

28-days Inhalation Toxicity Study of Vendex 50 WP Abstract Body: 28-day inhalation**Vendex 50 WPの28日間吸入毒性試験**

ヴァンデックス・ダラール、ラメッシュ・ウェラマ、リツ・チマワル、ウダヤ・カブカラク、
マニシュ・パテル、ララシ・マルヴァニア、アベイ・デシコバンデ。

安全性部、ジャイ・リサーザー、ファンデーション、ヴァルヴァーダ - 396105,
グジャラト、インド

**Abstract:**

Vendex 50 WP (Fenbutatin oxide) is widely used for agriculture application. To assess hazard potential of air-born Vendex 50 WP, the long-term inhalation study in male and female rats was performed, according to the OPPTS test guidelines. The rats were exposed to 0.002 mg a.i./L air (G2), 0.008 mg a.i./L air (G3), 0.016 mg a.i./L air (G4) and air (G6) for 6 hours/day, 5 weeks for 4 weeks respectively, in a 28-day study. A variety of biological/chemical assay, hematology, urine analysis, organ weight and histopathology was examined. In the present study, the treatment of Vendex 50 WP was associated with decreases in prothrombin time, increase in absolute and relative weights of lungs, increase in volume and pH of urine and decrease in specific gravity of urine at 0.008 mg a.i./L air (intermediate concentration) and 0.016 mg a.i./L air (high concentration), in the absence of any histopathological findings in organs associated with these findings, which were considered as an adaptive response to test item. Therefore, the No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC) is 0.016 mg a.i./L air, when administered, through inhalation, up to 28 days, to Wistar rats under the procedure and conditions followed in the present study. Whereas, the No Observed Effect Concentration (NOEC) of Vendex 50 WP is 0.002 mg a.i./L air.

要約:

Vendex 50 WP (フェヌバタシン酸化物) は農業として広く使用されています。浮遊Vendex 50 WPの潜在的危険性を評価するためにOPPTSテストガイドラインに基づいて雄ラットの長期吸入試験を行いました。ラットは28日間試験に6群に分けられました。0.002 mg a.i./L 空気 (G2), 0.008 mg a.i./L 空気 (G3) 0.016 mg a.i./L 空気 (G4)とG6を1日6時間毎に5週間通じて曝露しました。生物学的/化学的検査、尿検査、臓器重量及び組織病理学等さまざまな検査を行いました。

本研究ではVendex 50 WPは0.008 mg a.i./L 空気 (中間濃度) 及び0.016 mg a.i./L 空気 (高濃度) 群でプロトロンビン時間の減少、肺の絶対及び相対重量の増加、尿の量とpHの上昇及び比重の減少が観察されました。これらの変化は組織病理学所見がないことから上記の所見は本剤の適応反応を示すと考えられます。したがって、Wistarラットの28日間吸入させた本研究の条件下に本剤の非有害影響濃度 (NOAEC) は0.016 mg a.i./L 空気です。一方、Vendex 50 WPの影響濃度 (NOEC) は0.002 mg a.i./L 空気です。

試験方法

本研究はVendex 50 WPの潜在的危険性を評価するために4週間5日連続的に本剤を吸入させて行いました。

テスト対象	Wistar ラット
年齢	8~9 週間
経路	吸入
濃度	逆浸透水「对照群G1」及び対照回復群 (G5) 、0.002 mg a.i./L 空気「低濃度群 (G2) 」、 0.008 mg a.i./L 空気「中間濃度群 (G3) 」、0.016 mg a.i./L 空気「高濃度 (G4) 及び高濃度回復群 (G6) 」
期間	0.008 mg a.i./L 空気 (中間濃度) 及び0.016 mg a.i./L 空気 (高濃度) 群でプロトロンビン時間の減少、肺の絶対及び相対重量の増加、尿の量とpHの上昇及び比重の減少が観察されました。これらの変化は組織病理学所見がないことから上記の所見は本剤の適応反応を示すと考えられます。したがって、Wistarラットの28日間吸入させた本研究の条件下に本剤の非有害影響濃度 (NOAEC) は0.016 mg a.i./L 空気です。一方、Vendex 50 WPの影響濃度 (NOEC) は0.002 mg a.i./L 空気です。
動物数	10 匹・性: グループ
手段(媒体)	逆浸透水

