

Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「ピリダリル」の評価を実施した。

代謝試験は、本剤のフェニル環部分を ^{14}C で標識したもの (Phe- ^{14}C -ピリダリル)、プロペニル基部分を ^{14}C で標識したもの (Pro- ^{14}C -ピリダリル) 及びピリジル基部分を ^{14}C で標識したもの (Pyr- ^{14}C -ピリダリル) を用いて実施されている。

ラットを用いた動物代謝試験において、血漿中濃度は単回投与 6~24 時間後に最高に達した。主な排泄経路は糞中であつたが、Pro- ^{14}C -ピリダリルでは呼気中から 11~12%排泄された。組織中の濃度は、脂肪中、副腎中において比較的高濃度であつた。組織中放射能の消失半減期は、Phe- ^{14}C -ピリダリルではほとんどの組織で 1~3 日、Pro- ^{14}C -ピリダリルでは Phe- ^{14}C -ピリダリルより長く、いずれの標識体でも性差は認められなかつた。糞中から検出された主要代謝物は S-1812-DP であつた。主要代謝経路は、ジクロロプロペニル基の酸化及び脱離であり、他にピリジル基 3 位の水酸化、エーテル結合の開裂、ピリジル基 N-メチル化、グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化が認められた。Pro- ^{14}C -ピリダリルの組織残留濃度が Phe- ^{14}C -ピリダリルより高かつたが、その理由は、プロペニル基の酸化開裂生成物が最終的にはアミノ酸等の生体成分となり生体組織に分布したためであると考えられた。

はくさい、トマト及びイチゴを用いた植物体内運命試験を実施したところ、植物体内でほとんど代謝を受けないものと考えられた。また、イチゴ処理葉・果実から非処理葉・果実への移行は認められなかつた。

土壌中運命試験を実施したところ、土壌中半減期は 93.3~174.3 日であつた。

水中光分解試験を実施したところ、北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、3.5~9.1 日であつた。

火山灰埴壤土、未固結堆積岩埴壤土及び未固結堆物地質埴壤土を用いて、ピリダリル及び 2 種類の代謝物を分析対象化合物として土壌残留試験 (容器内及び圃場) を実施したところ、推定半減期は、ピリダリルとして 78~361 日、ピリダリルと代謝物の含量として 82~361 日以上であつた。

キャベツ、はくさい、レタス、だいこん、ねぎ、なす、トマト、ピーマン、いちご、だいず、ブロッコリー、ミニトマト及びとうがらしを用いて、ピリダリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されている。その結果、最高値は、150g ai/ha で 1 回散布し、最終散布後 3 日目に収穫したレタスの 6.77mg/kg であつたが、7 及び 14 日目にはそれぞれ 1.64 及び 0.40mg/kg と減衰した。また、だいこんの葉部では各使用条件で 0.24~4.22mg/kg が検出されたが、根部ではほとんど検出限界以下であり、移行性はないものと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質はピリダリル (親化合物のみ) とした。

本剤の急性経口 LD_{50} 及び経皮 LD_{50} はラット 5,000mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} はラットで 2.01mg/L 超であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 4.68mg/kg 体重/日、イヌで 10mg/kg 体重/日であつた。

ラット及びイヌを用いた試験で認められた肺毒性の発生 (肺動脈の肥厚など) については、本剤投与による血管内皮への傷害性作用により、血液透過性が亢進したことが原因と

なり、水腫や浮腫が認められたと考えられる。

また、申請者は、ラットにおいて認められた肺における泡沫細胞及び好酸性細胞の集簇については、血液透過性が亢進した結果、「ピリダリルあるいは代謝物が肺胞に浸出し、肺胞マクロファージに貪食され、組織学的に大型の泡沫細胞として観察される」と考察しているが、当専門調査会は、この現象は、高用量投与群のみに認められた反応であり閾値が想定できること、ピリダリル等が肺胞に浸出するとの直接的な根拠はなく、ラットは他の動物より肺の泡沫細胞等が集簇しやすいこと等の理由から、他の二次的な反応に起因する可能性があるものとする。

ラットでは卵巣及び副腎の内分泌臓器に空胞化が認められたため、ホルモンレセプターに対する直接作用、ホルモンの生合成、性ホルモンの測定に関する試験が実施され、それらの結果、本剤の内分泌系の影響は重篤でないと考えられる。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 3.40mg/kg 体重/日、マウスで 4.78mg/kg 体重/日、イヌで 20mg/kg 体重/日であると考えられる。発がん性は認められない。

