

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- ¹⁴ 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-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]ピリダベン又は[pyr-¹⁴C]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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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壤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。¹⁴CO₂ は、試験期間中定常的に生成し、処理 180 日後の累積 ¹⁴CO₂ は、[phe-¹⁴C] ピリダベン処理土壌で 50.1~50.2% TAR、[pyr-¹⁴C] 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) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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壤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-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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 cm² (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/m²、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°Cで14日間予備インキュベートした後、[phe-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] ピリダベンを1 mg/kgで処理し、暗所下25°C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-¹⁴C] ピリダベンでは処理放射能の0.5% TAR、[pyr-¹⁴C] 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-¹⁴C] 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-¹⁴C] 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°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。

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-¹⁴C] 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°Cで 60 分間キセノン光 (光強度: 425W/m²、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-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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℃で15日間キセノン光（光強度：425又は415 W/m²、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-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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℃で15日間キセノン光（光強度：425 W/m²、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 CO₂ 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-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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℃で60分間キセノン光（光強度：425 W/m²、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）好气的自然底質-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-¹⁴C] 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℃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-¹⁴C] ピリダベン又は[pyr-¹⁴C] 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℃で 4 時間太陽光（光強度：8～18 W/m²、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. 土壤残留試験

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壤残留試験（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 土壤残留試験成績

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) ^a	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) ^a	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) ^a	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) ^a	100	-	影響なし	
体温	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	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) ^a	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) ^a	300	-	影響なし
	自発運動	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	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) ^a	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) ^a	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) ^a	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) ^b	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>) ^b	100	-	影響なし
消化器系	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>) ^b	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
	胃液分泌	SD ラット	雄 5	0、3、30、300 (経口) ^a	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) ^a	100	-	影響なし
	胆汁分泌	SD ラット	雄 5	0、30、300 (経口) ^a	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>) ^b	0.1	1	1 µM 以上でセロトニンによる収縮
生殖器系	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>) ^b	10	30	30 µM 以上でノルアドレナリンによる収縮抑制
	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>) ^b	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>) ^b	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>) ^b	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>) ^b	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) ^a	1		影響なし
	鎮痛	ICR マウス	雄 5 0、3、30、100 (経口) ^a	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) ^a	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^aは 1%CMC 水溶液、^b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 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 [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、消瘦、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 ₅₀ (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 ₅₀ (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、削瘦、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"> ・飲水量減少 ・Ht 減少 ・BUN 及び塩素増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少 ・飲水量減少 ・BUN 増加
90 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§]
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/m³、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/m³ 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/m³ 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 ³	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Chol 増加
3 mg/m ³ 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥赤色鼻漏 	<ul style="list-style-type: none"> ・乾燥赤色鼻漏 ・Alb 減少
1 mg/m ³	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)

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、80²/120³ 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。

² 発がん性試験群のみ

³ 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。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ので、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、F₁ 雄：2.37 mg/kg 体重/日、F₁ 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	80 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制	・体重増加抑制 (離乳時) ・摂餌量低下 ・精巣上体及び精囊の絶対重量減少	・体重増加抑制 (離乳時) ・摂餌量低下
	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	・低体重		・低体重	
	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[®]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/7° イク (+/-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> (WP2 <i>uvr</i> A 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 <i>HGPRT</i>	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> (WP2 <i>uvr</i> A 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)	陰性	
	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)	陰性
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

によるものではないと考えられた。(参照2、8)

Ⅲ. 食品健康影響評価

農薬「ピリダベン」は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、農薬抄録及び各種資料（米国、カナダ及びEU）を用いて食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリダベンのラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたピリダベンの吸収は緩やかで低用量で投与 2~12 時間後、高用量で投与 24 時間後に C_{\max} に達した。ピリダベンの消化管からの吸収率は 49.2~56.7%であった。ほとんどの組織で放射能濃度は血中よりも高く、低用量群では投与 2 時間後、高用量群では投与 24 時間後にいずれも消化管で最大であった。投与 168 時間後の血中及び組織中放射能濃度は微量であった。主要排泄経路は胆汁排泄を介する糞中排泄で投与後 168 時間で約 80% TAR が糞中に回収された。また、腸肝循環が認められ、再吸収率は約 44% であった。排泄は投与後 96 時間でほぼ完了し、組織残留性は認められなかった。尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓中の代謝物に主要なものはなく、ピリダジノン環及びベンゼン環の *tert*-ブチル基の酸化、スルフィド結合の開裂などの多数の代謝物が検出された。また、その多くは抱合を受けていた。畜産動物（泌乳期ヤギ及び産卵ニワトリ）を用いた動物体内運命試験において、親化合物と多数の代謝物が認められたが、組織中、乳汁、卵中の残留放射能濃度は低く、代謝物の定量は実施されなかった。

