

農薬評価書

ピリフタリド

2008年1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. 安全性に係る試験の概要..... | 7 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 7 |
| (1) 薬物動態..... | 7 |
| (2) 排泄・分布（単回経口）..... | 7 |
| (3) 排泄・分布（反復経口）..... | 8 |
| (4) 胆汁排泄..... | 8 |
| (5) 体内分布..... | 8 |
| (6) 代謝物同定・定量..... | 9 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 9 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 10 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 10 |
| (2) 土壌吸着試験..... | 11 |
| 4. 水中運命試験..... | 11 |
| (1) 加水分解試験（緩衝液）..... | 11 |
| (2) 水中光分解試験（精製水及び自然水）..... | 11 |
| (3) 水中光分解試験（自然水）..... | 11 |
| (4) 水中光分解試験（緩衝液）..... | 12 |
| 5. 土壌残留試験..... | 12 |
| 6. 作物残留試験..... | 12 |
| 7. 一般薬理試験..... | 13 |
| 8. 急性毒性試験..... | 14 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 15 |

| | |
|-------------------------------|----|
| 10. 亜急性毒性試験 | 15 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) | 15 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) | 16 |
| (3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) | 16 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 17 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) | 17 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 17 |
| (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス) | 19 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 19 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 19 |
| (2) 発生毒性試験(ラット) | 20 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ) | 21 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 21 |
| 14. その他の試験 | 22 |
| (1) ラットを用いた肝薬物代謝活性及び甲状腺機能検討試験 | 22 |
| (2) マウスを用いた各種検討試験 | 23 |
| ① 肝薬物代謝活性検討試験 | 23 |
| ② BrdU免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験 | 23 |
| ③ PCNA免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験 | 23 |
| III. 食品健康影響評価 | 24 |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 26 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 27 |
| ・参照 | 28 |

<審議の経緯>

- 2002年 12月 24日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 3月 5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 0305021 号）（参照 2、
3）
2007年 3月 6日 関係書類の接受
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）
2007年 6月 25日 第 7 回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照 5）
2007年 12月 5日 第 32 回農薬専門調査会幹事会（参照 6）
2007年 12月 13日 第 219 回食品安全委員会（報告）
2007年 12月 13日 より 2008年 1月 11日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 1月 15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
2008年 1月 17日 第 222 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>

- 見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一
*: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>

（2007年 3月 31日まで）

- | | | |
|------------|------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 佐々木有 | 林 真 |
| 赤池昭紀 | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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 真
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
代田真理子****
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日から

要 約

イソベンゾフラン環を持つ除草剤である「ピリフタリド」(CAS No.135186-78-6)について、農薬抄録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(水稻)、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(ラット及びマウス)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリフタリド投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた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0.56 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0.0056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリフタリド

英名：pyriftalid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-7-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イルチオ)-3-メチル-2-ベンゾフラン
-1(3H)-オン

英名：(RS)-7-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-ylthio)-3-methyl-2-benzofuran
-1(3H)-one

CAS (No.135186-78-6)

和名：7-[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)チオ]-3-メチル
-1(3H)-イソベンゾフラン

英名：7-[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)thio]-3-methyl
-1(3H)-isobenzofuranone

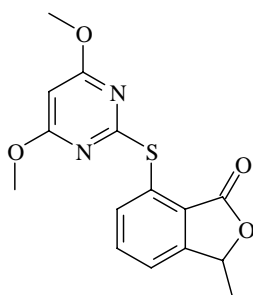
4. 分子式

C₁₅H₁₄N₂O₄S

5. 分子量

318.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリフタリドは、1989年にチバガイギー社（現：シンジェンタ社）によって開発されたイソベンゾフラン環を持つ除草剤であり、イネ科雑草に対する防除効果を有する。作用機構は、分岐鎖アミノ酸の1種であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成に参与する植物に特有のアセトラクテート合成酵素（ALS）の働きを阻害し、タンパク質代謝に異常を来すとされている。

日本では、2002年に初回農薬登録されており、諸外国では韓国で農薬登録されている。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。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II. 1~4）は、ピリフタリドのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]ピリフタリド）及びピリミジン環の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]ピリフタリド）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ピリフタリドに換算した。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

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量（0.5 mg/kg 体重）または高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

全血中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量群では、投与0.5~1時間後にC_{max}に達した後、二相性の減衰を示した。高用量群では、投与0.25~0.5時間後にC_{max}に達した後、再び増加し、投与12~24時間後に2回目のピークを示した。（参照2）

表1 全血中放射能濃度推移

| 投与量 | [phe- ¹⁴ C]ピリフタリド | | | | [pyr- ¹⁴ C]ピリフタリド | | | |
|-----------------------------|------------------------------|------|------|------|------------------------------|------|------|------|
| | 低用量 | | 高用量 | | 低用量 | | 高用量 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T _{max} (時間) | 0.5 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 0.5 |
| C _{max} (µg/g) | 0.42 | 0.68 | 9.0 | 5.5 | 0.25 | 0.24 | 5.0 | 5.8 |
| T _{1/2} (時間) α相/β相 | 4/14 | 4/25 | -/24 | -/23 | 4/64 | 3/67 | -/51 | -/61 |

