

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2007 年)、EPA Federal Register 等 (2002 年、2003 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~4)

各種運命試験 (II. 1~4) は、ピラフルフェンエチルのピラゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル) 及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの ([phe- ^{14}C]ピラフルフェンエチル) を用いて実施された。また、土壌吸着試験 [3.(3)] 及び水中光分解試験 [4.(3)] は、分解物 B、C 及び D のピラゾール環 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([pyr- ^{14}C]分解物 B、[pyr- ^{14}C]分解物 C 及び[pyr- ^{14}C]分解物 D) 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ラフルフェンエチルに換算した。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) 薬物動態

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量 (5 または 500 mg/kg 体重) で単回経口投与またはピラフルフェンエチルの非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復投与後、[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与 (一群雄 5 匹) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。低用量群では、投与 3.0~4.8 時間後に最高濃度 (C_{\max}) に達した後、減衰を示した。高用量群では、投与 4.2~7.8 時間後に C_{\max} に達した後、減衰を示した。反復投与群では、投与 3.8 時間後に C_{\max} に達した後、減衰を示した。(参照 2、4)

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル				[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチル
	低用量		高用量		反復投与
性別	雄	雌	雄	雌	雄
T_{\max} (時間)	4.8	3.0	7.8	4.2	3.8
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	2.84	2.67	100	108	2.69
$T_{1/2}$ (時間)	3.5	3.0	7.0	3.0	6.1

(2) 排泄 (単回経口)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量 (5 または 500 mg/kg 体重) で単回経口投与、[phe- ^{14}C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

[pyr- ^{14}C]ピラフルフェンエチルの排泄は速やかであり、雌雄及び投与量にかかわらず投与後 24 時間に総投与放射能 (TAR) の 90%以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に雄で 66.8~90.0%TAR、雌で

69.7~88.6%TAR が排泄された。また、高用量群では低用量群に比べ尿中への排泄率が大きく低下した（投与後 24 時間 低用量群：28.0~32.5%TAR、高用量群：3.7~6.3%TAR）。呼気への排泄は低用量群での予備試験の結果、雌雄とも 0.05%TAR 以下であった。

[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルの排泄も [pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルと同様に速やかであり、雌雄にかかわらず投与後 24 時間に 95%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間に雄で 78.9%TAR、雌で 78.9%TAR が排泄された。呼気への排泄は雌雄とも検出限界未満であった。（参照 2、4）

（3）排泄（反復経口）

SD ラット（一群雄 5 匹）にピラフルフェンエチルの非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間連続投与後、[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを同じ用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間に 90%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 24 時間で 61.6%TAR が排泄され、尿中への排泄は 25.8%TAR であった。（参照 2、4）

（4）胆汁排泄

胆管カニューレション処理した SD ラット（一群雄 6 匹）に [pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量（5 mg/kg 体重）で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中に 36.1%TAR、尿中に 19.7%TAR が排泄されたことから、消化管からの吸収は 56%TAR と推定された。（参照 2、4）

（5）体内分布

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量（5 または 500 mg/kg 体重）で単回経口投与または [pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)]、[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量単回経口投与 [1.(2)] した SD ラットの投与 96 時間後の臓器・組織内の放射能濃度が測定された。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量で単回経口投与した試験では、臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与量でも T_{max} 時点での血漿中放射能濃度を越える臓器・組織は消化管及び肝であり、親化合物及び代謝物の臓器・組織への移行は低いものと推察された。投与 96 時間後においては検出限界付近の放射能しか認められず、特異的に排泄の遅延する臓器・組織は認められなかった。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル反復投与群でも同様の傾向が見られたが、T_{max} 時点での血漿中放射能を越える臓器・組織は、消化管、肝の他に腎であった。

[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量単回経口投与群では [pyr-¹⁴C]ピラフル

フェンエチル低用量単回経口投与群と同様の傾向が見られ、標識位置の違いによる差は見られなかった。また、全投与群において性差は見られなかった。(参照 2、4)

