

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成 19 年 6 月 29 日まで募集

(案)

農薬評価書

ピラクロニル

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	- 3 -
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	- 3 -
・ 要約	- 5 -
I. 評価対象農薬の概要	- 6 -
1. 用途	- 6 -
2. 有効成分の一般名	- 6 -
3. 化学名	- 6 -
4. 分子式	- 6 -
5. 分子量	- 6 -
6. 構造式	- 6 -
7. 開発の経緯	- 6 -
II. 試験結果概要	- 7 -
1. 動物体内運命試験	- 7 -
(1) 薬物動態 (ラット)	- 7 -
(2) 排泄	- 7 -
(3) 胆汁排泄	- 8 -
(4) 体内分布 (単回投与)	- 8 -
(5) 体内分布 (反復投与)	- 9 -
(6) 体内分布 (単回投与・補足試験)	- 11 -
(7) 代謝物同定・定量	- 12 -
2. 植物体内運命試験	- 13 -
(1) 水稻	- 13 -
3. 土壌中運命試験	- 14 -
(1) 好氣的湛水土壌	- 14 -
(2) 好氣的土壌	- 14 -
(3) 好氣的土壌 (分解物 XIX)	- 15 -
(4) 土壌吸着試験	- 15 -
4. 水中運命試験	- 15 -
(1) 加水分解試験	- 15 -
(2) 水中光分解試験	- 15 -
5. 土壌残留試験	- 16 -
6. 作物残留試験	- 16 -
7. 一般薬理試験	- 17 -
8. 急性毒性試験	- 18 -
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	- 19 -

10. 亜急性毒性試験.....	- 19 -
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	- 19 -
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	- 20 -
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	- 21 -
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	- 22 -
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	- 22 -
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	- 22 -
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	- 23 -
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	- 24 -
12. 生殖発生毒性試験.....	- 25 -
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	- 25 -
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	- 26 -
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	- 27 -
(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	- 27 -
13. 遺伝毒性試験.....	- 28 -
14. その他の試験—肝薬物代謝酵素誘導試験.....	- 30 -
III. 総合評価.....	- 32 -
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	- 36 -
・別紙2:検査値等略称.....	- 38 -
・参照.....	- 39 -

<審議の経緯>

- 2005年 12月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 2006年 1月 13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（厚生労働省発食安第0113006号）（参照1～58）
- 2006年 1月 16日 同接受
- 2006年 1月 19日 食品安全委員会第127回会合（要請事項説明）（参照59）
- 2006年 2月 1日 農薬専門調査会第41回会合（参照60）
- 2007年 1月 16日 追加資料受理（参照61）
- 2007年 3月 28日 農薬専門調査会総合評価第二部会第9回会合（参照62）
- 2007年 4月 27日 農薬専門調査会幹事会第16回会合（参照63）
- 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)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	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）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 真	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

(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
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
西川秋佳**

布柴達男
根岸友恵
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11日から

** : 2007年4月25日から

要 約

ピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である「ピラクロニル」(IUPAC: 1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン-2-イル)-5-[メチル(プロパ-2-イニル)アミノ]ピラゾール-4-カルボニトリル)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(イネ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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及び生体において問題となる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、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.44 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0.0044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピラクロニル

英名：pyraclonil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン-2-イル)-5-[メチル(プロパ-2-イニル)アミノ]ピラゾール-4-カルボニトリル

英名：1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile

CAS(No. 158353-15-2)

和名：1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン-2-イル)-5-(メチル-2-プロピニルアミノ)-1*H*ピラゾール-4-カルボニトリル

英名：1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methyl-2-propynylamino)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile

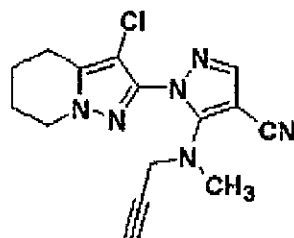
4. 分子式

C₁₅H₁₅ClN₆

5. 分子量

314.78

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピラクロニルは、1998年にドイツのシェーリング AG 社（現バイエルクロップサイエンス社）により開発されたピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である。2002年に八洲化学工業株式会社（現協友アグリ株式会社）が権利取得して開発を行った。本剤は光の存在下でプロトポルフィリノーゲン-IXオキシダーゼ（PPO）活性阻害を有することにより、対象雑草の茎葉部に褐変や乾燥を引き起こし枯死に至らしめる。

協友アグリ株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：水稻）がなされ、参照1～49の資料が提出されている。

II. 試験結果概要

各種運命試験（II. 1~4）は、ピラクロニルのテトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（thp- ^{14}C -ピラクロニル）及びピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（pyr- ^{14}C -ピラクロニル）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ラクロニルに換算した。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

(1) 薬物動態（ラット）

SD ラットに pyr- ^{14}C -ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）及び高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。低用量の血漿中最高濃度(C_{\max})は雄で投与 0.5 時間後、雌で 1.0 時間後であった。この時点で総投与放射能 (TAR) の約 40~50%が消化管（含内容物）に残留していた。高用量では雌雄とも投与 2.0 時間後に C_{\max} となったが、約 80%TAR が吸収されずに消化管に残留していた。血漿中半減期 ($T_{1/2}$) は、低用量では 31~42 時間、高用量では 26~59 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移*

投与量	25 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.5	1.0	2.0	2.0
C_{\max} (mg/L)	17.6	14.5	43.0	40.4
$T_{1/2}$ (hr)	30.8	42.4	58.7	26.4

*)4 動物の平均。

(2) 排泄

SD ラットに thp- ^{14}C -ピラクロニルを低用量(25 mg/kg 体重)及び高用量(500 mg/kg 体重)で単回経口投与した排泄試験が実施された。低用量投与群については投与後 48 時間、高用量投与群については投与後 72 時間の尿、糞及びケージ洗液を採取し、放射能濃度が測定された。

投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路は、雌雄とも尿中であつた。低用量投与の場合、排泄は急速で、投与後 6 時間に 39~52%TAR が尿中に排泄された。投与後 48 時間では雌雄とも 69~71% TAR が尿中に、23~24%TAR が糞中に排泄された。高用量投与の場合、投与後 72 時間で雌雄とも 69~71%TAR が尿中に、26~27%TAR が糞中に排泄された。尿中排泄速度に性差があり、雄では初期の尿排泄が雌よりも速かつた。（参照 3、4）

表 2 尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

投与量	25 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
thp- ¹⁴ C-ピラクロ ニル	69.3	22.6	70.6	23.5	70.8	25.9	69.3	27.3

※)ケージ洗液を含む。

(3) 胆汁排泄

SD ラット（胆管カニューレション処理）に thp-¹⁴C-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿、糞、ケージ洗液を採取し、放射能濃度が測定された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

主要排泄経路は雌雄とも尿中であつた。排泄は急速で、48 時間で 58 (雌)~ 75 (雄) %TAR が尿中に、14 (雄)~27 (雌) %TAR が胆汁中に排泄された。雌の胆汁には、雄の約 2 倍の放射能が排泄され、性差があつた。尿、胆汁、ケージ洗液に回収された放射能の合計量に基づき、投与後 48 時間に雄で 89.0%TAR 以上、雌で 85.1%TAR 以上が急速に消化管から吸収されることが示唆された。(参照 5)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	胆汁	尿*)	糞
thp- ¹⁴ C-ピラク ロニル	25	雄	14.2	74.8	7.1
		雌	27.0	58.1	5.4

