

高用量投与群では、投与後 96 時間で 91.1~94.7%TAR が糞尿中に排泄され、このうち糞中には 72.3~84.3%TAR、尿中には 9.0~20.9%TAR が排泄された。投与 96 時間後の胃腸管と内容物中に残存する放射能はそれぞれ 0.1%TAR 以下であった。

全ての投与群において投与放射能の回収率は 91%以上であり、ペンチオピラドの排泄は速やかであった。主要排泄経路は糞中であり、投与量、性別及び標識位置の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。(参照 2)

表 2 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	pyr- <sup>14</sup> C・ペンチオピラド								Thi- <sup>14</sup> C・ペンチオピラド							
	低用量				高用量				低用量				高用量			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 96 時間	77.1	14.5	69.6	23.6	82.0	12.7	73.7	20.9	79.0	13.3	72.0	19.6	84.3	9.0	72.3	18.8

※：尿の値はケージ洗浄液を含む。

### (3) 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に pyr-<sup>14</sup>C・ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C・ペンチオピラドを低用量及び高用量 (10 及び 100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 72 時間での胆汁排泄は、低用量投与群の雄で 66.6~70.9%TAR、雌で 65.7~74.3%TAR、高用量投与群の雄で 74.6~81.1%TAR、雌で 62.8~65.7%TAR であり、いずれの標識体及び投与量においても顕著な性差は認められなかった。(参照 2)

表 3 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	pyr- <sup>14</sup> C・ペンチオピラド				thi- <sup>14</sup> C・ペンチオピラド			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	66.6	65.7	74.6	65.7	70.9	74.3	81.1	62.8
尿*	16.0	20.2	16.9	21.3	14.8	11.1	7.3	22.8
糞	12.2	13.3	9.7	12.9	8.3	10.2	8.0	11.2

\*：ケージ洗浄液を含む。

### (4) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に pyr-<sup>14</sup>C・ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C・ペンチオピラドを低用量及び高用量 (10 及び 100 mg/kg 体重) で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能濃度は全ての組織で投与 1 時間後に最高濃度

となり、以後は全血及び血球を除いて速やかに減衰した。投与 72 時間後には殆どの組織中濃度が血漿中濃度と同等かそれ以下となった。この中で最も濃度が高い組織は肝臓及び血球であった。性別または標識位置の違いによって、組織の残留放射能濃度やその半減期に顕著な差は認められなかった。体内分布試験では、投与量にかかわらず、血漿中  $T_{1/2}$  は 11.6~17.8 時間の範囲であり、消失速度は一次反応に従った。(参照 2)

