

厚生労働省発食安0908第9号
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子

諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ピラクロニル

平成23年10月11日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第9号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくピラクロニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ピラクロニル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ピラクロニル [Pyraclonil (ISO)]

(2) 用途：除草剤

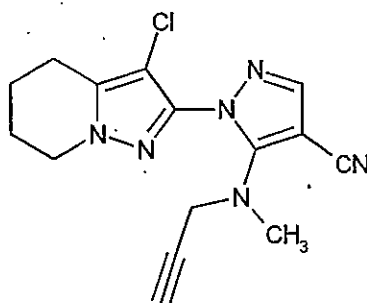
ピラゾリルピラゾール環を有する除草剤である。作用機構は、プロトポルフィリノーゲン-IXオキシダーゼの活性を阻害することにより植物体を枯死させると考えられている。

(3) 化学名

1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile (IUPAC)

1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)-5-(methyl-2-propynylamino)-1H-pyrazole-4-carbonitrile (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₆
分子量	314.78
水溶解度	50.1 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=2.18 (25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、適用雑草名、使用時期、本剤の使用回数、適用地帯となっているものについては、今回農薬取締法(昭和 23 年法律第 82 号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1.) 国内での使用方法

①3.6%ピラクロニル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北) ウリカワ ヒルムシロ オモダカ	移植時	砂壤土～ 埴土	500ml /10 a	1回	田植 同時 散布 機で 施用	全域の 普通期及び 早期栽培地帯
	クログワイ (関 東・東山・東海、近 畿・中国・四国) ユウキヤガラ (東 北、関東・東山・東 海、九州)	移植直後～ ノビエ 1.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで				原液 湛水 散布	北海道
		植代後～移植 4 日前 又は 移植直後～ ノビエ 1.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで				全域 (北海道を除く) の普通期 及び 早期栽培地帯	
ひえ	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ	移植後 5 日～ ノビエ 1.5 葉期 ただし、 収穫 90 日前まで			2回 以内		全域

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

②1.8%ピラクロニル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水 稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北) ウリカワ ヒルムシロ オモダカ クログワイ (関東・東山・東海、 近畿・中国・四国) コウキヤガラ (関東・東山・東海、 九州)	移植時	砂壤土～ 埴土	1kg / 10a	1回	田植 同時 散布 機で 施用	全域の普通 期及び早期 栽培地帯
		移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後30日 まで				湛水 散布	北海道
		植代後～ 移植4日前 又は 移植直後～ ノビエ1.5葉期 ただし、 移植後30日 まで					全域 (北海道を 除く)の普通 期及び早期 栽培地帯

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

③2.0%ピラクロニル・2.0%ベンゾビシクロン・8.0%ベンゾフェナップ粒剤

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

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

④3.6%ピラクロニル・4.0%ベンゾビシクロン・14.5%ベンゾフェナップ粒剤

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

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

⑤3.7%ピラクロニル・1.7%イマズスルフロン・16.3%プロモブチド水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ (北海道、東北、九州) ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ オモダカ クログワイ (北海道を除く) コウキヤガラ (東北、関東・東山・ 東海、九州) シズイ(東北) アオミドロ・藻類によ る表層はく離 (北陸、九州を除く)	移植時	砂壤土 ～ 埴土	500ml /10a	1回	田植同時散布 布機で施用	全域の 普通期 及び 早期栽培 地帯
		移植直後～ ノビエ 2.5 葉期 ただし、 移植後 30 日 まで				原液湛水 散布 又は 水口施用	
直播 水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ウリカワ ヒルムシロ セリ	イネ出芽始 期～ノビエ 2.5 葉期 ただし、 収穫 90 日前まで				原液湛水 散布	全域

ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

⑥4.0%ピラクロニル・8.0%ダイムロン・12.0%ブロモブチド・1.0%ベンスルフロシメチル水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ クログワイ コウキヤガラ (関東・東山・東海、九州) オモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植直後～ ノビエ2.5葉期 ただし、 移植後30日 まで	砂壤土 ～ 埴土	500ml /10a	1回	原液湛水散布、 水口施用 又は無人 ヘリコプターによる 滴下	全域 (北海道、 東北を除く)の 普通期及び 早期栽培 地帯
		移植時				田植同時 散布機で 施用	
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ ウリカワ ヒルムシロ セリ	イネ出芽前～ ノビエ2.5葉期 ただし、 収穫90日前 まで	壤土 ～ 埴土			原液湛水散布	全域 (北海道、東北 を除く)

