

尿中最大排泄率は投与 6 日後、糞中最大排泄率は投与 5 日後であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、6.75 mg/kg 体重投与群で 0.01 µg/g であった。肝臓中の残留放射能濃度は、0.675、2.025 及び 6.75 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 0.03、0.04 及び 0.25 µg/g、腎臓中では、0.01、0.04 及び 0.09 µg/g であった。

投与後 10 日の尿中排泄率は 11.4%TAR、糞中排泄率は 59.4%TAR で、その他、腸管に 4.8%TAR、ルーメンに 13.2%TAR の未吸収の残留放射能が認められた。(参照 5)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) とうもろこし①

温室栽培のとうもろこし（品種名：Golden Cross Bantam）に、アセトンに溶解した[4me-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを 1,690 g ai/ha 又は[3pe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを 1,790 g ai/ha の用量で、播種直後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 1 カ月後には植物体全体、2 カ月及び 81 日後（収穫期）には地上部を茎葉と穂に分け採取した。

処理 81 日後における残留放射濃度は、茎葉部で 0.03 mg/kg、穀粒及び穂軸では 0.01 mg/kg 未満であった。茎葉部の主要成分は、親化合物及び代謝物 P であった。(参照 4)

### (2) とうもろこし②

とうもろこし（品種名：Jubilee）に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを、2,240 g ai/ha の用量で、発芽前又は播種 14 日後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料採取時期及び採取部位は、表 10 に示されている。

表 10 試料採取時期及び採取部位

試料	処理時期	試料採取時期	採取部位
とうもろこし	播種前	処理 30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 91 日後（収穫期）	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
	播種 14 日後	処理 14、30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 81 日後（収穫期）	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
土壌	播種前	処理前、処理直後及び処理 91 日後	処理直後は約 30 cm (12 インチ)、その他は約 46 cm (18 インチ) の深さで採取
	播種 14 日後	処理前、処理直後及び処理 81 日後	

植物体に取り込まれた放射能は少なく、発芽前処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.42 及び 0.18 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.26 及び 0.02 mg/kg であり、発芽後処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.32 及び 0.21 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.22 及び 0.018 mg/kg であった。

茎葉部で同定された代謝物は、親化合物（発芽前処理：0.002 mg/kg、発芽後処理：0.03 mg/kg）のみであり、穂軸と穀粒では抽出放射能が 0.01 mg/kg であったため、代謝物の同定は行われなかった。土壌における残留放射能の分布は、各処理区で同様であり、大部分が表層約 15 cm（6 インチ）までに分布していた。（参照 4）

### (3) 水稻

水稻 [IR-22 (インディカ種)] に、顆粒製剤に調製した [4me-<sup>14</sup>C]ペンデイメタリン又は [3pe-<sup>14</sup>C]ペンデイメタリンを、3,360 g ai/ha の用量で播種 5 日後に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 4、8 及び 20 週後（収穫期）に、水面から約 5 cm（2 インチ）上で稲を切断し、20 週後試料は、茎葉部、穀粒及びもみ殻に分け採取した。また、田面水を処理 8 及び 12 週後に、土壌を処理 7 カ月後（処理 4 カ月後に落水）に表層から採取した。

水稻の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

茎葉部の可溶性放射能濃度は両標識体共に 0.14mg/kg であり、主要成分は、親化合物及び代謝物 E で、可溶性放射能のそれぞれ 30%であった。

田面水の残留放射能濃度は、両標識体試料において処理 8 週後に約 0.10 mg/kg、12 週後に約 0.01 mg/kg であった。田面水の主代謝物は E であり、その他、微量の親化合物及び 2 種の未同定代謝物が検出された。

土壌の主要成分は、親化合物であり、その他、E 及び数種の未同定分解物が検出された。（参照 4）

表 11 水稻の残留放射能濃度 (mg/kg)

	処理後日数		
	4 週	8 週	20 週
	[4me- <sup>14</sup> C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.17	0.21	—
茎葉部	—	—	0.36
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.02
	[3pe- <sup>14</sup> C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.21	0.25	—
茎葉部	—	—	0.39
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.03

