

農薬評価書

クロロタロニル

2018年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	6
○ 食品安全委員会委員名簿.....	7
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	11
I. 評価対象農薬の概要.....	13
1. 用途.....	13
2. 有効成分の一般名.....	13
3. 化学名.....	13
4. 分子式.....	13
5. 分子量.....	13
6. 構造式.....	13
7. 開発の経緯.....	13
II. 安全性に係る試験の概要.....	14
1. 動物体内運命試験.....	14
(1) ラット①.....	14
(2) ラット②.....	15
(3) ラット③.....	17
(4) ラット④.....	17
(5) ラット⑤.....	19
(6) ラット⑥.....	20
(7) ラット⑦.....	21
(8) ラット⑧.....	22
(9) ラット⑨.....	23
(10) ラット⑩.....	23
(11) ラット⑪.....	24
(12) ラット⑫.....	25
(13) ラット⑬.....	25
(14) ラット⑭.....	26
(15) ラット⑮.....	26
(16) ラット⑯<参考資料>.....	27
(17) ラット⑰<参考資料>.....	27
(18) ラット(代謝物Ⅰ).....	28
(19) ラット(代謝物Ⅲ).....	28
(20) ラット(経皮投与①).....	28

(21) ラット (経皮投与②)	30
(22) マウス	30
(23) イヌ①	31
(24) イヌ②	32
(25) イヌ③	32
(26) イヌ④ (胆汁採取)	32
(27) サル	33
(28) ヤギ	33
(29) ヤギ (代謝物 I)	35
(30) ニワトリ	36
(31) ニワトリ (代謝物 I)	36
(32) ラット、マウス、イヌ及びヒトの代謝比較試験	37
2. 植物体内運命試験	38
(1) レタス	38
(2) にんじん	38
(3) トマト	39
(4) セルリー	40
(5) いんげんまめ	41
(6) りんご	41
(7) きゅうり、トマト、豆及びとうもろこし	42
(8) きゅうり、トマト及びとうもろこし	42
(9) 後作物 (レタス、にんじん及び豆)	42
(10) 後作物 (春小麦、にんじん及びレタス)	43
3. 土壌中運命試験	45
(1) 好氣的土壌中運命試験①	45
(2) 好氣的土壌中運命試験②	47
(3) 好氣的及び好氣的湛水土壌中運命試験	47
(4) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	47
(5) 土壌吸着試験	48
(6) カラムリーチング試験 (熟成土壌)	49
4. 水中運命試験	49
(1) 加水分解試験①	49
(2) 加水分解試験②	50
(3) 水中光分解試験 (蒸留水)	50
(4) 水中光分解試験 (自然水)	50
5. 土壌残留試験	51
6. 作物等残留試験	51
(1) 作物残留試験	51

(2) 畜産物残留試験	51
7. 一般薬理試験	53
8. 急性毒性試験	54
(1) 急性毒性試験	54
(2) 単回経口投与毒性試験 (ラット) ①	57
(3) 単回経口投与毒性試験 (ラット) ②	57
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	58
10. 亜急性毒性試験	58
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	58
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	58
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③	60
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	61
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	62
(6) 16週間亜急性毒性試験 (イヌ)	63
(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	63
(8) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	64
(9) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	64
(10) 69日間亜急性毒性試験 (代謝物I、ラット)	65
(11) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物I、イヌ)	67
(12) 30日間亜急性毒性試験 (代謝物III、ラット)	67
(13) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物III、ラット)	68
(14) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物III、マウス)	68
(15) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物III、イヌ)	68
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	69
(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ①	69
(2) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ②<参考資料>	69
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット) ③<参考資料>	71
(4) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	71
(5) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) ①	72
(6) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) ②	73
(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①	73
(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	75
(9) 2年間発がん性試験 (ラット)	76
(10) 2年間発がん性試験 (マウス) ①	78
(11) 2年間発がん性試験 (マウス) ②	80
(12) 2年間慢性毒性試験 (代謝物I、ラット)	81
(13) 1年間慢性毒性試験 (代謝物I、イヌ)	82
(14) 2年間発がん性試験 (代謝物I、マウス)	83

(15) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(代謝物Ⅲ、ラット)	83
(16) 18か月間発がん性試験(代謝物Ⅲ、マウス)	84
12. 生殖発生毒性試験	84
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	84
(2) 3世代繁殖試験(ラット) <参考資料>	85
(3) 3世代繁殖試験(ラット、補足試験) <参考資料>	88
(4) 1世代繁殖試験(代謝物Ⅰ、ラット)	88
(5) 3世代繁殖試験(代謝物Ⅰ、ラット)	89
(6) 2世代繁殖試験(代謝物Ⅲ、ラット)	90
(7) 1世代繁殖試験(代謝物Ⅲ、ラット)	90
(8) 発生毒性試験(ラット)	90
(9) 発生毒性試験(ウサギ) ①	91
(10) 発生毒性試験(ウサギ) ② <参考資料>	91
(11) 発生毒性試験(ウサギ) ③ <参考資料>	92
(12) 発生毒性試験(代謝物Ⅰ、ラット)	92
(13) 発生毒性試験(代謝物Ⅰ、ウサギ)	93
(14) 発生毒性試験(代謝物Ⅲ、ラット)	93
(15) 発生毒性試験(代謝物Ⅲ、ウサギ)	93
13. 遺伝毒性試験	94
14. その他の試験	100
(1) 尿中代謝物及び排泄へのプロベネシド前処置の影響	100
(2) 反すう動物の臓器及び組織における代謝速度 (<i>in vitro</i>)	101
(3) 肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する急性作用の評価(ラット)	101
(4) 肝臓及び腎臓グルタチオン含有量に対する経時変化の評価(ラット)	101
(5) ラット腎臓中 DNA との共有結合試験	101
(6) 腎細胞構成物への放射能分布(ラット)	102
(7) GGT 阻害剤 AT-125 の作用性検索(ラット)	102
(8) 代謝物Ⅵの腎臓、血液及び尿中への分布試験(ラット)	102
(9) ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価(ラット)	103
(10) 腎ミトコンドリアの機能に対する代謝物Ⅵ及びⅦの影響評価(イヌ)	103
(11) 反復投与による腎臓中蓄積に係る検証	104
(12) 無菌ラットにおける代謝経路の評価	104
(13) 肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験(ラット)	104
(14) 肝臓及び腎臓における代謝酵素誘導能試験(マウス)	106
(15) 腎細胞増殖への影響試験(ラット)	106
(16) 腎臓の病理組織学的検査①	107
(17) 腎臓の病理組織学的検査②	107
(18) 腎臓の病理組織学的検査③	108

(19) 腎臓の病理組織学的検査④	108
(20) 腎臓の病理組織学的検査⑤	108
(21) 単回投与における腎臓への影響試験①	109
(22) 単回投与における腎臓への影響試験②	109
(23) 腎細胞増殖の評価	109
(24) 前胃及び腎臓への影響試験(ラット)	110
(25) 胃、十二指腸及び腎臓の病理組織学的検査	112
(26) 胃及び腎臓の増殖性病変解析試験(ラット)	112
(27) ラット胃腸粘膜細胞によるクロロタロニルの代謝 (<i>in vitro</i>)	113
(28) ラット胃腸粘膜表面から漿膜表面への移行試験 (<i>in vitro</i>)	114
(29) 90日間亜急性毒性試験(クロロタロニル及び代謝物VIの比較試験、ラット)	114
(30) 食道及び胃の細胞増殖活性検索試験(イヌ)	115
(31) 細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験	115
(32) 細胞形質転換及び腫瘍誘発性試験(代謝物I)	115
III. 食品健康影響評価	117
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	136
・別紙2: 検査値等略称	138
・別紙3: 作物残留試験成績	140
・別紙4: 畜産物残留試験成績	173
・参照	180

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 1965年 | 5月 | 23日 | 初回農薬登録 |
| 2003年 | 7月 | 1日 | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号） |
| 2003年 | 7月 | 3日 | 関係書類の接受（参照1） |
| 2003年 | 7月 | 18日 | 第3回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2003年 | 10月 | 8日 | 追加資料受理（参照2）
（クロロタロニルを含む要請対象93農薬を特定） |
| 2003年 | 10月 | 27日 | 第1回農薬専門調査会 |
| 2004年 | 1月 | 28日 | 第6回農薬専門調査会 |
| 2005年 | 1月 | 12日 | 第22回農薬専門調査会 |
| 2013年 | 4月 | 9日 | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について取り下げ（厚生労働省発食安0409第1号）、関係書類の接受（参照3） |
| 2013年 | 4月 | 15日 | 第471回食品安全委員会（取り下げについて説明） |

ーポジティブリスト制度関連ー

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照4） |
| 2011年 | 9月 | 21日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0921第7号） |
| 2011年 | 9月 | 22日 | 関係書類の接受（参照5～11） |
| 2011年 | 9月 | 29日 | 第401回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2017年 | 4月 | 19日 | 追加資料受理（参照12、13） |
| 2017年 | 7月 | 21日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0721第3号）、関係書類の接受（参照14～17） |
| 2017年 | 7月 | 25日 | 第659回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 2017年 | 11月 | 8日 | 第69回農薬専門調査会評価第三部会 |
| 2017年 | 12月 | 13日 | 第70回農薬専門調査会評価第三部会 |
| 2018年 | 2月 | 1日 | 第156回農薬専門調査会幹事会 |
| 2018年 | 2月 | 13日 | 第684回食品安全委員会（報告） |
| 2018年 | 2月 | 14日 | から3月15日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2018年 | 3月 | 22日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2018年 | 3月 | 27日 | 第690回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知） |

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子

川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

* : 2015年6月30日まで
** : 2015年9月30日まで

(2016年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
・評価第一部会		
浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
・評価第二部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
・評価第三部会		
西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

* : 2017年9月30日まで

<第69回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳 山手丈至

<第 70 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

玉井郁巳

山手丈至

<第 156 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

本間正充

要 約

フェニル系の殺虫剤である「クロロタロニル」(CAS No. 1897-45-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、及びニワトリ)、植物体内運命(レタス、にんじん等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、クロロタロニル投与による影響は、主に腎臓(近位尿管上皮過形成等)及び前胃(粘膜上皮過形成、角化亢進等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びマウスにおいて前胃乳頭腫及び扁平上皮癌並びに腎尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度の増加がそれぞれ認められたが、腫瘍の発生機序はいずれも遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

代謝物Iを用いた各種毒性試験の結果、代謝物I投与による影響は主に血液(貧血)、肝臓(肝細胞壊死:イヌ)及び腎臓(尿細管変性:イヌ、重量増加)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、暴露評価対象物質を農産物中ではクロロタロニル(親化合物のみ)、畜産物中ではクロロタロニル及び代謝物Iと設定した。

クロロタロニルについて、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた2年間発がん性試験②の1.86 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.018 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量(ADI)と設定した。

また、クロロタロニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、ラットを用いた腎臓の病理組織学的検査②及び③において175 mg/kg 体重で腎臓の病理組織学的所見が認められ無毒性量が得られなかったが、ラットを用いた単回投与毒性試験①及び②の総合評価において無毒性量60 mg/kg 体重が得られていることから、これを根拠として、安全係数100で除した0.6 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

代謝物Iについては、クロロタロニルより最小の無毒性量が低く、毒性プロファイルが異なることから、クロロタロニルに加え、代謝物Iに関してのADI及びARfDを設定することが適当と考えられた。代謝物Iに関し、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた3世代繁殖試験の0.75 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は4.5 mg/kg 体重/日であった。一方、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の

無毒性量は 0.83 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 1.8 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会はこれらの試験で認められた毒性所見及び用量の差を総合的に評価し、無毒性量を 0.83 mg/kg 体重/日とするのが妥当であると判断し、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0083 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

また、代謝物 I の単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 2.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.025 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロロタロニル

英名：chlorothalonil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：テトラクロロイソフタロニトリル

英名：tetrachloroisophthalonitrile

CAS (No.1897-45-6)

和名：2,4,5,6-テトラクロロ-1,3-ベンゼンジカルボニトリル

英名：2,4,5,6-tetrachloro-1,3-benzenedicarbonitrile

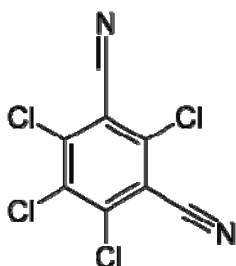
4. 分子式

$C_8Cl_4N_2$

5. 分子量

265.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

クロロタロニルはダイヤモンドシャムロック社により開発されたフェニル系の殺菌剤であり、病原菌の原形質や酵素タンパクに作用し殺菌効果を示すと考えられている。米国、EU、豪州のほか多数の国々で登録されており、国内では、1965年に初回農薬登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、アスパラガス、バナナ等の残留基準変更に係る要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験及びその他試験 [II. 1~4, 14] は、クロロタロニル、代謝/分解物 I、代謝物 III 及び代謝物 VI のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「 ^{14}C -クロロタロニル」、「 ^{14}C -代謝/分解物 I」、「 ^{14}C -代謝物 III」及び「 ^{14}C -代謝物 VI」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からクロロタロニルの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（単回経口投与群：一群雌雄各 4 匹、反復経口投与群：一群雄 4 匹）に、 ^{14}C -クロロタロニルを 5、50 若しくは 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）又は 1.5、5、50 若しくは 160 mg/kg 体重の用量で 5 日間反復経口投与（溶媒：0.75%MC）して、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血中濃度はいずれの投与群においても 24 時間以内に最高濃度に達した。（参照 8、15）

表 1 全血中放射能濃度推移（ $\mu\text{g/mL}$ ）

投与群	単回投与群						反復投与群				
	5		50		200		1.5	5	50	160	
投与量 (mg/kg 体重)											
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄				
採取 時間 (hr) ^a	2	0.298	0.630	0.923	1.60	1.29	2.12	0.185	0.519	3.10	13.4
	9	0.261	0.616	4.93	8.19	13.4	11.4	0.090	0.371	4.30	16.1
	24	0.075	0.198	1.16	3.92	6.15	15.4	0.052	0.197	2.40	9.62
	96	0.041	0.076	0.336	0.727	1.27	2.30	0.023	0.081	0.666	1.71
	168	0.018	0.042	0.150	0.460	0.487	1.15	0.013	0.062	0.385	1.43

^a：反復投与群では最終投与後の時間

② 分布

腎臓中残留放射能濃度推移は表 2 に示されている。

用量の増加に伴い、腎臓における放射能の最高濃度に達する時間が長くなる傾向がみられた。（参照 8、15）

表 2 腎臓中残留放射能濃度推移 (µg/g)

投与群		単回投与群						反復投与群			
投与量 (mg/kg 体重)		5		50		200		1.5	5	50	160
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄			
採取 時間 (hr) ^a	2	3.52	4.94	17.7 ^b	12.5	16.7	16.2	3.12	8.03	31.5	105
	9	2.40	3.48	18.1	21.1	34.1	27.0	2.13	5.38	30.0	71.9
	24	1.81	2.21	14.5	17.2	44.1	34.6 ^b	1.35	4.00	25.6	52.3
	96	0.91	1.01	7.18	5.75	16.7	13.4	0.716	1.99	12.2	34.2
	168	0.53	0.61	2.94	3.09	10.1	9.46	0.439	1.30	7.11	26.5

a : 反復投与群では最終投与後の時間

b : 3 匹の平均値、ほかは全て 4 匹の平均値

③ 排泄

各投与群における尿中排泄率は表 3 に示されている。

投与放射能の投与後 168 時間における尿中排泄率は、単回投与群で 5.30%TAR ~11.5%TAR、反復投与群で 4.36%TAR~6.65%TAR であった。

投与量の増加に伴って、雌雄とも排泄が遅延し、尿中排泄率の減少傾向が認められた。(参照 8、15)

表 3 尿中排泄率 (%TAR)

投与群		単回投与群						反復投与群			
投与量 (mg/kg 体重)		5		50		200		1.5	5	50	160
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄			
採取 時間 (hr) ^a	0~ 48	6.45	11.1	5.40	8.25	4.67	4.61	/			
	0~ 168	6.65	11.5	5.74	8.78	5.30	5.43	6.65	6.55	4.36	4.96

/ : データなし

a : 反復投与群では最終投与後の時間

(2) ラット②

SD ラット (主群 : 一群雄 4 匹、追補群 : 一群雄 2 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 1.5、5、50 又は 160 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間反復経口投与 (溶媒 : 0.75%MC) して、動物体内運命試験が実施された。反復投与期間中の血液採取のため、追補群が設定された。

① 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 4 に示されている。

放射能濃度は、1.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群においては、初回投与 6 時間後

及び最終投与 6 時間後で同程度であったが、50 及び 160 mg/kg 体重/日投与群においては、初回投与 6 時間後に比べて最終投与 6 時間後で高かった。（参照 15）

表 4 全血中放射能濃度推移 (µg/mL)

採取時間 ^a (hr)		投与量 (mg/kg 体重/日)			
		1.5	5	50	160
追補群	6	0.071	0.229	1.51	1.90
	24	0.019	0.064	1.09	11.1
	54	0.074	0.280	2.15	7.57
	72	0.033	0.110	1.03	5.83
	102 (6)	0.090	0.288	2.88	10.3
	120 (24)	0.041	0.141	1.34	7.92
主群	98 (2)	0.185	0.519	3.10	14.3
	105 (9)	0.090	0.371	4.30	16.1
	120 (24)	0.052	0.197	2.40	9.62
	192 (96)	0.023	0.081	0.666	1.71
	264 (168)	0.013	0.062	0.385	1.43

^a : 括弧内の数値は最終投与後の時間を表す。

② 分布

腎臓中放射能濃度推移は表 5 に示されている。

投与量の増加に伴い、腎臓における放射能の滞留時間が長くなる傾向が認められた。（参照 15）

表 5 腎臓中放射能濃度推移 (µg/g)

採取時間 (hr) ^a	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	1.5	5	50	160
2	3.12	8.03	31.1	105
9	2.13	5.38	30.0	71.9
24	1.35	4.00	25.6	52.3
96	0.72	1.99	12.2	34.2
168	0.44	1.30	7.11	26.5

^a : 最終投与後の時間

③ 排泄

各投与群における投与期間中の尿中放射能排泄量は表 6 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 24 時間の尿中放射能は、投与回数によらず概ね一定であった。（参照 15）

表 6 尿中放射能排泄量 (μg 当量)

採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	1.5	5	50	160
0~24	33.0	106	784	1,800
24~48	35.8	117	825	2,750
48~72	34.5	111	904	2,610
72~96	35.4	113	857	2,240
96~120 ^a	30.6	108	829	2,320
平均	34.1	111	841	2,500 ^b

注) 20 匹の平均値 a: 12 匹の平均値、b: 24~120 時間の平均値

(3) ラット③

SD ラット (一群雄 4~5 匹) に、¹⁴C-クロロタロニル (粒径 5 μm 未満又は 6~10 μm、溶媒: 0.75%MC) を 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

