

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験（好氣的条件、嫌氣的条件、滅菌条件）

Py-¹⁴C・トルフェンピラド又は To-¹⁴C・トルフェンピラドを、軽埴土（茨城土壌・高知土壌）に乾土あたり 0.75µg/g となるように混和し、好氣的条件下で、茨城土壌で 91 日間、高知土壌で 183 日間、嫌氣的条件下及び滅菌条件下では 28 日間、30°C でインキュベーションし、トルフェンピラドの土壌中運命試験が実施された。

トルフェンピラドの土壌中での消失速度は土壌の種類による影響は少なく、半減期は好氣的条件下で 3～5 日、90%減衰期間は 29～34 日、嫌氣的条件下での半減期は 127～179 日であった。好氣性土壌における主要分解物は PT-CA であり、茨城土壌では 7～14 日後に総処理放射能 (TAR) の 29.5～31.9%(0.22～0.24µg/g)、高知土壌では 3 日後に 14.9～15.1%TAR(0.114～0.468µg/g)で最大となった。その他、PCA、PT(A)-4OH が、それぞれ最高値で 12.5～15.8%TAR(0.094～0.119µg/g)、4.5～4.6%TAR(0.034～0.035µg/g)認められ、その他の分解物はいずれも 2%TAR(0.015µg/g)以下であった。揮散性物質として CO₂が認められ、試験終了時に茨城土壌で 12.9～42.1%TAR、高知土壌で 39.8～72.2%TAR 認められた。揮発性有機物の発生は認められなかった。非抽出残留物は Py 標識体が To 標識体よりも多く、茨城土壌で 91 日後に 30.7～50.9%TAR、高知土壌で 183 日後に 14.6～32.6%TAR であった。

嫌氣性土壌における主要分解物は PT-CA であり、28 日後に 2.3～7.5%TAR 認められた。滅菌土壌ではトルフェンピラドのみが認められた。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化(PT-CA)、それに続くトリル環の開裂(PT-OH)及びアミド結合の開裂(PCA, PAM)であり、最終的に CO₂に分解されるものと考えられる。土壌中での分解には好氣的微生物が関与していると考えられる。(参照 18)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（3 種類の軽埴土、1 種類の埴壤土）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

吸着係数 (K) は 722～1522 であり、有機炭素含有率補正後の吸着係数 (K_{oc}) は 15.1 × 10³～149 × 10³ (平均 63.3 × 10³) であった。(参照 19)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識のトルフェンピラドを pH4、7 及び 9 の各緩衝液に濃度 0.04mg/L となるように加えた後、50±1°C で 5 日間インキュベーションし、トルフェンピラドの加水分解試験が実施された。

半減期は、各条件下でいずれも 1 年以上でありトルフェンピラドは加水分解に対して安定であると考えられる。(参照 20)

(2) 水中光分解試験（精製水、河川水）

To-¹⁴C・トルフェンピラドを精製水、河川水に濃度 20µg/L となるように加えた後、25

±1℃で58時間キセノン光照射（300～800nmの範囲で765W/m²±10%）し、トルフェンピラドの水光分解試験が実施された。

58時間後の精製水及び河川水ではトルフェンピラドが30～31%TAR、主要分解物としてCA-T-NH₂が23.2～23.3%TAR、その他の分解物としてPT-OH、PT-CHOが5%TAR以下認められた。暗条件下では精製水及び河川水で58時間後でも87.3～89.1%TARがトルフェンピラドとして残留しており、ほとんど分解が認められなかった。

トルフェンピラドは光分解され、半減期は精製水で35.2時間、河川水で35.0時間であり、春期における東京（北緯35°）の太陽光換算でそれぞれ、11.4日、11.3日であった。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化によるPT-OH、PT-CHO及びPT-CAの生成と、それに続くPT-CAのアミド結合の開裂によるCA-T-NH₂の生成であると考えられる。（参照21）

5. 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド及び6種類の代謝物（PT-CA、OH-PT及びT-CA（キュウリ、トマト、なす、キャベツ、はくさいで分析）、OH-PAM、OH-T-CA及びCA-T-CA（なすで分析））を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は表4のとおりであり、最高値は300～450g ai/haで1回散布し、最終散布後7日目に収穫した茶（荒茶）の23.3mg/kgであったが、14日目、21日目及び30日目には、それぞれ7.17mg/kg、0.83mg/kg及び0.18mg/kgと減衰した。PT-CA以外の代謝物は全ての条件下で検出されなかった。（参照22～24）

