

施された。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 10 に示されている。

果実における総残留放射能濃度は 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。主要代謝物は、B (4.1~6.5%TRR) であり、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濃度は 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)、B とそのグルコース抱合体が 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 B 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体化により多数の極性代謝物が生成したと考えられた。(参照 15)

表 10 果実及び葉中の残留放射能の分布

		[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	
		%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または[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液が、容器内の砂質埴壤土(高知)にそれぞれ乾土当たり 0.51 及び 0.48 mg ai/kg 添加され、25°Cの暗条件下で、30 日間インキュベーションし、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%TRR、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[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンはそれぞれ 33.9~45.7 または 16.9~28.2% TAR であった。好气的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識位置の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3% TAR で、推定半減期は 6.3 日であった。

分解経路としては、ピリプロキシフェンのフェニル基 4' 位の水酸化により B が生成され、さらにエーテル結合の開裂により C が生成、C はフェニル基の開裂を受け最終的には ¹⁴CO₂ にまで分解される経路が考えられた。また、ピリプロキシフェン及び B のジフェニルエーテル結合の開裂により K が生成、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により M が生成、さらにアルコールの酸化により F が生成され、最終的には CO₂ 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

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンが砂壤土(愛知)及びシルト質壤土(茨城)に 100 mg ai/m² で添加され、自然太陽光(兵庫県宝塚市の屋外、1988 年 7 月)により、土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における処理 8 週後の残留放射能は 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 ¹⁴CO₂ は、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンで、最大 13.3% TAR 生成された。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、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1% TAR に達した。

処理 8 週後、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区の主要分解物は、H(1.3~3.0% TAR)であり、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区では、M(0.7~4.7% TAR)及び L(0.2~2.0% TAR)、さらに B、K 及び N がわずかに検出された。

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 CO₂ 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

4 種類の国内土壤[壤土(東京)、埴壤土(高知)、砂壤土(愛知)及び砂土(兵庫)]を用いた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 13,000~58,000(砂土を除く)であり、ピリプロキシフェンの土壤吸着性は、極めて小さいと考えられた。(参照 18)

(4) 土壤溶脱性試験

2種類の土壤 [シルト質壤土 (茨城)、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/時間で滴下し、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かかわらず 83.5% TAR 以上が処理土壤に留まり、溶出液中に 0.1 または 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または [pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) に 0.1 mg/L 添加した後、50±0.1°C、暗条件下で 7 日間インキュベーションし、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推定半減期は、[pyr-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

蒸留水、ろ過滅菌及びオートクレーブ滅菌した河川水 (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 [pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製後、太陽光 (光強度: 21.4 W/m²、測定波長: 300~400 nm) に 5 週間暴露し、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で 29.9~34.3% TAR、河川水で 33.9~45.4% TAR と差がなかった。推定半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ 17.5 及び 21 日 (東京 [春] 太陽光換算: 16.0 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 週後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 ¹⁴CO₂ 及び M であり、5 週後には、それぞれ 11.3~29.4 及び 15.8~30.4% TAR であった。その他の分解物として H、N 及び K 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、すなわち H 及び N を生成する経路ま

たは K 及び M を生成する経路を経て最終的に CO₂ 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

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は、表 11 に示されている。(参照 22)

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）
			ピリプロキシフェン
容器内試験	5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21
		沖積土・埴壤土	26
圃場試験	250 g ai/ha ×4 回	火山灰土・軽埴土	4
		沖積埴土・壤土	6

※圃場試験では 10% 乳剤を使用。

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。

その結果は、国内での適用作物については別紙 3 に、インポートトレランス申請された作物（クランベリー）については別紙 4 に示されている（試験成績はブルーベリーで代替された）。国内で栽培される農産物におけるピリプロキシフェンの最高値は荒茶の散布 30 日後における 5.2 mg/kg であった（参照 23、75）。ブルーベリーにおける最高値は、散布 7 日後における 0.62 mg/kg であった（参照 69）。

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリプロキシフェンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている（別紙 5 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すべ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 12 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 (µg/人/日)	26.16	13.27	25.56	30.83

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット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 24)

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)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	ICR マウス	雌雄 3	0, 200, 1,000, 5,000 (経口)	1,000	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で、軟便・下痢の発現が認められた。
		雄 3	0, 30, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 200, 1,000, 5,000 (経口)	5,000	—
脳波	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 体重投与群で、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、血流量の増加が認められた。
	Hartley 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。

