

(案)

農薬評価書

ピリプロキシフェン

2007年5月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	- 1 -
・ 審議の経緯	- 3 -
・ 食品安全委員会委員名簿	- 4 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 4 -
・ 要約	- 6 -
I. 評価対象農薬の概要	- 7 -
1. 用途	- 7 -
2. 有効成分の一般名	- 7 -
3. 化学名	- 7 -
4. 分子式	- 7 -
5. 分子量	- 7 -
6. 構造式	- 7 -
7. 開発の経緯	- 7 -
II. 試験結果概要	- 8 -
1. 動物体内運命試験（ラット）	- 8 -
(1) 薬物動態	- 8 -
(2) 排泄（単回経口）	- 8 -
(3) 排泄（反復経口）	- 9 -
(4) 胆汁排泄	- 9 -
(5) 体内分布	- 10 -
(6) 代謝物同定・定量	- 11 -
2. 植物体内運命試験	- 12 -
(1) きゅうりにおける植物体内運命試験	- 12 -
(2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験	- 13 -
(3) トマトにおける植物体内運命試験	- 13 -
(4) オレンジにおける植物体内運命試験	- 14 -
3. 土壌中運命試験	- 15 -
(1) 好氣的土壌中運命試験	- 15 -
(2) 土壌表面光分解試験	- 16 -
(3) 土壌吸着試験	- 16 -
(4) 土壌溶脱性試験	- 16 -
4. 水中運命試験	- 16 -
(1) 加水分解試験	- 16 -
(2) 水中光分解試験	- 17 -
5. 土壌残留試験	- 17 -
6. 作物残留試験	- 17 -
7. 一般薬理試験	- 18 -

8. 急性毒性試験	- 20 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 21 -
10. 亜急性毒性試験	- 21 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	- 21 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	- 22 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	- 23 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	- 23 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	- 23 -
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②	- 24 -
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	- 25 -
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	- 25 -
12. 生殖発生毒性試験	- 26 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	- 26 -
(2) 発生毒性試験(ラット①、器官形成期投与)	- 28 -
(3) 発生毒性試験(ラット②、妊娠前～妊娠初期投与)	- 28 -
(4) 発生毒性試験(ラット③、妊娠～分娩期(周産期及び授乳期)投与)	- 29 -
(5) 発生毒性試験(ウサギ)	- 30 -
13. 遺伝毒性試験	- 31 -
III. 総合評価	- 33 -
・別紙1: 代謝物/分解物略称	- 36 -
・別紙2: 検査値等略称	- 37 -
・別紙3: 作物残留試験成績	- 38 -
・別紙4: 推定摂取量	- 39 -
・参照	- 40 -

<審議の経緯>

―清涼飲料水関連―

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）（参照 1）
- 2003年 7月 3日 同接受
- 2003年 7月 18日 食品安全委員会第 3 回会合（要請事項説明）（参照 2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照 3）
（ピリプロキシフェンを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 農薬専門調査会第 1 回会合（参照 4）
- 2004年 1月 28日 農薬専門調査会第 6 回会合（参照 5）
- 2005年 1月 12日 農薬専門調査会第 22 回会合（参照 6）

―適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連―

- 2005年 10月 21日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大：茶)
- 2005年 11月 8日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、同接受(厚生労働省発食安第 1108001 号)（参照 7～56）
- 2005年 11月 10日 食品安全委員会第 119 回会合（要請事項説明）（参照 57）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 58）
- 2006年 7月 18日 厚生労働省より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受（厚生労働省発食安第 0718032 号）
（参照 59）
- 2006年 7月 19日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 2 回会合（参照 60）
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第 153 回会合（要請事項説明）（参照 61）
- 2006年 8月 2日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 3 回会合（参照 62）
- 2007年 1月 22日 追加資料受理（参照 63）
- 2007年 4月 11日 農薬専門調査会総合評価第一部会第 10 回会合（参照 64）
- 2007年 5月 16日 農薬専門調査会幹事会第 17 回会合（参照 65）
- 2007年 5月 31日 食品安全委員会第 192 回会合（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明

泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
西川秋佳**

細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

要 約

4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である「ピリプロキシフェン」(IUPAC: 4-フェノキシフェニル(*RS*)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（きゅうり、トマト及びオレンジ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、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。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の10 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0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリプロキシフェン

英名：pyriproxyfen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-フェノキシフェニル(*RS*)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

