、すべての動物について、血液学、臨床化学、肉眼的及び組織病理学的検査が行われた。テクナゼン5000 ppm投与群では、試験期間中体重増加が抑制され、それに関連した摂餌量及び食物使用効率の減少が、投与後1週間の間観察された。体重に関する顕著な影響は、血漿トリグリセリド、血漿アラニントランスアミナーゼ及びクレアチンキナーゼ活性及び赤血球パラメータの低下、及び血漿総蛋白及び尿素における変化に反映された。肝臓が、標的臓器として確認された。テクナゼン500及び5000 ppm投与群では、肝臓重量及び肝臓アミノピリン-N-脱メチル化酵素(aminopyrine-N-demethylase)活性の増加が見られ、5000 ppm群では、適応性変化を示す肝細胞の過形成が組織学的に認められた。また、5000 ppm群では、血漿アルカリホスファターゼ活性及びコレステロール値が増加したが、雄の500 ppm群では、増加の程度は小さかった。組織学的に毒性影響が認められなかったことから、これらの変化は毒性学的に重要な変化とは見なされなかった。腎臓も同様に、標的臓器として確認された。雄及び雌の5000 ppm群では、腎臓重量の増加が認められた。しかし、組織学的変化はなく、適応性変化を反映している可能性が考えられた。また、5000 ppm群では、尿失禁の兆候(泌尿生殖器領域の湿潤及び汚れ)、尿比重の低下及び混濁尿から示唆される腎臓における軽度の機能性変化が認められた。同様に、雌の500 ppm群では、尿失禁が見られた。肝臓及び腎臓における適応性変化も含めて、観察された一般毒性に基づき、無毒性量(NOAEL)は、500 ppm(45 mg/kg 体重/日相当)(Horner, 1992)であった。

イヌ (原文 p.4)

ビーグル犬(雄雌各4頭/群)に、テクナゼン(純度:98.7%)を、0、2、15又は200 mg/kg 体重/日の用量で、90日間、混餌投与された。血液サンプルは、投与前及び投与後4、8及び13週に採取して、血液学的パラメータ及び臨床化学に関する変化を調べた。摂餌量及び臨床観察は毎日、体重は、1週間ごとに記録された。また、検眼鏡検査は投与前及び屠殺前に行われた。

すべての動物について、肉眼的及び組織病理学検査が行われた。テクナゼン200 mg/kg 体重/日群では、雄雌ともに、体重は減少したが、投与によって摂餌量は影響を受けなかった。すべての投与群で、適応性変化に関する証拠として、用量依存的に肝臓アミノピリン-N-脱メチル化酵素(aminopyrine-N-demethylase)活性の増加が認められたことから、肝臓が、標的臓器として確認された。最高投与群(200 mg/kg 体重/日)では、さらに顕著な反応が見られた。すなわち、アルカリホスファターゼ活性の増加、肝臓重量の増加(>60%)、滑面小胞体の増殖性の増加に特有な組織学的変化が認められた。この用量群では、大部分の臨床化学パラメータに変化が見られたこと及び血液凝固時間の延長、血小板数及び平均赤血球容積の増加など幾つかの血液学的パラメータに軽度な変化が見られたことから、肝臓機能の変化が示された。雌の15 mg/kg 体重/日群では、肝重量(19%)及び臨床化学パラメータにわずかな変化が見られた。雄の15 mg/kg 体重/日群では、肝臓重量がわずかに増加したが、主として、1頭のイヌの反応に起因するものであった。最高投与群(200 mg/kg 体重/日)に見られた臓器重量の変化は、テクナゼンによって誘発された組織病理学的異常と関連していなかった。しかし、同群の動物では、成長抑制と一致した雄の性成熟遅延の証拠が認められた。体重減少及び肝臓の適応作用に基づいて、本試験における無毒性量(NOEL)は、15 mg/kg 体重/日であった(Hodge, 1992)。

