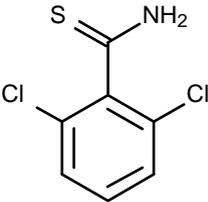


水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料 クロルチアミド (DCBN)

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	2,6-ジクロロチオベンザミド				
分子式	C ₇ H ₅ Cl ₂ NS	分子量	206.1	CAS No.	1918-13-4
構造式					

2. 作用機構等

クロルチアミドは、ベンズアミド骨格を有するニトリル系除草剤であり、その作用機構は、セルロース合成阻害により生長点での細胞分裂を阻害し、雑草の発芽を抑制、枯死させるものである。

本邦での初回登録は 1964 年である。

製剤は粒剤、水和剤及び複合肥料が、適用作物は芝、樹木等がある。

原体の生産量は、83.0 t (20 年度*)、43.7 t (21 年度)、40.1 t (22 年度) であった。

*年度は農薬年度 (前年 10 月～当該年 9 月)、出典：農薬要覧・2011・((社) 日本植物防疫協会)

3. 各種物性

クロルチアミドの各種物性を表 1 に示した。

表 1 クロルチアミドの物理化学的性状

外観・臭気	類白色粉末、刺激臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{oc}} = 54 \sim 130$
融点	150.6~152.1℃	オクタノール/ 水分配係数	$\log Pow = 1.77$ (室温)
沸点	270℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	2.2×10^{-5} Pa (25℃)	密度	1.6 g/cm ³ (20℃)
加水分解性	半減期 1年以上 (pH4; 25℃) 30日以上 (pH7,9; 25℃)	水溶解度	1.05×10^3 mg/L (25℃)
水中光分解性	半減期 52-64時間 (滅菌緩衝液、pH 5、25℃、400 W/m ² 、300-800 nm) 16-40時間 (滅菌緩衝液、pH 7、25℃、400 W/m ² 、300-800 nm) 6-22時間 (滅菌緩衝液、pH 9、25℃、400 W/m ² 、300-800 nm) 29-48時間 (自然水、25℃、400 W/m ² 、300-800 nm)		

II. 試験結果概要

クロルチアミドの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物/分解物等の名称及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、クロルチアミドのチオカルバモイル基を ^{14}C で標識したもの（以下「チオカルバモイル標識体」という。）、クロルチアミドのフェニル環を ^{14}C で標識したもの（以下「フェニル環標識体」という。）又は非標識のクロルチアミド（以下「非標識体」という）を単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

① 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、フェニル環標識体を 5 mg/kg 体重（以下「低用量」という）及び 75 mg/kg 体重（以下「高用量」という）で単回強制経口投与し、血中濃度が測定された。

血漿中及び血液中放射能濃度は表 2 のとおりである。

低用量及び高用量投与群のいずれも、0.5 時間から 1 時間後に最高血中濃度（Cmax）に達し、その後速やかに低下した。最高血中濃度（Cmax）は雌雄で同程度であったが、雌の方がわずかに高い傾向が認められた。雄の血液中放射能濃度の時間曲線には二峰性が認められた。

表 2 血漿中及び血液中放射能濃度推移

	投与経路	経口			
	投与群	5 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌
血漿	Tmax (時間)	0.5	1	1	1
	Cmax (μg 換算/g)	2.52	3.13	19.3	21.8
	T _{1/2} (時間)	11.2*	20.4	12.4	13.5
	AUC(μg 換算/g)・時間)	11.9*	16.5	190	259
血液	Tmax (時間) *	0.5	0.5	1	1
	Cmax (μg 換算/g)	1.47	1.99	17.5	21.0
	T _{1/2} (時間)	216*	85.9*	12.0	17.4
	AUC(μg 換算/g)・時間)	13.2*	13.1*	151	231

* 5 mg/kg 投与群の T_{1/2} 及び AUC は個別別データに変動がみられ、データ数も十分でなかったことから、これらの数値は参考とする。

② 吸収率

胆汁排泄試験 ((4) ②) において、胆汁中、尿中排泄率（含ケージ洗浄液）、肝臓及びカーカス中の排泄率の和から、吸収率は約 97% と推定された。

(2) 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 9 匹）に、フェニル環標識体を低用量又は高用量で単回強制経口投与し、組織中分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 3 及び表 4 のとおりである。

組織中放射能濃度は、低用量投与群では明らかな性差は見られなかったが、高用量投与群では雌の方が高い傾向がみられた。低用量投与群では、投与 30 分後、消化管（内容物を含む）、腎臓、肝臓、脂肪及び副腎で放射能濃度が高かったが、投与 24 時間後にはほとんどの組織で 0.5 μg 未満まで減少した。高用量群では、投与 30 分後、消化管（内容物を含む）、脂肪、卵巣、腎臓及び肝臓で放射能濃度が高かったが、投与後 24 時間後にはほとんどの組織で 3 μg 未満まで低下した。