表 4 主要組織の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 72 時間後
pyr- $^{14}\text{C}$ ペンチ オピラ ド	低 用 量	雄	腸管 (54.8)、腸内容物 (27.7)、胃 (22.9)、肝 (10.7)、脂肪 (5.54)、胃内容物 (4.31)、膀胱 (2.60)、リンパ腺 (3.50)、腎 (1.98)、血漿 (1.16)	血球 (0.24)、肝 (0.23)、全血 (0.13)、血漿 (0.06)
		雌	腸管 (32.8)、腸内容物 (17.2)、肝 (15.5)、胃 (13.3)、脂肪 (5.83)、リンパ腺 (5.51)、腎 (4.27)、副腎 (3.52)、子宮 (3.32)、卵巣 (3.23)、脾 (3.14)、膀胱 (2.84)、血漿 (2.80)	血球 (0.25)、全血 (0.15)、肝 (0.14)、腸内容物 (0.06)、卵巣 (0.06)、副腎 (0.05)、心 (0.05)、血漿 (0.05)
	高 用 量	雄	胃 (544)、腸管 (290)、胃内容物 (280)、腸内容物 (265)、肝 (139)、脂肪 (127)、膀胱 (82.2)、リンパ腺 (68.8)、脾 (32.6)、前立腺 (24.8)、腎 (19.7)、副腎 (18.3)、血漿 (13.6)	血球 (2.67)、肝 (1.43)、全血 (1.42)、血漿 (0.70)
		雌	胃 (409)、脂肪 (255)、腸内容物 (251)、リンパ腺 (173)、腸管 (167)、肝 (141)、副腎 (66.7)、脾 (62.9)、胃内容物 (54.7)、卵巣 (53.7)、子宮 (44.5)、腎 (40.6)、血漿 (29.7)	血球 (3.44)、全血 (1.82)、肝 (1.13)、血漿 (0.63)
thi- $^{14}\text{C}$ ペンチ オピラ ド	低 用 量	雄	腸管 (51.3)、腸内容物 (42.1)、胃 (30.0)、肝 (15.4)、膀胱 (12.6)、胃内容物 (8.54)、副腎 (6.10)、リンパ腺 (2.98)、脂肪 (2.23)、血漿 (1.39)	肝 (0.32)、血球 (0.24)、全血 (0.14)、腎 (0.09)、腸内容物 (0.08)、肺 (0.06)、骨 (0.05)、脾 (0.05)、腸管 (0.05)、副腎 (0.05)、胃 (0.05)、甲状腺 (0.05)、リンパ腺 (0.04)、心 (0.04)、膀胱 (0.04)、血漿 (0.04)
		雌	腸内容物 (42.1)、腸管 (35.5)、肝 (21.6)、胃 (13.7)、膀胱 (9.55)、腎 (6.48)、リンパ腺 (4.60)、胃内容物 (4.50)、脂肪 (3.88)、血漿 (3.04)	血球 (0.30)、肝 (0.29)、腸内容物 (0.17)、全血 (0.17)、卵巣 (0.11)、腎 (0.11)、肺 (0.09)、腸管 (0.08)、甲状腺 (0.07)、副腎 (0.07)、脾 (0.07)、心 (0.06)、骨 (0.06)、胃 (0.05)、リンパ腺 (0.05)、血漿 (0.05)
	高 用 量	雄	胃 (555)、腸管 (339)、腸内容物 (238)、胃内容物 (217)、肝 (142)、脂肪 (61.2)、リンパ腺 (44.3)、膀胱 (32.2)、腎 (25.7)、副腎 (14.2)、血漿 (11.7)	肝 (3.62)、血球 (3.01)、全血 (1.83)、腎 (1.00)、血漿 (0.79)
		雌	胃 (755)、腸内容物 (284)、胃内容物 (259)、腸管 (244)、肝 (165)、リン	血球 (3.58)、肝 (2.82)、全血 (1.68)、腎 (1.02)、肺 (0.82)、脾 (0.68)、

		パ腺 (97.8)、脂肪 (80.0)、副腎 (63.9)、腎 (61.7)、卵巣 (53.6)、脾 (44.5)、血漿 (36.5)	心 (0.66)、副腎 (0.65)、血漿 (0.64)
--	--	---	------------------------------

### (5) 代謝物同定・定量

pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを用いた排泄試験 [1.(2)] で得られた Wistar ラットの投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞、pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを用いた胆汁排泄試験 [1.(3)] で得られた Wistar ラットの投与後 24 時間の胆汁、pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを用いた体内分布試験 [1.(4)] で得られた Wistar ラットの血球、血漿及び肝臓を試料として、ペンチオピラドの代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 5 に示されている。

尿中では親化合物はほとんど検出されなかった。代謝物として、ピラゾール環を持つ A-2、A-3、A-4、A-5 等が pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド投与群でみられたが、いずれも 10%TAR 未満であった。両標識体投与群における共通の代謝物として A-6、A-7、A-8 等がみられたが、これらも微量であった。

糞中では主要代謝物として A-6 及び A-8 が 2.3~13.0%TAR 検出された。

胆汁中では B-3 のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であった。2 種類の B-3 抱合体が推定され、B-3 抱合体①が 2.1~9.9%TAR、②が 2.7~8.5%TAR 検出された。

血球、血漿及び肝臓中では、糞・尿中でみられた主要代謝物が検出された。

代謝経路としては、ペンチオピラドのチオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-2、A-3、A-4、A-5 の生成)、チオフェン環側鎖アルキル基の酸化やピラゾール環メチル基の脱離 (A-6、A-7、A-8、A-9、A-10、A-11、A-14 の生成) とそれに続く抱合化が考えられた。(参照 2)