注) 穀粒及びもみ殻は抽出処理を行わず、そのまま燃焼した。  
— : 分析未実施

#### (4) ばれいしよ

ばれいしよ (品種名: White Rose) に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリン、<sup>13</sup>C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、植え付け 30 日後に 1,680 g ai/ha の用量で茎葉及び土壌に全面散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理当日に地上部植物体を、処理 109 日後 (収穫期) に塊茎を採取した。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 109 日後に、45.7 cm の土壌柱として採取した。

処理当日の地上部植物体及び収穫期の塊茎の残留放射能濃度は、それぞれ 60.0 及び 0.062 mg/kg であった。塊茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、2.8% TRR) で、その他 12 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 0.007 mg/kg 以下であった。

土壌の残留放射能は、散布当日の深度 0~7.6 cm で最も高く 0.66 mg/kg、収穫期では深度 0~7.6 cm で 0.12 mg/kg であった。(参照 4)

#### (5) なたね

なたね (品種名: Legend) に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリン、<sup>13</sup>C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、播種前日に 1,750 g ai/ha の用量で土壌混和処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 111 日後 (成熟期) に、各植物体の最も低い位置のさやより上を刈取

り、14日間風乾後、種子を採取し、植物体内運命試験が実施された。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理112日後に、45.7 cmの土壌柱として採取した。

成熟期の種子中の残留放射濃度は0.01 mg/kgであった。

土壌の残留放射能は、地表から7.6 cmまでに検出され、散布当日及び処理112日後に、それぞれ0.72及び1.04 mg/kgであった。(参照4)

#### (6) たまねぎ

たまねぎ(品種名: Granex 33 Hybrid)に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを、発芽(ループ期)2~3日後に3,050 g ai/haの用量及び成長期の第2本葉期(初回処理21日後)に3,110 g ai/haの用量で、2回茎葉及び土壌に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

初回処理77日後(成熟期)に鱗茎を採取した。

また、土壌を、初回処理前日及び当日並びに2回目処理前及び当日に、30.5 cmの土壌柱として採取した。

成熟期の鱗茎中の残留放射能濃度は0.03 mg/kgであった。鱗茎中の主要成分は親化合物(0.002 mg/kg、7.7%TRR)で、その他10%TRRを超えるものはなかった。

土壌の残留放射能は、初回処理当日、2回目処理前及び2回目処理当日で、それぞれ3.5、2.1及び4.4 mg/kgであった。(参照4)

#### (7) らっかせい①

乳剤に調製した[4me-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを、841 g ai/haを土壌処理後、らっかせい(品種名: NC-2 North Carolina)を深度3.8~5.1 cmに播種し、温室内で栽培し、植物体内運命試験が実施された。

播種4、8及び14週(収穫期)に、植物体を採取し、14週後試料は茎葉部と莢実に分け試料とした。

らっかせいの残留放射能濃度は表12に示されている。

茎葉及び莢実の主要成分は、親化合物[茎葉(0.02 mg/kg、18.5%TRR)、莢実(0.09 mg/kg、5.7%TRR)]、P[茎葉(0.01 mg/kg、6.8%TRR)、莢実(0.06 mg/kg、3.4%TRR)]であった。その他10%TRRを超える未同定代謝物が3種、8.9%TRRのものが1種類あった。(参照4)

表 12 らっかせいの残留放射能濃度 (mg/kg)

	播種後日数		
	4 週	8 週	14 週
地上部全体*	0.13	0.10	—
茎葉部**	—	—	0.21
さや**	—	—	1.65
子実**	—	—	0.16

注) \* : 生重量を用いて算出  
 \*\* : 乾燥重量を用いて算出

(8) らっかせい②

本試験は、らっかせい①[2.(7)]で検出された莢中の 4 種の未同定代謝物の同定 (試験-a)、排水条件の違いが莢中代謝物のプロファイルへ及ぼす影響 (試験-b) 及び発芽後処理における代謝物の同定・定量 (試験-c) を行うため、らっかせい (品種名: Florunner) を用いて試験が実施された。

試験設計は表 13 に示されている。

表 13 らっかせいを用いた植物運命試験の試験設計

	標識体	処理量	処理方法	処理時期	試料採取時期	試料
試験 a	[met- <sup>14</sup> C] ペンディメタリン	840 g ai/ha	土壌処理後混和 (圃場栽培)	播種前	テキサス: 播種 4 カ月後 ノースカロライナ: 播種 6 カ月後	成熟らっかせいを乾燥後、子実と莢に分け分析
試験 b	[4me- <sup>14</sup> C] ペンディメタリン		ポット (排水穴有り又は無し) に詰めた土壌表面 5 cm に混和 (温室栽培)	播種前	播種 4 カ月半後	
試験 c	[met- <sup>14</sup> C] ペンディメタリン		植物体周辺の土壌にピペットで滴下 (温室栽培)	播種 3 カ月後	播種 6 カ月後 (処理 3 カ月後)	

