

農薬評価書

ピリブチカルブ

2008年9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	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) 血中濃度推移	8
(2) 排泄（単回経口）	8
(3) 胆汁中排泄	9
(4) 体内分布	9
(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄	10
(6) 代謝物同定・定量	12
(7) 血球中代謝物分析	14
(8) 胎盤通過性試験	14
2. 植物体内運命試験	15
(1) 水稲における吸収移行性試験	15
(2) 水稲における植物体内運命試験	16
3. 好氣的土壤中運命試験	17
(1) 好氣的湛水土壤中運命試験	17
(2) 好氣的畑地土壤中運命試験	18
(3) 嫌氣的土壤中運命試験	18
(4) 土壤吸着試験	19
(5) 土壤溶脱性試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験（蒸留水及びアセトン水）	19
(3) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）①	19
(4) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）②	20

5. 土壌残留試験	20
6. 作物等残留試験	21
(1) 作物残留試験	21
(2) 魚介類における最大推定残留値	21
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	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(イヌ)	24
(3) 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) 18カ月間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の試験	32
(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性試験	32
(2) ヒト肝癌由来培養細胞等を用いた肝薬物代謝酵素誘導試験<参考データ>	33
III. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	38
・別紙2: 検査値等略称	39
・別紙3: 作物残留試験成績	40
・参照	41

<審議の経緯>

清涼飲料水関連

- 1989年 11月 16日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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0701015号）（参照1）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）（参照2）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照3）
（ピリブチカルブを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会（参照4）
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会（参照5）
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会（参照6）

魚介類の残留基準設定関連

- 2007年 7月 26日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 8月 6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0806011号）（参照7~63）、関係書類の接受
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）（参照65）
- 2007年 8月 24日 第14回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照66）
- 2008年 1月 10日 追加資料受理（参照67）
- 2008年 6月 9日 第16回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照68）
- 2008年 7月 15日 第41回農薬専門調査会幹事会（参照70）
- 2008年 7月 31日 第249回食品安全委員会(報告)
- 2008年 7月 31日 より 8月 29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 9月 8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 9月 11日 第254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>

(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>

(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	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 眞(座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	根本信雄
林 眞(座長代理)	代田眞理子	平塚 明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

〈参考人〉

三枝順三

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

チオカーバメート系除草剤である「ピリブチカルブ」(CAS No. 88678-67-5)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、作物等残留、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(イヌ及びラット)、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、ピリブチカルブ投与による影響は主に肝臓及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、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。発がん性試験では、ラットの雄で精巣間細胞腫が、マウスの雌雄で肝細胞腺腫・癌が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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0.88 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0.0088 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：ピリブチカルブ

英名：pyributicarb (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：O-3-tert-ブチルフェニル=6-メトキシ-2-ピリジル(メチル)
チオカルバマート

英名：O-3-tert-butylphenyl 6-methoxy-2-pyridyl(methyl)
thiocarbamate

CAS (No.88678-67-5)

和名：O-[3-(1,1-ジメチルエチル)フェニル](6-メトキシ-2-ピリジニル)
=メチルカルバモチオエート

英名：O-[3-(1,1-dimethyletyl)phenyl](6-methoxy-2-pyridinyl)
=methylcarbamotheoate

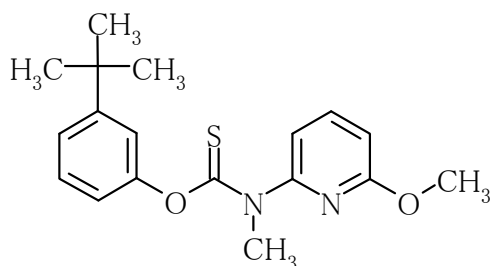
4. 分子式

C₁₈H₂₂N₂O₂S

5. 分子量

330.44

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリブチカルブは 1982 年に東ソー株式会社により開発されたチオカーバマート系除草剤であり、ノビエ、タマガヤツリ等の水田一年生雑草の生育を強く阻害する。雑草に対する詳しい作用機構は未解明であるが、植物体内の物質転流阻害あるいは老化促進等の作用が考えられている。日本では 1989 年に水稲への登録がなされている。諸外国では韓国で登録されている。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、ピリブチカルブのピリジン環の2位及び6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ）及びベンゼン環を¹⁴Cで均一に標識したもの（[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ）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、ピリブチカルブに換算した。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) 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量（2 mg/kg 体重）または高用量（115 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

単回経口投与後の血液の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は、低用量で4時間、高用量で12~24時間であり、最高濃度（ C_{max} ）は低用量投与群で0.222~0.546 µg/mL、高用量投与群で5.21~11.9 µg/mLであった。α相における推定半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量で7.78~10.2時間（投与後12時間）、高用量で30.7~37.6時間（投与後48時間）であり、性差は認められなかった。高用量群の T_{max} に遅れが認められたが、これは投与量増加に伴う吸収の遅れと推察された。両標識体とも、血液と血漿の T_{max} と C_{max} は、各投与量群の雌雄においてほぼ同じであった。（参照8）

表1 血液及び血漿中放射能濃度推移

試料	投与量	低用量				高用量			
	標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ		[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ		[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ		[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血液	T_{max} (時間)	4	4	4	4	12	12	24	24
	C_{max} (µg/mL)	0.297	0.372	0.546	0.222	8.94	11.9	8.24	5.21
	$T_{1/2}$ (時間)	(α相)	7.78	10.2	3.01	4.86	30.7	37.6	—
(β相)		101	113	122	110	151	142	119	133
血漿	T_{max} (時間)	4	4	4	4	8	8	24	8
	C_{max} (µg/mL)	0.296	0.334	0.889	0.304	9.87	11.0	10.8	4.98

(2) 排泄（単回経口）

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量また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168時間の尿及び糞を経時的に採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを雌雄ラットに低用量で経口投与した際、体外への排泄は 48 時間後までにはほぼ完了し、投与後 168 時間の尿中排泄は総投与放射能 (TAR) の 49.7~67.0%、糞中排泄は 31.5~49.5%TAR、体内残留は 1% TAR 以下であった。低・高用量投与群とも雌雄の排泄率に顕著な相違は認められなかった。

[ben-¹⁴C]ピリブチカルブの排泄は[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群よりも速く、24 時間後までにはほぼ完了し、投与後 168 時間の尿中排泄は投与量の 74.0~82.3%TAR、糞中排泄は 16.9~22.5%TAR、体内残留は 1%TAR 以下であった。低用量及び高用量投与群とも雌雄の排泄率に顕著な相違は認められなかった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群は、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群に比べ尿中排泄率が高かった。両標識体投与群間に認められた排泄パターンの相違は、それぞれの標識体に由来する代謝物が異なることに起因するものと考えられた。(参照 8)

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量				高用量			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ	61.2	36.2	67.0	31.5	49.7	49.5	51.2	48.9
[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ	82.3	16.9	82.2	16.9	74.0	22.5	75.0	21.2

(3) 胆汁中排泄

胆管カニューレションした Wistar ラット (一群雄各 5 匹) に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

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。

投与後 48 時間の胆汁中排泄は 26.2%TAR であり、尿、胆汁、消化管内容物の合計は 70.7%TAR であった。胆汁中排泄物は腸管から再吸収を受け、腸肝循環しているものと考えられた。(参照 8)

表 3 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	胆汁	尿	糞	消化管内容物
[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ	26.2	36.3	27.3	8.2