表4 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI 経過日数 (日)	残留値(mg/kg)			
						トルフェンピラド		代謝物PT-CA	
						最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 1996年度	1	EC	120～300	4	7	7.06	6.78		
					14	3.59	3.26		
					21	1.37	1.33		
だいこん (露地) (根部) 1997年度	2	EC	300	2	7	0.05	0.05		
					14	0.03	0.02		
					21	0.03	0.01		
だいこん (露地) (葉部) 1996年度 1997年度	3	EC	195～300	2	7	9.97	7.30		
					14	5.37	3.03		
					21	2.09	1.39		
かぶ (施設) (根部) 2003年度	2	EC	300～375	2	7	0.29	0.18		
					14	0.18	0.13		
					21	0.11	0.05		
					28	0.07	0.03		

かぶ (施設) (葉部) 2003年度	2	EC	300~375	2	7 14 21 28	11.9 5.83 1.89 0.50	13.1 4.79 0.84 0.22		
はくさい (露地) (茎葉) 1997年度	2	EC	300~375	2	7 14 21	0.34 0.14 0.09	0.22 0.11 0.05	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
キャベツ (露地) (葉球) 1997年度	2	EC	300	2	7 14 21	0.29 0.08 0.04	0.14 0.04 0.02*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2002年度	2	EC	300	2	3 7 14 21	0.51 0.27 0.16 0.11	0.44 0.21 0.09 0.05*		
レタス (施設) (茎葉) 2002年度	2 2 2 2 1	EC	225~300	2	3 7 14 21 28	1.48 1.98 0.82 0.72 0.25	1.14 1.35 0.69 0.51 0.20		
ねぎ (露地) (茎葉) 2002年度	2	EC	225~300	2	3 7 14 21	1.77 0.86 0.39 0.18	1.25 0.55 0.28 0.10		
トマト (施設) (果実) 1997年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.37 0.48 0.47	0.33 0.37 0.34	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
トマト (施設) (果実) 2000年度 2001年度	2	EC	300~480	2	1 7 14 21 28	0.56 0.74 0.54 0.54 0.51	0.43 0.55 0.42 0.42 0.32		
なす (施設) (果実) 1997年度	2	EC	300~450	2	1 3 7	0.68 0.58 0.16	0.58 0.45 0.14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
きゅうり (施設) (果実) 1996年度 1997年度 ^a	3	EC	300	2	1 3 7	0.30 0.08 0.01	0.21 0.05 0.01*	0.02 0.03 <0.02	0.02* 0.02* <0.02

きゅうり (施設) (果実) 1996年度	1	EC	300	4	1 3 7	0.12 0.04 0.02	0.12 0.04 0.02		
すいか (施設) (果肉) 2001年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
みかん (施設) (果肉) 2001年度	2	SC	600~750	2	1 3 7	0.02 0.02 0.03	0.01* 0.01* 0.02*		
みかん (施設) (果皮) 2001年度	2	SC	600~750	2	1 3 7	6.17 7.11 5.80	4.19 4.01 3.78		
夏みかん (露地) (果実) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.78 0.93 1.09	0.53 0.62 0.69		
夏みかん (露地) (果肉) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.06 0.06 0.07	0.04 0.04* 0.04		
夏みかん (露地) (果皮) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	2.21 2.59 3.44	1.46 2.05 2.15		
ゆず (露地) (果実) 2001年度	1	SC	750	2	1 3 7	0.42 0.57 0.39	0.41 0.51 0.36		
かぼす (露地) (果実) 2001年度	1	SC	960	2	1 3 7	0.61 0.59 0.03	0.56 0.47 0.03		
なし (露地) (果実) 2000年度	2	SC	525~600	2	7 14 21	1.26 0.93 0.69	0.93 0.70 0.63		
もも (無袋) (果肉) 2002年度	2	SC	525~600	2	1 3 7	0.04 0.03 0.02	0.02* 0.02* 0.01*		

もも (無袋) (果皮) 2002年度	2	SC	525~600	2	1 3 7	22.75 16.01 8.84	9.56 7.46 5.39		
茶 (覆下) (荒茶) 1997年度	2	EC	300~450	1	7 14 21 30	23.3 7.17 0.83 0.18	19.7 5.67 0.72 0.14		
茶 (覆下) (抽出液) 1997年度	2	EC	300~450	1	7 14 21 30	0.21 0.08 0.01 <0.01	0.20 0.08 0.01 <0.01		

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用-収穫間隔日数、EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、※印を付した。

