

農薬評価書

1,3-ジクロロプロペン

2013年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 動物体内運命試験.....	11
(1) ラット.....	11
(2) マウス.....	15
(3) エポキシ化の検討試験.....	16
(4) 吸入暴露における動物体内運命試験(ラット).....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) レタス及びほうれんそう.....	18
(2) だいず.....	19
(3) てんさい.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌中運命試験.....	21
(3) 土壌吸着試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験①.....	22
(3) 水中光分解試験②.....	22
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	25

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③.....	27
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット)④.....	27
(6) 5週間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	27
(7) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	28
(8) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	29
(9) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	30
(10) 90日間亜急性吸入毒性試験(マウス).....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	31
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③.....	32
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、吸入暴露).....	33
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	33
(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露).....	34
(8) 18か月間発がん性試験(マウス).....	35
(9) 2年間発がん性試験(マウス).....	35
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考資料〉.....	36
(2) 2世代繁殖試験(ラット、吸入暴露).....	36
(3) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)①.....	37
(4) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)②.....	37
(5) 発生毒性試験(ウサギ、吸入暴露).....	38
13. 遺伝毒性試験.....	38
14. その他の試験.....	40
(1) 哺乳類細胞におけるGST活性測定.....	40
(2) <i>in vitro</i> DNA結合試験.....	41
(3) ラット及びマウスにおける腫瘍形成機序の検討.....	41
(4) ラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験.....	43
(5) マウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験.....	44
III. 食品健康影響評価.....	46

▪ 別紙1：代謝物/分解物略称	53
▪ 別紙2：検査値等略称	54
▪ 別紙3：作物残留試験成績	55
▪ 参照	74

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関係ー

- 1950年 3月 10日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）
（1,3-ジクロロプロペンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ーポジティブリスト制度及び適用拡大作物の残留基準設定関係ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2008年 2月 19日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス、ほうれんそう等）
- 2008年 3月 3日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0303012号）、関係書類の接受（参照4、5）
- 2008年 3月 6日 第229回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 7月 1日 第17回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 3月 30日 追加資料受理（参照6、7、9～15）
- 2010年 12月 6日 第4回農薬専門調査会評価第四部会
- 2011年 11月 7日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みずな、チンゲンサイ等）
- 2011年 11月 18日 追加資料受理（参照16）
- 2012年 3月 29日 追加資料受理（参照17、18）
- 2012年 9月 18日 第20回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 11月 20日 第88回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 12月 10日 第457回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 11日 から2013年1月9日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 1月 25日 第90回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 2月 14日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

***: 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第20回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第88回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第90回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

要 約

殺虫剤「1,3-ジクロロプロペン」(CAS No. 542-75-6)について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(レタス、ほうれんそう等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、発がん性(マウス)、繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、1,3-ジクロロプロペン投与による影響は、主に胃(前胃扁平上皮過形成、角化亢進)、膀胱(移行上皮過形成)及び血液(貧血)に認められた。

繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：1,3-ジクロロプロペン

英名：1,3-dichloropropene (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*EZ*)-1,3-ジクロロプロペン

英名：(*EZ*)-1,3-dichloropropene

CAS (No.542-75-6)

和名：1,3-ジクロロ-1-プロペン

英名：1,3-dichloro-1-propene

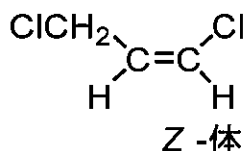
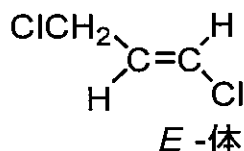
4. 分子式

$C_3H_4Cl_2$

5. 分子量

111.0

6. 構造式



Z-体/*E*-体=1.5~1.1/1.0

7. 開発の経緯

1,3-ジクロロプロペンは、土壌くん蒸用に使用される殺虫剤(殺線虫剤)であり、線虫の酵素の求核反応中心(チオール基、アミノ基及び水酸基等のグループ)と化学結合をすることにより酵素活性を阻害すると考えられている。日本では1950年に初回農薬登録された。諸外国ではアルジェリア、オーストラリア及びベルギー等、32カ国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請(レタス、ほうれんそう等)に伴う基準値設定の要請がなされている。

本剤原体には、当初安定化剤としてエピクロロヒドリン¹が添加されていたが、後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在エピクロロヒドリンは含まれていない。

¹ IARC による発がん性分類で「グループ 2A」に分類されている物質。（参照 8）

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2010 及び 2011 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 8~18)

各種運命試験 [II.1~4] は、1,3-ジクロロプロペンの全ての炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「 ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン」という。)、 ^{13}C で標識したもの (以下「 ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン」という。) 又は四つの水素原子全てを重水素 (deuterium) で標識したもの (以下「 D_4 -1,3-ジクロロプロペン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はジクロロプロペンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌 3~6 匹) に ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン (Z 体/ E 体 = 1.3/1.0) のコーンオイル懸濁液又はマイクロカプセル化した非標識体 (Z 体/ E 体 = 1.1/1.0) のコーンオイル懸濁液を 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 1 時間にわたって経時的に血液を採取して、異性体別の血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、血中濃度は投与後 10 分以内に T_{\max} に到達し、投与後 40 分以内に C_{\max} の 10 分の 1 未満に低下した。従来のコーンオイル懸濁液と比較して、マイクロカプセル化由来の 1,3-ジクロロプロペンの血中濃度は一貫して高く、吸収が速いことが確認された。 Z 体と E 体との比較では、 E 体の血中濃度が Z 体よりも一貫して高かった。

