

処理部位では、処理7日後以降、5種の化合物（そのうちD、F及びKが同定された）が僅かに検出されたが、その他の葉では親化合物のみが0.4~1.0% TAR 検出された。また、代謝物については、処理部位において溶媒可溶性代謝物が処理14日後に最高値を示し、D及びKが各0.5% TAR、Fが0.3% TAR 検出されたが、その他はいずれも0.1% TAR 以下であった。水可溶性代謝物の合計は処理28日後に2.2% TAR となり、代謝物は極性が一番高いもので最大0.7% TAR を示したが、その他の代謝物は9種類以上の未同定極性代謝物であり、いずれも0.2% TAR 以下であった。そのほかに非抽出性代謝物が2.3% TAR 生成した。

キャベツにおける主要代謝反応は、脱ブロム化によるDの生成、脱ブロム化と酸化によるKの生成及びN脱エトキシメチルによるFの生成であると考えられた。（参照9）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的、嫌氣的及び滅菌土壌中運命試験

好氣的条件下では空気、嫌氣的条件下では窒素を通気してプレインキュベーション又はオートクレーブ滅菌された火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）に、[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル又は[phe-¹⁴C]クロルフェナピルをを乾土あたり約0.5 µg/g 処理した後、最大容水量を約60%に調節し、遮光下、28°Cでインキュベートして、好氣的、嫌氣的及び滅菌土壌中運命試験が実施された。

好氣的条件下では、クロルフェナピルの減衰に標識体及び土壌による差はほとんどなかった。土壌中の溶媒可溶性放射能は経時的に減少し、処理240日後で77~81% TAR、処理365日後には茨城土壌で63% TAR、高知土壌で76% TAR となった。茨城及び高知土壌でのクロルフェナピルの推定半減期は、それぞれ230~250及び260日であった。親化合物を含めて、[phe-¹⁴C]クロルフェナピル処理区で8種類の分解物、[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル処理区で10種類の分解物が分離され、このうち7種類（C、D、E、F、G、H及びK）が同定された。主要分解物はDであり、茨城土壌では、[phe-¹⁴C]クロルフェナピル処理区では処理240日後に24.9% TAR、[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル処理区では処理365日後に27.3% TAR に達した。同様に、高知土壌では、[phe-¹⁴C]クロルフェナピル処理区では処理240日後に26.5% TAR、[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル処理区では処理365日後に29.9% TAR に達した。その他の分解物の生成量はいずれも3% TAR 以下であった。

水可溶性放射能は、両土壌とも1% TAR 前後と僅かであった。一方、非抽出性放射能は経時的に増加し、処理365日後には茨城土壌で20% TAR、高知土壌で16% TAR となった。また、¹⁴CO₂の発生及び揮散性化合物は少なく、処理365日後には、茨城土壌でそれぞれ2.1及び1.4% TAR、高知土壌でそれぞれ3.6及び2.7% TAR であった。揮散性化合物として、親化合物及びDが最終的に茨城土壌でそれぞれ0.3~0.4及び0.2~1.0% TAR、高知土壌でそれぞれ0.3~0.9及び0.6~1.8% TAR 検出された。

ピロール環とフェニル基の結合部分については、両標識体処理区ともに $^{14}\text{CO}_2$ 発生量に差がないこと及び同定された分解物はいずれも両環を有していたことから、開裂はないものと考えられた。

嫌氣的条件下の処理 30 日後において、親化合物は約 10% TAR と緩やかに分解し、主要分解物 D の生成量は 3.3% TAR に留まり、好氣的条件下の約 1/2 と少なかった。また、滅菌条件下では、処理直後と処理 30 日後では分解物の量にほとんど差がなかった。

以上のことから、クロルフェナピルは主に酸化反応を受けて消失することが明らかとなった。(参照 10)

(2) 土壤表面光分解試験

直径 5 cm のガラスシャーレに約 5 g の砂壤土[Sassafras 土壤 (Princeton、ニュージャージー)] を入れ、[pyr- ^{14}C]クロルフェナピル又は[phe- ^{14}C]クロルフェナピルを 440 g ai/ha となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ でフィルター付のキセノンアークランプ光 (光強度: 0.35 W/m^2 、波長: 340 nm) を 30 日間照射して土壤表面光分解試験が実施された。

