

農薬評価書

ピコリナフェン

2010年7月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット	7
(2) ヤギ	10
(3) ニワトリ	11
(4) 乳牛	11
2. 植物体内運命試験	12
(1) 小麦	12
(2) ルピナス	12
(3) 輪作作物	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的土壌中運命試験	13
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	13
(3) 水/底質系における運命試験	14
(4) 土壌表面光分解試験	14
(5) 土壌吸着試験	14
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験	14
5. 土壌残留試験	15
6. 作物残留試験	15
7. 一般薬理試験	15

8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	15
10. 亜急性毒性試験	16
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	16
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	17
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	18
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	18
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	18
(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)	19
12. 生殖発生毒性試験	20
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	20
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	20
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	21
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	21
13. 遺伝毒性試験	22
III. 食品健康影響評価	23
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	29
・ 別紙 2 : 検査値等略称	30
・ 参照	31

＜審議の経緯＞

2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年 12 月 18 日 厚生労働大臣より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 1218008 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2007 年 12 月 20 日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年 9 月 1 日 第 33 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2009 年 10 月 9 日 第 34 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010 年 1 月 20 日 第 59 回農薬専門調査会幹事会
2010 年 3 月 4 日 第 322 回食品安全委員会（報告）
2010 年 3 月 4 日 より 4 月 2 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2010 年 6 月 30 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010 年 7 月 1 日 第 338 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）	（2009 年 7 月 1 日から）
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

＜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）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

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
根岸友恵
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

(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
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
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

要 約

アリールオキシピコリンアミド系除草剤である「ピコリナフェン」(CAS No. 137641-05-5) について、各種資料(豪州及びカナダ)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供された試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦及びルピナス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、ピコリナフェン投与による影響は、主に血液系(貧血)、肝臓(クーパー細胞内褐色色素沈着)、脾臓(褐色色素沈着増加、髄外造血亢進)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞上皮過形成、イヌ)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及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における最小毒性量 50 ppm(雄: 1.4 mg/kg 体重/日)であったことから、これを一日摂取許容量(ADI)の根拠とすることが適切であると考えられた。当該試験においては、有意差はないものの 50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、これは検体投与による毒性所見であると判断されたが、この 50 ppm は毒性量としては、無毒性量に近いものと考えられたので、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は、最小の 2 とするのが妥当と考えられた。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である 1.4 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200(種差: 10、個体差: 10、追加係数: 2) で除した 0.007 mg/kg 体重/日を 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：ピコリナフェン

英名：picolinafen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4'-フルオロ-6-[(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)オキシ]ピコリナミリド
又は *N*-(*p*-フルオロフェニル)-6-[(α,α,α -トリフルオロ-*m*-トリル)オキシ]ピコリナミド

英名：4'-Fluoro-6-[(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)oxy]picolinamilide
又は *N*-(*p*-Fluorophenyl)-6-[(α,α,α -trifluoro-*m*-tolyl)oxy]picolinamide

CAS (No. 137641-05-5)

和名：*N*-(4-フルオロフェニル)-6-[3-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-2-ピリジンカルボキサミド

英名：*N*-(4-fluorophenyl)-6-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-2-pyridinecarboxamide

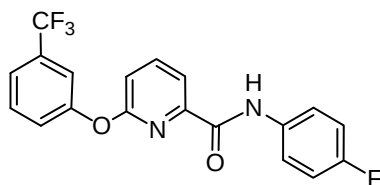
4. 分子式

C₁₉H₁₂F₄N₂O₂

5. 分子量

376.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピコリナフェンは、アメリカンサイアナミッド社（現 BASF AG 社）によって開発されたアリアルオキシピコリンアミド系除草剤であり、カロチノイド生合成において、脱水素酵素 phytoene desaturase (PDS) を阻害することにより、植物の生育を阻止する。

オーストラリア等で大麦等を対象に登録されているが、我が国では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

豪州資料（2000 及び 2004 年）、カナダ資料（2003 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 3、4）