T_{max}：最高濃度到達時間、C_{max}：最高濃度、T_{1/2}：半減期

-：二相性を示さなかったため求めず

(2) 排泄・分布（単回経口）

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

低用量群では、総投与放射能（TAR）の64.7~79.2%が消化管から吸収され、投与後96時間に84.5~100%TARが排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後168時間に雄で62.3~70.5% TAR、雌で71.2~76.5%TARが排泄された。糞中への排泄は雄で31.6~33.0% TAR、雌で18.3~21.3%TARと雄でやや多く、排泄経路に性差が認められたが、標識位置による差は認められなかった。投与7日後の組織内残留は0.2~1.5%TARであり、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、[phe-¹⁴C]ピリフタリドでは最大で0.0053 µg/g、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでは最大で0.0471 µg/gと標識位置による差が認められたが、性差は認められなかった。

高用量群では吸収率が 25.0~35.5%と著しく低下したが、投与後 96 時間に 90.3~95.2%TAR が排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間に糞中に 59.9~72.2%TAR、尿中に 24.0~34.2%TAR が排泄された。排泄経路に雌雄及び標識位置による差は認められなかった。投与 7 日後の組織内残留は 0.2~0.4%TAR であり、低用量群と同様、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、[phe-¹⁴C]ピリフタリドでは最大で 0.249 µg/g、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでは最大で 2.90 µg/g と標識位置による差が認められたが、性差は認められなかった。(参照 2)

(3) 排泄・分布 (反復経口)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) にピリフタリドの非標識体を高用量で 14 日間連続投与後、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量で単回経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

55.4~73.7%TAR が吸収され、投与後 96 時間に 90.6~94.3%TAR が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間までに雄で 54.2%TAR、雌で 71.4%TAR が排泄された。糞中への排泄は雄で 41.9%TAR、雌で 23.0%TAR と雄で多く、低用量単回投与群と同様、排泄経路に性差が認められた。投与 7 日後の組織内残留は 0.9~1.4%TAR であり、肝臓、腎臓、全血及び血漿で高く、最大で 0.0364 µg/g 検出された。排泄及び体内分布に、反復投与による影響は認められなかった。(参照 2)

(4) 胆汁排泄

胆管カニューレション処理した Wistar ラット (一群雄 3~5 匹) に [phe-¹⁴C]ピリフタリドを低用量、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

低用量群では 76.9~89.7%TAR が吸収され、投与後 48 時間に胆汁中に 17.1~29.7% TAR、尿中に 54.9~56.5%TAR が排泄された。高用量群では 21.5%TAR が吸収されたに過ぎず、投与後 48 時間の胆汁中、尿中及び糞中排泄を合計しても 42.3%TAR であり、消化管内に 47.1%TAR が残存した。

また、胆管カニューレション処理ラットと非処理ラットを比較した結果、低用量群における尿中排泄率の差が小さかったことから、再吸収は起こりづらく腸肝循環はほとんどないと考えられた。(参照 2)

(5) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 12~24 匹) に [phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは [pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

臓器・組織内の残留放射能濃度は、いずれの投与群でも肝臓、腎臓、全血及び血漿で高かった。ほとんどの組織において、低用量群では投与 0.5 時間後 (全血中 T_{max} 付近) が最も高く (0.0193~2.07 µg/g)、高用量群では投与 24~48 時間後

が最も高かった (0.103~15.5 µg/g)。放射能濃度はその後経時的に低下したが、臓器・組織内における $T_{1/2}$ は、用量及び性別に関係なく、[phe-¹⁴C]ピリフタリドに比べ[pyr-¹⁴C]ピリフタリドの方が長かった。(参照 2)

(6) 代謝物同定・定量

[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与[1.(2)]及び[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量反復経口投与[1.(3)]した Wistar ラットの投与後 168 時間の糞及び尿、[phe-¹⁴C]ピリフタリドを低用量、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを低用量または高用量で単回経口投与[1.(4)]した Wistar ラットの投与後 48 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中から認められた成分の大部分は親化合物であり、低用量群 (1.2~3.2% TAR) と比較して高用量群 (38.2~56.9% TAR) で高かった。その他の代謝物はいずれも 5% TAR 以下であり、多くは 1% TAR 以下であった。非抽出放射能は 0.1~13.3% TAR であり、低用量群では高用量群の約 2 倍であった。

尿中からは 32 種類の代謝画分と、少なくとも 36 種類の代謝物の存在が認められた。親化合物が低用量群で 7.6~19.9% TAR、高用量群で 3.1~9.3% TAR 認められ、親化合物以外に 10% TAR 以上認められた主要代謝物は B (4.6~14.2% TAR) であり、それに次いで K、[phe-¹⁴C]ピリフタリドに特有な代謝物 H と Q、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドに特有な代謝物 X が 1.2~9.0% TAR 認められた。他の代謝物はいずれも 5% TAR 以下であった。親化合物には量的な差が認められ、雌で雄の約 2 倍、低用量群で高用量群の約 2 倍であった。

胆汁中からは、糞及び尿で認められた代謝物の多くが認められた。主要代謝物は D とグルクロン酸抱合体である W 及び L であった。しかし、これらも含め、いずれの代謝物も 5% TAR 以下であった。

ラットに経口投与されたピリフタリドは複雑な代謝パターンを示したが、用量、性別、反復投与及び胆管カニュレーション処理による影響を受けなかった。ピリフタリドのラット体内における推定代謝経路は、第一段階としてピリミジン部位の脱メチル化 (主要経路)、ベンゾフラン環の 3 位及び 3-メチル基のヒドロキシル化、ジメトキシピリミジン部分の 5 位のヒドロキシル化、硫黄架橋部位の酸化、開裂及び S 酸化、第 2 段階として S メチル化、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、グルタチオン抱合と考えられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドをそれぞれ 328 g ai/ha、346 g ai/ha の施用量で播種 3 週間後 (5 葉期) の水稻 (品種：コシヒカリ) に茎葉散布し、水稻における植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部における総残留放射能 (TRR) は表 2 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリフタリド処理では 7 種類の代謝物が同定され、散布 105 日後に主要代謝物 H が稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 11.5% TRR (0.117 mg/kg)、