表 3 主要組織における残留放射能濃度（ μg クロルチアミド換算/g）

投与条件		臓器・組織	30 分後	2 時間後	24 時間後	120 時間後
(低用量) 5 mg/kg 体重	雄	副腎	3.57	1.99	0.069	0.007
		脂肪組織（腹部）	5.52	7.64	0.049	N.D.
		胃腸管	25.7	20.9	0.524	0.006
		腎臓	6.80	5.42	0.212	0.059
		肝臓	5.81	3.56	0.431	0.099
		すい臓	2.46	1.68	0.042	0.009
		前立腺	1.94	12.0	0.053	N.D.
		皮膚	2.38	1.05	0.066	0.004
		甲状腺	1.77	1.18	0.117	N.D.
		全血	1.73	0.976	0.042	0.013
	雌	副腎	5.43	2.31	0.089	0.011
		脂肪組織（腹部）	5.92	9.65	0.086	N.D.
		胃腸管	29.8	26.5	0.969	0.010
		腎臓	6.72	5.01	0.274	0.065
		肝臓	5.73	2.70	0.499	0.138
		卵巣	3.42	2.42	0.070	N.D.
		すい臓	3.30	1.62	0.063	0.009
		皮膚	1.74	0.963	0.054	0.004
		甲状腺	3.09	1.19	0.143	0.001
全血	2.05	1.02	0.057	0.0170		

N.D.:不検出

表 4 主要組織における残留放射能濃度 (μg クロルチアミド換算/g)

投与条件		臓器・組織	1 時間後	雄 4 時間後 雌 6 時間後	24 時間後	120 時間後
(高用量) 75 mg/kg 体重	雄	副腎	30.1	7.57	1.18	0.280
		脂肪組織 (腹部)	86.5	58.1	1.13	N.D.
		胃腸管	435	196	170	0.110
		腎臓	41.9	18.9	3.69	0.886
		肝臓	31.7	10.0	4.46	1.57
		すい臓	19.3	5.03	0.768	0.140
		前立腺	28.2	11.2	1.25	N.D.
		皮膚	30.7	5.20	0.874	0.197
		甲状腺	22.1	3.59	0.955	0.0680
	全血	15.1	4.14	0.862	0.123	
	雌	副腎	66.0	17.1	2.86	0.273
		脂肪組織 (腹部)	96.8	115	7.74	N.D.
		胃腸管	861	316	55.6	0.176
		腎臓	47.1	26.9	6.64	1.32
		肝臓	54.4	19.2	7.06	1.92
		卵巣	69.4	20.0	2.56	N.D.
		すい臓	41.4	16.4	1.85	0.175
		皮膚	28.0	13.4	1.20	0.125
		甲状腺	41.2	7.88	1.62	0.072
全血		25.1	7.92	1.78	0.220	

N.D.:不検出

(3) 代謝

① 代謝

ラットを用いて、チオカルバモイル標識体を1匹当たり0.8~1.8 mg投与し、尿の加水分解後の代謝物が調査された。

尿中にクロルチアミドは検出されず、主要代謝物は[C] (31%TAR)であった。その他の代謝物として[D]及び[E]が約2%TAR検出された。クロルチアミド及び[B]を経口投与されたラットの尿における代謝物が極めて類似していたことから、クロルチアミドが[B]を経て代謝されると考えられた。

② 代謝

SDラットを用いた排泄及び組織中分布試験[1.(2),(4)①]における投与0~48時間後の尿、0~24時間後(低用量)又は0~48時間後(高用量)の糞、投与0.5又は1時間後の血漿及び肝臓抽出物並びに胆汁排泄試験[1.(4)③]における投与0~9時間後の胆汁を試料として、代謝物調査が実施された。

尿中及び糞中の放射性代謝物のプロファイルは、低用量投与群、高用量投与群ともに定性的に類似しており、性差は認められなかった。尿中には、少なくとも14種類、糞中には少なくとも7種類、胆汁中には少なくとも10種類の代謝物の存在が認められた。尿中の主要代謝物は表5のとおりである。

血漿及び肝臓抽出物中には、主にクロルチアミド及び[B]が認められた。

代謝経路としては、最初に生体内に吸収されたクロルチアミドは最初にチオアミド基が加水分解されて開裂し、[B]に代謝される。続いて[B]が水酸化されて[C]、[D]が生合成され、最終的に硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体に代謝されるものと推定された。

表5 尿中の主要代謝物(%TAR)

投与群	代謝物	雄		雌	
		未処理試料	酵素処理試料	未処理試料	酵素処理試料
低用量	未同定代謝物 UR8	4.8	18.5	3.5	14.5
	未同定代謝物 UR9	14.8	14.8	17.9	17.4
	未同定代謝物 UR10	17.0	1.7	16.6	1.7
	D-3[C]	0.5	15.9	0.6	19.1
	D-4[D]	N.D.	6.7	0.4	4.7
	未同定代謝物 UR14	N.D.	4.5	0.2	4.6
高用量	未同定代謝物 UR8	4.5	14.3	5.1	10.4
	未同定代謝物 UR9	6.6	9.1	8.1	9.5
	未同定代謝物 UR10	27.3	0.8	10.0	1.2
	D-3[C]	2.0	29.2	2.6	28.7
	D-4[D]		8.4		6.5
	未同定代謝物 UR14		6.0		6.4