英名：4-phenoxyphenyl(*RS*)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

CAS (No. 95737-68-1)

和名：2-[1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシ]ピリジン

英名：2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)ethoxy]pyridine

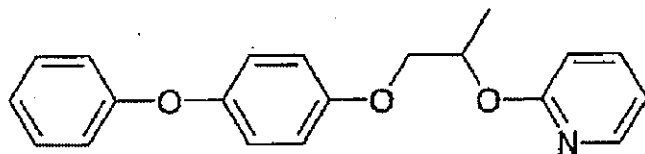
4. 分子式

$C_{20}H_{19}NO_3$

5. 分子量

321.38

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリプロキシフェンは、1981年に住友化学株式会社により開発された4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である。本剤は、幼若ホルモンとして作用し、蛹化・成虫化の変態阻害作用等によりコナジラミ類、アブラムシ類、アザミウマ類等に対して殺虫効果を発現する。

国内では1995年にラノー乳剤（ピリプロキシフェン10.0%含有）、1997年にラノーテープ（ピリプロキシフェン1.0g/m²含有）が農薬登録されており、海外では韓国、タイ、フランス、アメリカ等で農薬登録されている。

住友化学株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（茶）がなされ、参照7～55、63の資料が提出されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験（II. 1～6）は、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン）及びピリジル基の2、6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（Py-¹⁴C-ピリプロキシフェン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリプロキシフェンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

（1）薬物動態

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量又は高用量（2 又は 1000 mg/kg 体重：1 群雌雄各 3 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの薬物動態試験が実施された。

血中放射能濃度の推移は、表 1 に示されている。

低用量群における血中放射能濃度は、雄において投与 4 時間後、雌において 8 時間後に最高値に達し、最高濃度（C_{max}）は、雄で 0.399 μg/g、雌で 0.086 μg/g であった。半減期（T_{1/2}）は、雄で 10 時間、雌で 14 時間であった。

高用量群における血中放射能濃度は、雌雄とも 8 時間後に最高値に達し、C_{max} は、雄で 70 μg/g、雌で 12 μg/g であった。T_{1/2} は雌雄とも 12 時間であった。（参照 10、11）

表 1 血中放射能濃度の推移

	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	4	8	8	8
C _{max} (μg/g)	0.399	0.086	70	12
T _{1/2} (時間)	10	14	12	12

（2）排泄（単回経口）

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン又は Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンをそれぞれ低用量又は高用量（2 又は 1000 mg/kg 体重：1 群雌雄各 5 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与 10 時間後に軟便・下痢が認められたが翌日以降には回復した。低用量群には影響は認められなかった。

投与後 2 日間に総投与放射能（TAR）の 93.1～95.8%、7 日間に 96.3～97.6% TAR が尿及び糞中に排泄された。主な排泄経路は糞（約 80～90%）中であり、尿（約 8%以下）中は少なかった。

Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与後 1 日以内に軟便・下痢の症状が認められたが、低用量群では認められなかった。投与後 2 日間に 88.9～92.9% TAR、7 日間に 92.3～98.5% TAR が尿、糞及び呼気中に排泄された。排泄率は糞中が 84.7～93.2% で高く、尿中が 4.9～11.8%、呼気中が 0.2～0.5% であった。（参

照 8、9)

表 2 尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

		低用量		高用量	
		尿	糞	尿	糞
Phe- ¹⁴ C-ピリプロ キシフェン	雄	8.3	89.3	6.8	89.6
	雌	5.2	91.7	4.8	91.5
Py- ¹⁴ C-ピリプロキ シフェン	雄	5.7	86.1	7.5	89.0
	雌	4.9	93.2	11.8	84.7

(3) 排泄 (反復経口)

SD ラットに非標識体を低用量 (2 mg/kg 体重/日 : 1 群雌雄各 5 匹) で 14 日間 1 日 1 回反復経口投与し、最終投与 24 時間後に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを 1 回経口投与し、ピリプロキシフェンの排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 2 日間に 87.9~89.8%TAR、7 日間に 91.6~92.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。主な排泄経路は糞 (約 80%) 中であり、尿 (約 12%以下) 中は少なかった。(参照 8)

