

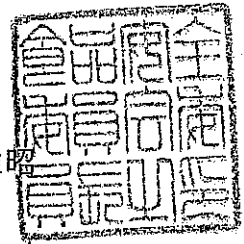


府食第37号

平成16年1月15日

厚生労働大臣
坂口 力 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



ピリダリルに係る食品健康影響評価の結果の通知について

平成15年10月29日付け厚生労働省発食安第1029001号をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたピリダリルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、農薬専門調査会において各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書を添付します。

記

ピリダリルの一日摂取許容量を0.028mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

ピリダリル

2004年1月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

<検討の経緯>

- 2002年 9月 26日 農薬登録申請
- 2003年 10月 29日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 2003年 11月 6日 食品安全委員会第18回会合（要請事項説明）
- 2003年 12月 3日 農薬専門調査会第3回会合
- 2003年 12月 11日 食品安全委員会第23回会合（報告）
- 2003年 12月 11日より 2004年 1月 7日 国民からの意見聴取
- 2004年 1月 14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員>

- 寺田雅昭（委員長）
- 寺尾允男（委員長代理）
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員>

- 鈴木勝士（座長）
- 廣瀬雅雄（座長代理）
- 石井康雄
- 江馬 眞
- 太田敏博
- 小澤正吾
- 高木篤也
- 武田明治
- 津田洋幸
- 出川雅邦
- 林 眞
- 平塚 明
- 吉田 緑

要 約

フェニル誘導体の構造を有する殺虫剤である「ピリダリル」について、各種毒性試験成績等を評価して、一日摂取許容量（ADI）を 0.028mg/kg 体重/日と設定した。

評価に供した試験成績は、動物代謝（ラット、ヤギ）、植物代謝（はくさい、トマト、イチゴ）、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、繁殖（ラット）、催奇形性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、遺伝毒性、繁殖毒性及び催奇形性に本剤の影響は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた繁殖試験の 2.80mg/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 0.028mg/kg 体重/日を ADI とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリダリル

英名：pyridalyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロアリルオキシ)フェニル-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジノキシ]プロピルエーテル

英名：2,6-dichloro-4-(3,3-dichloroallyloxy)phenyl-3-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]propyl ether

CAS (No.179101-81-6)

和名：2-[3-[2,6-ジクロロ-4-[(3,3-ジクロロ-2-プロペニル)オキシ]フェノキシ]プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

英名：2-[3-[2,6-dichloro-4-[(3,3-dichloro-2-propenyl)oxy]phenoxy]propoxy]-5-(trifluoromethyl)pyridine

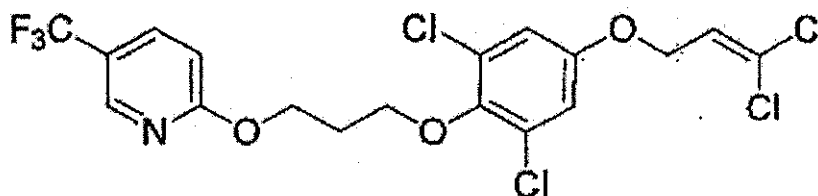
4. 分子式

$C_{18}H_{14}Cl_4F_3NO_3$

5. 分子量

491.12

6. 構造式



7. 開発の経緯

本剤はフェニル誘導体の構造を有する殺虫剤であり、鱗翅目 (Lepidoptera) 及び総翅目 (Thysanoptera) 害虫に対し防除効果を発揮する。

本剤は 2002 年 9 月に住友化学工業 (株) (以下「申請者」とする。) より農薬取締法に基づき登録申請がなされている。(参照 1)

II. 試験結果概要

1. 動物体内運命試験

本剤のフェニル環部分を ^{14}C で標識したもの (P 環標識体)、プロペニル基部分を ^{14}C で標識したもの (Pro 標識体) 及びピリジル基部分を ^{14}C で標識したもの (Pyr 標識体) を用いて各種試験を行った。

