

分解物として M-26 が同定されたが、生成量は添加量の 0.1% 以下であった。

チオベンカルブの土壌における主な分解過程は以下のように推定された。①エチル基の脱離を経てチオエステル基が加水分解を受けた後、SH 基が脱離して分解物 M-5 及び M-7 が生成する、あるいは S-メチル化及び酸化により分解物 M-14 及び M-15 が生成する。②スルホキシド化により M-27 が生成する。③ベンゼン環の水酸化により M-17 が生成する。(参照 2)

(5) 土壌吸着試験

チオベンカルブの土壌吸脱着試験が国内の 4 種類の土壌(黒ボク・砂壤土:群馬、黒ボク・埴壤土:茨城、造成・埴壤土:静岡、灰色低地・壤質砂土:静岡)及び 5 種類の海外土壌(砂質壤土、壤土、シルト質埴土、埴壤土、シルト質壤土)を用いて実施された。その結果、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 5.42~50.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 384~2,020 であった。また、海外土壌での分解物 M-7 の Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.74~3.26、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 84~160 であり、分解物 M-7 は土壌中の移動性が高いと考えられた。(参照 2、3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識チオベンカルブを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 6.7 mg/L の濃度で添加し、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

チオベンカルブの 50°C における 5 日後の分解率は、pH 4、7 及び 9 において 0% であり、それらから 25°C における推定半減期は 1 年以上と推定された。(参照 2)

チオベンカルブを用い、pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液における加水分解試験が実施された。チオベンカルブは安定で、 25°C 、暗所条件で 30 日間インキュベートしても分解されなかった。(参照 3)

(2) 水中光分解試験

[phe- ^{14}C]チオベンカルブを蒸留水 (pH 5.7) 及び滅菌自然水 (河川水、静岡県掛川市逆川、pH 7.8) に 5 mg/L の濃度で添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ で 120 時間キセノン光 (光強度: 51.4 mW/cm^2 、波長範囲: 300-400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

チオベンカルブの推定半減期は蒸留水及び自然水中でそれぞれ 11.1 日及び 3.2 日と算出され、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 73 日及び 21 日であった。

蒸留水中では分解物 M-2、M-5、M-6、M-7 及び M-47 が検出されたが、10% TAR を超える分解物はなかった。自然水中では、チオベンカルブは経時的に減少し、120 時間後に未同定分解物 (2 成分) が 31.3% TAR 検出された。また分解物 M-5、M-6、

M-7 が最大 4.0% TAR 存在した。(参照 2)

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを滅菌緩衝液 (pH 7) に添加し、水中光分解試験が実施された。推定半減期は 190 日と算出された。暗対照区ではチオベンカルブは分解されなかった。光増感剤としてアセトン添加した緩衝液中では、光分解は促進され、推定半減期は 12 日と算出された。両緩衝液中で同定された分解物は M-5、M-6、M-7 及び M-27 であったが、アセトン非添加緩衝液中では分解物ではすべて 3.9% TAR 以下であった。アセトン添加緩衝液中では分解物 M-7 及び M-6 がそれぞれ最大で 56 及び 29.4% TAR 存在し、分解物 M-5 は最大 6.7% TAR、M-27 は最大 5% TAR であった。アセトン添加緩衝液中ではその他代謝物 B が最大 17.7% TAR 存在した。(参照 3)