(4) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは

[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量で単回経口投与し、投与後 168 時間まで経時的に動物をと殺し、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 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与 4 時間後では、小腸及び胃を除くと腎臓、肝臓及び褐色脂肪での放射能濃度が高かった。他の組織は血漿と同程度かそれよりも低い濃度を示した。その後、いずれの組織も経時的に減少し、投与 168 時間後では、血液、肝臓、白色脂肪、腎臓及び脾臓に、0.01~0.07 µg/g であり、その他の組織では 0.01 µg/g 以下あるいは検出限界未満であった。両標識体とも、雌雄で顕著な相違は認められなかった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群では[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群と比較して、雄の投与 4 時間後で血液中の濃度が高い傾向を示したが、他の組織には顕著な相違は認められなかった。また、投与 8 時間以後の消失が[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブより速い傾向が認められた。(参照 8)

表 4 主要組織における残留放射能濃度(µg/g)*

標識体	性別	T _{max} 付近 (4 時間後)	最終試料採取時間 (168 時間後)
[pyr- ¹⁴ C] ピリブチカルブ	雄	小腸(3.41), 腎臓(1.75), 肝臓(1.54), 胃(1.11), 褐色脂肪(0.62), 血漿(0.40), 血液(0.31)	肝臓(0.05), 血液(0.04), 腎臓(0.02), その他(0.01 以下)
	雌	小腸(2.09), 腎臓(1.64), 肝臓(1.08), 胃(0.91), 褐色脂肪(0.54), 血漿(0.39), 血液(0.35)	血液(0.07), 肝臓(0.06), 腎臓(0.03), 白色脂肪(0.02), 肺(0.02), その他(0.01 以下)
[ben- ¹⁴ C] ピリブチカルブ	雄	腎臓(2.30), 小腸(2.07), 肝臓(1.71), 胃(0.94), 血漿(0.78), 褐色脂肪(0.52), 血液(0.52)	白色脂肪(0.03), 血液(0.02), 肝臓(0.01), その他検出限界以下
	雌	小腸(2.07), 腎臓(1.70), 肝臓(0.99), 胃(0.83), 褐色脂肪(0.66), 白色脂肪(0.37), 血漿(0.33), 副腎(0.30), 血液(0.25),	白色脂肪(0.04), 血液(0.02), 肝臓(0.01), 脾臓(0.01), その他検出限界以下

*: 血液及び血漿中濃度はµg/mL

(5) 反復投与後の分布・代謝・排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量で 21 日間反復強制経口投与し、毎回投与 24 時間後及び 21 回 (最終) 投与後 0~168 時間まで、定期的に採取した試料を用いて薬物動態が検討された。

最終投与後の血中放射能濃度推移は表 5、反復投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は表 6、反復投与後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

毎回投与 24 時間後における血中濃度は投与回数に伴い上昇し、20 回投与後に雄で 1 回投与後の血中濃度の 8 倍、雌で 9 倍を示してほぼ定常状態に達した。21 回投与後の血中濃度は投与 2 時間後に最高濃度を示した。その後 12 時間までの $T_{1/2}$ が雄 33.4 時間、雌 28.0 時間、24 時間から 168 時間までの $T_{1/2}$ が雄 236 時間、雌 203 時間で消失した。雌では毎回投与 24 時間後における血中濃度が雄の 1.2~1.5 倍の濃度で推移し、21 回投与後の血中濃度は雄の 1.3~1.5 倍の濃度を示したが、 $T_{1/2}$ には顕著な相違は認められなかった。

反復投与期間中の尿、糞への排泄率は、雄で 3 回以後、雌で 6 回以後ほぼ一定で、単回投与時と同様に尿中が主要排泄経路であった。

最終投与 24 時間後における組織中濃度は、雌雄ともに視神経で高く、血漿中濃度の 19 (雌)~29 (雄) 倍であった。最終投与 600 時間後では脾臓及び血液が他の組織に比して高かった。雌雄間に顕著な相違は認められなかった。(参照 8)

表 5 最終投与後の血中放射能濃度推移

性別	雄	雌
T_{max} (時間)	2	2
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.04	1.43
$T_{1/2}$ (時間)(投与 2~12 時間後)	33.4	28.0
$T_{1/2}$ (時間)(投与 24~168 時間後)	236	203

表 6 反復投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	糞
[pyr- ^{14}C]ピリプチカルブ ^a	2	雄	64.6	37.0
		雌	62.6	32.9

表 7 反復投与後の主要組織における残留放射能濃度($\mu\text{g}/\text{g}$)

標識体	性別	24 時間後	600 時間後
[pyr- ^{14}C]ピリプチカルブ	雄	視神経(5.0), 肝臓(1.18), 白色脂肪(1.01), 血液(0.84), 腎臓(0.55), 褐色脂肪(0.33), 皮膚(0.31), 大腸(0.30), 脾臓(0.29), 肺(0.28), 小腸(0.28), 坐骨神経(0.19), 血漿(0.17)	血液(0.16), 脾臓(0.16), その他(0.1 未満)
	雌	視神経(4.34), 肝臓(1.40), 血液(1.26), 白色脂肪(0.87), 腎臓(0.78), 脾臓(0.49), 甲状腺(0.42), 肺(0.39), 褐色脂肪(0.30), 皮膚(0.30), 卵巣(0.25), 外涙腺(0.23), 大腸(0.23), 副腎(0.23), 血漿(0.23)	脾臓(0.23), 血液(0.18), その他(0.1 未満)

(6) 代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは [ben-¹⁴C-ピリブチカルブ]を低用量で単回経口投与 [1. (2)] または [pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ低用量で 21 回（1 回/日、21 日間）連続投与後、0~24 時間後 [1. (5)] の尿及び糞、雄ラットに [pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ単回投与後 0~24 時間後の胆汁 [1. (3)]、また、Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に [pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ及び [ben-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量で単回経口投与後 8 時間までの血漿と投与 4 時間後の肝臓及び腎臓 [1. (2) 及び (4)] を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿、腎臓及び肝臓中における代謝物は表 8 に示されている。

投与 4 時間後の肝臓には未変化体が認められたが、(0.1~0.2%TAR)、血漿中にはいずれの時間においても未変化体は認められなかった。このことから、消化管から吸収されたピリブチカルブは肝臓で代謝を受け、尿及び胆汁を介して排泄されるものと考えられた。一方、糞中には未吸収のピリブチカルブに由来すると考えられる未変化体 (1.7~6.2%TAR) が認められた。

尿中の主要代謝物として、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群では F が、[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ投与群では B、C 及び D の他、未同定代謝物として MB-2、MB-3 等が検出された。糞中では、B 及び E を始めとする種々の代謝物が検出された他、胆汁、血漿、腎臓及び肝臓からも数種類の代謝物が低濃度ながら検出された。

ラットに投与されたピリブチカルブの主要代謝経路は、チオカーバメート部位の加水分解とそれに引き続くグルタチオン抱合、システイン抱合体の生成及び縮合（閉環によるチアゾリン環形成）による F の生成、同部位の加水分解による 3-*tert*-ブチルフェノール (B) の生成に引き続き、*tert*-ブチルフェノールの酸化による C 及び B の生成であると考えられた。（参照 8、9）

表 8 尿、糞、胆汁、血漿、腎臓及び肝臓中における代謝物(%TAR)

標識体	投与量・投与条件	性別	試料	ピリブチカルブ	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ	低用量・単回投与	雄	尿	—	F(24.9), H(9.2), MP9(4.7), MP1(3.8), MP8(2.6), G(1.9), MP5(1.5), MP4(1.3)
			糞	5.2	E(1.9), MP8(1.7), F(1.5), H(1.3), MP5(1.1), MP7(1.1), MP3(1.0), MP2(0.8), MP17(0.8), MP4(0.6)
			胆汁	—	MP3(4.4), F(3.0), H(1.6), MP8(0.9), MP7(0.8), MP6(0.5), MP13(0.5), MP14(0.5)

