

表2 投与後 240 時間の尿中及び糞中への排泄 (%TAR)

投与法	単回経口							
	1		5		100		1000	
投与量(mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	30.6	39.0	30.6	38.4	24.6	46.2	25.7	34.6
糞	70.2	62.3	67.4	60.0	67.3	55.9	67.0	58.1
投与法	単回静脈内				反復経口*			
投与量(mg/kg 体重)	5				5			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	37.5	50.4	32.3	43.0				
糞	53.7	43.7	56.0	46.5				

注) TAR : 総投与放射能 * : 反復経口では最終投与後 240 時間の排泄

(3) 胆汁排泄

胆管カニューレを装着した Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を、単回経口投与 (5 mg/kg 体重) 及び単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) し、胆汁排泄試験が実施された。

単回経口投与群では投与後 48 時間に 35.7~38.0%TAR が胆汁中に排泄された。尿中及び糞中への排泄はそれぞれ 4.7~6.7%TAR 及び 24.5~32.6%TAR であった。尿中排泄は、胆管カニューレを装着しない排泄試験[1. (2)]での尿中排泄 (27.7~34.0%TAR) と比べて少量であり、腸肝循環の存在が示唆された。

単回静脈内投与群では、胆汁試料のみ採取した。投与後 6 時間に 18.0~42.1%TAR が胆汁中に排泄された。(参照 2)

(4) 体内分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を単回経口投与 (5 及び 1,000 mg/kg 体重)、単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 及び反復経口投与 (5 mg/kg 体重、14 日間連続) し、体内分布試験が実施された。

5 mg/kg 体重単回経口投与群では、投与 4 時間後には消化管を除くと肝 (5.3~6.3 $\mu\text{g/g}$) に次いで脂肪 (1.4~1.6 $\mu\text{g/g}$) に放射能濃度が高かった。肝の放射能濃度は時間とともに減少したが、脂肪では雌雄とも投与 24 時間後に最高値 (3.0~4.0 $\mu\text{g/g}$) に達し、その後減衰した。投与 168 時間後には脂肪に 0.2~1.3 $\mu\text{g/g}$ の放射能が検出された。

1,000 mg/kg 体重単回経口投与群でも脂肪への残留が見られ、投与 168 時間後の脂肪組織には 51.1~134 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

単回静脈内投与群では組織中の放射能濃度が最も高かったのはいずれの時点でも脂肪組織であった。投与 8 時間後に最高値 9.2~13.4 $\mu\text{g/g}$ となり、投与 168 時間後に 0.8~3.1 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

反復経口投与群の最終投与後の組織中の放射能濃度は、消化管を除くと脂肪組織で最も高く、最終投与 4~8 時間後に最高濃度 (9.0~13.9 $\mu\text{g/g}$) に達し、最終投与 168 時間後に 1.4~3.1 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

いずれの投与群も、投与 168 時間後に脂肪組織以外の組織に有意な残留は見られ

なかった。

また排泄試験[1. (2)]において、投与48時間後あるいは240時間後の組織中放射能を測定した。48時間後には脂肪組織及び肝で放射能濃度が高く、投与240時間後には残留放射能が最も多かったのは脂肪組織(0.1~3.6% TAR)であった。

(参照2)

(5) 代謝物同定・定量

体内分布試験[1. (4)]における尿、糞、血漿及び組織及び胆汁排泄試験[1. (3)]における胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には親化合物及び19種類の代謝物が同定された。親化合物は0.8~2.3% TAR存在した。全投与群で共通して認められたのは代謝物B(II)、D(IV)及びE(V)であった。各投与群の雌では代謝物Bが最も多く、13.2~19.2% TAR存在したが、雄では代謝物D及びEが多く存在した。

糞中には親化合物及び18種類の代謝物が同定された。親化合物の存在量は投与群によって著しく異なり、最小値が単回静脈内投与群の雄で1.5% TAR、最大値が1,000 mg/kg 体重単回経口投与群の雄で44.5% TARであった。全投与群に共通して認められたのは代謝物B、C(III)、E、I(XXII)及びJ(XXIII)であったが、最も多かったのは代謝物Eで、7.7~16.2% TAR 検出された。

各組織に認められた主要成分は、血漿中で代謝物B、脂肪で親化合物、肝で親化合物と代謝物B、腎で代謝物Bであった。

胆汁中には、いずれの投与群でも親化合物は存在しなかった。主要代謝物はI及びJであり、それぞれ4.1~11.2% TAR及び7.8~20.5% TAR存在した。また代謝物K及びL(XXXV及びXXXVI)が同定され、これらは代謝物I及びJがさらに代謝されたものと考えられた。(参照2)

