

農薬評価書

ピリフルキナゾン

(第2版)

2012年12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.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) 吸収.....	10
(2) 分布.....	11
(3) 代謝.....	12
(4) 排泄.....	14
(5) ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 <参考資料>.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) トマト.....	16
(2) はつかだいこん.....	17
(3) レタス.....	18
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	19
(2) 土壌吸着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験.....	21
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物残留試験.....	22
7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	23
(1) 急性毒性試験.....	23

(2) 急性神経毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	27
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 1年間慢性毒性試験及び6か月間回復試験(イヌ)	29
(3) 1年間慢性毒性試験(ラット)	29
(4) 2年間発がん性試験(ラット)	30
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	34
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	37
(1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験	37
(2) 甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関する試験	37
(3) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験	39
(4) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験	45
(5) T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響検討試験	45
III. 食品健康影響評価	47
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	51
・別紙2: 検査値等略称	53
・別紙3: 作物残留試験成績	55
・別紙4: 推定摂取量	62
・参照	63

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2007年 11月 29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、キャベツ等）
- 2007年 12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（厚生労働省発食安第1218002号）、関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 6月 13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 2月 2日 追加資料受理（参照49～60）
- 2009年 2月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 4月 22日 第50回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 6月 4日 第288回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 4日 から7月3日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 7月 28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
- 2009年 7月 30日 第296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61）
- 2010年 10月 20日 残留農薬基準告示（参照62）
- 2010年 10月 20日 初回農薬登録

－第2版関係－

- 2012年 3月 8日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん、はくさい等）
- 2012年 5月 16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0516第2号）、
- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照63～74）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 11月 20日 第88回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 12月 5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
- 2012年 12月 10日 第457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>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

(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

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31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
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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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
桑形麻樹子***
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
根岸友惠
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

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三	松本清司
西川秋佳 (座長代理)	永田 清	吉田 緑
赤池昭紀	長野嘉介	
上路雅子	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第88回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

要 約

キナゾリン環を有する殺虫剤「ピリフルキナゾン」(CAS No.337458-27-2)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。なお、今回、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験(だいこん、はくさい等)の成績等が新たに提出された。

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(トマト、はつかだいこん等)、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(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣(間細胞過形成等)、肝臓(肝細胞肥大等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、催奇形性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。繁殖試験及び発生毒性試験において、ラットの児動物及び胎児に乳頭遺残、尿道下裂又は肛門生殖突起間距離短縮が認められた。いずれの試験においても無毒性量が得られている。

発がん性試験では、ラット及びマウスに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は本剤が有する抗アンドロゲン作用を介した二次的な影響によるものであり、遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び6か月回復試験の0.5 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0.005 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

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリフルキナゾン

英名：pyrifluquinazon

3. 化学名

IUPAC

和名：1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン

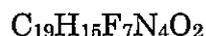
英名：1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-[(3-pyridylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]quinazolin-2-one

CAS (No. 337458-27-2)

和名：1-アセチル-3,4-ジヒドロ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2(1*H*)-キナゾリノン

英名：1-acetyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-2(1*H*)-quinazolinone

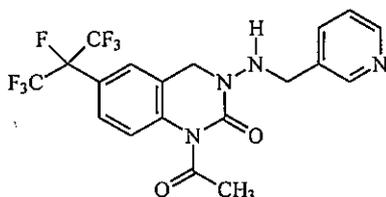
4. 分子式



5. 分子量

464.34

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピリフルキナゾンは、日本農薬株式会社により開発されたキナゾリン環を有する殺虫剤である。本剤は害虫の摂食行動を制御する神経系又は内分泌系へ作用すると推定さ

れ、アブラムシ類、コナジラミ類等のカメムシ目害虫に高い殺虫効果を示す。

日本では、2010年10月に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（だいこん、はくさい等）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、ピリフルキナゾンのフェニル基炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの([phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン)及びピリジン環の2及び6位炭素を¹⁴Cで標識したもの([pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン)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リフルキナゾンに換算した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は100 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。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

経口投与された各標識体の吸収及び C_{max} 到達後の減衰はいずれも概ね速やかであった。血中放射能濃度推移については、高用量群では T_{max} の延長がみられた。また、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では、血漿中濃度に比べ、時間経過とともに高い血中/血漿中濃度比が観察され、血球中に残留し蓄積されやすいことが考えられた。（参照2、3）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1				100				
性別	雄		雌		雄		雌		
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン								
T _{max} (hr)	1	1	3	3	12	12	9	9	
C _{max} (µg/g)	0.518	0.414	0.397	0.337	30.6	23.6	31.1	26.4	
T _{1/2} (hr)	α相 ¹⁾	0.64	0.63	0.85	0.68	0.75	0.94	0.90	1.08
	β相 ²⁾	4.78	2.44	4.60	2.91	1.63	1.40	1.70	1.41
AUC (hr・µg/g)	12.1	8.89	12.5	8.18	1,150	1,060	1,320	1,220	
標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン								
T _{max} (hr)	1	1	1	1	9	9	3	3	
C _{max} (µg/g)	0.376	0.183	0.353	0.171	18.1	10.4	16.9	11.2	
T _{1/2} (hr)	α相 ¹⁾	2.57	0.95	3.18	0.98	2.01	0.90	1.94	0.96
	β相 ²⁾	6.26	3.85	6.60	4.39	11.54	3.42	9.60	3.65
AUC (hr・µg/g)	21.4	3.68	19.6	3.82	1,420	389	1,340	433	

