

布が観察された。土耕栽培においても同様の傾向が観察され、処理 119 日後の玄米中に総残留放射能 (TRR) の 0.13% (0.02 mg/kg) が検出された。

水耕栽培及び土耕栽培ともに酢酸エチル画分に回収される非極性代謝物が経時的に減少し、非抽出画分が増加した。極性代謝物が主体と考えられるメタノール画分は試験期間を通じてほぼ一定の割合であった。土耕栽培における収穫期の穂部では放射能の大部分が非抽出画分に存在したことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物の存在は極めて少ないと考えられた。

土耕栽培の葉身及び葉鞘中のブプロフェジンの残存量は、処理 7 日後で 16.4%TRR であったが、処理 119 日後では 0.8%TRR に減衰した。代謝物として B、E、F (ビウレット体) 及び G が同定されたが、生成量は 5%TRR 未満と少なかった。土耕栽培の収穫期における玄米中放射エネルギーが少ないために代謝物分析は実施されなかったが、玄米中の抽出性画分は 0.13%TRR であったことから、ブプロフェジン及び非極性代謝物も僅かであると考えられた。(参照 8)

表 3 生育初期のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	水耕栽培		土耕栽培	
	処理 16 時間後	処理 15 日後	処理 16 時間後	処理 11 日後
葉身	17.4	54.5	13.3	44.9
葉鞘上部	22.0	26.4	20.2	28.7
葉鞘下部	60.6	19.1	66.5	26.4

表 4 土耕栽培のイネ体各部における残留放射能分布 (%TRR)

部位	処理 7 日後		処理 119 日後	
	抽出性放射能	非抽出性放射能	抽出性放射能	非抽出性放射能
葉身	31.0	20.5	13.9	38.3
葉鞘	14.2	34.2	6.6	37.7
玄米	/		0.13 (0.02)	1.52 (0.18)
もみ殻			0.14 (0.25)	0.65 (0.47)
花軸			0.09 (0.07)	0.83 (0.62)
合計	45.2	54.7	20.9	79.0

()内：放射能濃度 (mg/kg)

(2) 5 植物種における代謝比較試験

¹⁴C-ブプロフェジンを 0.3 mg/L の用量で水耕液に添加し、イネ (3~5 葉期；品種：金南風)、タイヌビエ (3 葉期)、トマト (4 葉期；品種：ポンテローザ)、大豆 (2 葉期；品種：グリーンホーム) 及びはくさい (2~3 葉期；品種：愛知) の幼植物を水耕栽培して、代謝比較試験が実施された。試料は処理 0.5、1、2、4 及び 8 日後に茎葉部及び根部を採取し、ARG 及び放射能分析が行われた。

各植物の各部における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

ARG 分析において、はくさいでは処理 1 日後に、他の植物では処理 2 日後に植物体全体に放射能分布が認められた。処理 4 日後の放射能濃度は、はくさいで

最も高かった。いずれの植物種においても代謝は質的に同等であると考えられ、主たる代謝部位は、フェニル環4位の水酸化とチアジアジン環イオウの酸化であった。

主要代謝物として、5種類の植物に代謝物B、E及びFが認められ、イネ及びはくさいではGも微量検出された。また、高極性代謝物には、ブプロフェジンのグルコース抱合体の存在が示唆された。(参照8)

表5 水耕液処理4日後の各植物の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

部位	イネ	タイヌビエ	トマト	大豆	はくさい
茎葉部	0.623	0.633	0.253	0.319	1.20
根部	6.13	5.27	5.51	2.04	16.7

(3) トマト

¹⁴C-ブプロフェジンを果実1個当り42.5 µgの用量で、種々の熟成段階にあるトマト(品種: Marathon)の果実表面に塗布して植物体内運命試験が実施された。試料は処理1時間後、1日、3日及び7日後に果実を採取した。

ARG分析では処理1時間後で放射能の殆どが果実表面に存在した。7日後においても大半が表面に存在したが、一部が果実内部に浸透した。種子内部への浸透はみられなかった。

