

液及び未抽出残渣に分画した。

残留放射能は、試験期間を通して、処理葉及び処理果実においてそれぞれ 95.7~102% TAR (15.1~19.2 mg/kg) 及び 91.0~104% TAR (0.07~2.24 mg/kg) であった。

表面洗浄液中の放射能は、処理 21 日後 (葉) 及び 7 日後 (果実) において、それぞれ 20.5~37.6% TAR (葉)、1.4~2.1% TAR (果実) に徐々に減少したが、抽出液中の放射能は、52.5~66.4% TAR (葉)、80.7~83.9% TAR (果実) に、未抽出残渣中の放射能も、8.8~11.0% TAR (葉)、8.9~12.7% TAR (果実) に徐々に増加した。葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し (21 日後 29.6~45.4% TAR)、半減期は 12.5~18.4 日であったのに対し、果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し (7 日後 8.2~8.5% TAR)、半減期は 1.9~2.0 日であった。

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は、遊離体の 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、2-OH-PY と極性の高い代謝物であった。葉における極性の高い代謝物は、4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPA 及び DPH-POPA のグリコシド抱合体であった。また、果実における極性の高い代謝物は、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr、5"-OH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPA 及び 4'-OH-POP のグリコシド抱合体であった。

きゅうりにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、末端フェニル基 4 位の水酸化とピリジン環 5 位の水酸化であり、主要代謝物は 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び POPA であり、いずれもほとんどが抱合体の形で存在していた。(参照 12)

(2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液 (それぞれ 511 µg、498 µg を含む) を 100 g の土壌 (乾土) に添加し、これを開花期のきゅうり (品種名: 相模半白) を栽培したワグネルポットの土壌表面に処理 (250 g ai/ha 相当) し、ピリプロキシフェンの土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験が実施された。処理直後及び 7 日後に土壌を採取し、土壌表面から 10 cm までの層 (土壌 I) とそれ以下の層 (土壌 II) に分画した。きゅうりは 7 日後に採取し、果実と茎葉部に分画した。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5~100% TAR であり、多くは土壌 I に存在し土壌 II には 0.3% TAR 未満存在した。土壌 I には、ピリプロキシフェンは 53.9~55.6% TAR 存在し、他に 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr 及び DPH-Pyr が微量検出された。土壌抽出残渣には 30.7~34.8% TAR が残存した。

きゅうりに存在する放射能は Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合 0.1% TAR 未満であった。Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合、果実に 0.5% TAR、茎葉部に 0.3% TAR 存在したが、ピリプロキシフェンは検出されず、残留放射能の大部分は PYPAC (0.1~0.4% TAR) であった。(参照 13)

(3) トマトにおける植物体内運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトン溶液を、

HPLC 用水で 20 倍に希釈しトマト（品種：Bush Beefsteak）の果実に 1 回につき 60 g ai/acre で収穫前約 35 日、約 21 日及び 7 日の 3 回散布した。最終処理 7 日後に収穫し、ピリプロキシフェンの植物体内運命試験が実施された。

トマト果実中の残留放射能の分布は表 6 に示されている。総残留放射能（TRR）は 0.259～0.335 mg/kg であった。主な残留物としてピリプロキシフェンが 49.8～67.6%TRR (0.132～0.237 mg/kg)、その他に代謝物として、PYPA、4'-OH-Pyr、PYPAC、2-OH-PY、DPH-Pyr、4'-OH-POPA 及び 4'-OH-POP が遊離体あるいは抱合体として 1.9～6.8%TRR 検出された。特に、果実の抽出液中の PYPA は抱合体を含むと 10.9%TRR 検出された。ピリプロキシフェンと 4'-OH-Pyr は果汁では検出されなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が検出された。トマトにおける主要代謝経路は末端フェニル基 4 位の水酸化及びエーテル結合の開裂であると考えられた。（参照 14）

表 6 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

	Phe- ¹⁴ C-標識体		Py- ¹⁴ C-標識体	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液	3.3	0.011	1.8	0.005
搾りかす	82.4	0.276	65.3	0.169
果汁	14.3	0.048	32.9	0.085
総計	100	0.335	100	0.259