N.D. 不検出

酵素処理：β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ

(4) 排泄^{せつ}

① 尿中及び糞中排泄^{ふん}

ラットを用いて、チオカルバモイル標識体を1匹当たり0.8~1.8 mg投与し、排泄試験が実施された。

ラットに投与したチオカルバモイル標識体は速やかに排泄され、投与24時間後まで77.4% TARが排出された。投与96時間後の尿及び糞への排泄量はそれぞれ74.6% TAR及び15.9% TARであり、消化管とその内容物及びカーカス中の残留量はそれぞれ投与量の1.2% TAR及び0.3% TARであった。呼気中には放射能は検出されなかった。

② 尿中及び糞中排泄^{ふん}

SDラット（一群雌雄各4匹）に、フェニル環標識体を低用量及び高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。各投与群の投与後120時間における尿・糞中排泄率は表6のとおりである。投与群ではいずれの投与群においても排泄は速やかに24時間以内に大部分が排泄された。投与120時間までに99% TAR以上が排泄された。主要排泄経路は尿中である。

表6 尿及び糞への排泄 (%TAR)

試料	5 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿 ¹⁾	76.3	73.8	80.8	74.0
ケージ洗浄液 ¹⁾	1.50	1.67	2.52	3.85
糞 ¹⁾	19.7	21.8	19.7	23.9
組織、臓器 ²⁾	0.250	0.280	0.280	0.300
カーカス ²⁾	0.220	0.320	0.230	0.310
合計	97.7	97.7	103.2	102.1

¹⁾ 0~120時間後の合計値

²⁾ 120時間後に試料を採取

③ 胆汁排泄

SD ラット（雄 3 匹）に、フェニル環標識体を低用量で単回強制投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁中、尿中、糞中排泄率は表 7 のとおりである。

施術しないラットにおける尿中排泄量（約 74%TAR（低用量投与群、投与後 0-48 時間の累積排泄量、雌雄の平均値））との比較から腸肝循環が生じていることが示唆された。

表 7 胆汁排泄試験結果 (%TAR)

試料	排泄量
胆汁 ¹⁾	55.7
尿 ¹⁾	40.2
ケージ洗浄液 ¹⁾	0.33
糞 ¹⁾	0.72
肝臓 ²⁾	0.23
胃腸管 ^{2、3)}	0.06
カーカス ²⁾	0.42

¹⁾ 0～48 時間後の合計値

²⁾ 48 時間後に試料を採取

³⁾ 内容物を含む

2. 環境中運命試験

クロルチアミド及び分解物BAM[I]について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表8のとおりである。

表8 クロルチアミド及び分解物BAM[I]の環境中運命試験の概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
好氣的土壤中 動態試験 [文献、1972年]	クロルチアミド フェニル環 標識体 使用	粘土、壤土、泥炭、砂土、レンガ灰 22±2℃、照射下、6か月	—	[B]: 45%TAR (泥炭、pH6.2) [I]: 83%TAR (砂土、pH7.8) (いずれも6か月後の測定値)	
	クロルチアミド 非標識体 使用	圃場条件、32週	—	[B]: 1.8 ppm (0週後) [I]: 1.2 ppm (8週後)	
		滅菌土壌	—	[B]への分解がおこり、その分解速度は酸よりも塩基存在下、酸化剤及び重金属存在下で早く進む。	
好氣的土壤中 動態試験 [GLP、2007年]	クロルチアミド フェニル環 標識体 使用	埴壤土 (福島)、非滅菌 25±2℃、暗条件、181日間	0.3日	[B]: 88.5% TAR(3日後) [I]: 34.5%TAR(181日後)	
		埴壤土 (福島)、滅菌 25±2℃、暗条件、181日間	2.7日	[B]: 86.4% TAR (30日後)	
BAM 嫌氣的土壤中動態 試験 [GLP、2002年]	BAM フェニル環標識体使用	砂壤土 (日本)、嫌氣的条件 25±2℃、暗条件、180日間	算出できず	分解物の生成は極めて少ない	
加水分解動態試験	クロルチアミド 非標識体 使用	酸性水、塩基性水、海水、懸濁水溶液	—	酸性条件で安定 塩基性水、海水、懸濁水溶液で速やかに[B]に分解 [B]は水中で安定	
水中光分解 動態試験 (滅菌緩衝液/滅菌自然水) [GLP、2004年]	クロルチアミド フェニル環 標識体 使用 光強度： 56.8～ 58.3 W/m ² 波長： 300～400 nm	pH5 25±2℃	酢酸緩衝液	898.9時間 280.7日 ²⁾	[B]: 9.7%TAR (7日後)
		pH7 25±2℃	リン酸緩衝液	204.1時間 63.7日 ²⁾	[B]: 31.2%TAR (7日後) [J]: 11.8%TAR (7日後)
		pH9 25±2℃	ホウ酸緩衝液	13.8時間 4.2日 ²⁾	[B]: 47.0%TAR (48時間後) [J]: 14.6%TAR (48時間後)
		自然水 (河川水、英国) 25±2℃	pH 8.43、滅菌	54.8時間 16.7日 ²⁾ (18.8日 ³⁾)	[B]: 75.7%TAR (96時間後) [J]: 19.1%TAR (72時間後)

