

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピリフタリド

英名：pyriftalid (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(RS)-7-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルチオ)-3-メチル-2-ベンゾフラン  
-1(3H)-オン

英名：(RS)-7-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylthio)-3-methyl-2-benzofuran  
-1(3H)-one

#### CAS (No.135186-78-6)

和名：7-[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)チオ]-3-メチル  
-1(3H)-イソベンゾフラノン

英名：7-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)thio]-3-methyl  
-1(3H)-isobenzofuranone

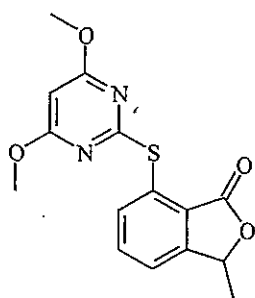
### 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S

### 5. 分子量

318.4

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピリフタリドは、1989年にチバガイギー社（現：シンジェンタ社）によって開発されたイソベンゾフラン環を持つ除草剤であり、イネ科雑草に対する防除効果を有する。作用機構は、分岐鎖アミノ酸の1種であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成に関与する植物に特有のアセトラクテート合成酵素（ALS）の働きを阻害し、タンパク質代謝に異常を来すとされている。

日本では、2002年に初回農薬登録されており、諸外国では韓国で農薬登録されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007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、ピリフタリドのフェニル環の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリド）及びピリミジン環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリド）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ピリフタリドに換算した。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

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

全血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0.5~1時間後にC<sub>max</sub>に達した後、二相性の減衰を示した。高用量群では、投与0.25~0.5時間後にC<sub>max</sub>に達した後、再び増加し、投与12~24時間後に2回目のピークを示した。（参照2）

表1 全血中放射能濃度推移

投与量	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフタリド				[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフタリド			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.42	0.68	9.0	5.5	0.25	0.24	5.0	5.8
T <sub>1/2</sub> (時間) α相/β相	4/14	4/25	-/24	-/23	4/64	3/67	-/51	-/61

T<sub>max</sub>：最高濃度到達時間、C<sub>max</sub>：最高濃度、T<sub>1/2</sub>：半減期

-：二相性を示さなかったため求めず

#### (2) 排泄・分布（単回経口）

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

低用量群では、総投与放射能（TAR）の64.7~79.2%が消化管から吸収され、投与後96時間に84.5~100%TARが排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後168時間に雄で62.3~70.5% TAR、雌で71.2~76.5%TARが排泄された。糞中への排泄は雄で31.6~33.0% TAR、雌で18.3~21.3%TARと雄でやや多く、排泄経路に性差が認められたが、標識位置による差は認められなかった。投与7日後の組織内残留は0.2~1.5%TARであり、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは最大で0.0053 µg/g、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは最大で0.0471 µg/gと標識位置による差が認められたが、性差は認められなかった。

高用量群では吸収率が 25.0~35.5%と著しく低下したが、投与後 96 時間に 90.3~95.2%TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間に糞中に 59.9~72.2%TAR、尿中に 24.0~34.2%TAR が排泄された。排泄経路に雌雄及び標識位置による差は認められなかった。投与 7 日後の組織内残留は 0.2~0.4%TAR であり、低用量群と同様、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは最大で 0.249 µg/g、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは最大で 2.90 µg/g と標識位置による差が認められたが、性差は認められなかった。(参照 2)

### (3) 排泄・分布 (反復経口)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) にピリフタリドの非標識体を高用量で 14 日間連続投与後、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

55.4~73.7%TAR が吸収され、投与後 96 時間に 90.6~94.3%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間までに雄で 54.2%TAR、雌で 71.4%TAR が排泄された。糞中への排泄は雄で 41.9%TAR、雌で 23.0%TAR と雄で多く、低用量単回投与群と同様、排泄経路に性差が認められた。投与 7 日後の組織内残留は 0.9~1.4%TAR であり、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、最大で 0.0364 µg/g 検出された。排泄及び体内分布に、反復投与による影響は認められなかった。(参照 2)