表 5 尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	ペンチオピラド	代謝物
pyr- <sup>14</sup> C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	尿	0.01	A-5(2.1)、A-9+A-10(1.1)、A-2(0.95)、A-3(0.9)、A-8(0.7)、A-6(0.4)、A-7(0.2)、その他 <sup>*)</sup> (1.04)
			糞	8.06	A-8(9.8)、A-6(8.4)、A-3(6.6)、A-9+A-10(5.7)、B-2(3.31)、A-11(3.0)、A-5(2.5)、A-2(2.2)、A-14(2.1)、A-13(1.7)、A-4(1.3)、B-3(1.1)、その他 <sup>*)</sup> (7.9)
		雌	尿	<0.005	A-9+A-10(3.1)、A-8(2.5)、A-6(2.4)、A-5(2.2)、A-3(1.5)、A-2(1.3)、A-7(0.3)、その他 <sup>*)</sup> (3.8)
			糞	3.11	A-6(12.5)、A-7(9.0)、B-3(7.1)、A-3(4.9)、A-9+A-10(3.9)、A-8(3.6)、A-11(2.2)、A-14(2.0)、B-2(1.6)、A-13(1.5)、A-5(0.8)、A-2(0.2)、A-4(0.2)、その他 <sup>*)</sup> (5.5)
高用量	雄	尿	<0.005	A-5(1.8)、A-2(1.5)、A-3(1.2)、A-9+A-10(1.2)、A-4(0.5)、A-8(0.4)、A-6(0.3)、その他 <sup>*)</sup> (1.3)	

		雌	糞	20.7	A-6(6.7)、A-9+A-10(5.9)、A-3(5.7)、A-11(5.4)、A-8(5.1)、B-2(4.5)、A-14(3.1)、A-13(1.9)、A-7(1.5)、A-5(0.7)、A-4(0.5)、A-2(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (7.5)
			尿	<0.005	A-9+A-10(3.2)、A-8(2.5)、A-3(1.7)、A-6(1.1)、A-5(0.8)、A-2(0.7)、A-7(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (3.5)
			糞	12.3	A-6(8.4)、A-3(6.2)、A-7(5.8)、B-3(4.7)、A-5(4.2)、A-11(4.1)、A-14(3.3)、A-8(2.3)、A-13(2.0)、B-2(1.6)、A-9+A-10(1.6)、A-2(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (5.3)
thi- <sup>14</sup> C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	尿	<0.005	A-9+A-10(2.3)、A-8(2.1)、A-6(1.3)、A-7(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.9)
			糞	7.55	A-6(13.0)、A-8(13.0)、A-9+A-10(8.1)、A-14(3.6)、B-3(3.3)、A-11(3.0)、A-13(2.9)、B-2(2.7)、A-7(1.3)、その他 <sup>1)</sup> (9.6)
		雌	尿	<0.005	A-8(3.5)、A-6(3.0)、A-9+A-10(2.4)、A-7(0.3)、その他 <sup>1)</sup> (4.0)
			糞	4.07	A-8(12.7)、A-6(12.6)、B-3(6.0)、A-9+A-10(4.0)、B-2(3.7)、A-11(2.5)、A-14(2.0)、A-13(1.8)、その他 <sup>1)</sup> (10.2)
	高用量	雄	尿	<0.005	A-9+A-10(1.7)、A-8(0.7)、A-7(0.4)、A-6(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.6)
			糞	30.4	A-6(7.4)、A-11(5.9)、A-9+A-10(5.8)、A-8(4.8)、A-14(3.6)、A-13(2.7)、B-2(1.6)、A-7(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (10.5)
		雌	尿	<0.005	A-9+A-10(4.0)、A-8(3.2)、A-6(1.6)、A-7(0.6)、その他 <sup>1)</sup> (4.2)
			糞	15.8	A-6(7.9)、A-11(7.0)、A-8(6.4)、A-9+A-10(5.8)、B-3(4.2)、A-14(4.0)、A-13(1.8)、B-2(1.1)、その他 <sup>1)</sup> (8.7)
pyr- <sup>14</sup> C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	胆汁	0.17	B-3抱合体① <sup>2)</sup> (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (5.2)、A-7(4.2)、A-11(4.1)、A-9+A-10(3.8)、A-6(2.1)、A-8(1.5)、A-3(0.4)、A-2(0.3)、A-14(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (21.9)
		雌	胆汁	0.10	B-3抱合体① <sup>2)</sup> (8.9)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (7.8)、B-4(2.9)、A-11(2.6)、A-8(2.4)、A-7(2.3)、A-6(2.1)、A-9+A-10(1.9)、B-5(1.4)、A-2(0.3)、A-3(0.2)、A-14(0.2)、A-5(0.2)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (28.2)
	高用量	雄	胆汁	0.16	A-9+A-10(7.4)、A-8(5.2)、B-4(3.5)、B-3抱合体① <sup>2)</sup> (3.3)、A-7(3.1)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (2.7)、B-5(2.1)、A-11(1.9)、A-6(1.0)、A-3(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.04)、その他 <sup>1)</sup> (39.2)
		雌	胆汁	0.19	B-3抱合体② <sup>2)</sup> (5.4)、B-3抱合体① <sup>2)</sup> (5.0)、A-6(4.8)、A-8(3.7)、B-4(2.6)、A-9+A-10(2.0)、A-11(1.8)、B-5(1.5)、A-7(1.0)、A-3(0.2)、A-13

