

結球中の放射能濃度は低く、フルベンジアミド換算濃度として 0.001 mg/kg 以下であった。

キャベツにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 B 及び C の生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物 E 及び H の生成と考えられた。(参照 6)

### (3) トマト

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドをミニトマト(品種：千果)の果実に1枝あたり0.125 mg、葉に1枝あたり0.80 mg 処理し、処理0、7、14 及び 28 日後に放射能を処理した部位の果実及び葉、また28 日後ではその他の部位全体(根部含む)を検体として採取し、トマトにおける植物体内運命試験が実施された。収穫した果実及び葉は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

放射能は、果実においては処理直後の 99.1~99.3% TAR (3.24~3.38 mg/kg) から処理後 28 日で 65.9~68.7% TAR (1.32~1.49 mg/kg) と緩やかに減少した。葉では、いずれの検体からも 89.9~106% TAR (14.9~45.4 mg/kg) とほぼ定量的に回収された。その他の部位全体には、1.05~1.12% TAR とわずかであった。果実及び葉とも表面洗浄画分に 94.4% TRR 以上が検出された。

果実では、処理直後にフルベンジアミドが 99.5% TRR (3.22~3.36 mg/kg)、代謝物として C が 0.04% TRR (0.0012~0.0013 mg/kg) 検出された。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドでは、代謝物 B が 0.05% TRR (0.0016 mg/kg)、その他未同定代謝物が総和で 0.43~0.46 % TRR (0.0146~0.0150 mg/kg) 検出された。28 日後には、フルベンジアミドが 96.2~96.6% TRR (1.27~1.43 mg/kg)、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.18~0.50% TRR (0.0027~0.0066 mg/kg)、その他未同定代謝物が総和で 2.3% TRR (0.0306~0.0336 mg/kg) 検出された。

葉では、処理直後にフルベンジアミドが 99.1 % TRR (43.7~45.0 mg/kg) 検出された。[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドでは代謝物 B 及び C が 0.005 ~ 0.04 % TRR (0.0022 ~ 0.0165 mg/kg)、その他未同定代謝物が 0.83~0.84% TRR (0.365~0.381 mg/kg) 検出された。28 日後では、フルベンジアミドが 90.9~95.2% TRR (14.2~15.0 mg/kg)、主代謝物として B、C、E 及び H が 0.20~0.53% TRR (0.0300~0.0874 mg/kg) 検出された。

トマトにおけるフルベンジアミドの主要代謝経路は、光分解によりヨウ素原子が脱離した代謝物 B 及び C の生成、トルイジン環メチル基の酸化による代謝物 E 及び H の生成と考えられた。(参照 7)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを埴壤土(高知)に乾土あたり約 0.4 mg/kg となるように添加後、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートし、フルベンジアミドの好氣的土壌中運命試験が実施され

た。

フルベンジアミドは、処理 56 日後で 98.9~100% TAR、処理 180 日後で 98.0~99.0% TAR 検出された。微量ではあるが、分解物 B、E 及び H が試験終了時にそれぞれ 0.2、0.2~0.4 及び 0.4~0.7% TAR 検出された。

フルベンジアミドの分解は極めて緩やかであり、推定半減期は 180 日以上であった。(参照 8)

## (2) 土壌表面光分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを砂土(米国カリフォルニア州)で調製した厚さ 1~2 mm の土壌薄層に、乾土あたり 1.3 µg/g となるように添加後、20°C±1°C でキセノンアークランプ(583 W/m<sup>2</sup>、照射光の波長範囲: 300~800 nm)を 11 日間連続照射してフルベンジアミドの土壌表面光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射区において経時的に減少し、照射 11 日後には 47.9~49.7% TAR、分解物 B 及び M がそれぞれ 15.5~17.6 及び 1.5~8.2% TAR 検出された。遮光区では、照射 11 日後においてもフルベンジアミドは殆ど分解されず、92.6~99.9% TAR が残存していた。

フルベンジアミドの自然状態での推定半減期は、33.6~34.9 日と換算<sup>1</sup>された。

土壌表面において、フルベンジアミドは速やかに分解物 B へ分解されることが示された。また、分解物 B も土壌中では安定ではなく、分解物 M を経由し速やかに二酸化炭素及び未抽出残渣にまで分解されることが示された。(参照 9)

