

ジカンバの乳汁中残留値は投与量に相関して、また投与日数の経過に伴って上昇したが、いずれの投与群においても投与開始 12～16 日で定常状態に達し、14 日間の休薬期間中にはジカンバの残留は認められなくなった。

いずれの臓器及び組織においても、残留値は投与量の増加とともに上昇したが、14 日間の休薬期間後は大幅な低下が認められた。(参照 26、27)

表 31 ジカンバの乳汁中残留値 (µg/g)

| 投与量 (ppm) |            | 40   |      | 120  |      | 400  |      |
|-----------|------------|------|------|------|------|------|------|
|           |            | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  |
| 投与期間      | 投与 0 日     | ND   | ND   | ND   | ND   | ND   | ND   |
|           | 投与 1 日     | ND   | ND   | ND   | ND   | 0.04 | 0.02 |
|           | 投与 4 日     | 0.01 | 0.01 | 0.03 | 0.02 | 0.15 | 0.08 |
|           | 投与 8 日     | 0.02 | 0.01 | 0.05 | 0.02 | 0.20 | 0.13 |
|           | 投与 12 日    | 0.01 | 0.01 | 0.05 | 0.03 | 0.32 | 0.20 |
|           | 投与 16 日    | 0.03 | 0.01 | 0.07 | 0.04 | 0.26 | 0.19 |
|           | 投与 20 日    | 0.03 | 0.02 | 0.06 | 0.04 | 0.34 | 0.20 |
|           | 投与 25 日    | 0.04 | 0.02 | 0.06 | 0.05 | 0.31 | 0.18 |
|           | 投与 30 日    | 0.02 | 0.02 | 0.06 | 0.04 | 0.30 | 0.22 |
| 休薬期間      | 最終投与 1 日後  | 0.01 |      | 0.01 |      | 0.06 |      |
|           | 最終投与 4 日後  | ND   |      | 0.01 |      | 0.18 |      |
|           | 最終投与 8 日後  | ND   |      | ND   |      | 0.01 |      |
|           | 最終投与 11 日後 | ND   |      | ND   |      | ND   |      |
|           | 最終投与 14 日後 | ND   |      | ND   |      | ND   |      |

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

表 32 ジカンバの脱脂乳中残留値 (µg/g)

| 投与量 (ppm) | ジカンバの脱脂乳中濃度 |      | ジカンバの脱脂乳中濃度の<br>全乳中濃度に対する割合 (%) |
|-----------|-------------|------|---------------------------------|
|           | 最高値         | 平均値  |                                 |
| 40        | 0.04        | 0.02 | 123                             |
| 120       | 0.07        | 0.04 | 102                             |
| 400       | 0.49        | 0.32 | 153                             |

表 33 ジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

| 投与量 (ppm) |            | 40   |      | 120  |      | 400  |      |
|-----------|------------|------|------|------|------|------|------|
|           |            | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  |
| 肝臓        | 投与 30 日    | 0.03 | 0.03 | 0.07 | 0.07 | 0.21 | 0.21 |
|           | 最終投与 14 日後 | ND   |      | ND   |      | 0.06 |      |
| 腎臓        | 投与 30 日    | 0.17 | 0.15 | 0.29 | 0.28 | 0.89 | 0.65 |
|           | 最終投与 14 日後 | ND   |      | 0.06 |      | 0.28 |      |
| 筋肉        | 投与 30 日    | ND   | ND   | 0.01 | 0.01 | 0.04 | 0.03 |
|           | 最終投与 14 日後 | ND   |      | ND   |      | 0.01 |      |
| 脂肪        | 投与 30 日    | 0.05 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.06 | 0.05 |
|           | 最終投与 14 日後 | ND   |      | ND   |      | 0.01 |      |

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

## ② 乳牛における残留試験②

ホルスタイン種搾乳牛 (投与群 : 5 匹、対照群 : 3 匹) にジカンバを 0 及び 32 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 1,000 ppm 相当量) で 31 日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) を採取して、ジカンバの残留試験が実施された。投与終了後 10 日間の休薬期間が設けられた。

ジカンバの乳汁中残留値は表 34 に、最終投与 2 時間後における臓器及び組織中残留値は表 35 に示されている。

ジカンバの乳汁中残留値は投与開始 21 日で定常状態に達し、投与期間中の濃度は 0.08~0.21 µg/g の範囲であった。投与 30 日目に採取した試料から調製した脱脂乳及び脂肪分におけるジカンバの残留値はいずれも 0.16 µg/g であった。

休薬期間後の乳汁、臓器及び組織中残留値は <0.01~0.22 µg/g であった。(参照 28)

表 34 ジカンバの乳汁中残留値 (µg/g)

| 投与期間    |      |      | 休薬期間      |      |      |
|---------|------|------|-----------|------|------|
| 試料採取日   | 最高値  | 平均値  | 試料採取日     | 最高値  | 平均値  |
| 投与 1 日  | 0.15 | 0.11 | 最終投与 1 日後 | 0.05 | 0.03 |
| 投与 7 日  | 0.11 | 0.08 | 最終投与 2 日後 | ND   | ND   |
| 投与 14 日 | 0.23 | 0.10 | 最終投与 4 日後 | ND   | ND   |
| 投与 21 日 | 0.51 | 0.21 | 最終投与 6 日後 | ND   | ND   |
| 投与 28 日 | 0.24 | 0.15 | 最終投与 8 日後 | ND   | ND   |

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

表 35 最終投与 2 時間後におけるジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

| 肝臓   |      | 腎臓   |      | 筋肉   |      | 脂肪   |      |
|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  | 最高値  | 平均値  |
| 5.06 | 3.35 | 46.6 | 21.2 | 0.39 | 0.21 | 0.51 | 0.32 |

### ③ 代謝物 C の乳牛における残留試験

ホルスタイン種搾乳牛（投与群：一群 3 匹、対照群：2 匹）に、代謝物 C を 0、400、1,200 及び 4,000 mg/kg 体重/日で 29 又は 30 日間カプセル経口投与し、乳汁、臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液）を採取して、代謝物 C の残留試験が実施された。

代謝物 C の乳汁中残留値は表 36 に、投与期間終了時における臓器及び組織中残留値は表 37 に示されている。

乳汁試料における残留値は、高用量投与群の投与 28 日を除き、検出限界値（0.005 µg/g）又はそれ未満であった。臓器及び組織試料における残留値は、高用量投与群の腎臓及び血液で高かったが、その他の試料では検出限界（0.01 µg/g）に近い値又はそれ未満であった。（参照 29）

