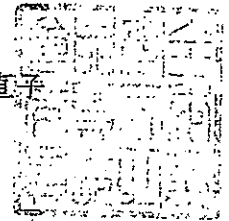




府食第542号
平成23年6月30日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年2月15日付け厚生労働省発食安0215第81号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリダベンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピリダベンの一摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ピリダベン

2011年6月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 分布.....	10
(3) 排泄.....	13
(4) 代謝.....	16
(5) ラット<参考データ>.....	18
(6) マウス.....	20
(7) イヌ.....	22
(8) 畜産動物(ヤギ).....	22
(9) 畜産動物(ニワトリ).....	23
(10) 代謝物 Ac (ラット).....	24
2. 植物体内運命試験.....	25
(1) かんきつ.....	25
(2) りんご.....	26
(3) トマト.....	27
(4) 夏だいだい<参考データ>.....	28
(5) 温州みかん<参考データ>.....	29
(6) りんご<参考データ>.....	29
(7) なす<参考データ>.....	30

(8) りんご<参考データ>	30
3. 土壌中運命試験.....	31
(1) 好氣的土壌中運命試験	31
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	31
(3) 土壌表面光分解試験	32
(4) カラムリーチング試験	32
(5) 土壌吸脱着試験	32
4. 水中運命試験.....	33
(1) 加水分解試験	33
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	33
(3) 水中光分解試験② (緩衝液)	34
(4) 水中光分解試験③ (緩衝液、補足試験)	34
(5) 水中光分解試験④ (自然水)	34
(6) 好氣的自然底質-水系 (暗所) 分解試験<参考データ>	35
(7) 加水分解試験②<参考データ>	35
(8) 水中光分解試験⑤ (緩衝液) <参考データ>	35
5. 土壌残留試験.....	36
6. 作物残留試験.....	36
7. 一般薬理試験.....	36
8. 急性毒性試験.....	39
(1) 急性毒性試験	39
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	41
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	41
10. 亜急性毒性試験.....	42
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	42
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	42
(3) 90日間亜急性毒性試験① (イヌ)	43
(4) 90日間亜急性毒性試験② (イヌ) <参考データ>	43
(5) 4週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)	43
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	44
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	44
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	44
(1) 1年間慢性毒性試験① (イヌ)	44
(2) 1年間慢性毒性試験② (イヌ)	45
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	45
(4) 78週間発がん性試験 (マウス)	45
12. 生殖発生毒性試験.....	46

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	46
(2) 発生毒性試験 (ラット)	46
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	47
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	47
13. 遺伝毒性試験.....	47
14. その他の試験.....	49
(1) 流涎誘発性検討試験	49
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	51
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	57
▪ 別紙2: 検査値等略称	58
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	59
▪ 参照.....	72

<審議の経緯>

1991年	4月	1日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2009年	7月	7日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:ミニトマト)
2010年	2月	15日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0215第81号)
2010年	2月	16日	関係書類の接受(参照2~10)
2010年	2月	18日	第320回食品安全委員会(要請事項説明)
2010年	12月	14日	第5回農薬専門調査会評価第三部会
2011年	4月	15日	第71回農薬専門調査会幹事会
2011年	5月	19日	第382回食品安全委員会(報告)
2011年	5月	19日	から6月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	6月	28日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	6月	30日	第388回食品安全委員会(報告)

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常
*:2009年7月9日から	*:2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充

今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

ピリダジノン骨格を有する殺虫剤「ピリダベン」(CAS No. 96489-71-3)は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、農薬抄録及び各種資料(米国、カナダ及びEU)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、イヌ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(かんきつ、りんご及びトマト)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、発がん性(マウス)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)等の試験成績である。

試験結果から、ピリダベン投与による影響として主に体重増加抑制が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺ダニ・殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリダベン

英名：pyridaben (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-*tert*ブチル-5-(4-*tert*ブチルベンジルチオ)-4-クロロピリダジン-3(2*H*)-
オン

英名：2-*tert*butyl-5-(4-*tert*butylbenzylthio)-4-chloropyridazin-3(2*H*)-
one

CAS(No. 96489-71-3)

和名：4-クロロ-2-(1,1-ジメチルエチル)-5-[[[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]
メチル]チオ]-3(2*H*)-ピリダジノン

英名：4-chloro-2-(1,1-dimethylethyl)-5-[[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]
methyl]thio]-3(2*H*)-pyridazinone

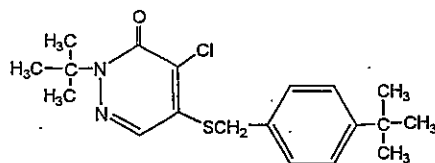
4. 分子式

C₁₉H₂₅ClN₂OS

5. 分子量

364.93

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリダベンは、日産化学工業（株）によって開発されたピリダジノン骨格を有する殺虫剤であり、ミトコンドリアの電子伝達系 Complex I を阻害し、呼吸系を攪乱することによりハダニや害虫に対し殺虫効果を示すと考えられている。

米国、カナダ、欧州、オーストラリアをはじめ、48 か国以上で登録（2008 年）

されており、国内においては 1991 年に初回農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：ミニトマト）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009年）、米国資料（2005年）、カナダ資料（1996年）及びEU資料（2010年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～9）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ピリダベンのフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ピリダベン」という。）、ピリダジノン環の3及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピリダベン」という。）、代謝物Acのフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]Ac」という。）又はAcのピリダジノン環の3及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]Ac」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリダベンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移-1

SDラット（低用量：一群雌雄各3又は5匹）に[phe-¹⁴C]ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリダベンを3 mg/kg体重（以下、〔I. (1)～(4)及び(10)〕において「低用量」という。）若しくは30 mg/kg体重（以下、〔I. (1)～(4)〕において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量のピリダベンを14日間反復経口投与後、15日目に[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを低用量で単回経口投与（以下、〔I. (1)～(4)〕において「反復経口投与群」という。）し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血中の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血中からの放射能の消失は、[pyr-¹⁴C]ピリダベンよりも[phe-¹⁴C]ピリダベン投与のラットで速かった。高用量単回及び反復投与群では血中放射能濃度は緩やかに推移し、放射能濃度の明確なピークは認められなかった。血中からの放射能の消失は、[pyr-¹⁴C]ピリダベンよりも[phe-¹⁴C]ピリダベン投与ラットで速かった。（参照2、4）

表1 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン				[phe- ¹⁴ C] ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン			
	単回								反復							
投与量	3 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重				3 mg/kg 体重							
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	40	36	29	34	366	370	202	257	38	65	43	41				
T _{max} (hr)	6	6	12	2	24	24	24	24	9	4	3	2				
AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	638	661	1,590	1,170	14,200	14,300	19,200	19,800	997	1,400	2,670	2,380				
T _{1/2} (hr)	10	9	52	41	12	22	103	76	14	13	75	76				

② 吸収率

胆汁排泄試験 [1. (3)③] で得られた投与後 48 時間の胆汁、尿、肝臓及び屍体中の残留放射能から算出した吸収率は 49.2~56.7%であった。(参照 2)

(2) 分布

① 分布-1

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は SD ラット (一群雌雄各 3 又は 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量で反復経口投与し、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 2 に示されている。

低用量単回投与群で血中及び組織中の放射能濃度は投与 2 時間後に最大を示した。また、血中放射能濃度はほとんどの組織よりも低値であった。高用量単回投与群では、投与 24 時間後の消化管内容物で放射能濃度は最も高かった。いずれの投与群においても投与 168 時間後の血中及び組織中放射能濃度は非常に低かった。(参照 2、4)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与 2 時間後、高用量群は投与 24 時間後	168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	単回	3 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(27.4)、小腸(4.82)、大腸(4.10)、胃(4.04)、肝臓(1.25)、腸間膜リンパ節(0.974)、脾臓(0.821)、腎臓(0.392)、脾臓(0.384)、脂肪(腹部)(0.293)、心臓(0.291)、肺(0.221)、副腎(0.217)、ハーダー氏腺(0.202)、唾液腺(0.132)、カーカス ¹ (0.115)、胸腺(0.088)、脳(0.077)、血漿(0.052)、皮	すべての組織で <0.030