表 3 尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

		低用量	
		尿	糞
Phe- ¹⁴ C-ピリプロ キシフェン	雄	11.5	81.2
	雌	8.8	82.8

(4) 胆汁排泄

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量 (2 mg/kg 体重 : 1 群雌雄各 3 匹) で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの胆汁排泄試験が実施された。胆管導出を行ったラットを用いて、投与後 2 日間の糞、消化管内容物、尿及び胆汁への排泄量の定量及び胆汁中代謝物の同定を行った。

投与後 2 日間の排泄量は 79.9~90.2%TAR であり、糞中排泄率は 38.4~51.3%、胆汁排泄率は 33.8~36.5%であった。胆汁中には、4'-OH-Pyr、4'-OH-POPA、4'-OH-POP 及び 5",4'-OH-Pyr の硫酸抱合体が検出されたが、未変化のピリプロキシフェンは検出されなかった。胆汁中に未変化のピリプロキシフェンが検出されなかったので単回投与の糞中に排泄された未変化体 (31~37%TAR) は未吸収のものであり、ピリプロキシフェンの吸収率は 63~69%であると考えられた。(参照 8)

(5) 体内分布

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量又は高用量 (2 又は 1000 mg/kg 体重: 1 群雌雄各 3~5 匹) で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの体内分布試験が実施された。また、非標識体を低用量 (2 mg/kg 体重: 1 群雌雄各 5 匹) で 14 日間 1 日 1 回反復経口投与し、最終投与 24 時間後に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを 1 回経口投与して、体内分布が調べられた。

単回投与における主要組織内の残留放射能濃度は、表 4 に示されている。

低用量群では、脂肪以外の組織において投与 2~8 時間後に最高濃度となり、以後半減期 8~35 時間で減少し、投与 72 時間後には 0.03 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。組織別放射能分布量は肝臓において最も高く、8 時間後に最高濃度 2.13~2.44 $\mu\text{g/g}$ (3.6~4.5% TAR) となった。

高用量群では、脂肪以外の組織において投与 2~8 時間後に最高濃度となり、以後半減期 5~17 時間で減少し、投与 72 時間後には 12 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。腎臓及び肝臓における最高濃度はそれぞれ雄で 83 及び 323 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 34 及び 155 $\mu\text{g/g}$ であった。脂肪においては投与 24 (雄) 及び 12 (雌) 時間後に最高濃度 (155 及び 170 $\mu\text{g/g}$) となり、半減期 23~35 時間で減少し、投与 72 時間後には 46 及び 45 $\mu\text{g/g}$ となった。組織別放射能分布量は全ての組織、時点で 2.3%TAR 未満であった。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群及び反復投与群で 0.010~0.048 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 8.0~9.5 $\mu\text{g/g}$ であった。その他の組織では、低用量群及び反復投与群で 0.006 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群で 2.6 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

表 4 主要組織内の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

		T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 (168 時間後)
低 用 量	雄	肝臓(1.83)、血液(0.399)、腎臓(0.322)、脂肪(0.189)	脂肪(0.010)、肝臓(0.003)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、骨(0.001)、血液(<0.001)
	雌	肝臓(2.13)、脂肪(0.311)、腎臓(0.151)、卵巣(0.103)、血液(0.086)	脂肪(0.013)、肝臓(0.004)、卵巣(0.002)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、血液(<0.001)
高 用 量	雄	肝臓(295)、脂肪(96)、腎臓(70)、血液(70)	脂肪(8.0)、肝臓(1.7)、腎臓(0.4)、筋肉(0.3)、脾臓(0.2)、脳(0.2)、血液(<0.3)
	雌	肝臓(151)、脂肪(124)、腎臓(34)、卵巣(32)、肺(19)、心臓(18)、血液(12)	脂肪(9.5)、肝臓(1.5)、卵巣(0.9)、腎臓(0.4)、子宮(0.3)、脳(0.3)、脾臓(0.2)、血液(<0.3)

1) 低用量群において、雄は 4 時間後、雌は 8 時間後。

高用量群において、雌雄とも 8 時間後。

SD ラットに Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量又は高用量（2 又は 1000 mg/kg 体重：1 群雌雄各 5 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3% TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群で 0.014~0.015 μ g/g、高用量群で 6.0~6.3 μ g/g であった。（参照 8~11）

（6）代謝物同定・定量

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量又は高用量（2 又は 1000 mg/kg 体重：1 群雌雄各 5 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの代謝物同定・定量試験が実施された。また、非標識体を低用量（2 mg/kg 体重：1 群雌雄各 5 匹）で 14 日間 1 日 1 回連続経口投与し、最終投与 24 時間後に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを 1 回経口投与し、代謝物の同定・定量が行われた。