ビーグル犬(雄雌各2頭/群)に、テクナゼンを入れたカプセルを2年間(1週間あたり6日)、0、3.8、15、60又は240 mg/kg 体重/日の用量で経口投与された。最高投与群のイヌは、試験1年目にすべて死亡した。顕微鏡的变化が、肝臓、腎臓及び骨髄で認められた。投与群(60 mg/kg 体重/日)では、成長は正常であったが、血清アルカリホスファターゼ活性が増加した。血液学的、泌尿器及び心電図パラメータには、影響は認められなかった。無毒性量(NOEL)は、雄及び雌ともに、15 mg/kg 体重/日であった(付属書I、引用文献23に纏められている)。

(c)長期毒性及び発がん性 (原文 p.5)

マウス (原文 p.5)

CD-1マウス(雄雌各65匹/群)に、テクナゼン(純度:>99%)を、0、750又は1500 ppm (雄:0、78又は155 mg/kg 体重/日相当、雌:0、86又は174 mg/kg 体重/日相当) の用量で、80週間、混餌投与された。

マウスの臨床症状は、毎日、観察された。試験開始から最初の13週間で死亡したマウスについては、肉眼的に剖検され、同一投与した予備マウスと交換された。体重は、最初の12週間は1週間ごとに、それ以降は、2週間ごとに測定、記録された。摂餌量は、1週間ごとに、飲水量は、毎日、目視によって調べられた。

試験終了時には、すべてのマウスは、肉眼的及び組織病理学的に調べられた。合計237匹のマウス(雄:131匹及び雌:106匹)は、死亡したか又は瀕死の状態で屠殺された。しかし、死亡動物群の分布、時間及び原因は、投与とは関係していなかった。投与されたマウスの体重、摂餌量及び飲水量は、試験期間の間、無投与対照群の値と同様であった。非腫瘍性病変のパターンには、投与による変化は見られなかった。また、腫瘍型及び発生率に関しても、投与による影響は認められなかった。

無毒性量(NOEL)は、1500 ppm(155 mg/kg 体重/日相当)であった(Ben-Dyke et al., 1978a)。

ラット (原文 p.5)

CDラット(雄雌各65匹/群)に、テクナゼン(純度:>99%)を、0、750又は1500 ppm(雄:0、27又は56 mg/kg 体重/日、雌:0、32又は63 mg/kg 体重/日相当)の用量で、104週間、混餌投与された。ラットの臨床症状は、毎日、観察された。試験開始から最初の13週間で死亡したラットについては、肉眼的に剖検され、同一投与した予備ラットと交換された。体重は、最初の12週間は1週間ごとに、それ以降は、2週間ごとに記録された。摂餌量は、1週間ごとに、飲水量は、毎日、目視によって調べられた。試験終了時には、すべてのラット*は、肉眼的及び組織病理学的に調べられた。

* 原文では、mice となっているが、ratsとして訳した。

投与期間中に幾つかの兆候が認められたが、生物学的重要性があるとは見なされなかった。死亡率、体重、摂餌量及び食物利用率については、投与による影響は認められなかった。剖検時に観察された肉眼的変化の程度は、通常、CDラットに見られるものであった。投与群の間には、下垂体腺腫及び乳腺腫瘍の発生率に幾分差が見られたが、これらは投与に関係しているとは見なされなかった。その他の腫瘍の発生率については、投与群及び対照群で同様であった。無毒性量(NOEL)は、1500 ppm(56 mg/kg 体重/日相当)であった(Ben-Dyke et al., 1978b)。

(d) 生殖毒性 (原文 p.6)

ラット (原文 p.6)

Alpk:APfSDラット(雄雌各30匹/群、4-5週齢)(Wistar由来)に、テクナゼン(純度:98.7%)を、0、300、

1000又は5000 ppm(雄:0、32、106又は571 mg/kg 体重/日相当、雌:0、34、113又は576 mg/kg 体重/日相当)の用量で、混餌投与された。投与の12週間後に、動物は交配され、次世代のF_{1a}同腹児が離乳するまで育てられた。

