

防護袋で覆った果実からは放射能はほとんど検出されなかった（0.01 mg/kg 未満）。

りんごに処理したノバルロンの大部分は果皮から検出され、残留した放射能は親化合物のみであることから、ノバルロンはりんごにおいてほとんど代謝を受けないと考えられた。また、防護袋で覆った果実の試験結果より、移行はしないものと考えられた。（参照 5）

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンまたは[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンを 0.13 mg/kg の用量で砂壤土（英国）に添加し、181 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が行われた。

抽出放射能は時間とともに減少し、181 日後では[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロン及び[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンの添加試料でそれぞれ総処理放射能（TAR）の 64.0 及び 61.7%に減少した。[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンに関しては、土壤中結合残留物は 14 日後以降で 10%TAR 以上であり、一部残留試料について分画した結果は土壤中結合残留物の 65%がフミン画分、6%がフルボ酸画分、その他はフミン酸画分であった。[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンを処理した試料の土壤中結合残留物はすべての採取時点で 10%TAR 未満であった。[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンの主要分解物は分解物 C と同定され、この分解物は 7 日後に最大 18.1%TAR となり、120 日後では 4.9%TAR となった。他の分解物は分解物 D であり、14 日後以降で約 5%TAR 認められた。[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンの主要分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> であり、最大で 26.5%TAR 生成した。揮発性物質の生成は[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロン処理区では顕著でなく、4.3%TAR（120 日）が最大であった。[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンでは、揮発性放射能として <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が時間とともに増加し、59 日後以降は約 20%TAR でほぼ一定となり、181 日で 26.5%TAR（累積）であった。他の分解物は分解物 A であったが、その量はわずかであり、さらに 6 種類の未同定分解物が 3.6%TAR 以下で検出された。

土壤中のノバルロンの推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 9.9 日及び試験期間（181 日）以上であった。主要分解物である分解物 C の推定半減期及び 90%分解期間はそれぞれ 23.7 日及び試験期間（181 日）以上であった。（参照 6）

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンを 0.13 mg/kg の用量で粘土、砂壤土及びシルト質埴壤土（英国）の各土壤に添加し 120 日間インキュベート（20℃、粘土は 10℃も実施）する好氣的土壤中運命試験が実施された。粘土、砂壤土及びシルト質埴壤土でのノバルロンの推定半減期はそれぞれ 12 日（20℃）及び 20 日

(10°C)、ならびに 10 及び 5 日であり、主要分解物である分解物 C の推定半減期はそれぞれ 50 日 (20°C) 及び 110 日 (10°C)、ならびに 46 及び 64 日であった。(参照 7)

### (3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂土 (宮崎)、軽埴土 (和歌山及び高知) 及び壤土 (北海道)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

ノバルロンの水溶解度 (3 µg/L、20°C) が小さく、土壌吸着係数を求めることができなかった。(参照 8)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンまたは[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンを pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸ナトリウム緩衝液)、pH 9.0 (ホウ酸ナトリウム緩衝液) の各緩衝液に 1.5 µg/L の濃度になるように加え、25°C (pH 9.0 は 50 及び 70 °C でも実施) において 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 9.0 では 25、50 及び 70°C において、それぞれ 101、1.2 及び 0.09 日であった。25°C、pH 5.0 及び 7.0 では変化が認められなかった。

pH 9.0 の緩衝液中から、分解物として分解物 A、B、C 及び D が同定された。(参照 9)

### (2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)

オートクレーブ滅菌した蒸留水または除菌ろ過した自然水 (大阪、池水、pH 7.7) に、ノバルロンを 1.99 µg/L の濃度になるように処理し、25.0~25.5°C で 7 日間キセノンランプ光 (光強度: 56.7~62.2 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 280~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

ノバルロンの残存率は 7 日後に蒸留水で 56.4%、自然水で 76.5% であり、推定半減期はそれぞれ 7.5 及び 15.1 日であった。遮光区の残存率は 7 日後に蒸留水では 102%、自然水では 93.2% であったので、ノバルロンの主な分解経路は光分解によると考えられた。(参照 10)