(6) 代謝物同定・定量

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量または高用量 (5 または 500 mg/kg 体重) で単回経口投与または[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量反復経口投与 [1.(1)]、[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量単回経口投与 [1.(2)]、胆管カニュレーション処理後に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを低用量で単回経口投与した [1.(3)] SD ラットの投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル高用量投与群において、糞中から認められた成分の大部分は親化合物であった (78.2~78.7%TAR)。一方、低用量投与群では、親化合物よりも B の方が多かった (親化合物 : 14.4~17.9%TAR、B : 28.1~38.1%TAR)。他には低用量群で E が比較的多く検出された (低用量群 : 12.1~17.9%TAR、高用量群 : 1.9~4.9%TAR)。尿中では、E が多く検出され (低用量群 : 22.1~24.0%TAR、高用量群 : 4.0~4.4%TAR)、性差は見られなかった。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量反復投与群では、低用量単回投与群と同様な傾向が認められた。糞中では親化合物 (4.4%TAR)、B (43.6%TAR) 及び E (15.6%TAR) が多く存在した。その他には C 及び F が僅かに認められた (1.0%TAR 未満)。尿中の主要代謝物は B 及び E であり (B : 2.5%TAR、E : 23.5%TAR)、性差は見られなかった。

[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量投与群では、[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル低用量投与群と同様な傾向が認められた。糞中では親化合物 (20.0~27.4%TAR)、B (34.8~36.4%TAR) 及び E (12.7~18.7%TAR) が多く存在した。その他には C 及び F が僅かに認められた (1.5%TAR 未満)。尿中の主要代謝物は B 及び E であり (B : 1.8%TAR、E : 14.0~14.7%TAR)、性差は見られなかった。

胆汁中の主要代謝物は B 及び E で (B : 3.4%TAR、E : 27.1%TAR)、尿中代謝物と類似した傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルのラット体内における推定代謝経路は、主にエステル加水分解及びピラゾール環 1 位の脱メチル化であった。少量であるがフェニル環のエーテル結合の加水分解によるフェノール誘導体の生成、更には O-メチル化を受けて代謝された。また、ピラフルフェンエチル及び代謝物の臓器・組織への残留は認められなかった。(参照 2、4)

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦（品種：Baldus）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルまたは[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルをそれぞれ 20 g ai/ha の施用量で第 4 葉期に茎葉散布し、小麦における植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

処理 23 日後では、主成分として親化合物が、総残留放射能 (TRR) の 54~55% (0.017~0.020 mg/kg) 検出され、他には B が 8~12%TRR (0.003~0.004 mg/kg)、E が 3~5%TRR 検出された。標識位置による差は見られなかった。処理 84 日後では両標識体ともに種実から 0.0002 mg/kg 検出され、また B、C、D 及び E の 4 種類の代謝物が同定された (B : 10~14%TRR [0.002 mg/kg]、C、D 及び E はいずれも 7%TRR 未満 [0.001 mg/kg 未満])。

小麦におけるピラフルフェンエチルの主要代謝経路は、主にエステルの加水分解（カルボン酸の生成）を経て、フェニル環のエーテル結合の加水分解によるフェノール誘導体が生成し、更には O-メチル化を受ける経路と考えられた。また、微量ではあるが、エステル加水分解の後に N-脱メチル反応が起こる経路が推定された。(参照 2)

表 2 茎葉処理後の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

採取時期	[pyr- ¹⁴ C]ピラフルフェンエチル					[phe- ¹⁴ C]ピラフルフェンエチル				
	茎葉部	種実	籾殻	麦藁	土壌	茎葉部	種実	籾殻	麦藁	土壌
処理 23 日後	0.031	/	/	/	0.015	0.038	/	/	/	0.016
成熟期 (処理 84 日後)	/	0.0002	0.0019	0.020	0.014	/	0.0002	0.0027	0.015	0.016

/ : 試料採取せず

(2) みかん

みかん（品種：宮川早生、3 年生）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを 15.6 g ai/ha の施用量で土壌表面に処理し、みかんにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

