

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（ウサギ、系統不明）が実施されており、眼に対して軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 3、4）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 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。なお、0 及び 8,000 ppm 投与群には、4 週間の回復群（雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.4	54.5	529
	雌	6.8	66.7	626

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

800 ppm 投与群の雄において、小葉中心性肝細胞肥大が 2 例認められたが、JMPR では、軽度であり肝重量の増加がないこと（個体別でも対照群の範囲内）及び血液生化学的検査における肝逸脱酵素の増加等肝障害に関連する変化がみられないことから、毒性影響ではないとしており、食品安全委員会は妥当であると判断した。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.5 mg/kg 体重/日、雌：66.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

（肝薬物代謝酵素に対する影響は [14. (2)] 参照）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 尿蛋白増加 ・ 肝比重量³増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、80、900 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	900 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	139	1,860
	雌	18	203	2,550

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

900 ppm 以上投与群の雌で、肉眼的に卵巣囊の拡張が認められたが、組織学的検査において対応する変化がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。また、病理組織学的検査において、肝臓のグリコーゲンを示す PAS 染色性の低下が全投与群で観察されたが、栄養状態を反映したもので、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm（雄：139 mg/kg 体重/日、雌：203 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺暗色化 ・ 尿細管拡張 ・ 膀胱結石 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱結石、膀胱上皮増生 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、6、80 及び 1,000/800 mg/kg 体重/日⁴、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁴ 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群は、1,000 mg/kg 体重/日で投与開始後 6 日間に全動物で嘔吐が認められたため、投与 7 日目から 800 mg/kg 体重/日に減じられた。

1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、流涎、淡黄色便及び投与後 3 時間以内の自発運動低下が認められた。JMPR は、嘔吐は投与後 4 時間以内に認められたことから、胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は妥当であると考えた。嘔吐は、投与量を 800 mg/kg 体重/日に減量後は軽減した。80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも嘔吐がみられたが、その頻度は稀であった。1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度な体重減少が認められた。

本試験において、1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、淡黄色便等が認められたので、無毒性量は雌雄で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体:0、60、600 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	38.7	392
	雌	4.6	44.3	430

投与に関連した死亡は認められず、臨床所見、FOB 及び神経組織学的検査に影響は認められなかった。

6,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群の雄では試験第 1 週目のみ統計学的に有意な体重増加抑制 (21%) 及び摂餌量減少 (12%) が認められた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄: 38.7 mg/kg 体重/日、雌: 44.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 6)

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、2、30 及び 400/250 mg/kg 体重/日⁵、溶媒:0.5%MC 水溶液) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水

⁵ 400/250 mg/kg 体重/日投与群は、400 mg/kg 体重/日で投与開始後 1 週間にほとんどのイヌで嘔吐が認められたため、その後 250 mg/kg 体重/日に減じられた。

量減少、トロンボテスト値の軽度低下、雄で WBC 及び Neu 増加が認められた。JMPR では、嘔吐は胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。嘔吐及び体重増加抑制は、投与量を 250 mg/kg 体重/日に減じた後は軽減した。

本試験において、400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

(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)を用いた混餌(原体:0、32、400 及び 5,000 ppm:平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		32 ppm	400 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	17	221
	雌	1.8	22	291

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 24 に、甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

腫瘍性病変については、甲状腺ろ胞細胞腺腫が 5,000 ppm 投与群の雄で 9 例に、雌で 7 例に認められ、雌の発生頻度は有意に高かった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:17 mg/kg 体重/日、雌:22 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、6)

(甲状腺に対する影響は [14. (3) 及び(4)] 参照)

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性変異肝細胞巢 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 血小板の増加、Hb、Ht の減少 ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 25 甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
投与量 (ppm)	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	3	2	9	0	3	3	7**
甲状腺ろ胞細胞腺癌	0	1	0	1	0	0	0	0
甲状腺C細胞腺腫	10	5	5	12	6	10	4	8
甲状腺C細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	0	0

** : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、16、160 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 26 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		16 ppm	160 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	20.0	211
	雌	2.5	24.9	254

死亡率に検体投与の影響はみられなかった。対照群を含め、主な死亡原因は雌雄ともにアミロイド症であったが、雄の 1,600 ppm 投与群ではアミロイド症による死亡はみられず、泌尿器系病変による死亡が多くみられた。

