

ベートする水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、蒸留水中で 161 日、自然水中で 9.1 日であった。東京の春(4~6 月)の平均太陽光に換算すると蒸留水中での推定半減期は 1 年以上、自然水中では 38.3 日であった。(参照 30)

(5) 水中光分解試験③

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を滅菌自然水 (pH 8.2、池水、英国) に溶解して 1.07 mg/L 溶液とし、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノンランプ (光強度: 59 W/m^2 、測定波長: 300~400 nm) で 4 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

光照射区では親化合物は 4 日後に 91.6%TRR 残存した。その他に数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 5%TRR 未満であった。暗所対照区では親化合物は 96%TRR 以上残存した。数種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 2%TRR 未満であった。

推定半減期は、40.9 日であった。東京の春(4~6 月)の平均太陽光に換算すると 311 日であった。(参照 31)

(6) 好気的水系環境運命試験

^{14}C -プロパモカルブ塩酸塩を 10.0 mg/L (30 kg ai/ha の散布量に相当) となるように自然水 (ライン川、オランダ) と底質 (ライン川底の土、オランダ) からなる容器内に溶解し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、明 8 時間/暗 16 時間の照射周期で 104 日間インキュベートする好気的水系環境運命試験が実施された。

104 日後までの放射能の回収率は 90~109%TAR、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は累積で 90~95%TAR に達した。底質への非抽出性放射能の移行は 42 日後までに 10~15%TAR に増加したが、その後顕著な変化はみられなかった。分解物として 3 つの微小ピークをとらえたが、3 つを合わせても処理放射能と比して 4%未満であった。好気的水系環境下でのプロパモカルブ塩酸塩の推定半減期は 15.5~15.9 日であり、104 日後にはほとんどが消失した。(参照 32)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城)、洪積花崗岩土・砂質埴土 (福岡)、洪積土・埴埴土 (三重) 及び残積土・砂埴土 (高知) を用いて、プロパモカルブ塩酸塩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 14 に示されている。(参照 33、34)

表 14 土壤残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)
			プロパモカルブ塩酸塩
容器内試験	20 mg/kg ¹⁾	火山灰土・軽埴土	4
		洪積土・砂質壤土	17
	48 mg/kg ¹⁾	火山灰土・軽埴土	16
		洪積土・埴壤土	38
		火山灰土・軽埴土	17
圃場試験	16 kg ai/ha ²⁾	火山灰土・軽埴土	29
		洪積土・砂質壤土	32
	1回目処理： 48 kg ai/ha 2、3回目処理： 16 kg ai/ha ²⁾	火山灰土・軽埴土	7
		洪積土・埴壤土	7
	48 kg ai/ha × 3 ²⁾	火山灰土・軽埴土	1 以内
		残積土・砂壤土	4

1) 純品、2) 64.0%液剤

6. 作物残留試験

はくさい、たまねぎ、きゅうり等を用いて、プロパモカルブ塩酸塩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 15 に示されている。プロパモカルブ塩酸塩の最高値は、処理 30 日後に収穫したしょうがの 5.45 mg/kg であった。

表 15 作物残留試験成績

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量	回数	PHI (日)	プロパモカルブ塩酸塩 残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
はくさい [露地] (茎葉) 2002年	2	1~1.3 kg ai/ha	2	14	4.55	1.77
				21	0.97	0.42
				28	0.91	0.46
はくさい [露地] (茎葉) 2003年	2	1.3~1.9 kg ai/ha	2	7	2.63	1.52
				14	0.48	0.24
				21	0.06	<0.05
				28	<0.05	<0.05
たまねぎ [露地] (鱗葉) 2002年	2	2.7 kg ai/ha	2	14	0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
きゅうり [施設] (可食部) 1980年	2	0.48 g a.i./株	3	21	0.46	0.45
				35	0.27	0.27
				49	0.18	0.18

