

3. 土壤中運命試験

畑地土壤（茨城）に[phe-¹⁴C]ピリダリル、[pro-¹⁴C]ピリダリル又は[pyr-¹⁴C]ピリダリルを 200 g ai/ha の用量で散布後、25±1°Cの暗所下で 180 日間インキュベーションする土壤中運命試験が実施された。

抽出性放射能は経時的に減少し、処理 180 日後では 40.9～62.8%TAR に減少した。¹⁴CO₂は経時的に増加し、処理 180 日後には 13.6～25.7%TAR 生成した。非抽出性放射能も経時的に増加し、処理 180 日後には 25.1～30.3%TAR に増加した。

分解物として C、D 及び J が認められたが、10%TAR を超える分解物は認められなかった。C 及び D は最大でそれぞれ 8.1 及び 8.0%TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]ピリダリル特有の分解物である J は、処理 61 日後に 6.5%TAR に達した後、減少し、処理 180 日後には 3.4%TAR であった。これらは、さらに ¹⁴CO₂ にまで無機化されるか、又は土壤に強固に結合することが示唆された。推定半減期は、[pyr-¹⁴C]ピリダリル、[phe-¹⁴C]ピリダリル及び[pro-¹⁴C]ピリダリルでそれぞれ 93.3、174 及び 148 日と算出された。

土壤中におけるピリダリルの主要分解経路は、フェニル基のプロペニルエーテルの開裂及び水酸基のメトキシ化、その後の J の生成であると考えられた。（参照 11）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリダリルを pH 5（酢酸緩衝液）並びに pH 7 及び 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に 4 µg/L となるように添加し、25°Cの暗所下で 30 日間インキュベーションする加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の推定半減期は、pH 5 で 4.0 年、pH 7 で 3.3 年、pH 9 で 2.9 年であり、ピリダリルは加水分解に対し安定であった。（参照 12）

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリダリル及び[phe-¹⁴C]ピリダリルを pH 7 の滅菌ホウ酸緩衝液及び pH 7 の滅菌フミン酸水溶液に 4 µg/L の濃度で添加し、25±1°Cでキセノンランプ光（光強度：531 W/m²、波長：300～800 nm）を明 12 時間、暗 12 時間の周期で 30 日間照射する水中光分解試験が実施された。また、[pro-¹⁴C]ピリダリルについても同様の条件で、緩衝液で 14 日間、フミン酸水溶液で 7 日間、キセノンランプ光（光強度：496 W/m²、波長：300～800 nm）を照射する試験が実施された。

北緯 35 度（東京）、春の自然太陽光下における推定半減期は、[pyr-¹⁴C]ピリダリルで 9.1 日（緩衝液）及び 3.5 日（フミン酸水溶液）、[phe-¹⁴C]ピリダリルで 8.6 日（緩衝液）及び 3.8 日（フミン酸水溶液）、[pro-¹⁴C]ピリダリルで 5.8 日（緩衝液）及び 4.0 日（フミン酸水溶液）と算出された。

[pyr-¹⁴C]ピリダリル及び[phe-¹⁴C]ピリダリルの緩衝液における主要な光分解反応は、C 及び E を経由した H 及び J への分解であった。[pro-¹⁴C]ピリダリルの緩

衝液における主要分解物は、3,3-ジクロロプロペノール及び 3,3-ジクロロプロペン酸であり、その後マロン酸も生成した。(参照 13~14)

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城）、未固結堆積岩・埴壤土（高知）及び未固結堆物地質・埴壤土（岩手）を用いて、ピリダリル及び2種類の分解物（C及びD）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。結果は表4に示されている。(参照 15)

表4 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期（日）	
			ピリダリル	ピリダリル＋分解物
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰土・埴壤土	118	270
		未固結堆積岩・埴壤土	361	361以上
圃場試験	200 g ai/ha	未固結堆物地質・埴壤土	78	82
		未固結堆積岩・埴壤土	245	255

注) 圃場試験ではフロアブルを使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、ピリダリル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、今回、豆類（未成熟）への適用拡大申請に伴い、新たに実施されたさやいんげんの試験を含め、別紙3に示されている。最高値は、最終散布7日後に収穫したしそ（茎葉）の21.2 mg/kgであった。また、だいこんの葉部では最高値で2.34 mg/kgが検出されたが、根部では、ほとんど定量限界未満であり、植物体内での移行性及び土壌からの吸収はほとんどないものと考えられた。(参照16、17、59、68、75)

(2) 後作物残留試験

はくさい及びだいこんを用いて、ピリダリル及び代謝物 C を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は表5に示されており、いずれの作物においても定量限界未満であった。(参照 18)