処理7日後の果実における残留放射能は主として果実表面の洗浄液に分布し、洗浄液で0.19 mg/kg、果実で0.092 mg/kgであった。果実の放射能の大半は果皮にとどまり、果肉内部への移行は極わずかであった。検出された放射能の大部分が親化合物であり、洗浄液で75.3%TRR、果実で14.8%TRR検出された。(参照8)

(4) レタス

¹⁴C-ブプロフェジンを1,740 g ai/ha(最大慣行量に相当)の用量で、レタス(品種: Black-seeded Simpson)に12日間隔で2回散布して植物体内運命試験が実施された。試料は最終散布14日後(移植65日後)に採取した。

葉レタス全体の残留放射能濃度は42.6 mg/kgであった。残留放射能の大部分が葉表面に存在(88.6%TRR)し、葉表面から内部への浸透はわずかであった。植物体及び土壌表面からの揮発性成分の放射能量は、処理14日後においても極微量(0.4%TRR)であった。表面洗浄液及び有機溶媒可溶性残留液の大部分が親化合物であり(89.3%TRR)、葉表面に存在したと考えられた。代謝物としてG、J及びQ(アロファネート体)が同定され、高極性未同定代謝物も検出されたが、いずれも1%TRR未満であった。(参照8)

(5) ワタ

^{14}C -ブプロフェジンを1,710 g ai/ha (最大慣行量に相当) の用量で、ワタ (品種: Delta Pine 50) に42日間隔で2回散布して植物体内運命試験が実施された。試料は処理27日後 (成熟期) にワタ植物体を採取し、残渣 (gin trash) と綿実に分離した。

成熟期に採取した残渣及び綿実の残留放射能は、それぞれ15.6及び0.37 mg/kgであった。残渣及び綿実のいずれにおいても、残留放射能の大部分は植物体表面に留まり、その殆どが親化合物 (58.8~59.1%TRR) であった。代謝物として、G、J及びQが検出されたが、残渣ではいずれも約6%TRR未満、綿実ではいずれも1.5%TRR未満であった。(参照8)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

洪積・シルト質埴壤土 (水田: 大阪) 及び洪積・砂壤土 (畑地: 愛媛) に、 ^{14}C -ブプロフェジンを 2.5 mg/kg 土壌の用量で添加し、25°Cで最長 150 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ブプロフェジンの推定半減期は、大阪土壌で 220 日、愛媛土壌で 80 日であった。土壌抽出液中の放射能の大部分は親化合物であり、処理 150 日後において大阪土壌で総処理放射能 (TAR) の 64.1%、愛媛土壌で 30.5% TAR 検出された。主要分解物として B、E、F 及び G が同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5% TAR を超える分解物はなかった。処理 150 日後の揮発性有機物の生成量は、大阪土壌及び愛媛土壌で 0.7% TAR 及び 3.1% TAR であった。(参照 8)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

洪積・シルト質埴壤土 (大阪)、沖積・シルト質埴壤土 (愛媛) 及び火山灰・シルト質埴壤土 (栃木) の 3 種類の水田土壌を、好氣的湛水条件 (水深 1.5 cm) で 25°C、2 週間プレインキュベート後、 ^{14}C -ブプロフェジンを 1.6 mg/kg 土壌の用量で添加し、25°Cで最長 150 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、大阪土壌における ^{14}C -ブプロフェジンの二酸化炭素への分解生成量が測定された。

ブプロフェジンの推定半減期は、大阪土壌で 110 日、愛媛土壌で 95 日、栃木土壌で 150 日であった。水及び土壌抽出液中の放射能の大部分は親化合物であり、処理 150 日後の 3 種土壌において 36.1~53.0% TAR 検出された。主要分解物として B、F、G 及び J が同定され、さらに多種の未同定分解物も検出されたが、5% TAR を超える分解物はなかった。

ブプロフェジンは、好氣的湛水条件下で二酸化炭素へと分解された。大阪土壌における二酸化炭素の生成量は経時的に増加し、処理後 150 日で 17.4% TAR に

達した。(参照 8)