試験-a: テキサス及びノースカロライナの落花生莢中の残留放射能は 5.25 及び 0.43 mg/kg であった。らっかせい①では 1.65 mg/kg が検出された。らっかせい①で検出された 4 種類の未同定代謝物は、本試験においても定性的に検出された。残留濃度の高かったテキサス試料を分析した結果、親化合物、E、F、G、H、J、K、P 及び T が検出され、主要成分は親化合物、H、K 及び P であった。

試験-b: 排水穴の有無による残留濃度相違がわずかに観察され、1.21 mg/kg 及び 2.48 mg/kg の残留放射能が観察された。排水穴無し試料の代謝物プロファイルは、らっかせい① (温室栽培) とほとんど同じであった。

試験-c: 収穫期に近い未成熟莢が形成された時期に、ペンディメタリンを処理すると莢中の残留放射能は増加し、7.2~8.4 mg/kg が検出された。発芽後処理における代謝物として、E、J、K 及び T が検出された。(参照 4)

一般に、収穫期における親化合物の残留量又は割合は低く、水溶性及び未同定化合物並びに非抽出残渣が多いが、主要代謝経路は、ベンゼン環のメチル基及び *N*-エチルプロピル基の酸化によるアルコール及び酸の生成とそれに続く抱合体の生成と考えられる。

### (9) 後作物における代謝試験 (わた及びだいず)

[4me-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを、砂壤土を入れたステンレス製円筒に 9,169 g ai/ha 相当を混合し、4 カ月保存後、わた (smooth leaf 系) 又はだいず (品種名: aldelphia) を播種し、植物体内運命試験が実施された。

わたにおける残留放射能は、播種 32 日後に最大値 0.145 mg/kg に達し、62 日後には 0.061 mg/kg まで減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.016 mg/kg であった。

だいずにおける放射能は、播種 16 日後に最大値 0.337 mg/kg を示し、62 日後には 0.087 mg/kg に減少した。収穫期の子実に含まれる放射能は 0.060 mg/kg であった。

いずれも種子における残留放射能は極めて低く、代謝物分析を行うことはできなかった。(参照 4)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを、砂壤土 (米国) に 2 mg/kg で添加し、25°C の暗条件下で 360 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ペンディメタリン及び分解物の残留放射能は表 14 に示されている。

本試験条件下でペンディメタリンは安定であり、推定半減期は 1,322 日と算出された。(参照 4、5)

表 14 ペンディメタリン及び分解物の残留放射能 (%TAR)

	処理 0 日後	処理 365 日後
ペンディメタリン	98.7(1.8)	83.1 (1.5)
分解物 A	0.0(0.0)	2.2(0.04)
分解物 P	0.6(0.01)	0.0(0.0)
揮発性物質	0.0(0.0)	4.3*(0.08)

注) ( ): 残留放射濃度(mg/kg)

\*: うち  $^{14}\text{CO}_2$  が 3.2%TAR

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンディメタリン及び  $^{13}\text{C}$ -ペンディメタリンの 1:1 混合物を、砂壤土 (米国、ノースカロライナ)、壤土 (米国、ルイジアナ) 又は埴壤土 (米国、ミシシッピ) に 2,400 g ai/ha で土壤に添加し、20°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤におけるペンディメタリンの推定半減期は表 15 に示されている。

親化合物は全土壤において時間の経過とともに減少し、120 日後には砂壤土、壤土及び埴壤土で、それぞれ 59.3%TAR(1.76 mg/kg)、74.7%TAR(2.22 mg/kg)及び 74.1%TAR(2.20 mg/kg)であった。このほか、容器及び配管の壁面から 3~7%の親化合物が検出された。120 日間の試験期間中の  $^{14}\text{CO}_2$  の累積発生率は両土壤共に 2%TAR 前後であった。(参照 4)

表 15 ペンディメタリン推定半減期(日)