各投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表 7 に示されている。

5 mg/kg 体重投与群において、検体の粒径の小さい投与群で AUC が高かったが、統計学的な有意差は認められなかった。(参照 8、15)

表 7 血漿中薬物動態学的パラメータ

粒径(μm)	< 5						6~10	
	5		50		200		5	
投与量(mg/kg 体重)								
試料群(匹)	1(4)	2(5)	1(5)	2(5)	1(5)	2(5)	1(4)	2(4)
T _{max} (hr)	6.5	5.8	8.8	9.0	15.6	16.2	5.0	5.5
T _{1/2} (hr)	6.00		7.34		—	—	8.92	
AUC _∞ (hr・μg/mL)	9.86	9.22	85.6	103	137	162	4.43	6.36

—: 算出されず

(4) ラット④

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 3~6 匹) に、¹⁴C-クロロタロニル (粒径: 3.6~5.0 μm、溶媒: 0.75%MC) を 1.5、5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

全血中放射能濃度推移は表 8 に示されている。

血中放射能濃度はいずれの投与群においても投与 24 時間以内に最高濃度に達したが、高用量ほど T_{max} は遅くなる傾向が認められた。(参照 8、15)

表 8 全血中放射能濃度推移 (µg/mL)

採取時間 (hr)		2	4	5	6	8	10	12	16	24	48
投与量 (mg/kg 体重)	1.5	0.082	0.079	0.065	0.071	0.057	/	/	/	0.028	0.017
	5	0.227	0.264	/	0.190	0.168	0.150	/	/	0.050	0.034
	50	0.827	1.60	/	3.18	2.73	3.08	/	/	1.50	0.553
	200	/	/	/	1.01	3.38	1.24	4.25	1.77	5.19	2.67

注) 3 匹の平均値、ただし投与 48 時間後において 1.5~50 mg/kg 体重投与群は 6 匹、200 mg/kg 体重投与群は 4 匹の平均値
/: データなし

b. 吸収率

排出試験[1. (4)③]による投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス¹中残留放射能の合計から、吸収率は 50 mg/kg 体重以下投与群では 25.6%~32.0%、200 mg/kg 体重投与群では 15.7%と算出された。(参照 8、15)

② 分布

腎臓中放射能濃度推移は表 9 に示されている。

胆管カニューレ処置は腎臓中放射能濃度に影響しないものと考えられた。(参照 8、15)

表 9 腎臓中放射能濃度推移 (µg/g)

採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg 体重)			
	1.5	5	50	200
24 ^a	/	1.81	14.5	44.1
48 ^b	0.60	1.40	12.6	37.9
96 ^a	/	0.91	7.18	16.7
168 ^a	/	0.53	2.94	10.1

/: データなし

^a: 非カニューレ処置の 4 匹の平均値 [1. (5)]より引用。

^b: カニューレ処置の 6 匹の平均値、ただし 200 mg/kg 体重投与群では 4 匹の平均値

③ 排泄

各投与群における投与後 48 時間の排泄率は表 10 に示されている。

50 mg/kg 体重以下投与群では投与放射能は主に糞中 (53.0% TAR~71.3% TAR) に排泄され、次いで胆汁中 (16.3% TAR~22.5% TAR) に排泄された。200 mg/kg 体重投与群では糞及び胆汁中排泄率が低下し、胃腸管中の放射能の増加が認められた。

1 コンパートメントモデルを用いて、定常状態におけるクロロタロニルの吸収速

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

度が検討された結果、200 mg/kg 体重投与群の吸収速度は 50 mg/kg 体重投与群に比べて 2 倍であった。(参照 8、15)

表 10 投与後 48 時間の排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	胆汁	尿 ^a	糞	胃腸管	カーカス ^b
1.5	22.5	8.04	53.0	5.53	1.44
5	16.4	8.17	71.3	1.93	1.06
50	16.3	7.62	59.0	2.90	2.01
200	7.80	4.73	33.1	29.2	3.13

注) 6 匹の平均値、ただし 200 mg/kg 体重投与群については 5 匹の平均値

^a: ケージ洗浄液を含む。 ^b: 別に測定された腎臓を含む。

(5) ラット⑤

SD ラット (一群雄 4 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与 (溶媒: 0.75%MC) して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

腎臓、肝臓及び血液を採取して、分布試験が実施され、結果は表 11 に示されている。

投与放射能は、肝臓、全血に比べ、腎臓に長期間残留する傾向が認められた。(参照 15)

表 11 腎臓、肝臓及び全血中放射能の分布 (%TAR)

試料	腎臓			肝臓			全血			
	5	50	200	5	50	200	5	50	200	
採取時間 (hr)	2	0.545 (3.52)	0.304 (21.0)	0.058 (16.7)	0.717 (1.18)	0.188 (3.20)	0.043 (2.90)	0.392 (0.298)	0.118 (0.923)	0.0388 (1.29)
	9	0.368 (2.40)	0.268 (18.1)	0.119 (34.1)	0.536 (0.681)	0.366 (5.10)	0.166 (10.4)	0.341 (0.261)	0.615 (4.93)	0.387 (13.4)
	24	0.261 (1.81)	0.212 (14.5)	0.154 (44.1)	0.109 (0.156)	0.162 (2.45)	0.148 (8.58)	0.099 (0.075)	0.146 (1.16)	0.185 (6.15)
	96	0.137 (0.909)	0.102 (7.18)	0.062 (16.7)	0.038 (0.045)	0.029 (0.341)	0.021 (1.05)	0.0543 (0.0411)	0.0425 (0.336)	0.0364 (1.27)
	168	0.082 (0.529)	0.050 (2.94)	0.037 (10.1)	0.015 (0.016)	0.011 (0.109)	0.008 (0.379)	0.0228 (0.0176)	0.0169 (0.150)	0.0146 (0.487)

() 内は放射能濃度 (µg/g)

② 排泄

尿及び糞中の排泄率は表 12 に示されている。

投与放射能は、投与後 168 時間において尿及び糞中に 88.4%～89.8%排泄され、5 及び 50 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間、200 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間において約 70%TAR 以上が排泄された。いずれの投与群においても糞中に 80%TAR 以上が排泄された。(参照 15)

表 12 尿及び糞中の排泄率 (%TAR)

試料		尿			糞		
投与量 (mg/kg 体重)		5	50	200	5	50	200
採取 時間 (hr)	24	6.56	5.18	2.66	45.8	19.7	11.8
	48	6.57	5.52	5.56	72.5	67.8	52.6
	72	6.67	5.67	5.95	80.6	81.1	73.8
	96	6.76	5.77	6.08	82.8	85.3	77.8
	168	6.65	5.74	5.30	83.1	82.7	83.3

注) 数値は累積値

(6) ラット⑥

SD ラット (一群雌 4 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与 (溶媒: 0.75%MC) して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

腎臓、肝臓及び全血を採取して、分布試験が実施され、結果は表 13 に示されている。

投与放射能は、肝臓及び全血に比べ、腎臓に長期間残留する傾向が認められた。(参照 15)

表 13 腎臓、肝臓及び全血中放射能分布 (%TAR)

試料		腎臓			肝臓			全血		
投与量 (mg/kg 体重)		5	50	200	5	50	200	5	50	200
採取 時間 (hr)	2	0.711 (4.94)	0.153 (12.5)	0.0543 (16.2)	0.693 (1.17)	0.104 (2.15)	0.0375 (2.31)	0.737 (0.630)	0.192 (1.60)	0.0638 (2.12)
	9	0.461 (3.48)	0.262 (21.1)	0.084 (27.0)	0.527 (0.935)	0.317 (5.54)	0.106 (7.29)	0.736 (0.616)	0.975 (8.19)	0.335 (11.4)
	24	0.305 (2.21)	0.226 (17.2)	0.141 (44.9)	0.141 (0.211)	0.191 (3.36)	0.123 (9.25)	0.237 (0.198)	0.459 (3.92)	0.453 (15.4)
	96	0.129 (1.01)	0.0805 (5.75)	0.0509 (13.4)	0.0217 (0.0319)	0.0188 (0.265)	0.0168 (0.904)	0.0908 (0.0763)	0.0861 (0.727)	0.0684 (2.30)
	168	0.0778 (0.607)	0.0414 (3.09)	0.0303 (9.46)	0.0110 (0.0154)	0.0103 (0.112)	0.0067 (0.362)	0.0559 (0.0421)	0.0542 (0.460)	0.0344 (1.15)

() 内は放射能濃度 (µg/g)

② 排泄

尿及び糞中の排泄率は表 14 に示されている。

投与放射能は、投与後 168 時間に尿及び糞中に 93.9%～97.0%排泄され、投与後 72 時間に約 90%TAR 以上が排泄された。いずれの投与群においても糞中に 80%TAR 以上が排泄された。（参照 15）

表 14 尿及び糞中の排泄率 (%TAR)

試料		尿			糞		
投与量 (mg/kg 体重)		5	50	200	5	50	200
採取 時間 (hr)	0～24	10.6	6.99	3.10	60.2	31.6	37.3
	24～48	0.51	1.26	1.52	18.8	41.7	24.3
	48～72	0.15	0.29	0.56	0.97	11.4	23.2
	72～96	0.08	0.10	0.16	2.03	1.89	5.74
	96～120	0.07	0.06	0.05	0.25	0.33	0.87
	120～144	0.04	0.04	0.03	0.09	0.11	0.14
	144～168	0.05	0.04	0.03	0.07	0.08	0.10
	0～168	11.5	8.78	5.45	82.4	87.1	91.7

(7) ラット⑦

SD ラット（一群雄 5 匹）に、¹⁴C-クロロタロニルを 5、50 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：水）して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

いずれの投与群においても放射能は投与 2 時間後に胃又は小腸に最も多く分布した。投与 9 時間後では胃又は大腸の放射能濃度が高く、投与 24 時間後でも同様であった。消化管以外では肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び血液に 1%TAR 以下の放射能が認められた。全ての投与群において血液中の放射能濃度は肝臓及び腎臓より低かった。（参照 15）

表 15 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	2 時間後	9 時間後	24 時間後
5	胃(52.2)、小腸(26.4)、腎臓(2.14)、大腸(1.69)、肝臓(0.73)、肺(0.18)、心臓(0.12)、筋肉(0.03)、血液 ^a (0.03)	胃(13.0)、大腸(8.53)、小腸(2.29)、腎臓(1.09)、肝臓(0.59)、肺(0.20)、心臓(0.19)、血液 ^a (0.03)	胃(13.0)、大腸(4.38)、小腸(0.66)、腎臓(0.59)、肺(0.24)、肝臓(0.18)、心臓(0.09)、血液 ^a (0.005)
50	小腸(436)、胃(371)、大腸(12.8)、腎臓(9.99)、肝臓(2.26)、筋肉(1.26)、肺(1.16)、心臓(0.68)、血液 ^a (0.07)	大腸(228)、胃(43.2)、小腸(24.4)、腎臓(15.7)、肝臓(9.34)、肺(3.64)、心臓(2.69)、血液 ^a (1.37)	大腸(255)、胃(29.4)、小腸(13.0)、腎臓(8.48)、肝臓(5.46)、肺(1.28)、心臓(0.88)、脂肪(0.39)、血液 ^a (0.36)
200	小腸(2,590)、胃(749)、大腸(59.6)、腎臓(22.5)、肺(5.13)、肝臓(4.57)、心臓(2.11)、筋肉(1.05)、血液 ^a (0.09)	大腸(2,450)、胃(130)、小腸(92.3)、腎臓(59.7)、肝臓(30.2)、肺(29.2)、心臓(11.7)、血液 ^a (6.71)	大腸(2,160)、胃(114)、小腸(94.9)、腎臓(56.3)、肝臓(28.3)、肺(23.4)、心臓(9.68)、血液 ^a (6.30)

注) 小腸、胃及び大腸は内容物を含まず。

a : 血液についてはµg/mL

② 代謝

投与後 24 時間の各投与群の糞及び 200 mg/kg 体重投与群の大腸内容物について、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞及び大腸内容物中の代謝物は表 16 に示されている。

代謝物 I のほかに 5 つのピークの存在が確認されたが同定されなかった。(参照 15)

表 16 糞及び大腸内容物中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	クロロタロニル	代謝物 I
5	糞	5.7	2.0
50		73.5	1.3
200		58.0	4.2
200	大腸内容物	67.4	4.3

(8) ラット⑧

SD ラット (一群雄 5 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 5 又は 200 mg/kg 体重で単回経口投与 (溶媒 : 水) して、動物体内運命試験が実施された。

① 代謝

投与後 60 時間の尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 17 に示されている。(参照 15)

表 17 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	クロロタロニル	代謝物 I	代謝物 III
5	尿	0.08	0.58	4.48
	糞	1.61	6.18	2.55
200	尿	0.05	0.29	3.53
	糞	27.9	4.53	1.41

② 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照 15)

表 18 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	尿	糞	合計
5	8.55	77.3	85.9
200 ^a	4.74	62.2	66.9

^a: 4 匹の平均値

(9) ラット⑨

SD ラット (一群雄 5~8 匹、対照群: 3 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与 (溶媒: 0.75%MC) し、投与 17、24 及び 48 時間後に尿を採取して、尿中代謝物同定試験が実施された。

酢酸エチル抽出によって尿中放射能の 15.4%TRR が抽出され、酢酸エチル抽出物中に代謝物 VIII (トリメチルチオモノクロロ体及びジメチルチオジクロロ体が 1:1) が同定された。酸性酢酸エチルによって、更に 55%TRR が抽出され、少量の代謝物 VIII が認められた。

尿中に代謝物 VII (チオール体) が認められたことから、代謝物 VI (グルタチオン抱合体) が生成していると考えられた。(参照 15)

(10) ラット⑩

Fischer ラット (雄 12 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 250 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、排泄及び尿中代謝物同定試験が実施された。

投与放射能は、主に投与 6 から 24 時間後に尿及び糞中へ排泄された。投与後 48 時間における糞中排泄率は 93%TAR、尿中排泄率は 2.5%TAR であった。

尿中では 8 種の代謝物が同定された。クロロタロニルはグルタチオン抱合を受けた後、メルカプツール酸経路及びシステイン抱合体β-リアーゼ経路によって、

N-アセチルシステイン、システイニルグリシン及び *S*-メチル誘導体が生成されることが考えられた。(参照 8)

(11) ラット⑩

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 4 匹、雌 2 匹) に、¹⁴C-クロロタロニル (平均粒径 3.8 μm、溶媒 : 0.75%MC) を 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。雄 8 匹中 4 匹、雌 4 匹中 2 匹には、カニューレを十二指腸に到達するよう胆管中に挿入し、タウロコール酸ナトリウム (50 mg/mL、0.5 mL/hr) を灌流注入した。

① 吸収

a. 血中濃度推移

血液中放射能濃度の変化は表 19 に示されている。

血液中放射能濃度は、雌雄及びタウロコール酸の有無にかかわらず、投与 6 時間後で最大であった。(参照 8、15)

表 19 血液中放射能濃度の変化 (ng/mL)

性別		雄		雌	
タウロコール酸		無	有	無	有
採取時間 (hr)	6	204	185	269	236
	24	74	72	102	86
	48	62	46	56	55

b. 吸収率

排泄試験 [1. (11)②] で得られた投与後 48 時間における胆汁、尿 (ケージ洗浄液を含む) 及びカーカスの排泄率の合計から、クロロタロニルの吸収率は 28.0% ~ 31.4% と算出された。(参照 8、15)

② 排泄

投与後 48 時間の排泄率は表 20 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照 8、15)

表 20 投与後 48 時間の排泄率 (%TAR)

試料	雄		雌	
	無	有	無	有
タウロコール酸				
胆汁	20.0	22.1	15.4	17.9
尿 ^a	7.71	7.92	11.6	12.3
カーカス	3.73	1.88	1.03	0.89
糞	31.4	53.1	61.6	60.6
胃腸管	10.2	6.07	2.40	3.27

^a : ケージ洗浄液を含む。

投与 48 時間後までの胆汁中放射能濃度の変化は表 21 に示されている。
 タウロコール酸注入はクロロタロニルの体内動態に影響を及ぼさなかった。

表 21 胆汁中放射能濃度 (μg/mL)

性別	雄		雌		
	無	有	無	有	
タウロコール酸					
採取時間 (hr)	0~1	43.1	40.4	29.8	50.3
	1~2	64.9	52.0	32.4	42.1
	2~3	47.4	36.4	26.1	37.7
	3~4	32.0	21.2	29.8	27.2
	4~5	25.2	15.0	21.2	16.0
	5~6	18.4	10.8	16.3	11.3
	11~12	5.4	5.1	7.5	6.1
	23~24	3.7	1.8	1.2	1.5
	35~36	1.6	0.6	0.3	0.2
	47~48	1.5	0.3	0.1	0.1

(12) ラット⑫

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 8 匹、雌 4 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 5 mg/kg 体重の用量で単回経口投与 (平均粒径: 3.8 μm、溶媒: 0.75%MC) して、胆汁中代謝物同定試験が実施された。雄 8 匹中 4 匹、雌 4 匹中 2 匹には、カニューレを十二指腸に到達するよう胆管中に挿入し、タウロコール酸ナトリウム (25 mg/mL、0.5 mL/hr) を灌流注入した。

胆汁中の主要代謝物は代謝物 VI (ジ及びトリグルタチオン抱合体) であった。
 (参照 15)

(13) ラット⑬

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 5~6 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 0.5、5、10、50、100 又は 200 mg/kg 体重で十二指腸内投与 (溶媒: コーン

油) し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄率は表 22 に示されている。(参照 15)

表 22 胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	0.5	5	10	50	100	200
胆汁	27.8	20.7	16.8	16.4	7.78	6.00

(14) ラット⑭

SD ラット (一群雄 6 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 0.5、5 又は 50 mg/kg 体重で十二指腸内投与 [溶媒: コーン油又は 0.25%MC (6%トルエンを含む)] し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄率は表 23 に示されている。

5 mg/kg 体重投与群において、投与溶媒に MC を用いた場合の胆汁中排泄率はコーン油使用時の 1/5 程度であった。(参照 15)

表 23 胆汁中排泄率 (%TAR)

投与媒体		コーン油			MC
投与量(mg/kg 体重)		0.5	5	50	5
時間 (hr)	0~6	23.4	16.3	3.63	3.37
	0~9	27.9	23.2	5.55	4.53
	0~24	35.8	31.2	10.6	6.94

(15) ラット⑮

胆管カニューレを挿入した SD ラット (供給側、雄 8 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 4.84~5.08 mg/kg で十二指腸内投与 (溶媒: 0.25%MC) し、胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中放射能が測定された。また、供給側ラットから採取した胆汁を、胆管カニューレを挿入したラット (受容側、雄 8 匹) の十二指腸内に投与し、受容側ラットの胆汁を投与後 24 時間採取して、胆汁中排泄試験が実施された。

供給側及び受容側ラットにおける胆汁中排泄率は表 24 に示されている。(参照 8、15)

表 24 供給側及び受容側ラットにおける胆汁中排泄率 (%TAR)