各種運命試験[II. 1～4]は、ピコリナフェンのピリジン環の 2 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン」という。）及びアニリン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[ani- ^{14}C]ピコリナフェン」という。）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コリナフェンに換算した。代謝物/分解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) ラット

① 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]より得られた、尿、胆汁、胃腸消化管（内容物を除く）及びカーカス中の残留放射能濃度の合計から、吸収率が算出された。

各投与群における、投与 48 時間後の吸収率は表 1 に示されている。（参照 4）

表 1 各投与群における投与 48 時間後の吸収率 (%TAR)

標識体	[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン				[ani- ^{14}C]ピコリナフェン			
用量	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
吸収率	51	67	25	23	60	84	17	17

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン若しくは[ani- ^{14}C]ピコリナフェンを 10 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「低用量」という。）若しくは 1,000 mg/kg 体重（以下[1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に低用量で 7 日間反復投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与 7 日後の残留放射能は、いずれの組織においても 0.5%TAR 以下であった。また、ほとんどの組織で [ani- ^{14}C]ピコリナフェン投与群の方が[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン投与群よりも高かった。

投与 7 日後の残留放射能は、[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン投与群においては、いずれの投与群でも肝臓、脂肪及び腎臓で高かった。[ani- ^{14}C]ピコリナフェン投与群では、主に血液、肝臓、心臓、肺で高く、加えて腎臓（低用量及び高用量単回投与群）又は脾臓（低用量反復及び高用量単回投与群）で高かった。（参照 3）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与条件	性別	投与 7 日後
[pyr- ¹⁴ C] ピコリナフェン	10 mg/kg 体重 (単回)	雄	肝臓(0.13)、脂肪 (0.05)、腎臓(0.03)、心臓(0.02)、肺 (0.02)、筋肉(0.02)、血液(0.01)
		雌	肝臓(0.08)、脂肪(0.05)、腎臓(0.04) 、血液(0.01)
	10 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	肝臓(0.98)、脂肪(0.43)、腎臓(0.22)、カーカス(0.06)、 血液(0.04)
		雌	脂肪(0.53)、肝臓(0.44)、腎臓(0.21)、カーカス(0.06)、 血液(0.04)
	1,000 mg/kg 体重 (単回)	雄	脂肪(11.2)、肝臓(3.98)、腎臓(1.45)、カーカス(0.95)、 肺(0.69)、血液(0.59)
		雌	脂肪(15.8)、肝臓(5.10)、腎臓(1.58) 、カーカス(1.32)、 肺(0.97)、血液(0.73)
[ani- ¹⁴ C] ピコリナフェン	10 mg/kg 体重 (単回)	雄	血液(0.36)、肝臓(0.07)、肺(0.04) 、腎臓(0.03)、心臓 (0.03)、その他(0.02 以下)
		雌	血液(0.50)、肝臓(0.11)、肺(0.07) 、腎臓(0.06)、心臓 (0.05)、その他(0.02 以下)
	10 mg/kg 体重/日 (反復)	雄	血液(2.14)、肝臓(0.45)、肺(0.30) 、脾臓(0.24)、心臓 (0.24)、その他(0.20 以下)
		雌	血液(2.51)、肝臓(0.47)、肺(0.45) 、心臓(0.43)、脾臓 (0.38)、その他(0.22 以下)
	1,000 mg/kg 体重 (単回)	雄	血液(23.0)、脾臓(19.0)、肝臓(7.56)、心臓(3.65)、腎臓 (3.60)、肺(3.54)、その他(1.53 以下)
		雌	血液(15.4)、脾臓(12.8)、肝臓(5.80) 、腎臓(3.98)、肺 (3.15)、心臓(2.29)、その他(1.32 以下)