表 36 代謝物 C の乳汁中残留値 (µg/g)

| 試料採取日   | 投与量 (mg/kg 体重/日) |     |       |     |       |       |
|---------|------------------|-----|-------|-----|-------|-------|
|         | 400              |     | 1,200 |     | 4,000 |       |
|         | 最高値              | 平均値 | 最高値   | 平均値 | 最高値   | 平均値   |
| 投与 1 日  | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | ND    |
| 投与 2 日  | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | 0.005 |
| 投与 3 日  | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | 0.005 |
| 投与 5 日  | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | ND    |
| 投与 8 日  | ND               | ND  | ND    | ND  | ND    | ND    |
| 投与 12 日 | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | 0.005 |
| 投与 15 日 | ND               | ND  | ND    | ND  | ND    | ND    |
| 投与 19 日 | ND               | ND  | 0.005 | ND  | ND    | ND    |
| 投与 22 日 | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.005 | ND    |
| 投与 28 日 | ND               | ND  | ND    | ND  | 0.014 | 0.008 |

ND：検出限界（0.005 µg/g）未満

表 37 投与期間終了時における代謝物 C の臓器及び組織中残留値 (µg/g)

| 試料 | 投与量 (mg/kg 体重/日) |      |       |      |       |      |      |
|----|------------------|------|-------|------|-------|------|------|
|    | 400              |      | 1,200 |      | 4,000 |      |      |
|    | 最高値              | 平均値  | 最高値   | 平均値  | 最高値   | 平均値  |      |
| 肝臓 | ND               | ND   | ND    | ND   | 0.06  | 0.03 |      |
| 腎臓 | 0.04             | 0.02 | 0.02  | 0.01 | 0.54  | 0.27 |      |
| 筋肉 | ヒレ肉              | ND   | ND    | ND   | ND    | 0.02 | ND   |
|    | 腿肉               | ND   | ND    | ND   | ND    | 0.02 | ND   |
|    | 横隔膜              | ND   | ND    | ND   | ND    | 0.04 | 0.02 |
| 脂肪 | 腎周囲脂肪            | ND   | ND    | ND   | ND    | 0.02 | 0.01 |
|    | 大網脂肪             | ND   | ND    | ND   | ND    | 0.03 | 0.01 |
| 血液 | 0.02             | 0.01 | ND    | ND   | 0.32  | 0.15 |      |

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満

#### ④ ニワトリにおける残留試験

産卵鶏 (品種不明、一群 10 羽) に、ジカンバを 0、2、6 及び 20 ppm (検体摂取量 : 0、0.15、0.49 及び 1.48 mg/kg 体重/日) の濃度で 28 日間混餌投与し、卵、臓器及び組織を採取してジカンバの残留試験が実施された。各群 5 羽については、投与終了後 3 日間の休薬期間が設けられた。

投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値は表 38 に示されている。

20 ppm 投与群の卵には、試験期間を通じてジカンバの残留は認められなかった。また、投与 28 日に採取した 6 ppm 投与群の卵にもジカンバは検出されなかった (検出限界 0.01 µg/g)。(参照 30、31)

表 38 投与期間終了時におけるジカンバの臓器及び組織中残留値 (µg/g)

| 試料   | 投与量 (ppm) |     |       |       |       |       |
|------|-----------|-----|-------|-------|-------|-------|
|      | 2         |     | 6     |       | 20    |       |
|      | 最高値       | 平均値 | 最高値   | 平均値   | 最高値   | 平均値   |
| 肝臓   | ND        | ND  | 0.023 | 0.011 | 0.053 | 0.031 |
| 脂肪組織 | ND        | ND  | ND    | ND    | 0.025 | ND    |
| 皮膚   | -         | -   | ND    | ND    | 0.068 | 0.032 |
| 胸肉   | -         | -   | ND    | ND    | 0.013 | ND    |
| 脚    | -         | -   | ND    | ND    | ND    | ND    |

ND : 検出限界 (0.01 µg/g) 未満、- : 分析されず

#### 7. 一般薬理試験

ジカンバのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。(参照 32)

表 39 一般薬理試験概要

| 試験の種類   | 動物種                    | 動物数<br>/群     | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路) | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重)                        | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要 |                                                                                                                        |
|---------|------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------------------------------|---------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系   | 一般状態<br>(Irwin の多元観察法) | ICR<br>マウス    | 雄 4                         | 0、50、150、500、<br>1,500<br>(経口) <sup>a</sup> | —                   | 50    | 1,500 mg/kg 体重で警戒性の低下、カタレプシー、500 mg/kg 体重以上で自発運動の低下、無関心、音に対する反応の低下、体緊張の亢進、握力低下、麻痺、50 mg/g 体重以上で異常歩行、接触反応の低下            |
|         |                        | ICR<br>マウス    | 雄 6                         | 0、20、50、500<br>(経口) <sup>c</sup>            | 50                  | 500   | 異常歩行、躯幹筋緊張の亢進、取り扱い時の反応過敏、身づくろい減少、活動性低下（ホームゲージ内）、ライジング（身悶え反応）、強直性痙攣、アヒル様歩行、疼痛反応増加、異常発声、警戒性亢進、つま先歩行、小刻み歩行、探索行動減少、右瞳孔反応低下 |
| 血液系     | 血液凝固                   | SD<br>ラット     | 雄 8                         | 0、20、100、500<br>(経口) <sup>a</sup>           | —                   | 20    | 血液凝固時間短縮                                                                                                               |
| 呼吸・循環器系 | 血圧、心拍数、呼吸数、心電図         | Wistar<br>ラット | 雄 2                         | 0、4、20、100、<br>500<br>(静脈内) <sup>b</sup>    | —                   | 4     | 500 mg/kg 体重で血圧、心拍数減少及び死亡、4-100 mg/kg 体重で血圧上昇及び呼吸深度増大                                                                  |
|         |                        | Wistar<br>ラット | 雄 4                         | 0、10、20、150<br>(静脈内) <sup>d</sup>           | 20                  | 150   | 血圧上昇、呼吸数及び分時換気量の減少                                                                                                     |

| 試験の種類       |      | 動物種        | 動物数<br>/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)       | 最大無作用量<br>(mg/kg 体重) | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要   |
|-------------|------|------------|-----------|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------|
| 骨<br>格<br>筋 | 傾斜板法 | ICR<br>マウス | 雄 5       | 0、20、100、500<br>(経口) <sup>a</sup> | 100                  | 500                 | 筋弛緩作用あり |