投与後 2 日間の尿及び糞中の代謝物はそれぞれ 11 及び 17 種類の計 26 種類以上が検出され、そのうち 10 種類の代謝物を同定し代謝経路を推定した。糞中の主な代謝物は末端フェニル基 4 位が酸化された 4'-OH-Pyr であり、24.5~54.4% TAR を占めた。その他末端フェニル基 2 位及びピリジン環 5 位の酸化、エーテル結合の開裂、硫酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、これらはいずれも 9% TAR 未満であった。未変化のピリプロキシフェンは糞のみに排泄され、その割合は 6.5~37.2% TAR であった。

SD ラットに Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量又は高用量（2 又は 1000 mg/kg 体重：1 群雌雄各 5 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 2 日間の尿及び糞中の代謝物を 13 種類以上検出し、そのうち 10 種類の代謝物を同定し代謝経路を推定した。糞中の主な代謝物は末端フェニル基 4 位が酸化された 4'-OH-Pyr であり、23~48% TAR であった。その他末端フェニル基 2 位及びピリジン環 5 位の酸化、エーテル結合の開裂、硫酸又はグルクロン酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、いずれも 10% TAR 未満であった。未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に排泄され、21~35% TAR であった。尿中の主な代謝物は PYPAC であり、1~5% TAR であった。

尿及び糞中における代謝物は表 5 に示されている。

SD ラットに Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを低用量（2 mg/kg 体重：1 群雌雄各 3 匹）で単回経口投与し、ピリプロキシフェンの代謝物同定・定量試験が実施された。

血液中の主な代謝物は 5'',4'-OH-Pyr 硫酸抱合体であり、最高濃度は雄で 0.358 μ g/g、雌で 0.037 μ g/g であった。肝臓及び腎臓中の主な代謝物は雌雄とも 4'-OH-Pyr 硫酸抱合体、5'',4'-OH-ピリプロキシフェン硫酸抱合体、4'-OH-POPA 硫酸抱合体であった。なお、雌の肝臓においては、4'-OH-Pyr も主な代謝物であった。（参照 8~10）

表5 尿及び糞中における代謝物（投与量に対する割合、%TAR）

投与条件	標識体	投与量	部位	親化合物	代謝物
単回経口投与	Phe- ¹⁴ C-標識体	低用量	尿	—	4'-OH-POP 抱合体(0.5~3.1)、4'-OH-Pyr 抱合体(0.4~1.0)
			糞	31.1~37.2	4'-OH-Pyr(24.5~43.3)、5'',4'-OH-Pyr (2.0~8.5)、4'-OH-POPA(1.3~3.3)、4'-OH-POP(0.4~0.5)、2'-OH-Pyr(0.2)、POPA(0.2)
		高用量	尿	—	4'-OH-POP 抱合体(0.3~1.6)、4'-OH-Pyr 抱合体(0.5~1.0)
			糞	25.1~31.1	4'-OH-Pyr+同抱合体(38.9~50.4)、4'-OH-POPA+同抱合体(1.9~4.0)、5'',4'-OH-Pyr+同抱合体(1.4~2.8)、4'-OH-POP+同抱合体(0.5~0.7)、2'-OH-Pyr(0.2)、POPA(0.2)
	Py- ¹⁴ C-標識体	低用量	尿	—	PYPAC(1.0~1.7)、4'-OH-Pyr 抱合体(0.3~0.4)
			糞	21.2~34.8	4'-OH-Pyr+同抱合体(24.0~47.8)、5'',4'-OH-Pyr+同抱合体(1.4~7.5)、DPH-Pyr(0.8~1.1)、2'-OH-Pyr(1.8~2.8)、5'-OH-Pyr(0.3)
		高用量	尿	1.3~2.7	PYPAC(3.0~4.9)、4'-OH-Pyr+同抱合体(1.2~6.4)、5'',4'-OH-Pyr 抱合体(0.1~0.2)
			糞	21.9~32.5	4'-OH-Pyr+同抱合体(41.1~48.7)、DPH-Pyr(1.2~1.6)、5'',4'-OH-Pyr+同抱合体(0.7~1.2)、2'-OH-Pyr(0.2)、5'-OH-Pyr(0.1)
反復経口投与	Phe- ¹⁴ C-標識体	低用量	尿	—	4'-OH-POP 抱合体(0.8~3.8)、4'-OH-Pyr 抱合体(0.6~1.4)
			糞	6.5~11.4	4'-OH-Pyr(34.5~54.4)、4'-OH-POPA(2.7~8.3)、5'',4'-OH-Pyr(0.8~3.0)、4'-OH-POP(0.4~0.6)、2'-OH-Pyr(0.2)、POPA(0.1~0.4)