			血漿	—	MP8(0.1), H(0.1)	
			腎臓	—	MP8(0.3), H(0.1), MP5(0.04)	
			肝臓	0.1	H(0.3), MP8(0.2), E(0.1), F(0.1), MP17(0.1)	
		雌		尿	—	F(29.1), H(7.7), G(2.9), MP1(2.9), MP8(2.9), MP9(2.7), MP4(1.6), MP5(1.0),
				糞	4.0	E(2.5), MP8(2.2), H(0.7), MP2(0.7), MP7(0.9), MP5(0.7), F(0.6), MP3(0.6), MP4(0.5), MP17(1.1)
				血漿	—	MP8(0.1), H(0.1)
				腎臓	—	MP8(0.2), H(0.1), MP5(0.04)
				肝臓	0.1	E(0.04*), H(0.2), F(0.1), MP8(0.1),
		低用量・ 反復投与	雄	尿	—	F(34.7), H(6.4), MP1(3.7), MP8(2.9), MP9(2.8), G(1.3), MP5(1.3), MP4(0.9)
				糞	1.7	MP8(4.4), E(2.9), MP5(2.4), F(1.5), H(1.2), MP7(1.2), MP17(1.2), MP4(0.8), MP3(0.7), MP2(0.6)
			雌	尿	—	F(27.4), H(4.8), MP1(3.2), MP8(2.5), G(2.0), MP4(1.6), MP9(1.2), MP5(1.1)
				糞	6.1	E(2.5), MP8(2.5), MP17(2.0), MP5(1.0), MP2(0.8), MP7(0.8), F(0.7), H(0.7), MP4(0.7), MP3(0.5)
		[ben- ¹⁴ C] ピリブチ カルブ	低用量・ 単回投与	雄	尿	—
糞	3.0				B(3.1), E(2.6), C(1.0), D(0.9), FB1(0.6)	
血漿	—				MB4(0.7), MB3(0.5), MB2(0.3), MB1(0.05), D(0.04)	
腎臓	—				MB3(0.3), MB4(0.2), MB2(0.1), MB1(0.04)	
肝臓	0.2				B(0.7), MB3(0.4), MB4(0.3), C(0.2), D(0.2), MB1(0.1),	
雌	尿		—	C(46.0)**, MB3(40.4), B(15.2)**, MB4(7.5), UB1(6.7), D(3.7)**,		
	糞		6.2	E(2.2), B(1.8), C(0.3), D(0.2), FB1(0.2)		
	血漿		—	MB4(0.3), MB3(0.1), D(0.04), MB2(0.02)		
	腎臓		—	MB4(0.3), MB3(0.2), B(0.1), D(0.02)		
	肝臓		0.2	B(0.4), D(0.2), MB3(0.2), MB4(0.2), C(0.1), MB1(0.1)		

・MP、MB、UB 及び FB はいずれも未同定代謝物

－：検出限界未満

*：2 匹の平均

**：β-グルクロニダーゼ処理後の値。その他の尿及び胆汁中代謝物の値は処理前の値。

・血漿中代謝物はいずれも投与 4 時間後の値

(7) 血球中代謝物分析

反復投与後の組織分布の試験[1. (5)]において、血液中の放射能の消失が、単回投与に比べて緩慢であった。最終投与 168 時間後に血漿中には放射能は検出されなかったことから、血中からの消失の遅れは、血球に移行した放射能によるものと考え、同試験の最終投与 168 時間後の血液から分離した赤血球中の放射能を分析した。

血球を内容物と膜に分け、放射能を測定した結果、内容物に 98.0%が認められた。この有機溶媒抽出後残渣に、92.3%の放射能が認められたことから、存在形態として赤血球中蛋白質との結合が考えられた。(参照 10)

(8) 胎盤通過性試験

Wistar ラット（一群雌各 5 匹）の妊娠 12 または 18 日に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを低用量で単回強制経口投与し、投与 4 及び 24 時間後にと殺し採取した組織/器官中の放射能を分析した。

主要組織における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

妊娠 12 及び 18 日ともに胚/胎児 1 匹当たりの移行率は 0.01%TAR だったことから、ピリブチカルブまたはその代謝物の胚/胎児への移行性は低いと考えられた。(参照 8)

表 9 主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

妊娠 日数	4 時間後	24 時間後
12 日	腎臓(1.39), 肝臓(1.02), 血漿(0.30), 血液(0.29)	肝臓(0.32), 腎臓(0.17), 血液(0.15), 血漿(0.08), 肺(0.08)
	胎盤(0.09), 羊水(0.03), 胚(ND)	胎盤(0.05), 羊水(0.02), 胚(0.02)
18 日	腎臓(0.89), 肝臓(0.77), 乳腺(0.33), 血漿(0.25), 血液(0.23)	肝臓(0.40), 腎臓(0.25), 乳腺(0.20), 血液(0.16), 肺(0.11), 卵巣(0.09), 血漿(0.07)
	胎児肝臓(0.06), 胎児血液(0.05), 胎児腎臓(0.05), 胎児(0.04), 胎児肺(0.04)	胎児血液(0.05), 胎児消化管(0.05), 胎児(0.04), 胎児肝臓(0.04), 胎児腎臓(0.04)

ND：検出限界以下

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲における吸収移行性試験

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを用いて、水稲（品種：初星）の水耕処理及び土耕処理における吸収移行性試験が実施された。

水耕処理①：[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ 0.2 µg/mL または 2 µg/mL を含む水耕液に 3~4 葉期の水稲根部を浸漬し、ピリブチカルブの吸収移行性を 4 日間観察した。処理 2 及び 6 時間後、1 及び 4 日後に稲体を採取し、茎葉部と根部に分けて検体とした。

水耕処理②：[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ 2 µg/mL を含む水耕液に 3~4 葉期の水稲を浸漬し、ピリブチカルブの吸収移行性を 4 日間観察した。それぞれ根部のみの浸漬（根部処理区）及び茎葉基部（根部より上位約 1cm）までの浸漬（根部・茎葉基部処理区）を行った。処理 2 及び 6 時間後、1 及び 4 日後に稲体を採取し、茎葉部（基部、上部）及び根部に分けて検体とした。また、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ 1 µg/mL を含む水耕液に 3~4 葉期の水稲根部を 48 時間浸漬した後、茎葉部を採取して検体とし、代謝物を推定した。

土耕処理：3~4 葉期の水稲を移植した土壤に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ 2 µg/mL を含む水を加え、ピリブチカルブの吸収移行性を 4 日間観察した。処理 2 及び 6 時間後、1 及び 4 日後に稲体を採取し、茎葉基部、茎葉上部及び根部に分けて検体とした。また土耕処理した水稲の茎葉部における代謝物の同定も実施した。

水耕処理①における放射能分布は表 10 に示されている。茎葉部及び根部への放射能の吸収、移行量には濃度依存性と経時的な増加が認められた。

表 10 水耕試験①における放射能分布(mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ			
	0.2 µg/mL		2 µg/mL	
施用濃度	茎葉部	根部	茎葉部	根部
部位	茎葉部	根部	茎葉部	根部
処理 2 時間後	0.05	9.29	0.37	44.2
4 日後	0.94	32.9	5.80	127

水耕処理②における放射能分布は表 11 に示されている。標識体、処理法にかかわらず、植物体各部位への吸収、移行は経時的に増加した。処理 4 日後の茎葉部には、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理においては親化合物が存在したが、他に確認された代謝物はなかった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理においては親化合物の他、代謝物 B、C、I、J 及び K が存在した。