・全てのデータが検出限界以下の場合には検出限界値の平均に<を付して記載した。

・代謝物 PT-CA の分析値はトルフェンピラドに換算して記載した。

換算係数はトルフェンピラド/代謝物 PT-CA=383.9/413.9=0.93

a : 代謝物については試験圃場数 2(1997 年度のみ)で実施。

上記の作物残留試験に基づき、トルフェンピラド（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 5 に示した。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からトルフェンピラドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 5 食品中より摂取されるトルフェンピラドの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6 歳)		妊婦		高齢者 (65 歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
だいこん 類(根)	0.02	45.0	0.9	18.7	0.37	28.7	0.57	58.5	1.17
だいこん 類(葉)	3.03	2.2	6.67	0.5	1.52	0.9	2.73	3.4	10.3
かぶ類 (根)	0.18	2.6	0.47	0.7	0.13	0.7	0.13	4.2	0.76
かぶ類 (葉)	13.1	0.5	6.55	0.1	1.31	0.3	3.93	1.1	14.4
はくさい	0.11	29.4	3.23	10.3	1.13	21.9	2.41	29.9	3.29
きゃべつ	0.04	22.8	0.91	9.8	0.39	22.9	0.92	23.1	0.92
ブロッ コリー	0.21	4.5	0.95	2.8	0.59	46.7	9.81	4.1	0.86
レタス	1.35	6.1	8.24	2.5	3.38	6.4	8.64	4.2	5.67

ねぎ	0.55	11.3	6.22	4.5	2.48	8.2	4.51	11.5	6.33
トマト	0.55	24.3	13.4	16.9	9.30	24.5	13.5	18.9	10.4
ナス	0.58	4.0	2.32	0.9	0.52	3.3	1.91	5.7	3.31
きゅうり	0.21	16.3	3.42	8.2	1.72	10.1	2.12	16.6	3.49
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかんの果実全体	0.69	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069
その他のかんきつ	0.56	2.5	1.4	1.5	0.84	3.5	1.96	2.3	1.29
日本なし	0.7	5.1	3.57	4.4	3.08	5.3	3.71	5.1	3.57
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.014	4	0.08	0.1	0.002
茶	5.67	3	17.0	1.4	7.938	3.5	19.8	4.3	24.4
合計			76.2		35.5		77.7		91.1

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちトルフェンピラドの最大値を用いた(参照表4)。

- ・「 ff 」：平成10年～12年の国民栄養調査(参照25～27)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたトルフェンピラドの推定摂取量(μg /人/日)
- ・その他のかんきつにはカボス、スダチが含まれるが、残留値の最も高かったカボスの0.56mg/kgを用いた。
- ・スイカは全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。

6. 土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積埴壤土を用いて、トルフェンピラド及び各種分解物を対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は各条件で表6のとおりであり、トルフェンピラドとしては3～34日、トルフェンピラドと分解物PT-CA、PCAとの合計では3～47日であった。(参照28)

表6 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	トルフェンピラド	トルフェンピラド+ 分解物 PT-CA, PCA
容器内試験	0.3mg/kg	火山灰軽埴土	6日	9日
		沖積埴壤土	34日	47日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰軽埴土	5日	10日
		沖積埴壤土	3日	3日

*容器内試験で純品、圃場試験でSCを使用

7. 急性毒性試験

トルフェンピラドのSDラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

急性経口毒性試験の結果、LD₅₀値は表7のとおりであった。

表7 トルフェンピラドの急性経口LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	溶媒の種類	性別	
		雄	雌
ラット	CMC-Na 水溶液	260~386	113~150
	オリーブ油	86	75
マウス	CMC-Na 水溶液	114	107
	オリーブ油	80~100	50~80

経皮LD₅₀はラットの雄で>2000mg/kg 体重、雌で>3000mg/kg 体重、吸入LC₅₀はラットの雄で2.21mg/L、雌で1.50mg/Lであった。(参照29~35)

8種類の代謝物についてSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表8のとおりであった。(参照36~45)

表8 トルフェンピラドの代謝物の急性経口LD₅₀ (mg/kg 体重)

代謝物	溶媒の種類	性別	
		雄	雌
PT-CA	CMC-Na 水溶液	27.4	15.4
	オリーブ油	62	54
OH-PT	CMC-Na 水溶液	70.8	35.5
	オリーブ油	30~60	
T-CA	CMC-Na 水溶液	600~2000	>2000
T-AM		>2000	
CA-T-CA			
PCA			
OH-T-CA		2024	>2000
OH-PAM		1095	