さらに、前述と同様の投与を行ったラットの頸静脈に中空ファイバー製プローブを埋め込み、連続的に血中濃度がモニターされた。その結果、 ^{13}C -1,3-ジクロロプロペン及びマイクロカプセル化した非標識体の $T_{1/2}$ (α 相) は、それぞれ 4.7 及び 6.1 分、 $T_{1/2}$ (β 相) はそれぞれ 43 及び 29 分であった。(参照 18)

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体	¹³ C-1,3-ジクロロプロペン		非標識体(マイクロカプセル化)	
投与量(mg/kg 体重)	25		25	
異性体	Z体	E体	Z体	E体
T _{max} (min)	10	10	5	3
C _{max} (μg/L)	78	279	127	286
T _{1/2} (min)	α相	3.1	3.5	3.7
	β相	40	32	37
AUC (min・μg/L)	1,070	3,740	1,340	4,280

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス²中放射能の合計から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、単回投与で約 80~95%、反復投与で約 96%と算出された。(参照 18)

② 分布

Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=53.3%/43.0%) を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 48 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、分布は雌雄で類似し、雌雄とも前胃及び膀胱で高かった(前胃:1.07~1.14 μg/g、膀胱:0.78~1.15 μg/g)。(参照 18)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (μg/g)

性別	投与 48 時間後
雄	前胃(1.14)、膀胱(0.78)、皮膚(0.41)、脾臓(0.39)、肝臓(0.37)、心臓(0.30)、腎臓(0.26)、血液(0.24)
雌	膀胱(1.15)、前胃(1.07)、脾臓(0.33)、卵巣(0.30)、肝臓(0.29)、心臓(0.24)、血液(0.20)、腎臓(0.17)、皮膚 (0.15)

③ 代謝

a. 代謝-1

排泄試験[1. (1)④ a.]における投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 3 に示されている。

尿中における主要代謝物は D (メルカプツール酸抱合体) で、ほかには E (D

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

のスルホキシド体) 及び F (D のスルホン体) が検出された。糞中からは、代謝物の分離及び同定のために必要な量の放射能が検出されなかった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路は、グルタチオン抱合を経て、そのスルホキシド体及びスルホン体が生成され尿から排泄される経路、他にはいくつかの反応を経て、CO₂として呼気中から排泄される経路と考えられた。(参照 18)

表 3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	代謝物
単回経口 投与	5	雄	尿	D(22.7)、E(6.0)、F(7.4)
			糞	—
		雌	尿	D(14.3)、E(4.3)、F(4.8)
			糞	—
反復経口 投与	5	雄	尿	D(28.5)、E(8.2)、F(5.8)
			糞	—
		雌	尿	D(25.5)、E(6.7)、F(7.1)
			糞	—

—: 検出されず

b. 代謝-2

排泄試験[1. (1)④ b.]における投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、Fischer ラット (雄 2 匹) に D₄-1,3-ジクロロプロペンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 9 時間における尿及び糞試料を採取して、代謝物のさらなる検討が行われた。

尿及び糞中の代謝物は表 4 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の E、2,3-DMC 及び 3,3-DMC が検出された。50 mg/kg 体重投与群の糞中では 5%TAR を超える代謝物は検出されなかった。

呼気中の ¹⁴CO₂ 検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 17.6%TAR、50 mg/kg 体重投与群で 15.1%TAR であった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路はグルタチオン抱合及び 3-クロロ基の加水分解経路であり、マイナーな経路として 1,3-ジクロロプロペン又はグルタチオン抱合体のエポキシ化が考えられた。(参照 18)

表4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(22.0/5.6) ^a 、3,3-DMC(8.8)、E(8.1)、2,3-DMC(1.6)、未同定極性代謝物(10.4)
	糞	—
50	尿+糞	D(30.3/13.9) ^a 、尿中のみ)、E+未同定代謝物(7.0)、3,3-DMC(4.2)、2,3-DMC(0.6)、未同定極性代謝物(5.2)

—: 測定されず、^a: Z体/E体

④ 排泄

a. 排泄-1

Fischer ラット (雌雄各 2 匹) に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=53.3%/43.0%) を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄いずれにおいても、投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。1,3-ジクロロプロペンのラットにおける排泄は速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄された。投与方法及び雌雄による差は認められなかつた。(参照 18)

表5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口投与		反復経口投与	
投与量 (mg/kg 体重)		5		5	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	53.2	60.3	61.4	63.5
	糞	5.5	5.2	3.5	3.8
	呼気 (¹⁴ CO ₂)	23.7	31.6	25.2	25.0
投与後 48 時間	尿	53.9	61.4	62.4	64.7
	糞	6.3	5.8	4.5	4.8
	呼気 (¹⁴ CO ₂)	24.9	32.5	26.6	26.3
	ケージ洗浄液	0.5	0.6	1.3	1.0
	組織及びカーカス			5.7	4.3

/: データなし

b. 排泄-2

Fischer ラット (雄 3 匹) に ¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=52/48) を 1 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で約 60%TAR が尿中に排泄され、糞中排泄率は 9%TAR 以下であった。(参照 18)

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料 投与量 (mg/kg 体重)	尿		糞	
	1	50	1	50
投与後 12 時間	52.7	55.4	7.6	3.8
投与後 24 時間	55.3	59.5		
投与後 48 時間	56.5	60.4	9.0	4.3

(2) マウス

① 吸収

排泄試験[1. (2)③]における尿中放射能から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、100 mg/kg 体重の単回投与で少なくとも 55.5% と推定された。(参照 18)

