

た土壌を用いて、同様にガラスカラムの上に加え、土壌溶脱性試験が実施された。

浸出液中の放射能は、いずれの試験区もわずかであり、最大でも 4.0%TRR 以下であった。

土壌カラム中の放射能は、上部 5 cm に、土壌中の 90%TRR 以上が存在した。(参照 8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識エトフェンプロックスを、pH 5 (フタル酸緩衝液)、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 4 mg/L の濃度で添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、暗所条件下で 181 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中も、試験終了時に親化合物は 3.4~3.8 mg/L 存在し、エトフェンプロックスは加水分解に対し安定であると考えられた。

各 pH における推定半減期は、いずれも 1 年以上と考えられた。(参照 8)

(2) 水中光分解試験

[pro-2- ^{14}C]エトフェンプロックス及び[ben- ^{14}C]エトフェンプロックスの等量混合物を、pH 7 のリン酸緩衝液 (滅菌) 又は自然水 (池水、スイス、pH 不明、滅菌) に 0.29 mg/L の濃度で添加し、キセノン光 (光強度: 17.2 W/m^2 、測定波長: 300~400 nm) を $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 15 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

エトフェンプロックスの、緩衝液及び自然水における推定半減期 (一次反応速度式) は、それぞれ 4.7 及び 7.9 日と算出され、東京、春の太陽光下に換算するとそれぞれ 10.4 及び 17.5 日と算出された。

緩衝液及び自然水中いずれも、分解物 IV、VIII 及び IX が存在した。IV 及び IX は経時的に増加し、試験終了時の緩衝液中の IV 及び IX はそれぞれ 63.6 及び 12.0%TRR、自然水中の IV 及び IX はそれぞれ 37.8 及び 14.4%TRR であった。分解物 VIII は試験開始 13.5 日以降に認められ、3.8~5.0%TRR 存在した。(参照 8)

(3) 田面水中における減衰試験

エトフェンプロックス粒剤を 900 g ai/ha で水田に散布し、田面水中における減衰試験が実施された。

田面水中のエトフェンプロックス濃度は、散布 2 日後に最大 0.044 ppm を示したが、その後急速に減衰し、散布 14~21 日後には検出限界 (0.002 ppm) 以下となった。(参照 8)

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (茨城)、沖積土・埴壤土 (①埼玉、②高知)、洪積土・埴壤土 (静岡) 及び火山灰土・軽埴土 (茨城) を用い、エトフェンプロックス及び分解物 IV を分

析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場）が実施された。エトフェンプロックスの推定半減期は表 20 に示されている。分解物IVは分析値が試験期間中分析値は検出限界に近い値であり、推定半減期は算出されなかった。（参照 8）

表 20 土壤残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期 (日)
				エトフェンプロックス
容器内 試験	湛水状態	1 mg/kg	火山灰土・壤土	≥545
			沖積土・埴壤土①	≥545
	畑地水分 状態	0.5 mg/kg	火山灰土・壤土	11
			洪積土・埴壤土	15
		10 mg/kg	火山灰土・軽埴土	3
			沖積土・埴壤土②	18
圃場 試験	水田	400 ^{EC} + 900 ^G g ai/ha	火山灰土・壤土	79
			沖積・埴壤土①	62
	畑地	160~200 ^{WP} ×3 g ai/ha	火山灰土・洪積土	39
			洪積土・埴壤土	9
			9000 ^{EC} ×3 g ai/ha	火山灰土・軽埴土
		沖積土・埴壤土②	5	

注) * : 容器内試験で純品、圃場試験で EC : 乳剤、G : 粒剤、WP : 水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、穀類、野菜、果実、豆類及び茶を用い、エトフェンプロックス及び代謝物 IV 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。エトフェンプロックスの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したみかん（果皮）の 11.4 mg/kg、代謝物 IV の最大残留値は、最終散布 28 日後に収穫した夏みかん（果皮）の 1.15 mg/kg であった。（参照 8）

(2) 魚介類における最大推定残留値

エトフェンプロックスの公共用水域におけ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。エトフェンプロックスの水産 PEC は 0.036 µg/L、BCF は 3,960（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.713 mg/kg であった。（参照 11）

