

農薬評価書

ピラクロニル (第2版)

2011年6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.....	4
○ 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.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 体内分布.....	9
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的湛水土壤.....	17
(2) 好氣的土壤.....	18
(3) 好氣的土壤（分解物XIX）.....	18
(4) 土壤吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壤残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) -①	22
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) -②	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	24
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	27
(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	28
1 2. 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) -①	30
(3) 発生毒性試験 (ラット) -②	31
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
1 3. 遺伝毒性試験	32
1 4. その他の試験—肝薬物代謝酵素誘導試験	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	36
・別紙 1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	39
・別紙 2: 検査値等略称	41
・参照	43

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2005年 12月 21日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 2006年 1月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0113006号）
- 2006年 1月 16日 関係書類の接受（参照1～58）
- 2006年 1月 19日 第127回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 2月 1日 第41回農薬専門調査会
- 2007年 1月 16日 追加資料受理（参照59）
- 2007年 3月 28日 第9回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 4月 27日 第16回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 8月 1日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 2日 第201回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照60）
- 2007年 12月 28日 残留農薬基準告示（参照61）
- 2007年 12月 28日 初回農薬登録

—第2版関係—

- 2010年 3月 4日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ひえ）
- 2010年 6月 18日 厚生労働大臣から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0618第5号）
- 2010年 6月 18日 関係書類の接受（参照62～68）
- 2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 4月 15日 第71回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 5月 31日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 6月 2日 第384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)	(2009年6月30日まで)
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

(2011年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2009年7月9日から

(2011年1月7日から)

小泉直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

石井康雄

江馬 眞

太田敏博

小澤正吾

高木篤也

武田明治

津田修治*

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

林 眞

平塚 明

吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2007年8月2日まで)

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 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

要 約

ピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である「ピラクロニル」(CAS No. 158353-15-2)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス及びラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、ピラクロニル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる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うち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.44 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0044 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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：ピラクロニル

英名：pyraclonil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS(No. 158353-15-2)

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

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

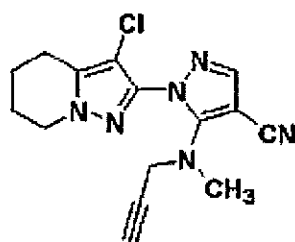
4. 分子式

$C_{15}H_{15}ClN_6$

5. 分子量

314.78

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピラクロニルは、1998年にドイツのシェーリング AG 社（現バイエルクロップサイエンス社）により開発されたピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である。2002年に八洲化学工業株式会社（現協友アグリ株式会社）が権利取得して開発を

行った。本剤は光の存在下でプロトポルフィリノーゲン-IXオキシダーゼ (PPO) 活性阻害を有することにより、対象雑草の茎葉部に褐変や乾燥を引き起こし枯死に至らしめる。2007年12月に初回農薬登録された。

今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請(ひえ)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

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

① 血中濃度推移

SD ラット (1 群雌雄各 4 匹) に [pyr- ^{14}C]ピラクロニルを 25 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「低用量」という。) 又は高用量 500 mg/kg 体重 (以下 [1.] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

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

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量	25 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.5	1.0	2.0	2.0
C_{\max} (mg/L)	17.6	14.5	43.0	40.4
$T_{1/2}$ (hr)	30.8	42.4	58.7	26.4
AUC_{0-t} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$)	52.7	67.5	635	1420
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$)	54.3	69.1	691	1450

② 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (4) ②] から得られた胆汁、尿及びケージ洗浄液の放射能の合計量に基づいて算出された体内吸収率は 85~89% であった。(参照 5)

(2) 体内分布

① 単回投与

a. [thp- ^{14}C]ピラクロニル

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [thp- ^{14}C]ピラクロニルを低用量又は高用量で