Vendex 50 WPの液状エッロジルは3ジェット衝突噴霧器を使用して発生させました。Vendex 50 WPを逆浸透水に混合して (G2) 1 mg/mL, (G3) 3 mg/mL 及び (G4, G6) 5 mg/mL濃度の原液を作りました。粒径分布及び呼吸ゾーン濃度測定はカスクード・イン・オーブン・エアロスルーフエアロソル採取機を使って測定しました。各吸入チャンバー内の温度、湿度、二酸化炭素濃度と酸素の量は暴露期間中1時間間隔で監視しました。吸入チャンバー内のVendex 50 WPエッロジル濃度も分析しました。

試験期間中各ラットに対して1日2回臨床検査、死亡等観察しました。体重はフランダム化の日に、吸入させる直前その後、試験期間中毎週そして回復期間中記録しました。

挿管量と毎回計画と回復まで計算しました。全てのラットに対して暴露開始前と計画通り回復まで眼科検査を行いました。血液検査及び臨床検査は試験期間終了時 (G1 及び G4) 、回復期間中 (G5 と G6) に実施しました。すべてのラットの尿サンプルを試験期間終了時 (G1 及び G4) 、回復期間中 (G5 と G6) に採取して尿検査を実施しました。

ラットは (G1 及び G4) 試験終了後にして回復期間終了時に (G5 と G6) チオペントナトリウムの腹腔注射により屠殺し、肉眼的病理検査を行いました。全てのラットの絶対器官重量そして肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巢、精巢上体、卵巢、子宮頸部、胸膜及び脳の死亡時体重に対する臟器重量を計算しました。対照群 (G1) 及び高濃度群 (G4) に対して詳細な病理組織学検査及びG1-G4群の肺の検査を行いました。

結果**各吸入チャンバー内のVendex 50 WPの濃度**

各吸入チャンバー内にVendex 50 WPの濃度は低、中間及び高濃度それぞれ平均0.002、0.008、0.016 mg/L 空気 (6時間平均測定値) でした。The Vendex 50 WPエッロジルの空気動力学的中央粒子径は1.08と1.36μmで幾何学的標準偏差 (GSD) は2.28と2.89の間であることが見出されました。

死亡濃度・死亡率・動物数

グループ	吸入チャンバー内濃度 (mg a.i./L 空気)	雄 (死亡・合計)	雌 (死亡・合計)
G1	対照	0/10	0/10
G2	0.002	0/10	0/10
G3	0.008	0/10	0/10
G4	0.016	0/10	0/10
G5	対照回復	0/10	0/10
G6	0.016	0/10	0/10

臨床的及び眼科学的観察 :

試験期間中すべての動物は正常状態でした。吸入させた投与群及び対照群に臨床的または眼科学的異常は認められませんでした。

体重

被験動物群 (G2, G3, G4) 、それらの対照群 (G1) に比較して時平均体重に雄とともに変化は観察されませんでした。雄ラット中間群 (G3) 及び高濃度群では最初の1週間に平均パーセント体重に統計的に有意な減少が見られた。一方雌ラットの処置群 (G2, G3, G4) に平均体重に対照群 (G1) と比べて変化はありませんでした。

雄ラットでは回復群 (G6) にそれらの対照群と比べて平均体重に変化はありませんでした。

3週間目と4週間目に雄ラットの高濃度回復群 (G6) では統計的に有意な体重減少が見られました。一方雄ラットの処置群 (G2, G3, G4) に平均体重に対照群 (G1) と比べて変化はありませんでした。

平均パーセント体重で観察された変化は間欠的に発生し、用量に依存していませんでした。これらの変化は他の観察における知見でサポートされていません。

したがって、パーセント体重変化は本剤の影響と考えられません。

摂餌量

雄ラットに本剤を吸入させた群 (G2, G3, G4, G6) の平均摂餌量は対照群 (G1, G5) と比べた時、有意な変化はありませんでした。ただし、高濃度回復群 (G5) に3週間目 (雄) 及び4週間目 (雌) でそれらの対照群と比べて有意な減少が見られました。高濃度回復群における平均摂餌量は一貫性がなく、体重減少の間に相関はありませんでした。したがって、摂餌量の変化は偶発的であると考えられます。

血液学的観察 :

本剤に関連する血液学的有害影響はありませんでした。

本剤に関連する中間濃度群及び高濃度群でプロトロンビン時間 (PT) の減少がみられました。高濃度群と対照群との差は2秒以下だったので毒物学的に有意ではないと考えられました。(Hall and Everds, 2014).