1) CO₂を除く。

2) 東京春季太陽光換算値。

3) 暗所対照区の半減期を用いて補正。

3. 土壌残留性試験

砂壤土、埴壤土及び軽埴土を用い、クロルチアミドの土壌残留性試験が実施された。分析はクロルチアミド及び分解物[B]を対象に行われた。

推定半減期は表 9 のとおりである。

表 9 クロルチアミドの土壌残留性

			試験条件		推定半減期 (日)
試験形態		土壌 (採取場所)	分析対象		
容器内試験	畑地状態	純品 1.8ppm	沖積火山灰 (閉鎖系) (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	>42
			沖積火山灰 (開放系) (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	28
			洪積/埴壤土 (閉鎖系) (埼玉)	クロルチアミド [®] +[B]	>42
			沖積/埴壤土 (開放系) (埼玉)	クロルチアミド [®] +[B]	40
		純品(98.0%) 4ppm	沖積/砂壤土 (兵庫)	クロルチアミド [®] +[B]	53
			火山灰/埴壤土 (山梨)	クロルチアミド [®] +[B]	27
		純品(99.0%) 10 ppm	洪積火山灰/埴壤土 (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	58
				[B]	4
	第三期層/軽埴土 (岡山)		クロルチアミド [®] +[B]	36	
			[B]	7	
	水田状態	純品 1.8ppm	沖積火山灰 (閉鎖系) (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	>42
			沖積火山灰 (開放系) (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	18~24
			黒色火山灰/埴壤土 (閉鎖系) (茨城)	クロルチアミド [®] +[B]	>42
			黒色火山灰/埴壤土 (開放系) (茨城)	クロルチアミド [®] +[B]	28~40
純品(98.6%) 2 ppm		沖積/埴壤土 (岡山)	クロルチアミド [®] +[B]	7	
		火山灰/軽埴土 (福岡)	クロルチアミド [®] +[B]	8	
圃場試験	畑地状態	水和剤(50%) 300 g/10a	火山灰/砂壤土 (群馬)	クロルチアミド [®] +[B]	15
			沖積/埴壤土 (群馬)	クロルチアミド [®] +[B]	14
		粒剤(3.0%) 12.0kg/10a	沖積/砂壤土 (兵庫)	クロルチアミド [®] +[B]	10
			洪積火山灰/埴壤土 (山梨)	クロルチアミド [®] +[B]	4
		粒剤(5.0%) 20.0 kg/10a	洪積火山灰/埴壤土 (群馬)	クロルチアミド [®] +[B]	19
				[B]	7
			第三期層/軽埴土 (岡山)	クロルチアミド [®] +[B]	22
				[B]	5
	水田状態	水和剤(50%) 400 g/10a	沖積/埴壤土 (群馬)	クロルチアミド [®] +[B]	10
		粒剤(3.0%) 3.50 kg/10a	沖積/埴壤土 (岐阜)	クロルチアミド [®] +[B]	20
		水和剤(50%) 320 g/10a	沖積/埴壤土 (岡山)	クロルチアミド [®] +[B]	14
			沖積/埴壤土 (八代)	クロルチアミド [®] +[B]	7

[B]の分子量は、換算係数に乗じてクロルチアミドに換算した。

4. 毒性試験

クロルチアミドの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。なお、農薬登録申請資料中の代謝物 BAM[I]の毒性試験データについては、動物体内運命試験の結果等で主要な代謝物ではないことから、参考データとした。

(1) 生体の機能に及ぼす影響（クロルチアミド原体における薬理試験）

クロルチアミドの原体について、マウス、ウサギ、ラット、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果は、表 10 のとおりである。

表 10 クロルチアミドの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg)	観察された作用	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス (一群雌雄 各 5 匹)	腹腔内	12.5 (25)	運動性、握力、認知力、心拍数及び呼吸数の低下とよるめき歩調などの中枢抑制。	
	脳波	日本白色種 ウサギ (雄 5 匹)	静脈内	1.25 (2.5)	皮質及び深部脳波の覚醒波パターン化。	
	体温	日本白色種 ウサギ (雄 3 匹)	静脈内	200 (>200)	検体による影響なし	
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、血流量、 心電図	イヌ・ビーグル (雄 2 匹)	静脈内	5 (10)	不規則な呼吸、血圧低下、心拍数増加、血流量増大、20 mg/kg 体重により心電図に軽度の ST 下降。	
自律神経系	瞳孔径	日本白色種 ウサギ (雄 3 匹)	静脈内	200 (>200)	検体による影響なし。(200 mg/kg 体重により 1 例が死亡。)	
	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ (雌 3 匹)	静脈内	1.25 (2.5)	自発性の律動的収縮の振幅減少。	
	摘出回腸	単独作用 アセチルコリン 収縮 ヒスタミン 収縮	Hartley モルモット (雄 1 匹)	In vitro	8×10^{-4} (g/mL) ($>8 \times 10^{-4}$ (g/mL))	検体による影響なし。
					4×10^{-5} (g/mL) (8×10^{-5} (g/mL))	抑制
					8×10^{-5} (g/mL) (1.6×10^{-4} (g/mL))	抑制
	摘出輸精管	単独作用 アドレナリン 収縮	Wistar ラット (雄 1 匹)	In vitro	$<4 \times 10^{-5}$ (g/mL) (4×10^{-5} (g/mL))	弛緩傾向
					4×10^{-5} (g/mL) (8×10^{-5} (g/mL))	抑制
小腸輸送能	SD ラット (雄 6 匹)	皮下	50 (100)	(軽度抑制)		
骨格筋	前脛骨筋収縮	日本白色種 ウサギ (雄 4 匹)	静脈内	3 (6)	直接及び間接刺激による収縮の抑制	
血液	溶血	日本白色種 ウサギ (雄 1 匹)	In vitro	1×10^{-3} (g/mL) ($>1 \times 10^{-3}$ (g/mL))	検体による影響なし	
	血液凝固	日本白色種 ウサギ (雄 3 匹)	静脈内	100 (>100)	検体による影響なし	
腎機能	尿量、pH、タンパク、 糖、潜血、ケトン体、 ウロビリノーゲン、 尿中 Na^+ 、 K^+	Wistar ラット (雄 5 匹)	皮下	10 (25)	尿中 K^+ 排泄の低下	