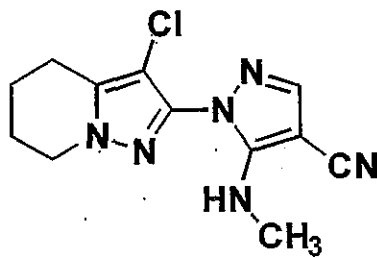
ピラクロニルを含む農薬の総使用回数：2回以内

3. 作物残留試験

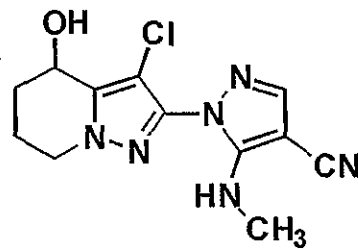
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ピラクロニル
- ・1-(3-クロロ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5- α] ピリジン-2-イル) -5-(メチルアミノ) ピラゾール-4-カルボニトリル
(以下、代謝物XVIIIという)
- ・1-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5- α] ピリジン-2-イル) -5-(メチルアミノ) ピラゾール-4-カルボニトリル
(以下、代謝物XIIという) (糖抱合体を含む)



代謝物XVIII



代謝物XII

②分析法の概要

水稻:

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、オクタデシルシリル化シリカゲル(C₁₈)カラムを用いて、代謝物XIIの糖抱合体画分とピラクロニル、代謝物XVIII、代謝物XIIを含む画分に分画する。代謝物XIIの糖抱合体画分は酸加水分解により代謝物XIIに変換する。グラファイトカーボン/アミノプロピルシリル化シリカゲル(NH₂)積層カラム、シリカゲルカラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、ピラクロニルと代謝物XVIIIはガスクロマトグラフ(NPD)で、代謝物XIIは高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。代謝物XVIII及び代謝物XIIについては、ピラクロニルに換算した値で示す。(代謝物XVIII:換算係数1.14、代謝物XII:換算係数1.08)

ひえ(ピラクロニルのみ分析):

試料からアセトニトリルで抽出し、C₁₈カラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

定量限界:ピラクロニル、代謝物XVIII及びXII 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたピラクロニルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.44 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種）	ラット
（投与方法）	混餌投与
（試験方法）	慢性毒性／発がん性併合試験
（期間）	2年間

安全係数：100

ADI：0.0044 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ピラクロニルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

（1）残留の規制対象

ピラクロニルとする。

一部の作物残留試験において、代謝物XII及び代謝物XVIIIの分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、代謝物XII及び代謝物XVIIIは残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてピラクロニル、代謝物XII及び代謝物XVIIIを設定している。

（2）基準値案

別紙2のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までピラクロニルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3

参照。

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

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

注) TMD I 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

ピラクロニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【ピラクロニル/代謝物XⅦ/代謝物XⅡ】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	4.0%7P77 [®] Ⅱ	500mL/10a 原液湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日)
水稻 (玄米)	2	2.0%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	75, 95日	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01(2回、75日)
〇	2	3.6%7P77 [®] Ⅱ	500mL/10a 原液湛水散布	2回	90日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬規準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付して示している。

農薬名

ピラクロニル

(別紙2)

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01,<0.01,<0.01
その他の穀類	0.05		申			<0.01,<0.01(ひえ)

(別紙3)

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

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計		9.3	4.9	7.0	9.5
ADI比 (%)		4.0	7.0	2.9	4.0

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年12月21日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：水稻）
- 平成18年 1月13日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年 8月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成19年12月28日 残留農薬基準告示
- 平成19年12月28日 初回農薬登録
- 平成22年 3月 4日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ひえ）
- 平成22年 6月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年 6月 2日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成23年 9月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成23年 9月14日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授
- (○：部会長)

答申(案)

ピラクロニル

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.05
その他の穀類 ^{注1)}	0.05

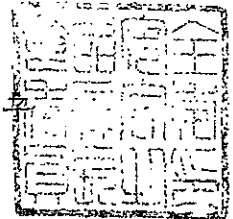
注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。



府 食 第 445 号
平成 23 年 6 月 2 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピラクロニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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

農薬評価書

ピラクロニル (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
○ 食品安全委員会農業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) 好氣的湛水土壌.....	17
(2) 好氣的土壌.....	18
(3) 好氣的土壌（分解物X IX）.....	18
(4) 土壌吸着試験.....	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. 土壌残留試験.....	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：水稲）
- 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
代田真理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(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
代田真理子
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)aminopyrazole-4-carbonitrile

CAS(No. 158353-15-2)

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

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

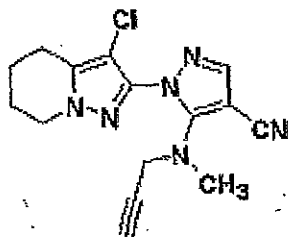
4. 分子式

$C_{15}H_{15}ClN_6$

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
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$)	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 [*] (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 [*] (1.50)、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 [*] (1.26)、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°C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、VIII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	
性別								
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	
性別								
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量は、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°C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、XXII及びXXIII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°Cの暗条件下で 120 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