③ 代謝

体内分布試験[1. (1)②]に用いたラットより採取した、糞、尿、胆汁、血液、肝臓、腎臓、脾臓及び脂肪について、代謝物同定・定量試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン投与群において、尿中の主要代謝物は B 及びそのグルクロン酸抱合体であり、それら尿中の排泄割合には性差が認められた。即ち、B は雄の尿中の 84.1%TRR を占めたが、雌においては 58.2%TRR であった。一方、B のグルクロン酸抱合体は、雌の尿中から 29.2%TRR、雄では 7.3%TRR 認められた。その他に未同定代謝物が、雄では 8.6%TRR 、雌では 12.6%TRR 認められた。胆汁及び脂肪中から、雌雄とも B がそれぞれ 86～90 及び 28～43%TRR 検出された。親化合物は、糞及び脂肪中からは回収放射能の 97～99 及び 22～52%TRR 検出された。

[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群において、数種の代謝物が検出されたが、いずれの試料からも親化合物は検出されなかった。尿中からは E 及び F の硫酸抱合体 (それぞれ 53 及び 26%TRR)、その他の代謝物として、F のメルカプツール酸抱合体 (9.1%TRR)、F (3.4%TRR)、F のグルクロン酸抱合体 (2.7%TRR)、E の硫酸抱合体 (2.6%TRR) 等が検出された。胆汁中から C、D 及び F (合計で 65%TRR)、

血液中から D (46%TRR) 及び C (17%TRR)、肝臓、腎臓及び脾臓から C、D 及び F (合計で 65%TRR) が検出された。

ピコリナフェンのラット体内における主要代謝反応は、アミド結合の解離による B 及び C の生成であり、C からさらにアセチル化、水酸化等により D、E 及び F が生成されると考えられた。(参照 3)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験[1. (1)②]に用いたラットより採取した糞及び尿並びに胃腸消化管及びカーカス¹について、排泄試験が実施された。

投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

低用量単回投与群における尿及び糞中排泄率には性差が認められた。また、いずれの投与群においても、尿及び糞中排泄率は投与物質の標識位置により異なっていた。

いずれの投与においても、投与後 48 時間で投与放射能の大部分 (約 90%TAR) が尿又は糞中に排泄された。(参照 3)

表 3 投与後 7 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピコリナフェン					
投与条件		10 mg/kg 体重 (単回)		10 mg/kg 体重/日 (反復)		1,000 mg/kg 体重 (単回)	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	21.5	41.2	44.4	55.6	10.5	11.8
	糞	69.3	47.6	49.7	38.7	88.7	84.8
	胃腸消化管及びカーカス	0.12	0.09	0.21	0.13	0.16	0.16
標識体		[ani- ¹⁴ C]ピコリナフェン					
投与条件		10 mg/kg 体重 (単回)		10 mg/kg 体重/日 (反復)		1,000 mg/kg 体重 (単回)	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
試料	尿	49.1	65.6	81.2	82.4	47.1	35.5
	糞	40.5	24.8	16.2	14.6	51.5	62.4
	胃腸消化管及びカーカス	0.33	0.48	0.35	0.32	0.34	0.21

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)。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレションを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを低用量又は高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 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 4 に示されている。

胆汁中排泄率は、[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン投与群の方が[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群よりも高く、いずれの標識体においても、高用量群の方が低用量群よりも低かった。（参照 3）

表 4 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

標識体		[pyr- ¹⁴ C]ピコリナフェン			
投与条件		10 mg/kg 体重（単回）		1,000 mg/kg 体重（単回）	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿	16.2	40.0	4.00	6.41
	糞	42.8	25.2	38.1	26.8
	胆汁	33.5	25.4	16.7	11.7
	消化管内容物及び洗浄液	1.93	1.63	60.2	65.1
	胃腸消化管及びカーカス	1.23	1.22	4.17	5.13
標識体		[ani- ¹⁴ C]ピコリナフェン			
投与条件		10 mg/kg 体重（単回）		1,000 mg/kg 体重（単回）	
性別		雄	雌	雄	雌
試料	尿	49.6	69.4	9.32	8.41
	糞	34.6	13.1	19.2	12.5
	胆汁	8.29	12.0	2.08	1.97
	消化管内容物及び洗浄液	0.32	0.80	31.0	48.1
	胃腸消化管及びカーカス	1.88	2.56	5.52	6.34