しょうが [露地] (根茎) 1986年	2	64 kg a.i./ha	5	30 60	5.45 1.58	3.08 0.85
レタス [施設] (茎葉) 1991年	2	1.28 kg a.i./ha	3	14 21 28	2.22 0.13 0.19	1.28 0.12 0.10
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年	2	1.39 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2004年	2	1.67 kg a.i./ha	3	7 14 21	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

- 注) ・試験には液剤及びフロアブル〔液剤(はくさい及びたまねぎ:66.7%、きゅうり、しょうが及びレタス:64%)、フロアブル(ばれいしょ:64%)〕を用いた。
 ・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定量したものと計算し、※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。

上記の作物残留試験の分析値を用いて、プロパモカルブ塩酸塩を暴露評価対象化合物として国内で栽培される食品中から摂取される推定摂取量が表16に示されている。本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からプロパモカルブ塩酸塩が最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物(はくさい、たまねぎ、きゅうり等)に使用され、加工・調理による残留量の増減が全くないとの仮定の下に行った。(参照35、36)

表16 食品中より摂取されるプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (53.3 kg)		小児(1~6歳) (15.8 kg)		妊婦 (55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (54.2 kg)	
		ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日	ff g/人/日	摂取量 μg/人/日
はくさい	1.77	29.4	52.0	10.3	18.2	21.9	38.8	31.7	56.1
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
きゅうり	0.45	0.50	0.23	0.1	0.05	0.3	0.14	1.1	0.50
しょうが	3.08	0.60	1.85	0.20	0.62	0.70	2.16	0.70	2.16
レタス	1.28	6.10	7.81	2.50	3.20	6.40	8.19	4.20	5.38
合計			62.2		22.3		49.6		64.4

- ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち各試験区の平均残留値の最大値を用いた。
 ・ばれいしょのデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
 ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査(参照116~118)の結果に基づく摂取量(g/人/日)
 ・「摂取量」：残留値から求めたプロパモカルブ塩酸塩の推定摂取量(μg/人/日)

7. 一般薬理試験

(1) 一般薬理試験①

マウス、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 17 に示されている。(参照 37)

表 17 一般薬理試験①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	ICR マウス	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で自発活動の 抑制、探索行動及び触 反応の亢進 2,000 mg/kg 体重投 与群で警戒性亢進ま たは抑制、発声等 1例死亡
腎機能	SD ラット	雌 6	0、500、 1,000、2,000 (経口)	—	500	500 mg/kg 体重以上 投与群で尿量増加 2,000 mg/kg 体重投 与群で尿比重及び浸 透圧増加 1例死亡 全群でナトリウム、カ リウム及びクロールの 増加がみられた。
呼吸器系	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	30.3	728	728 mg/kg 体重投与 群では、投与直後に全 例死亡 呼吸器系への影響な し。
循環器系	日本 白色種 ウサギ	雌 4	0、1.26、 30.3、728 (静脈内)	1.26	30.3	30.3 mg/kg 体重投与 群で血圧及び心拍数 の有意な低下

(2) 一般薬理試験②

マウス、ウサギ、ラット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 18 に示されている。(参照 38)

表 18 一般薬理試験②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	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100、175、 300	10	30	30、100 mg/kg 体重投与群では不安、運動性増加。175 及び 300 mg/kg 体重投与群の前例で痙攣がみられ、各 2 及び 3 例死亡した。
	電撃痙攣	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	10	—	影響は認められなかった。
	鎮痛作用	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	睡眠誘発	ICR マウス	雄 9 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	10、100	100	—	影響は認められなかった。
	自発脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 匹	1、10、100	10	100	100 mg/kg 体重投与群で脳波の変動がみられたが、30 分後には回復した。1 及び 10 mg/kg 体重投与群では影響は認められなかった。
末梢神経	反射及び 筋弛緩	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
	横隔膜神経	ICR マウス	雄 5 匹	10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ 、 10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³ g/mL 投与群で抑制。
	坐骨神経	SD ラット	雄 4 匹	1、10、100	100	—	影響は認められなかった。
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5 匹	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ (g/mL)	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	ACh、His では 10 ⁻⁵ 及び 10 ⁻⁴ g/mL 投与群で抑制。
	摘出 輸精管	SD ラット	雄 4~5 匹	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ 、10 ⁻³ (g/mL)	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻³ g/ml 投与群で軽度緊張増加。NA では 10 ⁻⁵ ~10 ⁻³ g/mL 投与群で収縮。