7. 一般薬理試験

マウス、ネコ、ラット、イヌ、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 21 に示されている。(参照 8、9)

表 21 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)	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	自発運動量	ddY マウス	雄 10	0、25,000、 50,000 (経口) ¹⁾	25,000	50,000	50,000 mg/kg 体重 で有意な低下、 25,000 mg/kg 体重 では低下傾向
	チオペンタール 睡眠時間	ddY マウス	雄 10	0、12,500、 25,000、 50,000 (経口) ¹⁾	2,500	50,000	50,000 mg/kg 体重 で睡眠時間の有意な 延長、 25,000 mg/kg 体重 では延長傾向
	抗痙攣作用	ddY マウス	雄 9~10	0、5,000、 50,000 (経口) ¹⁾	50,000	—	ペンテトランゾール、 ストリキニーネ及び 電撃誘発痙攣に対し 影響なし
	傾斜板順応	ddY マウス	雄 9~10	0、5,000、 50,000 (経口) ¹⁾	50,000	—	影響なし
	体温	ddY マウス	雄 10	0、25,000、 50,000 (経口) ¹⁾	50,000	—	影響なし
	脊髄反射電位	雑種 ネコ	雌雄 5	125~1,000 (累積投与) ¹⁾ (十二指腸内)	1,000	—	影響なし
	脳波	Wistar ラット	雄 10	0、1,000、 10,000 (経口) ¹⁾	—	1,000	1,000 mg/kg 体重で 前頭葉脳波に変化、 48 時間後に回復
自律神経系	瞬膜収縮反応	雑種 ネコ	雌雄 4	10~100 (静脈内) ²⁾	100	—	影響なし
体性神経系	腓腹筋収縮	Wistar ラット	雄 4	12.5~100 (静脈内) ²⁾	100	—	影響なし

試験の種類		動物種	動物数 /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	呼吸・血圧・心 電図	雑種 イヌ	雌雄 10	1, 3, 10、 30, 100 (静脈内) 2)	10	30	100 mg/kg 体重で一 過性に呼吸・血圧及 び心拍数へ影響、30 mg/kg 体重で一過性 に呼吸へ影響
	摘出心房	Hartley モルモット	雄 16	$1 \times 10^{-5} \sim$ $1 \times 10^{-3} M$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-4} M$	$1 \times 10^{-3} M$	$1 \times 10^{-3} M$ まで単独作 用なし $1 \times 10^{-3} M$ で ACh の 作用を抑制
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 20	$1 \times 10^{-6} \sim$ $1 \times 10^{-4} M$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-4} M$	—	影響なし
	摘出回腸	日本白色種 ウサギ	雄 5	$1 \times 10^{-6} \sim$ $1 \times 10^{-3} M$ (<i>in vitro</i>)	$3 \times 10^{-6} M$	$1 \times 10^{-5} M$	$1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3} M$ で 軽度の緊張低下。
	炭末輸送能	ddY マウス	雄 9~10	0, 12,500、 25,000、 50,000 (経口) 1)	50,000	—	影響なし
	輸精管	Wistar ラット	雄 8	$1 \times 10^{-5} \sim$ $1 \times 10^{-3} M$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-3} M$	—	影響なし
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 23	$1 \times 10^{-6} \sim$ $1 \times 10^{-4} M$ (<i>in vitro</i>)	$1 \times 10^{-4} M$	—	影響なし
尿量、 尿中電解質		Wistar ラット	雄 6~7	0, 10,000、 20,000 (経口) 1)	—	10,000	10,000 mg/kg 体重 以上で、投与後 5 時 間の尿量、ナトリウ ム及びクロール排 泄量が減少
血液	血清 生化学的検査 (ラット)	Wistar ラット	雄 7~8	0, 10,000、 20,000 (経口) 1)	—	10,000	10,000 mg/kg 体重 で、投与 1 時間後に Glu、AST 及び ALT 増加傾向、3 時間後 に回復
	血液凝固 (ラット)	Wistar ラット	雄 6	0, 10,000、 20,000 (経口) 1)	—	20,000	20,000 mg/kg 体重 で、投与 24 時間後 PT 延長、APTT 及び フィブリンゲン量に影響 せず

