

表 20 薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C] Ac	[pyr- <sup>14</sup> C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
T <sub>max</sub> (時間)	10	3
C <sub>max</sub> (μg/mL)*	0.174	0.202
T <sub>1/2</sub> (時間)	7.1	9.2

\* : Ac 換算

表 21 投与後 48 時間の尿及び糞中の放射能分布及び代謝物 (%TAR)

画分及び化合物	[phe- <sup>14</sup> C] Ac		[pyr- <sup>14</sup> C] Ac	
	3 mg/kg 体重			
	尿	糞	尿	糞
有機画分	46.8	49.0	41.5	50.5
Ac	<0.1	1.3	<0.1	2.0
原点部	80.1	34.2	79.5	31.3
その他	19.9	38.5	20.5	41.4
水溶性画分	53.2	4.0	58.5	4.2
抽出残渣	-	47.0	-	45.3
合計	100	100	100	100

表 22 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C] Ac	[pyr- <sup>14</sup> C] Ac
投与量	3 mg/kg 体重	
尿	2.2	2.3
糞	97.6	90.3
ケージ洗浄液	0.2	<0.1
屍体	0.5	0.2
合計	101	92.8

## 2. 植物体内運命試験

### (1) かんきつ

開花後 (1 回目処理) 及び収穫前 (2 回目処理) のオレンジ (品種 : ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジ) に、水和剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は [pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを、572 g ai/ha (通常処理区) 又は 4,764 g ai/ha (高処理区) の用量で個々の果実表面に散布し、収穫した果実を試料として、植物体

内運命試験が実施された。散布処理の間隔は、ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジで 76 及び 234 日であった。

果実中の総残留放射能は処理後 7 日までに急速に減少した。

通常処理区における 2 回目処理 7 日後の各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 23 に示されている。

通常処理区では 1 回目処理直後の残留放射能のほとんどが表面洗液に分布し、果肉中の放射能濃度は 0.002 mg/kg 以下であった。2 回目処理直前までに果実中の残留放射能濃度は 0.01 mg/kg 未満まで速やかに消失した。

ハムリンオレンジ及びバレンシアオレンジともに残留放射能の大部分が果皮表面に存在し、表面洗液中にはピリダベンが最も多く、他に代謝物 G、J、O、V、G、W、Aa 及び T が認められたが、5%TRR 以上の代謝物は認められなかった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照 2、4、7)

表 23 各試料中の総残留放射能及び代謝物

品種	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
ハムリンオレンジ	表面洗液	0.492	18.0	J 及び T(4.0)、Aa(3.0)、O 及び V+G(2.0)、W(1.0)
	果皮	0.014		
	果皮残渣	0.010		
	果肉	0.002		
バレンシアオレンジ	表面洗液	0.036	18.0	G 及び V+G(4.0)、J(2.0)、Aa(1.0)、O 及び T(<1.0)
	果皮	0.003		
	果皮残渣	0.009		
	果肉	<0.001		

注)両標識体の平均値で示す

## (2) りんご

りんご(品種: Cox Orange 及び Roter Berlepsch) に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] ピリダベンを散布、若しくは果実に、[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は [pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを塗布処理し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理方法及び試料採取時期は表 24 に、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 25 に示されている。

通常濃度区では果実中の総残留放射能濃度は 0.14 mg/kg で 80.4%TRR が果皮に存在し、40 倍濃度区での果実中総残留放射能濃度は 5.31~5.41 mg/kg で 94%TRR 以上が果皮に存在したことから、放射能の果皮から果肉への移行は少

ないと考えられた。果皮及び果肉を均一化し代謝物が検索されたが、いずれの処理量においてもピリダベンが主要残留物で 20.0～51.3%TRR 存在した他、多くの代謝物が認められたが最大で 5.1%TRR であった。ピリダベンの分解は、光分解、酸化及び加水分解により進むと考えられた。(参照 2、4、7)

表 24 処理方法及び試料採取時期

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C]ピリダベン	[phe- <sup>14</sup> C]ピリダベン	[pyr- <sup>14</sup> C]ピリダベン
処理区	通常濃度	40 倍濃度	40 倍濃度
処理量 (g ai/ha)	300 g ai/ha	1 mg ai/個	1 mg ai/個
処理方法	散布	塗布	塗布
処理回数	3	1	1
処理間隔 (日)	28 及び 34	-	-
試料採取 (処理後日数)	25	40	40

表 25 各試料中の総残留放射能及び代謝物

処理量	標識化合物	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	ピリダベン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
300 g ai/ha	[phe- <sup>14</sup> C]ピリダベン	果皮	0.111	20.0	V(5.1)、J+W(2.9)、O(2.0)、L(1.4)
		果肉	0.027		
1 mg ai/個	[phe- <sup>14</sup> C]ピリダベン	果皮	5.08	48.8	X(2.3)、J*(2.0)、O、V 及び L(0.9)、Ac(0.8)
		果肉	0.231		
	[pyr- <sup>14</sup> C]ピリダベン	果皮	5.10	51.3	J(2.1)、Q(1.6)、O(1.2)、L(0.8)
		果肉	0.314		

\* : W を含む

### (3) トマト

第一果房完熟期のトマト (品種 : 福寿二号) の果実及び主茎を除く茎葉に乳剤に調製した [pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを 268 又は 280 g ai/ha (いずれも通常処理量) で塗布し、収穫した果実及び茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 26 に示されている。