時間(hr)	供給側ラット	受容側ラット
0~6	2.59 (0.64~6.78)	10.2 (7.66~14.2)
0~9	/	12.5 (9.90~17.6)
0~24	5.19 (1.00~14.7)	18.6 (14.8~24.7)

注) 数値は平均値、括弧内は実測値の幅

/: データなし

(16) ラット⑩<参考資料²>

アルビノラット（系統不明、一群雌雄各3匹）に非標識クロロタロニルを0.5%含む混餌飼料を96時間給餌した後、¹⁴C-クロロタロニルを平均7.83 mg/kg体重（3.17~14.0 mg/kg体重）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与264時間後の臓器及び組織中残留放射能は表25に示されている。

臓器全体の残留放射能は腎臓で最も多く、0.0132%TARであった。（参照15）

表25 投与264時間後の臓器及び組織中残留放射能（%TAR/g組織）

投与量 (mg/kg 体重)	264 時間後
7.83	眼 (0.0232)、脾臓(0.0160)、腎臓 (0.0081)、甲状腺 (0.0025)、肺 (0.0022)、筋肉 (0.0013)、カーカス(0.0013)、肝臓(0.0011)、脂肪(0.0011)、血液 (0.0009)

注) 雌雄6匹の平均値

② 排泄

投与後264時間の尿、糞及び呼気中の排泄率は表26に示されている。

投与放射能の大部分は糞中に排泄された。ほかに胃腸に0.05%TAR、カーカスに0.44%TAR認められた。（参照15）

表26 尿、糞及び呼気中の排泄率（TAR%）

採取時間 (hr)	尿	糞	呼気
0~12			0.19
0~24	2.99	39.5	0.32
0~48	3.74	60.2	ND
0~96	4.59	74.7	
0~168	4.90	86.9	
0~264	5.14	88.5	

/: 採取せず ND: 検出せず

(17) ラット⑪<参考資料³>

SDラット（雄1匹）に、¹⁴C-クロロタロニルを5 mg/kg体重で単回経口投与（溶媒：0.5%MC）して、血中濃度変化が検討された。血中濃度は、投与4~5時間後でピークに達し、最大0.69%TARとなったが、その後急速に減少し、投与33.5時間後では0.08%TARとなった。血液中の放射能は血漿中に約70%認められ、残

² 結果の雌雄の区別が不明のため参考資料とした。

³ 本試験は各分析時点の動物数が1匹であることから参考資料とした。

りは赤血球中に認められた。(参照 15)

(18) ラット (代謝物 I)

SD ラット (一群雄 4 匹) に、¹⁴C-代謝物 I を 4.3 又は 62.4 mg/kg 体重で単回経口投与 (溶媒: ポリエチレングリコール 400) して、動物体内運命試験が実施された。尿及び糞は投与 96 時間後 (試験終了時) まで 24 時間間隔で、組織は試験終了時に採取された。

投与 96 時間後における組織中放射能分布は表 27 に示されている。

尿及び組織中放射能の合計から、代謝物 I の吸収率は少なくとも 26%~30%と推定された。4.3 及び 62.4 mg/kg 体重投与群において糞中排泄率は 74%TAR 及び 65%TAR、尿中排泄率は 7.5%TAR 及び 9.7%TAR であり、投与放射能は主に糞中に排泄された。組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高かった。(参照 8)

表 27 投与 96 時間後における組織中放射能分布 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	血液	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
4.3	6.9	7.9	3.1	2.1	0.73
62.4	5.0	4.7	3.6	1.2	0.37

(19) ラット (代謝物 III)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、¹⁴C-代謝物 III を 10 又は 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与 (溶媒: 0.75%MC) して、動物体内運命試験が実施された。呼吸は投与 24 時間後まで、尿及び糞は投与 7 日後まで経時的に採取され、組織は投与 7 日後にと殺して採取された。

10 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後まで、1,000 mg/kg 体重投与群では投与 96 時間後までに 90%TAR が排泄された。いずれの投与群においても、投与放射能は主に糞中に排泄され (68%TAR~77%TAR)、尿中には 16%TAR~27%TAR 排泄された。呼気中への排泄は 0.02%TAR 未満であり、投与 7 日後における組織及びカーカス中残留放射能は 0.3%TAR 未満であった。残留放射能は肝臓で最も高かった (0.02%TAR~0.05%TAR)。(参照 10)

(20) ラット (経皮投与①)

SD ラット (雄 3 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 5 mg/kg 体重の用量で最長 120 時間経皮投与 (溶媒: アセトン) し、継時的に試料を採取して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収率

尿、糞及びカーカス中放射能の合計値[1. (20)③]から、1 日当たりの吸収量はほぼ一定で、73.2 µg/日 (6.3%TAR) と算出された。投与開始後 120 時間における

クロロタロニルの吸収率は27.7%と算出され、吸収速度は5 mg/kg 体重で経口投与されたSDラットと比較して約1/4であった。(参照15)

② 分布

皮膚、血液、肝臓及び腎臓中残留放射能推移は表28に示されている。

暴露時間の延長に伴い、皮膚表面の放射能は減少し、皮膚内に結合する放射能は増加した。皮膚に浸透して遊離した状態の放射能は一定であった。血液、肝臓及び腎臓中放射能は投与開始72時間後までに定常状態となった。(参照15)

表28 経皮投与後の皮膚、血液、肝臓及び腎臓中放射能推移(%TAR)

暴露時間 (hr)	皮膚				血液	肝臓 (µg/g)	腎臓 (µg/g)
	表面	浸透遊離	浸透結合	合計			
2	69.2	2.71	4.05	76.0	0.01	0.023	0.12
4	76.1	2.25	3.19	81.5	0.01	0.013	0.10
8	48.7	3.31	5.89	57.9	0.04	0.036	0.24
12	62.9	2.44	3.61	69.0	0.03	0.039	0.22
24	60.3	2.01	8.37	70.7	0.08	0.038	0.55
48	52.4	3.02	10.5	65.9	0.11	0.048	0.55
72	35.6	2.19	11.3	49.1	0.18	0.077	0.61
96 ^a	41.1	2.18	18.3	61.6	0.10	0.054	0.77
120 ^a	19.6	2.42	22.5	44.5	0.18	0.058	0.72

^a: 2匹の平均値

③ 排泄

各暴露時間における尿、糞及び組織中放射能は表29に示されている。(参照15)

表 29 尿、糞及び組織中放射能 (%TAR)

暴露時間 (hr)	尿 ^b	糞 ^c	組織 ^d
2	0.09	0.16	1.14
4	0.12	0.14	1.08
8	0.33	0.84	4.74
12	0.44	1.00	7.50
24	1.97	4.33	1.56
48	2.98	7.39	2.25
72	3.86	13.5	3.90
96 ^a	4.28	12.7	1.68
120 ^a	6.04	18.0	3.64

a : 2 匹の平均値

b : ケージ洗浄液を含む。

c : 腸内容物を含む。

d : カークス、肝臓、腎臓、腸及び血液の合計

(21) ラット (経皮投与②)

SD ラット (一群雄 5 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 4.64 mg/kg 体重の用量で経皮投与 (溶媒 : アセトン) し、投与 24 及び 48 時間後に尿を採取して、尿中代謝物同定試験が実施された。

投与放射能は投与 0~24 時間後に 1.53%TAR が、24~48 時間後に 1.58%TAR が尿に排泄された。尿中の代謝物として、VII (チオール体) が最大 0.07%TAR 検出され、VII_a (モノ)、VII_b (ジ) 及び VII_c (トリ) の 3 種が認められたが、主要代謝物は VII_c であった。(参照 15)

(22) マウス

ICR マウス (一群雄 4 匹) に、¹⁴C-クロロタロニルを 1.5、15 又は 105 mg/kg 体重の用量で単回経口投与 (溶媒 : 0.5%MC) して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収率

排泄試験 [1. (22) ③] で得られた尿、ケージ洗浄液、小腸、大腸及びカークス中放射能の合計から、単回投与後 24 時間の吸収率は、1.5 mg/kg 体重投与群では 8.07%、15 mg/kg 体重投与群では 9.83%、105 mg/kg 体重投与群では 19.2% と算出された。(参照 8、15)

② 分布

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 30 に示されている。

残留放射能濃度は胃において最も高く、消化管以外では腎臓に高く認められた。
(参照 8、15)

表 30 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	24 時間後	168 時間後
1.5 mg/kg 体重	胃(5.2)、肺(0.43)、大腸(0.34)、心臓(0.23)、小腸(0.15)、腎臓(0.084)、筋肉(0.033)、肝臓(0.032)、脂肪(0.013)、血液(0.004)	胃(0.078)、脂肪(0.040)、大腸(0.035)、腎臓(0.035)、肺(0.029)、心臓(0.022)、筋肉(0.022)、小腸(0.020)、肝臓(0.015)、血液(0.0006)
15 mg/kg 体重	胃(65)、大腸(7.8)、小腸(3.2)、腎臓(1.5)、肝臓(0.39)、肺(0.30)、心臓(0.16)、血液(0.078)	大腸(0.20)、腎臓(0.18)、胃(0.14)、肺(0.12)、小腸(0.099)、肝臓(0.073)、筋肉(0.052)、脂肪(0.018)、心臓(0.016)、血液(0.0006)
105 mg/kg 体重	胃(811)、大腸(45)、小腸(43)、腎臓(9.5)、肝臓(4.7)、肺(2.6)、心臓(2.1)、脂肪(1.6)、筋肉(1.1)、血液(0.62)	胃(36)、大腸(1.6)、肺(1.3)、肝臓(1.2)、腎臓(1.2)、小腸(0.59)、筋肉(0.30)、心臓(0.25)、血液(0.11)

注) 血液については、µg/mL

③ 排泄

投与後 24 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織中残留放射能は表 31 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄された。(参照 8、15)

表 31 尿及び糞中排泄率並びに組織中残留放射能 (%TAR)

投与量	採取時間 (hr)	尿	糞	ケージ洗浄液	胃内容物	小腸 ^a	大腸 ^a	カーカス
1.5 mg/kg 体重	24	5.4	87.2	0.63	0.03	0.044	0.76	1.24
	168	14.4	83.5	0.16	0.077	0.004	0.012	0.40
15 mg/kg 体重	24	6.9	73.3	0.88	0.024	0.081	0.76	1.21
	168	10.6	64.7	3.1	0.003	0.005	0.005	0.08
105 mg/kg 体重	24	4.3	47.1	10.3	8.9	0.60	1.7	2.27
	168	9.7	57.3	8.3	0.007	0.010	0.044	0.14

^a: 内容物を含まない。

(23) イヌ①

ビーグル犬 (雄 2 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 49.9 mg/kg 体重の用量で単回カプセル経口投与して、尿及び糞中排泄率並びに尿中代謝物について検討された。

投与放射能はその大部分が速やかに糞中に排泄され、投与後 24 時間で 95.9%TAR、投与後 12 日で 99.6%TAR が排泄された。尿中には投与後 24 時間で 0.13%TAR、投与後 10 日で 0.48%TAR（ケージ洗浄液含む）が排泄された。

尿中に代謝物 VII_a、VII_b 及び VII_c はいずれも検出されなかった。（参照 15）

（24）イヌ②

尿カテーテルを挿入したビーグル犬（雄 3 匹）に ¹⁴C-クロロタロニルを 50.9 mg/kg 体重の用量で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）して、尿及び糞中排泄率並びに尿中代謝物について検討された。

投与放射能はその大部分が速やかに糞中に排泄され、投与後 24 時間で 79.4%TAR、投与後 3 日で 82.7%TAR が排泄された。尿中には投与後 24 時間で 0.89%TAR、投与後 8 日で 0.96%TAR が排泄された。尿中から代謝物 VII は検出されなかった。

本試験及び前項[1. (23)]の結果の比較から、イヌではラットに比べクロロタロニルの吸収率が低く、またグルタチオン抱合体を経由した代謝物 VII への変換は起こらないことが考えられた。（参照 15）

（25）イヌ③

ビーグル犬（雄 3 匹）に、¹⁴C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）し、投与 72 時間後まで経時的に尿及び糞を採取して、動物体内運命試験が実施された。

尿中排泄率は 0.2%TAR～2.4%TAR、糞中排泄率は 94%TAR であった。モノメチルチオ又はジメチルチオ類似体のいずれも検出されなかった。尿試料の 1 つで、トリメチルチオ類似体（0.00012%TAR）が検出された。（参照 8）

（26）イヌ④（胆汁採取）

胆管カニューレを挿入したビーグル犬（雄 4 匹）に、¹⁴C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：0.75%MC）し、投与 48 時間後まで経時的に尿、糞、胆汁及びケージ洗液を採取し、と殺後、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血液を採取して、動物体内運命試験が実施された。

2 例で嘔吐がみられた⁴。糞及び尿中排泄率は約 81%TAR 及び 1.4%TAR であり、胆汁中排泄率は 5.1%TAR で、投与 10～14 時間後に最大となった。肝臓及び腎臓中の残留放射能は 0.1%TAR 未満であった。投与 48 時間後における血液、筋肉及び脂肪中残留放射能はそれぞれ 0.06%TAR～0.4%TAR、0.08%TAR～1.35%TAR 及び 0.01%TAR～0.20%TAR であった。

胆汁及び尿中には多くの極性化合物（未同定）が含まれており、これらはクロ

⁴ 試験結果は、嘔吐による損失分（7.7%TAR～9.0%TAR）で補正された。

ロタロニルとグルタチオンの反応に由来するものと考えられた。(参照 8)

(27) サル

アカゲザル(雄 4 匹)に¹⁴C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与(溶媒: 0.75%MC)して、尿及び糞中排泄率並びに尿中の代謝物について検討された。

投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 48 時間で 53.4%TAR~91.5%TAR、投与後 96 時間で 64.9%TAR~91.6%TAR が排泄された。尿中には投与後 48 時間で 1.70%TAR~3.89%TAR、投与後 96 時間で 1.75%TAR~4.13%TAR が排泄された。尿中からは代謝物 VII のうち、VII_b が最大 0.00087%TAR、VII_c が最大 0.0103%TAR 認められた。

酢酸エチルによる尿中放射能の抽出率は 49%TRR であり、ラット⑨ [1. (9)] における抽出率(約 70%TRR)と差があることから、サルとラットの代謝物に相違があると考えられた。(参照 15)

(28) ヤギ

泌乳ヤギ(品種不明、一群 2 頭)に、¹⁴C-クロロタロニルを 6 又は 60 mg/日で 8 日間連続混餌投与し、尿、糞及び乳汁を経時的に採取し、最終投与 8~10 時間後にと殺し、血液、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、動物体内運命試験が実施された。(参照 7、9、16)

① 吸収

尿への排泄、乳汁への移行及び組織中の残留から算定した吸収率は、6 及び 60 mg/日投与群でそれぞれ 7.4%以上及び 7.7%以上であった。

② 分布

最終投与 8~10 時間後の、臓器、組織等における残留放射能は表 32 に示されている。

組織内における残留放射能濃度は腎臓で最も高く、肝臓がこれに次ぎ、乳汁及び筋肉への残留は少なかった。

表 32 臓器、組織等における残留放射能

投与量		6 mg/日		60 mg/日	
		μg/g	%TRR	μg/g	%TRR
採取 試料	血液	0.04	0.2	0.5	0.2
	筋肉	0.004	0.1	0.03	0.08
	脂肪	0.004-0.005	0.063-0.10	0.030-0.038	0.048-0.062
	肝臓	0.08	0.18	0.71	0.16
	腎臓	0.22	0.09	2.2	0.07
	乳汁 ^a	0.009	0.17	0.096	0.25

a : 投与期間中の平均値

③ 代謝

各試料の抽出・分画操作が実施されたが、6 mg/日投与群では試料中残留放射能は少量であったため、代謝物の同定及び特徴付けは60 mg/日投与群の乳汁、肝臓及び腎臓についてのみ実施された。

乳汁、肝臓及び腎臓中放射能の分画並びに主要代謝物は表 33 に示されている。

未変化のクロロタロニルは検出されなかった。主要代謝物としてIが同定され、代謝物 VI (モノ及びジグルタチオン抱合体) 及びタンパク結合性残渣の存在が示唆された。

表 33 乳汁、肝臓及び腎臓中放射能の分画と主要代謝物

投与量		6 mg/日 μg/g (%TRR)			60 mg/日 μg/g (%TRR)		
		乳汁	肝臓	腎臓	乳汁	肝臓	腎臓
試料							
¹⁴ C 総量		0.005-0.015	0.08	0.2-0.24	0.03-0.19	0.7	2.1-2.3
非抽出性		0.002-0.006 (36-56)	0.03 (31-36)	0.09-0.1 (43-44)	0.01-0.07 (28-48)	0.2-0.3 (30-44)	0.7-0.8 (35-38)
ACN 画分	代謝物 I	0.001-0.007 (8-45)	0.004*	0.07*	<0.01-0.05 (<9-58)	0.03-0.04 (3-6)	0.05-0.07 (2.4-3.2)
	その他	0.0001-0.002 (0-30)	0.01*	0.01*	<0.001-0.04 (0-23)	0.1	0.09-0.12 (4.2-5.9)
ヘキサン画分		0.001-0.002 (8-16)	0.004	0.001-0.01 (0.6-4.4)	0.003-0.05 (7-28)	0.03	0.06-0.1 (2.8-4)
水溶性画分		/	0.02 (21-31)	0.04-0.06 (19-25)	/	0.2 (25-28)	0.6-1.1 (29-48)
タンパク結合性 ¹⁴ C		/	/	0.04*	/	/	0.36 (17)
抱合体総量		/	0.02*	0.04*	/	0.02 (0.2)	0.34-0.36 (15-17)
代謝物 VI		/	/	0.01*	/	/	0.1-0.15

/ 及び括弧内の数値がないもの：データなし

ACN：アセトニトリル

*：6 mg/日投与群については、60 mg/日投与群の結果からの外挿により算出した。

④ 排泄

最終投与後 8～10 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ、6 mg/kg/日投与群で 6.6% TAR 及び 61% TAR、60 mg/kg/日投与群で 6.9% TAR 及び 63% TAR であり、主に糞中に排泄された。本試験では、浄化期間が設けられていないため、未回収の放射能 (30% TAR 以上) は腸管内にとどまっていたものと考えられた。

(29) ヤギ (代謝物 I)

泌乳期ヤギ (品種不明、一群 2 頭) に、¹⁴C-代謝物 I を 0.4 又は 4 mg/日 (0.2 及び 2.0 mg/kg 飼料相当) で 9 日間カプセル経口投与し、尿、糞及び乳汁を経時的に採取し、最終投与後 8 時間以内にと殺し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を採取して、動物体内運命試験が実施された。

主要臓器・組織並びに乳汁、尿及び糞における残留放射能は表 34 に示されている。

各試料中放射能の 90% 以上が有機溶媒中に抽出され、その 90% 以上が未変化の代謝物 I と同定された。尿中において HPLC 保持時間による仮同定によって、代謝物 III 及び V が検出されたが、ごく微量 (0.014 µg/g 未満) であった。他の試料においては、未変化の代謝物 I 以外の代謝物は検出されなかった。(参照 7、9、16)

