

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1～6〕は、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの([phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン)及びピリジン環の2、6位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの([pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン)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プロキシフェンに換算した。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

##### a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各3匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを2 mg/kg体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）または1,000 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。

血中放射能濃度推移は、表1に示されている。（参照 10、11）

表1 血中放射能濃度推移

	2 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (時間)	4	8	8	8
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.399	0.086	70	12
T <sub>1/2</sub> (時間)	10	14	12	12

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (4)b.〕の結果、未変化体が胆汁中に検出されなかったことから、糞中に排泄された未変化体は未吸収のものと考えられ、ピリプロキシフェンの低用量投与における吸収率は、63～69%であると推定された。（参照 8）

#### (2) 分布

##### a. 分布-1

SDラット（一群雌雄各3匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン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。

主要組織内の残留放射能濃度は、表2に示されている。

低用量群では、脂肪以外の組織において投与2～8時間後に最高濃度となり、以後半減期8～35時間で減少し、投与72時間後には0.03 µg/g以下となった。組織別放射能分布量は肝臓において最も高く、8時間後に最高濃度2.13～2.44 µg/g〔総投与放射能(TAR)の3.6～4.5%〕となった。

高用量群では、脂肪以外の組織において投与2～8時間後に最高濃度となり、以後半減期5～17時間で減少し、投与72時間後には12 µg/g以下となった。腎

臓及び肝臓における最高濃度はそれぞれ雄で 83 及び 323  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 34 及び 155  $\mu\text{g/g}$  であった。脂肪においては投与 12 (雄) 及び 24 (雌) 時間後に最高濃度 (170 及び 155  $\mu\text{g/g}$ ) となり、半減期 23~35 時間で減少し、投与 72 時間後には 46 及び 45  $\mu\text{g/g}$  となった。組織別放射能分布量はすべての組織、測定時点で 1.3%TAR 未満であった。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。(参照 8~11)

表 2 主要組織内の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

		$T_{\text{max}}$ 付近 <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 (168 時間後)
2 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.83)、血液(0.399)、腎臓(0.322)、脂肪(0.189)	脂肪(0.010)、肝臓(0.003)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、骨(0.001)、血液(<0.001)
	雌	肝臓(2.13)、脂肪(0.311)、腎臓(0.151)、卵巣(0.103)、血液(0.086)	脂肪(0.013)、肝臓(0.004)、卵巣(0.002)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、血液(<0.001)
1,000 mg/kg 体重	雄	肝臓(295)、脂肪(96)、腎臓(70)、血液(70)	脂肪(8.0)、肝臓(1.7)、腎臓(0.4)、筋肉(0.3)、脾臓(0.2)、脳(0.2)、血液(<0.3)
	雌	肝臓(151)、脂肪(124)、腎臓(34)、卵巣(32)、肺(19)、心臓(18)、血液(12)	脂肪(9.5)、肝臓(1.5)、卵巣(0.9)、腎臓(0.4)、子宮(0.3)、脳(0.3)、脾臓(0.2)、血液(<0.3)

1) 低用量群では、雄は 4 時間後、雌は 8 時間後。高用量群では、雌雄とも 8 時間後。

### b. 分布-2

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に [phe-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンまたは [pyr-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンを、低用量または高用量で単回経口投与、あるいは非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回連続経口投与し、最終投与 24 時間後に [phe-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンを 1 回経口投与する、体内分布試験が実施された。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群及び反復投与群で 0.010~0.048  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 8.0~9.5  $\mu\text{g/g}$  であった。その他の組織では、低用量群及び反復投与群で 0.006  $\mu\text{g/g}$  以下、高用量群で 2.6  $\mu\text{g/g}$  以下であった。(参照 8~11)

### (3) 代謝物同定・定量

#### a. 代謝物同定・定量 (尿、糞及び組織中)

分布試験-2[1. (2)b.]における尿及び糞、分布試験-1[1. (3)a.]における血液、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 3 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン投与群では、投与後2日間の尿及び糞中の代謝物はそれぞれ11及び17種類の計26種類以上が検出され、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン投与群では、尿及び糞中の代謝物は13種類以上が検出され、そのうち10種類の代謝物を同定し代謝経路を推定した。未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に排泄され、21.2~37.2%TARであった。

主要代謝物は末端フェニル基4'位が酸化されたBであり、その他末端フェニル基2'位またはピリジン環5位の水酸化によるGまたはJ、フェニル基4'位及びピリジン環5位の水酸化によるE、脱フェニル化によるK、プロピルフェニルエーテル結合の開裂によるF、BまたはEの硫酸またはグルクロン酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、いずれも10%TAR未満であった。