表5 後作物残留性試験結果

作物名 〔栽培形態〕(分析部位) 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピリダリル	C
はくさい 〔露地〕(茎葉) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02
だいこん 〔露地〕(葉部) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02
だいこん 〔露地〕(根部) 2001年度	1	200	4	140	<0.01	<0.02

- ・試験にはフロアブル剤が用いられた。
- ・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

(3) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、ピリダリル(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として食品から摂取される推定摂取量が別紙4及び表6に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からピリダリルが最大の残留を示す使用条件で、今回、豆類(未成熟)への適用拡大申請に伴い、新たに作物残留試験が実施されたさやいんげん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下に行った。

表6 食品中より摂取されるピリダリルの推定摂取量

	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)
推定摂取量 (µg/人/日)	125	60	116	109

8. 一般薬理試験

ラ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 7 に示されている。
(参照 19)

表 7 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
一般症状 及び行動 [Irwin]	SD ラット	雄 3 雌 3	0, 600, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
呼吸数	ビーグル犬	雄 4	0, 80, 400, 2,000 (十二指腸内)	80	400	増加傾向
血圧				400	2,000	低下傾向
心拍数				2,000	—	投与による影響なし
心電図				2,000	—	投与による影響なし

—: 最小作用量は設定できなかった。

9. 急性毒性試験

ピリダリルの急性毒性試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 20
~22)

表 8 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)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一例でごくわずかな体重減少 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一例でごくわずかな体重減少 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、過呼吸、呼吸緩徐、自 発運動減少、低体温、被毛の湿潤、鼻 部及び頸部周囲の褐色汚れ 死亡例なし
		>2.01	>2.01	

ピリダリルの原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 9 に示
されている。(参照 23~25)

表9 急性毒性試験結果概要（原体混在物）

投与経路	被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	原体混在物Ⅰ	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物Ⅱ	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物Ⅲ	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

10. 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が実施された。ごく軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。（参照 26～27）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）の結果、紅斑及び浮腫が認められた。感作率は 80% であり、強度の皮膚感作性が認められた。（参照 28）

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.56	56.0	111
	雌	6.45	64.0	129

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

副腎及び卵巣において病理組織学的変化が認められたが、高純度品を用いて実施されたラットの 90 日間亜急性毒性試験②[11. (2)]でコルチコステロンに有意な変化が認められなかったこと及びラットを用いた 4 週間投与によるホルモン検討試験[16. (1)③]で血中ホルモン濃度に何ら影響が認められなかったことから、血中ホルモン濃度に影響しない程度の変化であると考えられた。

本試験において、1,000 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 100 ppm（雄：5.56 mg/kg 体重/日、雌：6.45 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、CPK 減少 ・ A/G 比増加 ・ 心、肝及び腎比重量²増加 ・ 肝暗調化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 例死亡（肝細胞壊死） ・ T.Chol 及び GGT 増加 ・ 心比重量増加 ・ 肝暗調化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝細胞単細胞壊死 ・ 卵巣間質腺細胞空胞化 ・ 副腎網状帯細胞空胞化の増加傾向*
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 脳及び肺比重量増加 ・ 肺の泡沫細胞集簇の増加傾向* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝及び腎比重量の増加 ・ 肺の泡沫細胞集簇の増加傾向*
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) * は統計学的有意差なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②<高純度品を用いた試験>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、ただしホルモン測定群として対照群及び最高用量群のみ一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（高純度品：0、70、700、2,000 及び 3,500 ppm、平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	2,000 ppm	3,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.68	47.4	133	233
	雌	5.37	55.5	153	256

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、700 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 70 ppm（雄：4.68 mg/kg 体重/日、雌：5.37 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 13. 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH 増加 ・ テストステロン減少 ・ 腎及び副腎比重量増加 ・ 副腎網状帯細胞空胞化 ・ 肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇の増加傾向* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ エストラジオール減少 ・ 肺、腎及び副腎比重量増加 ・ 肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇の増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 副腎束状帯細胞空胞化 ・ 副腎網状帯細胞空胞化 ・ 副腎球状帯細胞空胞減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ MCV 増加 ・ Lym 増加 ・ GGT 及び PL 増加 ・ 肝、肺及び甲状腺比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ PLT 増加 ・ Lym 増加 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝及び卵巣比重量増加 ・ 卵巣間質腺細胞空胞化
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び Ht 増加 ・ A/G 比、T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝細胞単細胞壊死（病変の程度の増加傾向）* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加 ・ GGT 増加 ・ 肝細胞単細胞壊死 ・ 単核細胞浸潤
70 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) * は統計学的有意差なし

(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、10、100 及び 300/1,000³ 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 14 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与 2、3 日目に雌雄各 1 例が死亡（以後 1,000 mg/kg 体重/日投与群は投与中止）、300 mg/kg 体重/日投与群で投与 38 日目に雌 1 例が死亡し、死因は呼吸不全と考えられた。また、100 mg/kg 体重/日投与群で投与 10 日目に雌 1 例が瀕死状態となったが、その後回復した。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Glu 増加等、雌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 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