試験系からの総放射能回収率は、[phe- ^{14}C]クロルフェナピルで 95.3~104%、[pyr- ^{14}C]クロルフェナピルで 95.0~100% と良好であり、揮散等による損失は認められなかった。照射区において、クロルフェナピルは擬一次反応速度論的に減衰し、30 日間で約 25% が分解した。推定半減期は、[phe- ^{14}C]クロルフェナピルで 68 日、[pyr- ^{14}C]クロルフェナピルで 82 日と算出された。2 種類の分解物 F 及び K が生成され、試験終了時にはそれぞれ約 5% TAR を占めた。同定できなかった放射性成分が複数認められたものの、両標識体のいずれについても、抽出された放射能の 3% 以上を占める分解物はなかった。(参照 11)

(3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [高知、茨城、長野及び石川 (土性不明)] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 101~224、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 2,350~13,100 であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

非標識クロルフェナピルを pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 0.05 mg/L となるように添加した後、 $50 \pm 0.2^\circ\text{C}$ の条件下で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 9 の緩衝液における処理 7 日後の親化合物残存率は、それぞれ 83 及び 82% であり、 50°C における加水分解に対して不安定であった。推定半減期はそれぞ

れ 25 及び 29 日であった。一方、pH 7 における処理 7 日後の親化合物残存率は 94% であり、推定半減期は 1 年以上と安定であった。

さらに、pH 4 及び 9 の緩衝液について、室温 (25°C) 条件下で 28 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

25°C 条件下では、pH 4 及び 9 の緩衝液における試験終了時の親化合物残存率はそれぞれ 104 及び 101% であった。推定半減期はいずれも 28 日以上であり、安定であった。(参照 13、14)

(2) 加水分解試験②

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル又は[phe-¹⁴C]クロルフェナピルを pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にそれぞれ 0.07 mg/L となるように添加した後、25±1°C の条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

両標識体ともに、試験終了時の親化合物残存率は pH 5、7 及び 9 のいずれの緩衝液においても 99% 以上であった。推定半減期も 30 日以上であり、加水分解に対して安定であった。(参照 15)

(3) 水中光分解試験 (純水及び自然水)

非標識クロルフェナピルを純水及びろ過滅菌した自然水 [河川水 (神奈川)、pH 7.5] に 0.05 mg/L となるように添加し、キセノンランプ (光強度: 830 W/m²、波長: 290~830 nm) を 16 時間照射して水中光分解試験が実施された。

クロルフェナピルの推定半減期は、純水中で 7 時間、河川水中で 14.6 時間であった。(参照 16)

(4) 水中光分解試験 (緩衝液)

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピル又は[phe-¹⁴C]クロルフェナピルを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の緩衝液にそれぞれ 0.065 µg/L となるように添加した後、25±1°C でキセノンアークランプ (光強度: 239.2 W/m²、波長: 300~800 nm) を 30 日間照射して水中光分解運命試験が実施された。

両標識体ともに光照射により速やかに分解し、試験終了時 (処理 30 日後) の親化合物は pH 5 で 1.3~2.3% TAR、pH 7 で 4.5~8.8% TAR、pH 9 で 0.9~1.2% TAR であった。主要分解物として、O (クロルフェナピル異性体) が同定され、試験終了時における生成量は pH 5 で 51.7~54.5% TAR、pH 7 で 61.8~62.0% TAR、pH 9 で 61.9~70.7% TAR であった。そのほかに複数の未同定分解物及び極性分解物が検出されたが、いずれも少量であり、10% TAR を超えて生成した分解物はなかった。

各緩衝液中においてクロルフェナピルは擬一次反応的に減衰した。pH 5、7 及び 9 の各緩衝液におけるクロルフェナピルの推定半減期は、それぞれ 5.2、7.5 及び 4.8 日であった。これは、東京における 4~6 月の平均全天日射量に換算すると、それ

ぞれ 12.6、18.1 及び 11.6 日に相当した。(参照 17)

(5) 水中光分解試験(自然水)