F_{1a}児動物は、離乳する前の期間では、5000 ppmの用量に、耐えられないことが明らかとなったことから、F_{1a}児動物及び母動物は、授乳期間の残りの生後17・20日目からテクナゼンが入っていない飼料(control diet)を与えられた。F_{1a}児動物は、次の親世代を形成するために、不適當であると見なされたので、親の投与用量を3000 ppmまで下げることによって、F_{1b}同腹児を出産させることができた。児動物の体重増加が不良であるため、最高投与群では、F_{1b}児動物及び母動物は、離乳する前の期間中、テクナゼンが入っていない飼料(control diet)を与えられた(生後21・25日目及び後から生まれた同腹児についてはそれよりも前から)。しかしながら、F₁親動物は、F_{1b}児動物の中から選択された。最高投与量における飼料中のテクナゼン含有量は、さらに、2000 ppmまで下げられた結果、これらの動物は、12週間の交配前期の後、F_{2a}同腹児を出産することができた。テクナゼン含有量が、0、300、1000又は2000 ppm (雄:0、31、103又は220 mg/kg 体重/日相当、雌:0、34、111又は235 mg/kg 体重/日相当)の飼料を用いて、残りの試験期間の間、継続的に動物に混餌投与された。

混餌投与の場合、テクナゼン5000 ppmでは、交配前期の期間中、体重増加抑制及び摂餌量の低下に関係していたが、300又は1000 ppmでは、毒性影響はなかった。投与動物では、用量依存的に尿失禁の兆候(泌尿生殖器領域の湿潤まは汚れ)が見られたが、この所見の重要性については明らかでなかった。テクナゼン3000 ppm又は5000 ppm群では、明確な用量依存性をもって、投与による影響と関連づけられた。最高投与量では、児動物の生存、臨床所見及び成長に有害影響をもたらしたが、3000 ppmでは、児動物の成長のみに影響が見られた。テクナゼン2000 ppm又はそれ以下の用量では、児動物の成長又は生存に有害影響は認められなかった。投与により、用量依存的に、両世代の雄に腎臓重量の増加を引き起こしたが、対応する組織学的変化は観察されなかった。テクナゼンのすべての混餌投与量において、両世代の親動物及び児動物に肝臓重量の増加が認められた。成獣では、1000 ppm又はそれ以上の用量では、適応反応を示唆している組織学的変化が観察された。しかし、300 ppmを投与された成獣又はいずれの児動物においては、組織学的変化が観察されなかった。組織重量の増加は、適応反応を反映していると思なされたが、組織学的変化がなく、毒性的重要性はないものと見なされた。テクナゼンは、いずれの世代においても、繁殖成績に影響しなかった。母動物の無毒性量(NOEL)は、1000 ppm(103 mg/kg 体重/日相当)であった。児動物及び生殖毒性の(NOEL)は、2000 ppm(220 mg/kg 体重/日相当)であった(Moxon, 1992)。

(e) 胚・胎児毒性及び催奇形性 (原文 p.6)

ラット (原文 p.6)

Alpk:APfSDラット(24匹の妊娠ラット/群、12週齢) (Wistar由来)に、テクナゼン(純度、98.7%)を、0、15、50又は150 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠7-16日に、強制経口投与された。母動物の毒性に関する臨床兆候は、毎日、観察され、妊娠22日に屠殺された。母動物は、病理学的に肉眼的に検査され、生存胎児及び子宮内死亡について調べられた。胎児は、重量を測定し、外部異常及び内臓異常*について検査された。また、性別に鑑別され、内臓を摘出、骨格検査のために染色された。

* 原文では、external visceral abnormalitiesとなっているが、external and visceral abnormalitiesとして訳した。

着床数についても決定された。テクナゼン150 mg/kg 体重/日では、母動物においては、特に妊娠7-10日目に、統計学的に有意な体重増加の抑制が認められたが、低用量では、母動物の毒性は、明らかではなかった。また、テクナゼン150 mg/kg 体重/日では、胎児には、全体的に、軽度の骨格異常(第3及び第4頸椎の非骨化椎体)及び幾つかの骨格変異(部分的に骨化された第7頸椎及び第4腰椎の横突起)の発生頻度の増加が見られた。いずれの投与量においても、胚又は胎児毒性もしくは催奇形性に関する証拠は認められなかった。母動物の無毒性量(NOEL)及び胚・胎児毒性は、それぞれ、体重に対する影響及び軽度の骨格異常に基づき、50 mg/kg 体重/日であった(Whiles, 1991)。

