

## 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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 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		10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.592	1.77	5.97
	雌	0.664	2.00	6.69

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、10 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 投与群の雌において脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm 未満（0.592 mg/kg 体重/日未満）、雌で 10 ppm（0.664 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、26）

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

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH、PLT、WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ PLT 及び WBC 増加</li> <li>・ ALP、AST 減少</li> <li>・ T.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ MetHb 増加</li> <li>・ ナトリウム減少</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少</li> <li>・ MCV 及び Ret 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV、MCH、Ret 及び Lym 増加</li> <li>・ ALT 減少</li> <li>・ クロール減少</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>
10 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MetHb 増加<sup>#</sup></li> <li>・ 脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>	10 ppm、毒性所見なし

#：30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## (2) 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、5、30 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.124	0.729	7.79
	雌	0.132	0.789	8.09

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm (雄 : 0.124 mg/kg 体重/日、雌 : 0.132 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、27)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・口腔粘膜褪色#</li> <li>・粘液便#</li> <li>・体重増加抑制及び消瘦#</li> <li>・MetHb 増加</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・PLT、Ret 増加</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・ハイツ小体陽性</li> <li>・T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ALT 及び GGT 増加</li> <li>・TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>・ChE 増加</li> <li>・カルシウム減少</li> <li>・Bil 尿症#</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対###及び比重量増加</li> <li>・骨髓 (胸骨、肋骨、大腿骨) 造血亢進及び褐色色素沈着#</li> <li>・脾髄外造血亢進#</li> <li>・クッパー細胞ヘモジデリン沈着#及び肝細胞リポフスチン沈着#</li> <li>・前立腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・口腔粘膜褪色#</li> <li>・粘液便#</li> <li>・体重増加抑制#</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・MetHb 増加</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ret、WBC 及び Neu 増加</li> <li>・ハイツ小体陽性</li> <li>・T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>・カルシウム及び無機リン減少</li> <li>・Bil 尿症#</li> <li>・脾絶対###及び比重量増加</li> <li>・骨髓 (胸骨、肋骨及び大腿骨) 造血亢進及び褐色色素沈着#</li> <li>・脾髄外造血亢進#</li> <li>・クッパー細胞ヘモジデリン沈着#、肝細胞リポフスチン沈着#及び小肉芽腫#</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加##</li> <li>・脾うっ血#</li> <li>・小葉中心性肝細胞好酸性変化#<sup>s</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・ALP 増加##</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血<sup>#</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>#§</sup></li> </ul>
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：統計検定は実施していないが投与の影響と考えられた。

<sup>##</sup>：30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>###</sup>：有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>§</sup>：細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とする。

### (3) 28日間亜急性毒性試験（代謝物N、ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 N：0、100、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 N、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.79	77.9	234	782
	雌	8.15	80.6	251	853

本試験において、いずれの投与群においても死亡例は認められず、実施した全ての検査において検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm（雄：782 mg/kg 体重/日、雌：853 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、28）

## 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（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.126	1.29	4.40
	雌	0.159	1.61	5.49

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

100 ppm 投与群の雌雄で膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成が、雄では有意差はないものの移行上皮乳頭腫の発生が認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb の増加を伴う溶血性貧血等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.126 mg/kg 体重/日、

雌：0.159 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29）

（肝臓の薬物代謝酵素誘導については [14. (2)] 参照）

表 24 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量増加及び尿比重減少</li> <li>・MCH 増加</li> <li>・骨髓有核細胞数増加</li> <li>・T.Bil 及び D.Bil 増加</li> <li>・Glob 減少</li> <li>・A/G 比増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対#及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨）</li> <li>・変異肝細胞巣（好酸性細胞）</li> <li>・近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RDW 増加</li> <li>・骨髓有核細胞数増加</li> <li>・WBC 増加</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・T.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・Alb 及び A/G 比増加</li> <li>・Ca 増加</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞リポフスチン沈着、クッパー細胞ヘモジデリン沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び変異肝細胞巣（好塩基細胞）</li> <li>・近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MetHb 増加</li> <li>・RDW 増加</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・PT 延長</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・TG 減少</li> <li>・骨髓造血亢進（大腿骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髄外造血亢進</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MetHb 増加</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Lym 増加</li> <li>・AST、ALT 及び GGT 減少</li> <li>・Cre 減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血及びヘモジデリン沈着増加</li> </ul>
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#：有意差はないが投与の影響と判断した。

## (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、4、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		4 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.112	0.819	2.72
	雌	0.0995	0.818	2.55

