

（案）

## 農薬評価書

# イプフェンカルバゾン

2012年8月24日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

|                             | 頁  |
|-----------------------------|----|
| ○ 審議の経緯.....                | 3  |
| ○ 食品安全委員会委員名簿.....          | 3  |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 3  |
| ○ 要約.....                   | 5  |
| <br>I. 評価対象農薬の概要.....       | 6  |
| 1. 用途.....                  | 6  |
| 2. 有効成分の一般名.....            | 6  |
| 3. 化学名.....                 | 6  |
| 4. 分子式.....                 | 6  |
| 5. 分子量.....                 | 6  |
| 6. 構造式.....                 | 7  |
| 7. 開発の経緯.....               | 7  |
| <br>II. 安全性に係る試験の概要.....    | 8  |
| 1. 動物体内運命試験.....            | 8  |
| (1) 吸収.....                 | 8  |
| (2) 分布.....                 | 9  |
| (3) 代謝.....                 | 11 |
| (4) 排泄.....                 | 12 |
| 2. 植物体内運命試験.....            | 14 |
| (1) 水稻.....                 | 14 |
| 3. 土壌中運命試験.....             | 15 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....       | 15 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験.....         | 17 |
| (3) 土壌吸脱着試験.....            | 18 |
| 4. 水中運命試験.....              | 19 |
| (1) 加水分解試験.....             | 19 |
| (2) 水中光分解試験.....            | 20 |
| 5. 土壌残留試験.....              | 20 |
| 6. 作物等残留試験.....             | 20 |
| (1) 作物残留試験.....             | 20 |
| (2) 魚介類における最大推定残留値.....     | 21 |
| (3) 推定摂取量.....              | 21 |
| 7. 一般薬理試験.....              | 21 |
| 8. 急性毒性試験.....              | 22 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....     | 23 |
| 10. 亜急性毒性試験.....                  | 23 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット） .....       | 23 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） .....        | 24 |
| (3) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 N、ラット） ..... | 25 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....           | 26 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット） .....         | 26 |
| (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ） .....          | 27 |
| (3) 2 年間発がん性試験（ラット） .....         | 28 |
| (4) 18 か月間発がん性試験（マウス） .....       | 29 |
| 12. 生殖発生毒性試験.....                 | 30 |
| (1) 2 世代繁殖試験（ラット） .....           | 30 |
| (2) 発生毒性試験（ラット） .....             | 32 |
| (3) 発生毒性試験（ウサギ） .....             | 32 |
| 13. 遺伝毒性試験.....                   | 32 |
| 14. その他の試験.....                   | 34 |
| (1) 膀胱の細胞増殖活性の検索（ラット） .....       | 34 |
| (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット） .....        | 34 |
| III. 食品健康影響評価.....                | 36 |
| ・別紙 1：代謝物/分解物略称 .....             | 40 |
| ・別紙 2：検査値等略称 .....                | 41 |
| ・別紙 3：作物残留試験成績 .....              | 43 |
| ・参照.....                          | 44 |

### ＜審議の経緯＞

- 2011 年 8 月 9 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 2011 年 10 月 6 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 1006 第 15 号）、関係書類の接受（参照 1～46）
- 2011 年 10 月 13 日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012 年 3 月 7 日 第 15 回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012 年 8 月 24 日 第 85 回農薬専門調査会幹事会

### ＜食品安全委員会委員名簿＞

- | (2012 年 6 月 30 日まで) | (2012 年 7 月 1 日から) |
|---------------------|--------------------|
| 小泉直子（委員長）           | 熊谷 進（委員長）          |
| 熊谷 進（委員長代理*）        | 佐藤 洋（委員長代理）        |
| 長尾 拓                | 山添 康（委員長代理）        |
| 野村一正                | 三森国敏（委員長代理）        |
| 畑江敬子                | 石井克枝               |
| 廣瀬雅雄                | 上安平冽子              |
| 村田容常                | 村田容常               |

\* : 2011 年 1 月 13 日から

### ＜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）  | 佐々木有  | 平塚 明   |
| 林 真（座長代理） | 代田眞理子 | 福井義浩   |
| 相磯成敏      | 高木篤也  | 藤本成明   |
| 赤池昭紀      | 玉井郁巳  | 細川正清   |
| 浅野 哲**    | 田村廣人  | 堀本政夫   |
| 石井康雄      | 津田修治  | 本間正充   |
| 泉 啓介      | 津田洋幸  | 増村健一** |
| 上路雅子      | 長尾哲二  | 松本清司   |
| 臼井健二      | 永田 清  | 柳井徳磨   |
| 太田敏博      | 長野嘉介* | 山崎浩史   |
| 小澤正吾      | 西川秋佳  | 山手丈至   |

川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

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

(2012 年 4 月 1 日から)

納屋聖人（座長）  
西川秋佳（座長代理）  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲  
泉 啓介  
上路雅子  
小野 敦  
川口博明  
桑形麻樹子  
腰岡政二  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
永田 清  
長野嘉介  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久  
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  
森田 健  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

＜第 85 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

## 要 約

トリアゾリノン系除草剤「イプフェンカルバゾン」（CAS No. 212201-70-2）について、各種試験成績等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）、植物体内運命（水稻）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、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、イプフェンカルバゾン投与による影響は、主に血液（メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等）、脾臓（~~髓外造血亢進、うっ血等~~）、肝臓（~~小葉中心性肝細胞肥大~~クッパー細胞褐色色素沈着及び、小葉中心性肝細胞脂肪化等）及び膀胱（粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び過形成等）に認められた。繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

### 【松本専門委員より】

この剤では溶血性貧血が明らかですので、「主に血液（メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等）、…」としては如何でしょうか。

### 【西川専門委員より】

脾臓（髓外造血亢進、うっ血等）→貧血に伴う二次的な変化と考えられるから、主な毒性を記載するこの部分では削除すべき。膀胱粘膜上皮細胞の単細胞壊死も削除。

### 【吉田専門委員より】

本剤の毒性の特徴として MeHb 関連の貧血が観察されることから、「小葉中心性肝細胞肥大」は、「肝臓のクッパー細胞の褐色色素沈着」のほうがよいように思えます。

### 【事務局より】

上記のとおり、修文しました。

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度の増加が認められたが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0995 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 0.00099 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イプフェンカルバゾン

英名：ipfencarbazone

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-(2,4-ジクロロフェニル)-2',4'-ジフルオロ-1,5-ジヒドロ-*N*-イソプロピル-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサニリド

1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-*N*-イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

英名：1-(2,4-dichlorophenyl)-2',4'-difluoro-1,5-dihydro-*N*-isopropyl-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxanilide

1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-*N*-isopropyl-1,5-dihydro-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide

#### CAS (No. 212201-70-2)

和名：1-(2,4-ジクロロフェニル)-*N*-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,5-ジヒドロ-*N*-(1-メチルエチル)-5-オキソ-4*H*-1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド

英名：1-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-1,5-dihydro-*N*-(1-methylethyl)-5-oxo-4*H*-1,2,4-triazole-4-carboxamide

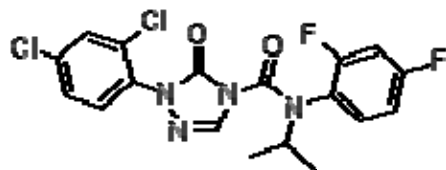
### 4. 分子式

C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

427.23

1    **6. 構造式**



2  
3    **7. 開発の経緯**

4        イプフェンカルバゾンは、北興化学工業株式会社により開発されたトリアゾリノ  
5        ン系除草剤であり、作用機構は植物体内での脂肪の生合成を阻害することによるも  
6        のと考えられている。今回、農薬取締法に基づく新規登録申請（水稻）がなされて  
7        いる。

8

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1～4]は、イプフェンカルバゾンの 2,4-ジクロロフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン」という。）、2,4-ジフルオロフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン」という。）及びトリアゾール環の 3 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[tri- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン」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イプフェンカルバゾンに換算した。代謝物/分解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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン又は [flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾンを 2 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

標識位置、用量及び雌雄にかかわらず、血漿及び全血中放射能濃度は速やかに上昇し、 $T_{1/2}$  は 23.7～93.0 時間であった。消失は一次反応式に従った。（参照 1、2）

表 1 薬物動態学的パラメータ

| 標識体            |                                                                    | [chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |       |       |       | [flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |       |       |
|----------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------|-------|-------|------------------------------------|------|-------|-------|
| 投与量 (mg/kg 体重) |                                                                    | 2                                  |       | 100   |       | 2                                  |      | 100   |       |
| 性別             |                                                                    | 雄                                  | 雌     | 雄     | 雌     | 雄                                  | 雌    | 雄     | 雌     |
| 血漿             | $T_{\max}$ (hr)                                                    | 6                                  | 2     | 6     | 12    | 6                                  | 6    | 12    | 24    |
|                | $C_{\max}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )                                 | 0.662                              | 0.677 | 21.0  | 22.9  | 0.946                              | 1.22 | 11.3  | 21.5  |
|                | $T_{1/2}$ (hr)                                                     | 37.4                               | 37.8  | 23.7  | 26.3  | 42.0                               | 47.0 | 37.5  | 38.4  |
|                | $\text{AUC}_{0-\infty}$<br>( $\text{hr} \cdot \mu\text{g eq./g}$ ) | 23.5                               | 26.1  | 670   | 1,020 | 48.7                               | 70.7 | 835   | 1,680 |
| 全血             | $T_{\max}$ (hr)                                                    | 6                                  | 2     | 24    | 24    | 2                                  | 2    | 24    | 24    |
|                | $C_{\max}$ ( $\mu\text{g eq./g}$ )                                 | 6.51                               | 6.53  | 42.1  | 54.3  | 1.51                               | 1.91 | 18.5  | 33.3  |
|                | $T_{1/2}$ (hr)                                                     | 93.0                               | 63.2  | 67.7  | 64.1  | 83.0                               | 70.1 | 87.5  | 68.7  |
|                | $\text{AUC}_{0-\infty}$<br>( $\text{hr} \cdot \mu\text{g eq./g}$ ) | 338                                | 377   | 4,430 | 5,490 | 137                                | 162  | 2,540 | 3,820 |

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]より得られた投与後 48 時間の胆汁中排泄率、尿中排泄率及び残部体組織での残存率を合算して推定された吸収率は、低用量投与群で