ウサギ (原文 p.7)

ウサギ(New Zealand white)に、コーン油に溶解したテクナゼン(純度、98.7%)を、0、15、45又は135 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠7-19日に、強制経口投与された。動物は、妊娠30日に屠殺され、生存胎児及び子宮内死亡について調べられた。胎児は、重量を測定し、外部異常及び内臓異常について検査された。また、性別に鑑別され、内臓を摘出、骨格検査のために処理された。テクナゼン135 mg/kg 体重/日を投与された2匹の動物は、妊娠20日及び27日に、瀕死状態になり、屠殺された。妊娠20日に発生した死亡例は、臨床的な毒性兆候、摂餌量不良及び体重減少により、投与に関係するものと見なされた。この群の残りの動物、又は、15又は45 mg/kg 体重/日投与群には、明白な毒性は認められなかった。また、同腹児には、投与に依存した影響はなかった。合計27の主要な異常が、14匹の同腹児からの18匹の胎児に認められた。これらの異常のうち、13匹は対照群でも発生した。従って、主要な異常に関しては、投与が、全発生率に影響を与えたようには見えなかった。軽度の骨格異常又は変異が、45又は135 mg/kg 体重/日投与群に認められたが、これらは、胎児の発育に関するテクナゼンの軽度な影響と見なされた。これらの異常には、45又は135 mg/kg 体重/日投与群における前肢末梢環節スコア(manus scores)の軽度な増加、135 mg/kg 体重/日投与群における27匹の仙椎

前椎骨(pre-sacral vertebrae)及び過剰第13肋骨(extra thirteenth ribs)に関するごくわずかな発生率の増加、及び舌骨奇形(misshapen hyoid)の軽度な増加が含まれていた。母動物の毒性に関する無毒性量(NOAE)は、臨床における毒性兆候及び体重減少に基づいて、45 mg/kg 体重/日であった。また、胚・胎児毒性に関する無毒性量(NOAE)は、軽度な骨格異常に基づき、15 mg/kg 体重/日であった(Hopkins, 1991)。

(f)遺伝毒性 (原文 p.7)

テクナゼンの遺伝毒性試験に関する結果は、表1に纏められている。

表1 テクナゼンの遺伝毒性試験に関する結果

評価項目	試験系	テクナゼンの濃度	純度(%)	結果	引用文献
<i>in vitro</i>					
復帰変異	ネズミチフス菌 (S. typhimurium) (TA98,100, 1535, 1538)	0.32-1000 ug/plate	NR	陰性 ^a	Cattanach & Riach, 1989
前進突然変異 (tk 遺伝子座)	マウスリンフォーマ細胞 (Mouse lymphoma cells) (L5178Y)	1-50 ug/mL	97.1	陰性 ^b 陽性 ^c	Adams et al., 1989
染色体異常	ヒトリンパ球 (Human lymphocytes)	20 ug/mL	97.1	陰性 ^a	Brooker et al., 1989
		80 ug/mL		陰性 ^c	
		80 ug/mL		陽性 ^b	
		160 ug/mL		陽性 ^a	
イン・ピボ 小核形成	マウス (C57Bl/6 JfCD 1/Alpk)	1160-1860 mg/kg 体重	97.1	陰性	Randall & Howard, 1989

^a 代謝活性化系の存在下及び非存在下

^b 代謝活性化系の存在下

^c 代謝活性化系の非存在下

3. ヒトの観察所見 (原文 p.7)

情報は入手できなかった。

コメント (原文 p.7)

テクナゼンの放射能標識体をラットに経口投与した後、投与の約90%は、48時間以内に回収された。雄では、投与量のほぼ同量が、それぞれ尿と糞中に排泄された。しかし、雌では、主として尿(80%)に排泄された。投与した残りは、より緩慢に排泄され、放射能は、投与の7日後でも、尿及び糞中で検出可能であった。無視できる濃度の放射能が、呼気中の炭酸ガスから検出された。全身オートラジオグラフィーでは、雄及び雌ラットの腸内内容物に、投与後24時間で、最も高い標識体濃度が示された。最も高い組織内濃度は、腎臓、肝臓及び鼻腔で認められた。