(4) オレンジにおける植物体内運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェン 10%乳剤を水で希釈し、バレンシアオレンジ（品種：Cutter Valencia）の果樹に 225 g ai/ha を茎葉散布した。処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、ピリプロキシフェンの植物体内運命試験が実施された。

果実は、表面洗浄液、果皮、果肉残渣及び果汁に分画し、葉は表面洗浄液と洗浄葉に分画し、さらに洗浄葉を抽出液と未抽出残渣に分画した。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 7 に示されている。果実における総残留放射能は 0.087～0.203 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 45.1～47.9%TRR (0.039～0.097 mg/kg) で、その大部分は果皮に存在した。主要な代謝物として 4'-OH-Pyr が 4.1～6.5%TRR であった。抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満（合計では 26.1～37.1%TRR）であった。

葉における総残留放射能は 7.22～9.14 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 22.1～28.1%TRR (2.02～2.03 mg/kg)、4'-OH-Pyr とその抱合体が 10.9～11.4%TRR (0.784～1.04 mg/kg) であった。また、ピリプロキシフェンの 6.4～7.2%TRR 及び 4'-OH-Pyr の 2.1～2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5%TRR 未満（合計では 20.7～28.9%TRR）であった。

オレンジの果実及び葉における主要代謝経路はエーテル結合の開裂及び水酸化であり、

さらに各代謝物の抱合化により多数の極性の高い代謝物が生成したと考えられた。(参照 15)

表7 果実及び葉の残留放射能の分布

		Phe- ¹⁴ C-標識体		Py- ¹⁴ C-標識体	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	<0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	<0.001	2.2	0.004
	総計	100	0.087	100	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.81	94.2	8.61
	総計	100	7.22	100	9.14

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトン溶液を容器内の野市土壌(砂質埴壤土)にそれぞれ乾土当たり 0.51 及び 0.48 mg ai/kg 添加し、25℃の暗条件下で、30 日間インキュベーションし、ピリプロキシフェンの好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1~77.2%TAR、また、土壌残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30 日後ではそれぞれ 33.9~45.7%TAR 及び 16.9~28.2%TAR であった。好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識化合物の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3%TAR で、半減期は 6.3 日であった。

主要な分解物は二酸化炭素で、処理 30 日後までの発生量は 16.9~28.2%TAR、さらに、Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンでは、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び 4'-OH-POPA、Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンでは、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び PYPAC がわずかながら検出された。

分解経路としては、ピリプロキシフェンの末端フェニル基 4 位の水酸化により 4'-OH-Pyr が生成され、さらにエーテル結合の開裂により 4'-OH-POPA が生成され、さらにフェニル基の開裂を受け最終的には二酸化炭素にまで分解される経路が考えられた。一方、ピリプロキシフェン及び 4'-OH-Pyr のジフェニルエーテル結合の開裂により DPH-Pyr が生成され、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により PYPAC が生成され、アルコールの酸化により PYPAC が生成され、最終的には二酸化炭素にまで分解される経路もあると考えられた。(参照 16)

(2) 土壤表面光分解試験

非標識ピリプロキシフェンで 20 倍に希釈した Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C・ピリプロキシフェンを愛知畑地土壤（砂壤土）、牛久火山灰畑地土壤（シルト質壤土）に 100 mg ai/m² 添加し、自然太陽光（兵庫県宝塚市〔7月〕）により、ピリプロキシフェンの土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における 8 週後のピリプロキシフェンの残留量は 54.5～61.2% TAR で、暗所対照区 87.5～88.7% TAR に対し分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11～13 週であった。主要分解物の二酸化炭素は、Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェンの場合、最大 13.3% TAR 生成した。

また、土壤残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4～6.0% TAR に対して、Py-¹⁴C・ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1% TAR に達した。主な光分解物として、8 週後に Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェン処理で POPA が 1.3～3.0% TAR、Py-¹⁴C・ピリプロキシフェン処理で PYPY が 0.7～4.7% TAR、2-OH-PY が 0.9～2.0% TAR 検出された。

ピリプロキシフェンの土壤表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に二酸化炭素まで分解される経路であると考えられた。（参照 17）

