

高く (7.71~8.03 µg/g)、次いで腎臓中濃度が高かった (3.14~3.35 µg/g)。その他の臓器においては血漿中濃度よりも低かった。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が見られた。また、脂肪及び皮膚 (比較的高濃度) における濃度は投与 6~168 時間後までほとんど変化が見られなかった。

高用量群では、雌雄ともほぼ全ての組織・臓器の放射能濃度は投与 9 時間後に最も高かったが、雌では肝臓、脂肪及び骨髄等で投与 24 時間後に最も高かった。投与 6 及び 24 時間後では、消化管 (内容物含む) を除くと肝臓中濃度が最も高く (雄: 408 µg/g、雌: 468 µg/g)、次いで腎臓中濃度が高かった (173~220 µg/g)。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が見られた。低用量群で見られた傾向とは異なり、脂肪及び皮膚における濃度は経時的に減衰したが、骨髄における濃度は投与 6 時間後における濃度が最も低かった。雄では低用量及び高用量群で 168 時間後に毛において最も高い濃度が観察された。皮膚及び毛においては雌雄共にケラチンに取りこまれていることが確認された。(参照 2)

(4) 代謝物同定・定量

排泄試験 [1.(2)] における投与後 72 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における主要成分としてモノエステル体 (C) のグルクロン酸抱合体が検出され、5.8~19.9% TAR を占めた。その他、C (1.1~6.0% TAR) 及びビニルチオ酢酸体 (K) (2.8~7.8% TAR) が検出された。糞中における主要成分として、親化合物 (0.06~4.8% TAR)、4-ヒドロキシ体 (B) (0.2~0.6% TAR) 及び C (0.2~1.3% TAR) が検出された。投与量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は見られなかった。 T_{max} 時点の肝臓中代謝物として、親化合物 (0.02~0.1% TAR)、B (0.04~0.2% TAR)、C (0.1~0.3% TAR) 及びジデヒドロ体 (E) (0.04~0.05% TAR) が検出された。

イソプロチオランの主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、更にジチオラン環の開裂による K の生成と考えられた。ジチオラン環開裂後は速やかに様々な低分子化合物に代謝されると推察された。また、非 GLP 試験ではあるが、マウスにおいて代謝物モノスルホキシド体 (D)、F 及び G が検出された。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種: ひとめぼれ) に ^{14}C -イソプロチオランをそれぞれ 80 mg/L の濃度 (最大施用量: 0.6 kg ai/ha) で出穂 1 ヶ月後に散布し、水稻における植物体

内運命試験が実施された。

処理後の各部位における放射能濃度推移は表 6 に示されている。処理後日数にかかわらず玄米及び根部の総残留放射能 (TRR) 濃度は低く、主に籾殻及び茎葉部に高濃度の放射能が認められたが、経時的变化は少なかった。このことから、穂に付着したイソプロチオラン及びその代謝物の玄米への移行性は小さいことが示唆された。

何れの部位においても親化合物が最も多く検出され、16.4~75.5%TRR を占めた。その他には玄米、籾殻及び茎葉部において B、C、D 及び E が検出されたが、何れも 10%TRR 未満であった。また、高極性物質は、大部分が酵素処理により 10%TRR 未満の分解物に分離した。

イソプロチオランの稲における主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、イオウの酸化による D の生成と考えられた。(参照 2)

表 6 各部位における放射能濃度推移

部位	処理後経過日数 (日)							
	7				28			
	玄米	籾殻	茎葉	根	玄米	籾殻	茎葉	根
放射能濃度 (mg/kg)	0.21	5.38	1.91	0.03	0.20	4.05	1.36	0.02

(2) ひめりんご

ひめりんごに ^{14}C -イソプロチオランを樹高約 30 cm、幹径 1~2 cm のポット植え個体に 2.27 g/L の施用量 (360 g ai/樹に相当) で土壌処理及び樹高約 40 cm、幹径 3~4 cm のポット植え個体の果実及び葉に 310 mg/L (果実一個あたり) と 160 mg/L (葉一枚あたり) の施用量で塗布処理し、ひめりんごにおける植物体内運命試験が実施された。

塗布処理によるひめりんごの果実及び葉における代謝物分布は表 7 に示されている。

土壌処理試験では処理後日数にかかわらず、果実における TRR 濃度は低く、処理 61 日後に 0.01 mg/kg が認められたのみであった。一方、葉においては処理 7 日後から極低濃度ではあるものの放射能が検出され、処理 61 日後では 0.36 mg/kg であった。