総残留放射能の 60.4～84.7%TRR が果実及び茎葉表面に存在し、大部分がピリダベンであった。代謝物 C、F、J、O 及び Ac が認められたが、代謝物の合計は最大で 1.0%TRR であった。トマトにおける代謝反応は、酸化的及び光分解的に進むと考えられた。(参照 2)

表 26 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	処理後 日数	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	試料内分布	総残留 放射能 (%TRR)	ピリダベン (%TRR)	代謝物(%TRR)
果 実	1	0.086	表面洗液	84.7	83.9	C(0.2)、その他(0.5)
			有機抽出 画分	14.4	14.3	C(0.1)、その他(0.1)
	7	0.082	表面洗液	75.3	74.0	C(0.4)、Ac(0.1)、その他(0.8)
			有機抽出 画分	20.5	19.4	J及びAc(0.2)、その他(0.7)
	14	0.112	表面洗液	71.4	69.8	C及びAc(0.3)、J(0.2)、その他 (0.8)
			有機抽出 画分	22.2	21.9	その他(0.3)
茎 葉	14	6.299	表面洗液	60.4	59.0	C(0.5)、Ac(0.3)、J及びO(0.1)、 その他(0.4)
			有機抽出 画分	24.8	22.2	C(0.6)、J(0.3)、F(0.1)、その他 (1.5)

植物における主な代謝過程は、光分解も含めて、スルフィドの酸化、アルキル(側)鎖の酸化、脱塩素から転位反応した中間代謝物のチオール基の酸化あるいはジスルフィド形成及び加水分解と推定された。

#### (4) 夏だいたい<参考データ>

播種約 6 カ月後の夏だいたい(品種:不明)の水耕液中に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン若しくは [pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを、遮光下で最終濃度 1 ppm で添加(水耕液処理群)、若しくは夏だいたいを植えた土壤表面に 0.1 mg ai/ポットで処理(土壤処理群)、又は夏だいたいの葉に 0.03 mg ai/葉で塗布(葉処理群)し、地上部及び根部の植物体並びに葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

水耕液処理群では処理 1~7 日後の残留放射能は、根部で 43.1~63.1%TAR、地上部で 0.05%TAR 以下であった。

土壤処理群では処理 15~28 日後の残留放射能は、根部で 0.1~0.5%TAR、地上部で 0.3%TAR 以下であった。

葉処理群では処理 30 日後の残留放射能は処理葉で 69.3~75.7%TAR で葉から他部位への移行は約 0.5~0.7%TAR とわずかであった。

したがって、ピリダベン及びその代謝物の植物体への移行はわずかであると考えられた。(参照 2)

(5) 温州みかん<参考データ>

鉢植えの温州みかん(品種:宮川早生)の果実表面に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピリダベン若しくは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリダベンを0.01 mg ai/個(通常処理量)の用量で塗布(表面処理群)又は100 ppm乳剤を木全体に塗布(全体処理群)若しくは茎葉部に塗布(茎葉部処理群)し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

表面処理群では、処理7、14及び29日後に放射能の75.0~94.1%TARが果皮に存在し、果肉への移行は0.2%TAR以下であった。

全体処理群では、処理7、14及び28日後に処理直後の果実中放射能の44.0~58.4%が果皮に存在し、果肉への移行は処理直後の果実中放射能の0.3%以下であった。

茎葉部処理群では、果実(果皮及び果肉)中の放射能濃度は0.4~6.7 µg/kgと微量であり、茎葉から果肉への移行は非常に少ないと考えられた。

全体処理群の処理14及び28日後の果実表面洗液中にピリダベンが5.0~15.3%TAR、代謝物Acが0.6~1.8%TAR認められたほか、20種以上の代謝物が存在し、代謝物(未同定)は最大で2.1%TAR存在したが、ほとんどの代謝物は0.5%TARと微量であった。

果皮中には処理28日後にピリダベンが8.2~36.8%TAR、代謝物Acが0.8~1.9%TAR認められた。(参照2)

(6) りんご<参考データ>

りんご(品種:姫国光)の表面に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピリダベンを7.5~30 µg ai/個(通常処理量)塗布し、塗布28日後まで経時的に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布7~28日後までの各試料中の残留放射能及び代謝物は表27に示されている。

放射能の大部分は果皮に存在し、果肉に移行した放射能はわずかであった。主要な成分はピリダベンで、他にAc及びAdがわずかに認められた。(参照2)

表27 各試料中の残留放射能及び代謝物(%TAR)

標識化合物	試料	残留放射能	試料内分布	残留放射能	ピリダベン	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] ピリダベン	果皮	42.3~60.4	表面洗液	19.9~38.7	2.4~9.9	Ac(0.3~2.8)、Ac及びAdの複合体(1.1~1.6)
			有機画分	5.5~6.5	0.6~1.2	Ac(0.1~0.2)、Ac及びAdの複合体(0.3~0.4)

標識化合物	試料	残留放射能	試料内分布	残留放射能	ピリダベン	代謝物
	果肉	1.4~2.0	有機画分	0.3~1.5	0.2 以下	その他(≤0.9)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピリダベン	果皮	47.1~96.3	表面洗液	23.1~35.9	2.9~9.2	Ac(0.4~2.6)、Ac 及び Ad の複合体(1.1~1.8)
			有機画分	4.1~6.9	0.8~1.7	Ac(0.1 以下)、Ac 及び Ad の複合体(0.2~0.3)
	果肉	1.2~2.4	有機画分	0.4~0.7	0.1 未満	その他(≤0.3)