1,600 ppm 投与群の雄では、投与 52 週までに死亡又は切迫と殺された動物において有意差はないが包皮炎、包皮腺炎又は膿瘍、精囊拡張又は精囊炎、前立腺炎及び凝固腺拡張、膀胱拡張又は膀胱炎等の増加が認められた。同群では最終と殺動物においても膀胱拡張の発生頻度が増加 (対照群 3/51 例に対し 13/51 例) し、用量相関性は明確でないものの、この群における変化は検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄で膀胱拡張等が認められ、雌では毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 160 ppm (20.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,600 ppm (254 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 3)

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 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、32、400 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			32 ppm	400 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	23.1	294
		雌	2.2	27.4	343
	F ₁ 世代	雄	2.3	29.1	389
		雌	2.7	34.0	450

親動物では、P 及び F₁ 世代のいずれにも、行動、症状及び死亡に検体投与の影響は認められなかった。検体投与の各群で 1~2 例に死亡や瀕死がみられたが、投与との関連はなかった。5,000 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代雌雄で体重増加抑制、P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で生育期の摂餌量減少が認められた。この群の P 世代雌では繁殖率（86.2%）及び妊娠率（83.3%）の統計学的有意な低下が認められたが、いずれも背景データの範囲内（繁殖率：80.0~100%、妊娠率：80.0~100%）であり、検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

児動物では、5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制が認められた。400 ppm 投与群の F₂ 世代で生後 7 及び 14 日に平均体重が低く有意差が認められたが、F₁ 世代の対照群に近い値であることから検体投与による影響とは考えられなかった。また、5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代の児動物で、空中立ち直り反応に軽度であるが有意な低下がみられたが、その他の機能には異常がないことから、体重増加抑制に関連した軽度の発育遅延によるものと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 400 ppm（P 雄：23.1 mg/kg 体重/日、P 雌：27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：29.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：34.0 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 3）

（2）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、7、85 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群及び 7 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が死亡（誤投与）したが、検体投与に関連した死亡はなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群で脱毛、消瘦、後湾姿勢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で消瘦等、胎児で平均胎児体重低下が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 85 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 3）

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、7、45 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で消瘦がみられた 3 例、45 mg/kg 体重/日投与群で衰弱した 1 例及び 7 mg/kg 体重/日投与群で骨折した 1 例が切迫と殺された。300 mg/kg 体重/日投与群のと殺例については、剖検において 1 例に肝臓壊死が、他の 2 例で胃に暗褐色の液体が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重が低下し、矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められた。JMPR では、300 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの胎児の所見は、瀕死状態、体重増加抑制といった重篤な母体毒性による二次的なもので、検体の投与とは関連のないものと判断している。食品安全委員会はこの判断は適切と考えた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で消瘦等が、胎児で平均胎児体重低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 45 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 3)

13. 遺伝毒性試験

ピリメタニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、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 UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。ピリメタニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 28 遺伝毒性試験概要

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 株)	50~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (CM881 及び CM891 株)	15~1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	7.8~62.5 µg/mL (-S9 : 24 時間) 125 µg/mL (-S9 : 42 時間) 31.3~250 µg/mL (+S9 : 24 時間) 250 µg/mL (+S9 : 42 時間)	陰性

<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹、予備として さらに 1~2 匹)	100、300 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹、最高用 量群は死亡例の予備として さらに各 5 匹)	225、450 及び 900 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1 4. その他の試験

(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響

ICR マウス(一群雌 15 匹)にピリメタニルを 4 日間混餌(原体:0 及び 900 ppm)投与し、肝薬物代謝酵素誘導の有無及び性周期について検討された。性周期は、試験開始前(試験 1 日)及び試験 4 日に回収した膣スメアを用いて確認された。

死亡例は認められず、また、一般状態、体重及び肝重量に検体投与の影響は認められなかった。PROD 活性、肝ミクロソーム蛋白量 (mg/g 肝) 及びチトクローム P450 量 (mg 蛋白及び g 肝当たり) に有意な増加が認められた。

膣スメア検査において、構成細胞及び性周期に明らかな違いは認められなかった。

本試験から、マウスにおいてはピリメタニル投与により CYP2B を含むチトクローム P450 の弱い肝薬物代謝酵素誘導が認められた。(参照 3)