ラットでは、テクナゼンは徹底的に代謝される。合計42種類の代謝物が、尿及び胆汁から分離された。そのうち、親化合物も含めて16種類の代謝物が同定された。主要な代謝経路は、テトラクロロベンゼングルタチオン抱合体を経由する経路(tetrachlorobenzene-glutathione conjugate pathway)である。尿及び糞中にある代謝物は、テトラクロロフェニルメルカプツール酸(tetrachloro-phenyl-mercapturate) 抱合体、テトラクロロアニリン(tetrachloroaniline)、テトラクロロチオアニソール(tetrachlorothioanisole)を含んでいる。尿及び糞中の代謝物のパターンは、雄及び雌ラットで同一であったが、その量には違いが見られた。雌ウサギの場合は、テクナゼンの経口投与量の約70%が、3日以内に糞から回収された。残りは、主として、2,3,5,6-テトラクロロアニリン(2,3,5,6-tetrachloroaniline)のグルクロニド(glucuronide)、硫酸(sulfate)及びメルカプツール酸(mercapturic acid)抱合体として、尿中に排泄された。また、4-アミノ-2,3,5,6-テトラクロロフェノール(4-amino-2,3,5,6-tetrachlorophenol)の幾らかは、非抱合体のまま排泄された。

テクナゼンは、ラットでは経口毒性が低い。世界保健機関(WHO) (1992)は、通常使用においては、急性的には危険でありそうもないとして、テクナゼンを分類した。

ラットを用いて、0、50、500 又は 5000 ppm の用量で 90 日間、混餌投与した毒性試験では、無毒性量(NOAE)は、体重増加及び肝臓及び腎臓における影響に基づいて、500 ppm(45 mg/kg 体重/日相当)であった。

ビーグル犬を用いて、0、2、15 又は 200 mg/kg 体重/日の用量で、90 日間、経口投与した毒性試験では、無毒性量(NOAE)は、体重及び肝臓重量に基づいて、15 mg/kg 体重/日であった。

ビーグル犬を用いて、0、3.8、15、60又は240 mg/kg 体重/日の用量で、2年間経口投与した毒性試験では、無毒性量(NOAE)は、血清アルカリフォスファターゼ活性の増加に基づいて、15 mg/kg 体重/日であった。使用した動物数が少ないこと及び原報が入手できないために、本試験のデータは、一日摂取許容量(ADI)の決定には考慮されなかった。

マウスを用いて、0、750又は1500 ppmの用量で、80週間、混餌投与した発がん性試験では、無毒性量 (NOAEL)は、1500 ppm(155 mg/kg 体重/日相当)であった。発がん性に関する証拠及び体重、生存率又は臨床兆候に関する影響は認められなかった。

ラットを用いて、0、750又は1500 ppmの用量で、104週間、テクナゼンを混餌投与した発がん性試験では、無毒性量(NOAEL)は、同様に1500 ppm(56 mg/kg 体重/日相当)であった。発がん性に関する証拠は認められなかった。しかし、本試験では、臨床化学及び血液学的パラメータについて評価していなかったことから、本会議では長期毒性試験としては適当でないと見なされた。

ラットを用いて、0、300、1000又は5000/2000 ppmの用量で、テクナゼンを混餌投与した2世代生殖発生試験では、母動物の無毒性量(NOAEL)は、1000 ppm(103 mg/kg 体重/日相当)であった。児動物の無毒性量 (NOAEL)は、2000 ppm(220 mg/kg 体重/日相当)であった。生殖に関する影響は、認められなかった。

ラットを用いて、0、15、50又は150 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠7-16日に、テクナゼンを強制経口した催奇形性試験では、母動物及び胚・胎児における無毒性量(NOAEL)は、それぞれ、体重増加抑制及び軽度の骨格異常に基づき、50 mg/ kg 体重/日であった。催奇形性は、認められなかった。

ウサギを用いて、0、15、45又は135 mg/kg 体重/日の用量で、妊娠7-19日に、テクナゼンを強制経口投与した催奇形性試験では、母動物の一般毒性に関する無毒性量(NOAEL)は、体重及び摂餌量の減少に基づいて、45 mg/kg 体重/日であった。また、胚・胎児毒性に関する無毒性量(NOAEL)は、軽度な骨格異常に基づき、15 mg/ kg 体重/日であった。催奇形性作用は、観察されなかった。