### (4) 胆汁排泄

胆管カニュレーション処理した Wistar ラット (一群雄 3~5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群では 76.9~89.7%TAR が吸収され、投与後 48 時間に胆汁中に 17.1~29.7% TAR、尿中に 54.9~56.5%TAR が排泄された。高用量群では 21.5%TAR が吸収されたに過ぎず、投与後 48 時間の胆汁中、尿中及び糞中排泄を合計しても 42.3%TAR であり、消化管内に 47.1%TAR が残存した。

また、胆管カニュレーション処理ラットと非処理ラットを比較した結果、低用量群における尿中排泄率の差が小さかったことから、再吸収は起こりづらく腸肝循環はほとんどないと考えられた。(参照 2)

### (5) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 12~24 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝臓、腎臓、全血及び血漿で高かった。ほとんどの組織において、低用量群では投与 0.5 時間後 (全血中 T<sub>max</sub> 付近) が最も高く (0.0193~2.07 µg/g)、高用量群では投与 24~48 時間後

が最も高かった (0.103~15.5 µg/g)。放射能濃度はその後経時的に低下したが、臓器・組織内における  $T_{1/2}$  は、用量及び性別に関係なく、[phe- $^{14}$ C]ピリフタリドに比べ[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドの方が長かった。(参照 2)

## (6) 代謝物同定・定量

[phe- $^{14}$ C]ピリフタリドまたは[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与[1.(2)]及び[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドを低用量反復経口投与[1.(3)]した Wistar ラットの投与後 168 時間の糞及び尿、[phe- $^{14}$ C]ピリフタリドを低用量、[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与[1.(4)]した Wistar 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。

糞中から認められた成分の大部分は親化合物であり、低用量群 (1.2~3.2% TAR) と比較して高用量群 (38.2~56.9% TAR) で高かった。その他の代謝物はいずれも 5% TAR 以下であり、多くは 1% TAR 以下であった。非抽出放射能は 0.1~13.3% TAR であり、低用量群では高用量群の約 2 倍であった。

尿中からは 32 種類の代謝画分と、少なくとも 36 種類の代謝物の存在が認められた。親化合物が低用量群で 7.6~19.9% TAR、高用量群で 3.1~9.3% TAR 認められ、親化合物以外に 10% TAR 以上認められた主要代謝物は B (4.6~14.2% TAR) であり、それに次いで K、[phe- $^{14}$ C]ピリフタリドに特有な代謝物 H と Q、[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドに特有な代謝物 X が 1.2~9.0% TAR 認められた。他の代謝物はいずれも 5% TAR 以下であった。親化合物には量的な差が認められ、雌で雄の約 2 倍、低用量群で高用量群の約 2 倍であった。

胆汁中からは、糞及び尿で認められた代謝物の多くが認められた。主要代謝物は D とグルクロン酸抱合体である W 及び L であった。しかし、これらも含め、いずれの代謝物も 5% TAR 以下であった。

ラットに経口投与されたピリフタリドは複雑な代謝パターンを示したが、用量、性別、反復投与及び胆管カニュレーション処理による影響を受けなかった。ピリフタリドのラット体内における推定代謝経路は、第一段階としてピリミジン部位の脱メチル化 (主要経路)、ベンゾフラン環の 3 位及び 3-メチル基のヒドロキシル化、ジメトキシピリミジン部分の 5 位のヒドロキシル化、硫黄架橋部位の酸化、開裂及び S 酸化、第 2 段階として S メチル化、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合と考えられた。(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

[phe- $^{14}$ C]ピリフタリドまたは[pyr- $^{14}$ C]ピリフタリドをそれぞれ 328 g ai/ha、346 g ai/ha の施用量で播種 3 週間後 (5 葉期) の水稻 (品種：コシヒカリ) に茎葉散布し、水稻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総残留放射能 (TRR) は表 2 に示されている。

[phe- $^{14}$ C]ピリフタリド処理では 7 種類の代謝物が同定され、散布 105 日後に主要代謝物 H が稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 11.5% TRR (0.117 mg/kg)、