	砂壤土	壤土	埴壤土
推定半減期	174	331	328

## (3) 土壤中運命試験 (好氣的及び嫌氣的土壤)

[phe- $^{14}\text{C}$ ]ペンディメタリンを、砂壤土 (採取地不明) に乾土あたり 2 mg/kg で土壤に添加し、25°Cの暗条件下で、試験開始後 30 日間を好氣的条件で、その後 60 日間を嫌氣的条件でインキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

試験終了時において抽出性残留放射能のほとんど (98%TAR) が親化合物であったため、推定半減期は計算しなかった。分解物として A、E 及び P が同定されたが、いずれも 1.5%TAR 以下であった。(参照 4)

## (4) 土壤中運命試験 (滅菌及び非滅菌土壤)

[4me- $^{14}\text{C}$ ]ペンディメタリンを、滅菌又は非滅菌のシルト質壤土 (米国、pH7) に乾土あたり 0.07 mg/kg で添加し、暗条件下で 30 日間インキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

滅菌及び非滅菌土壤において親化合物以外の分解物は検出されなかったこ

とから、土壤微生物は、ペンディメタリンの分解に重要な役割を果たしていないと考えられた。(参照 4)

#### (5) 好氣的土壤中運命試験

直径 15cm、長さ 30cm のステンレススチール製の管を土壤に埋め込み、土壤の表層に[4me-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを 0.012 g ai/ha 処理し、480 日間放射能の動態を観察した。

処理放射能は、180 及び 480 日後に 84% TAR 及び 72% TAR が回収された。180 及び 480 日後の表層の 7.5cm に 70% TAR 及び 52% TAR の残留放射能が認められた。このうち親化合物はそれぞれ 65% 及び 39% TAR を占めた。代謝分解物として A、E、F 及び P が検出されたが、いずれも 2% TAR 以内であった。(参照 4)

#### (6) 土壤吸着試験

4 種類の土壤 [砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知)、砂土 (宮崎)、埴壤土 (北海道)] を用いて土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 61~285、有機炭素含率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 4,067~25,395 であった。(参照 4)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (クエン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に非標識のペンディメタリンを 50~100 mg/L となるように添加し、50°C の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

その結果、ペンディメタリンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解せず、安定であった (93.8~94.9% TAR)。(参照 4)

#### (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを pH 7 (リン酸緩衝液) に 0.1 mg/L の用量で添加し、22°C で 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 30 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 16 に示されている。

ペンディメタリンの推定半減期は 5 日であり、北緯 35 度 (東京) で正午の春季太陽光では 19.3 日と算出された。(参照 4)



表 16 親化合物親化合物及び分解物の残留放射能 (上段：%TAR、下段：mg/L)

処理後 日数	0日後	1日後	3日後	7日後	9日後	11日後	15日後
ペンディ メタリン	100	96.7	90.7	42.6	34.6	9.9	7.8
	0.1	0.1	0.09	0.04	0.03	0.01	0.01
A	ND	ND	ND	5.6	7.1	8.2	8.3
				0.01	0.01	0.01	0.01
D	ND	ND	ND	ND	1.2	ND	2.5
					0.00		0.00
C	ND	ND	ND	0.3	1.0	ND	ND
				0.00	0.00		
J	ND	ND	ND	ND	ND	0.8	ND
						0.00	
S	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	ND
						0.00	
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	1.7	6.3	19.1	24.4	25.6	25.5
		0.00	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03

注) ND：検出限界未満、NA：未分析

### (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]ペンディメタリンを滅菌自然水 (ドイツの池水、pH 8) に 0.1 mg/L の用量で添加し、22°C で 15 日間キセノンランプ光 (光強度：30 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290 nm 以下をフィルターでカット) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 17 に示されている。

ペンディメタリン及び分解物 A の推定半減期は 3.4 及び 6.6 日であり、北緯 35 度 (東京) で正午の春季太陽光では、ペンディメタリンで 13.1 日と算出された。

ペンディメタリンは主として A に分解された後、さらに極性の高い化合物に分解され、CO<sub>2</sub> に無機化されると想定された。その他、若干ではあるが、4-メチル基及び 1-エチルプロピル基の酸化による J の生成、ニトロ基又は 1-エチルプロピルアミノ基の脱離による D 又は C の生成等が想定された。(参照 4)