³ 最高用量群は試験開始時に 1,000 mg/kg 体重/日であったが、投与 2～3 日に雌雄各 1 例ずつ死亡したため、雄は投与 15 日、雌は投与 8 日に用量を 300 mg/kg 体重/日に変更した。

表 14 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
300/1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸異常（呼吸促迫、喘鳴、腹式呼吸、呼吸困難等） Hb 及び Ht 減少 肺動脈及び細動脈壁肥厚 副腎束状帯細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> BUN 減少 肝絶対重量増加及び腎比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> Glu 増加 肺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 呼吸異常 血中カルシウム減少 肺比重量増加 肺動脈及び細動脈壁肥厚 副腎束状帯細胞空胞化 小葉中間帯肝細胞空胞化 腎近位尿細管褐色色素沈着
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.2. 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、1.5、5、20 及び 80 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。

80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 減少、雄で Glu 増加、雌で PLT 増加及び肝比重量増加が認められた。病理組織学的検査については、投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 32）

(2) 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、30、100、500 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 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 15 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		30 ppm	100 ppm	500 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.01	3.40	17.1	34.3
	雌	1.23	4.10	21.1	42.8

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められるものはなかった。

本試験において、500 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 100 ppm (雄：3.40 mg/kg 体重/日、雌：4.10 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 33)

表 16 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
1,000 ppm	・自発運動量増加 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・精巣比重量増加	・自発運動量増加 ・立ち上がり頻度増加
500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝絶対重量減少	・体重増加抑制 ・脾褐色色素沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体：0、15、50、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 17 18 カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	50 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.57	5.04	103	267
	雌	1.46	4.78	99	264

2,500 ppm 投与群の雌で肝及び腎比重量増加、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。2,500 ppm 投与群の雄で精巣比重量の増加が認められたが、対照群のデータが低かったために有意差が認められたものであり、偶発的であると考えられた。

腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上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 50 ppm (雄：5.04 mg/kg 体重/日、雌：4.78 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 34)

1.3. 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 24 匹)を用いた混餌(原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 18 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.80	13.8	68.7
		雌	3.11	15.7	79.1
	F ₁ 世代	雄	3.40	17.0	83.7
		雌	3.62	18.3	91.4

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、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で卵巣比重量増加等が認められ、児動物では 200 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、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも 40 ppm (P 雄: 2.80 mg/kg 体重/日、P 雌: 3.11 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 3.40 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 3.62 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 35)

表 19 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	1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脳、腎、精巣及び精巣上体比重量増加 ・肝及び脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・体重増加抑制 ・甲状腺、卵巣及び肺比重量増加 ・甲状腺小型ろ胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・甲状腺、腎及び精囊比重量増加 ・脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳絶対重量減少 ・甲状腺小型ろ胞増加 ・卵巣間質腺細胞空胞化
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	200 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・卵巣比重量増加
	40 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm			<ul style="list-style-type: none"> ・膈開口遅延 	
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・膈開口遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	
	40 ppm	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 24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体: 0、10、50 及び 250 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。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量低下、50 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、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。胚及び

胎児致死作用並びに催奇形性は認められなかった。(参照 36)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、15、50 及び 150 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。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 15 日以降に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。また、死亡 1 例、流産又は早産 4 例が観察されたが、これらは摂餌量の著しい減少及び体重減少に関連するものと考えられた。

胎児では、150 mg/kg 体重/日投与群の雌で低体重が認められた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 50 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 37)

1.4. 遺伝毒性試験

ピリダリル (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 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 20 に示されているとおり、染色体異常試験以外は陰性であった。染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で構造異常及び数的異常が認められたが、出現頻度は 10%未満の低いものであること、細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であること、また、*in vivo/in vitro* UDS 試験でも陰性であったことから、生体において特段問題となるものではないと考えられた。(参照 38~42)

表 20 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	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	9.77~313 µg/7 ^h V-T (-S9) 39.1~1,250 µg/7 ^h V-T (+S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL/IU 培養細胞	①20~80 µg/mL (-S9) ②625~1,250 µg/mL (-S9) ③39.1~156 µg/mL (-S9)	陰性
			④15~25 µg/mL (+S9)	擬陽性
遺伝子突然変異試験	CHO-K1-BH4 細胞	9.40~300 µg/mL (-S9) 2.0~10.0 µg/mL (+S9)	陰性	
<i>in vivo/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリダリルの代謝物 C、J、K 及び原体混在物 (I、II 及び III) の細菌を用いた復帰突然変異試験、J、K 及び原体混在物 I のチャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、J 及び K の CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、J のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験並びに K 及び原体混在物 I のマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 21 に示されている。原体混在物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験において、TA1535 株で弱い陽性が認められている。しかし、この陽性反応は、用量相関性も再現性も明確でなく、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験においても陰性であったことを考え合わせると、生体において問題となるものではないと考えられた。