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

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

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

(4) 土壤吸着試験

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

Freundlichの吸着係数は $K_{ads}=4.71\sim 12.8$ 、有機炭素含量による補正吸着係数は $K_{ads_{oc}}=161\sim 362$ 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℃、5日間の反応において、いずれの条件でも分解が認められず安定であった(25℃条件下の半減期は1年以上)。また、pH1.2の37℃、2日間の反応においても分解が認められなかった。ピラクロニルは、一般環境条件下では加水分解に対し安定であると判断された。

(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2mg/Lとなるように加えた後、25±1℃でキセノンランプ(185W/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った。

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、削痕、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)。

表 18 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.15	108	211
	雌	2.44	120	222

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

詳細な症状の観察において、立ち上がりのスコアが 4,000 及び 2,000 ppm 投与群において有意に減少し、投与 11 週時に実施した機能検査において、4,000 ppm 投与群雄で 20 から 30 分の、40 ppm 群の雄において 50 から 60 分の運動量が有意に減少した。これらの変化はいずれも一時的であり、検体投与の影響ではない偶発的变化と判断された。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄に肝臓及び甲状腺比重量の増加等がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.15 mg/kg 体重/日、雌: 2.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 34)

表 19 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 増加、MCV 減少及び MCH 減少 ・ T.Bil 減少 ・ 甲状腺絶対重量増加 ・ 肝小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht 及び Hb 減少、PLT 増加、網赤血球数増加 ・ GGT 増加、A/G 比減少、TG 減少 ・ 尿量増加 ・ 脾比重量増加 ・ 肝小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 骨髓 (椎骨、胸骨、大腿骨) 造血亢進
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加 ・ 肝及び甲状腺比重量増加 ・ 甲状腺腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、T.Bil 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 脾うっ血、褐色色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200 及び 2,000ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.97	28.1	302
	雌	4.08	38.5	379

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

雄においては、20 ppm 以上の全ての投与群において、RBC、Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。雌においては 2,000 ppm 投与群に Hb 及び Ht の有意な減少が認められた。これらの変化は、いずれも投与用量とは関連はなく背景データの範囲内であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

本試験において、200 ppm 投与群の雄に BUN の増加、2,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制、肝臓の小葉中心性肝細胞脂肪沈着等がみられたことから、無毒性量は雄で 20 ppm (2.97 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (38.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 35)

表 21 マウス 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 肝小葉中心性肝細胞肥大 ・ 腎好塩基性尿細管 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ WBC 増加、Lym 増加 ・ TP 増加、Alb 増加、T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝小葉中心性肝細胞脂肪沈着
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 増加 	200 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた経口 (原体 : 0、3、15 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、表 22 の項目以外にも統計学的有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量と関連がみられず、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

臓器重量測定において、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたが、雌の肝比重量の増加のみに統計学的有意差が認められた。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 減少、T.Chol 増加等が

認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 36)

表 22 イヌ 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
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Hb 及び MCV 減少 ・ T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び MCHC 減少 ・ T.Chol 及び ALP 増加 ・ 肝比重量増加
15 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

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) を用いた強制経口 (原体: 0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

血液学的検査において 50 mg/kg 体重/日投与群の雄では投与 3 か月後に MCV が増加し、投与 6 及び 12 か月後に PT の短縮が認められた。同群の雌では投与 3 及び 6 か月後に PLT が減少し、投与 6 か月後に PT が短縮した。これらの変化を含め、有意差の見られた項目が他にも散見されたが、いずれも投与用量又は投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、有意差の見られた項目が散見されたが、いずれも投与用量又は投与期間との関連が認められないか、対照値の範囲内の変化であったことから投与の影響ではないと考えられた。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄では、投与 3 か月及び 12 か月の検査時に尿 pH が有意に上昇したが、投与用量との関連がなく単発的であるため、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 23 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 体重増加抑制[§] ・ 摂餌量減少[§] ・ ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§] ・ 摂餌量減少
5 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差なし。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 70 匹 : 主群雌雄各 50 匹、中間屠殺群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与量		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.44	4.4	44
	雌	0.56	5.8	51

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

血液学的検査において、1,000 ppm 投与群の雌雄でみられた RBC の増加、MCV 及び MCH の減少、雌でみられた Hb、MCHC 及び RBC の減少はいずれも、投与期間と関連が認められないか、対照群の値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。血液生化学的検査において、1,000 ppm 投与群の雄では TP、Alb 及び T.Chol が増加し、AST 及び ALT が減少し、雌では TP、Glob 及びリン酸が減少した。しかし、これらの変化はいずれも投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の軽微な変化であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査では、10 及び 100 ppm 投与群においても有意な差を示した検査項目が散見されたが、いずれも投与用量又は投与期間と関連がないか、対照値の範囲内の変化であったことから、検体投与の影響とは考えなかった。