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
平滑筋	摘出回腸	NZW 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。
		Hartley 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 投与群 で、セトニによる収 縮反応の抑制が認 められた。
	摘出輸精管	Hartley 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	腸管内 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
体性 神経系	神経一筋	SD 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。
	角膜反射	NZW ウサギ	雄 3	0、1、5、20 % (点眼)	20 %	—	影響なし。
電解質	尿中電解質	SD ラット	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口)	500	2,000	2,000 mg/kg 体重 投与群で、Na ⁺ の上 昇及び K ⁺ の低下が 認められた。
血液	血液凝固	SD ラット	雄 4~5	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	溶血	SD ラット	雄 5	0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。

—：最小作用量は設定できなかった。

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 14 に示されている。（参照 25~29）

表 14 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	SD ラット	>5,000	>5,000	自発運動減少、軟便、下痢、体重増加抑制
	ICR マウス	>5,000	>5,000	自発運動減少、歩行失調、呼吸不規則、体重増加抑制、 2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 5,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり
経皮	SD ラット	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
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)及び代謝物 B、F、H、J 及び K 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 15 に示されている。(参照 30、31)

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	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	原体混在物 (メチル異性体)	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	B	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	F	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少
経口	H	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、 腹臥、側臥、呼吸不規則
経口	J	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で死亡例あり
経口	K	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、 腹臥

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）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（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、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、2,000、5,000及び10,000 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 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.5	118	309	642
	雌	27.7	141	356	784

各投与群で認められた毒性所見は表17に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で死亡（事故死）が1例確認された。

本試験において、2,000 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17 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
10,000 ppm	・ TP 及び Alb 増加	・ TP、Alb 及び PL 増加
5,000 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、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・ RBC、H 及び Ht 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量 ² 増加 ・ 肝細胞肥大	・ 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、1,000、5,000及び10,000 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。

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.2	149	838	2,030
	雌	37.9	197	964	2,350

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、1,000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、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 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（6 例） ・RBC 減少 ・腎嚢胞 ・心筋変性 ・腎乳頭壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（9 例） ・体重増加抑制（4 週目） ・心筋変性 ・腎乳頭壊死
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂水量増加 ・Hb、Ht、MCV 及び MCHC（5,000 ppm のみ）減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・AST 及び ALT 増加 ・腎褪色、肝暗色化 ・肝及び副腎比重量増加 ・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症、尿細管石灰沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管石灰沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCH 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 10,000 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）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300及び1,000 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主な所見は表20に示されている。

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20 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ALP 増加 ・肝細胞肥大（滑面小胞体増加）	
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol、PL 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) 6カ月間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各21匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000及び10,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による6カ月間慢性毒性試験が実施された。

表21 6カ月間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.80	24.0	121	682
	雌	5.36	27.5	136	688

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄でRBC、Hb及びHt減少等、雌でナトリウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも400 ppm（雄：24.0 mg/kg 体重/日、雌：27.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照78）

表 22 6 カ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、便の黄白色化 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・TP、Alb、BUN、GGT 及びカルシウム増加 ・Glu、TG、カリウム及びクロール減少 ・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性増加 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・肝黒褐色化 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、便の黄白色化 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht、MCHC 及び PLT 減少 ・TP、Alb、T.Chol、BUN、PL 及びカルシウム増加 ・Glu 及び ChE 減少 ・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性、尿比重高値、尿中ナトリウム増加 ・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol、PL 及び A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ナトリウム増加 ・下垂体絶対重量減少
400 ppm 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）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間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。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol の増加、肝絶対重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液系への影響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 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（2 例）：一般状態の悪化及び体重減少 ・嘔吐、流涎、下痢 ・摂餌量減少 ・ALT、AST 及び T.Bil 増加 ・肝腫大、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 ・PLT 増加 ・ALT 及び AST 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* ・体重増加抑制 ・Hb 及び RBC 減少* ・MCV 増加、PT 延長 ・ALP 及び TG 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加、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 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PCV、RBC 及び Hb 減少 ・ MCV 増加 ・ T.Chol 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 ・ 肝絶対重量増加 (1例) 	毒性所見なし

* : 300 mg/kg 体重/日投与群のみで認められた所見

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、3 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間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) [11. (1)]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 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、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 例を除き試験実施施設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本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