※)ケージ洗液を含む。

(4) 体内分布（単回投与）

SD ラットに pyr-¹⁴C-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）及び高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、低用量投与群は投与 72 時間後まで、高用量投与群は投与 96 時間後までに解剖し、臓器・組織中の放射能濃度が測定された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

ほとんどすべての測定時点で消化管に最も高い放射能濃度が認められた。この一部は腸肝循環した放射能に由来すると考えられた。低用量投与の T_{max} では雌雄とも腎臓と肝臓の濃度が高く、雄では前立腺、副腎、甲状腺、下垂体、精嚢、雌では甲状腺、副腎、下垂体の濃度も高かった。雌雄にかかわらず、時間の経過とともに血液中の放射能濃度が血漿に比べて高い濃度となり、赤血球への取り込みが示唆された。最終検査時点での組織中の放射能濃度は雌雄とも 0.82 µg/g (雄の下垂体) 以下であり、雄で下垂体、肝臓等、雌で肝臓、甲状腺等に残留していた。高用量投与の T_{max} では雄の前

立腺、甲状腺、精囊、腎臓、肝臓、雌の肝臓、甲状腺、腎臓に高い濃度の放射能が認められ、低用量と同様に赤血球への取り込みが示唆された。最終測定時点の放射能濃度は6.5 µg/g (雄のカーカス) 以下であり、雄で肝臓、腎臓、血液、雌で肝臓、腎臓、肺、血液に残留していた。(参照 2)

表 4 主要組織中の残留放射能濃度 (単回投与)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
25 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(211), 腎臓(77.9), 肝臓(48.1), 前立腺(40.1), 副腎(32.5), 下垂体(29.6), 甲状腺(28.0), 精囊(25.2), 精巣上体(20.0), 血漿(17.6), 脾臓(17.4), 肺(12.0)	下垂体(0.82), 肝臓(0.41), 消化管内容物(0.39), 腎臓(0.29), カーカス(0.29), 肺(0.14), 血液(0.13), 心臓(0.12), 甲状腺(0.11), その他(0.10 未満)
	雌	消化管内容物(177), 甲状腺(47.6), 肝臓(37.3), 腎臓(35.5), 副腎(30.6), 下垂体(25.8), 卵巣(16.4), 血漿(14.5), 心臓(12.5), 筋肉(11.4), 血液(11.2)	消化管内容物(1.14), 肝臓(0.53), 甲状腺(0.43), 血液(0.26), その他(0.20 未満)
500 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(3310), 前立腺(371), 甲状腺(318), 精囊(294), 腎臓(147), 副腎(126), 精巣上体(108), 肝臓(100), 肺(64.3), 下垂体(52.9), 筋肉(49.5), 精巣(47.1), 血漿(43.0), 心臓(39.2), 骨(36.1), 血液(36.1)	消化管内容物(10.4), カーカス(6.47), 肝臓(5.37), 腎臓(4.22), 血液(2.71), 肺(1.90), 前立腺(1.04), 心臓(0.88), 血漿(0.66), その他(0.50 未満)
	雌	消化管内容物(4610), 肝臓(131), 甲状腺(114), 腎臓(109), 脂肪(95.1), 副腎(92.4), 下垂体(71.6), 肺(58.6), 卵巣(56.4), 心臓(52.0), 筋肉(50.0), 血漿(40.4), 脾臓(40.4), カーカス(32.7), 血液(32.7)	消化管内容物(27.4), カーカス(5.83), 肝臓(5.29), 腎臓(5.15), 肺(4.28), 血液(2.85), 甲状腺(2.67), 副腎(1.90), 筋肉(1.11), 心臓(0.89), 卵巣(0.86), 眼球(0.68), 血漿(0.65), その他(0.50 未満)

1) 25 mg/kg 体重投与群雄は 0.5 時間後、雌は 1 時間後、500 mg/kg 体重投与群は雌雄とも 2 時間後。

2) 25 mg/kg 体重投与群は 72 時間後、500 mg/kg 体重投与群は 96 時間後。

(5) 体内分布 (反復投与)

SD ラットに pyr-¹⁴C-ピラクロニルを低用量 (25 mg/kg 体重) で 14 日間反復経口投与し、最終投与 48 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度が測定された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

pyr-¹⁴C-ピラクロニルの反復経口投与によって、放射能濃度は全臓器・組織で高まっ

た。反復経口投与による放射能濃度の増加率が高かったのは、雄の下垂体（9.2倍）と血液（4.2倍）、雌の血液（5.6倍）、下垂体（5.5倍）、甲状腺（5.5倍）、筋肉・心臓（4.3倍）であり、その他の臓器・組織では4倍未満であった。反復経口投与後の放射能濃度は腎臓を除いて、雄よりも雌のほうが常に高かったが、分布のパターンは皮膚への分布が雌で高かった（尿で汚染された可能性あり）点を除けば雌雄で類似していた。皮膚、カーカス、消化管以外には、肝臓、腎臓、血液、雌では甲状腺も濃度が高かった。最終投与48時間後で、雌の全臓器・組織と雄に過半の臓器・組織で放射能濃度は有意に低下した。雌雄とも血液中濃度は血漿中濃度よりも常に3~6倍高かった。48時間の休薬により血漿中濃度は有意に低下したが、血液中濃度は同レベルに留まり、赤血球からの消失が遅いことが示唆された。

最終投与後48時間に排泄された排泄物とカーカスから回収された放射能のうち、雄では87%、雌では82%が投与後24時間に排泄されており、反復経口投与も排泄が急速であることを示していた。主要排泄経路は雌雄とも尿中であり、尿に排泄された放射能は雄では総回収放射能の62%、雌では51%を占めていた。単回投与と比較して、反復経口投与はピラクロニルの排泄経路と排泄速度に有意には影響しないと考えられた。（参照6）

表5 主要組織中の残留放射能濃度（反復投与）

性別	投与日数		
	1日間	14日間	14日間
	と殺日(投与開始日から)		
	2日後	15日後	16日後
雄	カーカス(1.92)、腎臓(1.23)、皮膚(1.02)、肝臓(0.94)、骨(0.24)、血液(0.22)、精囊/前立腺(0.21)、精巣上体(0.18)、脾臓(0.17)、血漿(0.15)、甲状腺(0.13)、筋肉(0.10)、その他(0.10未満)	消化管(4.19)、カーカス(3.29)、肝臓(2.16)、皮膚(1.54)、腎臓(1.41)、血液(0.92)、甲状腺(0.44)、肺(0.32)、骨(0.32)血漿(0.27)、その他(0.25未満)	消化管(2.43)、カーカス(1.98)、肝臓(1.95)、腎臓(1.11)、皮膚(1.05)、血液(1.00)、甲状腺(0.53)、肺(0.32)、心臓(0.29)、脾臓(0.27)、骨(0.22)、血漿(0.20)、その他(0.20未満)
雌	カーカス(3.71)、肝臓(1.13)、皮膚(1.04)、腎臓(0.72)、骨(0.34)、血液(0.30)、脾臓(0.24)、甲状腺(0.22)、肺(0.16)、血漿(0.16)、副腎(0.15)、その他(0.15未満)	消化管(16.2)、カーカス(6.14)、肝臓(3.38)、皮膚(3.21)、血液(1.70)、腎臓(1.31)、甲状腺(1.19)、筋肉(0.63)、脾臓(0.59)、肺(0.58)、心臓(0.49)、副腎(0.48)、骨(0.44)、血漿(0.28)、その他(0.25未満)	カーカス(3.80)、皮膚(2.54)、肝臓(2.28)、血液(1.68)、消化管(1.32)、腎臓(0.93)、甲状腺(0.81)、脾臓(0.49)、心臓(0.46)、肺(0.45)、副腎(0.37)、骨(0.33)、筋肉(0.23)、腎周囲脂肪(0.19)、卵巣(0.17)、血漿(0.16)、その他(0.15未満)