（2）ヤギ

泌乳期ヤギ（品種及び頭数不明）に[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを 5 ppm（以下[1. (2)]において低用量という。）又は 50 ppm（以下[1. (2)]において高用量という。）で 7 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

7 日間混餌投与後の主要組織における放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン投与群では腎臓（0.663～1.72 µg/g、[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群の約 7 倍）及び肝臓（0.17～0.65 µg/g）、[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群では肝臓（0.23～1.67 µg/g）で高かった。また、[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群における脂肪（0.06～0.26 µg/g）及び乳汁（0.037～0.14 µg/g）中の放射能濃度は、[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン投与群の約 2 倍高く、血液中（0.015～0.086 µg/g）の放射能濃度は約 1/2 であった。しか

し、いずれの臓器及び乳汁においても 1%TAR 未満であり組織残留性は認められなかった。

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン低用量群において、主要代謝物は B であり、肝臓[0.124 µg/g、73%TRR] 及び腎臓 (0.570 µg/g、86%TRR) 中に多く認められた。親化合物は[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン高用量群のみの脂肪中から検出された (0.071 µg/g、65%TRR)。

[ani-¹⁴C]ピコリナフェン投与群において、主要代謝物は D であり、肝臓 (0.121 µg/g、52%TRR) 及び腎臓 (0.022 µg/g、24%TRR) 中に認められた。親化合物は [ani-¹⁴C]ピコリナフェン高用量群の脂肪中から検出された (0.197 µg/g、76%TRR)。

経口投与された ¹⁴C で標識したピコリナフェンは、投与量及び標識位置にかかわらず速やかに吸収、排泄され、投与後 48 時間の尿及び糞中に 90%TAR 以上が排泄された。(参照 3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]ピコリナフェン				[ani- ¹⁴ C]ピコリナフェン			
	5 ppm		50 ppm		5 ppm		50 ppm	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 7 日間	42.2	52.2	29.4	89.2	42.0	59.3	25.2	95.7

(3) ニワトリ

産卵鶏 (品種及び羽数不明) に[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを 0.05 又は 12 mg/kg 体重/日で 13 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

代謝物同定試験は実施されなかった。しかし、予備試験の結果から、脂肪中における主要成分はヤギを用いた試験と同様、親化合物であることが示された。

経口投与された ¹⁴C で標識したピコリナフェンは、投与量及び標識位置にかかわらず速やかに吸収、排泄された。低用量群では、大部分 (102.9%TAR) が排泄物中に認められ、組織中には 0.2%TAR 未満であった。高用量群においても同様に大部分 (97.8~101.3%TAR) が排泄され、卵及び組織中には 0.23%TAR 未満であった。

(参照 4)

(4) 乳牛

乳牛にルピナスを 60%含む飼料を毎日給餌した場合の組織又は乳汁中残留濃度を、泌乳期ヤギを用いた動物体内運命試験[1. (2)]から推定した。ピコリナフェンの最大残留基準値 (MRL) は 1 mg/kg であることから、飼料中の残留値は約 0.5 mg/kg であると推定された。ヤギにおける投与濃度は 5 及び 50 mg/kg (実測濃度は 6~10.8 及び 47.2~65.1 mg/kg) で、試験に使用した用量比率は、実測濃度を飼料中の残留

量 0.5 mg/kg で除した 13～22 倍（低濃度）又は 94～130 倍（高濃度）であった。したがって、ピコリナフェン 0.5 mg/kg 含有のルピナス乾燥飼料を、通常摂取した時の組織中のアセトニトリル抽出画分における親化合物及び代謝物濃度は、ヤギの臓器中残留濃度をこの用量比率で割ることにより算出した。

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェンを投与した試験において、B の肝臓中の残留濃度は 0.0064 mg/kg ($0.083 \div 13$)、腎臓中では 0.019 mg/kg ($0.244 \div 13$)、乳汁中では 0.0002 mg/kg ($0.016 \div 94$) と算出された。親化合物の脂肪組織中の濃度は 0.0008 mg/kg ($0.071 \div 94$) と算出された。