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

100 ppm 投与群の雌でリンパ球性甲状腺炎が認められた（3/4 例）が、本病変はイヌでは自然発生的に観察されること、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[10. (2)] の 300 ppm 投与群では同所見は認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加及び小葉中心性肝細胞好酸性変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.112 mg/kg 体重/日、雌：0.0995 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、30）

表 26 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
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>・ D.Bil 増加</li> <li>・ 脾絶対<sup>#</sup>及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ ALT 増加<sup>#</sup></li> <li>・ ChE 増加</li> <li>・ TP 及び Alb 減少</li> <li>・ T.Chol 減少<sup>#</sup></li> <li>・ 脾絶対<sup>#</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対<sup>#</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血及び髓外造血亢進<sup>#</sup></li> <li>・ 肝単核細胞浸潤<sup>#</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>#</sup></li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ ChE 増加</li> <li>・ 肝絶対<sup>##</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血<sup>##</sup>及び褐色色素沈着増加<sup>#</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>###</sup>、肝細胞褐色色素沈着及びクッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALP 増加<sup>##</sup></li> <li>・ 肝絶対<sup>##</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 脾褐色色素沈着増加<sup>#</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>###</sup>、肝細胞褐色色素沈着<sup>#</sup>、クッパー細胞褐色色素沈着<sup>##</sup></li> </ul>
4 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：有意差はないが増加又は減少傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

<sup>##</sup>：30 ppm 投与群では有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

<sup>###</sup>：細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とする。

### (3) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	30 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.110	1.09	7.44
	雌	0.138	1.40	9.67

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に、各投与群における腫瘍の発生数は表 29 に示されている。

200 ppm 投与群の雌雄で膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度の有意な増加が認められた。

精巣に認められた間質細胞腫は本系統のラットで好発する腫瘍であり（試験実施機関の背景データ：発生率 70～86%）、30 及び 200 ppm 投与群でみられた有意な増加は、対照群での発生が低かった（発生率：62%）ことによる偶発性の変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で脾褐色色素沈着増加、雌で脾臓のうっ血及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.110 mg/kg 体重/日、雌：0.138 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、31）

（膀胱の細胞増殖活性については [14. (1)] を参照）

表 28 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Lym 及び Neu 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 脾うっ血、髓外造血亢進及び線維化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞リポフスチン沈着</li> <li>・ クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・ 膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消瘦及び被毛の汚れ</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC、Lym 及び Neu 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進及び肉芽腫（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 脾線維化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞リポフスチン沈着</li> <li>・ クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 胆管過形成</li> <li>・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> </ul>
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾褐色色素沈着増加</li> <li>・ 変異肝細胞巣（好酸性細胞）</li> <li>・ 慢性腎症の頻度増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾うっ血及び髓外造血亢進</li> <li>・ 慢性腎症の頻度増加</li> <li>・ 膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul>
3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29 2年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍の発生数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	3	30	200	0	3	30	200
膀胱	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	移行上皮乳頭腫	1	1	0	28**	1	0	1	16**
	移行上皮癌	0	0	0	26**	1	0	1	39**
精巢	検査動物数	50	50	50	50	.	.	.	.
	間細胞腫	31	39	42*	44**	.	.	.	.

\* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  (Fisher の直接確率計算法)

#### (4) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 100 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		2 ppm	20 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.220	2.25	11.6
	雌	0.207	2.08	10.7

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

検体投与により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、20 ppm 投与群の雄で脾絶対及び比重量増加が、また 100 ppm 投与群雌で脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2 ppm (0.220 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (2.08 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 1、32)

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
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髓造血亢進<sup>#</sup>及び組織球系細胞集簇（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進</li> <li>・肝クッパー細胞リポフスチン沈着</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髓組織球系細胞集簇（胸骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul>
20 ppm 以上	・脾絶対及び比重量増加	20 ppm 以下毒性所見なし
2 ppm	毒性所見なし	

<sup>#</sup> : 有意差はないが投与の影響と考えられた。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、30 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			3 ppm	30 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/ 日)	P 世代	雄	0.186	1.86	19.1
		雌	0.298	2.95	29.6
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.197	1.98	21.0
		雌	0.294	2.98	30.4

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で脾臓における病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3 ppm (P 雄: 0.186 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.298 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 0.197 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 0.294 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 1、33)

表 33 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 <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>脾絶対及び比重量増加</li> <li>骨髓造血亢進(胸骨及び大腿骨)</li> <li>脾うっ血及び褐色色素沈着</li> <li>肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び髓外造血亢進</li> <li>腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝、腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>副腎絶対及び比重量減少</li> <li>骨髓造血亢進(胸骨及び大腿骨)</li> <li>脾髄外造血亢進</li> <li>肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び髓外造血亢進</li> <li>近位尿細管褐色色素沈着及び尿円柱</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>脾絶対及び比重量増加</li> <li>骨髓造血亢進(胸骨及び大腿骨)</li> <li>肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び髓外造血亢進</li> <li>腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>脾髄外造血亢進</li> <li>肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び髓外造血亢進</li> <li>近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul>
親動物				