(6) 体内分布 (単回投与・補足試験)

SD ラットに pyr-¹⁴C-ピラクロニルを低用量 (25 mg/kg 体重) 及び高用量 (500 mg/kg 体重) で単回経口投与し、低用量投与群は投与 48 時間後まで、高用量投与群は投与 72 時間後までに解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間 (低用量) 及び 72 時間 (高用量) の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

用量にかかわらず、雌雄とも 95% TAR 以上が尿、糞、カーカス及びケージ洗液から回収された。用量及び性別にかかわらず、主要排泄経路は尿中であり、71% TAR 以上が排泄された。糞中には 19~23% TAR が排泄された。0.6~1.9% TAR が体内に残留し、体内残留の大部分は消化管 (内容物を含む) とカーカス中であつた。

表 6 尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

投与量	25 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
pyr- ¹⁴ C-ピラクロニル	71.8	22.7	74.8	19.5	76.7	20.7	72.7	23.4

※)ケージ洗液を含む。

pyr-¹⁴C-ピラクロニルの臓器・組織中濃度は、thp-¹⁴C-ピラクロニルの臓器・組織中濃度 ((4)体内分布 (単回投与) 参照) と同様に赤血球、肝臓、腎臓からは用量及び性別にかかわらず、やや高い濃度であつた。一方、補足試験で調査した子宮では、いずれの投与群でも血漿中濃度と同レベルの濃度であつた。主要組織中の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

以上の結果より、単回投与された pyr-¹⁴C-ピラクロニルの尿及び糞中への排泄率と最終測定時点での主要な臓器・組織への体内分布が、thp-¹⁴C-ピラクロニルによる試験の結果と同様であつたことから、ラットにおいてはピロクラニルの基本骨格 (テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環とピラゾール環) が開裂する可能性が低いことが示された。(参照 7)

表 7 主要組織中の残留放射能濃度

投与量	性別	最終試料採取時間 ¹⁾
25 mg/kg 体重	雄	血液(0.17), 赤血球(0.29), 血漿(0.06), 腎臓(0.18), 肝臓(0.42)
	雌	血液(0.22), 赤血球(0.46), 血漿(0.03), 腎臓(0.14), 肝臓(0.50), 子宮(0.03)
500 mg/kg	雄	血液(4.43), 赤血球(8.77), 血漿(1.10), 腎臓(3.11), 肝臓(4.32)

体重	雌	血液(4.07), 赤血球(7.13), 血漿(1.41), 腎臓(4.32), 肝臓(7.36), 子宮(1.25)
----	---	--

1) 25 mg/kg 体重群は 48 時間後、500 mg/kg 体重群は 72 時間後。

(7) 代謝物同定・定量

SD ラットに thp-¹⁴C-ピラクロニルを、低用量 (25 mg/kg 体重) 及び高用量 (500 mg/kg 体重) で単回経口投与及び低用量 (25 mg/kg 体重) で 14 日間反復投与し、糞及び尿中における代謝物の同定・定量試験が実施された。

単回投与後の糞及び尿中における代謝物は表 8 に示されている。

代謝物のプロファイルは雌雄とも用量に依存せず、反復投与でも有意に変化しなかったが、一貫して性差が認められた。

尿及び糞中で 5%TAR を超える代謝物は、II、III、V、VI、X、XI の 6 種で、未変化体は糞抽出液中に高用量で 9.0~9.7%TAR が検出された。

代謝物 XI(硫酸抱合体)は雌の尿中にのみ検出され、尿中の代謝物 VIII と X(テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環が開環した酪酸体)は、雌に比べて雄は低用量で 10~16 倍、高用量で 5~8 倍多かった。

ピラクロニルの主要代謝経路は、テトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環の一箇所または複数箇所での酸化(水酸化)と *N*-(メチル)プロパルギル側鎖での連続的な *N*-脱アルキル化の 2 つの経路と考えられた。(参照 8)

表 8 単回投与後の糞及び尿中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	部位	ピラクロニル	代謝物
25 mg/kg 体重	雄	糞	2.7	II (0.7+0.2)*, III(0.5), IV(0.9), V(0.2), VI(0.8), VII(0.4), VIII(0.9), X(1.8)
		尿	—	II (3.2+1.4), III(4.1), IV(2.3), VI(8.9), VII(2.9), VIII(3.1), X(25.0)
	雌	糞	1.8	II (1.8+0.4), III(1.1), XI(3.9), V(1.2), VI(0.4), VII(0.2), VIII(0.1), X(0.4)
		尿	—	II (10.7+3.1), III(6.1), IV(0.4), XI(16.1), V(9.3), VI(0.9), VII(0.5), VIII(0.3), X(1.6)
500 mg/kg 体重	雄	糞	9.0	II (0.6), III(0.3), IV(0.9), VI(0.7), VII(0.4), VIII(0.7), X(2.0)
		尿	—	II (4.3+1.8), III(4.3), IV(3.7), V(1.3), VI(7.2), VII(1.7), VIII(2.9), X(20.4)
	雌	糞	9.7	II (1.7+0.5), III(0.3), IV(0.4), XI(1.5), X(0.8)
		尿	—	II (15.1+4.2), III(6.5), IV(1.2), XI(8.9), V(1.9), VI(0.8), VII(0.8), VIII(0.6), X(2.5)

— : 検出されず。

* : 代謝物 II についてはピーク 1 とピーク 2 の値を示す。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

ワグネルポットに幼苗移植 10 日後の水稲（品種：コシヒカリ）に 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、水稲における植物体内運命試験が実施された。本試験の試験設計概要は表 9 に示されている。

表 9 水稲における植物体内運命試験の試験設計概要

処理標識体	採取時期*	試験区	ポット数	採取試料
thp- ¹⁴ C- ピラクロニル	中間期	処理区	2	茎葉部
	登熟期 (収穫期)	処理区	6	玄米、籾殻、稲わら、根部
		非処理対照区	1	玄米、籾殻、稲わら、根部
pyr- ¹⁴ C- ピラクロニル	中間期	処理区	2	茎葉部
	登熟期 (収穫期)	処理区	6	玄米、籾殻、稲わら、根部
		非処理対照区	1	玄米、籾殻、稲わら、根部

※：中間期はピラクロニル散布 42 日後、登熟期は 113 日後

ピラクロニル散布後の総残留放射能 (TRR) は、中間期採取の茎葉部で 0.326~0.366 mg/kg であったが、登熟期採取の稲わらでは 1.39~1.61 mg/kg に増加した。登熟期採取試料の TRR は稲わらで最も高く、次いで根部と籾殻がそれぞれ 0.218~0.269 mg/kg、0.154~0.160 mg/kg であった。可食部である玄米中の TRR は極めて低く、0.0068~0.0085 mg/kg であった。

主要代謝物として XII とそのグルコース抱合体である XV、また XIV とその糖抱合体 XVII が認められた。ピラクロニル及び主要代謝物の残留量は表 10 に示されている。

