



機密性2

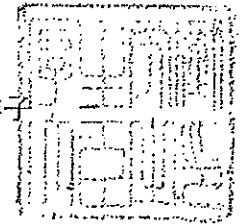
厚生労働省発食安0809第2号

平成24年8月9日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第10条及び第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

1. プリメタニルの添加物としての指定の可否について
2. プリメタニルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

平成24年10月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
添加物部会長 若林 敬二

食品添加物の指定等に関する薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会添加物部会報告について

平成24年8月9日付け厚生労働省発食安0809第2号をもって厚生労働大臣から諮問された、下記の事項について、当部会において審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

記

1. ピリメタニルの添加物としての指定の可否について
2. ピリメタニルの添加物としての使用基準及び成分規格の設定について

ピリメタニルの食品添加物の指定に関する部会報告書

今般の添加物としての新規指定並びに使用基準及び成分規格の設定の検討については、事業者より指定等の要請がなされた当該添加物について、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、添加物部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 品目名

ピリメタニル

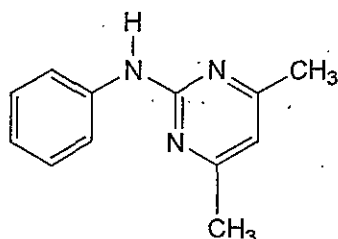
英名 : pyrimethanil

化学名 : *N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline

CAS 番号 : 53112-28-0

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式 :



分子式及び分子量 :

C₁₂H₁₃N₃ 199.25

3. 用途

防かび剤

4. 概要及び諸外国での使用状況

ピリメタニルは、シェーリングAG (現バイエルクロップサイエンスAG) によって開発されたアニリノピリミジン系殺菌剤である。糸状菌のメチオニンの生合成を阻害する直接死滅作用に加え、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害する作用により、植物への灰色かび病菌の感染を防止する。

米国では、2004年に評価され、ADI (一日摂取許容量) が0.17 mg//kg 体重/日と設定されており、収穫前の農薬として果実、野菜類及びナッツ類に使用されている。また、収穫後の防かび目的として、かんきつ類及び仁果類 (なし、りんご等) に使用されている。

欧州連合 (EU) では、2006年に再評価され、ADIが0.17mg/kg 体重/日と設定されており、果実、野菜類及び豆類に対する防かびの目的で使用されている。

FAO/WHO合同残留農薬専門家会議 (JMPR) では、2007年に評価され、ADIが0.2mg/kg 体重/日に設定されている。また、コーデックス規格では、収穫前及び収穫後の防かび目的での使用による残留基準が設定されている。

我が国では、1999年に農薬登録され、2001年には残留基準が設定されたが、2005年に農薬登録が失効している。

今般、事業者より本品目について、かんきつ類（みかんを除く）、りんご、西洋なし、マルメロに対し、収穫後に防かびの目的で使用するために、添加物としての指定等について要請がなされた。

5. 食品添加物としての有効性

ピリメタニルは、アニリノピリミジン系に属する化合物で、植物病原性糸状菌、中でも不完全菌類に属する灰色かび病菌 (*Botrytis* spp.) に対する活性が高く、黒星病菌 (*Venturia* spp.)、うどんこ病菌類 (*Erysiphales*) 及び青かび/緑かび (*Penicillium* spp.) 等の子嚢菌類にも活性を示す。また、現在使用されている収穫後処理薬剤とは異なる作用メカニズムで殺菌作用²を示し、従来使用されてきた薬剤に耐性を持つ菌に対して交差耐性を示さないことから、耐性菌に対しても有効である（詳細は別紙1）。

収穫後の防かび目的の使用については、米国において、かんきつ類果実（試験はレモン及びバレンシアオレンジで実施）及び仁果類果実（試験はりんご及び洋なしで実施）の効果試験において、有効性が確認されている（詳細は別紙1）。

6. 食品安全委員会における評価結果

食品添加物としての指定及び規格基準設定並びに食品中の残留基準設定のため、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、平成22年4月30日付け厚生労働省発食安0430第1号により食品安全委員会あて意見を求めたピリメタニルに係る食品健康影響評価については、平成23年2月1日及び平成24年4月18日に開催された農薬専門調査会幹事会の議論を踏まえ、評価結果が平成24年6月7日付け府食第565号で通知されている。

食品安全委員会では、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量17 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg 体重/日を一日摂

¹ 食品添加物は、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第4条第2項により、「食品の製造の過程において又は食品の加工若しくは保存の目的で、食品に添加、混和、浸潤その他の方法によつて使用する物」と定義されている。収穫後に使用されたことが明らかであり、かつ、かび等による腐敗・変敗の防止の目的で使用されている場合には、「保存の目的」で使用されていると解され、添加物に該当する。

² 要請者によれば、糸状菌のメチオニン生合成を阻害し糸状菌を直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害することにより、糸状菌に直接作用するとともに植物への感染を防ぐとされている。

取許容量 (ADI) と設定している。

ADI 0.17 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) 17 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

なお、評価結果の詳細については、以下のとおりである。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後のピリメタニルは速やかに C_{max} に達し、吸収率は少なくとも 78% と推定された。甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B 及び B の硫酸抱合体であった。高用量群では C も多く認められた。糞中の主要代謝物も同様に B 及び B の硫酸抱合体であったが、親化合物も認められた。ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方の環又は両芳香環の酸化であった。排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95% TAR 以上、高用量群で 62% TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。また、マウス及びウシにおいても、排泄及び代謝の挙動はラットと類似していた。ウシの乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C (64% TRR)、腎臓中では B (46% TRR) であつた。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いたりんご、ぶどう等における植物体内運命試験が実施された結果、いずれの植物においても親化合物が最も多くを占めた。回収放射能の 10% を超える代謝物は、G (りんごの葉で 15~16%)、K (ぶどうの葉で 17%) 及び H (にんじんの葉で 16%) であつた。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (肝細胞肥大等)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) 及び尿路系 (マウス: 膀胱拡張等) に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる用量 (300 mg/kg 体重

/日)で矮小児、13 胸椎及び13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。JMPR では300mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。催奇形性は認められなかった。

畜産動物における主要代謝物は B 及び C であったが、ピリメタニル自体の毒性が弱いこと、当該代謝物はラットでも検出されており、水溶性が高まる代謝を受けているものであることから、暴露評価対象物質に加える必要はないと判断した。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メタニル(親化合物のみ)と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等は表 32 に示されている。

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	54.5	雌雄：54.5	雄：5.4 雌：6.8	5.4	雄：54.4 雌：66.7	雄：54.4 雌：66.7
		雄：0、5.4、54.5、 529 雌：0、6.8、66.7、 626	甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大等	甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大等	体重増加抑制、蛋 白尿、肝及び甲状 腺の病理所見等	尿パラメータの 変化、肝肥大	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、60、600、6,000 ppm 雄：0、4.0、38.7、 392 雌：0、4.6、44.3、 430	雄：392 雌：44.3 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等 (神経毒性は認め られない)	雄：392 雌：44.3 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等	/	/	雄：38.7 雌：44.3 雌雄：体重増加抑 制等 (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	0、32、400、5,000 ppm 雄：0、1.8、17、221 雌：0、1.8、22、291	甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大等	雄：17 雌：22 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雄：17 雌：22 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	17 体重増加量減少、 肝臓及び甲状腺 の病理組織学的 変化等	雄：17 雌：22 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雄：17 雌：22 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	
		甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加(雌雄)	甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加	甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加(雌雄)	甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加	甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加(雌)	甲状腺ろ胞細胞 腺腫増加(雌)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
	2世代 繁殖試験	0、32、400、5,000 ppm ----- P 雄:0、1.9、23.1、 294 P 雌:0、2.2、27.4、 343 F ₁ 雄: 0、2.3、 29.1、389 F ₁ 雌: 0、2.7、 34.0、450	親動物及び 児動物: 23.1 親動物: 体重増加 抑制 児動物: 体重低下 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動 物 雄: 23.1 雌: 27.4 繁殖能: 294/343 親動物及び児動 物: 体重増加抑制 等	親動物及び児動 物 雄: 18.4 雌: 23.4 親動物及び児動 物: 体重増加抑制 等	親動物及び 児動物: 23.1 親動物及び児動 物: 体重増加抑制	親動物及び児動 物 P 雄: 23.1 P 雌: 27.4 F ₁ 雄: 29.1 F ₁ 雌: 34.0 親動物及び児動 物: 体重増加抑制 等 (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: 23.1 P 雌: 27.4 F ₁ 雄: 29.1 F ₁ 雌: 34.0 親動物及び児動 物: 体重増加抑制 等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒 性試験	0、7、85、1,000	母体毒性: 85 発生毒性: 1,000 母動物: 臨床症 状、体重低下等 胎児: 毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母体毒性: 85 発生毒性: 85 母動物: 消瘦等 胎児: 平均同腹児 重量低下等	母体毒性: 85 発生毒性: 85 母動物: 消瘦等 胎児: 平均同腹児 重量低下等	/	母動物及び胎 児: 85 母動物: 消瘦等 胎児: 平均胎児体 重低下 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎 児: 85 母動物: 消瘦等 胎児: 平均胎児体 重低下 (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⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、900、 10,000 ppm ----- 雄：0、12、139、 1,860 雌：0、18、203、 2,550	139	雄：139 雌：203	雄：139 雌：203	139	雄：139 雌：203	雄：139 雌：203
	80週間 発がん 性試験	0、16、160、1,600 ppm ----- 雄：0、2.0、20.0、 211 雌：0、2.5、24.9、 254	20.0 雄：尿路系病変 (発がん性は認め られない)	雄：210.9 雌：253.8 毒性所見なし	雄：17.3 雌：22.3 膀胱拡張等	24 尿路系病変	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒 性試験	0、7、45、300	母体毒性：45 発生毒性：300 母動物：死亡等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母体毒性：45 発生毒性：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母体毒性：45 胎児毒性：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母動物及び胎児： 45 体重増加量減少、 死亡等	母動物及び胎 児：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等	母動物及び胎 児：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6、80、 1,000/800	80 下痢等	雌雄：80 下痢等	雌雄：6 嘔吐等	80 飲水量減少等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等
	1年間 慢性毒 性試験	0、2、30、400/250	30 体重増加抑制等	雌雄：30 雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	30 摂餌量減少、食餌 効率低下等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 UF：100 cRfD：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI 設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験

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 LOEL：最小毒性量 NOEL：無影響量
/：試験記載なし

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。²⁾ 豪州資料では NOEL が記載されている。

7. 摂取量の推計

各農畜産物について、①収穫前の農薬及び②収穫後の防かび目的の添加物として使用され、基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成10～12年の国民栄養調査結果に基づき計算される一日当たりの最大摂取量（理論的最大一日摂取量）及びADI比は以下の表のとおり（詳細は別紙2）。

表 食品中より摂取されるピリメタニルの理論的最大一日摂取量（TMDI）（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）及びADI比（%）

	国民平均	小児 (1～6歳)	妊婦	高齢者 (65歳以上)
理論的最大一日摂取量（TMDI）（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）				
農薬及び食品添加物合計 ^{注1}	806.2 (522.0)	708.0 (524.6)	680.0 (457.8)	775.1 (522.2)
ADI比（%） ^{注2}	8.9	26.4	7.2	8.4

注1 括弧内は食品添加物小計

注2 ADI比の計算に用いた体重：国民平均 53.3kg、小児 15.8kg、妊婦 55.6kg、高齢者 54.2kg

8. 新規指定について

ピリメタニルを食品衛生法（昭和22年法律第23号。以下「法」という。）第10条の規定に基づく添加物として指定することは差し支えない。ただし、同法第11条第1項の規定に基づき、次のとおり使用基準及び成分規格を定めることが適当である。

(1) 使用基準について

要請者は、米国における本品目の残留基準と同一の以下の使用基準（案）を提案している。食品安全委員会の評価結果及び基準値に基づく摂取量の推計等を踏まえ、本提案のとおり使用基準を定めることが適当である。

(使用基準案)

ピリメタニルは、かんきつ類（みかんを除く）、りんご、西洋なし及びマルメロ以外の食品に使用してはならない。

ピリメタニルは、かんきつ類（みかんを除く）にあつてはその1kgにつき0.010g、りんご、西洋なし及びマルメロにあつてはその1kgにつき0.014gを、それぞれ超えて残存しないように使用しなければならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙3のとおり設定することが適当である(設定根拠は別紙4のとおり)。

