

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
呼吸循環器系	呼吸運動・ 血圧・ 血流量・ 心拍数・ 心電図	ビーグル犬	雄 3	0、3、10、30、60 (静脈内)	30	60	心筋障害を起こして死亡。心筋障害から死亡に至る段階で、呼吸、血圧、血流量、心拍数及び心電図に影響。
	瞳孔	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、0.5、1、3 (静脈内)	3	—	影響なし。
	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌	0、5(1回)、 10(2回)、 30(2回)、 50(1回) (静脈内)	10	30	投与後直ちに自然律動の振幅増加。50 mg/kg 体重投与群で死亡。
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	3.1×10^{-5} ~ 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	His 及び ACh 収縮に対して影響なし。
	摘出 輸精管	Wistar ラット	雄	1.3×10^{-4} ~ 5×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-4} g/mL	—	影響なし。
自律神経系	小腸 輸送能	SD ラット	雄 10	0、3.13、6.25、 12.5、25、50 (皮下)	12.5	25	有意に低下。
骨格筋	前脛筋 収縮	日本白色種 ウサギ	雄 4	0、0.3、3、6、 10、20、30 (静脈内)	10	20	神経刺激による収縮増加。30 mg/kg 体重投与群で神経刺激、筋肉刺激ともに収縮増強。
血液	溶血性	日本白色種 ウサギ	雄 1	$0 \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	5×10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL で軽度の溶血。 5×10^{-4} g/mL 以上で明らかな溶血。
	血液凝固	日本白色種 ウサギ	雄 5	0、1、3、30 (静脈内)	3	30	血液凝固時間短縮及び死亡。
腎臓	腎機能	Wistar ラット	雄 4	0、7、14、28 (腹腔内)	7	14	尿量減少。

*：溶媒には PEG が用いられた。

—：最小作用量または最大無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

ビフェントリン及び代謝物 E の急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 35~42)

表 16 急性毒性試験結果概要

被験物質	投与経路	試験動物	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口*	SD ラット 雌雄各 10 匹	51	47	雌雄とも反射亢進、自発運動増加、伏臥、間代性痙攣、流涎、眼の含血分泌物、眼瞼下垂、下痢及び軟便、雄で体温低下及び眼瞼閉鎖 雄 43 mg/kg 体重以上、雌 52 mg/kg 体重以上で死亡例
			55.5	53.4	振戦、間代性痙攣、着色鼻汁分泌及び腹痛症状 雌雄とも 44 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	54	59	反射亢進、自発運動増加、自発運動減少、横転、横臥、伏臥、間代性痙攣、体温低下及び軟便 雌雄とも 43 mg/kg 体重以上で死亡例
		SW マウス 雌雄各 10 匹**	43.5	42.5	間代性痙攣及び振戦
	経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	942	790	反射亢進、自発運動増加、自発運動減少、横臥、伏臥、間代性痙攣、体温上昇、流涎、眼の含血分泌物及び軟便 雌雄とも 395 mg/kg 体重以上で死亡例
		NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		歩行異常、振戦、痙攣、体温下降、呼吸困難、ラッセル音、排糞・排尿回数減少、呼吸数増加、被毛の赤色または黄色化、粗毛及び体重減少 雄 0.99 mg/L 以上、雌は全投与群で死亡例	
		1.10	0.8		
代謝物 E	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		自発運動低下、一過性の下痢、流涎、流涙及び振戦 雌雄とも 289 mg/kg 体重以上で死亡例
			305	305	

*: コーン油に懸濁 ** : 雄の 42 mg/kg 体重投与群のみ 20 匹

(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、10、35 及び 75 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与によるピフェントリンの急性神経毒性試験が実施された。

75 mg/kg 体重投与群において、雌 2 例が試験 0 日に死亡した。また、雌雄で振戦、痙攣、よろめき歩行、糞の減少、間代性痙攣、腹部生殖器の汚染及び血涙が認められたが、試験 2 日までに回復した。さらに、機能観察総合検査 (FOB) において、試験 0 日に雄で非協調性動作及び運動失調により認められる中等度の歩行障害、後肢開脚、着地開脚幅の減少が、雌で取り扱い時の緊張及び硬直の増加が認められた。自発運動量及び病理組織学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦等が認められたので、神経毒