(4) 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 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 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毒性所見は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたため、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 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 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 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	81.3	423
	雌	21.1	107	533

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

血液学的検査において、3,000 ppm 投与群の雄で 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、毒性学的意義は明らかでなかった。また、600 ppm 投与群の雄で WBC 及び補正 WBC 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。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 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 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・円背姿勢、自発運動減少 ・体重増加抑制 ・全身性アミロイドーシス増加（上皮小体、胆嚢に有意差あり） ・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 ・肝絶対及び比重量増加 ・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 以上	<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） 	600 ppm 以下毒性所見なし
120 ppm	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 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 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 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 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毒性所見は、表 29 に示されている。

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、投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量、腎比重量の増加が、5,000 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 1,000 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、5,000 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 1,000 ppm（P 雄：76.4 mg/kg

体重/日、F₁雄:97.3 mg/kg 体重/日、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。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 43)

表 1 2 世代繁殖試験 (ラット) 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	5,000 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 ・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝比重量増加 ・腎比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 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

(2) 発生毒性試験 (ラット①、器官形成期投与)

SD ラット (一群雌 36~42 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生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 30 に示されている。

骨格変異については第 7 頸椎横突孔の開存の発現率が 300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加したが、腰肋等の変異の出現率に増加傾向が認められなかった。催奇形作用に結びつく所見とは考えられなかった。

出生児では検体投与に起因した影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸椎横突孔の開存の発現率増加等が認められ、出生児では検体投与による影響が認められなかった。無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 100 mg/kg 体重/日、出生児で本試験の最高用量 1,000 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 44)

表 30 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	胎児	出生児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 ・ 自発運動量減少 ・ 削瘦 ・ 鼻周囲の血性汚れ ・ 耳介及び四肢の蒼白化 ・ 心臓及び胸腺絶対重量減少 ・ 腎及び副腎絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胚死亡率増加、生存胎児数減少 	毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第 7 頸椎横突孔の開存 	
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂水量増加 	毒性所見なし	

（3）発生毒性試験（ラット②、妊娠前～妊娠初期投与）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて、妊娠前から妊娠初期に強制経口（原体：0、100、300、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前から交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前から交配期間を含め妊娠 7 日までとされた。

各投与群で認められた主な所見は表 31 に示されている。

親動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、24 例中 2 例が死亡し、剖検の結果、肝臓のうっ血及び腫大、胸腺及び脾臓の萎縮、副腎の腫大ならびに胃粘膜の潰瘍が認められた。

胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で黄体数が有意な低値を示したが、背景データの範囲内であることから検体投与による影響ではないと考えられた。その他、着床数、生存胎児数の有意な低値、胎児体重の高値を示したが、軽度な変動で、かつ用量依存性がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝、腎及び副腎絶対重量の増加、雌で腎絶対重量の増加が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は、親動物で雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。（参照 46）

表 31 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	親（雌）	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少	・ 死亡（2例） ・ 消瘦、自発運動減少 ・ 副腎、胸腺及び脾絶対重量増加	毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以上	・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹	・ 摂餌量減少	
300 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制 ・ 肝、腎及び副腎腫大 ・ 胸腺萎縮、絶対重量減少	・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 ・ 体重増加抑制	
100 mg/kg 体重/日以上	・ 肝、腎、副腎絶対重量増加	・ 腎絶対重量増加	

（4）発生毒性試験（ラット③、妊娠～分娩期（周産期及び授乳期）投与）

SD ラット（一群雌 23～24 匹）を用いて、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口（原体：0、30、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生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 32 に示されている。

児動物の感覚機能の発達、情動性・運動協調性、学習能及び繁殖能については検体投与による影響は見られなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物及び児動物に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 100 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 47）

表 32 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
500 mg/kg 体重/日	・ 脾及び胸腺萎縮、副腎腫大、肝鬱血ないし胃底腺部の潰瘍（重篤例・死亡例） ・ 肛門部発赤・腫脹 ・ 自発運動減少、粗毛、体温低下等 ・ 肝腫大	・ 出生率及び生存率低下 ・ 膀胱壁肥厚・充血 ・ 膣開口の遅延
300 mg/kg 体重/日以上	・ 軟便、下痢便、流涎 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 体重増加抑制 ・ 精巣下垂の遅延 ・ 耳介の開展、腹部被毛の発生、眼瞼開裂及び下切歯萌出の遅延 ・ 腎盂拡張
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし