

に 10%TRR を超えて生成する代謝物は認められなかった。(参照 9)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌

thp-<sup>14</sup>C・ピラクロニル又は pyr-<sup>14</sup>C・ピラクロニルを軽埴土(宮城県古川市)に最大圃場施用量 200 g ai/ha に相当する濃度となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌試験区では thp-<sup>14</sup>C・ピラクロニルのみを施用し 59 日間、非滅菌土壌試験区では thp-<sup>14</sup>C 及び pyr-<sup>14</sup>C・ピラクロニルを個々に施用し 183 日間インキュベートした。

滅菌湛水土壌では、ピラクロニルは施用 59 日後に 77.9%TAR に減少した。分解物として XVIII が検出され、その生成量は試験期間を通して 7.7~11.4%TAR であった。

非滅菌湛水土壌では、施用 183 日後にピラクロニルは 32.1~36.6%TAR に減衰し、主要分解物として XIX が 29.7~30.3%TAR 検出された。また、XVIII も認められ、その生成量は試験期間を通して 0.6~10.3%TAR であった。その他の成分及び二酸化炭素の生成は僅かであった。

ピラクロニルは非滅菌湛水土壌中で分解し、推定半減期(DT<sub>50</sub>)は 131~139 日、90%消失時間(DT<sub>90</sub>)は 435~461 日であり、滅菌湛水土壌中の分解速度は非滅菌湛水土壌中より顕著に遅かった。

ピラクロニルは、好氣的湛水土壌中では微生物の関与によって主に N-(メチル)プロパルギル側鎖が還元された XIX となり、さらに N-脱プロパルギルされた XVIII を経て分解すると想定された。(参照 10)

#### (2) 好氣的土壌

thp-<sup>14</sup>C・ピラクロニル又は pyr-<sup>14</sup>C・ピラクロニルを軽埴土(宮城県古川市)に 200 g ai/ha となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌試験区では thp-<sup>14</sup>C・ピラクロニルのみを施用し 67 日間、非滅菌土壌試験区では thp-<sup>14</sup>C 及び pyr-<sup>14</sup>C・ピラクロニルを個々に施用し 181 日間インキュベートした。

滅菌土壌では、ピラクロニルは施用 67 日後に 94.0%TAR 検出された。唯一の分解物として XVIII が検出され、67 日後に最大 3.9%TAR であった。

非滅菌土壌では、施用 181 日後にピラクロニルは 2.2~4.1%TAR と大きく減衰し、主要分解物として XVIII が 59.5~60.2%TAR 検出された。さらに、XVIII が N-脱メチル化した XXI が 59 日後から検出されるようになり、181 日には 3.5~3.8%TAR となった。XX は、30 日後に最大 4.0~4.3%TAR 検出されたが、181 日後には 1.8%TAR に減少した。他の微量分解物として、XII、XXII 及び XXIII が認められた。

ピラクロニルは非滅菌土壌中で速やかに分解し、DT<sub>50</sub>は 6.8~8.2 日、DT<sub>90</sub>は 44.5~44.8 日であり、滅菌土壌では顕著な分解は起きなかった。(参照 11)

### (3) 好氣的土壤（分解物 XIX）

pyr-<sup>14</sup>C-XIXを非滅菌軽埴土（宮城県古川市）に 200 g ai/ha となるように添加し、25℃の暗条件下で 120 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物 XIXは施用 120 日後には 36.7%TAR 検出された。主要分解物として XVIIIが検出され、120 日後には 43.0%TAR に増加した。微量分解物としては、XXIII、XXII、XII 等が認められたが、これら 3 分解物の合量は 120 日後で最大 1.5%TAR であった。

分解物 XIXの非滅菌土壤中での DT<sub>50</sub>は 90 日、DT<sub>90</sub>は 229 日であり、ピラクロニルの非滅菌好氣的土壤中の分解速度よりも遅かった。

分解物 XIXは、好氣的土壤中では N-脱アリル化により XVIIIを生成し、さらにテトラヒドロピラゾロ [1,5- $\alpha$ ]ピリジン環の酸化（水酸化）やニトリル基の加水分解及び N-脱メチル化反応により分解すると想定された。（参照 12）