表 17 親化合物及び分解物の残留放射能 (上段 : %TAR、下段 : mg/L)

処理後 日数	0日後	1日後	3日後	7日後	9日後	11日後	15日後
ペンディ メタリン	100	112.9	67.6	28.1	5.6	5.5	7.3
	0.1	0.11	0.0	0.03	0.01	0.01	0.01
A	ND	ND	5.9	11.6	8.0	7.1	4.8
			0.01	0.01	0.01	0.01	0.00
D	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	1.1
					0.00		0.00
B	ND	ND	ND	0.6	1.3	0.7	ND
				0.00	0.00	0.00	
J	ND	ND	ND	ND	ND	5.4	ND
						0.00	
S	ND	ND	ND	1.7	0.6	ND	ND
				0.00	0.00		
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	NA	0.6	6.7	11.3	12.7	25.6	25.1
		0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03

注) ND : 検出限界未満、NA : 未分析

## 5. 土壤残留試験

### (1) 土壤残留試験

各種土壤（採取場所は表 18 参照）を用い、ペンディメタリン、分解物 A 及び E を分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 4）

表 18 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壤	採取場所	推定半減期（日）			
				ペンディメタリン	ペンディメタリン+分解物 E	ペンディメタリン+分解物 A	
容器内試験	0.61 mg/kg	火山灰土・埴壤土	三重	119	/	/	
		洪積土・埴壤土	大阪	90	/	/	
	1 mg/kg	沖積土・壤土	香川	—	140	/	
		火山灰洪積土・壤土	山梨	—	240	/	
	1.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	茨城	56.6	/	/	
		沖積土・埴壤土	高知	97.5	/	/	
	4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	茨城	—	/	約 60	
		沖積土・埴壤土	高知	—	/	約 60	
	水田条件	1 mg/kg	沖積土・壤土	大阪	3	**	/
			火山灰土・壤土	千葉	3	**	/
圃場試験	2,400 g ai/ha <sup>EC</sup>	火山灰土・埴壤土	三重	17	/	/	
		洪積土・埴壤土	北海道	9	/	/	
	1,800 g ai/ha <sup>EC</sup>	火山灰土・砂壤土	北海道	—	50	/	
		火山灰洪積土・壤土	山梨	—	110	/	
	1,200 g ai/ha <sup>D</sup>	火山灰土・軽埴土	茨城	29.3	/	/	
		沖積土・埴壤土	高知	13.5	/	/	
	4,000 g ai/ha <sup>G1</sup> (2回処理)	火山灰土・軽埴土	茨城	—	/	約 20	
		沖積土・埴壤土	高知	—	/	約 20	
	水田条件	1,200 g ai/ha <sup>G3</sup>	沖積土・壤土	大阪	3	**	/
			火山灰土・壤土	千葉	7	**	/

注) \* : 容器内試験では標準品、圃場試験では EC ; 30%乳剤、D ; 2%粉剤、G1 ; 1%粒剤、G3 ; 3%粒剤を使用

\*\* : 分解物 E はすべて検出限界(0.01)未満

斜線 : 分析未実施

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

ペンディメタリン及び代謝物 E (一部の作物で測定) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

可食部におけるペンディメタリンの最高値は、最終散布 299 日後に収穫したみしまさいこの 0.48 mg/kg であった。また、E はいずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 4)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

ペンディメタリンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ペンディメタリンの水産 PEC は 0.032 µg/L、BCF は 3,458 (試験魚種: ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.55 mg/kg であった。(参照 5)

### (3) 後作物等残留試験

ペンディメタリンを分析対象化合物とした、キャベツ、だいこん及びはくさいによる後作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。残留値はすべて定量限界未満であった。(参照 4)

## 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 19 に示されている。(参照 4)

表 19 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) (投与方法)*	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小 作用量 (mg/kg体重)	結果概要	
中枢神経系	運動協調性 (Rota rod 法)	ICR マウス	雄11	0、300、1,000、 3,000 (経口)	1,000	3,000	3,000 mg/kg で回転棒 からの落下が有意に 増加
	筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	ヘキソバル ビタール麻 酔	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	1,000、3,000 mg/kg 体重で睡眠時間延長
骨格筋	坐骨神経 — 腓腹筋 標本	Wistar ラット	雄3	3,000 (腹腔内)	—	3,000	3,000 mg/kg体重で筋 収縮抑制