注) 括弧で示した所見は、統計学的処理の方法が不適切である。

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

クロルチアミド（原体、製剤）を用いた急性毒性試験を実施した。本試験の結果は、表 11 のとおりである。

表 11 クロルチアミドの急性毒性試験概要

検体 種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/m ³)		GLP 対応 実施年
			雄	雌	
原体	経口/7 日間/ 雄：1,350, 1,500, 1,650, 1,800, 2,000 雌：1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,500	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	1,550	1,200	1973 年
	経口/7 日間/ 雄：694, 833, 1,000, 1,200, 1,440 雌：340, 416, 500, 600, 740	dd マウス (一群雌雄各 10 匹)	990	510	1973 年
	皮下/7 日間/ 雄：1,000, 1,100, 1,200, 1,300, 1,450, 1,600 雌：500, 650, 850, 1,100, 1,500	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	1,300	910	1973 年
	皮下/7 日間/ 雄：340, 415, 500, 600, 740 雌：283, 340, 416, 500, 600	dd マウス (一群雌雄各 10 匹)	500	440	1973 年
	腹腔内/7 日間/ 雄：414, 455, 500, 550, 605 雌：200, 225, 250, 275, 300	Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹)	500	250	1973 年
	腹腔内/7 日間/ 雄：173, 208, 250, 300, 360 雌：126, 151, 182, 222, 266	dd マウス (一群雌雄各 10 匹)	240	175	1973 年
	経皮/14 日間/雄雌：2,000	Wistar/KY ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2,000	>2,000	GLP 対応 1985 年
	吸入(ミスト)/14 日間//雄雌 584 mg/m ³ 4 時間鼻部暴露	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>584	>584	GLP 対応 1987 年
製剤 (3%粒剤)	経口/14 日間// 雄雌 5,000	ICI マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	GLP 対応 1989 年
	経口/14 日間// 雄雌 5,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	GLP 対応 1989 年
	経皮/14 日間// 雄雌 2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 対応 1989 年
製剤 (4%粒剤)	経口/14 日間// 雄雌 5,000	CD-1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	GLP 対応 1991 年
	経口/14 日間/ 雄：4,000, 4,472, 4,729, 5,000 雌：4,000, 4,472, 4,729, 5,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	5,328	GLP 対応 1991 年
	経皮/14 日間// 雄雌 2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 対応 1991 年
製剤 (50%水和剤)	経口/14 日間 雄：1,100, 1,430, 1,859, 2,417, 3,147 雌：1,000, 1,200, 1,440, 1,728, 2,074	CD-1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	1,453	1,406	GLP 対応 1990 年
	経口/14 日間 雄：771, 1,002, 1,302, 1,692, 2,200 雌：850, 1,020, 1,224, 1,469, 1,763	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	1,666	1,402	GLP 対応 1990 年
	経皮/14 日間 雌雄 2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	GLP 対応 1990 年

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クロルチアミド(原体、製剤)について、日本白色種及び NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験を実施した。本試験の結果は表 12 のとおりである。

皮膚刺激性は、50%水和剤でのみ軽度な刺激性が認められ、眼刺激性は、3%粒剤で軽微な刺激性が、4%粒剤及び 50%水和剤で軽度な刺激性が認められたことから、本剤は、眼及び皮膚に対して軽度な刺激性を有すると考えられた。皮膚感作性は、原体及びすべての製剤において、陰性であった。

