

### (5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体:0、60、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.25	27.1	122
	雌	5.82	25.0	120

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 31 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 32 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加 (12/52) が認められた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で子宮角内膜過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄:6.25 mg/kg 体重/日、雌:5.82 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 31 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部膨満、被毛湿潤</li> <li>・肝比重量増加、精巣上体絶対重量減少</li> <li>・精巣斑/点及び腫瘤</li> <li>・腹部及び外陰部被毛汚染</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死及び限局性肝細胞壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体及び嗅上皮細胞質内好酸性小体増加</li> <li>・精巣間細胞過形成及び精細管萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛脱毛、触毛脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、甲状腺及び腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大及び単細胞性肝細胞壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体増加</li> <li>・睪び慢性外分泌細胞萎縮</li> <li>・乳腺腺上皮過形成</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・触毛脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎被膜下細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮角内膜過形成</li> </ul>
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	60	250	1,000
検査動物数	51	52	52	52
精巣間細胞腫	0	0	0	12*

Fisher の直接確率計算法、\* : P<0.01

## 12. 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 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、150 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.79	8.94	45.5
		雌	2.72	13.8	67.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.94	9.66	48.8
		雌	2.77	14.1	69.0

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表 34 に示されている。

本試験において、一般毒性に関して、親動物では、750 ppm 投与群の P 雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等、150 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が、児動物では、750 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物及び 150 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm (P 雄 : 8.94 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.66 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (P 雌 : 2.72 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.77 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (P 雄 : 1.79 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.72 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1.94 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.77 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

繁殖能に関して、親動物では、750 ppm 投与群の雄で包皮分離遅延及び正常形態精子出現率低下が、雌で妊娠期間延長が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 150 ppm (P 雄 : 8.94 mg/kg 体重/日、P 雌 : 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.66 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 14.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4) 及び(5)]を参照)

表 34 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>正常形態精子出現率低下</li> <li>精巣絶対及び比重量増加</li> <li>肝及び腎及び甲状腺比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（2例）</li> <li>体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少</li> <li>妊娠期間延長</li> <li>肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>腎及び下垂体比重量増加</li> <li>肝暗調化</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺小胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（2例）</li> <li>包皮分離遅延</li> <li>正常形態精子出現率低下</li> <li>副腎及び精巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（1例）</li> <li>体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少</li> <li>妊娠期間延長</li> <li>肝及び子宮絶対及び比重量増加、副腎比重量増加</li> <li>腎盂拡張</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺小胞上皮細胞肥大</li> </ul>
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	腎*及び甲状腺絶対及び比重量増加
	30 ppm				毒性所見なし
児動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳頭残遺及び尿道下裂</li> <li>産児数低下</li> <li>低体重</li> <li>肛門生殖突起間距離減少</li> <li>脳、胸腺及び脾絶対重量減少</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>乳頭残遺</li> <li>産児数低下</li> <li>肛門生殖突起間距離減少</li> <li>脳及び胸腺絶対重量減少</li> </ul>	
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし		低体重	
	30 ppm			毒性所見なし	

\*：腎絶対重量増加は 150 ppm 投与群のみの所見

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で、低体重、体重増加抑制、摂餌量減少及び妊娠子宮重量低値が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び胎盤重量の低値、腰仙移行椎高値が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄胎児の肛門生殖突起間距離の有意な短縮が認められた他、過剰肋骨から成る骨格変異の出現頻度の出現率の高値が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 32)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で投与の影響は認められなかった。

ただし、用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、体重及び摂餌量の著しい減少ならびに死亡及び流産が、50 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び摂餌量減少ならびに流産が、20 mg/kg 体重/日で、妊娠 21 日以降の体重増加抑制が認められた。したがって、生存胎児が十分得られることが予想される 20 mg/kg 体重/日が、最高用量として選択された。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 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 33)

## 1 3. 遺伝毒性試験

ピリフルキナゾン (原体) の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 (CHO) 由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されており、*in vivo* 試験では、細菌を用いた復帰変異試験ではいずれの菌株も陰性であったが、CHO 細胞を用いた染色体異常試験で陽性を示した。しかし、この陽性は染色体構造異常ではなく、数的異常の誘発によるものであった。また、*in vivo* 小核試験でも陰性であった。これらを総合して考えると、ピリフルキナゾン (原体) の DNA への影響は考えにくく、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 34~36)

表 35 遺伝毒性試験概要（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、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来培養細胞	① 20~80 µg/mL (-S9) 100~115 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ② 9.8~80 µg/mL (-S9) (22 及び 44 時間処理) : 20~80 µg/mL (-S9)	陽性 <sup>2)</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	0、125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 代謝活性化系存在下及び非存在下でいずれの菌株を用いた場合も 417 µg/プレート以上で析出。TA1537 株では 417 µg/プレート以上、他の菌株では 2,150 µg/プレートで生育阻害が認められた。