表 10 ピラクロニル及び主要代謝物の残留量

試料	TRR (mg/kg)	ピラクロニル (%TRR)	代謝物 XII+XV (%TRR)	代謝物 XIV+XVII (%TRR)
中間期採取 茎葉部	0.326~ 0.366	0.35~0.43	10.8~12.5	18.2~20.4
登熟期採取 稲わら	1.39~ 1.61	0.09~0.10	5.22~5.52	7.16~7.34
登熟期採取 玄米	0.0068~ 0.0085	<0.35	6.20~7.87	1.81~2.04

ピラクロニルの水稲における主要代謝経路は、ピラクロニルのテトラヒドロピラゾロ [1,5- α] ピリジン環の一水酸化 (XIII、XIV の生成) と *N*-脱プロパルギル化 (XVIII の生成) 及びその組み合わせによる XII の生成と考えられた。水酸化後の代謝物はグルコース抱合を含む糖抱合を受けるほか、リグニンやヘミセルロースなどの植物二次壁構成成分に取り込まれて結合型残留物を生成すると推定された。稲わら及び玄米中

に 10%TRR を超えて生成する代謝物は認められなかった。(参照 9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌

thp-¹⁴C-ピラクロニル又は pyr-¹⁴C-ピラクロニルを軽埴土(宮城県古川市)に最大圃場施用量 200 g ai/ha に相当する濃度となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌試験区では thp-¹⁴C-ピラクロニルのみを施用し 59 日間、非滅菌土壌試験区では thp-¹⁴C 及び pyr-¹⁴C-ピラクロニルを個々に施用し 183 日間インキュベートした。

滅菌湛水土壌では、ピラクロニルは施用 59 日後に 77.9%TAR に減少した。分解物として XVIII が検出され、その生成量は試験期間を通して 7.7~11.4%TAR であった。

非滅菌湛水土壌では、施用 183 日後にピラクロニルは 32.1~36.6%TAR に減衰し、主要分解物として XIX が 29.7~30.3%TAR 検出された。また、XVIII も認められ、その生成量は試験期間を通して 0.6~10.3%TAR であった。その他の成分及び二酸化炭素の生成は僅かであった。

ピラクロニルは非滅菌湛水土壌中で分解し、推定半減期 (DT₅₀) は 131~139 日、90% 消失時間 (DT₉₀) は 435~461 日であり、滅菌湛水土壌中の分解速度は非滅菌湛水土壌中より顕著に遅かった。

ピラクロニルは、好氣的湛水土壌中では微生物の関与によって主に *N*-(メチル)プロパルギル側鎖が還元された XIX となり、さらに *N*-脱プロパルギルされた XVIII を経て分解すると想定された。(参照 10)

(2) 好氣的土壌

thp-¹⁴C-ピラクロニル又は pyr-¹⁴C-ピラクロニルを軽埴土(宮城県古川市)に 200 g ai/ha となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌試験区では thp-¹⁴C-ピラクロニルのみを施用し 67 日間、非滅菌土壌試験区では thp-¹⁴C 及び pyr-¹⁴C-ピラクロニルを個々に施用し 181 日間インキュベートした。

滅菌土壌では、ピラクロニルは施用 67 日後に 94.0%TAR 検出された。唯一の分解物として XVIII が検出され、67 日後に最大 3.9%TAR であった。

非滅菌土壌では、施用 181 日後にピラクロニルは 2.2~4.1%TAR と大きく減衰し、主要分解物として XVIII が 59.5~60.2%TAR 検出された。さらに、XVIII が *N*-脱メチル化した XXI が 59 日後から検出されるようになり、181 日には 3.5~3.8%TAR となった。XX は、30 日後に最大 4.0~4.3%TAR 検出されたが、181 日後には 1.8%TAR に減少した。他の微量分解物として、XII、XXII 及び XXIII が認められた。

ピラクロニルは非滅菌土壌中で速やかに分解し、DT₅₀ は 6.8~8.2 日、DT₉₀ は 44.5~44.8 日であり、滅菌土壌では顕著な分解は起きなかった。(参照 11)

(3) 好氣的土壤 (分解物 XIX)

pyr-¹⁴C-XIXを非滅菌軽埴土 (宮城県古川市) に 200 g ai/ha となるように添加し、25°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物 XIXは施用 120 日後には 36.7%TAR 検出された。主要分解物として XVIIIが検出され、120 日後には 43.0%TAR に増加した。微量分解物としては、XXIII、XXII、XII 等が認められたが、これら 3 分解物の含量は 120 日後で最大 1.5%TAR であった。

分解物 XIXの非滅菌土壤中での DT₅₀は 90 日、DT₉₀は 229 日であり、ピラクロニルの非滅菌好氣的土壤中の分解速度よりも遅かった。

分解物 XIXは、好氣的土壤中では *N*脱アリル化により XVIIIを生成し、さらにテトラヒドロピラゾロ [1,5- α]ピリジン環の酸化 (水酸化) やニトリル基の加水分解及び *N*脱メチル化反応により分解すると想定された。(参照 12)

(4) 土壤吸着試験

ピラクロニルの土壤吸着試験が 4 種類の米国土壌及び 1 種類の国内土壌を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 4.71~12.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{∞} は 161~362 であった。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ピラクロニルの加水分解試験を実施した。その結果、pH4.0、7.0、9.0 の 50°C、5 日間の反応において、いずれの条件でも分解が認められず安定であった(25°C条件下の半減期は 1 年以上)。また、pH1.2 の 37°C、2 日間の反応においても分解が認められなかった。ピラクロニルは、一般環境条件下では加水分解に対し安定であると判断された。(参照 1)

(2) 水中光分解試験

thp-¹⁴C-ピラクロニルまたは pyr-¹⁴C-ピラクロニルを pH7 のリン酸緩衝液と自然水 (田面水、茨城県牛久市) にそれぞれ 2 mg/L となるように加えた後、25±1°Cでキセノンランプ (185 W/m²、波長 : 290-800nm) を 21 日間にわたり照射し、水中光分解試験が実施された。

21 日後、緩衝液中においてピラクロニルは 91.5~91.6%TAR と極く僅か減少し、分解物として XVIIIが 4.98~5.34%TAR、他に XXIが 1.27~1.85%TAR、XXが 1.62~1.94%TAR 検出された。

一方、自然水中においてピラクロニルは照射時間の経過とともに緩やかに減少し、21 日後には 67.0~68.7%TAR であった。主要分解物としては XVIII、XXI 及び XX が認められ、21 日後にそれぞれ 23.2~23.7、5.59~6.04 及び<0.97~1.47%TAR 検出された。

ピラクロニルの緩衝液における実験条件下での DT₅₀及び DT₉₀は、320 日及び 1060 日であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光で換算すると 823 日及び 2730 日と分解速

水稻 稲わら 2003年	2	200 ^G	2	75 90-95	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05
--------------------	---	------------------	---	-------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

注) ・FL:4.0%フロアブル剤、G:2.0%粒剤

・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

上記の作物残留試験結果より、水稻（玄米）におけるピラクロニルの残留値が検出限界未満だったため、推定摂取量は算定しなかった。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 17、18）

表 13 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	無作用量 mg/kg 体重	作用量 mg/kg 体重	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	自発運動	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重で自発運動量増加
	抗痙攣作用	マウス	雄 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	睡眠時間	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	体温	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし
腎機能	尿量・ 浸透圧・ 全蛋白量 ・電解質 濃度	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重で K ⁺ 増加
消化器系	腸管輸送能	ラット	雌 6 0, 1, 10, 100 (経口)	100	—	投与による影響なし

呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 2 雌 2	0, 0.25, 1, 10 (頸静脈)	10	—	投与による影響なし
-------------	----------------------------	----	------------	----------------------------	----	---	-----------

8. 急性毒性試験

ピラクロニルの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 19～22)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	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	4980	1130	雌雄：流涎、活動性低下、脱毛、円背位、痙攣、 体重増加抑制、体重減少 雄：顔の汚れ、消瘦 雌：歩行失調
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1040	881	雌雄：活動性低下、筋緊張、円背位、立毛 雄：歩行失調 雌：挙尾、痙攣
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：被毛湿潤、円背位、立毛、眼瞼下垂、呼 吸数減少、眼及び鼻周囲の赤/茶色の汚れ 雄：呼吸数減少 雌：呼吸数増加、呼吸数減少、眼瞼下垂、つま 先歩行
		>4.97	>4.97	

原体混在物ジプロパルギル及び代謝物 XVIII、XII、XV、XIII、XIX、XXI の SD ラット
または ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 23～29)

表 15 急性毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

投与 経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	症状
経口	ジプロパル ギル	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少、振戦、間代性及び 強直性痙攣
経口	XVIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少、振戦、間代性及び 強直性痙攣

経口	XII	SD ラット 雌雄各 5 匹	雄：161 雌：136	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XV	ICR マウス 雌 3 匹	>2000	症状なし
経口	XIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XIX	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少、間代性及び強直性 痙攣
経口	XXI	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少

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。その結果、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。(参照 30、31)

Hartley モルモット(雌)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 32)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)①

SD ラット(一群雌雄各 10 匹+回復群(13 週間投与後 4 週間の休薬期間)として対照群及び高用量群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、40、2000 及び 4000 ppm:平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2000 ppm	4000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.87	148	324
	雌	3.89	207	433

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

13 週間の投与期間中に認められた、4000 ppm 投与群雌雄での体重増加抑制、摂餌量減少は、休薬期間終了後に対照群より増加した。その他の検査項目において、13 週間投与後に認められた有意な変化はいずれも、回復期終了後は認められないか、または程度及び発生数は軽減し、回復傾向がみられた。

本試験において、2000 ppm 投与群の雌雄に MCV 及び MCH 減少、T.Chol 増加、肝臓及び甲状腺の比重量¹の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm(雄:2.87 mg/kg 体重/日、雌:3.89 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照

¹ : 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC 増加、MCHC 減少 ・ PROT、Alb 及び Glob 増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脱毛 ・ 摂餌量減少 ・ 飲水量減少 ・ RBC 増加、Hb 及び MCHC 減少、GGT 増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着 ・ 脾ヘモジデリン沈着症
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝及び甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺コロイド枯渇、濾胞上皮細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、2000 及び 4000 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 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2000 ppm	4000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	108	211
	雌	2.44	120	222

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

詳細な症状の観察において、立ち上がりのスコアが 4000 及び 2000 ppm 投与群において減少した。また、投与 11 週時に実施した機能検査において、4000 ppm 投与群雄で 20 から 30 分の、40 ppm 群の雄において 50 から 60 分の運動量が有意に減少した。これらの変化はいずれも一時的であり、検体投与の影響ではない偶発的变化と判断された。

本試験において、2000 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓及び甲状腺比重量の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.15 mg/kg 体重/日、雌:

2.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 19 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、MCV 減少、MCH 減少 ・ TB 減少 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht 減少、Hb 減少、PLT 増加、網赤血球数増加 ・ GGT 増加、A/G 比減少、TG 減少 ・ 尿量増加 ・ 脾比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血充進 ・ 骨髄（椎骨、胸骨、大腿骨）造血充進
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加 ・ 肝及び甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、TB 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 脾うっ血、褐色色素沈着 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200 及び 2000ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.97	28.1	302
	雌	4.08	38.5	379

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

雄においては、20 ppm 以上の全ての投与群において、RBC、Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。雌においては 2000 ppm 投与群に Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。これらの変化は、いずれも投与用量とは関連はなく背景データの範囲内であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査及び臓器重量測定において、表 21 の項目以外にも統計学的有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量と関連がみられず、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄では尿素の増加、2000 ppm 投与群の雌

では体重増加抑制、小葉中心性肝細胞脂肪沈着等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm (2.97 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (38.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 21 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加、Lym 増加 ・ PROT 増加、Alb 増加、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪沈着
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿素増加 	200 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体 : 0、3、15 及び 75 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 22 に示されている。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、表 22 の項目以外にも統計学的有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量と関連がみられず、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量測定において、75 mg/kg 体重/日投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたが、雌の肝比重量の増加のみに統計学的有意差が認められた。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Hb 減少、T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 36)

表 22 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Hb、MCV 減少 ・ T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、MCHC 減少 ・ T.Chol、ALP 増加 ・ 肝比重量増加
15 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体 : 0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重

1日) 投与による1年間の慢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23に示されている。

血液学的検査において50 mg/kg 体重/日投与群の雄では投与3カ月後にMCVが増加し、投与6及び12カ月後にPTの短縮が認められた。同群の雌では投与3及び6カ月後にPLTが減少し、投与6カ月後にPTが短縮した。これらの変化を含め、有意差の見られた項目が他にも散見されたが、いずれも投与用量あるいは投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量あるいは投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄では、投与3カ月及び12カ月の検査時に尿pHが有意に上昇したが、投与用量との関連がなく単発的であるため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに5 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照37)

表23 イヌ1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	・ 消瘦 ・ [体重増加抑制] ・ [摂餌量減少] ・ ALP 増加	・ [体重増加抑制] ・ [摂餌量減少]
5 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：[]内の項目は統計学的有意差なし。

(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70匹：主群雌雄各50匹、中間と殺群雌雄各20匹)を用いた混餌(原体：0、10、100及び1000ppm：平均検体摂取量は表24参照)投与による2年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表24 ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与量		10 ppm	100 ppm	1000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.44	4.4	44
	雌	0.56	5.8	51

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

血液学的検査において、1000 ppm 投与群の雌雄でみられた RBC の増加、MCV 及び MCH の減少、雌でみられた Hb、MCHC 及び RBC の減少はいずれも、投与期間と関連が認められないか、対照群の値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。血液生化学的検査において、1000 ppm 投与群の雄では PROT、Alb 及び T.Chol が増加し、AST 及び ALT が減少し、雌では PROT、Glob 及びリン酸が減少した。しかし、これらの変化はいずれも投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、10 及び 100 ppm 投与群においても有意な差を示した検査項目が散見されたが、何れも投与用量あるいは投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。

尿検査において、雄の 100 及び 1000 ppm 投与群で尿比重が減少し、100 ppm 投与群で尿量が減少し、雌雄の 10 ppm 以上の全投与群で pH の変化が認められたが、いずれも投与時期あるいは投与期間と関連がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、1000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.44 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (5.8 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 38)

表 25 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加、精巣上体絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、50 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

表 26 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.68	6.7	68
	雌	0.83	8.6	87

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

500 ppm 投与群の雌において、Eos の有意な増加が認められたが、これはマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験では異常は認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

雌の 50 及び 500ppm 投与群において心臓の重量が減少したが、雄では認められず、また比重量、病理解剖学および病理組織学的検査でも異常はなく、この変化の毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間で統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌に赤色耳介の発生頻度増加が認められたため、無毒性量は雄で 500 ppm (雄：68 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (8.6 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 39)