性に対する無毒性量は雌雄で35 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 43)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

ニワトリ (産卵種: 一群雌 10 羽) にビフェントリンを 5,000 mg/kg 体重で経口投与 (溶媒: コーン油) し、さらに 21 日後に同量を追加投与する急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、陽性対照として TOCP (500 mg/kg 体重) が用いられた。

第 1 回投与後の 21 日間及び第 2 回投与後の 22 日間のいずれにおいても神経性症状はみられなかった。

本試験において、遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 44)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 45、46)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であったが、ibm GOHI モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) では、皮膚感作性は陽性であった。(参照 47、48)

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 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、12、50、100 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び最高用量群には、28 日間の回復期間が設けられた。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		12 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm	200 ppm ¹⁾
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.88	3.77	7.49	15.1	14.7
	雌	1.04	4.29 ¹⁾	8.47	17.2	17.1

1) : 200 ppm 投与の回復群

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で振戦及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 7.49 mg/kg 体重/日、雌: 8.47 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 49)

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、70、210 及び 630 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	210 ppm	630 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.4	32.6	99.2
	雌	14.0	40.7	122

630 ppm 投与群の雄で BUN、尿蛋白及びウロビリノーゲン増加が認められた。雌では、毒性所見は認められなかった。

630 ppm 投与群の雌 1 例が投与 12 週に腺胃のびらんによる出血のため死亡し、また、210 ppm 以上投与群の雄で WBC 減少、雌で MCV 増加が認められたが、いずれも検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、630 ppm 投与群の雄で BUN 増加等が認められ、雌では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 210 ppm (32.6 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 630 ppm (122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 50)

(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、2.5、5.0、10.0 及び 20.0 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 19 に示されている。

ほとんどの動物において、肺の血管周囲及び気管支周囲のリンパ球過形成、肝臓の限局性単核細胞浸潤巣及び多彩な細胞の限局性浸潤巣が認められ、各投与群の数例に肺炎、脾臓辺縁部被膜下のうっ血及び出血ならびに軽微な限局性腎症が認められたが、いずれも自然発生的または偶発的な病理所見と考えられ、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

本試験において、5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で振戦が認められたため、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 51)

表 19 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
20.0 mg/kg 体重/日	・運動失調 ・体重増加抑制	・運動失調 ・体重増加抑制
5.0 mg/kg 体重/日以上	・振戦	・振戦
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雄 6 匹）を用いた経皮（原体：0、25、50、100 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮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 20 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が試験 19 日に死亡したが、カラーが外れ、検体を経口摂取したことによるものと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に振戦が認められたが、同じくカラーが外れていたためであり、検体投与の影響とは考えられなかった。500 mg/kg 体重/日投与群で紅斑形成が見られたが、他の群でも散発的に認められることから、皮膚を湿したことによる生理反応と考えられた。50 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳比重量の増加が認められたが、体重減少に伴うものであり、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦、筋肉の制御失調等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 52)

表 20 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、筋肉の制御失調 ・PLT 増加 ・上皮肥厚及び過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、筋肉の制御失調 ・上皮肥厚及び過角化症
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100 及び 200 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	6.0	11.8
	雌	3.7	7.2	14.6

100 ppm 投与群の雌 1 例が投与 52 日に死亡した。死因は腎盂結石による腎炎であり、投与の影響とは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。肉眼的病理所見及び神経病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雌雄で振戦、筋攣縮等が認められたので、無毒性量は雌雄で 50 ppm (雄 : 2.9 mg/kg 体重/日、雌 : 3.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

表 22 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・前肢及び後肢握力の低下	・テールフリック潜時の短縮、前肢握力の低下 ・着地開脚幅の増加
100 ppm 以上	・振戦、筋攣縮	・振戦、筋攣縮 ・後肢握力の低下
50 ppm	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 (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、0.75、1.50、3.00 及び 5.00 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、5.00 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制、3.00 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦が認められたので、無毒性量は雌雄で 1.50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 54)

(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、12、50、100 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 23 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 23 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		12 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.6	2.3	4.7	9.7
	雌	0.7	3.0	6.1	12.7

検体投与に起因する死亡は認められなかった。

200 ppm 投与群の雄で振戦、雌で体重増加抑制、100 ppm 以上投与群の雌で振戦が認められた。腫瘍の種類、発生率ともに検体投与との関連性は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で振戦が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (4.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (3.0 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 55)

