

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
呼吸・循環器系	呼吸数、呼吸深度、 血圧、心拍数、 心電図	NZW ウサギ	雄 4	0、1、10 (静脈内)	1	10	10 mg/kg 体重で呼吸数増加、呼吸深度減少、収縮期、拡張期及び平均血圧低下
消化器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 6	0、5、15、45、 50、150、450 (経口)	45	50	50 mg/kg 体重以上で小腸輸送の亢進
腎泌尿器系	尿量、尿 pH、 尿比重、 ナトリウム、 カリウム、 クロール	SD ラット	雄 6	0、50、150、 450 (経口)	50	150	150mg/kg 体重でクロール減少、150 mg/kg 体重以上で尿量減少、450 mg/kg 体重で尿比重増加

\*：経口投与は 0.5%CMC ナトリウム水溶液に懸濁して、静脈内投与はポリエチレングリコール (8% *N,N*-ジメチルホルムアミド含有) に溶解して実施した。

—：最小作用量は設定されず

## 8. 急性毒性試験

ピリベンカルブ原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 19~21)

表 26 急性毒性試験概要 (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 雌 3 匹	300~2,000		円背位、下痢、多尿 2,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹			
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸数増加、呼吸雑音、円背位、 立毛、頭部周囲胃赤色/褐色汚 れ 死亡例なし
		>4.9	>4.9	

代謝物/分解物 B~H 及び原体混在物・4~5、7~11 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 27 に示されている。(参照 22~35)

表 27 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
B	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
C	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	自発運動低下、自発運動消失、鼻汁、 流涙、流涎、不規則呼吸、呼吸数減少、 腹臥位、横臥位 2,000 mg/kg 体重で全例死亡

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
D	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	自発運動低下、鼻汁、流涙、流涎、下痢、粘液便、横臥位、赤色尿、不穏 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
E	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	自発運動低下、流涙、流涎、下痢、粘液便、軟便、立毛、鼻端の汚れ 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
F	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	軟便、粘液便、薬物混入便、下腹部の汚れ、下痢 死亡例なし
G	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	2,000 mg/kg 体重で眼瞼下垂、呼吸数減少、努力性呼吸、300 mg/kg 体重以上で円背位、嗜眠、運動失調 2,000 mg/kg 体重で死亡例
H	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物-4	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	粘液便、流涙、腹臥位、下腹部の汚れ、振戦、不規則呼吸、自発運動の消失、体温下降、呼吸数減少 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体 混在物-5	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	閉眼、不規則呼吸、痙攣、流涙、流涎、振戦、体温低下、無便、自発運動消失、横臥位、立毛、拒食、摂餌低下、緑色尿、過敏、鼻端の汚れ、口周囲の汚れ、下腹部の汚れ 300 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物-7	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	軟便、下腹部の汚れ、体重減少 死亡例なし
原体 混在物-8	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	口周囲の汚れ、痙攣、浅速呼吸、横臥位、流涙、軟便、粘液便、下腹部の汚れ、鼻端の汚れ 2000 mg/kg 体重で死亡例
原体 混在物-9	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物-10	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	軟便、粘液便、下痢、下腹部の汚れ、死亡例なし
原体 混在物-11	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	薬物混入便 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

眼・皮膚に対する刺激性については、原体で実施されていない。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 36)

### <参考データ> 製剤を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験

顆粒水和剤 (40%) を用いた NZW ウサギの眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された結果、眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、皮膚に対して中等度の

刺激性が認められた。(参照 37、38)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、1,000、2,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37.8	74.4	172	344
	雌	37.1	72.0	153	306

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、5,000 ppm の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (172 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (72.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

表 29 21 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・ A/G 比上昇</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 十二指腸腔拡張 (3 例) *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ Alb 増加</li> <li>・ 十二指腸腔拡張 (4 例)</li> </ul>
2,500 ppm	2,500 ppm 以下 毒性所見なし	・ 肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

\* : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹、回復群として対照群及び 3,200 ppm 投与群はさらに雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	45.9	184
	雌	13.4	53.3	201

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

投与終了後、3,200 ppm 投与群の十二指腸について、上皮細胞増殖活性亢進の有無を検討するために PCNA 標識率が算出されたが、細胞増殖活性の上昇は認められなかった。