また、血液中の主要代謝物はEの硫酸抱合体であり、最高濃度は雄で0.358 µg/g、雌で0.037 µg/gであった。肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄ともBの硫酸抱合体、Eの硫酸抱合体、Cの硫酸抱合体であった。なお、雌の肝臓においては、Bも主要代謝物であった。(参照8~10)

表3 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	部位	親化合物	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] ピリプロキシフェン	2 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	Dの硫酸抱合体(0.5~3.1)、Bの硫酸抱合体(0.4~1.0)
		糞	31.1~ 37.2	B(24.5~43.3)、E(2.0~8.5)、C(1.3~3.3)、D(0.4~0.5)、G(0.2)、H(0.2)
	1,000 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	Dの硫酸抱合体(0.3~1.6)、Bの硫酸抱合体(0.5~1.0)
		糞	25.1~ 31.1	B(35.2~48.3)、Bの硫酸抱合体(2.1~3.7)、Cの硫酸抱合体(1.1~2.6)、E(1.0~1.5)、C(0.8~1.4)、Eの硫酸抱合体(0.4~1.3)、Gの硫酸抱合体(0.5~0.7)、G(0.2)、POPA(0.2)
	2 mg/kg 体重 反復経口	尿	—	D(0.8~3.8)、Bの硫酸抱合体(0.6~1.4)
		糞	6.5~ 11.4	B(34.5~54.4)、C(2.7~8.3)、E(0.8~3.0)、D(0.4~0.6)、G(0.2)、H(0.1~0.4)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピリプロキシフェン	2 mg/kg 体重 単回経口	尿	—	F(1.0~1.7)、Bの硫酸抱合体(0.3~0.4)
		糞	21.2~ 34.8	B(23.3~47.2)、E(1.2~7.2)、G(1.8~2.8)、K(0.8~1.1)、Bの硫酸抱合体(0.4)、Eの抱合体(0.2~0.3)、J(0.3)、Bのグルクロン酸抱合体(0.2~0.3)
	1,000 mg/kg 体重 単回経口	尿	1.3~ 2.7	F(3.0~4.9)、B(1.0~5.6)、Bの硫酸抱合体(0.2~0.8)、Eの硫酸抱合体(0.1~0.2)
		糞	21.9~ 32.5	B(38.4~46.4)、Bの硫酸抱合体(1.2~1.6)、K(1.2~1.6)、Bのグルクロン酸抱合体、E(0.3~0.4)、Eの硫酸抱合体(0.3~0.9)、G(0.2)、J(0.1)

注) 数値は5匹の平均値を示す。

検出限界未満であったものは計算に用いなかったため一部は2~4匹の平均値である。

## b. 代謝物同定・定量（胆汁中）

胆汁中排泄試験[1. (4)b.]における胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には、代謝物 B、C、D 及び E の硫酸抱合体が検出されたが、未変化のピリプロキシフェンは検出されなかった

## (4) 排泄

### a. 糞尿中排泄

分布試験-2[1. (2)a.]における尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを単回経口投与した場合、高用量群において、投与後 10 時間または 1 日に軟便・下痢が認められたが翌日以降には回復した。低用量群には影響は認められなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを投与した場合、投与後 2 日に総投与放射能 (TAR) の 87.9~95.8%、投与後 7 日間に 91.6~97.6%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞 (約 80~90%) 中であり、尿 (約 8%以下) 中は少なかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与後 1 日以内に軟便・下痢の症状が認められたが、低用量群では認められなかった。投与後 2 日に 88.9~92.9%TAR、投与後 7 日に 92.3~98.5%TAR が尿、糞及び呼気中に排泄された。排泄率は糞中が 84.7~93.2%TAR で高く、尿中が 4.9~11.8%TAR、呼気中が 0.2~0.5%TAR であった。(参照 8、9)

表 4 尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

		2 mg/kg 体重 単回経口		1,000 mg/kg 体重 単回経口		2 mg/kg 体重 反復経口	
		尿	糞	尿	糞	尿	糞
[phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン	雄	8.3	89.3	6.8	89.6	11.5	81.2
	雌	5.2	91.7	4.8	91.5	8.8	82.8
[pyr- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン	雄	5.7	86.1	7.5	89.0		
	雌	4.9	93.2	11.8	84.7		

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低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 2 日間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 2 日の総排泄量は 79.9~90.2%TAR であった。(参照 8)