表 11 水耕試験②における放射能分布(mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ				
処理区	根部処理区		根部・茎葉基部処理区		
部位	茎葉基部	根部	茎葉上部	茎葉基部	根部
処理 2 時間後	0.37	44.2	0.24	42.2	82.5
処理 4 日後	5.80	127	13.0	78.2	288
標識体	[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ				
処理区	根部処理区		根部・茎葉基部処理区		
部位	茎葉基部	根部	茎葉上部	茎葉基部	根部
処理 2 時間後	1.2	66.2	0.40	59.0	71.4
処理 4 日後	7.97	315	3.05	71.3	358

土耕処理における放射能分布は表 12 に示されている。両標識体とも、各部位への吸収、移行は経時的に増加した。処理 4 日後の水稲茎葉部には、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理においては親化合物 5.30 mg/kg (茎葉中全残留放射能(TRR)の 67.4%)と 6 種類の未同定代謝物が存在した(0.5~2.3%TRR)。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理においては親化合物 6.80 mg/kg (75.4%TRR)の他、代謝物 B、C、I、J 及び 1 種類の未同定代謝物が存在した(1.1~5.4%TRR)。(参照 11、12)

表 12 土耕処理における放射能分布(mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ			[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ		
部位	茎葉上部	茎葉基部	根部	茎葉上部	茎葉基部	根部
処理 2 時間後	0.57	88.3	10.1	0.77	31.5	12.3
処理 4 日後	7.87	60.4	73.4	9.02	74.1	76.2

(2) 水稲における植物体内運命試験

3~4 葉期の水稲(品種:初星)を 1/2,000 のワグネルポットに移植した後、表面水を除き、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ及び[ben-¹⁴C]ピリブチカルブの 2 µg/mL 水溶液を約 600 g ai/ha となるように処理し、処理 30 及び 110 日後(収穫期)に検体を採取して、植物体内運命試験が実施された。水稲は温室内で栽培した。

水稲試料中における放射能分布は表 13 に示されている。水稲全体での放射能濃度は、両標識体処理区ともに経時的に減少した。

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理 30 日後の茎葉部の残留放射能の化学形態は不溶性成分が 56.2%TRR を占めた。また、TLC 分析から、親化合物が 2.4%TRR (0.029 mg/kg)、複数の未同定代謝物(非抱合体)が 7.2%TRR 及び原点物質(約 25%TRR)が認められた。また、収穫期には不溶性成分が

56.8%TRR を占めた他に TLC 分析から、複数の未同定代謝物 (9.2%TRR) 及び原点物質 (21.5%TRR) が認められた。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理 30 日後の茎葉部の抽出画分 (53.0%TRR) から親化合物が 3.8%TRR (0.071 mg/kg) の他、代謝物 B 及び C が 1.8 及び 3.1%TRR 認められた。その他大部分は極性代謝物及び非抽出画分 (47.0%TRR) であった。[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区及び[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区の収穫期の茎葉部には親化合物は認められなかったが、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区から 1.6~5.3%TRR の 3 個の未同定代謝物及び[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区から代謝物 B (1.1%TRR) 及び C (4.5%TRR) が認められた。その他大部分が極性代謝物及び不溶性成分であった。

両標識体処理区において、収穫期の玄米中放射能の大部分はでんぷんとして存在しており、ピリブチカルブは分解された後、生体内物質代謝経路に取り込まれ、植物構成成分に変換されたものと考えられた。(参照 11~13)

表 13 水稲試料中における放射能分布(mg/kg)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリブチカルブ							
部位	総残留放射能	根部	茎葉基部	茎葉上部	止め葉	稲わら	もみ殻	玄米
処理 30 日後	1.99(0.40)	1.78	3.80	1.20	/	2.14	/	/
収穫期	0.86(2.14)	1.72	1.61	0.78	0.66	0.94	0.15	0.14
標識体	[ben- ¹⁴ C]ピリブチカルブ							
部位	総残留放射能	根部	茎葉基部	茎葉上部	止め葉	稲わら	もみ殻	玄米
処理 30 日後	3.54(0.82)	3.27	6.33	1.88	/	3.80	/	/
収穫期	0.80(2.05)	1.95	1.45	0.59	0.25	0.73	0.1	0.12

注) ()内は%TAR 斜線：試料採取せず

3. 好氣的土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを鉍質・埴壤土 (山口) 及び火山灰・軽埴土 (茨城) に乾土当たり 4 mg/kg となるように添加し、30℃、暗条件で 18 週間インキュベートし、好氣的湛水条件下における土壤中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、処理 18 週後に茨城土壌で 43.7~44.4%TAR、山口土壌で 73.0~78.9%TAR となった。試験終了時の累積 CO₂ 発生量は茨城土壌で 14.2~20.2%TAR、山口土壌で 5.2~6.2%TAR であった。

親化合物は処理 2 週後には 40.8~61.5%TAR 存在したが、処理 18 週後には

茨城土壌で 10.7~11.2%TAR、山口土壌で 1.9~5.2%TAR であった。分解物は、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では両土壌で分解物 E が存在し、最大値は 20.2~68.3%TAR であった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では両土壌で分解物 B 及び E が存在し、B は最大で 7.7~16.7%TAR、E は最大で 25.0~66.1%TAR であった。

ピリブチカルブの湛水条件における推定半減期は茨城土壌で 43.6~45.4 日、山口土壌で 12.2~12.5 日と算出された。(参照 14)

(2) 好氣的畑地土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを鉍質・埴壤土（山口）及び火山灰・埴壤土（茨城）に乾土当たり 4 mg/kg となるように添加し、30℃、暗条件で 12 週間インキュベートし、好氣的畑地条件下における土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理 1 週後の 63.9~76.9%TAR から処理 12 週後に茨城土壌で 16.8%TAR、山口土壌で 14.6~14.8%TAR まで減少した。非抽出性放射能及び CO₂ の発生量は徐々に増加し、試験終了時の CO₂ 発生量は、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では茨城土壌で 22.8 %TAR、山口土壌で 27.9%TAR、[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では茨城土壌で 49.9 %TAR、山口土壌で 53.4%TAR に達した。

親化合物は経時的に減少し、処理 12 週間後には茨城土壌で 9.2~12.9 %TAR、山口土壌で 8.2~9.3%TAR であった。分解物は、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では分解物 E が存在したが、両土壌でいずれの時期も 0.7%TAR 以下であった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では両土壌で分解物 B 及び E が存在したが、いずれも 0.9%TAR 以下であった。

ピリブチカルブの畑地条件における推定半減期は茨城土壌で 15.6~16.4 日、山口土壌で 13.3~13.4 日と算出された。(参照 15)

(3) 嫌氣的土壌中運命試験

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブまたは[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを鉍質・埴壤土（山口）及び火山灰・軽埴土（茨城）に乾土当たり 4 mg/kg となるように添加し、30℃、暗条件で 18 週間インキュベートし、嫌氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

土壌より抽出された放射能は処理 2 週間後では 85.7~93.7%TAR であったが、処理 18 週後に[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では茨城土壌及び山口土壌でそれぞれ 68.7 及び 67.4%TAR、[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では茨城土壌及び山口土壌でそれぞれ 81.8 及び 78.4%TAR であった。標識位置、土性に関わらず CO₂ の発生は認められなかった。

処理 18 週間後には親化合物は茨城土壌で 13.9~18.1%TAR、山口土壌で 7.3~11.2%TAR であった。分解物は、[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では分解物

E が存在し、最大値が 36.8~66.7%TAR であった。[ben-¹⁴C]ピリブチカルブ処理区では両土壤で分解物 B 及び E が存在し、それぞれ最大値が 8.0~12.2 及び 47.4~74.7%TAR であった。

ピリブチカルブの嫌氣的湛水条件における推定半減期は茨城土壤で 44.6~46.1 日、山口土壤で 15.6~16.5 日と算出された。(参照 16)