### (4) 土壤吸着試験

ピラクロニルの土壤吸着試験が 4 種類の米国土壤及び 1 種類の国内土壤を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K<sub>ads</sub>は 4.71~12.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K<sub>oc</sub>は 161~362 であった。（参照 13）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

ピラクロニルの加水分解試験を実施した。その結果、pH4.0、7.0、9.0 の 50℃、5 日間の反応において、いずれの条件でも分解が認められず安定であった（25℃条件下の半減期は 1 年以上）。また、pH1.2 の 37℃、2 日間の反応においても分解が認められなかった。ピラクロニルは、一般環境条件下では加水分解に対し安定であると判断された。（参照 1）

### (2) 水中光分解試験

thp-<sup>14</sup>C-ピラクロニルまたは pyr-<sup>14</sup>C-ピラクロニルを pH7 のリン酸緩衝液と自然水（田面水、茨城県牛久市）にそれぞれ 2 mg/L となるように加えた後、25±1℃でキセノンランプ（185 W/m<sup>2</sup>、波長：290-800nm）を 21 日間にわたり照射し、水中光分解試験が実施された。

21 日後、緩衝液中においてピラクロニルは 91.5~91.6%TAR と極く僅か減少し、分解物として XVIIIが 4.98~5.34%TAR、他に XXIが 1.27~1.85%TAR、XXが 1.62~1.94%TAR 検出された。

一方、自然水中においてピラクロニルは照射時間の経過とともに緩やかに減少し、21 日後には 67.0~68.7%TAR であった。主要分解物としては XVIII、XXI 及び XX が認められ、21 日後にそれぞれ 23.2~23.7、5.59~6.04 及び<0.97~1.47%TAR 検出された。

ピラクロニルの緩衝液における実験条件下での DT<sub>50</sub>及び DT<sub>90</sub>は、320 日及び 1060 日であり、春季東京（北緯 35°）の太陽光で換算すると 823 日及び 2730 日と分解速

度は極めて遅かった。また、自然水における実験条件下での DT<sub>50</sub> 及び DT<sub>90</sub> は、42 日及び 140 日であり、春季東京（北緯 35°）の太陽光換算では 108 日及び 359 日と分解速度が緩衝液に比べ急速に加速された。（参照 14）

## 5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（長野県）及び洪積埴壤土（大阪府）を用いて、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XIX を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は、ピラクロニルとしては 5～142 日、ピラクロニルと代謝物の合量として 6～187 日であった（表 11）。（参照 15）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	ピラクロニル	ピラクロニル+ 代謝物
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰軽埴土	142	187
		洪積埴壤土	128	186
圃場試験	200 g ai/ha	火山灰軽埴土	5	6
		洪積埴壤土	5	6

1) : 容器内試験で原体、圃場試験で 2.0% 粒剤を使用

## 6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XII を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、ピラクロニル及び代謝物 XVIII についてはガスクロマトグラフ（NPD）を用いて、代謝物 XII については高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量するものであった。

結果は表 12 に示されており、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XII 全て検出限界未満であった（参照 16）。

表 12 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	ピラクロニル		XVIII*		XII*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 玄米 2003 年	2	200 <sup>FL</sup>	2	75 90-95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 稲わら 2003 年	2	200 <sup>FL</sup>	2	75 90-95	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 玄米 2003 年	2	200 <sup>G</sup>	2	75 90-95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

水稻 稲わら 2003年	2	200 <sup>g</sup>	2	75 90-95	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
--------------------	---	------------------	---	-------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

注) ・FL:4.0%フロアブル剤、G:2.0%粒剤

・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験結果より、水稻（玄米）におけるピラクロニルの残留値が検出限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 17、18）

表 13 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 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	自発運動	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重で自発運動量増加
	抗痙攣作用	マウス	雄 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	睡眠時間	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	体温	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
腎機能	尿量・ 浸透圧・ 全蛋白量 ・電解質 濃度	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重でK <sup>+</sup> 増加
消化器系	腸管輸送能	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし

呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 2 雌 2	0, 0.25, 1, 10 (頸静脈)	10	—	投与による影響なし
-------------	----------------------------	----	------------	----------------------------	----	---	-----------