<sup>2)</sup> 染色体構造異常は示さないが、数的異常の誘発が認められた。

原体混在物 (BR、AQW、RFPDQ、AQR、RFPAQ、AQA 及び QUA) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されているとおりすべて陰性であった。(参照 37~43)

表 36 遺伝毒性試験概要（原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
BR	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	9.77~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
AQW			39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>2)</sup>	陰性
RFPDQ			78.1~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>3)</sup>	陰性
AQR			1.22~1,250 µg/プレート (-S9) <sup>4)</sup>	陰性
RFPAQ			2.44~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>5)</sup>	陰性
AQA			2.44~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>6)</sup>	陰性
QUA			9.77~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>7)</sup>	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 菌株によっては、+/-S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害が観察されるものがあった。

<sup>2)</sup> 菌株によっては、+/-S9 の 625 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

<sup>3)</sup> +/-S9 の 625 µg/プレートで結晶析出が観察された。

<sup>4)</sup> 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。

<sup>5)</sup> 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに、-S9 の 313 µg/プレート以上で、+S9 の 2,500 µg/プレートで結晶析出が観察された。

<sup>6)</sup> 菌株によっては、-S9 の 625 µg/プレート以上で、+S9 の 78.1 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに、1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

<sup>7)</sup> 菌株によっては、-S9 の 1,250 µg/プレートで、+S9 の 156 µg/プレート以上で生育阻害を示した。さらに、-S9 の 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

## 14. その他の試験

### (1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験

ピリフルキナゾンによるマウスを用いたヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験[7.]の結果、睡眠時間延長が認められたことから、ピリフルキナゾン及び代謝物Bの肝薬物代謝酵素に対する影響及びヘキソバルビタール代謝への影響が検討された。

ピリフルキナゾン及び代謝物BはEROD活性を阻害し、さらにマウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験に準じた投与条件で、マウス肝におけるヘキソバルビタール代謝を低下させた。以上の結果から、睡眠時間延長作用は、肝薬物代謝酵素阻害に基づいたものであることが示唆された。（参照44）

### (2) ラットの甲状腺系ホルモン及び肝UDPGTに対する検討

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(1)]及び1年間慢性毒性試験[11.(3)]において甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大が認められた。その原因を検討するため、血清中甲状腺ホルモン濃度、それに影響を及ぼす要因である血清TSH濃度及び肝UDPGT活性に対するピリフルキナゾンの影響について、Fischerラット（一群雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、100、350及び1,300 ppm：平均検体摂取量は表37参照）投与により試験が実施された。

表 37 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	9.22	31.87	116.48

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

甲状腺に対するホルモン刺激及び甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。したがって、ピリフルキナゾンの甲状腺に対する一連の影響は、肝の UDPGT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィードバック機構の働きで、甲状腺が刺激されたことによると考えられた。(参照 45)

表 38 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験で認められた関連所見

投与群	雄
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加、[肝及び甲状腺絶対重量増加傾向]</li> <li>[・ 小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺小胞上皮細胞肥大]</li> <li>・ UDPGT 活性上昇</li> <li>・ T<sub>3</sub>減少 (投与 7 日後)、T<sub>4</sub>増加</li> <li>[・ TSH 増加傾向 (投与 14 日後、対照群対比 153%) ]</li> </ul>
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>3</sub>増加 (投与 14 日後)</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし

[ ]: 有意差が認められなかった所見

### (3) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]ならびに 1 年間慢性毒性試験及び 6 カ月間回復試験[11. (2)]において鼻腔病変が認められたため、その発現機序を解明するために免疫学的試験が実施された。

末梢血リンパ球サブセット解析、血漿免疫グロブリン検査及びリンパ節のリンパ球サブセット解析のいずれにおいても、ピリフルキナゾンの免疫学的影響は認められなかった。(参照 55)

### (4) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験

#### ① アンドロゲン受容体 (AR) に対する影響 (レポータージーンアッセイ)

ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたので、ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) (被験物質濃度: 0.03~100 µM) についてジヒドロテストステロンの存在または非存在下でレポータージーンアッセイにより AR に対する影響の有無が検討された。

ピリフルキナゾンと代謝物 B は 10~100 µM で用量相関的にジヒドロテストステ

ロン誘発性のレポーター遺伝子活性を抑制し、高濃度で AR とジヒドロテストステロンの結合を拮抗的に抑制することが明らかになった。他の代謝物は高濃度において軽度のアゴニスト活性を示した。（参照 46）

## ② Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討

ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたので、精巣を摘出した SD ラット（一群雄各 6 匹）にプロピオン酸テストステロンまたはジヒドロテストステロンを外因性に与えながら被験物質（0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）を強制経口投与する Hershberger 試験が実施された。対照薬として 5 $\alpha$ -還元酵素阻害物質のフィナステリドと AR のアンタゴニストであるフルタミドを被験物質の代わりに用いた。