¹⁾: T_{max}~72 時間、²⁾: 72~168 時間

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁及び尿中排泄率並びにと体の残存放射エネルギーの総和から、ピリフルキナゾンの投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 63.1%と算出された。(参照 4)

(2) 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみ 4 匹) に[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン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。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

両標識体投与群における残留放射能は、主に肝臓、腎臓及び副腎で比較的高濃度認められた。[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では、投与 168 時間後において、これらの臓器を含め全ての臓器・組織中放射能濃度は大きく減衰し、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められなかった。一方、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群における減衰は緩やかであり、投与 168 時間後においてもほぼ全ての臓器・組織で有意な放射能が検出された。肝臓、腎臓、副腎、脳及び心臓においても比較的高濃度の放射能分布が認められ、これらの中で、心臓は放射能の減衰が最も緩徐であった。(参照 2、3)

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後/9 時間後 ^a	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(3.59)、副腎(3.25)、腎臓(2.15)、血液(0.43)、血漿(0.34)	肝臓(0.088)、副腎(0.084)、腎臓(0.033)、血液(0.026)、血漿(0.004)
		雌	副腎(3.59)、肝臓(3.31)、腎臓(1.96)、血液(0.37)、血漿(0.33)	肝臓(0.10)、副腎(0.099)、腎臓(0.056)、血液(0.045)、血漿(0.005)
	100	雄	肝臓(170.3)、腎臓(111)、副腎(110)、血液(24.8)、血漿(18.2)	肝臓(9.3)、腎臓(3.4)、副腎(3.2)、血液(0.9)、血漿(0.6)
		雌	肝臓(156)、副腎(111)、腎臓(103)、血液(19.5)、血漿(16.0)	肝臓(9.4)、腎臓(3.7)、副腎(3.4)、血液(1.3)、血漿(0.5)
[pyr- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(9.30)、副腎(2.39)、腎臓(1.94)、心臓(0.58)、脳(0.30)、血液(0.23)、血漿(0.14)	心臓(0.48)、肝臓(0.40)、腎臓(0.36)、脳(0.26)、副腎(0.25)、血液(0.053)、血漿(0.005)
		雌	肝臓(6.86)、腎臓(1.65)、副腎(1.60)、心臓(0.55)、脳(0.39)、血液(0.24)、血漿(0.14)	心臓(0.38)、腎臓(0.31)、肝臓(0.30)、副腎、脳(0.23)、血液(0.04)、血漿(0.006)
	100	雄	肝臓(437)、腎臓(240)、副腎(93.6)、心臓(71.5)、脳(42.3)、血液(17.5)、血漿(11.6)	心臓(36.6)、肝臓(26.2)、腎臓(25.3)、脳(18.3)、副腎(14.9)、血液(4.4)、血漿(0.4)

^a: 低用量群では投与 3 時間後、高用量群では投与 9 時間後に採取した試料が用いられた。

(3) 代謝

排泄試験[1. (4)①]で得られた尿、糞及び血漿並びに体内分布試験[1. (2)]で投与168時間後に比較的高濃度の放射能分布が認められた血液、脳、肝臓及び心臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び血漿中代謝物は表3に、臓器及び組織中代謝物は表4に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群の尿中からはピリフルキナゾンは検出されず、主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらずP及びQのグルクロン酸抱合体並びにEが検出された。また、糞中における主要代謝物は、雌雄ともにC、P、Gのグルクロン酸抱合体及びWの抱合体であった。高用量群ではこれらの代謝物のほかにピリフルキナゾンが検出された。さらに、血漿からはB、C、O及びVが主要代謝物として検出され、ピリフルキナゾンは検出されなかった。

[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群の尿中からはピリフルキナゾンは検出されず、主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらずUが検出された。また、糞中における主要代謝物は、雌雄ともにC、Gのグルクロン酸抱合体であった。高用量群ではこれらの代謝物のほかにピリフルキナゾンが検出された。

投与168時間後の血液、肝臓、脳及び心臓に残存する放射能のほとんどは脱離したピリジン環部分に由来するS及びTからなるナイアシン(ビタミンB3)であった。

各投与群のいずれの試料中代謝物にも、性差及び投与量の違いによる顕著な差異は認められなかった。

ピリフルキナゾンはラット体内において、N-脱アセチル化、ピリジン環窒素の酸化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化、キナゾリノン環の水酸化、ピリジン環部分の脱離、さらには抱合化等により、広範かつ多様な代謝を受けると考えられた。また、ピリジン環部分はニコチンアルデヒド(R)を経て、ナイアシンに代謝され、生体内物質として、資化されることが考えられた。(参照2、3)

