

分科会 審議品目（食品添加物関係）

- ・ 3-エチルピリジン（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 1-1 ～ 1- 27
- ・ ピリメタニル（新規）・・・・・・・・・・・・・・・・ 2-1 ～ 2- 73

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。



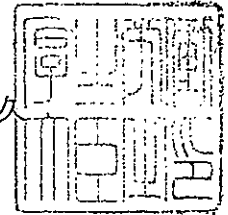
厚生労働省発食安0111第1号

平成25年1月11日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



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. 3-エチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 3-エチルピリジン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25年2月26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25年1月11日付け厚生労働省発食安0111第1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. 3-エチルピリジンの添加物としての指定の可否について
2. 3-エチルピリジン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

3-エチルピリジン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、国際汎用添加物として指定の検討を進めている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及び添加物部会における審議を踏まえ、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 品目名

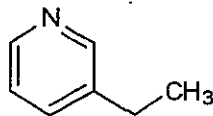
3-エチルピリジン

英名：3-Ethylpyridine

CAS 番号：536-78-7

2. 構造式、分子式及び分子量

構造式：



分子式及び分子量：

C_7H_9N · 107.15

3. 用途

香料

4. 概要及び諸外国での使用状況

3-エチルピリジンは、ウイスキー、ビール、紅茶等の食品中に存在し、また、あさり、子めん羊肉、いか等の加熱調理により生成する成分である。

欧米では、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。

5. 食品安全委員会における評価状況

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成22年6月15日付け厚生労働省発食安0614第1号により食品安全委員会あて意見を求めた3-エチルピリジンに係る食品健康影響評価については、平成22年6月29日、平成23年8月23日及び平成24年11月15日に開催された添加物専門調査会の議論を踏まえ、以下の評価結果が平成25年2月18日付け府食第125号により通知された。

【食品健康影響評価（添加物評価書抜粋）】

本専門調査会としては、添加物（香料）「3-エチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（1,000～4,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、かつ、想定される推定摂取量（3～11 μg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 μg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念が無いと考えられる。

6. 摂取量の推計

上記の食品安全委員会の評価結果によると次のとおりである。

【一日摂取量の推計等（我が国における摂取量）（添加物評価書抜粋）】

添加物（香料）「3-エチルピリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の10%が消費していると仮定する JECFA の Per Capita intake Times Ten (PCTT) 法による1995年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ3 μg 及び11 μg である(参照1、18)。正確には指定後の追跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから(参照19)、我が国での添加物（香料）「3-エチルピリジン」の推定摂取量は、およそ3 μg から11 μg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての3-エチルピリジンの摂取量は、意図的に添加された添加物（香料）「3-エチルピリジン」の約1.8倍であると報告されている(参照20)。

7. 新規指定について

3-エチルピリジンを食品衛生法第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、以下のとおり、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

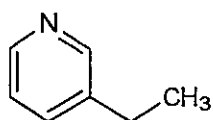
使用基準（案）

3-エチルピリジンは、着香の目的以外に使用してはならない。

(2) 成分規格について

成分規格を別紙1のとおり設定することが適当である。（設定根拠は別紙2、JECFA規格との対比表は別紙3のとおり。）

3-エチルピリジン
3-Ethylpyridine



C₇H₉N

分子量 107.15

3-Ethylpyridine [536-78-7]

含 量 本品は、3-エチルピリジン (C₇H₉N) 98.0 %以上を含む。

性 状 本品は、無～褐色の液体で、特有のにおいがある。

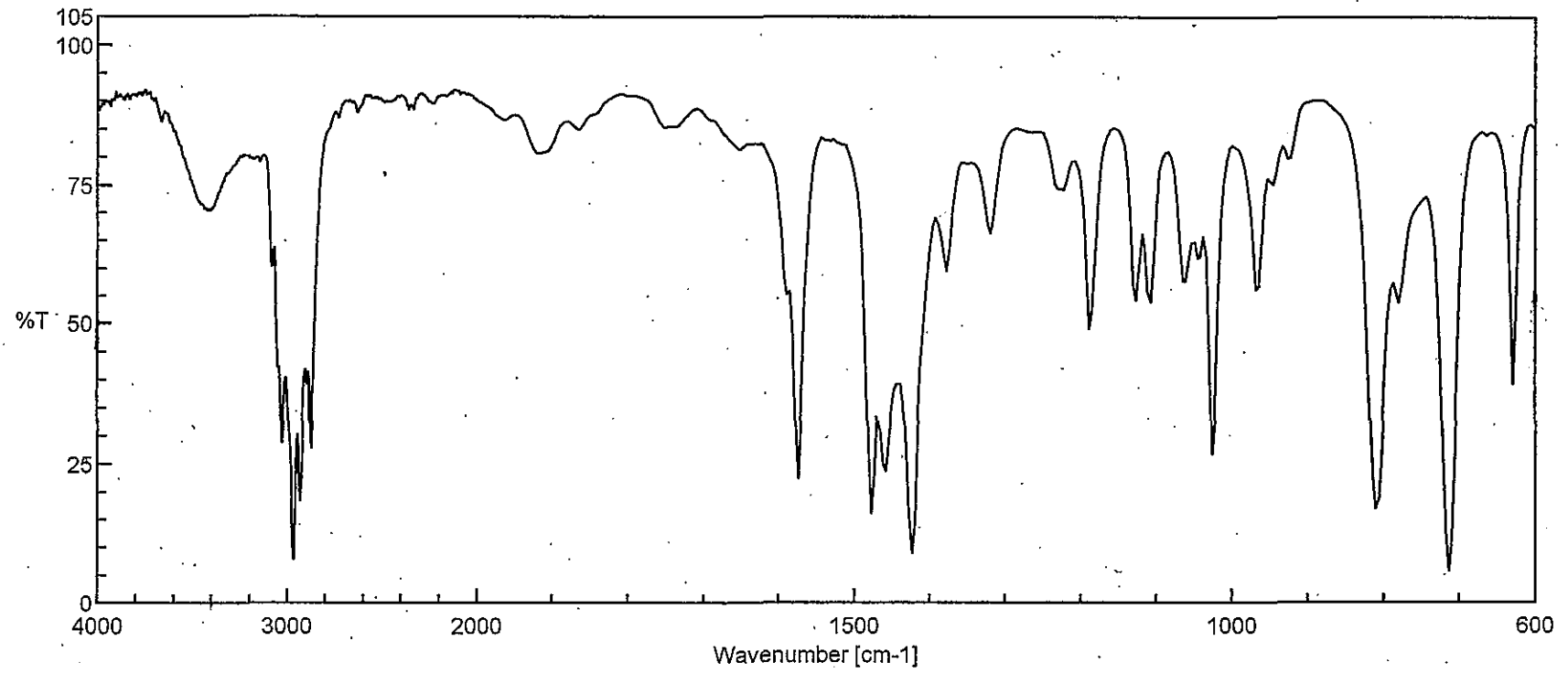
確認試験 本品を赤外吸収スペクトル測定法中の液膜法により測定し、本品のスペクトルを参照スペクトルと比較するとき、同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

純度試験 (1) 屈折率 $n_D^{20} = 1.499 \sim 1.505$

(2) 比重 $d_{25}^{25} = 0.937 \sim 0.943$

定 量 法 香料試験法中の香料のガスクロマトグラフィーの面積百分率法の操作条件(1)により定量する。

3-エチルピリジン



3-エチルピリジンの成分規格設定の根拠

含量

JECFA は「98%以上」を規格値としている。本規格案では、国際整合性を考慮して JECFA 規格と同水準の規格値とするが、他の添加物の規格値との整合性を考慮して小数第1位までを有効数字とし「98.0%以上」とした。

性状

JECFA は「無～茶色がかった液体；タバコ様香気」を規格としている。

本品は特有の香気を持つが、香気は人により必ずしも同一に感ずるとは限らないことから、本規格案では「無～褐色の液体で、特有のにおいがある。」とした。

確認試験

JECFA では 3-エチルピリジンの確認試験に核磁気共鳴分光法(NMR)を採用しているが、香料業界及び香料を利用する食品加工メーカーにおいて、NMR 装置は広く普及しておらず、測定環境に実務上問題がある。我が国では、これまで指定された香料については IR を確認試験法として採用しており、実際に NMR、質量分析(MS)で 3-エチルピリジンと確認できた物質の IR スペクトルは、独立行政法人産業技術総合研究所等により公開されている IR スペクトルとの同一性が確認されていることから、本規格案では IR を採用することとした。