尿検査において、雄の 100 及び 1,000 ppm 投与群で尿比重が減少し、100 ppm 投与群で尿量が減少し、雌雄の 10 ppm 以上の全投与群で pH の変化が認められたが、いずれも投与時期あるいは投与期間と関連がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変については、その発生頻度に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群の雄に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、1,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (雄：0.44 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (5.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 38)

表 25 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加、精巢上体絶対及び比重量増加 肝小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少 	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、5、50 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 18 か月間の発がん性試験が実施された。

表 26 マウス発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.68	6.7	68
	雌	0.83	8.6	87

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

500 ppm 投与群の雌において、Eos の有意な増加が認められたが、これはマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験では異常は認められなかったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

雌の 50 及び 500 ppm 投与群において心臓の重量が減少したが、雄では認められず、また比重量、病理解剖学的及び病理組織学的検査でも異常はなく、この変化は毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

いくつかの腫瘍性病変の発生頻度に、対照群と投与群間で統計学的有意差が認められたが、検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雌に赤色耳介の発生頻度増加が認められたため、無毒性量は、雄で本試験の最高用量 500 ppm (雄：68 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (8.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 39)

表 27 マウス発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	500 ppm 以下毒性所見なし	・ 赤色耳介
50 ppm 以下		毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm
P 世代	雄	0.7	7.3	73.8
	雌	1.1	11.1	116
F ₁ 世代	雄	1.1	10.9	108
	雌	1.2	12.4	125

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 29 に示されている。

親動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F₁ 雌)、摂餌量減少 (P 雌雄)、肝臓比重量増加 (F₁ 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化 (P 及び F₁ 雌雄) が認められた。

F₁ 世代の身体発育分化検査において、1,000 ppm 投与群雄の包皮分離を認めた日齢及び雌の膈開口日齢が対照群よりも 1 日遅れたが、対照群との差はわずかであり、対照群における確認日齢の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

F₁ 世代の精子検査では 1,000 及び 100 ppm 投与群において、精子数及び濃度が増加したが、通常範囲内の変動であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

F₁ 世代の親動物雌において、1,000 ppm 投与群では着床数及び産児数の減少がみられた。これらは主として 3 匹の雌にみられた低値 (2 匹は片側の子宮角のみの妊娠) によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の親動物の繁殖能に関する検査項目 (発情周期、交配率、受胎率、妊娠率等) にも投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1,000 ppm 投与群の親動物に認められた肝小葉中心性肝細胞肥大は、P 及び F₁ 世代ともそれぞれ雄 1 匹及び雌 2 匹のみの発生であった。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F₁ 雌)、摂

餌量減少 (P 雌雄)、肝比重量増加 (F₁ 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化 (P 及び F₁ 雌雄) が認められ、児動物では 1000 ppm 投与群で体重増加抑制 (F₁ 雌雄) が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 100 ppm (P: 雄 7.3 mg/kg 体重/日、雌 11.1 mg/kg 体重/日、F₁: 雄 10.9 mg/kg 体重/日、雌 12.4 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 40)

表 29 ラット 2 世代繁殖試験で認められた所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,000 ppm	・ 摂餌量減少 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 摂餌量減少 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,000 ppm	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体: 0、3、26 及び 225 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、妊娠 10 日から 17 日にかけて体重の減少が、妊娠 7 日から 14 日にかけて摂餌量減少がみられた。

妊娠子宮重量、着床数、子宮内死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児重量、頭臀長及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査において、225 mg/kg 体重/日投与群では肩甲骨の肋骨方向への彎曲及び腎盂拡張を有する胎児が増加した。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重及び摂餌量の減少、胎児に肩甲骨の肋骨方向への彎曲及び腎盂拡張の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 26 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、3、26 及び 225 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

225 mg/kg 体重/日投与群の母動物においては、一般状態の変化として、流涎、脱毛及び外尿道口周囲被毛汚染が高頻度で観察され、母体体重及び摂餌量が減少した。同群においては、胎児体重及び胎盤重量が減少した。妊娠子宮重量、着床数、着床率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児数及び胎児生存率に検体投与の影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査では、外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重及び摂餌量等が減少したことから、無毒性量は母動物で 26 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 225 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 42)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

Himalayan ウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、3、24 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重減少、摂餌量減少、排便減少が認められた。同群においては、子宮内初期死亡の頻度が増加し、生存胎児数減少が認められた。