### (7) なす<参考データ>

なす（品種：不明）の幼植物の新葉（第7葉）若しくは第4葉に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを 0.02 mg ai/葉（通常処理量）を塗布（葉面処理群）、又は 200 ppm 乳剤を果実のついた地上部全体に塗布（全体処理群）、又は茎葉部に塗布（茎葉部処理群）し、収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理群では、処理 12 日後に放射能の 84.2~95.5%TAR が処理葉に存在し、処理葉以外への移行は 0.2~1.1%TAR であった。

全体処理群では、処理 14 日後までに果実中残留放射能の約 80%が表面洗液に存在した。

茎葉処理群では、茎葉から果実へ移行した放射能は 0.006~0.007 mg/kg とわずかであった。

全体処理群では、処理 1~14 日後の表面洗液中に果実中放射能の 75%以上がピリダベンとして存在し、他に Ac が処理 14 日後の表面洗液中に果実中放射能の最大 0.6%存在した。（参照 2、4）

### (8) りんご<参考データ>

りんご（品種：Laxton Superb）の表面に、乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを 0.04 mg ai/個（通常処理量）で塗布し、塗布 30 及び 45 日後に収穫した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

処理 30~45 日後のりんご果実中の残留放射能はピリダベン換算で 0.07~0.13 mg/kg であった。残留放射能の大半 [20~45%TAR (総回収放射能の 60~84%)] が表面洗浄液中に存在した。表面洗浄液と果皮中の残留放射能は合わせて 30%TAR 以上（総回収放射能の 95%以上）を占めた。果肉内の残留放射能は 1%TAR (総回収放射能の 3%) に満たなかった。

残留放射能の化学形態は、処理 30 日後ではピリダベンが 18~28%TAR (総回収放射能の 51~56%)、45 日後では 14~17%TAR (総回収放射能の 34~50%)

を占め、主として表面洗浄液および表皮中に残留していた。代謝物として B、C、W、F、V 及び Ac が認められた。このうち比較的多く残留していた代謝物は F+V で、処理 30 日後で約 4%TAR (総回収放射能の 1.5%未満)、処理 45 日後で 3%TAR 以下 (総回収放射能の 6%以下) であった。(参照 2)

植物体内運命試験 [4. (4)~(8)] は、ピリダベン塗布等により処理され、絶対処理量が不明なこと、各残留放射能は総回収放射能に対する割合であることから、参考データとした。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを砂壤土 (群馬) 又は壤土 (千葉) に 1 (通常処理区) 又は 5 mg/kg となるように添加し、23±1°C で最長 360 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

ピリダベンは、通常処理区の砂壤土及び壤土中で速やかに分解され、処理直後の 88.3~89.0%TAR から処理 360 日後には 4.4~4.9%TAR に減少した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、試験期間中定常的に生成し、処理 180 日後の累積 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン処理土壌で 50.1~50.2%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベン処理土壌で 21.1~24.0%TAR であった。

ピリダベンの好氣的土壌における推定半減期は、砂壤土 (群馬) で 12~16 日、壤土 (千葉) で 13~19 日であった。

主要分解物は C、E 及び F であり、処理 30 日後までに最大値に達したが、いずれも 5%TAR 以下であった。他にわずかに Q が認められた。

滅菌した壤土 (千葉) ではピリダベンの分解は遅く、処理 90 日後に約 88%TAR 認められたことから、ピリダベンの分解は土壌微生物によるものと考えられた。(参照 2、4)

#### (2) 嫌氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを土壌水分を最大容水量の 50~55%に調製した砂壤土 (群馬) 又は壤土 (千葉) を 23±1°C で 7~10 日間予備インキュベートした後、1 mg/kg (通常処理量) となるように添加し、引き続き 15 日間静置した。湛水試験区 (砂壤土) では水を加えて水深 1cm とし、シリコン栓をして 23°C に維持し、窒素ガス置換区 (壤土) では窒素ガスを封入し、ゴム栓をして、それぞれ 23±1°C で 90 日間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。湛水化直後及び窒素ガス封入直後が試験開始日とされた。

湛水条件下において、ピリダベンは湛水化直後の 54.4~59.3%TAR から緩やかに分解され、湛水化 90 日後には 18.5~21.8%TAR に減少した。主要分解物は

C、E及びFであったが、いずれも4.1%TAR以下であった。

窒素雰囲気下においてピリダベンは窒素ガス置換直後の43.8～45.8%TARから窒素ガス置換90日後には47.0～48.8%TARとわずかな増加が認められた。主要分解物はC、E及びFで、最大値はCの処理直後の10.2%TARであった。(参照2、4)

### (3) 土壤表面光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを壤土(千葉)薄層プレート(76×26 mm、0.4 mm厚)に約0.5 cm<sup>2</sup> (1 mg/kgに相当)で処理し、1日7時間で21日間太陽光(光強度:0.84～24 W/m<sup>2</sup>、波長:310～400 nm)を照射するピリダベンの土壤表面光分解試験が実施された。

ピリダベンの土壤表面における推定半減期は4～6日であった。

分解物C、V及びAcが生成し、最大でCが8.0%TAR認められた。(参照2)

土壤光分解試験により、ピリダベンの分解は、暗所と比べ高まり分解物Oが13%TAR認められた。ピリダベンは土壤中では非移動性と考えられたが、分解物Oは土壤中で非常に高い移動性を示した。ピリダベンの土壤表面における推定半減期は10.9日(北緯40度、夏)と算出された(詳細不明)。(参照4、8)