純度試験

(1) 屈折率

JECFA は「1.499～1.505 (20℃)」としている。本規格案では国際整合性を考慮して JECFA が規格値としている「 $n_D^{20} = 1.499 \sim 1.505$ 」を採用した。

(2) 比重

JECFA は「0.951～0.957 (25℃/25℃)」としているが、市販品 3 社 3 製品を分析した結果、0.939～0.941、平均 0.940 (25℃/25℃) であった。これらのことより JECFA 規格は現在の実態に即していない可能性があり、今後、JECFA 規格が修正された場合には我が国の規格の見直しを検討するが、現時点においては、本規格案は流通実態を考慮し、「 $d_{25}^{25} = 0.937 \sim 0.943$ 」とした。

定量法

JECFA は GC 法により含量測定を行っている。また、香料を取り扱う食品加工メーカーにおいても GC 装置が使用されており、測定機器を含めた測定環境に実務上の支障はないことから GC 法を採用することとした。

本品は、沸点が 150℃以上(166℃)のため、香料試験法の 9. 香料のガスクロマトグラフィの面積百分率法の操作条件(1)により定量することとした。

JECFA では設定されているが、本規格では採用しなかった項目

酸価

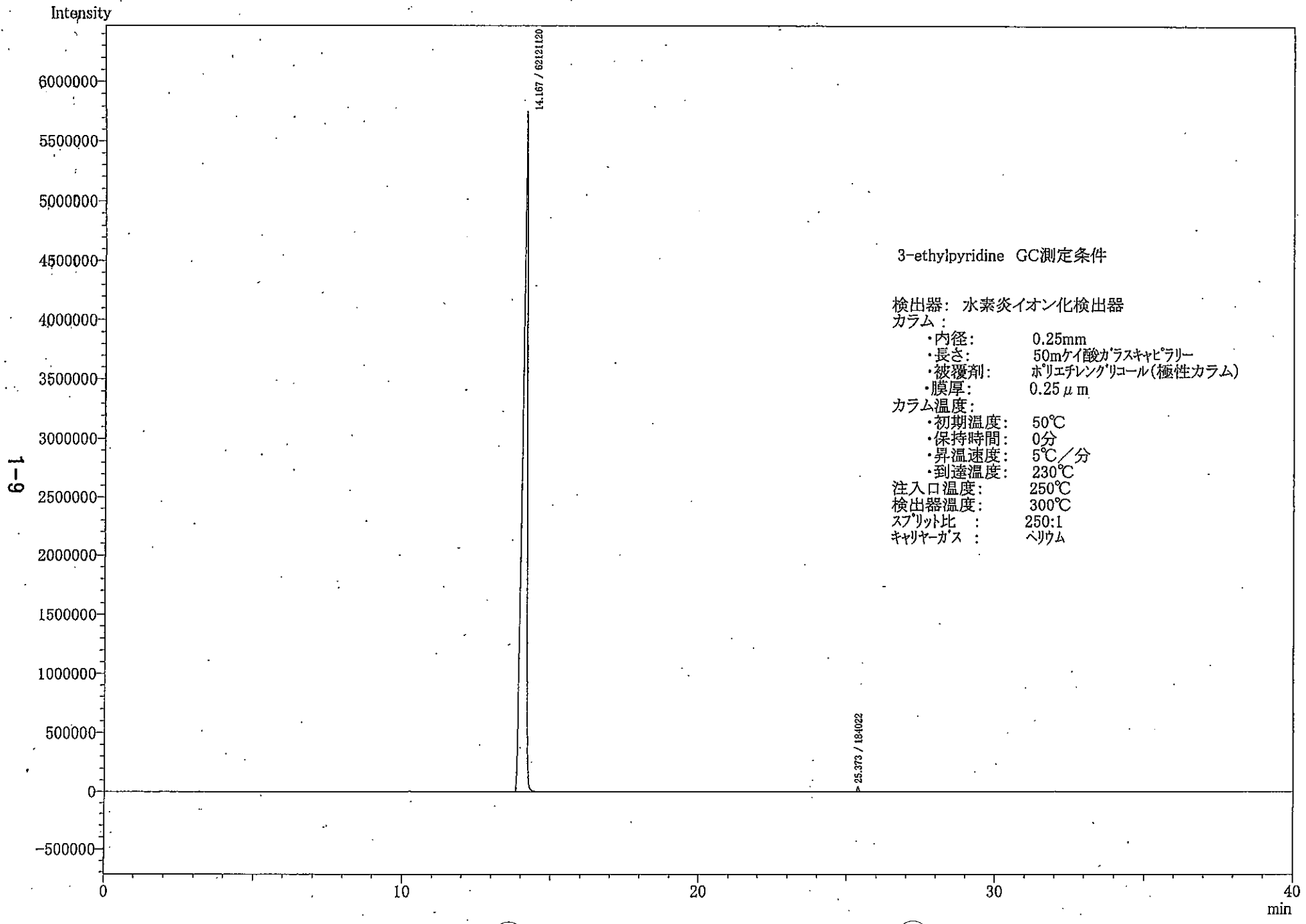
JECFA は「1 以下」を規格値にしている。しかしながら、本品は塩基性物質であることから酸価の設定は必要ないと考えられることから、採用しないこととした。

溶解性

JECFA は、「溶解性：エーテルに溶け、水にわずかに溶ける」、「エタノールへの溶解性：溶ける」としている。しかしながら、本規格案では IR による確認試験、純度試験として屈折率・比重、含量を規定しており、「溶解性」の必要性は低いため、採用しないこととした。

沸点

沸点の規格を JECFA は「166℃」としている。一般に、香料化合物は、加熱分解臭をつけないように減圧精密蒸留により一定の範囲の留分を得たものであり、その品質管理は GC 法により実施されるため、沸点は必ずしも香料化合物の品質規格管理項目として重要ではないと考えられることから、本規格案では沸点に係る規格を採用しないこととした。



3-ethylpyridine GC測定条件

- 検出器: 水素炎イオン化検出器
- カラム:
- 内径: 0.25mm
 - 長さ: 50mケイ酸ガラスキャピラリー
 - 被覆剤: ポリエチレングリコール(極性カラム)
 - 膜厚: 0.25 μ m
- カラム温度:
- 初期温度: 50°C
 - 保持時間: 0分
 - 昇温速度: 5°C/分
 - 到達温度: 230°C
- 注入口温度: 250°C
- 検出器温度: 300°C
- スプリット比: 250:1
- キャリアガス: ヘリウム

(参
考)

香料「3-エチルピリジン」の規格対比表

		規格案	JECFA
含量		98.0%以上	98%以上
性状		無～褐色の液体で、特有のにおいがある	無～茶色がかった液体;タバコ様香気
確認試験		IR法(参照スペクトル法)	NMR法(参照スペクトル法)
純度試験	屈折率	1.499～1.505(20℃)	1.499～1.505(20℃)
	比重	0.937～0.943(25/25℃)	0.951～0.957(25/25℃)
	酸価	(設定せず)	1
溶解性		(設定せず)	エーテルに溶け、水にわずかに溶ける エタノールへの溶解性:溶ける
沸点		(設定せず)	166℃
定量法		GC法(1)	GC法

(参考)

これまでの経緯

平成22年	6月14日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年	6月29日	第86回食品安全委員会添加物専門調査会
平成23年	8月23日	第98回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	11月15日	第112回食品安全委員会添加物専門調査会
平成24年	12月17日	第458回食品安全委員会(報告)
平成24年	12月18日	食品安全委員会における意見・情報の募集 (平成25年1月16日までの30日間)
平成25年	1月11日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	1月18日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会添加物部会
平成25年	2月18日	第463回食品安全委員会(報告)
平成25年	2月18日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知

●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125号

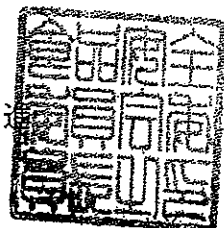
平成25年2月18日

厚生労働大臣

田村 憲久 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 通



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年6月14日付け厚生労働省発食安0614第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められた3-エチルピリジン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

3-エチルピリジンは、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念が無いと考えられる。

添加物評価書
3-エチルピリジン

2013年2月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿.....	3
○要約.....	5
I. 評価対象品目の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 主成分の名称.....	6
3. 分子式.....	6
4. 分子量.....	6
5. 構造式.....	6
6. 評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 遺伝毒性.....	7
(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験.....	7
(2) 染色体異常を指標とする試験.....	7
2. 反復投与毒性.....	8
3. 発がん性.....	9
4. その他.....	9
5. 摂取量の推定.....	9
6. 安全マージンの算出.....	10
7. 構造クラスに基づく評価.....	10
8. JECFA における評価.....	10
III. 食品健康影響評価.....	10
別紙1：香料構造クラス分類（3-エチルピリジン）.....	11
別紙2：略称.....	12
参照.....	13

