

に移行し、稲体中の残留放射能は経時的に増加した。茎では処理 9 日後に、葉では処理 27 日後にそれぞれ最高濃度 101 mg/kg (9.1%TRR) 及び 93.7 mg/kg (17.9%TRR) となった。その後、残留放射能は緩やかに減少し、処理 81 日後では茎で 35.6 mg/kg (9.1%TRR) 及び葉で 83.0 mg/kg (30.6%TRR) となった。処理 81 日後の穂では残留放射能が 2.19 mg/kg (0.88%TRR) であり、そのうち玄米の残留放射能は 0.50 mg/kg (0.16%TRR) であった。

処理 81 日後において、穂ではフルトラニルが 0.75 mg/kg 未満 (34.1%TRR 未満)、代謝物として D が 0.50 mg/kg 未満 (22.8%TRR 未満) 検出された。その他未同定代謝物が 0.25 mg/kg 未満 (11.4%TRR 未満) 検出された。

葉では、処理 81 日後にフルトラニルが 3.52 mg/kg (4.2%TRR)、代謝物として D が 26.0 mg/kg (31.3%TRR)、B が 5.68 mg/kg (6.8%TRR)、E、F 及び H が 0.27~5.41 mg/kg (0.3~6.5%TRR)、その他代謝物 (P-3) が 2.70 mg/kg 以下 (3.3%TRR 以下) 検出された。茎においても葉と同様の代謝物が認められ、処理 81 日後にフルトラニルが 15.7 mg/kg (44.1%TRR)、代謝物として D が 6.28 mg/kg (17.7%TRR)、B が 3.54 mg/kg (9.9%TRR)、E、F 及び H が 0.39~1.18 mg/kg (1.1~3.3%TRR) 検出された。

稲におけるフルトラニルの主要代謝経路は、イソプロポキシ基の水酸化等による代謝物 D、B 環の水酸化による代謝物 E、代謝物 D の水酸基のメチル化による代謝物 F、代謝物 F の B 環の水酸化による代謝物 H の生成と考えられた。(参照 9)

## (2) 稲 (散布)

<sup>14</sup>C-フルトラニルをプラスチックポットで温室成育中の稲 (品種不明) の植え付け 92 及び 106 日目後の 2 回、560 g ai/ha 相当量で散布した。2 回目の処理直前 (未成熟期) 及び 2 回目処理 30 日後 (成熟期) に収穫した稲を水面下茎葉、水面上茎葉及び穂 (籾殻及び玄米) に分別して、植物体内運命試験を実施した。

稲の各部位の総残留放射能の回収率はいずれも 88%以上であり、放射能の散逸はなかったと推察された。成熟期における残留放射能は茎葉 (水面下) で 10.5 mg/kg、茎葉 (水面上) で 21.6 mg/kg、籾殻で 7.4 mg/kg、玄米で 0.3 mg/kg であった。

成熟、未成熟、またいずれの部位においても、未変化のフルトラニルが最も多く検出され、茎葉で 80.9~94.1%TRR、穂 (未成熟期) で 93.4%TRR、籾殻 (成熟期) で 78.3%TRR、玄米 (成熟期) で 64.1%TRR であった。また、代謝物として D のみが <0.1~5.3%TRR (成熟期玄米では 0.01mg/kg) 同定された。(参照 9)

## (3) きゅうり

<sup>14</sup>C-フルトラニルをプラスチックポットに 1 本植したきゅうり (品種 :

サツキミドリ)の第二本葉期の第一本葉表面に0.1 mg/葉で塗布し、処理1、3、7及び13日(成熟期)後に葉、茎及び根部の部位毎に分割して検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

葉面に塗布処理された<sup>14</sup>C-フルトラニルは、処理13日後においても70% TARが未変化のフルトラニルのまま処理葉面上に付着しており、非処理部の茎(0.1% TAR)、葉(0.8% TAR)及び根部(<0.1% TAR)への放射性物質の移行はわずかであった。

処理13日後における処理葉では未変化のフルトラニルが最も多く検出され、74.0% TRR (91.0% TAR)を占めた。代謝物としてDが1.9% TAR、その他の代謝物が0.4% TAR以下検出された。

したがって、きゅうりににおけるフルトラニルの主要代謝経路は稲と同様に代謝物Dの生成と考えられた。(参照9)