(4) 土壤吸着試験

5 種類の国内土壤 [火山灰・軽埴土 (茨城)、火山灰・シルト質埴壤土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪)、中粗粒黄色土大代統・砂質埴壤土 (岡山) 及び灰色低地土・砂壤土 (宮崎)] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 48.9~351、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,430~8,530 であり、ピリブチカルブの土壤吸着性は高く、土壤中での移動性は極めて小さいと考えられた。(参照 17)

(5) 土壤溶脱性試験

2 種類の国内土壤 [砂壤土 (山口)、埴壤土 (茨城)] を充填したカラム (内径 10 cm × 31 cm) に [pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを 886 µg (1 kg ai/ha に相当) 添加し、4L の蒸留水を 200 mL/日の割合で滴下して土壤溶脱性試験が実施された。

山口土壤では 93.8%TAR が処理部に留まり、溶出液中には 1%TAR の放射能が検出された。茨城土壤では処理部に検出された放射能は 103%TAR であり、溶出液中の放射能は検出限界未満であった。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

物理化学的性状試験結果から、pH 4、7 及び 9 の 25°C におけるピリブチカルブの加水分解半減期は 1 年以上であったため、加水分解試験を省略した。

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及びアセトン水)

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを蒸留水及び 2%アセトン水に 0.2 µg/mL の用量で添加し、自然太陽光下で 28 日間照射して水中光分解試験が実施された。

太陽光下において蒸留水中のピリブチカルブは速やかに減衰し、推定半減期は 2 日であった。2%アセトン水溶液中では分解速度が更に加速され、推定半減期は約 1 日で 7 日後には検出されなかった。ピリブチカルブは暗所条件での蒸留水中は、安定であり、28 日後で約 1~2%の分解であった。(参照 19)

(3) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水) ①

[ben-¹⁴C]ピリブチカルブを滅菌蒸留水 (pH 6.30) 及び滅菌自然水 (神奈川県酒匂川、pH 8.07) に 0.061 (滅菌自然水) または 0.060 (滅菌蒸留水)

μg/mL の用量で添加し、25°C でキセノンランプ光 (平均光強度: 約 600 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を 120 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区において、ピリブチカルブは速やかに減衰し、推定半減期は滅菌蒸留水中では 1.4 日、滅菌自然水中では 1.2 日であった。自然太陽光 (北緯 35 度 (東京)、春) 換算による推定半減期は、滅菌蒸留水中で 8.3 日、滅菌自然水中で 7.3 日であった。主な光分解物はチオカーバメート部位の加水分解によって生じた分解物 B であった。試験期間中に B の減衰が認められなかったが、¹⁴CO₂ の生成が認められていることから、生成した B も次第に減衰すると考えられた。

対照区として設定した暗所区においては、ピリブチカルブは滅菌自然水及び滅菌蒸留水中で減衰せず、処理 120 時間後で 97.7 及び 98.6% TAR 残存していた。(参照 20)

(4) 水中光分解試験 (蒸留水及び自然水) ②

[pyr-¹⁴C]ピリブチカルブを滅菌蒸留水 (pH 6.30) 及び滅菌自然水 (神奈川県酒匂川、pH 8.07) に 0.058 (滅菌蒸留水) または 0.06 (滅菌自然水) μg/mL の用量で添加し、25°C でキセノンランプ光 (平均光強度: 約 603.5 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を 120 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

光照射区において、ピリブチカルブは速やかに減衰し、推定半減期は滅菌蒸留水中では 1.1 日、滅菌自然水中では 1.2 日であった。自然太陽光 (北緯 35 度 (東京)、春) 換算による推定半減期は、滅菌蒸留水中で 6.9 日、滅菌自然水中で 7.6 日であった。主な光分解物は N 及び O であった。O はチオカーバメート部位で酸化、開裂して生じた、ピリジン環部分に由来する分解物と推定し、N は開裂して生じたピリジン環部分を持つ分解物が 2 つ結合したものと推定された。その他に未知分解物が最大 8.8% TAR 検出された。これらの推定および未知分解物においても、試験期間中に 14.1% TAR の ¹⁴CO₂ が生成していることから次第に減衰すると考えられた。

異なる標識化合物間でのピリブチカルブの推定半減期は太陽光換算で 7~8 日とほぼ一致した。(参照 21)

5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪) 及び沖積・埴壤土 (山口) を用い、ピリブチカルブ及び分解物 E を分析対象化合物とした土壌残留試験 (水田状態の圃場及び容器内試験) が実施された。推定半減期は表 14 に示されている。(参照 22、23)

表 14 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	ピリブチカルブ	ピリブチカルブ +分解物 E
容器内試験	4 mg/kg	火山灰・軽埴土	57 日	76 日
		洪積・埴壤土	21 日	/
		沖積・埴壤土		
圃場試験	1.32 kg ai/ha	火山灰・軽埴土	18 日	46 日
		洪積・埴壤土	13 日	31 日

*：容器内試験では原体を使用、圃場試験では 3.3%粒剤。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、ピリブチカルブを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。可食部（玄米）では、ピリブチカルブは定量限界未満であった。（参照 24~27）

(2) 魚介類における最大推定残留値

ピリブチカルブの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ピリブチカルブの水産 PEC は 0.12 µg/L、BCF は 572（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.343 mg/kg であった。（参照 64）

上記の魚介類における最大推定残留値に基づき算出した、ピリブチカルブを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 15 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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行った。

表 15 食品中から摂取されるピリブチカルブの推定摂取量

作物等名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児（1~6 歳） (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重 56.6 kg)		高齢者（65 歳以上） (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.343	94.1	32.3	42.8	14.7	94.1	32.3	94.1	32.3
合計		/	32.3	/	14.7	/	32.3	/	32.3

・残留値は最大推定残留値を用いた。

・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照71～73）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたピリブチカルブの推定摂取量（μg/人/日）

7. 一般薬理試験

マウス及びウサギを用いた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29）

表16 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)	ICR マウス	雌雄3	雄：0、78.1、 156、313、 625、1,250、 2,500、5,000 雌：0、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	雄：156 雌：1,250	雄：313 雌：5,000	雄：313 mg/kg 体重以上投与群で筋緊張低下 2,500 mg/kg 体重以上投与群で運動性の低下、自律神経系の異常、死亡。 5,000 mg/kg 体重投与群で認知力の低下、運動失調、反射の抑制 雌：5,000 mg/kg 投与群で自発運動の低下
	一般状態	日本白色種 ウサギ	雄3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	1,250	5,000	軟便
呼吸・循環器系	呼吸 血圧 心電図	日本白色種 ウサギ	雄4	0、5,000 (経口)	<5,000	5,000	心拍数減少

*：検体は全て5%アラビアゴム水溶液に懸濁して投与した。

8. 急性毒性試験

ピリブチカルブ原体、原体混在物P体及び代謝物E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30～39）

表 17 急性毒性試験結果概要

検体	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	
原体	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発行動量の減少 死亡例なし
	経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発行動量の減少 死亡例なし
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：閉眼、眼角部の血様物付着 雄：遅くて深い呼吸 死亡例なし
			>6.52	>6.52	
	皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		自発行動量の減少、飲水量の増加、立毛、外陰部及び下腹部の湿潤、脱毛(投与部位)、潰瘍(脱毛部) 死亡例なし
			>5,000	>5,000	
	皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発行動量の減少、立毛、脱毛(投与部位)、潰瘍(脱毛部) 死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発行動量の減少、立毛、軟便、軟便付着による被毛の汚れ、眼瞼周囲への暗赤色眼賦の膠着、外陰部及び下腹部の湿潤、腹部膨満 死亡例なし	
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発行動量の減少、立毛、軟便、軟便の付着による被毛の汚れ、外陰部及び下腹部の湿潤、腹部膨満 死亡例なし	
原体混在物 P 体	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 40、41)