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

SW マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、500 及び 600 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間²発がん性試験が実施された。

表 24 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	500 ppm	600 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	29	74	92
	雌	10	37	93	110

各投与群とも対照群に比べ生存率に有意差はなく、検体投与による影響は認められなかった。600 ppm 投与群の雌雄各 2 例及び 500 ppm 投与群の雌 1 例が検体投与によると考えられる症状により死亡した。

200 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で振戦、痙攣及び間代性痙攣が認められた。600 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、投与前半のみであった。さらに、Neu 減少及び Eos 増加が認められたが、一過性のものであり、毒性学的な意義はないと考えられた。50 ppm 投与群の雄で腎絶対重量減少が認められたが、用量相関性はなく、比重量及び対脳重量比では有意差が認められず、病理組織学的検査による異常もなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。

有意差の認められた腫瘍性病変は表 25 に示されている。

雄で肝細胞腫瘍の発生率に増加傾向がみられたが、肝臓に壊死、変異細胞巢の発生率の増加等、検体投与に関連する前駆的な病変がみられないこと、投与群の腫瘍発生率が文献値 (0~11%) と比べて高くないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。雌で肺の細気管支肺胞腫瘍 (腺癌及び腺腫) の発生率が対照群に比べ増加していたが、文献による SW マウスにおける自然発生率 (25~57%) より対照群の発生率が低かったこと、この自然発生率と今回の発生率はほぼ同様であったこと、また、投与群における発生率に用量相関性はなく、傾向検定でも有意差が認められなかったことから、この発生率の増加は検体投与の影響とは考えられなかった。雌でリンパ芽球性白血病の発生率が 600 ppm 投与群で有意に増加したが、リンパ芽球性白血病を含めたリンパ系腫瘍の発生率は対照群でも多数発生しており、用量との相関がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。中枢神経及び末梢神経には病理組織学的な異常は認められなかった。

膀胱の平滑筋肉腫 (粘膜下腫瘍) の発生率が 600 ppm 投与群の雄で有意に増加した。マウスの膀胱の粘膜下の平滑筋肉腫は、その後の検索により粘膜下間葉系腫瘍と診断されている腫瘍であった。その組織発生は明らかではないが、電子顕微鏡学

² 終了時の生存率が 25%以下とならないように調整されたため、正確な試験期間は、雄 87 週間、雌 92 週間であった。

的検索及び免疫組織化学染色結果より、おそらく血管・間葉由来と考えられた。本系統はこの腫瘍の好発系であり、主に雄マウスに発生することが報告されている。本腫瘍の発生機序については不明であるが、ヒトを含めた他の動物種での発生は報告されておらず、また、本試験において膀胱粘膜への投与による炎症性変化あるいは前腫瘍性変化は認められていない。したがって、ビフェントリンはマウスの膀胱に対して発がん性を有すると考えられたが、ヒトに対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

本試験において、200 ppm 投与群の雄及び500 ppm 投与群の雌で振戦等が認められたので、無毒性量は雄で50 ppm (7.6 mg/kg 体重/日)、雌で200 ppm (37 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 56~59)

表 25 2年間発がん性試験(マウス)で認められた腫瘍性病変

投与量 (ppm)		0	50	200	500	600
<肺> 細気管支肺胞腺癌 及び腺腫	雌	14/50 (28%)	26/50* (52%)	23/50* (46%)	19/50 (38%)	23/48* (48%)
	雄	2/49 (4%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)	4/50 (8%)	7/49 (14%)
<膀胱> 間葉系腫瘍	雄	2/48 (4%)	6/50 (12%)	8/50 (16%)	7/50 (14%)	14/49** (29%)
	雌	12/50 (24%)	14/50 (28%)	17/50 (34%)	10/50 (20%)	22/49** (45%)

Fisher の直接法 *<0.05、**<0.01

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、30、60及び100 ppm:平均検体摂取量は表26参照)投与による2世代繁殖試験³が実施された。

表 26 2世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	100 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P世代	雄	2.1	4.2	6.9
		雌	2.5	5.1	8.4
	F ₁ 世代	雄	1.8	3.7	6.1
		雌	2.5	5.0	8.3