表 34 主要臓器・組織及び乳汁、尿、糞における残留放射能

試料	投与量 (mg/kg 飼料)			
	0.2		2.0	
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR
腎臓	0.17-0.26	1.0	0.879-1.49	0.6
肝臓	0.07	2.2	0.558-0.761	1.9
心臓	0.04-0.05	/	0.443-0.498	/
筋肉	0.01-0.02	5.4	0.120-0.138 (後肢) 0.130-0.139 (腰部)	4.1
脂肪	0.01-0.02	3.5	0.080-0.092 (大網) 0.073-0.090 (腎周囲)	1.9
乳汁	0.09-0.15	15.5	0.22-0.96	18.9
尿	/	6.5	0.04-0.3	9.3
糞	/	17.2	/	17.7
合計	/	51.3	/	54.4

注) 数値は代謝物 I 当量濃度 /: データなし

(30) ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン、一群 10 羽）に、¹⁴C-クロロタロニルを 0、0.22、0.65 又は 2.18 mg/kg 体重/日（2、6 又は 20 mg/kg 飼料相当）の用量で 21 日間混餌投与し、卵を投与期間中経時的に採取し、最終投与 6 時間後、3 日後及び 7 日後にと殺して内転筋、胸筋、心臓、脂肪、肝臓及び皮膚を採取して、動物体内運命試験が実施された。

卵では、2.18 mg/kg 体重/日投与群の投与 13～17 日における卵黄でごく僅かな放射能が検出されたのみであり、0.65 及び 0.22 mg/kg 体重/日投与群における卵白及び卵黄ではいずれの採取日においても残留放射能は検出されなかった。

組織・臓器では、0.65 及び 2.18 mg/kg 体重/日投与群における最終投与 6 時間後の肝臓でのみ放射能が認められ、最大で 0.098 µg/g であったが、最終投与 3 日以内において全て消失した。ほかのいずれの試料においても、残留放射能は検出されなかった。（参照 7、9、16）

(31) ニワトリ（代謝物 I）

産卵鶏（品種不明、一群 10 羽）に、¹⁴C-代謝物 I を 0、0.011、0.033 又は 0.11 mg/kg 体重/日（0.1、0.3 又は 1.0 mg/kg 飼料相当）の用量で 21 日間混餌投与し、卵を投与期間中経時的に採取し、最終投与 6 時間後、3 日後及び 7 日後にと殺し、内転筋、胸筋、心臓、脂肪、肝臓及び皮膚を採取して、動物体内運命試験が実施された。

臓器・組織等における残留放射能濃度は表 35 に示されている。なお、表中に記載のない臓器・組織（卵白、胸筋、脂肪及び内転筋）については、いずれの投与群及び採取時点においても残留放射能は検出されなかった。

卵黄において検出された放射能は投与終了後速やかに消失し、最高用量である 0.11 mg/kg 体重/日投与群においても最終投与後 6 日で最高濃度の約 50%まで減少した。

心臓及び肝臓においても用量の増加に伴い残留放射能の増加が認められたが、投与終了後速やかに減少した。

投与開始 20 日における卵黄中残留放射能の大部分が有機溶媒で抽出され、81.5%TRR が未変化の代謝物 I であった。（参照 7、9、16）

表 35 臓器・組織等における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	0.011 mg/kg 体重/日		0.033 mg/kg 体重/日			0.11 mg/kg 体重/日				
	試料	卵黄	肝臓	卵黄	心臓	肝臓	卵黄	心臓	肝臓	皮膚
投* 与 日 数	4	ND	/	ND	/	/	0.0592	/	/	/
	6	ND	/	0.0530	/	/	0.127	/	/	/
	11	0.0330	/	0.0868	/	/	0.301	/	/	/
	16	0.0297	/	0.0997	/	/	0.415	/	/	/
	21	0.0435	0.0562	0.119	0.0549	0.269	0.351	0.154	0.782	0.0373
	22(1)	0.0103	/	0.0995	/	/	0.332	/	/	/
	23(2)	ND	/	0.104	/	/	0.360	/	/	/
	24(3)	ND	ND	0.0743	ND	0.0535	0.339	0.0692	0.549	ND
	25(4)	ND	/	0.0762	/	/	0.318	/	/	/
	26(5)	ND	/	0.0554	/	/	0.238	/	/	/
	27(6)	ND	/	ND	/	/	0.185	/	/	/
28(7)	/	ND	/	ND	ND	/	ND	0.115	ND	

注) 数値は代謝物 I 当量濃度 /: データなし ND: 検出されず

*: 括弧内は最終投与後日数

(32) ラット、マウス、イヌ及びヒトの代謝比較試験

SD ラット (雄 4 匹)、Osborne-Mendel ラット (雄 4 匹)、ICR マウス (雄 3 匹) 及びイヌ (ビーグル犬、雄 2 匹) に ¹⁴C-クロロタロニルを 50 mg/kg 体重の用量で経口投与 (詳細不明) し、尿を採取 (採取時間不明) して、尿中のクロロタロニルのラット、マウス及びイヌにおける代謝比較試験 (*in vivo*) が実施された。また、SD ラット (雄)、Osborn-Mendel ラット (雄)、ICR マウス (雄)、イヌ (ビーグル犬、雄) 及びヒト (女性) から得られた肝臓組織に ¹⁴C-クロロタロニルを 0.3 μg/mL の用量で添加し、pH7.4、37°C の条件下で 2 時間インキュベートして、クロロタロニルのラット、マウス、イヌ及びヒトにおける代謝比較試験 (*in vitro*) が実施された。

尿におけるクロロタロニルの保持時間は約 24 分で、いずれの動物種においても主要な代謝物の保持時間は約 20 分であった。ほかに、保持時間 17、18 及び 21 分の少量代謝物がラット及びマウスで認められたが、保持時間 21 分の代謝物について、放射能比率はマウスではラットに比べはるかに低値であり、代謝に種差があることが示唆された。イヌにおいてはげっ歯類と異なり、保持時間 10 及び 11 分に少量の代謝物が認められた。

肝臓組織における ¹⁴C-クロロタロニルの保持時間はラットでは 22~26 分、ほかの種では 22~23 分であり、代謝物は保持時間 6~8 分 (①)、11~13 分 (②)、14~16 分 (③) 及び 17~22 分 (④) に分類された。いずれの動物種においても、インキュベート後、④の有意な増加が認められた。マウス、ヒト及びイヌでは、③の増加が僅かに認められた。

以上から、ラット、マウス、イヌ及びヒトの肝臓組織において *in vitro* で生成された ¹⁴C-クロロタロニルの主要な代謝物について、動物種における代謝の相違は

ないと考えられた。一方、微量成分に関しては動物種間の相違が認められた。(参照 15)

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

ポット栽培の非結球レタス (品種: Grand Rapids) に SC 剤に調製した ^{14}C -クロロタロニルを 1,750 g ai/ha の割合で 4 又は 5 日間隔で 4 回散布処理し、最終散布 1、3、7、10、14 及び 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス試料における残留放射能分布及び代謝物は表 36 に示されている。

有機溶媒抽出画分中の主要成分は未変化のクロロタロニルであり、代謝物として I が最大 2.0%TRR 認められた。(参照 9、15)

表 36 レタス試料における残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

採取時期 (最終処理 後日数)	総残留 放射能 (mg/kg)	有機相		水相	抽出残渣
		クロロタ ロニル	代謝物 I		
1	118	89.2	1.5	5.6	1.0
3	170	87.1	0.9	5.6	4.5
7	152	88.2	1.4	7.0	2.0
10	139	89.8	1.5	4.7	2.4
14	153	88.8	1.8	5.3	2.4
21	158	87.1	2.0	4.6	3.6

(2) にんじん

ポット栽培のにんじん [品種: Red Cored Chantenay (Burpee)] に SC 剤に調製した ^{14}C -クロロタロニルを 1,600 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 3 回散布処理し、最終散布 1、7、14 及び 21 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

にんじん試料における残留放射能分布及び代謝物は表 37 に示されている。

茎葉処理したクロロタロニルの根部への移行及び残留はごく僅かであった。

残留放射能の主要成分は未変化のクロロタロニルで、代謝物として I が最大で 12.1%TRR 認められた。ほかに代謝物 II、III 及び IV が認められたが、いずれも 2.0%TRR 未満であった。水相及び抽出残渣の酸加水分解により 22 画分中 15 画分に放射能が認められたが、構造解析されなかった。(参照 9、15)

表 37 にんじん試料における残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

採取時期 (最終 処理 後日 数)	採取 部位	総残留 放射能 (mg/kg)	表面洗浄液			洗浄後試料			
			総残留 放射能 (mg/kg)	クロ ロタ ロニ ル	代謝 物 I	有機相		水相	抽出 残渣
						クロ ロタ ロニ ル	代謝 物 I		
1	根部	0.068	0.022	89.3	2.3	/	/	/	/
	茎葉 部	35.9	11.5	94.9 ~ 96.5	1.6 ~ 1.8	13.7	3.4	31.1	42.1
7	根部	0.021	0.0085	/	/	/	/	/	/
	茎葉 部	19.8	2.63	/	/	15.3	2.4	29.8	43.7
14	根部	0.0145	0.0015	/	/	/	/	/	/
	茎葉 部	36.3	2.03	/	/	9.0	4.3	30.5	45.9
21	根部	0.0365	0.0035	70.3	7.6	45.1	3.9	15.7	25.5
	茎葉 部	12.9	2.69	87.1 ~ 91.0	3.8 ~ 5.2	4.0	12.1	29.1	39.1

/: データなし

(3) トマト

ポット栽培のトマト（品種：Heinz 1350）に SC 剤に調製した ^{14}C -クロロタロニルを 2,300 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 3 回散布処理し、最終散布 1、7 及び 14 日後に果実及び茎葉試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 38 に示されている。

残留放射能の大部分は未変化のクロロタロニルであった。代謝物として I、II 及び IV が検出され、茎葉では有機相中放射能に対してそれぞれ最大で 13.7%TRR、1.8%TRR 及び 2.1%TRR 認められた。果実では代謝物 I が最大 4.6%TRR、代謝物 II が最大 0.70%TRR 認められた。

果実水相中の残留放射能は、遊離フェノール性ヒドロキシル基を含む抱合体及び 2 つのシアノ基を含む多数のクロロタロニルの抱合体で構成されていることが示唆された。

有袋栽培の果実の総残留放射能は無袋栽培の 2.8%~7.1%であり、無袋栽培の放射能の大部分は果実表面から果実中へ直接浸透したものと考えられた。（参照 9、15）

表 38 トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

採取時期 (最終処理後日数)	試料	総残留放射能 (mg/kg)	有機相 ^a				水相	抽出残渣
			クロロタロニル ^b	代謝物 I ^b	代謝物 II ^b	代謝物 IV ^b		
1	果実	2.6	79.2	94.7	2.0	0.62	18.9	2.0
	茎葉	20.6	80.0	86.6	4.2	0.85	0.4	13.3
7	果実	0.7	59.1	93.7	3.3	0.57	31.9	9.1
	茎葉	12.7	66.8	80.8	11.2	1.5	1.2	19.1
14	果実	0.6	64.5	90.6	4.6	0.70	31.5	4.2
	茎葉	14.0	55.5	74.7	13.7	1.8	2.1	29.7

/: データなし

a: 果実については表面洗浄液を含む。

b: 有機相中放射能に対する割合

(4) セルリー

ポット栽培後、屋外に移植し栽培されたセルリー（品種：Florida 683）に SC 剤に調製した ¹⁴C-クロロタロニルを 2,500 g ai/ha の割合で 6~8 日間隔で 12 回散布処理し、最終散布 7 及び 21 日後に茎部並びに葉部試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

セルリー試料中の残留放射能分布は表 39 に示されている。

有機相中の残留放射能の大部分は未変化のクロロタロニルで、代謝物は検出されなかった。水相中の残留放射能中に多数の未同定代謝物が認められたが、いずれもごく僅かであった。葉部の抽出残渣は、セルラーゼ及び酸処理により抽出残渣中放射能の 50%~60% が分離されたが、極性成分の混合物であった。（参照 9、15）

表 39 セルリー試料中の残留放射能分布 (%TRR)

採取時期 (最終処理後日数)	試料部位	総残留放射能 (mg/kg)	有機相		水相	抽出残渣
				クロロタロニル		
7	葉	161~263 [平均 206]	72.4~80.4 (117~209)	71.8~79.8 (116~206)	10.4~13.5 (21.5~34)	7.5~14.1 (14.0~22.5)
	茎	1.01~4.61 [平均 1.8]	29.2~58.7 (0.29~2.71)	27.7~55.7 (0.28~2.57)	20.7~35.6 (0.25~0.95)	20.6~35.2 (0.33~0.95)
21	葉	52.1~77.6 [平均 61]	46.6~60.4 (24.3~46.9)	42.3~57.7 (22.0~44.8)	20.9~29.8 (14.5~16.2)	18.7~24.2 (11.2~14.5)
	茎	0.733~1.37 [平均 1.2]	17.5~46.1 (0.13~0.60)	10.2~42.0 (0.075~0.55)	30.2~53.2 (0.39~0.65)	23.7~29.3 (0.22~0.38)

() 内は放射能濃度 (mg/kg)

(5) いんげんまめ

いんげんまめ（品種：Blue Lake #274）に、SC 剤に調製した ^{14}C -クロロタロニルを 2,480 g ai/ha の割合で 7 日間隔で 4 回散布処理し、最終散布 7 及び 28 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

いんげんまめ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 40 に示されている。

子実試料の有機相中残留放射能について、大部分は未変化のクロロタロニルであった。代謝物として I 及び III が検出されたが、いずれも定量限界 (I:0.02 mg/kg、III:0.03 mg/kg) 未満であった。水相中の残留放射能は、多数の未同定微量成分で構成されていた。抽出残渣は、セルラーゼ及び酸処理により抽出残渣中放射能の 44.0%~48.7% が分離されたが、有機溶媒には分配されず、極性成分の混合物と考えられた。（参照 9、15）

表 40 いんげんまめ試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

採取時期 (最終 処理 後日 数)	試料 部位	総残留 放射能 (mg/kg)	有機相		水相	抽出残渣
				クロロタロ ニル		
7	子実 ^a	0.90~1.20 [平均 1.0]	27.5~35.4 (0.25~0.38)	20.3~31.0 (0.18~0.30)	49.7~54.0 (0.46~0.59)	13.7~18.9 (0.12~0.19)
	茎葉	106~217 [平均 154]	77.4~85.2 (82~185)	77.4~81.5 (82.3~174)	12.9~18.4 (20~28)	1.9~4.2 (4~6)
28	子実 ^b	1.02~3.10 [平均 1.8]	14.3~19.4 (0.15~0.60)	3.3~13.8 (0.033~0.43)	56.5~60.1 (0.58~1.75)	23.2~28.3 (0.26~0.75)
	茎葉	30.5~159 [平均 90]	32.8~75.1 (10.0~119)	32.8~74.1 (10.0~111)	18.9~50.3 (15.3~30.2)	5.9~16.9 (5.2~9.4)

() 内は放射能濃度 (mg/kg)

^a: 未成熟

^b: さやの乾燥が始まり、完熟した子実を含む。

(6) りんご

りんご（品種不明）の葉又は果実に、 ^{14}C -クロロタロニルの 500 mg/kg 溶液を塗布し、植物体内運命試験が実施された。

葉部への塗布 3 日後におけるオートラジオグラフィーの結果、塗布した部分からの放射能の移行は認められなかった。

塗布 0、1、5 及び 12 日後における残留放射能は、葉で 95%TAR~99%TAR、果実で 84%TAR~99%TAR が表面洗浄液中に検出され、全て未変化のクロロタロニルであった。（参照 15）

(7) きゅうり、トマト、豆及びとうもろこし

きゅうり、トマト及び豆（いずれも品種不明）に、 ^{14}C -クロロタロニルを 1,120 g ai/ha 相当できゅうり、トマト、豆の葉身、子葉又は胚軸上に滴下し、2、5 及び 7 日後にオートラジオグラフィにより放射能の移行を調べた。その結果、投与放射能の植物体内部への移行は認められなかった。

また、 ^{14}C -クロロタロニルを土壤に混和し（濃度等詳細不明）、とうもろこしを播種又はトマトを移植して 23 日間生育させ、土壤からの移行性を調べた結果、投与放射能の土壤から地上部への移行は認められなかった。（参照 15）

(8) きゅうり、トマト及びとうもろこし

^{14}C -クロロタロニルを土壤に混和し（濃度等詳細不明）、きゅうり、トマト及びとうもろこし（いずれも品種不明）を播種又は移植して 16 日間生育させ、オートラジオグラフィにより土壤から根系内への移行性を調べた。

いずれの作物においても、放射能の土壤から根系内への移行は認められなかった。（参照 15）

(9) 後作物（レタス、にんじん及び豆）

土壤に ^{14}C -クロロタロニルを 10.4 mg/kg 乾土となるよう添加し、水分含量を 15%に調整し、14 週間室温、暗所でインキュベートした。処理した土壤を栽培用ポットに移し、レタス、にんじん及び豆（いずれも品種不明）を播種し、レタス及び豆は播種 15（豆のみ）、30、45 及び 63 日後に、にんじりは播種 90 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 41 に示されている。

14 週間インキュベート後（播種時）の土壤中では、未変化のクロロタロニルは 2.9% TAR まで減少し、分解物 I が 21.6% TAR、水溶性残留放射能が 37.8% TAR 認められた。分解物 II は 2.0% TAR 未満であり、抽出残渣は 43.8% TAR であった。

レタスの葉及び豆の基部における残留放射能は経時的に増加した。作物中残留放射能の多くは水相で認められ、最大値はレタスで 0.855 mg/kg（播種 63 日後）、にんじんで 2.11 mg/kg（播種 90 日後）及び豆の基部で 2.40 mg/kg（播種 63 日後）であった。

未変化のクロロタロニルはいずれの試料でも 0.05 mg/kg 以下であった。レタスでは未変化のクロロタロニル、代謝物 I 及び II のいずれも検出されなかった。にんじん及び豆では代謝物 I がそれぞれ最大で 0.22 及び 1.50 mg/kg、代謝物 II がそれぞれ最大で 0.17 及び 0.05 mg/kg 認められた。（参照 15）

表 41 試料中の残留放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

作物	採取日 (播種後日数)	試料	総残留放射能	有機相			水相	抽出残渣
				クロロタロニル	代謝物 I	代謝物 II		
レタス	30	葉	0.46	ND	ND	ND	0.35	ND
	45		0.96	ND	ND	ND	0.84	ND
	63		1.19	ND	ND	ND	0.855	ND
にんじん	90	根部	0.395	0.015	0.07	0.055	0.275	—
		頂部	2.2	0.05	0.22	0.17	2.11	—
豆	15	基部 ^a	2.76	0.05	0.96	0.05	0.83	0.48
	30	基部 ^a	1.90	0.04	0.47	0.02	1.10	0.06
	45	基部 ^a	2.90	ND	0.86	ND	2.39	0.19
		さや	0.29	ND	0.10	ND	0.15	0.02
	63	基部 ^a	4.96	0.01	1.50	ND	2.40	0.15
		さや	0.56	0.01	0.27	0.01	0.25	ND
種子		0.06	—	—	—	0.08	0.02	