投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
30 ppm 以上	・脾髄外造血亢進	・脾うっ血及び褐色色素沈着	・脾うっ血、褐色色素沈着及び髄外造血亢進	・脾絶対及び比重量増加 ・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨） ・脾うっ血及び褐色色素沈着	
3 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	
児動物	300 ppm	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血	・出生時低体重及び体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量低下 ・脾うっ血及び髄外造血亢進	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血及び髄外造血亢進	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血及び髄外造血亢進
	30 ppm 以上	・脾髄外造血亢進	30 ppm 以下	30 ppm 以下	
	3 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓の腫大及び暗調化が認められた。

胎児においては、300 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（肋軟骨不連続）を有する胎児数が増加したが（72/288 例：対照群 44/280 例）、腹当りの発生頻度（23/24 腹：対照群 19/23 腹）に有意差は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 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 1、34）

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ（一群雌 24～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、3 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、15 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少とそれに伴う体重増加

抑制及び脾臓の暗調化が認められた。

胎児においては、15 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児動物とも 3 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 1、35)

### 13. 遺伝毒性試験

イプフェンカルバゾン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた膀胱におけるコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であった。イプフェンカルバゾンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、36、37、38、39)

表 34 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>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①20.6~5,000 µg/7° レット(+/-S9) ②156~5,000 µg/7° レット(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞	①40~160 µg/mL (-S9) 50~400 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ②20~160 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 10~80 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ ラット: 膀胱 (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回、24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物由来の代謝物である B、L、M 及び N の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、40、41、42、43)

表 35 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	被験物質	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	S. typhimurium (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) E. coli (WP2 urvA 株)	①20.6~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
			②156~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	
			①61.7~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
			②313~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 膀胱の細胞増殖活性の検索 (ラット)

ラットを用いた1年間慢性毒性試験[11. (1)]及び2年間発がん性試験[11. (3)]において、膀胱の粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成、移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌が認められたので、膀胱の細胞増殖活性を検索することを目的に、Fischer ラット (一群雌雄各 6 匹) に 28 日間混餌 (原体 : 0、10、30、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 を参照) 投与して、膀胱の増殖性病変の初期病変を検索するための試験が実施された。

表 36 膀胱の細胞増殖活性の検索 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.788	2.35	7.78	22.8	78.0
	雌	0.806	2.42	8.27	25.5	84.3

病理組織学的検査においては、100 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱の粘膜上皮細胞空胞化、単細胞壊死/アポトーシスが、300 ppm 以上投与群では及び粘膜上皮細胞の肥大が有意に増加し、1,000 ppm 投与群では粘膜上皮細胞の過形成を示す動物も雄 2 例、雌 1 例みられた。これらの所見から、形態的な初期変化としては粘膜上皮細胞の空胞化や壊死及び肥大が生じ、続いて過形成が起こると考えられた。

膀胱粘膜上皮の増殖活性について PCNA 標識率を計測した結果、形態的变化がみられた 100 ppm 投与群から PCNA 標識率が増加し、300 及び 1,000 ppm 投与群の雌雄では有意な増加となったことから、28 日間投与では 100 ppm 以上で細胞増殖の亢進が示された。(参照 1、44)

## (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 7~8 匹) に 14 日間混餌 (原体 : 0、3、200 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 37 を参照) 投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 37 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		3 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.211	13.9	67.6
	雌	0.215	14.5	68.3

1,000 ppm 投与群の雌雄では体重増加抑制が認められた。

200 ppm 投与群の雌雄において、肝絶対及び比重量が増加し、1,000 ppm 投与群の雌雄でびまん性肝細胞肥大及び胆管過形成が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺にろ胞上皮細胞肥大が観察された。