注) 溶媒として <sup>a</sup>は 0.5%CMC、<sup>b</sup>は 0.9%生理食塩水/ポリエチレングリコール、<sup>c</sup>は水、<sup>d</sup>は 0.9%生理食塩水を使用。

— : 最大無作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ジカンバ原体のラット、マウス、ウサギ及びニワトリを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 40 に示されている。(参照 33~46、49)

表 40 急性毒性試験概要（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<br>雌雄各 5 匹      | 1,880                       | 1,580  | 雄：794 mg/kg 体重以上で死亡例<br>雌：1,250 mg/kg 体重以上で死亡例                    |
|      | Wistar ラット<br>雌雄各 10 匹 | 5,280                       | 4,570  | 自発運動抑制、軽度流涎、ふらつき歩行、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止<br>雌雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例     |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹    | 2,900                       | 2,770  | 自発運動抑制、腹臥姿勢、呼吸数減少、運動静止、ふらつき歩行<br>雌雄：1,400 mg/kg 体重以上で死亡例          |
|      | ニワトリ<br>雌 5 羽          | /                           | 316    | 歩行不安定、起立不能、横臥状態<br>260 mg/kg 体重以上で死亡例                             |
| 経皮   | Wistar ラット<br>雌雄各 10 匹 | >3,000                      | >3,000 | 症状及び死亡例なし                                                         |
|      | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹  | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                                                         |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹    | >3,000                      | >3,000 | 症状及び死亡例なし                                                         |
|      | NZW ウサギ<br>雌雄各 2 匹     | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                                                         |
| 腹腔内  | Wistar ラット<br>雌雄各 10 匹 | 816                         | 707    | 腹臥姿勢、呼吸数増加とそれに続く減少、自発運動抑制、後肢強直性伸長による歩行障害<br>雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例 |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹    | 1,320                       | 1,300  | 自発運動抑制、腹臥姿勢<br>雌雄：980 mg/kg 体重以上で死亡例                              |
| 皮下   | Wistar ラット<br>雌雄各 10 匹 | 3,790                       | 3,730  | 自発運動抑制<br>雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例                                 |
|      | ICR マウス<br>雌雄各 10 匹    | 1,330                       | 1,160  | 自発運動抑制<br>雌雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例                                   |
| 吸入   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹      | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 自発運動亢進とそれに続き低下、鼻部赤色分泌物<br>死亡例なし                                   |
|      |                        | >9.6                        | >9.6   |                                                                   |

|  |                       |      |       |                                                                                                                              |
|--|-----------------------|------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | SD ラット<br>雌雄各 5 匹     | 3.3  | 3.5   | 半閉眼、頻呼吸、喘ぎ、<br>口及び顎周囲の褐色汚染<br>雄：3.05 mg/L 以上で死亡例<br>雌：3.52 mg/L で死亡例                                                         |
|  | Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | 4.46 | >5.19 | 血涙、活動性低下、体表<br>温度低下、後肢撤去反応<br>消失、流涎、音に対する<br>反応性低下、呼吸数減少、<br>呼吸深度上昇、呼吸困難、<br>異常呼吸音<br>雄：2.68 mg/L 以上で死亡例<br>雌：5.19 mg/L で死亡例 |

代謝物 B、C 及び D のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 41 に示されている。(参照 50、93、94)

表 41 急性毒性試験概要 (代謝物)

| 被験物質 | 動物種                 | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                                  |
|------|---------------------|-----------------------------|--------|--------------------------------------------------------------------------|
|      |                     | 雄                           | 雌      |                                                                          |
| B    | SD ラット<br>雌 10 匹    | /                           |        | よろめき歩行、活動性低下、呼吸促迫、呼吸困難、体温低下、眼漏、振戦、軟便、流涎、鼻部周囲に暗色物<br>2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 |
| C    | Wistar ラット<br>雌 3 匹 | >2,000                      | >2,000 | 円背位、歩行異常、活動性低下、立毛<br>死亡例なし                                               |
| D    | SD ラット<br>雌 6 匹     | /                           |        | 自発運動低下、立毛、糞減少、円背<br>2,600 mg/kg 体重で死亡例                                   |

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、300、600 及び 1,200 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性神経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 42 に示されている。

全投与群の雌雄において、投与 1.5 時間後に神経行動学的影響 (刺激誘発性又はストレス誘発性の筋緊張) が認められた。これらの症状は投与 7 日又は 14 日には全て回復し、持続的影響は認められなかった。



病理組織学的検査では、1,200 mg/kg 体重投与群の動物の中枢及び末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で神経行動学的影響が認められたので、無毒性量は雌雄で 300 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 48)

表 42 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群            | 雄                                                                                                                           | 雌                                                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,200 mg/kg 体重 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・聴覚驚愕反応減衰</li> </ul>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>・聴覚驚愕反応減衰</li> </ul>                                             |
| 600 mg/kg 体重以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・取扱い時の筋緊張（硬直）、過度の開脚姿勢</li> <li>・Tail-Flick 潜時（尾刺激回避時間）延長</li> <li>・自発運動低下</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸障害</li> <li>・自発運動低下</li> </ul>                                |
| 300 mg/kg 体重以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・接触反応（筋緊張及び強度）、呼吸障害、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、立ち上がり回数減少</li> <li>・前肢握力低下</li> </ul>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・取扱い時の筋緊張（硬直）、接触反応（筋緊張及び強度）、過度の開脚姿勢、歩行異常、覚醒低下、正向反射消失、</li> </ul> |

### (3) 急性遅発性神経毒性試験（ニワトリ）

ニワトリ（品種：Hisex Brown）（一群雌 10 羽、高用量群は 20 羽）を用いた強制経口（原体：0、79、158 及び 316 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

一般状態の観察では、全投与群の動物に歩行不安定、動作時転倒、起立不能及び横臥が認められ、316 及び 158 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 9 及び 1 例が死亡又は切迫と殺された。横臥は、316 mg/kg 体重投与群で 1～19 日間、158 mg/kg 体重投与群で 1～9 日間継続し、横臥時には運動失調の評価はできなかったが、回復後においても運動失調の典型的な症状は認められなかった。

病理学的検査では、316 mg/kg 体重投与群の 2 例（14 又は 19 日間起立不能）に肢の骨格筋萎縮が認められた。神経組織学的検査では、316 mg/kg 体重投与群で 9 日間以上の横臥がみられた 6 例で顕著な坐骨神経障害が示唆され、これは長期に及ぶ横臥によって引き起こされた障害であると考えられた。158 mg/kg 体重投与群では投与に関連すると思われる病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、全投与群で急性期の神経毒性に一致する毒性がみられたが、一定の潜伏期を経た後に出現するような神経症状（運動麻痺等）が認められなかったことから、急性遅発性神経毒性は陰性であると判断された。(参照 49)