表3 尿、糞及び血漿中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	ピリフル キナゾン	代謝物	
[phe- ¹⁴ C] ピリフル キナゾン	1	雄	尿	—	P及びQのグルクロン酸抱合体(9.3 ^a)、E(3.4)、Q(2.4)、D、O(いずれも1未満)	
			糞	—	Wの抱合体(14.4)、C(11.3)、Gのグルクロン酸抱合体(7.9)、P(5.3)、O(2.5)、F(1.9)、Q(1.5)、B(1.1)	
		雌	尿	—	P及びQのグルクロン酸抱合体(11.5 ^a)、E(3.0)、D及びO、Q(いずれも1未満)	
			糞	—	Wの抱合体(17.4)、C(15.1)、Gのグルクロン酸抱合体(5.3)、P(3.9)、O及びB(2.5)、Q(0.8)	
	100	雄	尿	—	P及びQのグルクロン酸抱合体(7.8 ^a)、E(1.6)、D、O、Q(いずれも1未満)	
			糞	11.1	C(12.0)、Wの抱合体(10.4)、Gのグルクロン酸抱合体(8.0)、B(7.6)、O(2.1)、Q、F(0.9)	
			血漿 ^b	—	V(4.7)、O(3.7)、C(2.2)、B(1.9)、D、E、M、N、Q(いずれも1未満)	
		雌	尿	—	P及びQのグルクロン酸抱合体(9.1 ^a)、E(1.2)、D、O、Q(いずれも1未満)	
			糞	6.3	C(17.4)、Wの抱合体(12.0)、Gのグルクロン酸抱合体(6.0)、B(5.9)、O(2.7)、P(0.9)	
			血漿 ^b	—	V(3.8)、B(3.0)、C(2.3)、O(2.0)、M(1.3)、D、E、N、Q(いずれも1未満)	
	[pyr- ¹⁴ C] ピリフル キナゾン	1	雄	尿	—	U(20.5)、E(3.0)、S(2.6)、B、C、D、T(いずれも1未満)
				糞	—	C(9.0)、Gのグルクロン酸抱合体(3.5)、F(1.1)、B(1.0)、E、S(いずれも1未満)
雌			尿	—	U(17.6)、E(2.7)、S(1.7)、B、C、D、T(いずれも1未満)	
			糞	—	C(8.5)、B(2.3)、Gのグルクロン酸抱合体(1.6)、E、S(いずれも1未満)	
100		雄	尿	—	U(21.0)、E(3.7)、S(1.3)、T(1.1)、D(0.8)	
			糞	2.2	C(10.5)、Gのグルクロン酸抱合体(5.6)、B(3.8)、E、F、S、T(いずれも1未満)	

— : 検出限界未満、^a : P及びQのグルクロン酸抱合体の含量値、^b : µg/g

表4 臓器及び組織中代謝物 ([pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群、%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取時間	代謝物	
			雄	雌
1	血液	投与 3 時間後	T(54.3)、R(2.8)、S(1.4)	T(52.4)、R、S(2.0)
		投与 24 時間後	T(78.7)、S(1.0)	T(90.7)
		投与 168 時間後	T(91.3)	T(91.3)
	肝臓	投与 3 時間後	T(79.7)、R(2.4)、S(2.0)	T(72.4)、S(2.3)、R(1.7)
		投与 24 時間後	T(86.0)、S(0.9)	T(86.8)、S(1.0)
		投与 168 時間後	T(77.3)	T(88.3)
	脳	投与 168 時間後	S(91.5)	S(91.6)
心臓	投与 168 時間後	S(89.6)	S(93.1)	
100	血液	投与 9 時間後	T(29.5)、R(2.4)、S(1.5)	/
		投与 24 時間後	T(63.3)、R(1.7)	
		投与 168 時間後	T(52.2)	
	肝臓	投与 9 時間後	T(66.6)、R(1.3)、S(0.6)	
		投与 24 時間後	T(76.6)	
		投与 168 時間後	T(77.4)	
	脳	投与 168 時間後	T(92.3)	
心臓	投与 168 時間後	T(96.1)		

胆汁中排泄試験[1. (4)②]において、投与後 72 時間で得られた胆汁、尿、糞及び消化管内容物を試料として代謝物同定・定量が実施された。

各試料における代謝物は表 5 に示されている。

消化管から吸収されたピリフルキナゾンは、水酸化及び加水分解のみならず、キナゾリン環及び基本骨格の開裂等広範に代謝され、さらにグルクロン酸抱合を受け、胆汁中に排泄されると考えられた。(参照 4)

表5 各試料における代謝物 (%TAR)

試料	ピリフル キナゾン	代謝物
胆汁	—	P のグルクロン酸抱合体(8.3)、G のグルクロン酸抱合体(7.6)、W(6.8)、Q(1.5)、G(1.3)、C、E(いずれも 1 未満)
尿	—	D、E、Q(いずれも 1 未満)
糞	—	C(1.4)、B、O(いずれも 1 未満)
消化管内容物	4.8	B(3.8)、C(1.9)、O(1.2)