表5 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

	尿	糞	胆汁
雄	2.7	38.4	33.8
雌	1.7	51.3	36.5

## 2. 植物体内運命試験

### (1) きゅうり

きゅうり(品種名:相模半白)に、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[py-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのメタノール溶液が処理され、植物体内運命試験が実施された。

試験条件は、表6に示されている。

表6 試験条件

処理方法	処理量	採取時期 (処理後日数)	処理部位
葉面処理	約 200 µg ai/葉 (塗布)	0、1、3、7、14 及び 21 日後	処理葉、処理葉以外の茎葉及び 果実
果実処理	約 30 µg ai/2 果実 (塗布)	0、3 及び 7 日後	処理果実

葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布は表7に、果実処理後のきゅうり果実中放射能分布は表8に示されている。

葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し(21日後 29.6~45.4%TAR)、半減期は12.5~18.4日であったのに対し、果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し(7日後 8.2~8.5%TAR)、半減期は1.9~2.0日であった。

表7 葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布

	総処理放射能に対する割合 (%TAR)					
	[phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン			[py- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数 (日)			処理後日数 (日)		
	0	7	21	0	7	21
処理葉	101.8 (18.9)	99.1 (16.2)	101.1 (18.5)	102.4 (19.2)	99.5 (16.6)	95.7 (15.1)
表面洗浄液	100.2 (18.6)	52.7 (8.63)	37.6 (6.87)	101.0 (18.9)	50.5 (8.43)	20.5 (3.23)
抽出液	1.6 (0.30)	43.4 (7.11)	52.5 (9.59)	1.4 (0.26)	44.2 (7.37)	66.4 (10.5)
抽出残渣	<0.1 (<0.02)	3.0 (0.49)	11.0 (2.01)	<0.1 (<0.02)	4.8 (0.80)	8.8 (1.39)

茎葉部	—	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	<0.1 (<0.01)	0.6 (<0.01)
果実	—	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	0.3 (<0.01)	2.1 (<0.01)

( ) 内は残留放射濃度、—：分析せず

表 8 果実処理後のきゅうり果実中放射能分布

	総処理放射能に対する割合 (%TAR)					
	[phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン			[py- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数 (日)			処理後日数 (日)		
	0	3	7	0	3	7
処理果実	104.2 (2.24)	98.1 (0.381)	98.7 (0.101)	103.9 (1.26)	97.1 (0.546)	91.0 (0.071)
表面洗浄液	91.9 (1.98)	6.6 (0.026)	2.1 (0.002)	92.5 (1.12)	6.8 (0.038)	1.4 (0.001)
抽出液	12.3 (0.265)	85.1 (0.331)	83.9 (0.086)	11.3 (0.137)	83.4 (0.469)	80.7 (0.063)
抽出残渣	<0.1 (<0.001)	6.4 (0.025)	12.7 (0.013)	0.1 (0.001)	6.9 (0.039)	8.9 (0.007)

( ) 内は残留放射濃度

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は、遊離体の B、H、J、K、L 及び極性代謝物であった。葉における極性代謝物は、B、C、H、I、J、K 及び M のグルコース抱合体であった。また、果実における極性代謝物は、B、C、D、H、J、K 及び M のグルコース抱合体であった。

きゅうりにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂による H の生成、フェニル基 4 位の水酸化及びピリジン環 5 位の水酸化による B 及び J の生成であった。主要代謝物は B、H、J 及び K であり、いずれもほとんどがグルコース抱合体の形で存在していた。(参照 12)

## (2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験

開花期のきゅうり (品種名：相模半白) を栽培したワグネルポットの土壌表面に、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液を、それぞれ 511 µg または 498 µg で添加した 100 g の土壌が処理された (250 g ai/ha 相当)。処理直後に土壌、処理 7 日後に土壌及びきゅうりが採取され、土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5~100%TAR であり、多くは土壌表面から 10 cm まで (土壌 I) に存在し、それ以下の層 (土壌 II) には 0.3%TAR

未満存在した。土壌 I には、ピリプロキシフェンが 53.9~55.6% TAR 存在し、他に B、J 及び K 微量検出された。土壌抽出残渣には 30.7~34.8% TAR が残存した。

きゅうりに存在する放射能は [phe-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンの場合、0.1% TAR 未満であった。[pyr-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンの場合、果実に 0.5% TAR、茎葉部に 0.3% TAR 存在したが、ピリプロキシフェンは検出されず、残留放射能の大部分は F (0.1~0.4% TAR) であった。(参照 13)