					(0.1)、A-5 (0.1)、A-2 (0.1)、A-14 (0.1)、A-4 (0.03)、その他 <sup>2)</sup> (32.3)
thi- <sup>14</sup> C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	胆汁	0.02	A-11 (6.8)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> (6.2)、A-8 (6.0)、B-4 (4.7)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> (4.2)、A-9+A-10 (3.9)、B-5 (2.5)、A-6 (2.0)、A-7 (1.1)、A-13 (0.2)、A-14 (0.2)、その他 <sup>2)</sup> (27.5)
		雌	胆汁	0.16	B-3 抱合体 <sup>1)</sup> (9.9)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> (8.5)、A-11 (4.0)、B-5 (3.2)、A-9+A-10 (2.7)、A-8 (2.2)、B-4 (2.2)、A-7 (1.0)、A-13 (0.3)、A-14 (0.3)、A-6 (0.1)、その他 <sup>2)</sup> (36.1)
	高用量	雄	胆汁	0.05	A-9+A-10 (7.1)、B-5 (5.9)、B-4 (5.1)、A-6 (4.3)、A-7 (3.7)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> (3.4)、A-11 (2.8)、A-8 (2.5)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> (2.1)、A-13 (0.2)、A-14 (0.1)、その他 <sup>2)</sup> (35.7)
		雌	胆汁	0.13	B-3 抱合体 <sup>1)</sup> (4.4)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> (4.3)、A-9+A-10 (4.3)、B-4 (2.9)、A-11 (2.8)、A-8 (2.8)、A-6 (2.6)、B-5 (1.4)、A-7 (1.4)、A-13 (0.04)、A-14 (0.04)、その他 <sup>2)</sup> (26.0)

1) : 尿及び糞中代謝物では 7~9 成分の合計、低用量投与群雄の胆汁中試料では 15~26 成分の合計、低用量投与群雌の胆汁中試料では 10~32 成分の合計、高用量投与群雄の胆汁中試料では 16~25 成分の合計、高用量投与群雌の胆汁中試料では 15~28 成分の合計

2) : B-3 のグルクロン酸抱合体

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ブドウ

pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを 400 g ai/ha の用量で、ブドウ (品種 : Thompson Seedless) の植物全体に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 30 日後及び 60 日後に成熟した果実、葉、茎及び根を採取した。

果実試料を 2 つのグループ (I、II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II はワインやジュース製造などの加工過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能は表 6 に示されている。

果実における主要成分は親化合物であった。果実中のペンチオピラドの残存量は、散布 30 日後で総残留放射能 (TRR) の 20.6% (0.042 mg/kg)、60 日後で 4.8%TRR (0.004 mg/kg) であり、散布後の時間の経過とともに減少した。果汁にペンチオピラドが含まれなかったことから、ペンチオピラドはブドウ果皮を透過しないか、または代謝が速やかで蓄積しないものと考えられた。主要代謝物として A-11 抱合体が 20.1~28.9%TRR (0.024 ~0.041mg/kg)、A-3 が 8.8~13.3%TRR (0.011~0.018 mg/kg) 検出された。

葉においても親化合物が主要成分であり、散布 30 日後に 16.8%TRR (0.858 mg/kg)、60 日後に 5.0%TRR (0.169 mg/kg) 残存した。主要代謝物として A-3 が 11.7~14.1%TRR (0.473~0.599 mg/kg)、A-5 が 6.4~10.8%TRR (0.327~0.363 mg/kg)、A-11 抱合体が 6.1~10.4%TRR (0.314~0.349 mg/kg) 検出された。なお、高極性成分を加水分解後に分析した結果、A-2、A-14 及び PTU が 0.1~0.9%TRR 検出されたが、PTU は加水分解過

程で A-11 の脱水により生成したと考えられた。

代謝経路としては、ペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11 の生成)、それに続く抱合化、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-14 の生成)、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成) 及びチオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5、A-2 の生成) が考えられた。(参照 3)

表 6 散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能 (mg/kg)

グループ	散布 30 日後				散布 60 日後			
	果実部	葉部	茎部	根部	果実部	葉部	茎部	根部
I	0.20	5.11	0.17	0.01	0.08	3.35	0.13	0.02
II	0.24	/	/	/	0.21	/	/	/