^a : 胚軸 + 第一節間 + 初生葉

— : 分析せず ND : 検出限界未満

(10) 後作物 (春小麦、にんじん及びレタス)

砂壤土に ¹⁴C-クロロタロニルを 9.5 mg/kg 乾土となるよう添加し、水分含量を 15% に調整し、昼 14 時間 (27~29℃) / 夜 10 時間 (16~24℃) のサイクルで 30 及び 88 日間インキュベートした。処理した土壌を栽培用ポットに移し、春小麦 (品種: Anga)、にんじん (品種: Shorn' Sweet) 及び非結球レタス (品種: Grand Rapids) を播種し、春小麦は播種 66 及び 93 日後に、にんじんは播種 69 及び 78 日後に、非結球レタスは播種 20 及び 32 日後に採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌及び作物試料中の残留放射能分布及び分解/代謝物は表 42、43 にそれぞれ示されている。

土壌試料中では、主要成分は分解物 III で、播種時には 22.6% TAR~24.9% TAR、収穫時には 7.5% TAR~17.6% TAR が認められた。ほかに、分解物 I、II、IV 及び V が播種時にそれぞれ最大で 8.8% TAR、6.2% TAR、2.1% TAR 及び 3.9% TAR 認められ、収穫時には分解物 I、II 及び V がそれぞれ最大で 10.1% TAR、3.6% TAR 及び 3.3% TAR 認められ、分解物 IV は検出されなかった。抽出残渣中の放射能は経時的に増加し、処理 157 日後 (にんじん収穫時) には 68.1% TAR となった。

作物試料中では、いずれの試料においても未変化のクロロタロニルは検出されず、主要代謝物は III で、可食部 (レタス、にんじん根部及び小麦穀粒) のいずれの試料からも最大で 60% TRR を超えて検出された。

作物中の水溶性残留放射能は、酸、アルカリ及び各種酵素 (セルラーゼ、ヘミ

セルラーゼ、グルコシダーゼ、プロテアーゼ及びグルクロニダーゼ) を用いた加水分解においても有機相に分配される物質を遊離せず、安定な化合物として存在していると考えられた。酸性ブタノールで96時間還流することにより、代謝物I及びIIIがそれぞれ最大11.9%TRR及び16.9%TRR認められた。(参照9、15)

表 42 土壤試料中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

		処理 後日 数	有機相					水相	抽出 残渣		
			クロ ロタ ロニ ル	分解物							
				I	II	III	IV			V	
A	播種時	30	11.4	4.0	6.2	22.6	2.0	3.9	18.6	26.9	
	収穫時	レタス	62	2.4	8.4	3.6	16.7	ND	0.7	15.5	50.9
		にんじん	108	2.5	7.5	3.6	11.0	ND	2.7	12.0	58.2
		小麦	123	4.4	10.1	2.0	10.3	ND	1.7	14.4	54.3
B	播種時	88	5.2	8.8	5.2	24.9	2.1	1.3	17.0	32.7	
	収穫時	レタス	108	2.1	6.4	3.3	17.6	ND	2.0	14.7	52.3
		小麦	154	0.8	4.9	2.1	13.3	ND	3.3	10.6	61.3
		にんじん	157	2.0	7.6	3.3	7.5	ND	1.3	8.6	68.1

A : 30日間インキュベーションを行った土壤

B : 88日間インキュベーションを行った土壤

ND : 検出されず

表 43 作物試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

作物採取部位	栽培 土壌	総残留 放射能 (mg/kg)	有機相中 代謝物		水相中 ^a 代謝物		抽出 残渣	
			I	III	I	III		
レタス	A	3.3	ND	61.7 (2.0)	—	—	4.4	
	B	0.9	2.3 (0.02)	39.6 (0.36)	5.8 (0.05)	5.0 (0.05)	3.9	
にん じん	根部	A	1.0	1.9 (0.02)	63.1 (0.63)	—	—	4.6
		B	1.0	ND	55.5 (0.56)	5.6 (0.06)	9.4 (0.09)	7.3
	頂部	A	2.2	2.5 (0.06)	45.0 (0.99)	—	—	9.2
		B	4.6	2.0 (0.09)	29.3 (1.3)	9.3 (0.43)	6.3 (0.29)	10.4
小麦	穀粒	A	3.6	ND	62.9 (2.3)	—	—	22.6
		B	20.8	ND	59.2 (12)	1.9 (0.40)	16.9 (3.5)	11.1
	わら	A	57.4	ND	47.3 (27)	11.9 (6.8)	13.5 (7.7)	11.9
		B	48.8	2.4 (1.2)	37.3 (18)	7.5 (3.7)	14.6 (7.1)	5.2

() 内は放射能濃度 (mg/kg)

A : 30 日間インキュベーションを行った土壌

B : 88 日間インキュベーションを行った土壌

— : 分析せず ND : 検出されず

^a : 凍結乾燥後、酸性ブタノールで 96 時間還流して得られた代謝物

植物におけるクロロタロニルの主要代謝経路は、4 位の酸化的脱塩素による代謝物 I の生成と考えられた。

クロロタロニルを処理した土壌で栽培した植物においては、代謝物 I、II 及び III が認められたが、植物体内運命試験[2. (6)～(8)] の結果から、未変化のクロロタロニルの土壌から植物への移行はごく僅かであり、土壌中に存在する代謝物 I、II 及び III が吸収された可能性が考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

シルト質埴壤土、泥炭質壤土、砂壤土①及び砂壤土② (いずれも米国) の土壌水分をほ場容水量(1/3 パール)の 80%に調整し、¹⁴C-クロロタロニルを 39 mg ai/kg 乾土 (39,000 g ai/ha 相当、砂壤土②を除く) 又は 3.9 mg ai/kg 乾土 (3,900 g ai/ha 相当、砂壤土②) となるように処理し、25℃、暗所で最大 90 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌試験区が設定された。

非滅菌土壌中の放射能分布及び分解物は表 44 に示されている。

抽出液中において、未変化のクロロタロニルは経時的に減少し、処理 90 日後に 4.6%TAR～33.3%TAR となり、抽出残渣中の放射能は経時的に増加して処理 90 日後に 41.7%TAR～62.8%TAR 認められた。

主要分解物として I が、いずれの土壌でも 10%TAR を超えて検出され、最大で 31.9%TAR（炭泥質壤土、処理 60 日後）認められた。ほかに分解物 II が最大で 7.4%TAR（砂壤土、処理 16 日後）認められた。

クロロタロニルの好氣的土壌における推定半減期は非滅菌土壌で 10.3～36.5 日、滅菌土壌で 18.0～214 日であった。

また、各土壌について ¹⁴C-分解物 I を 4.3 mg ai/kg 乾土（4,300 g ai/ha 相当）となるように処理し、クロロタロニルと同条件でインキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された結果、分解物 I の分解は認められなかった。（参照 15）

表 44 非滅菌土壌中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数		0	7	16	22	31	60	90	
シルト質 埴壤土	抽出液	クロロタ ロニル	94.8	80.9	67.2	62.4	46.5	51.1	33.3
		分解物 I	0.0	8.1	2.0	13.2	16.0	13.4	10.5
		分解物 II	0.0	0.4	1.0	0.7	1.4	0.9	1.0
	水溶性画分	1.2	3.3	8.5	5.7	7.1	5.2	9.4	
	抽出残渣	3.5	7.7	15.4	12.1	16.4	16.9	41.7	
泥炭質 壤土	抽出液	クロロタ ロニル	97.6	61.6	42.4	34.3	23.9	14.4	6.0
		分解物 I	0.0	13.6	23.8	24.5	28.1	31.9	18.0
		分解物 II	0.0	3.1	3.9	4.4	4.9	5.2	2.8
	水溶性画分	0.8	3.7	7.4	6.7	7.2	6.6	12.2	
	抽出残渣	3.2	17.5	22.6	24.8	24.5	28.7	51.9	
砂壤土 ①	抽出液	クロロタ ロニル	100.2	60.2	36.4	30.7	26.0	12.8	4.6
		分解物 I	0.0	15.1	26.2	26.1	23.3	27.4	13.5
		分解物 II	0.0	1.0	1.7	1.3	1.7	2.3	0.7
	水溶性画分	0.7	5.2	7.0	10.0	8.3	8.4	10.5	
	抽出残渣	0.2	17.1	35.2	26.3	34.6	32.6	62.8	
砂壤土 ②	抽出液	クロロタ ロニル	92.2	44.8	32.2	21.1	11.2	10.8	4.8
		分解物 I	0.0	12.5	15.0	11.2	7.3	5.8	6.3
		分解物 II	0.0	3.3	7.4	5.1	6.1	2.6	3.1
	水溶性画分	1.1	19.8	22.5	22.8	26.5	17.2	24.5	
	抽出残渣	3.4	25.5	31.3	26.2	35.4	34.5	56.0	

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂質土壤（採取地不明）の土壤水分を約 15%に調整し、¹⁴C-クロロタロニルを 10 mg ai/kg 乾土 (10,000 g ai/ha 相当) で 1 週間に 1 回、計 13 回処理し、24±1°C の条件下でインキュベートした。¹⁴C-クロロタロニルの残留量が約 15% TAR に減少した後、土壤を採取して分解物を推定する好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤中放射能の 40.5% TAR が蒸留水で、27.7% TAR が酸性アセトンで抽出され、抽出残渣に 26.8% TAR 認められた。

主要成分として、未変化のクロロタロニルが 15.5% TAR、分解物 I が 22.3% TAR、II が 10.4% TAR 認められた。ほかに、分解物 III、IV 及び V がそれぞれ 4.3% TAR、3.8% TAR 及び 3.2% TAR 認められた。

好氣的条件下における土壤中でのクロロタロニルの主要分解経路は、4 位の酸化的脱塩素による分解物 I の生成、シアノ基の加水分解による分解物 II の生成とそれに続く III の生成等、各反応の組み合わせにより様々な分解物が生成し得ると考えられた。（参照 15）

(3) 好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験

埴壤土及び壤土（畑土壤、採取地不明）の土壤水分を最大容水量の 30%若しくは 60%に調整し、又は埴壤土及び壤土（水田土壤、採取地不明）の水深を約 1.5 cm とし、クロロタロニルを 0.13~0.96 mg/kg 乾土 (130~960 g ai/ha 相当量) となるように処理し、28°C で 12 日間インキュベートして、好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、滅菌試験区が設定された。

クロロタロニルの分解は速やかで、処理 3~6 日後に畑土壤では処理量の約 1/2 まで、水田土壤では処理量の 1/10 まで減少した。滅菌土壤ではいずれの土壤及び水分量においてもクロロタロニルはほとんど分解されなかったことから、分解には土壤微生物が関与することが示唆された。

分解物 I は経時的に増加し、処理 12 日後に処理量の 2%~7% に達した。分解物 IX（トリクロル体）は、畑土壤では処理 3 日後に最大で処理量の 5%~6% が認められたが、水田土壤では処理量の 1% 程度であった。ほかに分解物 VIII（トリクロル体）が少量認められた。（参照 15）

(4) 好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

シルト質埴壤土、泥炭質壤土及び砂壤土（いずれも米国）の土壤水分をほ場容水量(1/3 パール)の 80%に調整し、¹⁴C-クロロタロニルを 15 mg ai/kg 乾土(15,000 g ai/ha 相当) となるように処理し、グリーンハウス条件下（詳細不明）で 30 日間プレインキュベートした後、好氣的条件又は 2~3 cm の水深で湛水、窒素ガス置換により嫌氣的湛水条件として、いずれも 25°C 遮光下で 60 日間インキュベートして、好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

土壤中の放射能分布及び分解物は表 45 に示されている。

クロロタロニルの好氣的土壤における推定半減期は 5.77～10.3 日であった。(参照 15)

表 45 土壤中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験条件			好氣的		好氣的/嫌氣的湛水	
処理後日数 ^a			75	90	75 (45)	90 (60)
シルト質 埴壤土	抽出 液	クロロタロ ニル	5.5	6.7	3.6	2.8
		分解物 I	4.9	5.5	5.2	4.8
		分解物 II	2.5	2.2	1.9	1.6
		極性物質 ^b	5.0	6.4	2.9	2.6
	水溶性画分		22.0	22.2	8.9	8.4
泥炭質 壤土	抽出 液	クロロタロ ニル	12.7	4.4	10.2	3.9
		分解物 I	6.1	21.7	5.2	17.9
		分解物 II	16.2	4.4	14.4	4.7
		極性物質 ^b	1.1	4.2	0.8	3.0
	水溶性画分		10.2	19.4	9.7	11.3
砂壤土	抽出 液	クロロタロ ニル	6.7	7.0	7.5	6.8
		分解物 I	9.3	8.4	11.7	5.2
		分解物 II	1.9	1.1	2.9	0.9
		極性物質 ^b	5.0	5.1	4.1	2.7
	水溶性画分		24.0	18.3	11.7	9.3

^a: () 内は嫌氣的湛水条件下後の日数

^b: TLC 分析で原点に認められる。

(5) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [細粒グライ土・軽埴土 (石川)、褐色火山灰土・シルト質埴壤土 (茨城)、灰色台地土・砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (和歌山)] を用いて、クロロタロニルの土壤吸着試験が実施された。

各土壤における吸着係数は表 46 に示されている。

軽埴土については、水層中のクロロタロニル濃度が減少して平衡状態に達しなかったため、吸着係数は測定されなかった。(参照 15)

表 46 各土壌における吸着係数

土壌	K_{ads_F}	$K_{ads_{Foc}}$
細粒グライ土・軽埴土	139	13,600
褐色火山灰土・シルト質埴壤土	45.8	1,270
灰色台地土・砂質埴壤土	24.8	3,270

K_{ads_F} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

(6) カラムリーチング試験 (熟成土壌)

砂壤土①、シルト質埴壤土 (①及び②) 及び泥炭質壤土 (いずれも米国) の土壌水分をほ場容水量 (1/3 パール) の 80% に調整し、 ^{14}C -クロロタロニルを 15 mg ai/kg 乾土 (15,000 g ai/ha 相当) となるように処理し、グリーンハウス条件下 (詳細不明) で 30 日間インキュベートした土壌 [3. (4) において調製された処理土壌を使用] をそれぞれカラム (内径 1.8 cm) に充填した同種類の土壌層 (長さ 30 cm) の上部に充填した。カラム上部から 3.3 mL/日の水を 45 日間連続で流下して、熟成土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

残留放射能は、大部分が土壌カラム表層で認められ、0~5 cm の層から 58.2% TAR~73.4% TAR 検出され、他の画分では砂壤土の 5~10 cm の層における 9.8% TAR を除き、5% TAR 未満であった。カラムから溶出された放射能は 9.8% TAR~22.1% TAR であった。0~5 cm の層には未変化のクロロタロニル並びに分解物 I 及び II が検出され、それぞれ 6.5% TRR~40.7% TRR、10.6% TRR~68.6% TRR 及び 4.6% TRR~21.8% TRR であった。

また、 ^{14}C -代謝/分解物 I についても同様の条件で 30 日間インキュベートし、45 日間連続流下してカラムリーチング試験が実施された。土壌については砂壤土② (米国) が追加された。

残留放射能は、砂壤土②を除き大部分が土壌カラム表層で認められ、0~10 cm の層から 63.3% TAR~83.2% TAR 検出された。砂壤土②では 10~25 cm の層から 51.6% TAR 検出された。カラムから溶出された放射能は 1.4% TAR~5.3% TAR であった。(参照 15)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 及び pH 9 (いずれもリン酸緩衝液) の各緩衝液中に ^{14}C -クロロタロニルを 0.3 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ C$ で pH 4 及び 7 は 60 日、pH 9 は 40 日、 $40 \pm 1^\circ C$ で pH 4 及び 7 は 60 日、pH 9 は 4 日間、暗所でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

クロロタロニルの推定半減期は、 $25 \pm 1^\circ C$ 条件下の pH 4 及び 7 で 1 年以上、pH 9 で 21 日、 $40 \pm 1^\circ C$ 条件下の pH 4、7 及び 9 で、それぞれ 1 年以上、140 日及び 40 時間と算出された。(参照 15)

(2) 加水分解試験②

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) の各緩衝液中に ^{14}C -クロロタロニルを 0.5 mg/L となるように添加し、室温で pH 5 及び 7 は 49 日、pH 9 は 89 日間、暗所でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

pH 5 及び 7 ではほとんど分解は認められなかった。pH 9 における推定半減期は 38.1 日と算出された。

pH 9 の処理 89 日後では、未変化のクロロタロニル並びに分解物 I 及び II が、それぞれ 23.7% TAR、21.7% TAR 及び 53.3% TAR 検出された。(参照 15)

(3) 水中光分解試験 (蒸留水)

蒸留水 (試験期間中 pH 7.02~7.06) に、 ^{14}C -クロロタロニルを 0.33 mg/L となるように添加し、約 25 °C で人工太陽灯 (光強度: 33.3 W/m²、波長: 300 nm 未満をカット) を 118 時間連続照射して、水中光分解試験が実施された。

照射終了時、有機相中には未変化のクロロタロニルが 61.7% TAR、分解物 I が 8.4% TAR 認められた。水相中には放射能が 15.7% TAR 認められたが、10% TAR を超える分解物は認められなかった。揮発性物質の発生は認められなかった。

クロロタロニルの推定半減期は、9.79 日と算出され、北緯 35° (東京)、春 (4~6 月) の太陽光下に換算して 41.7 日と算出された。(参照 15)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

自然水 (河川水、英国、pH 8.10) に、 ^{14}C -クロロタロニルを 0.3 mg/L となるように添加し、25±2 °C でキセノン光 (光強度: 49.6 W/m²、波長: 300 nm 未満をカット) を 24 時間連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区ではクロロタロニルの分解は速やかで、照射 24 時間後には検出限界未満となった。分解物として、I、II 及び IX (トリクロル体及びジクロル体) がそれぞれ最大 3.7% TAR、0.2% TAR 及び 4.7% TAR 認められた。クロロタロニルのシアノ基の酸化による生成物 (推定) は照射 2.5 時間後に最大 16.1% TAR 認められた後減少し、照射 24 時間後には検出限界未満となった。ほかに 4 種の未同定分解物がそれぞれ最大 35.8% TAR、29.0% TAR、12.4% TAR 及び 12.9% TAR 検出されたが、いずれも低分子であり、照射 72 時間後までに CO₂ まで無機化されると考えられた。揮発性物質として照射 24 時間後に $^{14}\text{CO}_2$ が 2.8% TAR 認められた。

