

mg/kg であった。

収穫時の玄米における放射能濃度は[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区及び[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区でそれぞれ 0.057 及び 0.160 mg/kg であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

親化合物は、玄米中には総残留放射能 (TRR) の 1.8~5.3%、稲わら中には 9.4~11.0%TRR 存在した。代謝物は、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では M1 が、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では M4 が存在した。また、いずれの標識体処理区でも、稲わら及び玄米から抽出されたグルコース中に放射能が 8.2~25.5%TRR 存在した。

イソチアニルの稲における主要代謝経路は、アミド結合の開裂による M1 及び M4 の生成であり、これらの代謝物は、広範な代謝を受けて低分子化合物またはグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースやデンプンなどの植物構成成分に取り込まれると考えられた。(参照 4)

表 6 水稻試料中放射能分布及び代謝物

標識体		[iso- ¹⁴ C]イソチアニル					[phe- ¹⁴ C]イソチアニル				
採取時期* (日)		57	126				57	126			
試料		植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根	植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根
総残留放射能	mg/kg	1.032	0.160	0.546	4.13	0.974	0.264	0.057	0.315	1.30	2.18
抽出画分	%TRR	73.6	55.5	72.1	78.6	/	40.7	43.2	46.6	51.2	/
抽出画分中											
イソチアニル	%TRR	/	18	/	11.0	/	/	5.3	/	9.4	/
M1	%TRR	/	6.1	/	18.2	/	/	—	/	—	/
M4	%TRR	/	—	/	—	/	/	16.2	/	13.7	/
グルコース	%TRR	/	25.5	/	21.2	/	/	8.2	/	12.9	/
未抽出残渣	%TRR	26.4	44.5	27.9	21.4	/	59.3	56.8	53.4	48.8	/

注) — : 検出されず 斜線 : 分析せず * : 初回処理後の日数

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、湛水深 1.5 cm とした壤土 (栃木) に、乾土あたり 0.3 mg/kg の用量で混和し、好氣的湛水条件下で 181 日間、25±2°C、暗条件でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水層中の放射能は、処理直後に総処理放射能 (TAR) の 95.6~97.6%であったが、試験終了時には、0.2~2.1%TAR に減少した。土壌中の放射能は試験開始時の 2.1~3.3%TAR より増加し、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では処理 40 日後に最大 87.4%TAR、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では処理 5 日後に最大 79.9%TAR となっ

た。その後減少し、試験終了時には 52.3~55.3% TAR となった。土壌中未抽出性放射能は、経時的に増加し、試験終了時に 25.9~36.3% TAR となった。 $^{14}\text{CO}_2$ は、処理 5 日後より検出され、試験終了時まで 39.8~47.8% TAR 発生した。

水層中の親化合物は、処理直後より減少し、[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では処理 20 日後、[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では処理 40 日後には水層中より検出されなくなった。土壌中の親化合物は処理直後から増加し、処理 1~5 日後に最大 70.0~71.6% TAR に達した後減少し、試験終了時には 14.7~17.7% TAR であった。

[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、水層中及び土壌中に分解物 M1、M2 及び M3 が存在した。主要分解物は M1 であり、水層中では処理 5 日後に最大 10.9% TAR、土壌中では処理 63 日後に最大 25.5% TAR であったが、試験終了時には水層中及び土壌中にそれぞれ 1.0 及び 3.9% TAR 存在した。M2 は、土壌中では 97 日後に最大 12.3% TAR 存在したが、水層中ではいずれの時期も 4% TAR 未満であった。M3 は土壌中、水層中いずれも 4% TAR 未満であった。

[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では、水層中及び土壌中に分解物 M4 が存在したが、いずれの試料中も、最大で 4% TAR 未満であった。

イソチアニル、分解物 M1 及び M2 の湛水土壌における推定半減期は、表 7 に示されている。

湛水土壌におけるイソチアニルの主要分解経路は、アミド結合の開裂により M1 及び M4 が生成した後、M1 はさらに脱塩素化され、M2 及び M3 が生成されと考えられた。これらの分解物はさらに分解され、 CO_2 に無機化される、あるいは土壌に結合すると考えられた。(参照 5)

