

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。

、全試験区において、メソトリオン及び代謝物IIの残留値は、定量限界(0.002~0.01 mg/kg)未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。(参照35、36)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモ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20に示されている。(参照37)

表20 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 (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	Wistar ラット	雄3 雌3	0,500, 1,000,2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし	
	一般状態 (Irwin法)	ICR マウス	雄3 雌3	0,500, 1,000,2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg体重投与群の雌で探索行動の亢進、姿勢及び歩行の異常、2,000 mg/kg体重投与群の雌で、身づくろい行動亢進、落ち着きのなさ、振戦及び痙攣、死亡(2例)
	自発運動量	ICR マウス	雄18	0,20,100, 250,500, 1,000,2,000 (経口)	250	500	自発運動量の低下
	麻酔作用	ICR マウス	雄8	0,500, 1,000,2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄10	0,500, 1,000,2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
自律神経系・平滑筋	炭末輸送能	Hartley モルモット 摘出回腸	雄13	$10^6, 10^5, 10^4$ M (<i>in vitro</i>)	10^4 M	—	投与による影響なし また、ACh、His、バリウムによる収縮反応に影響なし

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
呼吸循環器系	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0,500、 1,000、2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で平均血圧低下、心拍数低下、死亡 (2例) 2,000 mg/kg 体重投与群で平均血圧低下、心拍数低下、心電図波形の変化 (T波平坦化)
骨格筋系	Wistar ラット 摘出横隔膜	雄 8	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} M (<i>in vitro</i>)	10^{-4} M	—	投与による影響なし
消化管	ICR マウス	雄 8	0,500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎臓	Wistar ラット	雄 6	0,500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群でナトリウム、クロール・排泄量減少傾向

注) 検体は、経口投与試験では注射用水に溶解し、*in vitro*試験では DMSO に溶解して用いた

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

メソトリオン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 21 に示されている。(参照 38~40)

表 21 急性毒性試験結果概要 (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 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.75	>4.75	

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

メソトリオンの代謝物Ⅱ及びⅢのラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。(参照 41、42)

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物Ⅱ及びⅢ)

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Ⅱ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物Ⅲ	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒: 脱イオン水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

投与に関連した死亡例は認められず、機能観察総合評価 (FOB)、自発運動量、脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 43)

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、眼に対する軽度の刺激性が観察された。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 44、45)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 46)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、125、1,250 及び 12,500 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	125 ppm	1,250 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	11	112	1,110
	雌	0.1	13	126	1,210

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,250 ppm 以上投与群の雌雄で、受け皿の敷き紙に黄色または紫色あるいはその両方の着色が認められたが、これはチロシン分解産物であるフェノール類が排泄されたことに起因したものと考えられた。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄：0.09 mg/kg 体重/日、雌：0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・RBC、PLT 減少 ・CK 増加
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁 ・体重増加抑制 ・角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・T.Bil 増加
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁 ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・角膜混濁 (不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・Cre 増加 ・肝及び腎補正重量増加 ・角膜炎 ・尿細管上皮硝子滴沈着増加 (125 及び 1,250 ppm 投与群) 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG、Cre 増加 ・肝補正重量²増加 ・角膜炎
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、2.5、5.0、7.5 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

² 最終体重を共変量として補正した数値 (以下同じ)。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	5.0 ppm	7.5 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	0.41	0.63	12.5
	雌	0.23	0.47	0.71	14.5

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、5.0 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³の増加が、150 ppm 投与群の雌で眼球混濁、角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日）、雌で 7.5 ppm（0.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・ ALT、AST 増加	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ PLT 減少 ・ Chol 及び TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 角膜炎
7.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 角膜混濁（不透明～完全混濁）、角膜血管新生 ・ 角膜炎 ・ 角膜上皮損傷（7.5 ppm 投与群のみ） 	7.5 ppm 以下毒性所見なし
5.0 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	
2.5 ppm	毒性所見なし	