(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)

P 環標識体、Pro 標識体及び Pyr 標識体 5mg/kg 体重 (低用量) 又は 50mg/kg 体重 (高用量: Pyr 標識体を除く) を単回経口投与し、本剤の SD ラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与後 168 時間では、P 環標識体、Pro 標識体及び Pyr 標識体として、それぞれ投与量の 83.8~96.1%、54.9~58.8% 及び 92.7~96.7% が糞中に、0.1~2.0%、9.7~17.7% 及び 2.0~2.1% が尿中に排泄され、呼気中には Pro 標識体が 10.8~11.6% が排泄された。

血漿中濃度が最高濃度に達したのは、P 環標識体低用量投与群では、雄で 6 時間後に 0.586ppm、雌で 8 時間後に 0.308ppm、高用量投与群では、雄雌とも 12 時間後にそれぞれ 21.7 ppm、25.9ppm、Pro 標識体低用量投与群では、雄で 6 時間後に 0.961ppm、雌で 12 時間後に 0.423ppm、高用量投与群では、雄で 12 時間後に 45.7ppm、雌で 24 時間後に 44.3ppm であった。

半減期は P 環標識体で 16~20 時間、Pro 標識体で 47~92 時間であった。Pro 標識体では P 環標識体より血漿中からの排泄が遅く、プロペニル基からのアミノ酸等生体成分の生成によるものと考えられた。

投与 168 時間後の雌雄ラットの組織分布については、全投与群 (P 環標識体及び Pro 標識体) において脂肪が最も高く、低用量投与群では 0.809~1.68ppm、高用量投与群では 173~293ppm であり、他に、副腎、被毛/皮膚、卵巣、甲状腺、脾、唾液腺、腎、肝で高かった。

組織中放射能濃度については、全投与群において、最終屠殺時点で最も低い値を示したが、脂肪でのみ時間とともに増加を示した。P 環標識体の各用量で雌雄ともに、ほとんどの組織の放射能は消失半減期 1~3 日で減少した。Pro 標識体においては、P 環標識体と比較して消失半減期が長かった。

また、肝、腎、肺、全血及び脂肪の抽出物中の代謝物として、S-1812-Ph-CH₂COOH¹、S-1812-DP 及び HPHM が認められ、各組織には高極性の代謝物及び抽出残渣成分が認められた。

糞中代謝物については、いずれの投与群においても、主な成分は未変化体であり、主要代謝物として S-1812-DP が検出された。また、S-1812-Py-OH、HPHM 及び DCHM が少量検出された。尿中代謝物については、Pyr 標識体投与群では、投与量の約 2% が尿中に排泄され、HTFP 及び HPDO の硫酸及びグルクロン酸抱合体が認められた。呼気中からは、Pro 標識体投与群でのみ $^{14}\text{CO}_2$ が検出された。胆汁中から、S-1812-DP 及び S-1812-DP のグルクロン酸抱合体を含む極性代謝物が認められた。

¹ 代謝物の略称は別紙を参照 (以下同じ)

本剤の主要代謝経路は、P 環標識体及び Pyr 標識体から S-1812-DP を生成し、Pro 標識体から CO₂ 及び少量の高極性代謝物を生成するジクロロプロペニル基の開裂であった。ピリジン環とジクロロフェニル環間のメチレン基の酸化的開裂による DCHM 及び HPHM の生成は、主要な代謝経路ではないと考えられる。また、全ての標識体から、ピリダリルが水酸化を受けた S-1812-Py-OH が少量生成され、Pyr 標識体からは、HTFP 並びに HPDO、N-methyl-HTFP 及び N-methyl-HPDO の硫酸及びグルクロン酸抱合体が生成されることが考えられる。(参照 2~5)

(2) ラットにおける代謝試験 (反復投与)