### (4) カラムリーチング試験

土壤水分を最大容水量の55%に調製した砂壤土(群馬)若しくは壤土(千葉)を暗所下25℃で14日間予備インキュベートした後、[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを1 mg/kgで処理し、暗所下25℃で最長30日後までの経時的な代謝物の分析を行った。また、処理30日後の土壤をカラム(φ5×75 cm)に積層し、溶出液を分析するカラムリーチング試験が実施された。

砂壤土中のピリダベンは、処理直後の87.3～92.5%TARから徐々に分解し、30日後に55.8～67.2%TAR認められた。代謝分解物C及びEが最大で4.1%TAR認められた。

溶出液中の放射能は[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベンでは処理放射能の0.5%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンでは5.6～6.2%TARであった。溶出溶液中の残留放射能は、溶液のpHに関係なく有機溶媒には抽出されないこと及びTLCでは原点に留まったことから高極性物質と考えられる。(参照2)

### (5) 土壤吸脱着試験

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベンを用いて、5種類の国内土壤[砂質埴土(愛知)、砂壤土(群馬)、埴壤土(長野)、壤土(千葉)及び壤土(栃木)]における土壤吸脱着試験が実施された。



Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 142~3,620、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{adsoc}$  は 3,680~205,000、土壤に吸着したピリダベンの脱着率は 0.87~5.42%であった。

ピリダベンは、土壤に強く吸着し、土壤移動性は小さいと考えられた。(参照 2)

3 種類の海外土壤 [砂壤土、シルト質壤土 (2 か所) 及び砂土] を用いた土壤吸脱着試験が実施され、 $K_{ads}$  は 108~445、 $K_{adsoc}$  は、34,900~87,900 であった。なお、埴壤土の  $K_{ads}$  は 6,600 であった。ピリダベンは溶解性が低く (12 ppb)、土壤吸着性が高いため、土壤移動性は小さいと考えられた (詳細不明)。(参照 4、8)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、25±1℃の暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 30 日後にピリダベンは 90.2~100 %TAR 存在し、加水分解による分解は、ほとんどないと考えられた。(参照 2、4)

##### (2) 水中光分解試験① (緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベンをホウ酸緩衝液 (pH4) に 0.005 mg/L (水溶解度の約 1/2 に相当) となるように加えた後、20±2℃で 60 分間キセノン光 (光強度: 425W/m<sup>2</sup>、波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 28 に示されている。

ピリダベンは光照射によって速やかに分解し、処理直後の 95.4%TAR から処理 60 分後には 9.3%TAR となり、主要分解物は W が最大で 29.2%TAR、Ag が 24.4%TAR、C が 18.7%TAR 認められた。他に Ac 及び E が約 9%TAR 以下検出された。処理 60 分後の暗所対照区でピリダベンは 94.3%TAR 存在しており、暗所で安定であった。(参照 2)

表 28 水中光分解試験①結果概要（推定半減期）

化合物	光照射区		暗所対照区
	実験値	太陽光（東京、春）換算値	
ピリダベン	11.8 分	50.7 分	-
Ag	139 分	597 分	-
C	43.8 分	188 分	-

- : 計算不可

### (3) 水中光分解試験②（緩衝液）

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンをリン酸緩衝液(pH7)に0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25±1°Cで15日間キセノン光（光強度：425 又は 415 W/m<sup>2</sup>、波長：290～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 29 に示されている。

水中光分解試験では主要分解物 Ag 及び W が最大で 16.1～27.9 及び 27.2% TAR 認められた。これら分解物も速やかな分解が認められた。処理 6 時間後の暗所対照区でピリダベンは 87.1～99.1% TAR 存在し、暗所で安定であった。

（参照 2、8）

表 29 水中光分解試験②結果概要（推定半減期）

化合物	実験値	太陽光（東京、春）換算値
ピリダベン	5.3 分	0.38 時間
Ag	49.7 分	3.6 時間
W	35.6 時間	6.4 日

### (4) 水中光分解試験③（緩衝液、補足試験）

水中光分解試験②[4. (3)]において放射能の回収率が低かったことについて考察するため、[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンをリン酸緩衝液（pH7）に 0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25±1°Cで15日間キセノン光（光強度：425 W/m<sup>2</sup>、波長：290～800 nm、12 時間ごとに明暗を切り替え）を照射する水中光分解試験が実施された。

処理後 360 時間で CO<sub>2</sub> が 10% TAR 以上生成し、容器中の残存率が最大で約 6% TAR であったこと等が低回収率の原因であると考えられた。（参照 2）

### (5) 水中光分解試験④（自然水）

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを滅菌河川水（採取地：茨城県小貝川、pH8.8）に、0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）の濃度で添加し、

25±2°Cで60分間キセノン光（光強度：425 W/m<sup>2</sup>、波長：300～800 nm）を照射する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 30 に示されている。

ピリダベンは光照射によって速やかに分解し、主要分解物として Ag が最大で約 30%TAR、W が約 13%TAR、他に Ac が約 4%TAR 以下認められた。処理 60 分後の暗所対照区でピリダベンは 99.5%TAR 存在し、暗所で安定であった。（参照 2）