ピリメタニルの効果試験成績

1. かんきつ類果実

(1) レモンの *Penicillium digitatum* (青かび病) に対する効果①

青かび病病菌を接種し、18~24 時間後に各薬剤に1 分間浸漬させ、20°Cで2 週間保管後に果実の腐敗について評価した。

処理薬剤*	薬剤濃度 (ppm)	果実腐敗発生率 (%)	
		感受性菌	耐性菌
無処理	—	100.0	96.3
SBC	1%	62.0	43.5
SBC	3%	38.0	44.4
イマザリル	200	14.8	85.2
イマザリル	500	10.2	63.0
ピリメタニル	200	12.0	6.5
ピリメタニル	500	6.5	3.7
SBC+ピリメタニル	1%+200	5.6	5.6
SBC+ピリメタニル	1%+500	2.8	4.6
SBC+イマザリル	1%+200	6.5	35.2
SBC+イマザリル	1%+500	10.2	15.7
SBC+ピリメタニル	3%+200	1.9	4.6
SBC+ピリメタニル	3%+500	8.3	0.9
SBC+イマザリル	3%+200	4.6	16.7
SBC+イマザリル	3%+500	5.6	6.5
SBC+イマザリル+ピリメタニル	1%+200+200	0.9	12.0

*SBC : 炭酸水素ナトリウム

(2) レモンにおける *Penicillium digitatum* (青かび病) に対する効果②

青かび病病菌を接種させた18~24 時間後、薬剤を混ぜた保存用ワックスを塗布又は薬剤水溶液に1 分間浸漬し、20°Cで2 週間保存して孢子形成について評価した。

処理薬剤	薬剤濃度 (ppm)	処理方法	孢子形成スコア*	
			感受性菌	耐性菌
対照群	—	—	4.0	5.0
ピリメタニル	1000	保存用ワックス	3.5	5.0
ピリメタニル	1000	水溶液浸漬	2.3	4.0
ピリメタニル	2000	保存用ワックス	1.6	3.3
イマザリル	1000	保存用ワックス	1.0	5.0

イマザリル	2000	保存用ワックス	0.9	5.0
ピリメタニル+イマザリル	1000+1000	保存用ワックス	0.8	4.0
ピリメタニル+イマザリル	1000+1000	水溶液浸漬	0.0	2.5
ピリメタニル+イマザリル	2000+1000	保存用ワックス	0.6	2.8
ピリメタニル+イマザリル	1000+2000	保存用ワックス	0.5	4.5
ピリメタニル+イマザリル	2000+2000	保存用ワックス	0.5	3.2

*孢子形成基準

0: 組織は軟化しているが、菌糸や孢子形成は認められない

0.5: 菌糸は認められるが、孢子形成は認められない

1: 孢子形成の痕跡あり (果実上に5%以下の孢子形成)

2: 果実の6-30%に孢子形成

3: 果実の31-60%に孢子形成

4: 果実の61-90%に孢子形成

5: 果実の90%以上に孢子形成

(3) バレンシアオレンジの *Penicillium digitatum* (青かび病) に対する効果

青かび病病菌接種 24 時間後、果実を薬剤に 15 秒間または 30 秒間浸漬させ、70F(21.1°C)にて 4 日間あるいは 7 日間保存し、果実の腐敗状況について評価した。

処理薬剤	薬剤濃度 (ppm)	腐敗果実の割合 (%)	
		4 日後	7 日後
無処理	—	40.4	53.9
ピリメタニル*	1000	0.0	0.0
ピリメタニル	1000	0.8	1.7
ピリメタニル+イマザリル	500+500	0.8	0.8
イマザリル+チアベンダゾール	500+500	0.0	0.0

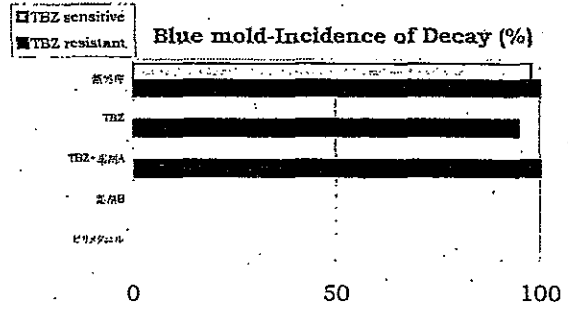
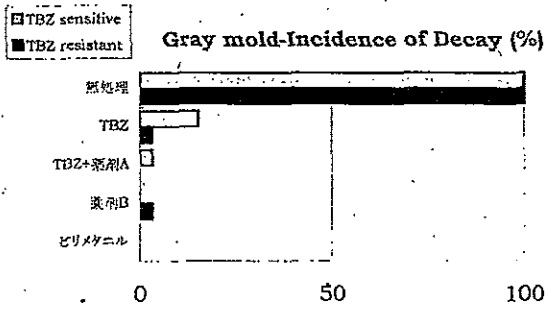
*15 秒間浸漬、その他は 30 秒間

2. 仁果類果実

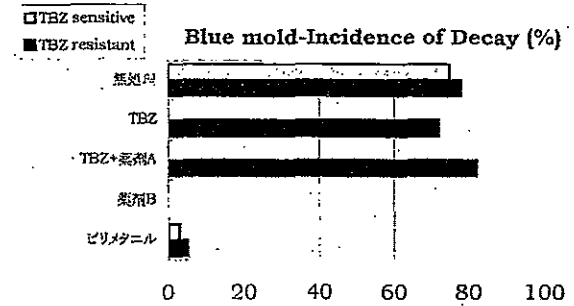
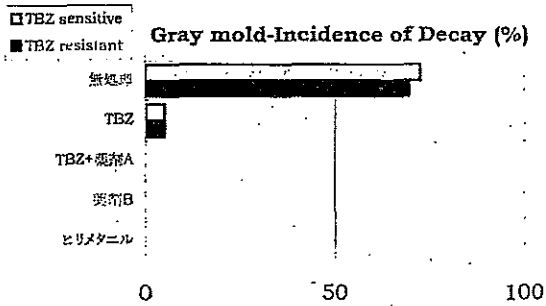
(1) 貯蔵洋ナシ (Bosc Pear, Bartlett Pear) における *Botrytis cinerea* (灰色かび病) 及び *Penicillium expansum* (青色かび病) に対する効果①

灰色かび病病菌及び青かび病病菌を接種後、薬剤を 62.3gal/200,000lb で散布処理し、0-1°Cで保管した果実の腐敗率を評価した。

Bosc Pear



Bartlett Pear

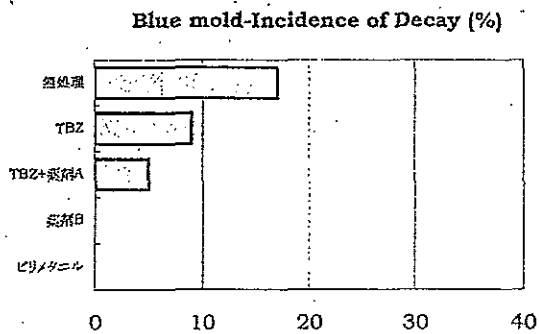


*TBZ : チアベンダゾール、薬剤 A : フェンヘキサミド、薬剤 B : フルジオキシニル

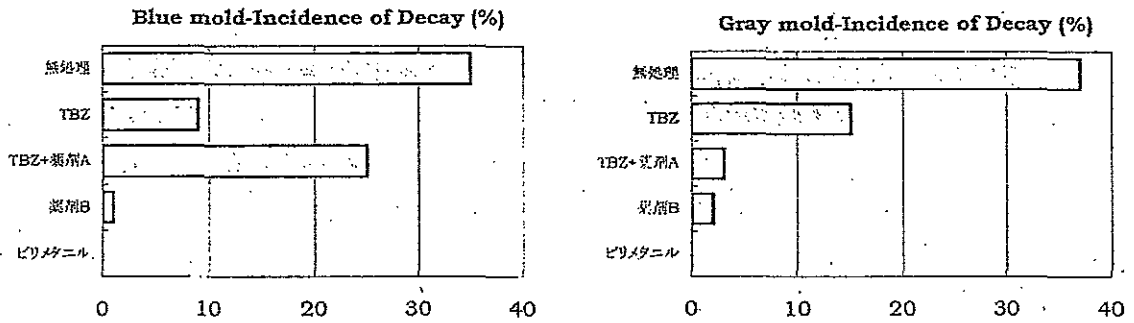
(2) 貯蔵洋ナシ (Bosc Pear, Bartlett Pear) における *Botrytis cinerea* (灰色かび病) 及び *Penicillium expansum* (青色かび病) に対する効果②

CDA アプリケーターを用いて薬剤を 25gal/200,000 lb で処理した後、果物を 0-1°C で 5 ヶ月間保存し、果実腐敗率を評価した。

Bosc Pear



Bartlett Pear



*TBZ : チアベンダゾール、薬剤 A : フェンヘキサミド、薬剤 B : フルジオキシニル

(3) りんご及び洋ナシの *Penicillium expansum* (青かび病) 及び *Botrytis cinerea* (灰色かび病) に対する効果

ピリメタニルと菌の混合懸濁液に浸漬あるいは、菌液処理後に薬剤スプレー処理をし、果実を箱詰め後に通常的环境下 (31.5F~34F : -0.3°C~1.1°C) で保管して、90 日後の腐敗状況を評価した。

処理薬剤	薬剤濃度 (ppm)	処理方法	病害発生率 (損傷部における病変 ; %)			
			りんご		洋ナシ	
			青かび病	灰色かび病	青かび病	灰色かび病
無処理	—	—	100.0	58.1	99.1	93.0
ピリメタニル	500	浸漬	0.5	0.5	10.0	12.4
ピリメタニル	1000	浸漬	0.0	0.0	18.0	14.1
ピリメタニル	1000	ラインスプレー	0.0	0.5	1.0	2.0
ピリメタニル	2000	ラインスプレー +ワックス	0.0	0.5	0.5	0.5
TBZ	526	浸漬	0.5	0.5	23.4	19.0

ピリメタニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

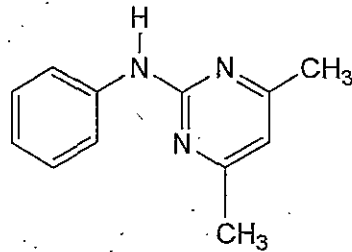
食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	1	1.4	0.5	0.1	2.7
えんどう	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも (長いもをいう。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	3	18.3	7.5	19.2	12.6
たまねぎ	0.2	6.1	3.7	6.6	4.5
ねぎ (リーキを含む。)	3	33.9	13.5	24.6	40.5
にんじん	1	24.6	16.3	25.1	22.3
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
その他のなす科野菜	2	0.4	0.2	0.2	0.6
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	32.6	16.4	20.2	33.2
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟いんげん	3	5.7	3.6	5.4	5.4
その他の野菜	0.3	3.8	2.9	2.9	3.7
みかん	0.5	20.8	17.7	22.9	21.3
なつみかんの果実全体	10	1.0	1.0	1.0	1.0
レモン*	10	3.0	2.0	3.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)*	10	4.0	6.0	8.0	2.0
グレープフルーツ*	10	12.0	4.0	21.0	8.0
ライム*	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実*	10	4.0	1.0	1.0	6.0
りんご	14	494.2	506.8	420.0	498.4
日本なし	1	5.1	4.4	5.3	5.1
西洋なし*	14	1.40	1.40	1.40	1.40
マルメロ*	14	1.4	1.4	1.4	1.4
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	4	0.4	0.4	0.4	0.4
あんず (アブリコットを含む。)	3	0.3	0.3	0.3	0.3
すもも (プルーンを含む。)	2	0.4	0.2	2.8	0.4
いちご	10	3.0	4.0	1.0	1.0
ラズベリー	10	1.0	1.0	1.0	1.0
ブラックベリー	10	1.0	1.0	1.0	1.0
ブルーベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
クランベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ハックルベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のベリー類果実	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
バナナ	0.1	1.3	1.1	0.9	1.8
アーモンド	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス (根又は根茎に限る。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	3.3	6.1	5.8
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		806.2	708.0	680.0	775.1
ADI比 (%)		8.9	26.4	7.2	8.4

* 食品添加物 (ポストハーベスト) としてピリメタニルが使用される食品

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

ピリメタニル
Pyrimethanil



$C_{12}H_{13}N_3$

分子量 199.25

N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline [53112-28-0]

含 量 本品は、ピリメタニル ($C_{12}H_{13}N_3$) 96.0~101.0%を含む。

性 状 本品は、白~帯黄白色の粉末で、においが無い。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 融点 96~98°C

(2) 鉛 Pbとして2.0 μ g/g以下(5.0g, 第1法)

水 分 1.0%以下(2g, 直接滴定)