5. 土壌残留試験

洪積・埴壤土 (静岡、長野)、火山灰・埴壤土 (栃木、茨城、長野)、沖積・壤土 (兵庫)、沖積・埴壤土 (静岡、長崎、愛知、兵庫)、洪積火山灰・壤土 (埼玉)、火山灰・壤土 (茨城)、沖積・埴土 (佐賀) を用い、チオベンカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度*	土壌	推定半減期
圃場試験	水田状態	2.8 ^G kg ai/ha + 4.0 ^G kg ai/ha	沖積・埴壤土	62 日
			火山灰・埴壤土	163 日
		7.5 ^{EC} kg ai/ha + 4.0 ^G kg ai/ha	火山灰・埴壤土	74 日
			沖積・壤土	100 日
	4.2 ^G kg ai/ha	沖積・埴壤土	8 日	
		沖積・埴壤土	7 日	
	畑地状態	4.0 ^{EC} kg ai/ha	火山灰・埴壤土	5 日
			火山灰・埴壤土	20 日
4.8 ^G kg ai/ha		洪積火山灰・壤土	5 日	
		沖積・埴壤土	2 日	
容器内試験	水田状態	20 mg/kg ¹⁾	洪積・埴壤土	64 日以上
			沖積・埴壤土	48 日
			火山灰・埴壤土	7 日
			沖積・埴壤土	10 日
			沖積・埴壤土	32 日
			沖積・埴壤土	64 日以上
	畑地状態	9.30 mg/kg ²⁾	沖積・埴壤土	8 日
			火山灰・壤土	36 日

		10.5 mg/kg ²⁾	沖積・埴土	13日
--	--	--------------------------	-------	-----

※圃場試験では G:粒剤、EC:乳剤、容器内試験では 1):純品、2):原体を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

チオベンカルブ、代謝物 M-7、M-15 及び M-16 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。チオベンカルブの最高値は最終散布 68~84 日後に収穫したえだまめ (子実) の 0.008 mg/kg であった。代謝物はすべて定量限界未満であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

チオベンカルブ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。

チオベンカルブの水産 PEC は 0.030 ppb、BCF は 302、魚介類における最大推定残留値は 0.045 ppm であった。(参照 5)

7. 一般薬理試験

マウス、モルモット、ラ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 4 に示されている。(参照 2)

表 4 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 (Irwin 法)	ddY マウス 雄 10	0, 150, 300, 600 (経口)	150	300	自発運動、懸垂力の低下、体温低下、粗呼吸、受動性、症状は 6 時間後に正常化。
	自発運動量	ddY マウス 雄 10	0, 150, 300, 600 (経口)	150	300	投与後 10~50 分では有意な低値、投与後 150 分以降では有意な高値を示した。行動性の抑制、刺激反応の低下等
自律神経系	摘出回腸 (単独作用)	Hartley モルモット 雄 5	$0, 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-7} g/mL	3×10^{-7} g/mL	収縮反応が認められた。
	摘出回腸 (ACh 及び His 反応への影響)	Hartley モルモット 雄 5	$0, 10^{-5}, 10^{-4}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	—	1×10^{-5} g/mL	ACh 及び His による収縮反応に対し抑制的に作用した。

	摘出子宮 (単独作用)	Wistar ラット	雌5	0, 10 ⁻⁷ ~ 3×10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10 ⁻⁶ g/mL	1×10 ⁻⁵ g/mL	収縮反応が認めら れた。
	摘出子宮 (ACh及びピロ シリン反応へ の影響)	Wistar ラット	雌5	0, 10 ⁻⁷ , 10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10 ⁻⁷ g/mL	1×10 ⁻⁶ g/mL	ACh 及びオキシト シンによる収縮反 応に対し抑制的に 作用した。
循環器系	呼吸・血 圧・心拍数、 心電図(麻 酔)	日本白色種 ウサギ	雄4~5	0, 0.5, 5, 50 (静注)	0.5	5	呼吸数, 振幅の一過 性増加, 血圧の一過 性低下, 心拍数の一 過性減少。心電図の 変化はなかった。
	呼吸・血 圧・心拍数、 心電図 (ACh及び アトレナリン反 応への影 響)	日本白色種 ウサギ	雄4~5	0, 0.5 (経口)	0.5	—	影響なし
	肝機能 (BSP排泄機能)	Wistar ラット	雄10	0, 150, 300, 600 (経口)	300	600	有意な BSP 排泄抑 制がみられた。