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。(参照46~47)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施されてお

り、皮膚感作性は認められなかった。（参照 48）

9. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 80, 160ppm）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主な所見を表 9 に示す。

表 9 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

160ppm 投与群 雌雄	血清中無機リンの増加、ハーダー腺の褐色化、睪びまん性腺房細胞肥大
雄	摂餌量の減少、MCV、MCH 及び網状赤血球増加、TG 減少、脳、心、脾、副腎及び精巣体重比重量（以下「比重量」とする）増加、肝暗褐色化、腎近位尿細管上皮の硝子滴、ハーダー腺分泌亢進
雌	血小板減少、血清中 γ -GTP、尿素窒素増加、卵巣比重量減少、顎下腺腺房細胞肥大、大腿骨及び胸骨骨髓造血細胞減少、卵巣及び子宮の萎縮
80ppm 以上投与群 雌雄	体重増加抑制、血清中カリウム増加、肺比重量増加、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加、びまん性肝細胞肥大
雄	腎比重量増加
雌	摂餌量の減少、MCV 増加、血清中 ALP 及びグルコース増加、白血球数減少、血清中 TG、総蛋白及びアルブミン減少、脳、心、肝及び脾比重量増加、腎近位尿細管上皮の肥大、ハーダー腺分泌亢進
15ppm 以上投与群 雄	肝比重量増加
雌	腎比重量増加

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm 未満（雄：0.91mg/kg 体重/日未満，雌：1.01mg/kg 体重/日未満）であると考えられる。（参照 49～50, 11）

(2) 2 週間亜急性毒性試験-ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響-（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）を用いた混餌（0, 15, 100, 200ppm）投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

200ppm の雌雄で肝細胞肥大及び肝ミトコンドリア増生が、雌で全血中 L-乳酸濃度の上昇、100ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、肝比重量の増加傾向が、雄で全血中 L-乳酸濃度の上昇が認められた。

本試験で認められた全血中 L-乳酸濃度の上昇、肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因すると考えられる。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm (雄：1.32mg/kg 体重/日, 雌：1.27mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 51, 10)

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0, 15, 100, 300ppm) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

300ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が、雄で摂餌量の減少、GOT の増加、心比重量の増加が、雌で MCHC の減少が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 100ppm (雄：15.9mg/kg 体重/日, 雌：20.2mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 52)

(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) を用いた強制経口 (原体：0, 1, 5, 10mg/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。

10mg/kg 体重/日投与群の雌で軟便及び粘液便、血清中カリウム濃度の増加が、5mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が、雌で尿量の減少が、雄で軟便及び粘液便 (5mg/kg 体重/日のみ) が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 1mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 53)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (追加) (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体：0, 10, 30, 100mg/kg 体重/日) 投与による、毒性所見を確認するための 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ただし、100mg/kg 体重/日投与群は投与 41 日の時点で 5/8 例が死亡ないし瀕死期殺され、生存中の 3/8 例も無排便や削瘦、体重低下及び摂餌量の減少が認められたため、それ以降の投与は困難と判断され投与 49 日で屠殺された。

100mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡 (雄 1 例、雌 2 例)、瀕死期解剖 (雄 1 例、雌 1 例)、体重低下及び摂餌量の減少が、雄で分葉核好中球比の増加、好酸球比の減少が、雌で血清中遊離脂肪酸の増加、脾重量の減少、胸腺の萎縮、小葉中心性肝細胞空胞化が、30mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞質の好酸性増加が、雄で死亡 (1 例)、血清中 GPT 及び尿素窒素の増加または増加傾向、尿量の減少、精巣重量の減少、精細管及び胸腺の萎縮、小葉中心性肝細胞空胞化が、10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便、粘液便及び流涎が認められ、雌で白血球数の減少、血清中の総コレステロール、TG 及びリン脂質の減少が認められた。(参照 54)

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラットを用いた混餌 (原体：0, 15, 40, 80ppm) 投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

80ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量の減少が認められた。神経毒性は認められない。

一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40ppm (雄：2.7mg/kg 体重/日、雌：3.2mg/kg

体重/日)と考えられる。(参照 55)

(7) トルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 4 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌 (0, 3, 10, 30, 100ppm(トルフェンピラドは 3ppm 投与群を除く)) 投与によるトルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

トルフェンピラドの 100ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で血清中総タンパク質の減少、脳比重量の増加、腎尿細管上皮の硝子滴が、雌で慢性肝細胞肥大、膵腺房細胞の肥大が、30ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加、雄で腎比重量の増加が認められた。