## 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。その結果、眼に対して中等度から重度の刺激性が、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Himalayan Spotted (GOHI) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 50~55)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 1,000 ppm | 5,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 69.4      | 342       | 682        |
|                         | 雌 | 79.5      | 392       | 751        |

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、5,000 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (342 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (79.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 56)

表 44 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                                                                                                                                             |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Glu 及び Glob 減少</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>§</sup></li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul> |
| 5,000 ppm 以上 | 5,000 ppm 以下                                                                                                                                   | ・ 無機リン増加                                                                                                                                      |
| 1,000 ppm    | 毒性所見なし                                                                                                                                         | 毒性所見なし                                                                                                                                        |

<sup>§</sup>統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 12,000 ppm 投与群では回復群 (雌雄各 10 匹) が設けられ、投与終了後 4 週間の回復性試験が実施された。

表 45 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 40.1    | 239       | 479       | 1,000      |
|                         | 雌 | 43.2    | 266       | 536       | 1,070      |

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

4 週間の回復期間終了後において、12,000 ppm 投与群の雌で ALP 及び無機リンの有意な上昇が認められたが、その他の毒性所見は認められなかった。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が 6,000 ppm 以上投与群の雌で尿中尿酸結晶増加が認められたので、無毒性量は雄で 6,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) 雌で 3,000 ppm (266 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 57)

表 46 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                                                                                                                                                      | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性低下、動作緩慢、体温低下</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・PLT 減少、PTT 短縮</li> <li>・Mon 減少</li> <li>・ALP、ALT、AST 及び Ure 増加</li> <li>・TP、Glob、及び Glu 減少</li> <li>・尿中三リン酸塩結晶増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性低下、動作緩慢、体温低下</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・PLT 減少、PTT 短縮</li> <li>・Hb 及び RBC 減少</li> <li>・Lym 及び WBC 増加</li> <li>・ALP、ALT、AST、Cre 及び無機リン増加</li> <li>・TP 及び Glob 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞色素沈着</li> <li>・網膜血管菲薄化</li> </ul> |
| 6,000 ppm 以上 | 6,000 ppm 以下                                                                                                                                                                                                                                           | ・尿中尿酸結晶増加                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 3,000 ppm 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）③

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 47 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 34      | 197       | 397       | 803        |
|                         | 雌 | 39      | 230       | 458       | 938        |

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm (雄：397 mg/kg 体重/日、雌：458 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 95)

表 48 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄                                                                                                                       | 雌                                                                                                         |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛粗剛、喘ぎ呼吸、ラ音</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・Glob 減少、A/G 比増加、ALP 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・強直性筋緊張、平衡感覚障害</li> <li>・Lym 及び WBC 増加</li> <li>・ALP 増加</li> </ul> |
| 6,000 ppm 以下 | 毒性所見なし                                                                                                                  | 毒性所見なし                                                                                                    |

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、50 及び 300 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。なお、対照群及び 300 mg/kg 体重/日投与群については、投与終了後 4 週間の回復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 49 に示されている。

4 週間の回復期間終了後には、これらの毒性所見はほとんど認められなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で歩行異常、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 58)

表 49 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 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行異常 (運動失調、硬直、虚脱)、横臥位、活動低下、振戦、くんくん鳴き (whimpering)、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・T.Chol 及び PL 減少</li> <li>・脾臓絶対重量、比重量及び対脳重量比低下</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行異常 (運動失調、硬直、虚脱)、振戦、くんくん鳴き (whimpering)、流涎、水様便、粘液又は飼料の嘔吐</li> <li>・歩行/行動/自発運動異常、後肢着地反応/跳び直り反応低下、筋力低下</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・T.Chol 及び PL 減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul> |
| 50 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                      |

#### (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、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 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 50 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                     |   | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 197       | 402       | 768        |
|                         | 雌 | 253       | 472       | 1,030      |

12,000 ppm 投与群の雌雄において、一般毒性として体重増加抑制が試験期間を通して認められた。また、神経行動学的症状として取扱い及び接触に対する筋緊張、軽度歩行障害及び正向反射異常（体側面着地、背面着地）が投与 4 週時の検査で認められた。これらの症状の一部は投与 13 週時まで持続して観察された。しかし、病理組織学的検査では、神経組織に投与に関連した所見は認められなかった。

本試験における一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量は、雌雄で 6,000 ppm（雄：402 mg/kg 体重/日、雌：472 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 60）

#### (6) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、各投与群の動物の検体投与部位に皮膚刺激性を示す病理組織学的変化が認められたが、いずれの投与群にも全身毒性は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 59）

#### (7) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、試験飼料に対する忌避性が示唆されたため、6,000 及び 12,000 ppm 投与群については、投与開始から 1 週間は投与用量をそれぞれ 3,000 及び 6,000 ppm とし、以後所定の濃度に上げた。

表 51 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                     |   | 500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 32      | 195       | 362       | 659        |
|                         | 雌 | 37      | 222       | 436       | 719        |

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において 6,000 ppm 投与群の雄で大腿骨骨髓枯渇が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 3,000 ppm（雄：195 mg/kg 体重/日、雌：222 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 96）

表 52 代謝物 B の 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                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12,000 ppm      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少</li> <li>・ TP 及び Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・ ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 胸骨骨髓枯渇（脂肪化）</li> <li>・ 腺胃上皮細胞過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 副腎、膵臓等臓器の退色</li> <li>・ 腺胃上皮細胞過形成</li> </ul> |
| 6,000 ppm<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 大腿骨骨髓枯渇</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ TP 及び Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・ 胸骨骨髓枯渇（脂肪化）</li> </ul>                                 |
| 3,000 ppm<br>以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                |

#### （8）代謝物 B の 90 日間亜急性毒性補足試験（ラット）

本試験は、先の試験 [10. (7)] において認められた所見を検討する目的で実施された。SD ラット（一群雌 10 匹）に代謝物 B を 0、50 及び 500 ppm（平均検体摂取量：0、4 及び 42 mg/kg 体重/日）の用量で 90 日間混餌投与して、一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、血液及び血液生化学的検査、肉眼的病理検査並びに胃の病理組織学的検査が行われた。雄については、繁殖試験 [12. (6)] における 0、50 及び 500 ppm 投与群（平均検体摂取量：0、4 及び 37 mg/kg 体重/日）の P 世代の親動物（一群雄 10 匹）を用いて、血液及び血液生化学的検査が行われた。