<審議の経緯>

2010年 6月15日 厚生労働大臣から添加物の指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 0614 第1号）、関係書類の接受

2010年 6月17日 第336回食品安全委員会（要請事項説明）

2010年 6月29日 第86回添加物専門調査会

2010年 8月 4日 補足資料の提出依頼

2011年 8月18日 補足資料の接受

2011年 8月23日 第98回添加物専門調査会

2011年 9月12日 補足資料の提出依頼

2012年 5月21日 補足資料の接受

2012年11月15日 第112回添加物専門調査会

2012年12月17日 第458回食品安全委員会（報告）

2012年12月18日から2013年1月16日まで 国民からの御意見・情報の募集

2013年 2月13日 添加物専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2013年 2月18日 第463回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2011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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

<食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿>

(2010年12月20日まで)

今井田 克己 (座長)
山添 康 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
梅村 隆志
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山田 雅巳

(2011年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
井上 和秀
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
林 眞
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年6月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 大
三森 国敏
森田 明美
山添 康
山田 雅巳

(2012年9月30日まで)

今井田 克己 (座長)
梅村 隆志 (座長代理)
石塚 真由美
伊藤 清美
江馬 眞
久保田 紀久枝
塚本 徹哉
頭金 正博
中江 太
森田 明美
山田 雅巳

(2012年10月1日から)

今井田 克己 (座長)

梅村 隆志 (座長代理)

石井 邦雄

石塚 真由美

伊藤 清美

江馬 眞

久保田 紀久枝

高橋 智

塚本 徹哉

頭金 正博

中江 大

森田 明美

山田 雅巳

要 約

添加物（香料）「3-エチルピリジン」（CAS 登録番号：536-78-7（3-エチルピリジンとして））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。

評価に用いた試験成績は、遺伝毒性及び反復投与毒性に関するものである。

本委員会としては、添加物（香料）「3-エチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものと考ええる。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について（最終報告・再訂正版）（平成15年11月4日）」に基づき、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（1,000～4,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、かつ、想定される推定摂取量（3～11 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考える。

I. 評価対象品目の概要

1. 用途

香料

2. 主成分の名称

和名：3-エチルピリジン

英名：3-Ethylpyridine

CAS登録番号：536-78-7（参照1）

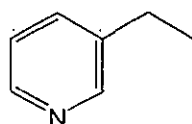
3. 分子式

C₇H₉N（参照1）

4. 分子量

107.15（参照2）

5. 構造式



（参照1）

6. 評価要請の経緯

3-エチルピリジンは、ウイスキー、ビール、紅茶等の食品中に存在し、また、あさり、子めん羊肉、いか等の加熱調理により生成する成分である。（参照3）

添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、欧米において、焼菓子、ソフト・キャンデー類、冷凍乳製品類、ゼラチン・プリン類、肉製品、清涼飲料等様々な加工食品において香りの再現、風味の向上等の目的で添加されている。（参照1）

厚生労働省は、2002年7月の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会での了承事項に従い、①Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）⁽¹⁾で国際的に安全性評価が終了し、一定の範囲内で安全性が確認されており、かつ、②米国及び欧州連合（EU）諸国等で使用が広く認められていて国際的に必要性が高いと考えられる食品添加物については、企業等からの指定要請を待つことなく、主体的に指定に向けた検討を開始する方針を示している。今般、厚生労働省において添加

¹本文中で用いられた略称については、別紙2に名称等を示す。

物(香料)「3-エチルピリジン」について評価資料が取りまとめられたことから、食品安全基本法第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会に対して、食品健康影響評価の依頼がなされたものである。

なお、香料については、厚生労働省においては、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針について」(平成8年3月22日衛化第29号厚生省生活衛生局長通知)にはよらず「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について(最終報告・再訂正版)(平成15年11月4日)」に基づき、資料の整理が行われている。(参照4)

II. 安全性に係る知見の概要

1. 遺伝毒性

(1) 遺伝子突然変異を指標とする試験

a. 微生物を用いる復帰突然変異試験

Florinら(1980)の報告によれば、3-エチルピリジンについての細菌(*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535及びTA1537)を用いた復帰突然変異試験(最高用量0.32 mg/plate (3 µmol/plate))が実施されており、代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったと報告されている。(参照5)

Hoら(1981)の報告によれば、3-エチルピリジンについての細菌(*S. typhimurium* TA98)²⁾を用いたプレート法による復帰突然変異試験(最高用量1.0 mg/plate)²⁾が実施されており、代謝活性化系存在下において復帰突然変異誘発性は認められなかったとされている。(参照6)

(2) 染色体異常を指標とする試験

a. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

厚生労働省委託試験報告(2005a)によれば、添加物(香料)「3-エチルピリジン」についてのチャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株(CHL/TU)を用いた染色体異常試験(最高濃度1.1 mg/mL (10 mM))が実施されており、構造異常誘発性は代謝活性化系の有無にかかわらず陰性であったが、代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が認められたとされている。(参照7、8、9)

²⁾ 予備試験で細菌(*S. typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537及びTA1538)を用いて5.0 mg/plateまで実施されている。

b. げっ歯類を用いる小核試験

厚生労働省委託試験報告(2006)によれば、添加物(香料)「3-エチルピリジン」についての9週齢のBDF₁マウス(各群雄5匹)への2日間強制経口投与(胃内挿管)による*in vivo*骨髄小核試験(最高用量300 mg/kg体重/日)が実施されており、陰性であったとされている。(参照8、10、11)

以上の結果から、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系の有無にかかわらず倍数体の有意な増加が報告されているが、10 mM又はそれに近い高用量のみでの反応であり、最高用量1.0 mg/plateまで実施された細菌(*S. typhimurium* TA98)を用いた復帰突然変異試験で陰性であり、かつ、最大耐量まで実施された小核試験でも陰性であることから、添加物(香料)「3-エチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

2. 反復投与毒性

厚生労働省委託試験報告(2005b、2005c)によれば、5週齢のSDラット(各群雌雄各10匹)に添加物(香料)「3-エチルピリジン」(0、0.22、2.2、22 mg/kg体重/日)を90日間強制経口投与(胃内挿管)する試験が実施されている。その結果、器官重量については、22 mg/kg体重/日投与群の雄で、肝臓の相対重量の増加が認められたとされている。血液生化学的検査においては、22 mg/kg体重/日投与群の雄で塩素の低下が認められたとされている。また、病理組織学的検査においては、22 mg/kg体重/日投与群の雄2匹で肝臓の単細胞壊死が認められたとされている。この雄2匹は肝臓の相対重量の増加が認められたものに含まれるとされている。また、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄³⁾で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝臓のシトクロムP450(CYP)2E1陽性領域の高値が認められたとされている。試験担当者は、この小葉中心性肝細胞肥大について、被験物質投与に関連するものであり、かつ、CYP2E1の誘導に関連している可能性があるものとしている。また、2.2 mg/kg体重/日以上投与群の各群雌雄2匹ずつ計8匹で肝臓の変異細胞巣が認められ、そのうち2.2 mg/kg体重/日投与群の雌2匹及び22 mg/kg体重/日投与群の雄1匹では胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性細胞巣が認められたとされている。試験担当者は、本試験条件下で、このGST-P陽性細胞巣の発生率等について、全例に免疫組織学的検査を行ったところ、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められず、用量

³⁾ 当初、試験担当者は0.22 mg/kg体重/日以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたとしていたが、同一試験実施施設の別の者による再度の考察により、2.2 mg/kg体重/日以上投与群と変更している。

との関連性も認められなかったことから偶発的な変化であるとしている。そのほか、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、尿検査及び眼科学的検査において、被験物質投与に関連した変化は認められなかったとされている。試験担当者は、本試験における NOAEL を、雌雄ともに 0.22 mg/kg 体重/日⁴としている（参照 7、8、12、13、14、15、16、17）。本委員会としては、血液生化学的検査において 22 mg/kg 体重/日の投与群の雄に認められた塩素の低下は、その変化がきわめて軽微であり、雌では認められないこと及び血液生化学的検査のその他の検査項目には変化が認められないことから毒性学的意義は少ないと考えた。一方、病理組織学的検査において 2.2 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大については、極めて軽度であるが、毒性学的な変化であることを否定できないと判断した。また、2.2 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で増加が認められた変異細胞巢については、その変化が有意ではないこと、また、本試験において GST-P 染色陽性巢は対照群でも認められており、その頻度や面積について対照群と投与群との間に差が認められないことや用量依存性が認められないことから、偶発的な変化であると考えた。以上より、本委員会としては、2.2 mg/kg 体重/日以上⁴の投与群の雌雄で増加が認められた小葉中心性肝細胞肥大を投与に関連した変化と考え、本試験における小葉中心性肝細胞肥大に係る NOAEL を雌雄で 0.22 mg/kg 体重/日と考えた。