(注) 数値は5匹の平均値を示す。

検出限界未満であったものは計算に用いなかったため一部は2~4匹の平均値である。

2. 植物体内運命試験

(1) きゅうりにおける植物体内運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのメタノール溶液をきゅうり（品種名：相模半白）に約 200 μg ai/葉もしくは約 15 μg ai/果実に塗布し、葉面処理では処理0、1、3、7、14 及び 21 日後に処理葉、処理葉以外の茎葉部及び果実を、果実表面処理では処理0、3 及び 7 日後に果実を検体として採取し、ピリプロキシフェンの植物体内運命試験が実施された。収穫した葉及び果実は、表面洗浄液、抽出

液及び未抽出残渣に分画した。

残留放射能は、試験期間を通して、処理葉及び処理果実においてそれぞれ 95.7~102% TAR (15.1~19.2 mg/kg) 及び 91.0~104% TAR (0.07~2.24 mg/kg) であった。

表面洗浄液中の放射能は、処理 21 日後 (葉) 及び 7 日後 (果実) において、それぞれ 20.5~37.6% TAR (葉)、1.4~2.1% TAR (果実) に徐々に減少したが、抽出液中の放射能は、52.5~66.4% TAR (葉)、80.7~83.9% TAR (果実) に、未抽出残渣中の放射能も、8.8~11.0% TAR (葉)、8.9~12.7% TAR (果実) に徐々に増加した。葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し (21 日後 29.6~45.4% TAR)、半減期は 12.5~18.4 日であったのに対し、果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し (7 日後 8.2~8.5% TAR)、半減期は 1.9~2.0 日であった。

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は、遊離体の 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、2-OH-PY と極性の高い代謝物であった。葉における極性の高い代謝物は、4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPA 及び DPH-POPA のグリコシド抱合体であった。また、果実における極性の高い代謝物は、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr、5"-OH-Pyr、POPA、PYPA、4'-OH-POPA 及び 4'-OH-POP のグリコシド抱合体であった。

きゅうりにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂、末端フェニル基 4 位の水酸化とピリジン環 5 位の水酸化であり、主要代謝物は 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び POPA であり、いずれもほとんどが抱合体の形で存在していた。(参照 12)

(2) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液 (それぞれ 511 μg、498 μg を含む) を 100 g の土壌 (乾土) に添加し、これを開花期のきゅうり (品種名: 相模半白) を栽培したワグネルポットの土壌表面に処理 (250 g ai/ha 相当) し、ピリプロキシフェンの土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験が実施された。処理直後及び 7 日後に土壌を採取し、土壌表面から 10 cm までの層 (土壌 I) とそれ以下の層 (土壌 II) に分画した。きゅうりは 7 日後に採取し、果実と茎葉部に分画した。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5~100% TAR であり、多くは土壌 I に存在し土壌 II には 0.3% TAR 未満存在した。土壌 I には、ピリプロキシフェンは 53.9~55.6% TAR 存在し、他に 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr 及び DPH-Pyr が微量検出された。土壌抽出残渣には 30.7~34.8% TAR が残存した。

きゅうりに存在する放射能は Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合 0.1% TAR 未満であった。Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合、果実に 0.5% TAR、茎葉部に 0.3% TAR 存在したが、ピリプロキシフェンは検出されず、残留放射能の大部分は PYPAC (0.1~0.4% TAR) であった。(参照 13)

(3) トマトにおける植物体内運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトン溶液を、

HPLC 用水で 20 倍に希釈しトマト（品種：Bush Beefsteak）の果実に 1 回につき 60 g ai/acre で収穫前約 35 日、約 21 日及び 7 日の 3 回散布した。最終処理 7 日後に収穫し、ピリプロキシフェンの植物体内運命試験が実施された。