その結果、いずれの検査項目にも検体投与による影響は認められなかった。（参照 97）

**(9) 代謝物 B の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)**

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (代謝物 B : 0、15、50 及び 150 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 53 に示されている。

本試験において 150 mg/kg 体重/日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 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 98)

**表 53 代謝物 B の 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                                                                                                                                       |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 150 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"><li>・嘔吐</li><li>・体重増加抑制</li><li>・APTT 延長</li><li>・肝比重量増加</li><li>・門脈周辺性肝細胞肥大</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>・嘔吐</li><li>・体重増加抑制</li><li>・摂餌量減少</li><li>・APTT 延長</li><li>・肝比重量増加</li><li>・門脈周辺性肝細胞肥大</li></ul> |
| 50 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                   | 毒性所見なし                                                                                                                                  |

**(10) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)**

アルビノラット (系統不明) (対照群 : 雌雄各 10 匹、投与群 : 雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 0、100 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

**表 54 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量**

| 投与群                  |   | 100 ppm | 250 ppm |
|----------------------|---|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.0     | 17.6    |
|                      | 雌 | 8.1     | 20.9    |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm (雄:17.6 mg/kg 体重/日、雌:20.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 61)

**(11) 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)**

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (代謝物 C : 0、100 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 55 代謝物 C の 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 250 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.74    | 9.31    |
|                         | 雌 | 3.54    | 9.87    |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 250 ppm (雄:9.31 mg/kg 体重/日、雌:9.87 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

### (12) 代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 D : 0、500、3,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 56 代謝物 D の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 500 ppm | 3,000 ppm | 6,000 ppm | 12,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 40      | 240       | 474       | 956        |
|                         | 雌 | 45      | 265       | 519       | 1,060      |

本試験において 12,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が認められたため、無毒性量は雌雄で 6,000 ppm (雄 : 474 mg/kg 体重/日、雌 : 519 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 99)

## 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）を用いた混餌（原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 57 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 57 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 500 ppm | 2,500 ppm |
|-------------------------|---|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 2.02    | 11.2    | 58.5      |
|                         | 雌 | 2.21    | 11.7    | 52.3      |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm (雄 : 58.5 mg/kg 体重/日、雌 : 52.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 63)



## (2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料<sup>5</sup>>

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、25 及び 50 ppm: 平均検体摂取量は表 58 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 58 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量 (計算値<sup>6</sup>)

| 投与群                     | 5 ppm | 25 ppm | 50 ppm |
|-------------------------|-------|--------|--------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 0.125 | 0.625  | 1.25   |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 50 ppm (1.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

## (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①<参考資料<sup>7</sup>>

SD ラット (一群雌雄各 32 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、50、100、250 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 59 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 59 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 5 ppm | 50 ppm | 100 ppm | 250 ppm | 500 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|---------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.30  | 3.36   | 7.49    | 20.3    | 46.3    |
|                         | 雌 | 0.34  | 3.53   | 6.36    | 16.9    | 35.5    |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 500 ppm (雄: 46.3 mg/kg 体重/日、雌: 35.5 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。

なお、本試験では投与 3 か月後に、500 ppm 投与群及び対照群の雌雄動物を用いて繁殖能に及ぼす影響についても検査されており、親動物及び児動物に投与の影響は認められなかった。(参照 65)

## (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、250 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 60 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実

<sup>5</sup> 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、報告書に個体別データもないことから、参考資料とした。

<sup>6</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 124)。

<sup>7</sup> 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

施された。

表 60 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 250 ppm | 2,500 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 2      | 11      | 107       |
|                         | 雌 | 3      | 13      | 127       |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 2,500 ppm（雄：107 mg/kg 体重/日、雌：127 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 66）

(5) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 61 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。なお、投与期間は雄で 89 週間、雌で 104 週間とされた。

表 61 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 50 ppm | 150 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.5    | 17.2    | 108       | 358       |
|                         | 雌 | 5.8    | 18.8    | 121       | 364       |

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で死亡率上昇が、雌で体重増加抑制（有意差なし）が認められたため、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：108 mg/kg 体重/日、雌：121 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 67）

(6) 代謝物 B の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（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 50 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、10、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 62 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 62 代謝物 B の 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                     |   | 10 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.5    | 5.0     | 14.6    | 48.8      | 150       |
|                         | 雌 | 0.6    | 6.1     | 18.4    | 60.9      | 182       |

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒

性量は雌雄で本試験の最高用量 3,000 ppm (雄: 150 mg/kg 体重/日、雌: 182 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 101)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料<sup>8)</sup>>

SD ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、125、250 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 63 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 63 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量 (計算値<sup>9)</sup>)

| 投与群                     | 50 ppm | 125 ppm | 250 ppm | 500 ppm |
|-------------------------|--------|---------|---------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 2.5    | 6.25    | 12.5    | 25      |

本試験において、いずれの世代の親動物及び児動物にも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 500 ppm (25 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 68)

### (2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (P 世代: 一群雌雄各 32 匹、F<sub>1</sub> 世代: 一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、1,500 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 64 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 64 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   | 500 ppm | 1,500 ppm | 5,000 ppm |     |
|-------------------------|-------------------|---------|-----------|-----------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄       | 35.1      | 105       | 347 |
|                         |                   | 雌       | 41.1      | 125       | 390 |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄       | 40.6      | 121       | 432 |
|                         |                   | 雌       | 44.2      | 135       | 458 |

各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

F<sub>1</sub> 世代の第 1 産 (F<sub>2a</sub>) において、対照群を含む全群で妊娠率が低かったため、評価の信頼性を高める目的で第 2 産 (F<sub>2b</sub>) を得たが、第 2 産においても対照群を含め全群で妊娠率が低かった。しかし、繁殖成績に検体投与との関連性は認められなかった。

<sup>8)</sup> 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

<sup>9)</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 124)。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で生育期間中の体重増加抑制等が、1,500 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で妊娠期間中の体重増加抑制が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,500 ppm (P 雄: 105 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 121 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌: 41.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 44.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 500 ppm (P 雄: 35.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 41.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 40.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 44.2 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 69)