胎児の奇形学的検査で、外表と内臓については検体投与の影響と考えられる変異及び奇形は認められなかった。骨格検査で、変異である頭頂骨の裂及び鼻骨頭頂骨間の縫合骨が 200 mg/kg 体重/日投与群で胎児及び腹の発生頻度とも高く、骨格変異のある胎児及び腹の発生頻度も有意に高かった。骨格奇形については、胸骨分節癒合の発生頻度が、3 mg/kg 体重/日投与群の胎児と 200 mg/kg 体重/日投与群の胎児及び腹でそれぞれ有意に高かった。これらの変化を反映して骨格奇形のある胎児及び腹の発生頻度も同様の結果であった。24 mg/kg 体重/日投与群においては対照群との間で有意差がみられなかったため、3 mg/kg 体重/日投与群における胸骨分節癒合及び骨格奇形のある胎児の発生頻度の統計学的に有意な高値は、検体投与の影響ではなく、偶発的な変化と考えられた。化骨遅延の指標である尾椎椎体の化骨数 13 以下の発生頻度が全投与群の胎児で有意に増加した。しかし、腹における発生頻度では、3 及び 200 mg/kg 体重/日投与群に有意差がないこと、背景上限値 (胎児 0~33.1%、腹 0~72.2%) の範囲内又はそれをやや上回る程度 (24mg/kg 体重/日投与群の腹における発生頻度 76.9%) であることから、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物では体重減少、摂餌量減

少、排便減少が認められ、胚・胎児においては、子宮内初期死亡の増加及び胸骨分節癒合の発生頻度増加が認められたことから、母動物及び胎児における無毒性量は、24 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43)

表 30 ウサギ発生毒性試験で有意に増加した所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	3	24	200
化骨遅延:				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
化骨遅延のある胎児(腹)数	42 (13)	28 (9)	34 (13)	29 (12)
尾椎椎体; 化骨数が 13 以下	8 (5)	16↑ (8)	18↑ (10↑)	19↑ (9)
骨格変異				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
骨格変異のある胎児(腹)数	4 (3)	7 (6)	4 (4)	17↑ (11↑)
頭頂骨の裂	0 (0)	1 (1)	0 (0)	5↑ (5↑)
鼻骨頭頂骨間の縫合骨	0 (0)	1 (1)	0 (0)	4↑ (4↑)
骨格奇形:				
検査胎児(腹)数	106 (15)	78 (14)	84 (13)	85 (15)
骨格奇形のある胎児(腹)数	1 (1)	9↑ (5)	5 (5)	16↑ (9↑)
胸骨分節癒合	1 (1)	7↑ (4)	5 (5)	16↑ (9↑)

χ^2 検定、期待値のいずれかが 5 未満の場合には Fisher の直接確率検定 (↑: $P \leq 0.05$, ↑↑: $P \leq 0.01$)

1 3. 遺伝毒性試験

ピラクロニルの細菌を用いた DNA 修復試験、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肺由来 CHL 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ICR マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 31 に示されている。

チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で陽性の結果が認められたが *in vivo* 試験系を含め、その他の試験では全て陰性であった。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験で認められた染色体異常誘発性は細胞毒性により標本が作製できなくなる直前の用量のみでの反応であること、*in vivo* での小核試験で陰性であったことから、生体にとって問題となるものではないものと考えられた。(参照 44~49、64~65)

表 31 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17、 M45	50~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	4~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来 CHL 細胞	6.25~278 µg/mL (-S9) 193~278 µg/mL (+S9)	陽性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	800~3,148 µg/mL(+S9) 100~400 µg/mL(-S9) 25~200 µg/mL(-S9) 50~200 µg/mL(-S9)	陽性
	染色体異常試験 (純品、予備試験)	ヒト末梢血リンパ球	800~3,148 µg/mL(+S9) 100~1,000 mg/mL(-S9)	陽性
<i>in vivo</i>	不定期 DNA 合成試験	SD ラット	0、600、2,000 mg/kg 体重	陰性
	小核試験	ICR マウス	0、150、300、600、900 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体中混在物ジプロパルギル及び植物での主要代謝物 XVIII、XII、XV、XIII、及び土壌中代謝物 (XVIII)、XIX、XX 及び XXI を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 32 に示されており、いずれの試験結果も陰性であった。(参照 50~56、67)

表 32 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
原体混在物 ②	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XVIII	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XII	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
XV	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XIII	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XIX	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	0.305~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XX	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	①156~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
XX I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	156~5,000 µg/プレート (+/-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—肝薬物代謝酵素誘導試験

SD ラット (一群雌雄各 16 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 33 参照) 投与による 14 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 33 ラットの肝薬物代謝酵素誘導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	3.30	161	298
	雌	3.18	152	265