トマト果実中の残留放射能の分布は表 6 に示されている。総残留放射能（TRR）は 0.259～0.335 mg/kg であった。主な残留物としてピリプロキシフェンが 49.8～67.6%TRR (0.132～0.237 mg/kg)、その他に代謝物として、PYPA、4'-OH-Pyr、PYPAC、2-OH-PY、DPH-Pyr、4'-OH-POPA 及び 4'-OH-POP が遊離体あるいは抱合体として 1.9～6.8%TRR 検出された。特に、果実の抽出液中の PYPA は抱合体を含むと 10.9%TRR 検出された。ピリプロキシフェンと 4'-OH-Pyr は果汁では検出されなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が検出された。トマトにおける主要代謝経路は末端フェニル基 4 位の水酸化及びエーテル結合の開裂であると考えられた。（参照 14）

表 6 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

	Phe- ¹⁴ C-標識体		Py- ¹⁴ C-標識体	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液	3.3	0.011	1.8	0.005
搾りかす	82.4	0.276	65.3	0.169
果汁	14.3	0.048	32.9	0.085
総計	100	0.335	100	0.259

(4) オレンジにおける植物体内運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェン 10%乳剤を水で希釈し、バレンシアオレンジ（品種：Cutter Valencia）の果樹に 225 g ai/ha を茎葉散布した。処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、ピリプロキシフェンの植物体内運命試験が実施された。

果実は、表面洗浄液、果皮、果肉残渣及び果汁に分画し、葉は表面洗浄液と洗浄葉に分画し、さらに洗浄葉を抽出液と未抽出残渣に分画した。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 7 に示されている。果実における総残留放射能は 0.087～0.203 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 45.1～47.9%TRR (0.039～0.097 mg/kg) で、その大部分は果皮に存在した。主要な代謝物として 4'-OH-Pyr が 4.1～6.5%TRR であった。抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満（合計では 26.1～37.1%TRR）であった。

葉における総残留放射能は 7.22～9.14 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 22.1～28.1%TRR (2.02～2.03 mg/kg)、4'-OH-Pyr とその抱合体が 10.9～11.4%TRR (0.784～1.04 mg/kg) であった。また、ピリプロキシフェンの 6.4～7.2%TRR 及び 4'-OH-Pyr の 2.1～2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5%TRR 未満（合計では 20.7～28.9%TRR）であった。

オレンジの果実及び葉における主要代謝経路はエーテル結合の開裂及び水酸化であり、

さらに各代謝物の抱合化により多数の極性の高い代謝物が生成したと考えられた。(参照 15)

表 7 果実及び葉の残留放射能の分布

		Phe- ¹⁴ C-標識体		Py- ¹⁴ C-標識体	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	<0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	<0.001	2.2	0.004
	総計	100	0.087	100	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.81	94.2	8.61
	総計	100	7.22	100	9.14

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンのアセトン溶液を容器内の野市土壌(砂質埴壤土)にそれぞれ乾土当たり 0.51 及び 0.48 mg ai/kg 添加し、25°C の暗条件下で、30 日間インキュベーションし、ピリプロキシフェンの好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1~77.2% TAR、また、土壌残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30 日後ではそれぞれ 33.9~45.7% TAR 及び 16.9~28.2% TAR であった。好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識化合物の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3% TAR で、半減期は 6.3 日であった。

主要な分解物は二酸化炭素で、処理 30 日後までの発生量は 16.9~28.2% TAR、さらに、Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンでは、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び 4'-OH-POPA、Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンでは、4'-OH-Pyr、DPH-Pyr 及び PYPAC がわずかながら検出された。

分解経路としては、ピリプロキシフェンの末端フェニル基 4 位の水酸化により 4'-OH-Pyr が生成され、さらにエーテル結合の開裂により 4'-OH-POPA が生成され、さらにフェニル基の開裂を受け最終的には二酸化炭素にまで分解される経路が考えられた。一方、ピリプロキシフェン及び 4'-OH-Pyr のジフェニルエーテル結合の開裂により DPH-Pyr が生成され、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により PYPAC が生成され、アルコールの酸化により PYPAC が生成され、最終的には二酸化炭素にまで分解される経路もあると考えられた。(参照 16)

(2) 土壤表面光分解試験

非標識ピリプロキシフェンで 20 倍に希釈した Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを愛知畑地土壤（砂壤土）、牛久火山灰畑地土壤（シルト質壤土）に 100 mg ai/m² 添加し、自然太陽光（兵庫県宝塚市〔7月〕）により、ピリプロキシフェンの土壤表面光分解試験が実施された。

