

結果は別紙3のとおりであり、最高値は、800 g ai/ha で2回散布し、最終散布後7日に収穫した茶（荒茶）におけるシフルメトフェン 10.0 mg/kg 及び B-1 4.7 mg/kg であったが、散布14日後にはそれぞれ 3.0 mg/kg 及び 3.1 mg/kg、散布21日後にはともに検出限界以下に減衰した。（参照13）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、シフルメトフェン及び代謝物 B-1 を暴露評価対象化合物として農産物から摂取される推定摂取量を表8（詳細は別紙4）に示した。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシフルメトフェンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表8 食品中より摂取されるシフルメトフェン（代謝物を含む）の推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児（1～6歳） (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	365	310	418	371

また、同様の作物を用いて、代謝物 AB-6 及び AB-7 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。その結果、いずれの作物であっても代謝物 AB-6 及び AB-7 の分析値は検出限界以下であった。（参照13）

## 7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。（参照14）

表9 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雄 6	0, 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 4	0, 2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

## 8. 急性毒性試験

シフルメトフェンの Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表10に示されている。（参照15～17）

表 10 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状 (発現及び消失時間)
		雄	雌	
経口	Wistar ラット	実施せず	>2000	軟便(1匹) (投与後約 5時間～2日)
経皮	Wistar ラット	>5000	>5000	症状なし
吸入	Wistar ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状なし
		>2.65	>2.65	

代謝物 B-1 及び原体の混在物 AB-13 の Wistar ラットを用いた急性経口毒性試験、代謝物 AB-6、AB-7、及び原体の混合物 AB-8、AB-11、AB-12 の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 11 に示されている。（参照 18～24）

表 11 急性毒性試験結果概要（代謝物/混在物）

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	症状（発現及び消失時間）
			雌	
経口	代謝物 B-1	Wistar ラット	>2000	嗜眠、円背位、非協調性行動(投与直後～3日)
経口	混在物 AB-13	Wistar ラット	>2000	円背位、非協調性行動、浅速呼吸(投与直後～1日)
経口	代謝物 AB-6	ICR マウス	>2000	なし
経口	代謝物 AB-7	ICR マウス	>2000	自発運動低下、不整呼吸、肛門周囲被毛汚れ (投与後 5分～1日)
経口	混在物 AB-8	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-11	ICR マウス	>2000	症状なし
経口	混在物 AB-12	ICR マウス	>2000	症状なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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。皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。（参照 26～27）

Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 28）

## 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、100、300、1000 及

び 3000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1000 ppm	3000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.40	16.5	54.5	167
	雌	6.28	19.0	62.8	193

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

1000 ppm 以上投与群の雌でみられた WBC の減少及び 1000 ppm 投与群の雌でみられた顆粒球系／赤芽球系比の減少、3000 及び 300 ppm 投与群の雄でみられた心臓重量の減少は、用量との明確な関連性が認められないこと及び対応する病理組織学的変化が認められないことなどから、投与の影響ではないものと考えられた。

本試験において、1000 ppm 投与群の雄に肝比重量<sup>1</sup>の増加、雌に副腎比重量の増加、副腎のび慢性皮質細胞空胞化／肥大及び卵巣間質細胞空胞化がみられたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：19.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 時間延長</li> <li>・ 肝絶対重量増加、腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加、副腎絶対重量増加</li> <li>・ 副腎の肥大及び白色化</li> <li>・ 卵巣間質細胞空胞化*</li> </ul>
1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞空胞化*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glob 減少、A/G 比増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎び慢性皮質細胞肥大</li> <li>・ 卵巣間質細胞空胞化*（有意差なし）</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：これらの空胞は大型の脂肪滴であること、皮質細胞の肥大は小型の脂肪滴の蓄積であることが確認されている。

## （2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1000、3000 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>1</sup>：体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 14 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1000 ppm	3000 ppm	10000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35.4	117	348	1200
	雌	45.0	150	447	1510