定量法 本品及び定量用ピリメタニル約0.05gずつを精密に量り、それぞれをメタノールに溶かし、正確に50mlとする。これらの液1mlずつを正確に量り、それぞれアセトニトリル/水混液(75:25)を加えて正確に20mlとし、検液及び標準液とする。検液及び標準液をそれぞれ10 μ lずつ量り、次の操作条件で液体クロマトグラフィーを行う。検液及び標準液のピリメタニルのピーク面積 A_T 及び A_S を求め、次式により含量を求める。

ピリメタニル($C_{12}H_{13}N_3$)の含量

$$= \frac{\text{定量用ピリメタニルの採取量(g)}}{\text{試料の採取量(g)}} \times \frac{A_T}{A_S} \times 100(\%)$$

操作条件

検出器 紫外吸光光度計(測定波長 268nm)

カラム充てん剤 5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル

カラム管 内径4.6mm, 長さ25cm のステンレス管

カラム温度 24~40°Cの一定温度

移動相 アセトニトリル750mlに水250mlを加え、更に酢酸アンモニウム2gを加えて溶かす。

流量 ピリメタニルの保持時間が5~6分になるように調整する。

試薬・試液

重水素化メタノール CD_3OD NMRスペクトル測定用に製造したもの。

定量用ピリメタニル ピリメタニル, 定量用を見よ。

ピリメタニル, 定量用 $C_{12}H_{13}N_3$ 本品は、白色の結晶性の粉末である。

含 量 本品は、ピリメタニル ($C_{12}H_{13}N_3$) 99.0%以上を含む。

確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の臭化カリウム錠剤法により測定するとき、 $3,263\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,588\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,496\text{ cm}^{-1}$ 、 $1,251\text{ cm}^{-1}$ 、 757 cm^{-1} 及び 715 cm^{-1} のそれぞれの付近に吸収帯を認める。

融点 $96\sim 98^{\circ}\text{C}$

定量法 本品約 20mg 及び $1,4\text{-BTMSB-}d_4$ 約 4mg をそれぞれ精密に量り、重水素化メタノール 2ml を加えて溶かす。この液を外径 5mm の NMR 試料管に入れ、密閉し、次の測定条件でプロトン共鳴周波数 400MHz 以上の装置を用いて ^1H NMR スペクトルを測定する。 $1,4\text{-BTMSB-}d_4$ のシグナルを δ 0.23 ppm とし、 δ 2.32 ppm 、 δ 6.56 ppm 、 δ $6.80\sim 7.40\text{ ppm}$ 及び δ 7.66 ppm 付近のシグナルの面積強度をそれぞれ A_1 (水素数 6 に相当)、 A_2 (水素数 1 に相当)、 A_3 (水素数 3 に相当)、 A_4 (水素数 2 に相当) とするとき、 $(A_1/6)/A_2$ 、 $(A_1/6)/(A_3/3)$ 、 $(A_1/6)/(A_4/2)$ 、 $A_2/(A_3/3)$ 、 $A_2/(A_4/2)$ 及び $(A_3/3)/(A_4/2)$ がそれぞれ 1.0 となることを確認する。 $1,4\text{-BTMSB-}d_4$ のシグナルの面積強度を 18.00 としたときの A_1 、 A_2 、 A_3 及び A_4 の和を I とし、水素数の和を N 、 $1,4\text{-BTMSB-}d_4$ の純度を $P(\%)$ とし、次式によりピリメタニルの含量を求める。ただし、本品由来のシグナルに明らかな夾雑物のシグナルが重なる場合には、そのシグナルの面積強度及び水素数は定量に用いない。

$$\text{ピリメタニル (C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{) の含量} = \frac{1,4\text{-BTMSB-}d_4 \text{ の採取量 (mg)} \times I \times P}{\text{試料の採取量 (mg)} \times N} \times 0.8797(\%)$$

操作条件

スピニング オフ

^{13}C 核デカップリング あり

取り込み時間 4 秒以上

観測スペクトル幅 $-5\sim 15\text{ppm}$ を含む 20ppm 以上

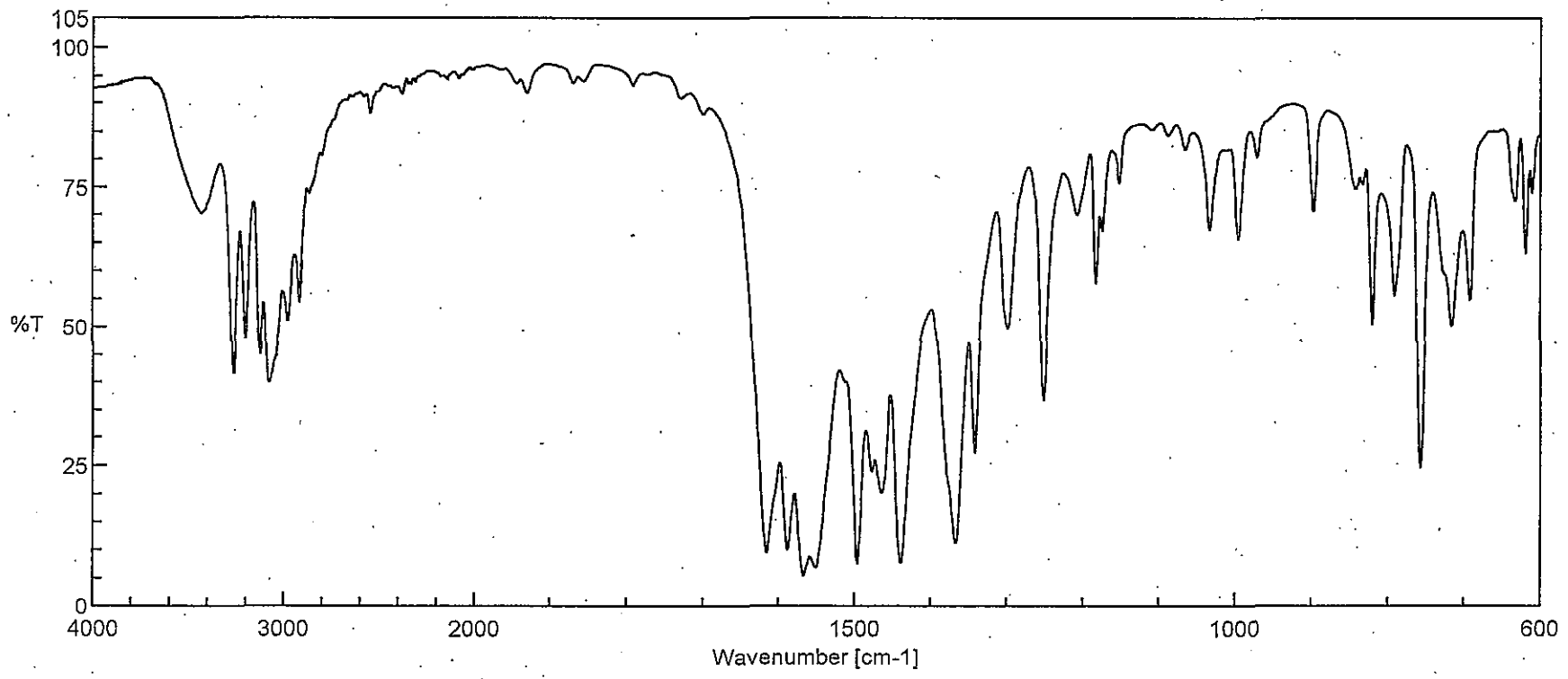
パルス角 90°

繰り返しパルス待ち時間 60 秒以上

ダミースキャン 1 回以上

積算回数 8 回以上

ピリメタニル



3-20

ピリメタニルの規格設定の根拠

ポストハーベストは、海外では食品添加物ではなく農薬扱いであるため、JECFA規格（以下JECFA）、FCC規格（以下FCC）及びEU規格はない。指定要請者により提出された成分規格案を参考に成分規格案を設定した。

含量及び定量法 指定要請規格案では、ピリメタニル標準品（純度99%以上）を用いた液体クロマトグラフィーにより定量し、含量96.0%以上と規定している。標準品として、純度99.9%のピリメタニルを用いて、提供された試料の定量を行ったところ、含量は99.9~100%であった。仮に、標準品として、純度99%のピリメタニルを使用すると、含量100.9~101.0%となるが、食品添加物公定書の含量において、「96.0%以上」とは、「96.0~100.5%」を意味するため、高純度品が規格値から外れることになる。よって、規格値を「96.0~101.0%」とした。

性状 指定要請規格案では、「本品は、類白色の結晶性粉末であり、臭いが無い。」とされている。実際の製品の色に基づき、「本品は、白~帯黄白色の粉末で、においが無い。」とした。

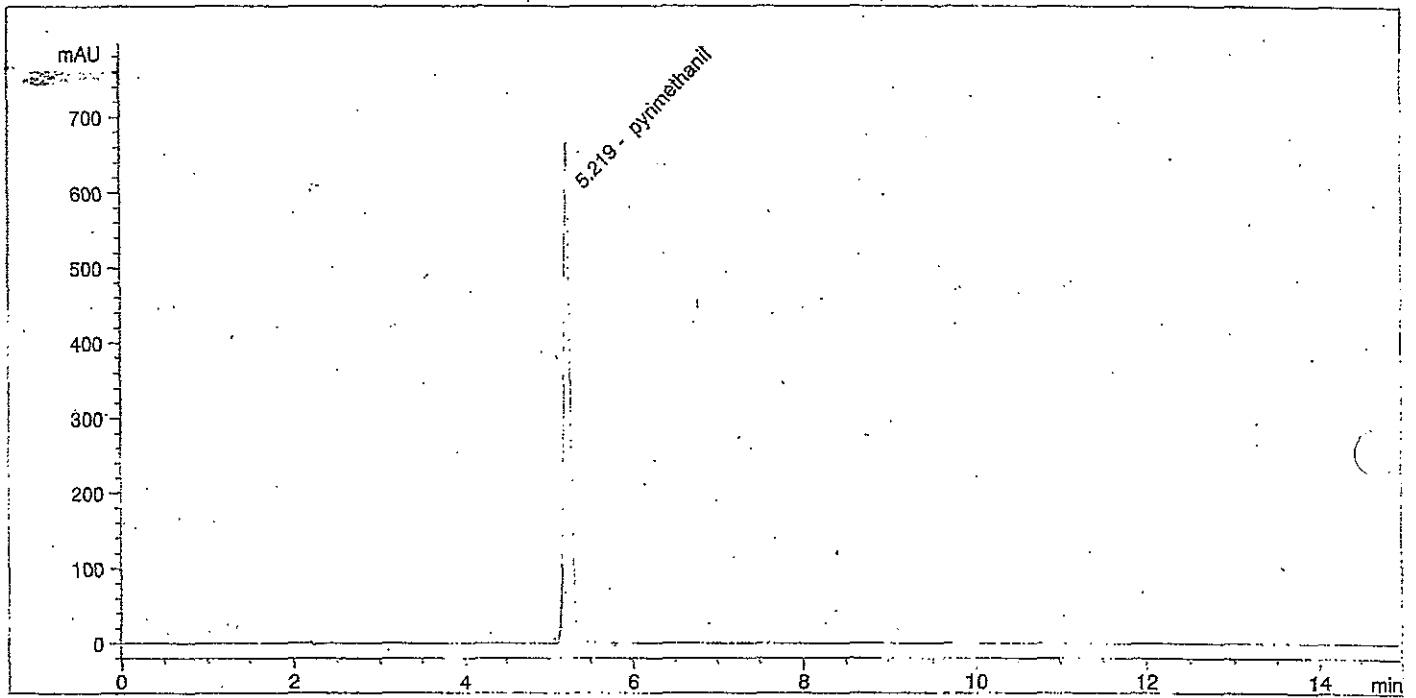
確認試験 指定要請規格案では、2種類の溶液（メタノール溶液及びメタノール/0.1mol/L塩酸混液(9:1)溶液）について紫外吸光度測定法による極大吸収部の確認が採用されていたが、簡便な赤外吸収スペクトル測定法を採用することとした。臭化カリウム錠剤法を採用した。

純度試験

(1)融点 指定要請規格案では、96~97℃と規定されていたが、製品の実測値(98℃)を考慮し、96~98℃とした。

(2)鉛 指定要請規格案では、重金属(Pbとして10 μ g/g以下)が設定されている。しかし、既に国内で指定されている添加物の成分規格との整合性をとるため、本規格案も鉛を設定することとした。なお、JECFAでは、鉛の一般限度値として2mg/kg以下、相当量使用されている添加物は1mg/kg以下、2mg/kgまでの低減が困難なことを示す証拠がある例外的な場合には、5mg/kg以下とするとしており(第51回会議(1998年))、ピリメタニルについては、相当量使用されるものではなく、また、鉛含有量は低いと考えられることから、本規格案では、限度値を2.0 μ g/g以下とした。