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下、同じ)。

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与 2 時間後、高用量群は投与 24 時間後	168 時間後
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン				膚(0.047)、血液(0.035)、その他(<0.030)	
			雌	消化管内容物(37.9)、胃(23.8)、小腸(8.44)、大腸(2.71)、腸間膜リンパ節(1.39)、肝臓(1.33)、子宮(1.11)、卵巣(0.896)、膵臓(0.502)、腎臓(0.318)、心臓(0.273)、肺(0.214)、副腎(0.193)、ハーダー氏腺(0.184)、唾液腺(0.150)、カーカス(0.161)、脂肪(腹部)(0.144)、甲状腺(0.114)、胸腺(0.087)、筋肉(骨格筋)(0.077)、脳(0.074)、血漿(0.065)、血液(0.041)、その他(<0.040)	すべての組織で<0.100
			雄	消化管内容物(30.7)、胃(14.4)、小腸(4.44)、大腸(2.37)、腸間膜リンパ節(0.849)、肝臓(0.563)、膵臓(0.316)、脾臓(0.407)、腎臓(0.256)、唾液腺(0.209)、心臓(0.186)、甲状腺(0.178)、肺(0.143)、脂肪(腹部)(0.140)、脳(0.131)、副腎(0.116)、カーカス(0.109)、胸腺(0.066)、ハーダー氏腺(0.053)、筋肉(骨格筋)(0.053)、精巣(0.040)、血漿(0.024)、皮膚(0.021)、眼球(0.017)、血液(0.016)、その他(<0.010)	すべての組織で≤0.080
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		30 mg/kg 体重	雌	消化管内容物(32.1)、胃(27.6)、小腸(9.83)、卵巣(3.29)、大腸(3.01)、腸間膜リンパ節(2.39)、子宮(2.17)、肝臓(1.15)、脂肪(腹部)(0.791)、膵臓(0.750)、脾臓(0.700)、腎臓(0.327)、心臓(0.322)、カーカス(0.287)、肺(0.208)、甲状腺(0.207)、副腎(0.186)、唾液腺(0.141)、脳(0.115)、筋肉(骨格筋)(0.104)、ハーダー氏腺(0.101)、胸腺(0.083)、血漿(0.042)、皮膚(0.034)、血液(0.030)、その他(<0.03)	すべての組織で<0.090
			雄	消化管内容物(225)、胃(43.7)、小腸(34.3)、大腸(28.0)、ハーダー氏腺(16.0)、肝臓(15.6)、腸間膜リンパ節(9.40)、膵臓(7.37)、肺(4.00)、心臓(3.20)、脳(3.14)、甲状腺(3.00)、腎臓(2.96)、副腎(2.80)、脾臓(2.13)、カーカス(1.73)、唾液腺(1.33)、胸腺(1.26)、皮膚(1.12)、血漿(1.01)、血液(0.638)、その他(<0.600)	ハーダー氏腺(1.75)、脂肪(腹部)(1.05)、皮膚(0.795)、肝臓(0.485)、腸間膜リンパ節(0.439)、その他(<0.300)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン			雌	消化管内容物(248)、胃(98.6)、大腸(52.4)、小腸(42.8)、腸間膜リンパ節(15.3)、ハーダー氏腺(13.7)、肝臓(11.9)、子宮(7.81)、甲状腺(7.42)、膵臓(5.83)、卵巣(5.74)、副腎(4.59)、脾臓(3.75)、脂肪(腹部)(2.85)、腎臓(2.65)、肺(2.13)、心臓(2.04)、カーカス(1.88)、胸腺(0.936)、脳(0.829)、唾液腺(0.746)、血漿(0.648)、皮膚(0.607)、眼球(0.432)、血液(0.399)、骨(大腿骨)(0.111)	ハーダー氏腺(1.34)、脂肪(腹部)(0.956)、肝臓(0.494)、皮膚(0.475)、消化管内容物(0.430)、大腸(0.428)、その他(<0.400)
			雄	消化管内容物(270)、胃(96.8)、大腸(92.0)、小腸(53.5)、腸間膜リンパ節(20.6)、膵臓(9.83)、脾臓(4.65)、肝臓(4.33)、脂肪(腹部)(4.25)、腎臓(3.89)、筋肉(骨格筋)(2.08)、副腎(2.07)、カーカス(1.75)、甲状腺(1.43)、精巣(1.27)、心臓(1.25)、ハーダー	脂肪(腹部)(0.340)、消化管内容物(0.190)、血液(0.132)、その他(<0.120)

標識化合物	群	投与量	性別	低用量群は投与 2 時間後、高用量群は投与 24 時間後	168 時間後
				氏腺(1.14)、唾液腺(0.844)、肺(0.749)、皮膚(0.647)、脳(0.497)、胸腺(0.452)、血液(0.405)、血漿(0.397)、眼球(0.287)、骨(大腿骨)(0.052)	
			雌	消化管内容物(439)、胃(80.3)、大腸(69.2)、小腸(35.6)、腸間膜リンパ節(19.0)、卵巣(11.6)、子宮(11.1)、膵臓(9.80)、肝臓(5.48)、脂肪(腹部)(4.95)、腎臓(3.19)、脾臓(3.14)、副腎(2.69)、肺(1.95)、カーカス(1.87)、心臓(1.38)、筋肉(骨格筋)(1.23)、ハーダー氏腺(1.19)、甲状腺(0.856)、皮膚(0.635)、唾液腺(0.578)、脳(0.501)、血漿(0.475)、胸腺(0.441)、血液(0.399)、眼球(0.292)、その他(n.d.)	脂肪(腹部)(0.688)、副腎(0.259)、消化管内容物(0.214)、大腸(0.196)、腸間膜リンパ節(0.181)、血液(0.162)、その他(<0.120)
[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	反復	3 mg/kg 体重	雄		ハーダー氏腺(0.213)、眼球(0.092)、脂肪(腹部)(0.028)、腸間膜リンパ節(0.026)、皮膚(0.025)、その他(<0.020)
			雌		ハーダー氏腺(0.067)、肝臓(0.031)、脂肪(腹部)(0.029)、腸間膜リンパ節(0.021)、その他(<0.020)
雄				脂肪(腹部)(0.011)、その他(<0.010)	
雌				脂肪(腹部)(0.011)、その他(<0.010)	
[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン					

n.d. : 検出限界未満

② 分布-2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 24 時間後の肝臓、腎臓及び血漿における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

体内動態に関して標識体による違いが認められた。(参照 2、4)

表3 肝臓、腎臓及び血漿における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン
投与量	30 mg/kg 体重	
雄	肝臓(19.6)、腎臓(2.62)、血漿(1.61)	肝臓(3.89)、腎臓(2.10)、血漿(0.39)
雌	肝臓(10.6)、腎臓(2.06)、血漿(1.02)	肝臓(4.27)、腎臓(1.45)、血漿(0.36)

(3) 排泄

① 尿及び糞中排泄-1

SD ラット (一群雌雄各 3 又は 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与し、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 4 に示されている。

投与後 168 時間の放射能の回収率は、83.7~105% TAR で、74% TAR 以上が糞中から排泄された。尿及び糞中への排泄は 96 時間までにほぼ完了していた。[phe-¹⁴C] ピリダベン投与後の放射能の尿中排泄率は、[pyr-¹⁴C] ピリダベン投与後よりも高かった。(参照 2、4、9)

表 4 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン				[phe- ¹⁴ C]ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン			
	3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重		3 mg/kg 体重		30 mg/kg 体重	
群	単回								反復							
投与量	3 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重				3 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	14.7	10.9	3.6	2.6	23.5	12.5	6.9	2.9	18.6	11.0	4.4	3.7				
糞	80.8	86.9	86.3	80.3	74.3	77.5	86.7	97.2	84.6	83.3	92.8	95.2				
呼気*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1				
皮膚及び屍体	0.16	0.44	0.02	0.02	0.51	0.56	0.43	0.10	0.71	0.37	0.25	0.07				
ケージ洗浄液	0.11	0.08	0.13	0.82	0.63	1.70	0.69	0.04	0.57	0.11	0.12	0.07				
合計	95.8	98.3	90.1	83.7	99.0	92.3	94.8	100	105	94.8	97.5	99.0				

*: 呼気のみ投与後 24 時間の試料

② 尿及び糞中排泄-2

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 72 時間で 83.3~90.5% TAR が尿及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。(参照 2、4、9)

表5 投与後72時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回			
投与量	30 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	23.5	13.5	6.06	4.09
糞	67.0	69.8	84.0	84.6
肝臓、消化管、皮膚及び屍体	9.00	7.12	4.94	8.37
ケージ洗浄液	2.11	1.81	0.79	1.17
合計	102	92.2	95.8	98.2

③ 胆汁中排泄-1

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット(一群雌雄各4又は5匹)に[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後24及び48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表6に示されている。

放射能は投与後24時間で約90%TARが尿、糞及び胆汁中へ排泄され、胆汁を介した糞中が主要排泄経路であると考えられた。

低用量群では胆汁へは投与後24時間で大部分が排泄され、投与後48時間の胆汁排泄率は46.7~55.5%TARであった。

高用量群では投与後24時間では消化管中に放射能が21.0~38.5%TAR残留し、排泄の時間的な遅れが認められたが、尿及び糞中排泄試験[1.(3)②]から、大部分の放射能は投与後72時間で排泄されると考えられた。(参照2、4、9)

表6 投与後24及び48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン		[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン		[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
群	単回											
投与量	3 mg/kg 体重						30 mg/kg 体重					
投与後時間	24				48				24			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.31	3.83	0.90	2.35	5.73	4.47	0.97	2.40	1.89	4.01	2.05	1.56
糞	38.8	36.6	34.9	47.4	44.9	45.1	44.9	50.5	50.9	17.9	29.6	26.4
胆汁	47.0	48.6	53.9	45.8	47.9	49.4	55.5	46.7	22.4	29.9	25.6	27.7
消化管	/	/	/	/	0.37	0.35	0.56	0.12	21.0	38.5	31.8	36.3
肝臓又は皮膚*	/	/	/	/	0.06	0.07	0.01	0.01	0.33	0.38	0.13	0.09
屍体	/	/	/	/	0.24	0.23	0.27	0.13	1.65	5.06	2.76	4.95
ケージ洗浄液	/	/	/	/	0.17	0.16	0.05	0.04	0.15	0.64	0.12	0.54
合計	91.1	89.0	89.7	95.6	99.3	99.8	102	99.9	98.3	96.4	92.1	97.5

*: 低用量群では肝臓、高用量群では皮膚を採取した

/: 測定は実施されていない

④ 胆汁中排泄-2

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各3又は4匹）に、[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを5 mg/kg体重で単回経口投与する胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織残留率は表7に示されている。

胆汁中への放射能の排泄は投与後48時間で約40%TARであり、そのほとんどは投与24時間後までに排泄されると考えられた。尿中排泄率は投与48時間後で最大で8%TARと低く、投与後吸収された放射能の大部分は胆汁中に排泄され、投与48時間後の組織及び屍体の残留放射能はそれぞれ5%TAR以内とわずかであったことから、胆汁排泄された放射能は、体内に貯留するとは考えられなかった。（参照2、4）

表7 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びに組織残留率(%TAR)

標識化合物 群	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン				[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン			
	単回 5 mg/kg 体重							
投与量								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	8.0	5.0	1.6	2.7				
糞	38.7	36.9	43.9	43.3				
胆汁	42.7	40.2	40.8	36.8*				
肝臓	0.1	0.1	0.1	0.1				
胃	0	5	0.2	8.3				
小腸	0	0.7	0.7	2.6				
大腸	0.4	2.8	2.3	5.8				
屍体	0.3	2.4	0.7	1.2				
合計	90.0	93.0	90.3	95.3				

