

農薬評価書

ピリミジフェン

2013年8月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
 I. 評価対象農薬の概要	 6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
 II. 安全性に係る試験の概要	 8
1. 動物体内運命試験（ラット）	8
(1) 吸収	8
(2) 分布	8
(3) 代謝	10
(4) 排泄	11
2. 植物体内運命試験	13
(1) みかん	13
(2) りんご	15
(3) だいず	17
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験	17
(2) ガラス板上での光分解試験	18
(3) 土壌吸着試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験①	19
(3) 水中光分解試験②	19
5. 土壌残留試験	20
6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 26週間慢性毒性試験(イヌ)＜参考資料＞	26
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(4) 86週間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	28
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	28
(2) 発生毒性試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	29
13. 遺伝毒性試験	29
Ⅲ. 食品健康影響評価	32
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	36
・別紙2：検査値等略称	38
・別紙3：作物残留試験成績	39
・参照	51

<審議の経緯>

1995年 4月 26日 初回農薬登録
 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
 2010年 11月 10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 1110 第 15 号）
 2010年 11月 12日 関係書類の接受（参照 2、3）
 2010年 11月 18日 第 356 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2013年 5月 22日 第 26 回農薬専門調査会評価第四部会
 2013年 6月 27日 第 94 回農薬専門調査会幹事会
 2013年 7月 8日 第 481 回食品安全委員会（報告）
 2013年 7月 9日 から 8月 7日まで 国民からの意見・情報の募集
 2013年 8月 22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
 2013年 8月 26日 第 486 回食品安全委員会（報告）
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011年 1月 6日まで)	(2012年 6月 30日まで)	(2012年 7月 1日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	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>

(2012年 3月 31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史

小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

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

*** : 2011 年 6 月 23 日から

(2012 年 4 月 1 日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
赤池昭紀
上路雅子

三枝順三
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)
長野嘉介 (座長代理)
川口博明

代田真理子
玉井郁巳
根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

＜第 26 回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

太田敏博

中塚敏夫

＜第 94 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾

林 真

要 約

殺ダニ剤「ピリミジフェン」(CAS No. 105779-78-0)について、農薬抄録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)、植物体内運命(みかん、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリミジフェン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、消化管(嘔吐及び水様便:イヌ)並びに肝臓及び腎臓(重量増加)に認められた。神経毒性、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。

発がん性試験において、雄ラットで副腎の褐色細胞腫の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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0.15 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0.0015 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

殺ダニ剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリミジフェン

英名：pyrimidifen

3. 化学名

IUPAC

和名：5-クロロ-*N*-{2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル}
-6-エチルピリミジン-4-アミン

英名：5-chloro-*N*-{2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl}
-6-ethylpyrimidin-4-amine

CAS (No.105779-78-0)

和名：5-クロロ-*N*-[2-[4-(2-エトキシエチル)-2,3-ジメチルフェノキシ]エチル]
-6-エチル-4-ピリミジンアミン

英名：5-chloro-*N*-[2-[4-(2-ethoxyethyl)-2,3-dimethylphenoxy]ethyl]
-6-ethyl-4-pyrimidinamine

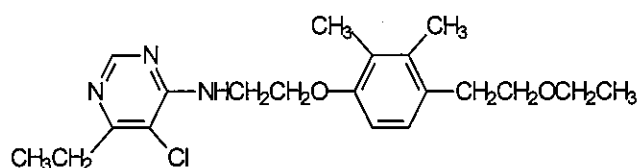
4. 分子式

$C_{20}H_{28}ClN_3O_2$

5. 分子量

377.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリミジフェンは、フェノキシエチルアミン系の殺ダニ剤であり、筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こすことにより、殺ダニ効果を示すものと考えられている。国内では 1995 年に初回農薬登録された。諸外国ではイスラエル、

エクアドル等で登録されている。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）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、ピリミジフェンのピリミジン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリミジフェン」という。）及びベンゼン環の側鎖の 1 位及び 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth- ^{14}C]ピリミジフェン」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比放射能（質量放射能）からピリミジフェンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在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（ラット）

（1）吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr- ^{14}C]ピリミジフェンを 1.0 mg/kg 体重（以下〔1.〕において低用量という。）又は 10.0 mg/kg 体重（以下〔1.〕において高用量という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	8.08	8.74	13.5	17.0
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	0.699	0.738	3.77	4.68
$T_{1/2}$ (hr)	16.3	20.9	9.33	12.7
AUC (hr · $\mu\text{g/mL}$)	23.8	29.7	132	232

② 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (4) ③〕における胆汁中、尿中及びカーカス¹中放射能の合計から、ピリミジフェンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 90.4%と算出された。（参照 2）

（2）分布

① 体内分布-1

Fischer ラット（一群雌雄各 2～3 匹）に、[pyr- ^{14}C]ピリミジフェン又は[eth- ^{14}C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施