—：最大作用量又は最小無毒性量を設定できなかった。
溶媒は：1)原液、2)DMF を用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

エトフェンプロックス（原体）の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 8、9）

表 22 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	SD ラット 雌雄各 10 匹	>42,900	>42,900	立毛、自発運動低下、灰白色の軟便、 下痢、体毛汚染 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>107,000	>107,000	下痢、呼吸速迫、体毛汚染、立毛、 腹部膨満 50 mg/kg 体重以上で死亡例
	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,140	>2,140	自発運動低下、うずくまり 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>2,140	>2,140	症状及び死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	>42,900	>42,900	立毛、軟便、下痢 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>53,600	13,400- 26,800	自発運動低下、顔面浮腫、腹部膨満、 軟便、立毛 6.25 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>32,200	>32,200	立毛、うずくまり、灰白色の軟便、 体毛汚染 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>53,600	>53,600	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		閉眼、半眼、異常姿勢、異常呼吸、 嗜眠、脱毛、自発運動亢進 死亡例なし
		>5.9	>5.9	

代謝物 II 及び IV を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 8、9）

表 23 急性毒性試験結果概要 (代謝物 II 及び IV)

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	
II	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
IV	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一過性の運動低下 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、25、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒 : 1.0%MC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。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 8)

9. 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、エトフェンプロックスは眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、皮膚感作性は陰性であった。(参照 8、9)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、300、1,800 及び 10,800 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で AST、ALT 及び T.Chol 増加等が、10,800 ppm 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 300 ppm (20 mg/kg 体重/日)、雌で 1,800 ppm (142 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、9)

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
10,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・PT、APTT 延長 ・LDH 増加 ・肝及び副腎絶対及び比重量²増加、甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・副腎及び肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺微小ろ胞の増加 ・肝腫大
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、ALT、T.Chol 増加、T₄ 減少 ・甲状腺絶対重量増加 ・肝腫大 ・甲状腺微小ろ胞の増加 	1,800 ppm 以下毒性所見なし
300 ppm 以下	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 15 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300、1,800 及び 10,800 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10,800 ppm 投与群の雄は、投与開始 7～62 日後までに 5 例が死亡、10 例が切迫と殺された。各投与群に認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.7 mg/kg 体重/日、雌：23.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 25 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
10,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡、切迫と殺 ・摂餌量、飲水量減少 ・PT 延長 ・胸腺うっ血及び出血 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・精巣上皮細胞変性 ・精巣上体出血 ・精巣上体精子肉芽腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量、飲水量減少 ・ALP、T.Chol 増加、Glu 減少 ・肝、副腎及び甲状腺絶対及び比重量増加
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃、T₄ 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 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（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、3,000 及び

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

15,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例が死亡した。また、同群の雌雄各 1 例が、健康状態の悪化のため、切迫と殺された。

15,000 ppm 投与群の雌雄で一般症状 (立毛、前屈姿勢、消瘦、蒼白、呼吸困難、振戦、不安定歩行及び嗜眠)、顕著な体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加、RBC、Hb、Ht 減少、Lym 又は Neu の増加、Glu 減少、尿比重減少、腎絶対及び比重量増加、腎病変 (腎の蒼白化、腎皮質癒痕、腎尿細管好塩基性変化、腎尿細管拡張、腎盂拡張)、小葉中心性肝細胞肥大、白脾髄細胞密度の増加、リンパ節の反応性変化並びに胸腺細胞密度の減少が、同群の雌で BUN、T.Chol 増加、血色素尿及び腎腫大が認められた。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で顕著な体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄: 375 mg/kg 体重/日、雌: 390 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(4) 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、2,500、5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が、5,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加が、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が認められた。

いずれの投与群でも、機能観察総合検査 (FOB)、自発運動量、神経病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が、10,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm 未満 (149 mg/kg 体重/日未満)、雌で 5,000 ppm (350 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)

(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた吸入 (原体: 0、0.042、0.21 及び 1.01 mg/L、全身暴露、6 時間/日、6 日/週) 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

本試験において、1.01 mg/L 暴露群の雌雄で、肝及び甲状腺絶対重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雄で甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮の丈の増加が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 0.21 mg/L であると考えられた。(参照 8)