### (3) トマト

[phe-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンまたは [pyr-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンのアセトン溶液と空製剤の希釈混合液を、トマト (品種: Bush Beefsteak) の果実に 1 回につき約 150g ai/ha で、収穫前約 35、21 及び 7 日の 3 回散布された。最終処理 7 日後に果実が収穫され、植物体内運命試験が実施された。

成熟トマト果実中の残留放射能の分布は表 9 に示されている。総残留放射能濃度は 0.259~0.335 mg/kg で、表面洗浄液、搾りかす (残渣を除く) 及び果汁から合計で総残留放射能 (TRR) の約 95% が抽出された。主要成分として、ピリプロキシフェンが 49.8~67.6% TRR (0.132~0.237 mg/kg)、その他に代謝物として、B、C、D、F、K、L 及び M が遊離体あるいは抱合体<sup>1</sup>として 1.9~6.8% TRR 検出された。特に、果実の抽出液中の M は抱合体を含むと 10.9% TRR 検出された。果汁では、ピリプロキシフェンと B は検出されなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が検出された。トマトにおける主要代謝経路はフェニル基 4 位の水酸化及びエーテル結合の開裂であると考えられた。(参照 14)

表 9 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

	[phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液	3.3	0.011	1.8	0.005
搾りかす	82.4	0.276	65.3	0.169
果汁	14.3	0.048	32.9	0.085
総計	100	0.335	100	0.259

### (4) オレンジ

[phe-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンまたは [pyr-<sup>14</sup>C] ピリプロキシフェンを水で希釈し、バレンシアオレンジ (品種: Cutter Valencia) の果樹に 225 g ai/ha で茎葉散布された。処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、植物体内運命試験が実

<sup>1</sup> どの成分の抱合体かは同定されていない。

施された。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 10 に示されている。

果実における総残留放射能濃度は 0.087~0.203 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 45.1~47.9%TRR (0.039~0.097 mg/kg) で、その大部分は果皮に存在した。主要代謝物は、B (4.1~6.5%TRR) であり、抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満 (合計では 26.1~37.1%TRR) であった。

葉における総残留放射能濃度は 7.22~9.14 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 22.1~28.1%TRR (2.02~2.03 mg/kg)、B とそのグルコース抱合体が 10.9~11.4%TRR (0.784~1.04 mg/kg) であった。また、ピリプロキシフェンの 6.4~7.2%TRR 及び B の 2.1~2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5%TRR 未満 (合計では 20.7~28.9%TRR) であった。

オレンジの果実及び葉における主要代謝経路はエーテル結合の開裂及び水酸化であり、さらに各代謝物の抱合体化により多数の極性代謝物が生成したと考えられた。(参照 15)

表 10 果実及び葉中の残留放射能の分布

		[phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	<0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	<0.001	2.2	0.004
	総計	100	0.087	100	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.81	94.2	8.61
	総計	100	7.22	100	9.14

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液が、容器内の砂質壇壤土(高知)にそれぞれ乾土当たり 0.51 及び 0.48 mg ai/kg 添加され、25℃の暗条件下で、30 日間インキュベーションし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1~77.2%TRR、また、土壌残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30

日後では[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンはそれぞれ 33.9~45.7 または 16.9~28.2% TAR であった。好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識位置の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3% TAR で、推定半減期は 6.3 日であった。

分解経路としては、ピリプロキシフェンのフェニル基 4' 位の水酸化により B が生成され、さらにエーテル結合の開裂により C が生成、C はフェニル基の開裂を受け最終的には <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> にまで分解される経路が考えられた。また、ピリプロキシフェン及び B のジフェニルエーテル結合の開裂により K が生成、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により M が生成、さらにアルコールの酸化により F が生成され、最終的には CO<sub>2</sub> にまで分解される経路もあると考えられた。(参照 16)

## (2) 土壤表面光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンが砂壤土(愛知)及びシルト質壤土(茨城)に 100 mg ai/m<sup>2</sup> で添加され、自然太陽光(兵庫県宝塚市の屋外、1988 年 7 月)により、土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における処理 8 週後の残留放射能は 54.5~61.2% TAR で、暗所対照区(87.5~88.7% TAR)に対し分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11~13 週であった。主要分解物の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンで、最大 13.3% TAR 生成された。また、土壤残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4~6.0% TAR に対して、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1% TAR に達した。

処理 8 週後、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン処理区の主要分解物は、H(1.3~3.0% TAR)であり、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン処理区では、M(0.7~4.7% TAR)及び L(0.2~2.0% TAR)、さらに B、K 及び N がわずかに検出された。