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）。

された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群及びと殺時期においても、残留放射能濃度は消化管及び肝臓で高かった。組織中放射能濃度は $T_{\max}$ 時点で最も高く、その後減少した。臓器及び組織中の放射能分布は、性別、投与量及び標識位置にかかわらず、ほぼ同様であった。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	$T_{\max}$ 付近 ¹⁾	投与 48 時間後
[pyr- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	1.0	雄	消化管 ^a (5.19)、血漿(2.11)、 肝臓(2.02)、腎臓(0.70)	消化管 ^a (0.61)、肝臓(0.46)、 血漿(0.34)、腎臓(0.17)
		雌	消化管 ^a (5.39)、肝臓(3.07)、 血漿(2.00)、腎臓(0.80)	肝臓(0.83)、消化管 ^a (0.79)、 血漿(0.57)、腎臓(0.26)
	10.0	雄	消化管 ^a (37.8)、肝臓(13.3)、 血漿(12.4)、腎臓(3.89)	消化管 ^a (5.33)、血漿(4.31)、 肝臓(4.15)、腎臓(1.28)
		雌	消化管 ^a (45.9)、肝臓(20.8)、 血漿(18.5)、肺(5.25)、腎臓 (5.03)	消化管 ^a (7.17)、肝臓(6.62)、 血漿(4.67)、腎臓(1.87)
[eth- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	1.0	雄	消化管 ^a (4.56)、肝臓(1.88)、 血漿(1.44)、下垂体(1.15)、 腎臓(0.58)	
		雌	消化管 ^a (5.42)、肝臓(2.79)、 血漿(1.86)、腎臓(0.86)	
	10.0	雄	消化管 ^a (43.9)、肝臓(12.4)、 血漿(12.0)、腎臓(3.62)	
		雌	消化管 ^a (53.4)、肝臓(18.1)、 血漿(12.6)、肺(4.08)、心臓 (3.84)、腎臓(3.72)	

¹⁾：低用量群では投与 8.4 時間後、高用量群では投与 15.3 時間後、/：試料採取なし、

^a：内容物を含む

② 体内分布-2

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン若しくは [eth-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識のピリミジフェンを低用量で 14 日間反復経口投与した後、[pyr-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、最終投与 120 時間後における組織中残留放射能は僅かであり、蓄積性は認められなかった。（参照 2）

表 3 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	最終投与 120 時間後
[pyr- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	単回 経口	1.0	雄	肝臓(0.03)、消化管 ^a (0.02)、皮膚(0.02)、 血漿(0.02)
			雌	肝臓(0.07)、血漿(0.06)、消化管 ^a (0.05)
		10.0	雄	消化管 ^a (0.24)、肝臓(0.20)、皮膚(0.14)、 血漿(0.14)
			雌	肝臓(0.58)、消化管 ^a (0.43)、血漿(0.41)
	反復 経口	1.0	雄	消化管 ^a (0.07)、肝臓(0.06)、血漿(0.04)
			雌	肝臓(0.15)、消化管 ^a (0.10)、血漿(0.10)
[eth- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	単回 経口	1.0	雄	肝臓(0.06)、消化管 ^a (0.05)、皮膚(0.03)、 血漿(0.03)
			雌	肝臓(0.21)、消化管 ^a (0.14)、血漿(0.14)
		10.0	雄	消化管 ^a (0.35)、肝臓(0.31)、血漿(0.21)
			雌	肝臓(0.83)、消化管 ^a (0.73)、血漿(0.54)

^a : 内容物を含む

(3) 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ②]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (4) ③] で得られた胆汁並びに体内分布試験 [1. (2) ①] で得られた肝臓及び血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は、B、I、K、L、O 及び T であり、B、K 及び T はグルクロン酸抱合体としても検出された。肝臓及び血漿では、主要代謝物として K が認められた。

ラット体内における主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、ベンゼン環側鎖のアルキル基の酸化であり、さらに、より極性の高い多数の化合物に代謝される経路が考えられた。(参照 2)

表4 尿、糞及び胆汁並びに肝臓中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	試料	試料採取時間	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ピリミジ フェン	主要代謝物
[pyr- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	尿	投与後 72 時間	1.0	雄	—	I(17.4)
				雌	—	K ^a (14.4)、I(2.54)
			10.0	雄	—	I(18.9)
				雌	—	K ^a (13.9)、I(2.79)
	糞	投与後 72 時間	1.0	雄	1.41	B(20.1)、T(12.4)、K(7.07)、 O ^b (5.77)、I(0.61)
				雌	2.38	O ^b (15.4)、K(12.7)、B(8.31)
			10.0	雄	2.18	T(10.2)、K(9.97)、B(9.64)、 O ^b (8.62)、I(6.07)
				雌	1.25	B(19.4)、T(10.3)、K(7.82)、 O ^b (7.57)、I(1.10)
	胆汁	投与後 24 時間	1.0	雄	—	O(22.9)、K ^a (20.1)、B ^a (14.4)
[eth- ¹⁴ C] ピリミジ フェン	尿	投与後 72 時間	1.0	雄	—	L(15.4)
				雌	—	K ^a (14.3)、L(4.65)、T(3.48)
			10.0	雄	—	L(14.3)、G(0.97)
				雌	—	T ^a (4.28)、K(3.64)、L(1.67)
	糞	投与後 72 時間	1.0	雄	1.93	B(15.6)、T(10.3)、O ^b (7.46)、 K(5.41)、L(1.56)
				雌	2.40	B(25.8)、O ^b (10.2)、T(9.61)、 K(7.48)、L(0.14)
			10.0	雄	1.68	B(13.0)、T(11.0)、O ^b (10.8)、 K(7.08)、L(5.21)
				雌	2.56	B(13.7)、O ^b (12.5)、T(9.20)、 K(7.62)、L(1.67)