3. 発がん性

評価要請者は、3-エチルピリジンについて、発がん性試験は行われておらず、国際機関等（国際癌研究機関（IARC）、欧州化学品局（ECB）、米国環境保護庁（EPA）及び米国国家毒性プログラム（NTP））による発がん性評価も行われていないとしている。（参照 2）

4. その他

評価要請者は、3-エチルピリジンについて、内分泌かく乱性及び生殖発生毒性に関する試験は行われていないとしている。（参照 2）

5. 摂取量の推定

添加物（香料）「3-エチルピリジン」の香料としての年間使用量の全量を人口の 10%が消費していると仮定する JECFA の Per Capita intake Times Ten (PCTT)法による 1995 年の米国及び欧州における一人一日当たりの推定摂取量は、それぞれ 3 µg 及び 11 µg である（参照 1、18）。正確には指定後の追

⁴ 当初、試験担当者は NOAEL を雄で 0.22 mg/kg 体重/日を下回り、雌で 0.22 mg/kg 体重/日としていたが、³と同様の再度の考察により、雌雄共に 0.22 mg/kg 体重/日と変更している。

跡調査による確認が必要と考えられるが、既に指定されている香料物質の我が国と欧米の推定摂取量が同程度との情報があることから（参照19）、我が国での添加物（香料）「3-エチルピリジン」の推定摂取量は、およそ3 µg から11 µg までの範囲になると推定される。なお、米国では食品中にもともと存在する成分としての3-エチルピリジンの摂取量は、意図的に添加された添加物（香料）「3-エチルピリジン」の約1.8倍であると報告されている（参照20）。

6. 安全マージンの算出

90日間反復投与毒性試験における雌雄のNOAEL0.22 mg/kg 体重/日と、想定される推定摂取量（3～11 µg/人/日）を体重50 kgで割ることで算出される推定摂取量（0.00006～0.0002 mg/kg 体重/日）とを比較し、安全マージン1,000～4,000が得られる。

7. 構造クラスに基づく評価

「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、3-エチルピリジンは構造クラスⅡに分類される（参照18、21）。JECFA（2006）の報告においても引用されているCowanら（1978）の報告によれば、ラット等の肝及び肺マイクロソーム画分により、3-エチルピリジンから3-エチルピリジン-Nオキシド及び1-(3-ピリジル)-エタノールが生じたとされている。（参照18、22）

8. JECFAにおける評価

JECFAは、添加物（香料）「3-エチルピリジン」をピリジン、ピロール及びキノリン誘導体のグループとして評価し、推定摂取量は、構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回るため、本品目は、現状の摂取レベルにおいて安全性に懸念をもたらすものではないとしている。（参照18）

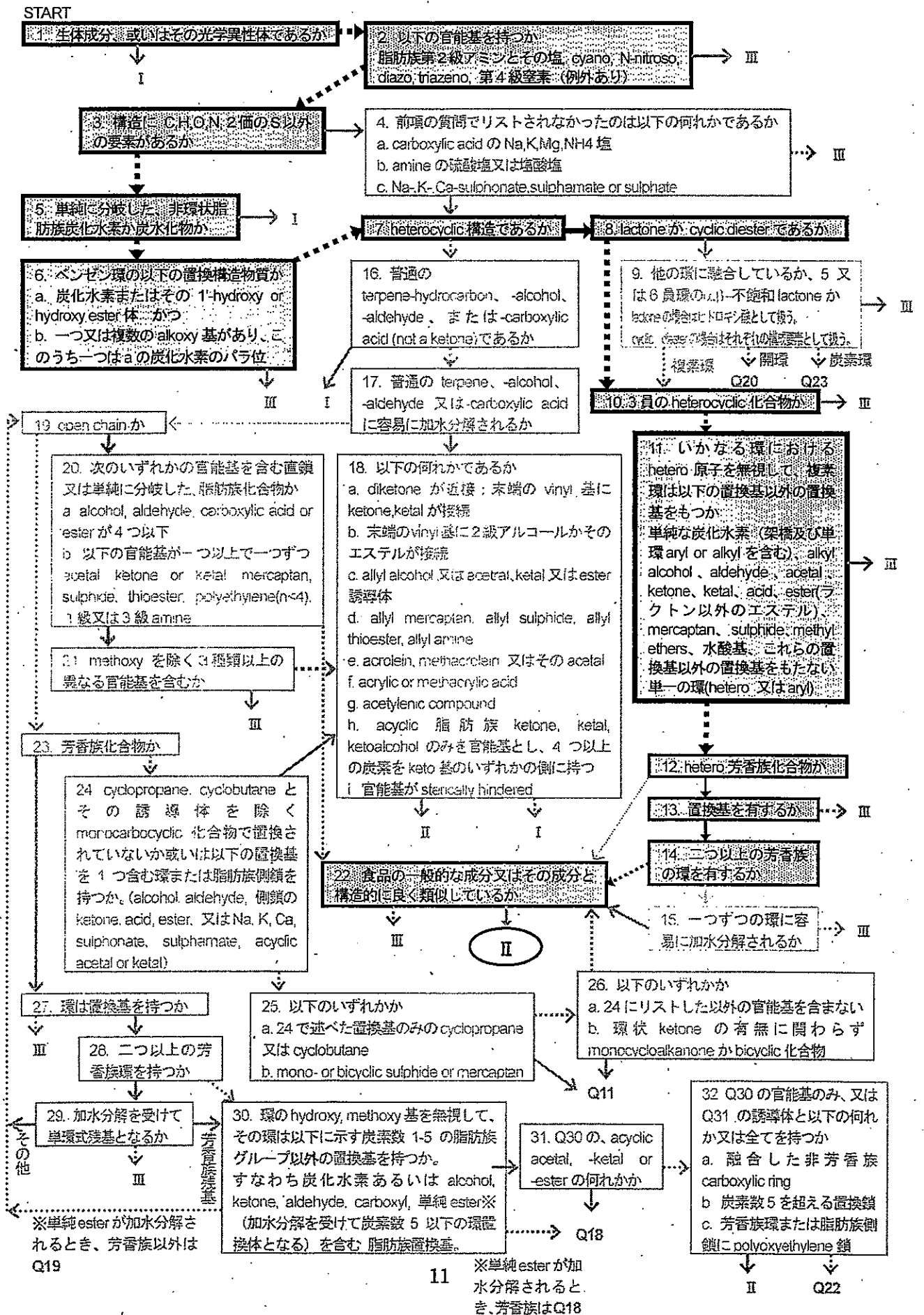
Ⅲ. 食品健康影響評価

本委員会としては、添加物（香料）「3-エチルピリジン」には、少なくとも香料として用いられる低用量域では、生体にとって特段問題となる毒性はないものとする。また、「国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について」に基づき、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は構造クラスⅡに分類され、その安全マージン（1,000～4,000）は90日間反復投与毒性試験の適切な安全マージンとされる1,000以上であり、かつ、想定される推定摂取量（3～11 µg/人/日）が構造クラスⅡの摂取許容値（540 µg/人/日）を下回ることを確認した。

以上より、添加物（香料）「3-エチルピリジン」は、食品の着香の目的で使用する場合、安全性に懸念がないと考える。

別紙 1 : 香料構造クラス分類 (3-エチルピリジン)

YES : → , NO :→



<別紙2：略称>

略称	名称等
CHL/IU	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞株
CYP	Cytochrome P450：シトクロム P450
ECB	European Chemicals Bureau：欧州化学品局
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
GST-P	Glutathione S-transferase placental form：胎盤型グルタチオン Sトランスフェラーゼ
IARC	International Agency for Research on Cancer：国際癌研究機関
NTP	National Toxicology Program：米国国家毒性プログラム
PCTT	Per Capita intake Times Ten