ピリフルキナゾン 100 mg/kg 体重/日以上投与群では、去勢ラットのプロピオン酸テストステロンまたはジヒドロテストステロンによる副生殖器の重量増加作用を、20～80%の回復に留めた。この回復抑制作用はプロピオン酸テストステロンによる方がジヒドロテストステロンによる場合より大きかった。フィナステリドはプロピオン酸テストステロンによる回復作用を 40～90%に留めたが、ジヒドロテストステロンの回復作用について、低濃度では全く示さず、高濃度でかえって増強した。フルタミドはプロピオン酸テストステロンの回復作用は阻害したが、ジヒドロテストステロンの回復作用は部分的にしか阻害しなかった。これらの結果からピリフルキナゾンは AR とテストステロンの阻害を通じて作用し、一部テストステロンからジヒドロテストステロンに 5 $\alpha$ -還元酵素による変換過程にも影響すると考えられた。

ピリフルキナゾンのラット 2 世代繁殖試験[12. (1)]で認められた包皮分離遅延、肛門生殖突起間距離減少等、ラット及びマウスの各種毒性試験[10. (1)～(2)、11. (3)～(5)]で精巣に認められた精細管萎縮、間細胞過形成及び間細胞腫の増加等の毒性変化は、AR を介する抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。また、2 世代繁殖試験で認められた尿道下裂は 5 $\alpha$ -還元酵素阻害剤により生じることが知られていることから、本剤には同酵素の阻害作用もあると考えられた。（参照 47）

（5 $\alpha$ -還元酵素に対する阻害作用に関しては[14. (6)]を参照）

## ③ 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用に関する試験

Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討[14. (5)]において 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用が示唆されたことから、ピリフルキナゾン及び主要代謝物（B、C、O 及び V）（被験物質濃度：10 及び 100  $\mu$ M）について、前立腺ミクロソーム中の 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用が *in vitro* で検討された。

ピリフルキナゾンには明らかな 5 $\alpha$ -還元酵素阻害作用は認められなかったが、代謝物 B は非拮抗的に 5 $\alpha$ -還元酵素を阻害（IC<sub>50</sub> = 5.7  $\mu$ M）することが明らかとなった。標的臓器または組織中で、5 $\alpha$ -還元酵素の阻害に働き得る蛋白非結合型の代謝物 B の濃度は不明であるが、5 $\alpha$ -還元酵素阻害が何らかの関与をする可能性が示唆



された。(参照 56)

#### ④ AR 結合試験

ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) が AR に対するアンドロゲンの結合に対し、影響を与える可能性を検討するために、AR 結合試験が実施された。

ピリフルキナゾン及び代謝物 B が高濃度 (30  $\mu$ M 以上) でアンドロゲンの結合を部分的に阻害することが明らかとなった。しかし、その作用は極めて弱く、生体内において影響する可能性は低いと考えられた。(参照 57)

#### ⑤ AR への影響 (Hershberger 試験系) に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機序として、AR の発現量に対する影響を検討するため、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用が確認されている Hershberger 試験条件下で、前立腺における AR 蛋白に対する本剤投与の影響が検討された。

試験は精巣摘出 7 日後の SD ラット (一群雄各 4 匹) にプロピオン酸テストステロン (0.4 mg/kg 体重/日) を投与しながら、ピリフルキナゾン (200 mg/kg 体重/日)、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド (いずれも 5 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して実施された。

各検査項目で有意な変化が認められた結果は表 39 に示されている。

表 39 各検査項目で有意な変化が認められた結果

被験物質	ピリフルキナゾン	フルタミド	フィナステリド <sup>a</sup>
投与量 (mg/kg 体重/日)	200	5	5
臓器重量	前立腺 (腹葉)	↓*	↓*
	精囊凝固腺	↓*	↓*
	LABC**	↓*	影響なし
AR 蛋白量	↓*	↓*	低下傾向

\* :  $p \leq 0.01$  (Dunnett の多重比較法) \*\* : 肛門挙筋+球海綿体筋

以上の結果から、ピリフルキナゾンは Hershberger 試験条件下において、AR 量を減少させることが明らかとなり、これがピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機序の一つであると考えられた。(参照 58)

#### ⑥ ラット前立腺 AR への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、AR の発現量に対する影響を検討するため、ラット前立腺における AR 蛋白発現ならびに AR をコードする RNA (ARmRNA) 量に対するピリフルキナゾン投与の影響について検討

された。

試験はSDラット(一群雄4匹)にピリフルキナゾン(100及び200 mg/kg 体重)、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド(いずれも5 mg/kg 体重)を強制単回経口投与して実施された。

各投与群におけるAR発現量及びARmRNA量の変化は表40に示されている。

表40 各投与群におけるAR蛋白発現量及びARmRNA量の変化

被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	AR蛋白発現量			ARmRNA量		
		6時間後	12時間後	24時間後	6時間後	12時間後	24時間後
ピリフルキナゾン	100	56*	51**	97	100	118(128)	130
	200	40***	47**	48**	97	115(132)	135
フルタミド	5	63*	81	104	159	160*	183*
フィナステリド	5	83	67*	129	146	123	104