a：グルクロン酸抱合体を含む、b：他の代謝物を含む、—：検出されず

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄-1

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量又は高

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 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 96 時間で 87.6%TAR 以上が糞及び尿中に排泄された。雌雄とも尿より糞中排泄率の方が高かった。（参照 2）

表 5 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	38.4	29.8	41.4	29.8
糞	49.4	62.1	46.2	70.0

② 尿及び糞中排泄-2

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン若しくは[eth-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識のピリミジフェンを低用量で 14 日間反復経口投与した後、[pyr-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

標識体、投与量、投与方法及び性別にかかわらず、投与後 120 時間で 91.8%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。（参照 2）

表 6 投与後 120 時間^aにおける尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン						[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン			
投与方法	単回経口				反復経口		単回経口			
投与量 (mg/kg 体重)	1.0		10.0		1.0		1.0		10.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	38.3	26.8	41.1	28.1	49.5	30.7	46.4	29.0	37.8	20.7
糞	61.6	71.1	57.6	65.8	47.2	63.8	53.7	70.0	64.3	71.1

^a：反復投与群では最終投与後 120 時間

③ 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリミジフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、雄で約 80%TAR、雌で約 100%TAR であり、上記 [1. (4) ②] の結果と比較した結果、腸肝循環が示唆された。（参照 2）

表 7 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1.0 mg/kg 体重		10.0 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	79.4	108	81.4	103
尿	9.52	1.70	9.50	0.95
糞	4.11	2.03	4.38	2.69
ケージ洗浄液	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カーカス	1.53	1.10	1.44	1.65

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

温室栽培のみかん（品種不明）の葉の表裏又は果実（直径約 4 cm）表面に、水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン又は[eth-¹⁴C]ピリミジフェンを塗布処理し、試料として葉面処理区では処理葉並びに処理葉と同一枝上の未処理葉及び未処理果実を、果実処理区では処理果実を、処理直後から 90 日後まで経時的に採取して植物体内運命試験が実施された。各処理区における処理量は表 8 に示されている。

表 8 各処理区における処理量

	[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン	[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン
葉面処理区	25.5 µg/葉 3~4 枚	22.2 µg/葉 3~4 枚
果実処理区	12.8 µg/果実	11.1 µg/果実

みかんの葉及び果実における放射能分布は表 9、塗布処理後の放射能の残留及び移行性は表 10、処理 90 日後のみかんの葉及び果実における代謝物は表 11 に示されている。

葉面処理では、処理葉表面（表面洗浄液）の放射能は処理直後から減少し、処理 90 日後には[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン処理で 8.7%TAR、[eth-¹⁴C]ピリミジフェン処理で 10.2%TAR であった。処理葉における放射能は、処理 6 日後までは速やかに消失し、その後緩やかに消失する二相性を示した。処理葉表面からの放射能の速やかな消失は、揮散、光分解及び葉内部への浸透によるものと考えられた。葉抽出液中の放射能は、[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン処理で処理 30 日後まで、[eth-¹⁴C]ピリミジフェン処理で処理 60 日後までは増加傾向を示したが、25%TAR を超えることはなかった。処理葉から未処理葉及び未処理果実へ移行した放射能は、処理 15 日～90 日後のいずれの時点においても僅かであった。葉面処理区における放射能分布には標識体による大きな違いは認められなかった。

果実処理においても、ピリミジフェンの挙動は葉面処理区と同様であり、消失は速やかで、可食部への放射能の移行も僅かであった。

処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンであった。葉及び果実のいずれにおいても 10%TRR を超える代謝物は認められず、多くの種類の代謝物がそれぞれ微量検出された。（参照 2）