(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、400、650 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、毎日投与) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、対照群及び最高用量群 (1,000 mg/kg 体重/日) は、別に一群 (雌

雄各 10 匹) を設け、28 日間の投与期間後、14 日間の回復期間を置いた。

全投与群の雌雄で、痂皮、落屑、真皮び慢性細胞浸潤、表皮過形成等の皮膚変化が認められたが、回復期間終了後には皮膚所見の頻度、程度が低下したことから、これは検体を繰り返し塗布したことによる物理的刺激によるものと考えられ、投与を中止することによって回復すると考えられた。

本試験において、全身に対する検体投与の影響は認められなかったので、全身に対する無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8)

(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット : 代謝物IV)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物IV : 0、50、700 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、ALP 増加、 T_4 及び Glob 減少並びに腎比重量増加が、同群の雄で AST 増加並びに T_3 及び TP 減少が、同群の雌で腎絶対重量増加並びに肝絶対及び比重量増加が認められた。

本試験において、10,000 ppm 以上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 700 ppm (雄 : 54 mg/kg 体重/日、雌 : 64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

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) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。また、対照群及び 10,000 ppm 投与群は、別に一群 (雌雄各 2 匹) を設け、投与期間終了後、8 週間の回復期間を置いた。

10,000 ppm 投与群の雌雄で TP 及び Alb 減少、ALP 増加並びに肝絶対及び比重量増加が、同群の雄で T.Chol 減少が、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

これらの所見は、いずれも回復期間終了時には対照群と差は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で TP 及び Alb 減少、ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 33.4 mg/kg 体重/日、雌 : 32.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、9)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、700 及び 4,900 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。

各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 26 に、甲状腺腫瘍の発生頻度は表 27 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

4,900 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。これは、エトフェンプロックス投与による甲状腺ホルモン分解酵素誘導に伴う TSH 増加が関与している可能性が示唆された。

本試験において、700 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巢（好酸性/空胞）等が、4,900 ppm 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 100ppm (3.7 mg/kg 体重/日)、雌で 700 ppm (34.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(甲状腺腫瘍の発生メカニズム試験に関しては[14. (1)]参照)

表 26 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
4,900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、飲水量減少 ・トロンボテスト時間延長 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝内胆管増生 ・肝内胆管周囲炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、飲水量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・変異肝細胞巢（好酸性/空胞） ・甲状腺ろ胞細胞
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対重量増加 ・変異肝細胞巢（好酸性/空胞） 	700 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm 以下	毒性所見なし	

表27 甲状腺腫瘍の発生頻度（全動物）

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	30	100	700	4,900	0	30	100	700	4,900
検査動物数	49	50	50	50	50	49	50	50	50	50
甲状腺ろ胞細胞腺腫	6	6	4	5	11	0	3	2	0	9*
ろ胞細胞癌	0	0	1	3	2	0	0	0	2	1
合計	6	6	5	8	13	0	3	2	2	9*#

Fisher の直接確率法 * : p<0.01

Peto の検定 # : p<0.05

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺群：一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（0、30、100、700 及び 4,900 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 28 に示されている。4,900 ppm 投与群の雄で死亡率が増加したが、これは腎病変の発生率増加が原因であると考えられた。

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、100 ppm 以上投与群の雌雄で腎尿細管好塩基性変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 3.1 mg/kg 体重/日、雌: 3.6 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)

表 28 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・体重増加抑制 ・Hb、RBC、MCHC 減少、MCV 増加 ・腎皮質瘢痕 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・飲水量増加 ・肝絶対及び比重量増加
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量増加 ・腎蒼白化 	
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管好塩基性変化
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、700 及び 4,900 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回ずつ交配、出産させ、2 回目の産児 (F_{1a}) を次世代の親動物とした。

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 29 に示されている。

また、F_{1a} 及び F_{2b} 児動物は、それぞれ離乳 13 及び 16 週後まで検体を投与したところ、4,900 ppm 投与群の雌雄で肝及び腎補正重量³増加、雌で脾、心及び下垂体補正重量増加が、700 ppm 以上投与群の雌雄で着色尿、雌で腎絶対重量増加が認められた。