*:2例の平均

⑤ 胆汁中排泄-3（腸肝循環）

胆管カニューレを挿入したSDラット（ドナー：雄1匹）に[phe-¹⁴C]ピリダベンを低用量で単回経口投与して胆管カニューレを挿入した別のSDラット（レシピエント：雄3匹）の十二指腸下部にドナーの胆汁1 mLを注入する腸肝循環試験が実施された。

レシピエントにおける投与後24時間の胆汁、尿及び糞中排泄率並びに消化管残留率は表8に示されている。

レシピエントに投与後、未吸収のまま糞中に排泄された放射能は52.7%TARであった。再吸収された後、投与後24時間で排泄された放射能は、胆汁中に36.9%TAR及び尿中に7.33%TARであった。全身循環に移行した放射能のうち、約44%TARは腸肝循環すると考えられた。（参照2、4、9）

表 8 レシピエントにおける投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率
並びに消化管残留率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン
群	単回
投与量	3 mg/kg 体重
性別	雄
胆汁	36.9
尿	7.33
糞	52.7
消化管 (内容物含む)	1.38
合計 (ドナー胆汁放射能を 100%とする)	98.3

排泄試験 [1. (3)] の結果、ピリダベンの排泄は胆汁を介した糞中が主要経路で、排泄は速やかであったが、代謝物同定・定量試験では抽出残渣又は原点部位に残留する放射能が多いことが特徴であった。

(4) 代謝

① 代謝-1

体内分布試験 [1. (2)①] 及び尿及び糞中排泄試験 [1. (3)①] で得られた尿、糞、血漿及び肝臓並びに SD ラット (雄 1 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベンを低用量で単回経口投与し得られた投与後 24 時間の胆汁を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び肝臓の各抽出画分の放射能及び代謝物の概要は表 9 に示されている。

代謝物プロファイルは、各投与群及び雌雄で同様と考えられた。ピリダベンはラット生体内で 20 種以上の代謝物に変換され、酢酸エチル抽出画分中の代謝物はいずれも 5%TAR 未満であった。水溶性画分、抽出残渣及び TLC の原点部位に相当量の放射能が認められた。(参照 2、4)

表 9 尿、糞及び肝臓の各抽出画分の放射能及び代謝物の概要 (%TAR)

標識化合物	試料	放射能の合計 (%TAR)	画分	放射能 (%TAR)	ピリダベン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	9.08~26.8	酢酸エチル画分	2.55~13.5	痕跡程度	S、E、V、W、Y、Z、Aa 及び Ab(<3.0)、原点部(1.6~2.4)
			水溶性画分	6.53~13.8		
	糞	56.7~84.4	酢酸エチル画分	33.7~47.4	2.4~10.5	B、E、F、G、H、I、V、W、Aa 及び Ab(<2.0)、原点部(19.9~29.1)
			水溶性画分	10.2~9.4		
			抽出残渣	12.8~27.6		
	肝臓	1.65~3.12	酢酸エチル画分	0.91~1.70	痕跡程度	C、E、F、G、H、V、W 及び Aa(<2.0)、原点部*(3.2~3.7)
水溶性画分			0.34~1.03			
抽出残渣			0.40~0.38			
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	2.15~5.90	酢酸エチル画分	1.21~4.40	n.d.	S(<3.0)、原点部(0.9~3.0)
			水溶性画分	0.94~1.50		
	糞	56.7~84.4	酢酸エチル画分	36.6~54.0	13.5~47.9	C、F、G、H(<3.0)、原点部(21.2~32.0)
			水溶性画分	9.09~12.5		
			抽出残渣	10.8~30.2		
	肝臓	0.69~1.45	酢酸エチル画分	0.17~0.38	痕跡程度	C、E、F、G 及び H(<2.0)、原点部*(12.0~14.4)

*: 肝臓抽出液の原点のみ%TRR で示した
注) 各投与群及び雌雄の結果をまとめた

② 代謝-2

体内分布試験 [1. (2) ②]、尿及び糞中排泄試験 [1. (3) ②] 並びに胆汁排泄試験 [1. (3) ③] で得られた尿、糞、胆汁及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び肝臓の各画分の放射能及び代謝物の概要は表 10 に示されている。

尿及び胆汁中放射能はメタノールで良好に抽出されたが、糞及び肝臓ではメタノール抽出画分以外の残渣にも放射能が認められた。

尿、糞及び胆汁中には約 30 種の代謝物が認められたが、5%TAR を超える代謝物は認められなかった。尿及び胆汁中の代謝物の多くは抱合を受けた極性代謝物で、胆汁中の代謝物の多くはグルクロン酸抱合体がであると考えられた。肝臓中には、数種の代謝物のみ認められた。(参照 2、4)

表 10 尿、糞、胆汁及び肝臓の各画分の放射能及び代謝物の概要

標識化合物	試料	画分	放射能 (%TRR)	ピリダベン (%TAR)	代謝物 (%TAR)
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	メタノール画分	88.0~102	n.d.	Aa+Ab(1.45~6.03)、V(≤0.3)
		抽出残渣	6.74~26.0		
	糞	メタノール画分	59.6~95.2	18.8~24.4	F(1.22~1.39)、G(0.03~0.56)、H(0.58~0.72)、Aa+Ab(≤0.2)
		抽出残渣	6.74~26.0		
	胆汁	メタノール画分	88.5~94.6	n.d.	F(0.15)
	肝臓	メタノール画分	64.9~79.3	n.d.	V(0.70~2.29)、W(<0.1)
抽出残渣		22.4~28.5			
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	尿	メタノール画分	87.5~96.7	n.d.	S(0.97~1.64)
		抽出残渣	3.44~23.1		
	糞	メタノール画分	52.6~97.2	10.8~20.8	F(1.80~1.96)、H(0.38~1.01)、G(<0.90)
		抽出残渣	3.44~23.1		
	胆汁	メタノール画分	84.8~100	n.d.	F(0.08~0.11)
	肝臓	メタノール画分	48.5~56.4	0.08	-
抽出残渣		48.9~52.0			

注：各投与群の雌雄の結果をまとめて記載した

-：同定代謝物なし

[1. (4)①及び②] より、ピリダベンのラット体内における主要な代謝反応は、①ピリダジノン環及びフェニル基の *tert*-ブチル基の酸化、②スルフィド結合の開裂、③抱合反応であると考えられた。

(5) ラット<参考データ>

① 血中濃度推移

SD ラット (雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。(参照 9)

表 11 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
群	単回			
投与量	5 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	130	130	90	100
T _{max} (hr)	8	10	10	10
T _{1/2} (hr)*	6.8	10	17.6	14.5

* : C_{max} から投与 24 時間後までの半減期

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 120 時間後まで経時的に血液及び組織が採取され、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の放射能濃度の最高値は [phe-¹⁴C] ピリダベンを投与した脂肪の 0.16 µg/g (0.3% TAR) で、肝臓、腎臓、脳、生殖器、全血及び血漿はいずれも 0.05 µg/g 以下であった。（参照 9）

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (5) ④] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

親化合物は尿中に認められなかったが、糞中には 4.7～11.8% TAR 存在した。尿及び糞中には様々な代謝物が認められ、代謝物プロファイルに雌雄差はほとんど認められなかったが、尿中の代謝物プロファイルは、投与した標識体によって違いが認められた（詳細不明）。（参照 9）

④ 排泄

SD ラット（雌雄各 2 又は 3 匹）に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 12 に示されている。

投与後 120 時間で 98% TAR 以上が尿及び糞中へ排泄され、主要排泄経路は糞中であった。雌雄差は認められなかったが、[phe-¹⁴C] ピリダベンを投与した動物では尿中排泄の割合が高かった。（参照 9）

表 12 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率並びに組織残留率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回			
投与量	5 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌
尿	20.2	13.9	3.3	2.9
糞	77.8	85.9	96.2	95.7
カーカス	0.9	0.5	0.2	0.2
合計	98.9	100.3	99.7	98.8

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌雄各 2 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は、表 13 に示されている。(参照 9)

表 13 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	
群	単回	
投与量	5 mg/kg 体重	
性別	雄	雌
尿	3.3	4.0
糞	35.9	18.5
胆汁	35.1	41.6
消化管	21.1	23.4
合計	95.4	87.5

(6) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

血液及び血漿中放射能濃度の C_{max} は雌雄ともに投与 1 時間後で 0.04~0.19 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与 24 時間後の血液及び血漿中放射能濃度は検出限界未満であった。

主要組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

血液及び組織中放射能濃度は、投与 1 時間後で C_{max} を示した。放射能の消失は速く、投与 72 時間後の組織中放射能濃度はわずかであった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

65.0~95.7%TAR が糞中から、2.5~11.3%TAR が尿中から排泄された。(参照 2)

表 14 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g 又は mL)