表 9 みかんの処理葉及び処理果実における放射能分布（%TRR）

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン				[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン			
処理後日数		1	6	15	90	1	6	15	90
処理葉	表面洗浄液	78.2	38.1	31.0	8.7	74.1	47.0	28.6	10.2
	抽出液	9.3	11.1	15.9	14.7	10.9	13.6	21.5	18.7
	残渣	1.5	7.6	11.0	9.0	2.7	5.9	7.9	6.4
	残留放射能合計	89.0	56.8	57.9	32.4	87.7	66.5	58.0	35.3
処理果実	表面洗浄液	76.9	62.7	44.2	7.5	74.7	49.2	17.1	3.5
	果皮	抽出液	11.1	20.7	24.5	15.2	24.2	26.2	29.9
		残渣	1.8	6.6	10.2	10.7	2.8	6.0	8.3
	可食部	抽出液	<0.1	0.4	1.3	2.0	<0.1	0.1	0.9
		残渣	<0.1	<0.1	0.1	0.1	<0.1	0.1	0.1
	残留放射能合計	89.8	90.4	80.3	48.3	92.7	79.5	52.8	42.7

表 10 塗布処理後の放射能の残留及び移行性（放射能濃度：mg/kg）

標識体			[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン			[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン		
処理後日数			0	15	90	0	15	90
葉面処理	処理葉		13.6	7.86	4.40	11.8	6.86	4.17
	未処理葉		-	0.004	0.006	-	0.004	0.004
	未処理果実	果皮	-	0.002	0.005	-	0.002	0.002
		可食部	-	0.003	0.002	-	0.001	0.002
果実処理	果皮		1.99	0.978	0.236	1.74	0.565	0.186
	可食部		-	0.008	0.003	-	0.002	0.001

-：未検出

表 11 処理 90 日後のみかんの葉及び果実における代謝物

標識体	処理区	部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリミジフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)	残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン	葉面処理	葉	4.20	18.8	C(8.6) ^a 、B(3.7) ^a 、O+P(3.7) ^a 、F+S(3.1) ^{ab} 、Q(2.2) ^a 、M(1.2) ^c 、D(0.9)、R(<0.3) ^a	27.8
	果実処理	果皮	0.236	16.7	C(8.0) ^a 、B(5.2) ^a 、O+P(4.4) ^a 、Q(2.1) ^a 、F+S(1.8) ^{ab} 、D(0.6)、M(0.6) ^c 、R(0.2) ^a	22.2
		可食部	0.002	<0.2	Q(1.0)、B(0.2)、J(<0.2)	0.2
[eth- ¹⁴ C]ピリミジ	葉面処理	葉	3.43	18.1	O+P(8.5) ^a 、B(7.9) ^a 、S(2.5) ^a 、D(1.4)、F(1.4)、G(1.1) ^c 、M(0.8) ^c 、H(<0.3)	18.1

フェン	果実 処理	果皮	0.186	17.6	O+P(7.2)、B(5.6) ^a 、F+S(2.1) ^{abc} 、G(1.8) ^c 、 M(0.7) ^c 、D(0.2)、H(<0.2)、	19.4
		可食部	0.001	0.2	B(<0.2)	0.2

^a : 抱合体を含む。

^b : F 及び S が明確に分離しない部位があったため合算された。

^c : 未同定物質を含む。

(2) りんご

温室栽培のりんご（品種：富士）の葉の表裏又は果実（直径約 4 cm）表面に、水和剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン又は[eth-¹⁴C]ピリミジフェンを塗布処理し、試料として葉面処理区では処理葉並びに処理葉と同一枝上の未処理葉及び果実を、果実処理区では処理果実を、処理直後から 90 日後まで経時的に採取して植物体内運命試験が実施された。各処理区における処理量は表 12 に示されている。

表 12 各処理区における処理量

	[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン	[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン
葉面処理区	35.5 µg/葉 5 枚	30.7 µg/葉 5 枚
果実処理区	17.8 µg/果実	15.3 µg/果実

りんごの葉及び果実における放射能分布は表 13、葉面塗布処理後の放射能の残留及び移行性は表 14、処理 90 日後のりんごの葉及び果実における代謝物は表 15 に示されている。

葉面処理では、処理葉表面（表面洗浄液）の放射能は処理直後から減少し、処理 90 日後には[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン処理で 1.5%TRR、[eth-¹⁴C]ピリミジフェン処理で 0.9%TRR になった。処理葉における放射能は、処理 6 日後までは速やかに消失し、その後緩やかに消失する二相性を示した。処理葉表面からの放射能の速やかな消失は、揮散、光分解及び葉内部への浸透によるものと考えられた。葉内部（抽出液＋残渣）の放射能は処理直後から徐々に増加し、[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン処理で処理 15 日後、[eth-¹⁴C]ピリミジフェン処理で処理 6 日後に最大となった。処理葉から未処理葉及び未処理果実へ移行した放射能は、処理 15 日～90 日後のいずれの時点においても僅かであった。葉面処理区における放射能分布に標識体による大きな違いは認められなかった。

果実処理においても、放射能の消失は速やかであり、可食部への放射能の移行も僅かであった。

処理葉及び処理果実中残留放射能（可食部を除く）の主要成分はピリミジフェンであった。葉及び果実のいずれにおいても 10%TRR を超える代謝物は認められず、多くの種類の代謝物がそれぞれ微量検出された。（参照 2）