表 7 イソチアニル、分解物 M1 及び M2 の湛水土壌における推定半減期 (日)

化合物	水層	土壌	水層+土壌
[iso- ^{14}C]イソチアニル	0.3	69.3	61.9
[phe- ^{14}C]イソチアニル	3.3	92.4	73.7
分解物 M1	/		65.4
M2	/		55.9

注) 斜線：計算せず

(2) 土壌吸脱着試験 (イソチアニル)

4 種類の国内土壌 [砂丘未熟土・砂土 (宮崎)、火山灰土・壤土 (埼玉)、灰色低地土・壤土 (栃木)、灰色低地土・シルト質埴土 (埼玉)] を用いて、イソチアニルの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.13~49.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 497~1,600 であった。脱着係数 K_{des} は 12.1~374、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 685~8,790 であった。(参照 6)

(3) 土壌吸着試験 (分解物 M1)

4 種類の国内土壌 [砂丘未熟土・砂土 (宮崎)、火山灰土・壤土 (埼玉)、灰色低地土・壤土 (栃木)、灰色低地土・シルト質埴土 (埼玉)] を用いて、イソチアニルの分解物 M1 の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.185~0.646、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 12.5~29.4 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、0.2 mg/L となるように加えた後、それぞれ 50 ± 0.1°C で 5 日間、40 ± 0.1°C で 14 日間及び 25 ± 0.1°C で 30 日間、暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。なお、pH 4 では、50 °C で 5 日間の試験において、分解が認められなかったため、40 及び 25°C の試験は実施されなかった。

各温度、pH におけるイソチアニルの加水分解による推定半減期は表 8 に示されている。

分解物として、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では M1 が、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では M4 が存在した。いずれの分解物も経時的に増加し続け、最も分解の遅かった 25°C で、試験終了時に M1 は pH 7 及び 9 でそれぞれ 29.1 及び 36.4% TAR、M4 は pH 7 及び 9 でそれぞれ 29.0 及び 35.9% TAR 存在した。pH 4 では、これらの分解物は 50°C でも 0.6~1.3% TAR であった。いずれの pH、時期においても、その他に 10% TAR を超える化合物は認められず、親化合物 + 分解物 (M1 または M4) の合計は 94% TAR 以上であった。(参照 8)

表 8 イソチアニルの加水分解による推定半減期 (日)

温度 (°C)	25		40		50		
	7	9	7	9	4	7	9
[iso- ¹⁴ C]イソチアニル	60.8	55.0	9.4	7.3	>1年*	2.5	1.8
[phe- ¹⁴ C]イソチアニル	71.4	53.7	9.4	7.3	>1年*	2.1	1.7

注) *: 25°C における推定値

(2) 水中光分解試験 (イソチアニル)

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、滅菌蒸留水 (pH 6.5) または滅菌自然水 (米国、pH 7.3) に 0.2 mg/L となるように加えた後、25 ± 2°C でキセノン光 (光強度: 28.0~31.8 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 9 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

イソチアニルの推定半減期は表9に示されている。光照射区では、イソチアニルは速やかに分解され、試験終了時にはそれぞれの処理区で、イソチアニルの存在量は3.4~6.7% TARであった。暗対照区においてもイソチアニルは緩慢に分解され、試験終了時の存在量は84.7~97.9% TARであった。

いずれの試験区（光照射区）でも、 $^{14}\text{CO}_2$ が経時的に増加し、[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、試験終了時まで36.5~51.3% TAR、[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では試験終了時まで6.7~11.5% TAR発生した。

その他、蒸留水及び自然水中で、多数の分解物が生成した。[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、光照射区では同定された分解物はなかったが、暗対照区でM1が最大8.7% TAR存在した。[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では、光照射区、暗対照区とも分解物M4が検出された。M4は、光照射区では、蒸留水中で照射開始2日後に最大14.5% TARに達した後減少し、試験終了時には8.5% TARであった。自然水中では、照射開始7日後に最大5.0% TARに達した後減少し、試験終了時には2.2% TARであった。暗対照区では、自然水中で最大3.5% TAR、蒸留水中で最大9.2% TAR生成した。（参照9）