代謝物 C、J 及び K については、細菌を用いる復帰突然変異試験をはじめ多くの試験が実施されており、一部の菌株で陽性結果が認められている他、K についてはほ乳類培養細胞 (CHL/IU 細胞) を用いる染色体異常試験においても陽性結果が認められている。ただし、J においては、培養細胞 (V79 細胞) を用いる遺伝子突然変異試験及び *in vivo/in vitro* UDS 試験において陰性であり、K についても培養細胞 (V79 細胞) を用いる遺伝子突然変異試験及びげっ歯類を用いる小核試験の結果も陰性であった。これらを総合的に考えると、代謝物に関しても生体において特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 43~48、76)

表 21 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	15~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 J	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1537 株) <i>S. typhimurium</i> (TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	15.0~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.10~1.6 mg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	CHL/TU 細胞	0.40~1.6 mg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	844, 1,130, 1,500, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
代謝物 K	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA1537 株)	156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	-S9 のみ 陽性
			<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陽性
		遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.11~1.8 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL/TU 細胞	0.11~0.45 mg/mL (+/-S9)	陽性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	
原体混在物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	① 5~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9) ② 156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性
			<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	① 5~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9) ② 156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	+S9 のみ 弱い陽性
	遺伝子突然変異試験	V79 細胞	0.01~0.1 mg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	
原体混在物 II	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 III	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	15~5,000 µg/7 ⁺ ㄴ-ト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.5. その他の試験

(1) ラットの内分泌系に対する影響検討試験

ラットを用いた2世代繁殖試験[13. (1)]で親動物の卵巣比重量増加及び卵巣間質腺細胞空胞化、児動物の膈開口遅延が認められた。また、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①[11. (1)]では副腎の細胞質空胞化、90日間亜急性毒性試験②[11. (2)]では血中テストステロン及びエストラジオールの減少が認められた。これらの影響について検討する目的で、以下の試験が実施された。

① レポータージーンアッセイ試験

ピリダリルの各種ホルモンレセプター（エストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプター）に対する直接作用があるかどうか調べる目的で、ER α 、AR及びTR α を用いたレポータージーンアッセイ試験が実施された。

試験結果から、本剤のER α 、AR及びTR α レセプターに対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用は陰性と判定された。したがって、ピリダリルはエストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプターに対する直接作用はないと考えられた。（参照49）

② ラットの性ホルモン生合成系に対する影響検討試験

ピリダリルのステロイド合成系への影響を検討するため、初代培養ライディッヒ細胞又は卵巣細胞を用いたラット性ホルモン生合成系に対する影響検討試験が実施された。

試験結果から、ピリダリルは3 μ M以上で精巣の性ホルモン生合成過程に影響を与え、その作用は非常に弱い17 β -HSD活性阻害を介したテストステロン合成阻害であることが明らかとなった。アロマターゼ活性阻害は認められなかった。（参照50）

③ ラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験

SDラット（一群雄8匹、雌16匹）を用いた4週間混餌（原体：0、100、500、1,000及び2,000 ppm、平均検体摂取量は表22を参照）投与によるホルモン検討試験が実施された。

表22 ホルモン検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100ppm	500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	25.5	49.9	94.9
	雌	6.1	29.5	54.9	102

2,000 ppm 投与群の雌雄で肝比重量の高値、雄で前立腺（背側葉）比重量の低値、

雌で卵巣間質腺細胞空胞化が認められたが、血中ホルモン（雄：コルチコステロン及びテストステロン、雌：エストラジオール及びプロゲステロン）やその他の関連器官には影響が認められず、内分泌系へ重篤な影響を及ぼさないと考えられた。また、500 ppm 以上投与群の雄及び1,000 ppm 以上投与群の雌で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で100 ppm (5.5 mg/kg 体重/日)、雌で500 ppm (29.5 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 51)

(2) ラットの脂肪酸代謝に対する影響検討試験

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②[11. (2)]において、副腎及び卵巣の空胞化並びに肺の泡沫細胞及び好酸性細胞集簇が認められ、脂質の代謝阻害が疑われたため、肝臓、腎臓、肺、副腎及び卵巣のホモジネートにピリダリルを10 µM (ただし肺のみ30 µM) となるように添加し、脂肪酸代謝への影響を検討する試験が実施された。

試験結果から、ピリダリルは10 µM で副腎ホモジネートの脂肪酸(パルミチン酸)代謝を阻害したが、腎臓、肝臓、肺及び卵巣のホモジネートにおいては、パルミチン酸の代謝に影響を及ぼさなかった。(参照 52)