## 8. 急性毒性試験

ピラクロニルの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験及び 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 14 に示されている。(参照 19~22)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4980	1130	雌雄：流涎、活動性低下、脱毛、円背位、痙攣、 体重増加抑制、体重減少 雄：顔の汚れ、削瘦 雌：歩行失調
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1040	881	雌雄：活動性低下、筋緊張、円背位、立毛 雄：歩行失調 雌：挙尾、痙攣
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：被毛湿潤、円背位、立毛、眼瞼下垂、呼 吸数減少、眼及び鼻周囲の赤/茶色の汚れ 雄：呼吸数減少 雌：呼吸数増加、呼吸数減少、眼瞼下垂、つま 先歩行
		>4.97	>4.97	

原体混在物ジプロパルギル及び代謝物 XVIII、XII、XV、XIII、XIX、XXI の SD ラット  
または 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 15 に示されている。(参照 23~29)

表 15 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 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	症状
経口	ジプロパル ギル	SD ラット 雌 3 匹	300<LD <sub>50</sub> ≤2000	自発運動の減少、振戦、間代性及び 強直性痙攣
経口	XVIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD <sub>50</sub> ≤2000	自発運動の減少、振戦、間代性及び 強直性痙攣

経口	XII	SD ラット 雌雄各 5 匹	雄 : 161 雌 : 136	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XV	ICR マウス 雌 3 匹	>2000	症状なし
経口	XIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD <sub>50</sub> ≤2000	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XIX	SD ラット 雌 3 匹	300<LD <sub>50</sub> ≤2000	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XXI	SD ラット 雌 3 匹	300<LD <sub>50</sub> ≤2000	自発運動の減少

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。(参照 30、31)

Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 32)

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 10 匹+回復群 (13 週間投与後 4 週間の休薬期間) として対照群及び高用量群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、2000 及び 4000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2000 ppm	4000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.87	148	324
	雌	3.89	207	433

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

13 週間の投与期間中に認められた、4000 ppm 投与群雌雄での体重増加抑制、摂餌量減少は、休薬期間終了後に対照群より増加した。その他の検査項目において、13 週間投与後に認められた有意な変化はいずれも、回復期終了後は認められないか、または程度及び発生数は軽減し、回復傾向がみられた。

本試験において、2000 ppm 投与群の雌雄に MCV 及び MCH 減少、T.Chol 増加、肝臓及び甲状腺の比重量<sup>1</sup>の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 2.87 mg/kg 体重/日、雌 : 3.89 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照

<sup>1</sup> : 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

表 17 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
4000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ RBC 増加、MCHC 減少</li> <li>・ PROT、Alb 及び Glob 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脱毛</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 飲水量減少</li> <li>・ RBC 増加、Hb 及び MCHC 減少、GGT 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着</li> <li>・ 脾へモジデリン沈着症</li> </ul>
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加</li> <li>・ 甲状腺コロイド枯渇、濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、2000 及び 4000 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 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2000 ppm	4000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	108	211
	雌	2.44	120	222

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

詳細な症状の観察において、立ち上がりのスコアが 4000 及び 2000 ppm 投与群において減少した。また、投与 11 週時に実施した機能検査において、4000 ppm 投与群雄で 20 から 30 分の、40 ppm 群の雄において 50 から 60 分の運動量が有意に減少した。これらの変化はいずれも一時的であり、検体投与の影響ではない偶発的変化と判断された。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓及び甲状腺比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 2.15 mg/kg 体重/日、雌 :

2.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 19 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
4000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 増加、MCV 減少、MCH 減少</li> <li>・ TB 減少</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Ht 減少、Hb 減少、PLT 増加、網赤血球数増加</li> <li>・ GGT 増加、A/G 比減少、TG 減少</li> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ 脾比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 骨髄 (椎骨、胸骨、大腿骨) 造血亢進</li> </ul>
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>・ 甲状腺腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加、TB 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 脾うっ血、褐色色素沈着</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2000ppm : 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 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.97	28.1	302
	雌	4.08	38.5	379