表 13 りんごの処理葉及び処理果実における放射能分布 (%TAR)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン				[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン				
処理後日数		1	6	15	90	1	6	15	90	
処理葉	洗浄液	60.3	23.9	6.7	1.5	57.3	15.8	6.5	0.9	
	抽出液	13.4	22.7	27.3	19.1	23.8	27.2	21.9	13.9	
	残渣	5.1	9.9	14.9	9.0	4.6	6.8	10.6	4.2	
	残留放射能合計	78.8	56.5	48.9	29.6	85.7	49.8	39.0	19.0	
処理果実	表面洗浄液		63.6	31.5	14.6	2.7	59.5	25.8	11.9	1.6
	果皮	抽出液	20.6	19.4	22.6	13.0	20.4	20.1	19.1	9.1
		残渣	4.4	5.0	11.5	10.7	4.0	7.4	11.3	6.7
	可食部	抽出液	0.4	3.7	4.5	8.8	0.1	2.3	2.6	6.8
		残渣			0.3	0.5			0.3	0.3
	芯		<0.1	<0.1	0.1	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	0.4
	残留放射能合計		89.0	59.6	53.6	36.0	84.0	55.6	45.2	24.9

表 14 葉面塗布処理後の放射能の残留及び移行性 (放射能濃度 : mg/kg)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン			[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン		
処理後日数		0	15	90	0	15	90
処理葉		8.92	4.36	2.64	8.53	3.32	1.91
未処理葉		-	0.010	0.009	-	0.006	0.005
未処理果実	果皮	-	0.003	0.003	-	<0.001	<0.001
	可食部	-	0.002	0.002	-	0.001	<0.001
	芯	-	0.003	0.003	-	<0.001	<0.001

- : 未検出

表 15 処理 90 日後のりんごの葉及び果実における代謝物

標識体	処理区	部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリミジフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)	残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン	葉面処理	葉	4.53	13.8	R(5.0) ^a 、Q(4.7) ^a 、B(4.4) ^a 、S(3.7) ^a 、C(3.0) ^a 、O(1.3) ^a 、F(0.7)、P(0.3)、D(<0.3)、J(<0.3)	30.4
	果実処理	果皮	0.403	7.0	C(3.9) ^a 、R(3.6) ^a 、B(2.3) ^a 、Q(2.0) ^a 、S(1.7) ^a 、P(0.6)、O(0.3)、D(<0.3)、F(<0.3)、J(<0.3)	29.7
		可食部	0.009	<0.3	Q(4.7)、R(3.1) ^a 、B(0.8)、C(0.6)、J(0.3)、S(0.3)、F(<0.3)、O(<0.3)、P(<0.3)	1.4
[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン	葉面処理	葉	2.83	22.1	S(7.4) ^a 、B(5.8) ^a 、F(1.6)、O(1.1)、D(<0.5)、G(<0.5)、H(<0.5)、P(<0.5)	22.1
	果実処理	果皮	0.226	7.2	B(2.8) ^a 、S(2.4) ^a 、F(0.8)、O(0.8) ^a 、D(<0.4)、G(<0.4)、P(<0.4)	26.9

		可食部	0.005	<0.4	B(1.6)、S(0.8)、P(0.4)、F(<0.4)、O(<0.4)、G(<0.4)	1.2
--	--	-----	-------	------	--	-----

a: 抱合体を含む。

(3) だいず

畑地土壌（滋賀）に[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン又は[eth-¹⁴C]ピリミジフェンを 0.2 mg/kg 乾土となるように混和処理し、この処理土壌にだいず（品種不明）の幼苗を移植し、移植 15 日及び 30 日後に根部、茎葉部及び土壌中の放射能を測定して、だいずにおける土壌からの吸収移行性が検討された。また、土壌中の代謝物の同定・定量も実施された。

だいず幼苗への吸収移行性及び処理土壌における分解物は表 16 に示されている。

処理土壌に移植しただいず幼苗で検出された放射能は、茎葉部で 0.01～0.22%TAR、根部で 0.08～1.40%TAR と僅かであった。土壌中放射能は経時的に減少し、消失速度に標識体による差は認められなかった。処理土壌における抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、分解物として B、D、F 及び G が微量検出された。（参照 2）

表 16 だいず幼苗への吸収移行性及び処理土壌における分解物（%TAR）

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピリミジフェン				[eth- ¹⁴ C]ピリミジフェン			
移植後日数		15 日後		30 日後		15 日後		30 日後	
だいず 幼苗 ^a	茎葉部	0.03	0.04	0.22	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02
	根部	0.20	0.20	1.40	0.20	0.13	0.19	0.25	0.08
	合計	0.23	0.24	1.66	0.21	0.15	0.20	0.27	0.10
処理 土壌	抽出液	69.3		62.0		76.0		67.3	
	ピリミジ フェン	61.0		58.7		72.3		63.2	
	B	1.1		0.4		0.2		0.5	
	D	1.1		0.1		0.1		0.3	
	F	2.4		0.8		0.5		0.7	
	G					0.7		1.0	
	残渣	17.3		21.7		12.2		13.3	
	合計	86.6		83.7		88.2		80.6	

a: だいず幼苗の数値は 2 連データ

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

非滅菌の砂壤土（米国）に[pyr-¹⁴C]ピリミジフェン若しくは[eth-¹⁴C]ピリミジフェンを 1 mg/kg 乾土となるように混和処理し、又は滅菌した砂壤土（米国）に[pyr-¹⁴C]ピリミジフェンを 1 mg/kg 乾土となるように混和処理し、25℃の暗