性別	パラメータ	平均値				対照平均と比較して%変化
		G1	G2	G3	G4	
雄	PT	10.94	10.76	10.70	10.05↓↓	98 98 92
雌	PT	10.32	9.83	9.50↓	9.01↓↓	95 92 87

他の統計的有意な変化は本剤の用量に依存していないかったこと (好酸球数の減少 - G2 雄) 及び他の間の一貫性の欠如及び試験期間終了時に同様の効果が無かったこと (G6雄に白血球の増加及びG6雄にMCH及びMCHCの低値) で本剤と関連がないと考えられました。

性別	パラメータ	平均値				対照平均と比較して%変化
		G1	G2	G3	G4	
雄	量	3.300	4.850	11.750↑↑	8.850↑	147 356 268
	比重	1.030	1.026	1.017↓↓	1.022↓↓	100 99 99
	pH	6.650	6.600	6.850	6.950↑↑	99 103 105
雌	量	5.050	5.050	5.800	10.150↑↑	100 115 201
	比重	1.027	1.026	1.023	1.018	100 100 99
	pH	6.350	6.550	6.500	6.250	103 102 98

性別	パラメータ	平均値				対照と比較して%変化
		G5	G6	G1	G2	
雄	量	6.100	11.100↑↑	6.850↑	6.600	182
雄	比重	1.030	1.021↓↓	1.021↓↓	1.022↓↓	99
雄	pH	6.600	6.850	6.650	6.950↑↑	104
雌	量	6.900	8.200	6.800	6.800	119
雌	比重	1.026	1.024	1.023	1.023	100
雌	pH	6.300	6.400	6.350	6.350	102

性別	パラメータ	平均値				対照平均と比較して%変化
		G1	G2	G3	G4	
雄	肺	1.274	1.268	1.362	1.432	100 107 112
	肺-相対	0.433	0.424	0.458	0.482↑↑	98 106 111
	肺	1.051	1.074	1.138	1.198↑↑	102 108 114
雌	肺	0.513	0.525	0.556	0.580↑↑	102 108 113

その他の性の間の一貫性の欠如及び最小限の効果、統計的に有意な変化は用量に依存しなかつたので本剤と関連がないと考えました (G2, G3 雌グループの心臓相対重量の上昇)。 (G6 雄群で相対肺及び副腎の重量増加)。

肉眼的所見

外観観察には (内部及び外部) 本剤に関連する病変は見られませんでした。偶発的観察-動物No.4の精巣及び精巣上体の小さいことが観察されました。

顕微鏡検査所見

本剤に関連する病変は見られませんでした。

Vendex 50 WPを吸入させた動物グループ (G2, G3, G4) の臓器に下記の病変が観察されました。G1の対照群と比べて低い発生率、軽度。「唾液腺 (頸下腺と耳下腺) -空胞形成、涙腺-硬化、空胞形成、腎臓-好塞性細胞増殖、肝臓-空胞形成、色素沈着、副腎-空胞形成、子宮-空胚張及び肺臓、脾臓-TMHJ」。したがって、これらの病変は自発的または偶発的または実験室条件下で育てたラットに生理学的に発生すると考えられます。

結論

本試験の結果に基づいてVendex 50 WPが0.002 mg a.i./L 空気の濃度で28日間吸入させた場合全身性副作用を生じなかつたと結論されます。したがって、Vendex 50 WPの無影響濃度NOECは0.002 mg a.i./L 空気です。

Vendex 50 WPの投与は0.008 mg a.i./L 空気の濃度 (中間濃度) 、0.016 mg a.i./L 空気 (高濃度) でプロトロンビン時間の減少、肺の絶対及び相対重量の増加、尿の量とpHの上昇及び比重の減少と関連しているが、組織病理学的病変のないことはVendex 50 WPに対する適応応答と考えられます。したがって、本試験の条件下でVendex 50 WPを28日間まで吸入によってWistarラットに投与した時、無毒性量 (NOEC) は0.016 mg a.i./L 空気です。

REFERENCES参考文献

Hall, R.L. and Everds, N.E., 2013: Principles of Clinical Pathology for Toxicology Studies In: Principles and Methods of Toxicology, 5th Edition, Hayes, A.W. [Ed] CRC Press, Boca Raton, London, New York, pp. 1323-1364.

The United States Environmental Protection Agency (EPA), Health Effects Test Guidelines OCSP 870.3465, "90-Day Inhalation Toxicity", August 1998.

Keys: ;統計学的有意に対照群より高い (p<0.05); ;統計学的有意に対照群より低い (p>0.05)