15.3%TRR (0.0020 mg/kg) 及び 28.3%TRR (0.0405 mg/kg) を占めた。その他に I が最大 6.4%TRR、K が最大 10.5%TRR、D、B、J 及び E がそれぞれ最大で 8.0%TRR 認められた。親化合物は稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 9.2%TRR (0.089 mg/kg)、2.0%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 10.1%TRR (0.014 mg/kg) であった。

[pyr-¹⁴C]ピリフタリド処理では 4 種類の代謝物が同定され、散布 105 日後に主要代謝物 K が稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 14.2%TRR (0.114 mg/kg)、0.2%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 1.2%TRR (0.001 mg/kg) を占めた。他に D 及び B が各試料中にそれぞれ最大で 9.2%TRR、E が稲わら及び籾殻中にそれぞれ最大で 5.6%TRR 認められた。親化合物は稲わら、玄米及び籾殻中でそれぞれ 10.0%TRR (0.080 mg/kg)、0.3%TRR (<0.001 mg/kg) 及び 18.6%TRR (0.023 mg/kg) であった。

水稻におけるピリフタリドの代謝は速やかであり、主要代謝経路は、硫黄の酸化による E の生成またはベンゾフラン環 3 位の酸化による D の生成とその後の脱メチルによる K の生成、ピリミジン部分の脱メチル化による B の生成とその後のベンゾフラン環 3 位の酸化による K の生成、E の生成に続く硫黄架橋の開裂、酸化による H、J 及び I の生成と考えられた。(参照 2)

表 2 各部における総残留放射能 (mg/kg、() 内は%TAR)

| 採取時期 | [phe- ¹⁴ C]ピリフタリド | | [pyr- ¹⁴ C]ピリフタリド | |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| | 茎葉 | 穂 | 茎葉 | 穂 |
| 処理 1 時間後 | 3.16 (1.1) | ／ | 4.49 (1.8) | ／ |
| 処理 28 日後 | 0.276 (1.7) | ／ | 0.267 (2.8) | ／ |
| 処理 70 日後 | 0.258 (2.9) | 0.026 (0.1) | 0.307 (7.5) | 0.049 (0.3) |
| 成熟期 (処理 105 日後) | 〈稲わら〉 0.971 (5.2) | 〈玄米〉 0.013 (<0.1) 〈籾殻〉 0.143 (0.1) | 〈稲わら〉 0.801 (4.0) | 〈玄米〉 0.062 (0.2) 〈籾殻〉 0.124 (0.1) |

／：試料採取せず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを、それぞれ沖積埴壤土 (兵庫)、壤土 (兵庫) に乾土あたり約 0.5 mg/kg の濃度で添加し、30°C、湛水条件下における好氣的土壌中運命試験が実施された。

処理直後の水相における抽出放射能は、[phe-¹⁴C]ピリフタリド及び[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでそれぞれ 77.3%TAR 及び 94.8%TAR であったが、その後経時的に減少し、処理 116~120 日後には両標識体とも 1.2~3.8%TAR になった。土壌相における抽出放射能は、両標識体とも処理 7~16 日後まで増加した後、試験終了時 (259 日後または 116 日後) まで減少し、[phe-¹⁴C]ピリフタリドでは 51.1%TAR (259 日後)、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでは 34.7%TAR (116 日後) となった。時間の経過に伴って、放射能が水相から土壌相へ移行したと考えられた。なお、両標識体とも非抽出性放射能は試験開始直後の<0.1~0.3%TAR から徐々に増加し、試験終了時には 30.3~35.4%TAR となった。

親化合物は速やかに分解し、[phe-¹⁴C]ピリフタリド及び[pyr-¹⁴C]ピリフタリドの推定半減期は、それぞれ5.4日及び6.8日であった。主要分解物は、Bと[phe-¹⁴C]ピリフタリド特有のFであった。Bの最高値は、[phe-¹⁴C]ピリフタリドでは59.4%TAR（処理16日後）、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでは53.7%TAR（処理14日後）であった。Fは処理153日後に最高値38.5%TARに達した。[phe-¹⁴C]ピリフタリドではHも認められたが、生成量は4.3%TAR以下であった。

好氣的湛水土壤におけるピリフタリドの主要分解経路は、脱メチル化によるBの生成、並びにピリミジン環部分のメチル基置換によるFの生成、もしくは酸化によるスルホキシド体であるHを経由し、結合残留物を生成するとともに、最終的にCO₂に分解される経路と考えられた。（参照2）

（2）土壤吸着試験

ピリフタリドの土壤吸着試験が4種類の国内土壤（軽埴土：新潟、石川及び高知、埴土：鹿児島）を用いて実施された。

吸着係数Kは14.8~230、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は694~16,000であった。（参照2）

4. 水中運命試験

（1）加水分解試験（緩衝液）

[phe-¹⁴C]ピリフタリドを用い、pH 4（フタル酸）、pH 5（酢酸）、pH 7（リン酸）及びpH 9（ホウ酸）の各緩衝液における加水分解試験が実施された。