果実については、何れの採取時期における試料も TRR が極低濃度であったため、代謝物分析はされなかった。処理 61 日後の葉中には低濃度の親化合物 (<0.01 mg/kg)、D (0.05 mg/kg)、C のグルコース抱合体 (0.01 mg/kg) が検出された。

イソプロチオランを果実及び葉に塗布したところ、処理 7 日後で果実及び葉における TRR 濃度は 0.81 mg/kg 及び 6.02 mg/kg が検出され、親化合物はそれぞれ 49.3%TRR (果実) 及び 53.9%TRR (葉) を占めた。処理 14 日後で TRR 濃度は 0.76 mg/kg 及び 5.18 mg/kg が検出され、親化合物はそれぞれ 26.6%TRR (果実) 及び 40.3%TRR (葉) に減衰した。親化合物の減衰に伴い B、C、D 及び E の生成が認められたが、何れも 10%TRR 未満であった。

イソプロチオランのひめりんごにおける主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルコース抱合体の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及びグルコース抱合体の生成、B の脱水による E の生成、イオウの酸化による D の生成と考えられた。(参照 2)

表 7 ひめりんごにおける代謝物分布 (塗布処理試験)

	放射能濃度 (mg/kg)			
	果実		葉	
	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 7 日後	処理 14 日後
イソプロチオラン	0.40 (49.3)	0.20 (26.6)	3.24 (53.9)	2.09 (40.3)
B	0.02 (2.1)	<0.01 (1.0)	0.09 (1.4)	0.13 (2.6)
C	ND	ND	ND	<0.01 (0.1)
D	0.03 (4.2)	0.03 (4.1)	0.45 (7.5)	0.47 (9.0)
E	0.05 (6.6)	0.04 (4.9)	0.23 (3.8)	0.17 (3.4)

ND : 不検出、() : %TRR

(3) ばれいしょ

ばれいしょ (品種 : 男爵) に ^{14}C -イソプロチオランを、蕾をつける前の植物体 (高さ : 約 70 cm) に 2,260 mg/L の施用量 (7.2 kg ai/ha 相当) で株元に添加し、ばれいしょにおける植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょの各部位における代謝物分布が表 8 に示されている。

葉及び茎における放射能濃度は、処理 31 日後で 2.72 mg/kg 及び 0.72 mg/kg が検出され、うち親化合物は 1.18 (41.7%TRR) 及び 0.30 mg/kg (41.2%TRR) であり、経時的に増加する傾向が認められた。また、一方、塊茎における処理 10 日後及び 31 日後の TRR 濃度は 0.28 mg/kg 及び 0.15 mg/kg が検出され、親化合物の放射能濃度は処理 10 日後及び 31 日後とも 0.02 mg/kg であり、増加傾向は認められなかった。

葉及び茎における主要代謝物は E であり、その他に B、C 及び D も少量検出された。塊茎では B、C 及び D が検出されたが、何れも少量であった。それ以外に一部 10%TRR 以上が認められた原点画分 (葉及び塊茎) については、 β -グルコシダーゼ処理及び誘導化 (メチル化及びアセチル化) による特徴分析を行った。葉については主に B のグルコース抱合体 (0.31 mg/kg、9.7%TRR) が認められた。塊茎については、グルコース抱合体ではない未同定物質の集合体であること

が示唆された。

ばれいしょに土壤埋設処理したイソプロチオランは、経時的に植物体に取り込まれ、未変化体の親化合物が最も多く、B、C、D、E ならびに B 及び C のグルコース抱合体に代謝されるものと考えられた。（参照 2）

表 8 各部位における代謝物分布

	放射能濃度(mg/kg)					
	処理 10 日後			処理 31 日後		
	塊茎	葉	茎	塊茎	葉	茎
イソプロチオラン	0.02 (7.0)	0.08 (25.4)	0.07 (29.9)	0.02 (11.2)	1.18 (41.7)	0.30 (41.2)
B	0.01 (5.2)	0.01 (3.8)	<0.01 (2.2)	ND	0.06 (2.2)	0.02 (2.5)
C	ND	ND	ND	0.01 (7.2)	<0.01 (0.3)	<0.01 (0.4)
D	<0.01 (3.0)	ND	ND	ND	0.01 (0.5)	<0.01 (0.6)
E	ND	0.03 (10.4)	0.02 (6.8)	ND	0.18 (6.9)	0.04 (5.1)