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、皮膚感作性は陰性であった。(参照 42)

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 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 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。

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		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.29	32.3	330
	雌	3.66	35.4	367

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で RBC、Ht 及び Hb の減少が、雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：3.29 mg/kg 体重/日、雌：3.66 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 43）

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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT 増加、Glu 減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量¹増加 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率減少 ・ GGT 増加、Glu 減少 ・ 血漿 ChE 減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht、Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
50 ppm	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、500 及び 5,000 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(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.47	15.3	144
	雌	1.48	15.0	134

¹：体重比重量を比重量という(以下同じ)。

各投与群に認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が、雌で RBC、Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.47 mg/kg 体重/日、雌：1.48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 44）

表 21 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Ht、Hb 減少、棘状赤血球及び標的赤血球増加 ・ Alb 減少、T.Chol 及び TG 増加 ・ 肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb 減少、PLT 及び棘状赤血球増加 ・ Alb 及び TP 減少、TG 増加 ・ 肝比重量増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Ht 減少 ・ T.Chol 増加
50 ppm	毒性所見なし	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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	61.7	314
	雌	14.2	70.0	358

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：314 mg/kg 体重/日、雌：358 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 45）

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、50、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.46	14.2	70.3
	雌	1.31	14.3	68.0

各投与群に認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で Alb の減少及び T.Chol の増加、雌で T.Chol の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄：1.46 mg/kg 体重/日、雌：1.31 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 24 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞質内封入体様物質 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 減少、TG 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞質内封入体様物質
500 ppm 以上	・ Alb 減少、T.Chol 増加	・ T.Chol 増加
50 ppm	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、20、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 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 25 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		20 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.75	18.7	197
	雌	0.88	22.2	233

各投与群に認められた毒性所見は表 26 に示されている。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変において、5,000 ppm 投与群雄で坐骨神経の神経線維変性の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。この病変は老齢ラットに自然発生する病変であり、見られた病変の程度は限局性で軽度なものであり、その発生頻度増加に明確な用量相関が認められないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変において、5,000 ppm 投与群の雄では精巣間細胞腫が対照群に

比べ有意に増加した（表 27 参照）。同群の発生頻度（16.3%）は、背景データのうち最も高い発生を示したロット（5.7%）と比較しても高かった。従って、その発生機序は不明であるが、5,000 ppm 投与群の精巣間細胞腫増加は検体投与により誘発されたものと考えられた。

5,000 ppm 投与群の雌では甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。この背景データのうちで最も高い発生を示したロット（7/69、10.1%）と比較した場合、同群の発生頻度（12.5%）は統計学的に有意ではなかった。また、前腫瘍性病変とみなされる甲状腺 C 細胞過形成の総発生頻度の増加は、5,000 ppm 投与群では明確ではなかった。従って、5,000 ppm 投与群雌に見られた C 細胞腺腫の増加は、検体投与によるものとは考えられなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、飲水量減少及び尿比重増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm（雄：18.7 mg/kg 体重/日）、雌で 20 ppm（雌：0.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 47）

表 26 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"> ・ 外陰部被毛汚濁 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、飲水量減少 ・ 尿比重増加 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ 尿量減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞腫大、肝変異細胞巢（好酸性細胞）、肝細胞スポンジ様嚢胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外陰部被毛汚濁 ・ 摂餌量減少 ・ RBC、Hb、Ht 減少 ・ GGT 及び T.Chol 増加 ・ 尿量減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞腫大、肝変異細胞巢（明細胞）
500 ppm 以上	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量減少 ・ 尿比重増加
20 ppm		毒性所見なし

表 27 雄の精巣間細胞腫、雌の甲状腺 C 細胞腫瘍及び過形成の発生数

投与群 (ppm)		0	20	500	5,000	背景データ (3ロット)
検査動物数		80	80	80	80	
精巣 (雄)	間細胞腫	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.5)	13↑ (16.3)	8/224 (3.6)
	甲状腺 (雌)					
	C 細胞腺腫	3 (3.8)	3 (3.8)	7 (8.8)	10↑ (12.5)	10/223 (4.5)
	C 細胞癌	1 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0/223 (0)
	C 細胞腫瘍 合計	4 (5.0)	3 (3.8)	7 (8.8)	10 (12.5)	10/223 (4.5)
	C 細胞過形成	1 (1.3)	8↑ (10.0)	7↑ (8.8)	0 (0)	14/223 (6.3)

表中の分数は発生数/検査動物数、()内に発生率を示す。

Fisher の直接確率計算法 ↑ : P<0.05、↑↑ : P<0.01。

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 28 18 カ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.75	49.4	513
	雌	4.88	47.5	536

各投与群に認められた毒性所見は表 29 に示されている。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変では、5,000 ppm 投与群雄で精囊及び凝固腺の肥大の発生頻度が減少したが、低体重による二次的変化と考えられた。

腫瘍性病変において、5,000 ppm 投与群雌雄で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が、対照群に比べ有意に増加した (表 30)。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、肝絶対及び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 (4.75 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (47.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 48)

表 29 18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大、変異肝細胞 巢	・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量の増加 ・ び慢性肝細胞肥大、小葉中心性 肝細胞肥大、変異肝細胞巢
500 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	500 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

表 30 肝細胞腺腫・癌の発生数

肝臓所見		投与群 (ppm)			
		0	50	500	5,000
肝細胞腺腫	雄	9/60 (15.0)	9/60 (15.0)	13/60 (21.7)	15/60 (25.0)
	雌	0/60 (0)	2/60 (3.3)	1/59 (1.7)	5/60↑ (8.3)
肝細胞癌	雄	8/60 (13.3)	7/60 (11.7)	8/60 (13.3)	14/60 (23.3)
	雌	1/60 (1.7)	1/60 (1.7)	0/59 (0)	4/60 (6.7)
肝細胞腺腫及 び癌の合計	雄	17/60 (28.3)	16/60 (26.7)	21/60 (35.0)	29/60↑ (48.3)
	雌	1/60 (1.7)	3/60 (5.0)	1/59 (1.7)	9/60↑ (15.0)

表中の分数は発生数/検査動物数、()内に発生率を示す。

Fisher の直接確率計算法 ↑ : P<0.05、↑↑ : P<0.01。

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 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	4.09	42.2	408
		雌	4.77	47.6	453
	F ₁ 世代	雄	7.18	73.5	760
		雌	7.65	75.7	803

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 32 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物 (P 及び F₁) 雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物で総出生児数及び生存児数減少 (F₁) 及び低体重 (F₂) が認められたことから、親動物及び児動物の雌雄の無毒性量は 500 ppm (P: 雄 42.2 mg/kg 体重/日、雌 47.6 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄 73.5 mg/kg 体重/日、雌 75.7 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 49)

表 32 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	5,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・ 総出生児数及び生存児数減少		・ 低体重	5,000 ppm 以下毒性所見なし
	500 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、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%CMC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に投与に関連した影響は認められなかった。

本試験における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る。催奇形性は認められなかった。(参照 50)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

JW-NIBS ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、

20、65 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC ナトリウム水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重減少及び摂餌量減少が認められた。65 mg/kg 体重/日以上投与群で食欲減退または食欲廃絶及び流産（200 mg/kg 体重/日投与群で 5 例、65 mg/kg 体重/日投与群で 1 例）が認められた。

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 200 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 51）

1 3. 遺伝毒性試験

ピリブチカルブの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は表 33 に示すとおり、全ての試験において陰性であった。（参照 52~55）