本試験において、親動物では 4,900 ppm 投与群の雄で肝及び腎補正重量増加等が、700 ppm 以上投与群の雌で腎集合管嚢胞等が、児動物では 700 ppm 以上投与群で肝補正重量増加が認められたので、無毒性量は親動物では雄で 700 ppm (P 雄: 49.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 58.3 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (P 雌: 8.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.1 mg/kg 体重/日)、児動物では 100 ppm (P 雄: 7.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 8.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.1 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 8、9)

(受精能及び繁殖性に対する影響に関しては[14. (2)]、児動物の成熟に及ぼす影響に関しては[14. (3)]を参照)

³ 最終体重を共変数として共分散分析した臓器重量 (以下同じ)。

表 29. 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F1a・F1b		親：F1b、児：F2a・F2b	
		雄	雌	雄	雌
親動物	4,900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎補正重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝補正重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿 ・飲水量増加傾向 ・肝及び腎補正重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・腎集合管嚢胞 ・腎髄質巢状線維化、うっ血、炎症細胞、鉍質沈着、出血 ・腎尿細管好塩基性変化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・着色尿 ・飲水量増加傾向 ・肝及び腎補正重量増加 ・腎肥大 ・腎髄質巢状線維化、うっ血、炎症細胞、出血 ・腎尿細管好塩基性変化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の増加
	700 ppm 以上	700 ppm 以下 毒性所見なし	700 ppm 以下 毒性所見なし	700 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・腎集合管嚢胞及び拡張 ・腎皮髄境界部鉍質沈着
	100 ppm				毒性所見なし
児動物	4,900 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生後 12～21 日死亡数増加傾向 ・振戦、腹部膨満、異常歩行 ・低体重 ・肝絶対重量増加 ・腎絶対及び補正重量増加 		<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、腹部膨満、異常歩行 ・低体重 ・肝絶対重量増加 ・腎絶対及び補正重量増加 	
	700 ppm 以上	・肝補正重量増加		・肝補正重量増加	
	100 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット[一群雌 35 匹:親動物(P)]の妊娠 6～17 日に強制経口(原体:0、12.5、250 及び 5,000 mg/kg 体重/日、溶媒:1%MC 水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。出産後、児動物(F₁:Pの各群各腹雌雄 1 匹ずつ)は検体無投与で飼育し、12 週齢で交配、出産させた(児動物 F₂)。

母動物(P)では、5,000 mg/kg 体重/日投与群で流涎、口周辺部の赤褐色の着色、軽微な体重増加抑制並びに皮膚の病変(痂皮、着色及び脱毛)が認められた。

胎児・児動物(F₁及びF₂)では、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、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児・児動物で本試験の最高用量 5,000 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 8、9)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

NZW ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び流産 (2 例) が、50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で早期胚死亡増加傾向が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 8、9)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 26 日に流産し、死亡した。死亡前には、消瘦及び排便減少が観察され、剖検では腸管拡張及び粘膜出血が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 26 日に死亡したが、死因は不明であった。30 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 300 mg/kg 体重/日投与群の 3 例 (前述の死亡例 1 例を含む) が流産のため試験から除外され、さらに、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が消瘦及び無排便のため切迫と殺され、試験から除外された。その他の母動物については、300 mg/kg 体重/日投与群で排便減少又は無排便、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。さらに、同群では骨格変異として、13 肋骨 (56%) 及び未骨化距骨を有する胎児の統計学的有意な増加がみられた。13 肋骨は本試験実施機関の背景データ (42%) を上回るものの、対照群、30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群での発生率がそれぞれ 40、42 及び 33% であり、発生率に用量相関性がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。未骨化距骨は、観察された胎児の体重が低かったことから、胎児の発育遅延によるものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 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 8)

(5) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~哺育 20 日に混餌 (原体: 0、250、700 及び 2,100 ppm) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、2,100 ppm 投与群で立ち上がり回数の増加が認められた。