—：検出限界未満

(4) 排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみ 4 匹) に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン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 168 時間の尿（ケージ洗浄液を含む）、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では投与量及び性別の違いにかかわらず投与後 168 時間で 94.8～97.0%TAR が糞尿中に排泄された。糞中には未吸収分も含まれていると推定されるが、後述の胆汁中排泄試験[1. (4)②]の結果も合わせると、主要排泄経路は雌雄とも糞中と考えられた。また、呼気中への排泄は認められなかった。

一方、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では投与後 168 時間で 52.4～71.8%TAR が糞尿中にほぼ均等に排泄され、呼気中への排泄が認められた。投与 168 時間後に採取したと体（消化管内容物を含む）には 18.0～30.9%TAR の放射能が残存していた。（参照 2、3）

表 6 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

性別	投与量 (mg/kg 体重)	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
		1	100	1	100
雄	尿*	20.4	14.7	31.1	32.7
	糞	75.3	80.9	27.9	39.3
	呼気	/	/	6.1	4.2
雌	尿 ^a	20.8	16.6	28.9	/
	糞	76.2	78.3	23.7	/
	呼気	/	/	7.0	/

a: ケージ洗浄液を含む、/ : 採取・分析せず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（雄 20 匹）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを低用量で強制経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の排泄率は表 7 に示されている。（参照 4）

表 7 投与後 72 時間の排泄率 (%TAR)

排泄率			残存量	
胆汁	尿	糞	消化管内容物	カーカス ¹
34.5	11.8	4.7	14.4	16.8

(5) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験<参考資料>

Fischer ラット（雄）及びビーグル犬（雄）由来の肝ミクロソーム、SD ラット（雄）の鼻腔粘膜ミクロソーム及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験[11. (2)]で得られた鼻腔粘膜ミクロソームに、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 0.2

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）。

μM となるように添加し、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料における代謝物は表 8 に示されている。

ピリフルキナゾンは供試したマイクロソームにおいて速やかに代謝され、B、C 等が主要代謝物として検出された。

ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝に定性的な差異は認められず、イヌにおいて、ラットと同様の経路を経て代謝を受けるものと推察された。また、鼻腔粘膜における代謝についても肝臓での代謝と同質であった。(参照 53)

表 8 各試料における代謝物 (%TAR)

供試 マイクロソーム	動物種	性別	ピリフル キナゾン	代謝物
肝	ラット	雄	—	B(30.6)、C(16.7)、G(4.2)、N(3.4)、D(2.3)、E(1.5)、微量未同定代謝物 ^c (38.9)
	イヌ	雄	—	B(31.7)、C(22.5)、E(6.2)、D(4.5)、G(3.4)、N(3.2)、微量未同定代謝物 ^c (28.6)
鼻腔粘膜	ラット	雄	—	B(26.9)、C(9.2)、N(4.3)、D(4.0)、G(3.2)、Q(2.6)、E(1.3)、微量未同定代謝物 ^c (46.4)
	イヌ	雄 ^a	—	B(41.0)、C(13.7)、E 及び G(いずれも 3.0)、N(2.1)、D(0.7)、微量未同定代謝物 ^c (36.0)
		雌 ^a	—	B(59.1)、C(17.1)、G(3.7)、E(2.8)、N(1.3)、D(1.0)、微量未同定代謝物 ^c (14.5)
		雄 ^b	—	B(70.2)、G(5.0)、C(4.7)、微量未同定代謝物 ^c (19.9)
		雌 ^b	—	B(69.7)、C(7.2)、G(4.3)、N(1.1)、D 及び E(いずれも 0.4)、微量未同定代謝物 ^c (16.5)

— : 検出限界未満、a : [11. (2)]における対照群、b : [11. (2)]における 5 mg/kg 体重/日投与群、
c : 微量未同定代謝物の総和

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

ポットに定植したミニトマト (品種名 : 千果) に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20% 製剤を蒸留水で希釈後、100 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、果実及び葉を最終処理直後 (0 日)、1、7 及び 14 日後 (収穫期) に、茎部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

トマトの各採取部位における残留放射能分布は表 9 に示されている。

各処理区の果実及び葉における放射能濃度に顕著な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても果実及び葉における残留放射能は表面洗浄画分 (果実 : 41.0~75.2%TRR、葉 : 60.3~80.2%TRR) 及びアセトニトリル抽出画分 (果実 : 15.0~35.3%TRR、葉 : 12.8~23.1%TRR) に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾンであり、主要代謝物として、ピリフルキナゾンの *N*-脱アセチル化により生成した B

が検出された。その他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として 10%TRR を超過するものはなかった。
(参照 5)

