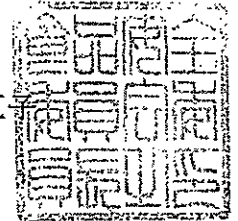




府 食 第 585 号
平成 22 年 7 月 29 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 11 日付け厚生労働省発食安第 0311001 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアシフルオルフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アシフルオルフェンの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

アシフルオルフェン

2010年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) ラット及びマウス.....	9
(3) 反芻動物及び家禽.....	10
2. 植物体内運命試験.....	10
(1) 稲.....	10
(2) らっかせい.....	10
(3) だいず.....	10
3. 土壌中運命試験.....	10
(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	10
(2) 土壌吸着試験.....	11
4. 水中運命試験.....	11
(1) 加水分解試験.....	11
(2) 水中光分解試験.....	11
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物残留試験.....	11
7. 一般薬理試験.....	11
8. 急性毒性試験.....	11
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	12
10. 亜急性毒性試験.....	12
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	12

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	13
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	14
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	14
(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)	14
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	14
(3) 2年間慢性毒性試験(イヌ)①	15
(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)②	15
(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)	16
(6) 2年間発がん性試験(マウス)	17
1 2. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 3世代繁殖試験(ラット)	18
(3) 発生毒性試験(ラット)	18
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①	19
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②	19
1 3. 遺伝毒性試験	19
1 4. その他の試験	20
(1) マウス肝におけるペルオキシジーム誘導試験	20
(2) マウス肝における細胞増殖活性(S期反応)試験	21
(3) マウス肝における酵素誘導試験	21
III. 食品健康影響評価	22
・別紙1: 代謝物/分解物略称	27
・別紙2: 検査値等略称	28
・参照	29

<審議の経緯>

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2008年	3月	11日	厚生労働大臣より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0311001号）、関係書類の接受（参照2～10）
2008年	3月	13日	第230回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	8月	26日	第26回農薬専門調査会確認評価第一部会
2010年	3月	16日	第61回農薬専門調査会幹事会
2010年	4月	28日	第330回食品安全委員会（報告）
2010年	4月	28日	より5月27日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010年	6月	28日	第63回農薬専門調査会幹事会
2010年	7月	26日	農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	7月	29日	第342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>

（2009年6月30日まで） （2009年7月1日から）

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

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬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）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

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
代田真理子
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
根岸友恵
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
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
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
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
根岸友恵
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
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

要 約

ジフェニルエーテル系除草剤「アシフルオルフェンナトリウム塩」(CAS No. 62476-59-9) は、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おり、米国及び豪州が行った評価を基に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、マウス、反芻動物及び家禽)、植物体内運命(稲、らっかせい及びだいず)、亜急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2及び3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、アシフルオルフェンナトリウム塩投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(腎重量増加、腎炎等)、胃(潰瘍)及び血液(貧血)に認められた。催奇形性、繁殖能に対する影響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、雌雄マウスで肝腫瘍及び前胃乳頭腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあ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、マウスを用いた2年間発がん性試験における1.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：アシフルオルフェンナトリウム塩

英名：acifluorfen-sodium (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：ソディウム 5-(2-クロロ- α,α,α -トリフルオロ-*p*-トリルオキシ)-2-ニトロベンゾエート

英名：sodium 5-(2-chloro- α,α,α -trifluoro-*p*-tolylloxy)-2-nitrobenzoate

CAS (No. 62476-59-9)

和名：ソディウム 5-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-ニトロベンゾエート

英名：sodium 5-[2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-nitrobenzoate