表 27 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	毒性所見なし	・赤色耳介
50 ppm 以下		毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、100 及び 1000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		10 ppm	100 ppm	1000 ppm
P 世代	雄	0.7	7.3	73.8
	雌	1.1	11.1	116
F ₁ 世代	雄	1.1	10.9	108
	雌	1.2	12.4	125

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 29 に示されている。

親動物では 1000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F₁ 雌)、摂餌量減少 (P 雌雄)、肝臓比重量増加 (F₁ 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化 (P 及び F₁ 雌雄) が認められた。F₁ 世代の身体発育分化検査において、1000 ppm 投与群雄の包皮分離日齢及び雌

の膈開口日齢が対照群よりも1日遅れたが、対照群との差はわずかであり、対照群における確認日齢の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。F₁世代の精子検査では1000及び100 ppm 投与群において、精子数及び濃度が増加したが、通常範囲内の変動であり、検体投与による影響ではないと考えられた。F₁世代の親動物雌において、1000 ppm 投与群では着床数、及び産児数の減少がみられた。これらは主として3匹の雌にみられた低値（2匹は片側の子宮角のみの妊娠）によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の親動物の繁殖能に関する検査項目（発情周期、交配率、受胎率、妊娠率等）にも投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1000 ppm 投与群の親動物に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、P及びF₁世代ともそれぞれ雄1匹及び雌2匹のみの発生であった。

本試験において、親動物では1000 ppm 投与群で体重増加抑制（F₁雌）、摂餌量減少（P雌雄）、肝比重量増加（F₁雌）、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（P及びF₁雌雄）が認められ、児動物では1000 ppm 投与群で体重増加抑制（F₁雌雄）が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも100 ppm（P：雄7.3 mg/kg 体重/日、雌11.1 mg/kg 体重/日、F₁：雄10.9 mg/kg 体重/日、雌12.4 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40）

表 29 ラット2世代繁殖試験で認められた所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	1000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝比重量増加 甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	100 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
児への影響	1000 ppm	体重増加抑制	体重増加抑制	毒性所見なし	毒性所見なし
	100 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）①

Wistar ラット（一群雌23匹）の妊娠7～16日に強制経口（原体：0、3、26及び225 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、妊娠10日から17日にかけて体重の減少が、妊娠7日から14日にかけて摂餌量減少がみられた。

妊娠子宮重量、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児重量、頭臀長及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査において、225 mg/kg 体重/日投与群では肩甲骨の肋骨方向への弯曲及び腎盂拡張を有する胎児が増加した。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重及び摂餌量の減少、胎児に肩甲骨の肋骨方向への弯曲及び腎盂拡張の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 26 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 41）

（3）発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、3、26 及び 225 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、一般状態の変化として、流涎、脱毛及び外尿道口周囲被毛汚染が高頻度で観察され、母体体重及び摂餌量が減少した。同群においては、胎児体重及び胎盤重量が減少した。妊娠子宮重量、着床数、着床率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児数及び胎児生存率に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査では、胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重及び摂餌量等が減少したことから、無毒性量は母動物で 26 mg/kg 体重/日、胎児で 225 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 42）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

Himalayan ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、3、24 及び 200 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重減少、摂餌量減少、排便減少が認められた。同群においては、子宮内初期死亡の頻度が増加し、生存胎児数減少が認められた。妊娠子宮重量、着床数、着床率、子宮内後期死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児体重、頭臀長、胎盤重量及び胎児の 24 時間生存率に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の奇形学的検査で、外表と内臓については検体投与の影響と考えられる変異及び奇形は認められなかった。骨格検査で、変異である頭頂骨の裂及び鼻骨頭頂骨間の縫合骨が 200 mg/kg 体重/日投与群で胎児及び腹の発生頻度とも高く、骨格変異のある胎児及び腹の発生頻度も有意に高かった。骨格奇形については、胸骨分節癒合の発生頻度が、3mg/kg 体重/日投与群の胎児と 200 mg/kg 体重/日投与群の胎児及び腹でそれぞれ有意に高かった。これらの変化を反映して骨格奇形のある胎児及び腹の発生頻度も同様の結果であった。24 mg/kg 体重/日投与群においては対照群との間で有意差がみられなかったので、3 mg/kg 体重/日投与群における胸骨分節癒合及び骨格奇形のある胎児の発生頻度の統計学的に有意な高値は、検体投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。化骨遅延の指標である尾椎椎体の化骨数 13 以下の発生頻度が全投与群の胎児で有意に増加した。しかし、腹における発生頻度では、3 及び 200 mg/kg 体重/日投与群に有意差がないこと、背景上限値（胎児 0～33.1%、腹 0～72.2%）の範

囲内またはそれをやや上回る程度（24mg/kg 体重/日投与群の腹における発生頻度 76.9%）であることから、検体投与の影響ではないと判断された（表 30）。

本試験において、200 mg/kg 体重/日群の母動物に体重減少、摂餌量減少、排便減少が認められ、胚・胎児に子宮内初期死亡の増加及び胸骨分節癒合の発生頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 24 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。（参照 43）

表 30 ウサギ発生毒性試験で有意に増加した所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	3	24	200
化骨遅延：				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
化骨遅延のある胎児(腹)数	42 (13)	28 (9)	34 (13)	29 (12)
尾椎椎体；化骨数が 13 以下	8 (5)	16↑ (8)	18↑ (10↑)	19↑ (9)
骨格変異				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
骨格変異のある胎児(腹)数	4 (3)	7 (6)	4 (4)	17↑ (11↑)
頭頂骨の裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	5↑ (5↑)
鼻骨頭頂骨間の縫合骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4↑ (4↑)
骨格奇形：				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
骨格奇形のある胎児(腹)数	1 (1)	9↑ (5)	5 (5)	16↑ (9↑)
胸骨分節癒合	1 (1)	7↑ (4)	5 (5)	16↑ (9↑)

χ^2 検定、期待値のいずれかが 5 未満の場合には Fisher の直接確率検定（↑：P ≤ 0.05、↑↑：P ≤ 0.01）

1.3. 遺伝毒性試験

ピラクロニルの細菌を用いた 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肺由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。その結果、染色体異常試験で陽性の結果が認められたが、*in vivo* 試験系を含め、その他の試験では全て陰性であった。*in vitro* 試験で認められた染色体異常誘発性は細胞毒性により標本が作製できなくなる直前の用量のみの反応であること、*in vivo* での小核試験で陰性であったことから、生体において問題となるものではないものと考えられた（表 31）。（参照 44～49）

表 31 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 44)	<i>B. subtilis</i> H17、M45 株	50～5000 μg/mL (+/-S9)	陰性

	復帰突然変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	4~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 46)	チャイニーズハムス ター由来 CHL 細胞	6.25~278 µg/mL (-S9) 193~278 µg/mL (+S9)	陽性
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験 (参照 47)	SD ラット	0、600、2000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
	小核試験 (参照 48、49)	ICR マウス	0、150、300、600、900 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物ジプロパルギル及び植物での主要代謝物 XVIII、XII、XV、XIII、及び土壌中代謝物 (XVIII)、XIX、XXI を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 32)。(参照 50~56)

表 32 遺伝毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
ジプロパルギル	復帰突然変異試験 (参照 50)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	50~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XVIII	復帰突然変異試験 (参照 51)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XII	復帰突然変異試験 (参照 52)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	50~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XV	復帰突然変異試験 (参照 53)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

XIII	復帰突然変異試験 (参照 54)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XIX	復帰突然変異試験 (参照 55)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XXI	復帰突然変異試験 (参照 56)	<i>S. typhimurium</i> TA98,TA100,TA1535, TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験—肝薬物代謝酵素誘導試験