表 30 水中光分解試験④結果概要（推定半減期）

化合物	光照射区		暗所対照区
	実験値	太陽光（東京、春）換算値	
ピリダベン	3.6 分	15.3 分	・
Ag	25.0 分	108 分	・

・：計算不可

#### （6）好氣的自然底質-水系（暗所）分解試験＜参考データ＞

ピリダベンは中度の残留性を示し、主要分解物として最大約 15%TAR の E が認められた。残留放射能は 120 日後に底質の非抽出画分に（35～50%TAR）認められ、放射性標識体の無機化は、90～120 日後に 0.1～8%TAR であった。（参照 8）

#### （7）加水分解試験②＜参考データ＞

[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンを pH 5、7 及び 9（いずれもリン酸-酢酸-ホウ酸緩衝液）、の各滅菌緩衝液に 0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25±1°Cの暗条件下でインキュベートする加水分解試験が実施された。

試験期間中にピリダベンは 92%TAR 以上存在し、各 pH でピリダベンの分解に差は認められず、加水分解による分解はほとんどないと考えられた。他に分解物 C が最大で 2.9%TAR 認められた。（参照 2）

#### （8）水中光分解試験⑤（緩衝液）＜参考データ＞

[phe-<sup>14</sup>C] ピリダベン又は[pyr-<sup>14</sup>C] ピリダベンをリン酸緩衝液（pH7）に 0.005 mg/L（水溶解度の約 1/2 に相当）となるように加えた後、25～30°Cで 4 時間太陽光（光強度：8～18 W/m<sup>2</sup>、波長：310～400 nm）を暴露する水中光分解試験が実施された。

ピリダベンの半減期は 30 分以内で、処理 4 時間後には 5.4～6.6%TAR まで減少していた。主要分解物として Ac が最大で 14.9～15.2%TAR 存在した。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

中生層・埴壤土（和歌山）、第三紀層・埴壤土（宮崎）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用いて、ピリダベン及び分解物 C を分析対象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 31 に示されている。（参照 2）

表 31 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ピリダベン	ピリダベン+分解物 C
容器内試験	1.0 mg ai/kg	中生層・埴壤土	32.7	36.5
		第三紀層・埴壤土	7.6	8.4
		火山灰土・軽埴土	21.4	23.7
圃場試験	1 g ai/ha	中生層・埴壤土	10.2	10.3
		第三紀層・埴壤土	19.4	20.1

\*：容器内試験では純品、圃場試験では水和剤を使用

## 6. 作物残留試験

果実、野菜、茶等を用いて、ピリダベン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 に示されている。ピリダベンの可食部における最高値は、最終散布 14 日後に収穫された茶（荒茶）の 4.28 mg/kg であった。（参照 2）

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、イヌ、ウサギ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 32 に示されている。（参照 2）

表 32 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
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 5 雄：0、3、10、 30、100、300 雌：0、1、3、 10、30、100 (経口) <sup>a</sup>	雄：10 雌：1	雄：30 雌：3	300 mg/kg 体重投与群の雄で異常歩行、腹筋緊張の低下及び正向反射の消失、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で異常姿勢、外的刺激への反応低下及び筋力低下、30 mg/kg 体重以上投与群の雄で下痢、自発運動の減少及び呼吸深大。