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.4	61.5	1,210
	雌	2.4	12.4	80.1	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び無機リン増加が、同群の雌で Ure 減少が、350 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたが、病理組織学的検査において、関連する変化が認められなかったため、これらの影響の毒性学的意義は小さいと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で RBC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：61.5 mg/kg 体重/日、雌：80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

表 28 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ひげ数減少、脱毛 ・体重増加抑制、食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）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、100、600 及び 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で耳の発赤、耳介肥厚、耳道開口部湿性びらんが、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿及び糞の変色（黄緑色）、被毛の黄色着色（四肢、胸部腹側）が認められたが、尿、糞及び被毛の着色はチロシン分解物が排泄されたことに起因し、耳の病変は排泄されたフェノール類（チロシン分解物）に動物が接触したことにより生じた変化と考えられた。

本試験において、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC 増加、MCH 及び MCV の減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 50）

表 29 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ Cre、Ure、Chol 減少 	
600 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ Alb、TP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ カリウム減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、100 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	8.25	403
	雌	0.23	9.29	467

100 ppm 投与群の雄 1 例が、一般状態が悪化したために切迫と殺されたが、検体投与に関連した死亡または切迫と殺例はなかった。

5,000 ppm 投与群の雌及び 100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁 (不透明~完全混濁) 及び角膜血管新生が、100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少が認められた。

FOB、自発運動量、神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌で、脳絶対重量の減少が認められたが、体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁が、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 ppm (雄 : 0.2 mg/kg 体重/日、雌 : 0.23 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 51)

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 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、100 及び 600 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、痙攣、体温低下、徐脈、急激な体重減少等

を示したため、切迫と殺された。この個体は Neu の増加を伴う WBC 増加、Lym 及び Eos 減少、RBC、Hb 及び Ht 増加、角膜混濁等を示した。

血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群の雌雄でチロシン濃度の用量相関性の増加が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた角膜炎及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた肝、腎及び甲状腺重量増加は、血漿中チロシン濃度の増加に起因したものと考えられたが、臓器重量の増加は、投与に関連した病理所見が認められないことから、毒性所見とは考えられなかった。

尿中の遊離あるいは抱合フェノール類を分析したところ、検体の投与量と相関性は認められなかったものの、全投与群の雌雄で対照群に比べ尿中の遊離フェノール類が増加した。

一般症状観察、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、指間嚢胞、皮膚炎/毛包炎等の皮膚の変化が認められたが、これらの変化は、本剤の投与によって血漿中チロシン濃度が上昇し、チロシン分解物が尿中に排泄されることで尿中に増加した遊離フェノール類が、動物の皮膚に接触し、長期間皮膚が刺激された結果生じたものと考えられた。

また、一般症状観察において、被毛への着色、尿及び糞の着色が認められたが、これはチロシン分解物が排泄されたことに起因したものであり、毒性所見とは考えられなかった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌あるいは雄で、ALT 及び無機リンの増加が認められたが、一過性であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び MCV の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 52)

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

表 31 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
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 水晶体混濁 ・ MCH、MCV 減少 ・ Ure、Chol、Cre、T.Bil 減少 ・ 角膜混濁 ・ 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺(1例) ・ 水晶体混濁 ・ 体重増加抑制 ・ RBC 増加、MCH、MCV 減少 ・ T.Bil 減少 ・ 角膜炎
100 mg/kg 体重/日 以下	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)

Wistar ラット (一群雌雄各 64 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7.5、100 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 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。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	6.48	160
	雌	0.57	7.68	190

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 34 に示されている。

雄では、各投与群で生存率が 25~31%に低下したため、92~98 週で試験を終了した。しかし、生存率について、対照群と統計学的な有意差は認められなかった。雌は 104 週間投与を継続し、生存率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雌及び 7.5 ppm 以上投与群の雄で被毛の尿着色が、また 2,500 ppm 投与群の雌雄で受け皿の敷き紙に黄色あるいは紫色の着色が認められたが、これらは検体投与によってチロシン代謝物であるフェノール類が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

尿検査において、100 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) が排泄されたことに関連した変化と考えられた。