各群で認められた主な所見は表 34 に示されている。

本試験の結果、本検体をラットに反復投与した際に観察される肝臓のび慢性肝細胞肥大は検体による薬物代謝酵素の誘導によるものであることが示唆された。第一相酸化酵素及び第二相抱合酵素がともに誘導を受け、誘導された抱合酵素である UDPGT により血中の甲状腺ホルモンが過剰代謝されて減少した結果、二次的に甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大ないしコロイドの減少がもたらされたものと推察された。

(参照 57)

表 34 ラット薬物代謝酵素誘導試験で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ CYP1A1 増加、CYP2B1 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T4 減少、TSH 増加 ・ ミクロソーム蛋白含有量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ T4 減少 ・ 肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加 ・ ミクロソーム蛋白含有量増加、CYP3A2 増加 ・ T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加 ・ 肝び慢性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大* 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加 ・ CYP1A1 増加、CYP2B1 増加、CYP3A2 増加 ・ T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加 ・ 肝び慢性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大*

*) 2,000 ppm 群では統計学的有意差なし。

Ⅲ. 食品健康影響評価

今回追加された原体を用いたヒトリンパ球染色体異常試験(*in vitro*)等を含む参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラクロニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピラクロニルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、低用量で経口投与されたピラクロニルは 85~89% TAR が体内に吸収され、血漿中濃度は、低用量群では 0.5~1.0 時間で、高用量群では 2.0 時間で最高濃度に達した。

吸収・排泄は速やかで、主排泄経路は尿中であつた。低用量群では、投与後 48 時間で尿中に 69~71% TAR、糞中に 23~24% TAR が排泄され、投与後 72~96 時間で体内からほぼ全量消失した。代謝及び排泄臓器である肝臓と腎臓にやや高い濃度が認められた。尿及び糞中に多数の代謝物が認められ、糞中には少量の未変化体が検出された。主要代謝物は II、III、V、VI、X 及び XI であつた。

水稻を用いた植物体内運命試験において、ピラクロニル散布後の総残留放射能 (TRR) は、散布 42 日後の茎葉部で 0.326~0.366 mg/kg であつたが、登熟期 (散布 113 日後) の稲わらでは 1.39~1.61 mg/kg に増加した。可食部である玄米中の TRR は極めて低く、0.0068~0.0085 mg/kg であつた。主要代謝物として XII 及び XIV とこれらの糖抱合体である XV 及び XVII が検出された。

水稻及びひえを用いたピラクロニル、代謝物 VIII 及び XII を分析対象化合物として、作物残留試験を実施したところ、全ての試験で検出限界以下であつた。

各種毒性試験の結果から、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。

肝臓と甲状腺へのピラクロニルの影響を調べるため、ラットを用いて、本検体を 14 日間混餌投与し、肝臓の薬物酵素活性測定が実施された。その結果、本検体をラットに反復投与した際に観察される肝臓のび慢性肝細胞肥大は検体による第一相の薬物代謝酵素 (CYP1A1、2B1 及び 3A2) の誘導によるものであることが示唆された。さらに第二相抱合酵素である UDPGT の誘導により血中の甲状腺ホルモンが過剰代謝されて減少した結果、二次的に甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大並びにコロイドの減少がもたらされたものと推察された。

発がん性、繁殖性に対する影響及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ウサギの発生毒性試験において、母体毒性が発現する用量で胎児に骨格異常又は変異が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をピラクロニル及び代謝物 XII 及び XVIII 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 35 に示されている。

表 35 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 ³
ラット	90日間 亜急性毒性 試験①	雄：2.87 雌：3.89	雄：148 雌：207	雌雄：MCV及びMCH減少、 T.Chol増加、肝及び甲状腺比 重量増加等
	90日間 亜急性毒性 試験②	雄：2.15 雌：2.44	雄：108 雌：120	雌雄：肝及び甲状腺比重量増加 等
	2年間 慢性毒性/発 がん性併合 試験	雄：0.44 雌：5.8	雄：4.4 雌：51	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減 少 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖 毒性試験	親動物・児動物 P雄：7.3 P雌：11.1 F ₁ 雄：10.9 F ₁ 雌：12.4	親動物・児動物 P雄：73.8 P雌：116 F ₁ 雄：108 F ₁ 雌：125	親動物：体重増加抑制、摂餌量 減少、肝比重量増加、甲状腺及 び肝臓に病理組織学的変化 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験①	母動物：26 胎児：26	母動物：225 胎児：225	母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：肩甲骨の肋骨方向への弯 曲、腎盂拡張
	発生毒性 試験②	母動物：26 胎児：225	母動物：225 胎児：-	母動物：体重及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (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：2.97 雌：38.5	雄：28.1 雌：379	雄：BUN増加 雌：体重増加抑制、肝小葉中心 性肝細胞脂肪沈着等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：68 雌：8.6	雄：- 雌：87	雄：毒性所見なし 雌：赤色耳介 (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：15 雌：15	雄：75 雌：75	雌雄：Hb減少、T.Chol増加等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：5 雌：5	雄：50 雌：50	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減 少等
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：24 胎児：24	母動物：200 胎児：200	母動物：体重減少、摂餌量減少、 排便減少 胎児：子宮内初期死亡増加、胸 骨分節癒合増加