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルを自然水[地下水(大阪)、pH 7.2]に 0.06 µg/L と なるように添加した後、25±2°Cでキセノンアークランプ(光強度: 537.1 W/m²、 波長 300~800 nm)を 8 日間照射して水中光分解運命試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]クロルフェナピルは光照射により速やかに分解し、処理 8 日後には 7.8%TAR に減少した。主要分解物として O が検出され、その生成量は試験終了時 (処理 8 日後)において 55.7%TAR に達した。また、エチル基の末端が酸化を受けた B が 5.6%TAR 検出された。そのほかに複数の未同定分解物が検出されたが、い ずれも少量であり、10%TAR を超えて生成する分解物はなかった。

自然水中での光照射により、クロルフェナピルは擬一次反応的に減衰し、推定半 減期は 2.3 日であった。これは、東京における 4~6 月の平均全日日射量に換算す ると 12.3 日に相当した。自然水中におけるクロルフェナピルの光分解は速やかであ ると考えられた。(参照 18)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城及び熊本)、洪積土・重埴土(福岡)及び沖積土・埴壤土 (高知)を用いて、クロルフェナピル及び分解物 D を分析対象とした土壌残留試験(容 器内及び圃場)が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 19)

表 13 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期(日)	
			クロルフェナピル	クロルフェナピル +分解物 D
容器内 試験	0.15 mg/kg	火山灰土・軽埴土	23(茨城土壌) 40(熊本土壌)	—
		洪積土・重埴土	92	114
圃場 試験	150 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	35(茨城土壌)	—
		沖積土・埴壤土	48	—

¹⁾ : 容器内試験で純品、圃場試験で 10%フロアブル剤を使用。

— : 全データが定量限界未満であったため、推定半減期は算出されていない。

6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、クロルフェナピルを分析対象化合物とした作物残留試 験が実施された。なお、参考として、一部の作物では代謝物 F 及び D についても実施 された。

今回、適用拡大申請されている作物(はくさい、ブロッコリー、しゅんぎく、にん じん、ほうれんそう、しょうが、豆類(未成熟)及び小粒核果類)を含む国内での適 用作物については別紙 3 に示されている。

クロルフェナピルの最大残留値は、最終散布7日後に収穫された茶(荒茶)における31.4 mg/kgであった。代謝物Fの最大残留値は、最終散布14日後に収穫された茶(荒茶)における0.39 mg/kgであった。また、代謝物Dはキャベツとだいこん(根部)の2作物でのみ分析されたが、いずれも定量限界未満であった。(参照20、72)

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、クロルフェナピルを暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量が表14に示されている。詳細は別紙4に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法からクロルフェナピルが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたはくさい、ブロッコリー、しゅんぎく、にんじん、ほうれんそう、しょうが、豆類(未成熟)及び小粒核果類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もとに行った。

表14 食品中より摂取されるクロルフェナピルの推定摂取量

	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)
摂取量 (µg/人/日)	390	220	370	449

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表15に示されている。(参照21)

表 15 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路) ¹⁾	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 3 0、0.3、1、3、 10、100 (経口)	1	3	毛づくろい、反応性及び自発 運動の低下、歩行異常、腹位 姿勢、下痢、間代性痙攣、流 涎及び瞳孔散大
	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3 0、3、10、30、 100、300 (経口)	10	30	毛づくろい、反応性及び自発 運動の低下、体温上昇、腹位 姿勢、四肢の異常姿勢、間代 性痙攣、歩行異常及び流涎
	ヘキソバル ピタール睡眠	ICR マウス	雄 8 0、1、3、10 (経口)	10	—	影響なし
	体温 (直腸温)	Wistar ラット	雌 6 0、3、10、30 (経口)	10	30	体温上昇
	自発脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、3、10、30 (経口)	30	—	影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、3、10、30 (十二指腸内)	30	—	影響なし
自律 神経 系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 0、3、10、30 (経口)	30	—	影響なし
消化 器系	腸管輸送能 (炭末輸送能)	ICR マウス	雄 8 0、1、3、10 (経口)	10	—	影響なし
骨 格 筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 0、1、3、10 (経口)	10	—	影響なし
血液	血液 凝固能	Wistar ラット	雄 6 0、3、10、30 (経口)	30	—	影響なし