各投与群で認められた毒性所見は表27に示されている。

³ F_{1a}: P世代から出産した第1産目の児動物、F_{1b}: P世代から出産した第2産目の児動物、F_{2a}: F₁世代から出産した第1産目の児動物、F_{2b}: F₁世代から出産した第2産目の児動物。

親動物、児動物ともに、剖検及び病理組織学的検査において異常所見は認められなかった。F_{2a}の30及び60 ppm 投与群で、生存児出産率及び生存率の低下及び死産率の増加がみられたが、この時期に飼育室の装置故障のため気温低下（1.5時間）があったこと、また、同様の所見がF_{1a}、F_{1b}及びF_{2b}には認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、雄では親動物及び児動物で毒性所見は認められず、雌では60 ppm以上投与群のF₁世代親動物で卵巣絶対重量減少、100 ppm投与群のF₁世代児動物で卵巣比重量増加等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で本試験の最高用量100 ppm（P雄：6.9 mg/kg 体重/日、F₁雄：6.1 mg/kg 体重/日）、雌で30 ppm（P雌：2.5 mg/kg 体重/日、F₁雌：2.5 mg/kg 体重/日）、児動物の雄で本試験の最高用量100 ppm（P雄：6.9 mg/kg 体重/日、F₁雄：6.1 mg/kg 体重/日）、雌で60 ppm（P雌：5.1 mg/kg 体重/日、F₁雌：5.0 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60）

表 27 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	100 ppm	毒性所見なし	・脳比重量増加 ・振戦	毒性所見なし	
	60 ppm以上		60 ppm以下 毒性所見なし		・卵巣絶対重量減少
	30 ppm				毒性所見なし
児動物	100 ppm	毒性所見なし	・卵巣比重量増加、腎及び心絶対重量増加	毒性所見なし	毒性所見なし
	60 ppm以下		毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6～15日に強制経口（原体：0、0.5、1.0及び2.0 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、2.0 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠10～19日に振戦が認められた。胚及び胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日投与群の母動物で振戦が認められ、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1.0 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量2.0 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61）

(3) 発生毒性試験（ラット）②

SDラット（一群雌25匹）の妊娠6～20日に混餌（原体：0、30、60、90及び200 ppm：平均検体摂取量は表28参照）投与して発生毒性試験が実施された。

表 28 発生毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	60 ppm	90 ppm	200 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	母動物	2.5	5.0	7.4	16.3

母動物では、200 ppm 投与群で振戦、音に対する過敏反応、立毛、後肢伸展、体重減少、体重増加抑制、補正体重増加⁴抑制及び摂餌量減少が認められた。着床所見については、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、毒性所見は認められなかった。

本試験において、200 ppm 投与群の母動物で振戦等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 90 ppm (7.4 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 200 ppm (16.3 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 62)

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、2.67、4.0 及び 8.0 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、4.0 mg/kg 体重/日以上投与群において、頭部及び前肢の攣縮または振戦が認められた。胚及び胎児には、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で振戦等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物で 2.67 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 8.0 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 63)

(5) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、50、100 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与して発達神経毒性試験が実施された。

表 29 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	125 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	3.6	7.2	9.0
	哺育期間	8.3	16.2	20.7

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

125 ppm 児動物で生後 21 及び 28 日に振戦及び間代性痙攣の発生頻度に増加傾向

⁴ 補正体重増加量＝妊娠 20 日体重－妊娠 0 日体重－妊娠子宮重量。

がみられ、統計学的有意差はないものの、同投与群の母動物でも認められた変化であることから、検体投与に起因するものと考えられた。自発運動量、脳重量、神経病理学的検査等に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の母動物で振戦、児動物で聴覚性驚愕反応の変化等が認められたので、母動物の神経毒性及び児動物の発達神経毒性に対する無毒性量は50 ppm (3.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 64)

表 30 発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物 (P 世代)	児動物 (F ₁ 世代)
125 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛 ・平均毛づくろい回数増加 ・間代性痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦及び間代性痙攣 (F₁ 雌雄)
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 	<ul style="list-style-type: none"> ・平均毛づくろい回数増加 (F₁ 雌のみ) ・聴覚性驚愕反応の変化 (ピーク反射までの時間延長) (F₁ 雌のみ)
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