(3) 土壤吸着試験

試験管内の 4 種類の土壤（小平壤土、野市埴壤土、愛知砂壤土、武庫砂：乾土 1 g）に Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェン 1.53～74.6 μg/kg の CaCl₂ 水溶液を添加し、25 ± 2℃ の暗条件下、水／土壤混濁系における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 25.1～637、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 13000～58000（武庫砂を除く）であった。武庫砂を除き、90% TAR 以上が回収され、TLC 分析ではそのうちの 95% 以上がピリプロキシフェンであった。

これらの吸着係数は十分に大きく、地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。（参照 18）

(4) 土壤溶脱性試験

2 種類の土壤（シルト質壤土（牛久）、砂質壤土（愛知））カラム（内径 3 cm × 30 cm、アルミホイルで遮光）に Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェンを乾土あたり 1.0 mg/kg 添加し、360 mL の蒸留水を 2.0 mL/hr で滴下し、ピリプロキシフェンの土壤溶脱性試験が実施された。

ピリプロキシフェンは土壤の種類に関わらず 83.5% TAR 以上が処理土壤に留まり、溶出液中に 0.1 又は 2.8% TAR が検出された。（参照 19）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C・ピリプロキシフェンを pH 4.0 の酢酸緩衝液、pH 7.0、9.0 のホウ酸緩衝液に 0.1 mg/L 添加し、50 ± 0.1℃、暗条件下で 7 日間インキュベーションし、ピリプロキシフェンの加水分解試験が実施された。

いずれの条件においてもピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロ

キシフェンの半減期は、Py-¹⁴C・ピリプロキシフェンでpH 4.0で367～718日であったが、その他の条件では算出されなかった。未同定の加水分解物は1.6%TAR以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 20)

(2) 水中光分解試験

濾過滅菌及びオートクレーブ滅菌した蒸留水及び河川水（兵庫県武庫川）に非イオン性界面活性剤 Tween85 を加え、Phe-¹⁴C・ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C・ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製し、太陽光（光強度：21.4 W/m²、波長：300～400 nm）に5週間暴露し、ピリプロキシフェンの水中光分解試験が実施された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、暴露5週後の残留放射能は蒸留水が29.9～34.3%TAR、河川水が33.9～45.4%TARで差がなかった。また、半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ17.5日及び21日（東京〔春〕太陽光換算：16.0日及び19.3日）であった。なお、暗条件では極めて安定であり、5週間においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は二酸化炭素及びPYPAであり、5週間には、それぞれ11.3～29.4%TAR及び15.8～30.4%TARであった。その他の分解物としてPOPA、POP及びDPH・Pyrが2.1%TAR以下、さらに、約15種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも3%TAR以下であった。ピリプロキシフェンは、29.9～45.4%TARであった。

ピリプロキシフェンの水中光分解経路は、3つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2系統の分解経路：POPA、POP系及びDPH・Pyr、PYPA系を経て最終的に二酸化炭素にまで分解される経路であると考えられた。（参照 21）

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（日植防）及び沖積埴壤土（日植防（高知））を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は、容器内で21～26日、圃場では4～6日であった（表8）。（参照 22）

表8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	ピリプロキシフェン
容器内試験	5 mg/kg	火山灰軽埴土	21日
		沖積埴壤土	26日
圃場試験	250 g ai/ha × 4回	火山灰軽埴土	4日
		沖積埴壤土	6日

※圃場試験では乳剤（10%）1000倍希釈液を使用。

6. 作物残留試験

野菜（きゅうり、なす、トマト、メロン、ピーマン、ししとう）及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、含水メタノールで抽出した試料を、加水分解、精製後、ガスクロマトグラフで定量するものであ

た。

その結果は別紙3に示されている。ピリプロキシフェンの最高値はピーマン（果実）の散布後1日目における1.42 mg/kgであった。（参照23）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて計算された、暴露評価対象化合物ピリプロキシフェンの食品中から摂取される推定摂取量が表9に示されている（別紙4参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリプロキシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された茶を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表9 食品中から摂取されるピリプロキシフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (μ g/人/日)	11.8	6.55	8.77	10.2