ピリプロキシフェンの土壤表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に CO<sub>2</sub> まで分解される経路であると考えられた。(参照 17)

## (3) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤[壤土(東京)、埴壤土(高知)、砂壤土(愛知)及び砂土(兵庫)]を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 25.1~637、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 13,000~58,000(砂土を除く)であり、ピリプロキシフェンの土壤吸着性は、極めて小さいと考えられた。(参照 18)

#### (4) 土壤溶脱性試験

2種類の土壤 [シルト質壤土 (茨城)、砂質壤土 (愛知)] カラム (内径 3 cm × 30 cm、アルミホイルで遮光) に [phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを乾土あたり 1.0 mg/kg 添加し、360 mL の蒸留水を 2.0 mL/時間で滴下し、土壤溶脱性試験が実施された。

ピリプロキシフェンは土壤の種類にかかわらず 83.5% TAR 以上が処理土壤に留まり、溶出液中に 0.1 または 2.8% TAR が検出された。(参照 19)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは [pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) に 0.1 mg/L 添加した後、50 ± 0.1°C、暗条件下で 7 日間インキュベーションし、加水分解試験が実施された。

いずれの条件においてもピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロキシフェンの推定半減期は、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンで pH 4.0 で 367~718 日であったが、その他の条件では算出されなかった。未同定の加水分解物は 1.6% TAR 以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 20)

#### (2) 水中光分解試験

蒸留水、ろ過滅菌及びオートクレーブ滅菌した河川水 (兵庫県武庫川) に非イオン性界面活性剤 Tween85 を加え、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン及び [pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製後、太陽光 (光強度: 21.4 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) に 5 週間暴露し、水中光分解試験が実施された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、暴露 5 週後の残留放射能は蒸留水で 29.9~34.3% TAR、河川水で 33.9~45.4% TAR と差がなかった。推定半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ 17.5 及び 21 日 (東京 [春] 太陽光換算: 16.0 及び 19.3 日) であった。なお、暗条件では極めて安定であり、5 週間においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び M であり、5 週間には、それぞれ 11.3~29.4 及び 15.8~30.4% TAR であった。その他の分解物として H、N 及び K が 2.1% TAR 以下、さらに約 15 種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも 3% TAR 以下であった。ピリプロキシフェンは、29.9~45.4% TAR であった。

ピリプロキシフェンの水中光分解経路は、3 つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2 系統の分解経路、すなわち H 及び N を生成する経路ま

たはK及びMを生成する経路を経て最終的にCO<sub>2</sub>にまで分解される経路であると考えられた。(参照21)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)及び沖積土・埴壤土(高知)を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。推定半減期は、表11に示されている。(参照22)

表11 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
			ピリプロキシフェン
容器内試験	5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21
		沖積土・埴壤土	26
圃場試験	250 g ai/ha ×4回	火山灰土・軽埴土	4
		沖積埴土・埴土	6

※圃場試験では10%乳剤を使用。

## 6. 作物残留試験

野菜(きゅうり、なす、トマト、メロン、ピーマン、ししとう)及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は、国内での適用作物については別紙3に、インポートトレランス申請された作物(クランベリー)については別紙4に示されている(試験成績はブルーベリーで代替された)。国内で栽培される農産物におけるピリプロキシフェンの最高値は荒茶の散布30日後における5.2 mg/kgであった(参照23、75)。ブルーベリーにおける最高値は、散布7日後における0.62 mg/kgであった(参照69)。

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、ピリプロキシフェンを暴露評価対象化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表12に示されている(別紙5参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリプロキシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された茶を含むすべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表12 食品中から摂取されるピリプロキシフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	26.16	13.27	25.56	30.83

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 24)