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	
						100 mg/kg 体重投与群の雌で死亡、30 mg/kg 体重以上投与群の雌で異常姿勢、外的刺激への反応低下、自発運動の減少、異常歩行、骨格筋緊張の低下、正向反射の消失及び呼吸深大、3 mg/kg 体重以上投与群の雌で下痢。	
一般状態	SD ラット	雌雄 5	雄：0、10、 30、100、 300、1,000 雌：0、3、10、 30、100、300 (経口) <sup>a</sup>	雌雄：-	雄：10 雌：3	1,000 mg/kg 体重投与群の雄で全例死亡、外的刺激への反応低下、異常歩行、骨格筋緊張の低下、正向反射の消失及び皮膚の蒼白、100 mg/kg 体重以上投与群の雄で異常姿勢、自発運動の減少及び呼吸深大、10 mg/kg 体重以上投与群の雄で下痢。 300 mg/kg 体重投与群の雌で死亡、異常歩行及び骨格筋緊張の低下、100 mg/kg 体重以上投与群の雌で外的刺激への反応低下、異常姿勢、自発運動の減少及び呼吸深大、3 mg/kg 体重以上投与群の雌で下痢。	
自発脳波	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	30	300	300 mg/kg 体重投与群で新皮質知覚野及び運動野脳波の徐波化、海馬脳波の脱同期、α波及びβ波の減少。	
ペント バルビタール 睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、3、30、100 (経口) <sup>a</sup>	100	-	影響なし	
体温	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	30	300	300 mg/kg 体重投与群で体温低下。	
摂餌量	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	3	30	30 mg/kg 体重以上投与群で摂餌量低下。	
運動機能系	坐骨神経・ 腓腹筋標本	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	300	-	影響なし
	自発運動	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	300	-	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	
筋力及び 筋強調運動	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) <sup>a</sup>	30	300	筋力試験：300 mg/kg 体重 投与群で抑制 筋強調運動：影響なし	
呼吸循環器系	呼吸、 血圧、 心拍数及び 心電図	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) <sup>a</sup>	3	30	30 mg/kg 体重以上投与群で 呼吸数減少、血圧下降及び 心拍数減少
	血圧、 血流量、 心拍数、 心電図及び 自律神経節	ビーグル 犬	雄 4	0, 3, 30, 300 (経口) <sup>a</sup>	300	-	影響なし
	耳介血管 灌流量	日本 白色種 ウサギ	雄 5 標本	0, 100、 300 µg (耳介注入) <sup>b</sup>	300	-	影響なし
	摘出心房筋 標本	Hartley モルモッ ト	雄 5 標本	0, 10、 100 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	100	-	影響なし
	摘出回腸 平滑筋標本	Hartley モルモッ ト	雄 5 標本	0, 1, 3, 10、 30, 100 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	1	3	30 µM 以上でアセチルコリン による収縮抑制、3 µM 以上 でヒスタミンによる収縮 抑制
消化器系	胃液分泌	SD ラット	雄 5	0, 3, 30, 300 (経口) <sup>a</sup>	30	300	影響なし (300 mg/kg 体重投与群で pH がアルカリ性)
	腸管内炭末 輸送能	ICR マウス	雄 5	0, 3, 30, 100 (経口) <sup>a</sup>	100	-	影響なし
	胆汁分泌	SD ラット	雄 5	0, 30, 300 (経口) <sup>a</sup>	300	-	影響なし
	摘出胃 平滑筋標本	SD ラット	雄 5 標本	0, 0.1, 1、 10 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	0.1	1	1 µM 以上でセロトニンに よる収縮
	摘出 輸精管 標本	Hartley モルモッ ト	雄 5 標本	0, 10, 30、 100 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	10	30	30 µM 以上でノルアドレナ リンによる収縮抑制
生殖器系	摘出 子宮標本	SD ラット (非妊娠)	雌 5 標本	0, 0.1, 1、 10 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	0.1	1	1 µM 以上でオキシトシン による収縮抑制
		SD ラット (妊娠)	雌 5 標本	0, 0.1, 1、 10 µM ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	10	-	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
血液	凝固系	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、10、30、 100 µg/mL 血漿 ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	100	-	影響なし
	溶血性	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、10、30、 100、300 µg/mL 全血 ( <i>in vitro</i> ) <sup>b</sup>	100	300	300 µg/mL 投与群で溶血作用
感覚器系	反射 (角膜及び 皮膚)	Hartley モルモット	雄 5	0、0.1、1% (点眼及び 経皮) <sup>a</sup>	1	-	影響なし
	鎮痛	ICR マウス	雄 5	0、3、30、100 (経口) <sup>a</sup>	30	100	尾圧迫法：100 mg/kg 体重 投与群で抑制傾向 酢酸法：100 mg/kg 体重投 与群でライジング反応抑制
腎機能系	尿排泄、尿中 電解質排泄、 尿 pH 及び 尿浸透圧	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) <sup>a</sup>	3	30	尿排泄量：30 mg/kg 体重投 与群で減少 尿 pH：影響なし 尿中電解質及び浸透圧：不 明

注) 溶媒として<sup>a</sup>は 1%CMC 水溶液、<sup>b</sup>は 99.5%エタノールを用いた。

-: 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ピリダベン (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。(参照 2、8)

表 33 急性毒性試験概要

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 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	1,100	570	自発運動の減少、腹臥又は横臥、粘液便、軟便及び粥状便等の下痢、肛門周囲の汚れ、閉眼、歩行失調、呼吸緩徐、背彎姿勢、立毛、排糞量の減少、顔面、前肢又は腹部の被毛の汚れ、体重増加抑制 200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989 年、 GLP]	1,350	820	行動不活発、運動失調、彎背姿勢、毛づくろい行動の減少、昏睡、削瘦、下痢、腹部膨満及び立毛 900 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 310 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例

	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	424	383	自発運動の減少、背彎姿勢、腹臥、横臥、閉眼、立毛、歩行失調、呼吸緩徐、チアノーゼ、粘液便、糞尿による肛門周囲及び腹部の汚れ 400 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 [1989 年、 GLP]	253	205	自発運動減少、腹臥位、蹲り姿勢、運動失調、下痢、尿失禁、眼瞼下垂、立毛、皮温下降、正向反射消失、呼吸緩徐及び前胃部粘膜の肥厚 50 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 [1986 年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹 [1987 年、 GLP]	>2,000	>2,000	肺の暗調化及び塗布部位の隣接部位における筋肉組織の暗調化 死亡例なし
吸入	Fisher ラット 雌雄各 10 匹 [1987 年、 GLP]	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雄で肛門周囲被毛の汚れ、雌で流涙 気管内白色粉末、白色泡沫液、胸水、肝の暗赤色化及び鼻吻部の汚れ 雌で眼球の白濁 0.66 mg/L 以上投与群の雄、0.41 mg/L 以上投与群の雌で死亡例
		0.66	0.62	
腹腔	SD ラット 雌雄各 10 匹 [1988 年、 GLP]	67.6	58.1	腹臥位、蹲り姿勢、運動失調、筋緊張低下、正向反射消失、呼吸緩徐、皮温下降、耳介褪色、自発運動減少、食欲減退、眼脂、尿失禁、鼻周囲被毛の汚れ、被毛の乱れ、腹部膨満、糞量減少、体重増加抑制、腹腔内臓器の癒着、臓側腹膜の白濁及び腹腔内に白色チーズ様物の散在 45 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例

ピリダベンの代謝物 C、E、J、O、T、Ac 及び Ad を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 34 に示されている。(参照 2)

表 34 急性毒性試験概要 (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
		雄	雌	
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989 年、 GLP]	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1990 年、 GLP]	2,730	3,090	行動不活発、運動失調、毛づくろい行動の減少、背彎姿勢、消瘦、呼吸困難、立毛、吻部の色素着色、腹部膨満、下痢及び体重増加抑制 2,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 3,160 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 J	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,690	4,520	自発運動低下、流涎、腹臥位、呼吸緩徐、うずくまり