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

雄においては、20 ppm 以上の全ての投与群において、RBC、Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。雌においては 2000 ppm 投与群に Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。これらの変化は、いずれも投与用量とは関連はなく背景データの範囲内であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査及び臓器重量測定において、表 21 の項目以外にも統計学的有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量と関連がみられず、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄では尿素の増加、2000 ppm 投与群の雌



では体重増加抑制、小葉中心性肝細胞脂肪沈着等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm (2.97 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (38.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 21 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
2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 腎好塩基性尿細管</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ WBC 増加、Lym 増加</li> <li>・ PROT 増加、Alb 増加、T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪沈着</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿素増加</li> </ul>	200 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体: 0、3、15 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、表 22 の項目以外にも統計学的有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量と関連がみられず、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた

臓器重量測定において、75 mg/kg 体重/日投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたが、雌の肝比重量の増加のみに統計学的有意差が認められた。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Hb 減少、T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 36)

表 22 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
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ Hb、MCV 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb、MCHC 減少</li> <li>・ T.Chol、ALP 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
15 mg/kg 体重/日 以下	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)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体: 0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重

/日) 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毒性所見は表 23 に示されている。

血液学的検査において 50 mg/kg 体重/日投与群の雄では投与3カ月後に MCV が増加し、投与6及び12カ月後に PT の短縮が認められた。同群の雌では投与3及び6カ月後に PLT が減少し、投与6カ月後に PT が短縮した。これらの変化を含め、有意差の見られた項目が他にも散見されたが、いずれも投与用量あるいは投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量あるいは投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄では、投与3カ月及び12カ月の検査時に尿 pH が有意に上昇したが、投与用量との関連がなく単発的であるため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 37)

表 23 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
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消瘦</li> <li>・ [体重増加抑制]</li> <li>・ [摂餌量減少]</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ [体重増加抑制]</li> <li>・ [摂餌量減少]</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：[ ]内の項目は統計学的有意差なし。

## (2) 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70匹：主群雌雄各50匹、中間と殺群雌雄各20匹)を用いた混餌(原体：0、10、100及び1000ppm：平均検体摂取量は表24参照)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 24 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与量		10 ppm	100 ppm	1000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.44	4.4	44
	雌	0.56	5.8	51

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

血液学的検査において、1000 ppm 投与群の雌雄でみられた RBC の増加、MCV 及び MCH の減少、雌でみられた Hb、MCHC 及び RBC の減少はいずれも、投与期間と関連が認められないか、対照群の値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。血液生化学的検査において、1000 ppm 投与群の雄では PROT、Alb 及び T.Chol が増加し、AST 及び ALT が減少し、雌では PROT、Glob 及びリン酸が減少した。しかし、これらの変化はいずれも投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、10 及び 100 ppm 投与群においても有意な差を示した検査項目が散見されたが、何れも投与用量あるいは投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。

尿検査において、雄の 100 及び 1000 ppm 投与群で尿比重が減少し、100 ppm 投与群で尿量が減少し、雌雄の 10 ppm 以上の全投与群で pH の変化が認められたが、いずれも投与時期あるいは投与期間と関連がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

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、100 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、1000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.44 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (5.8 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 38)

表 25 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
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、精巢上体絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> </ul>	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

### (3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 26 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 26 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.68	6.7	68
	雌	0.83	8.6	87

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

500 ppm 投与群の雌において、Eos の有意な増加が認められたが、これはマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験では異常は認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

雌の 50 及び 500ppm 投与群において心臓の重量が減少したが、雄では認められず、また比重量、病理解剖学および病理組織学的検査でも異常はなく、この変化の毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間で統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌に赤色耳介の発生頻度増加が認められたため、無毒性量は雄で 500 ppm (雄 : 68 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (8.6 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 39)

表 27 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	毒性所見なし	・赤色耳介
50 ppm 以下		毒性所見なし

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 1000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		10 ppm	100 ppm	1000 ppm
P 世代	雄	0.7	7.3	73.8
	雌	1.1	11.1	116
F <sub>1</sub> 世代	雄	1.1	10.9	108
	雌	1.2	12.4	125

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 29 に示されている。

親動物では 1000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F<sub>1</sub> 雌)、摂餌量減少 (P 雌雄)、肝臓比重量増加 (F<sub>1</sub> 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化 (P 及び F<sub>1</sub> 雌雄) が認められた。F<sub>1</sub> 世代の身体発育分化検査において、1000 ppm 投与群雄の包皮分離日齢及び雌