単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量投与群では、皮膚への分布を除けば雌雄の差は認められなかった。高用量投与群では、副腎を除けば雌雄の差は認められなかった。高用量投与群雌の副腎中濃度は雄の約 2 倍であった。両投与群で血漿中濃度は全血液より低く、赤血球で高濃度と考えられた。(参照 3~4)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	残留放射能濃度**
[thp- ¹⁴ C] ピラクロニル	25 mg/kg 体重	雄	皮膚(0.42)、肝臓(0.39)、全血液(0.18)、腎臓(0.15)、カーカス ¹ (0.14)、甲状腺(0.10)、肺(0.05)、脾臓(0.04)、血漿(0.04)、その他(0.04 未満)
		雌	肝臓(0.48)、全血液(0.23)、皮膚(0.19)、カーカス ¹ (0.14)、腎臓(0.13)、甲状腺(0.10)、副腎(0.06)、肺(0.06)、心臓(0.05)、血漿(0.03)、その他(0.03 未満)
	500 mg/kg 体重	雄	肝臓(3.15)、全血液(2.63)、腎臓(2.17)、カーカス ¹ (1.50)、皮膚(1.20)、血漿(0.78)、その他(0.7 未満)
		雌	肝臓(4.55)、全血液(3.12)、腎臓(2.52)、カーカス ¹ (1.26)、副腎(1.01)、肺(0.86)、脾臓(0.85)、心臓(0.69)、皮膚(0.67)、甲状腺(0.65)、血漿(0.62)、その他(0.6 未満)

* : 消化管を含む

** : 25 mg/kg 体重投与群は 48 時間後、500 mg/kg 体重投与群は 72 時間後。

b. [pyr-¹⁴C]ピラクロニル

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]ピラクロニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

ほとんどすべての測定時点で消化管に最も高い放射能濃度が認められた。この一部は腸肝循環した放射能に由来すると考えられた。

ピラクロニルは、用量及び性にかかわらず、消化管からほぼ全量が吸収され、投与 72 時間後 (低用量) 又は 96 時間後 (高用量) で、体内からほぼ全量が消失した。

両投与群の雌雄にかかわらず、時間経過とともに、全血液中の放射能濃度が血漿中に比べて高い濃度となり、赤血球への取り込みが考えられた。(参照 2)

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

表3 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
25 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(211)、腎臓(77.9)、肝臓(48.1)、前立腺(40.1)、副腎(32.5)、下垂体(29.6)、甲状腺(28.0)、精嚢(25.2)、精巣上体(20.0)、血漿(17.6)、脾臓(17.4)、肺(12.0)、その他(9.0未満)	下垂体(0.82)、肝臓(0.41)、消化管内容物(0.39)、腎臓(0.29)、カーカス(0.29)、肺(0.14)、血液(0.13)、心臓(0.12)、甲状腺(0.11)、その他(0.10未満)
	雌	消化管内容物(177)、甲状腺(47.6)、肝臓(37.3)、腎臓(35.5)、副腎(30.6)、下垂体(25.8)、卵巣(16.4)、血漿(14.5)、心臓(12.5)、筋肉(11.4)、血液(11.2)、その他(11.0未満)	消化管内容物(1.14)、肝臓(0.53)、甲状腺(0.43)、血液(0.26)、その他(0.20未満)
500 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(3,310)、前立腺(371)、甲状腺(318)、精嚢(294)、腎臓(147)、副腎(126)、精巣上体(108)、肝臓(100)、肺(64.3)、下垂体(52.9)、筋肉(49.5)、精巣(47.1)、血漿(43.0)、心臓(39.2)、骨(36.1)、血液(36.1)、その他(35.0未満)	消化管内容物(10.4)、カーカス(6.47)、肝臓(5.37)、腎臓(4.22)、血液(2.71)、肺(1.90)、前立腺(1.04)、心臓(0.88)、血漿(0.66)、その他(0.50未満)
	雌	消化管内容物(4,610)、肝臓(131)、甲状腺(114)、腎臓(109)、脂肪(95.1)、副腎(92.4)、下垂体(71.6)、肺(58.6)、卵巣(56.4)、心臓(52.0)、筋肉(50.0)、血漿(40.4)、脾臓(40.4)、カーカス(32.7)、血液(32.7)、その他(30.0未満)	消化管内容物(27.4)、カーカス(5.83)、肝臓(5.29)、腎臓(5.15)、肺(4.28)、血液(2.85)、甲状腺(2.67)、副腎(1.90)、筋肉(1.11)、心臓(0.89)、卵巣(0.86)、眼球(0.68)、血漿(0.65)、その他(0.50未満)