約 88～91%、高用量投与群で約 32～40%であり、低用量群の方が高かった。雌雄の差は小さかった。（参照 1、3）

## （２）分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン、[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[tri-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン投与後の T<sub>max</sub> に相当する投与後 6 時間（低用量）及び 12 時間（高用量）では、多くの組織に放射能が分布したが、168 時間までには減少した。いずれの標識体及び用量でも高い放射能濃度が認められた組織は、赤血球、全血、脾臓、肝臓、腎臓及び肺であった。性差は認められなかった。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

| 標識体                                  | 投与量<br>(mg/kg体重) | 性別 | T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>                                                                             | 投与 168 時間後                                                                                          |
|--------------------------------------|------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 2                | 雄  | 赤血球(11.4)、消化管 <sup>2)</sup> (9.55)、血液(6.10)、骨髄(3.21)、腎臓(3.06)、肝臓(2.90)、肺(2.20)、脾臓(1.86)、リンパ節(1.72)、副腎(1.61)   | 赤血球(1.53)、血液(0.948)、脾臓(0.416)、肝臓(0.287)、腎臓(0.240)、肺(0.228)、膀胱(0.195)、骨髄(0.112)、心臓(0.070)、下垂体(0.067) |
|                                      |                  | 雌  | 赤血球(10.9)、消化管(7.08)、血液(5.89)、骨髄(3.31)、肝臓(3.15)、リンパ節(2.35)、肺(2.10)、脾臓(1.84)、脂肪組織(1.83)、副腎(1.65)                | 赤血球(1.98)、血液(1.16)、脾臓(0.678)、肝臓(0.338)、肺(0.290)、腎臓(0.264)、膀胱(0.196)、骨髄(0.142)、心臓(0.095)、卵巣(0.089)   |
|                                      | 100              | 雄  | 消化管(519)、赤血球(51.7)、肝臓(33.9)、腎臓(32.9)、血液(31.8)、カーカス <sup>1)</sup> (31.0)、膀胱(20.6)、リンパ節(16.6)、骨髄(15.0)、心臓(14.7) | 赤血球(33.0)、血液(17.1)、脾臓(10.2)、腎臓(3.96)、肝臓(3.58)、肺(2.86)、下垂体(2.51)、膀胱(1.72)、骨髄(1.60)、副腎(1.14)          |
|                                      |                  | 雌  | 消化管(497)、赤血球(55.2)、肝臓(40.5)、血液(36.9)、脾臓(30.6)、リンパ節(28.9)、脂肪組織(28.5)、カーカス(26.9)、骨髄(22.4)、副腎(20.8)              | 赤血球(39.7)、血液(21.9)、脾臓(12.2)、肺(4.44)、肝臓(4.43)、腎臓(4.39)、骨髄(3.05)、下垂体(2.22)、心臓(2.14)、卵巣(1.73)          |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 2                | 雄  | 消化管(9.85)、腎臓(2.16)、血漿(1.38)、リンパ節(1.37)、血液(1.22)、膀胱(1.19)、赤血球(1.02)、脂肪組織(0.791)、肺(0.608)、肝臓(0.554)             | 赤血球(0.646)、血液(0.537)、肝臓(0.201)、肺(0.150)、腎臓(0.149)、膀胱(0.139)、血漿(0.116)、脾臓(0.077)、副腎(0.074)、心臓(0.068) |

<sup>1)</sup> 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。[事務局修正]

| 標識体                                              | 投与量<br>(mg/kg体重) | 性別 | T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>                                                                                   | 投与 168 時間後                                                                                                            |
|--------------------------------------------------|------------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  | 100              | 雌  | 消化管(7.60)、リンパ節(1.65)、<br>血漿(1.54)、血液(1.46)、脂肪<br>組織(1.22)、皮膚(1.04)、腎臓<br>(0.975)、膀胱(0.954)、赤血球<br>(0.896)、骨髄(0.746) | 赤血球(0.765)、血液(0.597)、<br>肝臓(0.225)、腎臓(0.185)、血<br>漿(0.178)、肺(0.176)、膀胱<br>(0.154)、副腎(0.132)、卵巢<br>(0.124)、脾臓(0.117)   |
|                                                  |                  | 雄  | 消化管(670)、肝臓(29.3)、カ<br>ーカス(28.8)、血液(22.7)、血<br>漿(22.2)、赤血球(21.5)、腎臓<br>(20.0)、リンパ節(19.7)、膀胱<br>(19.6)、脂肪組織(12.9)    | 赤血球(19.4)、血液(11.9)、肺<br>(3.19)、肝臓(2.65)、膀胱<br>(2.45)、脾臓(2.38)、血漿<br>(2.24)、腎臓(2.05)、副腎<br>(2.05)、心臓(1.83)             |
|                                                  |                  | 雌  | 消化管(564)、血漿(31.3)、肝<br>臓(28.8)、血液(26.6)、リンパ<br>節(26.1)、カーカス(26.1)、脂<br>肪組織(23.1)、赤血球(16.1)、<br>膀胱(13.2)、副腎(12.9)    | 赤血球(26.8)、血液(14.6)、肺<br>(4.57)、血漿(4.08)、膀胱<br>(3.18)、肝臓(3.07)、脾臓<br>(3.02)、副腎(2.96)、腎臓<br>(2.96)、心臓(2.74)             |
| [tri- <sup>14</sup> C]<br>イプフ<br>エンカ<br>ルバゾ<br>ン | 2                | 雄  |                                                                                                                     | 肺(0.463)、肝臓(0.231)、赤血<br>球(0.175)、副腎(0.162)、皮膚<br>(0.160)、腎臓(0.157)、下垂体<br>(0.139)、胸腺(0.130)、甲状腺<br>(0.123)、脾臓(0.116) |
|                                                  |                  | 雌  |                                                                                                                     | 肺(0.749)、肝臓(0.265)、腎臓<br>(0.202)、胸腺(0.190)、副腎<br>(0.184)、赤血球(0.169)、下垂<br>体(0.156)、脾臓(0.154)、腎臓<br>(0.138)、心臓(0.136)  |
|                                                  | 100              | 雄  |                                                                                                                     | 肝臓(6.30)、肺(4.90)、赤血球<br>(3.81)、腎臓(3.60)、副腎<br>(3.09)、胸腺(2.71)、膀胱<br>(2.60)、脾臓(2.34)、下垂体<br>(2.25)、皮膚(2.23)            |
|                                                  |                  | 雌  |                                                                                                                     | 肺(5.77)、肝臓(4.26)、赤血球<br>(3.38)、腎臓(3.22)、胸腺<br>(2.82)、副腎(2.62)、骨髄<br>(2.50)、膀胱(2.31)、脾臓<br>(2.26)、下垂体(2.24)            |

<sup>1)</sup> 2 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後、100 mg/kg 体重投与群では投与 12 時間後。

<sup>2)</sup> 消化管は、内容物を含む測定値。

反復投与による体内蓄積性を検討するため、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン  
又は[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを低用量で 14 日間反復投与した場合の血漿  
中放射能濃度について、単回投与後の血漿中濃度データ[1. (1) ①]を用いてシミ  
ュレートされた (WinNonlin 6.1)。

その結果、反復投与後 168 時間の血漿中放射能濃度は、単回投与時に比べ、  
[chl-<sup>14</sup>C]標識体で 1.0~1.2 倍、[flu-<sup>14</sup>C]標識体で 1.3~1.6 倍程度と予測されたこ

とから、反復投与による蓄積性はないと考えられた。（参照 1、2、4）

### （3）代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]及び胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

尿中代謝物組成は標識体間で異なったが、顕著な性差や用量による相違は認められなかった。[chl-<sup>14</sup>C] 標識体では G、B-グルクロン酸抱合体、C 及び F が、[flu-<sup>14</sup>C]標識体では K、I 及び J が、[tri-<sup>14</sup>C]標識体では B-グルクロン酸抱合体及び C が比較的多く認められた。親化合物はほとんど検出されなかった。

糞中の代謝物は、標識位置にかかわらず各用量で類似し、顕著な性差も認められなかった。親化合物のほか、主に E が検出された。

胆汁中からは、少量の B 及び D が検出された。親化合物は検出されなかった。

イプフェンカルバゾンの主要代謝経路の一つは、カルバモイル部位で代謝物 B 及びジフルオロアニリン部位に開裂する経路であり、B はその後、水酸化、硫酸抱合体化、グルクロン酸抱合体化、メルカプツール酸抱合体の生成及びこれらの組み合わせによる代謝反応を受けて、主に尿を経由して排泄された。B は胆汁中に少量検出されたが、腸管より再吸収されたものと考えられた。永田専門委員修文さらに、トリアゾール環 3 位の炭素は、トリアゾール環開裂に伴い、主に二酸化炭素にまで代謝され、呼気から排泄された。一方、ジフルオロアニリン部位はその後、水酸化、アセチル化、硫酸抱合体化及びこれらの組み合わせによる代謝反応を受けて、尿を経由して排泄された。その他に、イプフェンカルバゾンのジクロロフェニル環が水酸化及びグルタチオン抱合体化を受けた後、グルタチオン部位が S-メチル化体に変換され（代謝物 E）、糞を経由して排泄される経路も考えられた。（参照 1、3、4）

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

| 標識体                                  | 投与量<br>(mg/kg 体重) | 性別 | 試料 | イプフェンカルバゾン | 代謝物                                                                     |
|--------------------------------------|-------------------|----|----|------------|-------------------------------------------------------------------------|
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 2                 | 雄  | 尿  | 0.53       | B-グルクロン酸抱合体(6.68)、F(5.39)、G(4.68)、B-硫酸抱合体(4.13)、C(4.00)、B(2.64)、E(0.78) |
|                                      |                   |    | 糞  | 4.13       | E(7.76)、B(1.32)                                                         |
|                                      |                   |    | 胆汁 | -          | D(5.15)、B(2.23)                                                         |
|                                      |                   | 雌  | 尿  | 0.46       | G(9.85)、B-グルクロン酸抱合体(8.02)、C(7.75)、F(5.95)、B(3.16)、B-硫酸抱合体(1.99)、E(1.11) |
|                                      |                   |    | 糞  | 3.79       | E(8.95)                                                                 |
|                                      |                   |    | 胆汁 | -          | D(5.00)、B(2.33)                                                         |

|                                      |     |   |    |      |                                                                         |
|--------------------------------------|-----|---|----|------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                      | 100 | 雄 | 尿  | -    | B-グルクロン酸抱合体(4.91)、B-硫酸抱合体(2.61)、G(2.28)、F(1.80)、B(1.70)、C(0.98)、E(0.47) |
|                                      |     |   | 糞  | 60.1 | E(2.42)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(2.43)、B(1.18)                                                         |
|                                      |     | 雌 | 尿  | -    | B-グルクロン酸抱合体(7.58)、G(3.80)、C(2.86)、F(2.32)、B(2.05)、B-硫酸抱合体(1.66)         |
|                                      |     |   | 糞  | 58.0 | E(3.07)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(2.19)、B(1.43)                                                         |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 2   | 雄 | 尿  | -    | K(9.26)、I(7.58)、J(6.20)、H(1.89)                                         |
|                                      |     |   | 糞  | 3.48 | E(7.67)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(5.60)                                                                 |
|                                      |     | 雌 | 尿  | -    | K(8.71)、I(8.14)、J(5.07)、H(1.24)                                         |
|                                      |     |   | 糞  | 3.99 | E(7.04)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(3.52)                                                                 |
|                                      | 100 | 雄 | 尿  | -    | K(3.49)、I(3.20)、J(2.52)、H(1.05)                                         |
|                                      |     |   | 糞  | 61.9 | E(2.74)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(2.57)                                                                 |
|                                      |     | 雌 | 尿  | -    | I(3.88)、K(3.83)、J(2.77)、H(1.03)、E(0.24)                                 |
|                                      |     |   | 糞  | 49.0 | E(2.58)                                                                 |
|                                      |     |   | 胆汁 | -    | D(0.93)                                                                 |
| [tri- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 2   | 雄 | 尿  | -    | B-グルクロン酸抱合体(7.25)、B-硫酸抱合体(4.67)、C(4.21)、B(3.00)                         |
|                                      |     |   | 糞  | 3.96 | E(8.79)                                                                 |
|                                      |     | 雌 | 尿  | -    | B-グルクロン酸抱合体(7.97)、C(6.02)、B(3.13)、B-硫酸抱合体(2.12)                         |
|                                      |     |   | 糞  | 2.23 | E(6.94)                                                                 |
|                                      | 100 | 雄 | 尿  | 0.25 | B-グルクロン酸抱合体(5.01)、B-硫酸抱合体(2.97)、B(1.86)、C(0.81)                         |
|                                      |     |   | 糞  | 56.0 | E(2.26)                                                                 |
|                                      |     | 雌 | 尿  | -    | B-グルクロン酸抱合体(5.98)、B(2.27)、C(1.54)、B-硫酸抱合体(1.26)                         |
|                                      |     |   | 糞  | 62.5 | E(1.75)                                                                 |