条件下で、非滅菌土壌は最長 12 か月間、滅菌土壌は最長 8 か月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。

好氣的非滅菌土壌中の分解物は表 17 に示されている。

非滅菌土壌では、いずれの標識体処理区においても、抽出放射能は経時的に減少し、土壌結合放射能が増加した。抽出放射能の大部分はピリミジフェンであり、主要分解物は K であった。揮発性物質としては $^{14}\text{CO}_2$ が検出された。ピリミジフェンの砂壤土中の推定半減期は、[pyr- ^{14}C]ピリミジフェン処理区で 227 日、[eth- ^{14}C]ピリミジフェン処理区で 348 日であった。（参照 2）

表 17 好氣的非滅菌土壌中の分解物 (%TAR)

標識体	[pyr- ^{14}C]ピリミジフェン			[eth- ^{14}C]ピリミジフェン		
処理後経過月数	1 か月	6 か月	12 か月	1 か月	6 か月	12 か月
抽出放射能	98.1	85.4	73.4	96.0	80.8	69.3
ピリミジフェン	90.2	57.9	33.2	79.9	60.9	43.9
C	0.0	0.2	0.3	/	/	/
D	0.5	0.4	0.3	1.49	<0.01	<0.01
F	0.0	2.5	0.0	<0.01 ^a	<0.01 ^a	<0.01 ^a
G	/	/	/	<0.01	<0.01	0.25
H	/	/	/	<0.01	1.58	2.07
I	0.7	1.4	0.9	/	/	/
J	0.0	2.3	0.3	/	/	/
K	2.8	13.6	23.6	2.33	8.45	13.7
L	/	/	/	<0.01	1.66	0.19
N	/	/	/	0.19	0.29	1.26
O	1.0	0.0	0.0	1.31	1.86	2.07
$^{14}\text{CO}_2$	1.0	3.0	6.3	0.58	3.91	8.33
土壌結合放射能	4.63	16.4	22.4	7.06	17.9	19.1

^a: 分解物 E と分離できず、/: 非検出

(2) ガラス板上での光分解試験

ガラス製フラスコの内面に[eth- ^{14}C]ピリミジフェンを 0.044 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるように塗布して薄膜状とし、太陽光に 3 日間暴露して CO_2 発生の確認が行われた。

その結果、暴露 3 日後の薄膜における残存放射能は 56.9%TAR であり、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は 38.2%TAR であった。

また、ガラスシャーレに、水和剤に調製した[eth- ^{14}C]ピリミジフェンを 0.25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となるように塗布して薄膜状とし、太陽光に最長 72 時間暴露して光分解試験が実施された。

ピリミジフェンはガラス板上で太陽光による分解を受け、暴露 72 時間後には未変化のピリミジフェンは 0.9%TAR に減少し、分解物として B、E、F、G 及

びOが微量（暴露72時間後にはいずれも0.4% TAR以下）検出された。暴露72時間後における系外への消失放射能は84.2% TARであった。（参照2）

（3）土壤吸着試験

4種類の国内土壌〔埴壌土（北海道、福島）、砂質埴壌土（岡山）及び砂土（宮崎）〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は116～601、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は4,520～64,100であり、高い土壌吸着性が認められた。（参照2）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及びpH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、ピリミジフェンを1 mg/Lとなるように添加し、50℃で5日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、pH 7及びpH 9の各緩衝液における分解率はそれぞれ1.0、5.4及び5.2%であり、いずれの緩衝液中においてもピリミジフェンは安定であった。ピリミジフェンの加水分解における半減期は、いずれのpHにおいても1年以上（25℃）と推定された。（参照2）

（2）水中光分解試験①

純水及び河川水（採取地及びpH不明）に、ピリミジフェンを2 mg/Lとなるように添加した後、人工光（最大波長：352 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

水中光分解におけるピリミジフェンの推定半減期は、純水で38.0時間、河川水で41.3時間であった。（参照2）

（3）水中光分解試験②

蒸留水及び河川水（英国、pH 6.48）に、[pyr- 14 C]ピリミジフェン又は[eth- 14 C]ピリミジフェンを0.99～1.10 mg/Lとなるように添加した後、25±2℃で72時間、キセノンアーク灯（光強度：54.1 W/m²、波長範囲：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても、蒸留水及び河川水中のピリミジフェンは速やかに分解し、照射72時間後には0.6% TAR以下となった。同定された主要分解物はTであり、蒸留水中で最大21.7% TAR、河川水中で最大37.4% TAR（いずれも[eth- 14 C]ピリミジフェン処理区の照射2時間後）検出された。