テクナゼンは、*in vitro*で、染色体異常誘発作用を生ずることができるが、イン・ビボでは誘発しなかった。バクテリアでは、変異原性は認められなかった。よって、本会議では、テクナゼンは遺伝毒性を有しないと結論した。

イヌを用いた90日間毒性試験における一般毒性に関する無毒性量(NOAEL)及びウサギを用いた催奇形性試験における胚・胎児毒性に関する無毒性量(NOAEL)の15 mg/kg 体重/日に基づいて、一日摂取許容量 (ADI)が決定された。化合物に関する適切な長期毒性が欠如しているため、本会議では無毒性量(NOAEL)に1000倍の安全係数を適用した。

毒性学的評価（原文 p.9）

毒性影響を引き起こさない濃度

マウス:1500 ppm(155 mg/kg 体重/日相当)(80 週間発がん性試験)

ラット:500 ppm(45 mg/kg 体重/日相当) (90 日間毒性試験)

1500 ppm(56 mg/kg 体重/日相当) (104週間発がん性試験)

ウサギ:15 mg/kg 体重/日相当(催奇形性試験における胚・胎児毒性)

イヌ: 15 mg/kg 体重/日相当(90日間毒性試験)

ヒトに関する一日摂取許容量(ADI)の推定

0-0.02mg/kg 体重

本化合物に関して、継続的に評価をするために、有用な情報を提供できることが予想される試験

1. イヌにおける1年間毒性試験
2. ラットにおける長期毒性試験

引用文献

テクナゼンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JMPR 1994)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ : 7500 mg/kg 体重
急性毒性(腹腔内)	ラット		LD ₅₀ : 3500 mg/kg 体重
急性毒性(経口)	ラット		LD ₅₀ : 雄 2000 mg/kg 体重 雌 1300 mg/kg 体重
急性毒性(混餌・3-4日)	マウス	10000 mg/kg 体重/日	10000 mg/kg 体重/日:致死 (死亡動物)肝臓の脂肪変性, 脾臓と腎臓の脂肪性変化
短期毒性(混餌・31日間)	マウス	0, 1344, 13440 ppm(0, 202, 2016 mg/kg 体重/日)	13440 ppm:体重増加抑制 NOAEL=1344 ppm(202 mg/kg 体重/日)
短期毒性(混餌・10週間)		0, 800, 4000, 20000 ppm(0, 40, 200, 1000 mg/kg 体重/日)	20000 ppm:致死 4000 ppm:成長抑制 NOAEL=800 ppm(40 mg/kg 体重/日)
短期毒性(混餌・90日間)	ラット(雄/雌)	0, 50, 500, 5000 ppm(雄:0, 4.5, 45, 500 mg/kg 体重/日,雌:0, 4.9, 49, 500 mg/kg 体重/日)	5000 ppm:体重増加抑制, 摂餌量と食物使用効率の減少, 血漿トリグリセリド, 血漿アラニントランスアミナーゼ, クレアチンキナーゼ活性, 赤血球パラメータの低下, 血漿総蛋白と尿素の変化, 肝重量増加, 肝臓アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性増加, 血漿アルカリホスファターゼ活性増加, 血漿コレステロール増加, 腎臓重量増加, 尿失禁の兆候(泌尿生殖器領域の湿潤, 汚れ), 尿比重低下, 混濁尿 500 ppm:肝重量増加, 肝臓アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性増加, (雌)尿失禁 NOAEL=500 ppm(45 mg/kg 体重/日)
短期毒性(混餌・90日間)	イヌ(雄/雌)	0, 2, 15, 200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg:(雄/雌)体重減少,アルカリホスファターゼ活性増加, 肝臓重量増加(>60%), 滑面小胞体の増殖増加に特有な組織学的変化, 臨床化学パラメータに変化, 血液凝固時間延長, 血小板数, 平均赤血球容積の増加, (雄)性成熟遅延 15 mg/kg:(雌)肝重量, 臨床化学パラメータに軽度な変化 ≥2 mg/kg:肝臓アミノピリン-N-脱メチル化酵素活性増加 NOAEL=15 mg 体重/日