1

## 2 (4) 排泄

## 3 ① 尿及び糞中排泄

4 Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン、  
5 [flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[tri-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを低用量又  
6 は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

7 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

8 尿及び糞への排泄率は、いずれの標識体においても低用量群では尿中が糞中よ  
9 り多く、高用量では糞中が尿中より多い傾向であった。[tri-<sup>14</sup>C] イプフェンカル

バゾン投与群においては、投与後 168 時間までに呼気に  $^{14}\text{CO}_2$  として 7.93~25.6%TAR の排泄が認められた。投与後 168 時間の体内残留放射能は、標識位置及び雌雄にかかわらず低用量群で 2.74~5.85%TAR、高用量群で 1.38~2.54%TAR であった。（参照 1、4）

表 4 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

| 標識体              | [chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |              |      | [flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |              |      | [tri- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |              |      |
|------------------|------------------------------------|------|--------------|------|------------------------------------|------|--------------|------|------------------------------------|------|--------------|------|
|                  | 2 mg/kg 体重                         |      | 100 mg/kg 体重 |      | 2 mg/kg 体重                         |      | 100 mg/kg 体重 |      | 2 mg/kg 体重                         |      | 100 mg/kg 体重 |      |
| 性別               | 雄                                  | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                                  | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                                  | 雌    | 雄            | 雌    |
| 尿                | 63.0                               | 67.6 | 26.9         | 25.8 | 63.9                               | 66.3 | 25.6         | 38.8 | 44.5                               | 44.9 | 21.3         | 19.3 |
| 糞                | 29.4                               | 24.2 | 67.4         | 67.0 | 26.3                               | 23.9 | 69.4         | 54.7 | 21.6                               | 15.7 | 61.5         | 65.6 |
| 呼気               | -                                  | -    | -            | -    | -                                  | -    | -            | -    | 19.5                               | 25.6 | 8.82         | 7.93 |
| ケージ洗液            | 1.79                               | 1.04 | 0.67         | 0.44 | 2.16                               | 1.78 | 0.62         | 0.77 | 0.40                               | 0.52 | 0.55         | 0.30 |
| 総排泄量             | 94.2                               | 92.8 | 94.9         | 93.2 | 92.4                               | 91.9 | 95.7         | 94.2 | 86.0                               | 86.7 | 92.1         | 93.2 |
| 消化管 <sup>#</sup> | 0.23                               | 0.36 | 0.11         | 0.09 | 0.10                               | 0.15 | 0.07         | 0.11 | 0.18                               | 0.28 | 0.09         | 0.09 |
| カーカス             | 4.41                               | 5.85 | 1.68         | 2.05 | 2.74                               | 3.72 | 1.38         | 2.54 | 4.48                               | 4.72 | 1.86         | 1.53 |
| 総計               | 98.9                               | 99.0 | 96.7         | 95.4 | 95.2                               | 95.8 | 97.1         | 96.9 | 90.7                               | 91.7 | 94.1         | 94.8 |

<sup>#</sup>：消化管内容物を含む -：試料採取なし

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 又は 4 匹）に、[chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン又は [flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与された放射能は、両標識体とも主に胆汁及び尿中の両経路から排泄された。胆汁中への排泄率は、低用量群で 31.5~37.2%TAR 認められ、高用量群の 13.6~15.0%TAR に比べ高かった。雌雄の差は僅かであった。（参照 1、3）

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

| 標識体              | [chl- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |              |      | [flu- $^{14}\text{C}$ ] イプフェンカルバゾン |      |              |      |
|------------------|------------------------------------|------|--------------|------|------------------------------------|------|--------------|------|
|                  | 2 mg/kg 体重                         |      | 100 mg/kg 体重 |      | 2 mg/kg 体重                         |      | 100 mg/kg 体重 |      |
| 性別               | 雄                                  | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                                  | 雌    | 雄            | 雌    |
| 胆汁               | 36.7                               | 31.5 | 13.6         | 15.0 | 37.2                               | 32.3 | 13.9         | 14.1 |
| 尿                | 40.3                               | 42.8 | 14.6         | 19.1 | 46.2                               | 51.2 | 15.2         | 22.0 |
| 糞                | 3.46                               | 3.43 | 59.9         | 52.9 | 7.44                               | 5.35 | 57.0         | 54.8 |
| ケージ洗浄液           | 0.81                               | 1.02 | 0.54         | 0.46 | 0.81                               | 1.20 | 0.40         | 0.57 |
| 総排泄量             | 81.3                               | 78.7 | 88.7         | 87.4 | 91.7                               | 90.0 | 86.5         | 91.5 |
| 消化管 <sup>#</sup> | 1.87                               | 2.53 | 2.21         | 2.15 | 0.21                               | 0.34 | 5.87         | 1.41 |
| カーカス             | 10.7                               | 14.5 | 4.50         | 6.39 | 6.27                               | 7.14 | 2.66         | 3.84 |

|    |      |      |      |      |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 総計 | 93.9 | 95.8 | 95.4 | 96.0 | 98.1 | 97.5 | 95.0 | 96.7 |
|----|------|------|------|------|------|------|------|------|

#：消化管内容物を含む

### ③腸肝循環

胆汁中排泄試験[1. (4) ②]及び尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]における投与後 48 時間の尿中排泄率を比較すると、胆汁中排泄試験の方が低かった。これは、胆汁中に排泄された放射能の一部が腸管から再吸収されて、尿中に排泄されたためと推察され、イプフェンカルバゾンの体内動態において腸肝循環が部分的に関与することが示唆された。（参照 1、3）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

ポット栽培したイネ（品種：コシヒカリ）に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを用いて調製した 2.5%粒剤(w/w)を 1.25 mg ai/ポット（最大慣行施用量の 250 g ai/ha 相当）の用量で、幼苗移植直後及び移植 14 日後に田面水施用した。施用 71 日後（中間採取期）に茎葉部を、施用 111 日後（登熟期）に玄米、籾殻及び稲わらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン処理後の各試料中代謝物は表 7 に示されている。

残留放射能濃度は、登熟期における玄米（可食部）で低く、籾殻及び稲わらでは高い濃度が認められた。標識位置の比較では、いずれの試料においても [chl-<sup>14</sup>C]標識体の方が[flu-<sup>14</sup>C]標識体に比べて 2 倍以上高かった。

[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン処理後の試料中に認められた 10%TRR 以上の主要代謝物は、玄米中の N、稲わら中の N、B 及び M-グルコース抱合体であった。中間採取時の茎葉からは、B、N 及び M-グルコース抱合体が 10%TRR を超えて検出された。[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン処理後の稲わら及び中間採取茎葉部において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。玄米では抽出液中の残留放射能レベルが低く分析できなかった。

イプフェンカルバゾンの水稻中における主要代謝経路は、B への加水分解とそれに続くアラニン抱合 (L)、さらにそのアミノ基の酸化 (M) であった。M は糖抱合化反応を受けてグルコース抱合体を生成するか、又はさらに酸化されて N を生成するものと考えられた。また、イプフェンカルバゾン由来の放射能は、リグニン、及びヘミセルロースなどの植物体構成成分に取り込まれ、結合型残留物を形成すると考えられた。事務局修正（参照 1、5）

1 表 6 各試料中の残留放射能分布

| 収穫<br>時期      | 標識体                                   | 試料  | 溶媒抽出液 |      | ソックスレー<br>抽出液 |      | 固形物残渣 |      | 総残留<br>放射能 |
|---------------|---------------------------------------|-----|-------|------|---------------|------|-------|------|------------|
|               |                                       |     | mg/kg | %TRR | mg/kg         | %TRR | mg/kg | %TRR |            |
| 中間<br>採取<br>期 | [chl- <sup>14</sup> C] イプフ<br>エンカルバゾン | 茎葉部 | 0.358 | 87.2 | 0.008         | 2.02 | 0.044 | 10.7 | 0.411      |
|               | [flu- <sup>14</sup> C] イプフ<br>エンカルバゾン | 茎葉部 | 0.096 | 63.0 | 0.005         | 3.08 | 0.052 | 33.9 | 0.152      |
| 登熟<br>期       | [chl- <sup>14</sup> C] イプフ<br>エンカルバゾン | 玄米  | 0.044 | 56.3 | 0.011         | 14.4 | 0.023 | 29.4 | 0.078      |
|               |                                       | 稲わら | 0.670 | 82.5 | 0.020         | 2.47 | 0.122 | 15.1 | 0.812      |
|               |                                       | 籾殻  |       |      |               |      |       |      | 0.626      |
|               | [flu- <sup>14</sup> C] イプフ<br>エンカルバゾン | 玄米  | 0.011 | 31.5 | 0.001         | 3.44 | 0.023 | 65.0 | 0.035      |
|               |                                       | 稲わら | 0.200 | 49.8 | 0.013         | 3.27 | 0.189 | 47.0 | 0.401      |
|               |                                       | 籾殻  |       |      |               |      |       |      | 0.188      |

2 / : 測定されず

3

4 表 7 [chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン処理後の各試料中代謝物

| 試料          | イプフェン<br>カルバゾン |          | 代謝物   |          |                |          |       |          |       |          |       |          |
|-------------|----------------|----------|-------|----------|----------------|----------|-------|----------|-------|----------|-------|----------|
|             |                |          | L     |          | M-グルコー<br>ス抱合体 |          | M     |          | B     |          | N     |          |
|             | mg/kg          | %<br>TRR | mg/kg | %<br>TRR | mg/kg          | %<br>TRR | mg/kg | %<br>TRR | mg/kg | %<br>TRR | mg/kg | %<br>TRR |
| 中間採取<br>茎葉部 | 0.011          | 2.60     | 0.035 | 8.43     | 0.042          | 10.3     | 0.029 | 7.16     | 0.103 | 25.0     | 0.082 | 19.9     |
| 玄米          | ND             | -        | 0.004 | 4.53     | 0.003          | 3.52     | ND    | -        | 0.006 | 7.83     | 0.036 | 45.3     |
| 稲わら         | 0.010          | 1.21     | 0.020 | 2.45     | 0.119          | 14.6     | 0.021 | 2.56     | 0.121 | 14.9     | 0.182 | 22.5     |

5 ND : 検出限界以下

6

## 7 3. 土壌中運命試験

## 8 (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

9 埴壤土（茨城）に水を加えて湛水条件とし、25.2±2℃の暗所でプレインキュ  
 10 ベートした。この試験土壌に[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[flu-<sup>14</sup>C] イプ  
 11 フェンカルバゾンを 0.25 mg/kg 乾土（最大慣行施用量の 250 g a.i./ha に相当）  
 12 で田面水相に滴下し、土壌及び田面水相の全体をよく混和して 168 日間インキュ  
 13 ベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された上路専門委員修文。

14 好氣的湛水土壌（非滅菌）における放射能分布は表 8 に、好氣的湛水土壌（非

滅菌）における主要代謝物は表 9 に示されている。

[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン及び[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン処理直後の田畝水中の放射能はともに約 2.6%**TAR** であり、以後 1%**TAR** 未満で推移し、大部分の放射能は土壌抽出液中に存在した上路専門委員修文。168 日間の累積 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、0.38～1.93%**TAR** と僅かであった。

[chl-<sup>14</sup>C]標識体処理後の親化合物は穏やかに減少し、代謝物として B が親化合物の減少に伴って経時的に増加した。[flu-<sup>14</sup>C]標識体処理後の試料では、親化合物の減衰に伴って主要代謝物として O が生成された。イプフェンカルバゾンの好氣的湛水条件下での推定半減期は 400～420 日であった。処理 119 日後における土壌残渣中放射能の大部分はフルボ酸画分（[chl-<sup>14</sup>C]標識体：約 70%**TRR**、[flu-<sup>14</sup>C]標識体：約 56%**TRR**）に分布した。