P 環標識体 5mg/kg 体重/日を 14 日間反復強制経口投与し、本剤の SD ラットを用いた動物体内運命試験を実施した。

雌雄ともにほとんどの ¹⁴C は糞中に排泄され、27 日間の総 ¹⁴C 排泄量は、投与量の約 96~97% に達した。また、投与 27 日目の血液及び組織中に認められた ¹⁴C の合計は、投与量の 2.6~3.2% であった。脂肪組織及び他の組織中の ¹⁴C 濃度について、白色脂肪では 14 日目まで定常状態に達することなく、比較的高い蓄積率を示し、半減期は 10~15 日であった。脂肪組織 (褐色及び白色) の ¹⁴C の最高濃度は 38.4~57.5ppm を示したが、他の組織中では比較的低く、半減期は 1~5 日及び 4~24 日であった。

本剤のラットにおける主要代謝経路は、①プロペニル側鎖の開裂による S-1812-DP の生成、②プロペニル側鎖の酸化による S-1812-Ph-CH₂COOH の生成、③ピリジン環の水酸化による S-1812-Py-OH の生成、④ピリジン及びトリメチレン鎖の間のエーテル結合の開裂による HPHM の生成であると考えられる。(参照 6)

(3) 泌乳期ヤギにおける代謝試験

P 環標識体、Pro 標識体及び Pyr 標識体 17.84~20.00mg/頭/日を 4.5 日間連続投与して、泌乳期ヤギを用いた動物体内運命試験を実施した。

投与量の約 46%~73% が糞及び尿中から回収され、約 15%~19% が消化管内容物から回収された。乳汁及び組織中の残留放射能量は、P 環標識体及び Pyr 標識体投与のヤギでは低く、Pro 標識体投与のヤギでは比較的高かった。P 環標識体及び Pyr 標識体投与のヤギの乳汁及び組織中の主要代謝物は、S-1812-DP 並びに S-1812-DP の硫酸及びグルクロン酸抱合体であり、乳汁、肝及び腎における S-1812-DP (遊離及び抱合体) の濃度は、0.004~0.011ppm、0.056~0.075ppm 及び 0.020ppm~0.039ppm であり、筋肉及び脂肪中濃度は、0.007ppm 未満であった。乳汁、肝又は腎の少量代謝物として DCHM、S-1812-Ph-CH₂COOH、HTFP 及び未知代謝物が検出された。

本剤のヤギにおける主要な代謝経路は、ラット及び植物における代謝反応と同様で、①プロペニル基の開裂による S-1812-DP の生成及びグルクロン酸や硫酸への抱合、②プロペニル基の酸化による S-1812-Ph-CH₂COOH の生成、③エーテル結合の開裂による DCHM の生成、④プロペニル基の代謝による低分子化合物の生成及び組織生体高分子への取り込み、⑤エーテル結合の開裂による S-1812-PYP、TPPA 及び HTFP の生成並びにピリジル基の酸化による HPDO の生成であると考えられる。(参照 7)

2. 植物体内運命試験

(1) はくさいにおける植物体内運命試験

本剤 P 環標識体及び Pro 標識体を収穫 45 日前、31 日前、17 日前及び 3 日前の 4 回、各 224g a.i./ha ではくさい (品種: Jade Pagoda 種) に散布し、最終処理 3 日後に検体として成熟したはくさい結球部及び外葉部を採取し、本剤のはくさいにおける植物体内運命試験を行った。

総残留放射能 (TRR) は結球部で 1.116ppm~3.163ppm、外葉部で 4.711ppm~5.007ppm であった。成熟したはくさい結球部及び外葉部に存在した主要な ^{14}C 残留物は未変化体であり、代謝物としては、S-1812-DP、S-1812-Ph-CH₂COOH (微量) であった。

本剤のはくさいにおける主要代謝経路は、フェニル環のプロペニルエーテルの開裂であると考えられる。(参照 8)