—: 無作用量及び作用量を設定できなかった。

※: 経口投与の溶媒には 0.5%CMC 生理食塩水溶液を用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

チオベンカルブ、代謝物及び原体混在物の急性毒性試験が実施された。結果は表 5 及び表 6 に示されている。(参照 2)

表 5 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	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,100	1,400	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,240	1,290	眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の 光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	SD ラット 雌雄各 10 匹*	1,030	1,130	体重増加抑制、静穏、歩行異常、流 涙、腹臥、筋緊張の低下、粗呼吸、 眼瞼下垂、体温低下、流涎、血尿、 歩行異常、眼球白濁、死亡例で胃の 出血斑と膨満、腎の被膜下に暗赤色 物、膀胱内暗赤色液の貯留
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少、鼻部及び四肢の赤色汚 れ、肛門・会陰部の黄色汚れ、死亡 例なし

	ウサギ*	>2,000	>2,000	(症状記載なし)
腹腔内	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,340	1,460	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,240	1,220	眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
皮下	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>14,100	>14,500	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	10,900	11,700	死亡
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹*	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>42.8	>42.8	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2.43	>2.43	努力性呼吸、流涙、鼻汁、湿性ラッセル音、死亡例なし

注) *の試験は EPA の評価書に記載されているもの (参照 3)

表 6 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

投与経路	検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物 M-2	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,300	2,310	体重増加抑制、静穏、異常歩行、粗呼吸、腹臥、筋緊張の低下、流涙、一過性のチアノーゼ、角膜反射の抑制、眼瞼下垂、粗毛、体温低下、血尿、眼球白濁、死亡例で肺、肝及び腎の暗赤色化
	代謝物 M-7	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,440	2,250	痙攣、死亡
	代謝物 M-14	SD ラット 雌雄各 10 匹	746	836	体重増加抑制、静穏、異常歩行、呼吸粗大、腹臥、流涙、筋緊張の低下、角膜反射の抑制、体温低下、眼瞼下垂、粗毛、角膜の白濁、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-15	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,110	2,170	体重増加抑制、静穏、異常歩行、呼吸粗大、腹臥、筋緊張の低下、流涙、角膜反射の抑制、体温低下、眼瞼下垂、粗毛、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-27	SD ラット 雌雄各 10 匹	763	837	体重増加抑制、静穏、粗呼吸、腹臥、流涙、粗毛、異常歩行、間代性痙攣、体温低下、皮膚の蒼白化、眼瞼皮膚に血様物の付着、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-33	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,500	1,420	体重増加抑制、静穏、呼吸粗大、異常歩行、粗毛、腹臥、流涙、眼瞼下垂、皮膚の蒼白化、血尿、死亡例で肺、肝及び胸腺の暗赤色化等
	原体混在物	SD ラット	547	531	体重増加抑制、間代性痙攣、振

	I-7	雌雄各 10 匹			戦、静穏、流涎、強直性痙攣、皮膚の蒼白化、腹臥、死亡例で肺及び肝の暗赤色化、脾の退色
	原体混在物 I-8	Fischer ラット	800	820	体重増加抑制、自発運動の増加及び減少、失調性歩行、歩行困難、脱力、腹臥、体温低下、流涎、流涙、立毛、死亡例で肝及び腎の退色、脾の萎縮等
	原体混在物 I-9	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物 I-10	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 12～16 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%Tween80 添加 0.7%CMC・Na）投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群雌の 1 匹が試験開始 3 日後に死亡し、検体投与の影響と考えられた。体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重投与群雌で鼻及び口周囲の赤色沈着物が認められた。

500 mg/kg 体重投与群雄 1 匹及び 1,000 mg/kg 体重投与群雌 4 匹に歩行異常（よろめき、ぐらつき）が認められた。同群雌 1 匹に眼球突出が認められた。また機能観察総合評価（FOB）及び自発運動量測定において、500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に検体投与の影響が認められたが、多くは一過性であり、また最大反応時間（投与 4 時間後）に現れた。認められた所見は、歩行異常、運動量の低下、感覚反応の低下（接近反応、接触反応、驚愕反応及びテールピンチ反応の消失）、後肢抵抗力の減少、自発運動量の低下等であった。また平均体温が全投与群雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群雌で低下した。