<参照>

- 1 RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.)-FEMA (Flavor and Extract Manufacturers' Association) database (website accessed in Aug. 2011). (未公表)
- 2 3-エチルピリジンの概要 (要請者作成資料).
- 3 Nijssen LM, van Ingen-Visscher CA and Donders JJH (ed.), VCF volatile compounds in food, database version 12.1, TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek), the Netherlands (website accessed in Aug. 2011). (未公表)
- 4 香料安全性評価法検討会, 国際的に汎用されている香料の安全性評価の方法について (最終報告・再訂正版) (平成 15 年 11 月 4 日).
- 5 Florin I, Rutberg L, Curvall M and Enzell CR: Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test. Toxicology 1980; 18: 219-32
- 6 Ho C, Bruce RC, Guerin MR, Barkenbus BD, Rao TK and Epler JL: Analytical and biological analyses of test materials from the synthetic fuel technologies. MutatRes 1981; 85:335-45
- 7 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 15008MO).
- 8 被験物質 3-エチルピリジンの確認結果 (要請者作成資料)
- 9 (財)食品薬品安全センター秦野研究所, 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験 3-エチルピリジンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる染色体異常試験 (厚生労働省委託試験). 2005a
- 10 (財)食品農医薬品安全性研究センター, 平成 17 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等について 3-エチルピリジンのマウスを用いる小核試験 (厚生労働省委託試験). 2006
- 11 Sigma-Aldrich, Certificate of analysis (product name, 3-ethylpyridine 98+%; product number, W339407-SPEC; lot number, 06702BD).
- 12 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 16 年度食品・添加物等規格基準に関する試験検査等 国際的に汎用されている添加物 (香料) の指定に向けた試験 ラットによる 3-エチルピリジンの 90 日間反復強制経口投与毒性試験 (厚生労働省委託試験). 2005b
- 13 (株)ボゾリサーチセンター, ラットによる 3-エチルピリジンの 14 日間反復強制

経口投与毒性試験（予備試験）（厚生労働省委託試験）. 2005c

- 14 3-エチルピリジン補足資料提出依頼に関する調査報告書（要請者作成資料）
- 15 (株)ボゾリサーチセンター, 平成 22 年度国際的に汎用されている添加物の指定に向けた調査研究 (3-エチルピリジン追加病理組織学的検査)、3-エチルピリジンの 90 日間反復投与試験で認められた肝臓病理組織変化に関する追加病理組織学的検査(厚生労働省委託試験) . 2011
- 16 (株)ボゾリサーチセンター, 変異細胞巢の背景データ (2001-2005) (2011)
- 17 3-エチルピリジンの食品健康影響評価に係る補足資料 (要請者作成資料)
- 18 Pyridine, Pyrrole and Quinoline Derivatives. In WHO(ed.), Food Additives Series: 54, Safety evaluation of certain food additives, prepared by the sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Geneva, 8-17 June 2004, WHO, Geneva, 2006.
参考 : <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>
- 19 新村嘉也 (日本香料工業会), 平成 14 年度食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (日本における食品香料化合物の使用量実態調査). 米谷民雄 (分担研究者), 厚生労働科学研究費補助金 (食品・化学物質安全総合研究事業「食品用香料及び天然添加物の化学的安全性確保に関する研究 (主任研究者 米谷民雄)」), 平成 14 年度分担研究報告書「食品香料の規格のあり方及び流通量調査による暴露量評価に関する研究」, 2003 年 4 月
- 20 Stoffberg J and Grundschober F: Consumption ratio and food predominance of flavoring materials. *Perfumer & Flavorist* 1987; 12(4): 27-56
- 21 3-エチルピリジンの構造クラス (要請者作成資料) .
- 22 Cowan DA, Damani LA and Gorrod JW: Metabolic *N*-oxidation of 3-substituted pyridines: Identification of products by mass spectrometry. *Biomed Mass Spectrom* 1978; 5(9): 551-56

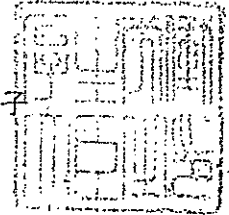


機密性2

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. 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

平成25年2月26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

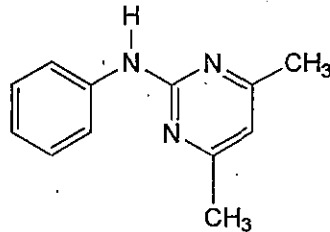
英名：Pyrimethanil

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：

$C_{12}H_{13}N_3$ 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、仁果類（なし、りんご等）及び核果類（あんず、おうとう、すもも、もも等）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0.17 mg/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（JMPPR）では、2007年に評価され、ADIが0.2 mg/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、事業者等より本品目について、あんず、おうとう、かんきつ類（みかんを除く）、すもも、西洋なし、マルメロ、もも及びりんごに対し、収穫後に防かびの目的で使用するため¹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種（*Botrytis* spp.）に対する活性が高く、黒星病菌種（*Venturia* spp.）、うどんこ病菌種（*Erysiphales* spp.）及び青かび/緑かび種（*Penicillium* spp.）等の子囊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（試験はレモン及びバレンシアオレンジで実施）、仁果類（試験はりんご及び洋なしで実施）及び核果類（試験はもも、すもも及びおうとうで実施）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。

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って使用する物」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。

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。

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
	0、60、600、6,000 ppm	雄：392 雌：44.3	雄：392 雌：44.3	/	/	雄：38.7 雌：44.3	/	
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	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、1.8、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	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	139	雄：139 雌：203	雄：139 雌：203	139	雄：139 雌：203	雄：139 雌：203
		雄：0、12、139、 1,860 雌：0、18、203、 2,550	甲状腺ろ胞上皮 細胞剥離性壊死 等	甲状腺ろ胞上皮 細胞剥離性壊死 等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性 壊死等	体重増加量減少、 Chol、Bil 増加等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性 壊死等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性 壊死等
マウス	80週間 発がん 性試験	0、16、160、1,600 ppm	20.0	雄：210.9 雌：253.8	雄：17.3 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：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	体重増加量減少、 死亡等	母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等	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 maximum 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 maximum 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 maximum 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}	879.2 (531.0)	736.5 (536.0)	776.6 (515.2)	879.4 (528.6)
ADI比（%） ^{注2}	9.7(5.9)	27.4(19.9)	8.2(5.4)	9.5(5.7)

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 53.3 kg、小児 15.8 kg、妊婦 55.6 kg、高齢者 54.2 kg

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、あんず、おうとう、かんきつ類（みかんを除く。）、すもも、西洋なし、マルメロ、もも及びりんご以外の食品に使用してはならない。

ピリメタニルは、ピリメタニルとして、あんず、おうとう、かんきつ類（みかんを除く。）、すもも及びももにあつてはその1kgにつき0.010g、西洋なし、マルメロ及びりんごにあつてはその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

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

緑かび病菌を接種し、18~24 時間後に各薬剤に 1 分間浸漬させ、20℃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) レモンの *Penicillium digitatum* (緑かび病菌) に対する効果②

緑かび病菌を接種させた 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℃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* (緑かび病菌) に対する効果

緑かび病菌接種 24 時間後、果実を薬剤に 15 秒間又は 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

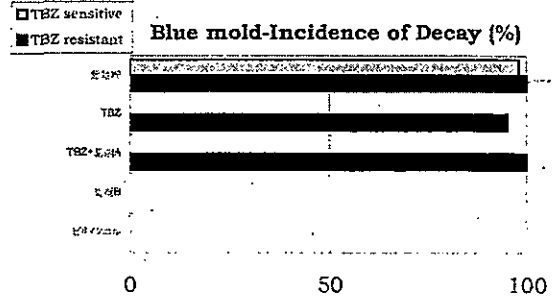
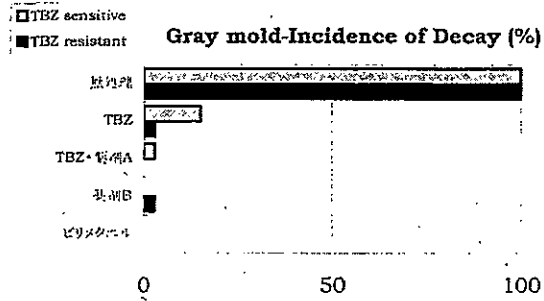
*15 秒間浸漬、その他は 30 秒間