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

3000 ppm 投与群の雌で認められた MCHC の増加は、用量との明確な関連性がないこと及び他の赤血球関連項目に異常がみられないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。また、1000 ppm 以上の投与群の雄に AST、1000 と 3000 ppm 投与群の雌に ALT の減少がみられたが、これらの変動に用量との明らかな関連性及び肝毒性を示唆するような病理組織学的変化は認められなかった。さらに、これらの項目の有意な減少は、対照群の測定値が背景データと比較し明らかな高値を示していたことに起因することが判明したため、検体投与の影響ではないと考えられた。3000 ppm 投与群の雄で BUN の減少がみられたが、用量との明らかな関連性がないこと及び BUN 減少の毒性学的意義が明らかではないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、3000 ppm 投与群で発生頻度は低いものの、雄では副腎のび慢性皮質細胞肥大及び雌では副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄：117 mg/kg 体重/日、雌：150 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 15 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対重量及び比重量増加</li> <li>・副腎肥大</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細空胞化</li> </ul>
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎び慢性皮質細空胞化(2 例)</li> </ul>
1000 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた経口 (0、30、300 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日月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 16 に示されている。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 7 週に MCHC の高値、雌で投与後 13 週に BUN の高値、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与後 13 週に PT 時間の延長、30 及び 1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に単球比率の高値、投与後 7 及び 13 週に  $\gamma$  Glob 比率の高値、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 13 週に CRE の低値が認められた。しかし、いずれの検査値も同群の投与開始前の値と比べ変動率は大きな差ではなく、用量との明確な関連性も認められないことから、検体投与の影響ではな

いと考えられた。また、300 mg/kg 体重/日以上での投与群の雌で下垂体の絶対及び比重量増加、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺及び膵臓の比重量増加がみられたが、病理組織学的検査ではこれらの臓器に関連した所見が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、1000 mg/kg 体重/日投与群雌雄において体重の増加抑制傾向及び副腎の皮質細胞の微細空胞化ならびに束状帯細胞に大型空胞出現がみられたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

表 16 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 副腎大型化 (1 例)</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞化、及び束状帯細胞の大型空胞*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制傾向 (有意差なし)</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞化、及び束状帯細胞の大型空胞*(2 例で顕著)</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 微細空胞が癒合したものが大型空胞と考えられる。

## 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 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、150、500 及び 1500 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 17 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与量		50 ppm	150 ppm	500 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.90	5.63	18.8	56.8
	雌	2.31	6.92	23.3	69.2

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

1500 ppm 投与群の雄で、投与後 29 週に立ち上がり姿勢が増加したが、他の時期では観察されず単発的であったことから偶発的な変化と考えられた。全検体投与群の雌で、投与後 4 週に尿 pH の低下がみられたが、用量との相関性が明らかでないこと、また 28 日間反復経口投与毒性試験では異常が認められなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

1500 ppm 投与群において、血小板数が雄では投与後 4 週と 26 週に、雌では投与後 13 週に減少したが、骨髓細胞形態検査では異常が認められず、28 日間反復経口投与

試験及び 90 日間反復経口投与毒性試験においても血小板数に異常が認められていないため検体投与による影響ではないと考えられた。同群雄では、精巣上体重量が投与 26 週後に減少したが、精巣及び精巣上体に病理組織学的変化が認められなかったことから、偶発的变化であると考えられた。150 ppm 以上の投与群の雌において、投与後 52 週に FIB 濃度が減少したが、明らかな用量との相関性が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。1500 ppm 投与群の雄では投与後 13 週に Alb 及び Ca の増加が認められたが、一過性の反応であることから検体投与の影響ではないと考えられた。血液生化学的検査ではその他の項目において、また、骨髓細胞形態検査では種々の項目に有意な変動が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、あるいは毒性学的に意義の乏しい変化であることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