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びビヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表10に示されている。（参照24）

表10 一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	概要
中枢 神経 系	一般状態	マウス	雌雄 3	0,200,1000, 5000 (経口)	1000	5000	5000 mg/kg 体重で、軟便・下痢
	自発運動量		雄 3	0,30,125, 500,2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	ペントバルビタル 睡眠		雄 9~10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	ペンチレンテトラゾール 痙攣		雄 10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	電撃痙攣		雄 9~10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	痙攣誘発		雄 10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	酢酸鎮痛		雄 9~10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	概要
	ウサギ	雄 3	0,200,1000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし。
		雄 3	0,10,20,50, 100 (静注)	100	—	影響なし。
呼吸・ 循環器系	イヌ	雄 3	0,2,10,50 (静注)	10	50	50 mg/kg 体重で、呼吸 促進及び一時的な呼吸 停止、血圧の軽度な低 下及びその後の上昇、 血流量の増加
	モルモット	雄 3	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁵ g/mL	—	影響なし。
自律神経系	ウサギ	雄 3	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁵ g/mL	—	影響なし。
	モルモット	雄 3	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁶ g/mL	10 ⁵ g/mL	10 ⁵ g/mL で、セトニに よる収縮反応の抑制
	モルモット	雄 3	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁵ g/mL	—	影響なし。
消化器系	マウス	雄 10	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
体性神経系	ラット	雄 3	10 ⁸ , 10 ⁷ , 10 ⁶ , 10 ⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁵ g/mL	—	影響なし。
	ウサギ	雄 3	0,1,5,20 % (点眼)	20 %	—	影響なし。
電解質	ラット	雄 10	0,125,500, 2000 (経口)	500	2000	2000 mg/kg 体重で、 Na ⁺ の上昇及びK ⁺ の低 下
血液	ラット	雄 4~5	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。
	ラット	雄 5	0,125,500, 2000 (経口)	2000	—	影響なし。

8. 急性毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）の ICR マウス及び SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 11 に示されている。急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、急性経皮 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 1.3 mg/L 超であった。（参照 25～29）

表 11 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ICR マウス	>5000	>5000	自発運動減少、歩行失調、呼吸不規則、体重増加抑制、死亡
	SD ラット	>5000	>5000	自発運動減少、軟便、下痢、体重増加抑制
経皮	ICR マウス	>2000	>2000	—
	SD ラット	>2000	>2000	—
吸入	SD ラット	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、尿失禁、体重増加抑制
		>1.3	>1.3	

ピリプロキシフェンの原体混在物 [メチル異性体：4-フェノキシフェニル(*RS*)-1-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)エチルエーテル] 及び代謝物 (4'-OH-Pyr, 5''-OH-Pyr, DPH-Pyr, POPA 及び PYPAC) の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 12 に示されている。原体混在物、代謝物のいずれも、急性経口 LD₅₀ はマウスの雌雄とも 2000 mg/kg 体重超であった。（参照 30、31）

表 12 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	メチル異性体	ICR マウス	>2000	>2000	—
経口	4'-OH-Pyr	ICR マウス	>2000	>2000	—
経口	5''-OH-Pyr	ICR マウス	>2000	>2000	自発運動減少、失調性歩行、死亡
経口	DPH-Pyr	ICR マウス	>2000	>2000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥
経口	POPA	ICR マウス	>2000	>2000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥、側臥、呼吸不規則
経口	PYPAC	ICR マウス	>2000	>2000	自発運動減少

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験（Draize 法）が実施された。眼に対して非常に軽度の刺激性（結膜潮紅等）が認められたが皮膚に対しては刺激性は認められなかった。（参照 33）

Hertlay モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 34）

10. 亜急性毒性試験

(1) 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、400、2000、5000 及び 10000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2000 ppm	5000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.5	118	309	642
	雌	27.7	141	356	784