ND：不検出、（ ）：%TRR

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

^{14}C -イソプロチオランを蒸留水で湛水状態にした軽埴土（茨城）に乾土あたり 6 mg/kg（有効成分換算で 6 kg ai/ha 相当）となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰し、試験終了時点で親化合物は 63.1%TAR を占め、土壤中での推定半減期は 326 日と算出された。主要分解物として D が検出されたが、0.9%TAR と僅かであった。他には B（0.1%TAR 未満）、C（0.9%TAR）及び E（0.1%TAR 未満）が検出された。親化合物の減少に伴い非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も多く分布し（13.9%TAR）、ついでフミン（9.2%TAR）、フミン酸（6.9%TAR）の順に減少する傾向が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成も認められた（0.6%TAR）。（参照 2）

(2) 好氣的土壤中運命試験

^{14}C -イソプロチオランを、軽埴土（茨城）に乾土あたり 5 mg/kg となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰し、試験終了時点で親化合物は 44.9%TAR を占め、土壤中での推定半減期は 82 日と算出された。主要分解物は、湛水条件下と同様に D であった（2.4%TAR）。他には B（0.1%TAR 未満）、C

(0.4%TAR) 及び E (0.4%TAR) が検出された。親化合物の減少に伴い、非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も顕著に分布し (16.1%TAR)、ついでフミン (12.6%TAR)、フミン酸 (9.3%TAR) の順に減少する傾向が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成も認められた (10.9%TAR)。

イソプロチオランの土壌での主要分解経路は、イオウの酸化による D の生成、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、最終的には CO_2 への分解と考えられた。

(参照 2)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 (軽埴土：北海道、新潟及び茨城、砂壤土：鹿児島) を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.44~28.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 196~2,300 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識イソプロチオランを pH 5 (フタル酸塩)、pH 7 (リン酸塩) 及び pH 9 (ホウ酸塩) にそれぞれ濃度 1 及び 10 mg/L となるように添加後、25℃で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

イソプロチオランは各緩衝液中で加水分解に対して安定であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び地下水)

^{14}C -イソプロチオランを滅菌蒸留水及び自然水 (地下水：大阪府 河内長野) に 24.3 mg/L となるように添加後、25℃で 6 日間キセノンアークランプ光 (光強度：322 MJ/m²、波長：300~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、減衰を示さず 6 日後 (東京、春の太陽光換算で 37.7 日) にはそれぞれ 104%及び 95.1%が残存し、推定半減期の算出は不可能であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (三重)、沖積・埴壤土 (兵庫)、火山灰・壤土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪)、洪積・埴土 (岩手)、沖積・埴土 (愛媛)、洪積・砂壤土 (福島・愛知) 及び火山灰・軽埴土 (茨城) を用い、イソプロチオランを分析対象化合物とした水田 (湛水) 及び畑地状態における土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 土壌残留試験成績（推定半減期）

No	試験	状態	濃度*	土壌	半減期（日）
1	容器内試験	水田	5 mg/kg	火山灰・埴壤土	160
2				沖積・埴壤土	138
3		畑	18 mg/kg	火山灰・壤土	104
4				洪積・埴壤土	52
5	圃場試験	水田	480 g ai/ha	洪積・埴土	76
6				沖積・埴土	27
7		畑	720 g ai/10a	洪積・砂壤土	40
8				火山灰・軽埴土	1
9			1800 g ai/10a	火山灰・壤土	178
10				沖積・砂壤土	264

*：容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用（No.9 及び 10 は水和剤を使用）

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。イソプロチオランの最高値は、稲わらを除くと、720 g ai/ha を 1 回散布処理し、散布 20 日後に収穫した玄米の 1.81 mg/kg であった。（参照 2）

（2）魚介類における最大推定残留値

イソプロチオランの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イソプロチオランの水産 PEC は 9.7 ppb、BCF は 52（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 2.52 ppm であった。（参照 4）

（3）子牛における臓器中残留試験

子牛にイソプロチオランを 50、150mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

主要臓器・組織及び血清中におけるイソプロチオランの経時的残留濃度の推移は、表 10 に示されている。最終投与 7 日後には、150mg/kg（3 倍量）投与群の肝臓及び脂肪で 0.04－0.10 mg/kg が検出されたのみで、その他は検出限界未満となった。（参照 8）

表 10 臓器中残留濃度の経時的推移 (子牛) (mg/kg)