注) 表中の数値は溶媒対照群を100とした場合の相対値、()内の数値はノザンブロット法の測定値の溶媒対照群を100とした場合の相対値

\* : p<0.1、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Dunnettの多重比較法)

以上の結果から、ピリフルキナゾンは前立腺中AR蛋白発現量を用量依存的に減少させ、この影響は臓器重量に影響を及ぼす以前に生じていることが明らかとなった。一方、ARmRNA量はAR蛋白量と相関した減少を示さず、むしろ増加する傾向にあったことから、ピリフルキナゾンはAR遺伝子の転写後の過程に何らかの影響を与え、AR蛋白量を減少させたものと推察された。

したがって、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、副生殖器官に発現するAR蛋白レベルの低下に因ると考えられた。(参照59)

## ⑦ ラットAR強制発現系を用いたレポータージーンアッセイ及びAR蛋白量への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、ラットARの強制発現系を作成し、レポータージーンアッセイならびにウエスタンブロットを実施し、ARを介した転写誘導活性ならびに細胞中AR発現量に対するピリフルキナゾンの影響について検討された。

ピリフルキナゾンはラットAR活性を明らかに抑制した。また、ラットAR強制発現細胞のAR蛋白量を減少させたが、ヒト乳癌由来細胞のAR蛋白量は低下させなかった。これらの結果ならびにARに対する影響(レポータージーンアッセイ)[14.(4)]を併せて考察すると、ピリフルキナゾンはラットARを介した転写誘導活性を選択的に阻害するものと考えられ、この影響はAR蛋白の低下傾向と相関することから、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、ラットに対し選択性を有するAR蛋白量の低下作用に起因すると考えられた。(参照60)

## ⑧ エストロゲン受容体 (ER) 結合試験

ピリフルキナゾンのラット及びマウスにおける各種毒性試験で雌性生殖器系に認められた変化の原因を明らかにするために、ピリフルキナゾン、主要代謝物 (B、C、O 及び V) を用いた ER 結合試験が実施された。

代謝物 V は高濃度で ER ( $\alpha$  及び  $\beta$ ) に対して阻害作用 (ER- $\alpha$  : IC<sub>50</sub> = 1.43 × 10<sup>-4</sup> M、ER- $\beta$  : IC<sub>50</sub> = 8.81 × 10<sup>-5</sup> M) を示したが、他の被験物質ではいずれも阻害作用は認められなかった。(参照 61)

## ⑨ 幼若ラット子宮肥大試験

ピリフルキナゾンのエストロゲン/抗エストロゲン作用を確認するために、幼若ラットを用いた子宮肥大試験 (uterotropic assay) が実施された。

試験は SD ラット (一群雌各 6~8 匹) にピリフルキナゾン (50、100、150 及び 200 mg/kg 体重/日)、対照薬として 17 $\beta$ -エストラジオール (0.003 及び 0.01 mg/kg 体重/日) を強制経口投与 (エストロゲン作用検討) またはエチニルエストラジオール (3 mg/kg 体重/日) の皮下投与と同時に、ピリフルキナゾン (100 及び 200 mg/kg 体重/日)、対照薬として抗エストロゲン物質である ICI 182,780 (0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日) を強制経口投与 (抗エストロゲン作用検討) して実施された。

ピリフルキナゾンはエストロゲン作用を示さないが、体重低下を生じるほどの高用量では、弱い抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。(参照 62)

## ⑩ ピリフルキナゾン投与による生殖器に観察された毒性変化の発生機序に関する考察

本項①から⑨に記載したように、ピリフルキナゾンのホルモン様作用機序に関して、多くの詳細なメカニズム試験が行われた結果、抗アンドロゲン作用を有することが明らかとなった。また、高用量投与により、弱いながら抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。

このことから、ラットまたはマウスを用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、繁殖試験及び発生毒性試験に観察された生殖器への影響は、それぞれ以下の機序によるものと考察された。また観察されたこれらの毒性変化にはすべて明確な閾値が存在した。

ラットまたはマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1) 及び (2)]、及びラットを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (3)] で観察された精巣重量減少、精細管萎縮及び精巣上体管腔内変性細胞増加等、精細管萎縮に関連する変化は本剤の抗アンドロゲン作用による直接作用であると考えられた。また、ラット用いた 1 年間慢性毒性試験ならびにラット及びマウスを用いた発がん性試験 [11. (4) 及び (5)] で増加した精巣間細胞過形成及び精巣間細胞腫は、テストステロンの低下がもたらすネガティブフィードバック機構により、下垂体からの LH が増加した結果、間細胞過形成が惹起され、精巣間細胞が増殖し、腫瘍の発生が増加した二次的影響によるものと考

えられた。さらに、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄に観察された下垂体の塩基性細胞肥大も、本剤の抗アンドロゲン作用に関連する変化と考えられた。