標識化合物	投与量	性別	1 時間後 (T _{max} 付近)	72 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	5 mg/kg 体重	雄	胃及び内容物(51.0)、胆嚢及び胆汁(29.0)、小腸及び内容物(21.0)、大腸及び内容物(11.0)、肝臓(3.00)、膵臓(1.60)、腎臓(1.00)、脂肪(0.770)、副腎(0.600)、心臓(0.590)、唾液腺(0.210)、カーカス(0.200)、筋肉(0.190)、胸腺(0.170)、血漿(0.086)、生殖腺(0.085)、全血(0.040)、その他(n.d.)	胃及び内容物(0.140)、脂肪(0.007)、その他(n.d.)
		雌	胆嚢及び胆汁(190)、胃及び内容物(53.0)、小腸及び内容物(20.0)、大腸及び内容物(16.0)、肝臓(3.20)、子宮(1.70)、副腎(1.00)、膵臓(1.00)、腎臓(1.00)、心臓(0.920)、生殖腺(0.910)、脂肪(0.880)、肺(0.500)、唾液腺(0.390)、カーカス(0.300)、甲状腺(0.250)、胸腺(0.220)、血漿(0.160)、全血(0.140)、その他(<0.11)	小腸及び内容物(0.052)、大腸及び内容物(0.022)、肝臓(0.038)、脂肪(0.026)、子宮(0.014)、その他(<0.004)
雄		胃及び内容物(37.0)、小腸及び内容物(20.0)、大腸及び内容物(15.0)、膵臓(11.0)、肝臓(4.90)、腎臓(4.00)、胆嚢及び胆汁(3.90)、脾臓(3.10)、副腎(3.00)、心臓(1.40)、肺(1.20)、胸腺(0.810)、カーカス(0.740)、脂肪(0.700)、唾液腺(0.490)、甲状腺(0.270)、眼球(0.170)、全血(0.160)、血漿(0.140)、その他(≤0.100)	肝臓(0.028)、脂肪(0.024)、その他(<0.005)	
雌		胃及び内容物(53.0)、胆嚢及び胆汁(25.0)、大腸及び内容物(24.0)、小腸及び内容物(19.0)、子宮(3.80)、副腎(3.70)、肝臓(3.20)、生殖腺(2.00)、膵臓(2.00)、脂肪(1.70)、脾臓(1.50)、腎臓(0.900)、胸腺(0.690)、心臓(0.670)、唾液腺(0.430)、カーカス(0.390)、肺(0.270)、血漿(0.190)、全血(0.180)、その他(≤0.090)	肝臓(0.059)、小腸及び内容物(0.034)、生殖腺(0.017)、胃及び内容物(0.016)、子宮(0.013)、その他(<0.007)	

n.d. : 検出限界未満

表 15 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	5 mg/kg 体重			
投与量	雄	雌	雄	雌
尿	11.3	9.8	4.0	2.5
糞	71.3	65.0	95.7	82.5
ケージ洗浄液	13.0	13.2	1.4	1.8
合計	95.6	88.0	101	86.8

(7) イヌ

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に[phe-¹⁴C] ピリダベンを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

血液中放射能濃度の C_{max} は雌雄ともに投与 1 時間後で 0.101 µg/mL であった。血漿中放射能の C_{max} は雄で投与 1 時間後の 0.197 µg/mL、雌で投与 0.5 時間後の 0.218 µg/mL であった。

投与 168 時間後の組織中放射能濃度はほとんどの組織で 0.01% TAR 未満とわずかに検出されるのみであった。肝臓及び脂肪で 0.012~0.049 µg/g (0.04~0.11% TAR) 及び 0.007~0.064 µg/g とやや高値であった。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 16 に示されている。

主要排泄経路の糞中へ 72.0~84.7% TAR が排泄され、尿中への排泄は約 6% TAR とわずかであった。（参照 2）

表 16 投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	
	1 mg/kg 体重	
投与量		
性別	雄	雌
尿	6.07~6.58	6.11~6.57
糞	82.9~84.7	72.0~83.0
ケージ洗浄液	1.06~1.40	0.61~0.96
組織	0.15~0.18	0.05~0.06
合計	91.1~91.9	79.6~89.8

(8) 畜産動物 (ヤギ)

ザーネン種泌乳期ヤギ（一群雌 1 匹）に[phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C] ピリダベンを 0.5 mg/日（理論上の最大飼料混入量）又は 20 mg/日（過剰量）で 5 日間カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

投与 24 時間後の血中放射能濃度は、0.5 mg/日投与群では、いずれの標識化合物においても検出限界未満であり、20 mg/日投与群では、0.001~0.004 µg/mL であった。

最終投与後の主要組織及び胆汁における残留放射能濃度は表 17 に示されている。最終投与 24 時間後の 0.5 mg/日投与群では、残留放射能はわずかであった。最終投与 5 時間後の 20 mg/日投与群では、胆汁、消化管内容物、肝臓等で残留放射能は比較的高値であった。

得られた尿、糞、乳汁及び組織中の代謝物を検索した結果、尿中には E、I、V、Y、Z 及び Aa、糞中には親化合物、E、F 及び I 並びにグルクロン酸及び硫酸抱

合体と推測された抱合体が存在した。肝臓中には親化合物、E、F の他に抱合体が存在すると考えられた。腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁中の親化合物は 0.05 µg/g 未満と微量であったため、代謝物の解析は実施されなかった。

最終投与後の尿、糞、乳汁及び胆汁中排泄率は表 18 に示されている。

主要排泄経路は糞中であり、31.4~60.1%TAR が糞中へ排泄され、尿中からの排泄は 2.2~5.9%TAR であった。乳汁からは、0.5 mg/日投与群では 0.001 µg/mL 以下 (0.2~0.4%TAR)、20 mg/日投与群では 0.001~0.009 µg/mL (0.05%TAR 未満) の放射能が排泄された。(参照 2、4、7)

表 17 主要組織及び胆汁における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量	
	0.5 mg/日	20 mg/日
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	胆汁(0.06)、腸(0.04)、その他(<0.003)	胆汁(1.73)、消化管内容物(1.64)、肝臓(0.1)、その他(<0.03)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	胆汁(0.05)、腸(0.04)、腎周囲脂肪及び腸間膜脂肪(0.01)、その他(<0.007)	胆汁(2.89)、消化管内容物(1.47)、肝臓(0.1)、複合脂肪(0.06)、腎臓(0.03)、その他(<0.01)

注) 0.5 mg/日投与群は最終投与 24 時間後、20 mg/日投与群は最終投与 5 時間後の値

表 18 最終投与後の尿、糞、乳汁及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	0.5 mg/日	20 mg/日	0.5 mg/日	20 mg/日
尿	5.9	2.6	3.1	2.2
糞	56.7	31.4	60.1	45.9
乳汁	0.2	<0.05	0.4	<0.05
胆汁	0.1	0.1	<0.05	0.1
消化管内容物	4.4	11.5	7.4	11.7
ケージ洗浄液	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
組織	0.1	0.1	0.4	0.2
合計	67.4	45.7	71.4	60.1

注) 尿、糞及び胆汁は最終投与後 5 時間の累積値、それ以外は最終投与 5 時間後の数値

(9) 畜産動物 (ニワトリ)

Stirling Ranger 種産卵期ニワトリ (一群雌 10 匹) に [phe-¹⁴C] ピリダベン若しくは [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 0.0125 mg/日 (理論上の最大飼料混入量) 又は 1.0 mg/日 (過剰量) で 8 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

卵中放射能濃度は 0.0125 mg/日投与群で反復投与 7 日後に最大値の 0.0002

μg/g、1.0 mg/日投与群で反復投与 8 日後に最大値の 0.019 μg/g を示した。

0.0125 mg/日投与群の最終投与 24 時間後の組織中放射能濃度は、消化管で約 0.025 μg/g、消化管以外では 0.0002 μg/g 以下で極めて微量であった。1.0 mg/日投与群の最終投与 5 時間後では、消化管の 3.32~5.89 μg/g に次いで肝臓が 0.089~0.119 μg/g と高く、それ以外の組織は 0.060 μg/g 未満であった。

得られた排泄物、組織（肝臓、皮膚、脂肪及び筋肉）並びに卵中の代謝物を検索した結果、排泄物中には E、F、I、Y、Aa 及び Ab、肝臓中には E 及び F が認められた他、抱合体の存在が考えられた。筋肉、脂肪及び皮膚には親化合物、E 及び F が微量、卵中では放射能濃度が低く代謝物の解析は実施されなかった。

8 日間反復投与後の排泄率及び卵中放射能は表 19 に示されている。卵中の残留放射能濃度は 0.1% TAR 以下であった。（参照 2、4、6）

表 19 8 日間反復投与後の排泄率及び卵中放射能 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] ピリダベン		[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	
	0.0125 mg/日	1.0 mg/日	0.0125 mg/日	1.0 mg/日
排泄物	77.7	69.4	87.4	61.5
卵	0.1	<0.05	<0.05	<0.05
ケージ洗浄液	3.9	5.2	6.7	3.2
組織	8.9	33.5	7.0	19.2
合計	90.5	108	101	83.9

注) 0.0125 mg/日投与群は最終投与 24 時間後、1.0 mg/日投与群は最終投与 5 時間後の値

(10) 代謝物 Ac (ラット)

SD ラット（一群雄 2 又は 3 匹）に [phe-¹⁴C] Ac 又は [pyr-¹⁴C] Ac を低用量で単回経口投与し、体内運命試験が実施された。

各投与群における薬物動態学的パラメータは表 20 に示されている。

血中からの放射能の消失は、[pyr-¹⁴C] Ac 投与群でやや緩慢であった。

投与後 48 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の放射能分布及び代謝物は表 21 に示されている。

Ac は糞中に 1.3~2.0% TAR、尿中に 0.1% TAR 未満とわずかであり、速やかに代謝されると考えられた。また、有機分画中の極性代謝物 (TLC 原点部) の放射能は 15.3~16.3% TAR であった。他に未同定代謝物が多数認められた。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与後 48 時間で 90% TAR 以上が排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。主要組織における残留放射能濃度 (代謝物 Ac) は [phe-¹⁴C] Ac で 0.04 μg/g (白色脂肪) 以下、[pyr-¹⁴C] Ac では 0.07 μg/g (白色脂肪) 以下であった。（参照 2）

表 20 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac	[pyr- ¹⁴ C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
T _{max} (時間)	10	3
C _{max} (μg/mL)*	0.174	0.202
T _{1/2} (時間)	7.1	9.2

* : Ac 換算

表 21 投与後 48 時間の尿及び糞中の放射能分布及び代謝物 (%TAR)

画分及び化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac		[pyr- ¹⁴ C] Ac	
	3 mg/kg 体重			
	尿	糞	尿	糞
有機画分	46.8	49.0	41.5	50.5
Ac	<0.1	1.3	<0.1	2.0
原点部	80.1	34.2	79.5	31.3
その他	19.9	38.5	20.5	41.4
水溶性画分	53.2	4.0	58.5	4.2
抽出残渣	-	47.0	-	45.3
合計	100	100	100	100