¹⁾ : 溶媒として、0.5%トラガントゴム水溶液が用いられた。

— : 最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロルフェナピルの急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。
(参照 22～25)

表 16 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	461	304	雌雄で自発運動の減少、呼吸促迫、間代性痙攣、流涎、腹臥位、雄で仰臥位及び左下横臥 雌雄とも 132 mg/kg 体重以上で死亡例あり
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	45	78	活動性低下 全投与群で死亡例あり
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		苦悶呼吸、活動性低下、あえぎ呼吸、鼻流出物及び性器の汚れ 雄は全投与群、雌は 1.8 mg/L 以上投与群で死亡例あり
		0.83	>2.7	

代謝物 F、D、G、K 及び O の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 26～29)

表 17 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
D	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雄で活動性低下 5,000 mg/kg 体重で雌雄各 1 例死亡
F	SD ラット 雌雄各 5 匹	27.0	29.4	雌雄で後肢伸展を伴う虚脱状態、雌で活動性増加及び苦悶状態 雌雄とも 31.3 mg/kg 体重以上で死亡例あり
G	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	2,500	雌雄で下痢、雌で活動性低下、頻尿及び眼瞼下垂 雄は 5,000 mg/kg 体重、雌は 2,500 mg/kg 体重以上で死亡例あり
K	SD ラット 雌雄各 5 匹	776	1,370	雌雄で流涎、呼吸困難、活動性低下及び高体温、雄で血様流涎、鼻周囲の褐色物、脱水状態及び尿中赤色物、雌で眼瞼下垂、頻尿及び虚脱 雄は 625 mg/kg 体重以上、雌は 1,250 mg/kg 体重以上で死亡例あり
O	SD ラット 雌雄各 5 匹	110	101	活動性低下、虚脱及び流涎 雄は 156 mg/kg 体重以上、雌は全投与群で死亡例あり

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、45、90 及び 180 mg/kg 体重、0.5%CMC 水溶液に懸濁) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

180 mg/kg 体重投与群の雌雄各 2 匹が死亡した。

一般状態観察において、180 mg/kg 体重投与群の雄 3 匹及び雌 2 匹に嗜眠状態がみられ、そのうち雌雄各 1 匹は投与日に死亡し、他の雄 2 匹及び雌 1 匹は翌日回復した。90 mg/kg 体重投与群においても雄 2 匹に嗜眠状態がみられ、投与翌日に回復した。機能観察総合検査 (FOB) では、180 mg/kg 体重投与群で歩行異常、運動障害及び覚醒レベルの低下がみられた。

自発運動量の検査において、180 mg/kg 体重投与群の雄で対照群に比べて有意差はないものの低値を示した。同群の自発運動量は、投与前検査においても対照群に比べ僅かに低値であり、同群の雌では投与当日に同様の変化はみられなかったことから、この変化は検体投与の影響ではないと考えられた。

全動物の剖検及び一群雌雄各 5 匹の神経病理学的検査において、検体投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、90 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 180 mg/kg 体重投与群の雌で嗜眠状態が認められたので、無毒性量は雄で 45 mg/kg 体重、雌で 90 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 30)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験並びに日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度 (日本白色種ウサギ) から中等度 (NZW ウサギ) の眼粘膜刺激性が認められた。また、日本白色種ウサギでは、この眼刺激性は洗眼により軽減されることが示された。(参照 31~33)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (雄を用いた Buehler 法及び雌を用いた Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 34、35)

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 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、300、600、900 及び 1,200 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	600 ppm	900 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.9	22.0	44.9	69.5	92.2
	雌	12.5	26.1	51.8	75.4	103

各投与群で認められた毒性所見（神経病変は除く）は表 19、神経病変の発生頻度は表 20 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝比重量¹の増加、600 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm（10.9 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（26.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（神経病変は除く）

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 運動失調、鼻周囲の暗褐色物、活動低下 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ Alb 減少 ・ ALT、GGT 及び BUN 増加 ・ 尿 pH 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 及び BUN 増加
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC 及び Ht 減少 ・ ALP 増加 ・ 脾絶対及び比重量増加
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	300 ppm 以下 毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた神経病変の発生頻度