PT-CA の 100ppm 投与群の雌で体重増加抑制、脳及び腎比重量の増加、慢性肝細胞肥大が、30ppm 以上投与群の雄で腎比重量の増加が、雌で肝比重量の増加が認められた。

OH-PT の 100ppm 投与群の雄で腎比重量の増加が認められた。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10ppm (雌雄: 0.9mg/kg 体重/日)、PT-CA は雌雄で 10ppm (雄: 0.8mg/kg 体重/日、雌: 0.9mg/kg 体重/日)、OH-PT は雄で 30ppm (2.5mg/kg 体重/日)、雌で 100ppm (8.8mg/kg 体重/日) と考えられる。

(参照 56)

10. 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) を用いた強制経口 (原体: 0, 1, 5, 10mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。ただし、10 mg/kg 体重/日投与群は投与開始から 5 週まで 20mg/kg 体重/日を投与した。

10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で死亡 (各 1 例)、体重低下及び摂餌量の減少、肝細胞質の好酸性増加が、雌で嘔吐及び軟便、肝細胞及びクッパー細胞色素沈着が、5mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で流涎、血清中総コレステロール及びリン脂質の減少が、雄で嘔吐が、雌で血清中の A/G 比及びアルブミンの増加が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 1mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 57)

(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹, 中間屠殺群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 15, 40, 80 ppm) 投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

80ppm 投与群の雌雄で脳、肺及び心比重量の増加、ハーダー腺分泌亢進が、雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、白血球数の減少、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症、腎で近位尿細管上皮の肥大が、雌で肝、腎及び副腎比重量の増加が、40ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量の増加、腎で近位尿細管上皮の硝子滴が、雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少、白血球数の減少、ハーダー腺の褐色化、腸間膜リンパ節の洞組織球症、好塩基性肝細胞小増殖巣の増加及び腎で近位尿細管上皮の肥大が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm (雄: 0.56mg/kg 体重/日、雌: 0.69mg/kg 体重/日)

であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 58, 11)

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 15, 150, 500/400/300*ppm) 投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

500/400/300ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が、雄で脳及び副腎比重量の増加、精巣及び精巣上体比重量の減少が、雌で体重増加抑制、卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮が、150ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量の減少が、雄で体重増加抑制、脾比重量の減少が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm (雄 : 2.2mg/kg 体重/日、雌 : 2.8mg/kg 体重/日) であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 59)

※最高用量の 500/400/300 の表記は、500ppm で試験を開始した群で雌雄とも体重増加抑制、摂餌量の減少ならびに重篤な症状が認められたことから、用量を投与 13 週時に 400ppm に減じ、その後も症状が継続して認められたことから、投与 20 週時には 300ppm に減じたことを意味する。

1 1. 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 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 0.75, 1.5, 3mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、3mg/kg 体重/日投与群の P 世代の雌雄で摂餌量の減少、雌で死亡 (3 例 : 難産死 2、瀕死殺 1)、妊娠期間の延長、分娩異常及び出産率低下が、F₁ 世代の雄で摂餌量の減少が、雌で体重増加抑制、着床数の低下が、1.5mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代の雌で体重増加抑制が、F₁ 世代の雌で摂餌量の減少が認められた。

児動物では、3mg/kg 体重/日投与群の F₁ 及び F₂ 世代の雌雄で耳介展開及び眼瞼開裂の遅延が、F₁ 世代で出産生存児数の減少、平面正向反射遅延、脾重量、脳及び胸腺比重量の減少が、F₂ 世代で体重増加抑制、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化が、1.5mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 世代で体重増加抑制、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化が、0.75mg/kg 体重/日以上投与群の F₂ 世代で胸腺比重量の減少が認められた。

親動物の P 世代で認められた分娩異常は、F₁ 世代や同種の別試験では認められないことから、母動物の内分泌系、神経系あるいは子宮筋へ及ぼす直接的な影響による可能性は低く、交配前から妊娠期間を通じた長期投与により摂餌量の減少及び低体重が示唆する一般毒性学的な影響に分娩時の出血等の負荷が加わった衰弱状態により二次的に発生したためと考えられる。

児動物での胸腺比重量の減少は、次世代免疫毒性検討試験(1 1. 発生毒性試験 (2) 参照)において F₁ 及び F₂ 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代も成獣においては液性・細胞性免疫機能に異常が認められなかったことより、毒性学的に影響の少ない変化と考えられる。