

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリブチカルブ」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、ピリブチカルブは吸収された後、主に尿中に排泄された。腎臓、肝臓及び褐色脂肪で T_{max} 付近において残留放射能濃度が高かったが、いずれも経時的に減少したことから、体内蓄積性はほとんどないと考えられた。ラット体内におけるピリブチカルブの主要代謝経路は、チオカーバメート部位の加水分解、*tert*ブチル基の酸化であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、収穫期における玄米及び茎葉部では親化合物が検出されず、また、玄米中放射能の大部分はでんぷんに取り込まれた。

各種毒性試験結果から、ピリブチカルブ投与による影響は肝臓及び血液（貧血）に認められた。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った。

腫瘍性病変に関しては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性で5,000 ppm 投与群雄で精巣間細胞腫が有意に増加した。本腫瘍の発生機序は不明であるが、本検体の変異原性試験成績はいずれも陰性であることから、本腫瘍発生の機序は遺伝子傷害性作用によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

マウスの18カ月間発がん性試験において、5,000 ppm 投与群雌雄において肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。本試験で認められた肝細胞腺腫及び癌、変異肝細胞巢の増加に関連して、肝における薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性について検討した結果、検体5,000 ppm 投与群において酵素誘導のパターンはフェノバルビタールとは異なっていたが、細胞増殖活性を伴うものであった。また、変異原性試験成績はいずれも陰性であることから、肝腫瘍についても閾値を設定することは可能と考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリブチカルブ（親化合物のみ）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36に示されている。

表 36 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：3.29 雌：3.66	雄：32.3 雌：35.4	雄：RBC、Ht、Hb 減少 雌：体重増加抑制、摂餌量 減少等
	90日間 亜急性 神経毒性試験	雄：314 雌：358	雄：－ 雌：－	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	雄：18.7 雌：0.88	雄：197 雌：22.2	雌雄：体重増加抑制、飲水 量減少、尿比重増加等 (精巣間細胞腫の増加)
	2世代 繁殖試験	親動物及び児動 物 P雄：42.2 P雌：47.6 F ₁ 雄：73.5 F ₁ 雌：75.7	親動物及び児動 物 P雄：408 P雌：453 F ₁ 雄：760 F ₁ 雌：803	親動物雌雄：体重増加抑制 等 児動物雌雄：生児数減少等 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性試験	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性試験	雄：4.75 雌：47.5	雄：49.4 雌：536	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：体重増加抑制、肝臓絶 対及び比重量増加等 (肝細胞腫瘍の増加)
ウサギ	発生毒性 毒性試験	母動物：20 胎児：200	母動物：65 胎児：－	母動物：食欲減退または食 欲廃絶、流産 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：1.47 雌：1.48	雄：15.3 雌：15.0	雄：肝比重量増加 雌：RBC、Ht、Hb 減少等
	1年間 慢性毒性試験	雄：1.46 雌：1.31	雄：14.2 雌：14.3	雄：Alb 減少、T.Chol 増加 雌：T.Chol 増加

－：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毒性所見を記した。

食品安全委員会は、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0.88 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0.0088 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0088 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
(無毒性量)	0.88 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

代謝物/分解物

略称	化学名
B (M1、tBP)	3- <i>tert</i> ブチルフェノール
C (M2)	3-(2'-ヒドロキシ-1',1'-ジメチル-エチル)-フェノール
D (M3)	2-(3'-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸
E (M4)	O-3- <i>tert</i> ブチルフェニル=6-ヒドロキシ-2-ピリジル(メチル)チオカーバメート
F (MP10)	2-[(6'-メトキシ-ピリジン-2'-イル)-メチル-アミノ]-4,5'-ジヒドロ-チアゾール-4-カルボン酸
G (MP11)	(2-[(6'-メトキシ-ピリジン-2'-イル)-メチル-アミノ]-4,5'-ジヒドロ-チアゾール-4-カルボニル)-アミノ)-酢酸
H (MP12)	硫酸 2-メトキシ-6-メチルアミノピリジニルエステル (硫酸の結合位置未決定のため命名不可)
I (M5)	2-(3'- <i>tert</i> ブチル-フェノキシ)-β-グルコピラノース
J (M6)	3- <i>tert</i> ブチルフェノールのグルコシルキシロース抱合体(糖の結合位置未決定のため命名不可)
K (RM)	6-(3'- <i>tert</i> ブチル-1-フェノキシ)-7,8-ジヒドロキシ-ヘキサヒドロ-ピラノ[3,2-d][1,3]ジオキシン-2-カルボン酸
N (UK-6)	6-[メチル-(6'-メチルアミノ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-2-オール
O (UK-14)	N-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-N-メチル-ホルムアミド