本試験において、3,200 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 800 ppm (雄：45.9 mg/kg 体重/日、雌：53.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

(肝細胞肥大に関する検討試験は[14. (1)]、十二指腸腔拡張の発生機序に関する検討試験は[14. (2)]を参照)

表 31 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 十二指腸腔拡張*</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 十二指腸腔拡張*</li> <li>・ 肝暗調化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素 (ヘモジデリン) 沈着減少</li> </ul>
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：肉眼的にも病理組織学的にも認められた。

### (3) 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、100、600 及び 3,600 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.3	76.8	463
	雌	15.0	90.8	531

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

3,600 ppm 投与群の雌雄の十二指腸について、上皮細胞増殖活性亢進の有無を検討するために PCNA 標識率が算出された。その結果、細胞増殖活性は雄で有意に増加し、雌では統計学的有意差はないものの増加傾向を示した。

本試験において、600 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 100 ppm (雄：13.3 mg/kg 体重/日、雌：15.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 33 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
3,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 減少</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・十二指腸腔拡張*</li> <li>・単細胞性肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 及び BUN 増加、TG 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・十二指腸腔拡張*</li> <li>・単細胞性肝細胞壊死</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・肝細胞肥大**</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*:肉眼的にも病理組織学的にも認められた。なお、十二指腸の拡張部位は胃との境界以降 4~6 cm の腸管であった。

\*\* :肝細胞肥大は 600 ppm 投与群では小葉中心性に、3,600 ppm 投与群ではび漫性に認められた。

#### (4) 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、30 及び 90 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。

90 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便及び水様便が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42）

#### (5) 21 日間亜急性毒性試験（代謝物 B、ラット）＜参考データ＞

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、500、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 21 日間亜急性毒性試験（代謝物 B、ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	42.0	165	418
	雌	45.7	181	429

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雄で 2,000 ppm（165 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 5,000 ppm（429 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

#### (6) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 B、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 B：0、200、800 及び 3,200 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 B、ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	48.2	190
	雌	14.3	54.0	219

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、3,200 ppm 投与群の雌雄で肝細胞肥大（雄はび慢性、雌は小葉中心性）等が認められたので、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：48.2 mg/kg 体重/日、雌：54.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44）

表 36 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 B、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ GGT 及び T.Chol 増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素沈着減少</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
800 ppm 以下	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) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 37 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.97	19.8	103
	雌	5.23	25.5	130

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、3,200 ppm 投与群の雌雄で十二指腸腔拡張が観察されたため、本試験では小腸上部（腺胃境界部から 10 cm の小腸）の重量が測定された。その結果、2,500 ppm 投与群の雌で比重量の有意な増加がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄でび慢性肝細胞脂肪化、2,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（3.97 mg/kg 体重/日）、雌で 500 ppm（25.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 45）

表 38 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ 肝比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素沈着減少</li> <li>・ 甲状腺コロイド変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ T.Chol 増加、TG 減少</li> <li>・ 肝比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素沈着減少</li> </ul>
500 ppm 以上	・ び慢性肝細胞脂肪化	500 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

## (2) 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、5、17.5 及び 60 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。

本試験において、17.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐及び軟便が認められたので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 46)

## (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 39 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 39 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.52	18.1	90.0
	雌	4.34	21.7	115

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、3,200 ppm 群の雌雄で十二指腸腔拡張が観察されたため、本試験では小腸上部 (腺胃境界部から 10 cm の小腸) の重量が測定された。その結果、2,500 ppm 投与群の雌で絶対重量の有意な増加及び比重量の増加傾向がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、肝細胞肥大 (雄はび慢性、雌は小葉中心性) 等が認められたので、無毒性量は雌雄で 500 ppm (雄 : 18.1 mg/kg 体重/日、雌 : 21.7 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 47)

表 40 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	32.9	111
	雌	10.3	30.1	105

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

腫瘍性病変の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

90 日間亜急性毒性試験 [10. (3)] において、3,600 ppm 投与群の雌雄で十二指腸腔拡張が観察されたため、本試験では小腸上部（腺胃境界部から 5 cm の小腸）の重量が測定された。その結果、1,000 ppm 投与群の雌で絶対及び比重量の有意な増加がみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、1,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (10.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (30.1 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 48)