	摘出子宮	SD ラット	雌 5 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-3}	—	影響は認められなかった。
	摘出気管	日本 白色種 ウサギ	雄 4~5 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3} g/mL 投与群で軽度緊張増加。AChでは 10^{-5} ~ 10^{-3} g/ml 投与群で抑制。
	摘出 胃底条片	SD ラット	雄 4 匹	10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} (g/mL)	10^{-3}	—	緊張影響は認められず。5-HT 収縮に対し 10^{-5} ~ 10^{-3} g/mL 投与群で抑制。
	瞳孔への 影響	ICR マウス	雄+雌 3 匹	3、10、30、 100	100	—	影響は認められなかった。
呼吸器及び循環器系	呼吸数、血 圧、心拍数 及び左心 室内圧変 化率	日本 白色種 ウサギ	雄 5 匹	1、10、30、 100	1	10	30 及び 100 mg/kg 体重投与群で低下または減少。心拍数のみ 10 mg/kg 体重投与群から減少。
	摘出心房	モルモ ット	雄 5 匹	10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	—	10^{-4}	10^{-4} g/mL 投与群で軽度低下。
血液	凝固能	SD ラット	雄 5~6 匹	100	100	—	影響は認められなかった。
	凝固時間	日本 白色種 ウサギ		10^{-4} 、 10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2} g/mL 投与群で延長。
	溶血作用	日本 白色種 ウサギ	雄 5~6 匹	10^{-3} 、 10^{-2} (g/mL)	10^{-2}	—	影響は認められなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験①

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 1 及び 2 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 19 及び 20 に示されている。(参照 39~43)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>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)		症状及び死亡例なし
		>5.01	>5.01	

表 20 急性毒性試験結果概要 (原体混在物)

検体	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 1	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位及び異常歩行 死亡例なし
原体混在物 2	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	雌で円背位、脱毛及び被毛の赤色着色 死亡例なし

(2) 急性毒性試験②

プロパモカルブ塩酸塩、原体混在物 3 及び 4 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 21 及び 22 に示されている。(参照 44~54)

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,900	2,000	自発運動減少、間代性痙攣、鼻・口及び眼瞼出血、立毛、被毛光沢消失、歩行失調等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,650	2,800	自発運動減少、間代性痙攣、歩行失調、音及び接触に対する反射消失、腹臥等
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	5,220	3,230	自発運動減少、鼻及び眼瞼出血、音及び接触に対する反射消失、立毛、被毛光沢消失、歩行失調、腹臥、体温降下等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,870	自発運動減少、立毛、腹臥等
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	460	437	自発運動減少、間代性痙攣、失調性歩行等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	457	435	間代性痙攣、自発運動減少、失調性歩行等
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		軽度の自発運動減少、感受性低下、呼吸困難、粗毛、眼の充血
		>7.9	>7.9	

表 22 急性毒性試験結果概要（原体混在物）

検体	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
原体混在物 3	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	立毛、呼吸数増加、嗜眠、うずくまり姿勢、軟便/液状便
原体混在物 4	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,600	3,300	立毛、うずくまり姿勢、よちよち歩行、つま先歩行、呼吸数低下及び増加、部分的な開眼、排便異常、衰弱、意識喪失

(3) 急性神経毒性試験（ラット）①

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）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、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄及び 200 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立ち直り反射及び体温低下が認められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌

で 200 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 55)

(4) 急性神経毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、28.1、281 及び 2,810 mg/kg 体重) 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、2,810 mg/kg 体重投与群の雌雄において、被毛の汚れ (投与日のみ) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 281 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 56)

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、眼刺激性試験では粘膜に軽度の刺激性変化が認められたが、皮膚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が実施された。その結果、Buehler 法では陰性、Magnusson & Kligman 法では弱い皮膚感作性が認められた。また、White Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験が Optimization 法で実施された。Optimization 法では皮膚感作性は認められなかった。(参照 57~63)

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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、375、1,500 及び 6,000 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		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	104	434
	雌	34	130	540

各投与群で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、6,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化 (脈絡叢・涙腺) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm (雄: 104 mg/kg 体重/日、雌: 130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 尿中ナトリウム減少 ・ 上皮空胞化（脈絡叢・涙腺） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 減少 ・ 脳比重²増量、肝及び副腎絶対重量減少 ・ 上皮空胞化（脈絡叢・涙腺）
1,500 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（ラット）②

Wistar 系ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：200、1,000 及び 5,000 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。

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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	72	362
	雌	16	79	396

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で飼料効率低下、1,000 ppm 以上投与群の雌で飼料効率低下及び体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (72 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 65)

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45	131	433
	雌	51	161	471

各投与群で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、10,000 ppm 投与群の雌雄で上皮空胞化（耳下腺等）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：131 mg/kg 体重/日、雌：161 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 66)

² 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（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・タペタム細胞変性 ・タペタムの低屈折性 ・上皮空胞化（耳下腺、涙腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節） 	<ul style="list-style-type: none"> ・タペタム細胞変性 ・タペタムの低屈折性 ・上皮空胞化（食道粘膜下腺、耳下腺、気管及び気管支粘膜下腺、舌下腺、涙腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）
3,000 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）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：50、100、500 及び 1,000/2,000 ppm：最高用量は 7 週目から 2,000 ppm に増加、平均検体摂取量のデータなし）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日相当³）であると考えられた。（参照 67）

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 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 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.7	100	385
	雌	25.6	104	407

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,500 ppm（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：104 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 68）

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（有効成分換算値 200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日

³ 検体摂取量のデータはなく、報告書の要約及び結論に 1,000 ppm は 40 mg/kg 体重/日に相当すると記載があることから、1,000 ppm（40 mg/kg 体重/日）と推定された。

間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 29 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	135	1,320
	雌	14.2	149	1,490

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：135 mg/kg 体重/日、雌：149 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 69）

（7）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、75、300 及び 1,200 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,200 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 70）

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（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、375、1,500 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	84.0	356
	雌	29.0	114	476

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雄及び 1,500 ppm 以上投与群の雌で上皮空胞化（脳脈絡叢等）等が認められたことから、無毒性量は雄で 1,500 ppm（84.0 mg/kg 体重/日）、雌で 375 ppm（29.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 71）

表 31 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
6,000 ppm	・上皮空胞化（脳脈絡叢） ・腎比重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・上皮空胞化（涙腺導管、腺房）
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	・上皮空胞化（脳脈絡叢）
375 ppm		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 4 匹）を用いた経口（原体：0、1,000、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39	97	378
	雌	42	116	404

各投与群で認められた毒性所見は表 33 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複数の臓器に上皮細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：39 mg/kg 体重/日、雌：42 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 72）

表 33 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
10,000 ppm		
2,500 ppm 以上	・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）	・上皮細胞空胞化（副腎皮質、十二指腸腺、気管腺、胆管粘膜、精巢上体管、子宮頸腺、腎尿細管、涙腺、舌下唾液腺、胃幽門腺） ・リンパ節皮質リンパ球様細胞の空胞化（下顎リンパ節）
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた経口（原体：0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.7	70.5	242
	雌	22.6	72.6	227