表 22 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C] Ac	[pyr- ¹⁴ C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
尿	2.2	2.3
糞	97.6	90.3
ケージ洗浄液	0.2	<0.1
屍体	0.5	0.2
合計	101	92.8

2. 植物体内運命試験

(1) かんきつ

開花後 (1 回目処理) 及び収穫前 (2 回目処理) のオレンジ (品種: ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジ) に、水和剤に調製した [phe-¹⁴C] ピリダベン又は [pyr-¹⁴C] ピリダベンを、572 g ai/ha (通常処理区) 又は 4,764 g ai/ha (高処理区) の用量で個々の果実表面に散布し、収穫した果実を試料として、植物体

内運命試験が実施された。散布処理の間隔は、ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジで76及び234日であった。

果実中の総残留放射能は処理後7日までに急速に減少した。

通常処理区における2回目処理7日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表23に示されている。

通常処理区では1回目処理直後の残留放射能のほとんどが表面洗液に分布し、果肉中の放射能濃度は0.002 mg/kg以下であった。2回目処理直前までに果実中の残留放射能濃度は0.01 mg/kg未滿まで速やかに消失した。

ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジともに残留放射能の大部分が果皮表面に存在し、表面洗液中にはピリダベンが最も多く、他に代謝物G、J、O、V、G、W、Aa及びTが認められたが、5%TRR以上の代謝物は認められなかった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照2、4、7)

表23 各試料中の総残留放射能及び代謝物

品種	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
ハムリンオレンジ	表面洗液	0.492	18.0	J及びT(4.0)、Aa(3.0)、O及びV+G(2.0)、W(1.0)
	果皮	0.014		
	果皮残渣	0.010		
	果肉	0.002		
バレンシアオレンジ	表面洗液	0.036	18.0	G及びV+G(4.0)、J(2.0)、Aa(1.0)、O及びT(<1.0)
	果皮	0.003		
	果皮残渣	0.009		
	果肉	<0.001		

注)両標識体の平均値で示す。

(2) りんご

りんご(品種:Cox Orange及びRoter Berlepsch)に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベンを散布、若しくは果実に、[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを塗布処理し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理方法及び試料採取時期は表24に、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表25に示されている。

通常濃度区では果実中の総残留放射能濃度は0.14 mg/kgで80.4%TRRが果皮に存在し、40倍濃度区での果実中総残留放射能濃度は5.31~5.41 mg/kgで94%TRR以上が果皮に存在したことから、放射能の果皮から果肉への移行は少

ないと考えられた。果皮及び果肉を均一化し代謝物が検索されたが、いずれの処理量においてもピリダベンが主要残留物で 20.0～51.3%TRR 存在した他、多くの代謝物が認められたが最大で 5.1%TRR であった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照 2、4、7)

表 24 処理方法及び試料採取時期

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン
処理区	通常濃度	40 倍濃度	40 倍濃度
処理量 (g ai/ha)	300 g ai/ha	1 mg ai/個	1 mg ai/個
処理方法	散布	塗布	塗布
処理回数	3	1	1
処理間隔 (日)	28 及び 34	-	-
試料採取 (処理後日数)	25	40	40

表 25 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量	標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
300 g ai/ha	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	0.111	20.0	V(5.1)、J+W(2.9)、O(2.0)、L(1.4)
		果肉	0.027		
1 mg ai/個	[phe- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	5.08	48.8	X(2.3)、J*(2.0)、O、V 及び L(0.9)、Ac(0.8)
		果肉	0.231		
	[pyr- ¹⁴ C]ピリダベン	果皮	5.10	51.3	J(2.1)、Q(1.6)、O(1.2)、L(0.8)
		果肉	0.314		

*: W を含む

(3) トマト

第一果房完熟期のトマト (品種: 福寿二号) の果実及び主茎を除く茎葉に乳剤に調製した [pyr-¹⁴C] ピリダベンを 268 又は 280 g ai/ha (いずれも通常処理量) で塗布し、収穫した果実及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 26 に示されている。

総残留放射能の 60.4～84.7%TRR が果実及び茎葉表面に存在し、大部分がピリダベンであった。代謝物 C、F、J、O 及び Ac が認められたが、代謝物の合計は最大で 1.0%TRR であった。トマトにおける代謝反応は、酸化的及び光分解的に進むと考えられた。(参照 2)

表 26 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	処理後 日数	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	試料内分布	総残留 放射能 (%TRR)	ピリダベン (%TRR)	代謝物(%TRR)
果 実	1	0.086	表面洗液	84.7	83.9	C(0.2)、その他(0.5)
			有機抽出 画分	14.4	14.3	C(0.1)、その他(0.1)
	7	0.082	表面洗液	75.3	74.0	C(0.4)、Ac(0.1)、その他(0.8)
			有機抽出 画分	20.5	19.4	J及びAc(0.2)、その他(0.7)
	14	0.112	表面洗液	71.4	69.8	C及びAc(0.3)、J(0.2)、その他 (0.8)
			有機抽出 画分	22.2	21.9	その他(0.3)
茎 葉	14	6.299	表面洗液	60.4	59.0	C(0.5)、Ac(0.3)、J及びO(0.1)、 その他(0.4)
			有機抽出 画分	24.8	22.2	C(0.6)、J(0.3)、F(0.1)、その他 (1.5)

植物における主な代謝過程は、光分解も含めて、スルフィドの酸化、アルキル(側)鎖の酸化、脱塩素から転位反応した中間代謝物のチオール基の酸化あるいはジスルフィド形成及び加水分解と推定された。

(4) 夏だいだい<参考データ>

播種約6カ月後の夏だいだい(品種:不明)の水耕液中に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリダベンを、遮光下で最終濃度1ppmで添加(水耕液処理群)、若しくは夏だいだいを植えた土壌表面に0.1mg ai/ポットで処理(土壌処理群)、又は夏だいだいの葉に0.03mg ai/葉で塗布(葉処理群)し、地上部及び根部の植物体並びに葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水耕液処理群では処理1~7日後の残留放射能は、根部で43.1~63.1%TAR、地上部で0.05%TAR以下であった。

土壌処理群では処理15~28日後の残留放射能は、根部で0.1~0.5%TAR、地上部で0.3%TAR以下であった。

葉処理群では処理30日後の残留放射能は処理葉で69.3~75.7%TARで葉から他部位への移行は約0.5~0.7%TARとわずかであった。

したがって、ピリダベン及びその代謝物の植物体への移行はわずかであると考えられた。(参照2)

(5) 温州みかん<参考データ>

鉢植えの温州みかん(品種:宮川早生)の果実表面に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリダベンを0.01 mg ai/個(通常処理量)の用量で塗布(表面処理群)又は100 ppm乳剤を木全体に塗布(全体処理群)若しくは茎葉部に塗布(茎葉部処理群)し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

表面処理群では、処理7、14及び29日後に放射能の75.0~94.1%TARが果皮に存在し、果肉への移行は0.2%TAR以下であった。

全体処理群では、処理7、14及び28日後に処理直後の果実中放射能の44.0~58.4%が果皮に存在し、果肉への移行は処理直後の果実中放射能の0.3%以下であった。

茎葉部処理群では、果実(果皮及び果肉)中の放射能濃度は0.4~6.7 µg/kgと微量であり、茎葉から果肉への移行は非常に少ないと考えられた。

全体処理群の処理14及び28日後の果実表面洗液中にピリダベンが5.0~15.3%TAR、代謝物Acが0.6~1.8%TAR認められたほか、20種以上の代謝物が存在し、代謝物(未同定)は最大で2.1%TAR存在したが、ほとんどの代謝物は0.5%TARと微量であった。

果皮中には処理28日後にピリダベンが8.2~36.8%TAR、代謝物Acが0.8~1.9%TAR認められた。(参照2)

(6) りんご<参考データ>

りんご(品種:姫国光)の表面に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを7.5~30 µg ai/個(通常処理量)塗布し、塗布28日後まで経時的に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布7~28日後までの各試料中の残留放射能及び代謝物は表27に示されている。

放射能の大部分は果皮に存在し、果肉に移行した放射能はわずかであった。主要な成分はピリダベンで、他にAc及びAdがわずかに認められた。(参照2)

表27 各試料中の残留放射能及び代謝物(%TAR)

標識化合物	試料	残留放射能	試料内分布	残留放射能	ピリダベン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリダベン	果皮	42.3~60.4	表面洗液	19.9~38.7	2.4~9.9	Ac(0.3~2.8)、Ac及びAdの複合体(1.1~1.6)
			有機画分	5.5~6.5	0.6~1.2	Ac(0.1~0.2)、Ac及びAdの複合体(0.3~0.4)

標識化合物	試料	残留放射能	試料内分布	残留放射能	ピリダベン	代謝物
	果肉	1.4~2.0	有機画分	0.3~1.5	0.2以下	その他(≤0.9)
[pyr- ¹⁴ C] ピリダベン	果皮	47.1~96.3	表面洗液	23.1~35.9	2.9~9.2	Ac(0.4~2.6)、Ac及びAdの複合体(1.1~1.8)
			有機画分	4.1~6.9	0.8~1.7	Ac(0.1以下)、Ac及びAdの複合体(0.2~0.3)
	果肉	1.2~2.4	有機画分	0.4~0.7	0.1未満	その他(≤0.3)

(7) なす<参考データ>

なす(品種:不明)の幼植物の新葉(第7葉)若しくは第4葉に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを0.02 mg ai/葉(通常処理量)を塗布(葉面処理群)、又は200 ppm乳剤を果実のついた地上部全体に塗布(全体処理群)、又は茎葉部に塗布(茎葉部処理群)し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理群では、処理12日後に放射能の84.2~95.5% TARが処理葉に存在し、処理葉以外への移行は0.2~1.1% TARであった。