### (3) 水中光分解試験 (緩衝液)

[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンまたは[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンを pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液) の滅菌緩衝液に 1.5 µg/L の濃度になるように加え、25°C で 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 42.8~49.2 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

ノバルロンは試験終了時に約 65% TAR 残存し、推定半減期は、北緯 40°

の夏期の太陽光に換算して139日であった。分解物Bが23.6%TARを占め、他の分解物は少量(10%TAR以下)であった。ノバルロンは暗所対照溶液中でも分解し、15日間のインキュベート後には約85%TARが残存していた。(参照11)

#### (4) 水中光分解試験(自然水)

[chl-<sup>14</sup>C]ノバルロンまたは[dif-<sup>14</sup>C]ノバルロンを滅菌自然水(英国、湖水、pH 8.25)に約1.5 µg/Lの濃度になるように加え、25°Cで7日間キセノン光(光強度: 39.1 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm)を照射し、ノバルロンの水中光分解試験が実施された。照射溶液中でのノバルロンは試験終了時に約42%TAR残存し、推定半減期は東京(北緯35°)の春期太陽光に換算して31.3日であった。分解物Bが19.4%TARを占め、他の分解物は少量であった(回収された放射能の10%以下)。ノバルロンは暗所対照溶液中でもわずかに分解し、7日間のインキュベーション後には約73%TARを占めていた。

ノバルロンの主な水中光分解経路は、クロロフェニル基及びジフルオロフェニル基部位間のアミド結合の加水分解と考えられた。(参照12)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)、沖積土・埴壤土(高知)を用いて、ノバルロン及び2種類の分解物B及びCを分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場及び容器内)が実施された。

推定半減期は、表6に示されている。(参照13)

表6 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	土壌	推定半減期	
		ノバルロン	ノバルロン+ 分解物B及びC
圃場試験	火山灰土・埴壤土	6日	6日
	沖積土・埴壤土	25日	29日
容器内試験	火山灰土・埴壤土	34日	43日
	沖積土・埴壤土	25日	38日

#### 6. 作物残留試験

キャベツ、トマト、ピーマン、なす等を用いて、ノバルロ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。国内で栽培される農産物における最高値は、最終散布3日後に収穫したいちごの0.86 mg/kgであった。

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ノバルロンを暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 7 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からノバルロンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたふきを含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照 14、15、52、54、66、74)

表 7 食品中より摂取されるノバルロンの推定摂取量

	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)
キャベツ	0.17	22.8	3.88	9.8	1.67	22.9	3.89	23.1	3.93
トマト	0.50	24.3	12.2	16.3	8.15	25.1	12.6	25.0	12.5
ピーマン	0.18	4.4	0.79	2.0	0.36	1.9	0.34	3.7	0.67
なす	0.10	4.0	0.40	0.9	0.09	3.3	0.33	5.7	0.57
いちご	0.73	0.3	0.22	0.4	0.29	0.1	0.07	0.3	0.22
その他のきく科野菜	0.42	0.4	0.17	0.1	0.04	0.5	0.21	0.7	0.29
合計			17.7		10.6		17.4		18.2

注) ・残留値は、予想される使用時期・使用回数の内、最大の残留を示す試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。

- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 77~79)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたノバルロンの推定摂取量( $\mu$ g/人/日)
- ・てんさいは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・ふきは「その他のきく科野菜」の値を用いた。

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、イヌ、ネコ及びヒト血液を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表8に示されている。(参照16~25)

表8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/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	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雄4 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	ヘキソバル ビタール 睡眠	ICR マウス	雄5 雌5 0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群の 雌で睡眠時間 の延長。
呼吸循環器系	血圧、心拍数、 左心室収縮期 血圧、心電図、 大腿動脈血流量・抵抗、呼 吸数、呼気量	ビーグ ル犬	雌4 0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
自律神経系	血圧、心拍 数、瞬膜	ネコ	雄4 0、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
消化器系	小腸炭末輸 送能	ICR マウス	雄10 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄10 0、500、 1,000、2,000 (十二指腸内)	2,000	—	影響なし
	協調歩行	ICR マウス	雌10 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿/電解質 排泄	SD ラット	雄8 0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群に おいて0~2時 間の尿量減少。