滅菌土壌に[chl-<sup>14</sup>C]標識体を処理した場合、非滅菌土壌に比べて親化合物の分解消失は極めて遅く、処理後 91 日で 95.2%**TAR** が残存した。また、非滅菌土壌で検出された B は検出されなかった。これらの結果から、土壌中での分解の大部分が微生物によることが示唆された。

イプフェンカルバゾンの好氣的湛水土壌中での分解経路は、土壌微生物による分解を受け B 及び O を生成し、B はさらに分解されその一部が土壌結合残渣として土壌に取り込まれるものと推定された。一方、O も同様に土壌結合残渣として土壌に取り込まれるほか、その少量が二酸化炭素に無機化されと考えられた。（参照 1、6）

表 8 好氣的湛水土壌（非滅菌）における放射能分布（%**TAR**） 上路専門委員修正

| 処理区                                      | 画分                      | 試料採取時点（日） |      |      |      |
|------------------------------------------|-------------------------|-----------|------|------|------|
|                                          |                         | 0         | 61   | 91   | 168  |
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | 田畝水相                    | 2.63      | 0.39 | 0.42 | 0.36 |
|                                          | 土壌                      | 101       | 98.0 | 99.8 | 96.6 |
|                                          | 土壌抽出液 <sup>1)</sup>     | 99.7      | 79.4 | 80.2 | 76.1 |
|                                          | ソックスレー抽出液 <sup>2)</sup> | NA        | 8.79 | 9.33 | 11.2 |
|                                          | 抽出後の土壌残渣                | 1.31      | 9.86 | 10.3 | 9.40 |
|                                          | 揮発性 <sup>14</sup> C     | NA        | 0.23 | 0.28 | 0.38 |
|                                          | 総回収 <sup>14</sup> C     | 104       | 98.7 | 100  | 97.4 |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | 田畝水相                    | 2.55      | 0.31 | 0.25 | 0.17 |
|                                          | 土壌                      | 99.9      | 97.4 | 97.2 | 92.9 |
|                                          | 土壌抽出液 <sup>1)</sup>     | 98.7      | 78.9 | 77.6 | 71.7 |
|                                          | ソックスレー抽出液 <sup>2)</sup> | NA        | 7.09 | 7.84 | 10.3 |
|                                          | 抽出後の土壌残渣                | 1.18      | 11.4 | 11.8 | 10.9 |
|                                          | 揮発性 <sup>14</sup> C     | NA        | 0.54 | 0.90 | 1.93 |
|                                          | 総回収 <sup>14</sup> C     | 102       | 98.3 | 98.4 | 95.0 |

NA：測定されず

1) : アセトニトリル抽出液+アセトニトリル/0.1M HCl (8:2,v/v) 抽出

2) : 1) の抽出土壌をアセトニトリル/0.1M HCl (8:2,v/v) でソックスレー抽出

表 9 好氣的湛水土壌（非滅菌）における主要代謝物（%TAR）

| 処理区                                      | 主要代謝物          | 試料採取時点（日） |      |      |      |
|------------------------------------------|----------------|-----------|------|------|------|
|                                          |                | 0         | 61   | 91   | 168  |
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | イプフェン<br>カルバゾン | 99.7      | 76.3 | 75.8 | 66.9 |
|                                          | B              | ND        | 11.9 | 13.7 | 20.4 |
|                                          | 合計             | 99.7      | 88.2 | 89.5 | 87.2 |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | イプフェン<br>カルバゾン | 98.7      | 83.7 | 78.0 | 73.6 |
|                                          | O              | ND        | ND   | 6.30 | 7.78 |
|                                          | 合計*            | 98.7      | 86.0 | 85.4 | 82.0 |

ND : 検出限界以下

\* : 2 種の未同定物質（%TAR）を合算している

## （２）好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）を 25±2℃の暗所でプレインキュベートした。この試験土壌<sup>2</sup>に [chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は [flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを 0.25 mg/kg 乾土（最大慣行施用量の 250 g a.i./ha に相当）で土壌表面に滴下し、土壌全体をよく混和して 168 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌（非滅菌）における放射能分布は表 10 に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン投与区の好氣的土壌（非滅菌）における主要代謝物は表 11 に示されている。

[chl-<sup>14</sup>C]標識体処理後の親化合物は穏やかに減少し、代謝物として B が親化合物の減少に伴って経時的に増加した。[flu-<sup>14</sup>C]標識体処理においては、親化合物が 168 日後で 84.5%TAR 認められ、1%TAR を超えて検出された成分はなかった。イプフェンカルバゾンの好氣的条件下での推定半減期は 568～646 日であった。滅菌土壌に[chl-<sup>14</sup>C]標識体を処理した場合、土壌抽出液中からは親化合物のみが検出され、B は検出されなかったことから、好氣的土壌中における B への変換は微生物によることが示唆された。

イプフェンカルバゾンの好氣的土壌中における分解経路は、土壌微生物の分解による B の生成が考えられた。化学構造からみて B の対として O の生成が予想されるが、好氣的畑条件下では O は速やかに分解したため、検出できなかったと

<sup>2</sup> 土壌試料には最大容水量の 52.8%の水分が含まれていたため、水を加えなかった。

考えられた。最終的に土壌結合残渣として抽出され難い形態となるほか、少量が二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。（参照 1、7）

表 10 好氣的土壌（非滅菌）における放射能分布（%TAR）

| 処理区                                      | 画分                  | 試料採取時点（日） |      |      |      |
|------------------------------------------|---------------------|-----------|------|------|------|
|                                          |                     | 0         | 61   | 91   | 168  |
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | 土壌抽出液               | 101       | 98.0 | 96.4 | 95.5 |
|                                          | アセトニトリル抽出           | 101       | 85.0 | 82.0 | 78.3 |
|                                          | 酸性アセトニトリル抽出         | NA        | 7.83 | 8.73 | 9.93 |
|                                          | ソックスレー抽出液           | NA        | 5.23 | 5.57 | 7.29 |
|                                          | 抽出後の土壌残渣            | 0.77      | 2.10 | 2.91 | 3.36 |
|                                          | 揮発性 <sup>14</sup> C | NA        | 0.48 | 0.63 | 0.86 |
|                                          | 総回収 <sup>14</sup> C | 101       | 101  | 99.9 | 99.7 |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェン<br>カルバゾン | 土壌抽出液               | 101       | 91.8 | 89.0 | 84.8 |
|                                          | アセトニトリル抽出           | 101       | 82.1 | 77.7 | 71.0 |
|                                          | 酸性アセトニトリル抽出         | NA        | 5.63 | 6.36 | 7.07 |
|                                          | ソックスレー抽出液           | NA        | 4.11 | 4.90 | 6.72 |
|                                          | 抽出後の土壌残渣            | 0.70      | 6.53 | 7.40 | 8.20 |
|                                          | 揮発性 <sup>14</sup> C | NA        | 3.16 | 4.39 | 6.63 |
|                                          | 総回収 <sup>14</sup> C | 102       | 102  | 101  | 99.7 |

NA：測定されず

表 11 [chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン投与区の好氣的土壌（非滅菌）  
における主要代謝物（%TAR）

| 主要代謝物          | 試料採取時点（日） |      |      |      |
|----------------|-----------|------|------|------|
|                | 0         | 61   | 91   | 168  |
| イプフェン<br>カルバゾン | 101       | 89.4 | 84.3 | 81.4 |
| B              | ND        | 8.61 | 12.1 | 14.1 |
| 合計             | 101       | 98.0 | 96.4 | 95.5 |

ND：検出限界以下

### （３）土壌吸脱着試験

５種類の国内土壌〔砂土（徳島）、壤土（福島）、砂壤土（青森）、シルト質埴土（埼玉）及び火山灰（栃木）〕に、イプフェンカルバゾンを添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 19.4～53.3 であり、有機炭素吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{OC}}$  は 484～27,700、脱着係数  $K_F^{\text{des}}$  は 9.89～115 であった。（参照 1、8）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4（酢酸緩衝液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）若しくは pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを 0.2 mg/L となるように添加、又は pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液に[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを 0.2 mg/L となるように添加した後、25±0.5℃の暗所下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中における分解物は表 12 に示されている。

イプフェンカルバゾンは pH が高くなると分解され、pH 7 では[chl-<sup>14</sup>C]標識体で微量の B、[flu-<sup>14</sup>C]標識体で微量の O が検出され、pH 9 では両標識体とも 30 日後で親化合物は 10%TAR 程度まで減少し、それに伴って[chl-<sup>14</sup>C]標識体では B が、[flu-<sup>14</sup>C]標識体では O がそれぞれ 80%TAR 以上検出された。pH 9 試料におけるイプフェンカルバゾンの消失半減期は、9.2～9.6 日であった。（参照 1、9）

表 12 各緩衝液中における分解物（%TAR）

| 標識体                                  | pH | 化合物        | 添加後日数（日） |      |      |      |
|--------------------------------------|----|------------|----------|------|------|------|
|                                      |    |            | 0        | 7    | 14   | 30   |
| [chl- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 4  | イプフェンカルバゾン | 99.1     | 104  | 104  | 91.5 |
|                                      | 5  | イプフェンカルバゾン | 102      | 105  | 101  | 99.2 |
|                                      | 7  | イプフェンカルバゾン | 99.6     | 103  | 98.5 | 99.4 |
|                                      |    | B          | ND       | 0.98 | 1.18 | 2.06 |
|                                      | 9  | イプフェンカルバゾン | 97.2     | 57.7 | 33.8 | 11.2 |
|                                      |    | B          | 1.04     | 39.5 | 63.6 | 88.4 |
| [flu- <sup>14</sup> C]<br>イプフェンカルバゾン | 7  | イプフェンカルバゾン | 101      | 101  | 96.9 | 95.8 |
|                                      |    | O          | ND       | ND   | 0.66 | 1.14 |
|                                      | 9  | イプフェンカルバゾン | 103      | 58.3 | 35.0 | 10.9 |
|                                      |    | O          | 0.60     | 38.3 | 61.8 | 83.2 |

ND：検出限界以下

## （２）水中光分解試験

滅菌酢酸緩衝液（pH 5）及び滅菌自然水〔河川水（米国）、pH 7.3〕に、[chl-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾン又は[flu-<sup>14</sup>C] イプフェンカルバゾンを 0.2 mg/L となるように添加した後、滅菌緩衝液（pH 5）は 15 日間、滅菌自然水は 9 日間それぞれ 25±1℃でキセノンランプ光（光強度：26.3W/m<sup>2</sup>、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。なお、比較のため暗所対照区が設けられた。

光照射試料中でイプフェンカルバゾンは緩やかに分解し、pH 5 の緩衝液では 15 日後に 75.2～78.9%TAR、自然水では 9 日後に 66.8～68.4%TAR まで減少した。暗所試料中では全試験区において安定であった。分解物は最高で、[chl-<sup>14</sup>C] 標識体由来の B が緩衝液で 1.28%TAR、自然水で 4.92%TAR 認められ、また、[flu-<sup>14</sup>C] 標識体由来の推定代謝物 P が緩衝液で 4.40%TAR、自然水で 8.40%TAR 認められた。イプフェンカルバゾンの半減期は、緩衝液及び自然水で 40～42 日及び 19～20 日、東京春期太陽光日換算において 134～143 日及び 64～68 日であった。分解は自然水の方が緩衝液より速やかであったが、分解パターンは各標識体及び試料において同様であった。（参照 1、10）