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

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

② 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] ピラクロニルを低用量で 14 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。[pyr-¹⁴C] ピラクロニルの反復経口投与によって、臓器・組織中の放射能濃度は全臓器・組織で高まった。反復経口投与による放射能濃度の増加率が高かったのは、雄の下垂体 (9.2 倍) と血液 (4.2 倍)、雌の血液 (5.6 倍)、下垂体 (5.5 倍)、甲状腺 (5.5 倍)、筋肉・心臓 (4.3 倍) であり、その他の臓器・組織では 4 倍未満であった。反復経口投与後の臓器・組織中濃度は腎臓を除いて、雄よりも雌のほうが常に高かったが、分布のパターンは皮膚への分布が雌で高かった (尿で汚染された可能性あり) 点を除けば雌雄で類似していた。最終投与 48 時間後で、雌

の全臓器・組織と雄に過半の臓器・組織で残留濃度は有意に低下した。雌雄とも血液中濃度は血漿中濃度よりも常に3~6倍高かった。最終投与48時間後には血漿中濃度は有意に低下したが、血液中濃度は同レベルに留まり、赤血球からの消失が遅いことが示唆された。

単回経口投与後の排泄と比較して、反復経口投与によるピラクロニルの排泄経路及び排泄速度に影響はないと考えられた。(参照6)

表4 反復投与後の主要組織の残留放射能濃度(µg/g)

投与量	性別	最終投与後 24 時間	最終投与後 48 時間
25 mg/kg 体重/日	雄	消化管(4.19)、カーカス(3.29)、肝臓(2.16)、皮膚(1.54)、腎臓(1.41)、血液(0.92)、甲状腺(0.44)、肺(0.32)、骨(0.32)血漿(0.27)、その他(0.25 未満)	消化管(2.43)、カーカス(1.98)、肝臓(1.95)、腎臓(1.11)、皮膚(1.05)、血液(1.00)、甲状腺(0.53)、肺(0.32)、心臓(0.29)、脾臓(0.27)、骨(0.22)、血漿(0.20)、その他(0.20 未満)
	雌	消化管(16.2)、カーカス(6.14)、肝臓(3.38)、皮膚(3.21)、血液(1.70)、腎臓(1.31)、甲状腺(1.19)、筋肉(0.63)、脾臓(0.59)、肺(0.58)、心臓(0.49)、副腎(0.48)、骨(0.44)、血漿(0.28)、その他(0.25 未満)	カーカス(3.80)、皮膚(2.54)、肝臓(2.28)、血液(1.68)、消化管(1.32)、腎臓(0.93)、甲状腺(0.81)、脾臓(0.49)、心臓(0.46)、肺(0.45)、副腎(0.37)、骨(0.33)、筋肉(0.23)、腎周囲脂肪(0.19)、卵巣(0.17)、血漿(0.16)、その他(0.15 未満)

③ 単回投与(補足試験)

本試験は、[thp-¹⁴C]ピラクロニルによる排泄試験[1. (2)①a.]においてピラクロニルのテトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン環及びピラゾール環が開裂するかどうかを評価するために実施された。

SD ラット(一群雌雄各4匹)に[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器中の残留放射能濃度は表5に示されている。

[pyr-¹⁴C]ピラクロニルの臓器・組織中濃度は、[thp-¹⁴C]ピラクロニルの臓器・組織中濃度([1. (2)①a.])と同様に赤血球、肝臓、腎臓からは用量及び性別に係らず、やや高い濃度の放射能が認められた。一方、補足試験で調査した子宮は、いずれの試験群でも血漿中濃度と同レベルであった。以上の試験結果より、単回投与された[pyr-¹⁴C]ピラクロニルの主要な臓器及び組織への体内分布が、[thp-¹⁴C]ピラクロニルによる試験の結果と同様であったことから、ラットにおいてはピラクロニルの基本骨格(テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン環とピラゾール環)が開裂する可能性が低いと考えられた。(参照7)

表 5 主要組織の残留放射能濃度

標識体	投与量	性別	最終試料採取時間 ¹⁾
[pyr- ¹⁴ C] ピラクロニル	25 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.42)、赤血球(0.29)、腎臓(0.18)、 全血液(0.17)、血漿(0.06)
		雌	肝臓(0.50)、赤血球(0.46)、血液(0.22)、 腎臓(0.14)、子宮(0.03)、血漿(0.03)
	500 mg/kg 体重	雄	赤血球(8.77)、血液(4.43)、肝臓(4.32)、 腎臓(3.11)、血漿(1.10)
		雌	肝臓(7.36)、赤血球(7.13)、腎臓(4.32)、 血液(4.07)、血漿(1.41)、子宮(1.25)