1500 ppm 投与群において肝臓のび慢性肝細胞肥大が投与 4 週後の雄、卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 及び 52 週後の雌にそれぞれみられた。これらの所見の発生頻度に統計学的有意差は認められなかったが、28 日間試験及び 90 日間試験（参照 29）で同様の所見がみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。1500 ppm 投与群の雄においては副腎のび慢性皮質細胞肥大が投与後 52 週にみられたが、1 例のみの所見であり、他の雄にはみられなかったため検体投与の影響ではないものと考えられた。

腫瘍性病変については、その発生頻度に対照群と検体投与群との間に差は認められなかった。

本試験において、1500 ppm 投与群の雄で副腎のび慢性皮質細胞空胞化等が、雌では副腎にび慢性皮質細胞肥大、卵巣に間質細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：18.8 mg/kg 体重/日、雌：23.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 33）

表 18 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿量増加</li> <li>・RBC 増加、MCH 減少、MCV 減少、FIB 濃度減少</li> <li>・Alb 及び Ca 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞空胞化</li> <li>・肝び慢性肝細胞肥大(有意差なし)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎び慢性皮質細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞空胞化(有意差なし)</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた経口（0、30、300 及び 1000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

1000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例において、軟便が投与初期、嘔吐が投与期間を通じて高頻度でみられた。軟便や嘔吐はビーグル犬のカプセル投与試験において一定の頻度で観察されるものの、高頻度であることから検体投与に起因した変化であると考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与後 26 及び 52 週に TG が減少し、300 mg/kg 体重/日投与群雄の 1 例においても投与後 52 週に顕著に減少した。これらの変動に統計学的有意差は認められないものの、投与期間を通じてみられることから、検体投与の影響と考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与後 26 週に尿中 Na の減少、雌で投与後 26 週に WBC の増加及び血中  $\alpha_3$ Glob 比率の減少がみられた。しかし、いずれの値も投与開始前の値と同等である、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは一過性のものであることなどから、検体投与の影響ではないと考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝及び前立腺絶対重量減少がみられたが、明らかな用量との関連性が認められないこと及び病理組織学的検査において関連した所見がみ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。病理組織学的検査において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にみられた副腎皮質細胞の空胞形成（微細空胞形成及び大型空胞形成が、雄では各 1 例、雌では 2 及び 3 例）は、対照群にも認められる程度であること、変性所見あるいは変性所見に対する反応性所見を伴っていないことから、生体の生理的な範囲内の変化と考えられ、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎皮質細胞の微細空胞形成及び大型空胞出現、変性、副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤が、さらに雄で TG の減少および副腎皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

表 19 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便、嘔吐（1 例）</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎大型化</li> <li>・ 副腎間質線維化</li> <li>・ 精巣間質細胞腫大(1 例)(軽度、び慢性、両側性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG の減少（有意差なし）</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG の減少（有意差なし）</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・ 副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・ 副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・ 副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・ 副腎皮質に褐色色素含有マクロ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎大型化</li> <li>・ 副腎皮質細胞の微細空胞形成</li> <li>・ 副腎皮質細胞に大型空胞出現</li> <li>・ 副腎束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤</li> <li>・ 副腎皮質細胞の変性*</li> <li>・ 副腎間質線維化</li> </ul>

	ファージ浸潤	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：核崩壊あるいは空胞の極度な増加・増大による細胞腫大を特徴としていた。

### (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、150、500 及び 1500 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間の発がん性試験が実施された。

表 20 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.92	16.5	49.5
	雌	6.14	20.3	61.9

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

1500 及び 150 ppm 投与群の雄にみられたリンパ球の減少は用量との明確な関連性がなく病理組織学的検査で胸腺及び脾臓に関連した所見が認められないことから、また 1500 ppm 投与群の雄にみられた好酸球の減少は、好酸球が絶対数の少ない細胞種でありその減少には毒性学的意義が低いと考えられることから、いずれも検体投与による影響ではないと考えられた。