繁殖試験では 200ppm 以上投与群の雌で性成熟の遅延がみられたが、繁殖成績に本剤の影響は認められなかった。また、甲状腺の小型濾胞増加が経産雌ラットで認められたが、分娩後のラットでは、哺育期間中抑制されていた甲状腺機能が、離乳後急速に回復することが報告されており、このような生理的な変動が、本所見の発現頻度に影響している可能性があるかと推測された。本試験で得られた無毒性量は 2.80mg/kg 体重/日であると考えられる。

催奇形性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児動物で 250mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児動物で 50mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、染色体異常試験以外は陰性であった。染色体異常試験では、S9mix 存在下において、構造異常並びに数的異常が認められたが、1) 出現頻度は 10%未満の低いものであること、2) 細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、3) *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び特に染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。

脱塩酸体については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、細菌を用いた復帰突然変異試験以外は陰性であった。復帰突然変異試験で *S. typhimurium* TA1535 株に認められた陽性反応は、用量相関性も再現性も明確でない。また、遺伝子突然変異試験における陰性反応と小核試験における陰性反応を考えあわせると、生体にとって特段問題となるものではないと考える。

代謝分解物 (S-1812-DP) の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった。

各試験における無毒性量は表9のとおりである。

表9 各試験における無毒性量

| 動物種 | 試験 | 無毒性量 | 備考 |
|-----|------------------------|---|-------------|
| イヌ | 90日間亜急性毒性試験 | 雄：10mg/kg 体重/日 雌：10mg/kg 体重/日 | |
| | 12カ月間慢性毒性試験 | 雄：20mg/kg 体重/日 雌：20mg/kg 体重/日 | |
| ラット | 90日間亜急性毒性試験 | 雄：5.56mg/kg 体重/日 雌：6.45mg/kg 体重/日 | |
| | 90日間亜急性毒性試験 (高純度品) | 雄：4.68mg/kg 体重/日 雌：5.37mg/kg 体重/日 | |
| | 24カ月間慢性毒性/発がん性 併合試験 | 雄：3.40mg/kg 体重/日 雌：4.10mg/kg 体重/日 | 発がん性は認められない |
| | 繁殖試験 | 親動物及び児動物： P雄：2.80mg/kg 体重/日 P雌：3.11mg/kg 体重/日 F ₁ 雄：3.40mg/kg 体重/日 F ₁ 雌：3.62mg/kg 体重/日 | 繁殖毒性は認められない |
| | 催奇形性試験 | 母動物：10 mg/kg 体重/日 胎児：250mg/kg 体重/日 | 催奇形性は認められない |
| マウス | 78週間発がん性試験 | 雄：5.04mg/kg 体重/日 雌：4.78mg/kg 体重/日 | 発がん性は認められない |
| ウサギ | 催奇形性試験 | 母動物：50mg/kg 体重/日 胎児：50mg/kg 体重/日 | 催奇形性は認められない |

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量 (ADI) を設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.028mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 繁殖試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2世代 |
| (投与方法) | 混餌投与 |
| (無毒性量) | 2.80mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名 |
|--------------------------------|--|
| S-1812-Py-OH | 2-[3-[2,6-ジクロロ-4-[(3,3-ジクロロアリロキシ]フェノキシ]プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジノール |
| S-1812-DP | 3,5-ジクロロ-4-[3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)]-プロポキシフェノール |
| S-1812-DP-Me | 2-[3-(2,6-ジクロロ-4-メトキシフェノキシ)プロポキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン |
| S-1812-Ph-CH ₂ COOH | 2-[3,5-ジクロロ-4-[3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)]-プロポキシ]フェノキシ酢酸 |
| HPHM | 3-[2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロプロップ-2-エニロキシ)フェノキシ]-プロパノール |
| DCHM | 3-[2,6-ジクロロ-4-(3,3-ジクロロ-2-プロペニル)オキシ]-フェノール |
| S-1812-PYP | 3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)プロパノール |
| TPPA | 3-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジロキシ)プロピオン酸 |
| HTFP | 5-トリフルオロメチル-2-ヒドロキシピリジン |
| HPDO | 5-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-2-ピリドン |
| N-methyl-HTFP | 5-トリフルオロメチル-N-メチル-2-ピリドン |
| N-methyl-HPDO | 5-トリフルオロメチル-3-ヒドロキシ-N-メチル-2-ピリドン |