/ : 試料採取せず

## (2) トマト

pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを 300 g ai/ha (慣行量散布区) 及び 1500 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でトマト (品種 : ACE 55VF) の植物全体に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 14 日後に成熟した果実、21 日後に成熟した果実、葉、茎及び根を採取した。

果実試料を 2 つのグループ (I、II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II は加工食品製造過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。慣行量散布区及び 5 倍量散布区の各部における総残留放射能は表 7 に示されている。

果実中の主要成分は親化合物であり、散布 21 日後の親化合物の残存量は 22.7~38.4%TRR (0.005~0.108 mg/kg) であった。代謝物として A-3、A-5、A-11、A-12、A-13 及び A-11 抱合体が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

代謝経路としては、ペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11 の生成) とそれに続く抱合化、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成) が考えられた。(参照 4)

表 7 各部における総残留放射能 (mg/kg)

グループ	用量	散布 14 日後	散布 21 日後			
		果実部	果実部	葉部	茎部	根部
I	慣行量	0.01	0.02	0.65	0.25	0.01
	5 倍量	0.46	0.28	4.84	1.17	0.05
II	慣行量	0.02	0.02	/	/	/
	5 倍量	0.29	0.10	/	/	/

/ : 試料採取せず

### (3) キャベツ

pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを 200 g ai/ha (慣行量散布区) 及び 1000 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でキャベツ (品種 : Dutch Round cabbage) に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 21 日後に地上部及び根部を採取した。

慣行量散布区及び 5 倍量散布区の各部における総残留放射能は表 8 に示されている。

キャベツの地上部での主要成分は親化合物であり、20.4~34.0%TRR (0.10~0.88mg/kg) 検出された。主要代謝物として A-11 抱合体が 11.0~14.1%TRR (0.07~0.28 mg/kg)、A-3 が 10.4~10.7%TRR (0.05~0.27 mg/kg)、A-5 が 4.6~9.9%TRR (0.05~0.12 mg/kg) 検出された。根部では、親化合物の残存量は 10%TRR 未満であり、主要代謝物として A-5 が 26.3~30.0%TRR (0.01~0.04mg/kg)、A-11 抱合体が 4.2~10.5%TRR (0.002~0.005 mg/kg) 検出された。

代謝経路としては、ペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11) とそれに続く抱合体化、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-14 の生成)、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成) が考えられた。(参照 5)

表 8 各部における総残留放射能 (mg/kg)

慣行量散布区				5 倍量散布区			
地上部*	外葉部	結球部	根部	地上部*	外葉部	結球部	根部
0.48	1.41	0.05	0.02	2.58	7.93	0.16	0.12

\* : 外葉部 + 結球部重量に対するペンチオピラド換算濃度

## 3. 土壤中運命試験

### (1) 好氣的土壤中運命試験

pyr-<sup>14</sup>C-ペンチオピラド及び thi-<sup>14</sup>C-ペンチオピラドを、埴壤土 (畑土壌 : 長野) に乾土あたり 1.49 mg/kg (最大有効成分投下量 1500 g ai/ha 相当量) となるように添加し、25°C の恒温器内 (暗所) で 196 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

ペンチオピラドは好氣的畑条件下で比較的緩やかに分解され、推定半減期は 130~139 日であった。主要分解物は A-3、A-4、A-12 及び A-13 であった。二酸化炭素が処理後 196 日で 15.7~19.2%TAR 生成した。その他に 10%TAR を超える代謝物は無く、A-4 が最大で 7.16%TAR (処理 140 日後) に達したが、その後減少した。

ペンチオピラドの好氣的土壌における主要分解経路としては、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成)、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-4 の生成)、最終的には二酸化炭素等の揮発性成分に分解する経路が考えられた。(参照 6)

## (2) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌（砂丘未熟土：宮崎、黒ボク土：埼玉及び茨城、灰色低地土：栃木）を用いて土壌吸着試験が実施された。

ペンチオピラドの土壌における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.56~20.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 371~522 であった。（参照 7）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

ペンチオピラドを pH 4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 25 mg/L となるように加えた後、 $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$  で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ペンチオピラドの 5 日後の加水分解は 10% 未満であり、代表的な環境条件（ $25^\circ\text{C}$ ）での半減期は 1 年以上になると推定された。ペンチオピラドは本条件下で安定と考えられた。（参照 8）