2. 仁果類

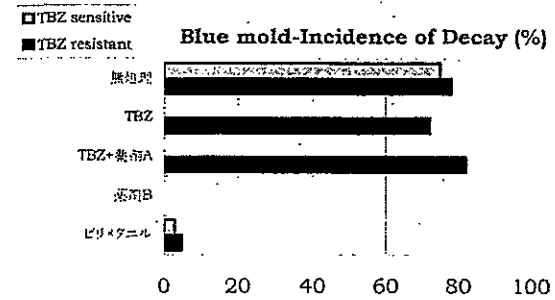
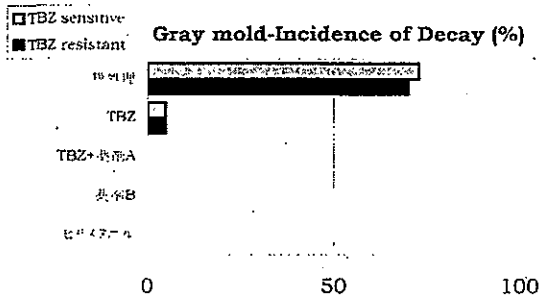
(1) 洋ナシにおける *Botrytis cinerea* (灰色かび病菌) 及び *Penicillium expansum* (青かび病菌) に対する効果①

灰色かび病菌及び青かび病菌を接種後、薬剤を 62.3 gal/200,000 lb 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

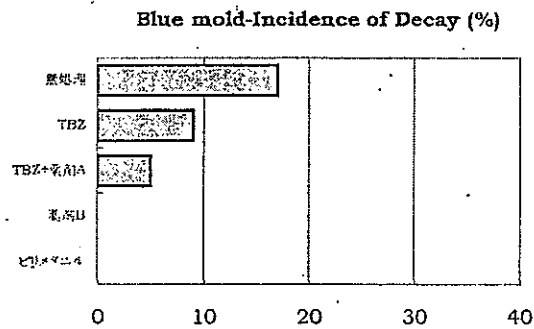


*TBZ : チアベンダゾール、薬剤 A : フェンヘキサミド、薬剤 B : フルジオキサニル

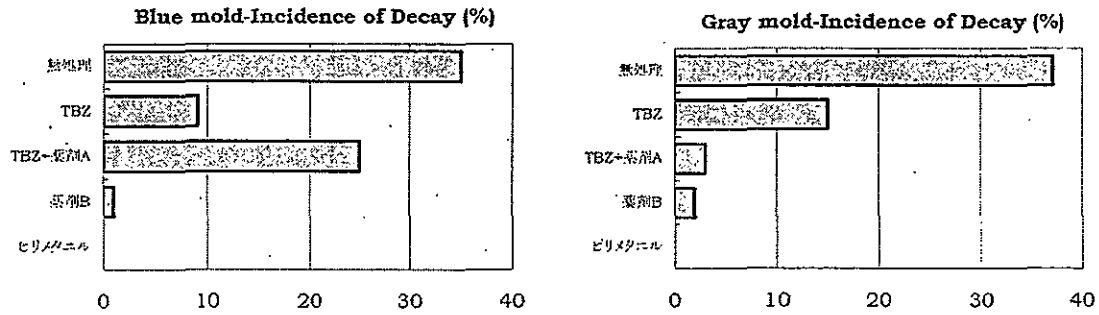
(2) 洋なしにおける *Botrytis cinerea* (灰色かび病菌) 及び *Penicillium expansum* (青かび病菌) に対する効果②

CDA アプリケーターを用いて薬剤を 25 gal/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) りんご及び洋なしの *Penicillium expansum* (青かび病菌) 及び *Botrytis cinerea* (灰色かび病菌) 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

3. 核果類

(1) ももの *Monilinia laxa* (灰星病菌) 及び *Botrytis cinerea* (灰色かび病菌) に対する効果

灰星病菌又は灰色かび病菌を接種後、薬剤を散布処理し、-0.5°Cで保管した果実の腐敗率を評価した。

①サンペドロピーチ

処理薬剤	薬剤濃度 (ppm)	果実腐敗発生率 (%)	
		灰星病菌処理	灰色かび病菌処理
無処理	—	86.7	100.0
ピリメタニル	750	11.7	53.9

ピリメタニル	1000	2.8	22.8
イプロジオン	5600	70.5	88.3

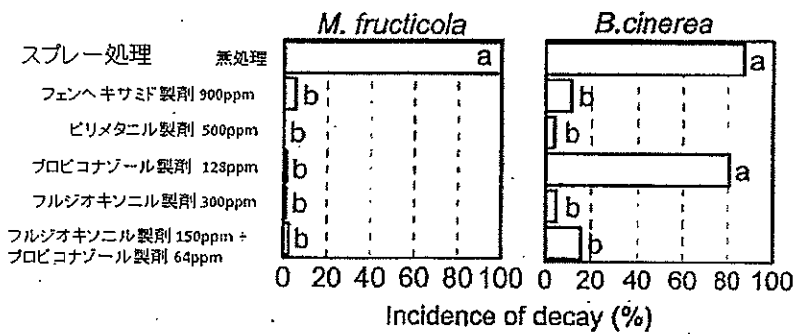
②トランスヴァリアピーチ

処理薬剤	薬剤濃度 (ppm)	果実腐敗発生率 (%)	
		灰星病菌処理	灰色かび病菌処理
無処理	—	95.6	99.4
ピリメタニル	750	8.9	31.3
ピリメタニル	1000	5.7	19.4
イプロジオン	5600	39.4	97.0

(2) すももの *Monilinia fructicola* (灰星病菌) 及び *Botrytis cinerea* (灰色かび病菌) に対する効果

①試験 1

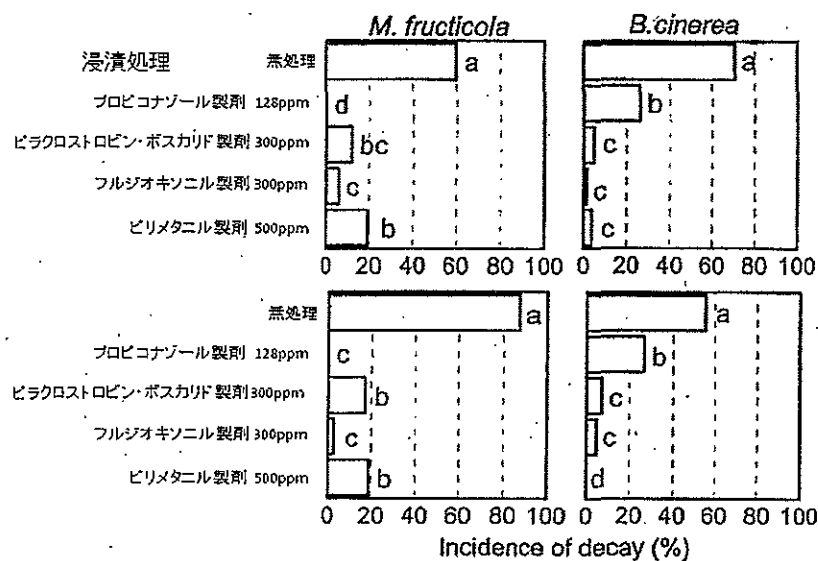
灰星病菌又は灰色かび病菌接種 13 時間後に、浸漬処理した後、20°Cで 6 日間保管し、果実の腐敗率を評価した。



*各グラフにおけるアルファベットは統計学的有意差に関するものであり、同一のアルファベット間では統計学的有意差がなく、異なるアルファベット間では統計学的有意差があることを示している。