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>肝暗調化</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパ一細胞褐色色素*沈着</li> <li>副腎皮髄境界部褐色色素*沈着</li> </ul>
300 ppm 以上	・体重増加抑制	300 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

\*：特殊染色の結果、これらの色素はリポフスチン（セロイド）であった。

## 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 24 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 43 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 43 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		120 ppm	600 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	8.2	41.0	204
		雌	9.4	47.5	228
	F <sub>1</sub> 世代	雄	9.8	49.7	252
		雌	10.9	54.7	276

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

3,000 ppm 投与群において、F<sub>1</sub> 世代の親動物（雌）で膈開口遅延が、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物（雌雄）で眼瞼開裂遅延が認められたが、いずれも低体重に関連する変化であると考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の親動物及び児動物で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 120 ppm (P 雄：8.2 mg/kg 体重/日、P 雌：9.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：9.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：10.9 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 49)

(肝細胞肥大に関する検討試験は [14. (1)]、十二指腸の腔拡張の発生機序に関する検討試験は [14. (2)] を参照)



表 44 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	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>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中間帯肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・十二指腸粘膜肥厚</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・膈開口遅延</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・十二指腸腔拡張(肉眼的検査)</li> </ul>
	600 ppm 以上	・肝比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中間帯肝細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・十二指腸腔拡張(組織学的検査)</li> </ul>
	120 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
	600 ppm 以上	・肝比重量増加	600 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加	・肝比重量増加
	120 ppm	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）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、300 mg/kg 体重/日投与群で、外尿道口周囲被毛汚染が 1 例に認められ、検体投与の影響と考えられた。その他に、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量 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 50）

### (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、40 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、100 mg/kg 体重/日投与群で早産（4 例）、体重増加抑制、摂餌量減少及び胎盤重量減少が認められた。

児動物において、100 mg/kg 体重/日投与群で低体重、骨格変異として胸骨分節未骨化の胎児出現率及び腹の発生頻度増加、並びに胸骨分節骨化数減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び児動物で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

### 1.3. 遺伝毒性試験

ピリベンカルブ（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（CHL）細胞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 45 に示されている。細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性であった一方で、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下、非存在下ともに 6 時間処理の最高処理濃度において、構造的異常を有する細胞の出現頻度が増加した。しかしながら、その程度は弱いものであり、最大耐量まで試験されたマウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験において陰性であったことから、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で認められた異常誘発性は生体内では再現されなかった。したがって、ピリベンカルブ（原体）に生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 52～54)

表 45 遺伝毒性試験概要（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 <sup>-</sup> 株)	50～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞	①3.13～12.5 µg/mL (-S9) 6.25～37.5 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ②0.39～1.57 µg/mL (-S9) <sup>2)</sup> (24 時間処理) 6.25～25 µg/mL (+S9) (6 時間処理)	陽性 <sup>1)</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	140, 280, 560 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 代謝活性化系存在下、非存在下ともに 6 時間処理の最高処理濃度において、構造的異常を有する細胞の出現頻度が軽度増加した。なお、代謝活性化系存在下において異常誘発性の程度は軽減した。

<sup>2)</sup> 24 時間処理、代謝活性化非存在下、2.35 µg/mL では、毒性のため観察せず。

代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びに代謝物 C～H 及び原体混在物 4～5、7～11 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 46 に示されている。代謝物 B の CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下、6 時間処理において最高処理濃度である 170 µg/mL で構造的異常を有する細胞の出現頻度が軽度増加したが、高用量まで試験されたマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では陰性であったので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。その他の代謝物及び原体混在物においてはすべて陰性であった。(参照 55～70)

表 46 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	50~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞	①14.1~56.5 µg/mL (-S9) 56.5~170 µg/mL (+S9) (6時間処理) ②14.1~56.5 µg/mL (-S9) 24時間処理) 28.3~170 µg/mL (+S9) (6時間処理)	陽性 <sup>1)</sup>
	in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 7 匹)	250, 500, 1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
C	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA株)	313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
D				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
E				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
F				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
G				6.86~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
H				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物-4				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物-5				TA100 株 : 313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (-S9) 156~1,250 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+S9) TA98 株 : 78.1~1,250 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9) TA1537 株 : 156~2,500 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9) TA1535 及び WP2uvrA 株 : 156~2,500 µg/l <sup>o</sup> 経口 (-S9) 313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+S9)	陰性
原体混在物-7				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物-8				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物-9				313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性
原体混在物-10	313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 (+/-S9)	陰性			
原体混在物-11	TA100, TA1535 株及び WP2uvrA 株 (+/-S9)、TA98 株(+S) : 313~5,000 µg/l <sup>o</sup> 経口 TA98 株(-S)及び TA1537 株(+/-S9) : 156~2,500 µg/l <sup>o</sup> 経口	陰性			