表 13 一般薬理試験

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	ICR マウス	雌雄 3	0, 200, 1,000, 5,000 (経口)	1,000	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で、軟便・下痢の発現が認められた。
		雄 3	0, 30, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
		雄 9~10	0, 125, 500, 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 200, 1,000, 5,000 (経口)	5,000	—
脳波	雄 3		0, 10, 20, 50, 100 (静注)	100	—	影響なし。
呼吸・循環器系	イヌ	雄 3	0, 2, 10, 50 (静注)	10	50	50 mg/kg 体重投与群で、呼吸促迫及び一時的な呼吸停止、血圧の軽度な低下及びその後の上昇、血流量の増加が認められた。
	Hartley モルモット	雄 3	10 <sup>8</sup> , 10 <sup>7</sup> , 10 <sup>6</sup> , 10 <sup>5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>5</sup> g/mL	—	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
平滑筋	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 3 10 <sup>8</sup> 、10 <sup>7</sup> 、10 <sup>6</sup> 、 10 <sup>5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>5</sup> g/mL	—	影響なし。
		Hartley モルモット	雄 3 10 <sup>8</sup> 、10 <sup>7</sup> 、10 <sup>6</sup> 、 10 <sup>5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>6</sup> g/mL	10 <sup>5</sup> g/mL	10 <sup>5</sup> g/mL 投与群 で、セトニによる収 縮反応の抑制が認 められた。
	摘出輸精管	Hartley モルモット	雄 3 10 <sup>8</sup> 、10 <sup>7</sup> 、10 <sup>6</sup> 、 10 <sup>5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>5</sup> g/mL	—	影響なし。
消化器系	腸管内 輸送能	ICR マウス	雄 10 0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
体性 神経系	神経一筋	SD ラット	雄 3 10 <sup>8</sup> 、10 <sup>7</sup> 、10 <sup>6</sup> 、 10 <sup>5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>5</sup> g/mL	—	影響なし。
	角膜反射	NZW ウサギ	雄 3 0、1、5、20 % (点眼)	20 %	—	影響なし。
電解質	尿中電解質	SD ラット	雄 10 0、125、500、 2,000 (経口)	500	2,000	2,000 mg/kg 体重 投与群で、Na <sup>+</sup> の上 昇及び K <sup>+</sup> の低下が 認められた。
血液	血液凝固	SD ラット	雄 4~5 0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。
	溶血	SD ラット	雄 5 0、125、500、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし。

—：最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

ピリプロキシフェン(原体)のICRマウス及びSDラットを用いた急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験、SDラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表14に示されている。(参照25~29)

表 14 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	SD ラット	>5,000	>5,000	自発運動減少、軟便、下痢、体重増加抑制
	ICR マウス	>5,000	>5,000	自発運動減少、歩行失調、呼吸不規則、体重増加抑制、 2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 5,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり
経皮	SD ラット	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		流涎、尿失禁、体重増加抑制
		>1.3	>1.3	

ピリプロキシフェンの原体混在物(メチル異性体)及び代謝物 B、F、H、J 及び K の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 30、31)

表 15 急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

投与経路	化合物	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	原体混在物 (メチル異性体)	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	B	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	F	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少
経口	H	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥、側臥、呼吸不規則
経口	J	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で死亡例あり
経口	K	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（Draize 法）が実施された。眼に対して非常に軽度の刺激性（結膜潮紅等）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。（参照 33）

Hertlay モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 34）

## 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、400、2,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.5	118	309	642
	雌	27.7	141	356	784

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌で死亡（事故死）が 1 例確認された。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 ppm（雄：23.5 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 17 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
10,000 ppm	・ TP 及び Alb 増加	・ TP、Alb 及び PL 増加
5,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ MCH 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・ RBC、H 及び Ht 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量 <sup>2</sup> 増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
400 ppm	毒性所見なし	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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

表 18 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.2	149	838	2,030
	雌	37.9	197	964	2,350

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少等、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：28.2 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 19 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（6例）</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・腎嚢胞</li> <li>・心筋変性</li> <li>・腎乳頭壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（9例）</li> <li>・体重増加抑制（4週目）</li> <li>・心筋変性</li> <li>・腎乳頭壊死</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂水量増加</li> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCHC (5,000 ppm のみ) 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・AST 及び ALT 増加</li> <li>・腎褪色、肝暗色化</li> <li>・肝及び副腎比重量増加</li> <li>・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症、尿細管石灰沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂水量増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・PL 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管石灰沈着</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCH 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 10,000 ppm 投与群についてはデータ数が少ないため統計解析を実施せず。

### (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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群で認められた主な所見は表 20 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 20 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ALP 増加 ・肝細胞肥大 (滑面小胞体増加)	
300 mg/kg 体重/日 以上	・肝絶対及び比重量増加	・T.Chol、PL 増加 ・肝細胞肥大 (滑面小胞体増加)
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 6カ月間慢性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 6 カ月間慢性毒性試験が実施された。

表 21 6カ月間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.80	24.0	121	682
	雌	5.36	27.5	136	688

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

(本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等、雌でナトリウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 24.0 mg/kg 体重/日、雌: 27.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 78)