<別紙 2 : 作物残留試験成績>

| 作物名 (栽培形態)(分析部位) 実施年度 | 試験 圃場 数 | 剤型 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | |
|------------------------------|---------------|----|------------------|-----------|------------|------------|-------|
| | | | | | | 最高値 | 平均値 |
| キャベツ (露地) (葉球) 2000年度 | 2 | SC | 150 | 2 | 1 | 0.23 | 0.13 |
| | | | | 2 | 3 | 0.24 | 0.13 |
| | | | | 2 | 7 | 0.04 | 0.03 |
| | | | | 4 | 1 | 0.55 | 0.22 |
| | | | | 4 | 3 | 0.38 | 0.18 |
| | | | | 4 | 7 | 0.38 | 0.16 |
| はくさい (露地) (茎葉) 2000年度 | 2 | SC | 150 | 2 | 7 | 0.37 | 0.18 |
| | | | | 2 | 14 | 0.20 | 0.10 |
| | | | | 2 | 21 | 0.23 | 0.10 |
| レタス (施設) (茎葉) 2000年度 | 2 | SC | 150 | 1 | 3 | 6.77 | 3.86 |
| | | | | 1 | 7 | 1.96 | 1.36 |
| | | | | 1 | 14 | 0.40 | 0.28 |
| | | | | 2 | 7 | 1.72 | 1.45 |
| | | | | 2 | 14 | 1.05 | 0.48 |
| | | | | 2 | 21 | 0.26 | 0.17 |
| だいこん (露地) (葉部) 2000年度 | 2 | SC | 150 | 1 | 3 | 6.23 | 4.22 |
| | | | | 1 | 7 | 4.73 | 2.83 |
| | | | | 1 | 14 | 2.08 | 1.30 |
| | | | | 2 | 14 | 2.34 | 1.42 |
| | | | | 2 | 21 | 1.57 | 0.86 |
| | | | | 2 | 28 | 0.75 | 0.24* |
| だいこん (露地) (根部) 2000年度 | 2 | SC | 150 | 1 | 3 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 7 | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 1 | 14 | <0.01 | 0.01* |
| | | | | 2 | 14 | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 2 | 28 | <0.01 | <0.01 |
| 葉ねぎ (露地) (茎葉) 2000年度 | 2 | SC | 100 | 2 | 3 | 1.63 | 1.00 |
| | | | | 2 | 7 | 0.91 | 0.56 |
| | | | | 2 | 14 | 0.51 | 0.36 |
| | | | | 4 | 3 | 1.81 | 1.06 |
| | | | | 4 | 7 | 1.11 | 0.92 |
| | | | | 4 | 14 | 0.76 | 0.57 |
| 根深ねぎ (露地) (茎葉) 2000年度 | 2 | SC | 100 | 2 | 3 | 0.75 | 0.58 |
| | | | | 2 | 7 | 0.66 | 0.47 |
| | | | | 2 | 14 | 0.19 | 0.17 |
| | | | | 4 | 3 | 1.25 | 0.82 |
| | | | | 4 | 7 | 0.53 | 0.41 |
| | | | | 4 | 14 | 0.44 | 0.32 |
| なす (施設) (果実) 2000年度 | 2 | SC | 200~202 | 2 | 1 | 0.39 | 0.34 |
| | | | | 2 | 3 | 0.29 | 0.20 |
| | | | | 2 | 7 | 0.17 | 0.10 |
| | | | | 4 | 1 | 0.27 | 0.25 |
| | | | | 4 | 3 | 0.22 | 0.21 |
| | | | | 4 | 7 | 0.12 | 0.11 |
| トマト (施設) (果実) 2001年度 | 2 | SC | 225~300 | 2 | 1 | 0.29 | 0.21 |
| | | | | 2 | 3 | 0.39 | 0.25 |
| | | | | 2 | 7 | 0.33 | 0.20 |
| | | | | 2 | 14 | 0.21 | 0.17 |
| ピーマン (施設) (果実) 2001年度 | 2 | SC | 200 | 2 | 1 | 0.51 | 0.44 |
| | | | | 2 | 3 | 0.76 | 0.54 |
| | | | | 2 | 7 | 0.58 | 0.36 |
| いちご (施設) (果実) 2000年度 | 2 | SC | 150~250 | 2 | 1 | 1.28 | 0.95 |
| | | | | 2 | 3 | 1.40 | 0.66 |
| | | | | 2 | 7 | 0.91 | 0.62 |
| | | | | 4 | 1 | 1.68 | 1.33 |
| | | | | 4 | 3 | 1.44 | 1.20 |
| | | | | 4 | 7 | 1.24 | 0.98 |
| ブロッコリー (露地) (花蕾) 2003年 | 2 | SC | 200 | 2 | 7 | 0.61 | 0.50 |
| | | | | 2 | 14 | 0.27 | 0.14 |
| | | | | 2 | 21 | 0.05 | 0.02 |