② 代謝

排泄試験[1. (2)③]における投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 7 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の E 及び 2,3-DMC が検出された。代謝物のプロファイルはラットと同様であり、定量的な相違のみが認められた。呼気中の $^{14}\text{CO}_2$ 検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 14.4%TAR、100 mg/kg 体重投与群で 13.7%TAR であった。(参照 18)

表 7 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(5.4/0.4) ^a 、E+未同定代謝物(5.3)、2,3-DMC(2.1)、未同定極性代謝物(14.2)
	糞	—
100	尿+糞	D(13.7/3.4) ^a 、E+未同定代謝物(3.6)、3,3-DMC(0.7)、2,3-DMC(0.5)、未同定極性代謝物(14.8)

— : 測定されず、^a : Z体/E体

③ 排泄

B6C3F₁ マウス (雄 3 匹) に ^{14}C -1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=52/48) を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間で 55%TAR 以上が尿中に排泄され、糞中排泄率は 15.1%TAR 以下であった。(参照 18)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料 投与量 (mg/kg 体重)	尿		糞	
	1	100	1	100
投与後 12 時間	57.7	47.8	13.4	10.0
投与後 24 時間	63.2	54.5		
投与後 48 時間	64.0	55.5	15.1	10.7

(3) エポキシ化の検討試験

1,3-ジクロロプロペンの代謝物の分析から代謝中間体としてエポキシ化体 (DCPO) の生成が想定されたので、エポキシ化経路の検討試験が実施された。

In vivo 試験として、Fischer ラット及び B6C3F₁ マウス (各雄 3~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は B6C3F₁ マウス及び Swiss マウス (各雄 2~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 若しくは 700 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、血液中の 1,3-ジクロロプロペン及び DCPO の濃度、半減期及び AUC 値が測定された。また、*in vitro* 試験として、Fischer ラット及び B6C3F₁ マウスの血液及び肝臓のホモジネートに DCPO (初期濃度 300 ng/g) を添加し、37°C で最長 10 分間インキュベートして半減期が測定された。

In vivo 試験における 1,3-ジクロロプロペン及び DCPO の AUC 値は表 9 に、*in vitro* 試験における血液及び肝臓ホモジネート中の DCPO の半減期は表 10 に示されている。

In vivo 試験では、マウスを用いた腹腔内投与試験の 100 及び 700 mg/kg 体重投与群を比較すると、DCPO の AUC 値は 7 倍よりはるかに大きく、エポキシ化経路の存在とともに 700 mg/kg 体重投与群では DCPO の分解代謝系が飽和していることが示唆された。しかし、1,3-ジクロロプロペンを 100 mg/kg 体重で経口投与したラット及びマウスの肝臓では DCPO は検出限界以下であった。

In vitro 試験では、血液中の DCPO の半減期はラット及びマウスのいずれにおいても極めて短く、1.04~2.42 分であり、肝臓ホモジネートの 10 倍希釈液においても半減期は 3 分未満であった。100 倍希釈液では半減期が 10 倍に延長した (9.45~15.7 分)。100 倍希釈液を煮沸した場合の半減期 (16.5~20.6 分) は緩衝液の半減期 (19.5~21.8 分) と同等に近く、DCPO の分解が酵素的に進行することが示唆された。異性体の比較では、E 体が Z 体と比較して約 30% 短かった。(参照 13、14、18)

表9 1,3-ジクロロプロペン及びDCPOのAUC値 (min・μg/g)

動物	投与量 (mg/kg 体重)	投与 経路	1,3-ジクロロプロペン		DCPO	
			Z体	E体	Z体	E体
Fischer ラット	100	経口	0.74	4.5	ND	ND
B6C3F ₁ マウス	100	経口	ND	0.92	ND	ND
B6C3F ₁ マウス	100	腹腔内	44.3	181	0.42	0.43
B6C3F ₁ マウス	700	腹腔内	3,970	5,710	85.4	26.8
Swiss マウス	700	腹腔内	2,910	4,620	33.0	15.8

ND: 検出限界 (0.29 μg/g) 以下

表10 血液中及び肝臓ホモジネートでのDCPOの半減期 (min)

動物	試料	DCPO Z体	DCPO E体
Fischer ラット	血液	1.37	1.04
	肝臓 10倍希釈	2.56	1.80
	肝臓 100倍希釈	15.7	12.4
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	18.6	20.6
B6C3F ₁ マウス	血液	2.42	2.14
	肝臓 10倍希釈	1.89	1.04
	肝臓 100倍希釈	15.6	9.45
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	16.5	19.8
	緩衝液	19.5	21.8

(4) 吸入暴露における動物体内運命試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 3~6 匹) に 1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体 =49.3%/42.8%、安定化剤を含まない) を 30、90、300 及び 900 ppm の濃度で 3 時間吸入暴露 (頭部暴露) して、体内運命試験が実施された。血液採取は暴露開始から暴露終了 2 時間後まで 1 時間毎に行われた。また、90 及び 150 ppm の濃度で、麻酔下での鼻部暴露又は外科的に上部気道と下部気道を分けたラットへの暴露により、各部位からの吸収量が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血中濃度は、30 及び 90 ppm 暴露群では暴露 1 時間後の血液採取時に定常状態に達していた。300 ppm 暴露群では定常状態到達に 2~3 時間を要し、900 ppm 暴露群では暴露 3 時間後においても定常状態に達しなかった。300 ppm 以下暴露群における組織への分布は速やかであったが、消失相の半減期は暴露濃度にかかわらず 30~40 分であった。E体の血中濃度がZ体よりも一貫して高かった。