2000 ppm 投与群の雌で死亡（事故死）が 1 例確認された。

各投与群で認められた主な所見は表 14 に示されている。

剖検において、10000 ppm 投与群の雄で肝臓に肥大、褪色域、斑点、暗色化が、同群の雌で褪色域、隆起域が認められた。病理組織学的検査では 2000 ppm 以上投与群で雌雄とも肝細胞肥大が認められた。赤血球系の測定値の低値、血中 T.Chol、TP、アルブミン及びリン脂質の増加が認められた。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 ppm（雄：23.5 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	・ TP、アルブミン増加	・ TP、アルブミン、リン脂質増加
5000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ MCH 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC (5000 ppm のみ)、Hb 濃度、Ht 値減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対・比重量増加
2000 ppm 以上	・ RBC、Hb 濃度、Ht 値減少 ・ T.Chol、リン脂質増加	・ 肝細胞肥大

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

	・肝比重量 ¹ 増加、肝細胞肥大	
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1000、5000 及び 10000 ppm: 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1000 ppm	5000 ppm	10000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.2	149	838	2030
	雌	37.9	197	964	2350

5000 ppm 以上投与群の雄及び 10000 ppm 投与群の雌で死亡が増加し、投与による腎障害が死因と考えられた。雄では用量依存性の生存率低下が認められた。死亡例では、消瘦、円背姿勢、糞便少量又は糞便なしが高頻度で認められた。

各投与群で認められた主な所見は表 16 に示されている。

肉眼的病理学検査において、腎盂拡張、嚢胞等の腎臓所見が、死亡動物には、5000 ppm 投与群の雄で 1/2、10000 ppm 投与群の雄で 5/7、雌で 6/9 の頻度で認められた。

臓器重量測定は肝臓、腎臓、精巣、副腎についてのみ実施された。5000 ppm 以上投与群の雄で肝、副腎比重量の増加が、5000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

本試験において、1000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少、同群の雌で T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 28.2 mg/kg 体重/日、雌: 37.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 16 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ 腎嚢胞 ・ 心筋変性 (途中死亡例) ・ 腎乳頭壊死 (途中死亡例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 (4 週目) ・ 心筋変性 (途中死亡例) ・ 腎乳頭壊死 (途中死亡例)
5000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂水量増加 ・ Hb 濃度、Ht 値減少 ・ PLT 増加 ・ MCV 減少 ・ MCHC 減少 (5000 ppm のみ) ・ 尿素窒素増加 ・ AST、ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂水量増加 ・ RBC 減少 ・ Hb 濃度、Ht 値減少 ・ PLT 増加 ・ 尿素窒素増加 ・ リン脂質増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、

	<ul style="list-style-type: none"> ・腎褪色、肝暗色化 ・肝、副腎比重量増加 ・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症、尿細管石灰沈着 	尿細管腎症、尿細管石灰沈着
1000 ppm 以上	・MCH 減少	・T.Chol 増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(注) 10000 ppm 投与群についてはデータ数が少ないため統計解析を実施せず。

(3) 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、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日; カプセル) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 17 に示されている。

300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加が認められた。また、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた肝細胞肥大は、電子顕微鏡検査の結果、滑面小胞体の増加によるものであった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 17 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝細胞肥大 (滑面小胞体増加) 	
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対・比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、リソ脂質増加 ・肝細胞肥大 (滑面小胞体増加)
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

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 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、30、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日; ゼラチンカプセル) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 18 に示されている。

1000 mg/kg 体重/日投与群では 1 例を除く全例に肝障害が認められた。肝障害は雌より雄で強く発現し、小葉中心性の線維化と胆管増生という特徴を持ち、被膜下領域で最も顕著で活動性慢性炎症性細胞浸潤と関連していた。一部に嚢胞性変性巣も認められ、

雄の重度の障害部位には肝細胞の結節性増生も付随していた。肝障害を示した動物では胆嚢粘膜下線維化も認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol 増加、肝比重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日未満、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