児動物では、2,100 ppm 投与群で哺育 14~21 日に児動物の死亡による同腹児数

減少が認められたが、哺育 21 日の各群における生存児数は同等であった。同群では眼の異常（腫大、突出、暗色等）が認められたが、これらは病理組織学的検査の結果、前眼房内の黒色血液の貯留が認められ、毒性所見ではないと考えられた。また、同群の雌雄で尾及び四肢の切創、出血又は発赤等、同群の雄で自発運動量の低下及び驚愕反応に対する潜時の延長、雌で驚愕反応の振幅の増加が認められた。

児動物の神経組織病理学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,100 ppm 投与群の母動物で立ち上がり回数の増加が、児動物で自発運動量の低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で 700 ppm (79.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

1.3. 遺伝毒性試験

エトフェンプロックスの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) 及び初代培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ヒト HeLa S3 細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されており、結果がすべて陰性であったことから、エトフェンプロックスに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 8、9)

表 30 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	100~20,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (HGPRT 遺伝子座)	9.75~156 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	0.38~124 µg/mL (+/-S9)	陰性
		初代培養ヒト末梢血 リンパ球	12.5~50 µg/mL (+/-S9)	陰性
UDS 試験	ヒト HeLa S3 細胞	2.44~39.0 µg/mL (+S9) 9.75~156 µg/mL (-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	80、400、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間後採取) 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、48 及び 72 時間 後採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 II 及び IV の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びに代謝物 IV のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 31 に示されているとおりすべて陰性であった。(参照 8)

表 31 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
II	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	①39.1~10,000 µg/l ⁴ 1 日 (+S9) 78.1~20,000 µg/l ⁴ 1 日 (-S9) ②15.6~4,000 µg/l ⁴ 1 日 (+S9) 1.0~16.0 µg/l ⁴ 1 日 (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1,250~40,000 µg/l ⁴ 1 日 (+/-S9)	陰性
IV	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP-2、WP-67、CM-871 株)	320~10,000 µg/mL (+/-S9) (2、18 時間暴露)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/l ⁴ 1 日 (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	初代培養ヒト末梢血リンパ球	75~300 µg/mL (+S9) 5~20 µg/mL (-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、4,900 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められたため、エトフェンプロックスと甲状腺腺腫との因果関係を明らかにするために、SD ラット (一群雌雄各 20 匹) に、エトフェンプロックスを 14 又は 28 日間⁴混餌 (原体:0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm) 投与する試験が実施された。

20,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が、5,000 ppm 以上投与群の雌で摂餌量減少が認められた。

TSH は、20,000 又は 5,000 ppm 投与群の雌雄で増加したが、回復期間を置いた群では、対照群との差は認められず、投与中止によって回復することが示唆された。

T₄ は、20,000 ppm で 14 日間投与した雄で減少したが、14 日間投与群の雌、28 日間投与群及び回復期間を置いた群の雌雄では、いずれも対照群と差は認められなかった。T₃ に検体投与の影響は認められなかった。

⁴ i)14 日間又は ii)28 日間混餌投与群、iii)14 日間混餌投与後 14 日間回復期間を置いた群、iv)28 日間混餌投与後 28 日間回復期間を置いた群、の 4 群を設けた。

臓器重量に関しては、20,000 ppm 投与群の雌及び 1,250 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量又は比重量増加が認められたが、回復期間を置いた群では、対照群と差は認められなかった。

病理組織学的検査において、20,000 ppm 投与群の雌雄で、小葉中心性肝細胞肥大及び多核肝細胞増加が認められた。回復期間を置いた群でも、雌の一部で多核肝細胞増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

肝ミクロソーム画分の分析において、20,000 ppm で 4 日間投与した雌雄及び 5,000 ppm で 14 日間投与した雄で UDPGT 活性上昇が認められた。しかし、28 日間投与群の雌では UDPGT 活性上昇は認められなかった。

甲状腺ペルオキシダーゼの分析において、28 日間投与した全投与群の雌雄で、ペルオキシダーゼ活性低下が認められたが、この所見と甲状腺ホルモンとの関連は明らかではなかった。

甲状腺の BrdU 免疫染色による細胞増殖活性を測定したところ、20,000 ppm 投与群の雄で軽微な細胞増殖増加が認められたが、対照群との間で有意差は認められなかった。