ピリミジフェンの水中光分解における推定半減期は、蒸留水中で0.86～1.15時間（東京春季太陽光換算値で5.98～8.00時間）、河川水で1.13～3.55時間（東京春季太陽光換算値で7.86～24.7時間）であった。（参照2）

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（滋賀）を用いて、ピリミジフェン及び分解物 K を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 2）

表 18 土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）	
				ピリミジフェン	ピリミジフェン ＋分解物 K
圃場 試験	畑地	80 g ai/ha (4 回散布)	火山灰・軽埴土	約 9	約 9
			沖積・埴壤土	約 5	約 5
容器内 試験	畑地 状態	0.14 mg/kg 乾土	火山灰・軽埴土	約 36	約 36
			沖積・埴壤土	約 47	約 47

^a：圃場試験では 4%フロアブル剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物残留試験

ピリミジフェン、代謝物 C、J、Q 及び R²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。

ピリミジフェン、代謝物 C 及び J の最大残留値は、それぞれ散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 2.28 mg/kg（ピリミジフェン）、みかん（果皮）の 0.22 mg/kg（代謝物 C）及び夏みかん（果皮）の 0.12 mg/kg（代謝物 J）であった。代謝物 Q 及び R はいずれも定量限界未満であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ、ネコ及びヒト（血液）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 2）

表 19 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /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	一般症状 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 4	0、6、20、60 (経口) ^a (2 日間連続)	6	20	20 mg/kg 体重で軽度の異常歩行 60 mg/kg 体重で 1 例死亡、感情鈍麻、呼吸抑制、円背位、異常行動

² 代謝物 Q 及び R の分析値は、それぞれ代謝物 P の値を含む。

試験の種類		動物種	動物数 /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
	誘発睡眠	ICR マウス	雄 10	0、0.6、2、6 (経口) ^a	6	—	影響なし
	傾斜板試験	Wistar ラット	雄 10	0、6、20、60 (経口) ^a (2 日間連続)	20	60	60 mg/kg 体重で 3 例死亡、遅発性神経 毒性なし
	回転棒試験	ICR マウス	雌 10	0、0.6、2、6 (経口) ^a	6	—	影響なし
呼吸・ 循環器系	血圧、心拍 数、心機能、 血流、呼吸、 心電図	ビーグル犬	雌 3	0.2→0.6→2.0 (静脈内) ^b (漸増投与) 麻酔下	0.2	0.6	0.6 mg/kg 体重で血 圧、心拍数、心機能、 血流、呼吸及び心電 図に影響 2.0 mg/kg 体重で 2 例死亡
自律神 経系	神経節前線 維刺激、両 側頸動脈閉 鎖、Adr 投 与による血 圧、心拍数、 瞬膜収縮に 対する影響	ネコ	雄 3	0.2→0.6→2.0 (静脈内) ^b (漸増投与) 麻酔下	0.6	2.0	2.0 mg/kg 体重で 3 例死亡
消化器 系	活性炭輸送	ICR マウス	雄 10	0、0.6、2、6 (経口) ^a	6	—	影響なし
	胃液分泌	Wistar ラット	雄 10	0、2、6、20 (十二指腸内) ^a 麻酔下	6	20	20 mg/kg 体重で 5 例死亡、胃液量減少 Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、 H ⁺ の分泌減少
血液系	凝固作用 (全血凝固 時間、PT、 APTT)	Wistar ラット	雄 10	0、2、6、20 (経口) ^a	20	—	影響なし
	溶血作用	ヒト血液	3 人	0、0.03、0.1、 0.3、1.0 mg/mL (<i>in vitro</i>) ^c	0.3 mg/mL	1.0 mg/mL	1.0 mg/mL で軽度の 溶血作用
腎機 能	尿量、Na ⁺ 、 K ⁺ 、Cl ⁻ の 排泄量	Wistar ラット	雄 8	0、2、6、20 (経口) ^a	—	2	2 mg/kg 体重以上で 尿量減少 20 mg/kg 体重で電 解質排泄軽度増加

注) 溶媒として、^aは 0.5%CMC 液、^bは DMSO、^cは食塩水が用いられた。

—：最大無作用量又は最小作用量は設定されない。

8. 急性毒性試験

ピリミジフェン(原体)のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 2)

表 20 急性毒性試験概要（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 雌雄各 10 匹	148	115	行動不活発、呼吸緩徐 雌雄：35 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	245	229	行動不活発、呼吸緩徐 雄：204 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：120 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		部分的閉眼、呼吸数減少、労作性呼吸、吸息時開口 雌雄：0.068 mg/L 以上で死亡例
		0.069	0.076	

ピリミジフェンの代謝物 B、C 及び P 並びに原体混在物 AA、BB、CC、DD、EE、FF 及び GG のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 2）