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系存在下、170 µg/mL で構造的染色体異常を有する細胞数が増加した。

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (2)]及び 2 世代繁殖試験[12. (1)]において、肝細胞肥大が認められたので、その機序を検討するため、SD ラット

(一群雌雄各 10 匹) に 14 日間混餌 (原体 : 0、.200 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 47 を参照) 投与して、薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 47 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.6	233
	雌	16.8	239

3,200 ppm 投与群の雌雄において、肝臓の絶対及び比重量が増加し、全例で小葉中心性肝細胞肥大が観察されるとともに、P450 アイソザイム [CYP1A2、CYP2B1、CYP3A2 (雄のみ)、CYP4A1] mRNA の発現量、肝臓ミクロソーム蛋白量、ペルオキシゾーム蛋白量及び酵素活性 (PROD、ECOD 及び FAOS) の増加が認められた。200 ppm 投与群では検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、ピリベンカルブ投与によるラット肝臓への影響は、これらの肝薬物代謝酵素の誘導によるものと考えられた。(参照 71)

## (2) 十二指腸病変に関する機序検討試験

ラット及びマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2) 及び (3)] 及びラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、十二指腸の腔拡張が認められたため、その発生機序検討試験が実施された。検討試験は、①十二指腸に生理的な刺激が加わって同部粘膜が肥厚する、②ストロビルリン系農薬で報告されているように、鉄欠乏の結果として十二指腸粘膜が増殖・肥厚する、の二つの観点から行われた。

### ① ラット胃内 pH 測定試験

予備試験として、SD ラット (一群雄 5 匹) に強制経口 [原体 : 0、200 (pH 8.8) 及び 400 (pH 9.1) mg/kg 体重] 投与し、投与 2 時間後に胃結紮手術を施し、さらに 2 時間後に胃を摘出して、胃重量、胃液量 (胃液を取り出した前後の胃重量の差し引き重量として) 及び胃液 pH が測定された。

その結果、胃液 pH に影響は認められず、200 mg/kg 体重以上投与群で胃液量の増加がみられた。予備試験の結果から本試験と追加試験では胃液量のみを指標とした検討が行われた。

本試験では、SD ラット (一群雄 5 匹) に強制経口 (原体 : 0、12.5、50 及び 200 mg/kg 体重) 投与し、予備試験と同様の方法で胃液量が測定された。その結果、200 mg/kg 体重投与群で胃液量の増加が認められた。

追加試験では、ピリベンカルブ投与液がアルカリ性を示すことから、投与液の高 pH 刺激により胃液が増加するか否かが検討された。SD ラット (一群雄 3 匹) にピリベンカルブ 400 mg/kg 体重又はピリベンカルブと同様の pH に調整した 0.5%CMC (陰性対照) を強制経口投与し、本試験と同様の方法で胃液量が測定された。高 pH 刺激試験における群構成は表 48 に示されている。

ピリベンカルブ 400 mg/kg 体重投与群では胃液量が増加したが、pH 調整

0.5%CMC 群では胃液量の増加は認められなかった。(参照 72)

表 48 高 pH 刺激試験における群構成

群名	投与液	pH
陰性対照	0.5%CMC	6.91
pH 調整 0.5%CMC	0.5%CMC	9.49
ピリベンカルブ 400 mg/kg 体重	ピリベンカルブ 200 mg/ml	6.38

## ② ラット胃液分泌亢進機序検討試験

ピリベンカルブ 200 mg/kg 体重以上を単回経口投与することにより、ラットの胃液分泌が亢進することが確認された[14. (2)①]。胃液の分泌亢進は、迷走神経（コリン作動性神経）への刺激等で生じることが知られていることから、ムスカリン受容体をブロックするアンタゴニストのアトロピンを用いて、ピリベンカルブの胃液分泌における受容体の関与を検討する試験が実施された。