(2) トマトにおける植物体内運命試験

本剤 P 環標識体及び Pro 標識体を収穫 78 日前 (5-7 葉期)、43 日前、22 日前及び 1 日前、計 4 回、各 224g a.i./ha でトマト (品種: Bush Beefsteak 種) に散布し、最終処理後 1 日目及び 7 日目に収穫した成熟トマト及び最終処理後 7 日目に採取した葉群を検体とし、本剤のトマトにおける植物体内運命試験を行った。

トマト果実での総残留量が低いことから、放射能は散布により付着した葉群に残留し、果実への移行はほとんどないことが示された。表面洗浄を実施した場合の成熟トマト果実中の放射能残留は、最終処理後 7 日目で TRR は 0.056~0.135ppm であり、表面洗浄しなかった場合の TRR は 0.085~0.172ppm であった。

成熟トマトに存在する主要な ^{14}C 残留物は未変化体であり、主要代謝物は S-1812-DP であり、総残留量に対し 5.5% 生成した。また、S-1812-Ph-CH₂COOH はトマトの葉群でのみ検出され、成熟した果実では検出されなかった。

本剤のトマトにおける主要代謝経路は、フェニル環のプロペニルエーテルの開裂であると考えられる。(参照 9)

(3) イチゴにおける植物体内運命試験

本剤 P 環標識体及び Pro 標識体を葉面処理及び果実処理の場合、果実形成初期に 1 回、その後 1 週間間隔で 3 回、各 200g a.i./ha 相当をイチゴ (品種: 宝交早生) に計 4 回塗布した。また、土壌混和处理として、1 回の処理時 (果実形成初期) に 800g a.i./ha 相当を土壌に添加して混和した。葉面処理及び果実処理の場合、最終処理後、1、7 日目に、土壌混和处理の場合、処理後 22、28 日目に採取した検体を用いて、本剤のイチゴにおける植物体内運命試験を行った。

葉面処理区及び果実処理区では、最終処理 7 日後の葉及び果実からそれぞれ 308.0~326.7ppm 及び 2.727~4.502ppm の残留放射能が認められ、その 97~99% が未変化体であった。P 環標識体処理区では代謝物として S-1812-DP が葉面処理区で 6.67ppm、果実処理区では 0.06ppm 検出された。処理葉及び果実から非処理葉及び果実への放射能の移行はほとんど認められなかった。土壌処理区では、根部、冠部、茎葉部及び果実から微量の放射能が検出されたが、残留放射能のほとんど (78.6~94.4%) が表層土壌 (0~2cm) から検

出 (2.1ppm~6.5ppm) された。

試験結果から、未変化体及びその代謝物の土壌から植物体への移行性及び処理植物部位から他の植物部位への移行性はほとんど認められなかった。本剤はイチゴの果実、葉及び土壌において、若干、S-1812-DP 及び極性化合物が生成するものの、ほとんど代謝されないと考えられる。(参照 10)

3. 土壌中運命試験

本剤 P 環標識体、Pro 標識体及び Pyr 標識体を 200g a.i./ha の用量で畑地土壌 (牛久) に散布後、180 日間インキュベーションし、本剤の土壌中運命試験を行った。

抽出性放射能残留成分 (ERR) は経時的に減少し、180 日後では 71.2~87.9%に減少した。¹⁴CO₂は経時的に増加し、180 日後には 13.6~25.7%生成した。非抽出性放射能残留成分 (RRR) も経時的に増加し、180 日後には 25.1~30.3%に増加した。

代謝・分解物として S-1812-DP、S-1812-DP-Me 及び HTFP が認められたが、添加放射エネルギーの 10%を超える代謝・分解物は認められなかった。S-1812-DP 及び S-1812-DP-Me は最大で添加放射エネルギーの 8.1%及び 8.0%が検出された。Pyr 標識体特有の代謝・分解物である HTFP は処理後 61 日目に添加放射エネルギーの 6.5%に達した後減少し、180 日目には 3.4%であった。これらは、さらに二酸化炭素まで無機化されるか、もしくは土壌に強固に結合した。消失半減期は Pyr 標識体、P 環標識体及び Pro 標識体のそれぞれで 93.3 日、174.3 日及び 148.2 日と計算された。