表9 イソチアニルの水中光分解による推定半減期（日）

供試水	標識体	光照射区		暗対照区
		キセノン光	太陽光換算*	
自然水	[iso- ^{14}C]イソチアニル	1.8	7.4	990
	[phe- ^{14}C]イソチアニル	2.3	9.4	187
蒸留水	[iso- ^{14}C]イソチアニル	2.2	7.9	66.6
	[phe- ^{14}C]イソチアニル	2.2	7.9	56.8

注)*：東京、春の太陽光下に換算した推定半減期

(3) 水中光分解試験（分解物M1）

M1を、滅菌蒸留水（pH 5.05~5.11）に2 mg/Lとなるように加えた後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：23.4 W/m²、測定波長：300~400 nm）を10日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

M1は光照射区では経時的に分解が進み、試験終了時には7% TARとなった。暗対照区では、M1の分解は認められなかった。

分解物M1の推定半減期は2.52日、東京春の太陽光下に換算すると7.58日と算出された。（参照10）

5. 土壌残留試験

淡色黒ボク土・軽埴土（茨城）及び灰色低地土・軽埴土（高知）を用いて、イソチアニル、分解物M1、M2及びM4を分析対象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 10 に示されている。(参照 11)

表 10 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^D	土壌	推定半減期 ^D (日)		
			イソチアニル	イソチアニル+ 分解物M1 及びM2	イソチアニル+ 分解物M4
容器内 試験	0.3 mg/kg	淡色黒ボク土・軽埴土	32(4.4)	28(32)	6.2(5.2)
		灰色低地土・軽埴土	1.3(1.5)	21(23)	1.8(2.1)
圃場 試験	300 g ai/ha	淡色黒ボク土・軽埴土	0.6(0.5)	0.6(0.5)	0.6(0.5)
		灰色低地土・軽埴土	30(13)	27(13)	28(12)

注) 1) 容器内試験では原体、圃場試験では粒剤を使用

2) 推定半減期は、近似式から求めた数値及びグラフから求めた数値 (括弧内) を示した。

6. 作物残留試験

水稻 (玄米及び稲わら) を用いて、イソチアニル、代謝物 M1 及び M4 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 11 に示されている。

可食部 (玄米) におけるイソチアニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した玄米の 0.08 mg/kg であった。可食部における代謝物 M1 及び M4 は、すべて定量限界未満であった。(参照 12、13)

表 11 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	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 2005年度	2	1.5 ^G g ai/箱 + 300 ^G g ai/ha ×2	3	30	0.08	0.03*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 2005年度	2	300 ^G g ai/ha ×2	3	30	0.82	0.48	0.14	0.09*	<0.04	<0.04
				45	0.89	0.52	0.08	0.06*	<0.04	<0.04
				60	0.32	0.16	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04

注) G: 粒剤

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- 複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した。
(例えばA機関で<0.03、B機関で<0.04の場合、<0.04とした)
- 代謝物M1及びM4の残留値は、イソチアニルに換算して記載した。換算係数は
イソチアニル/代謝物M1=1.51
イソチアニル/代謝物M4=2.52

上記の作物残留試験成績に基づき、イソチアニル（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 12 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイソチアニルが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、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。

表 12 食品中より摂取されるイソチアニルの推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	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)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.03	185.1	5.55	97.7	2.93	139.7	4.19	188.8	5.66
合計			5.55		2.93		4.19		5.66

- ・米の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のイソチアニルの平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査（参照 48~50）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたイソチアニルの推定摂取量（ μg /人/日）

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群2頭）に、イソチアニル、代謝物M1及びM4の混合物を1日1回7日間連続カプセル経口投与（投与量は表13参照）し、乳汁移行試験が実施された。

その結果、投与開始1日後から最終投与5日後まで、乳汁中のイソチアニル、代謝物M1及びM4はいずれも定量限界未満（ $<0.01 \text{ mg/kg}$ ）であった。（参照14）

表 13 乳汁移行試験における各群の投与量（mg/頭/日）

群：総投与量	I 群：10	II 群：20	III 群：40
イソチアニル	6.7	13	27
代謝物 M1	2.2	4.4	8.9
代謝物 M4	1.3	2.6	5.3

8. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 14 に示されている。（参照 15）

表 14 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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 3 雌 3 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトゾール誘 発痙攣 協力作用	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトゾール誘 発痙攣 拮抗作用	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
呼吸循環器系	呼吸数・ 1回換気量・ 分時換気量	SD ラット	雄 6 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 4 0、200、 600、2,000 (カプセル経口)	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	尿量・ 尿中電解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし

注) — : 最小作用量が設定できない。

・検体は、ラットの試験では 1%CMC-Na 溶液に懸濁し、イヌの試験ではゼラチンカプセルに充填して投与した。

9. 急性毒性試験

イソチアニル原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 16~18)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>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 ₅₀ (mg/L)		雌のみ体重増加抑制 死亡例なし
		>4.75	>4.75	

代謝物 M1 及び M4 のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 19、20)

表 16 急性毒性試験概要 (代謝物 M1 及び M4)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M1	経口	SD ラット 雌 3 匹	/		300~2,000 歩行失調、耳介蒼白、眼瞼下垂、自発運動低下 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
代謝物 M4	経口	SD ラット 雌 3 匹	/		300~2,000 振戦、歩行失調、腹臥、側臥、低体温、流涙、赤色涙、眼瞼下垂、自発運動低下 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例

10. 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、眼及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 21、22)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 23)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、500、2,500 及び 20,000 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（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	2,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.18	29.7	148	1,240
	雌	1.39	35.1	178	1,400

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：29.7 mg/kg 体重/日、雌：35.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24）

表 18 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"> ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・GGT 増加 ・肝絶対重量増加 ・前胃境界部粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加 ・腎比重量²増加 ・尿比重減少 ・前胃境界部粘膜上皮過形成
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	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）を用いた混餌（原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	51.1	200
	雌	13.4	54.4	211

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雌 3 例で発情徴候と考えられる血様分泌物が認められたが、これらの個体で卵巣及び子宮の絶対及び比重量が高値を示した。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：12.2 mg/kg 体重/日、雌：13.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）

表 20 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
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ ALP、AST、GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝表面粗造 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐、発情徴候の高頻度の発現(血様分泌物) ・ APTT 短縮 ・ ALP、GGT、T.Chol 増加 ・ 肝、卵巣及び子宮絶対及び比重量増加 ・ 肝表面粗造 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝胆管増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、TG 増加
500 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 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,000 及び 5,000/3,000³ 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000/3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.22	27.2	107
	雌	5.33	26.9	110

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

5,000/3,000 ppm 投与群の雌雄で認められた、脾被膜/被膜下線維化及び赤脾髄細胞成分増加は、門脈圧亢進に関連した変化である可能性が考えられた。同群の雄で脾及び肝クッパー細胞に沈着が認められた褐色色素は、ヘモジデリンと考えられた。同群の雄の肝細胞及び 1,000 ppm 以上投与群の雌の腎近位尿管に認められた褐色色素沈着は、リポフスチンであることが示唆された。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、雌で脾絶対重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄:5.22 mg/kg 体重/日、雌:5.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

³ 5,000 ppm 投与群では、投与開始 26 週後の血液生化学的検査において、肝機能関連値の明らかな変化が認められ、同群の一部の個体では摂餌量減少も認められたため、雄は投与開始 31 週後、雌は 30 週後から、投与量を 3,000 ppm に変更した。