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち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0.44 mg/kg 体重/日であったので、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。

³：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ADI	0.0044 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)	混餌投与
(無毒性量)	0.44 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
I	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
II	1-(3-chloro-4,5-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
III	1-(3-chloro-4,6-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
IV	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-(methylamino)pyrazol-1-yl]pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
V	1-(3-chloro-4,6-dihydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)-amino]pyrazole-4-carbonitrile
VI	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)amino]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-3-hydroxybutanoic acid
VII	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)amino]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
VIII	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-(methyl-amino)pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]-4-hydroxybutanoic acid
IX	1-(3-chloro-5-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
X	4-[4-chloro-3-[4-cyano-5-[methyl-(prop-2-ynyl)amino]pyrazol-1-yl]-pyrazol-5-yl]butanoic acid
XI	3-chloro-2-[4-cyano-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazol-1-yl]-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridine-5-hydrogen sulfate
XII	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
XIII	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
XIV	1-(3-chloro-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
XV	1-(3-chloro-4-(glucopyranosyl-2-oxy)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
XVI	1-(3-chloro-4-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile の糖抱合体
XVII	1-(3-chloro-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile の糖抱合体
XVIII	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carbonitrile
XIX	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-enyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile
XX	N-[1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-4-cyano-pyrazol-5-yl]-N-methylformamide

XX I	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)pyrazole-4-carbonitrile
XX II	5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)pyrazole-4-carboxamide
XX III	1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5- α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carboxamide
原体混在物 ②	(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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALP	アルカリホスファターゼ
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高血中薬物濃度
DT ₅₀	土壌中又は水中における推定半減期
DT ₉₀	土壌中又は水中における 90%消失時間
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルアミノトランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン
Ht	ヘマトクリット
Lym	リンパ球数
MCH	平均血色素量
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
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T3	トリヨードサイロニン
T4	チロキシン
TAR	総処理放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセライド
T.Chol	総コレステロール
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	半減期
UDPGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
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	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	ピラクロニル		XVIII*		XII*	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 2003年	1	200 ^{FL}	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^{FL}	2	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^{FL}	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^{FL}	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2003年	1	200 ^{FL}	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^{FL}	2	95	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^{FL}	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^{FL}	2	90	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲 [露地] (玄米) 2003年	1	200 ^G	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^G	2	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^G	2	75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	200 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2003年	1	200 ^G	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^G	2	95	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^G	2	75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	200 ^G	2	90	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ひえ [露地] (脱穀種子) 2007年	1	180 ^{FL}	2	90	<0.01	<0.01				
	1	180 ^{FL}	2	90	<0.01	<0.01				

注) ・FL:4.0%フロアブル剤、G:2.0%粒剤

- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
- ・XVIII及びXIIの値はピラクロニルに換算した値。

<参照>

- 1 農薬抄録ピラクロニル：大塚化学株式会社、2005年、未公表
- 2 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg と 500 mg/kg 単回投与後の薬物動態、体内分布 (GLP 対応) : Covance Laboratories、2000年、未公表
- 3 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg 単回投与後の吸収、分布、排泄 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 4 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 500 mg/kg 単回投与後の吸収、分布、排泄 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 5 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 胆管カニューレションラットにおける排泄 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、1999年、未公表
- 6 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg で 14 日間反復投与後の吸収、分布、排泄 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2001年、未公表
- 7 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 25 mg/kg と 500 mg/kg 単回投与後の排泄、体内分布の補足試験 (GLP 対応) : 残留農薬研究所、2004年、未公表
- 8 [14C] 標識ピラクロニルを用いたラット体内における代謝試験 代謝物分析 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000年、未公表
- 9 [14C] 標識ピラクロニルを用いた水稻における代謝試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 10 [14C] 標識ピラクロニルを用いた好氣的湛水土壤中運命試験 (GLP 対応) : PTRL West、2004年、未公表
- 11 [14C] 標識ピラクロニルの好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : PTRL West、2004年、未公表
- 12 [14C] 標識 M-11 の好氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : PTRL West、2004年、未公表
- 13 [14C] 標識ピラクロニルを用いた土壌吸着性試験 (GLP 対応) : PTRL West、2004年、未公表
- 14 [14C] 標識ピラクロニルを用いた水中光分解運命試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2004年、未公表
- 15 土壌残留試験結果：協友アグリ株式会社、2004年、未公表
- 16 作物残留試験結果：協友アグリ株式会社、2003年、未公表
- 17 ピラクロニル原体の生体機能への影響に関する試験 げっ歯類 (GLP 対応) : Covance Laboratories、2000年、未公表