各部位からの吸収量の測定の結果、上部気道では 16% (90 ppm) ~11% (150 ppm)、下部気道では 50% (90 ppm) ~48% (150 ppm) の吸収が認められた。したがって、ラットに吸入暴露された 1,3-ジクロロプロペンは、約 50%が主とし

て肺から吸収されると考えられた。(参照 18)

表 11 血中薬物動態学的パラメータ

暴露濃度	30 ppm		90 ppm		300 ppm		900 ppm	
	Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体
定常状態到達時間 (hr)	1		1		2~3		暴露 3 時間で定常状態に達せず	
定常状態血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	0.085	0.12	0.20	0.26	0.89	1.87		
$T_{1/2}$ (min)	α 相	3.0		3.0		4.6		40
	β 相	暴露濃度にかかわらず 30~40						

2. 植物体内運命試験

(1) レタス及びほうれんそう

^{14}C -1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壌に処理し、処理直後にレタス (品種名: Northrop-King Grank Rapids) 及びほうれんそう (品種名: Northrop-King Indian Summre) を播種して、植物体内運命試験が実施された。なお、レタスについては、土壌処理 25 日後に 2 回目の播種が行われた。試料採取は、ほうれんそうでは播種 42 日後、レタスでは播種 57 日後、2 回目に播種したレタスでは播種 39 日、52 日及び 75 日後に実施された。

土壌処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度は表 12 に示されている。

^{14}C -1,3-ジクロロプロペンを処理した土壌で栽培したほうれんそう及びレタス中の総残留放射能濃度は、0.34~1.92 mg/kg (生重量当たり) であった。1,3-ジクロロプロペン及び文献³から既知である主要代謝物 G/H (シス/トランス-3-クロロアリルアルコール) は揮発性であることから、これらの試料を水蒸気蒸留した結果、蒸留された放射能は 2%TRR 未満であった。同様の試料をメタノールで抽出したところ、40~66%TRR は溶解したが、溶解成分のうち揮発性成分は 1%TRR 以下であった。前述の水蒸気蒸留の結果と合わせて、試料中の 1,3-ジクロロプロペン及び G/H の残留濃度は、最大でも 0.05 mg/kg (3%TRR) に達しないと考えられた。その他の可溶性の放射性化合物は、クロマトグラム等の挙動から高極性物質を構成し、植物成分として取り込まれていると考えられた。(参照 18)

³ 1,3-ジクロロプロペンのインゲンマメ、トマト及びにんじんにおける代謝実験 (参照 9)

表 12 土壤処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度

作物	土壤処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
ほうれんそう	42	42	1.92	28.5
レタス 1	57	57	1.80	18.8
レタス 2	64	39	1.32	17.6
レタス 3	77	52	0.51	7.9
レタス 4	100	75	0.34	6.2

(2) だいず

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壤に処理し、処理直後 (1 回目播種)、処理 25 日後 (2 回目播種) 及び処理 35 日後 (3 回目播種) にだいず (品種名: Northrop-King 1346) を播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、1 回目及び 3 回目に播種した分については、それぞれ播種 57 及び 35 日後に青刈試料が、2 回目に播種した分については播種 122 日後に子実、さや及び茎試料が採取された。

土壤処理後のだいずにおける総残留放射能濃度は表 13 に示されている。

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを処理した土壤で栽培しただいず試料中の総残留放射能濃度は、土壤処理 57 及び 70 日後でそれぞれ 7.75 及び 2.84 mg/kg であり、経時的な減少が認められた。子実、茎及びさや試料では同程度の残留放射能濃度が認められた。青刈試料、茎及びさや試料について水蒸気蒸留を行い、揮発性成分 (1,3-ジクロロプロペン及び G/H が含まれる可能性がある) が検出されたが、3%TRR 未満であった。同様に、子実からも揮発性成分が検出されたが、0.3%TRR 未満であった。子実中の 5.6 mg/kg (乾重量当たり) の残留放射能は、脂肪画分に 13%TRR が、タンパク質画分に 34%TRR が分布していた。(参照 18)

表 13 土壤処理後のだいずにおける総残留放射能濃度

試料	土壤処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
青刈試料 1 (1 回目播種)	57	57	7.75	36.3
青刈試料 2 (3 回目播種)	70	35	2.84	15.2
子実 (2 回目播種)	147	122	5.18	5.6
茎+さや試料 (2 回目播種)	147	122	5.37	5.8

(3) てんさい

播種前の土壌において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 7 日後にてんさい（品種名不明）を植え付け、植物体内運命試験が実施された。試験区を除いた周囲の圃場（非試験区）には非標識体が投与された。試料は植え付け 161 日後に採取された。

土壌処理後のてんさいにおける総残留放射能濃度は表 14 に示されている。

てんさいを各部位に分けて放射能濃度を測定した結果、その濃度は 0.21~0.53 mg/kg の範囲であった。中心部の放射能濃度は周辺部より低い傾向を示した。また、単離されたショ糖、セルロース、タンパク質、アミノ酸及び有機酸の全てに放射能の取り込みが認められたことから、1,3-ジクロロプロペンは、てんさい中で種々の反応を経て、植物成分に取り込まれると考えられた。（参照 18）

表 14 土壌処理後のてんさいにおける残留放射能濃度 (mg/kg)

試料部位 (根部)	試料採取位置		
	試験区内 (標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 10 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 20 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)
上位中心部	0.28	0.31	0.41
中位中心部	0.27	0.28	0.36
中位中心部外側	0.21	0.28	0.36
中位外縁部	0.36	0.29	0.47
中位皮	0.53	-	-
下位中心部	0.31	0.30	0.33