## 5. 土壌残留試験

火山灰砂壌土（熊本）及び洪積埴壌土（大阪）を用いて、イプフェンカルバゾン、分解物 B 及び O を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 1、11）

表 13 土壌残留試験成績

| 試験   | 濃度 <sup>1)</sup> | 土壌 |            | 推定半減期（日）   |                              |
|------|------------------|----|------------|------------|------------------------------|
|      |                  |    |            | イプフェンカルバゾン | イプフェンカルバゾン+分解物 <sup>2)</sup> |
| 圃場試験 | 500 g ai/ha      | 水田 | 火山灰砂壌土（熊本） | 34.4       | 54.4                         |
|      |                  | 水田 | 洪積埴壌土（大阪）  | 8.5        | 20.4                         |

<sup>1)</sup>粒剤（2.5%）使用。

<sup>2)</sup>親化合物+分解物 B の含量値より半減期を求めた（分解物 O は全試料で定量限界未満）。

## 6. 作物等残留試験

### （１）作物残留試験

水稻を用いて、イプフェンカルバゾン並びに代謝物 B、M（グルコース抱合体を含む）及び N 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。親化合物及び B は可食部の玄米及び稲わら中ともに定量限

界未満であった。代謝物 M（グルコース抱合体を含む）及び N の最高値は、いずれも最終散布 108 日後に収穫した稲わらの 0.04 mg/kg であったが、玄米では定量限界未満であった。（参照 1、12）

## （２）魚介類における最大推定残留値

イプフェンカルバゾンの公共水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イプフェンカルバゾンの水産 PEC は 0.098 µg/L、BCF は 76（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg であった。（参照 1、13）

## （３）推定摂取量

イプフェンカルバゾンを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 14 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請されている使用方法から、イプフェンカルバゾンが最大の残留を示す使用条件で適用作物に使用され、かつ魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中より摂取されるイプフェンカルバゾンの推定摂取量

| 農産物 | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重：53.3kg) |                 | 小児（1～6 歳）<br>(体重：15.8kg) |                 | 妊婦<br>(体重：55.6kg) |                 | 高齢者(65 歳以上)<br>(体重：54.2kg) |                 |
|-----|----------------|---------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
|     |                | ff<br>(g/人/日)       | 摂取量<br>(µg/人/日) | ff<br>(g/人/日)            | 摂取量<br>(µg/人/日) | ff<br>(g/人/日)     | 摂取量<br>(µg/人/日) | ff<br>(g/人/日)              | 摂取量<br>(µg/人/日) |
| 魚介類 | 0.037          | 94.1                | 3.48            | 42.8                     | 1.58            | 94.1              | 3.48            | 94.1                       | 3.48            |
| 合 計 |                |                     | 3.48            |                          | 1.58            |                   | 3.48            |                            | 3.48            |

注) ・ff：平成 10～12 年の国民栄養調査（参照 47～49）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。

・摂取量：残留値から求めたイプフェンカルバゾンの推定摂取量（µg/人/日）。

・作物残留試験における玄米の分析値は全て定量限界未満であったことから、推定摂取量の計算には含めていない。

## 7. 一般薬理試験

イプフェンカルバゾンのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 1、14）

1 表 15 一般薬理試験

| 試験の種類   |                      | 動物種        | 動物数<br>／群  | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)*  | 最大無作用<br>量<br>(mg/kg 体重) | 最小作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要                                              |
|---------|----------------------|------------|------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|
| 中枢神経系   | 一般状態及び行動<br>(多次元観察法) | SD<br>ラット  | 雄 5<br>雌 5 | 0、500、<br>1,000、2,000<br>(経口) | 1,000                    | 2,000               | 2,000 mg/kg 体重<br>の雌で活動性の低下、<br>接近反応の低下が一時的に認められた。 |
|         | 一般状態及び行動<br>(多次元観察法) | ICR<br>マウス | 雄 3<br>雌 3 | 0、500、<br>1,000、2,000<br>(経口) | 2,000                    | -                   | 影響なし                                               |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸状態及び呼吸数            | SD<br>ラット  | 雄 5        | 0、500、<br>1,000、2,000<br>(経口) | 2,000                    | -                   | 影響なし                                               |
|         | 血圧及び心拍数              | SD<br>ラット  | 雄 5        | 0、500、<br>1,000、2,000<br>(経口) | 2,000                    | -                   | 影響なし                                               |

2 \*: 0.5%CMC ナトリウム水溶液に懸濁して実施した。

3 -: 最小作用量は設定されず。

## 4 8. 急性毒性試験

5 イプフェンカルバゾン原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施され  
6 した。結果は表 16 に示されている。（参照 1、15、16、17、18）

7 表 16 急性毒性試験概要（原体）

| 投与経路 | 動物種               | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                                                   |
|------|-------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|
|      |                   | 雄                           | 雌      |                                                           |
| 経口   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2,000                      | >2,000 | 雄で投与後 6 時間に軟便及び<br>肛門周囲部被毛の汚れ、投与<br>1 日後には消失<br>死亡例なし     |
|      | ICR マウス<br>雌 6 匹  | /                           |        | 症状及び死亡例なし<br>2,000 mg/kg 体重で 6 例中 1<br>例に肝臓及び脾臓の腫大[事務局修正] |
| 経皮   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                                                 |
| 吸入   | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 症状及び死亡例なし                                                 |
|      |                   | >5.9                        | >5.9   |                                                           |

10 代謝物 B、N、M 及び L のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果  
11 は表 17 に示されている。（参照 1、19、20、21、22）

表 17 急性経口毒性試験概要（代謝物）

| 被験物質 | 動物種             | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) | 観察された症状                                                                                         |
|------|-----------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                 | 雌                           |                                                                                                 |
| B    | SD ラット<br>雌 3 匹 | 300<LD <sub>50</sub> ≤2,000 | 自発運動低下、よろめき歩行、鎮静、呼吸緩徐、昏睡、体温低下、流涙、腺胃部の黒色斑散在、尿うっ滞、脾臓の暗調化<br>300 mg/kg 体重で 1 例、2,000 mg/kg 体重で全例死亡 |
| N    | SD ラット<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし                                                                                       |
| M    | SD ラット<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし                                                                                       |
| L    | SD ラット<br>雌 3 匹 | >2,000                      | 症状及び死亡例なし                                                                                       |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験が実施され、眼においては結膜に最小の刺激性変化が認められ、また洗眼効果が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、軽度の感作性が認められた。（参照 1、23、24、25）

## 10. 亜急性毒性試験

### （1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 10 ppm | 30 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.592  | 1.77   | 5.97    |
|                         | 雌 | 0.664  | 2.00   | 6.69    |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、10 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 投与群の雌において脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm 未満（0.592 mg/kg 体重/日未満）、雌で 10 ppm（0.664 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、26）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄                                                                                                                                                                                        | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH、PLT、WBC 及び Lym 増加</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ PLT 及び WBC 増加</li> <li>・ ALP、AST 減少</li> <li>・ T.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ MetHb 増加</li> <li>・ ナトリウム減少</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（椎骨、胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul> |
| 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少</li> <li>・ MCV 及び Ret 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血</li> </ul>                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV、MCH、Ret 及び Lym 増加</li> <li>・ ALT 減少</li> <li>・ クロール減少</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                           |
| 10 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MetHb 増加<sup>#</sup></li> <li>・ 脾ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                    | 10 ppm、毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>#</sup> : 30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

## （２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、5、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 5 ppm | 30 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.124 | 0.729  | 7.79    |
|                         | 雌 | 0.132 | 0.789  | 8.09    |

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 増加傾向等が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 ppm（雄：0.124 mg/kg 体重/日、雌：0.132 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、27）

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 表 21 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 300 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 口腔粘膜褪色<sup>#</sup></li> <li>・ 粘液便<sup>#</sup></li> <li>・ 体重増加抑制及び消瘦<sup>#</sup></li> <li>・ MetHb 増加</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ PLT、Ret 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ハインツ小体陽性</li> <li>・ T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ ALT 及び GGT 増加</li> <li>・ TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>・ ChE 増加</li> <li>・ カルシウム減少</li> <li>・ Bil 尿症<sup>#</sup></li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾絶対<sup>###</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓（胸骨、肋骨、大腿骨）造血亢進及び褐色色素沈着<sup>#</sup></li> <li>・ 脾髄外造血亢進<sup>#</sup></li> <li>・ クッパー細胞ヘモジデリン沈着<sup>#</sup>及び肝細胞リポフスチン沈着<sup>#</sup></li> <li>・ 前立腺萎縮</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 口腔粘膜褪色<sup>#</sup></li> <li>・ 粘液便<sup>#</sup></li> <li>・ 体重増加抑制<sup>#</sup></li> <li>・ Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・ MetHb 増加</li> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ MCHC 減少</li> <li>・ Ret、WBC 及び Neu 増加</li> <li>・ ハインツ小体陽性</li> <li>・ T.Bil、D.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ TP、Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>・ カルシウム及び無機リン減少</li> <li>・ Bil 尿症<sup>#</sup></li> <li>・ 脾絶対<sup>###</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓（胸骨、肋骨及び大腿骨）造血亢進及び褐色色素沈着<sup>#</sup></li> <li>・ 脾髄外造血亢進<sup>#</sup></li> <li>・ クッパー細胞ヘモジデリン沈着<sup>#</sup>、肝細胞リポフスチン沈着<sup>#</sup>及び小肉芽腫<sup>#</sup></li> </ul> |
| 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加<sup>##</sup></li> <li>・ 脾うっ血<sup>#</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>#§</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALP 増加<sup>##</sup></li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血<sup>#</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>#§</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

2 <sup>#</sup>：統計検定は実施していないが投与の影響と考えられた。3 <sup>##</sup>：30 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と考えられた。4 <sup>###</sup>：有意差はないが投与の影響と考えられた。5 <sup>§</sup>：細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とするからなる吉田専門委員修文。

## 8 (3) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 N、ラット）

9 Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 N：0、100、1,000、  
10 3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 28 日間亜急性  
11 毒性試験が実施された。

表 22 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 N、ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 100 ppm | 1,000 ppm | 3,000 ppm | 10,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.79    | 77.9      | 234       | 782        |
|                         | 雌 | 8.15    | 80.6      | 251       | 853        |

本試験において、いずれの投与群においても死亡例は認められず、実施した全ての検査において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である 10,000 ppm（雄：782 mg/kg 体重/日、雌：853 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、28）

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 3 ppm | 30 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.126 | 1.29   | 4.40    |
|                         | 雌 | 0.159 | 1.61   | 5.49    |

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

100 ppm 投与群の雌雄で膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成が観察され、雄では移行上皮乳頭腫の発生が認められた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で MetHb の増加を伴う溶血性貧血等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.126 mg/kg 体重/日、雌：0.159 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29）

（肝臓の薬物代謝酵素誘導については [14. (2)] 参照）

表 24 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群     | 雄                                                                                                                                                                                                                                                                       | 雌                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>尿量増加及び尿比重減少</li> <li>MCH 増加</li> <li>骨髓有核細胞数増加</li> <li>T.Bil 及び D.Bil 増加</li> <li>Glob 減少</li> <li>A/G 比増加</li> <li>T.Chol 減少</li> <li>肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>腎絶対#及び比重量増加</li> <li>骨髓造血亢進（胸骨）</li> <li>変異肝細胞巣（好酸性細胞）</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>RDW 増加</li> <li>骨髓有核細胞数増加</li> <li>WBC 増加</li> <li>APTT 延長</li> <li>T.Bil 及び I.Bil 増加</li> <li>Alb 及び A/G 比増加</li> <li>Ca 増加</li> <li>肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>脾髄外造血亢進</li> <li>小葉中心性肝細胞脂肪化、肝細胞</li> </ul> |