脳重量及び神経組織の病理組織学的検査では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で歩行異常及び臨床症状が認められたので、一般毒性の無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられた。また 500 mg/kg 体重以上投与群雌雄で歩行異常、感覚反応の低下、平均体温の低下及び自発運動量の減少が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられた。（参照 2、3）

(3) 急性遅発性神経毒性試験

Shavers 種ニワトリ（一群雌 10 羽）を用いた強制経口（原体：0、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重、22 日間隔で 2 回）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

一般症状、神経症状、神経組織の病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は 1,600 mg/kg 体重と考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

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試験性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、チオベンカルブは眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ddy-S マウス (一群雄雌各 40 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、300 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。血液学的検査、血液生化学検査及び病理学的検査で検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群雄で精巣重量の増加が、100 ppm 以上投与群雌で腎絶対重量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (16.7 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (4.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 7 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、動作緩慢 ・体重増加抑制 ・肝比重量¹増加 ・脾絶対・比重量増加 ・腎絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、動作緩慢 ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・心、副腎及び卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量増加	・肺絶対重量減少
100 ppm 以上	100ppm 以下毒性所見なし	・腎絶対重量減少
30 ppm		毒性所見なし

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄雌各 2 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日) 投与による 28 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 8 に示されている。

本試験において、64 mg/kg 体重/日投与群雄で体重増加抑制等が、4 mg/kg 体重/日以上投与群雌で唾液過多が認められたので、無毒性量は雄で 16 mg/kg 体重/日、雌で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

表 8 28 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
64 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 嘔吐	・ 唾液過多
16 mg/kg 体重/日 以上	16 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・ 嘔吐（16 mg/kg 体重投与群のみ）
4 mg/kg 体重/日 以上		・ 唾液過多（4 及び 64 mg/kg 体重投与群）
1 mg/kg 体重/日		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）を用いた強制経口（原体：0、2、20 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与開始日の投与 4 時間後にのみ臨床症状が認められ、20 mg/kg 体重以上投与群雌雄で口周辺の黄褐色あるいは赤色物質の沈着が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群雌雄で腎絶対重量及び比重量の増加が、同群雄で体重増加抑制が、雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加が、同群雌で体重増加抑制が認められた。

機能観察総合評価（FOB）、自発運動量、神経組織の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、20 mg/kg 体重以上投与群雌雄で臨床症状が、20 mg/kg 体重/日以上投与群雄で肝絶対及び比重量の増加が、雌で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2 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 2、3）

（参考）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、40、160 及び 500 mg/kg 体重/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また 0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群には回復群（一群雌雄各 6 匹）を設けた。

投与群では皮膚の炎症の発生が用量相関的に増加した。160 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群雄の回復群では、2 週間の回復期間後も体重は回復しなかった。160 mg/kg 体重/日以上投与群雌では摂餌効率の低下が認められた。

本試験において、全投与群で皮膚への刺激性が認められたので、皮膚への毒性に対する無毒性量は 40 mg/kg 体重/日未満と考えられた。また 160 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雄雌各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、100、300 及び 1,000 ppm) 投与による 6 カ月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 9 に示されている。死亡例は対照群を含む全群で認められず、また病理学的検査で検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 2.5 mg/kg 体重/日、雌: 2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 9 6 カ月間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・立毛	・立毛 ・肺及び卵巣絶対重量減少
300 ppm 以上	・腎及び脾絶対重量減少	
100 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肺絶対・比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・Hb 及び MCHC の減少
30 ppm	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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、8 及び 64 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

64 mg/kg 体重/日投与群雄の 1 例が死亡したが、検体投与に起因するものではなかった。

脳及び赤血球 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群雄で TP の減少等が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 2)