#### (4) ばれいしょ

<sup>14</sup>C-フルトラニルを移植時のばれいしょ(品種: Estima)の種芋処理(120 mg/kg 種芋)及び畝処理(4.5 kg ai/ha)を行った。また、代謝物の同定のため高濃度処理(360 mg/kg 種芋)も行った。種芋処理群と畝処理群からは処理131日後(成熟期)に塊茎を、高濃度処理群からは処理52日後(未成熟期)及び131日後に塊茎及び茎葉部を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。

処理131日後における塊茎の残留総放射能は、種芋処理群では0.014 mg/kg、高濃度処理群では0.029 mg/kg、畝処理群(4.5 kg/ha)で0.119 mg/kgであった。

処理131日後の塊茎においてフルトラニルが0.002~0.042 mg/kg (16~57% TRR)、代謝物としてD及び抱合体が0.001~0.024 mg/kg (6~21% TRR)、Eの抱合体が0.001~0.007 mg/kg (3~14% TRR)検出された。360 mg/kg 種芋処理の処理52日後の茎葉部において代謝物Dの抱合体(0.038 mg/kg、13% TRR)、E(0.131 mg/kg、44% TRR)の抱合体及びH(0.017 mg/kg、6% TRR)が検出された。処理52日後の未熟塊茎で検出された代謝物はいずれも0.002 mg/kg以下であった。

ばれいしょにおけるフルトラニルの主要代謝経路は代謝物D及びEの抱合体の生成と考えられた。(参照9、14)

#### (5) らっかせい

<sup>14</sup>C-フルトラニルを植え付け後64日目のらっかせい(品種: Florigiant)に2,240 g ai/haで散布し、処理84日後にらっかせいを収穫し、茎葉部、殻及び種子に分離し、植物体内運命試験が実施された。

処理84日後における残留総放射能は、茎葉部では20.4 mg/kg、殻では3.01 mg/kg、種子では0.39 mg/kgであった。

種子においてフルトラニルは抱合体として微量に検出され（1.0%TRR）、代謝物として D が 10.2%TRR、B 及び C が 2.0~3.3%TRR 検出された。茎葉部及び殻においてはフルトラニルは遊離体及び抱合体として検出され、代謝物として C 及び D も遊離体及び抱合体として検出された。

らっかせいにおけるフルトラニルの主要代謝経路は稲と同様に代謝物 D の生成と考えられた。（参照 9）

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験（湛水土壤及び畑地土壤）

<sup>14</sup>C-フルトラニルを火山灰・埴壤土（栃木）、沖積・壤土（埼玉）、沖積・砂壤土（岡山）に乾土あたり 1.75 mg/kg となるように添加後、良く混合し、30°Cの暗条件下で 180 日間、好氣的湛水条件と畑条件でインキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

いずれの試験条件においても、経時的に放射能抽出率が低下し、非抽出画分あるいはアルカリ抽出性画分が増加した。また、CO<sub>2</sub>が発生し、フルトラニルの一部が無機化されることが明らかとなった。

処理 180 日後には、フルトラニルは好氣的湛水条件及び畑地条件においてそれぞれ 56.7~70.2%TAR 及び 67.0~81.3%TAR 検出された。好氣的湛水条件及び畑地条件では微量ではあるが、分解物として B、D 及び E が試験終了時にそれぞれ最大で 0.1、2.1 及び 0.5%TAR 検出された。さらに畑地条件のみで分解物 F 及び H が 0.4 及び 0.9%TAR 検出された。

フルトラニルの推定半減期は、好氣的湛水条件で 160~300 日、好氣的畑地条件で 190~320 日であった。（参照 9）

#### (2) 嫌氣的土壤中運命試験

<sup>14</sup>C-フルトラニルを、湛水状態で 161 日間プレインキュベーションした後の埴土（Clay、米国）に、乾土あたり 5 または 50 µg/g となるように添加後、良く混合し、25±1°Cで窒素ガスを連続的に通気して嫌氣状態を維持しつつ 12 カ月間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理 12 カ月後においてフルトラニルは 5 µg/g 処理で 86.2%TAR、50 µg/g 処理で 89.7%TAR であり、ほとんど分解は認められなかった。しかし、量的には少ないものの分解物として D（1.2%TAR）、G（0.2%TAR）、未同定物（2.6%TAR、原点物質を含む）が検出された。揮発性物質（0.4%TAR）のほとんどが CO<sub>2</sub>として認められた。（参照 9）

#### (3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤〔暗色表層褐色低地土（北海道）、沖積固結強グライ土（新潟）、洪積・埴壤土（茨城）及びシラス混入灰褐色土（鹿児島）〕を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 8.06~14.6、有機炭素含有率により補正した吸着定数  $K_{oc}$  は 313~743 であった。(参照 9)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験 (緩衝液)