### (2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

ペンチオピラドを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2.02 mg/L となるように加えた後、 $25^\circ\text{C}$  で 15 日間キセノン光照射（測定波長：300~400 nm、光強度： $19.3 \text{ W/m}^2$ ）を行い、緩衝液中の光分解試験が実施された。また、ペンチオピラドを滅菌自然水（河川水：福岡）に 50 mg/L となるように加えた後、 $25^\circ\text{C}$  で 14 日間キセノン光照射（測定波長：300~400 nm、光強度： $38.4 \text{ W/m}^2$ ）を行い、自然水中の光分解試験も実施された。

pH 7 の緩衝液中及び自然水中のいずれにおいても、ペンチオピラドの初期濃度からの減衰は認められなかった。ペンチオピラドは緩衝液中及び自然水中で安定であり、光分解性は認められなかった。（参照 9、10）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・軽埴土（愛知）を用いて、ペンチオピラド及び分解物 A-4 を分析対象化合物とした畑地状態における土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 9 に示されている。推定半減期は、ペンチオピラドとして 6~85 日、ペンチオピラドと分解物の合計としては、6~190 日であった。（参照 11）

表 9 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	ペンチオピラド	ペンチオピラド+分解物
容器内試験	1.5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	85 日	190 日
		洪積土・軽埴土	14 日	60 日
圃場試験	1.4 kg ai/ha	火山灰土・軽埴土	63 日	74 日
		洪積土・軽埴土	6 日	6 日

※：容器内試験で純品、圃場試験で水和剤を使用



## 6. 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、ペンチオピラド、代謝物 A-3、A-5 及び A-11 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 10%含水アセトンで抽出した試料を精製後、ペンチオピラドと A-11 は高速液体クロマトグラフ (UV 検出器付き) を、A-3 はガスクロマトグラフ (質量検出器付き) を、A-5 は高速液体クロマトグラフ (質量分析器付き) を用いて定量する方法に従った。

結果は別紙 3 に示されている。ペンチオピラドの最高残留値は、もも (果皮) を除くと、300~500 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫したブドウ (果実) の 3.77 mg/kg であった。各代謝物の最高残留値は、もも (果皮) を除くと、A-3 では 14 日後のおうとう (果実) の 0.05 mg/kg、A-5 では 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では 21 日後のブドウ (果実) の 0.11 mg/kg であった。(参照 12)

別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、ペンチオピラド (親化合物のみ) を暴露評価対象化合物とした農産物からの推定摂取量が表 10 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ペンチオピラドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物 (キャベツ、レタス、たまねぎ、トマト、ピーマン、ナス、きゅうり、メロン類、りんご、日本なし、西洋なし、もも、おうとう、イチゴ及びブドウ) 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下に行った。

表 10 食品中より摂取されるペンチオピラドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (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 (µg/人/日)	63.7	49.3	48.1	55.7

## 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 13)

表 11 一般薬理試験概要

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)	マウス	雄 3 雌 3	0、200、 600、2000 (経口)	雄: 2000 雌: 600	雄: - 雌: 2000	雌の 2000 mg/kg 体重で軽度な沈静 化、歩行失調及び 体温低下感覚
	一般状態 (機能観察総 合評価法)	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重 で覚醒状態の軽度 低下、移動性の軽 度減少及び体温の 低下傾向

	自発運動量	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	電撃痙攣	マウス	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重 で心拍数減少
腎機能	尿量、尿中 電解質、 尿浸透圧	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
血液系	血液凝固、 溶血	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし

\*：溶媒として 0.5%CMC (カルボキシメチルセルロース) 水溶液を用いた。

—：作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

ペンチオピラド原体のラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験、ならびに代謝物及び原体混在物のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施されており、結果は表 12 及び 13 に示されている。

原体のラットにおける急性経口及び経皮 LD<sub>50</sub> は雌雄とも 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC<sub>50</sub> は 5.67 mg/L 超であった。代謝物 A-3 及び原体混在物 Me-753 のラットにおける急性経口 LD<sub>50</sub> は 300 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重以下であり、それ以外の代謝物及び原体混在物の経口 LD<sub>50</sub> は 2000 mg/kg 体重超であった。(参照 14~24)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 3 匹	経口	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	経皮	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	吸入	LC <sub>50</sub> (mg/L)		自発運動低下、円背位、被毛粗剛、脱毛、体重減少 死亡例なし
		>5.67	>5.67	

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

代謝物及び 原体混在物	動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
A-3 (代謝物)	SD ラット 雌 3 匹	経口	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000	自発運動低下、振戦、間代性痙攣、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡

A-4 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-5 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-11 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
Me-753 (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2000	自発運動低下、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡
PTU (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 死亡例なし
THT (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
5-753 (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 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 (雌) 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。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