性別	臓器	変化	投与群 (ppm)					
			0	150	300	600	900	1,200
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	1	2	2
	坐骨 神経	(検査動物数)	20	0	0	0	0	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	0	0	1
	視神経	(検査動物数)	0	0	0	0	0	1
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	0	0	1
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	0	0
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	0	0	0
	坐骨 神経	(検査動物数)	20	1	0	0	0	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	0	0	0

注)「海綿状変化」は、後出する「髄鞘の腫脹」、「髄鞘の空胞化」又は「空胞化」と同質の病変である。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、80、160 及び 320 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	80 ppm	160 ppm	320 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	14.8	27.6	62.6
	雌	9.2	19.3	40.0	78.0

各投与群で認められた毒性所見は表 22、神経病変の発生頻度は表 23 に示されている。

本試験で認められた神経病変は、軽度又は中程度であり、運動失調又は活動性低下との相関性はみられなかった。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 160 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (7.1 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm (19.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 22 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
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦（1例）、頻尿、食欲不振 ・体重増加抑制 ・RBC 及び Ht 増加 ・Alb 減少、ナトリウム増加 ・脳白質海綿状変化 ・脊髄（頸部）髄鞘海綿状変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・体重増加抑制 ・WBC 増加 ・TP 及びカリウム増加 ・肝比重量増加 ・脳白質海綿状変化 ・脊髄（頸部）髄鞘海綿状変化
160 ppm 以上	・肝及び脾比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] ・肝細胞肥大
80 ppm 以上	・肝細胞肥大	80 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

[§]：有意差はないが毒性所見と判断した。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた神経病変の発生頻度

性別	臓器	変化	投与群 (ppm)				
			0	40	80	160	320
雄	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	1	18
雌	脳	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		白質の海綿状変化	0	0	0	0	19
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	20	20	20	20	20
		髄鞘の海綿状変化	0	0	0	0	19

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、60、120 及び 300/240/200 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		低用量	中用量	高用量 ²		
		60 ppm	120 ppm	300 ppm	240 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	3.9	4.4	6.0	7.3
	雌	2.2	4.5	6.0	5.8	7.1

本試験において、300/240/200 ppm 投与群の雌雄で嘔吐、削瘦、体重減少、体重

² 高用量群は、当初は 300 ppm の濃度で投与が開始されたが、著しい毒性変化（嘔吐、削瘦及び摂餌量の著しい減少）が認められたため、投与量は段階的に減少（投与開始後 1～14 日：300 ppm、15～25 日：240 ppm、26～93 日：200 ppm）された。なお、200 ppm ではこれらの症状は消失した。

増加抑制及び摂餌量減少、雄でカリウム増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 120 ppm (雄: 3.9 mg/kg 体重/日、雌: 4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。
(参照 38)

(4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮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 25 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞質空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

表 25 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・肝絶対重量増加 ・肝細胞質空胞化	・ALT 増加 ・肝退色
400 mg/kg 体重/日 以上	・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・[肝細胞質空胞化] (1 例)	・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝退色 [§] (1 例) ・肝細胞質空胞化
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 有意差はないが毒性所見と判断した。

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 5 匹、ただし 240 ppm 投与群のみ雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、60、120 及び 240 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	4.0	8.7
	雌	2.3	4.5	10.1

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

血液生化学的検査において、120 ppm 以上投与群の雄で Cre の高値 (いずれも 0.9 mg/dL) がみられたが、背景データ (0.4~1.0 mg/dL) の範囲内であることから検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、240 ppm 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 120 ppm (雄: 4.0 mg/kg 体重/日、雌: 4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

表 27 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
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎（1例） ・体重増加抑制 ・摂餌量減少（投与開始後1及び2週） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少（投与開始後1及び2週）
120 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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 65 匹：最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 28 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 28 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		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	15.0	30.8
	雌	3.6	18.6	37.0

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

血液生化学的検査において、300 ppm 以上投与群の雌で TP 及びリンが増加（TP：7.8～8.0 g/dL、リン：7.4 mg/dL）し、600 ppm 投与群の雌でカルシウム及びクロールが増加（カルシウム：11.3 mg/dL、クロール：104 mEq/L）したが、いずれも軽度な変化であること、一過性の変化であること、背景データ（TP：6.4～8.1 g/dL、リン：4.5～8.9 mg/dL、カルシウム：10.2～11.9 mg/dL、クロール：99～110 mEq/L）の範囲内であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