(6) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

¹⁴C-ジチオピル及び¹³C-ジチオピルの混合物、代謝物B(II)、I(XXII)及びJ(XXIII)をSDラット(雌雄)の肝細胞とともに培養し、*in vitro* 代謝試験が実施された。肝細胞を24時間培養した後の培地中には親化合物、代謝物B、I及びJが存在した。48時間培養後には親化合物は減少し、代謝物I及びJの他、代謝物C(III)、H(XII)など計19種類の代謝物が検出された。

グルタチオン及びNADPH生成系存在下における雄ラット肝ホモジネートを用いた*in vitro* 代謝試験を実施したところ、1時間で約84.5% TARのジチオピルが代謝され、代謝物B、C、I及びJが生成した。これらの代謝物の生成は酸化代謝に依存する酵素的反応と推定された。

ジチオピルのラットにおける推定代謝経路は、最初にチオメチル基が酸化されて生成したスルホキシド中間体からグルタチオン抱合を受けて代謝物I及びJを生じ、またスルホキシド中間体からモノアシッド(代謝物B及びC)が生じるものと考えられた。また代謝物I及びJのチオメチル基の酸化または加水分解的開裂により代謝物K(XXXV)及びL(XXXVI)が生じると考えられた。(参照2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻 (田面水処理)

2.5~3葉期の水稻 (品種: 米国 S-201) をポットに移植後、¹⁴C-ジチオピル及び¹³C-ジチオピルの混合物を 250 g ai/ha の用量で田面水に処理し、湛水条件で栽培して植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能濃度は表 3 に示されている。

表 3 水稻試料中放射能濃度

	残留放射能濃度 (mg/kg)			
	茎葉部	根部	田面水	籾
1 日後	1.65 (0.08)	0.149(0.009)	(4.77)	
14 日後	0.089(0.07)	0.064(0.02)	(0.165)	
出穂期	0.020(0.8)	0.043(0.9)	(0.004)	0.0009(0.003)
成熟期	0.025(0.7)	0.033(0.8)	(0.006)	—

注) 斜線: データなし —: 検出限界未満 () 内: %TAR

茎葉部及び根部に認められた主要成分は親化合物であった。処理 14 日後、出穂期及び成熟期に存在した親化合物は、茎葉部ではそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 31.5%、25.8%及び 8.9%、根部ではそれぞれ 75.6%、41.1%及び 26.1%であった。茎葉部及び根部では代謝物 B (II)、C (III) 及び D (IV) も同定されたが、いずれも 9.0%TRR 以下であった。

茎葉部において、代謝物 B 及び C は処理 14 日後にそれぞれ 6.2 及び 3.7%TRR 存在したが、成熟期にはそれぞれ 2.7 及び 1.9%TRR であった。一方、代謝物 D は処理 14 日後の 2.7%TRR から成熟期の 9.0%TRR に増加しており、ジチオピルが代謝物 B 及び C に代謝され、さらにこれらが代謝物 D に変換されることが示唆された。(参照 2)

(2) 水稻 (水耕処理)

¹⁴C-ジチオピルを 0.03、0.08、0.4 及び 0.8 mg/L で添加した培養液で 2.5 葉期の水稻 (品種: 米国 S-201) を水耕栽培し、植物体内運命試験が実施された。処理後の各試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表 4 各試料中放射能分布 (%TAR)

処理量 (mg/L)	0.03				0.08				0.4				0.8			
	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部
処理 30 分後	17	69	0	31	22	61	0	29	7	67	0	23	5	61	0	28
6 時間後	19	60	0	69	18	51	0	53	11	55	0	61	8	57	0	59
1 日後	10	45	0	35	10	45	0	31	6	51	0	33	6	52	0	30
7 日後	44	20	3	54	33	12	2	42	23	22	2	34	28	19	1	34

注) 栓=ポリウレタンフォーム栓、揮発性物質捕集用

オートラジオグラフィーを実施した結果と併せ、放射能の根部から茎葉部への移行性は極めて小さいことが示された。(参照 2)

(3) 土壌処理によるにんじん、きゅうり、小麦への吸収移行

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物をシルト質壤土に土壌混和処理し、2週間放置した後、にんじん及び小麦を播種、またはきゅうりを移植し、土壌中から作物への吸収移行試験が実施された。ジチオピルの処理量はにんじん及びきゅうりで 120 g ai/ha、小麦で 75 g ai/ha とした。