薬物代謝酵素活性を測定した結果、200 ppm 以上投与群の雌雄でミクロソーム蛋白量、チトクロム P450 含量、ECOD 活性、PROD 活性並びに 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニルを基質とした UDPGT 活性が有意に増加した。この結果は、CYP2B 及び UDPGT が誘導されたことを示しており、肝重量増加及び肝細胞肥大はこれら酵素の誘導と関連する変化であると考えられた。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は UDPGT 誘導に関連するものと考えられた。(参照 1、45)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イプフェンカルバゾン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したイプフェンカルバゾンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、 $T_{\text{max}}$  時にはほとんどの組織、臓器に分布が認められたが、投与 168 時間後までに減少し、残留性は認められなかった。低用量では尿中、高用量では糞中が主な排泄経路であった。主要代謝物に顕著な性差や投与量による差は認められず、主な代謝物として尿中には G、B-グルクロン酸抱合体、C、F、K、I 及び J が、糞中には E が検出された。吸収率は、低用量で約 88~91%、高用量で約 32~40%であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したイプフェンカルバゾンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、本剤処理後の残留物は稲わら (0.401~0.812 mg/kg) に最も高く、可食部である玄米 (0.035~0.078 mg/kg) では最も低かった。10%TRR 以上認められた代謝物としては、玄米から N が、稲わらからは N、B 及び M-グルコース抱合体が検出された。

イプフェンカルバゾン及び代謝物 B、M (グルコース抱合体を含む) 及び N を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、親化合物及び B は定量限界未満であった。代謝物 M (グルコース抱合体を含む) 及び N の最高値は、いずれも稲わらの 0.04 mg/kg であった。魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イプフェンカルバゾン投与による影響は、主に血液 (メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等)、肝臓 (小葉中心性肝細胞脂肪化: ラット、小葉中心性肝細胞好酸性変化: イヌ、等) 及び膀胱 (粘膜上皮過形成等) に認められた。繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度が増加したが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各種試験結果より、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をイプフェンカルバゾン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験の雄において無毒性量が求められなかったが、より長期の試験であるラット 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験においては、より低い用量で無毒性量が求められていることから、ラットにおける無毒性量は 0.110 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0995 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 0.00099 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.00099 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.0995 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、100 ppm	雄：－ 雌：0.664	雄：0.592 雌：2.00	雌雄：脾臓のヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等
		雄：0、0.592、1.77、5.97 雌：0、0.664、2.00、6.69			
	1 年間 慢性毒性 試験	0、3、30、100 ppm	雄：0.126 雌：0.159	雄：1.29 雌：1.61	雌雄：MetHb の増加等
		雄：0、0.126、1.29、4.40 雌：0、0.159、1.61、5.49			
	2 年間 発がん性 試験	0、3、30、200 ppm	雄：0.110 雌：0.138	雄：1.09 雌：1.40	雄：脾臓の褐色色素沈着増加 雌：脾臓のうっ血及び髓外造血亢進等
雄：0、0.110、1.09、7.44 雌：0、0.138、1.40、9.67				膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の増加	
2 世代 繁殖試験	0、3、30、300 ppm	親動物及び 児動物	親動物及び 児動物	親動物及び児動物：脾臓の髓外造血亢進等	
	P 雄：0、0.186、1.86、19.1 P 雌：0、0.298、2.95、29.6 F <sub>1</sub> 雄：0、0.197、1.98、21.0 F <sub>1</sub> 雌：0、0.294、2.98、30.4	P 雄：0.186 P 雌：0.298 F <sub>1</sub> 雄：0.197 F <sub>1</sub> 雌：0.294	P 雄：1.86 P 雌：2.95 F <sub>1</sub> 雄：1.98 F <sub>1</sub> 雌：2.98	(繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験	0、3、30、300	母動物：3 胎児：300	母動物：30 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	
				(催奇形性は認められない)	
マウス	18 か月 間 発がん性 試験	0、2、20、100 ppm	雄：0.220 雌：2.08	雄：2.25 雌：10.7	雌雄：脾臓のうっ血等
		雄：0、0.220、2.25、11.6 雌：0、0.207、2.08、10.7			(発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.5、3、15	母動物：3 胎児：3	母動物：15 胎児：15	母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重  (催奇形性は認めら れない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、30、300 ppm 雄：0、0.124、 0.729、7.79 雌：0、0.132、 0.789、8.09	雄：0.124 雌：0.132	雄：0.729 雌：0.789	雌雄：ALP 増加傾向 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、4、30、100 ppm 雄：0、0.112、 0.819、2.72 雌：0、0.0995、 0.818、2.55	雄：0.112 雌：0.0995	雄：0.819 雌：0.818	雌雄：小葉中心性肝細 胞好酸性変化等

<sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

—：設定できず



<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	HX-14842	2-(2,4-ジクロロフェニル)-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
C	HX-30000	2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-3-オン
D	HX-MB1 + HX-MB3	イプフェンカルバゾンのジクロロフェニル環が水酸化され、2位又は4位の塩素がグルタチオン(GS-又は-SG)で置換された2種類の化合物
E	HX-M1	1-(2-クロロ-4-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド 又は 1-(4-クロロ-2-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド
F	2,4-DCP-SA	2,4-ジクロロフェノール-硫酸抱合体
G	DCB-MA	2,4-ジクロロベンゼン-メルカプトール酸抱合体
H	2,4-DFA	2,4-ジフルオロアニリン
I	4-Amino-3-FP-SA	4-アミノ-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体
J	4-Acetamide-3-FP-SA	4-アセトアミド-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体
K	2-Amino-3,5-DFP-SA	2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノール-硫酸抱合体
L	HX-30003	2-アミノ-3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]プロパン酸
M	HX-30002	3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン酸
N	HX-30001	2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキソ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸
O	iPr-DFA	2,4-ジフルオロ- <i>N</i> -イソプロピル-アニリン
P	Degradate 4	<i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-5-オキソ-1 <i>H</i> 1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
D.Bil	直接ビリルビン
ECOD	エトキシマリン O-デエチラーゼ
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP) ]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
I.Bil	間接ビリルビン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数

略称	名称
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網赤血球
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					イブフェンカルベシン		代謝物 B		代謝物 M		代謝物 N	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>G</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>G</sup>	2	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			84	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (わら) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>G</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.04	0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	0.02	0.02
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>G</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.04	<0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
水稲 (玄米) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	108	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1			84	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (わら) 平成 21 年度	公的分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.03	0.03
	1			84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	0.01	0.01
	社内分析機関											
	1	250 g ai/ha <sup>SC</sup>	2	108	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02	<0.04	<0.04
	1			84	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

注) 代謝物 M の値は、M とそのグルコース抱合体 (M 換算) の合算値を示す。

G : 粒剤 SC : フロアブル剤

<参照>

- 1 農薬抄録 イプフェンカルバゾン (除草剤) (平成 22 年 12 月 16 日作成) : 北興化学工業株式会社、未公表
- 2 ラットにおける<sup>14</sup>C]HX-13059 の薬物動態および組織分布 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2010 年、未公表
- 3 <sup>14</sup>C]HX-13059 : ラットにおける体内運命試験 胆汁排泄試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 4 <sup>14</sup>C]HX-13059 : ラットにおける体内運命試験 排泄バランス (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 5 <sup>14</sup>C]HX-13059 : 水稲における代謝運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 6 <sup>14</sup>C]HX-13059 の好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 7 <sup>14</sup>C]HX-13059 の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 8 HX-13059 純品の土壌吸着性に関する試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 9 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 および pH 9.0 の緩衝液における<sup>14</sup>C]HX-13059 の加水分解試験 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2009 年、未公表
- 10 滅菌自然水および滅菌緩衝液における人工太陽光による<sup>14</sup>C]HX-13059 の光分解試験 (GLP 対応) : Springborn Smithers Laboratories (米国)、2010 年、未公表
- 11 土壌残留試験成績 : 北興化学工業株式会社、平成 22 年、未公表
- 12 作物残留試験成績 : 財団法人 残留農薬研究所、北興化学工業株式会社 開発研究所、平成 22 年、未公表
- 13 イプフェンカルバゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 14 HX-13059 : 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 15 HX-13059 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 16 HX-13059 : マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 17 HX-13059 のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 18 HX-13059 : ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 19 HX-14842 : ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人 残留農薬

- 研究所、2010年、未公表
- 20 HX-30001：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 21 HX-30002：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 22 HX-30003：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 23 HX-13059：ウサギにおける皮膚刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 24 HX-13059：ウサギにおける眼刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 25 HX-13059：モルモットにおける皮膚感作性試験 - Maximization 法 -（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 26 HX-13059 のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2004年、未公表
  - 27 HX-13059 のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2004年、未公表
  - 28 HX-30001：ラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 29 HX-13059：ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 30 HX-13059：イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 31 HX-13059：ラットにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 32 HX-13059：マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 33 HX-13059：ラットにおける繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
  - 34 HX-13059：ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 35 HX-13059：ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
  - 36 HX-13059 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2002年、未公表
  - 37 HX-13059 のチャイニーズハムスター培養細胞における *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2003年、未公表
  - 38 HX-13059 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、

2003年、未公表

- 39 HX-13059：2回反復投与によるラット膀胱におけるコメントアッセイ：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 40 HX-14842：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 41 HX-30001：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 42 HX-30002：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 43 HX-30003：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 44 HX-13059：ラットにおける膀胱の細胞増殖活性の検索：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 45 HX-13059：ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導試験：財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
- 46 食品健康影響評価について（平成23年10月6日付、厚生労働省発食安第1006第15号）
- 47 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000年
- 48 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001年
- 49 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002年