注) \*: 溶媒として コーン油を用いた。

—: 最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

ペンディメタリン原体及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表 20、代謝物の結果は表 21 に示されている。(参照 4)

表 20 急性毒性試験結果概要 (原体)

被験物質	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	
原体	経口 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,670	5,000	流涎、行動不活発、尿の変色、 虚脱、尿量増加 死亡例あり
	経口 2)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>12,000	>12,000	自発運動低下 死亡例なし
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	血涙 (1 例)、尿の変色及び被 毛の黄色着染 (全投与群) 死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,750	>3,750	自発運動低下、運動低下、脱 力腹臥姿勢 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>6,250	>6,250	自発運動低下、運動低下、脱 力腹臥姿勢 死亡例なし
	皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	軽度体重抑制 死亡例なし
		SD マウス 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸困難、流涙、あえぎ呼吸、 湿潤ラ音 死亡例あり
			>6.73	>6.73	
		アルビノラット 雌雄各 5 匹	>320	>320	苛立ち、不活発、嗜眠、過度 の興奮 死亡例なし

注) 溶媒として 1): コーン油、2): 0.5% CMC を用いた。

表 21 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	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	
代謝物 A	経口 <sup>1)</sup>	CF系アルビノ マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	1,440	詳細不明
代謝物 J 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	>5,000	詳細不明
代謝物 K 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	1,650	詳細不明
代謝物 O 【参考】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	2,330	詳細不明
代謝物 P 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)	/	2,140	詳細不明

注) 溶媒として 1) : コーン油を用いた。

\* : 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては、軽度から中等度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 4、5）

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 12,500 ppm）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。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm（雄：227 mg/kg 体重/日、雌：252 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量低下、飲水量減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量低下、飲水量減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>
2,500 ppm 以下	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 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 5,000 ppm) 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 23 に示されている。

100 ppm 投与群雌の 1 例が試験開始 13 日目に死亡した。本動物の病理組織学的に急性の腎盂腎炎膿瘍 (acute pyelonephritis abscess) が認められたため、感染症によるもので検体に関連したものではないと判断した。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量<sup>1</sup>増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 39.2 mg/kg 体重/日、雌: 41.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・Hb、Ht 減少</li> <li>・甲状腺の暗赤色化</li> <li>・び慢性肝細胞肥大及び細胞質同心円層状封入物 (myelin figures) 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺の暗赤色化</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
500 ppm 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) を用いた強制経口又は混餌<sup>2</sup> (原体: 0、62.5、250、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毒性所見は表 24 に示されている。

投与開始 3 週時に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が、投与時の誤操作によって死亡したため、別の動物で置き換えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 62.5 mg/kg 体重/日及び雌で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4~6)

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

<sup>2</sup> 62.5 mg/kg 体重/日投与群には、検体を飼料に混入し随時摂食させ、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群は、50%水懸濁液を週 5 日、強制経口投与した。対照群には基礎飼料のみを与えた。

表 24 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		・体重増加抑制
250 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加	250 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
62.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、600、1,800、及び 5,400 ppm）投与による 90 日間亜急性神経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 25 に示されている。

本試験において、5,400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等及び 1,800 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 1,800 ppm（雄：127 mg/kg 体重/日）、雌で 600 ppm（雌：50.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 4）

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,400 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・GGT、Chol、TP、Alb 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・摂餌量減少 ・GGT、Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
1,800 ppm 以上	1,800 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 減少
600 ppm		毒性所見なし

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群 3～4 匹）を用いた経皮（原体：250、500 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

死亡率、摂餌量、飲水量、血液学的検査、尿検査、肉眼及び病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4、6）

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、12.5、50、200 mg/kg 体重/日）投与による 2 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 26 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4~6)

表 26 2年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・胆管過形成	
50 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 ・肝慢性炎症及び胆汁うっ滞増加	・肝慢性炎症、胆汁うっ滞及び胆管過形成、肝細胞壊死
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)① <参考データ>

Long-Evansラット(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体: 100、500、2,500/5,000 ppm<sup>3</sup>)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。なお、本試験は試験開始 6 カ月後から、原体純度に変更されたため参考データとし、評価には用いないこととした。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