15.3%TRR (0.0020 mg/kg) 及び 28.3%TRR (0.0405 mg/kg) を占めた。その他に I が最大 6.4%TRR、K が最大 10.5%TRR、D、B、J 及び E がそれぞれ最大で 8.0%TRR 認められた。親化合物は稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 9.2%TRR (0.089 mg/kg)、2.0%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 10.1%TRR (0.014 mg/kg) であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリド処理では 4 種類の代謝物が同定され、散布 105 日後に主要代謝物 K が稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 14.2%TRR (0.114 mg/kg)、0.2%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 1.2%TRR (0.001 mg/kg) を占めた。他に D 及び B が各試料中にそれぞれ最大で 9.2%TRR、E が稲わら及び籾殻中にそれぞれ最大で 5.6%TRR 認められた。親化合物は稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 10.0%TRR (0.080 mg/kg)、0.3%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 18.6%TRR (0.023 mg/kg) であった。

水稻におけるピリフタリドの代謝は速やかであり、主要代謝経路は、硫黄の酸化による E の生成またはベンゾフラン環 3 位の酸化による D の生成とその後の脱メチルによる K の生成、ピリミジン部分の脱メチル化による B の生成とその後のベンゾフラン環 3 位の酸化による K の生成、E の生成に続く硫黄架橋の開裂、酸化による H、J 及び I の生成と考えられた。(参照 2)

表 2 各部における総残留放射能 (mg/kg、( ) 内は%TRR)

採取時期	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフタリド		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフタリド	
	茎葉	穂	茎葉	穂
処理 1 時間後	3.16 (1.1)	/	4.49 (1.8)	/
処理 28 日後	0.276 (1.7)	/	0.267 (2.8)	/
処理 70 日後	0.258 (2.9)	0.026 (0.1)	0.307 (7.5)	0.049 (0.3)
成熟期 (処理 105 日後)	〈稲わら〉 0.971 (5.2)	〈玄米〉 0.013 (<0.1) 〈籾殻〉 0.143 (0.1)	〈稲わら〉 0.801 (4.0)	〈玄米〉 0.062 (0.2) 〈籾殻〉 0.124 (0.1)

/ : 試料採取せず

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを、それぞれ沖積埴壤土 (兵庫)、壤土 (兵庫) に乾土あたり約 0.5 mg/kg の濃度で添加し、30°C、湛水条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理直後の水相における抽出放射能は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリド及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでそれぞれ 77.3%TAR 及び 94.8%TAR であったが、その後経時的に減少し、処理 116~120 日後には両標識体とも 1.2~3.8%TAR になった。土壤相における抽出放射能は、両標識体とも処理 7~16 日後まで増加した後、試験終了時 (259 日後または 116 日後) まで減少し、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは 51.1%TAR (259 日後)、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは 34.7%TAR (116 日後) となった。時間の経過に伴って、放射能が水相から土壤相へ移行したと考えられた。なお、両標識体とも非抽出性放射能は試験開始直後の<0.1~0.3%TAR から徐々に増加し、試験終了時には 30.3~35.4%TAR となった。

親化合物は速やかに分解し、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリド及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドの推定半減期は、それぞれ5.4日及び6.8日であった。主要分解物は、Bと[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリド特有のFであった。Bの最高値は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは59.4%TAR（処理16日後）、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは53.7%TAR（処理14日後）であった。Fは処理153日後に最高値38.5%TARに達した。[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドではHも認められたが、生成量は4.3%TAR以下であった。

好氣的湛水土壤におけるピリフタリドの主要分解経路は、脱メチル化によるBの生成、並びにピリミジン環部分のメチル基置換によるFの生成、もしくは酸化によるスルホキシド体であるHを経由し、結合残留物を生成するとともに、最終的にCO<sub>2</sub>に分解される経路と考えられた。（参照2）

## （2）土壤吸着試験

ピリフタリドの土壤吸着試験が4種類の国内土壤（軽埴土：新潟、石川及び高知、埴壤土：鹿児島）を用いて実施された。

吸着係数Kは14.8~230、有機炭素含有率により補正した吸着係数K<sub>oc</sub>は694~16,000であった。（参照2）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験（緩衝液）

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを用い、pH4（フタル酸）、pH5（酢酸）、pH7（リン酸）及びpH9（ホウ酸）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ピリフタリドは、50℃において、pH4、5及び7の各緩衝液中で安定であった。pH9の緩衝液中では、25℃、50℃及び60℃のいずれにおいても分解（ラクトン環の開裂）が認められ、推定半減期はそれぞれの温度で4.73日、0.26日及び0.10日であった。主要分解物はAaであり、25℃、30日間で最大89.7%TAR認められた。（参照2）