表 22 6 カ月間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、便の黄白色化</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・TP、Alb、BUN、GGT 及びカルシウム増加</li> <li>・Glu、TG、カリウム及びクロール減少</li> <li>・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・肝黒褐色化</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、便の黄白色化</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・RBC、Hb、Ht、MCHC 及び PLT 減少</li> <li>・TP、Alb、T.Chol、BUN、PL 及びカルシウム増加</li> <li>・Glu 及び ChE 減少</li> <li>・尿蛋白、黄色あるいは黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性、尿比重高値、尿中ナトリウム増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・T.Chol、PL 及び A/G 比増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ナトリウム増加</li> <li>・下垂体絶対重量減少</li> </ul>
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

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、30、100、300 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。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、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol の増加、肝絶対重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液系への影響等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日未満、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

表 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（2 例）：一般状態の悪化及び体重減少</li> <li>・嘔吐、流涎、下痢</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・ALT、AST 及び T.Bil 増加</li> <li>・肝腫大、表面不整</li> <li>・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐、流涎、下痢</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・ALT 及び AST 増加</li> <li>・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・削瘦*</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び RBC 減少*</li> <li>・MCV 増加、PT 延長</li> <li>・ALP 及び TG 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対重量増加</li> </ul>

100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PCV、RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加 (1 例)</li> </ul>	毒性所見なし

\* : 300 mg/kg 体重/日投与群のみで認められた所見

### (3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

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、3 及び 10 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、前述の 1 年間慢性毒性試験① (イヌ) [11. (1)] において無毒性量が設定できなかったために、追加試験として行われた。

血液学的検査において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、PLT 増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた。また、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で、PLT 増加が認められたが、1 例を除き試験実施施設の背景データの範囲内であったため、投与に起因する影響とは考えられなかった。

本試験において、毒性学的な変化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 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

### (4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、120、600 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 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 24 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		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.42	27.3	138
	雌	7.04	35.1	183

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄 : 27.3 mg/kg 体重/日、雌 : 35.1 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 41)

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・T.Chol 及び PL 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	81.3	423
	雌	21.1	107	533

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

血液学的検査において、3,000 ppm 投与群の雄で MCV の減少が認められたが、他の検査項目に変化がないので、毒性学的意義は明らかでなかった。また、600 ppm 投与群の雄で WBC 及び補正 WBC に有意な低値が認められたが、用量相関性がなく、生物学的意義は明らかでなかった。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で生存率低下、全身性アミロイドーシス増加等が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (107 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 42)

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・円背姿勢、自発運動減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加 （上皮小体、胆嚢に有意差あり）</li> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・円背姿勢、自発運動減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加（副腎皮質、甲状腺、上皮小体、肝臓等に有意差あり）</li> <li>・尿細管石灰化、慢性進行性腎症、皮質萎縮</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加 （腺胃に有意差あり）</li> </ul>	600 ppm 以下毒性所見なし
120 ppm	毒性所見なし	

## 1 2. 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 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.5	76.4	386
		雌	17.7	87.3	442
	F <sub>1</sub> 世代	雄	19.4	97.3	519
		雌	20.6	105	554

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、表 29 に示されている。

性周期、親動物の交尾率及び受胎率、母動物の妊娠期間、出産率、性比等に、投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝比重量、腎比重量の増加が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（P 雄：15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：19.4 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（P 雌：87.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：105 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（P 雄：76.4 mg/kg

体重/日、F<sub>1</sub>雄:97.3 mg/kg 体重/日、P雌:87.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌:105 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 43)

表 1 2世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	P世代		F <sub>1</sub> 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・慢性間質性腎炎 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重 量増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝比重量増加 ・腎比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 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

## (2) 発生毒性試験(ラット①、器官形成期投与)

SD ラット(一群雌 36~42 匹)の妊娠 7~17 日に強制経口(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーン油)投与して発生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 30 に示されている。

骨格変異については第 7 頸椎横突孔の開存の発現率が 300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加したが、腰肋等の変異の出現率に増加傾向が認められなかった。催奇形作用に結びつく所見とは考えられなかった。

出生児では検体投与に起因した影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸椎横突孔の開存の発現率増加等が認められ、出生児では検体投与による影響が認められなかった。無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 100 mg/kg 体重/日、出生児で本試験の最高用量 1,000 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 44)

表 30 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	胎児	出生児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡</li> <li>・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹</li> <li>・ 自発運動量減少</li> <li>・ 削瘦</li> <li>・ 鼻周囲の血性汚れ</li> <li>・ 耳介及び四肢の蒼白化</li> <li>・ 心臓及び胸腺絶対重量減少</li> <li>・ 腎及び副腎絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 胎死亡率増加、生存胎児数減少</li> </ul>	毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 第 7 頸椎横突孔の開存</li> </ul>	
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び摂水量増加</li> </ul>	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ラット②、妊娠前～妊娠初期投与）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて、妊娠前から妊娠初期に強制経口（原体：0、100、300、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前から交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前から交配期間を含め妊娠 7 日までとされた。