水分 指定要請規格案に倣った。



ピリメタニル HPLC操作条件

検出器 紫外吸光度計 (測定波長 268nm)
 カラム: L-Column 2 ODS (内径4.6mm, 長さ25cm, 粒子径 5 μ m)
 カラム温度: 24 $^{\circ}$ C
 移動相: アセトニトリル:水(75:25, v/v) + 0.2%酢酸アンモニウム
 注入量: 10 μ l
 流量 1.0 mL/分

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成22年4月30日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年5月13日	第331回食品安全委員会（要請事項説明）
平成23年2月20日	第70回農薬専門調査会幹事会
平成23年2月25日	食品安全委員会から補足資料提出要請
平成24年2月17日	食品安全委員会に補足資料提出
平成24年4月18日	第82回農薬専門調査会幹事会
平成24年4月26日 ～平成24年5月25日	第429回食品安全委員会（報告） 国民からの御意見・情報の募集
平成24年6月1日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成24年6月7日	第434回食品安全委員会（報告）
平成24年8月9日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年8月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会

[委員]

氏名	所属
穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部長
井手 速雄	東邦大学薬学部教授
井部 明広	実践女子大学生活科学部食生活科学科教授
小川 久美子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部長
鎌田 洋一	国立医薬品食品衛生研究所衛生微生物部第三室長
北田 善三	畿央大学健康科学部教授
佐藤 恭子	国立医薬品食品衛生研究所食品添加物部第一室長
中島 春紫	明治大学農学部農芸化学科教授
堀江 正一	大妻女子大学家政学部食物学科食安全学教室教授
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
若林 敬二※	静岡県立大学環境科学研究所大学院食品栄養環境科学研究院化学環境研究室教授

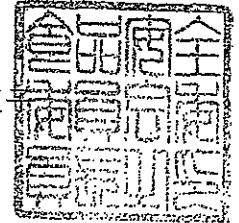
※部会長



府食第 565 号
平成 24 年 6 月 7 日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 4 月 30 日付け厚生労働省発食安 0430 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリメタニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ピリメタニルの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・添加物評価書

ピリメタニル

2012年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 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・添加物の概要.....	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. 開発及び評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) マウス.....	11
(3) 畜産動物(ウシ).....	12
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) りんご.....	12
(2) ぶどう.....	13
(3) にんじん.....	14
(4) トマト.....	15
(5) リーフレタス.....	16
(6) いちご.....	16
(7) 後作物.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 好氣的・嫌氣的土壌中運命試験.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	21

7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	22
(1) 急性毒性試験.....	22
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	26
(3) 80週間発がん性試験(マウス).....	27
12. 生殖発生毒性試験.....	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	27
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	29
13. 遺伝毒性試験.....	29
14. その他の試験.....	30
(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響.....	30
(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響.....	30
(3) ラットの甲状腺に対する影響①.....	31
(4) ラットの甲状腺に対する影響②.....	31
15. 一日摂取量の推計等.....	32
16. 耐性菌の選択.....	33
(1) ヒトの腸内細菌叢に及ぼす影響について.....	33
(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について.....	33
(3) 耐性の伝達について.....	34
III. 食品健康影響評価.....	35
・別紙1:代謝物/分解物略称.....	40
・別紙2:検査値等略称.....	41
・別紙3:作物残留試験(海外).....	43
・参照.....	44

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2006年 5月 30日 インポートトレランス設定の要請
- 2010年 4月 30日 厚生労働大臣から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 0430 第 1号)
- 2010年 5月 10日 関係書類の接受 (参照 2~10)
- 2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2011年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 2月 20日 補足資料受理 (参照 11、12)
- 2012年 4月 18日 第 82 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 26日 第 429 回食品安全委員会 (報告)
- 2012年 4月 26日 から 5月 25 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 6月 1日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 6月 7日 第 434 回食品安全委員会 (報告)
- (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 1月 6日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

(2011年 1月 7日から)

小泉直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年 7月 9日から

* : 2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年 3月 31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

***: 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友惠
根本信雄
八田稔久
福井義浩
藤本成明

細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一
松本清司
森田 健
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

<第82回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

[調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員]¹

塚本徹哉 頭金正博 中江 大

¹ 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」(平成22年5月20日食品安全委員会決定)に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要 約

アニリノピリミジン系殺菌剤である「ピリメタニル」(CAS No. 131341-86-1)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、食品添加物指定の要請書、インポートトレランス設定の要請に関する資料並びに JMPR、米国、EU 及び豪州が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びウシ)、植物体内運命(りんご、ぶどう等)、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(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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び尿路系(マウス:膀胱拡張等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる 300 mg/kg 体重/日で矮小児並びに 13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち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 17 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 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬・添加物の概要

1. 用途

殺菌剤（添加物としては防ばい剤）

2. 有効成分の一般名

和名：ピリメタニル

英名：pyrimethanil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アニリン

英名：N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline

CAS (No.131341-86-1)

和名：4,6-ジメチル-Nフェニル-2-ピリミジンアミン

英名：4,6-dimethyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

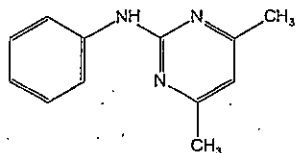
4. 分子式

$C_{12}H_{13}N_3$

5. 分子量

199.26

6. 構造式



7. 開発及び評価要請の経緯

ピリメタニルは、シェーリング AG（現バイエルクロップサイエンス AG）によって開発されたアニリノピリミジン系殺菌剤である。本剤は、糸状菌のメチオニン生合成を阻害し、糸状菌を直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害することにより植物への感染を防ぐとされている。

我が国では 1999 年に農薬登録されたが 2005 年に失効し、現在は農薬として登録されていない。今回、インポートトレランス設定の要請（高麗人参）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

さらに、我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗及び変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのよ

うなものは添加物に該当する。ピリメタニルは防ばい目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれ、添加物指定等について事業者から厚生労働省に要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

食品添加物指定の要請書（2010年）、JMPR資料（2007年）、米国資料（2004年）、EU資料（2005年）及び豪州資料（2011年）を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照3～12）

各種運命試験〔II-1～4〕は、ピリメタニルのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ピリメタニル」という。）又はピリミジニル基の2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピリメタニル」という。）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を記した。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メタニルに換算した。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) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雄24匹）に[phe-¹⁴C]ピリメタニルを11.8 mg/kg体重（以下〔1. (1)①、③及び④〕において「低用量」という。）又は800 mg/kg体重（以下〔1. (1)①、③及び④〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量群では、投与後速やかにC_{max}に達した。T_{max}の比較により、高用量群では低用量群と比較して吸収の遅延が示唆された。

血漿中代謝物について検討された結果、低用量群では親化合物、B、Bの硫酸抱合体、C、D及びFが認められ、Bが最も多くを占めた。高用量群では、Bの硫酸抱合体及びFは認められず、親化合物が最も多くを占めた。（参照3）

表1 薬物動態学的パラメータ¹⁾

投与群		T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/g)
雄	11.8 mg/kg 体重	0.735	4.62	4.80	11.3
	800 mg/kg 体重	3.94	56.5	11.8	1,080

¹⁾ 総放射能を指標として算出した。

b. 吸収率

単回投与による排泄試験〔1. (1)④ a.〕で得られた尿中排泄率及びケージ洗浄液中の放射能から、低用量群及び高用量群とも吸収率は少なくとも78%と推定された。（参照3）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-¹⁴C] ピリメタニルを 10 又は 800 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの用量においても、消化管を除くと甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。800 mg/kg 体重投与群ではさらに卵巣でも濃度が高かった。両投与群における組織中放射能濃度の違いは、投与量の違い（80 倍）に比べると少なかった。（参照 3）

表 2 主要組織における残留放射濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
14C- ピリメタ ニル	10	雄	甲状腺(44.9)、腎脂肪(42.4)、消化管(38.0)、副腎(30.4)、腎臓(22.5)、肝臓(11.6)、カーカス ² (5.10)、血漿(5.05)、その他(4.00 未満)	消化管(0.728)、肝臓(0.407)、甲状腺(0.273)、腎臓(0.240)、副腎(0.240)、カーカス(0.118)、その他(0.100 未満)
		雌	甲状腺(72.6)、腎脂肪(72.6)、副腎(52.3)、消化管(24.2)、卵巣(22.1)、腎臓(15.9)、肝臓(11.8)、カーカス(6.81)、血漿(4.75)、脾臓(4.74)、肺(4.70)、その他(4.00 未満)	消化管(1.09)、副腎(0.546)、肝臓(0.474)、腎臓(0.235)、カーカス(0.167)、卵巣(0.108)、その他(0.100 未満)
	800	雄	消化管(8,050)、腎脂肪(788)、甲状腺(787)、副腎(410)、肝臓(157)、肺(150)、腎臓(145)、カーカス(125)、骨格筋(79.3)、心臓(58.0)、血漿(47.9)、その他(45.0 未満)	甲状腺(64.2)、消化管(38.6)、肝臓(31.0)、腎臓(23.9)、副腎(20.8)、全血(9.18)、カーカス(6.68)、腎脂肪(6.40)、肺(6.03)、脾臓(4.90)、心臓(4.47)、血漿(3.23)、その他(2.00 未満)
		雌	消化管(7,320)、腎脂肪(1,780)、甲状腺(1,620)、副腎(897)、卵巣(668)、肺(291)、肝臓(263)、腎臓(173)、カーカス(170)、脳(113)、心臓(109)、骨格筋(86.5)、脾臓(77.1)、血漿(57.4)、その他(55.0 未満)	甲状腺(185)、消化管(83.4)、肝臓(33.8)、副腎(33.1)、腎臓(26.5)、腎脂肪(12.1)、カーカス(10.8)、全血(9.19)、卵巣(7.35)、肺(6.83)、脾臓(5.47)、心臓(4.74)、血漿(4.01)、その他(2.00 未満)

1) 低用量群は投与 1 時間後、高用量群は投与 2 時間後。

2) 低用量群は投与 24 時間後、高用量群は投与 48 時間後。

2 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④ a. 及び b.] で得られた低用量及び高用量単回投与並びに反復投与後の尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

尿及び糞ともに、極性物質が最も多くを占め、その量は反復投与群で増加した。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B (10.7~38.1%TRR) 及び B の硫酸抱合体 (8.3~14.7%TRR) であった。高用量群では C も多く認められた (11.5%TRR)。糞中の主要代謝物も同様に B (6.8~23.6%TRR) 及び B の硫酸抱合体 (6.4~8.8%TRR) であったが、B は反復投与群では単回投与群に比べて極めて少なかった。糞中からは親化合物が 3.5~11.1%TRR 認められた。尿及び糞中の代謝パターンにはわずかな差が認められ、投与量の増加に伴って C 及び F の尿中排泄が増加した。

ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方又は両芳香環の酸化であった。(参照 3)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TRR)

	投与群 (投与量)	試料	ピリメタニル	代謝物
単回投与	11.8 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(38.6)、B(38.1)、B の硫酸抱合体(14.7)、E(6.0)、D(1.4)
		糞	6.2	極性物質(29.4)、B(22.6)、C(10.3)、B の硫酸抱合体(6.4)、F(4.5)、E(2.7)、D(1.5)、
	800 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(30.9)、B(26.9)、C(11.5)、B の硫酸抱合体(8.3)、E(5.2)、F(4.8)、D(1.8)、
		糞	11.1	極性物質(36.9)、B(23.6)、B の硫酸抱合体(8.1)、E(4.8)、C(3.8)、D(1.8)
反復投与	10 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(51.6)、B の硫酸抱合体(11.2)、B(10.7)、E(7.0)、C(1.7)、D(1.5)
		糞	3.5	極性物質(55.4)、C(9.3)、B の硫酸抱合体(8.8)、F(7.4)、D(3.6)

— : 検出されず。

④ 排泄

a. 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ピリメタニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95%TAR 以上、高用量群で 62%TAR 以上が、また、96 時間の尿及び糞中には低用量群でほぼ全量が、高用量群で 94%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

投与 96 時間後の組織中残留放射エネルギーは低く、低用量群ではカーカス及び肝臓で 0.082~0.223 $\mu\text{g/g}$ 検出された以外、放射能は検出されなかった。高用量群では、肝臓及び腎臓で 6.85~11.3 $\mu\text{g/g}$ 検出され、他の組織では 5.5 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。
(参照 3)

表 4 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	11.8 mg/kg 体重				800 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	78.7	19.4	75.3	20.3	54.0	8.9	56.7	9.9
投与後 96 時間	81.4	20.9	78.6	22.8	79.2	15.5	79.3	18.2

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

b. 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に非標識ピリメタニルを 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ピリメタニルを 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、排泄試験が実施された。