表 33 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/disc (+/-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> (WP2uvrA 株)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 線維芽細胞(CHL 株)	0.11~33 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 E、F 及び原体混在物 P 体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。試験結果はすべて陰性であった（表 34）。（参照 56~61）

表 34 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 E	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	100~5,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	200~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 F	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 P 体	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	100~5,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	200~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性試験

ICR マウス（一群雄各 5 匹）を用いて 7 日間混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与し、マウスの肝臓における薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性について検索した。なお、フェノバルビタール（PB）を 500 ppm の濃度で混餌投与する群を設けた。

表 35 マウスを用いた肝薬物酵素誘導及び細胞増殖活性試験の平均検体摂取量

投与物質		ピリプチカルブ			PB
投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.56	85.4	813	76.2

5,000 ppm 投与群においては肝絶対及び比重量が増加した。

チトクローム遺伝子（Cyp 1a2、Cyp 2b10、Cyp 3a11、Cyp 4a14）の発現量について定量したが、5,000 ppm 投与群で、Cyp 3a11 が減少したのみで、その他に変化は認められなかった。肝の薬物代謝酵素測定において、ミ

クロソーム及びペルオキシソーム蛋白、P450、EROD（基質は 7-エトキシレゾルフィン）、PROD（基質は 7-ペントキシレゾルフィン）、UDP-GT（基質は p-ニトロフェノール）及び FAOS 活性（基質はパルミトイル CoA）について測定した。その結果、5,000 ppm 投与群においては、UDP-GT が増加した。ミクロソーム蛋白は全投与群で増加したが、軽微な変化であり、P450 量も対照群と変わらないため、検体投与と関連のない変化と考えられた。RPOD は 500 ppm 投与群で増加したが、5,000 ppm 投与群では変化は認められず、投与との関連は認められなかった。500 ppm 以上の投与群で FAOS 活性が増加したが、チトクローム遺伝子の Cyp 4a14 に変化が認められなかったため、FAOS 活性増加の意義は不明であった。

肝臓については、病理組織学的検査を実施し、さらに PCNA 免疫染色により、PCNA 標識率を求めた。その結果、5,000 ppm 投与群の全例に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、PCNA 標識率も増加した。

なお、PB 投与群においては、Cyp 1a2、Cyp 2b10、Cyp 3a11、ミクロソーム蛋白量、P450 量、EROD、PROD、UDP-GT、ペルオキシソーム蛋白量、FAOS 活性、PCNA 標識率の増加及び全例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群で FAOS 活性が増加したため、無影響量は 50 ppm であると考えられた。（参照 62）

（2）ヒト肝癌由来培養細胞等を用いた肝薬物代謝酵素誘導試験＜参考データ＞

Cyp3A4 の reporter gene を安定して発現しているヒト肝癌由来培養細胞に、ピリブチカルブを 0.3~30 μM で 48 時間処理し、Cyp3A4 遺伝子発現が活性化されるか検討された。その際、5 種の殺虫剤、5 種の殺菌剤、及び 7 種の除草剤、陽性対照物質としてリファンピシン（RIF）を処理し、活性化の程度が比較された。

その結果、ピリブチカルブの 0.3 及び 1 μM 処理が、除草剤のなかでは一番高い活性を示し、陽性対照の RIF より強い Cyp3A4 誘導化合物であることが示された。

また、このピリブチカルブによる Cyp3A4 遺伝子発現が、核内受容体 hPXR（ヒト pregnane X receptor）依存性であるか検討するため、アデノウイルスに hPXR-small interfering RNA [hPXR-siRNA（低分子干渉 RNA）]を導入し、そのアデノウイルスを培養細胞に感染させることにより、hPXR の mRNA 発現を減少させ、その結果 Cyp3A4 発現が抑制されるか検討された。その結果、同時に検索した殺虫剤及び RIF 処理と同様に、ピリブチカルブ処理においても hPXR-siRNA 導入アデノウイルスの力価に依存して、Cyp3A4 mRNA の発現が阻害された。

このピリブチカルブの Cyp3A4 遺伝子誘導が、マウスの生体内で生じるか検討した。通常のマウスにピリブチカルブを投与しても Cyp3A4 レポーター

遺伝子活性は増加しなかったが、hPXRを導入したマウスではピリブチカルブにより Cyp3A4 レポーター遺伝子活性が増加した (623 倍)。以上から、ピリブチカルブによる Cyp3A4 の誘導には、hPXR が必要であることが示された。(参照 63)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリブチカルブ」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、ピリブチカルブは吸収された後、主に尿中に排泄された。腎臓、肝臓及び褐色脂肪で T_{max} 付近において残留放射能濃度が高かったが、いずれも経時的に減少したことから、体内蓄積性はほとんどないと考えられた。ラット体内におけるピリブチカルブの主要代謝経路は、チオカーバメート部位の加水分解、*tert*ブチル基の酸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、収穫期における玄米及び茎葉部では親化合物が検出されず、また、玄米中放射能の大部分はでんぷんに取り込まれた。

各種毒性試験結果から、ピリブチカルブ投与による影響は肝臓及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、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。

腫瘍性病変に関しては、ラットの2年間慢性毒性/発がん性で5,000 ppm 投与群雄で精巣間細胞腫が有意に増加した。本腫瘍の発生機序は不明であるが、本検体の変異原性試験成績はいずれも陰性であることから、本腫瘍発生の機序は遺伝子傷害性作用によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

マウスの18カ月間発がん性試験において、5,000 ppm 投与群雌雄において肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が対照群に比し有意に増加した。本試験で認められた肝細胞腺腫及び癌、変異肝細胞巢の増加に関連して、肝における薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖活性について検討した結果、検体5,000 ppm 投与群において酵素誘導のパターンはフェノバルビタールとは異なっていたが、細胞増殖活性を伴うものであった。また、変異原性試験成績はいずれも陰性であることから、肝腫瘍についても閾値を設定することは可能と考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をピリブチカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表36に示されている。

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：3.29 雌：3.66	雄：32.3 雌：35.4	雄：RBC、Ht、Hb減少 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等
	90日間 亜急性 神経毒性試験	雄：314 雌：358	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (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：18.7 雌：0.88	雄：197 雌：22.2	雌雄：体重増加抑制、飲水量減少、尿比重増加等 (精巣間細胞腫の増加)
	2世代 繁殖試験	親動物及び児動物 P雄：42.2 P雌：47.6 F ₁ 雄：73.5 F ₁ 雌：75.7	親動物及び児動物 P雄：408 P雌：453 F ₁ 雄：760 F ₁ 雌：803	親動物雌雄：体重増加抑制等 児動物雌雄：生児数減少等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性試験	雄：4.75 雌：47.5	雄：49.4 雌：536	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：体重増加抑制、肝臓絶対及び比重量増加等 (肝細胞腫瘍の増加)
ウサギ	発生毒性 毒性試験	母動物：20 胎児：200	母動物：65 胎児：－	母動物：食欲減退または食欲廃絶、流産 胎児：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	雄：1.47 雌：1.48	雄：15.3 雌：15.0	雄：肝比重量増加 雌：RBC、Ht、Hb減少等
	1年間 慢性毒性試験	雄：1.46 雌：1.31	雄：14.2 雌：14.3	雄：Alb減少、T.Chol増加 雌：T.Chol増加

－：最小毒性量は設定できなかった。¹⁾：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

食品安全委員会は、各試験の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 0.88 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 0.0088 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0088 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)	0.88 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