[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを投与した試験において、D の肝臓中の残留濃度は 0.0026 mg/kg ($0.058 \div 22$)、腎臓中では 0.0003 mg/kg ($0.006 \div 22$) であった。親化合物の脂肪組織中の濃度は 0.0015 mg/kg ($0.197 \div 130$) と算出された。（参照 3）

2. 植物体内運命試験

（1）小麦

分けつ期の小麦（品種名：Turbo）に[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを約 100 g ai/ha の処理量で散布し、植物体内運命試験が実施された。小麦は表面積 1 m² のコンテナ内で栽培され、処理直後（0 日後）及び 27 日後に茎葉、処理 86 日後（成熟期）に穀粒及び麦わらが試料として採取された。

処理直後（0 日後）の茎葉における、残留放射能は 2.77～3.67 mg/kg であったが、処理 27 日後には 0.21～0.31 mg/kg に減少した。処理 86 日後の麦わら、穀粒及びもみ殻における残留放射能は、それぞれ 0.38～0.57、0.003～0.004 及び 0.008～0.013 mg/kg と低く、¹⁴C ピコリナフェンの穀粒への移行はわずかであると考えられた。茎葉及び麦わらの主要成分は親化合物であり、処理直後、27 及び 86 日後でそれぞれ 95、62 及び 50%TRR 以上検出された。代謝物として B が[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン処理 27 及び 86 日後に 9%TRR 未満検出された。

ピコリナフェンの小麦における主要代謝反応は、アミド結合の開裂による B 及び C の生成であったが、C は速やかに抽出残渣と結合するため検出されないと考えられた。（参照 3）

（2）ルピナス

8 葉期のルピナス（品種名：Azuro）に[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを約 50 g ai/ha の処理量（通常の散布量の 1.3 倍）で散布し、植物体内運命試験が実施された。ルピナスは表面積 1 m² のコンテナ内で栽培され、処理直後（0 日後）及び 27 日後に茎葉、処理 56 日後に成熟した植物体を試料として採取した。

処理直後（0 日後）の茎葉（foliage）における、残留放射能は 2.21～2.69 mg/kg であったが、処理 27 日後には 0.127～0.165 mg/kg に減少した。処理 56 日後の茎葉（straw）及び種子における残留放射能は、それぞれ 0.045～0.061 及び 0.001～

0.002 mg/kg と低く、 ^{14}C ピコリナフェンの種子への移行はわずかであると考えられた。茎葉（処理 27 日後採取）及び茎葉（straw、処理 56 日後採取）から抽出可能な残留放射能が 84.3%TRR 以上回収され、主要成分は親化合物（66～91%TRR）であった。代謝物は 6 種類認められ、いずれも 7%TRR 未満であった。また、B 及び C は明確には検出されなかったが、ルピナスにおける代謝は小麦と本質的には同じであった。（参照 3）

（3）輪作作物

[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン又は[ani- ^{14}C]ピコリナフェンを 100 g ai/ha の処理量（通常の散布量の 2 倍）で小麦（4～6 葉期）に 1 回散布した後、小麦の茎葉散布 30 日後ににんじん、えんどう、てんさい及びひまわり、11 カ月後にレタス、だいず及びにんじんを栽培し、植物体内運命試験が実施された。

茎葉散布後 30 日又は 11 カ月後に栽培した作物中の残留放射能は、いずれも定量限界未満又は 0.01 mg/kg 未満であった。残留放射能濃度の最高値は、小麦の茎葉散布 30 日後に栽培した作物では、にんじんの根部及び上部における 0.006 mg/kg ([pyr- ^{14}C]ピコリナフェン処理)、てんさい根部における 0.004 mg/kg ([ani- ^{14}C]ピコリナフェン処理)であった。また、小麦の茎葉散布 11 カ月後に栽培した作物では、だいず茎葉における 0.005 mg/kg ([pyr- ^{14}C]ピコリナフェン処理)であり、[ani- ^{14}C]ピコリナフェン処理ではすべての作物で 0.003 mg/kg 未満であった。