光照射区における 8 週後のピリプロキシフェンの残留量は 54.5～61.2% TAR で、暗所対照区 87.5～88.7% TAR に対し分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11～13 週であった。主要分解物の二酸化炭素は、Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合、最大 13.3% TAR 生成した。

また、土壤残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4～6.0% TAR に対して、Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1% TAR に達した。主な光分解物として、8 週後に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン処理で POPA が 1.3～3.0% TAR、Py-¹⁴C-ピリプロキシフェン処理で PYPY が 0.7～4.7% TAR、2-OH-PY が 0.9～2.0% TAR 検出された。

ピリプロキシフェンの土壤表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に二酸化炭素まで分解される経路であると考えられた。（参照 17）

(3) 土壤吸着試験

試験管内の 4 種類の土壤（小平壤土、野市埴壤土、愛知砂壤土、武庫砂：乾土 1 g）に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン 1.53～74.6 μg/kg の CaCl₂ 水溶液を添加し、25 ± 2°C の暗条件下、水／土壤混濁系における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 25.1～637、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 13000～58000（武庫砂を除く）であった。武庫砂を除き、90% TAR 以上が回収され、TLC 分析ではそのうちの 95% 以上がピリプロキシフェンであった。

これらの吸着係数は十分に大きく、地下水汚染の可能性はほとんどないと考えられた。（参照 18）

(4) 土壤溶脱性試験

2 種類の土壤（シルト質壤土（牛久）、砂質壤土（愛知））カラム（内径 3 cm × 30 cm、アルミホイルで遮光）に Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェンを乾土あたり 1.0 mg/kg 添加し、360 mL の蒸留水を 2.0 mL/hr で滴下し、ピリプロキシフェンの土壤溶脱性試験が実施された。

ピリプロキシフェンは土壤の種類に関わらず 83.5% TAR 以上が処理土壤に留まり、溶出液中に 0.1 又は 2.8% TAR が検出された。（参照 19）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを pH 4.0 の酢酸緩衝液、pH 7.0、9.0 のホウ酸緩衝液に 0.1 mg/L 添加し、50 ± 0.1°C、暗条件下で 7 日間インキュベーションし、ピリプロキシフェンの加水分解試験が実施された。

いずれの条件においてもピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロ

キシフェンの半減期は、Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンでpH 4.0で367～718日であったが、その他の条件では算出されなかった。未同定の加水分解物は1.6%TAR以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 20)

(2) 水中光分解試験

濾過滅菌及びオートクレーブ滅菌した蒸留水及び河川水（兵庫県武庫川）に非イオン性界面活性剤 Tween85 を加え、Phe-¹⁴C-ピリプロキシフェン及び Py-¹⁴C-ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製し、太陽光（光強度：21.4 W/m²、波長：300～400 nm）に5週間暴露し、ピリプロキシフェンの水中光分解試験が実施された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、暴露5週後の残留放射能は蒸留水が29.9～34.3%TAR、河川水が33.9～45.4%TARで差がなかった。また、半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ17.5日及び21日（東京〔春〕太陽光換算：16.0日及び19.3日）であった。なお、暗条件では極めて安定であり、5週間後においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は二酸化炭素及びPYPAであり、5週間後には、それぞれ11.3～29.4%TAR及び15.8～30.4%TARであった。その他の分解物としてPOPA、POP及びDPH-Pyrが2.1%TAR以下、さらに、約15種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも3%TAR以下であった。ピリプロキシフェンは、29.9～45.4%TARであった。

ピリプロキシフェンの水中光分解経路は、3つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2系統の分解経路：POPA、POP系及びDPH-Pyr、PYPA系を経て最終的に二酸化炭素にまで分解される経路であると考えられた。(参照 21)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（日植防）及び沖積埴壤土（日植防（高知））を用いて、ピリプロキシフェン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。

推定半減期は、容器内で21～26日、圃場では4～6日であった（表8）。(参照 22)

表8 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度	土壌	ピリプロキシフェン
容器内試験	5 mg/kg	火山灰軽埴土	21日
		沖積埴壤土	26日
圃場試験	250 g ai/ha × 4回	火山灰軽埴土	4日
		沖積埴壤土	6日

※圃場試験では乳剤（10%）1000倍希釈液を使用。

6. 作物残留試験

野菜（きゅうり、なす、トマト、メロン、ピーマン、ししとう）及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は、含水メタノールで抽出した試料を、加水分解、精製後、ガスクロマトグラフで定量するものであ