$^{14}C$ -フルトラニルを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH7 (トリス塩酸緩衝液、HEPES 緩衝液) 及び pH9 (グリシン緩衝液) の各緩衝液に 4.5 mg/L となるように加えた後、25°C で 30 日間インキュベートし、フルトラニルの加水分解試験が実施された。

30 日後においてフルトラニルは 101~104% TAR 検出され、いずれの pH 条件でも加水分解に対して安定であった。(参照 9)

##### (2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

$^{14}C$ -フルトラニルをトリス塩酸緩衝液 (pH 7) に 3.88~3.93 mg/L となるように添加し、25°C でキセノンランプを 30 日間連続照射し、光増感 (1% アセトン添加) 及び非光増感の条件で水中光分解試験が実施された。また、非標識フルトラニルを自然水 (大阪で採取された池水、pH7) に添加し (初期濃度: 0.20 または 4.92 mg/L)、25°C でキセノンランプを 168 時間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

緩衝液においては、非光増感条件及び光増感条件で 30 日後のフルトラニルの残存率はそれぞれ 91.2% 及び 64.1% であり、推定半減期は 277 日及び 51 日と算定された。自然水においても 168 時間後のフルトラニル残存率は 98.1% を示し水中光分解に対して安定であった。(参照 9)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰・壤土 (栃木、愛媛及び茨城)、沖積・埴壤土 (愛媛)、洪積・埴壤土 (大阪)、火山灰・軽埴土 (茨城)、沖積・軽埴土 (高知) 及び沖積・砂土 (福岡) を用いて、フルトラニルを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。(参照 9)

表 1 土壌残留試験成績

試験		濃度 (剤型)	土壌	推定半減期
				フルトラニル
容器内 試験	湛水状態 (水中添加)	1 mg/kg (純品)	火山灰・壤土	160~272 日
			沖積・埴壤土	160 日
			洪積・埴壤土	207 日
		10 mg/kg (純品)	火山灰・壤土	277 日
			洪積・埴壤土	239 日

	畑地状態 (土壌混和)	10 mg/kg (純品)	沖積・砂土	164 日
			火山灰・壤土	120 日
圃場 試験	水田状態	750 g ai/ha (25%水和剤)	火山灰・壤土	30 日
			沖積・埴壤土	20 日
		2,800 g ai/ha (7.0%粒剤)	火山灰・軽埴土	38 日
			洪積・軽埴土	20 日
	畑地状態	50,000 g ai/ha (25%水和剤)	火山灰・壤土	14 日
			沖積・砂土	42 日
		3,200 g ai/ha (7%粒剤)	火山灰・軽埴土	7 日
			沖積・軽埴土	85 日

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稲、小麦、大豆及びばれいしょ等を用いて、フルトラニルを分析対象化合物とした作物残留性試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、稲わらを除くと、フルトラニルの最高値はみつばの最終散布 14 日後における 16.8 mg/kg であった。(参照 9)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

フルトラニ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。

フルトラニルの水産 PEC は 5.3 ppb、BCF は 100、魚介類における最大推定残留値は 2.65 ppm であった。(参照 15)

## 7. 乳汁移行試験

乳牛(4~9 齢、各群 2 頭)にトウモロコシ粉に混合したフルトラニル(0、200、2,000 mg/頭/日)を 28 日間摂食させ、乳汁中のフルトラニルを測定する乳汁移行試験が実施された。乳汁は投与開始前、投与 1、3、7、14、21 及び 28 日後、投与終了 1、3 及び 7 日後に採取した。

その結果、投与群では、投与 14 日後に 2,000 mg/頭/日投与群の 2 頭で 0.02 mg/kg 及び 200 mg/頭/日投与群の 1 頭で 0.01 mg/kg のフルトラニルが検出されたが、その他の検査時期においてはいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 9)

## 8. 一般薬理試験

マウス、ラット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 2

に示されている。(参照 9)