表 10 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
64 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制	・TP、Alb 減少
8 mg/kg 体重/日以上	・TP、Alb 減少	・体重増加抑制
1 mg/kg 体重/日	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)

Fischer ラット (一群雌雄各 100 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、100 及び 500 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は表11に示されている。

試験1年目に全投与群雌雄で体重増加抑制が認められたが、これは検体混餌に対する忌避に関連した変化と考えられた。

血漿、赤血球及び脳ChE活性に、明らかな検体投与の影響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。

本試験において、100 ppm以上投与群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20 ppm (雄: 0.9 mg/kg 体重/日、雌: 1.0 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2,3)

表11 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
500 ppm	・甲状腺絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・肺の点状出血増加
100 ppm 以上	・体重増加抑制 ・BUN 増加 ・尿量減少	・体重増加抑制 ・Hb 減少 ・BUN 増加 ・尿量減少
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間発がん性試験(マウス)

B6C3F1マウス(一群雌雄各72匹)を用いた混餌(0, 25, 100, 400及び1,600 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12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。100 ppm以上投与群雌雄で肝のび慢性肝細胞淡明化及び小葉中間帯脂肪空胞変性の増加が、1,600 ppm投与群雌雄で肺胞壁細胞扁平上皮化生巣の増加が認められた。

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以上投与群雌雄で肝の病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも25 ppm (雄: 2 mg/kg 体重/日、雌: 3 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2,3)

表12 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
1,600 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少、摂餌効率低下 ・腎絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少、摂餌効率低下 ・肺胞壁細胞扁平上皮化生巣増加

	・肺胞壁細胞扁平上皮化生巣増加 ・肝小葉中間帯大脂肪空胞形成の増加	
400 ppm 以上		
100 ppm 以上	・び慢性肝細胞淡明化の増加 ・肝小葉中間帯微細脂肪空胞形成の増加	・び慢性肝細胞淡明化の増加 ・肝小葉中間帯大脂肪空胞形成の増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた強制経口 (0、2、10 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒: 1.0% Tween80 添加 0.7% CMC 溶液) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。第 2 世代では、40 mg/kg 体重/日投与群で新生児の死亡が多く認められたので、2 回交配、出産させた (児動物 F_{1a} 及び F_{1b})。F_{2a} は離乳後も検体を投与した。

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 13 に示されている。

本試験において、親動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄に体重増加抑制等が、児動物では 40 mg/kg 体重/日投与群²に生存率の低下及び低体重が認められたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 2 mg/kg 体重/日投与群、児動物では雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 13 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F _{2a} 及び F _{2b}		F _{2a} (離乳後)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	40 mg /kg 体重/日	・体重増加抑制		・体重増加抑制	・体重増加抑制		・体重増加抑制
	10 mg /kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・体重増加抑制	・小葉中心性肝細胞肥大	10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・体重増加抑制	10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
	2 mg /kg 体重/日		毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	40 mg /kg 体重/日	・生存率の低下		・低体重 ・生存率の低下			
	10 mg /kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし			

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

² 本試験では児動物の体重を雌雄分けて分析していない。

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた強制経口（0、2、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %CMC 溶液）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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 14 に示されている。

児動物では、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。

本試験において、親動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で肝絶対及び比重増加等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄とも 2 mg/kg 体重/日と考えられた。児動物では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3）

表 14 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝腫大 ・腎絶対及び比重量の増加 ・腎緑褐色化 ・腎再生/変性、硝子滴、球状円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対重量の増加 ・腎臓比重量の増加 ・腎腫大 ・腎尿細管上皮球状円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量の増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量の増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量の増加 ・肝腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量の増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮再生・変性、硝子滴 	20 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
	2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 17～23 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %Tween80 添加 CMC 0.7 %溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胸骨変異が認められたが、これらの変化は母動物の体重増加抑制に関連すると考えられた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 25 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 2、3）

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、20、100 及び