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。皮膚感作性は陰性であった。(参照 25~27)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹、対照群と最高用量投与群は一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、100、250 及び 625 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 13 週時に全動物を対象として、Irwin screen test の変法により機能観察総合検査が実施された。対照群及び最高用量投与群の一群雌雄各 10 匹については、90 日間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。

表 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		40	100	250	625
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.8	99.9	248	660
	雌	39.7	99.8	250	663

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

625 mg/kg 体重/日投与群の雄では、試験期間を通して体重増加抑制がみられ、試験 91 日に 1 例が死亡した。死亡した雄には死亡発見前に非協調運動、努力性呼吸、被毛粗剛及び状態不良が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量<sup>1</sup>増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日（雄：39.8 mg/kg 体重/日、雌：39.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 15 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
625 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 1 例（投与終了後）</li> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び MCH 減少、PT 延長</li> <li>・T.Chol、GGT 及び ALP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・脾絶対重量・対脳重比<sup>2</sup>減少</li> <li>・腎、精巣、精巣上体比重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化、肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・GGT、TG 及び ALP 増加</li> <li>・卵巣絶対・比重量増加</li> <li>・脾絶対・比重量・対脳重比減少</li> <li>・肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、APTT 延長</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCHC 減少、APTT 延長</li> <li>・リン脂質増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日	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、30、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日：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 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		30	100	300	1000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.5	100	299	997
	雌	30.7	102	306	1030

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

100 mg/kg 体重/日以上投与群において、雄の平均体重が投与期間を通じて低く、検体投与に関連する可能性が示唆されたが、統計学的有意差は認められなかったことから毒性的意義のある影響とは考えられなかった。

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

<sup>2</sup> 脳重量に比した重量を対脳重比という（以下同じ）。

血液学的検査において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC、雌で RBC 及び Hb の有意な減少がみられ、この貧血所見は検体投与に起因する変化と考えられた。

血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、尿素窒素の有意な増加が観察されたが、用量相関性がみられず、腎臓に尿素窒素増加の原因とみなされる組織学的変化がみられなかったことから、これは偶発所見と考えられた。1000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、Alb 減少と Glob 増加の傾向がみられ、A/G 比が有意に低下した。この変化は用量設定試験の 300 及び 1000 mg/kg 体重/日投与群で観察された血漿中蛋白の変化と類似するため、検体投与に起因する変化と考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日（雄：100 mg/kg 体重/日、雌：102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 17 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
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (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）を用いた混餌（原体：0、300、3000 及び 30000 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 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3000 ppm	30000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.01	76.7	811
	雌	8.18	80.9	864

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

血液学的検査において、投与 7 週時に 30000 ppm 投与群の雌雄及び 3000 ppm 投与群の雌で APTT の短縮がみられ、検体投与に起因する変化である可能性が考えられたが、一般に APTT 短縮のもつ毒性学的意義は不明である。また、投与 7 週及び 13 週時に 30000 ppm 投与群の雌で MCHC の低下がみられたが、Ht、Hb、RBC には変化がみられず、毒性学的意義は小さいと考えられた。

血液生化学的検査において、30000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil 及び ALP の有意な増加、

T.Chol の増加傾向、さらに雄では TG の増加傾向、雌では TG 及び GGT の有意な増加が認められた。同群では肝絶対・比重量増加及びび慢性肝細胞肥大が確認されていることから、これらの検査項目の変化は肝機能障害を反映しているものと考えられた。さらに A/G 比低下（雌では低下傾向）を伴う Alb 減少も認められた。

本試験において、30000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3000 ppm（雄：76.7 mg/kg 体重/日、雌：80.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 19 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
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ T.Bil 及び ALP 増加</li> <li>・ Alb 減少、A/G 比低下</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ T.Bil、ALP、TG 及び GGT 増加</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> </ul>
3000 ppm 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（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、6.25、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日；平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。表 20

ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		6.25	25	100	400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.21	24.9	98.8	397
	雌	6.26	24.9	100	401

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄のみに、体重増加抑制及び相対摂餌量<sup>3</sup>の増加が認められた。検体投与による摂餌量への影響は認められず、この相対摂餌量の増加は体重増加量の減少を反映したものと考えられた。血液学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に好酸球数及び単球数の有意な増加がみられたが、WBC 及び白血球百分比への影響がなかったことから、これらの変化は毒性学的意義に乏しいと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日（24.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