②試験 2

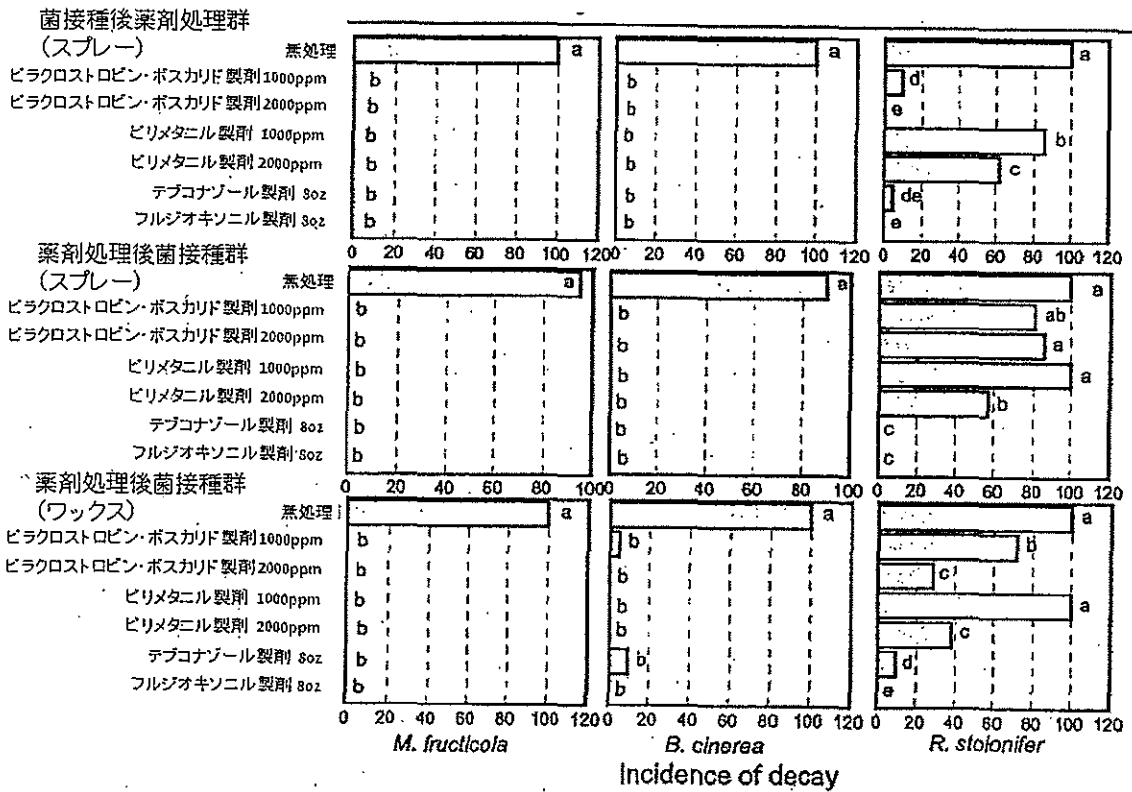
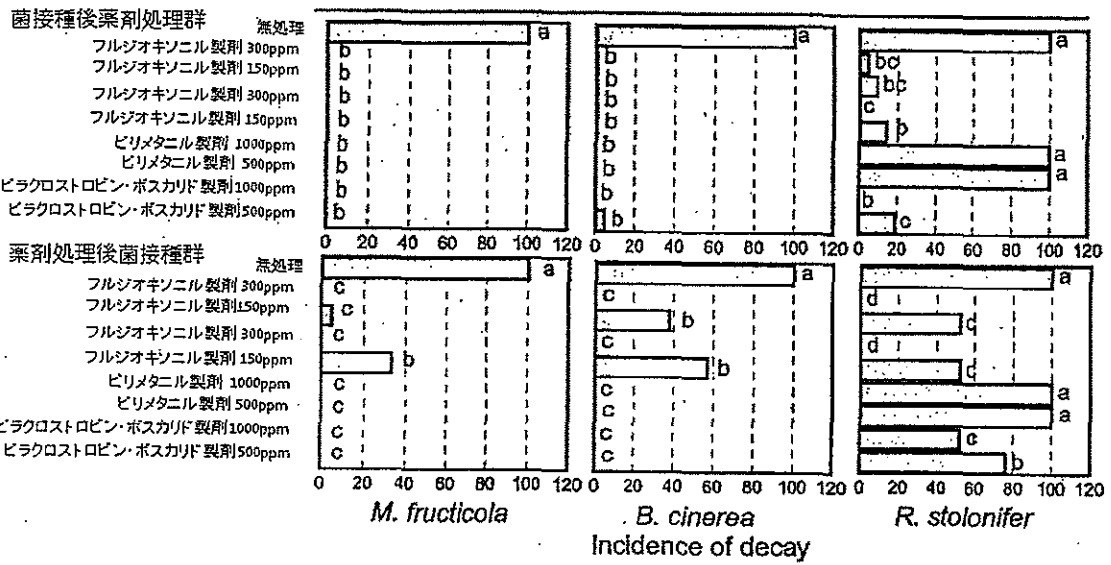
灰星病菌又は灰色かび病菌接種 13 時間後に、CDA アプリケーターを用いて薬剤をスプレー処理又は浸漬処理した後、20°Cで 6 日間保管し、果実の腐敗率を評価した。



*各グラフにおけるアルファベットは統計学的有意差に関するものであり、同一のアルファベット間では統計学的有意差がなく、異なるアルファベット間では統計学的有意差があることを示している。

(3) おうとうの *Monilinia fructicola* (灰星病菌)、*Botrytis cinerea* (灰色かび病) 及び *Rhizopus stolonifer var stolonifer* (黒かび病菌) に対する効果

菌を接種した後 20°Cで 10 時間培養、その後薬剤をスプレー処理して 20°Cで 3~5 日間保管した群と、薬剤をスプレー処理又はワックス処理した後に菌を接種して 20°Cで 3~5 日間保管した群について、果実の腐敗率を評価した。



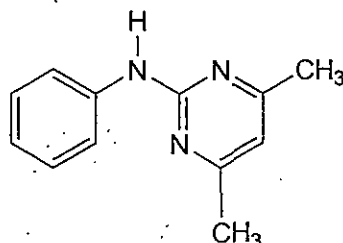
*各グラフにおけるアルファベットは統計学的有意差に関するものであり、同一のアルファベット間では統計学的有意差がなく、異なるアルファベット間では統計学的有意差があることを示している。

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	幼小児 (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※(オーガルオレンジを含む。)*	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
その他のかんごの類果実※	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
キウイ※	14	1.4	1.4	1.4	1.4
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
もも※	10	5.0	7.0	40.0	1.0
ネクタリン	4	0.4	0.4	0.4	0.4
あんず※(フクリュートを含む。)*	10	1.0	1.0	1.0	1.0
いちじく※(クワシツを含む。)*	10	2.0	1.0	14.0	2.0
おうとう※(カシリアを含む。)*	10	1.0	1.0	1.0	1.0
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uckle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
かき	2	62.8	16.0	43.0	99.2
バナナ	0.1	1.3	1.1	0.9	1.8
その他の果実	0.5	2.0	3.0	0.7	0.9
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		879.2	736.5	776.6	879.4
ADI比 (%)		9.7	27.4	8.2	9.5

※ 推定摂取量に食品添加物(ポストハーベスト)としての使用量が含まれる食品
 高齢者については畜産物の摂取量データがないため、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 2.0µg/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 10µl 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 5µm 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 4.6 mm, 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 cm^{-1} 、1,588 cm^{-1} 、1,496 cm^{-1} 、1,251 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 96~98°C

定量法 本品約 20mg 及び 1,4-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-BTMSB- d_4 のシグナルを δ 0.23 ppm とし、 δ 2.32 ppm、 δ 6.56 ppm、 δ 6.80~7.40 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-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-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。