血液系	溶血作用	ヒト	3	0, 0.1, 0.3, 1.0 mg/mL ( <i>in vitro</i> )	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mLにおいて非常に弱い溶血作用。
	血液凝固	Wistar ラット	雄 12	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

## 8. 急性毒性試験

ノバルロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 26～28）

表 9 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、円背位
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		努力性呼吸、粗毛及び鼻部の赤色汚れ
		>5.15	>5.15	

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 29～31）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	8.3	819	1,670
	雌	4.7	8.9	871	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で T.Bil 増加、雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。(参照 32)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・脾絶対重量増加	・尿量増加
10,000 ppm 以上	・Hb 及び RBC 減少、網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾髄外造血亢進 ・脾ヘモジデリン沈着増加	・網状赤血球数及び MetHb 増加 ・脾絶対及び比重量 <sup>2</sup> 増加 ・脾髄外造血亢進 ・肝髄外造血亢進、クッパー細胞色素沈着増加
100 ppm 以上		・Hb 及び Ht 減少
50 ppm 以上	・T.Bil 増加	・RBC 減少 ・脾ヘモジデリン沈着増加

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹、回復群：一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体：0、30、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	12.8	136	1,390
	雌	4.7	15.2	136	1,490

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で T.Bil 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄：4.2 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 13 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・小葉周辺性肝細胞肥大	
1,000 ppm 以上	・脾絶対及び比重量増加 ・RBC 及び Ht 減少	・脾絶対及び比重量増加 ・網状赤血球数増加
100 ppm 以上	・T.Bil 増加 ・MetHb 減少、スルフヘモグロ ビン増加	・T.Bil 増加 ・RBC 及び Ht 減少
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹、回復群：一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で MCHC 減少、Heinz 小体増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 34）

表 14 90 日間亜急性毒性試験（イヌ、高用量）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・網状赤血球数増加 ・脾絶対及び比重量増加
300 mg/kg 体重/日 以上	・MetHb 及び MCV 増加 ・肝クッパー細胞色素沈着増加	・MetHb 及び MCV 増加、Hb 及び RBC 減少 ・肝クッパー細胞色素沈着増加
100 mg/kg 体重/日 以上	・MCHC 減少、Heinz 小体及び 網状赤血球数増加	・MCHC 減少、Heinz 小体増加

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口 [原体：10 mg/kg 体重/日（対照群のデータとして、同時に同じ動物室で実験したビーグル犬の 1 年間慢性毒性試験における対照群のデータを用いた）] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与群の雌雄で間質性肺炎、リンパ節洞内赤血球貪食（比較対照が 1 年間慢性毒性試験の動物なので週齢が異なる）、雄で WBC の増加、ALT 及び



Gluの上昇、雌で無機リン値の低下、網状赤血球数増加が認められた。

雌の網状赤血球数増加は変動範囲内(0.1~3.2%)であり、雄のWBCの増加は、先に実施した1,000 mg/kg体重/日投与群でWBCに異常が認められていないので、この変動は偶発的なものと考えられた。また、雄のALT及びGluの上昇、雌の無機リン値の低下は投与2週前に測定した値においても同様な傾向を示しているので、投与に関連する変化ではないと考えられた。病理組織所見は本系統の同年齢のイヌに通常認められる病変と同様であるとみられ、検体投与に関連する所見とはみなさなかつた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照35)

#### (5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、200、2,000及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表15参照)投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表15 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	17.5	174	1,750
	雌	20.5	207	2,000