投与量 (mg/kg)	試料	経過日数 (日)									
		0	1	3	5	7					
50 (常用量)	筋肉	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	肝臓	0.28	0.16	0.05	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	脂肪	2.8	1.6	0.78	0.47	0.13	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02
	小腸	3.4	1.6	0.40	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	血清	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
150 (3 倍量)	筋肉	0.20	0.14	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	2.1	0.73	0.35	0.27	0.08	0.12	0.04	0.06	0.04	<0.02
	腎臓	0.73	0.23	0.11	0.11	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	脂肪	25	14	9.2	9.4	0.98	1.5	0.40	0.29	0.06	0.10
	小腸	20	2.8	0.49	0.52	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	血清	0.28	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—

検出限界 : 0.02mg/kg

— : 不検出

対照群はすべて検出限界未満

(4) 育成牛における臓器中残留試験

育成牛にイソプロチオランを 50mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

血清は最終投与当日、筋肉及び腎臓では最終投与 1 日後、肝臓及び小腸では最終投与 3 日後には検出限界未満になり、最終投与 5 日後には脂肪を含む全例で検出限界未満 (検出限界 : 0.02mg/kg) となった。(参照 8)

7. 乳汁への移行試験

(1) 連続投与後の乳汁移行試験①

乳牛 (一群 3 頭) にイソプロチオランを 50mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁中移行 (残留) 試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 11 に示されている。投与 24 時間後以降は検出限界未満となった。(参照 8)

表 11 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移(mg/kg)

個体 No.	経過時間 (時間)				
	投与直前	6	12	24	36
1	<0.02	0.06	0.03	<0.02	<0.02
2	<0.02	0.06	0.20	<0.02	<0.02

3	<0.02	0.08	0.04	<0.02	<0.02
---	-------	------	------	-------	-------

検出限界：0.02mg/kg

(2) 連続投与後の乳汁移行試験②

牛（一群 1~2 頭）に、イソプロチオランを 0、227 及び 2,249 mg/頭/日の用量で 28 日間連続経口投与後、2 週間の回復期間を設けた乳汁移行試験が実施された。

両投与群とも、試験期間を通してイソプロチオランの残留値は定量限界未満 (<0.001 mg/kg) であった。（参照 2）

(3) 連続投与後の乳汁移行試験③

乳牛（一群 2~3 頭）にイソプロチオランを 50 及び 100 mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁中移行（残留）試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 12 に示されている。50mg/kg 投与群では最終投与 18 時間後には検出限界未満となり、100mg/kg 投与群では最終投与 48 時間後以降検出限界未満となった。（参照 8）

表 12 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移(mg/kg)

投与量 (mg/kg)	個体 No.	経過時間（時間）					
		最終投与直前	6	12	18	24	48
50	1	<0.02	0.06	0.02	<0.02	<0.02	
	2	<0.02	0.12	0.14	<0.02	<0.02	
	3	<0.02	0.03	0.05	<0.02	<0.02	
100	4*	<0.02	1.3	0.76		0.12	<0.02
	6*	<0.02	0.43	0.16		<0.02	<0.02

検出限界：0.02mg/kg

4*及び6*の試験は（1）と同一試験場で実施

8. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びカエルを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13 一般薬理試験概要

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	一般状態	ddN マウス	雄 10	0、50、100、 200、400、800 (経口)	50	100	自発運動の低下、敏 捷性の低下、刺激へ の反応性低下

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
経系	一般状態	カエル	4	0、33.3 (胸リンパ腔)	<33.3	33.3	刺激への反応性低下、起き上がり能力低下、呼吸抑制、反射運動消失
	ヘキソバルビタール睡眠	ddN マウス	雄 8	0、50、100 (経口)	50	100	投与後2~6時間に睡眠時間が延長し、24時間以降は短縮した。
	体温	ddN マウス	雄 5	0、200、400 (経口)	200	400	体温低下
	鎮痛作用 (熱板法)	ddN マウス	雄 20	0、100、200 (経口)	200	—	影響なし。
	鎮痛作用 (Writhing test)	ddN マウス	雄 5~10	0、100、200 (経口)	100	200	鎮痛作用あり
	抗痙攣作用 (ストリキニーネ)	ddN マウス	雄 11	0、200 (経口)	<200	200	200 mg/kg体重投与群において、ストリキニーネによる死亡までの時間を遅らせる傾向が認められた
	筋弛緩 (懸垂法)	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : 352	
	筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : 407	
	正向反射	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : >800	
自律神経系	摘出腸管	モルモット	1	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	自動運動を抑制、ACh、His、5-Ht、ニコチン及び KCl による収縮を抑制
	摘出子宮	ラット	1	0、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL	—	