の膣開口日齢が対照群よりも1日遅れたが、対照群との差はわずかであり、対照群における確認日齢の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。F<sub>1</sub>世代の精子検査では1000及び100 ppm 投与群において、精子数及び濃度が増加したが、通常範囲内の変動であり、検体投与による影響ではないと考えられた。F<sub>1</sub>世代の親動物雌において、1000 ppm 投与群では着床数、及び産児数の減少がみられた。これらは主として3匹の雌にみられた低値（2匹は片側の子宮角のみの妊娠）によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の親動物の繁殖能に関する検査項目（発情周期、交配率、受胎率、妊娠率等）にも投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1000 ppm 投与群の親動物に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、P及びF<sub>1</sub>世代ともそれぞれ雄1匹及び雌2匹のみの発生であった。

本試験において、親動物では1000 ppm 投与群で体重増加抑制（F<sub>1</sub>雌）、摂餌量減少（P雌雄）、肝比重量増加（F<sub>1</sub>雌）、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（P及びF<sub>1</sub>雌雄）が認められ、児動物では1000 ppm 投与群で体重増加抑制（F<sub>1</sub>雌雄）が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも100 ppm（P：雄7.3 mg/kg 体重/日、雌11.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>：雄10.9 mg/kg 体重/日、雌12.4 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40）

表 29 ラット2世代繁殖試験で認められた所見

	投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	1000 ppm	・摂餌量減少 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大	・摂餌量減少 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大	・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児への影響	1000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	毒性所見なし	毒性所見なし
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

## (2) 発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌23匹）の妊娠7～16日に強制経口（原体：0、3、26及び225 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、妊娠10日から17日にかけて体重の減少が、妊娠7日から14日にかけて摂餌量減少がみられた。

妊娠子宮重量、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児重量、頭腎長及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査において、225 mg/kg 体重/日投与群では肩甲骨の肋骨方向への弯曲及び腎盂拡張を有する胎児が増加した。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重及び摂餌量の減少、胎児に肩甲骨の肋骨方向への弯曲及び腎盂拡張の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 26 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、3、26 及び 225 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、一般状態の変化として、流涎、脱毛及び外尿道口周囲被毛汚染が高頻度で観察され、母体体重及び摂餌量が減少した。同群においては、胎児体重及び胎盤重量が減少した。妊娠子宮重量、着床数、着床率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児数及び胎児生存率に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査では、胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重及び摂餌量等が減少したことから、無毒性量は母動物で 26 mg/kg 体重/日、胎児で 225 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 42)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、3、24 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重減少、摂餌量減少、排便減少が認められた。同群においては、子宮内初期死亡の頻度が増加し、生存胎児数減少が認められた。妊娠子宮重量、着床数、着床率、子宮内後期死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児体重、頭腎長、胎盤重量及び胎児の 24 時間生存率に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の奇形学的検査で、外表と内臓については検体投与の影響と考えられる変異及び奇形は認められなかった。骨格検査で、変異である頭頂骨の裂及び鼻骨頭頂骨間の縫合骨が 200 mg/kg 体重/日投与群で胎児及び腹の発生頻度とも高く、骨格変異のある胎児及び腹の発生頻度も有意に高かった。骨格奇形については、胸骨分節癒合の発生頻度が、3mg/kg 体重/日投与群の胎児と 200 mg/kg 体重/日投与群の胎児及び腹でそれぞれ有意に高かった。これらの変化を反映して骨格奇形のある胎児及び腹の発生頻度も同様の結果であった。24 mg/kg 体重/日投与群においては対照群との間で有意差がみられなかったので、3 mg/kg 体重/日投与群における胸骨分節癒合及び骨格奇形のある胎児の発生頻度の統計学的に有意な高値は、検体投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。化骨遅延の指標である尾椎椎体の化骨数 13 以下の発生頻度が全投与群の胎児で有意に増加した。しかし、腹における発生頻度では、3 及び 200 mg/kg 体重/日投与群に有意差がないこと、背景上限値 (胎児 0~33.1%、腹 0~72.2%) の範