SD ラット（一群雌雄各 16 匹）を用いた混餌（原体：0、40、2000 及び 4000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参考）投与による 14 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 33 ラットの肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2000 ppm	4000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.30	161	298
	雌	3.18	152	265

各群で認められた主な所見は表 34 に示されている。

本試験の結果、本検体をラットに反復投与した際に観察される肝臓のび慢性肝細胞肥大は検体による薬物代謝酵素の誘導によるものであることが示唆された。第一相酸化酵素及び第二相抱合酵素がともに誘導を受け、誘導された抱合酵素である UDPGT により血中の甲状腺ホルモンが過剰代謝されて減少した結果、二次的に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大ないしコロイドの減少がもたらされたものと推察された。（参照 57）

表 34 ラット薬物代謝酵素誘導試験で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
4000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ CYP1A1 増加、CYP2B1 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T4 減少、TSH 増加 ・ ミクロソーム蛋白含有量増加
2000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ T4 減少 ・ 肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加 ・ CYP1A1 増加、CYP2B1 増加、

	<ul style="list-style-type: none"> ・ミクロソーム蛋白含有量増加、CYP3A2 増加 ・T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加 ・び慢性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大* 	<p>CYP3A2 増加</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加 ・び慢性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大*
--	--	---

*) 2000 ppm 群では統計学的有意差なし。

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラクロニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は、低用量群では0.5～1.0時間で、高用量群では2.0時間で最高濃度に達した。吸収・排泄は速やかで、主要排泄経路は尿中であつた。低用量群では、投与後48時間に尿中に69～71% TAR、糞中に23～24% TARが排泄された。代謝及び排泄臓器である肝臓と腎臓にやや高い濃度が認められた。尿及び糞中に多数の代謝物が認められ、糞中には少量の未変化体が検出された。主要代謝物はⅡ、Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅹ及びⅪであり、主要代謝経路は、ピラクロニルのテトラヒドロピラゾ[1,5- α]ピリジン環の水酸化及び*N*-(メチル)プロパルギル側鎖の脱アルキル化と考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、総残留放射能は、中間期採取（散布42日後）の茎葉部で0.326～0.366 mg/kgであつたが、登熟期採取（散布113日後）の稲わらでは1.39～1.61 mg/kgに増加した。可食部である玄米中のTRRは極めて低く、0.0068～0.0085 mg/kgであつた。主要代謝物としてⅫとそのグルコース抱合体であるⅩⅤ、またⅩⅣとその糖抱合体であるⅩⅦが認められた。主要代謝経路は、ピラクロニルのテトラヒドロピラゾ[1,5- α]ピリジン環の一水酸化（ⅩⅢ、ⅩⅣの生成）と*N*脱プロパルギル化（ⅩⅧの生成）及びその組み合わせによるⅫの生成と考えられた。水酸化後の代謝物はグルコース抱合を含む糖抱合を受けるほか、リグニンやヘミセルロースなどの植物二次壁構成成分に取り込まれて結合型残留物を生成すると推定された。

土壌中運命試験において、非滅菌湛水土壌中でのDT₅₀は131～139日、DT₉₀は435～461日であり、好氣的湛水土壌中では微生物の関与によって主に*N*-(メチル)プロパルギル側鎖が還元されたⅩⅨとなり、さらに*N*脱プロパルギル化されたⅩⅧを経て分解すると想定された。非滅菌好氣的土壌中では速やかに分解し、DT₅₀は6.8～8.2日、DT₉₀は44.5～44.8日であり、滅菌土壌では顕著な分解は起きなかつた。

水中運命試験において、緩衝液における実験条件下でのDT₅₀及びDT₉₀は、320日及び1060日であり、春季東京（北緯35°）の太陽光で換算すると823日及び2730日と分解速度は極めて遅かつた。また、自然水でのDT₅₀及びDT₉₀は、42日及び140日であり、春季東京（北緯35°）の太陽光換算では108日及び359日と分解速度が緩衝液に比べ急速に加速された。

火山灰軽埴土及び洪積埴壤土を用いて、ピラクロニル、代謝物ⅩⅧ及びⅩⅨを分析対象として土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期はピラクロニルとして5～142日、ピラクロニルと代謝物の含量として6～187日であつた。

水稻を用いて、ピラクロニル、代謝物ⅩⅧ及びⅩⅡを分析対象化合物として、作物残留試験が実施され、すべての試験で検出限界未満であつた。

ラットの急性経口LD₅₀は雄で4980 mg/kg体重、雌で1130 mg/kg体重、経皮LD₅₀は雌雄で2000 mg/kg体重超、吸入LC₅₀は雌雄で4.97 mg/L超であつた。マウスの急性経口LD₅₀は雄で1040 mg/kg体重、雌で881 mg/kg体重であつた。

原体混在物ジプロパルギル及び代謝物ⅩⅧの急性経口LD₅₀はラットの雌で300<LD₅₀≤2000 mg/kg体重、代謝物ⅩⅡの急性経口LD₅₀はラットの雄で161 mg/kg体重、雌で136 mg/kg体重であつた。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性及び眼刺激性とも認められなかった。また、モルモットを用いたピラクロニルの皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陰性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラット 2.15 mg/kg 体重/日、マウスで 2.97 mg/kg 体重/日、イヌで 15 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.44 mg/kg 体重/日、イヌで 5 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.44 mg/kg 体重/日、マウスで 8.6 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 7.3 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも 26 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児とも 24 mg/kg 体重/日であった。

ラットの亜急性毒性試験では、最高投与群の 4000 ppm 投与群において、雌雄で肝臓及び甲状腺の重量増加、小葉周辺性肝細胞肥大、雌で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及びコロイド枯渇が認められた。そのため、肝臓と甲状腺への検体の影響を調べるため、ラットを用いて、本検体を 14 日間反復経口投与し、肝臓の薬物酵素活性を測定する試験が実施された。その結果、本検体をラットに反復投与した際に観察される肝細胞肥大は検体による薬物代謝酵素の誘導によるものであることが示唆された。第一相酸化酵素及び第二相抱合酵素がともに誘導を受け、誘導された抱合酵素である UDPGT により血中の甲状腺ホルモンが過剰代謝されて減少した結果、二次的に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大ならびにコロイドの減少がもたらされたものと推察された。

遺伝毒性試験として、ピラクロニルの細菌を用いた 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肺由来 CHL 細胞を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。その結果、染色体異常試験で陽性の結果が認められたが、*in vivo* 試験系を含め、その他の試験では全て陰性であった。*in vitro* 試験で認められた染色体異常誘発性は細胞毒性により標本が作製できなくなる直前の用量のみの反応であること、*in vivo* での小核試験で陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

原体混在物ジプロパルギル及び代謝物 XII、XIII、XV、XVIII、XIX 及び XXI の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピラクロニル、代謝物 XII 及び XVIII と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