ラット及びマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験、ならびに発がん性試験で観察された卵巣及び子宮重量の減少、また、マウスの発がん性試験で観察された子宮内膜過形成の増加も、本剤の抗アンドロゲン作用または抗エストロゲン作用が関連している可能性が示唆されたが、これらには明確な閾値が存在した。

2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の 750 ppm 投与群の児動物 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) 及びラットを用いた発生毒性試験[12. (2)]の 10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌化を示唆する乳頭残遺、尿道下裂あるいは肛門生殖突起間距離減少が認められた。これらの所見は、本剤の持つ抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリフルキナゾン」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、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では、その吸収及び排泄は速やかであり、主たる排泄経路は糞中であつた。また、臓器及び組織への残留性は認められなかつた。一方、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では、血液からの消失が緩慢で、臓器及び組織、特に血球、肝臓、脳等で放射能の残存が認められた。残存放射能の大部分がビタミン B3 であり、ピリジン環部分が生体内物質として資化されることが考えられた。ピリフルキナゾンはラット体内において、N脱アセチル化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化等により、広範かつ多様な代謝を受けると考えられた。

トマト、はつかだいこん及びレタスを用いた植物体内運命試験において、いずれの作物でも代謝パターンは類似していると考えられた。各農作物中の主要成分は親化合物であり、レタスでは親化合物の減衰に伴い、親化合物の N脱アセチル化体である B が増加した。

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 8.77 及び 5.70 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣、肝臓及び血液に認められた。神経毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかつた。ウサギでは胎児に影響は認められなかつた。これらのことから、ピリフルキナゾンに催奇形性はないと考えられた。

ラット及びマウスで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、各種メカニズム試験の結果から、ピリフルキナゾンの持つ抗アンドロゲン作用による二次的なものであると考えられた。また、遺伝毒性試験の結果から、ラット及びマウスにおいて認められた腫瘍の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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリフルキナゾン（親化合物）及び代謝物 B 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 41 に示されている。

表 41 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 <sup>1)</sup>	
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：5.74 雌：6.44	雄：29.3 雌：33.0	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	
	1 年間慢性 毒性試験	雄：4.08 雌：4.97	雄：14.4 雌：18.0	雄：MCV 及び MCH 減少等 雌：腎絶対及び比重量増加等	
	2 年間 発がん性試験	雄：3.53 雌：4.51	雄：12.5 雌：16.4	雌雄：体重増加抑制等 (350 ppm 以上の雄で精巣間細胞腫増加)	
	2 世代 繁殖試験	一般毒性 親動物	P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：2.72 F <sub>1</sub> 雌：2.77	一般毒性 親動物 P 雄：45.5 F <sub>1</sub> 雄：48.8 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1	親動物 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：甲状腺絶対及び比重量増加等
		児動物	P 雄：1.79 F <sub>1</sub> 雄：1.94 P 雌：2.72 F <sub>1</sub> 雌：2.77	児動物 P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1	児動物 雌雄：低体重
		繁殖能	P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1	P 雄：45.5 F <sub>1</sub> 雄：48.8 P 雌：67.2 F <sub>1</sub> 雌：69.0	繁殖能 雄：包皮分離遅延及び正常形態 精子出現率低下 雌：妊娠期間延長
発生毒性試験	母動物：10 胎児：5	母動物：50 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：肛門生殖突起間距離短縮 (催奇形性は認められない)		
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：7.58 雌：9.13	雄：102 雌：119	雌雄：肝絶対及び比重量増加等	
	18 カ月間 発がん性試験	雄：6.25 雌：5.82	雄：27.1 雌：25.0	雄：体重増加抑制等 雌：子宮角内膜過形成 (1,000 ppm の雄で精巣間細胞腫増加)	
ウサギ	発生毒性 試験	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：—	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：2 雌：2	雄：5 雌：5	雌雄：ALP 増加等	
	1 年間慢性 毒性試験	雄：— 雌：—	雄：1.5 雌：1.5	雄：鼻腔嗅部単核細胞浸潤 雌：ALP 増加等	
	1 年間慢性 毒性試験 及び 6 カ月間 回復試験	雄：0.5 雌：0.5	雄：5 雌：5	雌雄：鼻腔嗅部単核細胞浸潤	

<sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。 —：無毒性量は設定できなかった。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた1年間慢性毒性及び6カ月間回復試験の無毒性量は、0.5 mg/kg 体重/日であったことから、イヌにおける無毒性量は設定できると考えられた。