表 9 トマトの各採取部位における残留放射能分布

		標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				
		処理後 日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日	
総残留 放射能濃度 (mg/kg)	果実		0.608	0.763	0.612	0.514	0.346	0.628	0.411	0.650	
	葉		14.4	17.1	16.0	20.7	13.3	17.9	13.5	13.1	
	茎		/	/	/	1.30	/	/	/	0.670	
	根		/	/	/	0.160	/	/	/	0.051	
		標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				
		処理後 日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日	
ピリフル キナ ゾン	果実	mg/kg	0.435	0.548	0.409	0.245	0.211	0.393	0.172	0.323	
		%TRR	71.5	71.8	66.8	47.7	61.0	62.5	41.9	49.7	
	葉	mg/kg	9.61	10.5	8.06	9.40	8.96	12.8	9.16	8.81	
		%TRR	66.9	61.3	50.4	45.5	67.5	71.6	67.8	67.5	
	茎	mg/kg	/	/	/	0.540	/	/	/	0.388	
		%TRR	/	/	/	41.7	/	/	/	58.0	
	根	mg/kg	/	/	/	0.028	/	/	/	0.003	
		%TRR	/	/	/	17.4	/	/	/	6.5	
	代謝物 B	果実	mg/kg	0.015	0.018	0.020	0.023	0.039	0.033	0.015	0.022
			%TRR	2.4	2.4	3.2	4.4	11.4	5.2	3.6	3.4
葉		mg/kg	1.13	0.844	0.361	0.228	1.30	0.932	0.369	0.333	
		%TRR	7.9	4.9	2.3	1.1	9.8	5.2	2.7	2.6	
茎		mg/kg	/	/	/	0.026	/	/	/	0.015	
		%TRR	/	/	/	2.0	/	/	/	2.2	
根		mg/kg	/	/	/	0.005	/	/	/	0.002	
		%TRR	/	/	/	3.34	/	/	/	4.8	

(2) はつかだいこん

播種 11 日後の未成熟はつかだいこん (品種名: チェリーメイト) に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈し、1 株当たり 225 µg の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉及び根を最終処理直後 (0 日)、1、7 及び 14 日後 (収穫期) に採取した。

はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度は表 10 に示されている。各処理区の葉及び根における放射能濃度は経時的に減衰した。また、いずれの採

取時期においても葉における残留放射能は表面洗浄画分（50.7～71.9%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（13.9～31.8%TRR）に回収された。一方、散布直後の根における残留放射能のほとんどがアセトニトリル抽出画分（66.8～74.1%TRR）に回収されたが、いずれの処理区においても経時的に回収率は減少した。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾンであり、収穫期の葉から 2.15～4.14 mg/kg (59.1～70.7%TRR)、根から 0.007 mg/kg (9.2～13.0%TRR) 検出された。代謝物として、B、C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として処理 14 日後に 10%TRR を超過するものはなかった。（参照 6）

表 10 はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

最終処理 後日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
	葉	根	茎	根
0 日	14.4	0.113	10.8	0.158
1 日	14.8	0.128	10.9	0.174
7 日	10.9	0.094	5.84	0.128
14 日	5.86	0.058	3.64	0.076

(3) レタス

播種 10 週後の未成熟レタス（品種名：シスコ）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈後、150 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、結球及び葉を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後に、芯部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

レタスの各採取部位における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

各処理区の結球及び葉における放射能濃度に経時的な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても結球及び葉における残留放射能は表面洗浄画分（結球：61.0～92.5%TRR、葉：47.5～87.5%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（結球：4.3～28.8%TRR、葉：6.8～43.8%TRR）に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾン及び B であった。ピリフルキナゾンの経時的な減衰に伴い、B の残留量が増加する傾向にあった。その他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として、処理 14 日後に 10%TRR を超過するものはなかった。（参照 7）

表 11 レタスの各採取部位における残留放射能分布

		標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			
		処理後 日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
総残留 放射能濃度 (mg/kg)	結球		2.93	0.590	0.555	1.42	1.82	2.32	0.867	0.568
	葉		21.4	23.7	24.9	24.1	19.2	24.0	17.2	16.8
	芯					0.304				0.233
	根					0.103				0.063
		標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			
		処理後 日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
ピリ フル キナ ゾン	結球	mg/kg	2.09	0.074	0.043	0.174	0.182	0.247	0.026	0.069
		%TRR	71.3	12.5	7.8	12.3	10.0	10.7	3.0	12.1
	葉	mg/kg	17.3	19.4	18.4	15.6	14.8	19.2	12.3	12.1
		%TRR	81.0	81.8	73.8	64.6	77.2	80.0	71.4	71.7
	芯	mg/kg				0.089				0.01
		%TRR				29.2				4.2
	根	mg/kg				<0.001				0.002
		%TRR				0.40				2.5
代謝 物 B	結球	mg/kg	0.379	0.453	0.435	0.989	1.45	1.79	0.708	0.340
		%TRR	13.0	76.8	78.3	69.7	79.4	76.9	81.6	59.7
	葉	mg/kg	0.483	1.21	3.07	5.01	1.27	0.572	1.14	1.77
		%TRR	2.3	5.1	12.3	20.8	6.6	2.4	6.6	10.5
	芯	mg/kg				0.047				0.034
		%TRR				15.6				14.5
	根	mg/kg				0.006				0.006
		%TRR				5.7				9.4

以上の結果より、ピリフルキナゾンの植物体内における主要代謝経路は、N脱アセチル化によるBの生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

軽埴土（高知）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンのアセトニトリル溶液を 0.667 mg/kg 乾土の用量で添加し、20°C の暗条件下で 181 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。滅菌土壌は処理 181 日後にのみ分析した。