表 2 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	dd マウス	雄 5	0、300、1,000、 3,000 (経口) <sup>1)</sup>	3,000	—	投与による影響なし。
	ヘキソバルビタール睡眠	dd マウス	雄 5	0、30、100、300、 1,000 (経口) <sup>1)</sup>	100	300	300 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間の延長又は短縮あり。
	体温	dd マウス	雄 5	0、300、 1,000、3,000 (経口) <sup>1)</sup>	3,000	—	投与による影響なし。
自律神経系	小腸炭末輸送	dd マウス	雄 5	0、1,000 (経口) <sup>1)</sup>	1,000	—	投与による影響なし。
	胃液分泌	SD ラット	雄 5	0、10、30、100 (静脈内) <sup>2)</sup>	100	—	投与による影響なし。
腎臓	尿排泄	SD ラット	雄 4~5	0、100、300、 1,000 (経口) <sup>1)</sup>	300	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で尿量低下あり。
呼吸・循環器系	呼吸・ 血圧・ 心拍数	日本在来 種ウサギ (麻酔下)	雄 3	0、1、3、10、30、 100、200 (静脈内) <sup>2)</sup>	30	100	100 mg/kg 体重以上投与群で呼吸抑制及び血圧低下あり。
血液	溶血	日本在来 種ウサギ	雄	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	投与による影響なし。

1) フルトラニル原体をオリーブ油に懸濁して経口投与した。

2) フルトラニル原体を 10%HCO-40 含有生理食塩水に懸濁して静脈内投与した。

## 9. 急性毒性試験

フルトラニル、代謝物 D 及び原体混在物②を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 3 に示されている。(参照 9、12~14)

表 3 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 <sup>1)</sup>	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	沈静
	経口 <sup>4)</sup>	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、口から出血、 被毛血液汚染及び多尿
	腹腔内 <sup>2)</sup>	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	沈静、流涙及び紅涙

	皮下 <sup>2)</sup>	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	経皮 <sup>3)</sup>	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	沈静
	経口 <sup>1)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	沈静及び行動不活発化
	腹腔内 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	沈静及び行動不活発化
	皮下 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	経口 (ゼラチン カプセル)	ビーグル犬 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 <sup>4)</sup>	日本白色種ウサギ 雄 2 匹	>10,000	—	症状及び死亡例なし
	経口 <sup>4)</sup>	ゴールデン ハムスター 雄 10 匹	>10,000	—	症状及び死亡例なし
	腹腔内 <sup>4)</sup>	ゴールデン ハムスター 雄 10 匹	>5,000	—	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		鼻部及びその周囲に血様赤 色物付着
			>5.98	>5.98	
代謝物 D	経口 <sup>4)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		多尿及び鼻周囲の出血
			>5,000	>5,000	
	経皮 <sup>4)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在 物②	経口 <sup>4)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,060	878	自発運動低下、流涎、流涙、 血涙及び多尿

1) フルトラニル原体を蒸留水に懸濁して投与した。

2) フルトラニル原体を Tween 80 を 1%含有する生理食塩水に懸濁して投与した。

3) 塗布部位を蒸留水で濡らした後にフルトラニル原体を塗布した。

4) フルトラニル原体をオリーブ油に懸濁して投与した。

## 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（雄）を用いた眼一次刺激性試験及び Hartley モルモット（雄）を用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、フルトラニル原体には非常に弱い皮膚刺激性が認められたが、眼刺激性は認められなかった。（参照 9）

また、NZW ウサギ（雄）を用いた皮膚及び眼一次刺激性試験が実施された。その結果、フルトラニル原体には眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。（参照 9）

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、フルトラニル原体に皮膚感作性は認められなかった。（参照 9、

12~14)

### 1.1. 亜急性毒性試験

#### (1) 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（原体：0、500、4,000及び20,000 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4に示されている。

本試験において、4,000 ppm以上投与群の雄で甲状腺/上皮小体絶対及び比重<sup>1</sup>の増加、雌で肝絶対及び比重増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも500 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照9、14）

表4 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
20,000 ppm	・肝比重増加	・リン増加、Glu減少
4,000 ppm以上	・甲状腺/上皮小体絶対及び比重増加	・肝絶対及び比重増加
500 ppm	毒性所見なし	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、500、5,000及び50,000 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験は発がん性試験（マウス）の予備試験として実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表5に示されている。

本試験において、50,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び肝絶対及び比重増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも5,000 ppm（雄：680 mg/kg 体重/日、雌：883 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照9）

表5 90日間亜急性経口毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重増加
5,000 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（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、80、400及び2,000 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。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。



各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

2,000 mg/kg 体重/日投与群雌における ALP の増加は、有意差はなかったが、経時的に増加傾向が認められたため検体投与の影響と考えられた。また、ALP の増加は 80 mg/kg 体重/日投与群の雄でも認められたが、この群の動物の ALP 活性が投与開始前でも対照群の動物に比べ高かったこと及び 400 mg/kg 体重/日投与群では ALP の変化が認められなかったことから、これは検体投与の影響ではないと考えられた。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では有意差はなかったが、雄では肝比重量の増加が認められた。