表 21 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
B	ICR マウス 雌雄各 5 匹	53	66	運動失調、円背位、呼吸数減少、呼吸困難、嗜眠、眼瞼下垂 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
C	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,270	830	円背位、嗜眠、呼吸数減少、運動失調、眼瞼下垂、呼吸困難、正向反射の喪失 雄：750 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
P	ICR マウス 雌雄各 5 匹	141	141	運動失調、円背位、嗜眠、呼吸数減少、呼吸困難、眼瞼下垂、喧騒呼吸、正向反射の喪失 雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：100 mg/kg 体重以上で死亡例
AA	ICR マウス 雌雄各 5 匹	341	205	運動失調、円背位、嗜眠、正向反射の喪失、呼吸困難、眼瞼下垂、呼吸数減少 雄：232 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：180 mg/kg 体重以上で死亡例

BB	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	嗜眠 死亡例なし
CC	ICR マウス 雌雄各 5 匹	616	406	円背位、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、 呼吸数減少、呼吸困難、正向反射の 喪失 雌雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例
DD	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
EE	ICR マウス 雌雄各 5 匹	52	55	円背位、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、 呼吸数減少、呼吸困難 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
FF	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
GG	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	嗜眠、呼吸困難、運動失調、円背位、 呼吸数減少 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

ピリミジフェン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験並びに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法及び Maximization 法）が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽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。

皮膚感作性については、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では中等度の皮膚感作性が認められた。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.600	1.79	5.98	8.74
	雌	0.693	2.02	6.64	9.43

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、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少

等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.79 mg/kg 体重/日、雌：2.02 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 23 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
150 ppm	・ Hb 減少 ・ TP 及び Glob 減少 ・ BUN 及び Cre 増加 ・ 腎絶対及び比重量³増加	・ Hb 及び RBC 減少 ・ TP 及び Alb 減少 ・ A/G 比、リン及びカリウム増加
100 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ³ 及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ Glob 減少
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

（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、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.25	3.96	13.4	39.7
	雌	1.77	5.33	17.7	46.7

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、300 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、100 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（13.4 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（5.33 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 25 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
300 ppm	・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ Hb 及び RBC 減少 ・ BUN 及びカルシウム増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	100 ppm 以下	・ 肝及び腎絶対及び比重量増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(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、0.15、0.5、1.5 及び 4.5 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 26 に示されている。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐及び水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 26 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
4.5 mg/kg 体重/日	・流涎[§] ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・流涎[§] ・体重増加抑制[#]及び摂餌量減少 ・卵巢絶対重量及び比重量減少
1.5 mg/kg 体重/日以上		・尿量減少 [#]
0.5 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐及び水様便 [§]	・嘔吐及び水様便 [§]
0.15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 流涎及び嘔吐の発生頻度については、統計学的解析の実施は不明であるが、毒性所見と判断した。
水様便の発生頻度については、4.5 mg/kg 体重/日投与群の雄、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄合計値で統計学的有意差が認められた。

#: 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

(4) 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、10、30 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.68	2.04	6.56
	雌	0.81	2.49	7.71

本試験において、いずれの投与群においても投与に起因すると考えられる臨床症状及び神経病理組織学的所見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 100 ppm (雄 : 6.56 mg/kg 体重/日、雌 : 7.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、0.15、0.75

及び 3.75 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。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎及び嘔吐が高い頻度で観察された。水様便の発生頻度については、3.75 mg/kg 体重/日投与群の雄、0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄の合計値で統計学的有意差が認められた。

本試験において、0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で水様便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(2) 26 週間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料⁴>

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、0 (媒体対照としてラクトース投与)、0.10、0.12、0.15 及び 0.75 mg/kg 体重/日] 投与による 26 週間慢性毒性試験が実施された。本試験は、イヌの 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] において認められた水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認する目的で実施された追加試験である。

0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与期間を通して水様便及び嘔吐の発生頻度が増加した。水様便の発生頻度については、0.75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄合計値に、媒体対照群 (ラクトース投与群) と比較して統計学的有意差が認められた。0.15 mg/kg 体重/日以下の投与群では検体投与の影響は認められなかった。

したがって、水様便及び嘔吐に対する無毒性量は雌雄とも 0.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [主群 (104 週と殺群): 一群雌雄各 50 匹、衛星群 (26、52 及び 78 週と殺群): 一群雌雄各 9~10 匹] を用いた混餌 (原体: 0、3、10、30 及び 100 ppm: 平均検体摂取量は表 28 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 28 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		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.101	0.338	1.02	3.41
	雌	0.126	0.427	1.29	4.47

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 29、副腎の褐色細胞腫及び髓質過形成の発生頻度は表 30 に示されている。

⁴ 本試験は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] で認められた水様便及び嘔吐に関する無毒性量を確認することを目的に実施された追加試験で、血液生化学的検査、病理組織学的検査等の検査が実施されていないため参考資料とした。