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成及び移行上皮乳頭腫</li> </ul>                                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・リポフスチン沈着、クッパー細胞ヘモジデリン沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び変異肝細胞巣（好塩基細胞）</li> <li>・近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul>                                                                                                                  |
| 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・MetHb 増加</li> <li>・RDW 増加</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・PT 延長</li> <li>・APTT 延長</li> <li>・TG 減少</li> <li>・骨髓造血亢進（大腿骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進</li> <li>・小葉中心性肝細胞脂肪化及びクッパー細胞ヘモジデリン沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・MetHb 増加</li> <li>・Ht、Hb、RBC 減少</li> <li>・MCV 及び MCH 増加</li> <li>・MCHC 減少</li> <li>・Ret 増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Lym 増加</li> <li>・AST、ALT 及び GGT 減少</li> <li>・Cre 減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血及び褐色色素沈着増加<sup>§§</sup></li> </ul> |
| 3 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#：有意差はないが投与の影響と判断した。

【吉田専門委員より】  
膀胱移行上皮乳頭腫は腫瘍なので別表ではないでしょうか？

## （２）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、4、30 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 １年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 4 ppm  | 30 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.112  | 0.819  | 2.72    |
|                         | 雌 | 0.0995 | 0.818  | 2.55    |

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

100 ppm 投与群の雌でリンパ球性甲状腺炎が認められた（3/4 例）が、本病変はイヌでは自然発生的に観察されること、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）[10. (2)] の 300 ppm 投与群では同所見は認められなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加及び小葉中心性肝細胞好酸性変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 ppm（雄：0.112 mg/kg

体重/日、雌：0.0995 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、30）

表 26 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV 増加</li> <li>• MCHC 減少</li> <li>• Ret 増加</li> <li>• APTT 短縮</li> <li>• Alb、A/G 比及び T.Chol 減少</li> <li>• D.Bil 増加</li> <li>• 脾絶対<sup>#</sup>及び比重量増加</li> </ul>                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCV 増加</li> <li>• MCHC 減少</li> <li>• ALT 増加<sup>#</sup></li> <li>• ChE 増加</li> <li>• TP 及び Alb 減少</li> <li>• T.Chol 減少<sup>#</sup></li> <li>• 脾絶対及び比重量増加</li> <li>• 甲状腺絶対<sup>#</sup>及び比重量増加</li> <li>• 脾うっ血及び髄外造血亢進<sup>#</sup></li> <li>• 肝単核細胞浸潤<sup>#</sup></li> <li>• 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>#</sup></li> </ul> |
| 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT 増加</li> <li>• ALP 増加</li> <li>• ChE 増加</li> <li>• 肝絶対<sup>##</sup>及び比重量増加</li> <li>• 脾うっ血<sup>##</sup>及び褐色色素沈着増加<sup>#</sup></li> <li>• 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>###</sup>、肝細胞褐色色素沈着及びクッパー細胞褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PLT 増加</li> <li>• APTT 短縮</li> <li>• ALP 増加<sup>##</sup></li> <li>• 肝絶対<sup>##</sup>及び比重量増加</li> <li>• 脾褐色色素沈着増加<sup>#</sup></li> <li>• 小葉中心性肝細胞好酸性変化<sup>###</sup>、肝細胞褐色色素沈着<sup>#</sup>、クッパー細胞褐色色素沈着<sup>##</sup></li> </ul>                                                                                |
| 4 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                              | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>#</sup>：有意差はないが増加又は減少傾向が認められ、検体投与の影響と考えられた。

<sup>##</sup>：30 ppm 投与群では有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

<sup>###</sup>：細胞質のくもり硝子様変化及び/又は硝子体形成を形態学的特徴とするからなる吉田専門委員修文。

### （3）2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 3 ppm | 30 ppm | 200 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.110 | 1.09   | 7.44    |
|                         | 雌 | 0.138 | 1.40   | 9.67    |

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に、各投与群における腫瘍の発生数は表 29 に示されている。

200 ppm 投与群の雌雄で膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度の有意な増加が認められた。

精巣に認められた間質細胞腫は本系統のラットで好発する腫瘍であり、30 及

び 200 ppm 投与群でみられた有意な増加は、対照群での発生が低かったことによる偶発性の変化であると考えられた。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雄で脾褐色色素沈着増加、雌で脾臓のうっ血及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3 ppm（雄：0.110 mg/kg 体重/日、雌：0.138 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、31）

（膀胱の細胞増殖活性については [14. (1)] を参照）

表 28 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 200 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC、Lym 及び Neu 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 脾うっ血、髓外造血亢進及び線維化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞リポフスチン沈着</li> <li>・ クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> <li>・ 膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消瘦及び被毛の汚れ</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC、Lym 及び Neu 増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 骨髓造血亢進及び肉芽腫（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・ 脾線維化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪化</li> <li>・ 肝細胞リポフスチン沈着</li> <li>・ クッパー細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 胆管過形成</li> <li>・ 近位尿細管リポフスチン沈着増加</li> </ul> |
| 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾褐色色素沈着増加</li> <li>・ 変異肝細胞巣（好酸性細胞）</li> <li>・ 慢性腎症の頻度増加</li> </ul>                                                                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾うっ血及び髓外造血亢進</li> <li>・ 慢性腎症の頻度増加</li> <li>・ 膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul>                                                                                                                                                                                           |
| 3 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                   | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

表 29 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍の発生数 三枝専門委員修正

| 性別        |              | 雄  |    |     |      | 雌  |    |    |      |
|-----------|--------------|----|----|-----|------|----|----|----|------|
| 投与群 (ppm) |              | 0  | 3  | 30  | 200  | 0  | 3  | 30 | 200  |
| 膀胱        | 検査動物数        | 50 | 50 | 50  | 50   | 50 | 50 | 50 | 50   |
|           | 移行上皮乳頭腫 (MB) | 1  | 1  | 0   | 28** | 1  | 0  | 1  | 16** |
|           | 移行上皮癌 (BM)   | 0  | 0  | 0   | 26** | 1  | 0  | 1  | 39** |
| 精巣        | 検査動物数        | 50 | 50 | 50  | 50   | -  | -  | -  | -    |
|           | 間細胞腫 (B)     | 31 | 39 | 42* | 44** | -  | -  | -  | -    |

\* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  (Fisher の直接確率計算法)

#### (4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、2、20 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 2 ppm | 20 ppm | 100 ppm |
|-------------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.220 | 2.25   | 11.6    |
|                         | 雌 | 0.207 | 2.08   | 10.7    |

各投与群で認められた毒性所見は表 31 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、20 ppm 投与群の雄で脾絶対及び比重量増加が、また 100 ppm 投与群雌で脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着及び髓外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2 ppm (0.220 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (2.08 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 1、32）

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群       | 雄                                                                                                                                                                                                     | 雌                                                                                                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髓造血亢進<sup>#</sup>及び組織球系細胞集簇（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進</li> <li>・肝クッパー細胞リポフスチン沈着</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・骨髓組織球系細胞集簇（胸骨）</li> <li>・脾うっ血、ヘモジデリン沈着増加及び髓外造血亢進</li> <li>・膀胱粘膜上皮細胞質空胞化、粘膜上皮単細胞壊死/アポトーシス及び粘膜上皮過形成</li> </ul> |
| 20 ppm 以上 | ・脾絶対及び比重量増加                                                                                                                                                                                           | 20 ppm 以下毒性所見なし                                                                                                                                      |
| 2 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                      |

<sup>#</sup>: 有意差はないが投与の影響と考えられた。

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |                   |   | 3 ppm | 30 ppm | 300 ppm |
|-------------------------|-------------------|---|-------|--------|---------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 0.186 | 1.86   | 19.1    |
|                         |                   | 雌 | 0.298 | 2.95   | 29.6    |
|                         | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 0.197 | 1.98   | 21.0    |
|                         |                   | 雌 | 0.294 | 2.98   | 30.4    |

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、30 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で脾臓における病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 3 ppm (P 雄:0.186 mg/kg 体重/日、P 雌:0.298 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄:0.197 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌:0.294 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 1、33）

表 33 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 <sub>1</sub>                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                   | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                         |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |           | 雄                                                                                                                                                                                                    | 雌                                                                                                                                                                                                                                                 | 雄                                                                                                                                                                                              | 雌                                                                                                                                                                                       |
| 親動物 | 300 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾うっ血及び褐色色素沈着</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝、腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎絶対及び比重量減少</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾髓外造血亢進</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び髓外造血亢進</li> <li>・近位尿細管褐色色素沈着及び尿円柱</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・肝小葉中心性脂肪化、クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び髓外造血亢進</li> <li>・腎尿細管好塩基性変化及び近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾髓外造血亢進</li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成及び髓外造血亢進</li> <li>・近位尿細管褐色色素沈着</li> </ul> |
|     | 30 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脾髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脾うっ血及び褐色色素沈着</li> </ul>                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脾うっ血、褐色色素沈着及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・骨髓造血亢進（胸骨及び大腿骨）</li> <li>・脾うっ血及び褐色色素沈着</li> </ul>                                                                          |
|     | 3 ppm     | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                               | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                            | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                         | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                  |
| 児動物 | 300 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血</li> </ul>                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・出生時低体重及び体重増加抑制</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> <li>・脾うっ血及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾絶対及び比重量増加</li> <li>・脾うっ血及び髓外造血亢進</li> </ul>                                                                                   |
|     |           |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                         |

| 投与群       | 親：P、児：F <sub>1</sub> |                     | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |                     |
|-----------|----------------------|---------------------|------------------------------------|---------------------|
|           | 雄                    | 雌                   | 雄                                  | 雌                   |
| 30 ppm 以上 | ・脾髄外造血亢進             | 30 ppm 以下<br>毒性所見なし | 30 ppm 以下<br>毒性所見なし                | 30 ppm 以下<br>毒性所見なし |
| 3 ppm     | 毒性所見なし               |                     |                                    |                     |

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓の腫大及び暗調化が認められた。

胎児においては、300 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（肋軟骨不連続）を有する胎児数が増加したが（72/288 例：対照群 44/280 例）、腹当りの発生頻度（23/24 腹：対照群 19/23 腹）に有意差は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児では投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、34）

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 24～25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、3 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、15 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少とそれに伴う体重増加抑制及び脾臓の暗調化が認められた。

胎児においては、15 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児動物とも 3 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、35）

## 1 3. 遺伝毒性試験

イプフェンカルバゾン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた膀胱におけるコメットアッセイが実施された。

試験結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であった。イプフェンカルバゾンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、36、37、38、39）

1 表 34 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験              | 対象                                                                                                                    | 処理濃度・投与量                                                                                                                                                                                            | 結果 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験<br><i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ①20.6～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9)<br>②156～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9)                                                                                           | 陰性 |
|                 | 染色体異常試験<br>チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞                                                                                      | ①40～160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)<br>50～400 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)<br>(6 時間処理)<br>②20～160 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)<br>(24 時間処理)<br>10～80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9)<br>(48 時間処理) | 陰性 |
| <i>in vivo</i>  | 小核試験<br>ICR マウス (骨髓細胞)<br>(一群雄 5 匹)                                                                                   | 500、1,000、2,000 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重<br>(単回強制経口投与)                                                                                                                                              | 陰性 |
|                 | コメットアッセイ<br>ラット：膀胱<br>(一群雄 5 匹)                                                                                       | 500、1,000、2,000 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重/<br>日<br>(1 日 1 回、24 時間間隔で 2 回<br>強制経口投与)                                                                                                                  | 陰性 |

2 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

3  
4 代謝物 B、L、M 及び N の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。  
5 試験結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 1、40、  
6 41、42、43）