ピリフタリドは、50°Cにおいて、pH 4、5及び7の各緩衝液中で安定であった。pH 9の緩衝液中では、25°C、50°C及び60°Cのいずれにおいても分解（ラクトン環の開裂）が認められ、推定半減期はそれぞれの温度で4.73日、0.26日及び0.10日であった。主要分解物はAaであり、25°C、30日間で最大89.7%TAR認められた。（参照2）

（2）水中光分解試験（精製水及び自然水）

ピリフタリド（非標識体）を滅菌精製水及び自然水（河川水、埼玉県志木市荒川中流）に0.5 µg/mLの濃度で添加し、キセノンランプ光（光強度：36.7 W/m²、波長：300~400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区では、両試験水ともに分解物I及びZが検出された。推定半減期は、精製水で5.2時間、自然水では4.7時間であった。これらは、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると、それぞれ1.02日及び0.92日であった。暗所対照区では、両試験水ともに分解は認められなかった。（参照2）

（3）水中光分解試験（自然水）

[phe-¹⁴C]ピリフタリドを自然水（河川水、スイス Froschweiher、Möhlín、Argau）に0.8 µg/mLの濃度で添加し、キセノンアークランプ光（光強度：63.9 W/m²、波長：300~400 nm）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区での推定半減期は 19.0 時間であり、東京における春の太陽光下での半減期に換算すると 6.5 日であった。主要分解物は I であり、最大で 37.5%TAR 認められた。CO₂ は経時的に増加し、試験終了時 (30 日) で 13.0%TAR 認められた。暗所対照区ではピリフタリドの分解は認められなかった。

主要分解経路は、硫黄架橋の開裂及びスルフィン酸の酸化と考えられた。(参照 2)

(4) 水中光分解試験 (緩衝液)

[phe-¹⁴C]ピリフタリドまたは[pyr-¹⁴C]ピリフタリドを、それぞれ pH 7 の滅菌緩衝液に 2.5 mg/L、1.1 mg/L の濃度で添加し、キセノンアークランプ光 (光強度: 40.8~44.5 W/m²、波長: 300~400 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区での推定半減期は、[phe-¹⁴C]ピリフタリド及び[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでそれぞれ 27.4 時間及び 28 時間であった。これらは、東京における春の太陽光下での半減期に換算するとそれぞれ 6.53 日及び 6.12 日であった。主要分解物は、[phe-¹⁴C]ピリフタリドでは I (最大で 15.3%TAR)、[pyr-¹⁴C]ピリフタリドでは Z (最大で 27.2%TAR) であった。CO₂ が試験終了時 (15 日) にそれぞれ 15.7%TAR 及び 6.0%TAR 認められた。両標識体とも、暗所対照区ではピリフタリドの分解は認められなかった。

主要分解経路は、硫黄架橋の開裂とそれに続く酸化と考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (青森) 及び洪積・埴壤土 (大阪) を用いて、ピリフタリド、分解物 B、F、I 及び Z を分析対象化合物とした水田 (湛水) 状態における土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績

| 試験 | 濃度 | 土壌 | 推定半減期 | |
|-------|-------------|---------|--------|------------|
| | | | ピリフタリド | ピリフタリド+分解物 |
| 圃場試験 | 270 g ai/ha | 火山灰・埴壤土 | 約 1 日 | 約 1 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 約 1 日 | 約 1 日 |
| 容器内試験 | 0.5 mg/kg | 火山灰・埴壤土 | 約 2 日 | 約 2 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 約 1 日 | 約 6 日 |

※圃場試験で 0.6%粒剤、容器内試験で純品を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピリフタリド及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 4 に示されており、全て定量限界未満であった。(参照 2)

表 4 作物残留試験成績

| 作物名(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) | | | |
|------------------|-----------|-------------------|-----------|------------|------------|--------|--------|--------|
| | | | | | ピリフタリド | | 代謝物 H | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| 水稲(玄米) 1999年 | 2 | 270 ^{SG} | 1 | 65-94 | <0.005 | <0.005 | <0.008 | <0.008 |
| 水稲(稲わら) 1999年 | | | | 65-94 | <0.04 | <0.04 | <0.06 | <0.06 |
| 水稲(玄米) 2000年 | 2 | 270 ^G | 1 | 85-95 | <0.005 | <0.005 | <0.008 | <0.008 |
| 水稲(稲わら) 2000年 | | | | 85-95 | <0.04 | <0.04 | <0.06 | <0.06 |
| 水稲(玄米) 2005年 | 2 | 360 ^G | 2 | 44-75 | <0.005 | <0.005 | <0.008 | <0.008 |
| 水稲(稲わら) 2005年 | | | | 44-75 | <0.02 | <0.02 | <0.04 | <0.04 |

- ・処理方法は散布処理とし、SG：顆粒水和剤、G：粒剤を用いた。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界の平均に<を付して記載した。

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 2)