好氣的土壌中放射能の抽出画分における経時的推移は表 12 に、土壌中分解物の経時的推移は表 13 に示されている。

両標識体ともに溶媒抽出率は経時的に減少し、一方、非抽出（土壌残渣）画分に

残存する放射能の割合が増大した。また、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理区では¹⁴CO₂が経時的に増加した。

表 12 好氣的土壤中放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		
	抽出画分 ^a	非抽出画分	¹⁴ CO ₂	抽出画分 ^a	非抽出画分	¹⁴ CO ₂
0日	95.7	0.8		109.0	0.6	
7日	84.0	13.0	<0.1	91.6	13.4	1.1
28日	61.5	32.4	<0.1	44.0	45.4	11.2
181日	37.2	58.6	<0.1	15.9	41.6	28.8
181日(滅菌)	80.5	19.8		77.8	29.7	

^a: アセトニトリル/水 (4:1) 及びアセトニトリル/1M塩酸 (4:1) 抽出画分の総和

土壤処理されたピリフルキナゾンは速やかに減衰した。主要分解物はB及びCであり、処理7日後に最大濃度を示したが、これらの分解物も速やかに減衰した。滅菌土壤中におけるピリフルキナゾンの減衰は、非滅菌土壤に比して緩やかであり、主要分解物としてBが検出された。土壤中分解物は腐植画分に取り込まれ、特にピリジン環部分は最終的には無機化されたと考えられた。

ピリフルキナゾン、B及びCの推定半減期はそれぞれ1.8、7.8及び44日であった。(参照8)

表 13 好氣的土壤中における土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
	ピリフルキナゾン	分解物	ピリフルキナゾン	分解物
0日	88.9	B(1.6)、C、J(いずれも<1)	101.5	B、J、L(いずれも<3)
7日	6.1	C(25.9)、B(18.1)、G、H、I、J、O、Q、X、Y(いずれも<9)	5.5	C(29.3)、B(20.2)、G、H、I、K、X(いずれも<10)
28日	2.2	C(15.8)、B、G、H、I、J、N、O、Q、X、Y(いずれも<6)	2.1	C(14.7)、B、G、H、I、J、K、X、Y、Z(いずれも<7)
181日	0.4	O(12.7)、B、C、H、J、N、Q、X、Y、Z(いずれも<3)	0.7	B、C、G、H、I、J、K、X、Y、Z(いずれも<3)
181日(滅菌)	3.3	B(41.3)、C、G、H、N、O(いずれも<4)	20.6	B(40.3)、C、G、H、K、L(いずれも<3)

(2) 土壤吸着試験

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを用いて、4種類の国内土壤[砂土(宮崎)、壤土(埼玉及び栃木)及びシルト質壤土(埼玉)]における土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は3.24~28.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は445~692であった。

以上の結果から、ピリフルキナゾンは中程度の移行性を有すると考えられた。(参照 9)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 1.2、pH 4.0 (いずれも酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、非標識ピリフルキナゾンを 5 mg/L の濃度となるように添加して加水分解試験が実施された。

試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能は表 14 に示されている。

ピリフルキナゾンはアルカリ性条件下では極めて速やかに加水分解を受けるものの、弱酸性～中性条件下では比較的安定であった。主要分解物として B が検出された。(参照 10)

表 14 試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能

pH	1.2	4.0	7.0	9.0
試験温度 (°C)	37	25	25	25
インキュベーション時間 (日)	4	30	41	1.5
推定半減期 (日)	1.98	179	34.9	0.78
ピリフルキナゾン (%TAR)	24.9	86.2	42.0	22.8
分解物 B (%TAR)	78.0	13.7	51.7	67.8

(2) 水中光分解試験

pH 5.0～5.1 の滅菌酢酸ナトリウム緩衝液又は pH 7.2～7.4 の滅菌自然水 (河川水、大阪) に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 5 mg/L の濃度となるように添加した後、25°C で 6 日間 (緩衝液) 又は 4 日間 (自然水)、キセノンアークランプ照射 (光強度: 636～669 W/m²、波長範囲: 250～850 nm) して水中光分解試験が実施された。

両水試料において、いずれの標識体を用いた場合も、ピリフルキナゾンの分解は緩慢であり、照射 6 日後の緩衝液及び 4 日後の自然水に残存していたピリフルキナゾンはそれぞれ 87.2～87.8 及び 77.4～85.6%TAR であった。主要分解物として B が緩衝液中から 1.9～2.4%TAR、自然水から 8.8～10.4%TAR が検出されたほか、痕跡量の多くの分解物が検出された。

ピリフルキナゾンの推定半減期は 37.5 日 (緩衝液) 及び 13.8 日 (自然水) であった。(参照 11)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、ピリフルキナゾ

ン及び分解物 (B、C 及び O) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 12)

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期 (日)	
			ピリフルキナゾン	ピリフルキナゾン +分解物 B、C、O
容器内試験 (畑地状態)	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	0.3	1.6
		沖積土・埴壤土	0.6	1.0
圃場試験 (畑地状態)	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	1.5	8.4
		沖積土・埴壤土	18.5	26.9