13. 遺伝毒性試験

ビフェントリンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来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卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験、マウス胎児由来細胞を用いた形態学的形質転換試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、キイロシヨウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 31 に示されているとおり、すべて陰性であった。マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験①においても、現行のガイドラインに基づいて細胞毒性が強く認められる用量 (-S9 の 0.1 µg/mL 以上で生存率 10%以下) 群を除いて考えると、-S9 の 0.075 µg/mL 及び+S9 の 0.10 µg/mL 群で陰性対照の 2 倍程度の突然変異出現率が認められたが、総合的にみて陰性と判断された。また、この判断は、マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験② (6-チオグアニン耐性試験) 及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験③において陰性結果が得られていることから支持された。したがって、ビフェントリンの遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 65~76)

表 31 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	1,250~20,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{イスク}$ (-S9) 625~10,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{イスク}$ (+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1,250~40,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{V-ト}$ (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	75~7,500 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{V-ト}$ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験①	マウスリンパ腫由来 L5178Y TK ⁺ 細胞	0.018~0.24 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (-S9) 0.0075~0.10 $\mu\text{L}/\text{mL}$ (+S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験② (6-チオグアニン耐性 試験)	マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞	15.8~500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験③	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 由来細胞	250~1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (-S9) 20~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+S9)	陰性*
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO-K1) 由来細胞	1,000~10,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (+/-S9)	陰性
	形態学的 形質転換試験	マウス胎児由来細胞 (BALB/3T3 クローン A31-1)	3~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.01~2.50 $\mu\text{L}/\text{mL}$	陰性
<i>in vivo</i>	伴性劣性致死 試験	キイロショウジョウバエ	50, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (混餌投与)	陰性
	染色体異常 試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	3, 10, 30 mg/kg 体重/日 (5 日間連続、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

※ : +S9 において、最小処理濃度である 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のみでわずかな突然変異頻度の増加がみられたが、用量相関もなく、陰性と判断された。

代謝物 E 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 32 に示されており、すべて陰性であった。(参照 77、78)

表 32 遺伝毒性試験概要 (代謝物 E)

試験	対象	処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, H45 株)	438~14,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{イスク}$ (-S9) 219~7,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{イスク}$ (+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	6.25~1,600 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{V-ト}$ (-S9) 156~5,000 $\mu\text{g}/\text{7}^\circ\text{V-ト}$ (+S9)	陰性*

※ : -S9 では多くの菌株で低用量から生育阻害がみられているが、生育阻害の程度が弱いことを考慮すれば、陰性と判断して問題ないと考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピフェントリン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピフェントリンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたピフェントリンは速やかに排泄された。投与後 7 日間の尿及び糞中に 85.7～96.2%TAR が排泄され、その大部分が投与後 72 時間に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。組織中への残留は極めて微量であつたが、最も高い残留濃度が検出されたのは脂肪であつた。また、全身オートラジオグラフィにおいて、下垂体以外の中枢神経系では放射能が検出されなかつたことから、放射能が血液 - 脳関門をほとんど通過しないことが示唆された。糞中の主要成分は親化合物であり、代謝物として、B、C、D、E、I/J、F/G の他、P、N、O 等が主に抱合されない形で排泄された。尿中では、親化合物の構造を持った化合物はほとんど認められず、F/G 及び H の抱合体と非抱合体ならびに K、M、N/O、P/Q 及び R/S が認められた。ピフェントリンのラット体内における代謝は、他のピレスロイド系殺虫剤と同様、加水分解、酸化及び抱合と考えられた。

¹⁴C で標識したピフェントリンを用い、泌乳中のヤギにおける動物代謝試験が実施された。ピフェントリンを反復経口投与した場合、乳汁中への移行は、投与開始から 4 日間で平衡状態となり、放射能残留量は 0.7～1.5 mg/kg であつた。主要排泄経路は糞及び尿中であつた。乳汁中放射能の大部分は親化合物であり、4～5 種の微量代謝物が認められたが、K、M、H 等ではなかつた。

¹⁴C で標識したピフェントリンを用い、りんご、わた及びとうもろこしを用いた植物体内運命試験が実施された。残留放射能はほとんどが散布部位で認められ、植物体内への移行はほとんどみられなかつた。また、残留放射能の大部分をピフェントリンが占め、主要代謝物として E、他に H、K、L 及び M が確認された。