表 5 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数 /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) | Wistar ラット | 雄 3 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 自発運動量 | Wistar ラット | 雄 12 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 麻酔作用 (睡眠作用) | Wistar ラット | 雄 8 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 痙攣誘発作用 (電撃) | Wistar ラット | 雄 10 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 正常体温 | Wistar ラット | 雄 6 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 一般状態 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄 3 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |

| | | | | | | | |
|-----------|----------------|------------------|------|--|-----------------------------|-----------------------------|--|
| | 麻酔作用 (睡眠時間) | ICR マウス | 雄 8 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| | 痙攣誘発作用 (電撃) | ICR マウス | 雄 10 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| 自律 神経系 | 摘出回腸 | Hartley モルモット | 雄 4 | $3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3}$ mg/mL (<i>in vitro</i>) | 3×10^{-4} mg/mL | 3×10^{-3} mg/mL | 直接作用（一過 性の収縮）及び バリウムによる 収縮反応の抑制 |
| 循環 器系 | 血圧・心拍数 | Wistar ラット | 雄 6 | 0、300、 1,000、3,000 (無麻酔) (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| 骨格 筋系 | 筋力 | ICR マウス | 雄 8 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| 消化 器系 | 腸管炭末 輸送能 | ICR マウス | 雄 8 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |
| 血液 系 | 血液凝固 | Wistar ラット | 雄 6 | 0、300、 1,000、3,000 (経口) | 3,000 | — | 影響なし |

※溶媒には、モルモットの摘出回腸を用いた試験のみ DMSO を用い、他の試験では CMC を用いて実施された。

8. 急性毒性試験

ピリフタリド、代謝物 H、I 及び Z を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 6 及び 7 に示されている。(参照 2)

表 6 急性毒性試験結果概要（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 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 経口 | Tif:MAG マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 経皮 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 呼吸速度の軽度な減少、眼周囲の汚れ、眼瞼痙攣 死亡例なし |
| | | >5.54 | >5.54 | |

表 7 急性毒性試験結果概要（代謝物）

| 検体 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|-------|------|----------------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 代謝物 H | 経口 | Wistar ラット 雌雄各 5 匹 | 1,900 | 2,360 | 活動低下または鎮静、立毛、横臥、呼吸困難、振戦及び強直性間代性痙攣 |
| 代謝物 I | 経口 | HanBrl:WIST ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| 代謝物 Z | 経口 | アルビノラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 軽度の活動低下及び立毛、うずくまり姿勢、運動失調 死亡例なし |

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、ヒマラヤンモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されており、結果は全て陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、3,000、7,500 及び 15,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。死亡例は認められず、検体投与による体重及び摂餌量への影響も認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：23.8 mg/kg 体重/日、雌：25.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 8 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 |
|-----------------|--|--|
| 15,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・赤血球粒度分布幅増加 ・尿中蛋白増加 ・腎比重量¹増加 ・腎尿細管円柱増加 ・腎盂拡張及び移行上皮過形成 ・脾へモジデリン沈着増加（頻度） | <ul style="list-style-type: none"> ・PLT 増加 ・TP、Alb 及び Glob 増加 ・尿中ウロビリノーゲン増加 ・脾へモジデリン沈着増強（程度） |
| 7,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・網状赤血球数増加 ・PLT 増加 ・腎絶対重量増加 ・肝腫大 | <ul style="list-style-type: none"> ・尿中 WBC 増加 ・腎比重量増加 ・肝細胞肥大 |
| 3,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・PT 低下 | <ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、カリウム及びリン増加 |

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

| | | |
|------------|--|--|
| 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Eos 増加 ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ T.Chol、TG 及び GGT 増加 ・ カリウム及びリン増加 ・ 尿中 WBC 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 腎尿細管萎縮の軽度増加 ・ 肝細胞肥大 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 脾髄外造血亢進 |
| 300 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、1,000 及び 30,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。死亡例及び検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 30,000 ppm 投与群の雄で TG 増加、肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (1.76 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (44.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 9 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 30,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 ・ TG 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 | 1,000 ppm 以下毒性所見なし |
| 50 ppm | 毒性所見なし | |

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、3,000 及び 15,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

死亡例は認められず、また一般状態、症状観察、機能検査、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査においても検体投与に関連した変化は認められなかった。15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量低下及び食餌効率低下が認められた。

本試験では、いずれの投与群でも神経毒性は認められなかった。雄ではその他の毒性所見も認められず、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雄で 15,000 ppm (1,140

mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (248 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

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) を用いた混餌 (原体 : 0、30、150、1,000、6,000 及び 30,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。死亡例は認められなかった。

本試験において、6,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺及び肝絶対・比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 29.6 mg/kg 体重/日、雌 : 31.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|---|
| 30,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Hb 及び Ht 低下 ・ PT 延長 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht 及び MCH 低下 ・ PLT 増加 ・ ALP 増加 |
| 6,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ TP 及び Glob 増加、A/G 比低下 ・ TG 及び ALP 増加 ・ 甲状腺及び肝絶対・比重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加 ・ 甲状腺及び肝絶対・比重量増加 |
| 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm、雌のみさらに 7,500 ppm 投与群も設定) 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄及び 7,500 ppm 投与群の雌で、限局性肝細胞過形成の発現頻度増加が認められたが、この組織像に変異肝細胞巣は認められず、また腫瘍性病変とは異なり、小葉構造を保持し、細胞異型性はなく、周囲の肝実質細胞への圧迫も観察されなかった。

脱髓により影響をうけた坐骨神経では、コレステロール肉芽腫 (コレステリン針状結晶の沈着) が 3,000 ppm 以上投与群の雌雄に数例認められた。加えて、雄では 1,000 ppm 以上投与群で神経線維の変性 (主に軸索の変性) の程度増強が認められた。このような脱髓及び神経線維の変性は、老齢ラットに自然発生的に発現することが知られており、本試験において神経学的異常を示唆する一般状態が観察されていないこと、神経系の他の部位、特に脳神経根に同様の変化が認めら