(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、8,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討する目的で、SD ラット (一群雄 6 匹) にピリメタニルを 1 日 2 回、4 日間強制経口 (原体:0、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒:0.5%トラガカントガム水溶液) 投与する試験が実施された。陽性対照群として、PB (0.1%飲料水混入 14 日間投与)、β-ナフトフラボン (コーン油に懸濁し 80 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 及びクロフィブラート (コーン油に懸濁し 400 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 投与群が設定された。

ピリメタニルの 100 及び 200 mg/kg 体重投与により、EROD 及び PROD 活性の統計学的に有意な増加が認められた。EROD 活性の増加は PB 及びβ-ナフトフラボンより低く、PROD 活性の増加は PB より低くβ-ナフトフラボンより高かった。ラウリン酸水酸化酵素活性は若干増加したが、有意水準 5%では有意差はみられなかった。

以上より、ラットにおいてはピリメタニル投与により肝薬物代謝酵素の CYP1A2 及び CYP2B1 がわずかに誘導されると推測された。(参照 3)

(3) ラットの甲状腺に対する影響①

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、高用量群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド欠乏、ろ胞上皮細胞過形成等の変化が認められた。これらが甲状腺に対する直接的な作用によるものか、又は肝臓を介した間接的な作用によるものかについて検討された。

SD ラット (一群雄 6 匹) に、ピリメタニル 5,000 ppm (平均検体摂取量: 509 mg/kg 体重/日)、プロピルチオウラシル 2,000 ppm (平均検体摂取量: 177 mg/kg 体重/日) 又は PB 1,000 ppm (平均検体摂取量: 109 mg/kg 体重/日) を 7 日間混餌投与後、8 日目に ^{125}I が 1 μCi 腹腔内投与された。いずれの投与群も 2 群ずつ設けられ、 ^{125}I 投与 6 時間後に、一群には過塩素酸塩カリウムを 10 mg/L の濃度で溶解した 0.9%生理食塩水液を 10 mL/kg 体重で、他群には 0.9%生理食塩水を 10 mL/kg 体重でそれぞれ腹腔内投与され、その 2.5 分後にと殺された。対照群 (2 群) についても同様に実施された。

各投与群で認められた所見は表 29 に示されている。

^{125}I の摂取及び放出に関し、ピリメタニル投与群では PB 投与群と同様の傾向が示されたことから、ピリメタニルで認められた甲状腺の変化は甲状腺に直接作用するものではなく、間接的な影響によるものと考えられた。(参照 3)

表 29 各投与群で認められた所見

ピリメタニル投与群	プロピルチオウラシル投与群	PB 投与群
<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・^{125}I の摂取率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、立毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・^{125}I の摂取率減少、^{125}I の放出率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、不安定歩行、筋緊張低下、体力消耗、立毛 ・^{125}I の摂取率増加

(4) ラットの甲状腺に対する影響②

ラットの甲状腺に対する影響① [14. (3)] で得られた結果を確認するとともに、甲状腺に対する影響及びその可逆性についてさらに検討する目的で、SD ラット (一群雄 10 匹) にピリメタニルを 5,000 ppm (平均検体摂取量: 379 mg/kg 体重/日) で 14 日間混餌投与し、その後 14 日間の回復期間を設ける試験が実施された。

検体投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

試験 15 日に UDPGT の顕著な増加 (対照群 71 に対し 317) が認められた。甲状腺コロイド欠乏及びろ胞上皮細胞肥大が対照群にも全例 (5/5 例) で認められたが、病変の程度は投与群で中等度であり、対照群で軽度であった。投与群では中等度のろ胞上皮増生も認められた。

回復期間終了後には、TSH、 T_4 、 T_3 及び rT_3 は完全に回復した。甲状腺の所見についても回復がみられ、可逆的なものであると考えられた。UDPGT は有意に

高かったものの、試験 15 日に比べると回復がみられた（対照群 41 に対し 67）。
 以上より、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた甲状腺への影響は、ピリメタニル投与による肝臓への影響を中心とした間接的影響に起因するものと考えられた。（参照 3）