全体処理群では、処理14日後までに果実中残留放射能の約80%が表面洗液に存在した。

茎葉処理群では、茎葉から果実へ移行した放射能は0.006~0.007 mg/kgとわずかであった。

全体処理群では、処理1~14日後の表面洗液中に果実中放射能の75%以上がピリダベンとして存在し、他にAcが処理14日後の表面洗液中に果実中放射能の最大0.6%存在した。(参照2、4)

(8) りんご<参考データ>

りんご(品種:Laxton Superb)の表面に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを0.04 mg ai/個(通常処理量)で塗布し、塗布30及び45日後に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理30~45日後のりんご果実中の残留放射能はピリダベン換算で0.07~0.13 mg/kgであった。残留放射能の大半[20~45% TAR(総回収放射能の60~84%)]が表面洗浄液中に存在した。表面洗浄液と果皮中の残留放射能は合わせて30% TAR以上(総回収放射能の95%以上)を占めた。果肉内の残留放射能は1% TAR(総回収放射能の3%)に満たなかった。

残留放射能の化学形態は、処理30日後ではピリダベンが18~28% TAR(総回収放射能の51~56%)、45日後では14~17% TAR(総回収放射能の34~50%)

を占め、主として表面洗浄液および表皮中に残留していた。代謝物としてB、C、W、F、V及びAcが認められた。このうち比較的多く残留していた代謝物はF+Vで、処理30日後で約4%TAR(総回収放射能の1.5%未満)、処理45日後で3%TAR以下(総回収放射能の6%以下)であった。(参照2)

植物体内運命試験[4.(4)~(8)]は、ピリダベン塗布等により処理され、絶対処理量が不明なこと、各残留放射能は総回収放射能に対する割合であることから、参考データとした。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを砂壤土(群馬)又は壤土(千葉)に1(通常処理区)又は5 mg/kgとなるように添加し、23±1°Cで最長360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。

ピリダベンは、通常処理区の砂壤土及び壤土中で速やかに分解され、処理直後の88.3~89.0%TARから処理360日後には4.4~4.9%TARに減少した。¹⁴CO₂は、試験期間中定常的に生成し、処理180日後の累積¹⁴CO₂は、[phe-¹⁴C]ピリダベン処理土壤で50.1~50.2%TAR、[pyr-¹⁴C]ピリダベン処理土壤で21.1~24.0%TARであった。

ピリダベンの好氣的土壤における推定半減期は、砂壤土(群馬)で12~16日、壤土(千葉)で13~19日であった。

主要分解物はC、E及びFであり、処理30日後までに最大値に達したが、いずれも5%TAR以下であった。他にわずかにQが認められた。

滅菌した壤土(千葉)ではピリダベンの分解は遅く、処理90日後に約88%TAR認められたことから、ピリダベンの分解は土壤微生物によるものと考えられた。(参照2、4)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]ピリダベンを土壤水分を最大容水量の50~55%に調製した砂壤土(群馬)又は壤土(千葉)を23±1°Cで7~10日間予備インキュベートした後、1 mg/kg(通常処理量)となるように添加し、引き続き15日間静置した。湛水試験区(砂壤土)では水を加えて水深1cmとし、シリコン栓をして23°Cに維持し、窒素ガス置換区(壤土)では窒素ガスを封入し、ゴム栓をして、それぞれ23±1°Cで90日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。湛水化直後及び窒素ガス封入直後が試験開始日とされた。

湛水条件下において、ピリダベンは湛水化直後の54.4~59.3%TARから緩やかに分解され、湛水化90日後には18.5~21.8%TARに減少した。主要分解物は

C、E及びFであったが、いずれも4.1% TAR以下であった。

窒素雰囲気下においてピリダベンは窒素ガス置換直後の43.8~45.8% TARから窒素ガス置換90日後には47.0~48.8% TARとわずかな増加が認められた。主要分解物はC、E及びFで、最大値はCの処理直後の10.2% TARであった。(参照2、4)

(3) 土壤表面光分解試験

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンを壤土(千葉)薄層プレート(76×26 mm、0.4 mm厚)に約0.5 cm² (1 mg/kgに相当)で処理し、1日7時間で21日間太陽光(光強度:0.84~24 W/m²、波長:310~400 nm)を照射するピリダベンの土壤表面光分解試験が実施された。

ピリダベンの土壤表面における推定半減期は4~6日であった。

分解物C、V及びAcが生成し、最大でCが8.0% TAR認められた。(参照2)

土壤光分解試験により、ピリダベンの分解は、暗所と比べ高まり分解物Oが13% TAR認められた。ピリダベンは土壤中では非移動性と考えられたが、分解物Oは土壤中で非常に高い移動性を示した。ピリダベンの土壤表面における推定半減期は10.9日(北緯40度、夏)と算出された(詳細不明)。(参照4、8)

(4) カラムリーチング試験

土壤水分を最大容水量の55%に調製した砂壤土(群馬)若しくは壤土(千葉)を暗所下25°Cで14日間予備インキュベートした後、[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンを1 mg/kgで処理し、暗所下25°Cで最長30日後までの経時的な代謝物の分析を行った。また、処理30日後の土壤をカラム(φ5×75 cm)に積層し、溶出液を分析するカラムリーチング試験が実施された。

砂壤土中のピリダベンは、処理直後の87.3~92.5% TARから徐々に分解し、30日後に55.8~67.2% TAR認められた。代謝分解物C及びEが最大で4.1% TAR認められた。

溶出液中の放射能は[phe-¹⁴C] ピリダベンでは処理放射能の0.5% TAR、[pyr-¹⁴C] ピリダベンでは5.6~6.2% TARであった。溶出溶液中の残留放射能は、溶液のpHに関係なく有機溶媒には抽出されないこと及びTLCでは原点に留まったことから高極性物質と考えられる。(参照2)

(5) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C] ピリダベンを用いて、5種類の国内土壤[砂質埴土(愛知)、砂壤土(群馬)、埴土(長野)、壤土(千葉)及び壤土(栃木)]における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 142~3,620、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{adsoc} は 3,680~205,000、土壤に吸着したピリダベンの脱着率は 0.87~5.42%であった。

ピリダベンは、土壤に強く吸着し、土壤移動性は小さいと考えられた。(参照 2)

3 種類の海外土壤 [砂壤土、シルト質壤土 (2 か所) 及び砂土] を用いた土壤吸脱着試験が実施され、 K^{ads} は 108~445、 K^{adsoc} は、34,900~87,900 であった。なお、埴壤土の K^{ads} は 6,600 であった。ピリダベンは溶解性が低く (12 ppb)、土壤吸着性が高いため、土壤移動性は小さいと考えられた (詳細不明)。(参照 4、8)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr- ^{14}C] ピリダベンを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ C$ の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後にピリダベンは 90.2~100 %TAR 存在し、加水分解による分解は、ほとんどないと考えられた。(参照 2、4)

(2) 水中光分解試験① (緩衝液)

[phe- ^{14}C] ピリダベンをホウ酸緩衝液 (pH4) に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、 $20 \pm 2^\circ C$ で 60 分間キセノン光 (光強度: $425 W/m^2$ 、波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 28 に示されている。

ピリダベンは光照射によって速やかに分解し、処理直後の 95.4%TAR から処理 60 分後には 9.3%TAR となり、主要分解物は W が最大で 29.2%TAR、Ag が 24.4%TAR、C が 18.7%TAR 認められた。他に Ac 及び E が約 9%TAR 以下検出された。処理 60 分後の暗所対照区でピリダベンは 94.3%TAR 存在しており、暗所で安定であった。(参照 2)

表 28 水中光分解試験①結果概要 (推定半減期)

化合物	照射区		暗所対照区
	実験値	太陽光 (東京、春) 換算値	
ピリダベン	11.8 分	50.7 分	-
Ag	139 分	597 分	-
C	43.8 分	188 分	-

-: 計算不可

(3) 水中光分解試験② (緩衝液)

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンをリン酸緩衝液 (pH7) に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、25±1°C で 15 日間キセノン光 (光強度: 425 又は 415 W/m²、波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 29 に示されている。

水中光分解試験では主要分解物 Ag 及び W が最大で 16.1~27.9 及び 27.2% TAR 認められた。これら分解物も速やかな分解が認められた。処理 6 時間後の暗所対照区でピリダベンは 87.1~99.1% TAR 存在し、暗所で安定であった。

(参照 2、8)

表 29 水中光分解試験②結果概要 (推定半減期)

化合物	実験値	太陽光 (東京、春) 換算値
ピリダベン	5.3 分	0.38 時間
Ag	49.7 分	3.6 時間
W	35.6 時間	6.4 日

(4) 水中光分解試験③ (緩衝液、補足試験)

水中光分解試験② [4. (3)] において放射能の回収率が低かったことについて考察するため、[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンをリン酸緩衝液 (pH7) に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、25±1°C で 15 日間キセノン光 (光強度: 425 W/m²、波長: 290~800 nm、12 時間ごとに明暗を切り替え) を照射する水中光分解試験が実施された。

処理後 360 時間で CO₂ が 10% TAR 以上生成し、容器中の残存率が最大で約 6% TAR であったこと等が低回収率の原因であると考えられた。(参照 2)

(5) 水中光分解試験④ (自然水)

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンを滅菌河川水 (採取地: 茨城県小貝川、pH8.8) に、0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) の濃度で添加し、

25±2℃で60分間キセノン光（光強度：425 W/m²、波長：300～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 30 に示されている。

ピリダベンは光照射によって速やかに分解し、主要分解物として Ag が最大で約 30%TAR、W が約 13%TAR、他に Ac が約 4%TAR 以下認められた。処理 60 分後の暗所対照区でピリダベン は 99.5%TAR 存在し、暗所で安定であった。（参照 2）

表 30 水中光分解試験④結果概要（推定半減期）

化合物	光照射区		暗所対照区
	実験値	太陽光（東京、春）換算値	
ピリダベン	3.6 分	15.3 分	-
Ag	25.0 分	108 分	-

∴ 計算不可

（6）好気的自然底質-水系（暗所）分解試験＜参考データ＞

ピリダベンは中度の残留性を示し、主要分解物として最大約 15%TAR の E が認められた。残留放射能は 120 日後に底質の非抽出画分に（35～50%TAR）認められ、放射性標識体の無機化は、90～120 日後に 0.1～8%TAR であった。（参照 8）