- : 確認せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンのアセトン溶液を、シルト質壤土及び壤質砂土（いずれも採取地不明）にそれぞれ 105 及び 99 mg/kg 乾土となるように添加し、25 ± 1°C の暗条件下、シルト質壤土では 30 日間、壤質砂土では 105 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

いずれの土壌においても、1,3-ジクロロプロペンは試験終了時には約 16~28% TAR に減少した。抽出放射能は経時的に減少し、非抽出性総残留放射能が約 11~28% TAR、¹⁴CO₂ が約 2~19% TAR に達した。いずれの土壌においても、分解物として G/H、I 及び J が同定された。1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、シルト質壤土で 11.5 日、壤質砂土で 53.9 日と算出された。（参照 18）

表 15 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壌	シルト質壤土 (処理 30 日後)	壤質砂土 (処理 105 日後)
1,3-ジクロロプロペン	16.2	28.2
G/H	5.3	22.1
I	0.7	0.6
J	2.3	1.0
¹⁴ CO ₂	19.4	2.1
カルボン酸類	4.3	3.8
非抽出性総残留放射能	27.6	10.6

(2) 土壌中運命試験

植え付け前の土壌 (米国: 土質不明) において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 14 日後にてんさいを植え付け、てんさいの収穫時 (植え付け 161 日後)、土壌処理 1 年後及び収穫 1 年後に土壌を採取して、土壌中運命試験が実施された。

その結果、約 15%TAR の放射能が収穫時の土壌に残留し、その後残留化合物に有意な変化は見られなかった。土壌残留化合物のうち約 35% が 1,3-ジクロロプロペン及び G/H 又は両化合物の結合体であったが、その存在比は不明であった。また、I/J は検出されなかった。(参照 18)

(3) 土壌吸着試験

1,3-ジクロロプロペン (E体/Z体=50.9%/44.9%) を用いて、4 種類の国内土壌 [シルト質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知) 及び砂土 (宮崎)] における土壌吸着試験が実施された。

Z-1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.52~1.51、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 35~91 であった。また、E-1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.86~1.66、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 46~136 であった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の滅菌リン酸緩衝液に、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを約 6.5 mg/L となるように添加し、10°C で 28 日間、20°C で 22 日間又は 30°C で 7 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

1,3-ジクロロプロペンは経時的に減少し、分解速度はどの温度においても pH

に影響されず、分解反応は一次反応であった。

1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、30、20 及び 10°C でそれぞれ 3.1、11.3 及び 51 日であり、1,3-ジクロロプロペンの加水分解は温度に依存し、分解物として G/H が同定された。この分解物の E 体、Z 体の HPLC 上の分離は不能であったが、分解が一次反応であることから 1,3-ジクロロプロペンの 2 つの異性体は同じ速度で加水分解されるものと考えられた。(参照 18)

(2) 水中光分解試験①

pH 7 の滅菌トリス塩酸緩衝液に、¹⁴C-1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/L となるように添加した後、25°C で 11~16 日間キセノン光 (光強度: 夏の太陽光の 88%) を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌トリス塩酸緩衝液中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は光照射区で 5.7 日、暗所対照区では 5.8 日であった。

1,3-ジクロロプロペンの水中における分解に光はほとんど寄与せず、主たる分解原因は加水分解であり、G/H が生成した。試験終了時点の 16 日後における光照射区と暗所での G/H の残存率はそれぞれ 80 及び 71% TAR を示した。G/H はさらに光分解を受け、シュウ酸を含む分解物が検出された。この他に、光照射区及び暗所において J が 3% TAR 検出された。(参照 18)

(3) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [河川水 (埼玉)] 又は滅菌蒸留水に、非標識の 1,3-ジクロロプロペン (E 体/Z 体=50.9%/44.9%) を 5 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で蛍光ケミカルランプ (光強度: 1.76 mWh/cm²) を 7 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

光照射した滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期はいずれも約 5 日であった。暗所対照区では、滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における推定半減期はそれぞれ約 6 及び 7 日であった。異性体による差はみられなかった。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰土 (千葉)、沖積土 (三重)、沖積土・埴壤土 (神奈川)、火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・砂壤土 (茨城)、火成岩・埴壤土 (広島)、火山灰土・埴壤土 (茨城)、壤土 (茨城) 及び埴壤土 (神奈川) を用いて、1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした畑地条件における土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 16 に示されている。(参照 18)

表 16 土壤残留試験成績

試験	濃度 *	土壌	推定半減期
			1,3-ジクロロプロペン
容器内試験	0.3 mL/kg	火山灰土	Z体：1時間以内～2日以内 E体：1時間以内～2日以内
		沖積土	
	320 mg/L Z体：164 mg/L E体：156 mg/L	火成岩・埴壤土	
		火山灰土・埴壤土	
	27 g/L Z体：13 g/L E体：14 g/L	壤土	
		埴壤土	
圃場試験	300 L/ha	火山灰土	Z体：1～3日 E体：1～15日
		沖積土	
		沖積土・埴壤土	
		火山灰土・壤土	
	400 L/ha	火山灰土・壤土	
	300 L/ha	沖積土・埴壤土	

*：いずれの試験も 92%油剤を使用

6. 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用い、1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