暗所対照区では処理 24 時間後でも未変化のクロロタロニルが 94.0% TAR 認められ、分解物 I、II 及び IX (トリクロル体) がそれぞれ最大 1.8% TAR、2.4% TAR 及び 1.9% TAR 検出された。

光照射区におけるクロロタロニルの推定半減期は、北緯 35° (東京)、春 (4

～6月)の太陽光下に換算して0.35日と算出された。(参照15)

5. 土壤残留試験

火山灰土・壤土(茨城)、湖成沖積土・壤土(広島)、沖積土・埴壤土(茨城①、熊本②及び高知③)、火山灰土・砂壤土(宮城)、火山灰土・埴土(茨城)及び河成堆積土・埴壤土(熊本)を用いて、クロロタロニルを分析対象化合物とした土壤残留試験(容器内及びほ場)が実施された。

結果は表47に示されている。(参照15)

表47 土壤残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	畑地状態	30 mg/kg	火山灰土・壤土	5
			湖成沖積土・壤土	3
	水田状態	0.5 mg/kg	沖積土・埴壤土①	1
			沖積土・埴壤土②	1
			火山灰土・砂壤土	1
ほ場試験	畑地	3,130 g ai/ha	沖積土・埴壤土③	30
		2,500 g ai/ha	湖成沖積土・壤土	10～50
	水田	500 g ai/ha	火山灰土・埴土	1
		500 g ai/ha	河成堆積土・埴壤土	1

¹⁾ 容器内試験では原体、ほ場試験では水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、クロロタロニル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。

クロロタロニルの最大残留値は、最終散布108日後に収穫されたキウイ(果皮)における42.5 mg/kgであった。可食部における最大残留値は、最終散布10日後に収穫した茶(荒茶)における5.2 mg/kgであった。(参照15)

(2) 畜産物残留試験

① ウシ①

泌乳牛(ホルスタイン種、一群1頭)に、クロロタロニル(250 mg/kg 飼料相当)又は代謝物I(2.0 mg/kg 飼料相当)を44日間混餌投与して、クロロタロニル及び代謝物Iを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与終了

後 15 日間の休薬期間が設けられた。乳汁は休薬期間終了日まで経時的に採取された。休薬期間経過後と殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

結果は別紙 4-①に示されている。

クロロタロニル投与群では、乳汁中に未変化のクロロタロニルは認められず、代謝物 I が代謝物 I 投与群と同程度認められた。

乳汁中における代謝物 I の最大残留値は、クロロタロニル投与群で 1.30 $\mu\text{g/g}$ (投与 8 日)、代謝物 I 投与群で 1.54 $\mu\text{g/g}$ (投与 20 日) であった。

クロロタロニル投与群の臓器及び組織中について、クロロタロニルの残留値はいずれも 0.05 $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 I の最大残留値は腎臓で 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。代謝物 I 投与群における代謝物 I の最大残留値は、腎臓で 1.2 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 16)

② ウシ②

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群 4 頭) に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物 (クロロタロニル/代謝物 I : 25/0.2、75/0.6 及び 250/2.0 mg/kg 飼料相当) を 30 日間混餌投与して、クロロタロニル及び代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。投与終了後 32 日間の休薬期間が設けられた。乳汁は休薬期間を含め投与開始 60 日まで経時的に採取された。最終投与後又は休薬期間経過後と殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪が採取された。

結果は別紙 4-②に示されている。

乳汁中のクロロタロニル濃度は、投与量及び経過時間にかかわらず、ほとんどの分析時点で定量限界 (0.02 $\mu\text{g/g}$) 未満であり、最大で 0.04 $\mu\text{g/g}$ であった。乳汁中の代謝物 I は投与 18 日で定常状態に達し、最大残留値は 250/2.0 mg/kg 飼料投与群の投与 18 日における 0.89 $\mu\text{g/g}$ であった。

臓器及び組織中においてもクロロタロニルの残留は少なく、投与 30 日における最大残留値は、肝臓で 0.08 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.10 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で 0.35 $\mu\text{g/g}$ 及び脂肪で 0.34 $\mu\text{g/g}$ であった。休薬期間後には腎臓及び筋肉では定量限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満となったが、肝臓では最大 0.12 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪では最大 0.17 $\mu\text{g/g}$ の残留が認められた。

臓器及び組織中における代謝物 I の最大残留値は、投与 30 日において肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 1.80、4.40、1.1 及び 2.7 $\mu\text{g/g}$ であったが、休薬期間後の最大残留放射能濃度はそれぞれ 0.1、0.18、0.09 及び 0.15 $\mu\text{g/g}$ となった。(参照 15、16)

③ ウシ③

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群 4 頭) に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物 [クロロタロニル/代謝物 I : 1.5/0.1 (0.5 倍)、3/0.2 (予想飼料負荷量)、9/0.6 (3 倍) 及び 30/2 (10 倍) mg/kg 飼料相当] を 28 日間カプセル経口投与して、代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は毎日採取

され、投与 9、15、21 及び 27 日の乳汁試料は更にクリーム及び脱脂乳に分離され分析された。最終投与後 24 時間以内にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉（腰部及び大腿部）及び脂肪（大網性及び腎周囲）が採取された。

結果は別紙 4-③に示されている。

乳汁に係る試料の最大残留値は、予想飼料負荷量の 0.5 倍、1 倍、3 倍及び 10 倍投与群において、乳汁中でそれぞれ 0.04、0.10、0.31 及び 0.65 µg/g、クリーム中でそれぞれ 0.06、0.09、0.26 及び 0.58 µg/g、脱脂乳中でそれぞれ 0.04、0.08、0.28 及び 0.59 µg/g であった。

臓器及び組織中における残留値は、腎臓において最も高く、予想飼料負荷量の 0.5 倍、1 倍、3 倍及び 10 倍投与群における最大残留値は、腎臓ではそれぞれ 0.14、0.28、0.55 及び 1.2 µg/g、肝臓ではそれぞれ 0.03、0.04、0.18 及び 0.55 µg/g であった。脂肪における残留値は 10 倍投与群において特異的に高値が認められ、最大残留値は大網性脂肪で 0.36 µg/g、腎周囲脂肪で 0.85 µg/g であった。筋肉中における残留値は低く、10 倍投与群における最大残留値は、腰部筋肉で 0.24 µg/g、大腿部筋肉で 0.15 µg/g であった。（参照 9、15、16）

④ ウシ④

肉牛（ヘレフォード種及びその雑種、一群 3 頭、対照群 2 頭）に、クロロタロニル及び代謝物 I の混合物 [クロロタロニル/代謝物 I: 4/0.032 (予想飼料負荷量)、12/0.096 (3 倍) 及び 20/0.16 (5 倍) mg/kg 飼料相当] を 28 日間シリンジ経口投与（初回投与のみ混餌）し、最終投与 0、3、5 及び 10 週後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪（腎周囲及び皮下）を採取して、代謝物 I を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-④に示されている。

臓器及び組織中における残留値は、腎臓において最も高く、予想飼料負荷量の 1 倍、3 倍及び 5 倍投与群における最大残留値は、腎臓でそれぞれ 3.5、5.3 及び 9.0 µg/g、肝臓でそれぞれ 2.1、4.1 及び 6.5 µg/g であった。脂肪における最大残留値は皮下脂肪で 3.6 µg/g、腎周囲脂肪で 1.9 µg/g であった。筋肉中における最大残留値は 1.4 µg/g であった。（参照 17）

7. 一般薬理試験

ICR マウス（一群雄 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 懸濁液）投与による小腸炭末輸送能試験が実施された。その結果、小腸における蠕動の増大が認められた。アトロピン及びパパペリンの投与で蠕動の増大は阻害されなかったことから、クロロタロニルは胃腸粘膜に対し刺激性及び緩下作用があると考えられた。（参照 15）

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クロロタロニル原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 48 に示されている。(参照 8、11、15)

表 48 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 ^a 雄 5 匹	>10,000		215、464、1,000、2,150、4,640、10,000 mg/kg 体重 4,640 mg/kg 体重以上：自発運動低下 464 mg/kg 体重以上：下痢 (投与 3 時間後以降、投与 2 日後消失) 死亡例なし
	Wistar ラット ^b 雌雄各 10 匹	>15,000	>15,000	雌雄：6,800、8,800、11,500、15,000 mg/kg 体重 体重減少 (発現時期及び用量不明、投与 3 日後回復) 死亡例なし
	ラット 雌雄・匹数不明	>10,000		投与量不明 うっ滞、流涙、呼吸困難、異常発声、運動失調及び振戦
	SD ラット ^b 雌雄・匹数不明	>5,000		詳細不明
	ddy マウス ^c 雌雄各 10 匹	11,600	14,500	雄：6,800、7,500、8,200、9,000、9,900、10,900、12,000、13,200、14,500、16,000 mg/kg 体重 雌：4,500、5,200、6,000、6,900、8,000、9,100、10,500、12,100、13,900、16,000 mg/kg 体重 動作不活発、体重減少 (発現時期及び用量不明、投与 3~5 日後回復) 及び空腸潰瘍形成 雄：7,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：9,100 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	ラット 雌雄・匹数不明	>10,000		下痢、流涙、筋緊張低下及び紅斑
	Wistar ラット ^e 雌雄(匹数不明)	>5,000		詳細不明
	ウサギ ^d 各 4 匹 (性別不明)	>10,000		皮膚紅斑(投与 2~7 日後回復)及び浮腫(投与 1~2 日後回復) 皮膚の弛緩と落屑(投与 7~10 日後) 体脂肪減少、消化管空虚、下痢、衰弱及び 体重減少 10,000 mg/kg 体重で死亡 1 例
腹腔内	SD ラット ^f 雌雄各 10 匹	12.7	11.9	症状の記載なし 雄：8.7 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：7.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス ^f 雌雄各 10 匹	9.73	6.79	症状の記載なし 雄：7.0 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：5.3 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット ^f 雌雄各 10 匹	>3,000	>3,000	症状の記載なし 死亡例なし
	ICR マウス ^f 雌雄各 10 匹	367	264	症状の記載なし 雄：282 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：175 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット ^g 雄 10 匹 (1 時間暴露)	LC ₅₀ (mg/L)		暴露中：自発呼吸低下及び無呼吸を伴う浅呼吸 軽度の血涙、赤色鼻汁及び腎臓での充血斑 (6/10 例) 死亡例なし
		>4.7		
	ラット 雌雄・匹数不明	0.094	0.0925	呼吸不全、努力呼吸、喘ぎ、眼、鼻及び口 からの過剰分泌、部分的及び完全閉眼、活 動低下、湿性ラッセル音並びに乾性ラッセル 音
	SD ラット ^g 雌雄(匹数不明)	100		暴露中：半閉眼、喘ぎ、過呼吸、運動亢進、 眼及び口周囲の湿り並びに鼻からの透明排 泄物 暴露後：過呼吸、毛の湿り、喘ぎ及び眼か らの排泄物

/: 実施せず

a: 検体を 5.0%又は 50.0%コーン油に懸濁

b: 検体を CMC 水溶液で投与

c: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁

- d : 検体を等量のコーン油でペーストとし塗布
- e : 検体を水を媒体として塗布
- f : 検体をオリーブ油に懸濁
- g : 検体粉末を空気に混合し全身暴露

代謝物 I 及び III を用いた急性毒性試験が実施された。
 結果は表 49 に示されている。(参照 8、15)

表 49 急性経口投与毒性試験概要 (代謝物)

検体	投与経路	動物種 (性別・匹数)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
I	経口	アルビノラット ^a 雄 2 匹	562		100、316、1,000、3,160、10,000 mg/kg 体重 行動不活発、振戦、呼吸促進及び運動失調 (発現用量記載なし) 腎臓における近位尿細管曲部拡張、上皮細胞腫大並びに核濃縮及び核空胞化(発現用量記載なし) 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1~4 時間後)
		Carworthラット ^b 雄 5 匹	332		100、147、215、316、464、618 mg/kg 体重 中毒症状の記載なし 体重増加(全例) 215 mg/kg 体重以上投与で死亡例(投与直後~5 日後)
		SDラット 雌雄(匹数不明)	422	242	投与量詳細不明 死亡例：振戦、強度の攣縮並びに流涎に続く運動失調、痙攣並びに鼻からの出血及びチアノーゼ 150 mg/kg 体重以上投与で死亡例 100 mg/kg 体重以下は死亡例なし
	腹腔内	ICRマウス ^a 雄 5 匹	93		行動不活発、振戦、呼吸促進及び運動失調 (発現用量記載なし) 腎臓における尿細管拡張、近位尿細管曲部上皮細胞腫大並びに核濃縮及び核分裂 (発現用量記載なし) 100 mg/kg 体重以上投与で死亡例(投与 1~4 時間後)

検体	投与経路	動物種 (性別・匹数)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
III	経口	SD ラット ^c 雌雄 2 匹	>5,000	>5,000	雌雄：200、1,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重：赤血鼻汁、血涙 1,000 mg/kg 体重以上：軟便、粘液便 死亡例なし

/: 実施せず

a: 検体を 0.5%CMC 水溶液に懸濁

b: 検体を 0.5%Methodcel に懸濁

c: 検体を 0.5%MC に溶解

(2) 単回経口投与毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹、投与 24 及び 96 時間後に 2 匹ずつと殺) を用いた単回強制経口 (原体：0、20、180 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液) 投与して、投与 96 時間後のと殺後、腎臓の病理組織学的検査を行う単回経口投与毒性試験が単回経口投与毒性試験 (ラット) ② [8. (3)] の用量設定試験として実施された。また、細胞増殖観察群 (一群雌雄各 6 匹) が設けられ、検体投与 3 日前に浸透圧ミニポンプを埋め込み、BrdU が投与された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄において立毛が、180 mg/kg 体重以上投与群の雌においてごく軽度の近位尿細管上皮細胞空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 180 mg/kg 体重、雌で 20 mg/kg 体重と考えられた。

BrdU 陽性率に検体投与の影響は認められなかった。(参照 8、15)

(3) 単回経口投与毒性試験 (ラット) ②

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹、投与 24 及び 96 時間後に 10 匹ずつと殺) を用いた単回強制経口 (原体：0、20、60 及び 250 mg/kg 体重、溶媒：1%CMC 水溶液) 投与による単回経口投与毒性試験 [投与 96 時間後にと殺、剖検及び病理組織学的検査 (腎臓及び肉眼所見の認められた組織)] が実施された。また、細胞増殖観察群 (一群雌雄各 10 匹) が設けられ、投与 3 又は 6 日前に浸透圧ミニポンプを埋め込み、BrdU が投与された。

いずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、BrdU 陽性率についても検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 250 mg/kg 体重と考えられた。(参照 8、15)

ラットを用いた単回経口投与毒性試験①及び②の総合評価として、無毒性量は

雄で 250 mg/kg 体重、雌で 60 mg/kg 体重であると考えられた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ又はアルビノウサギ（品種不明）を用いた眼刺激性試験が実施された。その結果、持続性角膜混濁、虹彩への影響及び結膜炎を伴う重篤な刺激性が認められた。（参照 11）

アルビノウサギ（品種不明）を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼結膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 15）

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して重度及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 8）

ウサギ（品種不明）を用いた皮膚刺激性試験が実施され、投与 72 時間後に紅斑が認められたが 4 日後には消失した。（参照 11）

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 15）

Hartley モルモットを用いた皮膚光感作性試験が実施された。クロロタロニルは強い紫外線の影響を受けた皮膚又は個体では皮膚感作性を示す可能性があると考えられた。（参照 15）

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 15 匹）を用いた混餌（原体：0、467、700、1,050 及び 1,580 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 50 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		467 ppm	700 ppm	1,050 ppm	1,580 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.8	46.6	73.5	109
	雌	34.9	50.9	75.7	111

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,580 ppm（雄：109 mg/kg 体重/日、雌：111 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、40、80、175、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。また、血中甲状腺ホルモン（T₃ 及び T₄）が測定された。

表 51 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 (mg/kg 体重/日)		40	80	175	375	750	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37.1	75.2	164	352	705	1,410
	雌	40.5	76.4	166	354	703	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で近位尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 37.1 mg/kg 体重/日未満、雌で 40.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 52 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
1,500 mg/kg 体重/日	・赤色鼻汁及び鼻周囲暗色痂皮状物質(投与 2 及び 3 週)	・赤色鼻汁及び鼻周囲暗色痂皮状物質(投与 2 及び 3 週) ・肛門周囲発赤及び腫脹(投与 2 週以降) ・T ₄ 低下 ・腎尿細管基底膜肥厚 ^{\$\$\$}
750 mg/kg 体重/日以上	・軟便(投与 1 週以降) ・粘液便(投与 1 週以降) ・肛門周囲発赤及び腫脹 ^a	・軟便(投与 1 週以降) ・粘液便(投与 7 週以降) ・Glu 減少
375 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少 ^b ・Glu 減少 ・尿量減少及び尿比重増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少 ^c
175 mg/kg 体重/日以上	・T ₄ 低下	・近位尿細管上皮肥大 ^{\$\$\$}
80 mg/kg 体重/日以上		・腎絶対重量増加 [§]
40 mg/kg 体重/日以上	・腎絶対 ^{§§} 及び比重量 ⁵ 増加 ・急性巣状胃炎 ・近位尿細管上皮肥大 ^{\$\$\$} 及び過形成 ^{\$\$\$} ・腎尿細管基底膜肥厚 ^{\$\$\$} ・近位尿細管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体 ^{\$\$\$}	・腎比重量増加 ・急性巣状胃炎 ・近位尿細管上皮過形成 ^{\$\$\$} ・近位尿細管曲部上皮ニュートラルレッド陽性封入体 ^{\$\$\$}

§: 375 及び 1,500 mg/kg 体重/日で統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

§§: 750 mg/kg 体重/日以上で統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

\$\$\$: 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

^a: 750 mg/kg 体重/日投与群で 9 週以降、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降に認められた。

^b: 375 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 週、750 mg/kg 体重/日で投与 1 及び 2 週、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降に認められた。

^c: 375 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 及び 3 週以降、750 mg/kg 体重/日で投与 1 週以降、1,500 mg/kg 体重/日で投与 1~3 週に認められた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

SD ラット [一群雌雄各 25 匹、うち主群 10 匹、中間と殺群 (投与 6 週) 5 匹及び回復群 (投与後、13 週回復期間) 10 匹] を用いた混餌 (原体: 0、1.5、3、10 及び 40 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 53 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

表 53 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		1.5	3.0	10.0	40.0
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	3.0	10.3	40.7
	雌	1.5	3.1	10.2	40.7

⁵ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で近位尿細管曲部封入体及び皮質尿細管ニュートラルレッド陽性封入体が認められたが、雄ラット特有の変化である可能性が高いと考えられることから、毒性所見ではないと判断した。

10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた腎重量増加は、回復期間終了時には認められなかった。近位尿細管上皮肥大及び過形成は、投与 6 週には 10.0 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、投与 13 週には 40.0 mg/kg 体重/日投与群のみで認められ、40.0 mg/kg 体重/日投与群における所見は回復期間終了後にも認められた。10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた前胃粘膜の過形成及び角化亢進については、回復期間終了後には対照群に対する発生率の増加は認められなかった。