## (3) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌[軽埴土(高知)、壤土(北海道)、軽埴土(和歌山)及び砂土(宮崎)]を用いてフルベンジアミドの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 26.9~54.6 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 1,550~3,660 であった。また、脱着係数  $K_{des}$  は 36.2~52.1 であった。

フルベンジアミドは、土壌においてわずかな移行性があると考えられた。(参照 10)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを pH4、5(25°C 試験区のみ)、7 及び 9 の各緩衝液に 12.1 µg/L となるように加えた後、25°C で 30 日間、50°C で 5 日間インキュベートし、フルベンジアミドの加水分解試

<sup>1</sup> 米国の隣接する 48 州の年間平均の太陽光強度 190 W/m<sup>2</sup> を基準として換算した。

験が実施された。なお、pH4 及び 5 では酢酸緩衝液を、pH7 ではリン酸緩衝液を、pH9 ではホウ酸緩衝液をそれぞれ用いた。

フルベンジアミドは各処理区において 90.5～101% TAR 回収された。フルベンジアミドは試験に用いた pH の範囲内で加水分解に対し安定であった。(参照 11)

## (2) 水中光分解試験

[pht-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドまたは[ani-<sup>14</sup>C]フルベンジアミドを蒸留水 (pH6.0～6.2)、自然水 (大阪で採取された地下水、pH7.4) 及び光増感剤として 1%アセトンを含む蒸留水に 12.5 µg/L となるように加えた後、25°C でキセノンアークランプ (623～640 W/m<sup>2</sup>、照射光の波長範囲: 280-800 nm) を 7 日間連続照射し、フルベンジアミドの水中光分解試験が実施された。

フルベンジアミドは光照射により速やかに分解され、照射 7 日後に検出されたのは 31.3～46.7% TAR であった。

光分解物としては分解物 B、C 及び D が同定され、照射 7 日後にはそれぞれ 10.1～31.9% TAR、0.6～2.2% TAR、0.2～11.6% TAR 検出された。

各水中の光照射区において、初期の主分解物は分解物 B 及び C であり、分解物 C は後期に分解物 D へと分解されるものと推定された。遮光区においては、定量的なフルベンジアミドの回収が認められ、顕著な分解物は検出されなかった。

自然水中では、蒸留水中に比べ、フルベンジアミドの若干速やかな減衰が認められた。

推定半減期は光照射区において 4.3～6.5 日であり、自然太陽光下では 25.2～32.5 日と推定された。(参照 12)

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土及 (熊本) び沖積・埴壤土 (高知) を用いて、フルベンジアミドと分解物 [B、C 及び D (圃場のみ)] 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、フルベンジアミドとしては、容器内で 1 年以上、圃場では 34～247 日であった。一方、フルベンジアミドと分解物の合計としては、容器内で 1 年以上、圃場では 34～250 日であった (表 8)。(参照 13)

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	フルベンジアミド	フルベンジアミド+ 分解物
容器内試験	0.4 mg/kg	火山灰・軽埴土	1 年以上	1 年以上
		沖積・埴壤土	1 年以上	1 年以上

圃場試験	300 g ai/ha	火山灰・軽埴土	247 日	250 日
		沖積・埴壤土	34 日	34 日

※容器内試験で純品、圃場試験で顆粒水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

野菜、果実、豆類及び茶を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（UV 検出器又はフォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 3 に示されており、最高値はフルベンジアミドの茶（荒茶）の最終散布 7 日後における 29.0 mg/kg であった。また、代謝物 B は、最高値がリーフレタスの最終散布 1 日後における 0.2 mg/kg であったが、ほとんど定量限界未満であった。代謝物 C は、全データが定量限界未満であった。（参照 14～15、53）

別紙 4 の作物残留試験の分析値を用いて、フルベンジアミドを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフルベンジアミドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された作物（なし、ネクタリン、おうとう、ぶどう、きゅうり、なす及びピーマン）を含む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下に行った。