原体混在物

略称	化学名
P 体	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cyp	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゼルフィン-O-デエチラーゼ
FAOS	シアン非感受性アシル CoA 酸化系
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ペプチダーゼ(γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントレゼルフィン-O-デペンチラーゼ
PT	総蛋白質
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピリプチカルブ		ピリプチカルブ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1987年	1	1,320 G ¹ 散布	1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,320 G ¹ 散布	1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1987年	1	1,320 G ¹ 散布	1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,320 G ¹ 散布	1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1993年	1	700 G ² 散布	1	109			<0.01	<0.01
	1	700 G ² 散布	1	112			<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1993年	1	700 G ² 散布	1	109			<0.02	<0.02
	1	700 G ² 散布	1	112			<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 1994年	1	1,050 WP 散布	3	102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,050 WP 散布	3	97	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1994年	1	1,050 WP 散布	3	102	0.007	0.007	<0.02	<0.02
	1	1,050 WP 散布	3	97	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 1995年	1	700 G ³ 散布	1	85			<0.01	<0.01
	1	700 G ³ 散布	1	117			<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1995年	1	700 G ³ 散布	1	85			<0.02	<0.02
	1	700 G ³ 散布	1	117			<0.02	<0.02

・ G¹ : 粒剤 3.3%

・ G² : 粒剤 7.0% (ジャンボ剤)

・ G³ : 粒剤 14.0% (ジャンボ剤)

・ WP : 水和剤 10.5%

・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsho-20.pdf>)
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyou-siryoku.pdf>)
3. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会会合資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
4. 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
6. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
7. 農薬抄録ピリブチカルブ（除草剤）（平成19年6月15日改訂）：日本曹達株式会社
8. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験：第一化学薬品株式会社、1989年、未公表
9. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験—代謝物の構造推定—：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
10. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験—血球中代謝物の分析—：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
11. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた水稲における代謝試験—吸収、移行について—：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
12. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた水稲における代謝試験 代謝について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
13. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた代謝試験 玄米中の代謝物の分析：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
14. 好氣的湛水土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
15. 好氣的土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
16. 嫌氣的土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
17. ピリブチカルブを用いた日本土壌における土壌吸着試験：東ソー株式会社、1992年、未公表
18. ピリブチカルブを用いた土壌カラム溶脱性試験：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表

19. 水中光分解運命試験(1) ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
20. 水中光分解運命試験(2) [フェニル- $U-^{14}C$]ピリブチカルブの水中光分解運命 (GLP 対応)：日本曹達株式会社小田原研究所、2006年、未公表
21. 水中光分解運命試験(3) [ピリジン- $2,6-^{14}C$]ピリブチカルブの水中光分解運命 (GLP 対応)：日本曹達株式会社小田原研究所、2006年、未公表
22. ピリブチカルブの土壌残留試験成績：東ソー株式会社、1987年、未公表
23. ピリブチカルブの土壌残留試験成績：第一化学薬品株式会社、1987年、未公表
24. ピリブチカルブの作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所、1987、1994年、未公表
25. ピリブチカルブの作物残留試験成績：東ソー株式会社、1987、1994年、未公表
26. ピリブチカルブの作物残留試験成績：三共株式会社、1993、1995年、未公表
27. ピリブチカルブの作物残留試験成績：(財)日本食品分析センター、1994年、未公表
28. ピリブチカルブの作物残留試験成績：大日本インキ株式会社、1994年、未公表
29. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
30. ラットにおける急性経口毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
31. マウスにおける急性経口毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
32. ラットにおける急性経皮毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
33. ラットにおける急性吸入毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
34. ラットにおける急性皮下投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
35. マウスにおける急性皮下投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
36. ラットにおける急性腹腔内投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
37. マウスにおける急性腹腔内投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
38. 原体中混在物 P 体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1988年、未公表
39. 代謝物 M4 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1988年
40. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP)：(財)化学品検査協会、1986年、未公表
41. ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP)：(財)化学品検査協会、1986年、未公表

公表

42. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP) : (財)化学品検査協会、1986年、未公表
43. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1986年、未公表
44. イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Hazleton laboratories America Inc.、1986年、未公表
45. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、2004年、未公表
46. イヌを用いた 1 年間の反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America, Inc. (米国)、1988年、未公表
47. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復投与/発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
48. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987年、未公表
49. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1987年、未公表
50. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1986年、未公表
51. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1987年、未公表
52. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1985年、未公表
53. 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1985年、未公表
54. CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1986年、未公表
55. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、2001年、未公表
56. 代謝物 M₄ の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
57. 代謝物 M₄ の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
58. 代謝物 MP₁₀ の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
59. 代謝物 MP₁₀ の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
60. 原体中混在物 P 体の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987年、未公表

61. 原体中混在物 P 体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987 年、未公表
62. マウスを用いた 7 日間投与肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖活性試験 : 日本曹達株式会社小田原研究所、2007 年、未公表
63. 食品健康影響評価について
(URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyributicarb_190806.pdf)
64. ピリプチカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
65. 第 202 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
66. 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai14/index.html)
67. ピリプチカルブの食品健康影響評価に係る追加資料 : 日本曹達株式会社、2008 年、未公表
68. 第 16 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakuninn_dai16/index.html)
69. Matsubara, T., Noracharttiyapot, W., Toriyabe, T., Yoshinari, K., Nagata, K., and Yamazoe, Y. (2007) Assessment of human pregnane X receptor involvement in pesticide-mediated activation of CYP3A4 gene. *American Society for Pharmacol. Experimental Therapeutics* 35:728-733.
70. 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai41/index.html)
71. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
72. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
73. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年