### （2）水中光分解試験（精製水及び自然水）

ピリフタリド（非標識体）を滅菌精製水及び自然水（河川水、埼玉県志木市荒川中流）に0.5 µg/mLの濃度で添加し、キセノンランプ光（光強度：36.7 W/m<sup>2</sup>、波長：300~400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区では、両試験水ともに分解物I及びZが検出された。推定半減期は、精製水で5.2時間、自然水では4.7時間であった。これらは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると、それぞれ1.02日及び0.92日であった。暗所対照区では、両試験水ともに分解は認められなかった。（参照2）

### （3）水中光分解試験（自然水）

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを自然水（河川水、スイス Froschweiher、Möhlin、Argau）に0.8 µg/mLの濃度で添加し、キセノンアークランプ光（光強度：63.9 W/m<sup>2</sup>、波長：300~400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区での推定半減期は 19.0 時間であり、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 6.5 日であった。主要分解物は I であり、最大で 37.5% TAR 認められた。CO<sub>2</sub> は経時的に増加し、試験終了時 (30 日) で 13.0% TAR 認められた。暗所対照区ではピリフタリドの分解は認められなかった。

主要分解経路は、硫黄架橋の開裂及びスルフィン酸の酸化と考えられた。(参照 2)

#### (4) 水中光分解試験 (緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドを、それぞれ pH 7 の滅菌緩衝液に 2.5 mg/L、1.1 mg/L の濃度で添加し、キセノンアークランプ光 (光強度: 40.8~44.5 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区での推定半減期は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリド及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでそれぞれ 27.4 時間及び 28 時間であった。これらは、東京における春の太陽光下での半減期に換算するとそれぞれ 6.53 日及び 6.12 日であった。主要分解物は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは I (最大で 15.3% TAR)、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフタリドでは Z (最大で 27.2% TAR) であった。CO<sub>2</sub> が試験終了時 (15 日) にそれぞれ 15.7% TAR 及び 6.0% TAR 認められた。両標識体とも、暗所対照区ではピリフタリドの分解は認められなかった。

主要分解経路は、硫黄架橋の開裂とそれに続く酸化と考えられた。(参照 2)

### 5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (青森) 及び洪積・埴壤土 (大阪) を用いて、ピリフタリド、分解物 B、F、I 及び Z を分析対象化合物とした水田 (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 3 に示されている。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期	
			ピリフタリド	ピリフタリド+分解物
圃場試験	270 g ai/ha	火山灰・埴壤土	約 1 日	約 1 日
		洪積・埴壤土	約 1 日	約 1 日
容器内試験	0.5 mg/kg	火山灰・埴壤土	約 2 日	約 2 日
		洪積・埴壤土	約 1 日	約 6 日

※圃場試験で 0.6% 粒剤、容器内試験で純品を使用

### 6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピリフタリド及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 4 に示されており、全て定量限界未満であった。(参照 2)

表 4 作物残留試験成績

作物名(部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ピリフタリド		代謝物 H	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻(玄米) 1999年	2	270 <sup>SG</sup>	1	65-94	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008
水稻(稲わら) 1999年				65-94	<0.04	<0.04	<0.06	<0.06
水稻(玄米) 2000年	2	270 <sup>G</sup>	1	85-95	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008
水稻(稲わら) 2000年				85-95	<0.04	<0.04	<0.06	<0.06
水稻(玄米) 2005年	2	360 <sup>G</sup>	2	44-75	<0.005	<0.005	<0.008	<0.008
水稻(稲わら) 2005年				44-75	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04

- ・処理方法は散布処理とし、SG：顆粒水和剤、G：粒剤を用いた。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界の平均に<を付して記載した。

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス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 5 に示されている。(参照 2)

表 5 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)	Wistar ラット	雄 3	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	自発運動量	Wistar ラット	雄 12	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	麻酔作用 (睡眠作用)	Wistar ラット	雄 8	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃)	Wistar ラット	雄 10	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし



	麻酔作用 (睡眠時間)	ICR マウス	雄 8	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	痙攣誘発作用 (電撃)	ICR マウス	雄 10	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3}$ mg/mL ( <i>in vitro</i> )	$3 \times 10^{-4}$ mg/mL	$3 \times 10^{-3}$ mg/mL	直接作用（一過 性の収縮）及び バリウムによる 収縮反応の抑制
循環 器系	血圧・心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、300、 1,000、3,000 (無麻酔) (経口)	3,000	—	影響なし
骨格 筋系	筋力	ICR マウス	雄 8	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
消化 器系	腸管炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
血液 系	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、300、 1,000、3,000 (経口)	3,000	—	影響なし

※溶媒には、モルモットの摘出回腸を用いた試験のみ DMSO を用い、他の試験では CMC を用いて実施された。

## 8. 急性毒性試験

ピリフタリド、代謝物 H、I 及び Z を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 及び 7 に示されている。(参照 2)

表 6 急性毒性試験結果概要（原体）

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	Tif-MAG マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 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 <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸速度の軽度な減少、眼周 囲の汚れ、眼瞼痙攣 死亡例なし
		>5.54	>5.54	

表 7 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 H	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,900	2,360	活動低下または鎮静、立毛、横臥、呼吸困難、振戦及び強直性間代性痙攣
代謝物 I	経口	HanBrl:WIST ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Z	経口	アルビノラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	軽度の活動低下及び立毛、うずくまり姿勢、運動失調 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

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、ヒマラヤンモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。(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)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300、3,000、7,500 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。死亡例は認められず、検体投与による体重及び摂餌量への影響も認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 23.8 mg/kg 体重/日、雌: 25.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 8 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
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤血球粒度分布幅増加</li> <li>・尿中蛋白増加</li> <li>・腎比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・腎尿細管円柱増加</li> <li>・腎盂拡張及び移行上皮過形成</li> <li>・脾へモジデリン沈着増加 (頻度)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 増加</li> <li>・TP、Alb 及び Glob 増加</li> <li>・尿中ウロビリノーゲン増加</li> <li>・脾へモジデリン沈着増強 (程度)</li> </ul>
7,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・腎絶対重量増加</li> <li>・肝腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿中 WBC 増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、カリウム及びビリリン増加</li> </ul>

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Eos 増加</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 増加</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ T.Chol、TG 及び GGT 増加</li> <li>・ カリウム及びリン増加</li> <li>・ 尿中 WBC 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 腎尿細管萎縮の軽度増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> </ul>
300 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 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1,000 及び 30,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。死亡例及び検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 30,000 ppm 投与群の雄で TG 増加、肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (1.76 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (44.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 9 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ PLT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> </ul>	1,000 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

### (3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、3,000 及び 15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

死亡例は認められず、また一般状態、症状観察、機能検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査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。15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量低下及び食餌効率低下が認められた。

本試験では、いずれの投与群でも神経毒性は認められなかった。雄ではその他の毒性所見も認められず、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雄で 15,000 ppm (1,140

mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (248 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(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) を用いた混餌 (原体: 0、30、150、1,000、6,000 及び 30,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。死亡例は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺及び肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 29.6 mg/kg 体重/日、雌: 31.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 1 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 低下</li> <li>・ PT 延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb、Ht 及び MCH 低下</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP 増加</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ TP 及び Glob 増加、A/G 比低下</li> <li>・ TG 及び ALP 増加</li> <li>・ 甲状腺及び肝絶対・比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 甲状腺及び肝絶対・比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	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)

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm、雌のみさらに 7,500 ppm 投与群も設定) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 投与群の雌で、限局性肝細胞過形成の発現頻度増加が認められたが、この組織像に変異肝細胞巣は認められず、また腫瘍性病変とは異なり、小葉構造を保持し、細胞異型性はなく、周囲の肝実質細胞への圧迫も観察されなかった。

脱髄により影響を受けた坐骨神経では、コレステロール肉芽腫 (コレステリン針状結晶の沈着) が 3,000 ppm 以上投与群の雌雄に数例認められた。加えて、雄では 1,000 ppm 以上投与群で神経線維の変性 (主に軸索の変性) の程度増強が認められた。このような脱髄及び神経線維の変性は、老齢ラットに自然発生的に発現することが知られており、本試験において神経学的異常を示唆する一般状態が観察されていないこと、神経系の他の部位、特に脳神経根に同様の変化が認めら