投与第7週に200 ppm投与群の雌1例が一般状態悪化のためと殺されたが、投与の影響とは考えられなかつた。

20,000 ppm投与群の雄で活動値の低下が認められたが、対照群の動物にも低下がみられているので、投与の影響とは考えられなかつた。20,000 ppm投与群の雌の第1週において、立ち上がり回数減少がみられたが、第2週以降には認められず、運動量測定検査では一致するようなデータが得られなかつたので、投与の影響とは考えられなかつた。

2,000 ppm投与群の雌で第4週に体温上昇がみられたが、単発的な発生であるので、投与の影響とは考えられなかつた。

対照群及び20,000 ppm投与群の雌雄において、脛骨神経(膝部及び腓腹筋分岐部)及び坐骨神経(切痕部及び腿中部)に軸索変性が観察されたが、対照群でも発生していること、変性は軽微であることから投与の影響とは考えられなかつた。

本試験において、神経行動障害及び神経病理学的変化はいずれの用量においても認められなかつたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量20,000 ppm(雄:1,750 mg/kg体重/日、雌:2,000 mg/kg体重/日)であると考えら

れた。神経毒性は認められなかった。(参照 36)

## 1.1. 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)を用いたカプセル経口(原体:0、10、100及び1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められたMCHC減少及び雄で認められたHowell-Jolly小体増加は、一過性の軽微な変化であったことから、投与の影響とは考えられなかった。また、雌雄で認められた胸骨及び大腿骨骨髓の造血亢進は、検体投与が10 mg/kg 体重/日投与群のRBCに対し軽度の影響を与えていたことを示唆するが、他のRBC関連項目(Ht等)に一貫した異常がなかったこと、脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着(褐色色素沈着)が増加しなかったこと、貧血の代償性反応である骨髓の明瞭な造血亢進がなかったことから、毒性とみなさなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でMCHC減少、Heinz小体増加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 37)

表16 1年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び RBC 減少傾向、Hb 減少、MCV 及び MetHb 増加</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 肝褐色色素細胞沈着増加*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び RBC 減少傾向</li> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 肝褐色色素細胞沈着増加*</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾洞うっ血増加</li> <li>・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加</li> <li>・ 脾洞うっ血増加</li> <li>・ 胸骨及び大腿骨骨髓造血亢進</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 主としてクッパー細胞内へのヘモジデリン沈着

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット [一群雌雄各 72 匹 (慢性毒性試験群; 一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群; 一群雌雄各 52 匹)] を用いた混餌 (原体: 0、25、700 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 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。

表 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	700 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	30.6	884
	雌	1.4	39.5	1,110

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄: 1.1 mg/kg 体重/日、雌: 1.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH、MCV 及び網状赤血球数増加、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH 増加</li> <li>・ Heinz 小体及び Howell-Jolly 小体増加</li> <li>・ 肝クッパー細胞色素沈着増加</li> <li>・ 腎皮質尿細管色素沈着頻度増加</li> </ul>
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MetHb 増加、MCHC 減少</li> <li>・ 脾へモジデリン沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MetHb、MCV、PLT 及び網状赤血球数増加、Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 脾比重量増加</li> </ul>
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 1 年間慢性毒性試験群の雄の高用量のみで増加しており、同じ投与量の発がん性試験群では認められていない

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 51 匹、衛星群: 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、450 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 参照)

投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 19 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	450 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.6	53.4	800
	雌	4.3	63.3	913

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、450 ppm 以上投与群の雌雄で網状赤血球数増加、赤血球封入体増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.3 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 39）

表 20 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ 肝クッパー細胞色素沈着増加	・ MCH 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着増加 ・ 腎皮質尿細管色素沈着増加 ・ 副腎皮髄質セロイド沈着減少 ・ 脾うっ血増加
450 ppm 以上	・ RBC、Ht、Hb 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ 赤血球封入体（Heinz 小体、屈折小体、突出小体）増加 ・ 脾腫大 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加 ・ 脾うっ血増加	・ RBC、Ht、Hb 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ 赤血球封入体（Heinz 小体、屈折小体、突出小体）増加 ・ 脾比重量増加 ・ 脾腫大 ・ 脾及び肝髄外造血亢進 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 28 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。