SD ラット（一群雄 5 匹）に、生理食塩液又はアトロピン（5 mg/kg 体重）を皮下投与し、その 10 分後にピリベンカルブ（200 mg/kg 体重）を強制経口投与し、その 2 時間後に生理食塩液又はアトロピンを再度皮下投与する群を設けた。陽性対照物質として、カルバコール（60 mg/kg 体重、皮下投与、ムスカリン受容体関与による胃液分泌亢進作用を示す）を選び、生理食塩液又はアトロピン投与の前に投与する群を設けた。

各群における胃液量の変化は表 49 に示されている。

ピリベンカルブが ChE 活性阻害作用など ACh を残存させる作用を有する場合、及び ACh 放出量を増やす作用をもつ場合は、アトロピンをピリベンカルブ投与後に投与しても胃液の増加が抑制されると考えられた。また、ピリベンカルブがムスカリン受容体のアゴニストであり、ACh 量に関わりなくムスカリン受容体を刺激するのであれば、ピリベンカルブ投与前にアトロピンを投与し、ムスカリン受容体をブロックすることにより、胃液の増加は抑制されるものと考えられた。しかし、本試験においていずれの投与方法によっても胃液の増加は抑制されなかった。

したがって、ピリベンカルブの胃液増加作用はムスカリン受容体の関与したコリン作動性の作用ではないものと推察された。(参照 73)

表 49 各群における胃液量の変化

群番号	群名	胃液量の変化*
1	陰性対照	100
2	生理食塩液+ピリベンカルブ	408 ↑
3	生理食塩液+ピリベンカルブ+アトロピン	442※
4	アトロピン+ピリベンカルブ+アトロピン	549※
5	生理食塩液+カルバコール	385 ↑
6	アトロピン+カルバコール	98 ↓

\*：表中の数値は陰性対照群を 100 とした場合の値

↑：p<0.01、1 群に対する有意差 (Aspin-Welch t-test)

※：2 群に対し有意差なし (Student's t-test)

↓：p<0.01、5 群に対する有意差 (Aspin-Welch t-test)

### ③ ラット膵液量測定試験

SD ラット(一群雄 5 匹)にピリベンカルブ 200 mg/kg 体重を単回経口投与し、その 1 時間後にカニューレ手術(総胆管の十二指腸開口部付近に膵液採取カニューレを装着)を施し、陰性対照群及びカニューレ手術 30 分後にセクレチン 3 µg/kg 体重を 3 回皮下投与する陽性対照群を設けて、膵液量への影響を検討する試験が実施された。

その結果、ピリベンカルブ投与群では膵液量は陰性対照群の 1.5 倍となった(統計学的有意差はなし)。剖検時(投与 5 時間後)には、胃液の増加により胃の膨満が認められた。セクレチン投与群では、膵液は増加したが、胃の状態は陰性対照群と同様であった。(参照 74)

### ④ ラット膵液量及び胃液量測定試験

ラット膵液量測定試験[14. (2)③]の結果、ピリベンカルブの経口投与により胃液が増加し、膵液の増加傾向も認められたため、ピリベンカルブが直接膵液を増加させるのか、胃液増加を介して膵液を増加させるのかを検討する試験が実施された。

SD ラット(一群雄 5 匹)にピリベンカルブ 40 mg/kg 体重を単回腹腔内投与する群、セクレチン 3 µg/kg 体重を 3 回皮下投与する群、及び陰性対照群の 3 群を設け、胃液量及び膵液量を測定した。

その結果、ピリベンカルブ投与群では胃液及び膵液量とも陰性対照群と同等であった。セクレチン投与群では膵液量が増加した。

ラット膵液量測定試験[14. (2)③]ではピリベンカルブの強制経口投与で胃液量が増加し、膵液量も増加傾向を示したが、腹腔内に投与した本試験では胃液及び膵液量が陰性対照群と同等であったことから、ピリベンカルブは胃の直接暴露で胃液を増加させ、胃液を介して膵液を増加させるものと推察された。(参照 75)