表 65 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>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>                                            |                                                                                                                                          |
|-----|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |              | 雄                                                                                              | 雌                                                                                              | 雄                                                                                                 | 雌                                                                                                                                        |
| 親動物 | 5,000 ppm    | 毒性所見なし                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠期間中の体重増加抑制</li> <li>・肝補正重量<sup>10</sup>増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生育期間中の体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝補正重量増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・授乳後期の身体緊張度増加及び緩慢な立ち直り反射</li> <li>・生育期間中の体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び飲水量減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul> |
|     | 1,500 ppm 以上 |                                                                                                | 1,500 ppm 以下<br>毒性所見なし                                                                         | 1,500 ppm 以下<br>毒性所見なし                                                                            | ・妊娠期間中の体重増加抑制                                                                                                                            |
|     | 500 ppm      |                                                                                                |                                                                                                |                                                                                                   | 毒性所見なし                                                                                                                                   |
| 児動物 | 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・包皮分離日齢遅延</li> <li>・肝補正重量増加</li> </ul> |                                                                                                | ・肝補正重量増加                                                                                          |                                                                                                                                          |
|     | 1,500 ppm 以上 | 1,500 ppm 以下<br>毒性所見なし                                                                         |                                                                                                | ・体重増加抑制                                                                                           |                                                                                                                                          |
|     | 500 ppm      |                                                                                                |                                                                                                | 毒性所見なし                                                                                            |                                                                                                                                          |

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、64、160 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡、一般状態の変化 (運動失調、取扱い時の身体硬直、自発運動低下、呼吸数減少、尿による被毛の汚れ、流涎)、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 160 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 400 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 70)

<sup>10</sup> 最終体重値を共変量として調整した値を補正重量という (以下同じ)。

**(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ① <参考資料<sup>11)</sup>>**

NZW ウサギ (一群雌 31~35 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、1.0、3.0 及び 10.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%水溶性 MC) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 10.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 10.0 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 71)

**(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②**

NZW ウサギ (一群雌 19~20 匹) の妊娠 6~18 日にカプセル経口 (原体 : 0、30、150 及び 300 mg/kg 体重/日) 投与して、発生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 66 に示されている。

本試験において、母動物では 150 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も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 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 72)

表 66 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

| 投与群              | 母動物                                                | 胎児     |
|------------------|----------------------------------------------------|--------|
| 300 mg/kg 体重/日   | ・ラ音、運動性低下、呼吸困難、乾燥糞、鼻部周囲の赤色汚れ、立ち直り反射低下、無糞<br>・摂餌量減少 | 毒性所見なし |
| 150 mg/kg 体重/日以上 | ・失調性歩行<br>・体重増加抑制<br>・流産 <sup>§</sup>              |        |
| 30 mg/kg 体重/日    | 毒性所見なし                                             |        |

<sup>§</sup> 150 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

**(6) 代謝物 B の 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 (代謝物 B : 0、50、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 67 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

<sup>11)</sup> 本試験は低用量で実施された非 GLP 試験で、評価に必要な科学的知見が不足しており、より高用量で実施された GLP 試験の成績が得られていることから参考資料とした。

表 67 代謝物 B の 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 50 ppm | 500 ppm | 5,000 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|--------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 4      | 37      | 362       |
|                         |                   | 雌 | 4      | 43      | 414       |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 4      | 41      |           |
|                         |                   | 雌 | 5      | 52      |           |

/: データなし

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物に過度の体重増加抑制及び死亡例（7 腹で全同腹児死亡）が認められたため、哺育 21 日に全例が切迫と殺された。

500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物においても統計学的に有意な体重増加抑制及び胸腺重量減少がみられたが、体重は背景データの範囲内であったこと、胸腺重量は F<sub>2</sub> 児動物の対照群の値と同等であり、F<sub>2</sub> 児動物には所見がみられなかったことから、これらの変化は投与による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の P 雌雄で体重増加抑制等が認められ、児動物では 5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物で生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 500 ppm（P 雄：37 mg/kg 体重/日、P 雌：43 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：41 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：52 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 102）

表 68 代謝物 B の 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      |        |
| 親動物 | 5,000 ppm            | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・食餌効率低下                                                | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・食餌効率低下       |        |        |
|     | 500 ppm 以下           | 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 | 5,000 ppm            | ・一般状態の変化（蒼白、腹部膨満、皮膚落屑）<br>・低体重及び体重増加抑制<br>・生存率低下<br>・胸腺絶対及び比重量減少<br>・皮膚過角化症 |                                    |        |        |
|     | 500 ppm 以下           | 毒性所見なし                                                                      |                                    | 毒性所見なし |        |

/: データなし

### (7) 代謝物 B の発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（代謝物 B：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施され

た。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも毒性影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 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。

なお、本試験に先だつて実施された予備試験（0、50、200、500、1,000 mg/kg 体重/日）の 500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物死亡、200 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられているため、本試験の最高用量には 100 mg/kg 体重/日が設定された。（参照 103）

### （8）代謝物 B の発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（代謝物 B：0、10、25 及び 65 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 65 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は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 65 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 104）

### （9）代謝物 D の発生毒性予備試験（ラット）〈参考資料<sup>12</sup>〉

SD ラット（一群雌 8 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（代謝物 D：0、50、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性予備試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が、500 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認められたが、胎児ではいずれの投与群にも毒性影響は認められなかった。（参照 105）

## 1.3. 遺伝毒性試験

### （1）原体

ジカンバ（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、酵母及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO 細胞）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト線維芽細胞を用いた UDS 試験、並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 69 に示されている。枯草菌及び大腸菌を用いた DNA 修復試験並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の二試験で陽性の結果が得られた。しかし、両試験において陽性結果が得られたのは最高用量のみ又は代謝活性

<sup>12</sup> 本試験は予備試験であるため、参考資料とした。

化系非存在下の細胞毒性が認められる高用量域であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 73~79、106~109)

