

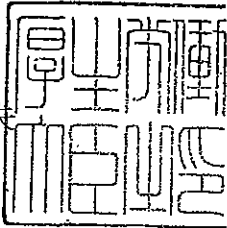
厚生労働省発食安第0717001号

平成19年7月17日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ピラクロニル

平成19年9月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年7月17日厚生労働省発食安第0717001号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくピラクロニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で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。

(別添)

ピラクロニル

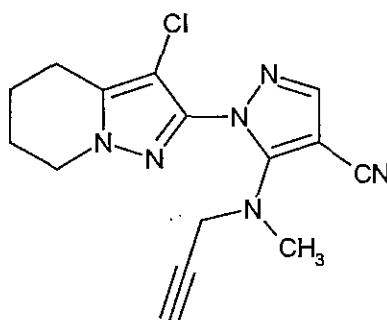
1. 品目名：ピラクロニル (Pyraclozil)

2. 用途：除草剤

ピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である。作用機構は、プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼの活性を阻害することにより作用すると考えられている。

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

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{15}ClN_6$
分子量 314.78
水溶解度 50.1 mg/L (20°C)
分配係数 $\log_{10}P_{ow}=2.18$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 3.6%ピラクロニル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北)	移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、移植 後30日まで	壤土～埴土	500mL/10a	1回	原液 湛水 散布	北海道
		植代後～ 移植4日前 または 移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、移植 後30日まで	砂壤土～ 埴土				全域(北海道、近畿・中国・四国を除く)の普通期及び早期栽培地帯
							近畿・中国・四国の普通期栽培地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(2) 1.8%ピラクロニル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北)	移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、移植 後30日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
		植代後～ 移植4日前 または 移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、移植 後30日まで	砂壤土～ 埴土				全域(北海道、近畿・中国・四国を除く)の普通期及び早期栽培地帯
							近畿・中国・四国の普通期栽培地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

(3) 2.0%ピラクロニル・2.0%ベンゾビシクロン・8.0%ベンゾフェナップ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ ヘラオモダカ (北海道、東北)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植 後30日まで	壤土～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道 東北 北陸
			砂壤土～ 埴土				関東以西の普通 期及び早期栽培 地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内、ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数：2回以内

(4) 3.6%ピラクロニル・4.0%ベンゾビシクロン・14.5%ベンゾフェナップ粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ アオミドロ・藻類に よる表層はく離 (北海道、近畿、中 国・四国)	移植後5日～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植 後30日まで	壤土～埴土	小包装 (パック) 10個 (500g) / 10a	1回	水田に 小包装 (パック) のまま 投げ入 れる	全域(関東・東 山・東海を除く) の普通期及び早 期栽培地帯
			砂壤土～ 埴土				関東・東山・東海 の普通期及び早 期栽培地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

ベンゾビシクロンを含む農薬の総使用回数：2回以内、ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数：2回以内

(5) 3.7%ピラクロニル・1.7%イマゾスルフロン・16.3%プロモブチド水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類による表層はく離 (北陸、九州を除く)	移植直後～ ノビエ2葉期 ただし、移植 後30日まで	壤土～埴土	500mL/10a	1回	原液 灌水 散布	北海道
		移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、移植 後30日まで					全域(北海道、九州を除く)の普通 期及び早期栽培 地帯
		移植直後～ ノビエ2葉期 ただし、移植 後30日まで	砂壤土～ 埴土				九州の普通期及 び早期栽培地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

イマゾスルフロンを含む農薬の総使用回数：2回以内、プロモブチドを含む農薬の総使用回数：2回以内

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

ピラクロニル

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

1- (3-クロロ-4-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) -5- (メチルアミノ) ピラゾール-4-カルボニトリル (PM-5)

②分析法の概要

試料を水で膨潤させ、アセトニトリル/水混液で抽出した後、C₁₈ ミニカラムを用いて固相抽出する。代謝物PM-5の糖抱合体画分は酸加水分解によりPM-5に変換する。凝固液処理(稲わらのみ)、グラファイトカーボン/NH₂積層ミニカラム、シリカゲルミニカラム、フロリジルミニカラムの順に精製を行い、ピラクロニルと代謝物M-1はガスクロマトグラフ(NPD)を、PM-5は高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。なお、M-1及びPM-5については、ピラクロニル換算した値で示す。

検出限界 0.01~0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

水稲

水稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、4.0%フロアブル剤を計2回原液湛水散布（500mL/10a）したところ、散布後75～95日の最大残留量^{注）}は以下のとおりであった。

ピラクロニル：<0.01、<0.01 ppm

M-1：<0.01、<0.01 ppm

PM-5：<0.01、<0.01 ppm

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、4.0%フロアブル剤を計2回原液湛水散布（500mL/10a）したところ、散布後75～95日の最大残留量は以下のとおりであった。