表 30 ピリメタニル投与群に認められた所見

投与量	投与終了翌日（試験 15 日まで）	回復期間終了まで
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量低下 ・TSH 増加（試験 2～15 日） ・T₄ 減少（試験 4 日） ・T₃ 減少（試験 4 日） ・rT₃ 増加（試験 2 日） ・UDPGT の顕著な増加（試験 15 日） ・小葉中心性肝細胞肥大（5/5 例） ・甲状腺コロイド欠乏（5/5 例） ・ろ胞上皮細胞肥大（5/5 例） ・ろ胞上皮細胞増生（4/5 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量低下 ・UDPGT 増加

<まとめ>

ラットの肝臓及び甲状腺に対する影響を評価するためのメカニズム試験の結果から、肝臓の酵素誘導による甲状腺ホルモンクリアランスの増加に起因する甲状腺ホルモンの不均衡によって、TSH 増加及び持続的な甲状腺刺激が起こることが示唆され、この持続的な TSH 増加がラットにおけるろ胞上皮の腫瘍の増加に関連していると考えられた。げっ歯類では、甲状腺ホルモンの不均衡及び TSH 上昇に対する感受性が特に高いため、この機序によるげっ歯類の甲状腺腫瘍は、ヒトへ外挿されないと考えられている。本剤には遺伝毒性もないことから、ピリメタニルによるヒトへの発がんリスクの可能性は低いと結論された。（参照 4：236 頁）

15. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農畜産物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき計算される一日当たりの最大摂取量（理論的 maximum 一日摂取量）は表 31 に示されている。

表 31 食品中より摂取されるピリメタニルの理論的 maximum 一日摂取量（μg/人/日）

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)
食品添加物 小計	594.8	587.6	533.4	595.0
農薬及び食品 添加物合計	1,042.4	854.9	866.8	1,085.9

16. 耐性菌の選択

ピリメタニルを食品添加物としてヒトが摂取した場合における耐性菌の選択リスクについて検討を行った。

(1) ヒトの腸内細菌叢に及ぼす影響について

ピリメタニルに関して、腸内細菌叢への影響を調べた研究は実施されていないが、ピリメタニルに関して実施された毒性試験から、腸内細菌叢への影響を考察することができると考えられた。

S. typhimurium 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験 [13.] の予備試験において、5,000 µg/プレートで軽微な細胞毒性が認められたが、500 µg/プレート以下では細胞毒性が観察されなかった。

NZW ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)] では、下痢は認められなかった。ウサギの腸内細菌叢は各種抗生物質に感受性があるため、ウサギが抗生物質を摂取すると微生物叢が変動し、下痢等の症状を呈するが、ピリメタニルはウサギの腸内細菌叢に影響を及ぼさなかったと考えられた。他の動物においても同様に、下痢等の症状は認められなかった。

さらに、ピリメタニルについて、*Erwinia sp.*、*Corynebacterium sp.*、*Xanthomonas sp.* 及び *Pseudomonas sp.* の植物病原性細菌に対する作用の研究が報告されているが、ピリメタニルはこれらのいずれに対しても活性を示さなかった。

以上より、ピリメタニルは細菌に対して殺菌活性を有さず、食品添加物の摂取で考えられる濃度において腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられた。また、各種植物病原性細菌に対する作用も認められなかった。(参照3)

(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について

ヒト真菌症に係る真菌では、クリプトコッカス属(担子菌類)、アスペルギルス属(不完全菌類)及びカンジダ属(子囊菌類)が特に重要と考えられるが、これら真菌に対するピリメタニルの作用が研究されたことはない。しかしながら、担子菌類、不完全菌類及び子囊菌類を含む広範な植物病原菌に対する作用が調べられていることから、これらを基にヒト真菌症に係る真菌に対する作用を考察した。

担子菌類について、*Ustilago nuda*、*Ustilago avenae*、*Rhizoctonia solani* 及び *Puccinia recondita fsp tritici* の4種を用いた *in vitro* 又は *in plant* (植物体中) の試験が実施されており、ピリメタニルはいずれにも、ほとんど活性を示さなかった。

不完全菌類について、*Aspergillus nidulans* を用いた *in vitro* の試験が実施されており、ピリメタニルの試験濃度 30 mg/L で生育が抑制された。抑制程度は処