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

(3) 代謝

① *in vivo* 試験

尿及び糞中排泄試験 [1. (4)①] で得られた尿及び糞並びに、SD ラット (一群雌雄各 1~2 匹) に [thp-¹⁴C]ピラクロニルを 25、250 又は 500 mg/kg 体重/日で単回経口投与して得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物は表 6 に示されている。

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

尿・糞中で投与量の 5% TAR を超える代謝物は、II、III、V、VI、X、XI の 6 種で、親化合物は尿中には検出されず、糞中には低用量投与群の雄で 2.7% TAR、雌で 1.8% TAR 認められ、高用量投与群の雄で 9.0% TAR、雌で 9.7% TAR 認められた。

代謝物 XI (5-ヒドロキシピラクロニルの硫酸抱合体) は雌の尿中でのみ検出され、尿中の代謝物 VIII と X (テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン環が開環した酪酸体) は、雌に比べて雄は低用量で 10~16 倍、高用量で 5~8 倍多かった。

ピラクロニルの代謝経路は、テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン環の一箇所若しくは複数個所での酸化 (水酸化) と N-(メチル)プロパルギル側鎖での連続的な N-脱アルキル化の 2 つであった。(参照 8)

表 6 単回投与後の糞及び尿における代謝物 (%TAR)

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

—：検出されず。

*：代謝物IIについてはピーク1とピーク2の値を示す。

② *in vitro* 試験

SD雄ラットの肝切片と[thp-¹⁴C]ピラクロニルを37℃で4時間インキュベートし、その後の培養液を分析試料とした代謝試験が実施された。

テトラヒドロピラゾロ [1,5-a] ピリジン環が開環した酪酸体となったXが主要代謝物で、VII及びXIIが微量代謝物として認められた。(参照8)

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

a. 単回投与

SDラット(一群雌雄4匹)に[thp-¹⁴C]ピラクロニルを低用量又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48及び72時間の尿及び糞中排泄率は表7に示されている。

低用量経口投与では、主排泄経路は、雌雄とも尿中排泄であった。排泄は急速で、投与後6時間で39~52%TARが尿に排泄された。投与後48時間では69~71%TARが尿に、23~24%TARが糞に排泄された。

高用量経口投与では、投与後72時間で69~71%TARが尿に、26~27%TARが糞に排泄された。尿排泄速度に性差があり、雄では初期の尿排泄が雌よりも速かった。(参照3~4)

表 7 尿及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

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

※：ケージ洗浄液を含む。

*：25 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間、500 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間。

b. 反復投与

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを低用量で 14 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

最終投与後 48 時間に排泄された排泄物とカーカスから回収された放射能のうち、雄では 87%、雌では 82%が 24 時間までに排泄されており、反復経口投与においても排泄は急速であることが示された。

尿排泄は雌雄において主な排泄経路であり、尿に排泄された放射能は雄では総回収率の 62%、雌では 51%を占めていた。単回経口投与後の排泄と比較して、反復経口投与によるピラクロニルの排泄経路と排泄速度に影響はないと考えられた。（参照 6）

c. 補足試験

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

低用量群では投与後 48 時間に、高用量群では投与後 72 時間で、雌雄とも 95%TAR 以上が尿、糞、カーカス、ケージ洗浄液から回収された。主排泄経路は尿中への排泄であり、用量及び性別に関係なく、71%TAR 以上であった。

糞中へは、低用量群では投与後 48 時間に、高用量群では投与後 72 時間で、19～23%TAR が排泄された。動物体内には 0.6～1.9%TAR が残留し、大部分の体内残留放射能は消化管（内容物を含む）とカーカスに認められた。（参照 7）

表 8 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	25 mg/kg 体重*				500 mg/kg 体重*			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞	尿*	糞
排泄率	71.8	22.7	74.8	19.5	76.7	20.7	72.7	23.4

※：ケージ洗浄液を含む。

*：25 mg/kg 体重投与群では投与後 48 時間、500 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間。