ピラクロニル：<0.05、<0.05 ppm

M-1：<0.05、<0.05 ppm

PM-5：<0.05、<0.05 ppm

水稲（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、2.0%粒剤を計2回湛水散布（1kg/10a）したところ、散布後75～95日の最大残留量は以下のとおりであった。

ピラクロニル：<0.01、<0.01 ppm

M-1：<0.01、<0.01 ppm

PM-5：<0.01、<0.01 ppm

水稲（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、2.0%粒剤を計2回湛水散布（1kg/10a）したところ、散布後75～95日の最大残留量は以下のとおりであった。

ピラクロニル：<0.05、<0.05 ppm

M-1：<0.05、<0.05 ppm

PM-5：<0.05、<0.05 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注）最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

7. ADIの評価

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18年1月13日付厚生労働省発食安第0113006号により、食品安全委員会あて意見を求めたピラクロニルに係る食品健康影響評価（案）について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.44 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0044 mg/kg 体重/day

9. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、全ての国又は地域において、残留基準は設定されていない。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ピラクロニル

作物残留試験において、ピラクロニルの代謝物であるM-1及びPM-5について分析が行われているが、いずれの作物残留試験においても検出限界未満であることから、規制対象として含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価 (案) においては、暴露評価対象物質としてピラクロニル、M-1及びPM-5を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のピラクロニルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量 (理論最大一日摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

	TMD I / ADI (%) ^{注)}
国民平均	3.9
幼小児 (1~6 歳)	7.0
妊婦	2.9
高齢者 (65 歳以上)	4.0

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

ピラクロニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【ピラクロニル/M-1/PM-5】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	4.0%フアブル	500mL/10a 原液湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日)
水稻 (稲わら)	2	4.0%フアブル	500mL/10a 原液湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05(2回、75日) 圃場B:<0.05/<0.05/<0.05(2回、75日)
水稻 (玄米)	2	2.0%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日)
水稻 (稲わら)	2	2.0%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.05/<0.05/<0.05(2回、75日) 圃場B:<0.05/<0.05/<0.05(2回、75日)

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「ピラクロニル」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

農薬名 ピラクロニル

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう)	0.05		申			<0.01, <0.01, <0.01, <0.01

ピラクロニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品群	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
米(玄米)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
計		9.3	4.9	7.0	9.4
ADI比(%)		3.9	7.0	2.9	4.0

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年12月21日 農薬登録申請（水稻に係る新規登録申請）
平成18年 1月13日 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに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18年 1月19日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 2月 1日 第41回食品安全委員会農薬専門調査会
平成19年 3月28日 第9回農薬専門調査会総合評価第二部会
平成19年 4月27日 第16回農薬専門調査会幹事会
平成19年 5月31日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成19年 7月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成19年 7月18日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成19年 8月 2日 食品安全委員会（報告）
平成19年 8月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

【委員】

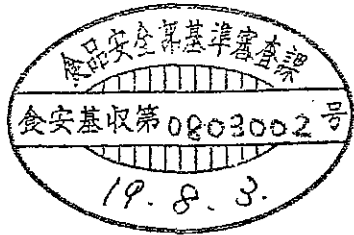
- | | |
|---------|-------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斎藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室助教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 社団法人農林水産先端技術産業振興センター調査広報部 調査役 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

ピラクロニル

食品名	残留基準値 ppm
米	0.05

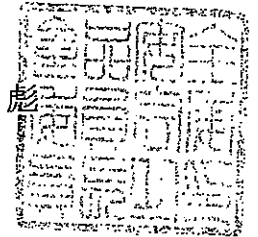


資料 3-3-3

府食第 748 号
平成 19 年 8 月 2 日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 1 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0113006 号をもって貴省から当委員会に対して求められたピラクロ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

ピラクロニルの一日摂取許容量を 0.0044 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ピラクロニル

2007年8月

食品安全委員会

目次

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

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

<審議の経緯>

- 2005年 12月 21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 2006年 1月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0113006 号）（参照 1～58）
- 2006年 1月 16日 同接受
- 2006年 1月 19日 食品安全委員会第 127 回会合（要請事項説明）（参照 59）
- 2006年 2月 1日 農薬専門調査会第 41 回会合（参照 60）
- 2007年 1月 16日 追加資料受理（参照 61）
- 2007年 3月 28日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 9 回会合（参照 62）
- 2007年 4月 27日 農薬専門調査会幹事会第 16 回会合（参照 63）
- 2007年 5月 31日 食品安全委員会第 192 回会合（報告）
- 2007年 5月 31日 より 6月 29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 8月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 2日 食品安全委員会第 201 回会合（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>

(2006年 6月 30日まで)	(2006年 12月 20日まで)	(2006年 12月 21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上彪	本間清一	本間清一