本剤は土壌中でフェニル環のプロペニルエーテルの開裂及び水酸基のメトキシ化や HTFP の生成が起こるとしている。(参照 11)

4. 水中加水分解試験

本剤 Pyr 標識体を pH 5、pH 7、pH 9 の各緩衝液に濃度を約 4 µg/L になるように加え、25°Cにおいて 30 日間インキュベーションし、本剤の水中加水分解試験を行った。

本剤は本試験条件下では顕著な分解は認められず、加水分解に対して安定であり、pH 5、7 及び 9 において、30 日後本剤は処理量のそれぞれ平均 96.8%、96.3%及び 95.8%であった。加水分解半減期は、pH 5 で 4.0 年、pH 7 で 3.3 年、pH 9 で 2.9 年と算出された。(参照 12)

5. 水中光分解試験

本剤 Pyr 標識体及び P 環標識体を滅菌緩衝液 (pH7) 及び滅菌フミン酸水溶液 (pH7) (SHW) に濃度 0.004 µg/ml になるように加え、25±1°Cで照射区では光源としてキセノンランプ (300~800nm) を用い、明 12 時間・暗 12 時間の周期で 30 日間、本剤の水中光分解試験を行った。また、Pro 標識体についても同様の条件で、pH7 緩衝液で 14 日間、SHW で 7 日間試験を行った。

北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、Pyr 標識体で 9.1 日 (pH7)、3.5 日 (SHW)、P 環標識体で 8.6 日 (pH7)、3.8 日 (SHW)、Pro 標識体で 5.8 日 (pH7)、4.0 日 (SHW) と推計された。

Pyr 標識体及び P 環標識体の緩衝液における主要な光分解反応は、S-1812-PYP 及び

HTEP への分解であり、S-1812-DP 及び S-1812-Ph-CH₂COOH への分解で留まるのは少量であった。Pro 標識体の緩衝液における主要な光分解反応は、3,3-ジクロロプロペノール及び3,3-ジクロロプロペン酸の生成であり、その後マロン酸も生成した。(参照 13~14)

6. 作物残留試験

キャベツ、はくさい、レタス、だいこん、ねぎ、なす、トマト、ピーマン及びいちごを用いて、ピリダリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されている。その結果は表1のとおりであり、最高値は、150g a.i./haで1回散布し、最終散布後3日目に収穫したレタスの6.77ppmであったが、7日目、14日目にはそれぞれ1.64ppm、0.40ppmと減衰した。また、だいこんの葉部では各使用条件で0.24~4.22ppmが検出されたが、根部では、ほとんど検出限界以下であり、移行性及び土壌からの吸収はほとんどないものと考えられた。(参照15~16)

表1 作物残留試験成績

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g a.i./ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(ppm)	
						最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) 2000年度	2	SC	150	2	1	0.23	0.13
				2	3	0.24	0.13
				2	7	0.04	0.03
				4	1	0.55	0.22
				4	3	0.38	0.18
				4	7	0.38	0.16
はくさい (露地) (茎葉) 2000年度	2	SC	150	2	7	0.37	0.18
				2	14	0.20	0.10
				2	21	0.23	0.10
レタス (施設) (茎葉) 2000年度	2	SC	150	1	3	6.77	3.86
				1	7	1.64	1.36
				1	14	0.40	0.28
				2	7	1.72	1.45
				2	14	1.05	0.48
				2	21	0.26	0.17
だいこん (露地) (葉部) 2000年度	2	SC	150	1	3	6.23	4.22
				1	7	4.73	2.83
				1	14	2.08	1.30
				2	14	2.34	1.42
				2	21	1.57	0.86
				2	28	0.75	0.24