### ⑤ ラット十二指腸病変と鉄欠乏との関係検討試験

SD ラット(一群雄 5 匹)を用いて、陰性対照、鉄欠乏食、鉄欠乏食+鉄剤補給[デキストラン鉄筋肉内投与(1 回/3 日)]、ピリベンカルブ混餌(5,000 ppm、2 週間投与)、ピリベンカルブ混餌+鉄剤補給の 5 群を設け、十二指腸の粘膜肥厚・拡張と鉄欠乏との関係を検討する試験が実施された。

ピリベンカルブ投与群では、体重増加抑制、摂餌量減少、RBC、Hb、Ht 及び血清鉄の減少、十二指腸腔拡張、肝肥大、十二指腸比重量増加、肝絶対及び比重量増加並びに十二指腸陰窩部上皮細胞増殖亢進(抗 Ki-67 抗体陽性細胞増加)が認められた。

ピリベンカルブ混餌+鉄剤補給群においても、ピリベンカルブ投与群と同様の変化が認められ、貧血も認められたが、その程度はピリベンカルブ投与群で認められた貧血より軽く、改善が認められた。十二指腸の重量増加及び病変は改善されていなかった。

鉄欠乏食群では、摂餌量減少、RBC、Hb、Ht、網赤血球百分率、平均網赤血球ヘモグロビン含量及び血清鉄減少、総鉄結合能及びトランスフェリン増加、十二指腸腔拡張(1 例)、十二指腸比重量増加並びに十二指腸陰窩部上皮細胞増殖亢進が認められた。

鉄欠乏食+鉄剤補給群では、摂餌量減少は認められたが、その他の血液学的所

見、十二指腸重量変化及び十二指腸の病変は改善され、陰性対照群と同等であった。

本試験において、鉄剤補給により鉄欠乏食群の十二指腸病変が消失していたことから、生体内の鉄量の変化によって十二指腸の腔拡張が誘発されたと考えられた。ピリベンカルブ投与群でも軽度な貧血が認められたため、十二指腸への影響は鉄欠乏が関わっていることが示唆されたが、鉄剤補給でその病変の明確な改善が認められなかったことから、ピリベンカルブ投与による十二指腸への影響と鉄欠乏との関わりは大きくないものと考えられた。(参照 76)

#### ⑥ 血中ガストリン濃度及び胃液分泌関連細胞の動態

SDラット（一群雄8匹）にピリベンカルブ3,200 ppmを2週間混餌投与し、血中ガストリン濃度および胃液分泌に関与する胃壁細胞（腸クロム親和性様細胞；ECL細胞、ガストリン産生細胞；G細胞）への影響について検討された。なお、ガストリン濃度上昇の陽性対照としてプロトンポンプ阻害剤のオメプラゾール（40 mg/kg体重/日、2週間反復経口投与）が用いられた。

その結果、ピリベンカルブ投与群では十二指腸腔拡張が観察されたが、血中ガストリン濃度の上昇は認められず、腺胃のECL細胞およびG細胞の動態にも変化は観察されなかった。一方、オメプラゾール投与群では、プロトンポンプ阻害剤の反復投与後に認められる特徴的な変化である血中ガストリン濃度の増加、腺胃部のECL細胞数及びG細胞数に増加が観察された。

以上の結果より、ピリベンカルブの反復投与によって生じる十二指腸腔拡張は、ガストリンが関わる作用によって誘起されるものではないと考えられた。(参照 83)

#### ⑦ 十二指腸病変に関する検討試験のまとめ

ラット及びマウスにピリベンカルブを90日間投与した試験の高用量群で、十二指腸の腔拡張及び貧血傾向が認められたが、4週間の回復試験では消失し、かつ、慢性毒性試験や発がん性試験では認められなかった。軽度の貧血が観察されたので、十二指腸の腔拡張の原因として鉄欠乏を推測し、鉄補給による検討試験が実施されたが、貧血傾向は改善されたものの、十二指腸病変の改善は認められなかった。よって、本病変と鉄欠乏の関わりは少ないと考えられた。ピリベンカルブの高用量経口投与により、ラットで胃液の持続的な分泌増加とこれに伴う膵液の分泌亢進が認められたことから、十二指腸病変は、膵液分泌亢進の結果、粘膜上皮に対して塩基性刺激が持続的にもたらされたことによるものと考えられたが、胃液のpHに変化はなく、これを裏付ける試験結果は得られなかった。また、胃液分泌の亢進はムスカリン受容体の関与したコリン作動性の作用ではないものと推察された。