表 21 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

<sup>3</sup> 相対摂餌量(g/kg) = {摂餌量(g)/体重(g)} × 1000

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・相対摂餌量増加</li> <li>・APTT 延長、PT 延長(26 週)</li> <li>・PT 短縮(52 週)、Retic 減少</li> <li>・Hb、MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・T.Chol、リン脂質、ALP 増加</li> <li>・GGT 増加、Glu 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化、腫大、単細胞壊死</li> <li>・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT、PT 延長</li> <li>・MCV、MCH 減少</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・GGT 増加、Glu 減少</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞肥大</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・HDW 増加</li> <li>・T.Chol、リン脂質増加</li> <li>・TP、Glob 増加</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・副腎皮質(束状帯)脂肪空胞化</li> <li>・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大</li> </ul>
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (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、310、2150 及び 15000 ppm:平均検体摂取量は表 22 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		310 ppm	2150 ppm	15000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.91	54.4	461
	雌	8.10	56.6	445

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

いずれの群でも死亡例は認められなかった。

15000 ppm 投与群の雌では、体重増加抑制傾向及び肝絶対・比重量の増加傾向が認められた。

本試験において、15000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、2150 ppm 以上投与群の雌で ALP の増加が認められたので、無毒性量は雄で 2150 ppm (54.4 mg/kg 体重/日)、雌で 310 ppm (8.10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

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
-----	---	---

15000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・ALP、GGT、T.Chol、TG 増加</li> <li>・ALT 増加 (1 例)</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・肝、副腎絶対・比重量増加</li> <li>・腹水 (2 例)</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成 (3 例)</li> <li>・胆嚢炎 (1 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・ALT 増加 (1 例)</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・胆嚢炎 (1 例)</li> </ul>
2150 ppm	毒性所見なし	・ALP 増加 (1 例)
310 ppm		毒性所見なし

### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、9、27、83 及び 250 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 24 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		9	27	83	250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.06	27.0	83.4	252
	雌	9.11	27.4	83.2	253

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 25、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度は表 26 に示されている。

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

9 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄において、慢性腎症の発生頻度が有意に増加した。慢性腎症と関連のある病変として、尿細管好塩基性化、間質性線維症、腎盂炎または糸球体硬化症が全投与群の雄に認められたが、これらすべての病変の発生頻度に有意な増加がみられたのは 250 mg/kg 体重/日投与群のみであった。

腫瘍性病変として、250 mg/kg 体重/日投与群の最終計画殺動物の雄において、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。同群の全雄動物における発生頻度 (18.4%) には有意差はみられず、前がん病変の増加も観察されなかったが、雄の Wistar ラットの背景データ (濾胞細胞腺腫 : 0~14.3%、濾胞細胞癌 : 0~6%) を上回っており、投与の影響と考えられた。同群の雄では肝比重量増加及び肝細胞肥大が認められ、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。従って、250 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、UDPGT が誘導され [14. (1)]、甲状腺ホルモンが低下したことに対するネガティブフィードバックによる二次的な影響と考えられた。本試験において、83 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に門脈周囲性肝細胞脂肪変性が、雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 27 mg/kg 体重/日 (雄 : 27.0 mg/kg 体重/日、雌 : 27.4



mg/kg 体重/日) であると考えられた。本検体は雄ラットにおいて 250 mg/kg 体重/日の用量で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた。(参照 33)

表 25 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・肝比重量増加 ・肝小葉像明瞭、小葉中心性肝細胞肥大 ・慢性腎症	・肝絶対・比重量増加 ・副腎限局性脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大、脂肪化 ・肺間質性炎症
83 mg/kg 体重/日以上	・門脈周囲性肝細胞脂肪変性	・体重増加抑制
27 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度

性別		雄					雌				
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	9	27	83	250	0	9	27	83	250
最終 計画 殺 動物	検査動物数	37	41	37	34	34	38	35	39	43	37
	濾胞細胞腺腫	3	1	5	2	9*	3	1	2	0	0
	濾胞細胞癌	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
	腺腫+癌	5	2	5	2	10	3	1	3	0	1
全 動物	検査動物数	50	50	48	49	49	50	50	49	50	48
	濾胞細胞腺腫	3	1	6	2	9	3	1	2	0	0
	濾胞細胞癌	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
	腺腫+癌	5	2	6	2	10	3	1	3	0	1

Fisher の直接確率計算法、\* : p<0.05

#### (4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60、200 及び 600 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		20	60	200	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.9	59.8	200	602
	雌	20.0	60.3	201	604

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 28、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 29 に示されている。

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

腫瘍性病変として、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生頻