1,3-ジクロロプロペンの残留値は全ての作物において定量限界未満であった。(参照 18)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 18)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin法)	ddY マウス	雄 3	0、3、10、30、 100、300、 1,000 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上でグルーミング及び自発運動量低下 1,000 mg/kg 体重で全例死亡
		ddY マウス	雄 3	0、1.0、3.0、 10、30、100、 300 (静脈内)	10	30	30 mg/kg 体重以上でグルーミング、触反応、自発運動量及び耳介反射低下 100 mg/kg 体重投与群で流涙及び呼吸数増加 300 mg/kg 体重で全例死亡
	睡眠時間 延長	ddY マウス	雄 8	0、30、100、 300 (経口)	100	300	睡眠時間が 1.6 倍に延長
	体温	Wistar ラット	雄 8		300	—	影響なし
	痙攣誘発	ddY マウス	雄 8		300	—	影響なし
	抗痙攣	ddY マウス	雄 8		100	300	300 mg/kg 体重で 1 例、強直性伸展痙攣抑制
協調運動	ddY マウス	雄 8	300		—	影響なし	
呼吸・循環器系	呼吸及び循環器	日本白色種 ウサギ	雄 4	0、3、10、30 (静脈内)	3	10	10 mg/kg 体重以上で呼吸流量低下傾向及び呼吸数増加傾向 30 mg/kg 体重で血圧低下傾向及び心拍数増加
自律神経系	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 4	10^{-6} ~ 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	10^{-6} ~ 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
消化器系	腸管輸送能	ddY マウス	雄 8	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	腸管輸送能の亢進が認められた。
	骨格筋	Wistar ラット	雄 4	10^{-6} ~ 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	影響なし
血液	溶血性試験	Wistar ラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし
	血液凝固 (APTT 法)				300	—	影響なし
	血漿 ChE	Wistar ラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし

注) 安定化剤としてエポキシ化大豆油添加の原体が用いられた。溶媒は、経口投与ではコーン油、静脈内投与では 5% グルコース水溶液、*in vitro* 試験では生理食塩水が用いられた。

— : 最小作用量が設定されない。

8. 急性毒性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z 体/E 体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 18)

表 18 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	300	224	嗜眠、下痢、流涙、血涙、胃出血、胃内の水様内容物、盲腸内の水様性内容物及び粘液、会陰部の汚れ、盲腸粘膜表面上の壊死性線維素様物質、胃壁の肥厚、胃と腹壁の癒着 (穿孔性潰瘍治癒の徴候) 雌雄 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	333	333	暴露部位の皮下出血、浮腫、紅斑、壊死 雄 : 200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 1,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (ppm)		刺激性症状、顔面の汚れ、肺葉の出血 雌雄 : 750 ppm 以上で死亡例
		855~1,040	904	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有)のNZWウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性及び皮膚刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であった。(参照 18)

10. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALT 増加、雄で肝及び脾絶対及び比重量⁴増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (Z体/E体=57.8%/39.3%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、2、4、8 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 90 日間亜急性毒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 19 に示されている。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Chol 及び TP 減少、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

表 19 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	・ Ht、Hb、PLT、WBC、MCV 及び MCH 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肺絶対及び比重量減少	
8 mg/kg 体重/日以上	・ T.Chol 及び TP 減少	・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 胃絶対及び比重量増加
4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポ

4 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

キシ化大豆油含有) : 0、5、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腎絶対及び比重量の有意な増加が認められたが、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、関連する異常は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : プロピレングリコール] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎比重量増加が、雌で腎及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、15、50 及び 100 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、雌で体重増加抑制が、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日未満、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(6) 5 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた吸入 [原体 (Z 体/E 体 = 49.0%/48.9%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、20、80 及び 320 ppm、6 時間/日、5 日/週、5 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 20 参照] 暴露による 5 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。暴露終了後一部の動物について、さらに 5 週間の回復期間が設けられた。

表 20 5 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	80 ppm	320 ppm
経口投与量換算値 ⁵ (mg/kg 体重/日)	3.1	12.3	49.3	197

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

320 ppm 投与群において、暴露期間中に雄 4 例、雌 6 例の死亡が認められた。また、一次刺激と考えられる副鼻腔における上皮細胞の線毛消失が全暴露群で認められた。

回復群では、回復傾向は顕著に認められたが、320 ppm 投与群の雄で認められた体重増加抑制は、対照群と同等までには回復せず、同群雄の脳、肝、腎及び脾の臓器重量にも完全な回復はみられなかった。血液生化学的検査においては雄の T. Chol を除いて全て回復した。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (経口投与量換算値：12.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

表 21 5 週間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ Glu 及び T. Chol 減少 ・ A/G 比及びナトリウム量増加 ・ Bil、ウロビリノーゲン及びブドウ糖増加 ・ 下垂体、胸腺、心、肝、腎、脾絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 肺及び副腎比重量及び対脳重量比増加 ・ 精囊萎縮 ・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、WBC 減少 ・ Glu 及び T. Chol 減少 ・ A/G 比及びナトリウム量増加 ・ TP、Alb 及びカルシウム量減少 ・ Bil、ウロビリノーゲン及びタンパク増加 ・ 下垂体、胸腺、脾絶対重量及び対脳重量比減少 ・ 肺、腎及び副腎比重量及び対脳重量比増加 ・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖
80 ppm 以上	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入 [原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週

⁵下記の式より算出された経口投与量換算値。

$$\text{濃度(ppm)} \times [4.54 \text{ mg/m}^3]^a \times [\text{平均呼吸量}^b / \text{平均体重(kg)}^c] \times [\text{暴露時間(6 時間)}/24 \text{ 時間}] \times [\text{暴露日数(5 日)}/7 \text{ 日間}]$$

^a: 1 m³当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574×10⁻²)×温度(絶対温度+25℃)]、^b: 0.245 m³/24 時間(EPA allometric scaling)、^c: 0.35 kg(EPA allometric scaling) (ラットについて以下同じ)。