| 作物名 (栽培形態)(分析部位) 実施年度 | 試験 圃場 数 | 剤型 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | |
|------------------------------|---------------|----|------------------|-----------|------------|------------|-------|
| | | | | | | 最高値 | 平均値 |
| ミニトマト (施設) (果実) 2003年 | 2 | SC | 200~300 | 2 | 1 | 1.79 | 1.24 |
| | | | | 2 | 7 | 1.29 | 1.05 |
| | | | | 2 | 14 | 1.21 | 0.80 |
| とうがらし類 (施設) (果実) 2003年 | 2 | SC | 250~285 | 2 | 1 | 2.15 | 1.78 |
| | | | | 2 | 7 | 1.45 | 1.05 |
| | | | | 2 | 14 | 0.66 | 0.34 |
| ししとう (施設) (果実) 2003年 | 2 | SC | 150~300 | 2 | 1 | 1.62 | 1.06 |
| | | | | 2 | 7 | 1.23 | 1.09 |
| | | | | 2 | 14 | 0.92 | 0.86 |
| だいず (露地) (乾燥子実) 2003年 | 2 | SC | 150~180 | 2 | 7 | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 2 | 14 | 0.05 | 0.02* |
| | | | | 2 | 21 | 0.01 | 0.01* |

- 注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、SC: フロアブル
- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
 - ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙3：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|-----------------|--------------------------------|
| AR | アンドロゲンレセプター |
| ER α | エストロゲンレセプター α |
| γ -GTP | γ -グルタミルトランスペプチダーゼ |
| TR α | 甲状腺ホルモンレセプター α |
| 17 β -HSD | 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ |

<参照>

- 1 農薬抄録ピリダリル（殺虫剤）：住友化学工業（株）、2003年、一部公表（HP：<http://www.acis.go.jp/syouroku/%CB%DF%D8%C0%DE%D8%D9/%CB%DF%D8%C0%DE%D8%D9.htm>）
- 2 ピリダリルのラットに対する高用量および低用量の単回経口投与における体内分布と代謝試験（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米）、PTRL East, Inc.（米）、2002年、未公表
- 3 ピリダリルのラットにおける薬物動態（GLP対応）：PTRL East, Inc.（米）、2002年、未公表
- 4 ピリダリルのラットにおける組織内分布（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米）、PTRL East, Inc.（米）、2002年、未公表
- 5 ピリダリルのラットにおける胆汁排泄（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米）、PTRL East, Inc.（米）、2002年、未公表
- 6 ピリダリルのラットにおける代謝（14日間反復経口投与）（GLP対応）：住友化学工業（株）生物環境科学研究所、2001年、未公表
- 7 ピリダリルの泌乳期ヤギにおける代謝（GLP対応）：Ricerca, LLC（米）、2002年、未公表
- 8 ピリダリルのハクサイにおける代謝試験（GLP対応）：Ricerca（米）、2000年、未公表
- 9 ピリダリルのトマトにおける代謝試験（GLP対応）：Ricerca（米）、2000年、未公表
- 10 ピリダリルのいちごにおける代謝試験：住友化学工業（株）、2000年、未公表
- 11 ピリダリルの土壌における代謝・分解試験：住友化学工業（株）、2001年、未公表
- 12 ピリダリルの加水分解運命試験：Valent U.S.A. Corporation、2002年、未公表
- 13 ピリダリル（ピリジルラベルおよびフェニルラベル）の水中光分解試験（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米）、2002年、未公表
- 14 ピリダリル（プロペニルラベル）の水中光分解試験（GLP対応）：PTRL West, Inc.（米）、2002年、未公表
- 15 ピリダリルの土壌残留試験成績：住友化学工業（株）、2003年、未公表
- 16 ピリダリルの後作物残留試験成績：住友化学工業（株）、2001年、未公表
- 17 ピリダリルの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2003年、未公表
- 18 ピリダリルの作物残留試験成績：住友化学工業（株）、2003年、未公表
- 19 ピリダリルのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999年、未公表
- 20 ピリダリルのラットにおける急性経皮毒性試験（GLP対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999年、未公表
- 21 ピリダリルのラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英）、2002年、未公表
- 22 ピリダリルのウサギにおける一次眼刺激性試験（GLP対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999年、未公表
- 23 ピリダリルのウサギにおける一次皮膚刺激性試験（GLP対応）：Covance Laboratories, Inc.（米）、1999年、未公表
- 24 ピリダリルのモルモットにおける皮膚感作性試験（Maximization法）（GLP対応）：住友化学工業（株）、2002年、未公表
- 25 ピリダリルのイヌを用いた亜急性毒性試験（GLP対応）：（株）パナファーム・ラボラトリ