表 22 1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
5,000/3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦、自発運動量低下、嘔吐、軟便、下痢、皮膚の創傷、痂皮、皮膚の膨隆部、肥厚部、腫脹、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙 ・体重増加抑制 ・RBC、Ht、Hb 減少、WBC、Lym、Neu、Mon、LUC 増加、APTT 延長 ・AST、TP、Glob、T.Chol、TG、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少 ・着色尿（黄色尿）、ビリルビン尿、尿潜血、尿中赤血球 ・角膜混濁、眼瞼腫脹 ・腎及び脾絶対及び比重量増加 ・脾腫大 ・肝表面粗造 ・腎暗調化、腫大 ・皮膚炎 ・骨髓造血亢進 ・脾褐色色素沈着 ・赤脾髄細網細胞過形成 ・赤脾髄リンパ球系細胞浸潤 ・脾被膜/被膜下線維化 ・リンパ節炎 ・肝細胞褐色色素沈着 ・肝炎（肝細胞変性、壊死） ・胆嚢粘膜上皮過形成 ・腎尿細管拡張 ・角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦、自発運動量低下、嘔吐、軟便、下痢、皮膚の創傷、痂皮、皮膚の膨隆部、肥厚部、腫脹、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Ht、Hb、MCHC 減少、網状赤血球数、WBC、Neu、Mon、Eos、LUC 増加、APTT 延長 ・ALP、AST、GGT、Glob、TG、T.Chol、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少 ・着色尿（黄色尿）、尿中赤血球 ・肝及び腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・脾表面粗造、腫大 ・肝表面粗造、腫大 ・腎暗調化、腫大 ・腹水 ・皮膚炎 ・骨髓造血亢進 ・赤脾髄細網細胞過形成 ・赤脾髄リンパ球系細胞浸潤 ・脾被膜/被膜下線維化 ・リンパ節炎 ・胃底部壁細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝炎（肝細胞変性、壊死） ・胆管増生 ・胆嚢粘膜上皮過形成 ・腎尿細管拡張
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP、ALT、GGT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加（1例） ・脾絶対重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、60、600、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実

施された。

表 23 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.83	27.9	291	979
	雌	3.70	37.3	381	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

60 ppm 投与群の雄 1 例及び 600 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、雄の死因は骨髄性白血病、雌の死因は心臓障害と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：2.83 mg/kg 体重/日、雌：3.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

表 24 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"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性化 ・ 腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（軽度） ・ Hb、MCH、MCHC 減少 ・ GGT 増加 ・ 肺胞壁細気管支化
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ GGT 増加 ・ 肺胞壁細気管支化 ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成 ・ 近位尿細管直部腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加
60 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）

Wistar ラット（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	79.2	242	823
	雌	105	311	1,050

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。また、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は、認められなかった。

全投与群の雄で、変異肝細胞巢（好酸性細胞）の増加が認められたが、用量相関性はなく、また、追加の試験[15. (3)]において、前がん病変マーカーである GST-P の陽性細胞数の増加が認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃境界部粘膜上皮過形成が、雌で慢性腎症の重篤化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 79.2 mg/kg 体重/日、雌: 105 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 28)

表 26 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"> ・眼球混濁、被毛汚れ ・体重増加抑制 ・近位尿管直部腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・び慢性肝細胞肥大 ・肺胞壁細気管支化
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎表面粗造 ・び慢性肝細胞肥大 ・慢性腎症 ・肺胞壁細気管支化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃境界部粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性腎症 ・前胃境界部粘膜上皮過形成

(4) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 68 匹）を用いた混餌（原体: 0、70、700 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.89	71.5	706
	雌	6.66	67.2	667

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められず、また、一過性の変化であったため、毒性所見と考えられなかった。

700 ppm 以上投与群の雄で肉眼的病理検査において、肝腫瘍の発生頻度の増加が

認められたが、肝の腫瘍性病変及び前がん病変を含めた肝の病理所見の発生頻度には、有意な増加は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄：706 mg/kg 体重/日、雌：667 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 29)

1 3. 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、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) 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)	P 世代	雄	3.35	66.8	662
		雌	4.16	83.9	831
	F ₁ 世代	雄	4.05	80.6	823
		雌	4.74	95	941

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表 29 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、10,000 ppm 投与群を対象とした病理組織学的検査において、肝臓に検体投与に関連した所見が認められなかったため、肝重量の変化は毒性所見と考えられなかった。

児動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄 (F₁ 及び F₂)、1,000 ppm 投与群の雄 (F₂) で胸腺絶対重量減少が、10,000 ppm 投与群の雌雄 (F₂) 及び 1,000 ppm 投与群の雄 (F₂) で胸腺比重量の減少が認められたが、10,000 ppm 投与群の児動物を対象とした病理組織学的検査で、胸腺に検体投与に関連した所見が認められず、生存率や性成熟にも異常がなかったことから、胸腺重量の変化は毒性所見と考えられなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (P 雄：3.35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌：83.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：95 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 50 ppm (P 雄：3.35 mg/kg 体重/日、P 雌：4.16 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.74 mg/kg 体重/日) であると