^{14}C で標識したピリダベンのかんきつ、りんご及びトマトを用いた植物体内運命試験において、果実又は茎葉に処理された放射能は、ほとんどが処理表面に留まり、果肉への移行はわずかであった。主要残留成分はピリダベンであり、散布処理したりんご樹からのりんご果実中に V が最大で 5.1% TRR (0.007 mg/kg) 認められた。ピリダベンの代謝には、光による分解、スルフィド、ベンゼン環及び *tert*-ブチル基の酸化、ジスルフィドの形成、加水分解等があると考えられた。

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ており、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。

各種毒性試験結果から、ピリダベン投与による影響として主に体重増加抑制が認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピリダベン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 41 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 41 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	カナダ	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、65、155、350 ppm 雄：0、2.30、4.94、11.6、 25.7 雌：0、2.64、5.53、12.8、 27.7	雄：4.94 雌：2.64 雌雄：体重増加抑制等	/	雌雄：2.7 雌雄：体重増加抑制 等	雄：4.94 雌：2.64 雌雄：体重増加抑制 等	雄：4.94 雌：2.64 雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、30、100、350 ppm 雄：0、2.5、8.5、28.8 雌：0、2.8、9.3、31.1	雄：8.5 雌：9.3 雌雄：体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)	/	雌雄：8.5 雌雄：体重増加抑制 等 (神経毒性は認めら れない)	雄：8.5 雌：9.3 雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認めら れない)	神経毒性 雄：28.8 雌：31.1 雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認めら れない)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	慢性毒性群：0、4、10、 28、120 ppm 発がん性群：0、4、10、 28、80 ppm 慢性毒性群：雄；0、0.16、 0.40、1.13、5.00 慢性毒性群：雌；0、0.20、 0.54、1.46、6.52 発がん性群：雄；0、0.16、 0.39、1.09、3.18 発がん性群：雌；0、0.20、 0.51、1.47、4.23	雄：1.13 雌：1.46 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)	/	雄：1.1 雌：1.5 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認めら れない)	雄：1.1 雌：1.5 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認めら れない)	雄：1.1 雌：1.5 雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	カナダ	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験	0、10、28、80 ppm ----- P 雄：0、0.71、2.02、5.69 P 雌：0、0.86、2.50、7.27 F ₁ 雄：0、0.84、2.37、 6.92 F ₂ 雌：0、1.01、2.80、 8.36	親動物 雄：2.20 雌：2.41 児動物：2.2 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響 は認められない)	/	親動物：2.02 児動物：5.00 親動物 雄：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：2.02 P 雌：2.50 F ₁ 雄：2.37 F ₁ 雌：2.80 親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物 低体重 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：2.02 P 雌：2.50 F ₁ 雄：2.37 F ₁ 雌：2.80 親動物 雌雄：体重増加抑制 等 児動物 低体重 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0、2.5、5.7、13.0、30.0	母動物：5.7 発生毒性：13 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	/	母動物：5.7 発生毒性：12.5 母動物：体重増加抑 制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：5.7 胎児：13.0 母動物：摂餌量低下 胎児：低体重等 (催奇形性は認めら れない)	母動物：5.7 胎児：13.0 母動物：摂餌量低下 胎児：低体重等 (催奇形性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	カナダ	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
	発達神経 毒性試験	0、25、50、100 ppm ----- 0、2.2、4.2、8.4	/	/	/	母動物：2.2 児動物：4.2 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (発達神経毒性は認められない)	母動物：2.2 児動物：4.2 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (発達神経毒性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、90、270、810 ppm 雄：0、4.07、13.0、40.1、 119 雌：0、4.92、14.7、43.1、 125	雄：4.07 雌：4.92 雌雄：体重増加抑制	/	雌雄：4.1 雌雄：体重増加抑制等	雄：4.07 雌：4.92 雌雄：体重増加抑制等	雄：4.07 雌：14.65 雌雄：体重増加抑制等
	78週間 発がん性 試験	0、2.5、8.0、25、80ppm ----- 雄：0、0.27、0.81、2.78、 8.88 雌：0、0.29、0.91、2.78、 9.74	雌雄：2.78 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	/	雌雄：0.81 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：0.81 雌：9.74 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：0.81 雌：0.91 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			米国	カナダ	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1.5、5.0、15	母動物：5 発生毒性：15 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	/	母動物：5 発生毒性：15 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1.5 胎児：15 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1.5 胎児：15 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.5、1.0、4.0、16.0	雌雄：1.0 雌雄：食餌様嘔吐等	/	雌雄：1.0 雌雄：記載なく詳細 不明	雌雄：1.0 雌雄：食餌様嘔吐等	雌雄：1.0 雌雄：体重増加抑制 等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、1.0、4.0、16.0、32.0	雌雄：- 雌雄：流涎等	/	雌雄：1 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：0.5 雌雄：体重増加抑制	雌雄：1.0 雌雄：体重増加抑制 傾向
	1年間 慢性毒性 試験②	0、0.5	雌雄：- 雌雄：流涎等	/			雌雄：0.5 雌雄：毒性所見なし
ADI (cRfD)			LOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005	NOEL：1 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：1.0 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	NOAEL：0.81 SF：100 ADI：0.0081
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性 毒性試験	ラット2年間慢性 毒性/発がん性併合 試験 ²⁾	イヌ1年間慢性毒性 試験	マウス1.5年間 発がん性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数
NOAEL：無毒性量 NOEL：最小影響量 LOAEL：最小影響量 -：無毒性量は設定できない
1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した
2) 78週間発がん性試験(マウス)及び1年間慢性毒性試験(イヌ)を含めた総合評価