処理 28 日後及び 61 日後において、果実（果肉及び果皮）から放射能は検出されず、果実内への吸収移行は極めて低いと考えられた。また、葉、木部及び根部からは放射能は検出されたが濃度は 0.01 mg/kg 以下であり、代謝物分析は行われなかった。90.7~107%TAR が土壌から回収された。(参照 2)

表 3 土壌処理後の各部における残留放射能濃度 (mg/kg)

採取時期	果実		葉	木部		根部
	果肉	果皮		3 cm	5 cm	

0日	<0.0001	<0.0003	<0.0003	<0.0002	<0.0002	0.0049
処理 28 日後	<0.0001	<0.0003	0.0004	<0.0002	<0.0002	0.0017
処理 61 日後	<0.0001	<0.0003	0.0010	0.0006	0.0003	0.0024

(3) ばれいしよ

ばれいしよ（品種：Cal White）に[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルまたは[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルをそれぞれ34.3または35.0 g ai/haの施用量で植付け後 113 日の成熟したばれいしよに散布処理し（枯凋剤として使用）、ばれいしよにおける植物体内運命試験が実施された。

処理 7 日後の各部における放射能の分布は表 4 に示されている。

処理 7 日後において、葉部では比較的多くの放射能が確認され、親化合物及び主要代謝物として B の残留が認められたが、塊茎での残留濃度は、総放射能として 0.0009 mg/kg と僅かであったことから、処理された葉部から塊茎への移行は極めて少ないと考えられた。（参照 2）

表 4 処理 7 日後の各部における放射能の分布

試料	放射能の画分	放射能濃度（ピラフルフェンエチル当量 mg/kg）		
		塊茎 1)	塊茎 2)	葉部
[pyr- ¹⁴ C] ピラフルフェンエチル	総放射能	0.0009	0.0009	6.54
	抽出性放射能	0.0003	0.0003	4.92
	非抽出性放射能	—	0.0001	—
[phe- ¹⁴ C] ピラフルフェンエチル	総放射能	0.0009	0.0009	7.05
	抽出性放射能	0.0002	0.0003	4.39
	非抽出性放射能	—	0.0001	—

—：分析せず、1)：アセトニトリル/1 M 塩酸抽出、2)：アセトン/1 M 塩酸抽出

(4) 水稻

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを土壤中濃度が 0.012 mg/kg（熊本土壌及び大阪土壌）となるように土壌処理し、処理 7 日後に蒸留水を水深 2 cm となるように加え、処理 14 日後に土壌を攪拌後、2 葉期の水稻（品種：日本晴）を移植して、水稻における植物体内運命試験が実施された。

土壌処理後の各部における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

試験期間中の回収放射能は、熊本土壌で 90.5~97.7% TAR、大阪土壌で 86.7~96.1% TAR であった。大部分の放射能は土壌中に存在し、水稻中では大阪土壌に移植された水稻根部から最大で 2.8% TAR が検出されたが、他の水稻試料では 1% TAR 未満であった。移植後 14 日の水稻での放射能濃度はピラフルフェンエチル当量で、根部では 0.005~0.017 mg/kg、地上部では 0.002~0.003 mg/kg であった。

水田耕起前に土壌処理されたピラフルフェンエチルは、土壌中でカルボン酸体 (B)、フェノール体 (C)、メトキシ体 (D)、N 脱メチル/カルボン酸体 (E) 等

へ代謝を受け、主にこれら代謝物の一部が水稻根部に吸収されるが、地上部への移行は極めて僅かであると考えられた。(参照 2)

表 5 土壌処理後の各部における残留放射能濃度

土壌	試料	放射能濃度 (ピラフルフェンエチル当量 mg/kg)			
		処理後 0 日	処理 14 日後 (移植前)	処理 28 日後 (移植 14 日後)	処理 42 日後 (移植 28 日後)
熊本土壌	水稻地上部			0.0002	<0.001
	水稻根部			0.0052	0.0034
	土壌	0.0112	0.0107	0.0107	0.0113
	水	0.0006	0.00046	0.00026	0.00011
大阪土壌	水稻地上部			0.0034	0.0011
	水稻根部			0.0169	0.0074
	土壌	0.01	0.00862	0.0105	0.0111
	水	0.00138	0.00192	0.00058	0.00021

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルまたは[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを、それぞれ砂壤土 (英国) に 20 または 200 g ai/ha の濃度で添加し、20°C、178 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。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル及び[phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルのいずれにおいても主要な分解物としてカルボン酸体 (B)、フェノール体 (C) 及びメトキシ体 (D) が検出された。また *N*脱メチル/カルボン酸体 (E) 及び構造未同定の 2 種類の未知分解物が認められた。標識位置における、分解のプロフィールに差は見られなかった。親化合物の減衰に対応して加水分解物である B が生成し、処理 3 日後に最も多くなり (78.8~82.2% TAR)、以後減少した。その後 C が増加し、処理 28 日後に最大 15.6~16.5% TAR 存在し、以後減衰した。D は徐々に増加し 100~178 日後に 61.1~69.0% TAR であった。また、両標識体のいずれにおいても 178 日後には 10% TAR 程度の未知物質の生成が認められた。滅菌土壌では、100 日後に親化合物は 2% TAR 以下であり、B が 80~93% TAR を占め、非生物的な加水分解が示唆された。どちらの濃度の処理群においても放射能の分布、推移及び分解物の生成は同様な傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルの好氣的土壌における主要分解経路は、速やかにエステルの加水分解を受け、カルボン酸体 (B) の生成、また B はフェニル環 5 位のエーテル結合が開裂してフェノール体 (C) へ、そしてメチル化を受けてメトキシ体 (D) に分解される経路と考えられた。また、分解物の一部はフミン、フミン酸画分へ取り込まれ、さらに CO₂ まで無機化されることが明らかとなった。(参照 2)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルまたは [phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを、それぞれ砂壤土（英国）に 20 または 200 g ai/ha の濃度で添加し、20°C、101 日間インキュベートし、湛水条件下における嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後において、88.6~90.8% TAR が水中より、3.97~7.13% TAR が土壌より検出された。101 日での水中の放射能は 24.9~25.8% TAR に減少し、土壌中の抽出性放射能が 68.7~73.3% TAR に増加した。非抽出性放射能は、試験期間中 2% TAR 未満とわずかであった。

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル及び [phe-¹⁴C]ピラフルフェンエチルのいずれにおいても主要な分解物としてカルボン酸体 (B) 及びフェノール体 (C) が検出された。その他に *N*脱メチル/カルボン酸体 (E) が検出されたがわずかであった。標識位置における、分解のプロファイルに差は見られなかった。親化合物の減衰に対応して加水分解物である B が生成し、処理 1 日後に最も多くなり (97.6~99.0% TAR)、以後減少した。その後 C が 7 日後以降徐々に増加した。D はほとんど見られなかった。どちらの濃度の処理群においても、放射能の分布、推移及び分解物の生成は同様な傾向が認められた。

ピラフルフェンエチルの嫌氣的土壌における主要分解経路は、速やかにエステルの加水分解を受け、カルボン酸体 (B) を生成し、B はフェニル環 5 位のエーテル結合が開裂してフェノール体 (C) へ分解される経路と考えられた。CO₂ への分解もわずかながら認められたが、好氣的土壌で見られた D は、本条件下ではほとんど認められなかった。(参照 2)

(3) 土壌吸着試験

ピラフルフェンエチルの土壌吸着試験が 4 種類の国内土壌（埴壤土：福島、愛知、和歌山、砂質埴壤土：茨城）を用いて実施された。また、分解物 B、C 及び D の土壌吸着試験が 3 種類の英国土壌（2 種類の砂壤土及び埴壤土）を用いて実施された。