腫瘍性病変の発生頻度について、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、300 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 60 ppm（雄：2.9 mg/kg 体重/日、雌：3.6 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 41）

表 29 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
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球数及び比率増加 ・Glob 増加、A/G 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC 及び Ht 減少 ・網状赤血球比率増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・BUN 増加 ・肝比重増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・T.Chol 及び Glob 増加、A/G 比減少 ・肝比重増加 ・肝細胞肥大
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹 : 最終と殺群雌雄各 55 匹、中間と殺群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、120 及び 240 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	120 ppm	240 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.8	16.6	34.5
	雌	3.7	21.9	44.5

いずれの投与群も検体投与に起因する死亡率の増加はなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31、神経病変の全動物における発生匹数は表 32 に示されている。

臓器重量測定において、240 ppm 投与群の雄で脳、肺及び副腎比重量が増加し、腎絶対及び比重量が減少したが、いずれも同群の低体重に起因する変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。また、120 ppm 以下の投与群の雌雄にみられた臓器重量の変動は用量相関性がなく、検体投与の影響ではないと考えられた。

中枢神経系の変化は、脳 (脳梁、壁板、海馬及び小脳) の白質の空胞形成であり、120 及び 240 ppm 投与群雌雄の中間及び最終と殺動物 (瀕死期、死亡動物及び 80 週計画殺動物) に認められた。最終と殺動物では、脊髄 (頸部、胸部及び腰部) 白質及び視神経にも空胞化が認められた。

検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、120 ppm 以上投与群の雌雄で神経系組織の空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 : 2.8 mg/kg 体重/日、雌 : 3.7 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 42)

表 31 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
240 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・皮膚炎 ・視神経空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・脊髄 (頸部及び腰部) 空胞化
120 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・脳、脊髄 (頸部、胸部及び腰部) 空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脳、視神経、脊髄 (胸部) 空胞化
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた神経病変
（全動物における発生匹数）

	臓器	所見	雄				雌			
			0 ppm	20 ppm	120 ppm	240 ppm	0 ppm	20 ppm	120 ppm	240 ppm
全動物	脳	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	3	3	14 ^a	43 ^b	9	5	25 ^a	52 ^b
	視神経	(検査動物数)	53	54	52	55	55	55	52	54
		空胞化	0	0	0	12 ^b	0	0	1	14 ^b
	脊髄 (頸部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	20 ^b	1	0	0	23 ^b
	脊髄 (胸部)	(検査動物数)	55	55	55	54	55	55	55	55
		空胞化	0	1	2	17 ^b	2	0	1	16 ^b
	脊髄 (腰部)	(検査動物数)	55	55	55	55	55	55	55	55
		空胞化	0	0	2	11 ^b	0	0	0	3

^a : p<0.01、^b : p<0.001 (Fisher 直接確率法)

(4) 1年間慢性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 15～25 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 1 年間慢性神経毒性試験が実施された。なお、投与後 13 週時の中間と殺対象動物として各群雌雄 5 匹、投与後 52 週時の最終と殺対象動物として 0 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 及び 300 ppm 投与群は雌雄各 5 匹、52 週間投与後 16 週間回復期間後最終と殺動物として 0、300 及び 600 ppm 投与群は雌雄各 10 匹、60 ppm 投与群は雌雄各 5 匹が割り当てられた。

表 33 1 年間慢性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	13.6	28.2
	雌	3.4	18.0	37.4

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

投与期間中 300 ppm 以上投与群で認められた体重増加抑制、体重あたりの摂餌量増加は回復期間には認められず、体重も回復傾向がみられた。病理組織学的検査において、投与後 52 週時のと殺動物の雄で神経系組織に髄鞘の腫脹及び空胞状変化等の神経病変が観察された。そこで、16 週間の回復期間終了後に雄の対照群と 600 ppm 投与群について病理組織学的検査が実施された結果、投与後 52 週時と殺動物の雄にみられた神経病変は、回復期間後の 600 ppm 投与群の雄では、全くみられないか、対照群と同様の発生頻度及び程度であった。このことから、52 週間投与で惹起された神経病変は可逆性の変化であると考えられた。また、投与期間及び回復期間における FOB や自発運動量には検体の影響はみられず、神経病変は神経機能に