以上のことから、プロプロフェジンは、土壌中においてフェニル環の水酸化及びチアジアジン環の酸化、チアジアジン環の開裂等の分解を受けて、緩やかであるが経時的に減衰し、特に好氣的湛水条件下では二酸化炭素の生成が顕著であり、無機化されると考えられた。

(3) 土壌吸着試験

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

鹿児島土壌を除く 3 種類の土壌では土壌吸着性が強く、高次試験の実施は不可能であった。鹿児島土壌における Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 39.1 であり、有機炭素含有率により補正した 25°C での吸着係数 K_{oc} は 2,230 であった。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -プロプロフェジンを pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 0.32 mg/L の用量で添加し、25±1°C の暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5、pH 7 及び pH 9 における推定半減期は、それぞれ 51 日、378 日及び 396 日であった。プロプロフェジンは pH 5 の酸性条件下で加水分解されやすく、主要分解物として O（チオビウレット体）が 30 日後に最大で 19% TAR 検出された。その他に O がさらに分解を受けたと考えられる F 及び G が同定されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。中性及びアルカリ性条件下では、30 日後でも親化合物が 90% TAR 以上検出され、プロプロフェジンは安定であると考えられた。(参照 8)

(2) 水中光分解試験（自然水：フミン酸溶液）

^{14}C -プロプロフェジンを自然水（pH 7 のリン酸緩衝液にフミン酸ナトリウムを溶解して調製したフミン酸溶液）に 0.193 mg/L の用量で添加し、25±2°C で 6 日間キセノン光照射（光強度：528 W/m²、波長：300～800 nm）して水中光分解試験が実施された。

プロプロフェジンは、照射 6 日後（太陽光換算で 32.0 日）には 74.7% TAR に減衰し、自然水中での推定半減期は 13.7 日（東京春の太陽光換算値：73 日）であった。主要分解物として N（フェニルホルムアミド）が生成され、6 日後に最大で 4.9% TAR 検出された。その他の分解物として E、F、J、M（脱イソプロピル体）及び 5 種類の未同定分解物が検出されたが、いずれも微量であった。暗条件下ではいずれの分解物も生成されなかった。(参照 8)

(3) 水中光分解試験（蒸留水）

¹⁴C-ブプロフェジンを蒸留水に 0.1 mg/L の用量で添加し、自然太陽光下で 30 日間照射して水中光分解試験が実施された。

ブプロフェジンは、照射 30 日後には 55% TAR に減衰し、太陽光下の蒸留水中での推定半減期は 33 日であった。主要分解物として N が生成され、30 日後に最大で 9.7% TAR 検出された。暗条件下でも分解物 N が検出されたが、太陽光照射で生成が促進された。その他の分解物として B、E、F、G、I（フェニルウレア）、J、M 及び O が微量検出された。（参照 8）

(4) 水中光分解試験（自然水：池水）

非標識ブプロフェジンを pH 7.3 の自然水（池水：大阪）に 0.202 mg/L の用量で添加し、25±3℃で 7 日間キセノン光照射（光強度：15.9～22.1 W/m²、波長：280～500 nm）して水中光分解試験が実施された。

ブプロフェジンは、照射 7 日後には 70.4% TAR に減衰し、池水における推定半減期は 14 日であった。暗条件下では分解はみられなかった。（参照 8）

5. 土壌残留試験

沖積・埴壤土（和歌山、愛媛）、火山灰・埴壤土（茨城、神奈川）、火山灰・壤土（栃木）、洪積・埴壤土（愛媛）及び火山灰・埴土（茨城）を用いて、ブプロフェジンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。推定半減期は表 6 に示されている。（参照 8）