本試験において、10.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃部粘膜の過形成、角化亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で 3.1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、11、15)

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。)

表 54 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40.0 mg/kg 体重/日		
10.0 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び補正重量⁶増加 ・前胃部粘膜の過形成及び角化亢進[§] ・近位尿細管上皮肥大及び過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃部粘膜の過形成及び角化亢進[§]
3.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウスを用いた発がん性試験 [11. (10) 及び(11)] において認められた前胃及び腎臓での病変の進行状態を調べるため、ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7.5、15、50、275 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

⁶ 最終体重を共変数とした共分散分析値を補正重量という。

表 55 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		7.5 ppm	15 ppm	50 ppm	275 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	2.5	8.5	47.7	124
	雌	1.4	3.0	9.8	51.4	141

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：2.5 mg/kg 体重/日、雌：3.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 56 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
750 ppm		<ul style="list-style-type: none"> • ALP 増加 • 腎絶対及び比重量増加 • 近位尿細管曲部上皮過形成[§]
275 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 近位尿細管曲部上皮過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> • 前胃粘膜潰瘍[§]
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • 前胃扁平上皮過形成[§]及び角化亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> • 前胃扁平上皮過形成[§]及び角化亢進[§]
15 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

（5）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、15、150 及び 750/500 mg/kg 体重/日⁷）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 57 に示されている。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11）

⁷ 750 mg/kg 体重/日投与群の投与初期において重度の嘔吐が認められ、1 例が嘔吐物の誤嚥により死亡したため、投与 5 日に投与量が 500 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 57 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
750/500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡^a ・嘔吐^a ・Chol 及び ALP[§] 増加 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐^a ・Alb 減少 ・肝比重量増加
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（全投与期間） ・Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 及び ALP[§] 増加
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と判断した。

^a：750 mg/kg 体重/日投与时

（6）16 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、250、500 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 16 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 58 16 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	16.0	24.7
	雌	8.5	18.0	25.7

全ての投与群において、投与 16 週の血液生化学的検査でタンパク結合ヨード値の増加が認められたが、他の検査項目及び病理組織学的検査では異常が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 750 ppm（雄：24.7 mg/kg 体重/日、雌：25.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

（7）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、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 59 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 59 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		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.1	22.0	232
	雌	2.4	24.2	243

各投与群で認められた毒性所見は表 60 に示されている。

[§] 300 ppm 投与群の雌は 11 匹

本試験において、3,000 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 300 ppm (雄: 22.0 mg/kg 体重/日、雌: 24.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 15)

表 60 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・口周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・床敷きの黄色汚れ(投与 3 週以降) ・被毛及び皮膚(耳及び四肢)の黄色汚れ(投与 10 週以降) ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 2 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・口周囲の汚れ(投与 2 週以降) ・床敷きの黄色汚れ(投与 3 週以降) ・被毛及び皮膚(耳及び四肢)の黄色汚れ(投与 10 週以降) ・体重増加抑制(投与 2 週及び 5 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1 週及び 5 週以降) ・自発運動量減少(投与 5 週)
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(8) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、60、100、250 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.2%MC 水溶液、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、250 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少、粗毛及び鼻周囲の赤色汚れ (投与 10 日以降)、全投与群で紅斑 (投与 8 日以降) 及び落屑 (投与 10 日以降) 並びに皮膚の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、全身毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重/日、皮膚への局所作用に対する無毒性量は 60 mg/kg 体重未満であると考えられた。(参照 8)

(9) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

白色ウサギ (対照群: 雌雄各 5 匹、投与群: 雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 水、6~8 時間/日) 暴露による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。塗布は無傷の群 (対照群: 雄 2 匹/雌 3 匹、投与群: 雌雄各 5 匹) 及び擦過傷をつけた群 (対照群: 雄 3 匹/雌 2 匹、投与群: 雌雄各 5 匹) を設け、毎週 5 回、計 15 回実施した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では皮膚の蒼白化、浮腫及び肥厚が、500 mg/kg 体重/日以上投与群で紅斑、皮膚の緊張減退及び落屑が認められた。皮膚の病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では錯角化症、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では棘細胞増生、過角化症、錯角化症、白血球浸潤及び浮腫が認められた。これらの所見は擦過傷ありの動物において強度であった。

本試験において、全身毒性に対する無毒性量は本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、皮膚への局所作用に対する無毒性量は 500 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 15)

(10) 69 日間亜急性毒性試験 (代謝物 I、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 I: 0、10、20、40、75、125、250、500 及び 750 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 61 参照) 投与による 69 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 61 69 日間亜急性毒性試験 (代謝物 I、ラット) の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		10	20	40	75	125	250	500	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.4	20.8	40.3	67.8	118	220	465	387 ^a
	雌	10.3	19.8	37.0	73.6	115	222 ^b	460 ^c	641 ^a

^a: 投与 1 週のデータ ^b: 投与 1~7 週のデータ ^c: 投与 1~6 週のデータ

各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少が認められたので、無毒性量は雄で 20.8 mg/kg 体重/日、雌で 10.3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 8、11、15)

表 62 69 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
750 mg/kg 体重/日	・全例死亡	
500 mg/kg 体重/日	・死亡(9/10 例)	
250 mg/kg 体重/日	・死亡(9/10 例)	
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(5/10 例) ・AST、ALT 及び BUN 増加 ・Alb 減少 ・肝へモジデリン沈着[§] ・腎皮質尿細管腎症[§] ・副腎皮質局限性壊死[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・125 mg/kg 体重/日以上：全例死亡
75 mg/kg 体重/日以上 (雌は 75 mg/kg 体重/日)	<ul style="list-style-type: none"> ・外観蒼白(投与 43～49 日以降)、行動不活発^a ・摂餌量減少(投与 4 週以降) ・RBC、Ht、Hb 及び MCH 減少 ・TP 及び Glob 減少 ・A/G 比増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・心、腎及び脾比重量増加 ・心筋変性[§] ・小葉中心性肝炎[§] ・腎皮質萎縮[§] ・脾及び骨髓造血活性低下[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(3/10 例) ・外観蒼白^b、行動不活発(投与 1～7 日以降) ・MCHC 減少 ・ALP、AST、ALT 及び BUN 増加 ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・心、腎及び脾比重量増加 ・肝へモジデリン沈着[§] ・小葉中心性肝炎[§] ・腎皮質尿細管腎症[§] ・副腎皮質限局性壊死[§] ・脾及び骨髓造血活性低下[§]
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛^c ・体重増加抑制^e ・有核赤血球数増加^{§§} ・脾及び骨髓顆粒球系造血低下[§] ・精巣精細管変性[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛^d ・体重増加抑制^f及び摂餌量減少^g ・RBC 減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・有核赤血球数増加^{§§} ・心筋変性[§] ・腎皮質萎縮[§] ・脾及び骨髓顆粒球系造血低下[§] ・卵巣卵胞上皮変性及び壊死[§]
20 mg/kg 体重/日以上	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

§§：75 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と判断した。

a：75 mg/kg 体重/日投与群で投与 8～14 日以降、125 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。

b：75 mg/kg 体重/日投与群で投与 36～42 日以降、125 mg/kg 体重/日投与群で投与 22～28 日以降、250 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 15～21 日以降に認められた。

c：40 及び 75 mg/kg 体重/日投与群で投与 15～21 日以降、125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群で投与 8～14 日以降、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。

d：40 mg/kg 体重/日投与群で投与 22～28 日以降、75、125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群で投与 8

- ～14日以降、500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 1～7 日以降に認められた。
- e: 40 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 2 週以降に認められた。
- f: 40 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 4 週以降に認められた。
- g: 40 mg/kg 体重/日投与群で投与 6 週以降、75 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 5 週以降に認められた。

(1 1) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 I、イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(代謝物 I:0、50、100 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 63 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。50 及び 100 ppm 投与群では、肝臓、腎臓及び肉眼的所見の認められた臓器のみ病理組織学的検査が実施された。

表 63 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 I、イヌ) の平均検体摂取量

投与群	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.25	2.5	5

200 ppm 投与群において、タール様便、食欲不振、摂餌量減少(発生時期不明)及び Glu 減少が認められ、投与 6～12 週の間全例が死亡した。これらの動物の病理組織学的検査では、肝臓の胆汁うっ滞、実質変性、急性び慢性壊死及び限局性壊死並びに腎尿細管変性が観察された。

本試験における無毒性量は雌雄とも 100 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、11)

(1 2) 30 日間亜急性毒性試験 (代謝物 III、ラット)

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(代謝物 III:0、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日)投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において肝比重量増加が認められたが、本試験の対照群における値が背景データを下回っており、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄においてのみ背景データを上回っていた。また、500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例において軽微から軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化及び関連した血液生化学的パラメータの変化がみられなかったことから、これらの変化は毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 10)

(13) 90日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、250、750 及び 2,000 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。本試験は 1 世代繁殖試験 [12. (7)] との併合試験として実施された。

2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与 7 週から軟便がみられたが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (15)] 及び発生毒性試験 [12. (14)] では認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で PT 増加（19%）及び ALT 減少（21%）が投与 6 週で認められたが、投与 13 週では認められず、これらは偶発的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量増加、750 mg/kg 体重以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加、全投与群の雌で副腎比重量増加が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められず、これらの変化は毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

(14) 90日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、250、750、2,200 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 64 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 64 90日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、マウス）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,200 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	41	122	368	1,270
	雌	47	145	456	1,530

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,500 ppm（雄：1,270 mg/kg 体重/日、雌：1,530 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、15）

(15) 90日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（代謝物 III：0、5、15、50 及び 500 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 65 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で水様便の頻度増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10、15）

表 65 90 日間亜急性毒性試験（代謝物Ⅲ、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便 ・体重増加抑制[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・水様便
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 20 匹、13 及び 52 週中間と殺群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、4、10、20、30、40 及び 60 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 66 2 年間慢性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		4 ppm	10 ppm	20 ppm	30 ppm	40 ppm	60 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.17	0.42	0.87	1.29	1.72	2.55
	雌	0.20	0.51	1.05	1.57	2.06	3.07

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 60 ppm（雄：2.55 mg/kg 体重/日、雌：3.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 15）

(2) 2 年間慢性毒性試験（ラット）②<参考資料⁹>

SD ラット [対照群：雌雄各 70 匹、投与群：一群雌雄各 35 匹、うち中間と殺群（投与 13 週：各群雌雄各 5 匹、投与 16 週：30,000 ppm 投与群雌雄各 15 匹、投与 52 週：対照群雌雄各 10 匹並びに 1,500 及び 15,000 ppm 投与群雌雄各 5 匹）、回復群（30,000 ppm 投与群のみ：投与 16 週後、31 週回復期間）雌雄各 15 匹] を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、血液生化学的検査はタンパク結合ヨードの測定のみ実施された。

⁹ 15,000 及び 30,000 ppm 投与群において、複数回投与量が変更されたこと、血液生化学的検査項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

表 67 2年間慢性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	15,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	69.0	841	—
	雌	81.0	928	—

注) 30,000 ppm 投与群の平均検体摂取量は不明。15,000 及び 30,000 ppm 投与群の投与量は以下のように変更された。

投与群 (ppm)	0～4 日	5～14 日	3～4 週	5～7 週	8～9 週	10～13 週	14～16 週	17～47 週	48～104 週
15,000	15,000	0	5,000	10,000	15,000	15,000	10,000	15,000	15,000
30,000*	30,000	0	5,000	10,000	15,000	20,000	30,000	0	—

*：投与 13 及び 16 週後に雌雄各 35 匹中 20 匹をと殺し、残りの 15 匹は対照飼料に切り替え、投与 47 週後に全例をと殺した。

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

タンパク結合ヨードの測定が、30,000 ppm 投与群の回復期間終了後、対照群、1,500 及び 15,000 ppm 投与群について投与 12 か月及び投与終了時に行われ、投与 12 か月に 1,500 及び 15,000 ppm 投与群の雌雄で低値が認められたが、投与終了時には差は認められなかった。（参照 15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 68 2年間慢性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 下痢(投与 2 日)及び軟便[§] 眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状[§] 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 下痢(投与 2 日)及び軟便[§] 眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状[§] 腎絶対重量増加 肝比重量増加
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 下痢(投与 2 日)及び軟便[§] 眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状[§] 肝絶対及び比重量増加 腎近位尿細管拡張[§] 腎近位尿細管上皮過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 下痢(投与 2 日)及び軟便[§] 眼、耳、鼻及び直腸の刺激症状[§] 腎絶対重量増加 肝比重量増加 前胃扁平上皮角化症[§] 腎近位尿細管拡張[§]
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少[§](投与 1 週以降) 前胃扁平上皮棘細胞増生[§] 前胃扁平上皮角化症[§] 腎及び盲腸絶対及び比重量増加 腎近位尿細管肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制及び摂餌量減少[§](投与 1 週以降) 前胃扁平上皮棘細胞増生[§] 腎比重量増加 盲腸絶対及び比重量増加 腎近位尿細管上皮過形成[§] 腎近位尿細管肥大[§]

[§]：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)③<参考資料¹⁰>

SDラット[一群雌雄各35匹、うち中間と殺群(投与3及び12か月後)雌雄各5匹]を用いた混餌(原体:0及び5,000ppm、平均検体摂取量は雄:260mg/kg体重/日、雌:314mg/kg体重/日)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。本試験はラットにおける2年間慢性毒性試験[11.(2)]の追加試験として実施された。

投与群で認められた毒性所見は表69に示されている。(参照15)

(腎毒性の検討に関しては、その他の試験[14.(3)~(26)]を参照。)

表69 2年間慢性毒性試験(ラット)③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none">糞量増加(投与1か月以降)[§]眼、鼻及び直腸の刺激症状(投与1か月以降)[§]体重増加抑制及び摂餌量減少[§](投与1週以降)腎及び盲腸絶対及び比重量増加腎近位尿細管肥大[§]及び過形成[§]	<ul style="list-style-type: none">糞量増加(投与1か月以降)[§]眼、鼻及び直腸の刺激症状(投与1か月以降)[§]体重増加抑制及び摂餌量減少[§](投与1週以降)腎及び盲腸絶対及び比重量増加腎近位尿細管拡張[§]及び肥大[§]

[§]: 統計検定は行われていないが、検体投与の影響と判断した。

(4) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各5匹)を用いたカプセル経口(原体:0、15、150及び500mg/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70に示されている。

150mg/kg体重/日投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、150mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で腎近位尿細管曲部上皮色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも15mg/kg体重/日であると考えられた。(参照8、11、15)

(腎毒性の検討に関しては、その他の試験[14.(3)~(26)]を参照。)

¹⁰血液生化学的検査項目がガイドラインを充足していないことから、参考資料とした。

表 70 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 10 週以降) ・Alb 及び TP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0～52 週の累積増加量) ・Alb 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対^{§§}及び比重量増加 ・腎比重量増加
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎近位尿細管曲部上皮色素沈着[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎近位尿細管曲部上皮色素沈着[§]
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計検定は実施されていないが、検体影響と判断した。

^{§§}：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(5) 2年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（主群：一群雌雄各 3 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 1 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 71 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。なお、30,000 ppm 投与群の雌 1 匹については、食欲不振が著しかったため、投与 84 週以降はゼラチンカプセルを用いて検体を投与した。

表 71 2年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	15,000 pm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.0	430	880
	雌	44.1	445	769

各投与群で認められた毒性所見は表 72 に示されている。

30,000 ppm 投与群の雄及び 15,000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺比重量増加等が認められたので、無毒性量は 1,500 ppm 未満(雄:45.0 mg/kg 体重/日未満、雌:44.1 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。（参照 15）

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。)

表 72 2年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺小ろ胞増加(投与 12 か月) ・肝髄外造血(投与 12 か月) ・骨髄造血亢進(投与 12 か月) ・腎近位尿細管曲部拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺小ろ胞増加(投与 12 か月) ・肝髄外造血(投与 12 か月) ・骨髄造血亢進(投与 12 か月)
15,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 ・腎近位尿細管曲部上皮細胞肥大 ・腎糸球体硬化症 ・胃炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・不活発、流涎、嘔吐、散瞳及び歩行失調(1 例、投与 10 週以降) ・RBC 減少 ・腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮色素沈着 ・腎近位尿細管曲部拡張 ・腎糸球体硬化症
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺及び腎比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺比重量増加 ・腎近位尿細管曲部上皮細胞肥大 ・胃炎

注) いずれの所見についても統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

(6) 2年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬 [主群：一群雌雄各 4 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 4 匹 (120 ppm 投与群の雄は 3 匹)] を用いた混餌（原体：0、60 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 73 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。本試験は、2 年間慢性毒性試験（イヌ）① [11. (5)] の追加試験として、より低用量の投与群で実施された。

表 73 2年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.83	3.60
	雌	1.54	3.58

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 120 ppm (雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：3.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 15）

イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験①及び② [11. (5) 及び(6)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 120 ppm (雄：3.60 mg/kg 体重/日、雌：3.58 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、15、60、240、1,200 ppm：平均検体摂取量は表 74 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 74 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	60 ppm	240 ppm	1,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.7	2.7	10.6	54
	雌	0.9	3.3	13.9	70

各投与群で認められた毒性所見は表 75 に、前胃の腫瘍性病変の発生頻度は表 76 に示されている。

240 ppm 以上投与群の雌雄でみられた ALT 減少はクロロタロニルの代謝によるピリドキサル-5'-リン酸 (PLP) の欠乏が原因であり、PLP の欠乏に関連した所見 (Lym 減少、皮膚及び一般状態への影響) が認められなかったことから、毒性学的関連性はないと考えられた。

1,200 ppm 投与群の雄及び240 ppm 以上投与群の雌で前胃の乳頭腫又は扁平上皮癌が認められた。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 ppm (雄: 0.7 mg/kg 体重/日、雌: 0.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8)

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)~(30)] を参照。)

表 75 2年間慢性毒性/発がん性併合毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 被毛黄色汚れ (投与 16 週以降) 尿タンパク濃度上昇 胃境界線上皮過形成及び角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 被毛黄色汚れ (投与 16 週以降) 腎比重量増加 胃境界線上皮過形成及び角化亢進
240 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV、Hb 又は RBC 増加 腎比重量増加 腎好塩基性皮質尿細管拡張、進行性糸球体腎炎 	<ul style="list-style-type: none"> 腎好塩基性皮質尿細管拡張、進行性糸球体腎炎
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成、粘膜下線維化及び炎症性細胞 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃上皮過形成及び角化亢進、潰瘍形成、粘膜下線維化及び炎症性細胞
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 76 前胃の腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌					
	投与群(ppm)	0	15	60	240	1,200	0	15	60	240	1,200
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
前胃	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	扁平上皮癌	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0