間の全身暴露：平均検体摂取量は表 22 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	7.38	19.8	57.3

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化（細胞質の萎縮等）が 90 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で認められた。

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（経口投与量換算値：19.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 18）

(8) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた強制経口 [原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、10、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油] 投与による 90 日間亜急性毒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 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 18）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対重量及び対脳重量比増加 肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成 好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量、比重量⁸及び対脳重量比増加 肝細胞腫大 好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死 肝の卵円形細胞過形成 肝の組織球内褐色色素 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞腫大 肝の卵円形細胞過形成 肝の組織球内褐色色素 両側腎盂拡張
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成 膀胱の移行上皮過形成

10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

[§] : 100 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(9) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、15、50、100 及び 175 mg/kg 体重/日] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(10) 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 24 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 ⁶ (mg/kg 体重/日)	13.4	36.0	104

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化 (細胞質の萎縮等) が 90 ppm 投与群の雌で認められた。

本試験において、90 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (経口投与量換算値 : 36.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、0.5、2.5 及び 15 mg/kg 体重/日] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、RBC 増加、

⁶下記の式より算出された経口投与量換算値。

濃度(ppm) × [4.54 mg/m³]^a × [平均呼吸量^b/平均体重(kg)^c] × [暴露時間(6時間)/24時間] × [暴露日数(5日)/7日間]

^a: 1 m³当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10⁻²) × 温度(絶対温度+25°C)]、^b: 0.0446 m³/24時間(EPA allometric scaling)、^c: 0.035 kg(EPA allometric scaling) (マウスについて以下同じ。)

Hb 及び Ht 減少、PLT 増加、骨髓造血亢進並びに脾髄外造血亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

SD ラット(主群:一群雄 38 匹及び雌 39 匹、中間と殺群:一群雄 37 匹及び雌 36 匹)を用いた強制経口[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有):0、2、10 及び 25 mg/kg 体重/日]投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 18)

表 25 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制	
10 mg/kg 体重/日以上	・食餌効率低下 ・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進	・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

Fischer ラット(主群:一群雌雄各 50 匹、中間と殺群:一群雌雄各 10 匹)を用いたマイクロカプセル混餌[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有):0、2.5、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日]投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

肝腫瘍の発生頻度は表 26 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肝細胞腺腫が 25 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意に増加した。同群の雌でも増加傾向がみられた。

本試験において、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制、TG 減少及び前胃基底細胞過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

(肝細胞腺腫の発生機序に関しては、[14.(3)、(4)]を参照。)

表 26 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
肝細胞腺腫	2/50	1/50	6/50	9/50*	0/50	0/50	0/50	4/50
肝細胞癌	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50

* : p < 0.05 (カイ二乗検定)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 52 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 5 匹、衛星群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 [原体 (エピクロロヒドリン 1.0% 及び 1,2-ジクロロプロパン 2.5% 含有) : 0、25 及び 50 mg/kg 体重/日、3 回/週] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度は表 27 に、主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度は表 28 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群では、雄の平均体重が投与 28 週以降対照群と比較して 5% 低下し、雌の血漿 ChE 活性が投与 13 週以降 69 週まで一貫して阻害 (20% 以上) された。病理学的検査では、全投与群の雌雄で前胃の基底細胞過形成又は上皮過形成を有する動物数が経時的に増加し、その合計数に用量相関性がみられた。腫瘍性病変として、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃腫瘍 (雄で扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌で扁平上皮乳頭腫) の発生頻度が有意に増加し、さらに雄では肝腫瘍性結節 (neoplastic nodule) の発生頻度も有意に増加した。

本試験において、25mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の基底膜細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

なお、本試験では安定化剤としてエピクロロヒドリンを含む原体が使用されており、エピクロロヒドリンは雌雄のラットで前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られている (参照 8) ことから、本試験で認められた前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた。(参照 18)

表 27 中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄					雌				
	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月
0	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/3
25	0/5	1/5	3/5	3/5	1/5	0/5	2/5	2/5	1/5	0/5
50	1/5	5/5	4/5	4/5	4/5	0/5	5/5	5/5	4/5	5/5

注) 統計解析は実施されず

表 28 主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成、並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	25	50	0	25	50
前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成 ^a		2/52	5/52	13/52	1/52	0/52	16/52
前胃腫瘍	扁平上皮乳頭腫	1/52	1/52	9/52*	0/52	2/52	3/52
	扁平上皮癌	0/52	0/52	4/52	0/52	0/52	0/52
	乳頭腫 + 癌	1/52	1/52	13/52**	0/52	2/52	3/52
肝腫瘍	腫瘍性結節	1/52	6/52	7/52*	6/52	6/52	10/52
	肝細胞癌	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52
	腫瘍性結節 + 癌	1/52	6/52	8/52*	6/52	6/52	10/52

* : p < 0.05、** : p < 0.001 (Fisher 検定)、^a : 統計解析は実施されず

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、吸入暴露)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 29 参照] 暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、吸入暴露) の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	60 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	2.8	11.3	34.0

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。なお、一次刺激と考えられる鼻腔の嗅覚上皮菲薄化、嗅覚上皮びらん及び粘膜下線維化が 60 ppm 投与群の雌雄で認められた。

本試験において、60 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (経口投与量換算値 : 11.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 18)

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (主群 : 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、2.5、25 及び 50 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 18）

(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、吸入暴露）

B6C3F₁ マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入〔原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露：平均検体摂取量は表 30 参照〕暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	20 ppm	60 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	5.2	20.7	62.0