（7）加水分解試験②＜参考データ＞

[pyr-¹⁴C] ピリダベンを pH 5、7 及び 9（いずれもリン酸-酢酸-ホウ酸緩衝液）、の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25±1℃の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中にピリダベン は 92%TAR 以上存在し、各 pH でピリダベンの分解に差は認められず、加水分解による分解はほとんどないと考えられた。他に分解物 C が最大で 2.9%TAR 認められた。（参照 2）

（8）水中光分解試験⑤（緩衝液）＜参考データ＞

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンをリン酸緩衝液（pH7）に 0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25～30℃で 4 時間太陽光（光強度：8～18 W/m²、波長：310～400 nm）を暴露する水中光分解試験が実施された。

ピリダベンの半減期は 30 分以内で、処理 4 時間後には 5.4～6.6%TAR まで減少していた。主要分解物として Ac が最大で 14.9～15.2%TAR 存在した。（参照 2）

5. 土壌残留試験

中生層・埴壤土（和歌山）、第三紀層・埴壤土（宮崎）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、ピリダベン及び分解物 C 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。

結果は表 31 に示されている。（参照 2）

表 31 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ピリダベン	ピリダベン+分解物 C
容器内試験	1.0 mg ai/kg	中生層・埴壤土	32.7	36.5
		第三紀層・埴壤土	7.6	8.4
		火山灰土・軽埴土	21.4	23.7
圃場試験	1 g ai/ha	中生層・埴壤土	10.2	10.3
		第三紀層・埴壤土	19.4	20.1

*：容器内試験では純品、圃場試験では水和剤を使用

6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、ピリダベン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。ピリダベンの可食部における最高値は、最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 4.28 mg/kg であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 32 に示されている。（参照 2）

表 32 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)	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	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 5	雄：0、3、10、 30、100、300 雌：0、1、3、 10、30、100 (経口) ^a	雄：10 雌：1	雄：30 雌：3	300 mg/kg 体重投与群の雄で異常歩行、腹筋緊張の低下及び正向反射の消失、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で異常姿勢、外的刺激への反応低下及び筋力低下、30 mg/kg 体重以上投与群の雄で下痢、自発運動の減少及び呼吸深大。

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	
						100 mg/kg 体重投与群の雌で死亡、30 mg/kg 体重以上投与群の雌で異常姿勢、外的刺激への反応低下、自発運動の減少、異常歩行、骨格筋緊張の低下、正向反射の消失及び呼吸深大、3 mg/kg 体重以上投与群の雌で下痢。	
一般状態	SD ラット	雌雄 5	雄：0、10、 30、100、 300、1,000 雌：0、3、10、 30、100、300 (経口) ^a	雌雄：-	雄：10 雌：3	1,000 mg/kg 体重投与群の雄で全例死亡、外的刺激への反応低下、異常歩行、骨格筋緊張の低下、正向反射の消失及び皮膚の蒼白、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で異常姿勢、自発運動の減少及び呼吸深大、10 mg/kg 体重以上投与群の雄で下痢。 300 mg/kg 体重投与群の雌で死亡、異常歩行及び骨格筋緊張の低下、100 mg/kg 体重以上投与群の雌で外的刺激への反応低下、異常姿勢、自発運動の減少及び呼吸深大、3 mg/kg 体重以上投与群の雌で下痢。	
自発脳波	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	30	300	300 mg/kg 体重投与群で新皮質知覚野及び運動野脳波の徐波化、海馬脳波の脱同期、α波及びβ波の減少。	
ハント バルビタール 睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、3、30、100 (経口) ^a	100	-	影響なし	
体温	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	30	300	300 mg/kg 体重投与群で体温低下。	
摂餌量	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	3	30	30 mg/kg 体重以上投与群で摂餌量低下。	
運動機能系	坐骨神経・ 腓腹筋標本	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	300	-	影響なし
	自発運動	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	300	-	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	
筋力及び 筋強調運動	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) ^a	30	300	筋力試験 : 300 mg/kg 体重 投与群で抑制 筋強調運動 : 影響なし	
呼吸循環器系	呼吸、 血圧、 心拍数及び 心電図	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) ^a	3	30	30 mg/kg 体重以上投与群で 呼吸数減少、血圧下降及び 心拍数減少
	血圧、 血流量、 心拍数、 心電図及び 自律神経節	ビーグル 犬	雄 4	0, 3, 30, 300 (経口) ^a	300	-	影響なし
	耳介血管 灌流量	日本 白色種 ウサギ	雄 5 標本	0, 100, 300 µg (耳介注入) ^b	300	-	影響なし
	摘出心房筋 標本	Hartley モルモット	雄 5 標本	0, 10, 100 µM (<i>in vitro</i>) ^b	100	-	影響なし
消化器系	摘出回腸 平滑筋標本	Hartley モルモット	雄 5 標本	0, 1, 3, 10, 30, 100 µM (<i>in vitro</i>) ^b	1	3	30 µM 以上でアセチルコリン による収縮抑制、3 µM 以上 でヒスタミンによる収縮 抑制
	胃液分泌	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) ^a	30	300	影響なし (300 mg/kg 体重投与群で pH がアルカリ性)
	腸管内炭末 輸送能	ICR マウス	雄 5	0, 3, 30, 100 (経口) ^a	100	-	影響なし
	胆汁分泌	SD ラット	雄 5	0, 30, 300 (経口) ^a	300	-	影響なし
	摘出胃 平滑筋標本	SD ラット	雄 5 標本	0, 0.1, 1, 10 µM (<i>in vitro</i>) ^b	0.1	1	1 µM 以上でセロトニンに よる収縮
生殖器系	摘出 輸精管 標本	Hartley モルモット	雄 5 標本	0, 10, 30, 100 µM (<i>in vitro</i>) ^b	10	30	30 µM 以上でノルアドレナ リンによる収縮抑制
	摘出 子宮標本	SD ラット (非妊娠)	雌 5 標本	0, 0.1, 1, 10 µM (<i>in vitro</i>) ^b	0.1	1	1 µM 以上でオキシトシン による収縮抑制
		SD ラット (妊娠)	雌 5 標本	0, 0.1, 1, 10 µM (<i>in vitro</i>) ^b	10	-	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
血液	凝固系	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、10、30、 100 µg/mL 血漿 (<i>in vitro</i>) ^b	100		影響なし
	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、10、30、 100、300 µg/mL 全血 (<i>in vitro</i>) ^b	100	300	300 µg/mL 投与群で溶血作用
感覚器系	反射 (角膜及び 皮膚)	Hartley モルモット	雄 5	0、0.1、1% (点眼及び 経皮) ^a	1		影響なし
	鎮痛	ICR マウス	雄 5	0、3、30、100 (経口) ^a	30	100	尾圧迫法：100 mg/kg 体重 投与群で抑制傾向 酢酸法：100 mg/kg 体重投 与群でライジング反応抑制
腎機能系	尿排泄、尿中 電解質排泄、 尿 pH 及び 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	3	30	尿排泄量：30 mg/kg 体重投 与群で減少 尿 pH：影響なし 尿中電解質及び浸透圧：不 明

注) 溶媒として^aは 1%CMC 水溶液、^bは 99.5%エタノールを用いた。

∴ 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリダベン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。（参照 2、8）

表 33 急性毒性試験概要

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 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	1,100	570	自発運動の減少、腹臥又は横臥、粘液便、軟便及び粥状便等の下痢、肛門周囲の汚れ、閉眼、歩行失調、呼吸緩徐、背彎姿勢、立毛、排糞量の減少、顔面、前肢又は腹部の被毛の汚れ、体重増加抑制 200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989 年、 GLP]	1,350	820	行動不活発、運動失調、彎背姿勢、毛づくろい行動の減少、昏睡、削瘦、下痢、腹部膨満及び立毛 900 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 310 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例

	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	424	383	自発運動の減少、背彎姿勢、腹臥、横臥、閉眼、立毛、歩行失調、呼吸緩徐、チアノーゼ、粘液便、糞尿による肛門周囲及び腹部の汚れ 400 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 [1989 年、 GLP]	253	205	自発運動減少、腹臥位、蹲り姿勢、運動失調、下痢、尿失禁、眼瞼下垂、立毛、皮温下降、正向反射消失、呼吸緩徐及び前胃部粘膜の肥厚 50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 [1986 年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 [1987 年、 GLP]	>2,000	>2,000	肺の暗調化及び塗布部位の隣接部位における筋肉組織の暗調化 死亡例なし
吸入	Fisher ラット 雌雄各 10 匹 [1987 年、 GLP]	LC ₅₀ (mg/L)		雄で肛門周囲被毛の汚れ、雌で流涙 気管内白色粉末、白色泡沫液、胸水、肝の暗赤色化及び鼻吻部の汚れ 雌で眼球の白濁 0.66 mg/L 以上投与群の雄、0.41 mg/L 以上投与群の雌で死亡例
		0.66	0.62	
腹腔	SD ラット 雌雄各 10 匹 [1988 年、 GLP]	67.6	58.1	腹臥位、蹲り姿勢、運動失調、筋緊張低下、正向反射消失、呼吸緩徐、皮温下降、耳介褪色、自発運動減少、食欲減退、眼脂、尿失禁、鼻周囲被毛の汚れ、被毛の乱れ、腹部膨満、糞量減少、体重増加抑制、腹腔内臓器の癒着、臓側腹膜の白濁及び腹腔内に白色チーズ様物の散在 45 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例

ピリダベン代謝物 C、E、J、O、T、Ac 及び Ad を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。(参照 2)