表 69 遺伝毒性試験結果概要 (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><br>(H17、M45 株)                                                           | 20~2,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク (+/-S9)   | 陰性                                     |    |
|                 |                | <i>B. subtilis</i><br>(H17、M45 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(W3110、p3478 株)                   | 10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク           | 陽性                                     |    |
|                 | 復帰突然変異試験       | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100 株)                                                   | 1~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク (+/-S9)    | 陰性                                     |    |
|                 |                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537、TA1538 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2uvrA 株) | 1~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク (+/-S9)    | 陰性                                     |    |
|                 |                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA102、<br>TA1535、TA1537 株)                                   | 8~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク (+/-S9)    | 陰性                                     |    |
|                 |                | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2uvrA 株)        | 33.3~5,000 µg/7 <sup>°</sup> 1スク (+/-S9) | 陰性                                     |    |
|                 | 遺伝子突然変異試験      | <i>Saccharomyces cerevisiae</i><br>(D3 株)                                                         | 0.1~5.0%w/v (+/-S9)                      | 陰性                                     |    |
|                 |                | チャイニーズハムスター卵<br>巣由来細胞 (CHO-K1-BH <sub>4</sub> )<br><i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子                    | 150~2,400 µg/mL (+/-S9)                  | 陰性                                     |    |
|                 |                | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y/TK <sup>+</sup> )                                                          | 250~2,210 µg/mL (+/-S9)                  | 陰性                                     |    |
|                 | 染色体異常試験        | チャイニーズハムスター卵<br>巣由来細胞 (CCL61)                                                                     | 300~2,330 µg/mL (+/-S9)                  | 陰性                                     |    |
|                 |                | ヒト末梢血リンパ球                                                                                         | 16.3~2,400 µg/mL (+/-S9)                 | -S9 で<br>陽性                            |    |
|                 | UDS 試験         | ヒト二倍体線維芽細胞<br>(WI-38 細胞)                                                                          | 0.1~2,000 µg/mL                          | 陰性                                     |    |
|                 | <i>in vivo</i> | 小核試験                                                                                              | ICR マウス (骨髄細胞)<br>(一群雌雄各 5 匹)            | 1,300 mg/kg 体重<br>(1 日 1 回、2 日間強制経口投与) | 陰性 |
|                 |                |                                                                                                   | ICR マウス (骨髄細胞)<br>(一群雄 5 匹)              | 250、500、1,000 mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与)   | 陰性 |

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下



## (2) 代謝物 B

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 70 に示されている。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下で最高用量のみ軽微な陽性であり、他の試験系では *in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても結果は陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 110~114)

表 70 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 B)

| 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<br><i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 33.3~5,000 µg/7 <sup>o</sup> レット (+/-S9)                             | 陰性      |
|                 | 遺伝子突然変異試験<br>チャイニーズハムスタ<br>ー卵巣由来細胞<br>(CHO-K1-BH <sub>4</sub> )<br><i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子                 | 200~1,600 µg/mL (-S9)<br>200~1,200 µg/mL (+S9)                       | 陰性      |
|                 | 染色体異常試験<br>ヒト末梢血リンパ球                                                                                           | 17.0~2,500 µg/mL (+/-S9)                                             | +S9 で陽性 |
| <i>in vivo</i>  | 染色体異常試験<br>SD ラット (骨髄細胞)<br>(一群雌雄各 5 匹)                                                                        | 雄: 400、800、1,600 mg/kg 体重<br>雌: 300、600、1,200 mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与) | 陰性      |
|                 | 小核試験<br>ICR マウス (骨髄細胞)<br>(一群雄 5 匹)                                                                            | 250、500、1,000 mg/kg 体重<br>(単回腹腔内投与)                                  | 陰性      |

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## (3) 代謝物 C

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo* UDS 試験が実施された。

結果は表 71 に示されている。マウスリンフォーマ TK 試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の高用量で陽性の結果が得られたが、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験系では陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 80~85)

表 71 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 C)

| 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<br><i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA102、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9) | 陰性      |
|                                          | 遺伝子突然変異試験<br>マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y/TK <sup>+/+</sup> )                                                              | 156~2,500 µg/mL (-S9)                   | -S9 で陽性 |
|                                          |                                                                                                                      | 313~5,000 µg/mL (+S9)                   | -S9 で陽性 |
| 染色体異常試験<br>チャイニーズハムスター<br>卵巣由来細胞 (CCL61) | 313~1,250 µg/mL (-S9)<br>625~5,000 µg/mL (+S9)                                                                       | -S9 で陽性                                 |         |
| <i>in vivo</i>                           | 小核試験<br>ICR マウス (骨髄細胞)<br>(一群雄 5 匹)                                                                                  | 500、1,000、2,000mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与)   | 陰性      |
|                                          | UDS 試験<br>Wistar ラット<br>(初代培養肝細胞)<br>(一群雄 2 匹)                                                                       | 2,000 mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与)            | 陰性      |

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(4) 代謝物 D

主として植物及び土壌由来の代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 72 に示されているとおり、陰性であった。(参照 115、116)

表 72 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 D)

| 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<br><i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 1.6~5,000 µg/7 <sup>°</sup> レット (+/-S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 染色体異常試験<br>SD ラット (骨髄細胞)<br>(一群雄 5 匹)                                                                          | 375、750、1,500mg/kg 体重<br>(単回強制経口投与)     | 陰性 |

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジカンバ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したジカンバのラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与されたジカンバの吸収率は 90.5～99.7%と算出された。排泄は速やかで、主に尿中に未変化で排泄された。組織への分布は少なく、消失も速やかであった。尿中放射能の主要成分はジカンバであり、代謝物として B 及び E が微量検出され、糞中ではジカンバ及び B が微量検出された。

<sup>14</sup>C で標識したジカンバの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B 及び I であった。

ジカンバ耐性だいでおける主要代謝物である B のラットを用いた体内運命試験の結果、経口投与された B の吸収率は少なくとも 87.7%であった。排泄は速やかで、その大部分が未変化で尿中に排泄され、組織中にはほとんど残留しなかった。

<sup>14</sup>C で標識したジカンバの植物体内運命試験の結果、小麦の穀粒ではジカンバが 16%TRR を占め、茎葉では C のグルコシド (H) が 65%TRR 検出された。だいででは葉及び子実中放射能の大部分がジカンバであり、B がさや形成初期処理葉で 17%TRR 検出された。ジカンバ耐性だいで（遺伝子組換え作物）における主要代謝物は B のグルコシド (J) で、茎葉で 60～74%TRR、子実で 12～15%TRR 検出された。

ジカンバ、B、C 及び D を分析対象化合物とした作物残留試験での最大残留値は、ジカンバで大麦（わら）の 32.6 mg/kg、B はジカンバ耐性だいで（乾燥茎葉）の 134 mg/kg、C は大麦（わら）の 2.06 mg/kg、D はジカンバ耐性だいで（乾燥茎葉）の 7.33 mg/kg であった。