影響を及ぼさないものと考えられた。なお、神経病理組織学的所見として記述した髄鞘の腫脹、髄鞘の空胞状変化及び空胞化は同質の病変である（表 35 参照）。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で小脳及び脊髄髄鞘の腫脹等、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

表 34 1年間慢性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・淡蒼球、海馬采、錐体、視床髄条、前交連、外包、内包、脳梁、大脳脚、嗅球、嗅索、視神経/視交叉、脊髄頸部：髄鞘の空胞状変化 ・海馬、脳弓：空胞化 ・坐骨神経：髄鞘の腫脹 	
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・（体重あたり）摂餌量増加、食餌効率低下 ・小脳白質：髄鞘の空胞化 ・脊髄神経根：髄鞘の腫脹 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・（体重あたり）摂餌量増加、食餌効率低下
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 1年間慢性神経毒性試験（ラット）で認められた神経病理組織学的所見用語の定義

用語	定義
髄鞘の腫脹	髄鞘における空胞形成により、髄鞘が腫脹した状態。脊髄神経根、末梢神経等に用いられた。
髄鞘の空胞状変化	脳・脊髄の白質において、髄鞘の腫脹がより広範かつ重篤な場合に用いられた。
空胞化	病変の存在部位が神経網のように髄鞘形成が未発達な部分における空胞形成について用いられた。

12. 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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、300 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			60 ppm	300 ppm	600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.5	22.2	44.0
		雌	5.0	24.5	48.3
	F ₁ 世代	雄	4.4	22.5	44.6
		雌	5.1	25.6	50.7

各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 37 に示されている。

親動物において、全投与群の F₁ 世代雌で交配前期間の第 21～27 週にかけて低体重を示したが、F₁ 世代用の動物を選抜した際（生後 28 日に無作為に選抜）に、雌では体重の重い個体が対照群に、軽い個体が 60 ppm に偶然選抜されてしまったことが原因であり、60 ppm 投与群でみられた低体重に関しては検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の繁殖能に関する検査項目（発情周期、交配率、受胎率及び妊娠率等）は、検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、300 ppm 以上投与群の F₁ 児動物で被毛発現の遅延、600 ppm 投与群の F₁ 児動物で陰開口の遅延がみられた。これらの遅延はその程度が軽微であったものの、600 ppm 投与群の児動物では体重の低値もみられているため、軽度の発育遅延に伴う変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 300 ppm 以上投与群の雌雄で低体重等、児動物では 300 ppm 以上投与群の雌雄で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 60 ppm（P 雄：4.5 mg/kg 体重/日、P 雌：5.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：5.1 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 44）

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	600 ppm		毒性所見なし	・低体重 ・体重増加抑制	・体重増加抑制
	300 ppm 以上	・低体重 ・体重増加抑制		300 ppm 以下毒性所見 なし	・低体重
	60 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし
児動物	600 ppm		・陰開口遅延	・生後 4 日生存率低下	・生後 4 日生存率低下
	300 ppm 以上	・低体重 ・被毛発現遅延	・低体重 ・被毛発現遅延	・低体重	・低体重
	60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 世代繁殖試験（ラット、追加試験）－低体重に対する検討試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[13. (1)]の 60 ppm 投与群 F₁ 世代雌で認められた交配前投与期間中の低体重の原因が、検体投与に起因するかを確認する目的で、SD ラット（一群雌雄 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30 及び 60 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、試験期間は、F₁ 世代の離乳時から 11 週間とし、交配前期間終了時に試験終了とされた。

表 38 2 世代繁殖試験（ラット、追加試験）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.84
		雌	2.09
	F ₁ 世代	雄	2.22
		雌	2.52