表 12 クロルチアミドの皮膚・眼に対する刺激性、皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果	GLP 対応 実施年
原体	皮膚感作性 /26 日間観察	Hartley モルモット 〔 感作群：雌 10 匹 非感作群：雌 10 匹 〕	Maximization 法 感作 皮内：5.0%、0.1mL 経皮：50%、0.2mL 惹起 経皮：50%、0.1mL	感作性なし	GLP 対応 2001 年
製剤 (3%粒剤)	皮膚刺激性 /3 日間観察	日本白色種ウサギ (雄 6 匹)	塗布/0.5 g	刺激性なし	GLP 対応 1985 年
	眼刺激性 /3 日間観察	NZW ウサギ 〔 非洗眼群：雄 6 匹 洗眼群：雄 3 匹 〕	点眼/0.1 g	軽微の刺激性	GLP 対応 1985 年
	皮膚感作性 /25 日間観察	Hartley モルモット 〔 感作群：雄 9 雌 11 匹 非感作群：雄 10 雌 10 匹 〕	Maximization 法 感作 皮内：2%、0.1mL 経皮：65%、0.5mL 惹起 経皮：65%、0.5mL	感作性なし	GLP 対応 1989 年
製剤 (4%粒剤)	皮膚刺激性 /3 日間観察	NZW ウサギ (雄 6 匹)	塗布/0.5 g	刺激性なし	GLP 対応 1991 年
	眼刺激性 /7 日間観察	NZW ウサギ 〔 非洗眼群：雄 6 匹 洗眼群：雄 3 匹 〕	点眼/0.1g	軽度の刺激性	GLP 対応 1991 年
	皮膚感作性 /2 日間観察	Hartley モルモット 〔 感作群：雄 10 匹 非感作群：雄 10 匹 〕	Buehler 法 感作及び惹起： 20%検体貼付	感作性なし	GLP 対応 1991 年
製剤 (50%水和 剤)	皮膚刺激性 /5 日間観察	NZW ウサギ (雄 6 匹)	塗布/0.5 g	軽度の刺激性	GLP 対応 1990 年
	眼刺激性 /3 日間観察	NZW ウサギ 〔 非洗眼群：雄 6 匹 洗眼群：雄 3 匹 〕	点眼/0.1 g	軽度の刺激性	GLP 対応 1990 年
	皮膚感作性 /2 日間観察	Hartley モルモット 〔 感作群：雄 10 匹 非感作群：雄 10 匹 〕	Buehler 法 感作及び惹起： 20%検体貼付	感作性なし	GLP 対応 1990 年

(4) 亜急性毒性試験

クロルチアミド原体について、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）

ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、10、31.6、100、316 及び 1,000 ppm、平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 13 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	31.6	100	316	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	3.4	11.2	33.6	117
	雌	1.2	3.8	12.1	40.0	121

各投与群において認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

対照群で 1 匹、試験群で 4 匹が死亡したが、対照群雄の 1 匹は脳腫瘍、10ppm 及び 100ppm 投与群の雄各 1 匹は感染症、1000ppm 投与群の雌の 1 匹は特定されない原因による死亡であり、用量相関性がなく、関連した病理組織学的所見がみられないこと等から検体投与による影響とは考えられなかった。

316 ppm 投与群の雌雄で肝臓重量の増加が認められたが、肝障害を示唆する血液生化学的検査結果及び病理組織学的変化が認められないことから、この肝臓重量については、毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が、雌で体重増加抑制及び血漿尿素濃度の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 316 ppm（雄 33.6 mg/kg 体重/日、雌 40.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 14 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群(ppm)	雄	雌
1,000	・ 体重増加抑制(4 週まで) ・ 血漿尿素濃度の増加	・ 体重増加抑制(4 週まで)
316	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
100	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
31.6	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
10.0	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

(5) 生殖発生毒性試験

クロルチアミド原体について、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。また、クロルチアミドの代謝物 BAM[I]について、ラットを用いた3世代繁殖試験が実施された。

① 催奇形性試験（ラット）

SD ラット（1群 21 又は 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して催奇形性試験が実施された。

母動物及び胎児における各投与群で認められた毒性所見は、表 15 のとおりである。

母動物において、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群で卵巣及び腎臓重量対体重比の増加が認められたが、それぞれ最終体重の低値によるものであり、毒性学的意義は低いものと考えられた。

母動物において 50mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は 50mg/kg 体重/日未満と考えられた。また、胎児において 100mg/kg 体重/日投与群で体重の低値等が認められたことから、無毒性量は、50 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 15 催奇形性試験（ラット）結果の概要

投与群	母動物	胎児
200mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制及び摂餌量の減少・歩行異常（よろめき歩行）・肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加	<ul style="list-style-type: none">・体重の低値・頸椎体、仙尾椎骨及び胸骨核の骨化遅延
100mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制及び摂餌量の減少・歩行異常（よろめき歩行）・肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加	<ul style="list-style-type: none">・体重の低値・頸椎体、仙尾椎骨及び胸骨核の骨化遅延
50mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制及び摂餌量の減少・肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加	<ul style="list-style-type: none">・毒性所見なし

② 催奇形性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（1群 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、20、40、80 及び 160 mg/kg 体重/日）投与して催奇形性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 16 のとおりである。

胎児動物において、40 mg/kg 体重/日投与群で雌の胎児体重及び胎盤重量に増加が認められたが、いずれも同群の生存胎児数の減少に反映した偶発的変化と考えられ、また、用量相関性も認められないことから、本剤の影響ではないと考えられた。骨格変異として、160 mg/kg 体重/日投与群で胸骨核に変異を有する胎児数の増加がみられたが、その発現例数は自然発生頻度の範囲内であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

母動物において、40 mg/kg 体重/日以上群で肝臓絶対重量の増加が認められ、胎児動物ではいずれの群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物に対して 20 mg/kg 体重/日、胎児動物に対して 160 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 16 催奇形性試験（ウサギ）結果の概要

投与群	母動物	胎児
160mg/kg 体重/日 (妊娠動物数 14)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡数 (4 例) ・ 流早産数 (4 例) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加 ・ 胃噴門部周囲の粘膜剥離 (1 例) 	・ 毒性所見なし
80mg/kg 体重/日 (妊娠動物数 13)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加 	・ 毒性所見なし
40mg/kg 体重/日 (妊娠動物数 13)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加 	・ 毒性所見なし
20mg/kg 体重/日 (妊娠動物数 14)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	・ 毒性所見なし