一方、ピリベンカルブの腹腔内投与では、胃液及び膵液量の増加は認められず、消化管に直接暴露することで胃液量及び膵液量を増加させたと考えられた。加えて、血中ガストリン濃度及び胃液分泌に関与する胃壁細胞への影響が調べられたが、血中ガストリン濃度及び腺胃のECL細胞及びG細胞の動態に変化は観察されず、ピリベンカルブ投与で誘発される十二指腸腔拡張はガストリンに係わる作用によるものではないと考えられた。

また、ラットの慢性毒性 [11. (1)] 及び発がん性試験 [11. (3)] 並びにマウスの発がん性試験 [11. (4)] では、高用量群で小腸上部の重量増加又は増加傾向がみられたが、十二指腸に病理組織学的変化は認められなかった。

以上のことから、十二指腸の腔拡張発現及び小腸上部の重量増加の直接的要因を明確にさせることはできなかったが、本病変には胃液の増加に伴う膵液の持続的分泌亢進が関わっているものと考えられた。



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリベンカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したピリベンカルブのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量で経口投与されたピリベンカルブの吸収率は 91~95%TAR であり、投与 72 時間でほとんどの放射能が排泄された。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。消化管及びその内容物を除き、臓器及び組織中残留放射能濃度は、 $T_{max}$  付近では肝臓、膀胱及び腎臓で高かつたが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかつた。尿中の代謝物で 10%TAR を超えるものはなく、糞中における主要代謝物は J であつた。動物体内における主要代謝反応は、ピリジン環メチル基の酸化とカーバメート基の分解、抱合化及び水酸化を伴うカーバメート基の分解、G などを生成するフェニル基とピリジン環のオキシムエーテル結合の開裂、親化合物の水酸化であると考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したピリベンカルブのトマト、レタス及びさやいんげんを用いた植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても、ピリベンカルブの処理部位以外への移行はわずかであつた。残留放射能の主要成分は親化合物 (32~92%TRR) 及び代謝物 B (3.0~29%TRR) であつた。植物におけるピリベンカルブの主要代謝反応は、オキシムエーテル結合の光異性化であり、さらに、オキシムエーテル結合の加水分解、ピリジン環メチル基の水酸化反応とそれに続くカルボン酸への酸化反応、ピリジン環窒素の酸化反応であると考えられた。

野菜及び果物等を用いたピリベンカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピリベンカルブ及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶 (茶葉、溶媒抽出) の 19.0 及び 9.76 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ピリベンカルブ投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大) 及び十二指腸 (腔拡張及び粘膜肥厚) に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかつた。発生毒性試験において、ウサギの胎児に低体重及び骨格変異 (胸骨分節未骨化) が認められたが、この変異は骨化遅延であり、発育抑制に関する所見と考えられた。また、ラットでは胎児に影響は認められなかつたことから総合的に判断して、本剤に催奇形性はないものと考えられた。

代謝物 B はオキシムエーテル結合の光異性化により生成され、植物及び環境中のみで認められた。作物残留試験において、親化合物の 10 分の 1 から同量程度の残留が認められた。また、B を用いた急性経口毒性試験、亜急性毒性試験及び遺伝毒性試験の結果、その毒性は親化合物と同等であり、影響は主に肝臓に認められた。

以上より、農産物中の暴露評価対象物質をピリベンカルブ及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 50 に示されている。