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄 4 匹）に[thp-¹⁴C]ピラクロニルを低用量で単回経口投与し、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 9 に示されている。

雌雄とも尿排泄が主排泄経路であった。排泄は急速で、48 時間で 58 (雌)~75%TAR (雄) が尿に、14 (雄)~27%TAR (雌) が胆汁にそれぞれ排泄された。雌の胆汁には、雄の約 2 倍の放射能が排泄され、性差があった。(参照 5)

表 9 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

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

※)ケージ洗浄液を含む。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

ワグネルポットに幼苗移植 10 日後の水稻 (品種: コシヒカリ) に 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、ピラクロニルの水稻における植物体内運命試験が実施された。

本試験の試験設計概要は表 10 に、主要代謝物残留量は表 11 に示されている。

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

主要代謝物として X II とそのグルコース抱合体である X V、また X IV とその糖抱合体 X VII が認められた。

ピラクロニルの水稻における主代謝経路はピラクロニルのテトラヒドロピラゾロ [1,5- α] ピリジン環の一水酸化 (X III、X IV の生成) と N 脱プロパルギル化 (X VIII の生成) 及びその組み合わせによる X II の生成であった。水酸化後の代謝物はグルコース抱合を含む糖抱合を受けるほか、リグニンやヘミセルロースなどの植物二次壁構成成分に取り込まれて結合型残留物を生成すると推定された。稲わら及び玄米中に総残留放射能の 10%TRR を超えて生成する代謝物は認められなかった。(参照 9)

表 10 水稻における植物体内運命試験の試験設計概要

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

※：中間期はピラクロニル散布 42 日後、登熟期は 113 日後

表 11 ピラクロニル及び主要代謝物残留量

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

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌

[thp-¹⁴C]ピラクロニル又は[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを軽埴土（宮城）に最大圃場施用量 200 g ai/ha に相当する濃度となるように添加し、滅菌土壌処理区では [thp-¹⁴C]ピラクロニルのみを処理して 59 日間、非滅菌土壌試験区では [thp-¹⁴C]及び [pyr-¹⁴C]ピラクロニルを個々に処理して 183 日間、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

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

非滅菌湛水土壌では、施用 183 日後にピラクロニルは 32.1～36.6%TAR に減衰し、主要分解物として XIX が 29.7～30.3%TAR 検出された。また、XVIII も認められ、その生成量は試験期間を通して 0.6～10.3%TAR であった。その他の成分及び ¹⁴CO₂ の生成は僅かであった。

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

ピラクロニルは、好氣的湛水土壌中では微生物の関与によって主に N (メチル) プロパルギル側鎖が還元された XIX となり、さらに N 脱プロパルギルされ

たXⅧを経て分解すると想定された。(参照 10)

(2) 好氣的土壤

[thp-¹⁴C]ピラクロニル又は[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを軽埴土(宮城)に 200 g ai/ha となるように添加し、滅菌土壤処理区では[thp-¹⁴C]ピラクロニルのみを処理して 67 日間、非滅菌土壤試験区では[thp-¹⁴C]及び[pyr-¹⁴C]ピラクロニルを個々に処理して 181 日間、25℃の暗条件下でインキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

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

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

(3) 好氣的土壤(分解物XⅨ)

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

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

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

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

(4) 土壤吸着試験

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

Freundlichの吸着係数はK_{ads}=4.71~12.8、有機炭素含量による補正吸着係数はK_{ads,oc}=161~362であった(参照 13)。

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

ピラクロニルの加水分解試験が実施された。その結果、pH4.0、pH7.0、pH9.0の50°C、5日間の反応において、いずれの条件でも分解が認められず安定であった(25°C条件下の半減期は1年以上)。また、pH1.2の37°C、2日間の反応においても分解が認められなかった。ピラクロニルは、一般環境条件下では加水分解に対し安定であると判断された。

(2) 水中光分解試験

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

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

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

ピラクロニルの緩衝液における実験条件下でのDT₅₀及びDT₉₀は、320日及び1,060日であり、春季東京(北緯35°)の太陽光で換算すると823日及び2,730日と分解速度は極めて遅かった。また、自然水における実験条件下でのDT₅₀及びDT₉₀は、42日及び140日であり、春季東京(北緯35°)の太陽光換算では108日及び359日と分解速度が緩衝液に比べ急速に加速された。(参照14)