だいこん (露地) (根部) 2000年度	2	SC	150	1	3	<0.01	<0.01
				1	7	0.01	0.01
				1	14	<0.01	<0.01
				2	14	0.02	0.01
				2	21	<0.01	<0.01
				2	28	<0.01	<0.01
葉ねぎ (露地) (茎葉) 2000年度	2	SC	100	2	3	1.63	1.00
				2	7	0.91	0.56
				2	14	0.51	0.36
				4	3	1.81	1.06
				4	7	1.11	0.92
				4	14	0.76	0.57
根深ねぎ (露地) (茎葉) 2000年度	2	SC	100	2	3	0.75	0.58
				2	7	0.66	0.47
				2	14	0.19	0.17
				4	3	1.25	0.82
				4	7	0.53	0.41
				4	14	0.44	0.32
なす (施設) (茎葉) 平成12年度	2	SC	200~202	2	1	0.39	0.34
				2	3	0.29	0.20
				2	7	0.17	0.10
				4	1	0.27	0.25
				4	3	0.22	0.21
				4	7	0.12	0.11
トマト (施設) (果実) 2001年度	2	SC	225~300	2	1	0.29	0.21
				2	3	0.39	0.25
				2	7	0.33	0.20
				2	14	0.21	0.17
ピーマン (施設) (果実) 2001年度	2	SC	200	2	1	0.51	0.44
				2	3	0.76	0.54
				2	7	0.58	0.36
いちご (施設) (果実) 2000年度	2	SC	150~250	2	1	1.28	0.95
				2	3	1.40	0.66
				2	7	0.91	0.62
				4	1	1.68	1.33
				4	3	1.44	1.20
				4	7	1.24	0.98

注) a.i.: 有効成分量、PHI: 最終使用-収穫間隔日数、SC: フロアブル

- ・一部に検出限界以下 (<0.01) を含むデータの平均値は 0.01 として計算した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は<0.01 と記載した。

7. 土壌残留試験

火山灰埴壤土、未固結堆積岩埴壤土、未固結堆物地質埴壤土を用いて、ピリダリル及び2種類の代謝物(S-1812-DP、S-1812-DP-Me)を分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施されている。その結果は表2のとおりであり、推定半減期は、ピリ

ダリルとして 78～361 日、ピリダリルと代謝物の含量として 82～361 日以上であった。(参照 17)

表 2 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	土壌	親化合物	親化合物+代謝物
容器内試験	火山灰埴壤土	118 日	270 日
	未固結堆積岩埴壤土	361 日	361 日以上
圃場試験	未固結堆積物地質埴壤土	78 日	82 日
	未固結堆積岩埴壤土	245 日	255 日

注) 代謝物 ①S-1812-DP、②S-1812-DP-Me

8. 急性毒性試験

ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験が実施されており、本剤の急性経口 LD₅₀ はラットの雌雄で >5,000mg/kg 体重、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で >5,000mg/kg 体重、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で >2.01mg/L であった。(参照 18～20)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験を実施したところ、眼刺激性はごく軽度であり、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 21～22)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) を実施したところ、紅斑、浮腫が認められ、感作率は 80% であり、強度の皮膚感作性が認められた。(参照 23)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 10, 100, 300mg/kg 体重/日 (1000 mg/kg 体重/日)) 投与による 90 日間亜急性毒性試験において、300mg/kg 体重投与群の雄で呼吸異常 (呼吸促迫、喘鳴、腹式呼吸、呼吸困難など)、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、肺動脈壁肥厚、細動脈壁肥厚、副腎束状帯皮質細胞空胞化が、雌で尿素窒素の減少、肝実重量の増加、腎体重比重量 (「体重比重量」は、以下「比重量」とする。) の増加、小葉中心性肝細胞肥大が、100mg/kg 体重以上投与群の雌雄で肺比重量の増加が、雄で血糖値の上昇が、雌で体重増加抑制、呼吸異常、カルシウム値の減少、肺動脈壁肥厚、細動脈壁肥厚、副腎束状帯皮質細胞空胞化、小葉中間帯肝細胞空胞化、腎近位尿細管褐色色素沈着が認められた。