(6) 遺伝毒性試験

クロルチアミド原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、細菌を用いた DNA 修復試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験を実施した。細菌を用いた復帰突然変異試験では通常用いられる 5 菌株のうち 2 菌株について試験が行われている。また、細菌を用いた DNA 修復試験は S9 mix 非存在下でのみで試験が行われている。

結果は表 17 に示すとおり、実施された条件下ではすべての試験において陰性であった。

表 17 遺伝毒性試験の概要

検体種類	試験の種類	対象	処理濃度・投与量	結果	GLP 対応実施年
原体	復帰突然変異試験 (<i>in vitro</i>)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10 ~ 10,000 µg/plate (+/-S9 mix)	陰性	1979 年
	染色体異常試験 (<i>in vitro</i>)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	25~200 µg/mL (-S9 mix) 145~1,160µg/mL (+S9 mix)	陰性	GLP 対応 1987 年
	DNA 修復試験 (<i>in vitro</i>)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2000 µg/disc (-S9 mix)	陰性	1979 年
	小核試験 (<i>in vivo</i>)	NMRI BR 系マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	100、200、400 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 及び 48 時間後サンプリング)	陰性	GLP 対応 2007 年

注 1) +/-S9 mix : ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下。

【参考】代謝物 BAM[I]の毒性試験（参考データ）

参考 1 慢性毒性試験及び発がん性試験

クロルチアミドの代謝物 BAM[I]について、ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験及びイヌを用いた2年間反復経口投与毒性試験が実施された。

① 代謝物 BAM[I]の2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（BAM：0、60、100、180 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 18 参照）投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験を実施した。

表 18 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		60	100	180	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	3.6	6.5	18.8
	雌	2.8	4.7	8.5	23.8

各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

血液学的検査において、180 ppm 投与群の雄で RBC、雌で HCT 及び Hb の変化が散見されたが、正常な変動範囲を超える変化ではなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

臓器重量において、500ppm 投与群の雌で心臓絶対重量の低下、脾臓絶対重量の低下、180ppm 投与群の雌で心臓絶対重量の低下が認められたが、絶対重量の変化であり、病理組織学的検査を含め関連する検査項目に変化が認められていないことから、検体投与に関する影響ではないと考えられた。

また、肝^{がん}癌の発現頻度は表 20 のとおりである。500ppm 投与群の雌で認められた肝癌の増加については、統計解析が行われていないため、発がん性については評価できない。

本試験において、代謝物 BAM[I]の 500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 180 ppm (雄 6.5 mg/kg 体重/日、雌 8.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

なお、JMPR では、本試験を再解析した上で、500ppm 投与群の雌の肝細胞腺腫について、わずかながら統計学的に有意であると評価しているが、食品安全委員会は、本試験の結果は肝臓所見の発現頻度を正確に反映したと判断できないことから、本試験を参考データとしている。

表 19 代謝物BAM[I] 2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与量(ppm)	雄	雌
500	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb の減少 ・RBC、HCT の減少 ・肝臓の肝細胞変性及び肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、食餌効率の低下 ・RBC、HCT の減少 ・肝臓及び副腎重量対体重比の増加 ・肝臓の肝細胞変性及び肝細胞空胞化 ・副腎の皮質変性
180	・毒性所見なし	・毒性所見なし
100	・毒性所見なし	・毒性所見なし
60	・毒性所見なし	・毒性所見なし

表 20 肝癌の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
投与量(ppm)	0	60	100	180	500	0	60	100	180	500
検索動物数	30	30	35	26	35	32	33	33	33	35
肝癌	2	0	2	2	1	0	0	0	1	5

② 代謝物 BAM[I]の2年間反復経口投与毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（BAM：0、60、100、180 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間反復経口投与毒性試験を実施した。

表 21 2年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		60	100	180	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	4.6	8.2	23.5
	雌	2.2	4.9	8.9	26.7

各投与群において認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

血液生化学検査において、雌でみられたγグロブリンの増加は試験期間中を通して認められたが、投与前から差がみられており、検体投与によるものではないと考えられた。雌では全ての投与群で肝臓及び腎臓の絶対重量及び重量対体重比の減少が認められたが、対照群の雌の臓器重量が異常に高値であったことから生じたもので、毒性学的意義は低いものと考えられた。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び肝臓重量対体重比の増加が、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 180 ppm（雄 8.2 mg/kg 体重/日、雌 8.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 22 2年間反復経口投与毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与量(ppm)	雄	雌
500	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量対体重比の増加 	・体重増加抑制
180	・毒性所見なし	・毒性所見なし
100	・毒性所見なし	・毒性所見なし
60	・毒性所見なし	・毒性所見なし

参考2 生殖発生毒性試験

① 代謝物 BAM[I] の3世代繁殖毒性試験（ラット）

Long-Evans 系ラット（1 群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（検体：0、60、100 及び 180 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 3 世代繁殖毒性試験が実施された。

表 23 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

用量(ppm)			60	100	180
親動物	P	雄	3	5	9
		雌	3	5	9
	F1	雄	3	5	9
		雌	3	5	9
	F2	雄	3	5	9
		雌	3	5	9
児動物	F1 雌雄		3	5	9
	F2 雌雄		3	5	9
	F3 雄		3	5	9