8 表 35 遺伝毒性試験概要（代謝物）

| 試験              | 被験物質     | 対象                                                                                       | 処理濃度・投与量                                                                                                  | 結果 |
|-----------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)<br><i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | ①20.6～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9)<br>②156～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9) | 陰性 |
|                 |          |                                                                                          | ①61.7～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9)<br>②313～5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{レート}$ (+/-S9) | 陰性 |
|                 |          |                                                                                          |                                                                                                           | 陰性 |
|                 |          |                                                                                          |                                                                                                           | 陰性 |

9 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

10 【長野専門委員より】  
膀胱の移行上皮癌の発生頻度が高いことが気になります。尿中の代謝物である G、C、F、K、I、J に関する遺伝毒性の情報はないのでしょうか。  
【事務局より】  
代謝物の遺伝毒性データは上記試験のみであり、検討対象の B、L、M、N は全て植物中で

検出された代謝物であります。尿中代謝物を含めて動物で検出された代謝物の毒性については、本剤投与により体内暴露され、評価されたものとしているものと思われます。なお、ご指摘の尿中代謝物のうち C を除く 5 種類（G、F、K、I、J）は全て抱合体として検出されております。

## 14. その他の試験

### (1) 膀胱の細胞増殖活性の検索（ラット）

ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]及び 2 年間発がん性試験[11. (3)]において、膀胱の粘膜上皮細胞単細胞壊死/アポトーシス、粘膜上皮過形成、移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌が認められたので、膀胱の細胞増殖活性を検索することを目的に、Fischer ラット（一群雌雄各 6 匹）に 28 日間混餌（原体：0、10、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 を参照）投与して、膀胱の増殖性病変の初期病変を検索するための試験が実施された。事務局修正

表 36 膀胱の細胞増殖活性の検索（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 10 ppm | 30 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.788  | 2.35   | 7.78    | 22.8    | 78.0      |
|                         | 雌 | 0.806  | 2.42   | 8.27    | 25.5    | 84.3      |

病理組織学的検査においては、100 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱の粘膜上皮細胞空胞化、単細胞壊死/アポトーシスが、300 ppm 以上投与群では及び粘膜上皮細胞の肥大が有意に増加し、1,000 ppm 投与群では粘膜上皮細胞の過形成を示す動物も雄 2 例、雌 1 例みられた。これらの所見から、形態的な初期変化としては粘膜上皮細胞の空胞化や壊死及び肥大が生じ、続いて過形成が起これと考えられた。

膀胱粘膜上皮の増殖活性について PCNA 標識率を計測した結果、形態的变化がみられた 100 ppm 投与群から PCNA 標識率が増加し、300 及び 1,000 ppm 投与群の雌雄では有意な増加となったことから、28 日間投与では 100 ppm 以上で細胞増殖の亢進が示された。（参照 1、44）

### (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]及び 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]において、肝重量増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、その機序を検討するため、Fischer ラット（一群雌雄各 7～8 匹）に 14 日間混餌（原体：0、3、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 を参照）投与して、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

【吉田専門委員より】

甲状腺については目的に入っていないのでしょうか。本項の結論部分に甲状腺への影響

に対する考察があります。

【事務局より】

抄録における試験目的には、「肝細胞肥大と薬物代謝酵素誘導との関連性を検索するため実施した」と記載されております。

表 37 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 3 ppm | 200 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|-------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 0.211 | 13.9    | 67.6      |
|                         | 雌 | 0.215 | 14.5    | 68.3      |

1,000 ppm 投与群の雌雄では体重増加抑制が認められた。

200 ppm 投与群の雌雄において、肝絶対及び比重量が増加し、1,000 ppm 投与群の雌雄でびまん性肝細胞肥大及び胆管過形成が認められた。200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺にろ胞上皮細胞肥大が観察された。

薬物代謝酵素活性を測定した結果、200 ppm 以上投与群の雌雄でミクロソーム蛋白量、チトクロム P450 含量、ECOD 活性、PROD 活性並びに 4-ニトロフェノール及び 4-ヒドロキシビフェニルを基質とした UDPGT 活性が有意に増加した。この結果は、CYP2B 及び UDPGT が誘導されたことを示しており、肝重量増加及び肝細胞肥大はこれら酵素の誘導と関連する変化であると考えられた。また、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大はも CYP 又は UDPGT 誘導に関連するものと考えられた。（参照 1、45）

【吉田専門委員より】

甲状腺濾胞上皮の肥大は、UDPGT が主であるので、CYP の記載は削除したほうがよいのでは。

【事務局より】

上記のとおり、削除しました。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イプフェンカルバゾン」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したイプフェンカルバゾンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、 $T_{\max}$  時にはほとんどの組織、臓器に分布が認められたが、投与 168 時間後までに減少し、残留性は認められなかった。低用量では尿中、高用量では糞中が主な排泄経路であった。主要代謝物に顕著な性差や投与量による差は認められず、主な代謝物として尿中には G、B-グルクロン酸抱合体、C、F、K、I 及び J が、糞中には E が検出された。吸収率は、低用量で約 88～91%、高用量で約 32～40%であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したイプフェンカルバゾンの水稻を用いた植物体内運命試験の結果、本剤処理後の残留物は稲わら (0.401～0.812 mg/kg) に最も高く、可食部である玄米 (0.035～0.078 mg/kg) では最も低かった。10%TRR 以上認められた代謝物としては、玄米から N が、稲わらからは N、B 及び M-グルコース抱合体が検出された。

イプフェンカルバゾン及び代謝物 B、M (グルコース抱合体を含む) 及び N を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、親化合物及び B は定量限界未満であった。代謝物 M (グルコース抱合体を含む) 及び N の最高値は、いずれも稲わらの 0.04 mg/kg であった。魚介類における最大推定残留値は 0.037 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イプフェンカルバゾン投与による影響は、主に血液（メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等）、脾臓（髄外造血亢進、うっ血等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、クッパー細胞褐色色素沈着及び、小葉中心性肝細胞脂肪化等）及び膀胱（粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び過形成等）に認められた。繁殖能への影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

#### 【松本専門委員より】

この剤では溶血性貧血が明らかですので、「主に血液（メトヘモグロビン血症、溶血性貧血等）、…」としては如何でしょうか。

#### 【西川専門委員より】

脾臓（髄外造血亢進、うっ血等）→貧血に伴う二次的な変化と考えられるから、主な毒性を記載するこの部分では削除すべき。膀胱粘膜上皮細胞の単細胞壊死も削除。

#### 【吉田専門委員より】

本剤の毒性の特徴として MeHb 関連の貧血が観察されることから、「小葉中心性肝細胞肥大」は、「肝臓のクッパー細胞の褐色色素沈着」のほうがよいように思えます。

#### 【事務局より】

上記のとおり、修文しました。

ラット発がん性試験において、膀胱移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の発生頻度が

増加したが、メカニズム試験等の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各種試験結果より、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をイプフェンカルバゾン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

ラットにおける 90 日間亜急性毒性試験の雄において無毒性量が求められなかったが、より長期の試験であるラット 1 年間慢性毒性試験及び 2 年間発がん性試験においては、より低い用量で無毒性量が求められていることから、ラットにおける無毒性量は 0.110 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0995 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 0.00099 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

|              |                    |
|--------------|--------------------|
| ADI          | 0.00099 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験             |
| (動物種)        | イヌ                 |
| (期間)         | 1 年間               |
| (投与方法)       | 混餌                 |
| (無毒性量)       | 0.0995 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100                |

1

表 38 各試験における無毒性量及び最小毒性量

| 動物種 | 試験                       | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                                                                                             | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                       | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                                                  | 備考 1)                                                          |
|-----|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験     | 0、10、30、100<br>ppm<br>雄：0、0.592、<br>1.77、5.97<br>雌：0、0.664、<br>2.00、6.69                                                                                        | 雄：－<br>雌：0.664                                                                             | 雄：0.592<br>雌：2.00                                                                      | 雌雄：脾臓のヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進等                                        |
|     | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験       | 0、3、30、100<br>ppm<br>雄：0、0.126、<br>1.29、4.40<br>雌：0、0.159、<br>1.61、5.49                                                                                         | 雄：0.126<br>雌：0.159                                                                         | 雄：1.29<br>雌：1.61                                                                       | 雌雄：MetHb の増加等                                                  |
|     | 2 年間<br>発がん性<br>試験       | 0、3、30、200<br>ppm<br>雄：0、0.110、<br>1.09、7.44<br>雌：0、0.138、<br>1.40、9.67                                                                                         | 雄：0.110<br>雌：0.138                                                                         | 雄：1.09<br>雌：1.40                                                                       | 雄：脾臓の褐色色素沈着増加<br>雌：脾臓のうっ血及び髄外造血亢進等<br><br>膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌の増加 |
|     | 2 世代<br>繁殖試験             | 0、3、30、300<br>ppm<br>P 雄：0、0.186、<br>1.86、19.1<br>P 雌：0、0.298、<br>2.95、29.6<br>F <sub>1</sub> 雄：0、0.197、<br>1.98、21.0<br>F <sub>1</sub> 雌：0、0.294、<br>2.98、30.4 | 親動物及び<br>児動物<br>P 雄：0.186<br>P 雌：0.298<br>F <sub>1</sub> 雄：0.197<br>F <sub>1</sub> 雌：0.294 | 親動物及び<br>児動物<br>P 雄：1.86<br>P 雌：2.95<br>F <sub>1</sub> 雄：1.98<br>F <sub>1</sub> 雌：2.98 | 親動物及び児動物：脾臓の髄外造血亢進等<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない)                  |
|     | 発生毒性<br>試験               | 0、3、30、300                                                                                                                                                      | 母動物：3<br>胎児：300                                                                            | 母動物：30<br>胎児：－                                                                         | 母動物：体重増加抑制等<br>胎児：毒性所見なし<br><br>(催奇形性は認められない)                  |
| マウス | 18 か月<br>間<br>発がん性<br>試験 | 0、2、20、100<br>ppm<br>雄：0、0.220、<br>2.25、11.6<br>雌：0、0.207、                                                                                                      | 雄：0.220<br>雌：2.08                                                                          | 雄：2.25<br>雌：10.7                                                                       | 雌雄：脾臓のうっ血等<br><br>(発がん性は認められない)                                |

| 動物種 | 試験                   | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)                                                        | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 備考 <sup>1)</sup>                               |
|-----|----------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------------------|
|     |                      | 2.08、10.7                                                                  |                      |                       |                                                |
| ウサギ | 発生毒性<br>試験           | 0、0.5、3、15                                                                 | 母動物：3<br>胎 児：3       | 母動物：15<br>胎 児：15      | 母動物：体重増加抑制<br>等<br>胎児：低体重<br><br>(催奇形性は認められない) |
| イヌ  | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 0、5、30、300<br>ppm<br>雄：0、0.124、<br>0.729、7.79<br>雌：0、0.132、<br>0.789、8.09  | 雄：0.124<br>雌：0.132   | 雄：0.729<br>雌：0.789    | 雌雄：ALP 増加傾向<br>等                               |
|     | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験   | 0、4、30、100<br>ppm<br>雄：0、0.112、<br>0.819、2.72<br>雌：0、0.0995、<br>0.818、2.55 | 雄：0.112<br>雌：0.0995  | 雄：0.819<br>雌：0.818    | 雌雄：小葉中心性肝細胞好酸性変化等                              |