表 6 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度	土壌	ブプロフェジン
容器内試験	湛水状態	1.6 mg/kg ^a	沖積・埴壤土	102 日
			火山灰・埴土	180 日
			沖積・埴壤土	86 日
			火山灰・壤土	69 日
	畑状態	2.5 mg/kg ^a	洪積・埴壤土	25 日
			火山灰・埴壤土	90 日
圃場試験	湛水状態	1,600 g ai/ha ^b	沖積・埴壤土	127 日
			火山灰・埴壤土	162 日
		1,600 g ai/ha ^c	沖積・埴壤土	38 日
			火山灰・壤土	19 日
	畑状態	2,500 g ai/ha ^d	洪積・埴壤土	99 日
			火山灰・埴壤土	71 日

a：純品、b：4%粒剤、c：50%水和剤、d：25%水和剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ブプロフェジ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。ブプロフェジンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 73.6 mg/kg であった。（参照 8）

(2) 魚介類における最大推定残留値

ブプロフェジ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。

ブプロフェジンの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF（試験魚種：ブルーギル）は 476、魚介類における最大推定残留値は 0.524 mg/kg であった。（参照 16）

7. 後作物残留試験

ブプロフェジンの 2%粒剤を 800 g ai/ha の用量で 4 回湛水散布した後、2%粉剤 DL を 800 g ai/ha の用量で 2 回散布した水稻圃場でのだいこん（根、葉部）及び小麦（玄麦）の後作物残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。いずれの作物においても、ブプロフェジンの残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照 8）

表 7 後作物残留試験成績

前作			作物名（分析部位） 実施年度	試験圃場数	PHI （日）	残留値（mg/kg）	
作物名 実施年度	使用量 （g ai/ha）	回数 （回）				最高値	平均値
水稻 2005年度	800×4 ^a 800×2 ^b	6	だいこん（根部） 2005年度	1	191	<0.01	<0.01
		6	だいこん（葉部） 2005年度	1	191	<0.01	<0.01
		6	小麦（玄麦） 2005年度	1	244	<0.01	<0.01

^a：2%粒剤（4 回湛水散布）、^b：2%粉剤 DL（2 回散布）

8. 乳汁移行試験

ホルスタイン種の泌乳牛（一群 2 頭）に、ブプロフェジンを 0、400 及び 4,000 mg/頭/日の用量（稲わら残留量から推定される摂取量の 6～60 倍量に相当）で 28 日間連続経口投与し、乳汁移行試験が実施された。

400 mg/頭/日投与群では、試験期間を通してブプロフェジンの残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。4,000 mg/頭/日投与群では、投与 21 日に最大で 0.04 mg/kg のブプロフェジンが乳汁中に検出されたが、最終投与 3 日後には定量

限界未満 (<0.01 mg/kg) となった。(参照 8)

9. 一般薬理試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 8)

表 8 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、100、300、 1,000、3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、尿量、糞量増加傾向、3,000 mg/kg 体重で握力減少傾向
	ヘキソバルピタール睡眠時間	dd マウス	雄 5	0、300、1,000 (経口)	—	300	1~2 時間後に睡眠時間延長
				0、3、10、30、 100、300 (経口)	30	100	2時間後に100 mg/kg 体重以上で睡眠時間延長
				0、10、30、100、 300、1,000 (経口)	100	300	48 時間後に300 mg/kg 体重以上で睡眠時間短縮
体温	dd マウス	雄 5	0、300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で2~3 時間後に1.5°C 下降	
呼吸・循環器系	呼吸、血圧	日本白色種ウサギ	雄 3	0、1、3、10、30 (静脈内)	10	30	30 mg/kg 体重で呼吸抑制及び血圧低下
消化器系	小腸炭末輸送能	dd マウス	雄 5	0、600、1,000 (経口)	1,000	—	影響なし
				0、100、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	
	摘出回腸 (自動運動)	Hartley モルモット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ g/mL	自動運動亢進、筋緊張上昇
	摘出回腸 (対収縮薬反応)	Hartley モルモット	雄	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	—	10 ⁻⁴ g/mL	ACh 及びニコチンによる最大収縮を僅かに抑制、ニコチンによる収縮の増加傾向
胃液分泌	SD ラット	雄 4~5	0、3、10、30 (静脈内)	30	—	影響なし	
腎機能	尿量	SD ラット	雄 5	0、100、300、 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で尿量低下