野菜、果物、豆類、茶等を用いて、ピフェントリン及び代謝物 E を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ピフェントリンの最高値は、最終散布 13 日後に収穫された茶（荒茶）の 18.3 mg/kg であつた。代謝物 E は、全データが定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、ピフェントリン投与による主な影響は振戦等の神経毒性であつた。遅発性神経毒性、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つた。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、最高用量（75 mg/kg 体重）群の雌雄で振戦、痙攣、よろめき歩行、間代性痙攣等、雄で着地開脚幅の減少、雌で取り扱い時の緊張/硬直の増加が認められた。同様の神経毒性は、マウス、ラット、イヌ及びウサギの亜急性毒性あるいは慢性毒性及び発がん性試験でも認められた。ピフェントリンの神経毒性の発現機序としては、合成ピレスロイド剤特有の神経系のナトリウムチャンネルへの影響に起因すると考えられた。

マウスの発がん性試験において、雄の膀胱で平滑筋肉腫（粘膜下腫瘍）の発生率が有意に増加したが、ヒトを含めた他の動物種での発生は報告されていないため、ヒト

に対して発がん性を有する可能性は極めて低いと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピフェントリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び神経症状に係る無毒性量は表 33 に、各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 34 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び神経症状に係る無毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	神経毒性に係る無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	雄：35 雌：35	雄：35 雌：35
	90日間 亜急性毒性試験	雄：7.49 雌：8.47	雄：7.49 雌：8.47
	90日間亜急性 神経毒性試験	雄：2.9 雌：3.7	雄：2.9 雌：3.7
	2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：4.7 雌：3.0	雄：4.7 雌：3.0
	2世代繁殖試験	雄：6.1 雌：2.5	雄：6.1 雌：5.1
	発生毒性試験	母動物：1.0 胎児：2.0	母動物：1.0 胎児：—
マウス	90日間 亜急性毒性試験	雄：32.6 雌：122	雄：99.2 雌：122
	2年間発がん性試験	雄：7.6 雌：37	雄：7.6 雌：37
ウサギ	21日間 亜急性毒性試験	雄：100 雌：100	雄：100 雌：100
	発生毒性試験	母動物：2.67 胎児：8.0	母動物：2.67 胎児：—
イヌ	90日間 亜急性毒性試験	雄：2.5 雌：2.5	雄：2.5 雌：2.5
	1年間慢性毒性試験	雄：1.50 雌：1.50	雄：1.50 雌：1.50

—：測定せず

表 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：7.49 雌：8.47	雄：15.1 雌：17.2	雌雄：振戦及び体重増加抑制
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：2.9 雌：3.7	雄：6.0 雌：7.2	雌雄：振戦、筋攣縮等
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：4.7 雌：3.0	雄：9.7 雌：6.1	雌雄：振戦 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物 P 雄：6.9 P 雌：2.5 F ₁ 雄：6.1 F ₁ 雌：2.5 児動物 P 雄：6.9 P 雌：5.1 F ₁ 雄：6.1 F ₁ 雌：5.0	親動物 P 雄：— P 雌：5.1 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：5.0 児動物 P 雄：— P 雌：8.4 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：8.3	親動物 雄：毒性所見なし 雌：卵巣絶対重量減少 児動物 雄：毒性所見なし 雌：卵巣比重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	母動物：1.0 胎児：2.0	母動物：2.0 胎児：—	母動物：振戦 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	母動物：7.4 胎児：16.3	母動物：16.3 胎児：—	母動物：振戦等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発達神経毒性試験	母動物及び児動物： 3.6	母動物及び児動物： 7.2	母動物：振戦 児動物：聴覚性驚愕反応の変化等
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：32.6 雌：122	雄：99.2 雌：—	雄：BUN 増加等 雌：毒性所見なし
	2 年間 発がん性試験	雄：7.6 雌：37	雄：29 雌：93	雌雄：振戦等
ウサギ	発生毒性試験	母動物：2.67 胎児：8.0	母動物：4.0 胎児：—	母動物：振戦等 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	雄：2.5 雌：2.5	雄：5 雌：5	雌雄：振戦
	1 年間 慢性毒性試験	雄：1.50 雌：1.50	雄：3.00 雌：3.00	雌雄：振戦

—：最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。