代謝物/分解物

略称	化学名
B (M1、tBP)	3- <i>tert</i> ブチルフェノール
C (M2)	3-(2'-ヒドロキシ-1',1'-ジメチル-エチル)-フェノール
D (M3)	2-(3'-ヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-プロピオン酸
E (M4)	O-3- <i>tert</i> ブチルフェニル=6-ヒドロキシ-2-ピリジル(メチル)チオカーバメート
F (MP10)	2-[(6'-メトキシ-ピリジン-2'-イル)-メチル-アミノ]-4',5'-ジヒドロ-チアゾール-4-カルボン酸
G (MP11)	({2-[(6'-メトキシ-ピリジン-2'-イル)-メチル-アミノ]-4,5-ジヒドロ-チアゾール-4-カルボニル}-アミノ)-酢酸
H (MP12)	硫酸 2-メトキシ-6-メチルアミノピリジニルエステル (硫酸の結合位置未決定のため命名不可)
I (M5)	2-(3'- <i>tert</i> -ブチル-フェノキシ)-β-グルコピラノース
J (M6)	3- <i>tert</i> ブチルフェノールのグルコシルキシロース抱合体(糖の結合位置未決定のため命名不可)
K (RM)	6-(3'- <i>tert</i> -ブチル-1-フェノキシ)-7,8-ジヒドロキシ-ヘキサヒドロ-ピラノ[3,2-d][1,3]ジオキシン-2-カルボン酸
N (UK-6)	6-[メチル-(6'-メチルアミノ-ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-ピリジン-2-オール
O (UK-14)	N-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-N-メチル-ホルムアミド

原体混在物

略称	化学名
P 体	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
ChE	コリンエステラーゼ
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	エトキシレゼルフィン- <i>O</i> -デエチラーゼ
FAOS	シアン非感受性アシル CoA 酸化系
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))
Glu	グルコース (血糖)
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
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントレゼルフィン- <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	総蛋白質
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセライド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 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) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピリブチカルブ		ピリブチカルブ	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1987年	1	1,320 ^{G1} 散布	1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,320 ^{G1} 散布	1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1987年	1	1,320 ^{G1} 散布	1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,320 ^{G1} 散布	1	113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1993年	1	700 ^{G2} 散布	1	109			<0.01	<0.01
	1	700 ^{G2} 散布	1	112			<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1993年	1	700 ^{G2} 散布	1	109			<0.02	<0.02
	1	700 ^{G2} 散布	1	112			<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 1994年	1	1,050 ^{WP} 散布	3	102	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,050 ^{WP} 散布	3	97	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1994年	1	1,050 ^{WP} 散布	3	102	0.007	0.007	<0.02	<0.02
	1	1,050 ^{WP} 散布	3	97	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 1995年	1	700 ^{G3} 散布	1	85			<0.01	<0.01
	1	700 ^{G3} 散布	1	117			<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1995年	1	700 ^{G3} 散布	1	85			<0.02	<0.02
	1	700 ^{G3} 散布	1	117			<0.02	<0.02

- ・ G1 : 粒剤 3.3%
- ・ G2 : 粒剤 7.0% (ジャンボ剤)
- ・ G3 : 粒剤 14.0% (ジャンボ剤)
- ・ WP : 水和剤 10.5%
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水：
(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>)
2. 7月1日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：第3回食品安全委員会会合資料
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryoku.pdf>)
3. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第1回食品安全委員会農薬専門調査会会合資料6
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryoku6.pdf>)
4. 第1回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>)
5. 第6回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>)
6. 第22回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>)
7. 農薬抄録ピリブチカルブ（除草剤）（平成19年6月15日改訂）：日本曹達株式会社
8. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験：第一化学薬品株式会社、1989年、未公表
9. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験－代謝物の構造推定－：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
10. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いたラットにおける代謝試験－血球中代謝物の分析－：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
11. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた水稻における代謝試験－吸収、移行について－：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
12. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた水稻における代謝試験 代謝について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
13. ¹⁴C-標識ピリブチカルブを用いた代謝試験 玄米中の代謝物の分析：第一化学薬品株式会社、1990年、未公表
14. 好氣的湛水土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
15. 好氣的土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
16. 嫌氣的土壤中運命試験 ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
17. ピリブチカルブを用いた日本土壌における土壌吸着試験：東ソー株式会社、1992年、未公表
18. ピリブチカルブを用いた土壌カラム溶脱性試験：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表

19. 水中光分解運命試験(1) ピリブチカルブの代謝試験、環境中における挙動について：第一化学薬品株式会社、1988年、未公表
20. 水中光分解運命試験(2) [フェニル-U-¹⁴C]ピリブチカルブの水中光分解運命 (GLP 対応)：日本曹達株式会社小田原研究所、2006年、未公表
21. 水中光分解運命試験(3) [ピリジン-2,6-¹⁴C]ピリブチカルブの水中光分解運命 (GLP 対応)：日本曹達株式会社小田原研究所、2006年、未公表
22. ピリブチカルブの土壌残留試験成績：東ソー株式会社、1987年、未公表
23. ピリブチカルブの土壌残留試験成績：第一化学薬品株式会社、1987年、未公表
24. ピリブチカルブの作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所、1987、1994年、未公表
25. ピリブチカルブの作物残留試験成績：東ソー株式会社、1987、1994年、未公表
26. ピリブチカルブの作物残留試験成績：三共株式会社、1993、1995年、未公表
27. ピリブチカルブの作物残留試験成績：(財)日本食品分析センター、1994年、未公表
28. ピリブチカルブの作物残留試験成績：大日本インキ株式会社、1994年、未公表
29. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
30. ラットにおける急性経口毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
31. マウスにおける急性経口毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
32. ラットにおける急性経皮毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
33. ラットにおける急性吸入毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
34. ラットにおける急性皮下投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
35. マウスにおける急性皮下投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
36. ラットにおける急性腹腔内投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
37. マウスにおける急性腹腔内投与毒性試験：(財)残留農薬研究所、1983年、未公表
38. 原体中混在物 P 体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1988年、未公表
39. 代謝物 M4 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1988年
40. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP)：(財)化学品検査協会、1986年、未公表
41. ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP)：(財)化学品検査協会、1986年、未公表

公表

42. モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP) : (財)化学品検査協会、1986年、未公表
43. ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1986年、未公表
44. イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Hazleton laboratories America Inc.、1986年、未公表
45. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、2004年、未公表
46. イヌを用いた 1 年間の反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America, Inc. (米国)、1988年、未公表
47. ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復投与／発がん性併合試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
48. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987年、未公表
49. ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1987年、未公表
50. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1986年、未公表
51. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財)日本生物科学研究所、1987年、未公表
52. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1985年、未公表
53. 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay) (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1985年、未公表
54. CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1986年、未公表
55. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、2001年、未公表
56. 代謝物 M₄ の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
57. 代謝物 M₄ の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
58. 代謝物 MP₁₀ の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
59. 代謝物 MP₁₀ の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1988年、未公表
60. 原体中混在物 P 体の細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987年、未公表

61. 原体中混在物 P 体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : (財)残留農薬研究所、1987 年、未公表
62. マウスを用いた 7 日間投与肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖活性試験 : 日本曹達株式会社小田原研究所、2007 年、未公表
63. 食品健康影響評価について
(URL ; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyributicarb_190806.pdf)
64. ピリブチカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
65. 第 202 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/index.html>)
66. 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai14/index.html)
67. ピリブチカルブの食品健康影響評価に係る追加資料: 日本曹達株式会社、2008 年、未公表
68. 第 16 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/kakuninn_dai16/index.html)
69. Matsubara, T., Noracharttiyapot, W., Toriyabe, T., Yoshinari, K., Nagata, K., and Yamazoe, Y. (2007) Assessment of human pregnane X receptor involvement in pesticide-mediated activation of CYP3A4 gene. *American Society for Pharmacol. Experimental Therapeutics* 35:728-733.
70. 第 41 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/kannjikai_dai41/index.html)
71. 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
72. 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
73. 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年