^a: 容器内試験では純品 (純度 99.1%)、圃場試験では 20% 顆粒水和剤 (2,000 倍希釈液) を使用

6. 作物残留試験

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも最終散布 1 日後に収穫しただいこん (葉部) の 10.0 (ピリフルキナゾン) 及び 6.13 (代謝物 B) mg/kg であった。(参照 13)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からピリフルキナゾン及び代謝物 B が最大の残留を示す使用条件で、全ての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中から摂取されるピリフルキナゾン及び代謝物 B の推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
推定摂取量 (µg/人/日)	136	59.1	118	153

7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 14)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	概要		
中枢神経系	一般状態 (FOB)	Fischer ラット	0.5、50、500 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上投 与群で立毛、移動性低 下、筋緊張度低下 500 mg/kg 体重投与群 で姿勢異常、呼吸異常、 動物の取り出し及び扱 いが容易、眼瞼下垂、 流涙、流涎、体温低下、 歩行失調、爪先立ち歩 行又は歩行不能、覚醒 状態低下、反射・反応 性低下又は消失、握力 低下、散瞳、尿失禁及 び血色不良 500 mg/kg 体重投与群 で2例死亡		
	自発運動量					50	500	自発運動量低下
	ヘキサバルビタール 誘発睡眠	ICR マウス				雌 8	5	50
循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雌 5	50	500	心拍数及び収縮期血圧 低下		
腎機能	尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧	Fischer ラット	雌 5	500	—	影響なし		

注) 検体は全て 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して用いられた。 — : 最小作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリフルキナゾン (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 15~17)

表 18 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌 3 匹	/		瀕死、伏臥、横臥、うずくまり姿勢、自発運動低下、自発運動消失、歩行異常、呼吸数低下、体温低下、立毛、流涙、尿失禁、被毛汚染 300 mg/kg 体重以上で死亡例
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	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		平伏位、腹・横臥位、円背位、低体温、立毛、血様流涙、眼周囲の赤色の汚れ、眼瞼下垂、眼の暗調化、努力呼吸、緩徐呼吸、削瘦、嗜眠、蒼白、協調運動失調、間代性痙攣、褐色又は黄色の被毛汚染 1.2 mg/L 以上で死亡例
		1.2~1.4	1.2~1.4	

代謝物 K、O 及び原体混在物 AQW を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 18、19、72）

表 19 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
K	経口	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
O	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AQW	経口	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸数減少、体重減少 (2,000 mg/kg 体重投与群) 2,000 mg/kg 体重で死亡例

（2）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 5 又は 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100、300、500 mg/kg 体重、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で切迫と殺例が発生した。これらの死亡発現用量では、FOB による検査で顕著な変化、自発運動量低下、体重及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は切迫と殺が認められなかった 100 mg/kg 体重以下の投与群では観察されなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 20）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット (Maximization 法) を用いた皮膚感作性試験が実施された結果、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 21~23)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、500 及び 2,500 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 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	5.74	29.3	155
	雌	3.21	6.44	33.0	159

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で網状赤血球増加、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.74 mg/kg 体重/日、雌 : 6.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 24)

(甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表 21 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・両側性赤色眼脂 ・自発運動量増加 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・Ht、Hb、MCV、MCH、MCHC、WBC 及び Lym 減少 ・ALP、AST 及び GGT 増加、T.Chol、TG、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少 ・尿蛋白増加 ・下垂体、甲状腺、副腎、心及び脾絶対及び比重量²増加 ・腎絶対重量及び肺比重量増加 ・精巢上体絶対及び比重量減少 ・肝小葉像明瞭化、甲状腺肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加 ・尿細管好塩基性化 ・脾単細胞性外分泌細胞壊死及び外分泌細胞チモーゲン顆粒減少 ・下垂体前葉好塩基性細胞肥大 ・副腎皮質束状帯細胞肥大 ・脾髄外造血亢進 ・精細管萎縮、精巢上体管腔内変性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・両側性赤色眼脂 ・自発運動量減少、前肢握力低値 ・体重増加抑制、摂餌量低下 ・Ht、Hb、RBC、MCH 及び MCHC 減少 ・網状赤血球数増加 ・AST、ALT、GGT 及び T.Bil 増加、TP、Alb、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少 ・尿蛋白、Bil 及び尿量増加 ・甲状腺、心及び腎絶対及び比重量増加 ・肺及び脾比重量増加 ・下垂体、副腎、胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少 ・甲状腺肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加 ・尿細管好塩基性化及び糸球体メサンギウム肥厚 ・脾単細胞性外分泌細胞壊死 ・下垂体前葉好塩基性細胞肥大 ・副腎皮質束状帯細胞肥大 ・眼球網膜萎縮 ・脾うつ血、充血及び髄外造血亢進 ・卵巣及び子宮萎縮、膿粘液貯留上皮細胞増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球数増加 ・肝絶対及び比重量、腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、60、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.58	102	206
	雌	9.13	119	202