以上より、エトフェンプロックス投与により、TSH 増加、 T_4 減少、肝重量増加、UDPGT 活性上昇及び小葉中心性肝細胞肥大が生じることが示された。したがって、ラットの雌で認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加の機序として、肝臓の第二相酵素である UDPGT 活性が誘導され血中 T_4 が減少した結果、TSH が増加したことに起因する可能性が示唆された。(参照 8)

(2) 受精能及び繁殖性に対する影響試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) に、エトフェンプロックスを強制経口 (原体: 0、12.5、250 及び 5,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、受精能及び繁殖性に対する影響が検討された。投与期間は、雄は交配 9 週間前から全雌動物の最終剖検時まで (投与開始から約 15 週間後)、雌は交配 2 週間前から妊娠 7 日までとされ、雌は妊娠 20 日に全例剖検された。

親動物では、死亡例はなかった。5,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肛門生殖器周辺の汚染、粗毛、糞中の結晶が認められた。

親動物の体重、摂餌量、妊娠率及び剖検所見に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、着床数、着床前及び着床後の胚損失率に対照群と投与群で有意な差は認められず、奇形、内臓異常、骨格異常及び骨格変異に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物で検体投与による軽度の影響は認められたものの、繁殖能及び胎児に対する影響は認められなかった。(参照 8、9)

(3) 児動物の成熟に対する影響試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹：P 世代）の妊娠 17～哺育 21 日に、エトフェンプロックスが強制経口（原体：0、12.5、250 及び 5,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与された。各群の児動物（雌雄各 25 匹：F₁ 世代）は 12 週齢で交配、出産させ、児動物（F₂ 世代）の哺育 21 日まで飼育して、児動物の成熟に対する影響が検討された。

P 世代母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡したが、検体投与の影響と考えられなかった。5,000 mg/kg 体重/日投与群で肛門生殖器周辺の着色、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

P 世代児動物（F₁）では、5,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡率の増加、鼻周囲の皮膚の暗色化、振戦、自発運動の協調性低下、体重増加抑制、同腹児重量減少、腎肥大及び退色、腎皮質癒痕、脳うっ血、切歯不正咬合、腎集合管嚢胞並びに急性炎症性細胞浸潤が認められた。

F₁ 世代親動物では、5,000 mg/kg 体重/日（F₁ 動物の母動物の投与量）投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制、飲水量増加、腎絶対重量及び補正重量増加、腎集合管嚢胞並びに腎尿細管急性炎症細胞が、雌で血尿が認められた。

F₁ 世代児動物（F₂）では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、5,000 mg/kg 体重/日投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、9）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エトフェンプロックス」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したエトフェンプロックスのラットにおける動物体内運命試験の結果、エトフェンプロックスは、投与3～5時間後に C_{max} に達した。用量の違いによる C_{max} 及び AUC の変化、排泄率から計算された吸収率のデータ等から、低用量でより高い吸収率が得られるものと考えられた。吸収率は最大でも51%であった。投与後120時間で94.4～98.8% TAR が尿及び糞中に排泄され、主要排泄経路は糞中であった。体内では、脂肪、副腎、膵臓等に比較的多く分布し、脂肪からの減衰は、他の組織よりやや遅かった。また、妊娠ラットに経口投与されたエトフェンプロックスは、乳汁中に移行することが確認された。糞及び組織中の主要成分は親化合物であったが、尿及び胆汁中に親化合物は存在しなかった。主要代謝物はⅡ及びⅢであった。