ピラフルフェンエチル及び分解物の土壌吸着係数は表 6 に示されている。(参照 2)

表 6 ピラフルフェンエチル及び分解物の土壌吸着係数

検体	土壌吸着係数 ($K_{F^{ads}}$)	有機炭素含有率による補正吸着係数 ($K_{F^{ads}_{oc}}$)
ピラフルフェンエチル	35.9~106	2,700~5,210
分解物 B	2.21~3.02	81~197
分解物 C	26.2~52.7	1,420~2,180
分解物 D	52.2~115	3,100~4,350

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチルを用い、50°C、pH 4 (フタル酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) 及び 25°C、pH 7 の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ピラフルフェンエチルの 50°Cにおける推定半減期は pH に依存し、アルカリ性側で速やかであり (pH 4 : 120 時間超、pH 7 : 2.4~120 時間、pH 9 : 2.4 時間未満)、25°Cでの推定半減期は 13.1 日であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水)

[pyr-¹⁴C]ピラフルフェンエチル、[pyr-¹⁴C]分解物 B、[pyr-¹⁴C]分解物 C または [pyr-¹⁴C]分解物 D を滅菌蒸留水及び自然水 (河川水:大阪府 石川) に 0.06 µg/mL の濃度で添加し、キセノンアークランプ光 (光強度 : 85.8 W/m²、波長 : 280~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

ピラフルフェンエチル及び分解物の水中光分解半減期は表 7 に示されている。

ピラフルフェンエチルを用いた試験では、自然水での主分解物は B であったが、滅菌蒸留水では 10%TAR を超える分解物は確認されなかった。(参照 2)

表 7 ピラフルフェンエチル及び分解物の水中光分解推定半減期

検体	推定半減期 (時間)	
	蒸留水	自然水
ピラフルフェンエチル	61.5 [53.4]	33.2 [28.8]
分解物 B	22.1 [19.2]	17.2 [14.9]
分解物 C	8.7 [7.6]	1.3 [1.1]
分解物 D	29.1 [25.3]	30.1 [26.1]

[] 内は東京春 (4~6 月) の太陽光換算半減期

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (青森)、沖積・埴壤土 (秋田、福岡)、火山灰・軽埴土 (茨城) 及び洪積・埴壤土 (福岡) を用い、ピラフルフェンエチル、分解物 B、C 及び D を分析対象化合物とした畑地状態及び湛水状態における土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期		
			ピラフルフェンエチル	ピラフルフェンエチル+分解物	
圃	畑地	40 g ai/ha	火山灰・埴壤土	約 1 日	約 18 日

場 試 験	秋処理		沖積・埴壤土	1日以内	約23日
	畑地 春処理	40 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約1日	約78日
			沖積・埴壤土	1日以内	約12日
	水田	57 g ai/ha	火山灰・軽埴土	約1日	約42日
沖積・埴壤土			約2日	約78日	
容 器 内 試 験	湛水 条件	0.02 mg/kg	火山灰・埴壤土	約1日	約304日
			洪積・埴壤土	約1日	約202日
	畑地 条件	0.02 mg/kg	火山灰・軽埴土	約1日	約256日
			沖積・埴壤土	約1日	約213日

※圃場試験の畑地は2.0%フロアブル剤、水田は0.19%フロアブル剤、容器内試験は純品を使用

6. 作物残留試験

水稻、麦類、野菜などにおける、ピラフルフェンエチル及び代謝物B、C及びD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に示されており、全て定量限界未満であった。(参照2)

7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。(参照2)

表9 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雌雄 3	0、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	313	1,250	認知力の低下、運動性の低下、姿勢の異常、運動失調、筋緊張の低下、反射の低下、自律神経系の異常、死亡
	一般状態 (多元観察)	日本白色種 ウサギ 雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	自発運動低下、四肢伸張
	呼吸・循環器 (睡眠作用)	日本白色種 ウサギ 雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	313	1,250	呼吸、血圧低下