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄：7.58 mg/kg 体重/日、雌：9.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表 23 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
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 及び Eos 減少、網状赤血球数増加 ・ ALP、GGT 及び T.Bil 増加、Glu 減少 ・ 脾及び副腎絶対及び比重量増加 ・ 限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤 ・ 副腎び慢性皮質空胞化及び被膜下細胞過形成 ・ 脾うっ血及び髓外造血充進 ・ 精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ RBC 減少 ・ AST、ALT、GGT、T.Bil 及び無機リン増加、Glu 及び TG 減少 ・ 甲状腺及び脾絶対及び比重量増加 ・ 限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤 ・ 卵巣萎縮
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC 及び Lym 減少 ・ AST 及び ALT 増加、TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少 ・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
60 ppm	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) を用いたカプセル経口 (原体: 0、2、5 及び 30 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 24 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP 増加、雌で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 26)

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加、Alb、A/G 比及びカルシウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]、前立腺萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及びALT 増加、Alb 及びA/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加[§] ・び慢性肝細胞肥大
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

(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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 25 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 25 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		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	9.4	46.6
	雌	2.2	10.9	53.2

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が、750 ppm 投与群の雌で摂餌量減少が認められ、雄では検体投与に関連する変化は認められなかったの
で、無毒性量は雄で本試験の最高用量 750 ppm (46.6 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm
(2.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。
(参照 66)

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）を用いたカプセル経口（原体：0、1.5、5 及び 15 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 26 に示されている。

本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。
(参照 28)

(鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・甲状腺及び肝臓比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
5 mg/kg 体重/日		
1.5 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔嗅部単核細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・鼻腔嗅部単核細胞浸潤

(2) 1年間慢性毒性試験及び6か月間回復試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.15、0.5及び5 mg/kg 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験及び6か月間回復試験が実施された。なお、本試験はイヌを用いた1年間慢性毒性試験[11. (1)]で認められた鼻腔病変の再現性を確認するとともに、その変化の免疫学的意義を検討[14. (4)]するために実施された。

5 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度（2例）、雌で中等度（1例）の鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められた。この変化は、6か月間の休薬期間を設けることにより、いずれの個体においても同様の鼻腔病変は観察されなかったことから、本病変が可逆性である可能性が高いことが示唆された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照54）
（鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (4)]を参照）

(3) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原体：0、100、350及び1,300 ppm：平均検体摂取量は表27参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.08	14.4	56.5
	雌	4.97	18.0	65.6

各投与群で認められた毒性所見は表28に示されている。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雄でMCV及びMCH減少等が、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：4.08 mg/kg 体重/日、雌：4.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照27）

（甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 28 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少、網状赤血球数増加 ・ T.Chol 及びクロール減少 ・ 尿量及び尿中蛋白質増加 ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 肝、腎及び副腎絶対重量増加 ・ 脳絶対重量減少、精巣上体比重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 精細管萎縮、間細胞過形成、精巣上体管腔内変性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立ち上がり姿勢増加 ・ 前肢及び後肢握力低下 ・ 食餌効率低下 ・ MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加 ・ GGT 増加、TG 及びカルシウム減少 ・ 甲状腺、肝絶対及び比重量増加、心絶対重量増加、脾比重量増加、 ・ 子宮絶対及び比重量減少、脳絶対重量減少 ・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化、単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及び胆管過形成 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 膵臓間質増生 ・ 副腎皮質束状帯細胞肥大 ・ 眼球網膜萎縮
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少、骨髓有核細胞数増加 ・ TG 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 水腫性変化を伴う下垂体前葉好塩基性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ クロール減少 ・ 腎絶対及び比重量増加、心比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、350 及び 1,300 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.53	12.5	48.5
	雌	4.51	16.4	60.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 31 に示されている。

腫瘍性病変として、350 ppm 以上投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加（350 ppm：49/50、1,300 ppm：47/49）が認められた。

本試験において、350 ppm 以上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 100 ppm（雄：3.53 mg/kg 体重/日、雌：4.51 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表 30 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁 ・Lym 減少 ・腎絶対及び比重量増加、肝絶対重量増加、心及び副腎比重量増加 ・眼球白濁、精巣上体軟化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・慢性腎症 ・甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯及び網状帯細胞肥大 ・網膜萎縮 ・下腿筋横紋筋線維萎縮 ・鼻腔鼻炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁 ・肝、腎、心及び甲状腺比重量増加 ・眼球白濁、子宮腔拡張 ・小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化 ・慢性腎症 ・甲状腺小型小胞増加及び小胞上皮細胞肥大 ・副腎束状帯及び網状帯細胞肥大 ・白内障 ・膵外分泌細胞空胞化、脂肪浸潤、限局性外分泌細胞萎縮及び変異細胞巣 ・卵巣及び乳腺萎縮 ・子宮角内膜腺過形成、子宮頸部腺腔拡張
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び腎比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少 ・精巣腫瘍 ・白内障 ・精巣、精巣上体、凝固腺及び前立腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・胆管過形成 ・尿細管好塩基性化 ・網膜萎縮 ・膵チモーゲン顆粒減少 ・子宮角内膜腺腔拡張
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	350	1,300
検査動物数	50	50	50	49
精巣間細胞腫	41	38	49*	47**

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

(5) 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、60、250 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照)投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 34 に示されている。

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

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

（生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 33 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

表 34 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

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

* : p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

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、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。