## 7. 後作物残留試験

フルベンジアミドを 600 g ai/ha で 3 回散布して栽培したキャベツの後作物となるレタス及びだいこん（葉、根部）を用いて、フルベンジアミド、代謝物 B 及び C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、高速液体クロマトグラフィー（フォトダイオードアレイ検出器）で定量する方法に従った。

その結果は別紙 4 に示されており、いずれの作物でもフルベンジアミドは定量限界未満であった。（参照 16）

表 9 食品中より摂取されるフルベンジアミドの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	212.72	98.00	196.77	224.67

## 8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 17)

表 10 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)	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	ICR マウス 雌雄各 3	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
		SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
	睡眠時間	ICR マウス 雄 8	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
循環器系	血圧・心拍数	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
消化器系	小腸輸送能	ICR マウス 雄 8	0、200、600、 2,000	600	2,000	2000mg/kg 体重の投与群で炭末輸送能の抑制が認められた。
腎臓	腎機能	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。
血液	溶血と凝固	SD ラット 雄 5	0、200、600、 2,000	2,000	—	投与による影響なし。

・いずれの試験においてもフルベンジアミド原体を 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁した検体を経口投与した。

## 9. 急性毒性試験

フルベンジアミドの SD ラットを用いた急性経口、急性経皮及び急性吸入毒性試験が実施された。

結果は表 11 に示されている。なお、急性吸入毒性試験では 0.07 mg/L が暴露可能な最高濃度であった。(参照 18~20)

表 11 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 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.07	>0.07	

フルベンジアミドの代謝物 B 及び C の SD 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 12 に示されている。代謝物 C において、投与 30 分後から軟便及び肛門周囲の被毛汚染が見られたが、投与 1 日後には消失した。(参照 21～22)

表 12 急性経口毒性試験概要 (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 雌 6 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
C	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	>2,000	軟便及び肛門周囲の被毛汚染 死亡例なし

#### 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皮膚一次刺激性試験が実施された。フルベンジアミド原体には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 23～24)

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。フルベンジアミド原体に皮膚感作性は認められなかった。(参照 25)

#### 11. 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、20、50、200、2,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	2.85	11.4	116	1,190
	雌	1.30	3.29	13.1	128	1,320

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

検体投与による影響は雄で 2,000 ppm、雌で 200 ppm 以上の投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺であった。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、慢性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で PLT 増加が、200 ppm 以上投与群の雌で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.4 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (3.29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

表 14 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 肝暗色調化及び腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH 減少</li> <li>・ TP 及び Alb 増加</li> <li>・ Glob 増加、T.Chol 及び TBA 減少</li> <li>・ 副腎、卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝暗色調化</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加、Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ GGT 及びカリウム増加、TG 減少、ChE 活性低下</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 肝び慢性肥大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝小葉周辺性脂肪化</li> </ul>
50 ppm 以下		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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 15 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、本試験は発がん性試験 (マウス) の予備試験であり、試験ガイドラインには準拠していない。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

投与群		50 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.01	11.9	123	1,210
	雌	7.13	14.7	145	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓であった。

本試験において、1,000 ppm 投与群以上の雌雄で肝小葉中心性肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 11.9 mg/kg 体重/日、雌: 14.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 16 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝暗調化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Bil 増加</li> <li>・卵巣比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝小葉中心性肥大</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝小葉中心性肥大</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化</li> </ul>
100 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) を用いた混餌 (原体: 0、100、2,000、40,000 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 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	2,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.58	52.7	1,080
	雌	2.82	59.7	1,140

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は副腎であった。

40,000 ppm 投与群の雄で見られた軟便は検体投与の影響によるものと考えられた。40,000 ppm 投与群の雌を含め、他投与群で見られた軟便は、発生個体数が少なく、また、観察された週も少なかったことから、検体投与には関連しない症状であると考えられた。

40,000 ppm 投与群の雄の 2 例に肝臓の小肉芽腫が認められたが、この病変の程度は軽く、また、雌では用量に関連なく観察された所見であったため、検体投与とは関連しないものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で副腎絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：2.58 mg/kg 体重/日、雌：2.82 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 27)