表 35 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 ²
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	雄：2.87 雌：3.89	雄：148 雌：207	雌雄：MCV及びMCH減少、T.Chol 増加、肝及び甲状腺比重量増加等
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：2.15 雌：2.44	雄：108 雌：120	雌雄：肝及び甲状腺比重量増加等
	2年間 慢性毒性/発 がん性併合試 験	雄：0.44 雌：5.8	雄：4.4 雌：51	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖 毒性試験	親動物及び児動物 P雄：7.3 P雌：11.1 F ₁ 雄：10.9 F ₁ 雌：12.4	親動物及び児動物 P雄：73.8 P雌：116 F ₁ 雄：108 F ₁ 雌：125	親動物：体重増加抑制、摂餌量減少、 肝比重量増加、甲状腺濾胞上皮細 胞肥大 児動物：体重増加抑制 (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：26 胎児：26	母動物：225 胎児：225	母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：肩甲骨の肋骨方向への彎曲、 腎盂拡張
	発生毒性 試験②	母動物：26 胎児：225	母動物：225 胎児：-	母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：2.97 雌：38.5	雄：28.1 雌：379	雄：尿素増加 雌：体重増加抑制、小葉中心性肝細 胞脂肪沈着等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：68 雌：8.6	雄：- 雌：87	雄：毒性所見なし 雌：赤色耳介 (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：15 雌：15	雄：75 雌：75	雌雄：Hb減少、T.Chol増加等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等

²：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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 ²
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：24 胎児：24	母動物：200 胎児：200	母動物：体重減少、摂餌量減少、排便減少 胎児：子宮内初期死亡増加、胸骨分節癒合増加

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の0.44 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0.0044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0044 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性／発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.44 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
I	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile
II	1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
III	1-(3-chloro-4,6-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
IV	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-(methylamino)pyrazol-1-yl]pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
V	1-(3-chloro-4,6-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)-aminol]pyrazole-4-carbonitrile
VI	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)aminol]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-3-hydroxybutanoic acid
VII	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)aminol]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
VIII	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-(methyl-amino)pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
IX	1-(3-chloro-5-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile
X	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)aminol]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]butanoic acid
XI	3-chloro-2-[4-cyano-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazol-1-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridine-5-hydrogen sulfate
XII	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino) pyrazole-4-carbonitrile
XIII	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile
XIV	1-(3-chloro-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile
XV	1-(3-chloro-4-(glucopyranosyl-2-oxy)-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
XVI	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile の糖抱合体
XVII	1-(3-chloro-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)aminol]pyrazole-4-carbonitrile の糖抱合体

略称	化学名
XVIII	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
XIX	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-enyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
XX	N-[1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-4-cyano-pyrazol-5-yl]-N-methylformamide
XX I	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-pyrazole-4-carbonitrile
XX II	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-pyrazole-4-carboxamide
XX III	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carboxamide

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
DT ₅₀	土壌中または水中における推定半減期
DT ₉₀	土壌中または水中における 90%消失時間
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルアミノトランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Lym	リンパ球数
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROT	総蛋白質
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T3	トリヨードサイロニン
T4	チロキシン
TAR	総処理 (投与) 放射能
TB	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	半減期
UDPGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
WBC	白血球数

<参照>

- 1 農薬抄録ピラクロニル：協友アグリ株式会社、2005年、未公表
- 2 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kgと500 mg/kg 単回投与後の薬物動態、体内分布（GLP 対応）：Covance Laboratories、2000年、未公表
- 3 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg 単回投与後の吸収、分布、排泄（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 4 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 500 mg/kg 単回投与後の吸収、分布、排泄（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 5 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 胆管カニューレションラットにおける排泄（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、1999年、未公表
- 6 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg で14日間反復投与後の吸収、分布、排泄（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、2001年、未公表
- 7 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kgと500 mg/kg 単回投与後の排泄、体内分布の補足試験（GLP 対応）：残留農薬研究所、2004年、未公表
- 8 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 代謝物分析（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 9 [14C] 標識ピラクロニルを用いた水稲における代謝試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 10 [14C] 標識ピラクロニルを用いた好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004年、未公表
- 11 [14C] 標識ピラクロニルの好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004年、未公表
- 12 [14C] 標識 M-11 の好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004年、未公表
- 13 [14C] 標識ピラクロニルを用いた土壤吸着性試験（GLP 対応）：PTRL West、2004年、未公表
- 14 [14C] 標識ピラクロニルを用いた水中光分解運命試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 15 土壤残留試験結果：協友アグリ株式会社、2004年、未公表
- 16 作物残留試験結果：協友アグリ株式会社、2003年、未公表
- 17 ピラクロニル原体の生体機能への影響に関する試験 げっ歯類（GLP 対応）：Covance Laboratories、2000年、未公表
- 18 ピラクロニル原体の生体機能への影響に関する試験 イヌ（GLP 対応）：Covance Laboratories、2000年、未公表
- 19 ピラクロニル原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：AgroEvo UK、1996年、未公表
- 20 ピラクロニル原体のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：AgroEvo UK、1996年、未公表
- 21 ピラクロニル原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：AgroEvo UK、1996年、未公表
- 22 ピラクロニル原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：SafePharmLaboratories、

1998年、未公表

- 23 ピラクロニル原体中混在物 N-メチルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004年、未公表
- 24 ピラクロニル原体中混在物ジプロパルギルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004年、未公表
- 25 ピラクロニル代謝物 PM-5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 26 ピラクロニル代謝物 PM-7 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2004年、未公表
- 27 ピラクロニル代謝物 4-ヒドロキシピラクロニルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004年、未公表
- 28 ピラクロニル代謝物 M-11 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004年、未公表
- 29 ピラクロニル代謝物アミンのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004年、未公表
- 30 ピラクロニル原体のウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996年、未公表
- 31 ピラクロニル原体のウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996年、未公表
- 32 ピラクロニル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization 法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996年、未公表
- 33 ピラクロニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間休薬試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999年、未公表
- 34 ピラクロニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2004年、未公表
- 35 ピラクロニル原体のマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験及び 4 週間休薬試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999年、未公表
- 36 ピラクロニル原体のビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999年、未公表
- 37 ピラクロニル原体のイヌを用いた強制経口投与による 12 ヶ月間の反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 38 ピラクロニル原体のラットを用いた混餌経口投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 39 ピラクロニル原体のマウスを用いた混餌経口投与による 18 ヶ月発がん性試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 40 ピラクロニル原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories、2000年、未公表
- 41 ピラクロニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1998年、未公表
- 42 ピラクロニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2004

年、未公表

- 43 ピラクロニル原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1998 年、未公表
- 44 ピラクロニル原体の枯草菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1997 年、未公表
- 45 ピラクロニル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hoechst、1996 年、未公表
- 46 ピラクロニル原体のチャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 47 ピラクロニル原体のラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996 年、未公表
- 48 ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (1) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996 年、未公表
- 49 ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (2) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1997 年、未公表
- 50 ピラクロニル原体中混在物ジプロパルギルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharmLaboratories、1997 年、未公表
- 51 ピラクロニル原体中混在物 N-メチルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 52 ピラクロニル代謝物 PM-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1999 年、未公表
- 53 ピラクロニル代謝物 PM-7 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 54 ピラクロニル代謝物 4-ヒドロキシピラクロニルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2004 年、未公表
- 55 ピラクロニル代謝物 M-11 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 56 ピラクロニル代謝物アミンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2004 年、未公表
- 57 ピラクロニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 14 日間反復経口投与毒性試験 (肝薬物代謝酵素誘導メカニズム試験) : 財団法人残留農薬研究所、2004 年、未発表
- 58 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 127 回会合資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai127/dai127kai-siryou1-1.pdf>)
- 59 「ピラクロニル」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 127 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai127/dai127kai-siryou1-2.pdf>)
- 60 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai41/index.html>)
- 61 ピラクロニルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 要求事項に対する回答

資料、協友アグリ株式会社、2006年、未公表

- 62 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第9回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai9/index.html)
- 63 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第16回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai16/index.html)