理濃度とともに低下し、試験濃度 0.3 mg/L では阻害程度は低いものであった。

子囊菌類については、*Candida albicans* と同類の子囊菌類である酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に対するピリメタニルの作用が研究されており、ほとんど活性を有さないことが報告されている。

以上のように、ピリメタニルは担子菌類及び子囊菌類に対してほとんど作用性を持たないことが報告されている。また、不完全菌類に対しては軽微な作用が認められたが、その作用は軽微であり、さらに、15 年以上のピリメタニル使用にもかかわらず、アスペルギルス属に関してピリメタニル耐性菌の出現は報告されていない。したがって、ピリメタニルがヒト真菌症に係る真菌であるアスペルギルス属、カンジダ属又はクリプトコッカス属等の真菌の耐性菌を選択する可能性は低いと考えられた。(参照 3)

(3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、[16. (1) 及び(2)] のとおり、ピリメタニルは細菌に対する作用を示さないことから、ピリメタニルの使用による細菌における耐性選択又は耐性遺伝子の出現の可能性は排除できる。また、ピリメタニルはヒト真菌症に係る真菌に対してもほとんど不活性であり、ピリメタニルによる選択がこれら真菌では想定されないことから、ヒト真菌症に係る真菌内で耐性が選択される可能性も考えられない。したがって、耐性遺伝子の選択が起こらないと想定されることから、真菌間で耐性が伝達される可能性はほとんどないと考えられた。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び添加物「ピリメタニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後のピリメタニルは速やかに C_{max} に達し、吸収率は少なくとも 78% と推定された。甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B 及び B の硫酸抱合体であった。高用量群では C も多く認められた。糞中の主要代謝物も同様に B 及び B の硫酸抱合体であったが、親化合物も認められた。ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方の環又は両芳香環の酸化であった。排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95% TAR 以上、高用量群で 62% TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。また、マウス及びウシにおいても、排泄及び代謝の挙動はラットと類似していた。ウシの乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C (64% TRR)、腎臓中では B (46% TRR) であった。

¹⁴C で標識したピリメタニルを用いたりんご、ぶどう等における植物体内運命試験が実施された結果、いずれの植物においても親化合物が最も多くを占めた。回収放射能の 10% を超える代謝物は、G (りんごの葉で 15~16%)、K (ぶどうの葉で 17%) 及び H (にんじんの葉で 16%) であった。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (肝細胞肥大等)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) 及び尿路系 (マウス: 膀胱拡張等) に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる用量 (300 mg/kg 体重/日) で矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、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。JMPR では 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。催奇形性は認められなかった。