(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

Fischer ラット (主群：一群雌雄各 55 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、2、4、15 及び 175 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 77 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (雄：111 週間、雌：125 週間)¹¹ が実施された。病理組織学的検査は死亡・切迫殺動物及び最終と殺動物の腎臓、胃、腸間膜リンパ節及び腎門部リンパ節について実施された。

表 77 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		2	4	15	175
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.10	4.19	15.8	181
	雌	2.08	4.16	15.7	182

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 78、前胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 79 に示されている。

175 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で尿細管腺腫及び腺癌、175 mg/kg 体重/日投与群の雌で前胃の扁平上皮癌、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃乳頭腫の発生頻度が増加した。

本試験において、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日 (雄：2.10 mg/kg 体重/日、雌：2.08 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 8、11、15)

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。)

¹¹ 175 mg/kg 体重/日投与群の雄は投与 550 日以降死亡率が増加したため、投与 99 週に最終計画殺が実施された。

表 78 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
175 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 尿の暗黄色化(投与 5 週以降) 体重増加抑制(投与 1 週以降) 血中リン増加 Cre 増加 T.Chol 増加 Alb 及び A/G 比減少 尿量増加 尿比重減少 腎絶対及び比重量増加 肝比重量増加 腎明細胞過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 尿の暗黄色化(投与 5 週以降) 体重増加抑制(投与 1 週及び 6 週以降) 血中カリウム増加 T.Chol 増加 Alb 減少 肝及び腎絶対及び比重量増加 慢性進行性腎症[§]
15 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> BUN 増加 腺胃びらん[§] 近位尿細管上皮過形成[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 腺胃びらん[§] 腎明細胞過形成[§]
4 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進[§] 近位尿細管上皮過形成[§]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

表 79 前胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	2	4	15	175	0	2	4	15	175
投与群(mg/kg 体重/日)	0	2	4	15	175	0	2	4	15	175
検査動物数	55	54	54	54	55	55	54	55	53	55
前胃	平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫	0	0	3	2	5	1	1	2	4
	扁平上皮癌	0	0	0	0	0	1	0	0	1
腎臓	悪性間葉性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	尿細管腺腫	1	1	1	3	17	0	0	0	24
	尿細管腺癌	0	0	0	1	7	0	0	0	11

注) 統計検定については実施されていない。

(9) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、40、80 及び 175 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 80 参照）投与による 2 年間発がん性試験（雄：116 週間、雌：129 週間）¹²が実施された。なお、血液学的検査は投与 52、78、104 週及び投与終了時に、血液生化学的検査は投与 78、104 週及び投与終了時に、一群雌雄各 10 匹について実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

¹² 本試験は 2 年間の試験として計画されたが、2 年経過時の生存率が高かったため延長された。

表 80 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		40	80	175
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.5	81.1	178
	雌	40.1	80.3	176

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 81、消化管及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 82 に示されている。

80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化であると考えられた。

175 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、いずれも 1 例の前胃扁平上皮癌が認められた。40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、前胃乳頭腫並びに尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進、尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日未満と考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 81 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
175 mg/kg 体重/日	・尿の暗黄色化(投与 34 週以降)	・尿の暗黄色化(投与 34 週以降)
80 mg/kg 体重/日以上	・BUN 増加	・腎絶対及び比重量増加
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 20 週以降)^a及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・腎絶対[§]及び比重量増加 ・食道粘膜過形成及び角化亢進^{§§} ・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進^{§§} ・前胃粘膜下組織炎症及び潰瘍^{§§} ・腺胃潰瘍^{§§} ・十二指腸粘膜肥厚^{§§} ・進行性慢性腎症の重篤化^{§§} ・限局性尿細管上皮過形成^{§§} ・尿細管上皮肥大^{§§} ・尿細管上皮過形成^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 9 週以降)^b及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・食道粘膜過形成及び角化亢進^{§§} ・前胃粘膜上皮過形成及び角化亢進^{§§} ・前胃粘膜下組織炎症及び潰瘍^{§§} ・腺胃潰瘍^{§§} ・十二指腸粘膜肥厚^{§§} ・進行性慢性腎症の重篤化^{§§} ・限局性尿細管上皮過形成^{§§} ・尿細管上皮肥大^{§§} ・尿細管上皮過形成^{§§}

§ : 175 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§ : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

a : 175 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降、80 mg/kg 体重/日投与群では投与 9 週以降に統計学的有意差が認められた。

b : 175 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降、80 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降に統計学的有意差が認められた。

表 82 消化管及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別	投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
		0	40	80	175	0	40	80	175
	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
前胃	乳頭腫	0	1	1	2	0 [#]	1	2	6 [*]
	扁平上皮癌	0	0	0	1	0	0	0	1
腺胃	腺癌	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	腺腫様ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	尿細管腺腫	0	3	5	7	0	3	10	15
	尿細管腺癌	0	4	2	14	0	1	0	12

注) 腎臓の腫瘍性病変の発生頻度について統計検定は実施されていない。

: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)

* : p<0.05 (Fisher の直接確率検定法)

(10) 2年間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、750、1,500 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 83 参照) 投与による 2年間発がん性試験が実施された。腎臓については病理組織学的検査の再評価が実施された。

表 83 2年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		750 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	119	251	517
	雌	134	279	585

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 84、胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 85 に示されている。

1,500 ppm 以上投与群の雌で前胃乳頭腫及び扁平上皮癌の合計が、750 ppm 以上投与群の雄で前胃扁平上皮癌並びに尿細管腺腫及び腺癌の発生頻度が増加した。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で食道扁平上皮角化亢進、尿細管上皮過形成等が認められたので、無毒性量は 750 ppm 未満（雄：119 mg/kg 体重/日未満、雌：134 mg/kg 体重/日未満）と考えられた。（参照 8、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 84 2年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・腎皮質嚢胞[§] ・腎梗塞[§] ・尿細管萎縮[§]
1,500 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・腎盂拡張[§]
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・赤血球の形態学的変化[§]（色素形成過多、大小不同等） ・腎絶対及び比重量増加 ・食道扁平上皮角化亢進[§] ・前胃扁平上皮粘膜過形成[§]及び角化亢進[§] ・腎皮質嚢胞[§] ・腎尿細管萎縮[§] ・尿細管上皮過形成[§] ・腎梗塞[§] ・腎盂拡張[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・食道扁平上皮角化亢進[§] ・前胃扁平上皮粘膜過形成[§]及び角化亢進[§] ・再生尿細管上皮[§] ・尿細管上皮過形成[§]

[§]：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

表 85 胃及び腎臓の腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	750	1,500	3,000	0	750	1,500	3,000
前胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59
	乳頭腫	0	0	0	0	0	2	1	2
	扁平上皮癌	0	2	5	2	0	0	5	3
	合計	0	2	5	2	0	2	6*	5
腺胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	59
	腺胃粘膜癌	0	1	2	0	0	1	1	2
	腺腫様憩室	1	1	0	2	0	0	1	0
	腺腫様ポリープ	0	0	0	0	0	0	1	1
	合計	1	2	2	2	0	1	3	3
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	尿細管腺腫	0	3	3	4	0	0	0	0
	尿細管腺癌	0	3	1	1	0	0	0	0
	血管肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0

注) 腎臓の腫瘍性病変の発生頻度について統計検定は実施されていない。

* : p<0.05 (Fisher 直接確率検定法)

(11) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (主群 : 一群雄 50 匹、12 か月中間と殺群 : 一群雄 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10/15、40、175 及び 750 ppm¹³、平均検体摂取量は表 86 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 86 2 年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群		10/15 ppm	40 ppm	175 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	5.35	23.2	99.7

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 87 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、40 ppm 以上投与群で前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は 10/15 ppm (1.86 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、11、15)

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3) ~ (30)] を参照。)

¹³ 10 ppm 投与群においては、投与 18 週から 15 ppm に変更された。

表 87 2年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・近位尿細管上皮巨大核[§] ・腺胃粘膜嚢胞[§]
175 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・近位尿細管曲部上皮過形成[§]
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃粘膜角化亢進及び扁平上皮過形成[§]
10/15 ppm	毒性所見なし

[§]：統計検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と判断した。

（12）2年間慢性毒性試験（代謝物 I、ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 75 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [代謝物 I：0、0.5、3.0、15/10、30/20（雄のみ）及び 30/0 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された¹⁴。30/20 mg/kg 体重/日投与群は投与 54 週にと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 88 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、15/10 mg/kg 体重/日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 3.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8、11、15）

¹⁴ 死亡率増加、貧血、体重減少等が認められたため、投与 30 週以降、15 mg/kg 体重/日投与群では雌雄とも 10 mg/kg 体重/日に、30 mg/kg 体重/日投与群では雄の半数について 20 mg/kg 体重/日に用量を変更し、雄の残りの半数及び雌の全例について投与 29 週以降、対照飼料に切り替えた。

表 88 2 年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 I）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30/20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1~28 週) ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少(投与 21 週) ・MCHC 増加(投与 21 週) ・TP、Alb、Glob 及び T.Chol 減少(投与 6 か月) [肝ヘモジデリン沈着 ^a 及び肝細胞変性、脾ヘモジデリン沈着、副腎皮質空胞変性及び骨髓細胞減少]	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(投与 1~28 週) ・RBC、Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少、網状赤血球増加(投与 21 週) ・MCHC 増加(投与 21 週) ・TP、Alb、Glob 及び T.Chol 減少(投与 6 か月) [肝ヘモジデリン沈着 ^a 及び肝細胞変性、脾ヘモジデリン沈着、副腎皮質空胞変性及び骨髓細胞減少]
15/10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・カリウム減少 ・白内障増加(眼科学的検査) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 10 週以降) ・眼及び皮膚蒼白 ・RBC、Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少(投与 24 か月) ・MCHC 増加(投与 24 か月) ・TP、Alb 及び Glob 減少(投与 6 か月のみ) ・カリウム減少 ・赤血球左方移動、ヘモジデリン増加^a及び顆粒球/赤芽球比減少 ・脾比重量増加
3.0 mg/kg 体 重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 投与 30 週までの死亡動物で認められた所見

^a : ヘモジデリンについては鉄染色で確認

(13) 1 年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 I : 0、30、60 及び 120 ppm : 平均検体摂取量は表 89 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 89 1 年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.83	1.8	3.3
	雌	0.95	1.9	3.4

各投与群で認められた毒性所見は表 90 に示されている。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少等、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 30 ppm（雄 : 0.83 mg/kg 体重/日、雌 : 0.95 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 90 1年間慢性毒性試験（代謝物 I、イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦(発生時期不明) ・ 体重増加抑制(投与 12 週以降) ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht 及び PLT 減少 ・ MCV、MCH 及び PT 増加 ・ ALP、AST、GGT 及び T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量減少 ・ 精巣絶対重量減少 ・ 腎比重量増加 ・ 肝細胞壊死、門脈周囲単核細胞浸潤 ・ 腎糸球体線維化、皮質尿細管再生 ・ 精細管変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少 ・ MCV、MCH 及び PT 増加 ・ ALP、AST、GGT 及び T.Bil 増加 ・ 腎比重量増加 ・ 肝細胞壊死、門脈周囲単核細胞浸潤 ・ 腎糸球体線維化、皮質尿細管再生
60 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ Glu 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 12 週以降） ・ Glu 増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(14) 2年間発がん性試験（代謝物 I、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹、雄：24 か月と殺、雌：20～22 か月と殺）を用いた混餌（代謝物 I：0、375、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 91 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 91 2 年間発がん性試験（マウス、代謝物 I）の平均検体摂取量

投与群		375 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	59.9	124	277
	雌	78.6	170	405

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 750 ppm（雄：124 mg/kg 体重/日、雌：170 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、11、15）

(15) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 III、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、80、200、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）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。

全投与群の雄で重度の進行性慢性腎症の僅かな増加がみられたが用量相関性は認められなかった。この所見は加齢ラットに一般的に認められることから、JMPR

はヒトへの外挿性がないと判断しており、食品安全委員会は JMPR の評価を妥当と判断した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で両側性網膜萎縮の増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 200 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 10）

(16) 18 か月間発がん性試験（代謝物Ⅲ、マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（代謝物 III：0、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 92 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 92 18 か月間発がん性試験（代謝物Ⅲ、マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	136	488	1,020
	雌	155	566	1,120

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,120 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 10）

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 35 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 93 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 93 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	1,500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	34.1	103	211
		雌	38.5	118	239
	F ₁ 世代	雄	34.0	105	215
		雌	40.7	122	254

各投与群で認められた毒性所見は表 94 に示されている。

3,000 ppm 投与群の親動物の P 雄で尿細管腺腫及び腺癌（いずれも 1/35 例）が認められた。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮細胞過

形成等が認められ、児動物では 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm 未満（P 雄：34.1 mg/kg 体重/日未満、P 雌：38.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雄：34.0 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌：40.7 mg/kg 体重/日未満）、児動物で 1,500 ppm（P 雄：103 mg/kg 体重/日、P 雌：118 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：105 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：122 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、11、15）

（胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)～(30)] を参照。）

表 94 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：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週） ・腎明細胞過形成、色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週） 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎色素沈着 ・体重増加抑制 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成、色素沈着
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成、色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃扁平上皮細胞過形成、角化亢進 ・腎尿細管上皮過形成、尿細管肥大、明細胞過形成
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	1,500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし

（2）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料¹⁵＞

ラット（系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、15,000 及び 30,000/20,000 ppm：平均検体摂取量は表 95 参照）投与による 3 世

¹⁵ P 世代において投与量が数回変更されていること及び生殖器、性周期に関する所見等が不明であることから、参考資料とした。

代繁殖試験が実施された。また、高用量投与群では妊娠率低下、児動物の著しい発育不良等が認められたため、同群の投与は 1 世代で中止された。病理組織学的検査は F₃ 世代において実施された。

表 95 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			1,500 ppm	15,000 ppm	30,000/20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	108	942	1,060
		雌	121	967	1,170
	F ₁ 世代	雄	105	1,420	/
		雌	125	1,580	/
	F ₂ 世代	雄	110	1,400	/
		雌	130	977	/

注) 本試験の 15,000 及び 30,000 ppm 投与群において、投与開始初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、投与量が以下のように変更された。

投与群	0~2 日	3~14 日	3~4 週	5~7 週	8~9 週	10~20 週	21~30 週
30,000 ppm	30,000	0	5,000	10,000	15,000	20,000	/
15,000 ppm	15,000	0	5,000	10,000	15,000	15,000	15,000

/ : 実施せず

各投与群で認められた毒性所見は表 96 に示されている。

児動物の体重増加抑制が認められたため、F₁ 及び F₂ 世代の第 1 産目において、15,000 ppm 投与群と対照群との間で交叉哺育が実施された。その結果、15,000 ppm 投与群の児動物を対照群の雌が哺育した場合には、児動物に体重増加抑制は認められなかった。(参照 15)

(胃及び腎の毒性の検討に関しては、その他の試験 [14. (3)~(30)] を参照。)

表 96 3 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：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		親：F ₂ 、児：F ₃	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	30,000/ 20,000 ppm	・腎皮質拡大、蒼白化	・腎皮質拡大、蒼白化 ・盲腸拡張 ・胃粘膜肥厚 ・妊娠率低下 ^{§1}	/	/	/	/
	15,000 ppm 以上	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2} (投与 5 週以降)	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2} (投与 5 週以降)	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2}	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2}	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2} ・腎肥大、表面粗、皮質拡大、髓質紫色	・削瘦、円背位、粗毛、眼瞼炎症、軟便、尿の暗黄色化 ・体重増加抑制 ^{§2} ・腎肥大、表面粗、皮質拡大、髓質紫色
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	1,500 ppm 毒性所見なし	・腎皮質緑色化 ・盲腸拡張	・腎皮質緑色化 ・盲腸拡張
児動物	30,000/ 20,000 ppm	・呼吸困難、下痢		/		/	
	15,000 ppm 以上	・眼瞼下垂 ^a 、斜視 ・体重増加抑制		・円背位（離乳期）		/	
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制		・体重増加抑制 ・円背位、斜視（離乳期） ・食道及び前胃扁平上皮肥厚 ・腎尿細管上皮空胞化	

／：実施せず

§1：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

§2：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

a：15,000 ppm 投与群のみ

(3) 3世代繁殖試験（ラット、補足試験）＜参考資料¹⁶＞

ラット（系統不明、一群雄 10 匹、雌 20 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 97 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験は 3 世代繁殖試験（ラット） [12. (2)] の補足試験として実施された。

表 97 3 世代繁殖試験（ラット、補足試験）の平均検体摂取量

投与群		5,000 ppm	
		雄	雌
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	352	389
	F ₁ 世代	378	424
	F ₂ 世代	391	445

投与群の親動物では、いずれの世代においても中毒症状（円背位、耳の黄色化、眼瞼腫脹、粗毛変色、軟便/粘液便及び尿の暗黄色化）が認められた。F₁ 世代では、腎緑色化及び肥大（雄）並びに胃粘膜肥厚が、F₂ 世代では、腎緑色化及び肥大（雄）が認められた。

児動物では、いずれの世代においても雌雄で体重増加抑制が認められた。

F₁ 及び F₂ 世代の第 1 産目において実施された交叉哺育の結果、5,000 ppm 投与群の児動物を対照群の雌が哺育した場合には、児動物に体重増加抑制は認められなかった。（参照 15）

(4) 1 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）

SD ラット（一群雄 12 匹、雌 24 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、10、20、30、60 及び 120 ppm：平均検体摂取量は表 98 参照）投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

表 98 1 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	20 ppm	30 ppm	60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	1.2	1.7	3.6	7.3
	雌	0.7	1.4	2.2	4.2	8.6

本試験において、親動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、児動物では 60 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で本試験の最高用量 120 ppm（雄：7.3 mg/kg 体重/日、雌：8.6 mg/kg 体重/日）、児動物で 30 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：2.2 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、11、15）

¹⁶ 参考資料とされた 3 世代繁殖試験 [12. (2)] の補足試験として 1 用量で実施されていることから、参考資料とした。

(5) 3世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）

SD ラット（一群雄 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、10、60 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 99 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験では、F₁ 及び F₂ 児動物の哺育期に全ての動物で SDA ウイルス感染が認められたが、感染により評価が困難となる所見は認められなかったことから、本試験を評価可能と判断した。

表 99 3 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	60 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.75	4.5	9.5
	雌	0.9	5.3	11

各投与群で認められた毒性所見は表 100 に示されている。

本試験において、親動物では 60 ppm 以上投与群の P 雌及び F₂ 雌雄で体重増加抑制が認められ、児動物では 60 ppm 以上投与群の全世代で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 10 ppm（雄：0.75 mg/kg 体重/日、雌：0.9 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、11、15）

表 100 3 世代繁殖試験（代謝物 I、ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		親：F ₂ 、児：F ₃	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	125 ppm	・体重増加抑制（投与 3 週以降）		125 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制		
	60 ppm 以上	60 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制（投与 14 週以降） ^a		60 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	10 ppm		毒性所見なし			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	125 ppm						
	60 ppm 以上	・体重増加抑制		・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	

^a：125 ppm 投与群では投与 24 週以降に認められた。