表 50 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、800、3,200 ppm 雄：0、11.6、45.9、 184 雌：0、13.4、53.3、 201	雄：45.9 雌：53.3	雄：184 雌：201	雌雄：肝絶対及び比重量 増加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、3.97、19.8、 103 雌：0、5.23、25.5、 130	雄：3.97 雌：25.5	雄：19.8 雌：130	雄：び慢性肝細胞脂肪化 雌：体重増加抑制、小葉 中心性肝細胞肥大等
	2年間 発がん性 試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、3.52、18.1、 90.0 雌：0、4.34、21.7、 115	雄：18.1 雌：21.7	雄：90.0 雌：115	雌雄：体重増加抑制、肝 細胞肥大（雄はび慢性、 雌は小葉中心性）等  (発がん性は認められ ない)
	2世代 繁殖試験	0、120、600、3,000 ppm P雄：0、8.2、41.0、 204 P雌：0、9.4、47.5、 228 F <sub>1</sub> 雄：0、9.8、49.7、 252 F <sub>1</sub> 雌：0、10.9、54.7、 276	親動物及び児 動物 P雄：8.2 P雌：9.4 F <sub>1</sub> 雄：9.8 F <sub>1</sub> 雌：10.9	親動物及び児 動物 P雄：41.0 P雌：47.5 F <sub>1</sub> 雄：49.7 F <sub>1</sub> 雌：54.7	親動物及び児動物：肝絶 対及び比重量増加等  (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300	母動物：30 胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、600、3,600 ppm 雄：0、13.3、76.8、 463 雌：0、15.0、90.8、 531	雄：13.3 雌：15.0	雄：76.8 雌：90.8	雌雄：肝比重量増加、肝 細胞肥大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
	18か月間 発がん性 試験	0、100、300、1,000 ppm ----- 雄：0、10.5、32.9、 111 雌：0、10.3、30.1、 105	雄：10.5 雌：30.1	雄：32.9 雌：105	雄：体重増加抑制 雌：小葉中心性肝細胞肥 大等  (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、15、40、100	母動物：40 胎児：40	母動物：100 胎児：100	母動物：早産、体重増加 抑制等 胎児：低体重、胸骨分節 未骨化の発生頻度増加 等  (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、90	雄：10 雌：10	雄：30 雌：30	雌雄：嘔吐、軟便等
	1年間 慢性毒性 試験	0、5、17.5、60	雄：5 雌：5	雄：17.5 雌：17.5	雌雄：嘔吐及び軟便

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた1年間慢性毒性試験の3.97 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.039 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.039 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.97 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	KIE-9749	methyl[2-chloro-5-[(Z)-1-(6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl]carbamate
C	M-4	6-methyl-2-pyridinemethanol
D	M-5	6-methyl-2-pyridinecarboxaldehyde
E	M-6	6-methyl-2-picolinic acid
F	M-7	methyl (E)-N{2-chloro-5-[1-(6-hydroxymethyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate
G	M-9	methyl N(5-acetyl-2-chlorobenzyl)carbamate
H	M-10	methyl (E)-N{2-chloro-5-[1-(hydroxyimino)ethyl]benzyl}carbamate
I	M-11	methyl (E)-N{2-chloro-5-[1-(6-methyl-1-oxy-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate
J	M-12	6-[[1-(4-chloro-3-methoxycarbonylaminoethyl)phenyl]-(E)-ethylideneaminooxymethyl]pyridine-2-carboxylic acid
K	M-16	methyl (E)-N{2-chloro-5-[1-(3-hydroxy-6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino)ethyl]benzyl}carbamate
L	M-17	6-methylpyridine-2-carboxylaminoacetic acid
M	M-18	6-[1-(4-chloro-3-hydroxymethylphenyl)-(E)-ethylideneaminooxymethyl]pyridine-2-carboxylic acid
N	M-20	6-[1-(3-carboxy-4-chlorophenyl)-(E)-ethylideneaminooxymethyl]pyridine-2-carboxylic acid
O	M-21	methyl N[2-chloro-5-(1-hydroxyethyl)benzyl]carbamate
P	M-22	2-chloro-5-{1-[(E)-6-methyl-2-pyridinylmethoxyimino]ethyl}benzoic acid
Q	M-24	propan-2-one O-(6-methylpyridin-2-yl)methyl oxime
R	ヒドロキシ ピリベンカルブ	水酸基の結合位置不明のため化学名不明
S	ジヒドロキシ ピリベンカルブ	水酸基の結合位置不明のため化学名不明
U	M-10 グルクロン 酸抱合体	抱合体のため化学名不明
V	ヒドロキシ M-14 グ ルクロン酸抱合体	抱合体のため化学名不明
W	ヒドロキシ M-22	水酸基の結合位置不明のため化学名不明
原体混在物-4	—	—
原体混在物-5	—	—
原体混在物-7	—	—
原体混在物-8	—	—
原体混在物-9	—	—
原体混在物-10	—	—
原体混在物-11	—	—

— : 企業秘密情報に該当するため。