ー：作用量または無作用量が設定できない。

10. 急性毒性試験

ブプロフェジンのラット、マウス、ハムスター及びウサギを用いた急性毒性試験、代謝物 B 及び原体混在物 (IBTU) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 8、9、14)

表 9 急性毒性試験概要

	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	2,200	2,360	自発運動低下、流涙、軟便 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍) 生存動物に十二指腸(穿孔 部位)と肝癒着
		SD ラット 雌雄各 10 匹	1,640	2,020	自発運動低下、流涎、流涙、 尿失禁、下痢、被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍)
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし (生存動物の雄 1 例に 十二指腸潰瘍)
		ゴールデンハムスタ ー 雄 10 匹	>10,000		症状及び死亡例なし
		日本白色種ウサギ 雄 2 匹	>5,000		症状及び死亡例なし
	経皮 ¹⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし (生存動物に肝腫大、 脾腫、肺点状出血)
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	症状及び死亡例なし (生存動物の雌雄に 肝腫大)
吸入 ²⁾	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		肺に散在性暗赤色斑 雌 1 例死亡	
		>4.57	>4.57		
B	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、下痢 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
IBTU	経口	SD ラット	268	154	自発運動低下、流涎、流涙、

		雌雄各 10 匹			尿失禁、下腹部被毛汚染 死亡動物に十二指腸潰瘍 (一部穿孔性潰瘍)、消化 管内出血
--	--	----------	--	--	--

注) 溶媒として¹⁾は蒸留水を、²⁾はホワイトカーボンを、それ以外はオリーブ油を用いた。

1 1. 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、NZW ウサギ及び Hartley モルモットを用いた眼一次刺激性試験、NZW ウサギ及び Hartley モルモットを用いた皮膚一次刺激性試験が実施された。NZW ウサギの眼及び Hartley モルモットの皮膚に対して軽度の刺激性が認められた以外は、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節法) が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 8)

1 2. 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、40、200、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。

1,000 ppm 投与群の雌では、投与期間を通じて体重増加抑制傾向がみられ、この変化は検体投与の影響と考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄に Glu 減少が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量¹⁾増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

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 ・ Ht、Hb、RBC 減少 ・ APTT 延長 ・ TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、無機リン、TP 増加 ・ Alb、α1-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対・比重量、甲状腺絶対重量増加 ・ 脾絶対・比重量減少 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 下垂体前葉好塩基細胞の空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht 減少 ・ APTT 延長 ・ Glu、TG 減少 ・ T.Chol、PL 増加 ・ カルシウム、TP 増加 ・ Alb、α2-、α3-及びβ-Glob 増加 ・ 肝絶対重量、甲状腺絶対・比重量増加 ・ 脾絶対・比重量減少 ・ 甲状腺腫大 ・ 小葉中心部及び中間帯肝細胞肥大 ・ 肝細胞核、核小体肥大

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺腫大 ・肝細胞核、核小体大型化 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加 ・下垂体前葉好塩基細胞の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞巣状壊死 ・摂餌量減少 ・α1-及びβ-Glob 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞の増生、丈の増加
200 ppm 以上	・Glu 減少	200 ppm 以下
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、2、10、50 及び 300 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主な所見は表 11 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量増加等が認められたので、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 8、9、10、14)

表 11 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・ALT 増加 ・腎絶対・比重量増加 ・好酸性変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・鎮静、軽度歩行失調、軽度腹部膨満 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・PT 延長、 ・ALP、ALT 増加 ・腎、甲状腺比重量増加
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝、甲状腺絶対・比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞細胞質の均質化 ・好酸性変異肝細胞巣
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

5,000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、雄に摂餌量の減少が認められた。500 ppm 投与群の雄においても体重増加抑制傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制が、5,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.5 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (42.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 8)

(4) 24日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 5 匹、2 週間回復群：対照群及び最高用量群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日）投与による 24 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、試験部位の皮膚にわずかな病理組織学的変化（雄：皮膚の有棘細胞離開及び角化亢進、雌：軽度炎症性反応）が認められたが、いずれも有意な毒性学的影響を示すものではないと考えられたので、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 8）