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
B	2- <i>tert</i> ブチル-5-(4- <i>tert</i> ブチルベンジルスルホニル)-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
C	2- <i>tert</i> ブチル-5-(4- <i>tert</i> ブチルベンジルスルフィニル)-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
E	2- <i>tert</i> ブチル-5-[4-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)ベンジルチオ]-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
F	2- <i>tert</i> ブチル-4-クロロ-5-[4-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)ベンジルチオ]ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
G	5-(4- <i>tert</i> ブチルベンジルチオ)-4-クロロ-2-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
H	5-(4- <i>tert</i> ブチルベンジルチオ)-2-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
I	4-クロロ-2-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-5-[4-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)ベンジルチオ]ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
J	2- <i>tert</i> ブチル-4-(4- <i>tert</i> ブチルベンジル)ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン-5-スルホン酸
L	2- <i>tert</i> ブチル-4-(4- <i>tert</i> ブチルベンジル)ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
O	2- <i>tert</i> ブチル-4-(4- <i>tert</i> ブチルベンゾイル)ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン-5-スルホン酸
Q	2- <i>tert</i> ブチル-4-クロロ-5-メチルチオピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
S	5-(2-アセトアミド-2-カルボキシ)エチルチオ-2- <i>tert</i> ブチル-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン
T	2- <i>tert</i> ブチル-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン-5-スルホン酸
V	4- <i>tert</i> ブチル安息香酸
W	4- <i>tert</i> ブチルベンジル=アルコール
X	4- <i>tert</i> ブチルベンズアルデヒド
Y	2-(4-カルボキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸
Z	2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メチル-1-プロパノール
Aa	2-(4-カルボキシフェニル)-2-メチル-1-プロパノール
Ab	2-メチル-2-[4-(メチルスルホニルメチル)フェニル]プロピオン酸
Ac	ジ-[2- <i>tert</i> ブチル-4-(4- <i>tert</i> ブチルベンジル)-ピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン-5-イル]ジスルフィド
Ad	5,5'-ジチオビス[2- <i>tert</i> ブチル-4-クロロピリダジン-3(2 <i>H</i>)-オン]
Ag	3,6-ジ- <i>tert</i> ブチル-4-オキソ-3 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -10-チア-2,3-ジアザフェナントレン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合評価
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
PLT	血小板数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリダベン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (乾燥子実) 1989年	1	300 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
さといも (塊茎) 1995年	1	400 ^{SC}	2	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	600 ^{SC}	2	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
かんしょ (塊根) 1992年	1	300 ^{SC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
食用ぎく (花柄) 2006年	1	400 ^{SC}	2	21	/	/	0.8	0.8
				28	/	/	0.3	0.3
	1		2	21	/	/	0.2	0.2
				28	/	/	<0.1	<0.1
きく (葉) 2007年	1	200 ^{SC}	2	14 ^b	0.4	0.4	/	/
				21 ^b	<0.2	<0.2	/	/
				28 ^b	<0.2	<0.2	/	/
	1		2	14 ^b	2.0	1.9	/	/
				21 ^b	1.3	1.2	/	/
				28 ^b	<0.2	<0.2	/	/
トマト (果実) 1991年	1	400 ^{SC}	2	1	0.433	0.414	0.48	0.45
				3	0.360	0.360	0.39	0.37
				7	0.320	0.319	0.43	0.41
	1		2	1	0.313	0.306	0.39	0.37
				3	0.266	0.258	0.35	0.34
				7	0.189	0.189	0.29	0.28
ミニトマト (果実) 2006年	1	500 ^{SC}	1	7	0.16	0.16	0.13	0.13
				14	0.14	0.14	0.11	0.10
				21	0.06	0.06	0.09	0.08
				28	0.02	0.02	0.02	0.02
	1		2	7	0.24	0.24	0.36	0.36
				14	0.17	0.16	0.19	0.18
				21	0.14	0.14	0.13	0.12
				28	0.03	0.02	0.02	0.02