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
	摘出輸精管	モルモット	1	0、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL	—	
呼吸 循環 器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	1	0、30 (静脈内)	30	—	影響なし。
	心臓運動 (Engel-mann 法)	カエル	1	0、0.1% (還流)	0.1%	—	影響なし。
知覚 神経	角膜反射	ウサギ	雄 3	10 mg/眼 (点眼)	10 mg/眼	—	影響なし。
薬物 代謝	肝薬物代謝 酵素活性	ラット	—	0、250	—	250	NADM**及びAH*** が、投与2~15時間 後までは阻害され たが、24時間以降は 誘導された。

*：経口投与の試験においては、イソプロチオラン原体をオリーブオイルに懸濁して投与した。静脈内投与の試験では、原体を 30%オリーブ油+エタノール溶液として投与した。眼への適用では原体を用いた。

**：パラニトロアニソールの脱メチル化活性

***：アニリンを基質とした環の水酸化活性

9. 急性毒性試験

イソプロチオランを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 2）

表 14 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種 (溶媒)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	1,190	1,340	雌雄で眼出血、尿失禁、鼻汁、 流涎、下痢 死亡前に後肢の痙攣
経口	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,350	1,520	雌雄で身体の動揺、よろめき 歩行、動作緩慢、発汗、流涎、

				流涙、鼻汁、高用量において角膜の白濁 死亡例の一部で死亡前に後肢の強直性痙攣が認められた。
経口	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	4,220	—	失調性歩行、自発運動の減少、流涎、流涙、尿失禁、一部の動物で正向反射の消失 死亡例あり
経口	日本白色種ウサギ 雄 10 匹	6,150	—	生存例では中毒症状はほとんど見られなかった。 死亡例では、死亡前に摂餌量減少、運動失調、横臥
経皮 ¹⁾	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
経皮 ¹⁾	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
吸入 ²⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄で暴露中に自発運動の減少、鼻汁、立毛等 死亡例なし
		>2.77	>2.77	
腹腔	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	480	640	雌雄で鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例に眼出血 死亡例あり
腹腔	dd マウス 雌雄各 10 匹	440	600	雌雄で発汗、動作緩慢、鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例で狂暴化 死亡例あり
腹腔	ゴールデンハムスター 雄 15 匹	1,310	—	中毒症状なし 死亡例あり
皮下 ³⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄で虚脱状態、軽度の流涎、流涙 10 例中 1 例死亡
皮下 ³⁾	dd マウス 雌雄各 10 または 20 匹	>5,000	>5,000	雌雄で歩行不調、虚脱状態、流涎、流涙、一部で角膜の白濁化 死亡率は各投与群で 30% 以下であった。

注) 溶媒として¹⁾ はアセトン、²⁾ は原体を賦形剤（ホワイトカーボン及びカオリンクレー）に 70% となるように混合したものを用いた。³⁾ はオリーブ油とエタノールの混合液を、それ以外はオリーブ油を用いた。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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、眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照2)

11. 亜急性毒性試験

(1) 16 週間亜急性毒性試験(ラット) [参考資料]

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm)投与による 16 週間(雄:112 日、雌:113 日)亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,700 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量¹の増加、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 900 ppm(雄:53.0 mg/kg 体重/日、雌:61.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) ① [参考資料]

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加量抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm(雄:61.4 mg/kg 体重/日、雌:67.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) ②

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、50、300 及び 3,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群雄で肝及び腎比重量増加等、3,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm(3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(23.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

表 15 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少

¹: 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)

	・ GPT、GOT 上昇 ・ TP、Alb、T. Chol 及び血中 Ca 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ RBC、Hb、Ht 減少及び網状赤血球数増加 ・ PT 短縮、APTT 延長 ・ GGT 上昇 ・ T. Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加
300 ppm 以上	・ GGT 上昇 ・ 肝比重量増加 ・ 腎比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(4) 16 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm) 投与による 16 週間 (雄 : 114 日、雌 : 115 日) 亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,700 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄 : 132 mg/kg 体重/日、雌 : 140 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [参考資料]

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、4,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 145 mg/kg 体重/日、雌 : 177 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

1 2. 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) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群雌雄で ALP 上昇、雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制、副腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)