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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び6カ月回復試験の0.5 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0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	0.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
C	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
D	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[3-(1-オキシヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
E	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[3-(1-オキシヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
F	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-8-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
G	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-4-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
H	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2,4-ジ <sup>°</sup> オン
I	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-4-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
J	1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[(3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
K	<i>N</i> [2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>°</sup> ヒド <sup>°</sup> ロ-2 <i>H</i> キナゾ <sup>°</sup> リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アセトアミド <sup>°</sup>
L	<i>N</i> [1-アセチル-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>°</sup> ヒド <sup>°</sup> ロ-2 <i>H</i> キナゾ <sup>°</sup> リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ルメチル)アセトアミド <sup>°</sup>
M	3-アミノ-1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
N	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
O	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2,4-ジ <sup>°</sup> オン
P	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-8-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2,4-ジ <sup>°</sup> オン
Q	2-アミノ-5-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]安息香酸
R	ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-カルボ <sup>°</sup> キシアルデ <sup>°</sup> ヒド <sup>°</sup>
S	ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-カルボ <sup>°</sup> ン酸
T	ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-カルボ <sup>°</sup> キシアミド <sup>°</sup>
U	3-カルバ <sup>°</sup> モイル-1-メチルヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ニウム
V	<i>N</i> {2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>°</sup> ヒド <sup>°</sup> ロ-2 <i>H</i> キナゾ <sup>°</sup> リン-3-イル}アセトアミド <sup>°</sup>
W	<i>N</i> {4-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>°</sup> ヒド <sup>°</sup> ロ-2 <i>H</i> キナゾ <sup>°</sup> リン-3-イル}アセトアミド <sup>°</sup>
X	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[ <i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2-オン
Y	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-4-ヒド <sup>°</sup> ロキシ-3-[ <i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2,4-ジ <sup>°</sup> オン
Z	1,2,3,4-テトラヒド <sup>°</sup> ロ-3-[ <i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ <sup>°</sup> リジ <sup>°</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>°</sup> リン-2,4-ジ <sup>°</sup> オン



略称	名称	化学名
AQA	NNI-0101-アミノキサゾリノン-1-Ac	(原体混在物)
AQR	NNI-0101-アミノキサゾリノン-N-Ac	(原体混在物)
AQW	NNI-0101-アミノキサゾリノン-1,N-diAc	(原体混在物)
BR	NNI-0101-1H-N-Ac	(原体混在物)
QUA	NNI-0101-キサゾリノン-1-Ac	(原体混在物)
RFPAQ	NNI-0101-イミノ	(原体混在物)
RFPDQ	NNI-0101-1H-イミノ	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
ER	エストロゲン受容体
EROD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合評価
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ [= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) ]
Glob	グロブリン
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
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン

T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	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
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2005年度	2	75~150	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
キャベツ [露地] (葉球) 2005年度	2	134~201	3	1	0.10	0.055	0.07	0.04	0.033	0.022*	0.044	0.028	0.08	0.07
			3	3	0.08	0.045*	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.06*	0.025*
			3	14	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.055*	<0.03
レタス [施設] (茎葉) 2005年度	2	134	3	1	1.05	0.545	0.52	0.27	0.121	0.061	0.176	0.094*	0.605	0.365
			3	3	1.11	0.585	0.85	0.47	0.077	0.044*	0.110	0.061	0.63	0.53
			3	14	0.16	0.09	0.26	0.17	0.011	0.011*	0.033	0.016*	0.1	0.185
レタス [施設] (茎葉) 2006年度	2	100.5~134	3	1	/	/	0.40	0.22	/	/	0.154	0.082*	/	0.3
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011*	/	0.03
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2005年度	2	33.5~201	3	1	6.77	4.24	/	/	0.594	0.528	/	/	4.76	/
			3	3	8.21	4.85	/	/	1.83	0.97	/	/	5.82	/
			3	7	2.98	1.69	/	/	1.25	0.674	/	/	2.36	/
			3	14	0.25	0.17	/	/	0.198	0.132	/	/	0.305	/
リーフレタス [露地] (茎葉) 2005年度		100.5~134	3	1	4.06	2.82	/	/	0.440	3.25	/	/	3.25	/
			3	3	3.95	2.47	/	/	0.242	2.7	/	/	2.7	/
			3	7	0.34	0.21	/	/	0.099	0.28	/	/	0.28	/
			3	14	0.01	0.01	/	/	<0.011	0.025	/	/	0.025	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ミニトマト [施設] (果実) 2005年度	2	150	3	1	0.24	0.24	0.37	0.31	0.022	0.016*	0.044	0.033	0.25	0.34
			3	3	0.21	0.17	0.19	0.18	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.18	0.19
			3	14	0.15	0.12	0.20	0.15	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.12	0.16
ピーマン [施設] (果実) 2006年度	2	100~125	2	1	0.19	0.16	0.30	0.21	0.033	0.028	0.132	0.099	0.18	0.31
			2	3	0.08	0.065	0.09	0.09	0.055	0.033	0.132	0.116	0.1	0.21
			2	7	0.06	0.055	0.08	0.055	0.011	0.011*	0.055	0.050	0.065	0.11
なす [施設] (果実) 2005年度	2	65~100	3	1	0.07	0.04	0.06	0.04	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.055	0.05
			3	3	0.05	0.03*	0.05	0.03*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.045*	0.045*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
きゅうり [施設] (果実) 2005年度	2	110~150	3	1	0.02	0.015	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果肉) 2004年度	2	500	3	1	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03*	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	10~14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果皮) 2004年度	2	500	3	1	1.59	1.46	1.42	1.20	0.154	0.154	0.418	0.258	1.6	1.45
			3	3	1.33	1.26	1.33	1.08	0.176	0.165	0.110	0.099	1.45	1.15
			3	10~14	0.57	0.32	0.45	0.25*	0.110	0.082	0.066	0.066	0.45	0.35