- 18 ピラクロニル原体の生体機能への影響に関する試験 イヌ (GLP 対応) : Covance Laboratories、2000 年、未公表
- 19 ピラクロニル原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996 年、未公表
- 20 ピラクロニル原体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996 年、未公表
- 21 ピラクロニル原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996 年、未公表
- 22 ピラクロニル原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : SafePharmLaboratories、1998 年、未公表
- 23 ピラクロニル原体中混在物 N-メチルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 24 ピラクロニル原体中混在物ジプロパルギルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 25 ピラクロニル代謝物 PM-5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2000 年、未公表
- 26 ピラクロニル代謝物 PM-7 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2004 年、未公表
- 27 ピラクロニル代謝物 4-ヒドロキシピラクロニルのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 28 ピラクロニル代謝物 M-11 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 29 ピラクロニル代謝物アミンのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 30 ピラクロニル原体のウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996 年、未公表
- 31 ピラクロニル原体のウサギにおける眼刺激性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1996 年、未公表
- 32 ピラクロニル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験(Maximization 法) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996 年、未公表
- 33 ピラクロニル原体の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及び 4 週間休薬試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999 年、未公表
- 34 ピラクロニル原体の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) : 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 35 ピラクロニル原体の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及び 4 週間休薬試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999 年、未公表
- 36 ピラクロニル原体のビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : AgroEvo UK、1999 年、未公表

- 37 ピラクロニル原体のイヌを用いた強制経口投与による 12 ヶ月間の反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000 年、未公表
- 38 ピラクロニル原体のラットを用いた混餌経口投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000 年、未公表
- 39 ピラクロニル原体のマウスを用いた混餌経口投与による 18 ヶ月発がん性試験 (GLP 対応) : Aventis CropScience UK、2000 年、未公表
- 40 ピラクロニル原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories、2000 年、未公表
- 41 ピラクロニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1998 年、未公表
- 42 ピラクロニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2004 年、未公表
- 43 ピラクロニル原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1998 年、未公表
- 44 ピラクロニル原体の枯草菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1997 年、未公表
- 45 ピラクロニル原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hoechst、1996 年、未公表
- 46 ピラクロニル原体の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) : 財団法人残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 47 ピラクロニル原体のラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996 年、未公表
- 48 ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (1) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1996 年、未公表
- 49 ピラクロニル原体のマウスを用いた小核試験 (2) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、1997 年、未公表
- 50 ピラクロニル原体中混在物ジプロパルギルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : SafePharmLaboratories、1997 年、未公表
- 51 ピラクロニル原体中混在物 N-メチルの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 52 ピラクロニル代謝物 PM-5 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Hoechst Marion Roussel Deutschland、1999 年、未公表
- 53 ピラクロニル代謝物 PM-7 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 54 ピラクロニル代謝物 4-ヒドロキシピラクロニルの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2004 年、未公表
- 55 ピラクロニル代謝物 M-11 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表

- 56 ピラクロニル代謝物アミンの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ピー・エム・エル、2004 年、未公表
- 57 ピラクロニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 14 日間反復経口投与毒性試験 (肝薬物代謝酵素誘導メカニズム試験) : 財団法人残留農薬研究所、2004 年、未発表
- 58 食品健康影響評価について (平成 18 年 1 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0113006 号)
- 59 「ピラクロニル」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価についてピラクロニルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 要求事項に対する回答資料、協友アグリ株式会社、2006 年、未公表
- 60 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 8 月 2 日付け府食第 748 号)
- 61 食品、添加物の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 19 年 12 月 28 日付け平成 19 年厚生労働省告示第 433 号)
- 62 農薬抄録ピラクロニル (除草剤) : 協友アグリ株式会社、平成 22 年 1 月 28 日改訂、一部公表予定
- 63 残留農薬試験結果 : 株式会社エスコ、2007 年、未公表
- 64 ピラクロニル原体のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Huntingdon Lif Sciences (英国)、2000 年、未公表
- 65 ピラクロニル純品のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常予備試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences (英国)、2000 年、未公表
- 66 ピラクロニル代謝物メチルホルムアミドのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 67 ピラクロニル代謝物メチルホルムアミドの細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ピー・エム・エル、2004 年、未公表
- 68 食品健康影響評価について (平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 5 号)