※溶媒には1%Tween80を用いて実施された。

8. 急性毒性試験

ピラフルフェンエチル、原体混在物 (DEC、4,4-DCP、4,5-DCP 及び DIM)、代謝物 (B、C 及び D) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 及び 11 に示されている。(参照 2、3)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 ²⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与後 6 時間から被毛粗剛、自発運動の低下が見られた。 剖検所見では胸腺萎縮等が見られた。 死亡例なし
経口 ¹⁾	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口 ²⁾	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌 1 例に流涙、雄で体重低下等の症状が発現 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸数の減少、呼吸深大、被毛湿潤 死亡例なし
		>5.03	>5.03	

* : 1)では溶媒にコーン油を使用し、2)では 0.5%CMC を使用して、油性及び水溶媒とした場合の急性経口毒性を比較検討している。

表 11 急性毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
DEC (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、黄褐色尿及び眼周囲の赤色分泌物、雌で生殖器周囲の被毛汚染 死亡例なし
4,4-DCP (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、下痢、軟便、肛門/生殖器の被毛及び黄褐色尿 死亡例なし
4,5-DCP (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、下痢、軟便及び肛門周囲の被

					毛汚染 死亡例なし
DIM (原体混在物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、黄褐色尿及び下痢 死亡例なし
B (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,000~3,000	3,000	流涎、自発運動の低下、被毛汚染、眼周囲の赤色分泌物、削瘦、脱水症状 死亡例の剖検所見では胸腺の赤色点状斑、肝の黄色化または黄白色化、胃の出血斑、腸管内容物の黒色化または黄色化、回腸の出血斑、精囊萎縮
C (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	自発運動の低下、流涎、軟便、脱毛、眼周囲及び肛門/生殖器周囲に被毛汚染 3,000 mg/kg 体重投与群の雄 1 例で死亡例があり、その剖検では回腸の軽度出血及び精囊萎縮
D (代謝物)	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	3,000~5,000	自発運動の低下、歩行異常、流涎、肛門/生殖器周囲の被毛汚染、眼周囲の赤色分泌物、横臥、伏臥、流涎、削瘦、脱水症状 雌の死亡例の剖検で、肝小葉の明瞭化、胸腺の萎縮及び赤色化または赤色斑

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験、Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、日本白色種ウサギを用いた眼一次刺激性試験で軽度の刺激性が認められたが、他は陰性であった。(参照 2、3)

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、200、1,000、5,000 及び 15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、15,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、Hb、Ht、血漿 TP

及び Alb 減少、脾絶対重量の増加、雄で死亡、AST、ALT 及び ALP 上昇、腎絶対重量の増加、肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm (雄：456 mg/kg 体重/日、雌：499 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体：0、40、200 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。

死亡例は認められず、一般状態、体重及び摂餌量等においても検体投与に関連した変化は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で投与 7 週後に PT の延長が認められたが、一過性であった。また、全投与群雄で投与 7 週後に APTT の短縮が認められたが、投与前の値と同程度であり、用量相関性が無いことから、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Glu の増加、雄でリンの減少、雌で ALP 及び塩素の増加が見られたが、用量相関性が無く、投与開始前の値と同等であるため、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。

本試験において、最高投与量の 1,000 mg/kg 体重/日投与群でも影響が見られなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4)

(3) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

ラットを用いた経皮 (原体：0、100、300 及び 1,000mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間 (一日 6~7 時間、週 7 日) 亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、投与に関連した毒性所見は見られなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

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、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

死亡例は認められず、一般状態、体重、摂餌量及び摂水量等においても検体投与に関連した変化は認められなかった。40 mg/kg 体重/日投与群雌で血液学的検査においていくつかの指標に統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が無いことから、検体投与に関連した影響では無いと考えられた。血液生化学的検査では、全投与群雌でカルシウムの減少、1,000 mg/kg 体重/日投与群で Glu の増加等が見られ、これらは統計学的に有意であったが、変化の程度がわずかであること、一過性であること、片方の性に見られた変化であることにより検体投与に関連した影響では無いと考えられた。