れていないことを考慮すると、坐骨神経に認められた変化は、加齢による変化が本剤投与で増強されたものと考えられた。また、コレステロール肉芽腫は、前述の老齢ラットにおける脱髓に伴って発生することが知られており、損傷した髓鞘から放出された脂質が蓄積されたものと考えられた。腰椎脊髄神経根の脱髓及び骨格筋の変性（萎縮）についても、坐骨神経にみられた変化に関連したものと考えられた。

腫瘍性病変については、検体投与に関連した腫瘍の発生及び増加は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髓等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (4.31 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.56 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 2)

表 11 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

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|---|
| 7,500 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 低下 ・ リン増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝結節 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、限局性肝細胞過形成 ・ 甲状腺濾胞細胞肥大 ・ 腰椎脊髄神経根の脱髓 |
| 3,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 低下 ・ 赤血球粒度分布幅及びヘモグロビン濃度分布幅増加 ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ 眼底部蒼白 ・ 肝絶対重量増加 ・ 肝変色巣 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、限局性肝細胞過形成 ・ 骨格筋変性（萎縮） ・ 坐骨神経の脱髓に伴うコレステロール肉芽腫 ・ 腰椎脊髄神経根の脱髓 | <ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝変色巣 ・ 骨格筋変性（萎縮） ・ 坐骨神経の脱髓に伴うコレステロール肉芽腫 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重減少 ・ GGT 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 坐骨神経の脱髓及び神経線維（主に軸索）の変性 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び体重減少 |
| 100ppm 以上 | 100 ppm 以下毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・ 坐骨神経の脱髓 |
| 10 ppm | | 毒性所見なし |

(3) 18ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、150、2,500 及び 7,000 ppm）投与による 18ヶ月間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 12 に示されている。2,500 ppm 以上投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が対照群と比較して増加したが、統計学的有意差はなく、発生時期に早期化も認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝単細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄：20.0 mg/kg 体重/日、雌：21.5 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 2）

表 12 18ヶ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|--|
| 7,000 ppm | ・肝の色素沈着（リポフスチン様及びセロイド様） | ・RBC、Hb 及び Ht 低下 ・腎比重量増加 |
| 2,500 ppm 以上 | ・肝及び腎絶対・比重量増加 ・肝単細胞壊死、変異肝細胞巣 ・慢性腎症 | ・肝絶対・比重量増加 ・腎絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、肝単細胞壊死 |
| 150 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、5,000 及び 15,000 ppm）投与による 2世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 13 に示されている。

親動物では、15,000 ppm 投与群 F₁ 世代の雌 1 例に立毛、活動低下及び腹横臥位が観察されたため切迫と殺された。剖検時に頭蓋に小結節が観察され、病理組織学的検査で腺癌であったが、この変化は偶発的所見と考えられ、投与の影響ではないと判断された。

児動物では、5,000 ppm 投与群の雄で亀頭包皮分離の平均日齢に統計学的有意差が認められた。しかし、包皮分離は、対照群では 1 例（22 日齢に観察）を除き 25～34 日齢に、投与群では 24～34 日齢に観察されており、対照群を含む各群における観察日齢の範囲はほぼ同等であった。また、親動物の繁殖能に関する指標は、P 世代及び F₁ 世代ともに投与による影響は認められなかった。従って、亀頭包皮分離平均日齢にみられた有意差は投与による影響ではなく、毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 以上投与群の雌雄に甲状腺濾胞上皮細胞肥大等が認められ、児動物では 5,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物で 100 ppm（P 雄：7.23 mg/kg

体重/日、P 雌：8.35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.67 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.3 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 2)

表 13 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

| | 投与群 | 親：P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|--------------|---|--|---|---|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 15,000 ppm | ・腎尿細管好塩基性化 (尿細管円柱を伴う) | ・腎尿細管好塩基性化 | ・甲状腺絶対・比重量増加 ・副腎比重量増加 ・下垂体前葉の細胞肥大 ・副腎皮質脂肪化 | ・1 例切迫と殺 ・副腎皮質脂肪化 |
| | 5,000 ppm 以上 | ・体重増加抑制 ・肝及び腎絶対・比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | ・体重増加抑制 ・肝及び腎絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性) ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | ・肝及び腎絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) ・胆管増生 ・腎尿細管好塩基性化 (尿細管円柱を伴う) ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | ・肝及び腎絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) ・腎尿細管好塩基性化 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 |
| | 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |
| 児動物 | 15,000 ppm | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制 | | |
| | 5,000 ppm 以上 | ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) | ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (小葉中心性) | ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) | ・肝絶対・比重量増加 ・肝細胞肥大 (5,000 ppm は小葉中心性、15,000 ppm ではび漫性) |
| | 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与による影響は認められなかった。胎児の内臓検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胸腺頸部残留の胎児例数に統計学的有意差が認められたが、この変異はラットで通常よく認められるため、検体の毒性を意味するものではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 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 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Russian ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、100 mg/kg 体重/日以上投与群では認められなかったことから、この流産は偶発的であり、投与による影響とは考えられなかった。胎児の骨格検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の尾椎体骨化遅延に統計学的有意差が認められたが、用量相関性はなく、1,000 mg/kg 体重/日投与群では有意差が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物及び胎児ともに、いずれの投与量においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で 1,000 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 2)