臓器重量測定において、1500 ppm 投与群の雄の副腎の比重量が増加したが、各群から副腎腫瘍を有する個体を除外した雄の副腎重量には用量相関性は認められなかった。したがってこの副腎重量の変化は検体投与の影響とは考えられなかった。1500 ppm 投与群の雌では脾臓の絶対及び比重量が、500 ppm 投与群の雌では脾臓絶対重量が減少したが、これらはいずれも対照群の 1 例に発生した単核細胞性白血病に起因するものであり、検体投与の影響とは考えられなかった。剖検により、150 ppm 以上の投与群の雄の死亡・切迫殺動物において、精巣の腫瘍の発生頻度増加がみられた。この精巣腫瘍に対応する病理組織学的所見は精巣の間細胞腫であり、間細胞腫の発生頻度は、対照群と各投与群との間で有意差はなかったので、剖検時における精巣腫瘍の発生頻度増加は偶発的なものと考えられた。1500 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物において、精巣上体の萎縮及び眼球の混濁、及び全動物においてリンパ節の腫大の発生頻度が増加したが、これらの肉眼的所見に対応する病理組織学的所見がみられなかったため、偶発的なものと考えられた。

投与に関連すると考えられる腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、1500 ppm 投与群の雌雄において副腎のび慢性皮質細胞肥大が、さらに雌では子宮角の腺腔拡張が認められたため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：20.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 34）



表 21 ラット2年間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1500 ppm	・副腎び慢性皮質細胞肥大	・副腎び慢性皮質細胞肥大 ・子宮角腺腔拡張
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、150、500、1500 及び 5000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 22 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.5	54.3	156	537
	雌	14.3	48.1	144	483

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

5000ppm 投与群の雄では、大型非染色球の減少が認められたが、大型非染色球はもともと変動が大きい項目であること、病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した異常がみられないこと、及び非染色球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見が、5000 ppm 投与群を含めた雌雄の投与群で認められたが、いずれも用量との相関性が認められない、あるいは対照群と比較して検体投与群の発生頻度が低いものであることから検体投与の影響ではないと考えられた。

腫瘍性病変について、その発生頻度に統計学的な有意差を示す所見はなかった。

本試験において、5000 ppm 投与群の雌雄で副腎のび慢性皮質細胞空胞化が認められたため、無毒性量は雌雄とも 1500 ppm (雄: 156 mg/kg 体重/日、雌: 144 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 35)

表 23 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	・副腎び慢性皮質細胞空胞化	・副腎び慢性皮質細胞空胞化
1500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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、150、500 及び 1500 ppm:

平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 24 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		150 ppm	500 ppm	1500 ppm
P 世代	雄	9.21	30.6	89.4
	雌	13.8	46.6	141
F <sub>1</sub> 世代	雄	10.0	33.2	99.8
	雌	14.0	49.3	141

親動物及び児動物の各投与群で認められた毒性所見は、表 25 に示されている。

150 ppm 投与群の P 世代雄親動物の精子運動率、F<sub>1</sub> 哺育児の性比に統計学的に有意な変動がみられたが、用量相関性が明確ではなく、さらに他の世代に同様な変化がないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

親動物の臓器重量に関して、1500 ppm 投与群の P 世代雌にみられた甲状腺の比重量の増加、F<sub>1</sub> 世代雄の前立腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群 P 世代雄の肝臓比重量の増加はいずれも用量反応関係が明確ではなく、さらに他の世代に同様な変化がないこと、また、病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。また、150 ppm 投与群において、P 世代雄の下垂体及び副腎の絶対及び比重量、P 世代雌の甲状腺絶対および比重量、F<sub>1</sub> 世代雌の下垂体及び子宮の絶対重量増加についても用量に依存した変化ではなく、さらに他の世代に同様な変化がないこと、また病理組織学的変化もみられないことから偶発的な変化と考えられた。

児動物の臓器重量において、F<sub>2</sub> 雌離乳児の全投与群でみられた胸腺絶対重量の減少、500 ppm 投与群の胸腺の比重量の減少、150 及び 500 ppm 投与群でみられた脾臓絶対重量の減少、および 150 ppm 投与群の脾臓比重量の減少は、F<sub>1</sub> 離乳児に同様な変化がなく、用量反応関係が明確ではないこと、さらに病理組織学的変化もみられないことから、偶発的な変化と考えられた。1500 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 離乳児雌雄でみられた脳比重量の増加は、重量が対照群とほぼ同じであったことから、体重の低下に起因したものであると考えられた。