単回投与時と同様に排泄は速やかであり、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ピリメタニル投与後 24 時間の尿 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中に、雄でそれぞれ 71.6 及び 17.9% TAR、雌でそれぞれ 72.3 及び 16.8% TAR が排泄された。主要排泄経路は単回投与時と同じく尿中であつた。 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ピリメタニル投与 24 時間後の組織中残留放射エネルギーは低く、放射能は肝臓、腎臓及び全血で 0.044~0.441 $\mu\text{g/g}$ 検出された以外、放射能は検出されなかった。反復投与による排泄パターンへの影響は認められなかった。(参照 3)

(2) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ ピリメタニルを 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、体内分布及び排泄について検討された。

投与 96 時間後の組織中残留放射エネルギーは極めて低く、全血、カーカス、腎臓及び肝臓で 0.003~0.040 $\mu\text{g/g}$ 検出された以外、放射能は検出されなかった。

投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中にほぼ完全に排泄された。排泄速度及び経路に性差は認められず、また、マウスにおける排泄の挙動はラット [1. (1)] と類似していた。(参照 3)

表 5 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	80.0	21.0	86.6	13.4
投与後 96 時間	85.5	23.8	91.9	16.6

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

(3) 畜産動物 (ウシ)

泌乳牛 (品種及び頭数不明) に ^{14}C -ピリメタニル (標識位置不明) を 10 ppm (0.4 mg/kg 体重/日相当) で 7 日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。試料として、早朝 (7 時半前後) と夕方 (16 時前後) の 1 日 2 回採取された乳汁、24 時間おきに回収された尿及び糞、投与前から経時的に採取された血液並びにと殺時 (最終投与後 24 時間以内) に採取された肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、筋肉及び腎脂肪が用いられた。

乳汁中の総残留放射能は約 119 時間 (約 5 日) で定常状態に達し (0.069 mg/kg)、その他の測定時には 0.0007~0.065 mg/kg で推移した。組織における総残留放射能濃度は、筋肉、腎脂肪、腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.017、0.036、0.249 及び 0.363 mg/kg であった。筋肉及び腎脂肪への残留は非常に低く、代謝物の同定はできなかった。

乳汁中の主要代謝物は C (64%TRR) であり、極性代謝物も認められた (27%TRR)。腎臓中代謝物として B (46%TRR)、C (5.4%TRR) 及び E (6.8%TRR) のほか、極性代謝物が認められた (42%TRR)。肝臓中の抽出放射能は少なく (28%TRR)、代謝物は検出されなかったが、残りの放射性残留物はタンパク質 (48%TRR)、脂質 (9.1%)、RNA (6.7%TRR) 及び硫化グリコアミノグリカン (6.0%TRR) に分画された。乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されなかった。

ピリメタニルの乳牛における代謝は、ラットの結果と類似していた。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) りんご

りんご (品種不明) の着色開始時 (start of red pigmentation、果実直径 20~30 mm) に、フロアブル剤に調製した [$\text{phe-}^{14}\text{C}$]ピリメタニル又は [$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]ピリメタニルを 33 mg ai/樹で 4 回 (計 82 g ai/ha 相当) 処理し、植物体内運命試験が実施された。果実及び葉は、最終処理 6 週間後の成熟期に採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

回収放射能のうち、41~45%は果肉から、48%は果皮から得られた。また、果実では 18~19%が表面洗浄液から、71~74%が果実抽出物から回収され、葉では 41~44%が表面洗浄液から、51~53%が葉抽出物から回収された。果実及び

葉のいずれにおいても、親化合物が最も多くを占め（55～77%）、代謝物として G が果実で 1.5%、葉で 15～16%認められた。両標識体による結果は類似していたことから、芳香環間のアミン結合の開裂は起こらないことが示唆された。（参照 5）

表 6 リンゴ各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	標識体	総残留放射能	抽出放射能 ¹⁾	(抽出放射能)				非抽出放射能
				ピリメタニル	G	その他 ²⁾	未同定	
果実	[phe- ¹⁴ C]	/	93	77	1.5	1.1-3.4	1.5	7
	ピリメタニル	14	13	11	0.21	0.15-0.48	0.21	0.98
	[pyr- ¹⁴ C]	/	89	70	1.5	1.7-3.3	2.5	11
	ピリメタニル	8.8	7.8	6.2	0.13	0.15-0.29	0.22	0.97
葉	[phe- ¹⁴ C]	/	93	61	15	0.6-7.5	2	6.7
	ピリメタニル	63	58	38	9.4	0.38-4.7	1.3	4.2
	[pyr- ¹⁴ C]	/	95	55	16	0.6-6.9	2.6	4.9
	ピリメタニル	54	51	30	8.6	0.32-3.7	1.4	2.6

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし

¹⁾ 表面洗浄液を含む。

²⁾ ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。

(2) ぶどう

ぶどう（品種不明）に、水和剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリメタニルを 200 mg ai/樹で 2 回処理し、植物体内運命試験が実施された。処理には自動ピペットを用い、被験物質が植物体の表面にできるだけ均等に拡散するよう、細かい飛沫にして実施された。初回処理は成熟開始時に実施され、最終処理 21 日後に果実及び葉が採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

果実及び葉のいずれにおいても、主な成分は親化合物であり、それぞれ回収放射能の 91% (27 mg/kg) 及び 31% (7.2 mg/kg) を占めた。果実では、親化合物以外に回収放射能の 1.0%を超える代謝物はなかった。葉では、K が回収放射能の 17%を、非抽出放射能が 18%を占めた。非抽出放射能の過酷抽出により、高極性代謝物及び親化合物が認められた。（参照 5）

表 7 ぶどう各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	K	未同定	
果実	/	56	40	91	0.6	0.1-0.4	3.6
	29.5	17	12	27	0.18	0.03-0.12	1.1
葉	/	23	67	31	17	1.9-2.8	18
	23.3	5.4	16	7.2	3.9	0.44-0.65	4.2

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし

(3) にんじん

にんじん（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを土壌又は葉面処理し、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 8 に示されている。

表 8 にんじんにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区	処理量 (kg ai/ha)		試料採取時期
	1 回目 ¹⁾	2 回目 ²⁾	
土壌処理区	0.77	0.99	①1 回目処理 1 日後
葉面処理区 I	0.77	0.99	②1 回目処理 21 日後
葉面処理区 II	2.44	2.90	③2 回目処理 1 日後
			④2 回目処理 21 日後 ³⁾

¹⁾ BBCH スケール 43 (根部の直径が予想到達サイズの 30%に達した時)

²⁾ BBCH スケール 47 (根部の直径が予想到達サイズの 70%に達した時)

³⁾ ④の植物の状態は BBCH スケール 49 (標準的な根部の形及びサイズに達した収穫期)

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

いずれの試料においても、抽出放射能として回収放射能の 83~99%が得られた。そのうち、親化合物が最も多くを占め、回収放射能の 46~98% (葉部: 2.3~49 mg/kg、根部: 0.13~0.71 mg/kg) であった。回収放射能の 10%以上認められた代謝物は H のみであり、最大で 16% (1.9 mg/kg、2 回目葉面処理 21 日後の葉部) であった。他に、水酸化された親化合物の抱合体である L、M 及び I がそれぞれ回収放射能の 0.1~7.6%検出された。(参照 5)

表 9 にんじん各試料における総残留放射能及び代謝物

処理	試料	採取時期	総残留放射能	抽出放射能 ¹⁾	(抽出放射能)					非抽出放射能
					ピリメタニル	H	L	M	I	
葉面処理	根部	①	/	93	89	-	-	-	-	6.8
			0.44	0.41	0.39	-	-	-	-	0.030
		②	/	87	78	-	-	-	-	13
			0.44	0.38	0.34	-	-	-	-	0.057
	③	/	93	87	0.8	-	-	0.3	7.2	
		0.36	0.33	0.31	0.003	-	-	0.001	0.026	
	④	/	90	86	-	-	-	-	10	
		0.83	0.75	0.71	-	-	-	-	0.083	
葉部	①	/	99	98	0.2	0.1	-	0.1	0.7	
		26.5	26	25	0.052	0.026	-	0.026	0.18	
	②	/	85	46	14	6.4	2.0	7.6	15	
		5.14	4.3	2.3	0.71	0.33	0.10	0.39	0.76	
③	/	98	93	2.0	0.7	0.2	0.8	1.9		
	52.8	52	49	0.11	0.37	0.11	0.42	1.0		

土壌	④	86	48	16	5.6	2.2	5.7	14	
		12.2	10	5.8	1.9	0.67	0.26	0.68	1.7
	根部	②	95	83	0.3	0.6	0.2	0.1	4.6
		0.23	0.22	0.19	<0.001	0.001	/	/	0.010
	④	85	70	1.3	1.0	1.2	0.6	15	
		0.18	0.15	0.13	0.002	0.002	/	/	0.027
葉部	②	87	75	3.6	0.7	0.7	1.2	13	
	0.3	/	/	0.011	0.002	0.002	0.004	/	
④	88	53	7.3	1.9	1.9	2.8	18		
	0.89	/	/	0.065	0.017	0.017	0.025	/	

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、-：検出されず

1) 葉部については表面洗浄液を含む。

(4) トマト

トマト（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリメタニル又は[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを40 mg ai/樹で4回、7日間隔で葉面処理して植物体内運命試験が実施された。初回処理は、果実の成熟開始時に実施された。各処理後果実及び葉を速やかに採取し、最終収穫は収穫期（初回処理29日後又は最終処理8日後）に行った。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表10に示されている。

残留放射能の多くが表面洗浄液から回収され、収穫期の果実及び葉で回収放射能の67~91%を占めた。果実及び葉のいずれにおいても、抽出放射能及び表面洗浄液中の主な成分は親化合物であり、回収放射能の95~97%（果実で57~59 mg/kg、葉で760~2,700 mg/kg）を占めた。代謝物はいずれも1.1%以下（果実で0.67 mg/kg以下、葉で14 mg/kg以下）であり、親化合物の水酸化体及び抱合体、未同定代謝物等であった。標識位置の違いによる抽出放射能及び代謝物プロフィールに差は認められなかった。（参照5）

表10 トマト各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	採取時期	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
					ピリメタニル	その他 ¹⁾	未同定 ²⁾	
[pyr- ¹⁴ C]ピリメタニル								
果実	最終処理直後	/	97	NA	NA	NA	NA	3.4
	700	/	/	/	/	/	/	/
最終処理8日後	/	91	7.2	97	0.2-0.36	0.16-1.1	0.23	
	61	/	4.4	59	0.12-0.22	0.10-0.67	0.14	
葉	最終処理直後	/	97	NA	NA	NA	NA	2.6
	11,000	/	/	/	/	/	/	290
最終処理8日後	/	67	32	96	0.08-0.51	0.1-0.53	1.0	
	790	/	250	760	0.63-4.0	0.79-4.2	7.9	

[phe- ¹⁴ C]ピリメタニル								
果実	最終処理	/	99	NA	NA	NA	NA	0.82
	直後	960	950	/	/	/	/	7.9
果実	最終処理	/	88	9.3	97	0.12-0.27	0.08-0.3	0.21
	8日後	59	52	5.5	57	0.071-0.16	0.047-0.18	0.12
葉	最終処理	/	98	NA	NA	NA	NA	2.1
	直後	14,000	14,000	/	/	/	/	300
葉	最終処理	/	88	12	95	0.2-0.5	0.05-0.06	0.66
	8日後	2,800	2,500	340	2,700	5.6-14	1.4-1.7	18

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、NA：分析されず

1) ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。

2) 未同定又は未分離の代謝物。

(5) リーフレタス

リーフレタス（品種不明）に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 800 g ai/ha の用量で 2 回処理し、1 回目処理直後、2 回目処理 7 日後及び収穫期（2 回目処理 21 日後）に採取した葉部を試料として植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出物中に存在した。回収放射能のうち最も多く認められたのは親化合物であり、44～92%を占めた。加水分解により、B 及び C がいずれも回収放射能の 8%未満で認められた。（参照 5）

表 11 リーフレタス各試料における総残留放射能及び代謝物

採取時期	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	B	C	
1 回目処理直後	/	93	6.1	92	-	-	0.5
	99	92	6.0	91	/	/	0.50
2 回目処理 7 日後	/	63	29	80	1.4	1.7	8.2
	18	11	5.2	14	0.25	0.31	1.5
2 回目処理 21 日後	/	32	52	44	4.5	7.9	6.2
	4.2	1.3	2.2	1.8	0.19	0.33	0.26

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、-：検出されず

(6) いちご

温室栽培のいちご（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 1,000 g ai/ha の用量で土壌処理して植物体内運命試験が実施された。処理 3、15 及び 28 日後に果実、茎、葉及び根に分けて採取し、分析された。