畜産動物における主要代謝物は B 及び C であったが、ピリメタニル自体の毒性が弱いこと、当該代謝物はラットでも検出されており、水溶性が高まる代謝を受けているものであることから、暴露評価対象物質に加える必要はないと判断した。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピリメタニル (親化合物のみ) と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等は表 32 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の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17 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0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	54.5	雌雄：54.5	雄：5.4 雌：6.8	5.4	雄：54.4 雌：66.7	雄：54.4 雌：66.7
		雄：0、5.4、54.5、 529 雌：0、6.8、66.7、 626	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	体重増加抑制、蛋白尿、 肝及び甲状腺の病理所見等	尿パラメータの 変化、肝肥大	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、60、600、6,000 ppm	雄：392 雌：44.3	雄：392 雌：44.3	/	/	雄：38.7 雌：44.3	/
		雄：0、4.0、38.7、 392 雌：0、4.6、44.3、 430	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等 (神経毒性は認め られない)	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等		雌雄：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)		
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、32、400、5,000 ppm	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22
		雄：0、1.3、17、221 雌：0、1.8、22、291	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等 甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌雄)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	体重増加量減少、 肝臓及び甲状腺の 病理組織学的変化 等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
			甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌雄)	甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加	甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌雄)	甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加	甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌)	甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 2)	食品安全委員会	
	2 世代 繁殖試験	0、32、400、5,000 ppm ----- P 雄：0、1.9、23.1、 294 P 雌：0、2.2、27.4、 343 F ₁ 雄：0、2.3、29.1、 389 F ₁ 雌：0、2.7、34.0、 450	親動物及び 児動物：23.1 親動物：体重増加 抑制 児動物：体重低下 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動物 雄：23.1 雌：27.4 繁殖能：294/343 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 雄：18.4 雌：23.4 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び 児動物：23.1 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 P 雄：23.1 P 雌：27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌：34.0 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動物 P 雄：23.1 P 雌：27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌：34.0 親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、7、85、1,000	母体毒性：85 発生毒性：1,000 母動物：臨床症状、 体重低下等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母体毒性：85 発生毒性：85 母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	母体毒性：85 発生毒性：85 母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	/	母動物及び胎児： 85 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下 (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 85 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下 (催奇形性は認め られない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、80、900、10,000 ppm ----- 雄：0、12、139、 1,860 雌：0、18、203、 2,550	139 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	139 体重増加量減少、 Chol、Bil 増加等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					
			JMPR	米国	EU	豪州 ²⁾	食品安全委員会	参考 (概要書)
	80週間 発がん性 試験	0、16、160、1,600 ppm 雄：0、2.0、20.0、 211 雌：0、2.5、24.9、 254	20.0 雄：尿路系病変 (発がん性は認め られない)	雄：210.9 雌：253.8 毒性所見なし	雄：17.3 雌：22.3 膀胱拡張等	24 尿路系病変	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、7、45、300	母体毒性：45 発生毒性：300 母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母体毒性：45 発生毒性：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母体毒性：45 胎児毒性：45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物及び胎児： 45 体重増加量減少、 死亡等	母動物及び胎児： 45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物及び胎児： 45 母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6、80、 1,000/800	80 下痢等	雌雄：80 下痢等	雌雄：6 嘔吐等	80 飲水量減少等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、30、400/250	30 体重増加抑制等	雌雄：30 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	30 摂餌量減少、食餌 効率低下等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 UF：100 cRfD：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI 設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん 性併合試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 LOEL：最小毒性量 NOEL：無影響量
/：試験記載なし

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。²⁾ 豪州資料ではNOELが記載されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	AE C614276 SN 614276 AN2	2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
C	AE C614277 SN614277 AN3	2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol
D	AE 614278 SN 614278	2-anilino-6-methylpyrimidine-4-methanol
E	AE C614 800 SN 614800 AN6	2-(4-hydroxyanilino)-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
F	SN 615224	2-(4-hydroxyanilino)-6-dimethyl-pyrimidin-5-ol
G	U1	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-hydroxymethylpyrimidine
H		Malonyl- β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
I	U2/M5	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
J	SN 512 723 AE F132593 AN7	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
K	M1	C-6 sugar of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyridine
L		β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
M		Malonyl- β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
N	SN 469 626 AE F132512 AN9	2-hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidine
O	AE C621312 AN5	2-anilino-4,6-di(hydroxymethyl)pyrimidine

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
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
UDS	不定期 DNA 合成

WBC	白血球数
-----	------

<別紙 3 : 作物残留試験 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピリメタニル
					最高値
高麗人參 (生人參/1年次) 2004-2005年度	1	111SC	3	50	0.019
	1		3	40	0.017
	1		4	40	0.025
	1		4	30	0.041
高麗人參 (生人參/2年次) 2004-2005年度	1		3	50	0.013
	1		3	40	0.014
	1		4	40	0.017
	1		4	30	0.039

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 22 年 4 月 30 日付け厚生労働省発食安 0430 第 1 号）
3. ピリメタニル（殺菌剤） 添加物指定の要請書：ヤンセンファーマ株式会社、2010 年、一部公表予定
4. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 report. p.234-249 (2008)
5. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p.919-1025 (2008)
6. JMPR：“Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part II. Toxicological. p.446-486 (2009)
7. US EPA : Federal Register Vol. 69, No. 165 Augst 26, 2004. p.52434-52444 (2004)
8. EU：“Pyrimethanil” Draft Assessment Report (DAR) -public version- volume 1 (2005)
9. Pyrimethanil 37% SC の人参残留性試験報告書：韓国三共株式会社、2005 年、未公表
10. Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR : PYRIMETHANIL (2011)
11. 食品健康影響評価に係る補足資料の提出等について（平成 24 年 2 月 17 日付け食安基発 0217 第 1 号）
12. ピリメタニル（殺菌剤） 食品添加物の指定の要請書添付資料概要：ヤンセンファーマ株式会社、2012 年、一部公表予定