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に、肺腫瘍の発生頻度は表 32 に示されている。

20 ppm 投与群の雄において、膀胱上皮過形成の発生頻度及び一次刺激と考えられる鼻腔の呼吸上皮過形成に増加傾向がみられた。統計学的有意差はないものの、発生頻度に用量相関性が認められたことから毒性影響と判断された。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肺気管支腺腫が 60 ppm 投与群の雄で有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm（経口投与量換算値：5.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 18）

（肺気管支腺腫及び膀胱上皮過形成の発生機序に関しては、[14. (3) 及び(5)] を参照。）

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、吸入暴露）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・鼻腔の嗅覚上皮変性 ・前胃上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・鼻腔の嗅覚上皮変性
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔の呼吸上皮過形成[§] ・膀胱上皮過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔の呼吸上皮過形成 ・膀胱上皮過形成
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

表 32 肺腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	5	20	60	0	5	20	60
投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
肺気管支腺腫	9/50	6/50	13/50	22/50*	4/50	3/50	5/50	3/50
肺気管支腺癌	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50

* : p < 0.05 (Yates のカイ二乗検定)

(8) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、2、10 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で膀胱の硝子化 (hyaline change) が、雌で膀胱の移行上皮過形成、慢性活動性炎症、リンパ球浸潤/集簇及び間質過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 18)

(9) 2 年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 [原体 (エピクロロヒドリン 1.0%及び 1,2-ジクロロプロパン 2.5%含有) : 0、50 及び 100 mg/kg 体重/日、3 回/週] 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度は表 33 に、膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度は表 34 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成の用量依存的な増加傾向がみられ、さらに 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では前胃上皮過形成の増加傾向も認められた。腫瘍性病変として、雄では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌並びに前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向、100 mg/kg 体重/日投与群で膀胱移行上皮癌の増加傾向が、雌では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で膀胱移行上皮癌の有意な増加が、100 mg/kg 体重/日投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫の有意な増加及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の増加傾向が認められた。

なお、本試験では試験終了時までに対照群の雄 42 例が死亡 (39 例が心筋炎で死亡、細菌感染が推測されたが原因は不明) したため、雄の試験については不適切と判断されたが、ピアレビューにより、膀胱移行上皮癌、前胃の扁平上皮乳頭腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌の発生頻度の増加は検体投与に関連した徴候であると結論されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

(参照 18)

表 33 前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度

性別	雄			雌		
	0	50	100	0	50	100
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	50	100	0	50	100
前胃上皮過形成	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50	21/50
膀胱上皮過形成	0/50	9/50	18/50	2/50	15/50	19/48

注) 統計解析は実施されず

表 34 膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度

性別	投与群 (mg/kg 体重/日)	雄			雌		
		0	50	100	0	50	100
膀胱	移行上皮癌	0/50	0/50	2/50	0/50	8/50*	21/48**
	肺						
肺	肺胞/細気管支腺腫	1/50	11/50	9/50	0/50	3/50	8/50*
	肺胞/細気管支癌	0/50	2/50	3/50	2/50	1/50	0/50
	腺腫 + 癌	1/50	13/50	12/50	2/50	4/50	8/50*
前胃	扁平上皮乳頭腫	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	2/50
	扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
	乳頭腫 + 癌	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	4/50

* : p < 0.05, ** : p < 0.001 (Fisher 検定、雌のみ)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料⁷⁾>

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた強制経口 (原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30、60 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で新生児 (生後 24 時間) 生存率及び哺育期間中の生存率低下が認められ、哺育 21 日には同群の児動物はほとんど生存しなかった。

親動物及び児動物の剖検では検体投与に起因すると思われる肉眼的異常はみられなかった。同腹児が全て死亡した母動物の乳腺組織は非機能的又は未発達であった。死亡した児動物の大部分では、胃に乳汁がほとんど又は全くみられなかった。(参照 18)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、吸入暴露)

Fischer ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた吸入 (原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、20 及び 60 ppm (投与開始 7 日間) ; 0、10、30

⁷⁾ 本試験は一群の動物数が少なく、1 世代試験でガイドラインを満たしていないため参考資料とした。

及び 90 ppm (投与 8 日以降) : 平均検体摂取量は表 35 参照) 暴露による 2 世代繁殖試験が実施された。暴露方法は全身暴露で、暴露期間は、交配前投与期間は 1 日 6 時間、週 5 日で 10 週間、交配、妊娠及び哺育期間は 1 日 6 時間、週 7 日で 6 週間、その後はと殺時まで週 5 日とされた。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット、吸入暴露) の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
投与 8 日以降の経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	6.2	18.5	55.5

本試験において、親動物では 90 ppm 投与群の P 及び F₁ 雄で体重増加抑制が、鼻上皮増生・変性、雌で胃潰瘍が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物の雌雄で 30 ppm (経口投与量換算値 : 18.5 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 90 ppm (経口投与量換算値 : 55.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 18)

(3) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ①

SD ラット (一群雌 27 匹) の妊娠 6~15 日に吸入 (原体 (Z 体/E 体 = 49.0%/49.1%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、全身暴露 : 平均検体摂取量は表 36 参照) 暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 36 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ①の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	30 ppm	90 ppm
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	8.6	25.9	77.7

本試験において、90 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 30 ppm (経口投与量換算値 : 25.9 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 90 ppm (経口投与量換算値 : 77.7 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。(参照 18)

(4) 発生毒性試験 (ラット、吸入暴露) ②

Fischer ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に吸入 (原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、20、60 及び 120 ppm、6 時間/日、全身暴露 : 平均検体摂取量は表 37 参照) 暴露して、発生毒性試験が実施された。