1.3. 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、2、20 及び 200 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 12 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、9、10、14）

表 12 2年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・ 甲状腺比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ ALT 増加 ・ T ₄ 減少 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大
20 mg/kg 体重/日以上	・ ALP 増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 胆管増生	・ ALP 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 胆管増生
2 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 55 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20、200 及び 2,000 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 13 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄に甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及び増生が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.90 mg/kg 体重/日、雌：1.12 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 8、9、10、14）

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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝、甲状腺腫大 ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・C細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対・比重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・C細胞増生
200 ppm 以上	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び増生
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）における肝臓及び甲状腺の病理組織学的再検査

ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合試験[13. (2)]において認められた肝臓及び甲状腺の病変について再評価するために、米国 EPA の安全性評価法に準じて病理組織標本の再検査が実施された。

肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

肝臓では、2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び、雄でび慢性肝細胞肥大の発生頻度が有意に増加した。腫瘍性病変の有意な増加はみられず、用量傾向及び時間傾向も認められなかった。

甲状腺では、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で、ろ胞上皮細胞肥大、2,000 ppm 投与群の雌雄で C 細胞過形成の発生頻度が有意に増加した。発がん性は認められなかった。(参照 8)

表 14 肝臓及び甲状腺における肥大性、過形成性及び腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌					
	0	5	20	200	2,000	0	5	20	200	2,000	
投与群 (ppm)											
肝臓	検査動物数	39	37	39	40	40	39	39	40	40	39
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	11*	0	0	0	0	14*
	び慢性肝細胞肥大	2	2	3	2	7*	5	1	3	4	6
	肝細胞腫重	1	1	3	0	4	0	0	0	0	3
	肝細胞癌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫+癌	2	1	3	0	5	0	0	0	0	3
甲状腺	検査動物数	36	35	38	39	39	37	36	40	33	39
	ろ胞上皮細胞肥大	6	11	12	19*	25*	3	2	0	1	20*
	ろ胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ろ胞上皮細胞腫重	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	ろ胞上皮細胞癌	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	腺腫+癌	0	0	0	1	1	1	0	0	0	2
	C細胞過形成	22	22	28	25	33*	22	20	24	23	32*
	C細胞腫重	3	2	2	1	0	2	1	0	1	0
	C細胞癌	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	腺腫+癌	3	2	3	2	2	2	1	0	1	0

* : カイ二乗検定、 $p < 0.05$

(4) 2年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 5,000 ppm) 投与による 2 年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 (非腫瘍性病変) は表 15 に、肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度は表 16 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計発生頻度には有意差は認められなかった。また、5,000 及び 200 ppm 投与群の雄では、肺腫瘍 (腺腫+腺癌) の総発生頻度が有意に増加したが、用量相関性は認められず、背景データの範囲 (17/80~35/80) 内にあったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm (1.82 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (17.9 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 8)

表 15 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿比重低下 PLT、Lym 増加 肝混濁、暗調化、結節、腫瘍 び慢性肝細胞肥大 変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Hb、Ht 減少 PLT、Lym 増加 肝混濁、暗調化 び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 尿比重低下 肝絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 変異肝細胞巣
200 ppm 以上	肝絶対・比重量増加	200 ppm 以下
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 16 肝腫瘍及び肺腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	20	200	2,000	5,000	0	20	200	2,000	5,000
投与群 (ppm)	0	20	200	2,000	5,000	0	20	200	2,000	5,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	13	12	16	11	17	2	2	1	7	8*
肝細胞癌	14	11	11	18	15	3	2	0	4	4
腺腫+癌	27	23	27	29	32	5	4	1	11	12
肺腺腫	14	18	23	16	21	17	10	11	14	11
肺腺癌	3	8	6	7	9	5	7	7	6	8
腺腫+腺癌	17	26	29*	23	30*	22	17	18	20	19

* : Fisher の直接確率計算法、 $p < 0.05$