	[1995年、GLP]			姿勢及び昏睡 3,330 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,220 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 O	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1995年、 GLP]	2,180	2,080	自発運動低下、流涎、外陰部被毛の湿潤、うずくまり姿勢、呼吸緩徐、腹臥位、ひきずり歩行、横臥位、痙攣及び昏睡 2,080 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
代謝物 T	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1996年、 GLP]	1,880	2,120	自発運動低下、よろめき歩行、流涎、呼吸緩徐、うずくまり姿勢、腹臥位、昏睡、立毛及び削瘦 1,350 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,820 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
代謝物 Ac	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 Ad	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989年、 GLP]	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、50、100、200 mg/kg 体重、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重投与群の雄の FOB で活動性の低下、正向反射の低下及び体温低下、100 mg/kg 体重投与群の雌で体重増加抑制、同群の雄で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、100 mg/kg 体重投与群雄の体重増加抑制も影響と判断した。病理学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重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、雌雄で 50 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2、4、5、8)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対する軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び Buehler 変法) が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、8)

## 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、30、65、155 及び 350 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 35 に示されている。

本試験において、155 ppm 以上投与群の雄及び 65 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 65 ppm（4.94 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（2.64 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、5、8）

表 35 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
350 ppm	・ GGT 及び BUN 増加	・ ALP、GGT 及び BUN 増加 ・ Alb 減少 ・ 尿比重低下
155 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び飲水量減少	・ 摂餌量及び飲水量減少
65 ppm 以上	65 ppm 以下 毒性所見なし	・ 体重増加抑制
30 ppm		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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、90、270 及び 810 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 36 に示されている。

本試験において、90 ppm 以上投与群の雌で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、90 ppm 投与群雌の体重増加抑制傾向も影響と判断した。

本試験において、90 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、無毒性量は雌雄で 30 ppm（雄：4.07 mg/kg 体重/日、雌：4.92 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4、5、8）

表 36 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
810 ppm	・ 摂餌量減少 ・ Hb 及び MCV 減少 ・ ALP 及び AST 増加	・ Ht、Hb、PLT 及び MCV 減少

270ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量減少</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・BUN 及び塩素増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率減少</li> <li>・飲水量減少</li> <li>・BUN 増加</li> </ul>
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌効率低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup></li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 有意差はないが投与の影響と判断した。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験① (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) に強制経口 (原体 : 0、0.5、1.0、4.0 及び 16.0 mg/kg 体重/日) 投与して 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4.0 mg/kg 体重/日以上投与群で食餌様嘔吐及び流涎 (雌雄不明) が、同群の雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で食餌様嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4、5、8)

### (4) 90 日間亜急性毒性試験② (イヌ) <参考データ>

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施された (詳細不明)。

2.4 mg/kg 体重/日投与群で脂肪の減少 (depletion of fat) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.4 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 4、5)

### (5) 4 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた全身暴露 [原体 : 0、1、3 及び 10 mg/m<sup>3</sup>、4 週間暴露 (6 時間/日、5 日/週)] による 4 週間亜急性吸入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 37 に示されている。

本試験において、3 mg/m<sup>3</sup> 以上暴露群の雌雄で乾燥赤色鼻漏等が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 1 mg/m<sup>3</sup> であると考えられた。(参照 2、4)

表 37 4 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

暴露群	雄	雌
10 mg/m <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Chol 増加</li> </ul>
3 mg/m <sup>3</sup> 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乾燥赤色鼻漏</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乾燥赤色鼻漏</li> <li>・Alb 減少</li> </ul>
1 mg/m <sup>3</sup>	毒性所見なし	毒性所見なし

## (6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、30、100及び350ppm)投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

350ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。FOB、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査で検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、350ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で100ppm(雄:8.5mg/kg体重/日、雌:9.3mg/kg体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照2、4、5、8)

## (7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各5匹)を用いた経皮投与(原体:0、30、100、300及び1,000mg/kg体重/日)による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000mg/kg体重/日投与群の雌雄で摂餌量低下、同群の雄で体重増加抑制、300mg/kg体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制、100mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で表皮重層扁平上皮の過形成と剥離が認められた。

100mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で表皮重層扁平上皮の過形成等が認められたので、投与局所における無毒性量は30mg/kg体重/日であると考えられた。

1,000mg/kg体重/日投与群の雄及び300mg/kg体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、全身に対する無毒性量は雄で300mg/kg体重/日、雌で100mg/kg体重/日であると考えられた。(参照4、5)

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験①(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(0、1.0、4.0、16.0及び32.0mg/kg体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

32.0mg/kg体重/日投与群の雌雄で消瘦、行動不活発、鼻部乾燥、歯茎の退色及び触知体温低下が認められた。

1.0mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で有意差はないが投与52週を通じて体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、1.0mg/kg体重/日以上投与群雌雄の体重増加抑制傾向も影響と判断した。

全投与群で流涎、嘔吐、軟便及び下痢が認められたが、32.0mg/kg体重/日投与群を除いて12週までに症状が認められなくなった。一方、13週以降も継続して認められた32.0mg/kg体重/日投与群では検体投与の影響と考えられた。

本試験において、1.0mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制傾向が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.0mg/kg体重/日未満であると考えられた。(参照2、4、5、8、9)