表 18 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
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び RBC 増加</li> <li>・ALP 増加、T.Chol 減少</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> </ul>	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 短縮</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 短縮</li> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 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 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体：0、20、50、2,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 2,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、骨髄、卵巣であった。

20,000 ppm 投与群の雌で散見された立ち上がり姿勢スコアの増加は、亜急性毒性試験においてもほぼ同時期に観察されており投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮肥大等が認

められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.95 mg/kg 体重/日、雌：2.40 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 20 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少、PLT 増加</li> <li>・ TP 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 卵巣絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 網赤血球数増加、PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ GGT、TP、Alb 及びリン増加、TBA、T.Chol 及び TG 減少</li> <li>・ 肝、腎及び心絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肝暗色調化及び腫大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・ 肝小葉周辺性脂肪化及びび慢性肥大</li> </ul>
50 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）を用いた混餌（原体：0、100、1,500、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

検体投与による影響は雌雄とも 1,500 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓であった。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加等、雌で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.21 mg/kg 体重/日、雌：2.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 22 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT、GGTP 及び TG 増加、Gluc 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・APTT 短縮</li> <li>・ナトリウム減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 短縮、PLT 増加</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、50、1,000、20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.70	33.9	705
	雌	2.15	43.7	912

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与による影響は雌雄で 1,000 ppm 以上投与群に認められ、主な標的臓器は肝臓、甲状腺、腎臓、副腎、卵巣、皮膚であった。

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝小葉周辺性脂肪化等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm (雄: 1.70 mg/kg 体重/日、雌: 2.15 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 30)

表 24 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・肝小葉明瞭及び表面粗造</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾暗色調化</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> </ul>	
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝小葉周辺性脂肪化</li> <li>・慢性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・肝暗色調化及び腫大</li> <li>・脱毛</li> <li>・肝小葉周辺性脂肪化、び慢性脂肪化及びび慢性肥大</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺濾胞上皮肥大</li> <li>・皮膚毛包または毛嚢炎</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18ヵ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、1,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 18ヵ月間発がん性試験が実施された。

表 25 18ヵ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.85	94	988
	雌	4.44	93	937

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

検体投与による影響が雌雄とも 1,000 ppm 以上投与群で認められ、主な標的臓器は肝臓及び甲状腺であると考えられた。

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄: 4.85 mg/kg 体重/日、雌: 4.44 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 31)

表 26 18ヵ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝、甲状腺及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺コロイド変性</li> <li>・肝細胞小増殖巣 (空胞細胞及び好塩基性細胞) 発生頻度増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝暗色調化</li> <li>・肝小葉周辺性脂肪化 (大型脂肪滴)</li> <li>・甲状腺コロイド変性及び濾濾胞上皮過形成</li> </ul>

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝暗色調化</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及び慢性脂肪化（小型脂肪滴）</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化（大型脂肪滴）減少</li> <li>・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺腫大</li> <li>・肝小葉中心性肥大、小葉中心性及び慢性脂肪化（小型脂肪滴）</li> <li>・肝慢性脂肪化（大型脂肪滴）</li> <li>・甲状腺水腫様変性を伴う濾胞上皮肥大及び大型濾胞増加</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	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）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、20、50、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	3.30	131	1,310
		雌	1.59	3.95	159	1,580
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.64	4.05	162	1,640
		雌	1.84	4.59	176	1,810

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 28 に示されている。

出産時死亡した雌の 20,000 ppm 投与群の 1 例では、重度の肝細胞脂肪化及び塊状肝細胞壊死が認められたので、肝臓障害が死亡に至らせる要因の一つであったと考えられた。

児動物 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> の 2,000 ppm 以上投与群で腫大が認められた眼球では、ほぼ全例に虹彩癒着が認められ、眼房水の流出阻害が眼球腫大に至ったと考えられた。またこれら眼球では出血、角膜上皮基底細胞の水腫様変性、角膜上皮細胞の空胞化、角膜炎、虹彩炎及び白内障も観察された。

本試験において、親動物では雌雄の 2,000 ppm 以上投与群で甲状腺濾胞上皮肥大等が、児動物では雌雄の 2,000 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 50 ppm (P 雄：3.30 mg/kg 体重/日、P 雌：3.95 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：4.59 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 32)