にんじんでは収穫期(播種 92 日後)の根部及び茎葉部に存在した放射能はそれぞれ 0.052 mg/kg 及び 0.022 mg/kg であった。根部及び茎葉部の主要成分は親化合物であり、それぞれ 87.0% 及び 51.6%TRR であった。

きゅうりでは収穫期(移植 55~76 日後)の果実中の放射能濃度は 0.001~0.002 mg/kg であった。

小麦では収穫期(播種 91~115 日後)に根部、茎葉部、籾殻及び種子中の放射能濃度がそれぞれ 0.262 mg/kg、0.093 mg/kg、0.040 mg/kg 及び 0.002 mg/kg であった。茎葉中には親化合物(8.3%TRR)、代謝物 B (II)、C (III)(合計で 8.2%TRR) 及び D (IV)(19.5%TRR) が存在した。

以上より、処理土壌から地上部へのジチオピルの移行はごく少量であると考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験(畑地土壌)

^{14}C -ジチオピルを 3 種類の海外土壌(砂壤土、シルト質壤土、埴土)及び 2 種類の国内土壌[火山灰・壤土(茨城)、水田及び畑地土壌]に 1.0 mg/kg の濃度で添加し、25°C、暗条件で好氣的畑地条件下における土壌中運命試験が実施された。

本試験条件下での推定半減期は砂壤土、シルト質壤土及び埴土でそれぞれ 625 日、523 日及び 639 日、茨城水田土壌及び畑地土壌でそれぞれ 2,300 日及び 1,130 日と算出された。

試験終了時(12 ヶ月後)における CO_2 発生量は最大で茨城水田土壌の 1.33% TAR であった。それ以外の揮発物質は 7.4~25.9% TAR と、土壌によって生成量が異なった。土壌における揮発物質は親化合物と分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) であったが、各分解物は 6% TAR 未満であり、親化合物が大部分を占めた。試験終了時で親化合物が 53.0~72.9% TAR 存在したほか、分解物 B、C 及び D が存在したが、分解物 D の 5.1% TAR が最大であった。(参照 2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

^{14}C -ジチオピルを海外土壌(埴土)及び国内土壌[火山灰・壤土(茨城県)、水田土壌]に 1.0 mg/kg の濃度で処理し、25°C、暗条件で好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

本試験条件下での推定半減期は埴土で 490 日、茨城水田土壌で 390 日と算出された。

試験終了時(9 ヶ月後)に生じた CO_2 は両土壌で 0.1% TAR 未満であった。 CO_2 以外に埴土及び壤土で生じた揮発物質は親化合物であり、それぞれ 29.4 及び

24.1%TAR であった。土壌中には試験終了時に親化合物が 49.2~50.9%TAR 存在したほか、分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) が存在したが、分解物 B の 3.3%TAR が最大であった。(参照 2)

(3) 土壌表面光分解試験

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を 1mm の厚さのシルト質壤土に滴下し、キセノンランプ光 (光強度: 1,980 W/m²、測定波長: 300~750 nm) を連続照射して土壌表面光分解試験が実施された。

光分解はほとんど起こらず、分解物 B が 5%TAR 生成したのにとどまった。ジチオピルの推定半減期は 444 日と算出された。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験

ジチオピルの 6 種類の土壌[埴土、砂壤土、壤土 (2 種類) 及びシルト質壤土 (2 種類)]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 6.59~64.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 614~1,460 であった。

ジチオピルの分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) の土壌吸着試験がそれぞれ 4 種類の土壌[埴土、砂壤土、シルト質壤土 (2 種類)]を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、分解物 B 及び C でそれぞれ 0~0.197 及び 0.064~0.196、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は分解物 B 及び C でそれぞれ 0~24.3 及び 4.1~26.5 であった。分解物 D は土壌に吸着されず、 K_{ads} 及び K_{oc} は 0 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を用い、pH 5.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液、滅菌脱イオン水及び滅菌水田水 (米国、pH 7.8) に約 1.0 mg/L となるように添加し、25°C、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

試験期間中 (30 日間) に、pH 5.0 及び 7.0 の緩衝液、脱イオン水及び水田水中でジチオピルの分解は起こらなかった。pH 9.0 の緩衝液中では試験開始 30 日後に 2.0%TAR の分解物 B (II) が検出された。pH 9.0 における推定半減期は 1,050 日 (2.9 年) と算出された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び水田水)