短期毒性(カプセルによる経口投与・2年間)	イヌ(雄/雌)	0, 3.8, 15, 60, 240 mg/kg 体重/日(6日/週)	240 mg/kg:致死(1年目で全例), 肝臓, 腎臓, 骨髄に組織学的変化 60 mg/kg:血清アルカリホスファターゼ活性増加 NOAEL=15 mg 体重/日(雄/雌)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
長期毒性(混餌・80週間)	マウス (雄/雌)	0, 750, 1500 ppm (雄:0, 78, 155 mg/kg 体重/日, 雌:0, 86, 174 mg/kg 体重/日)	毒性影響なし NOAEL=1500 ppm(155 mg/kg 体重/日)
発がん性(混餌・104週間)	ラット(雄/雌)	0, 750, 1500 ppm (雄:0, 27, 56 mg/kg 体重/日, 雌:0, 32, 63 mg/kg 体重/日)	毒性影響なし NOAEL=1500 ppm(56 mg/kg 体重/日)
2世代生殖発生毒性(混餌)	ラット (雄/雌)	F0:0, 300, 1000, 5000 ppm(雄:0, 32, 106, 571 mg/kg 体重/日, 雌:0, 34, 113, 576 mg/kg 体重/日) F1 親:0, 300, 1000, 2000 ppm (雄:0, 31, 103, 220 mg/kg 体重/ 日, 雌:0, 34, 111, 235 mg/kg 体重/ 日)	5000 ppm:(親動物) 体重増加抑制, 摂餌量低下, 尿失禁, (雄) 腎臓重量増加, 肝臓重量増加 (児動物) 生存, 臨床所見, 成長に有害影響, 肝臓重量増加 (母動物) NOAEL=1000 ppm(103 mg/kg 体重/日) (児動物・生殖) NOAEL=2000 ppm(220 mg/kg 体重/日)
催奇形性(強制経口)	ラット	0, 15, 50, 150 mg/kg 体重/日(妊娠 7-16 日)	150 mg/kg 体重/日:(母動物) 体重増加抑制 (児動物) 軽度の骨格異常(第 3, 第 4 頸椎の非骨化椎体), 骨格変異(部分的に骨化された第 7 頸椎, 第 4 腰椎の横突起)の発生頻度の増加 (母動物) NOAEL=50 mg/kg 体重/日 (胚・胎児) NOAEL=50 mg/kg 体重/日 催奇形性なし
催奇形性(強制経口)	ウサギ	0, 15, 45, 135 mg/kg 体重/日(妊娠 7-19 日)	135 mg/kg 体重/日:(母動物) 瀕死(妊娠 20 日, 27 日), 臨床的な毒性兆候, 摂餌量不良, 体重減少 45 mg/kg 体重/日:(児動物) 軽度の骨格異常又は変異(前肢末梢関節スコア, 過剰第 13 肋骨, 舌骨奇形) (母動物) NOAEL=45 mg/kg 体重/日 (胚・胎児) NOAEL=15 mg/kg 体重/日 催奇形性なし
変異原性(復帰突然変異, <i>in vitro</i>)	ネズミチフス菌 (TA98,100, 1535, 1538)	0.32-1000 ug/plate	陰性(+/-S9)
変異原性(前進突然変異, <i>in vitro</i>)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	1-50 ug/mL	陰性(+S9) 陰性(-S9)

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
変異原性(染色体異常、 <i>in vitro</i>)	ヒトリンパ球	20-160 ug/mL	20 ug/mL: 陰性(+/-S9) 80 ug/mL: 陰性(-S9) 80 ug/mL: 陽性(+S9) 160 ug/mL: 陽性(+/-S9)
変異原性(小核試験、イン・ビボ)	マウス (C57Bl/6 JfCD 1/Alpk)	1160-1860 mg/kg 体重	陰性
その他			該当する試験なし
一日摂取許容量 (ADI)			0-0.02mg/kg 体重

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LD50	50% Lethal Dose	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関