病理組織学的検査において、150 および 500 ppm 投与群 P 世代雄にみられた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化は、発生頻度に統計学的有意差が認められたが、1500 ppm 投与群における発生頻度に有意差がないこと、P および F<sub>1</sub> 対照群においても同様な所見がみられていることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

全ての F<sub>2</sub> 哺育児について哺育 4 日に実施した肛門生殖突起間距離の測定の結果、雌雄ともに絶対値に統計学的な有意差は認められなかった。体重比においては、150 および 1500 ppm 投与群の雄で有意な高値が認められた。このことから、本剤に抗アンドロゲン作用はないものと考えられた。

150 ppm 投与群では、F<sub>1</sub> 雌親動物に血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、

繁殖能力を含めた他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では 1500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上の投与群の雌、  
 児動物では 500 ppm 以上の投与群の雌雄で副腎重量の増加等がみられたことから、親  
 動物の無毒性量は雄で 500 ppm (P 世代 : 30.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代 : 33.2 mg/kg  
 体重/日)、雌で 150 ppm (P 世代 : 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 14.0 mg/kg 体重/日)、児  
 動物の無毒性量は 150 ppm (P 世代 (F<sub>1</sub> 雄/雌) : 9.21/13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 世代 (F<sub>2</sub>  
 雄/雌) : 10.0/14.0 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 39)

表 25 ラット 2 世代繁殖試験で認められた所見

	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 への 影響	1500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎絶対及び比重量増加、下垂体比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重値</li> <li>下垂体絶対及び比重量増加、卵巢絶対及び比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離遅延</li> <li>副腎比重量増加</li> <li>副腎白色化</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>低体重値</li> <li>平均発情周期延長</li> <li>下垂体比重量増加</li> <li>副腎束状帯び慢性細胞肥大、卵巢間質細胞空胞化</li> <li>17β-エストラジオール濃度低下</li> </ul>
	500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>膈開口遅延</li> <li>副腎白色化及び肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>卵胞刺激ホルモン及びプロゲステロン濃度低下</li> </ul>
	150 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児 への 影響	1500 ppm	副腎束状帯び慢性細胞肥大	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肛門生殖突起間距離の体重比高値</li> <li>副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> <li>副腎白色化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>副腎白色化 (有意差なし)</li> <li>副腎球状帯及び束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>

500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎球状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	・副腎絶対及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎束状帯び慢性細胞肥大</li> </ul>	・副腎絶対及び比重量増加
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群の母動物及び胎児動物に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でみられた妊娠 15~18 日の体重増加量の増加、肝臓もしくは右腎臓の比重量の減少は、用量との関連性が明らかではないため、検体投与による影響ではないと考えられた。

胎児の骨格変異として、50 mg/kg 体重/日投与群において、頸肋を有する胎児数に有意な増加がみられたが、用量との明らかな関連性が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。また、1000 mg/kg 体重/日投与群において、波状肋骨を有する胎児数が増加したが、同腹数 (波状肋骨のみられた胎児を有する母動物数) に有意差が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

本試験において、250 mg/kg 体重/日群の母動物に副腎絶対及び比重量の増加、副腎皮質細胞空胞化が、胎児動物に胸骨分節不完全骨化の同腹数増加が認められたため、母動物及び胎児における無毒性量は、50 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 37)

表 26 ラット発生毒性試験で認められた所見

投与群	母動物	胎児動物
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎皮質細胞び慢性肥大</li> <li>・右副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・胎盤重量増加傾向 (有意差なし)</li> </ul>	
250 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・左副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質細胞空胞化 (有意差なし)</li> </ul>	・胸骨分節不完全骨化の同腹数増加
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 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 (原体: 0、50、250 及び 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。