各試料における残留放射能は表 12 に示されている。

葉及び茎の総残留放射能濃度は、採取時期によらずほぼ一定であった（0.03～0.04 mg/kg）。果実では、処理 15 日後に最高値 0.6 mg/kg を示し、処理 28 日後

には 0.02 mg/kg に減少した。これは果実重量の増加によるものと考えられた。根についての結果は報告されていない。

各採取時期にクロロホルム抽出により回収された放射能を考慮すると、親化合物の最高値は処理 15 日後に 0.52 mg/kg、処理 28 日後には 0.05 mg/kg 未満に減少したと推定された。抽出放射能の特徴づけ及び同定は実施されていない。(参照 5)

表 12 いちご各試料における残留放射能

試料	処理後 日数(日)	総残留放射能 (mg/kg)	抽出 放射能 ¹⁾	(抽出放射能)		非抽出 放射能 ¹⁾
				クロロホルム 抽出 ²⁾	メタノール/水 抽出 ³⁾	
果実	3	0.4	2.2	-	2.2	98
	15	0.6	87	87	0.2	13
	28	0.02	33	24	8.4	67
茎葉	3	0.04	7	6.4	1.4	93
	15	0.03	64	58	7.8	36
	28	0.04	75	72	9.9	25

- : 20 dpm 未満

1) 回収放射能に対する%。

2) 親化合物と推定される(同定されていない)。

3) 水酸化された親化合物の抱合体と推定される(同定されていない)。

以上の植物体内運命試験の結果から、放射能成分の構成に標識位置による差は認められなかった。ピリメタニルの植物における代謝は、3つの異なるタイプの作物(果実、根菜類及び葉菜類)による試験によって適切に定義された。ピリメタニルはほとんど代謝されず、残留成分の多くを親化合物が占めた。いずれの標識体を用いた試験においても、代謝プロファイルは類似していたことから、環結合部分の開裂は起こらないことが示唆された。主な代謝物は親化合物の水酸化体及び抱合体であったが、これらは概ね 10%TRR 未満であった。(参照 4)

(7) 後作物

[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 2.4 kg ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30、130 及び 300 日後に後作物(レタス、小麦及びラディッシュ)を植え付け、小麦は植え付け 35~190 日後、レタス及びラディッシュは 46~79 日後に収穫し、各作物における ¹⁴C の吸収について検討された。

処理 30 日後に植え付けた作物では、総残留放射能が 0.23 (ラディッシュの根)~8.2 mg/kg (小麦茎葉) 検出され、ピリメタニルは 1%TRR (ラディッシュの葉) から 45%TRR (小麦茎葉) を占め、残留濃度としては小麦以外で 0.05 mg/kg 未満であった。10%TRR を超える主要代謝物として、O が小麦茎葉及びレタスで認められた。小麦では、35 日後に収穫された未成熟茎葉で 1 mg/kg、73 日後に

収穫された穀粒で 0.41 mg/kg、わらで 8.2 mg/kg の総残留放射能が検出され、うち親化合物はそれぞれ 1.1、<0.001 及び 0.22 mg/kg であった。130 日間の休閑期を設けた試験では、作物中の総残留放射能は 0.01~0.08 mg/kg に減少し、親化合物は 1~26%TRR を占めた。10%TRR を超える抽出性代謝物は認められなかった。

また、0.8 kg ai/ha の用量で 3 回処理したじゃがいもを収穫した後、30 日間の休閑期を設けて小麦を植えた試験では、ピリメタニル及び代謝物 O の残留は検出限界未満（ピリメタニル：<0.012 mg/kg、O：<0.015 mg/kg、ただし小麦の未成熟茎葉では定量限界未満、<0.05 mg/kg）であった。休閑期から小麦の収穫までの期間は、未成熟茎葉で 128~232 日、わらでは 190~316 日であった。

ピリメタニルの最終処理後、30 日又はそれ以上の休閑期を設けて植え付けられた後作物におけるピリメタニルの残留は、小麦の未成熟茎葉及びわらで検出される可能性を除くと、ほとんど定量限界未満（<0.05 mg/kg）であると考えられた。（参照 4、5）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土（ドイツ）に [phe-¹⁴C]ピリメタニル又は [pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 100、200 及び 500 mg/kg の用量で処理し、20℃の好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。土壌は処理 33、83、131、186、243、280 及び 321 日後に採取された。

放射能分布及び推移は表 13 に示されている。

ピリメタニルの消失は、500 mg/kg 処理区で標識体による差が認められた。処理 243 日後の親化合物の割合は、[phe-¹⁴C]ピリメタニル及び [pyr-¹⁴C]ピリメタニルでそれぞれ 89 及び 1.2%TAR であった。[phe-¹⁴C]ピリメタニル処理区では 10 種類の分解物が同定されたが、単一の成分では最高でも 1.7%TAR しか認められなかった。[pyr-¹⁴C]ピリメタニル処理区では、主要分解物として J が認められ、最大で 58%TAR を占めた。その他の 9 種類の分解物はいずれも 1.2%TAR を超えなかった。J の生成は親化合物の減少と相関していたことから、この分解物は親化合物の直接的な分解生成物であることが示唆された。（参照 5）

表 13 好氣的土壌中運命試験①における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理量 (mg/kg)	処理後 日数 (日)	[phe- ¹⁴ C]ピリメタニル			[pyr- ¹⁴ C]ピリメタニル			
		抽出 放射能	(抽出放射能)		抽出 放射能	(抽出放射能)		
			親化合物	未同定		親化合物	J	未同定
100 ¹⁾	83	96	94	0.6	95	92	-	1.1
	186	12	7.6	1.3	61	4.8	52	1.5
200 ²⁾	33	101	100	0.3	102	101	0.1	0.5

	186	40	34	1.2	63	3.1	56	1.7
500 ³⁾	83	103	101	0.5	102	100	NA	0.5
	243	94	89	2.9	64	1.2	58	1.7
	321	8.4	2.4	3.7	NA	NA	NA	NA

-: 検出されず、NA: 分析されず

1) 処理 33、243、280 及び 321 日後以降の試料は分析されず。

2) 処理 243 日後以降の試料は分析されず。

3) [phe-¹⁴C]ピリメタニル処理区の処理 33 日後、[pyr-¹⁴C]ピリメタニル処理区の処理 33、280 及び 321 日後の試料は分析されず。

(2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土(ドイツ)に[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 1.3 mg/kg の用量で処理し、20±2℃ の暗所条件下で最大 364 日インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。土壌は処理直後、7、14、28、62、90、153、244 及び 364 日後に採取された。

放射能分布及び推移は表 14 に示されている。

抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って結合性放射能及び ¹⁴CO₂ が増加した。抽出放射能中の主な成分はピリメタニルであり、分解物として J 及び N が認められた。ピリメタニルの推定半減期は約 30 日と算出された。DT₉₀ は約 90 日であった。(参照 5)

表 14 好氣的土壤中運命試験②における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	¹⁴ CO ₂	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0 日	95, 96	92, 94	-	-	1.3, 0.5	-	96, 97
28 日	57, 61	45, 51	5.4, 4.1	-	37, 32	1.7, 1.5	97, 95
90 日	26, 27	12, 14	5.1, 5.3	1.6, 1.1	62, 62	6.5, 6.4	95, 96
364 日	11, 11	4.3, 4.7	1.2, 1.0	0.9, 0.9	62, 63	17, 18	90, 92

-: 検出されず

(3) 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土(ドイツ)に[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを乾土当たり 1.33 mg/kg の用量で処理し、20℃、好氣的条件下で 30 日間、その後湛水し嫌氣的条件下で最大 90 日間(処理 120 日後まで)インキュベートして好氣的・嫌氣的土壤中運命試験が実施された。さらに、嫌氣的条件下における新たな分解物を分離する目的で、13.4 mg/kg 処理区も設定された。

放射能分布及び推移は表 15 に示されている。

処理直後には、処理放射能のすべてが抽出されたが、処理 30 日後には 56%TAR に減少し、結合性放射能が 44%TAR に増加した。CO₂ への無機化は湛水後に終了し、¹⁴CO₂ は試験期間中ほとんど一定値を示した。¹⁴CO₂ は試験終了時に

1.6%TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$ 以外の揮発性放射能は試験期間を通して 0.1%TAR 未満であった。

試験終了時の抽出放射能における主な成分は親化合物であった。主要分解物は J であり、処理 30 日後に最大 (14%TAR) となった。さらに、痕跡量 (最大で処理 37 日後に 2.2%TAR) の N が検出された。他に 14 種類の未同定代謝物が検出されたが、3.8%TAR を超えるものはなかった。(参照 5)

表 15 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	$^{14}\text{CO}_2$	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0 日	100	99	-	-	1.2	-	101
30 日	56	28	14	(2.2) ¹⁾	44	1.1	101
90 日	44	25	10	0.8	53	1.1	98
120 日	47	26	10	1.5	51	1.6	100

¹⁾ 処理 37 日後の数値 (処理 30 日後の数値は他の化合物を含む値であったため)。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ピリメタニルは、20°C、pH 5、7 及び 9 の条件下において、加水分解に対して安定であった。詳細については記載されていない。(参照 4)

(2) 水中光分解試験

ピリメタニルを pH 4 (クエン酸緩衝液) 及び 7 (リン酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように添加し、水銀アーク光 (Hg-arc-lamp) による自然光 (>290 nm) を pH 4 では 29.3 ± 2.6 °C で最長 4 日間、pH 7 では 30.1 ± 1.6 °C で最長 28 日間照射する水中光分解試験が実施された。

暗所対照区では、97.4~101%の放射能が回収され、ピリメタニルの有意な分解は認められなかった。光照射区での推定半減期は擬一次反応式により pH 4 で 1.2 日、pH 7 で 76.8 日と算出された。

また、ピリメタニルをフミン酸を含む pH 7 の滅菌自然水に 10 mg/L となるように添加し、水銀アーク光を 4 日間連続照射する試験が実施された。推定半減期は 47.5 時間と算出された。暗所対照区及び蒸留水における分解はみられなかった。(参照 5)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

高麗人参を用いてピリメタニルを分析対象とした海外における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。

高麗人参（生人参）におけるピリメタニルの最高値は、1年次の人参で最終散布30日後に収穫された0.041 mg/kgであった。（参照9）

7. 一般薬理試験

ピリメタニルを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌにおける一般薬理試験が実施された。結果は表16に示されている。（参照3）

表16 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	一般症状 (Irwin 法)	SD ラット	雄 4	0、20、141、 1,000 (経口) ^a	141	1,000	一時的な感情鈍麻 がみられた
	睡眠時間	SD ラット	雌雄 各 5	0、20、141、 1,000 (経口) ^b	141	1,000	ヘキソバルビタールに よる睡眠時間を延 長させた
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	0、1、10、100 µg/mL (<i>in vitro</i>) ^c	1 µg/mL	10	5-HT で誘発され た収縮のみ抑制さ れた ACh、His、BaCl ₂ による収縮は影響 されなかった
呼吸 循環器 系	呼吸・ 血流量・ 血圧・ 心拍数・ 心機能・ 心電図	ビーグル 犬	雌 3	0、500、1,000 (十二指腸内) ^a	1,000	—	影響なし
消化器 系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、20、141、 1,000 (経口) ^d	1,000	—	影響なし
神経筋 接合部	摘出横膈 神経筋	SD ラット	記載なし	0、1、10、100 µg/mL (<i>in vitro</i>) ^e	100	—	影響なし
血液	溶血作用	NZW ウサギ	雄 3	0、1、10、100 µg/mL	100	—	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
			(<i>in vitro</i>)			
血液凝固	SD ラット	雌雄 各 10	0, 20, 141, 1,000 (経口) ^d	1,000	—	影響なし

注) 溶媒は、^a: 0.5%CMC、^b: 0.5%MC、^c: 滅菌蒸留水、^d: 5%CMC、^e: タイロド液が用いられた。

—: 最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリメタニルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3、4)

表 17 急性毒性試験概要 (原体)

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	4,150	5,970	自発運動低下、筋緊張低下及び運動失調 雄: 1,600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 6,400 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	4,670	5,360	筋緊張低下、自発運動低下、体温低下、円背位、体表及び外陰部の汚れ並びに四肢蒼白 雌雄: 5,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮	ラット	>5,000		参照資料に記載なし
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)		参照資料に記載なし
		>1.98		

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、30、100、1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の投与 1.5~2 時間後に一過性の FOB 所見 (歩行及び運動失調、雌で散瞳、雄で後肢握力低下、体温低下)、雌雄で自発運動量低下 (52% 以上の低下) が観察されたが、投与 8 及び 15 日後には全動物が正常となった。これらの症状は、高用量の強制経口投与でみられる一過性で非特異的な影響であると考えられた。無毒性量は 100 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 4、6)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（ウサギ、系統不明）が実施されており、眼に対して軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対して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）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 3、4）