* 2007年 2月 1日から
** 2007年 4月 1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年 3月 31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日まで

要 約

ピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である「ピラクロニル」(IUPAC : 1-(3-クロロ-4,5,6,7-テトラヒドロピラズロ[1,5- α]ピリジン-2-イル)-5-[メチル(プロパ-2-イニル)アミノ]ピラゾール-4-カルボニトリル)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(イネ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.44 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピラクロニル

英名：pyraclonil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS(No. 158353-15-2)

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

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

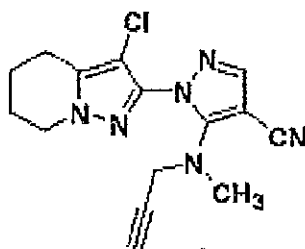
4. 分子式

C₁₅H₁₅ClN₆

5. 分子量

314.78

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

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

II. 試験結果概要

各種運命試験（II. 1~4）は、ピラクロニルのテトラヒドロピラゾロ[1,5- α]ピリジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（thp- ^{14}C -ピラクロニル）及びピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識したもの（pyr- ^{14}C -ピラクロニル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピラクロニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態（ラット）

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

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

表 1 血漿中放射能濃度推移*

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

*)4 動物の平均。

(2) 排泄

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

投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

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

表 2 尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

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

※)ケージ洗液を含む。

(3) 胆汁排泄

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

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

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

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

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

※)ケージ洗液を含む。

(4) 体内分布（単回投与）

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

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

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

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

表4 主要組織中の残留放射能濃度 (単回投与)

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

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

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

(5) 体内分布 (反復投与)

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

主要組織中の残留放射能濃度は表 5 に示されている。

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

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

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

表 5 主要組織中の残留放射能濃度 (反復投与)

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

(6) 体内分布 (単回投与・補足試験)

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

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

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

表 6 尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

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

※)ケージ洗液を含む。

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

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

表 7 主要組織中の残留放射能濃度

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

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

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

(7) 代謝物同定・定量

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

単回投与後の糞及び尿中における代謝物は表 8 に示されている。

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

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

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

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

表 8 単回投与後の糞及び尿中における代謝物 (%TAR)

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

— : 検出されず。

* : 代謝物 II についてはピーク 1 とピーク 2 の値を示す。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

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

表 9 水稻における植物体内運命試験の試験設計概要

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

※：中間期はピラクロニル散布 42 日後、登熟期は 113 日後

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

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

表 10 ピラクロニル及び主要代謝物の残留量

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

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

に 10%TRR を超えて生成する代謝物は認められなかった。(参照 9)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌

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

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

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

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

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

(2) 好氣的土壌

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

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

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

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

(3) 好氣的土壤（分解物 XIX）

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

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

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

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

(4) 土壤吸着試験

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

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

(2) 水中光分解試験

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

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

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

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

度は極めて遅かった。また、自然水における実験条件下での DT₅₀ 及び DT₉₀ は、42 日及び 140 日であり、春季東京（北緯 35°）の太陽光換算では 108 日及び 359 日と分解速度が緩衝液に比べ急速に加速された。（参照 14）

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（長野県）及び洪積埴壤土（大阪府）を用いて、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XIX を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は、ピラクロニルとしては 5～142 日、ピラクロニルと代謝物の合量として 6～187 日であった（表 11）。（参照 15）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度 ¹⁾	土壌	ピラクロニル	ピラクロニル+ 代謝物
容器内試験	0.2 mg/kg	火山灰軽埴土	142	187
		洪積埴壤土	128	186
圃場試験	200 g ai/ha	火山灰軽埴土	5	6
		洪積埴壤土	5	6

1) : 容器内試験で原体、圃場試験で 2.0%粒剤を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XII を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、ピラクロニル及び代謝物 XVIII についてはガスクロマトグラフ（NPD）を用いて、代謝物 XII については高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量するものであった。

結果は表 12 に示されており、ピラクロニル、代謝物 XVIII 及び XII 全て検出限界未満であった（参照 16）。

表 12 作物残留試験成績

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	ピラクロニル		XVIII*		XII*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 玄米 2003 年	2	200 ^{FL}	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				90-95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 稲わら 2003 年	2	200 ^{FL}	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				90-95	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 玄米 2003 年	2	200 ^G	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				90-95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

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

注) ・FL:4.0%フロアブル剤、G:2.0%粒剤

・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

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

7. 一般薬理試験

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

表 13 一般薬理試験

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

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

8. 急性毒性試験

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

各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 19~22)

表 14 急性毒性試験結果概要 (原体)

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

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

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 23~29)

表 15 急性毒性試験結果概要 (原体混在物及び代謝物)

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

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。(参照 30、31)

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)①

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

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

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

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

¹: 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、2000 及び 4000 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

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

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

2.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 19 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

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

表 20 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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

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

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