5. 土壌残留試験

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

推定半減期は表12に示されている。(参照15)

表 12 土壌残留試験成績（推定半減期）

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

1) : 容器内試験では原体、圃場試験では 2.0%粒剤を使用

6. 作物残留試験

水稻を用いて、ピラクロニル、代謝物 X VIII 及び X II 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。

ピラクロニル、代謝物 X VIII 及び X II 全て検出限界以下であった。

上記の作物残留試験結果より、水稻（玄米）及びひえ（脱穀種子）におけるピラクロニルの残留値が検出限界以下だったため、推定摂取量は算定しなかった。（参照 16、63）。

7. 一般薬理試験

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

表 13 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	自発運動	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重投与群で自発運動量増加
	抗痙攣作用	マウス	雄 6	0、1、10、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	睡眠時間	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
	体温	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	100	—	投与による影響なし

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 mg/kg 体重 (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
腎機能	尿量・ 浸透圧・ 全蛋白量・ 電解質濃度	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	10	100	100mg/kg 体重投与 群でカリウム増加
消化器系	腸管輸送能	ラット	雌 6	0、1、10、100 (経口)	100	—	投与による影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	イヌ	雄 2 雌 2	0、0.25、1、10 (頸静脈)	10	—	投与による影響なし

—：最小作用量は設定できなかつた。

8. 急性毒性試験

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

各試験の結果は表 14 に示されている。(参照 19～22)

表 14 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,980	1,130	雌雄：流涎、活動性低下、脱毛、円背位、痙攣、 体重増加抑制、体重減少 雄：顔の汚れ、削瘦、2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：歩行失調、1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,040	881	雌雄：活動性低下、筋緊張、円背位、立毛 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雄：歩行失調 雌：挙尾、痙攣
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：被毛湿潤、円背位、立毛、眼瞼下垂、呼吸 数減少、眼及び鼻周囲の赤茶色の汚れ 雄：呼吸数減少 雌：呼吸数増加、呼吸数減少、眼瞼下垂、つま先 歩行 死亡例なし
		>4.97	>4.97	

原体中混在物②及び代謝物 X VIII、X II、X V、X III、X IX、X X 及び X X I の SD ラット又は ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。(参照 23～29、66)

表 15 急性毒性試験概要（代謝物）

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	症状
経口	原体混在物 ②	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動の減少、振戦、間代性及び強直性けいれん 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	XVIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2000	自発運動の減少、振戦、間代性及び強直性けいれん 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	XII	SD ラット 雌雄各 5 匹	雄：161 雌：136	自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん 130 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	XV	ICR マウス 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	XIII	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	XIX	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	XX	SD ラット 雌 3 匹	50<LD ₅₀ ≤300	自発運動の減少、腹臥・横臥及び間代性けいれん 300 mg/kg 体重で死亡例。
経口	XXI	SD ラット 雌 3 匹	300<LD ₅₀ ≤2,000	自発運動の減少 2,000 mg/kg 体重で死亡例。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹+回復群（13 週間投与後 4 週間の休薬期間）として対照群及び高用量群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.87	148	324
	雌	3.89	207	433

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

13 週間の投与期間中に認められた、4,000 ppm 群雌雄の体重増加抑制、摂餌量減少は、休薬期間終了後に対照群より増加した。その他の検査項目において、13 週間投与後に認められた有意な変化はいずれも回復期終了後は認められないか、又は程度及び発生数は軽減し、回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄に MCV 及び MCH 減少、T.Chol 増加、肝臓及び甲状腺の比重量²の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄：2.87 mg/kg 体重/日、雌：3.89 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 17 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ RBC 増加、MCHC 減少 ・ TP、Alb 及び Glob 増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 肝小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 脱毛 ・ 摂餌量減少 ・ 飲水量減少 ・ RBC 増加、Hb 及び MCHC 減少、GGT 増加 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 肝小葉周辺性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞内褐色色素沈着 ・ 脾ヘモジデリン沈着症
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝及び甲状腺比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ MCV 及び MCH 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺コロイド枯渇、ろ胞上皮細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、40、2,000 及び 4,000 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。

² : 体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。