本試験において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対重量の増加と肝細胞グリコーゲン沈着増加等、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝細胞グリコーゲン沈着増加が認められたので、無毒性量は雄で 80 mg/kg 体重/日、雌で 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、12~14) (農薬抄録 126~128 頁)

表 6 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
2,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝細胞グリコーゲン沈着増加</li> </ul>
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞グリコーゲン沈着増加</li> </ul>	400 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
80 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

#### (4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた経皮(原体:0 及び 1,000 mg/kg 体重/日)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群雄 1 匹が、投与 19 日目に死亡した。投与前の一般状態に異常は認められなかった。剖検時、肝腫大及び重量の高値が認められたが、病理組織学的検査では肝臓のうっ血しか認められなかったため、死因は不明であり、検体投与の影響とは考えられなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎絶対及び比重量の低下が認められたが、雌の同群においては同様な変化がないこと、雄の対照群の副腎重量が背景データより高かったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄とも検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9、13)

## 1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2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、50、250 及び 1,250 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間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 7 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、流涎及び軟便の発生頻度増加が認められたので、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 9、12~14)

表 7 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた所見

投与群	雄	雌
1,250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少、摂餌量減少</li> <li>・十二指腸、空腸及び回腸の充血</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少、摂餌量減少</li> <li>・十二指腸、空腸及び回腸の充血</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、流涎、軟便</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、流涎、軟便</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 66 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、2,000 及び 10,000 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 8 に示されている。

腫瘍性病変において、検体投与に関連した発生率の増加は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で脾細胞成分減少の発生頻度増加が、雌で MCH 減少及び脾細網細胞増生の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 8.7 mg/kg 体重/日、雌 : 10.0 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 9、13)

表 8 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝空胞変性</li> <li>・腎症(早期化)</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾細胞成分減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCH 減少</li> <li>・脾細網細胞増生</li> </ul>

200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
------------	--------	--------

### (3) 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、300、1,500、7,000 及び 30,000 ppm) 投与による 18 カ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 9 に示されている。

臓器重量測定において、30,000 ppm 投与群雌の肝絶対重量が対照群と比べ有意差はなかったが増加傾向を示した (対照群の値に対し 120%)。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で小葉周辺性肝細胞脂肪空胞化の発生頻度の増加が、7,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 300 ppm (32 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (168 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 9)

表 9 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	・ 体重増加抑制	・ 肝比重量増加
7,000 ppm 以上		・ 体重増加抑制
1,500 ppm 以上	・ 小葉周辺性肝細胞脂肪空胞化	1,500 ppm 以下毒性所見なし
300 ppm	毒性所見なし	

## 13. 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 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物において、20,000 ppm 投与群で肝絶対重量 (P 世代雌) 及び比重量 (P 世代雌雄及び F<sub>1</sub> 世代雌) が有意に増加した。同群においては、F<sub>1</sub> 世代雌の肝絶対重量も有意差はないものの増加した。

児動物においては、F<sub>1</sub> 世代の 20,000 及び 2,000 ppm 投与群において、出産時生存率が対照群に比べ有意に低下した。しかし、両群の生存率は試験施設の背景データ (92.8~100% : 9 試験) の範囲内であり、対照群の生存率が高かったことに起因する変化と考えられ、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では雌雄の 20,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められ、児動物では雌雄のいずれの投与量においても影響が認められなかったので、無毒性量は親動物の雌雄で 2,000 ppm (P 雄: 161 mg/kg

体重/日、P 雌：188 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：157 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：191 mg/kg 体重/日) であり、児動物では 20,000 ppm (P 雄：1,640 mg/kg 体重/日、P 雌：1,920 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：1,610 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：1,960 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 9、14)

## (2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

ラット (Wistar-Imamichi 系、1 群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 10,000 ppm 投与群において体重増加抑制 (P 雌雄、F<sub>1</sub> 雄) 及び摂餌量減少 (P 雌)、肝重量増加 (F<sub>2</sub> 雌雄) が認められた。

児動物では、10,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) が認められた。胎児では、10,000 ppm 投与群で化骨の遅延 (F<sub>2</sub>) が認められたが、いずれの世代にも奇形は認められなかった。

無毒性量は、親動物及び児動物で雌雄とも 1,000 ppm (P 雄：63.7 mg/kg 体重/日、P 雌：86.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：64.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：86.3 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄：96.7 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌：90.1 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 9)

## (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5% MC に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児とも、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日まで検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与による変化が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 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 9、12~14)

## (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、2% アラビアゴムに懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児とも、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日まで検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与による変化が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1,000 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 9、12、13)