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

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 -5~15ppm を含む 20ppm 以上

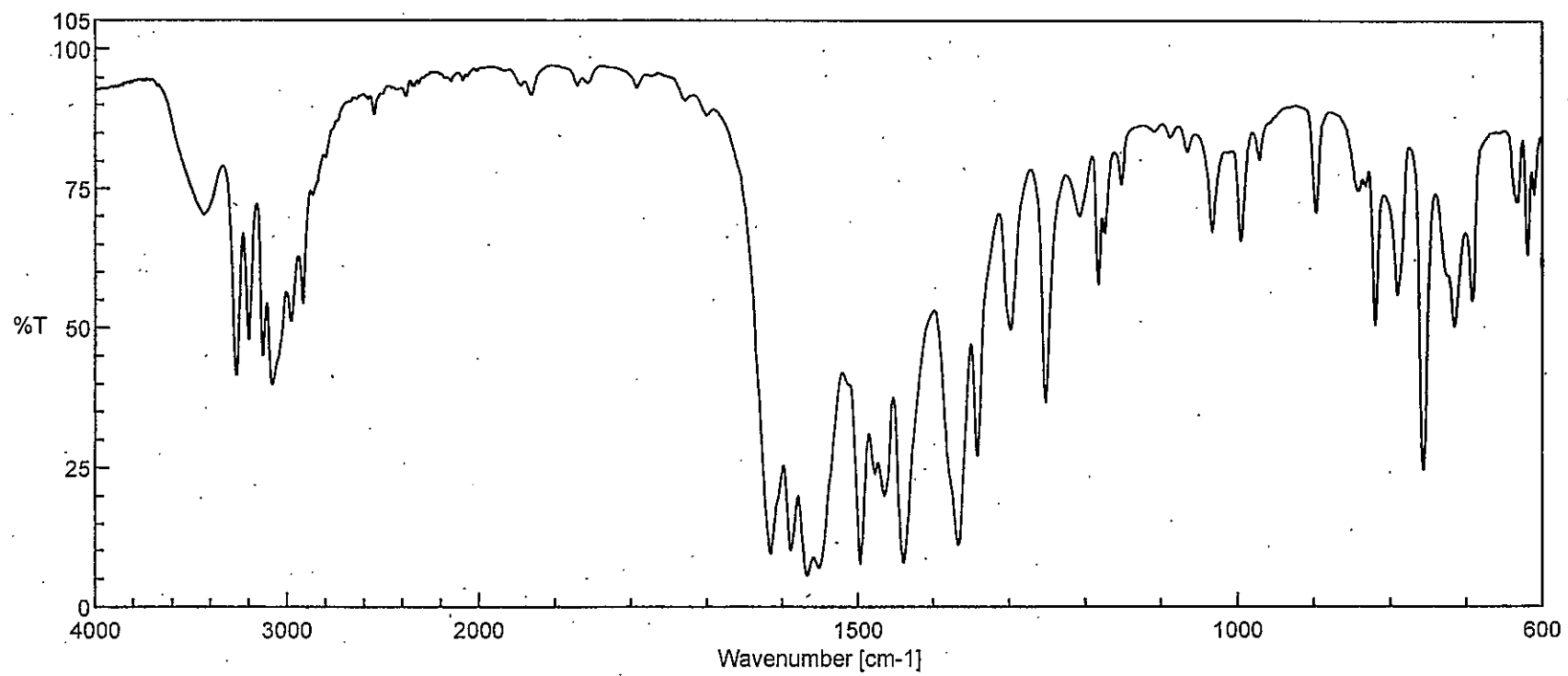
パルス角 90°

繰り返しパルス待ち時間 60 秒以上

ダミーキャン 1 回以上

積算回数 8 回以上

ピリメタニル



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。

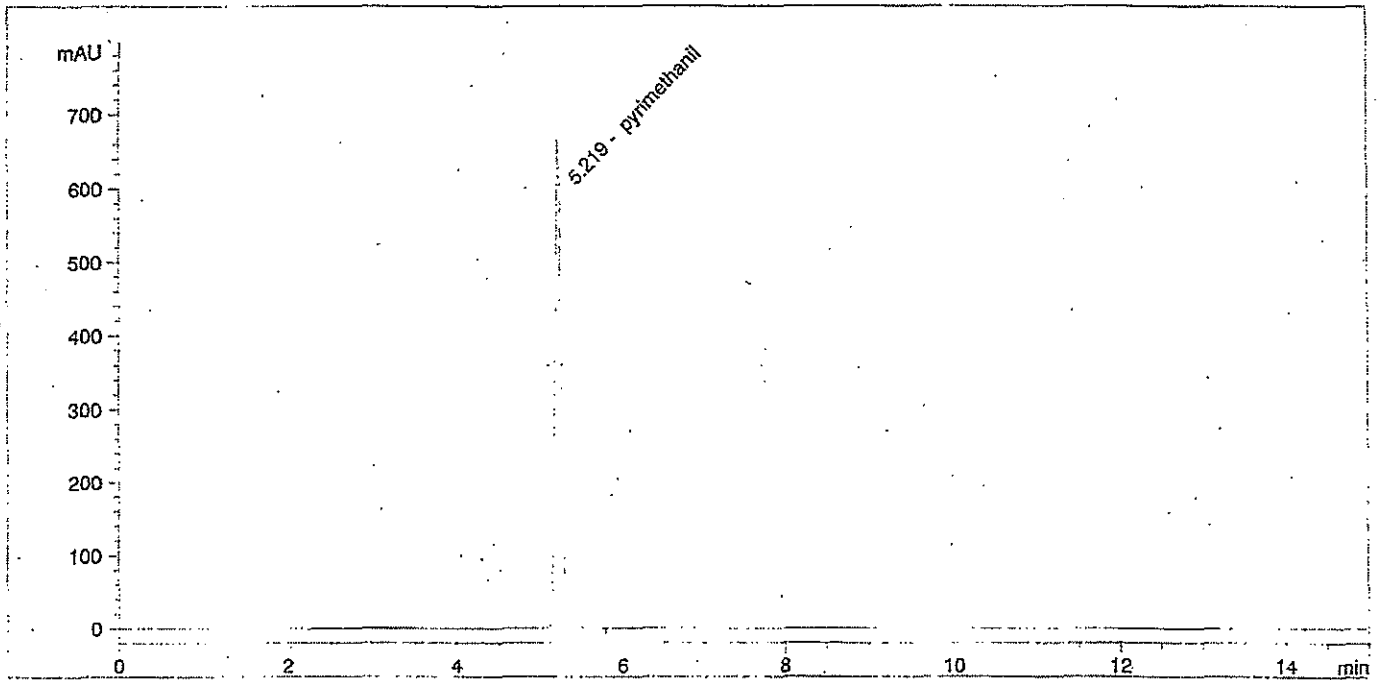
確認試験 指定要請規格案では、2種類の溶液（メタノール溶液及びメタノール/0.1 mol/L塩酸混液(9:1)溶液）について紫外吸光度測定法による極大吸収部の確認が採用されていたが、簡便な赤外吸収スペクトル測定法を採用することとした。臭化カリウム錠剤法を採用した。

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 µg/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2 mg/kg以下、相当量使用されている添加物は1 mg/kg以下、2 mg/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、5 mg/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 µg/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 紫外吸光光度計 (測定波長 268 nm)

カラム : L-Column 2 ODS (内径4.6 mm, 長さ25 cm, 粒子径 5 μm)

カラム温度 : 24°C

移動相 : 0.2 w/v%酢酸アンモニウム含有アセトニトリル/水混液 (75 : 25)

注入量 : 10 μl

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1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6月7日	食品安全委員会より食品健康影響評価の結果の通知
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
平成24年11月6日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
平成25年1月18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

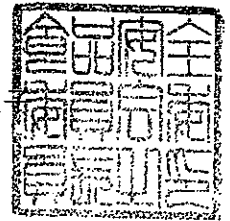
※部会長



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

*: 2009年 7月 9日から

(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

*: 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)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	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

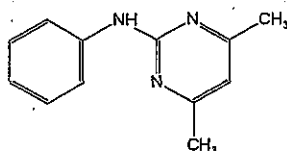
4. 分子式

$C_{12}H_{13}N_3$

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⁾
¹⁴ C- 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 µg/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 µg/g 検出され、他の組織では 5.5 µg/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	雄		雌		雄		雌	
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、[phe-¹⁴C]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、[phe-¹⁴C]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。[phe-¹⁴C]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 µg/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 [phe-¹⁴C]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 µg/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				
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¹⁴C-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)に分離された。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[phe-¹⁴C]ピリメタニル又は[pyr-¹⁴C]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 りんご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	93	89	-	-	-	-	6.8
			0.44	0.41	0.39	-	-	-	-	0.030
		②	87	87	78	-	-	-	-	13
			0.44	0.38	0.34	-	-	-	-	0.057
	③	93	93	87	0.8	-	-	0.3	7.2	
		0.36	0.33	0.31	0.003	-	-	0.001	0.026	
④	90	90	86	-	-	-	-	10		
	0.83	0.75	0.71	-	-	-	-	0.083		
葉部	①	99	99	98	0.2	0.1	-	0.1	0.7	
		26.5	26	25	0.052	0.026	-	0.026	0.18	
		85	85	46	14	6.4	2.0	7.6	15	
②	5.14	4.3	2.3	0.71	0.33	0.10	0.39	0.76		
	③	98	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 壤	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	
	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ァイ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
	最終処理8日後	700	/	7.2	97	0.2-0.36	0.16-1.1	0.23
葉	最終処理直後	61	/	4.4	59	0.12-0.22	0.10-0.67	0.14
	最終処理8日後	11,000	/	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 直後	/	99	NA	NA	NA	NA	0.82
		960	950	/	/	/	/	7.9
	最終処理 8日後	/	88	9.3	97	0.12-0.27	0.08-0.3	0.21
		59	52	5.5	57	0.071-0.16	0.047-0.18	0.12
葉	最終処理 直後	/	98	NA	NA	NA	NA	2.1
		14,000	14,000	/	/	/	/	300
	最終処理 8日後	/	88	12	95	0.2-0.5	0.05-0.06	0.66
		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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験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°C の好氣的条件下における土壤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 好氣的土壤中運命試験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°C 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 °C、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℃、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。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) ^a	1,000	—	影響なし
神経筋 接合部	摘出横膈膜 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: タイロード液が用いられた。

—: 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	480

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 ・ 好酸性変異肝細胞巣 ・ 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、精嚢拡張又は精嚢炎、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/7 ⁺ イヌ (+/-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/7 ⁺ レット (+/-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

1.4. 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）

15. 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	尿パラメータの变化、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 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：17 雌：22	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：17.3 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：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	体重増加量減少、 死亡等	母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 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-dimethylpyrimidine
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 の人参残留性試験報告書：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