ジカンバ及び C を分析対象化合物とした畜産物残留試験での最大残留値は、ジカンバで腎臓の 46.6 µg/g、C は腎臓の 0.54 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、ジカンバ投与による影響は主に神経系（筋緊張、歩行異常等）、体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をジカンバ（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 73 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られたジカンバの無毒性量のうち、最小値がウサギを用いた発生毒性試験②の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

|              |                |
|--------------|----------------|
| ADI          | 0.3 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 発生毒性試験②        |
| (動物種)        | ウサギ            |
| (期間)         | 妊娠 6～18 日      |
| (投与方法)       | カプセル経口         |
| (無毒性量)       | 30 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100            |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 73 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

| 動物種                                    | 試験                                               | 投与量<br>(mg/kg体重/日)                                       | 無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup> |                  |                   |                           |                                 | 参考<br>(農薬抄録)                        |                |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------|
|                                        |                                                  |                                                          | JMPR                           | 米国               | カナダ <sup>2)</sup> | 環境省                       | 食品安全委員会                         |                                     |                |
| ラット                                    | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>①                         | 0、1,000、5,000、<br>10,000 ppm                             | /                              | /                | /                 | 雄：342<br>雌：392            | 雄：342<br>雌：392                  | 雌雄：体重及び<br>摂餌量減少、<br>GLu及びALP<br>増加 |                |
|                                        |                                                  | 雄：0、69.4、342、682<br>雌：0、79.5、392、751                     | /                              | /                | /                 | 雌雄：摂餌量低<br>下、ALP増加等       | 雄：体重増加抑<br>制等<br>雌：無機リン増<br>加   | 雌雄：体重増加<br>摂餌量減少、<br>GLu及びALP<br>増加 |                |
|                                        | 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>②                         | 0、500、3,000、6,000、<br>12,000 ppm                         | 479                            | 雄：479<br>雌：536   | /                 | 雄：479<br>雌：536            | 雄：479<br>雌：266                  | 雄：479<br>雌：536                      | 雌雄：体重増加<br>抑制等 |
|                                        |                                                  | 雄：0、40.1、239、479、<br>1,000<br>雌：0、43.2、266、536、<br>1,070 | 血液生化学的<br>影響                   | 一般状態、体重<br>増加抑制等 | /                 | 雌雄：体重増加<br>抑制等            | 雄：体重増加抑<br>制等<br>雌：尿中尿酸結<br>晶増加 | 雌雄：体重増加<br>抑制等                      |                |
| 90日間<br>亜急性<br>毒性試験<br>③ <sup>3)</sup> | 0、500、3,000、6,000、<br>12,000 ppm                 | /                                                        | /                              | /                | /                 | 雄：397<br>雌：458            | 雄：397<br>雌：458                  | 雌雄：ALP増<br>加等                       |                |
|                                        | 雄：0、34、197、397、<br>803<br>雌：0、39、230、458、<br>938 | /                                                        | /                              | /                | /                 | 雄：体重増加抑<br>制等<br>雌：ALP増加等 | 雌雄：ALP増<br>加等                   |                                     |                |
| 90日間<br>亜急性<br>神経毒性<br>試験              | 0、3,000、6,000、<br>12,000 ppm                     | 401                                                      | 401                            | /                | 雄：402<br>雌：472    | 雄：402<br>雌：472            | 雄：402<br>雌：472                  | 雌雄：体重増加<br>抑制等                      |                |
|                                        | 雄：0、197、402、768<br>雌：0、253、472、1,030             | /                                                        | 筋緊張、歩行異<br>常等                  | /                | 雌雄：体重増加<br>抑制等    | 雌雄：体重増加<br>抑制等            | 雌雄：体重増加<br>抑制等                  | 雌雄：体重増加<br>抑制等<br>(筋緊張、歩行異<br>常等)   |                |

| 無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup> |                                   |                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 動物種                             | 試験                                | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                                                                       | JMPR                                                                                                                                | 米国                                                                                                                                                                                                                           | カナダ <sup>2)</sup>                                                                                                                                                                                                            | 環境省<br>食品安全委員会<br>参考<br>(農薬抄録)                                                                                                                        |
|                                 | 2年間<br>慢性毒性/<br>発がん性<br>併合試験<br>② | 0.50、250、2,500 ppm<br>-----<br>雄：0.2、11、107<br>雌：0.3、13、127                                                                                                                                               | 107<br><br>(最高用量群の<br>雄でリンパ腫<br>及び甲状腺傍<br>ろ胞細胞癌の<br>はつきりしな<br>い増加)                                                                  | 雄：107<br>雌：127<br><br>雌雄：毒性所見<br>なし<br>(発がん性は認<br>められない)                                                                                                                                                                     | 雄：107<br>雌：127<br><br>雌雄：毒性所見<br>なし<br>(発がん性は認<br>められない)                                                                                                                                                                     | 雄：107<br>雌：127<br><br>雌雄：毒性所見<br>なし<br>(発がん性は認<br>められない)                                                                                              |
|                                 | 2世代<br>繁殖試験                       | 0、500、1,500、5,000<br>ppm<br>-----<br>P雄：0.35.1、105、347<br>P雌：0.41.1、125、390<br>F <sub>1</sub> 雄：0.40.6、121、432<br>F <sub>1</sub> 雌：0.44.2、135、458<br><br>[雄：0、40、122、419<br>雌：0、45、136、450] <sup>4)</sup> | 親動物：105<br>兒動物：35.1<br>繁殖毒性：347<br><br>親動物：行動学<br>的影響<br>兒動物：体重増<br>加抑制<br><br>親動物：臨床症<br>状<br>兒動物：体重増<br>加抑制<br>繁殖毒性：性成<br>熟遅延 (雄) | 親動物<br>P雄：105<br>P雌：41.1<br>F <sub>1</sub> 雄：121<br>F <sub>1</sub> 雌：44.2<br>兒動物<br>P雄：35.1<br>P雌：41.1<br>F <sub>1</sub> 雄：40.6<br>F <sub>1</sub> 雌：44.2<br>親動物及び兒<br>動物<br>雌雄：体重増加<br>抑制等<br><br>(繁殖能に対す<br>る影響は認め<br>られない) | 親動物<br>P雄：105<br>P雌：41.1<br>F <sub>1</sub> 雄：121<br>F <sub>1</sub> 雌：44.2<br>兒動物<br>P雄：35.1<br>P雌：41.1<br>F <sub>1</sub> 雄：40.6<br>F <sub>1</sub> 雌：44.2<br>親動物及び兒<br>動物<br>雌雄：体重増加<br>抑制等<br><br>(繁殖能に対す<br>る影響は認め<br>られない) | 親動物及び兒<br>動物<br>P雄：35.1<br>P雌：41.1<br>F <sub>1</sub> 雄：40.6<br>F <sub>1</sub> 雌：44.2<br><br>親動物及び兒<br>動物：体重増加<br>抑制<br><br>(繁殖能に対す<br>る影響は認め<br>られない) |