死亡については、1000mg/kg 体重投与群で投与 2、3 日目に雌雄各 1 例死亡 (以後 1000mg/kg 体重投与群試験は中止した)、300mg/kg 体重投与群で投与 38 日目に雌 1 例死亡、100mg/kg 体重投与群で投与 10 日目に雌 1 例が瀕死状態 (その後回復) となった。死因は呼吸不全と考えられた。

本試験での無毒性量は雌雄で 10mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 24)

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0, 100, 1000, 2000 ppm）投与による90日間亜急性毒性試験において、2000ppm投与群の雌雄で総コレステロールの増加、心比重量の増加、肝臓の暗調化、小葉中心性肝細胞肥大が、雄でクレアチニンホスホキナーゼの減少、アルブミン/グロブリン比の増加、肝及び腎比重量の増加が、雌で卵巣間質腺細胞の細胞質空胞化が、雌で死亡（1例、肝細胞壊死）、 γ -GTPの増加、肝細胞単細胞壊死、副腎網状帯細胞の細胞質空胞化の増加傾向（有意差なし）が、1000ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肺における泡沫細胞の集簇の増加傾向（有意差なし）が、雄で摂餌量の減少、脳及び肺比重量の増加が、雌で肝及び腎比重量の増加が認められた。腫瘍性病変は認められなかった。

副腎及び卵巣の病理組織学的変化については、下記(3)の高純度品を用いた試験でコルチコステロンに有意な変化が認められなかったこと及び「14.その他の毒性試験」のラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験で血中ホルモン濃度に何ら影響が認められなかったことから、血中ホルモン濃度に影響しない程度の変化であると考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で100ppm（雄：5.56mg/kg 体重/日、雌：6.45mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照25）

(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット、高純度品を用いた試験）

SDラット（一群雌雄各10匹、ただしホルモン測定群、対照群及び最高用量群のみ一群雌雄各6匹）を用いた混餌（高純度品：0, 70, 700, 2000, 3500ppm）投与による90日間亜急性毒性試験において、3500ppm投与群の雌雄で腎及び副腎比重量の増加、副腎網状帯空胞化、肺の泡沫細胞/好酸性細胞の集簇の増加（雌）及び増加傾向（雄）が、雄で平均赤血球色素量の増加、テストステロンの減少が、雌でエストラジオールの減少、肺比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎束状帯空胞化、副腎球状帯空胞減少、コリンエステラーゼの低値が、2000ppm以上投与群の雌雄で摂餌量の低下、リンパ球数の増加、リン脂質の増加が、雄で小葉中心性肝細胞肥大、平均赤血球容積の増加、 γ -GTPの増加、肝、肺及び甲状腺比重量の増加が、雌で血小板数の増加、総コレステロールの増加、肝及び卵巣比重量の増加、卵巣間質腺細胞空胞化が、700ppm以上投与群の雌雄で平均体重の抑制、体重増加量の抑制が、雄で色素量及びヘマトクリット値の増加、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の増加、肝細胞単細胞壊死病変の程度の増加傾向、小葉周辺性肝細胞空胞化（700ppm投与群のみ）が、雌で白血球数の増加、 γ -GTPの増加、肝細胞単細胞壊死、単核細胞浸潤が認められた。

本試験の3500ppm投与群でエストラジオール（雌のみ測定）及びテストステロン（雄のみ測定）の減少が認められたことについては、高用量における軽微な変化であり、内分泌系への影響は重篤なものではないと考えられる。また、70ppm及び700ppm投与群で認められたコリンエステラーゼの低値については、用量相関性が乏しいことから毒性学的な意義はないものと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で70ppm（雄：4.68mg/kg 体重/日、雌：5.37mg/kg 体重/日）であると考えられる。（参照26）