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を滅菌リン酸緩衝液、フミン酸添加滅菌リン酸緩衝液及び滅菌水田水 (米国、pH 7.8) に 0.7 mg/L の濃度で添加し、25°C においてキセノンランプ光 (光強度: 1,980 W/m²、測定波長: 300~750 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

各試験区で、試験終了時 (照射約 5 日後) にジチオピルは 22.4~33.0%TAR 存在し、フミン酸添加及び非添加の緩衝液の間に有意な差はなかった。分解物として B (II) が 24.1~31.3%TAR、C (III) が 14.2~17.4%TAR、D (IV) が 4.4~11.9%TAR 及び F (VI) または G (VII) が 2.5~7.9%TAR 存在した。フミン酸非添加リン酸緩衝液中にのみ分解物 E (V) が検出 (4.7%TAR) された。

ジチオピルのリン酸緩衝液（フミン酸非添加）中、フミン酸添加リン酸緩衝液中及び水田水中の推定半減期はそれぞれ 17.6 日、20.6 日及び 16.7 日であった。水田水中の推定半減期を東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると 36.8 日であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（①茨城、②岩手）、沖積・砂壤土（福岡）、沖積・埴壤土（①山形、②広島、③熊本、④茨城）、火山灰・軽埴土（茨城）、洪積・埴壤土（大阪）を用いて、ジチオピルを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 5 に示されている。（参照 2）。

表 5 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
圃場試験	240 ^G g ai/ha	沖積・埴壤土①	17 日	
		火山灰・軽埴土	3 日以内	
		沖積・埴壤土②	2 日以内	
		沖積・埴壤土③	2 日以内	
	畑地 土壌	850 ^{EC} g ai/ha	火山灰・埴壤土①	47 日
			沖積・砂壤土	35 日
		1020 ^{EC} g ai/ha ×1	火山灰・埴壤土①	5 日
			沖積・砂壤土	4 日
		1020 ^{EC} g ai/ha ×2	火山灰・埴壤土②	65 日
			沖積・砂壤土	37 日
容器内 試験 (水分難揮 発性条件)	水田 土壌	0.24 mg/kg	火山灰・埴壤土②	43 日
		0.24 mg/kg	沖積・埴壤土①	233 日
			沖積・埴壤土④	204 日
			洪積・埴壤土	5 日
	畑地 土壌	1.0 mg/kg	火山灰・埴壤土	140 日
			沖積・砂壤土	55 日
容器内 試験 (水分易揮 発性条件)	水田 土壌	0.24 mg/kg	火山灰・埴壤土②	4 日
			沖積・埴壤土①	88 日
			沖積・埴壤土④	47 日
			洪積・埴壤土	13 日
	畑地 土壌	1.0 mg/kg	火山灰・埴壤土①	47 日
			沖積・砂壤土	5 日

※圃場試験では G:粒剤、EC:乳剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ジチオピル及び代謝物 D (IV) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 6 に示されている。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 2）

表 6 作物残留試験成績

作物名 (分析 部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai /ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジチオピル				代謝物 D			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (玄米) 1987 年度	1	240 ^G	1	113	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	107	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
水 稻 (稲わら) 1987 年度	1		1	113	0.007	0.007	0.008	0.008	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		1	107	0.019	0.018	0.019	0.018	0.006	0.006	<0.005	<0.005

注) G: 粒剤

(2) 魚介類における最大推定残留値

ジチオピル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。ジチオピルの水産 PEC は 0.017 ppb、BCF は 1,100 (試験魚種: コイ)、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 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)	ICR マウス	雌雄 3	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	自発運動、体幹筋緊張及び自律神経症状の軽度な低下、立ち直り反射及び腹筋緊張等の異常、最高用量群で 2 例死亡
	一般状態 (Irwin 法)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸・血圧・ 心電図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 1,250, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし	

—: 作用量を設定できなかった。

※: 検体は全て 1% Tween80 水溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

ジチオピル及び代謝物 D (IV) を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 8 及び表 9 に示されている。(参照 2)

表 8 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	死亡、剖検例で胸水
	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
吸入	Fischer ラット (雌雄各 10 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		症状、死亡例なし
		>5.98	>5.98	

表 9 急性毒性試験結果概要 (代謝物 D)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	運動失調、死亡例なし

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、ジチオピルは眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 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)

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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000 及び 5,000 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 10 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で Ht 及び Hb の減少等が、100 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.03 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.662 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(参照 2)