表 34 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989 年、 GLP]	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	2,730	3,090	行動不活発、運動失調、毛づくろい行動の減少、背彎姿勢、削瘦、呼吸困難、立毛、吻部の色素着色、腹部膨満、下痢及び体重増加抑制 2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 3,160 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 J	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,690	4,520	自発運動低下、流涎、腹臥位、呼吸緩徐、うずくまり

	[1995年、GLP]			姿勢及び昏睡 3,330 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,220 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 O	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1995年、 GLP]	2,180	2,080	自発運動低下、流涎、外陰部被毛の湿潤、うずくまり姿勢、呼吸緩徐、腹臥位、ひきずり歩行、横臥位、痙攣及び昏睡 2,080 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
代謝物 T	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1996年、 GLP]	1,880	2,120	自発運動低下、よろめき歩行、流涎、呼吸緩徐、うずくまり姿勢、腹臥位、昏睡、立毛及び削瘦 1,350 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,820 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 Ac	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Ad	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、50、100、200 mg/kg 体重、溶媒: 1% CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重投与群の雄の FOB で活動性の低下、正向反射の低下及び体温低下、100 mg/kg 体重投与群の雌で体重増加抑制、同群の雄で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、100 mg/kg 体重投与群雄の体重増加抑制も影響と判断した。病理学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重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、雌雄で 50 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、4、5、8)

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。眼に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する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 (Maximization 法及び Buehler 変法) が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、8)

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、30、65、155 及び 350 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 35 に示されている。

本試験において、155 ppm 以上投与群の雄及び 65 ppm 以上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 65 ppm (4.94 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (2.64 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、4、5、8）

表 35 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
350 ppm	・ GGT 及び BUN 増加	・ ALP、GGT 及び BUN 増加 ・ Alb 減少 ・ 尿比重低下
155 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び飲水量減少	・ 摂餌量及び飲水量減少
65 ppm 以上	65 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制
30 ppm		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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270 及び 810 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 36 に示されている。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雌で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、90 ppm 投与群雌の体重増加抑制傾向も影響と判断した。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 ppm（雄：4.07 mg/kg 体重/日、雌：4.92 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、5、8）

表 36 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
810 ppm	・ 摂餌量減少 ・ Hb 及び MCV 減少 ・ ALP 及び AST 増加	・ Ht、Hb、PLT 及び MCV 減少

270ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量減少 ・Ht 減少 ・BUN 及び塩素増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少 ・飲水量減少 ・BUN 増加
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌効率低下 	・体重増加抑制 [§]
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差はないが投与の影響と判断した。

(3) 90 日間亜急性毒性試験① (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) に強制経口 (原体 : 0、0.5、1.0、4.0 及び 16.0 mg/kg 体重/日) 投与して 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4.0 mg/kg 体重/日以上投与群で食餌様嘔吐及び流涎 (雌雄不明) が、同群の雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で食餌様嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5、8)

(4) 90 日間亜急性毒性試験② (イヌ) <参考データ>

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施された (詳細不明)。

2.4 mg/kg 体重/日投与群で脂肪の減少 (depletion of fat) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.4 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 4、5)

(5) 4 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた全身暴露 [原体 : 0、1、3 及び 10 mg/m³、4 週間暴露 (6 時間/日、5 日/週)] による 4 週間亜急性吸入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 37 に示されている。

本試験において、3 mg/m³ 以上暴露群の雌雄で乾燥赤色鼻漏等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 1 mg/m³ であると考えられた。(参照 2、4)

表 37. 4 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
10 mg/m ³	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Chol 増加
3 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥赤色鼻漏 	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥赤色鼻漏 ・Alb 減少
1 mg/m ³	毒性所見なし	毒性所見なし

(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、30、100及び350ppm)投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

350ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。FOB、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査で検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、350ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で100ppm(雄:8.5mg/kg体重/日、雌:9.3mg/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2、4、5、8)

(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各5匹)を用いた経皮投与(原体:0、30、100、300及び1,000mg/kg体重/日)による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000mg/kg体重/日投与群の雌雄で摂餌量低下、同群の雄で体重増加抑制、300mg/kg体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制、100mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で表皮重層扁平上皮の過形成と剥離が認められた。

100mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で表皮重層扁平上皮の過形成等が認められたので、投与局所における無毒性量は30mg/kg体重/日であると考えられた。

1,000mg/kg体重/日投与群の雄及び300mg/kg体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、全身に対する無毒性量は雄で300mg/kg体重/日、雌で100mg/kg体重/日であると考えられた。(参照4、5)

11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験①(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(0、1.0、4.0、16.0及び32.0mg/kg体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

32.0mg/kg体重/日投与群の雌雄で消瘦、行動不活発、鼻部乾燥、歯茎の退色及び触知体温低下が認められた。

1.0mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で有意差はないが投与52週を通じて体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、1.0mg/kg体重/日以上投与群雌雄の体重増加抑制傾向も影響と判断した。

全投与群で流涎、嘔吐、軟便及び下痢が認められたが、32.0mg/kg体重/日投与群を除いて12週までに症状が認められなくなった。一方、13週以降も継続して認められた32.0mg/kg体重/日投与群では検体投与の影響と考えられた。

本試験において、1.0mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制傾向が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.0mg/kg体重/日未満であると考えられた。(参照2、4、5、8、9)

(2) 1年間慢性毒性試験② (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (0 及び 0.5 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、1 年間慢性毒性試験① (イヌ) [11. (1)] で認められた 1.0 mg/kg 体重/日投与群における軽微な体重増加抑制、一過性の嘔吐等の影響を確認するために実施された。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められ、これらの変化は投与 34 週には対照群に比して最大 10% の増加抑制であったが、投与終了時には 5% の増加抑制となり、軽度であると判断した。

0.5 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び嘔吐が認められたが、個体変動が大きく、流涎誘発性試験 [14. (1)] では影響が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。(流涎に関する検討試験は、[14. (1)] 参照)

本試験における無毒性量は、雄では検体投与による影響は認められなかったもので 0.5 mg/kg 体重/日、雌では 0.5 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加抑制は軽度であり、投与による影響は非常にわずかであると考えられたため 0.5 mg/kg 体重/日と判断された。

したがって、[11. (1) 及び (2)] より、1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 2、4、5、8、9)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 35 匹 (53 週中間と殺の一群雌雄各 12 匹を含む)、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた混餌 (原体：0、4、10、28、80²/120³ ppm) 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。

80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向及び摂餌効率の低下、同群の雌で体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、80 ppm 投与群雌の体重増加抑制傾向も影響と判断した。本試験において 80 ppm 以上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 28 ppm (雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4、5、8、9)

(4) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス [最終殺群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺 (53 週) 群：一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌 (原体：0、2.5、8.0、25 及び 80 ppm) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

² 発がん性試験群のみ

³ 慢性毒性試験群のみ

80 ppm 投与群の雄で死亡率増加、25 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。本試験において 25 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 8 ppm (雄 : 0.81 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 80 ppm (雌 : 9.74 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 2、4、5、8)

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 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、28 及び 80 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、親動物で 80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物で 80 ppm 投与群で低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 28 ppm (P 雄 : 2.02 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.50 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 2.37 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 2.80 mg/kg 体重/日) であると考えられた。検体投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、4、5、8、9)

表 38 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	80 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制	・体重増加抑制 (離乳時) ・摂餌量低下 ・精巣上体及び精囊の絶対重量減少	・体重増加抑制 (離乳時) ・摂餌量低下
	28 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
児動物	80 ppm	・低体重		・低体重	
	28 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)

SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、2.5、5.7、13.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 30.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び胎盤重量低下、13.0 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量低下が認められた。

胎児では 30.0 mg/kg 体重/日投与群で低体重、内臓—体壁間の空隙明瞭化が認められ、上後頭骨骨化遅延及び胸椎体骨化遅延が認められたが、骨格異常は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 5.7 mg/kg 体重/日、胎児で 13.0 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 2、4、5、8）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 12～15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1.5、5.0 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 15 mg/kg 体重/日投与群で流産、排糞量減少、5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は母動物で 1.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 15 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 2、4、5、8）

(4) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 3 日から児動物の哺育 20 日までに混餌（原体：0、25、50 及び 100 ppm）投与して発達神経毒性試験が実施された。

母動物では 50 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、児動物では 100 ppm 投与群で低体重が認められたがその後回復した。

母動物及び児動物の神経系の機能的及び形態発達への影響は認められなかった。

無毒性量は母動物で 25 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 50 ppm (4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 2）

13. 遺伝毒性試験

ピリダベン[®]の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されているとおり、試験結果はすべて陰性であったので、ピリダベンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4、5）

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus Subtilis</i> (H17、M45 株)	125~4,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2、WP67 及び CM871 株)	316~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) 由来 <i>HGPRT</i>	3.120~50 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	1.1~100 µg/mL (24 時間処理、-S9) 0.1~10 µg/mL (48 時間処理、-S9) 3.1~50 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 又は 8 匹)	0、30、65、140 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、E、O、T、Ac 及び Ad の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、試験結果はすべて陰性であったので、代謝物 C、E、O、T、Ac 及び Ad に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP2、WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	50 ~ 5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性
	<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50 ~ 5,000 µg/7° 1スル (+/-S9)		
E	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	25 ~ 2,500 µg/7° 1スル (+/-S9)	陰性

			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	
O		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	
T		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	
Ac		DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100～10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
Ad	<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100～10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50～5,000 µg/7 [°] レート (+/-S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 流涎誘発性検討試験

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] 及び 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1) 及び (2)] で認められた流涎には検体の食味が起因していることが考えられたため、流涎が上部消化管に対する局所刺激によるものか、全身影響によるものか考察するため、ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いた胃溶性又は腸溶性ゼラチンカプセルを 90 日間強制経口 (0 及び約 30 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

胃溶性カプセル群で摂餌量減少、体重増加抑制、下痢及び嘔吐が、腸溶性カプセル群で下痢及び嘔吐が認められた。いずれの群においても流涎は認められなかったことから、90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] 及び 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1) 及び (2)] で認められた流涎の原因は全身影響や胃の刺激

によるものではないと考えられた。(参照 2、8)