表 18 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎、下痢 ・一般状態の悪化、体重、摂餌量減少 ・ALT、AST、総ビリルビン増加 ・肝肥大、表面不整 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎、下痢 ・ALT 増加 ・PLT 増加 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 (300 mg/kg 体重/日のみ※) ・体重増加抑制 ・Hb、RBC 減少 (※) ・MCV 増加 ・PT 延長 ・ALP 増加、総トリグリセライド増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加、総トリグリセライド増加 ・肝絶対・比重量、甲状腺絶対重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・PCV、Hb、RBC 減少 ・T.Chol 増加 ・MCV 増加 ・甲状腺比重量増加
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 (1 例) 	30 mg/kg 体重/日において毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、3 及び 10 mg/kg 体重/日 ; ゼラチンカプセル) 投与による 1 年間の慢性毒性試験が実施された。本試験は、前述の 1 年間慢性毒性試験① (イヌ) において無毒性量が設定できなかったために、追加試験として行われた。

血液学的検査において、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で、PLT 増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた。また、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で、PLT 増加が認められたが、1 例を除き試験実施研究所の背景データの範囲内であったため、投与に起因する影響とは考えられなかった。

本試験において、毒性学的な変化は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（原体：0、120、600及び3000 ppm：平均検体摂取量は表19参照）投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表19 ラット2年間慢性毒性/発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.42	27.3	138
	雌	7.04	35.1	183

各投与群で認められた主な所見は表20に示されている。

一般状態、生存率に影響は認められなかった。3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、血中T.Cholの増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも600 ppm（雄：27.3 mg/kg 体重/日、雌：35.1 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41）

表20 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol、リソ脂質増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol、リソ脂質増加 ・ 肝比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各60匹）を用いた混餌（原体：0、120、600及び3000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による18カ月間の発がん性試験が実施された。

表21 マウス18カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	81.3	423
	雌	21.1	107	533

600 ppm、3000 ppm 投与群の雄及び3000 ppm 投与群の雌で、生存率に有意な低下

が認められた。

各投与群で認められた主な所見は表 22 に示されている。

血液学的検査において、3000 ppm 投与群の雄に MCV の減少が認められたが、他の検査項目に変化がないので、生物学的意義は明らかでなかった。また、600 ppm 投与群の雄で白血球数、補正白血球数に有意な低値が認められたが、用量相関性がなく、生物学的意義は明らかでなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3000 ppm 投与群の雌で生存率低下、全身性アミロイドーシス増加等が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (107 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 42)

表 22 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・円背姿勢、自発運動減少 ・体重増加抑制 ・腎臓表面の顆粒状、陥凹、粗造 ・全身性アミロイドーシス増加（上皮小体、胆嚢、腺胃に有意差あり） ・慢性進行性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・円背姿勢、自発運動減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Hb 減少 ・肝絶対重量、肝比重量増加 ・腎臓表面の顆粒状、陥凹、粗造 ・全身性アミロイドーシス増加（副腎皮質、甲状腺、上皮小体、肝臓等に有意差あり） ・尿細管石灰化、慢性進行性腎症、皮質萎縮
600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・全身性アミロイドーシス増加（腺胃に有意差あり） 	毒性所見なし
120 ppm	毒性所見なし	

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1000 及び 5000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1000 ppm	5000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.5	76.4	386
		雌	17.7	87.3	442
	F ₁ 世代	雄	19.4	97.3	519
		雌	20.6	105	554

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、それぞれ表 24 に示されている。

親動物では、P 世代で、5000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。F₁ 世代では、5000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。また、5000 ppm 投与群の雄で慢性間質性腎炎を示唆する所見の頻度及び程度の増加が認められた。

臓器重量については、F₁ 世代で、5000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められ、1000 ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、1000 及び 5000 ppm 投与群の雄で腎比重量の増加が認められた。

性周期、親動物の交尾率及び受胎率、母動物の妊娠期間、出産率、性比等については、投与による影響は認められなかった。

児動物では、両世代で、5000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。生存性、臨床症状、病理所見については、投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1000 ppm 投与群の雄で肝比重量、腎比重量の増加が、5000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (P 雄: 15.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 19.4 mg/kg 体重/日)、雌で 1000 ppm (P 雌: 87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 105 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では、5000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (P 雄: 76.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 97.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 105 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 43)

表 24 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	P 世代		F ₁ 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・慢性間質性腎炎 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対・比重量増加
	1000 ppm 以上	1000 ppm 以下 毒性所見なし	1000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝比重量増加 ・腎比重量増加	1000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	