親動物では、60 ppm 投与群の P 世代雌で交配前期間の後期に軽度の体重増加抑制がみられた。しかし、同群の雄及び F₁ 世代の雌雄では変化がみられず、一貫性に欠けていた。さらに、同じ SD ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [13. (1)]、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] 及び 1 年間慢性神経毒性試験 [11. (4)] においても、60 ppm 投与群では体重への影響を含め何らかの影響も認められなかった。したがって、本試験の 60 ppm 投与群の P 世代雌でみられた体重増加抑制は、毒性学的意義の乏しい変化であると考えられた。

また、妊娠 14 日に有意な低体重がみられ、分娩 7 日の体重増加量に有意な高値がみられた。しかし、妊娠 14 日の低体重については、同時期の体重増加量には有意差がないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。分娩 7 日の体重増加量の高値は、一過性であること、低値ではなく高値であることから毒性学的に意味のない変化であると判断された。摂餌量に一過性の低値が散見されたが、偶発性変化と考えられた。F₁ 世代では、交配前期間に摂餌量の低値が散見されたが、一過性であったため偶発性変化と考えられた。30 ppm 投与群の雄の上切歯萌出が有意に早く発現したが、同様の変化が 60 ppm 投与群には認められなかったことから、偶発性の変化と考えられた。

本試験において、本剤を 60 ppm の濃度で投与しても F₁ 世代親動物の成長に影響を与えないことが確認されたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 60 ppm (P 雄 : 3.60 mg/kg 体重/日、P 雌 : 4.15 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 4.57 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 5.32 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 45)

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、75 及び 225 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重減少がみられ、75 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないものの体重増加抑制がみられた。また、摂餌量及び摂水量の減少が 75 mg/kg 体重/日以上投与群でみられ、これらはいずれも検体投与による影響と判断された。

225 mg/kg 体重/日投与群において、胸椎及び肋骨の骨化数の増加（胸椎：13.05、肋骨：13.04）とそれに伴う腰椎骨化数減少（5.94）が認められたが、いずれも背景

データ（胸椎：13.00～13.33、肋骨：13.00～13.25、腰椎：5.65～6.00）の範囲内であった。また、これらは、胸椎の腰椎化によるものではなく、骨格変異である過剰肋骨の出現率がやや上昇したことに伴う二次的な変動であると考えられた。したがって、胸椎、肋骨及び腰椎の骨化数にみられた変化は毒性学的な意義はないと判断された。

本試験において、母動物では75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量225 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 46）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（対照群：雌 19 匹、投与群：一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、0.5%CMC 水溶液に懸濁）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、母動物では15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量30 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 47）

（5）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 40 匹）に、クロルフェナピルを強制経口（原体：0、5、10 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与し、発達神経毒性試験が実施された。投与期間は、母動物は妊娠 6 日～哺育 10 日、F₁ 児動物は哺育 11～21 日とし、児動物は哺育 21 日に離乳した後、最長で生後 111 日まで生育させた。

母動物では、毒性所見は認められなかった。

児動物では、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳白質空胞化（生後 22 日）、雄で聴覚性驚愕反応の平均潜時の延長（生後 24 日）、雌で海馬の長さ減少（生後 62 日）が認められた。脳白質空胞化及び聴覚性驚愕反応の平均潜時の延長については、その後の検査では認められなかった。海馬の長さについては、生後 62 日以降には測定されなかった。

本試験において、母動物では毒性所見は認められず、児動物では15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で脳白質空胞化等が認められたため、発達神経毒性に対する無毒性量は10 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 68）

13. 遺伝毒性試験

クロルフェナピル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞を用いた *Hgp*rt 突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラット由来培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 48～53）

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0.0156～1.5 µg/7 [°] ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.5～50 µg/7 [°] プレート (+/-S9)	陰性
	<i>Hgp</i> rt 突然変異試験	チャイニーズハムスター由来 CHO 細胞	2.5～250 µg/mL (-S9) 5～500 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞	1.8～225 µg/mL (-S9) 3.5～14.1 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット由来培養肝細胞	0.05～0.3 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄：7.5、15、30 mg/kg 体重 雌：5.0、10、20 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 F、D 及び G を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 40 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 54～56、62）

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
F	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.05～250 µg/7 [°] プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	0.156～20.0 µg/7 [°] プレート (+/-S9)	陰性
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～1,000 µg/7 [°] プレート (+/-S9)	陰性
G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～5,000 µg/7 [°] プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下