1 3. 遺伝毒性試験

ピリフタリド、代謝物 H、I 及び Z を用いて、標準的な試験を含む各種の遺伝毒性試験が実施された。結果は表 14 及び表 15 に示されている。

ピリフタリドについて、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培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた小核試験等の結果は全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 H、I 及び Z の細菌を用いた復帰突然変異試験の結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 14 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-------------------------------------|---|---|----|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/plate (-S9) 1.22~5,000 µg/plate (+S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫由来培養細胞 (L5178Y TK ^{+/+}) | 9.38~150 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-CCL61) | 2.60~100 µg/mL (-S9) 44.4~100 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 ヒトリンパ球 | 2.35~37.5 µg/mL (-S9) 9.38~37.5 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| | 不定期 DNA 合成試験 Tif:RAIf ラット肝細胞 | 0.3~150 µg/mL | 陰性 |
| <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> | 不定期 DNA 合成試験 Wistar ラット (肝細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 Tif:RAI ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |

| | | | | |
|--|------|----------------------------------|--------------------------------------|----|
| | 小核試験 | Tif:MAGfマウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |
|--|------|----------------------------------|--------------------------------------|----|

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

表 15 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|-------|----------|--|----------------------------|----|
| 代謝物 H | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株) | 100~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 I | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |
| 代謝物 Z | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/plate (+/-S9) | 陰性 |

14. その他の試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝活性及び甲状腺機能検討試験

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]において、肝絶対・比重量増加、肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められたことから、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) にピリフタリドを 0、100、1,000、3,000 及び 7,500 ppm の用量で 14 日間及び 91 日間混餌投与 (対照群及び 7,500 ppm 投与群については、91 日間の投与後に 28 日間の回復期間を設定) し、肝薬物代謝活性及び甲状腺機能の検討試験が実施された。

肝臓への影響については、7,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量の軽度な増加が認められたが、投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。CYP 依存モノオキシゲナーゼ系に及ぼす影響については、CYP2B アイソザイムの誘導が雄では強く、雌では中程度に認められ、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で CYP1A1 の同時誘導を伴わない CYP1A2 の軽度な誘導が認められた。また、雄では 1,000 ppm 以上の投与群で mEH、UDPGTs 及び GST の誘導、雌では 1,000 ppm 以上投与群で GST の誘導、3,000 ppm 以上投与群で mEH 及び UDPGTs の誘導が認められた。

これらの肝臓への影響は、雄で認められた比重量の軽微な増加を除き、回復期間中に可逆性を示した。

甲状腺機能については、投与に関連した病理組織学的変化は認められず、7,500 ppm、3 日間投与の雌で TSH に一過性の軽度低下がみられたものの、雌雄とも TSH、T4 及び T3、ならびに肝ミクロソーム T4-UDPGT は対照群と投与群との間に差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で CYP 系、mEH 及び UDPGTs に対する影響、雌で GST に対する影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：6.5 mg/kg 体重/日、雌：7.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) マウスを用いた各種検討試験

マウスを用いた毒性試験[発がん性試験 11.(3)及びその用量設定試験]において、肝絶対・比重量増加、肝細胞肥大、変異肝細胞巢の増加が認められたことから、これらの原因を解明するために、マウスを用いた各種検討試験が実施された。

① 肝薬物代謝活性検討試験

ICR マウス(一群雌雄各 5 匹)にピリフタリドを 0、300、2,500 及び 7,000 ppm の用量で 14 日間混餌投与(対照群及び 7,000 ppm 投与群については 28 日間の回復期間を設定)し、肝薬物代謝活性検討試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雄及び 2,500 ppm 以上投与群の雌で肝絶対・比重量の軽度ないし中程度の増加が認められたが、投与に関連した肝臓の病理組織学的所見は認められなかった。CYP 依存モノオキシゲナーゼ系に及ぼす影響として、2,500 ppm 以上投与群雌雄でクマリン 7-ヒドロキシラーゼの顕著(雄)及び軽度(雌)誘導、CYP2B の軽度な誘導が認められた。また、300 ppm 以上投与群の雌雄で mEH 及び GST の中程度から顕著な誘導が認められた。これらの肝臓への影響は、回復期間中に可逆性を示した。

従って、本試験では CYP 系に対する影響が 2,500 ppm 以上投与群の雌雄に、mEH 及び GST に対する影響が 300 ppm 以上投与群の雌雄に認められた。(参照 2)

② BrdU 免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験

ICR マウス(一群雌雄各 10 匹)にピリフタリドを 0、300、2,500 及び 7,000 ppm の用量で 28 日間混餌投与し、BrdU 免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験が実施された。

雌雄とも、2,500 ppm 以上投与群で肝絶対・比重量増加が認められ、投与初期(3~7 日)には BrdU 標識率が増加し、一過性の肝細胞増殖活性の亢進が認められた。(参照 2)

③ PCNA 免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験

ICR マウスを用いた発がん性試験(混餌投与、原体：0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm)における最終と殺動物のうち、一群雌雄各 15 匹の肝を用いて PCNA 免疫染色による肝細胞増殖活性検討試験が実施された。

7,000 ppm 投与群の雌で PCNA 陽性細胞指数の有意な増加が認められたが、雄の投与群及び雌の他の投与群では投与の影響は認められなかった。以上のことから、ピリフタリドを 18 ヶ月間、7,000 ppm 投与した雌のマウスでは肝細胞増殖活性に亢進が認められた。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリフタリド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与されたピリフタリドは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は、低用量群では尿中、高用量群では糞中であつた。組織内残留は肝臓及び腎臓で高かつた。主要成分は、糞中では親化合物、尿中では親化合物及び代謝物 B であつた。主要代謝経路は、ピリミジン部位の脱メチル化であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、主要代謝経路は硫黄の酸化またはベンゾフラン環 3 位の酸化であると考えられた。主要成分は親化合物、代謝物 H 及び K であつた。また、土壌及び水中における主要分解物は、土壌では B 及び F、水中では I 及び Z であつた。