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
なつみかん [露地] (果実全体) 2004年度	2	500~1,224**	3	1	0.30	0.21	0.48	0.31	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.32
			3	3	0.29	0.21	0.32	0.22	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.22
			3	28	0.03	0.02*	0.07	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.035*	0.065
すだち [露地] (果実全体) 2004年度	1	500	3	1	/	/	0.15	0.15	/	/	0.022	0.022	/	0.17
			3	3	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
かぼす [露地] (果実全体) 2004年度	1	600	3	1	/	/	0.29	0.29	/	/	<0.011	<0.011	/	0.30
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011	/	0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
りんご [露地] (果実) 2005年度	2	335~389	3	1	0.15	0.09	0.08	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.1	0.065
			3	3	0.11	0.065	0.10	0.065	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.075	0.075
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
なし [露地] (果実) 2004年度	2	500~700	3	1	0.31	0.23	0.27	0.25	0.011	0.011	0.044	0.028	0.24	0.28
			3	3	0.30	0.2	0.19	0.16	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.21	0.17
			3	14	0.14	0.08	0.11	0.07	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.09	0.08
もも [露地] (果肉) 2004年度	2	400~800**	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.044	0.028*	0.011	0.011*	0.04*	0.03*
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.03*	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
もも [露地] (果皮) 2004年度	2	400~800**	3	1	2.55	2.1	1.35	1.22	0.935	0.682	0.748	0.583	2.8	1.85
			3	3	2.43	1.6	0.51	0.42	0.737	0.600	0.781	0.534	2.2	0.95
			3	14	0.40	0.32	0.38	0.27	0.143	0.099	0.187	0.154	0.4	0.45
ネクタリン [露地] (果皮) 2006年度	2	400~500**	3	1	0.22	0.14	/	/	0.033	0.028	/	/	0.16	/
			3	3	0.24	0.16	/	/	0.055	0.038	/	/	0.2	/
			3	7	0.18	0.11	/	/	0.044	0.033	/	/	0.14	/
いちご [施設] (果実) 2005年度	2	134~168	3	1	0.36	0.31	0.31	0.26	0.616	0.341	0.572	0.319	0.655	0.575
			3	3	0.22	0.19	0.23	0.21	0.088	0.066	0.121	0.077	0.255	0.285
			3	14	0.06	0.045	0.05	0.045	0.055	0.033*	0.033	0.022*	0.08	0.065
ぶどう [施設] (果実) 2005年度	2	134~335	3	1	1.01	0.595	0.91	0.645	0.033	0.022*	0.022	0.016*	0.615	0.66
			3	3	0.73	0.47	1.09	0.6	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.48	0.61
			3	14	0.89	0.515	0.92	0.565	0.011	0.011*	0.011	0.011	0.525	0.58
かき [露地] (果実) 2004年度	2	240~300	3	1	0.16	0.125	0.17	0.125	0.022	0.016*	<0.011	<0.011	0.14	0.14
			3	3	0.10	0.09	0.09	0.07	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.1	0.08
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2004年度	2	134~670	2	7	1.92	1.08	2.23	1.23	1.10	0.721	1.14	0.72	1.8	1.95
			2	14	0.51	0.29	0.47	0.28	0.418	0.253	0.31	0.21	0.55	1.0
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2004年度	2	134~670	2	7	/	/	0.78	0.41	/	/	0.33	0.2	/	0.65
			2	14			0.13	0.085			0.07	0.065*		0.2*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2006年度	2	200~1,000	2	7	8.77	5.32	7.58	4.98	5.70	4.2	5.12	4.16	9.55	9.15
	2		2	14	0.16	0.11	0.11	0.09	0.385	0.264	0.264	0.192	0.35	0.3
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2006年度	2	200~1,000	2	7	/	/	1.35	0.83	/	/	0.660	0.462	/	1.3
	2		2	14	/	/	0.08	0.065	/	/	0.066	0.061*	/	0.2*

- ・ 散布には顆粒水和剤（有効成分量 20%）を用いた。
- ・ 一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・ すべてのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
- ・ 農薬の使用方法が申請された使用方法と異なる場合には\*\*を付した。