2,500/5,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌が増加したが、本腫瘍は Long-Evans ラットにおいて加齢に伴い自然発生する腫瘍であること、また、対照群の死亡率が、2,500/5,000 ppm 投与群に比べ高く、死亡率で補正(Kaplan-Meier)した統計学的解析(Breslow's Chisquare)において、有意差は認められなかったことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満(雄: 4.3 mg/kg 体重/日未満、雌: 5.4 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、6)

<sup>3</sup> 試験開始 6 週間後に高用量群に死亡例がなく、体重増加抑制傾向も顕著でないことから用量を 2,500 ppm から 5,000 ppm に上げた。

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）① で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝結節性過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・肝結節性過形成</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・同心性層状細胞形質体</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・同心性層状細胞形質体</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性</li> </ul>

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SDラット（一群雌雄各 65 匹、うち各 10 匹を 25 カ月時に中間と殺）を用いた混餌（原体：100、500、5,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん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 28、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表 29 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌雄において甲状腺腺腫の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：19 mg/kg 体重/日、雌：24 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）② で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・T.Chol、GGT 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加</li> <li>・甲状腺び慢性暗色化</li> <li>・脂肪細胞の黄色化及び暗色化</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・T.Chol、GGT 増加</li> <li>・肝比及び脳比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加</li> <li>・甲状腺び慢性暗色化</li> <li>・脂肪細胞の黄色化及び暗色化</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29 ラット甲状腺腫瘍及び増殖性病変発生頻度

性別 用量群(ppm)	雄				傾向 分析	雌				傾向 分析
	0	100	500	5,000		0	100	500	5,000	
ろ胞細胞過形成										
12 カ月	0/10	0/10	0/10	1/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	4/19	4/21	4/22	6/15		2/23	1/28	3/24	6/31	
死亡・切迫	3/36	3/34	0/33	4/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	7/65	7/65	4/65	11/65		2/65	1/65	3/65	8/65	*
ろ胞細胞腺腫										
12 カ月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	5/40		0/32	0/27	0/34	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	8/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	*
ろ胞細胞癌										
12 カ月	0/10	0/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	0/19	0/21	0/22	0/15		0/23	0/28	0/24	0/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	0/33	1/40		0/32	0/27	0/31	0/24	
総計	0/65	0/65	0/65	1/65		0/65	0/65	0/65	0/65	
ろ胞細胞腺腫＋ 癌										
12 カ月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	6/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	9/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	

○/○：所見を有する動物数/検査動物数、

統計検定：Cochran-Amitage and Fisher (↑↓；p<0.05, 対対照、\*；p<0.05, 傾向)

Logistic Prevalence (↑↓；p<0.05, 対対照、#；p<0.05, 傾向)

記号のついていない数値は発現率に有意差なし。空欄は有意傾向なし。

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、500 及び 5,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん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。

検体投与による腫瘍性の発生増加は認められなかった。

5,000 mg/kg 体重投与群の雄において、複数の臓器にアミロイドーシス増加が認められたが、これはマウスに通常みられる加齢性病変であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 69.4 mg/kg 体重/日、雌: 87.0 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 4、5)

表 30 18 カ月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加</li> <li>・甲状腺/上皮小体絶対、比及び脳比重量増加</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌 10 匹、雄 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500 及び 5,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験は 1 世代あたり 1 交配を行う計画であったが、5,000 ppm 投与群において、児動物の生後生存率及び体重に強い影響が認められたので、追加交配が行われた。さらに 5,000 ppm 投与群では、P 世代の F<sub>1b</sub> 及び F<sub>1c</sub>、F<sub>1</sub> 世代の F<sub>2b</sub> 並びに F<sub>2</sub> 世代の F<sub>3a</sub> 及び F<sub>3b</sub> の哺育期間中には基礎飼料のみを与え、検体投与を中断し、肉眼的病理検査は、F<sub>3</sub> 離乳児動物についてのみ実施されたため、参考データとした。

5,000 ppm 投与群において、親動物では体重増加抑制傾向、児動物では体重増加抑制が認められた。

児動物において認められた 5,000 ppm 投与群の精巣小型化(3/113 例)、軽度の腎盂拡張及び膀胱結石並びに 500 ppm 群で中等度の右腎盂拡張 (1/113 例)は、この系統のラットに自然発生的に認められるものと考えられた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物で 500 ppm であると考えられた。