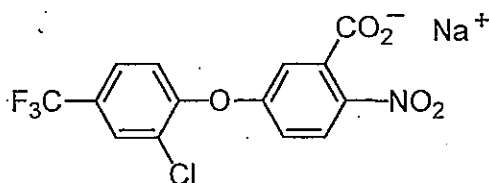
4. 分子式

$C_{14}H_6ClF_3NNaO_5$

5. 分子量

383.6

6. 構造式



7. 開発の経緯

アシフルオルフェンは、モービル・ケミカル社（現バイエルクロップサイエンス社）及びローム&ハース社により開発されたジフェニルエーテル系除草剤である。プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ（Protox）阻害剤であり、茎葉及び根から吸収されるが、体内移行はほとんどない選択性接触型除草剤である。

1980年に米国で初回農薬登録されている。国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

なお、基準値はアシフルオルフェンとして設定されているが、各種試験はアシフルオルフェンナトリウム塩を用いて実施されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~9)

各種運命試験[II. 1~4]は、アシフルオルフェンナトリウム塩のフェニル基の炭素(位置不明)を¹⁴C又は¹³Cで標識したもの(以下「¹⁴C-アシフルオルフェン」又は「¹³C-アシフルオルフェン」という。)を用いて実施された。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

Fischer ラット(一群雌雄各5~6匹)に、(i) ¹⁴C-アシフルオルフェン又は¹³C-アシフルオルフェンを、17~18 mg/kg 体重(以下[1. (1)]において「低用量」という。)又は116~117 mg/kg 体重(以下[1. (1)]において「高用量」という。)で単回経口投与、(ii) 非標識のアシフルオルフェンナトリウム塩を10~12 mg/kg 体重/日で14日間反復経口投与した後、¹⁴C-アシフルオルフェン又は¹³C-アシフルオルフェンを同用量で単回経口投与、(iii) ¹⁴C-アシフルオルフェン又は¹³C-アシフルオルフェンを8~14 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

各投与群における血中放射能濃度推移は表1及び2に示されている。

低用量の単回経口投与群及び反復投与群の $T_{1/2}$ は、いずれも雌の方が雄よりも短かったが、高用量の単回経口投与群では雌雄に差は認められなかった。(参照3)

表1 血中放射能濃度推移①

投与条件	単回経口				反復経口	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg 体重)	16.5	17	116	117	11.5	10.3
T_{max} (時間)	2.9	1.4	4.6	5.4	1.7	0.5
C_{max} (µg/mL)	30	34	210	270	27	15
$T_{1/2}$ (β相) (時間)	8.5	3.6	6.5	6.2	9.3	4.4

表2 血中放射能濃度推移②

投与条件	単回経口				反復経口		単回静脈内	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg 体重)	16.8	17.9	116	117	11.3	10.7	13.8	8.3
全身クリアランス (mL/hr)	5.3	13.8	5.8	4.1	7.4	18.3	6.7	12.8
AUC (% Dose-hr)	151	71.5	139	195	178	44.5	188	74.1
$T_{1/2}$ (β相) (時間)	8.3	3.4	6.5	5.9	9.2	4.0	8.3	3.7
分布容積 (mL)	61.2	67.9	53.3	33.3	97.4	106	81.5	65.9

b. 吸収率

経口及び静脈内投与後の尿中排泄量の比較から推定された腸管吸収率は、高用量単回投与群の雄で 76%、雌で 70~90%、低用量反復投与群の雄で 92~95%、雌で 81%であった。(参照 3)

② 分布

各投与群の投与 96 時間後における主要臓器及び組織の残留放射能は表 3 に示されている。

投与 4 時間後において、胃腸管(胃、大腸及び小腸)、肝臓及び腎臓中の放射能濃度は有意に高かったが、経時的に減衰した。いずれの投与群においても臓器・組織中への蓄積性は認められなかった。(参照 3)

表 3 投与 96 時間後における主要臓器及び組織の残留放射能 (%TAR)

投与条件	性別	投与量 (mg/kg 体重)	投与 96 時間後
単回 経口	雄	16.8	大腸 (1.13)、腎臓 (0.12)、小腸 (0.1)、その他 (0.1 未満)
	雌	17.9	大腸 (0.7)、小腸 (0.1)、その他 (0.1 未満)
	雄	116	大腸 (1.26)、小腸 (0.46)、肝臓 (0.14)、その他 (0.1 未満)
	雌	117	肝臓 (1.08)、大腸 (1.02)、小腸 (0.33)、その他 (0.1 未満)
反復 経口	雄	11.3	大腸 (1.4)、小腸 (0.96)、肝臓 (0.29)、胃 (0.13)、腎臓 (0.11)、その他 (0.1 未満)
	雌	10.7	肝臓 (0.26)、大腸 (0.21)、その他 (0.1 未満)
静脈内	雄	13.8	大腸 (1.3)、小腸 (0.28)、肝臓 (0.18)、その他 (0.1 未満)
	雌	8.3	すべて (0.1 未満)

③ 代謝

尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

尿中の主要代謝物は B であり、他に C が少量認められた。糞中の主要代謝物は、腸内細菌によって代謝されたと考えられる C であった。その他に B 及び D が検出された。

血中及び胆汁中の主要代謝物はいずれも B (血中で回収放射能の 95~98%、胆汁中で 93%) であり、他に C が少量 (血中で 10~15%、胆汁中で 2~3%) 検出された。(参照 2、3)

表4 尿及び糞中代謝物（回収放射能に対する%）

投与条件		単回経口				反復経口		静脈内	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg 体重)		16.8	17.9	116	117	11.3	10.7	13.8	8.3
尿	B	98.3	98.3	97.4	97.3	94.7	97.5	93.3	97.2
	C	0.1	0.8	0.9	1.6	0.9	1.3	0.6	1.0
糞	B	5.7	13.6	12.5	6.1	12.3	18.4	3.8	12.2
	C	59.0	58.5	64.0	71.2	69.9	62.7	82.7	66.3
	D	3.5	5.0	1.6	3.5	4.3	1.0	0.9	3.3
	未同定代謝物 1	4.6	5.1	4.5	2.8	2.6	3.4	2.2	3.9
	未同定代謝物 2	3.7	3.1	3.0	2.4	3.7	5.4	2.9	4.2

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速やかであり、投与後 96 時間で大部分の放射能が尿及び糞中から回収された。（参照 2、3）

表5 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与条件		単回経口				反復経口		静脈内	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量 (mg/kg 体重)		16.8	17.9	116	117	11.3	10.7	13.8	8.3
尿		50.3	82.3	47.8	59.8	58.0	68.8	46.5	65.6
糞		20.8	9.2	40.7	22.6	29.2	11.6	36.0	5.2
組織		3.1	1.0	1.9	2.5	3.1	0.6	1.9	0.1
合計		74.2	92.5	90.4	84.9	90.3	81.0	84.4	70.9

b. 胆汁中排泄

低用量の静脈内投与群において、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で、雄では 29%TAR、雌では 28%TAR が胆汁中に排泄された。（参照 3）

(2) ラット及びマウス

非標識のアシフルオルフェンナトリウム塩を、SD ラット（雌 2 匹）に 54 mg/kg 体重/日で、ICR マウスに 1.5 mg/kg 体重/日（雌 2 匹）又は 54 mg/kg 体重/日（雌雄各 2 匹）でそれぞれ 28 日間混餌投与し、投与開始 14 及び 28 日後に ¹⁴C-アシフルオルフェンをそれぞれ反復投与と同用量で強制経口投与して動物体内運命試験が実施された。

強制経口投与された ¹⁴C-アシフルオルフェンは、投与後 2~3 日で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。尿中排泄量は 37~83%TAR、糞中排泄量は 34.6~65.1%TAR であった。

主要代謝物は B（33~91%TAR）であり、糞中では C（11~38%TAR）の他、B 及び C の抱合体（6~35%TAR）が検出された。（参照 2、3）

(3) 反芻動物及び家禽

反芻動物及び家禽を用いた動物体内運命試験が実施され、反芻動物の組織及び乳汁における主要代謝物は B、C、E 及びこれらの抱合体、家禽における主要代謝物は B、E 及び F であった。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) 稲

稲(品種不明)に、最大使用量の 1.7 倍量の ^{14}C -アシフルオルフェンを処理して植物体内運命試験が実施された。

稲試料中の総残留放射能 (TRR) は、穀粒で 0.027 mg/kg、わらで 1.9~2.0 mg/kg、もみ殻で 0.16 mg/kg であった。穀粒における主要代謝物は C (68%TRR) であった。代謝物 B が穀粒で 31%TRR、わらで 72%TRR、もみ殻で 5~7%TRR 検出され、その他に G がわらで 6%TRR 検出された。(参照 4、7)

(2) らっかせい

らっかせい(品種不明)に、最大使用量の 1.1 倍量の ^{14}C -アシフルオルフェンを処理して植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中の総残留放射能は、子実で 0.18 mg/kg、茎葉 (fodder) で 1.9 mg/kg、殻で 0.72 mg/kg であった。主要代謝物は B であり、子実で 4.9%TRR、茎葉で 13%TRR、殻で 11%TRR 検出された。殻では 2 種類の抱合体 H 及び I がそれぞれ 26 及び 6.4%TRR 検出された。その他に多数の極性代謝物が 10%TRR 以下で存在した。(参照 4、7)

(3) だいず

だいず(品種不明)に、最大使用量の 1.7 倍量の ^{14}C -アシフルオルフェンを処理して植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中の総残留放射能は、種子で 0.48 mg/kg、茎葉 (fodder) で 27 mg/kg、葉 (forage) で 28~33 mg/kg であった。主要代謝物は B であり、種子で 8.9%TRR、茎葉で 27%TRR、葉で 58~83%TRR 検出された。その他に、種子では 2 種類の抱合体 H 及び I がそれぞれ 12 及び 6.4%TRR、葉では J が 0.4%TRR、E が 0.2%TRR 検出された。(参照 4、7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

アシフルオルフェンナトリウム塩の推定半減期は、好氣的土壌で 30 日~6 カ月、嫌氣的土壌で 28 日未満であった。好氣的土壌中の主要分解物は B (処理 0 日で 90%TRR、処理 6 カ月後で 43%TRR) であり、微量分解物として C 及び J が検出された。B の土壌移行性は高く、結合能は低かった。pH 3.5 超の土壌中では B はほとんど吸着せずに陰イオンとして存在し、土壌中の有機炭素含有量の増加に伴って吸着量は増加した。土壌の温度及び水分含有量による土壌中微生物の活性の変化が、B の分解に影響を及ぼすものと考えられた。嫌氣的土壌中の主要分解物は C であった。微量分解物として D 及び J が検出され、水相の主要分解物は E であった。(参照 4、8)

(2) 土壌吸着試験

海外において、4種類の土壌（砂土、砂質壤土、壤土及び埴土）を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.148~3.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 50.2~199 であった。（参照 8）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

アシフルオルフェンナトリウム塩は加水分解に安定であった。好気的水中における推定半減期は 117 日であった。（参照 4）

(2) 水中光分解試験

リン酸緩衝液（pH 7）又は重炭酸塩緩衝液（pH 8.3）に、¹⁴C-アシフルオルフェンを 4~102 mg/L となるように添加して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、pH 7 で 21.7~99.9 時間、pH 8.3 で 298~352 時間であった。（参照 8）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

豪州において、さやいんげんを用いて実施された作物残留試験（112 又は 168 g ai/ha、14 日間隔で 2~3 回処理）では、処理 28~42 日後に収穫した子実中のアシフルオルフェンの残留値はすべて定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。

米国で実施されただいずを用いた試験（280 g ai/ha、15 日以上の間隔で 2 回散布）においても、収穫時（処理 50 日後）の残留値は定量限界未満（親化合物：<0.01 mg/kg、個々の代謝物：<0.02 mg/kg）であった。さらに、登録された使用量の 10 倍量を処理しただいず及び 4 倍量を処理したらっかせいにおける残留値は、0.17~0.25 mg/kg の範囲にあった。だいず加工品（粗びき粉、外皮、スープストック、原油、加工油）では検出されなかった。（参照 9）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

アシフルオルフェンナトリウム塩（原体）のラット、イヌ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 6 に示されている。（参照 2、9）

表 6 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット	1,540
	マウス	1,370
	ウサギ	1,600
	イヌ	186
経皮	ウサギ	>2,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)
		>6.9

注) いずれも系統、性別及び匹数不明

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ (系統不明) 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。その結果、ウサギの眼に対して強い刺激性が、皮膚に対して中等度の刺激性が認められた。

モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陰性であった。(参照 2、9)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、80、320、1,250、2,500 及び 5,000 ppm) 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 7 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3、9)

表7 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・カルシウム減少 ・TP、Alb、及びGlob減少 ・肝臓：肝細胞増殖活性上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC及びHb減少 ・肝臓：肝細胞増殖活性上昇、単細胞壊死
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb減少 ・リン増加 ・ALP及びALT増加 ・BUN増加 ・尿中ウロビリノーゲン増加 ・肝臓：単細胞壊死、卵円形細胞増生又は胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・BUN、Cre増加 ・尿中ウロビリノーゲン増加 ・肝絶対及び比重量¹増加
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC及びHt減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中亜硝酸塩増加 ・肝細胞肥大
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、20、80、320、1,250、2,500 及び 5,000 ppm）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 8 に示されている。

本試験において、1,250 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の脂肪浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 320 ppm (48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、3)

表8 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC減少
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV減少 ・ALT及びALP増加 ・肝臓：肝細胞肥大、肝細胞増殖活性上昇、単細胞壊死、卵円形細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・MCV減少 ・網状赤血球増加 ・ALT及びALP増加 ・Glu減少 ・肝臓：肝細胞肥大、肝細胞増殖活性上昇、単細胞壊死、卵円形細胞増生
1,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：脂肪浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝臓：脂肪浸潤
320 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(3) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (正常皮膚: 一群雌雄各 5 匹、擦過傷皮膚: 一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始 8 日までに 20 匹中 19 匹が死亡又は切迫と殺された。これらの動物では呼吸困難、流涎、運動失調、振戦等の症状が観察されたが、共通した病理組織学的所見は認められず、これらの死亡は急性毒性によるものと考えられた。他の投与群の動物では一般毒性症状は認められなかった。

皮膚刺激性はすべての投与群で認められ、投与部位に出血、褪色、痂皮形成等が観察された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡が認められ、全投与群で皮膚刺激性が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 300 mg/kg 体重/日、皮膚刺激性に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、3)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (系統及び匹数不明) を用いた混餌 (原体、雄: 0、0.22、1.2、7.1 及び 51 mg/kg 体重/日、雌: 0、0.29、1.6、9.6 及び 60 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、最低用量群の投与量は、投与 33 週以降、雄では 0.22 mg/kg 体重/日から 40 mg/kg 体重/日に、雌では 0.29 mg/kg 体重/日から 58 mg/kg 体重/日に引き上げられ、最高用量群については投与 3 カ月で試験終了とされた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の雌で RBC 及び Ht 減少が、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で 7.1 mg/kg 体重/日、雌で 9.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 73 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、150、500、2,500 及び 5,000 ppm) 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 9 に示されている。

5,000 ppm 投与群の死亡動物には、腎乳頭壊死を伴う慢性腎盂腎炎、肝臓の好酸性細胞増加、胃潰瘍、精巣萎縮等が認められた。

150 及び 500 ppm 投与群の雄で心筋病変 (心筋変性及び心筋線維症) の発生頻度が有意に増加したが、2,500 ppm 投与群では有意差はみられなかった。本病変は加齢性変化であると考えられた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量増加、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (25 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 2、3)