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、80、800 及び 8,000 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。なお、0 及び 8,000 ppm 投与群には、4 週間の回復群（雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.4	54.5	529
	雌	6.8	66.7	626

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

800 ppm 投与群の雄において、小葉中心性肝細胞肥大が 2 例認められたが、JMPR では、軽度であり肝重量の増加がないこと（個体別でも対照群の範囲内）及び血液生化学的検査における肝逸脱酵素の増加等肝障害に関連する変化がみられないことから、毒性影響ではないとしており、食品安全委員会は妥当であると判断した。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.5 mg/kg 体重/日、雌：66.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

（肝薬物代謝酵素に対する影響は [14. (2)] 参照）

表 19 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
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・尿蛋白増加 ・肝比重量³増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、900 及び 10,000 ppm: 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 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	900 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	139	1,860
	雌	18	203	2,550

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

900 ppm 以上投与群の雌で、肉眼的に卵巣囊の拡張が認められたが、組織学的検査において対応する変化がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。また、病理組織学的検査において、肝臓のグリコーゲンを示す PAS 染色性の低下が全投与群で観察されたが、栄養状態を反映したもので、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄: 139 mg/kg 体重/日、雌: 203 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 21 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺暗色化 ・ 尿細管拡張 ・ 膀胱結石 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱結石、膀胱上皮増生 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(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) を用いた強制経口 (原体: 0、6、80 及び 1,000/800 mg/kg 体重/日⁴、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁴ 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群は、1,000 mg/kg 体重/日で投与開始後 6 日間に全動物で嘔吐が認められたため、投与 7 日目から 800 mg/kg 体重/日に減じられた。

1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、流涎、淡黄色便及び投与後 3 時間以内の自発運動低下が認められた。JMPR は、嘔吐は投与後 4 時間以内に認められたことから、胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は妥当であると考えた。嘔吐は、投与量を 800 mg/kg 体重/日に減量後は軽減した。80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも嘔吐がみられたが、その頻度は稀であった。1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度な体重減少が認められた。

本試験において、1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、淡黄色便等が認められたので、無毒性量は雌雄で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、60、600 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 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 22 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		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	38.7	392
	雌	4.6	44.3	430

投与に関連した死亡は認められず、臨床所見、FOB 及び神経組織学的検査に影響は認められなかった。

6,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群の雄では試験第 1 週目のみ統計学的に有意な体重増加抑制 (21%) 及び摂餌量減少 (12%) が認められた。

本試験において、6,000 ppm 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 600 ppm (雄: 38.7 mg/kg 体重/日、雌: 44.3 mg/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 6)

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)を用いた強制経口(原体:0、2、30 及び 400/250 mg/kg 体重/日⁵、溶媒:0.5%MC 水溶液)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水

⁵ 400/250 mg/kg 体重/日投与群は、400 mg/kg 体重/日で投与開始後 1 週間にほとんどのイヌで嘔吐が認められたため、その後 250 mg/kg 体重/日に減じられた。

量減少、トロンボテスト値の軽度低下、雄で WBC 及び Neu 増加が認められた。JMPR では、嘔吐は胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。嘔吐及び体重増加抑制は、投与量を 250 mg/kg 体重/日に減じた後は軽減した。

本試験において、400/250 mg/kg 体重/日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 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

(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)を用いた混餌(原体:0、32、400 及び 5,000 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		32 ppm	400 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	17	221
	雌	1.8	22	291

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 24 に、甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

腫瘍性病変については、甲状腺ろ胞細胞腺腫が 5,000 ppm 投与群の雄で 9 例に、雌で 7 例に認められ、雌の発生頻度は有意に高かった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:17 mg/kg 体重/日、雌:22 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、6)

(甲状腺に対する影響は [14. (3) 及び(4)] 参照)

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性変異肝細胞巢 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 血小板の増加、Hb、Ht の減少 ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 25 甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
投与量 (ppm)	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	3	2	9	0	3	3	7**
甲状腺ろ胞細胞腺癌	0	1	0	1	0	0	0	0
甲状腺 C 細胞腺腫	10	5	5	12	6	10	4	8
甲状腺 C 細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	0	0

** : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、16、160 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 26 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		16 ppm	160 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	20.0	211
	雌	2.5	24.9	254

死亡率に検体投与の影響はみられなかった。対照群を含め、主な死亡原因は雌雄ともにアミロイド症であったが、雄の 1,600 ppm 投与群ではアミロイド症による死亡はみられず、泌尿器系病変による死亡が多くみられた。

1,600 ppm 投与群の雄では、投与 52 週までに死亡又は切迫と殺された動物において有意差はないが包皮炎、包皮腺炎又は膿瘍、精囊拡張又は精囊炎、前立腺炎及び凝固腺拡張、膀胱拡張又は膀胱炎等の増加が認められた。同群では最終と殺動物においても膀胱拡張の発生頻度が増加 (対照群 3/51 例に対し 13/51 例) し、用量相関性は明確でないものの、この群における変化は検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄で膀胱拡張等が認められ、雌では毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 160 ppm (20.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,600 ppm (254 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 3)

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 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、32、400 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			32 ppm	400 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	23.1	294
		雌	2.2	27.4	343
	F ₁ 世代	雄	2.3	29.1	389
		雌	2.7	34.0	450

親動物では、P 及び F₁ 世代のいずれにも、行動、症状及び死亡に検体投与の影響は認められなかった。検体投与の各群で 1~2 例に死亡や瀕死がみられたが、投与との関連はなかった。5,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代雌雄で体重増加抑制、P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で生育期の摂餌量減少が認められた。この群の P 世代雌では繁殖率 (86.2%) 及び妊娠率 (83.3%) の統計学的有意な低下が認められたが、いずれも背景データの範囲内 (繁殖率: 80.0~100%、妊娠率: 80.0~100%) であり、検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

児動物では、5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制が認められた。400 ppm 投与群の F₂ 世代で生後 7 及び 14 日に平均体重が低く有意差が認められたが、F₁ 世代の対照群に近い値であることから検体投与による影響とは考えられなかった。また、5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代の児動物で、空中立ち直り反応に軽度であるが有意な低下がみられたが、その他の機能には異常がないことから、体重増加抑制に関連した軽度の発育遅延によるものと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 400 ppm (P 雄: 23.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 29.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 34.0 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 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、7、85 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群及び 7 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が死亡 (誤投与) したが、検体投与に関連した死亡はなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群で脱毛、削瘦、後湾姿勢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で削瘦等、胎児で平均胎児体重低下が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 85 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、7、45 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で消瘦がみられた 3 例、45 mg/kg 体重/日投与群で衰弱した 1 例及び 7 mg/kg 体重/日投与群で骨折した 1 例が切迫と殺された。300 mg/kg 体重/日投与群のと殺例については、剖検において 1 例に肝臓壊死が、他の 2 例で胃に暗褐色の液体が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重が低下し、矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められた。JMPR では、300 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの胎児の所見は、瀕死状態、体重増加抑制といった重篤な母体毒性による二次的なもので、検体の投与とは関連のないものと判断している。食品安全委員会はこの判断は適切と考えた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で消瘦等が、胎児で平均胎児体重低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 45 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 3)

1.3. 遺伝毒性試験

ピリメタニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。ピリメタニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 28 遺伝毒性試験概要

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)	50~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (CM881 及び CM891 株)	15~1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	7.8~62.5 µg/mL (-S9 : 24 時間) 125 µg/mL (-S9 : 42 時間) 31.3~250 µg/mL (+S9 : 24 時間) 250 µg/mL (+S9 : 42 時間)	陰性

<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹、予備として さらに 1~2 匹)	100、300 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹、最高用 量群は死亡例の予備として さらに各 5 匹)	225、450 及び 900 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

14. その他の試験

(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響

ICR マウス (一群雌 15 匹) にピリメタニルを 4 日間混餌 (原体:0 及び 900 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導の有無及び性周期について検討された。性周期は、試験開始前 (試験 1 日) 及び試験 4 日に回収した膣スメアを用いて確認された。

死亡例は認められず、また、一般状態、体重及び肝重量に検体投与の影響は認められなかった。PROD 活性、肝ミクロソーム蛋白量 (mg/g 肝) 及びチトクローム P450 量 (mg 蛋白及び g 肝当たり) に有意な増加が認められた。

膣スメア検査において、構成細胞及び性周期に明らかな違いは認められなかった。

本試験から、マウスにおいてはピリメタニル投与により CYP2B を含むチトクローム P450 の弱い肝薬物代謝酵素誘導が認められた。(参照 3)

(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、8,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討する目的で、SD ラット (一群雄 6 匹) にピリメタニルを 1 日 2 回、4 日間強制経口 (原体:0、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒:0.5%トラガカントガム水溶液) 投与する試験が実施された。陽性対照群として、PB (0.1%飲料水混入 14 日間投与)、β-ナフトフラボン (コーン油に懸濁し 80 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 及びクロフィブラート (コーン油に懸濁し 400 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 投与群が設定された。

ピリメタニルの 100 及び 200 mg/kg 体重投与により、EROD 及び PROD 活性の統計学的に有意な増加が認められた。EROD 活性の増加は PB 及びβ-ナフトフラボンより低く、PROD 活性の増加は PB より低くβ-ナフトフラボンより高かった。ラウリン酸水酸化酵素活性は若干増加したが、有意水準 5%では有意差はみられなかった。

以上より、ラットにおいてはピリメタニル投与により肝薬物代謝酵素の CYP1A2 及び CYP2B1 がわずかに誘導されると推測された。(参照 3)

(3) ラットの甲状腺に対する影響①

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、高用量群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド欠乏、ろ胞上皮細胞過形成等の変化が認められた。これらが甲状腺に対する直接的な作用によるものか、又は肝臓を介した間接的な作用によるものかについて検討された。

SD ラット (一群雄 6 匹) に、ピリメタニル 5,000 ppm (平均検体摂取量: 509 mg/kg 体重/日)、プロピルチオウラシル 2,000 ppm (平均検体摂取量: 177 mg/kg 体重/日) 又は PB 1,000 ppm (平均検体摂取量: 109 mg/kg 体重/日) を 7 日間混餌投与後、8 日目に ^{125}I が $1\ \mu\text{Ci}$ 腹腔内投与された。いずれの投与群も 2 群ずつ設けられ、 ^{125}I 投与 6 時間後に、一群には過塩素酸塩カリウムを 10 mg/L の濃度で溶解した 0.9% 生理食塩水液を 10 mL/kg 体重で、他群には 0.9% 生理食塩水を 10 mL/kg 体重でそれぞれ腹腔内投与され、その 2.5 分後にと殺された。対照群 (2 群) についても同様に実施された。

各投与群で認められた所見は表 29 に示されている。

^{125}I の摂取及び放出に関し、ピリメタニル投与群では PB 投与群と同様の傾向が示されたことから、ピリメタニルで認められた甲状腺の変化は甲状腺に直接作用するものではなく、間接的な影響によるものと考えられた。(参照 3)

表 29 各投与群で認められた所見

ピリメタニル投与群	プロピルチオウラシル投与群	PB 投与群
<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ ^{125}I の摂取率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下、立毛 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ ^{125}I の摂取率減少、^{125}I の放出率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動低下、不安定歩行、筋緊張低下、体力消耗、立毛 ・ ^{125}I の摂取率増加

(4) ラットの甲状腺に対する影響②

ラットの甲状腺に対する影響① [14. (3)] で得られた結果を確認するとともに、甲状腺に対する影響及びその可逆性についてさらに検討する目的で、SD ラット (一群雄 10 匹) にピリメタニルを 5,000 ppm (平均検体摂取量: 379 mg/kg 体重/日) で 14 日間混餌投与し、その後 14 日間の回復期間を設ける試験が実施された。

検体投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

試験 15 日に UDPGT の顕著な増加 (対照群 71 に対し 317) が認められた。甲状腺コロイド欠乏及びろ胞上皮細胞肥大が対照群にも全例 (5/5 例) で認められたが、病変の程度は投与群で中等度であり、対照群で軽度であった。投与群では中等度のろ胞上皮増生も認められた。

回復期間終了後には、TSH、 T_4 、 T_3 及び rT_3 は完全に回復した。甲状腺の所見についても回復がみられ、可逆的なものであると考えられた。UDPGT は有意に

高かったものの、試験 15 日に比べると回復がみられた (対照群 41 に対し 67)。

以上より、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた甲状腺への影響は、ピリメタニル投与による肝臓への影響を中心とした間接的影響に起因するものと考えられた。(参照 3)