<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名	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:55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	Ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)	ff (g/人日)	摂取量 ( $\mu$ g/人日)
キャベツ	0.08	22.8	1.82	9.8	0.78	22.9	1.83	19.9	1.59
レタス (含サラダ菜、 リーフレタス)	5.82	6.1	35.50	2.5	14.55	6.4	37.25	4.2	24.44
(ミニ)トマト	0.34	24.3	8.26	16.9	5.75	24.5	8.33	18.9	6.43
ピーマン	0.31	4.4	1.36	2	0.62	1.9	0.59	3.7	1.15
なす	0.055	4	0.22	0.9	0.05	3.3	0.18	5.7	0.31
きゅうり	0.03	16.3	0.49	8.2	0.25	10.1	0.30	16.6	0.50
みかん	0.03	41.6	1.25	35.4	1.06	45.8	1.37	42.6	1.28
なつみかんの の果実全体	0.32	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他の かんきつ	0.3	0.4	0.12	0.1	0.03	0.1	0.03	0.6	0.18
りんご	0.1	35.3	3.53	36.2	3.62	30	3.00	35.6	3.56
日本なし	0.28	5.1	1.43	4.4	1.23	5.3	1.48	5.1	1.43
もも	0.04	0.5	0.02	0.7	0.03	4	0.16	0.1	0.00
ネクタリン	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
いちご	0.655	0.3	0.20	0.4	0.26	0.1	0.07	0.1	0.07
ぶどう	0.615	5.8	3.57	4.4	2.71	1.6	0.98	3.8	2.34
かき	0.14	31.4	4.40	8	1.12	21.5	3.01	49.6	6.94
茶	9.55	3	28.65	1.4	13.37	3.5	33.43	4.3	41.07
みかんの皮	1.6	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
合計			91.03		45.64		92.23		91.49

- ・ 残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。
- ・ ff: 平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 66~68)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・ 摂取量: 残留値及び農産物摂取量から求めたピリフルキナゾン及び代謝物 B の推定摂取量( $\mu$ g/人/日)
- ・ ばれいしょは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
- ・ レタスについては、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・ みかん、なつみかん以外のかんきつ類については、すだち及びかぼすのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録ピリフルキナゾン（殺虫剤）（平成 20 年 12 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007 年、一部公表予定
- 2 [キナゾリノン-フェニル環-<sup>14</sup>C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 3 [ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 4 [キナゾリノン-フェニル環-<sup>14</sup>C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける胆汁中排泄試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 5 トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 6 ラディッシュにおける代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 7 レタスにおける代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 8 好氣的土壤代謝試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 9 土壤吸着性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 10 加水分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2005 年、未公表
- 11 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 12 土壤残留：
- 13 作物残留性試験：
- 14 生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：日精バイリス（株）、2006 年、未公表
- 15 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 16 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 17 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：NOTOX B.V.（オランダ）、2005 年、未公表
- 18 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 19 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 20 ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：Charles River Laboratories, Inc.（米国）、2006 年、未公表
- 21 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 22 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 23 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 24 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 25 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 26 イヌを用いたカプセル投与による 90 日反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 27 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、

未公表

- 28 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 29 ラットを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 30 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 31 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 32 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 33 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬(株)、2005年、未公表
- 35 チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 日本農薬(株)、2006年、未公表
- 36 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntington Life Science Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 37 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 38 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 39 原体混在物 NNI-0101-1H-イミノ(RFPDQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 40 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-N-Ac(AQR)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 41 原体混在物 NNI-0101-イミノ(RFPAQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 42 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1-Ac(AQA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 43 原体混在物 NNI-0101-キナゾリノン-1-Ac(QUA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 44 肝の薬物代謝能への影響に関する試験 : 日本農薬(株)、2006年、未公表
- 45 ラットの血中甲状腺系ホルモンおよび肝UDP-GTに対する影響 : 日本農薬(株)、2006年、未公表
- 46 レポータージーンアッセイ : 名城大学農学部生物環境科学科環境微生物学研究室、2005年、未公表
- 47 ラットを用いたHershberger試験 : 日本農薬(株)、2006年、未公表
- 48 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrifluquinazon-191218.pdf>)
- 49 第220回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 50 第13回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会

(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai13/index.html))

- 51 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：日本農薬株式会社、2008年、未公表
- 52 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出 追加試験成績：日本農薬株式会社、2008年、未公表
- 53 ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 54 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験（GLP対応）：日生研株式会社、2008年、未公表
- 55 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験 免疫学的試験：（財）残留農薬研究所、2008年、未公表
- 56 ステロイド5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 57 アンドロゲン受容体結合アッセイ：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 58 アンドロゲン受容体に対する影響(Hershberger試験系)：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 59 ラットの前立腺アンドロゲン受容体への影響：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 60 ラットアンドロゲン受容体強制発現系を用いたレポータージーンアッセイおよびアンドロゲン受容体タンパク量への影響：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 61 エストロゲンレセプターバインディングアッセイ：（財）残留農薬研究所、2007年、未公表
- 62 幼弱ラット子宮肥大試験：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 63 第19回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai19/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai19/index.html))
- 64 第49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\\_dai49/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html))
- 65 第50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\\_dai50/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai50/index.html))
- 66 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
- 67 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
- 68 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