各投与群で認められた主な所見は表 31 に示されている。

親動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、24 例中 2 例が死亡し、剖検の結果、肝臓のうっ血及び腫大、胸腺及び脾臓の萎縮、副腎の腫大ならびに胃粘膜の潰瘍が認められた。

胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で黄体数が有意な低値を示したが、背景データの範囲内であることから検体投与による影響ではないと考えられた。その他、着床数、生存胎児数の有意な低値、胎児体重の高値を示したが、軽度な変動で、かつ用量依存性がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝、腎及び副腎絶対重量の増加、雌で腎絶対重量の増加が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったため、無毒性量は、親動物で雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。（参照 46）

表 31 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	親（雄）	親（雌）	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・死亡（2例） ・削瘦、自発運動減少 ・副腎、胸腺及び脾絶対重量増加	毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以上	・軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹	・摂餌量減少	
300 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・肝、腎及び副腎腫大 ・胸腺萎縮、絶対重量減少	・軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 ・体重増加抑制	
100 mg/kg 体重/日以上	・肝、腎、副腎絶対重量増加	・腎絶対重量増加	

（4）発生毒性試験（ラット③、妊娠～分娩期（周産期及び授乳期）投与）

SD ラット（一群雌 23～24 匹）を用いて、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口（原体：0、30、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 32 に示されている。

児動物の感覚機能の発達、情動性・運動協調性、学習能及び繁殖能については検体投与による影響は見られなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物及び児動物に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 100 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 47）

表 32 発生毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
500 mg/kg 体重/日	・脾及び胸腺萎縮、副腎腫大、肝鬱血ないし胃底腺部の潰瘍（重篤例・死亡例） ・肛門部発赤・腫脹 ・自発運動減少、粗毛、体温低下等 ・肝腫大	・出生率及び生存率低下 ・膀胱壁肥厚・充血 ・膈開口の遅延
300 mg/kg 体重/日以上	・軟便、下痢便、流涎 ・体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・精巣下垂の遅延 ・耳介の開展、腹部被毛の発生、眼瞼開裂及び下切歯萌出の遅延 ・腎盂拡張
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (5) 発生毒性試験 (ウサギ)

JW-NIBS ウサギ (一群雌 15~18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少が認められ、死亡例がみられたので、評価を行う上で十分な数の生存胎児を得られなかった。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、削瘦、被毛光沢不良、自発運動減少および呼吸緩徐あるいは呼吸深大等の症状が発現し、流産・早産がみられた。流産・早産、死亡及び衰弱のため強制と殺した母動物の剖検所見として、胃の内出血痕、盲腸の内出血痕、うっ血、内容物の状態 (性状、色及び粘張度) の変化等がみられ、摂餌不良との関連性が疑われた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において自発運動減少、流産・早産等が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日、胎児では、評価に十分な生存胎児が得られなかったことから 1,000 mg/kg 体重/日投与群を評価に用いないこととし、無毒性量は 300 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 45)

### 13. 遺伝毒性試験

ピリプロキシフェン (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞 (CHO-K1) 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。試験結果は、表 33 に示すとおり、すべて陰性であった。(参照 48~52)

表 33 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	673~21,500 µg/7 <sup>°</sup> イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター 細胞 (V79)	10~300 µg/mL (-S9) 3~100 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	9.64~321.4 µg/mL (+/-S9) 10~100 µg/mL (-S9) 30~300 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ヒト培養上皮細胞 (HeLa S3)	0.1~204.8 µg/mL (+/-S9)	陰性

<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞 (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
----------------	------	----------------------------	----------------------------	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリプロキシフェンの原体混在物 (メチル異性体) 及び代謝物 (B、F、H、J 及び K) の細菌を用いた復帰変異試験が実施された。試験結果は表 34 に示すとおり、試験結果はすべて陰性であった。(参照 53~54)

表 34 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

化合物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物	復帰変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (+/-S9)	陰性
B	復帰変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	2.5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (-S9)	陰性
F			5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (+S9)	
H			156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (+/-S9)	陰性
J			15.6~500 µg/7 <sup>°</sup> V- (+/-S9)	陰性
K			2.5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (-S9)	陰性
			5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (+S9)	
	62.5~2,000 µg/7 <sup>°</sup> V- (+/-S9)	陰性		

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下