表 10 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、MCV、MCH 減少 ・ ALP、GGT、BUN、T.Bil 増加、TG、Cre 減少 ・ 肝及び腎の暗調化 ・ 副腎白色化 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 肺泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・ ALP、GGT、BUN 増加、TG、Cre 減少 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝及び腎の腫大、肝及び腎の暗調化 ・ 胆管増生

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 尿比重、尿タンパク増加 ・ 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量¹増加 ・ 肝腫大 ・ び慢性肝細胞腫大 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 腎限局性尿細管萎縮、尿円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿比重、尿タンパク増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 腎限局性尿細管萎縮、尿円柱
100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞腫大
10 ppm		毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000 及び 5,000 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 11 に示されている。

5,000 ppm 投与群雌雄に腹部膨満の軽度な発生頻度の増加が認められたが、これは肝の著しい腫大によるものであると考えられた。5,000 ppm 投与群の雄 1 例が切迫と殺されたが、肝及び腎に病理組織学的変化が認められ、検体投与に起因する死亡であると考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 1.16 mg/kg 体重/日、雌: 1.48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺 (1 例) ・ 削瘦、体型小型化 ・ 体重増加抑制 ・ Hb、MCH 減少 ・ 尿比重、尿タンパク減少 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 腎近位尿細管上皮細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、体型小型化 ・ 体重増加抑制、摂餌効率低下 ・ Ht、Hb、MCH 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 尿比重減少 ・ 腎絶対重量増加 ・ 卵巣絶対及び比重量減少 ・ 腎近位尿細管上皮細胞好酸性化 ・ 副腎リポフスチン沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌効率低下 ・ ALT、AST、ALP、BUN 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 肝細胞空胞化、肝単細胞壊死、クッパー細胞内褐色色素沈着、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、AST、ALP、BUN 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 肝細胞空胞化、肝細胞壊死、クッパー細胞内褐色色素沈着、胆管増生

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

100 ppm 以上	・肝暗調化 ・び慢性肝細胞腫大	・肝暗調化 ・び慢性肝細胞腫大
10 ppm	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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、10 及び 30 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 12 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で肝の胆汁色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg であると考えられた。(参照 2)

表 12 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
30 mg/kg 体重/日	・AST、ALP 増加、Alb、T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆汁うっ滞	・AST、ALP 増加、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・胆汁うっ滞
10 mg/kg 体重/日以上	・肝暗調化 ・クッパー細胞及び毛細胆管内色素沈着	・肝暗調化 ・クッパー細胞及び毛細胆管内色素沈着
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、0.5、5 及び 25 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。

25 mg/kg 体重/日投与群雌雄に ALP の増加、肝絶対及び比重量の増加、肝腫大、胆嚢膨満、腎褐色色素沈着、胆嚢粘膜粘液分泌亢進が認められた。同群雄に肝暗調化が、同群雌に腎比重量増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄に肝褐色色素沈着が認められ、25 mg/kg 体重/日投与群では雌雄ともほぼ全動物に認められた。同群雌に肝暗調化が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝の胆汁色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10、100 及び 300 ppm) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。変異肝細胞巣の発生頻度の増加が認められたが、本試験において肝細胞腺腫及び肝癌の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で慢性腎症が、100 ppm 以上投与群の雌雄で Alb、T.Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.362 mg/kg 体重/日、雌: 0.433 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 2)

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST、TP、A/G 比、BUN、Ca、ALP 増加、TG 減少 ・肝及び腎絶対重量増加 ・変異肝細胞巣、巣状肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、BUN、Ca 増加、TG 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・巣状肝細胞壊死 ・慢性腎症
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、T.Chol 増加 ・肝及び腎比重量増加 ・肝スポンジ様のう胞化 ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、T.Chol、ALT、TP、A/G 比、P 増加 ・尿タンパク増加 ・胆管増生
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体:0、3、30 及び 300 ppm)投与による 18 ヶ月間発がん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 14 に示されている。

30 ppm 投与群の雌雄でも肝比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加が認められず、また試験 13 週にのみ認められたことから一過性の変化であり、この用量では毒性影響と認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で肝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 30 ppm(雄:3.27 mg/kg 体重/日、雌:3.77 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 2)

表 14 マウス 18ヵ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝暗調化、腫大及び表面の斑点 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝褐色色素沈着 ・胆管増生 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝暗調化、腫大 ・小葉中心性及びび慢性肝細胞肥大 ・肝褐色色素沈着 ・副腎皮髄境界部褐色色素沈着
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)①

SD ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体:0、25、250 及び 2,500 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 15 に示されている。

哺育 0~4 日に死亡または淘汰された児動物の剖検で、25 ppm 以上投与群雌雄