1) 申請者が WHO の換算率を用いて算出した。換算率は 1 ppm が 0.05mg/kg 体重/日である。

各投与群で認められた毒性所見は、表 24 のとおりである。

60 ppm 群の F₁ 児動物で離乳時体重の低値が認められたが、一腹の産児数が多いこと、100 ppm 群の離乳時体重に変化がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 180ppm 投与群の F₂ 世代の雌で投与終了時体重の減少が、児動物では 180 ppm 投与群の F₁ 及び F₃ 世代の雌雄で離乳時体重減少等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物に対して 100 ppm（5 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 24 3 世代繁殖毒性試験（ラット）結果の概要

投与群			投与群		
			60 ppm	100 ppm	180 ppm
親動物	P	雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
		雌	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
	F1	雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
		雌	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
	F2	雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
		雌	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 投与終了時体重の減少
児動物	F1	雌雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 離乳時体重減少 ・ 過剰興奮性（4 例）
		雌雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
	F3	雄	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし	・ 離乳時体重減少 ・ 肝臓重量対体重比の増加
		雌	・ 毒性所見なし	毒性所見なし	・ 離乳時体重減少 ・ 肝臓重量対体重比の増加 ・ 腎臓重量対体重比の増加

Ⅲ. 総合評価

ラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与されたクロルチアミドは速やかに吸収され、血中濃度推移に性差は認められなかった。

排泄は速やかで、24 時間後までに大部分が排泄され、主要な代謝経路は尿中であった。組織中の残留は消化管(内容物を含む)、脂肪、肝臓及び腎臓でやや高かったが、24 時間後にはほとんど消失し、組織残留性は認められなかった。主な代謝経路は、吸収されたクロルチアミドのチオアミド基が加水分解され、ジクロベニル[B]に代謝され、次いで水酸化体[C]、[D]を経て、最終的に硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体に代謝される経路と推定された。

クロルチアミドを用いたラットの 90 日間反復毒性試験並びにラット及びウサギの催奇形性試験から、クロルチアミド投与における影響は、主に肝臓に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表 25 に示す。

表 25 各試験における無毒性量及び最小毒性量(クロルチアミド)

動物種	試験	無毒性量・(最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 最小毒性量で認められた所見	国外での評価
ラット	90 日間反復経口投与毒性試験	雄：33.6 (117) 雌：40.0 (121) 雄：体重増加抑制 (4 週まで)、血漿尿素濃度の増加 雌：体重増加抑制 (4 週まで)	なし
ラット	催奇形性試験	母動物：50> (50) 胎児：50 (100) 母動物：体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加 胎児：体重減少、頸椎体、仙尾椎骨及び胸骨核の骨化遅延 催奇形性なし	なし
ウサギ	催奇形性試験	母動物：20 (40) 胎児：160 (160<) 母動物：肝臓の絶対重量及び重量対体重比の増加 胎児：毒性所見なし 催奇形性なし	なし

クロルチアミドを用いた各試験で得られた無毒性量の最小値は、ウサギ催奇形性試験でみられた 20 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用一日摂取許容量（非食用 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられる。また、慢性毒性、発がん性に関する試験が実施されていないことから、データ不足による追加の係数を 10 とし、安全係数 1,000 とすることが適切であると考えられる。

以上の結果を踏まえ、クロルチアミドに対する非食用 ADI を次のように評価する。

非食用 ADI	0.020 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	催奇形性試験
動物種	ウサギ
期間	妊娠 6～18 日
投与方法	強制経口投与
無毒性量	20 mg/kg 体重/日
安全係数	1,000（種間差、個体差、慢性毒性試験未実施）

<別紙 1> 代謝物/分解物等略称

記号	略称	化学名
[A]	クロルチアミド (別名 DCBN)	2,6-ジクロロチオベンズアミド
[B]	ジクロベニル (別名 DBN)	2,6-ジクロロベンズニトリル
[C]		2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシベンズニトリル
[D]		2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル
[E]		2,6-ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸
[F]		2,6-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸
[G]		2,6-ジクロロ安息香酸
[H]	ジクロベニルのグルタチオン抱合体又はシステイン抱合体	2,6-ジクロロベンズニトリルのグルタチオン抱合体又はシステイン抱合体
[I]	BAM	2,6-ジクロロベンズアミド
[J]	N-ヒドロキシ-クロルチアミド	N-ヒドロキシ-2,6-ジクロロチオベンザミド

<別紙 2> 検査値等略称

略称	説明
ADI	一日摂取許容量
AUC	血中濃度曲線下面積
BCF _{ss}	生物濃縮係数
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
C _{max}	最高血中濃度
DT ₅₀	土壌中半減期
GLP	Good Laboratory Practice
Hb	ヘモグロビン量
HCT	ヘマトクリット値
<i>In vitro</i>	試験管内
JW	日本白色種
K _{F^{ads} oc}	有機炭素吸着定数
K _{F^{ads}}	土壌吸着定数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死用量
LogPow	オクタノール/水系分配係数
NZW	New Zealand White
ppm	parts per million
RBC	赤血球数
SD	Sprague-Dawley
t _{1/2}	半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T _{max}	最高血中濃度に達する時間