イヌ及びマウスにおける動物体内運命試験の結果、主要排泄経路は糞中であり、主要代謝経路にラットとの大きな差は認められなかった。

¹⁴C で標識したエトフェンプロックスの植物体内運命試験の結果、植物体内での主要成分は、親化合物及び代謝物Ⅳであり、Ⅳは茎葉散布された水稻の玄米中に7.1～12.2% TRR (0.009～0.079 mg/kg)、稲わら中に21.5～22.3% TRR (0.952～9.03 mg/kg) 存在した。エトフェンプロックス及び代謝物Ⅳを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。エトフェンプロックスの最高値は、最終散布14日後に収穫した温州みかん(果皮)の11.4 mg/kg、代謝物Ⅳの最高値は、最終散布28日後に収穫したなつみかん(果皮)の1.11 mg/kgであった。また、魚介類におけるエトフェンプロックスの最大推定残留値は、0.713 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、エトフェンプロックス投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、腎臓(尿細管好塩基性変化等)、甲状腺(微小嚢胞増加等、ラット)及び血液(貧血等、マウス)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺嚢胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性試験がすべて陰性であったこと及びメカニズム試験の結果より、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物における主要代謝物Ⅳの動物体内での生成や体内動態については、十分に解明されていない。しかしながら、ラットを用いた動物体内運命試験及び90日間亜急性毒性試験の結果から、代謝物Ⅳの動物体内における代謝及び排泄は速やかであり、蓄積性は極めて低く、また、毒性は親化合物と同等又はそれ以下であると判断された。このため、食品中の暴露評価対象物質をエトフェンプロックス(親化合物)及び代謝物Ⅳと設定することにより、食品を介したヒトへの安全性は確保されると考えられた。

各試験の無毒性量等は表32に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、マウスを用いた2年間

発がん性試験の 3.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.031 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.031 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

なお、今回の食品健康影響評価の対象は、魚介類及び畜産物についてであり、適用拡大にあたり食品健康影響評価を要請する場合は、代謝物IVに関する作物残留試験、動物体内における生成を示す試験等の追加資料が必要である。

暴露量については、暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 32 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ^{D)}		
			JMPR	農薬抄録	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 50, 300, 1,800, 10,800 ppm 雄: 0, 3.3, 20, 120, 734 雌: 0, 3.8, 23, 142, 820	雄: 20 雌: 23 雌雄: 体重増加抑制 等	雄: 20 雌: 23 雄: AST, ALT 及び T.Chol 増加等 雌: 肝比重量増加	雄: 20 雌: 142 雄: AST, ALT 及び T.Chol 増加等 雌: 体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 50, 300, 1,800, 10,800 ppm 雄: 0, 3.7, 22.7, 136, 970 雌: 0, 3.9, 23.5, 143, 819	/	雄: 22.7 雌: 23.5 雄: 体重増加抑制等 雌: T ₃ 及び T ₄ 増加 等	雄: 22.7 雌: 23.5 雄: 体重増加抑制等 雌: T ₃ 及び T ₄ 増加 等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 2,500, 5,000, 10,000 ppm 雄: 0, 149, 299, 604 雌: 0, 174, 350, 690	/	雄: — 雌: 350 雄: 肝比重量増加 雌: 肝絶対及び比重量 増加 (神経毒性は認め られない)	雄: — 雌: 350 雄: 肝比重量増加 雌: 肝絶対及び比重量 増加 (神経毒性は認め られない)
	2年間 慢性毒性 /発がん 性併合 試験	0, 30, 100, 700, 4,900 ppm 雄: 0, 1.1, 3.7, 25.5, 187 雌: 0, 1.4, 4.8, 34.3, 249	雄: 3.7 雌: 4.8 雌雄: 摂餌量減少、 甲状腺重量増 加等 雌で甲状腺腫瘍	雄: 3.7 雌: 34.3 雄: 変異肝細胞巢 (好酸性/空胞) 等 雌: 体重増加抑制等 雌で甲状腺ろ胞 細胞腺腫	雄: 3.7 雌: 34.3 雄: 変異肝細胞巢 (好酸性/空胞) 等 雌: 体重増加抑制等 雌で甲状腺ろ胞 細胞腺腫
	2世代 繁殖試験	0, 100, 700, 4,900 ppm P雄: 0, 7.1, 49.9, 347 P雌: 0, 8.1, 57.5, 420 F ₁ 雄: 0, 8.4, 58.3, 430 F ₁ 雌: 0, 9.1, 64.4, 450	親動物 P雄: 49.9 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 58.3 F ₁ 雌: 9.1 児動物 P雄: 7.1 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 8.4	親動物 P雄: 49.9 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 58.3 F ₁ 雌: 9.1 児動物 P雄: 7.1 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 8.4	親動物 P雄: 49.9 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 58.3 F ₁ 雌: 9.1 児動物 P雄: 7.1 P雌: 8.1 F ₁ 雄: 8.4