2,500 ppm 投与群の雌で、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。発生率は 6.5%であり、背景データ (0~4%) をわずかに上回った。これは、本剤投与により血漿チロシン濃度が増加し、甲状腺ろ胞細胞が持続的に刺激されたことが主たる原因と考えられた。

本試験において、7.5 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雄で 7.5 ppm (0.48 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 7.5 ppm (0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 33 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(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ ALP 減少 ・ 尿量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 角膜混濁(不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・ T.Bil 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝蒼白化 ・ 肺炎 ・ 随意筋の退行性筋変性
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率減少 ・ PLT 減少 ・ 尿比重増加、尿 pH 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ MCH、MCV 増加、PLT 減少 ・ 腎蒼白化 ・ 角膜炎 ・ 腎間質単核細胞浸潤 ・ 甲状腺ろ胞性嚢胞(過形成を伴う) ・ 坐骨神経脱髄
7.5 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 眼球混濁 ・ 角膜混濁(不透明～完全混濁)、角膜血管新生 ・ TP、Alb 減少 ・ 腎淡明化 ・ 腎表面粗造及び腎嚢胞 ・ 副腎淡明化 ・ 肝淡明化 ・ 角膜炎 ・ 肝細胞脂肪空胞化 ・ 慢性糸球体腎症 ・ 甲状腺ろ胞性嚢胞(過形成を伴う) ・ 坐骨神経脱髄 	7.5 ppm 毒性所見なし

表 34 甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64
投与群 (ppm)	0	7.5	100	2,500	0	7.5	100	2,500
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	3	1	0	1	1	4*

Fisher の直接確率計算法 * : p<0.05

(3) 1 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、50、350 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 年間発がん性試験が実施された。

表 35 1 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	7.8	56.2	1,110
	雌	2.1	10.3	72.4	1,490

検体投与に関連した死亡例はなかった。7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、食餌効率減少、肝補正及び比重量増加が、同群の雌で腎補正及び比重量増加、胆嚢上皮の好酸性変化が認められた。

尿中ケトン体は、雌雄とも用量相関性に増加が認められたが、これはチロシン代謝物の 4-HPPA が尿中に排泄されたことに関連した影響であり、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 350 ppm (雄: 56.2 mg/kg 体重/日、雌: 72.4 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 54)

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 55 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、350 及び 3,500/7,000 ppm⁴: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	350 ppm	3,500/7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	49.7	898
	雌	1.8	63.5	1,100

⁴ 試験開始後 7 週間までは 3,500 ppm で投与、その後 7,000 ppm として試験終了時まで投与。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

生存率に検体投与の影響は認められなかった。

350 ppm 投与群の雄で肝絶対、補正及び比重量増加が、同群の雌で腎絶対、補正及び比重量増加が認められたが、同群の雌雄で関連する病理所見が認められなかったため、350 ppm 投与群の雌雄における肝及び腎重量変化は、毒性所見とは考えられなかった。

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。

本試験において、3,500/7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、350 ppm 以上投与群の雌で胆嚢上皮の好酸性変化が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm (49.7 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (1.8 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 55)

表 37 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
3,500/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 唾液腺萎縮 ・ 肝絶対、補正及び比重量増加 ・ 脾臓リンパ球増生 ・ 包皮腺炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎絶対、補正及び比重量増加
350 ppm 以上	350 ppm 以下毒性所見なし	・ 胆嚢上皮の好酸性変化
10 ppm		毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2.5、10、100 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 38 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.3	1.1	11.6	278
		雌	0.3	1.2	12.4	307
	F ₁ 世代	雄	0.3	1.1	11.7	297
		雌	0.3	1.2	12.3	316

注) F₂ 世代は、離乳後 14 週間検体投与後、各投与群を、そのまま投与を継続した群 (継続群) と、投与を中止して対照飼料を与えた群 (回復群) の二群に分けた。

親動物及び児動物における各投与群 (継続群) で認められた毒性所見は、それぞれ