表 30 ピリメタニル投与群に認められた所見

投与量	投与終了翌日 (試験 15 日まで)	回復期間終了まで
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量低下 ・ TSH 増加 (試験 2~15 日) ・ T₄減少 (試験 4 日) ・ T₃減少 (試験 4 日) ・ rT₃増加 (試験 2 日) ・ UDPGT の顕著な増加 (試験 15 日) ・ 小葉中心性肝細胞肥大 (5/5 例) ・ 甲状腺コロイド欠乏 (5/5 例) ・ ろ胞上皮細胞肥大 (5/5 例) ・ ろ胞上皮細胞増生 (4/5 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比重量低下 ・ UDPGT 増加

<まとめ>

ラットの肝臓及び甲状腺に対する影響を評価するためのメカニズム試験の結果から、肝臓の酵素誘導による甲状腺ホルモンクリアランスの増加に起因する甲状腺ホルモンの不均衡によって、TSH 増加及び持続的な甲状腺刺激が起こることが示唆され、この持続的な TSH 増加がラットにおけるろ胞上皮の腫瘍の増加に関連していると考えられた。げっ歯類では、甲状腺ホルモンの不均衡及び TSH 上昇に対する感受性が特に高いため、この機序によるげっ歯類の甲状腺腫瘍は、ヒトへ外挿されないと考えられている。本剤には遺伝毒性もないことから、ピリメタニルによるヒトへの発がんリスクの可能性は低いと結論された。(参照 4: 236 頁)

1.5. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農畜産物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10~12 年の国民栄養調査結果に基づき計算される一日当たりの最大摂取量 (理論的 maximum 一日摂取量) は表 31 に示されている。

表 31 食品中より摂取されるピリメタニルの理論的 maximum 一日摂取量 (µg/人/日)

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 54.2kg)
食品添加物 小計	594.8	587.6	533.4	595.0
農薬及び食品 添加物合計	1,042.4	854.9	866.8	1,085.9

16. 耐性菌の選択

ピリメタニルを食品添加物としてヒトが摂取した場合における耐性菌の選択リスクについて検討を行った。

(1) ヒトの腸内細菌叢に及ぼす影響について

ピリメタニルに関して、腸内細菌叢への影響を調べた研究は実施されていないが、ピリメタニルに関して実施された毒性試験から、腸内細菌叢への影響を考察することができると考えられた。

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験 [13.] の予備試験において、5,000 µg/プレートで軽微な細胞毒性が認められたが、500 µg/プレート以下では細胞毒性が観察されなかった。

NZW ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)] では、下痢は認められなかった。ウサギの腸内細菌叢は各種抗生物質に感受性があるため、ウサギが抗生物質を摂取すると微生物叢が変動し、下痢等の症状を呈するが、ピリメタニルはウサギの腸内細菌叢に影響を及ぼさなかったと考えられた。他の動物においても同様に、下痢等の症状は認められなかった。

さらに、ピリメタニルについて、*Erwinia sp.*、*Corynebacterium sp.*、*Xanthomonas sp.* 及び *Pseudomonas sp.* の植物病原性細菌に対する作用の研究が報告されているが、ピリメタニルはこれらのいずれに対しても活性を示さなかった。

以上より、ピリメタニルは細菌に対して殺菌活性を有さず、食品添加物の摂取で考えられる濃度において腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられた。また、各種植物病原性細菌に対する作用も認められなかった。(参照3)

(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について

ヒト真菌症に係る真菌では、クリプトコッカス属 (担子菌類)、アスペルギルス属 (不完全菌類) 及びカンジダ属 (子囊菌類) が特に重要と考えられるが、これら真菌に対するピリメタニルの作用が研究されたことはない。しかしながら、担子菌類、不完全菌類及び子囊菌類を含む広範な植物病原菌に対する作用が調べられていることから、これらを基にヒト真菌症に係る真菌に対する作用を考察した。

担子菌類について、*Ustilago nuda*、*Ustilago avenae*、*Rhizoctonia solani* 及び *Puccinia recondita fsp tritici* の4種を用いた *in vitro* 又は *in plant* (植物体中) の試験が実施されており、ピリメタニルはいずれにも、ほとんど活性を示さなかった。

不完全菌類について、*Aspergillus nidulans* を用いた *in vitro* の試験が実施されており、ピリメタニルの試験濃度 30 mg/L で生育が抑制された。抑制程度は処

理濃度とともに低下し、試験濃度 0.3 mg/L では阻害程度は低いものであった。

子囊菌類については、*Candida albicans* と同類の子囊菌類である酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に対するピリメタニルの作用が研究されており、ほとんど活性を有さないことが報告されている。

以上のように、ピリメタニルは担子菌類及び子囊菌類に対してほとんど作用性を持たないことが報告されている。また、不完全菌類に対しては軽微な作用が認められたが、その作用は軽微であり、さらに、15 年以上のピリメタニル使用にもかかわらず、アスペルギルス属に関してピリメタニル耐性菌の出現は報告されていない。したがって、ピリメタニルがヒト真菌症に係る真菌であるアスペルギルス属、カンジダ属又はクリプトコッカス属等の真菌の耐性菌を選択する可能性は低いと考えられた。(参照 3)

(3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、[16. (1) 及び (2)] のとおり、ピリメタニルは細菌に対する作用を示さないことから、ピリメタニルの使用による細菌における耐性選択又は耐性遺伝子の出現の可能性は排除できる。また、ピリメタニルはヒト真菌症に係る真菌に対してもほとんど不活性であり、ピリメタニルによる選択がこれら真菌では想定されないことから、ヒト真菌症に係る真菌内で耐性が選択される可能性も考えられない。したがって、耐性遺伝子の選択が起こらないと想定されることから、真菌間で耐性が伝達される可能性はほとんどないと考えられた。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び添加物「ピリメタニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後のピリメタニルは速やかに C_{max} に達し、吸収率は少なくとも 78% と推定された。甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B 及び B の硫酸抱合体であった。高用量群では C も多く認められた。糞中の主要代謝物も同様に B 及び B の硫酸抱合体であったが、親化合物も認められた。ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方の環又は両芳香環の酸化であった。排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95% TAR 以上、高用量群で 62% TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。また、マウス及びウシにおいても、排泄及び代謝の挙動はラットと類似していた。ウシの乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C (64% TRR)、腎臓中では B (46% TRR) であった。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いたりんご、ぶどう等における植物体内運命試験が実施された結果、いずれの植物においても親化合物が最も多くを占めた。回収放射能の 10% を超える代謝物は、G (りんごの葉で 15~16%)、K (ぶどうの葉で 17%) 及び H (にんじんの葉で 16%) であった。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (肝細胞肥大等)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) 及び尿路系 (マウス: 膀胱拡張等) に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる用量 (300 mg/kg 体重/日) で矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。JMPR では 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。催奇形性は認められなかった。

畜産動物における主要代謝物は B 及び C であったが、ピリメタニル自体の毒性が弱いこと、当該代謝物はラットでも検出されており、水溶性が高まる代謝を受けているものであることから、暴露評価対象物質に加える必要はないと判断した。

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メタニル (親化合物のみ) と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等は表 32 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち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17 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0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.17 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)	17 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	54.5	雌雄：54.5	雄：5.4 雌：6.8	5.4	雄：54.4 雌：66.7	雄：54.4 雌：66.7
		雄：0、5.4、54.5、 529 雌：0、6.8、66.7、 626	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	体重増加抑制、蛋白尿、 肝及び甲状腺の病理所見等	尿パラメータの変化、 肝肥大	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、60、600、6,000 ppm	雄：392 雌：44.3	雄：392 雌：44.3	/	/	雄：38.7 雌：44.3	/
		雄：0、4.0、38.7、 392 雌：0、4.6、44.3、 430	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等		雌雄：体重増加抑制等 (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	0、32、400、5,000 ppm	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22
		雄：0、1.3、17、221 雌：0、1.8、22、291	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加(雌雄)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加(雌雄)	体重増加量減少、 肝臓及び甲状腺の 病理組織学的変化 等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加(雌)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺腫 増加(雌)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
	2世代 繁殖試験	0、32、400、5,000 ppm ----- P雄：0、1.9、23.1、 294 P雌：0、2.2、27.4、 343 F ₁ 雄：0、2.3、29.1、 389 F ₁ 雌：0、2.7、34.0、 450	親動物及び 児動物：23.1 親動物：体重増加 抑制 児動物：体重低下 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物及び児動物 雄：23.1 雌：27.4 繁殖能：294/343 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 雄：18.4 雌：23.4 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び 児動物：23.1 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 P雄：23.1 P雌：27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌：34.0 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等 (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：23.1 P雌：27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌：34.0 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、7、85、1,000	母体毒性：85 発生毒性：1,000 母動物：臨床症状、 体重低下等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母体毒性：85 発生毒性：85 母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	母体毒性：85 発生毒性：85 母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	/	母動物及び胎児： 85 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 85 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下 (催奇形性は認め られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、900、10,000 ppm ----- 雄：0、12、139、 1,860 雌：0、18、203、 2,550	139 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	139 体重増加量減少、 Chol、Bil 増加等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
	80 週間 発がん性 試験	0、16、160、1,600 ppm	20.0	雄：210.9 雌：253.8	雄：17.8 雌：22.3	24	雄：20.0 雌：254	雄：20.0 雌：254
		雄：0、2.0、20.0、 211 雌：0、2.5、24.9、 254	雄：尿路系病変 (発がん性は認め られない)	毒性所見なし	膀胱拡張等	尿路系病変	雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)	雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、7、45、300	母体毒性：45 発生毒性：300	母体毒性：45 発生毒性：45	母体毒性：45 胎児毒性：45	母動物及び胎児： 45	母動物及び胎児： 45	母動物及び胎児： 45
			母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	体重増加量減少、 死亡等	母動物：削瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等	母動物：削瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、6、80、 1,000/800	80	雌雄：80	雌雄：6	80	雌雄：80	雌雄：80
	1 年間 慢性毒性 試験	0、2、30、400/250	30	雌雄：30	雌雄：30	30	雌雄：30	雌雄：30
			下痢等	下痢等	嘔吐等	飲水量減少等	雌雄：嘔吐等	雌雄：嘔吐等
			体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：嘔吐等	摂餌量減少、食餌 効率低下等	雌雄：嘔吐等	雌雄：嘔吐等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 UF：100 cRfD：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん性 併合試験

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 LOEL：最小毒性量 NOEL：無影響量
/：試験記載なし

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。²⁾ 豪州資料では NOEL が記載されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	AE C614276 SN 614276 AN2	2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
C	AE C614277 SN614277 AN3	2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol
D	AE 614278 SN 614278	2-anilino-6-methylpyrimidine-4-methanol
E	AE C614 800 SN 614800 AN6	2-(4-hydroxyanilino)-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
F	SN 615224	2-(4-hydroxyanilino)-6-dimethyl-pyrimidin-5-ol
G	U1	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-hydroxymethylpyrimidine
H		Malonyl- β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
I	U2/M5	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
J	SN 512 723 AE F132593 AN7	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
K	M1	C-6 sugar of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyridine
L		β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
M		Malonyl- β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
N	SN 469 626 AE F132512 AN9	2-hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidine
O	AE C621312 AN5	2-anilino-4,6-di(hydroxymethyl)pyrimidine

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
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
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
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)]
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

WBC	白血球数
-----	------

<別紙 3 : 作物残留試験 (海外) >

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)
					ピリメタニル
					最高値
高麗人参 (生人参/1年次) 2004-2005年度	1	111 ^{sc}	3	50	0.019
	1		3	40	0.017
	1		4	40	0.025
	1		4	30	0.041
高麗人参 (生人参/2年次) 2004-2005年度	1		3	50	0.013
	1		3	40	0.014
	1		4	40	0.017
	1		4	30	0.039

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
2. 食品健康影響評価について（平成22年4月30日付け厚生労働省発食安0430第1号）
3. ピリメタニル（殺菌剤） 添加物指定の要請書：ヤンセンファーマ株式会社、2010年、一部公表予定
4. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 report. p.234-249 (2008)
5. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p.919-1025 (2008)
6. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part II. Toxicological. p.446-486 (2009)
7. US EPA : Federal Register Vol. 69, No. 165 Augst 26, 2004. p.52434-52444 (2004)
8. EU : “Pyrimethanil” Draft Assessment Report (DAR) -public version- volume 1 (2005)
9. Pyrimethanil 37% SC の人參残留性試験報告書：韓国三共株式会社、2005年、未公表
10. Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR : PYRIMETHANIL (2011)
11. 食品健康影響評価に係る補足資料の提出等について（平成24年2月17日付け食安基発0217第1号）
12. ピリメタニル（殺菌剤） 食品添加物の指定の要請書添付資料概要：ヤンセンファーマ株式会社、2012年、一部公表予定