1 <sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2 -：設定できず

3

4

## 1 &lt;別紙 1：代謝物/分解物略称&gt;

| 記号 | 略称                    | 化学名                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B  | HX-14842              | 2-(2,4-ジクロロフェニル)-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-オン                                                                                                                                                                                                                   |
| C  | HX-30000              | 2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-3-オン                                                                                                                                                                                                           |
| D  | HX-MB1<br>+<br>HX-MB3 | イプフェンカルバゾンのジクロロフェニル環が水酸化され、2 位又は 4 位の塩素がグルタチオン(GS-又は-SG)で置換された 2 種類の化合物                                                                                                                                                                                          |
| E  | HX-M1                 | 1-(2-クロロ-4-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキシ-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド<br>又は<br>1-(4-クロロ-2-メチルチオ-ヒドロキシ-フェニル)- <i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-1,5-ジヒドロ-5-オキシ-4 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド |
| F  | 2,4-DCP-SA            | 2,4-ジクロロフェノール-硫酸抱合体                                                                                                                                                                                                                                              |
| G  | DCB-MA                | 2,4-ジクロロベンゼン-メルカプツール酸抱合体                                                                                                                                                                                                                                         |
| H  | 2,4-DFA               | 2,4-ジフルオロアニリン                                                                                                                                                                                                                                                    |
| I  | 4-Amino-3-FP-SA       | 4-アミノ-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体                                                                                                                                                                                                                                          |
| J  | 4-Acetamide-3-FP-SA   | 4-アセトアミド-3-フルオロフェノール-硫酸抱合体                                                                                                                                                                                                                                       |
| K  | 2-Amino-3,5-DFP-SA    | 2-アミノ-3,5-ジフルオロフェノール-硫酸抱合体                                                                                                                                                                                                                                       |
| L  | HX-30003              | 2-アミノ-3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキシ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]プロパン酸                                                                                                                                                                                                          |
| M  | HX-30002              | 3-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキシ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]-2-ヒドロキシ-プロパン酸                                                                                                                                                                                                       |
| N  | HX-30001              | 2-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-オキシ-1,2,4-トリアゾール-4-イル]酢酸                                                                                                                                                                                                                   |
| O  | iPr-DFA               | 2,4-ジフルオロ- <i>N</i> -イソプロピル-アニリン                                                                                                                                                                                                                                 |
| P  | Degradate 4           | <i>N</i> -(2,4-ジフルオロフェニル)- <i>N</i> -イソプロピル-5-オキシ-1 <i>H</i> -1,2,4-トリアゾール-4-カルボキサミド                                                                                                                                                                             |

## 1 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

| 略称               | 名称                                                     |
|------------------|--------------------------------------------------------|
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比                                           |
| ai               | 有効成分量                                                  |
| Alb              | アルブミン                                                  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]     |
| ALP              | アルカリホスファターゼ                                            |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                       |
| AST              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ] |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積                                              |
| Bil              | ビリルビン                                                  |
| BUN              | 血液尿素窒素                                                 |
| ChE              | コリンエステラーゼ                                              |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                                   |
| Cre              | クレアチニン                                                 |
| CYP              | チトクローム P450 アイソザイム                                     |
| D.Bil            | 直接ビリルビン                                                |
| ECOD             | エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ                              |
| Eos              | 好酸球数                                                   |
| Glob             | グロブリン                                                  |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ<br>[=γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GTP) ]      |
| Hb               | ヘモグロビン（血色素量）                                           |
| Ht               | ヘマトクリット値                                               |
| I.Bil            | 間接ビリルビン                                                |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                                 |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                                  |
| Lym              | リンパ球数                                                  |
| MCH              | 平均赤血球血色素量                                              |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度                                             |
| MCV              | 平均赤血球容積                                                |
| MetHb            | メトヘモグロビン量                                              |
| Neu              | 好中球数                                                   |
| PCNA             | 増殖性細胞核抗原                                               |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                          |

| 略称               | 名称                            |
|------------------|-------------------------------|
| PLT              | 血小板数                          |
| PROD             | ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ |
| PT               | プロトロンビン時間                     |
| RBC              | 赤血球数                          |
| RDW              | 赤血球分布幅                        |
| Ret              | 網赤血球                          |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                         |
| TAR              | 総投与（処理）放射能                    |
| T.Bil            | 総ビリルビン                        |
| T.Chol           | 総コレステロール                      |
| TG               | トリグリセリド                       |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                      |
| TP               | 総蛋白質                          |
| TRR              | 総残留放射能                        |
| UDPGT            | ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ      |
| WBC              | 白血球数                          |

## &lt;別紙 3：作物残留試験成績&gt;

| 作物名<br>(栽培形態)<br>(分析部位)<br>実施年度 | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量                       | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値(mg/kg) |        |        |        |       |       |        |        |  |
|---------------------------------|---------------|---------------------------|---------------|------------|------------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|--|
|                                 |               |                           |               |            | イプフェンカルバジン |        | 代謝物 B  |        | 代謝物 M |       | 代謝物 N  |        |  |
|                                 |               |                           |               |            | 最高値        | 平均値    | 最高値    | 平均値    | 最高値   | 平均値   | 最高値    | 平均値    |  |
| 水稲<br>(玄米)<br>平成 21 年度          | 公的分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>G</sup>  | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01  | <0.01  |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01  | <0.01  |  |
|                                 | 社内分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>G</sup>  | 2             | 108        | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |  |
| 水稲<br>(わら)<br>平成 21 年度          | 公的分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>G</sup>  | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.04  | 0.04  | 0.04   | 0.04   |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.04 | <0.04 | 0.02   | 0.02   |  |
|                                 | 社内分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>G</sup>  | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.02  | <0.02  | 0.02  | 0.02  | <0.04  | <0.04  |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | <0.02 | <0.04  | <0.04  |  |
| 水稲<br>(玄米)<br>平成 21 年度          | 公的分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>SC</sup> | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01  | <0.01  |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.01 | <0.01 | <0.01  | <0.01  |  |
|                                 | 社内分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>SC</sup> | 2             | 108        | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.005     | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.01 | <0.01 | <0.005 | <0.005 |  |
| 水稲<br>(わら)<br>平成 21 年度          | 公的分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>SC</sup> | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | 0.04  | 0.04  | 0.03   | 0.03   |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.01  | <0.01  | <0.04 | <0.04 | 0.01   | 0.01   |  |
|                                 | 社内分析機関        |                           |               |            |            |        |        |        |       |       |        |        |  |
|                                 | 1             | 250 g ai/ha <sup>SC</sup> | 2             | 108        | <0.01      | <0.01  | <0.02  | <0.02  | 0.02  | 0.02  | <0.04  | <0.04  |  |
|                                 | 1             |                           |               | 84         | <0.01      | <0.01  | <0.02  | <0.02  | <0.02 | <0.02 | <0.04  | <0.04  |  |

注) 代謝物 M の値は、M とそのグルコース抱合体 (M 換算) の合算値を示す。

G：粒剤 SC：フロアブル剤

＜参照＞

- 1 農薬抄録 イプフェンカルバゾン（除草剤）（平成 22 年 12 月 16 日作成）：北
- 2 興化学工業株式会社、未公表
- 3 ラットにおける<sup>[14]C</sup>HX-13059 の薬物動態および組織分布（GLP 対応）：
- 4 Springborn Smithers Laboratories（米国）、2010 年、未公表
- 5 <sup>[14]C</sup>HX-13059：ラットにおける体内運命試験 胆汁排泄試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 6 <sup>[14]C</sup>HX-13059：ラットにおける体内運命試験 排泄バランス（GLP 対応）：財団
- 7 法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 8 <sup>[14]C</sup>HX-13059：ラットにおける体内運命試験 排泄バランス（GLP 対応）：財団
- 9 法人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 10 <sup>[14]C</sup>HX-13059：水稻における代謝運命試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 11 究所、2009 年、未公表
- 12 <sup>[14]C</sup>HX-13059 の好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 13 研究所、2009 年、未公表
- 14 <sup>[14]C</sup>HX-13059 の好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究
- 15 所、2009 年、未公表
- 16 HX-13059 純品の土壌吸着性に関する試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究
- 17 所、2010 年、未公表
- 18 pH 4.0、pH 5.0、pH 7.0 および pH 9.0 の緩衝液における<sup>[14]C</sup>HX-13059 の加水
- 19 分解試験（GLP 対応）：Springborn Smithers Laboratories（米国）、2009 年、
- 20 未公表
- 21 滅菌自然水および滅菌緩衝液における人工太陽光による<sup>[14]C</sup>HX-13059 の光分解
- 22 試験（GLP 対応）：Springborn Smithers Laboratories（米国）、2010 年、未公
- 23 表
- 24 土壌残留試験成績：北興化学工業株式会社、平成 22 年、未公表
- 25 作物残留試験成績：財団法人 残留農薬研究所、北興化学工業株式会社 開発研
- 26 究所、平成 22 年、未公表
- 27 イプフェンカルバゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 28 HX-13059：生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 29 究所、2010 年、未公表
- 30 HX-13059 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 31 研究所、2002 年、未公表
- 32 HX-13059：マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 33 研究所、2010 年、未公表
- 34 HX-13059 のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 35 研究所、2002 年、未公表
- 36 HX-13059：ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 37 研究所、2010 年、未公表
- 38 HX-14842：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬

- 1 研究所、2010 年、未公表
- 2 20 HX-30001：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 3 研究所、2010 年、未公表
- 4 21 HX-30002：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 5 研究所、2010 年、未公表
- 6 22 HX-30003：ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 7 研究所、2010 年、未公表
- 8 23 HX-13059：ウサギにおける皮膚刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 9 究所、2009 年、未公表
- 10 24 HX-13059：ウサギにおける眼刺激性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究
- 11 所、2009 年、未公表
- 12 25 HX-13059：モルモットにおける皮膚感作性試験 - Maximization 法 - （GLP 対
- 13 応）：財団法人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 14 26 HX-13059 のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団
- 15 法人 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 16 27 HX-13059 のイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法
- 17 人 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 18 28 HX-30001：ラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法
- 19 人 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 20 29 HX-13059：ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法
- 21 人 残留農薬研究所、2009 年、未公表
- 22 30 HX-13059：イヌにおける 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残
- 23 留農薬研究所、2010 年、未公表
- 24 31 HX-13059：ラットにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 25 究所、2010 年、未公表
- 26 32 HX-13059：マウスにおける発がん性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 27 究所、2010 年、未公表
- 28 33 HX-13059：ラットにおける繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 29 究所、2010 年、未公表
- 30 34 HX-13059：ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究
- 31 所、2009 年、未公表
- 32 35 HX-13059：ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究
- 33 所、2009 年、未公表
- 34 36 HX-13059 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研
- 35 究所、2002 年、未公表
- 36 37 HX-13059 のチャイニーズハムスター培養細胞における *in vitro* 染色体異常試験
- 37 （GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 38 38 HX-13059 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬研究所、

- 1 2003 年、未公表
- 2 39 HX-13059：2 回反復投与によるラット膀胱におけるコメントアッセイ：財団法人
- 3 残留農薬研究所、2010 年、未公表
- 4 40 HX-14842：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 5 研究所、2010 年、未公表
- 6 41 HX-30001：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 7 研究所、2010 年、未公表
- 8 42 HX-30002：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 9 研究所、2010 年、未公表
- 10 43 HX-30003：細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：財団法人 残留農薬
- 11 研究所、2010 年、未公表
- 12 44 HX-13059：ラットにおける膀胱の細胞増殖活性の検索：財団法人 残留農薬研究
- 13 所、2010 年、未公表
- 14 45 HX-13059：ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導試験：財団法人 残留農薬研究所、
- 15 2010 年、未公表
- 16 46 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付、厚生労働省発食安第 1006
- 17 第 15 号）
- 18 47 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000
- 19 年
- 20 48 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001
- 21 年
- 22 49 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002
- 23 年
- 24