ピリフタリド及び代謝物 H を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、結果は全て定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、ピリフタリド投与による影響は、主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリフタリド(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量等は表 16 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最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.56 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

| | |
|--------------|-------------------|
| ADI | 0.0056 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 0.56 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 16 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ |
|------------|-------------------------------|---|--|
| | | | 農薬抄録 |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、30、300、3,000、7,500、15,000 ppm 雄：0、2.49、23.8、242、602、1,170 雌：0、2.59、25.5、265、633、1,270 | 雄：23.8 雌：25.5 雌雄：肝絶対・比重量増加等 |
| | 90 日間 亜急性神経 毒性試験 | 0、300、3,000、15,000 ppm 雄：0、22.3、227、1,140 雌：0、24.7、248、1,230 | (一般毒性) 雄：1,140 雌：248 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) |
| | 2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 | 雄：0、10、100、1,000、3,000 ppm 雌：0、10、100、1,000、3,000、7,500 ppm 雄：0、0.45、4.31、43.9、129 雌：0、0.56、5.37、54.3、163、406 | 雄：4.31 雌：0.56 雌雄：坐骨神経の脱髄等 (発がん性は認められない) |
| | 2 世代 繁殖試験 | 0、10、100、5,000、15,000 ppm P 雄：0、0.69、7.23、358、1,100 P 雌：0、0.81、8.35、400、1,220 F ₁ 雄：0、0.84、8.67、436、1,320 F ₁ 雌：0、0.96、10.3、484、1,470 | 親動物及び児動物 P 雄：7.23 F ₁ 雄：8.67 P 雌：8.35 F ₁ 雌：10.3 親動物：甲状腺濾胞上皮細胞肥大等 児動物：肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 発生毒性 試験 | 0、10、100、1,000 | 母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| マウス | 18 ヶ月間 発がん性 試験 | 0、10、150、2,500、7,000 ppm 雄：0、1.47、20.0、337、962 雌：0、1.45、21.5、325、884 | 雄：20.0 雌：21.5 雌雄：肝単細胞壊死等 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0、10、100、1,000 | 母動物及び胎児：1,000 毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0、50、1,000、3,000 ppm 雄：0、1.76、37.1、1,130 雌：0、2.11、44.6、1,290 | 雄：1.76 雌：44.6 雌雄：TG、肝絶対・比重量増加等 |
| | 1 年間 慢性毒性 試験 | 0、30、150、1,000、6,000、30,000 ppm 雄：0、0.82、3.94、29.6、176、918 雌：0、0.90、4.20、31.2、193、1,030 | 雄：29.6 雌：31.2 雌雄：甲状腺及び肝絶対・比重量増加等 |
| ADI | | | NOAEL：0.56 SF：100 ADI：0.0056 |
| 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 |

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

| 略称 | 化学名 |
|----|--|
| Aa | 2-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-6-(1-ヒドロキシ-エチル)-安息香酸 |
| B | 6-メトキシ-2-(1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-4-イルスルファニル)-3 <i>H</i> -ピリミジン-4-オン |
| D | 7-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-3-ヒドロキシ-3-メチル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| E | 7-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-スルフィニル)-3-メチル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| F | 3-メチル-7-メチルスルファニル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| H | 7-メタンスルフィニル-3-メチル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| I | 1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-4-スルホン酸 |
| J | 7-メタンスルフォニル-3-メチル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| K | 2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-4-イルスルファニル)-6-メトキシ-3 <i>H</i> -ピリミジン-4-オン |
| L | 3,4,5-トリヒドロキシ-6-[6-メトキシ-2-(1-メチル-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-4-イルスルファニル)-ピリミジン-4-イルオキシ]-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 |
| Q | 3-ヒドロキシ-7-メタンスルフィニル-3-メチル-3 <i>H</i> -イソベンゾフラン-1-オン |
| W | 6-[4-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イルスルファニル)-3-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソベンゾフラン-1-イルメトキシ]-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 |
| X | 硫酸モノ-(4,6-ジメトキシ-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリミジン-5-イル)エステル もしくは、硫酸モノ-(5-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)エステル |
| Z | 4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-オール |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|--|
| A/G | アルブミン/グロブリン比 |
| ai | 有効成分量 |
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| BrdU | 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン |
| 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 |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| Eos | 好酸球数 |
| 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ぺプチターゼ、γ-GTP) |
| Glob | グロブリン |
| GST | グルタチオン S-トランスフェラーゼ |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| MCH | 平均赤血球血色素量 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| mEH | エポキシドヒドラーゼ |
| PCNA | 増殖性細胞核抗原 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T3 | トリヨードサイロニン |
| T4 | サイロキシン |
| T4-UDPGT | サイロキシン UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Chol | 総コレステロール |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総蛋白質 |
| TRR | 総残留放射能 |
| TSH | 甲状腺刺激ホルモン |
| UDPGTs | 3-メチル-2'-ニトロフェノール UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| WBC | 白血球数 |

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録ピリフタリド（除草剤）平成 19 年 2 月 28 日改訂：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について：第 181 回食品安全委員会資料 1-1
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：第 181 回食品安全委員会資料 1-4
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>)
- 5 第 7 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai7/index.html)
- 6 第 32 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai32/index.html)