## (2) 1年間慢性毒性試験② (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (0 及び 0.5 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、1 年間慢性毒性試験① (イヌ) [11. (1)] で認められた 1.0 mg/kg 体重/日投与群における軽微な体重増加抑制、一過性の嘔吐等の影響を確認するために実施された。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で有意差はないが体重増加抑制傾向が認められ、これらの変化は投与 34 週には対照群に比して最大 10% の増加抑制であったが、投与終了時には 5% の増加抑制となり、軽度であると判断した。

0.5 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び嘔吐が認められたが、個体変動が大きく、流涎誘発性試験 [14. (1)] では影響が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。(流涎に関する検討試験は、[14. (1)] 参照)

本試験における無毒性量は、雄では検体投与による影響は認められなかったもので 0.5 mg/kg 体重/日、雌では 0.5 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加抑制は軽度であり、投与による影響は非常にわずかであると考えられたため 0.5 mg/kg 体重/日と判断された。

したがって、[11. (1) 及び (2)] より、1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 2、4、5、8、9)

## (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 35 匹 (53 週中間と殺の一群雌雄各 12 匹を含む)、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた混餌 (原体：0、4、10、28、80<sup>2</sup>/120<sup>3</sup> ppm) 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。

80 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向及び摂餌効率の低下、同群の雌で体重増加抑制傾向が認められた。体重増加抑制は本剤の毒性の特徴であることから、80 ppm 投与群雌の体重増加抑制傾向も影響と判断した。本試験において 80 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 28 ppm (雄：1.1 mg/kg 体重/日、雌：1.5 mg/kg 体重) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、4、5、8、9)

## (4) 78 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス [最終殺群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺 (53 週) 群：一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌 (原体：0、2.5、8.0、25 及び 80 ppm) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

<sup>2</sup> 発がん性試験群のみ

<sup>3</sup> 慢性毒性試験群のみ

80 ppm 投与群の雄で死亡率増加、25 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。本試験において 25 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 8 ppm (雄：0.81 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 80 ppm (雌：9.74 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 2、4、5、8)

## 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 25 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、28 及び 80 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において、親動物で 80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等、児動物で 80 ppm 投与群で低体重が認められたため、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 28 ppm (P 雄：2.02 mg/kg 体重/日、P 雌：2.50 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：2.37 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：2.80 mg/kg 体重/日) であると考えられた。検体投与による繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、4、5、8、9)

表 38 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	80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (離乳時)</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・精巣上体及び精囊の絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (離乳時)</li> <li>・摂餌量低下</li> </ul>
	28 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
児動物	80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>	
	28 ppm 以下	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 22 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、2.5、5.7、13.0 及び 30.0 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 30.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び胎盤重量低下、13.0 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量低下が認められた。

胎児では 30.0 mg/kg 体重/日投与群で低体重、内臓—体壁間の空隙明瞭化が認められ、上後頭骨骨化遅延及び胸椎体骨化遅延が認められたが、骨格異常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 5.7 mg/kg 体重/日、胎児で 13.0 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 2、4、5、8）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 12～15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1.5、5.0 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 15 mg/kg 体重/日投与群で流産、排糞量減少、5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与による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 1.5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 15 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 2、4、5、8）

### (4) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 3 日から児動物の哺育 20 日までに混餌（原体：0、25、50 及び 100 ppm）投与して発達神経毒性試験が実施された。

母動物では 50 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下、児動物では 100 ppm 投与群で低体重が認められたがその後回復した。

母動物及び児動物の神経系の機能的及び形態発達への影響は認められなかった。

無毒性量は母動物で 25 ppm (2.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 50 ppm (4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 2）

## 1 3. 遺伝毒性試験

ピリダベン<sup>®</sup>の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター由来 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。

結果は表 39 に示されているとおり、試験結果はすべて陰性であったので、ピリダベンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、4、5）

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	投与量・処理濃度	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus Subtilis</i> (H17、M45 株)	125~4,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2、WP67 及び CM871 株)	316~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (V79) 由来 HGPRT	3.120~50 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)	1.1~100 µg/mL (24 時間処理、-S9) 0.1~10 µg/mL (48 時間処理、-S9) 3.1~50 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 又は 8 匹)	0、30、65、140 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、E、O、T、Ac 及び Ad の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 40 に示されているとおり、試験結果はすべて陰性であったので、代謝物 C、E、O、T、Ac 及び Ad に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
C	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP2、WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
	<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)		
E	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	25 ~ 2,500 µg/7° レート (+/-S9)	陰性



			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)		
O	復帰突然変異試験		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性	
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)		
T	復帰突然変異試験		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性	
			<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)		
Ac	DNA 修復試験		<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
			<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)		
	復帰突然変異試験		<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-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)		0、300、1,000、3,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)
Ad	<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>E. coli</i> (WP67 及び CM871 株)	100 ~ 10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
		復帰突然変異試験		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	陰性
				<i>E. coli</i> (WP2uvr A 株)	50 ~ 5,000 µg/7° レート (+/-S9)	

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) 流涎誘発性検討試験

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] 及び 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1) 及び (2)] で認められた流涎には検体の食味が起因していることが考えられたため、流涎が上部消化管に対する局所刺激によるものか、全身影響によるものか考察するため、ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いた胃溶性又は腸溶性ゼラチンカプセルを 90 日間強制経口 (0 及び約 30 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

胃溶性カプセル群で摂餌量減少、体重増加抑制、下痢及び嘔吐が、腸溶性カプセル群で下痢及び嘔吐が認められた。いずれの群においても流涎は認められなかったことから、90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] 及び 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [11. (1) 及び (2)] で認められた流涎の原因は全身影響や胃の刺激