小麦の茎葉散布 30 日後に栽培したすべての輪作作物で定量限界未満であったので、土壌に[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン又は[ani- ^{14}C]ピコリナフェンを散布し、散布 30 日後に栽培したレタス、にんじん及びだいずについて、植物体内運命試験を実施した。

土壌に直接散布 30 日後に栽培した作物においても、残留放射能濃度は定量限界（0.01 mg/kg）未満であったため、代謝物同定試験は実施されなかった。（参照 4）

3. 土壌中運命試験

（1）好氣的土壌中運命試験

[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン又は[ani- ^{14}C]ピコリナフェンを用いて、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ピコリナフェンは好氣的土壌中で分解され、推定半減期は<2～14 日と算出された。主要分解物は B のみであり、B の推定半減期は 30～77 日と算出され、比較的安定であると考えられた。（参照 4）

（2）嫌氣的土壌中運命試験

[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン又は[ani- ^{14}C]ピコリナフェンを用いて、嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

ピコリナフェンはほとんど無機化されなかった。一方、最初 14 日間の好氣的条

件とした水/底質系試験では、ピコリナフェンは分解されると考えられた（[3. (3)] 参照）。

分解物 B は嫌氣的条件下で増加し、処理 63 日後に 87%TAR になり 120 日後（試験最終日）まで残存した。（参照 4）

（３）水/底質系における運命試験

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを用いて、ピコリナフェン及び分解物 B の水/底質系における運命試験が実施された。

結果は表 6 に示されている。（参照 4）

表 6 水/底質系における推定半減期（日）

条件		ピコリナフェン		分解物 B	
水相	底質	水相	底質	水相	底質
好氣的	嫌氣的	1.1～1.4	8.6～12.7	10.9～24.4	分解せず
嫌氣的	嫌氣的	15.4	6.4	197	645

（４）土壌表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェン用いて、土壌表面光分解試験が実施された。

ピコリナフェンの推定半減期は 30 日と算出された。（参照 4）

（５）土壌吸着試験

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを用いて、土壌吸着試験が実施された。

ピコリナフェンの有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 15,100 以上であり、ピコリナフェンは土壌中で強く吸着し、ほとんど移動しないと考えられた。

分解物 B の有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 160～783 であり、軽度～中等度の移動性を示すと考えられた。（参照 4）

4. 水中運命試験

（１）加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを pH 4、7 及び 9 の緩衝液（組成不明）に添加（濃度不明）し、加水分解試験が実施された。

ピコリナフェンは pH 4、7 及び 9 の緩衝液中で安定であった。（参照 4）

（２）水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピコリナフェン又は[ani-¹⁴C]ピコリナフェンを pH 5、7 及び 9 の緩衝液

(組成不明)に添加(濃度不明)し、人工光を照射(照射条件不明)する水中光分解試験が実施された。

照射区における pH 5、7 及び 9 でのピコリナフェンの推定半減期は、それぞれ 24.8、31.4 及び 22.6 日と算出された。

一方、分解物 B は非常にゆっくりと光分解され、アルカリ性条件下では安定であると考えられた。(参照 4)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

ピコリナフェンの急性毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 3、4)

表 7 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	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	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口*	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	症状及び死亡例なし
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)		透明鼻汁、流涎、紅涙、 努力性呼吸、ラ音 死亡例なし
		>5.9	>5.9	

*: 溶媒として 0.5%CMC 水溶液を用いた。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては、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。(参照 3)

Cr1 : (HA) BR モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 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、400 及び 800 ppm）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 8 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 ppm（雄：6.4 mg/kg 体重/日、雌：6.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 8 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
800 ppm 以上	・ MCV 増加 ・ 脾対脳重量比増加 ・ 肝比重量²増加	・ MCV 増加 ・ 脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加
400 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞内褐色色素沈着*	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝クッパー細胞内褐色色素沈着* ・ 脾褐色色素沈着*
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

*：豪州評価書では肝臓及び脾臓の所見において「色素沈着」、「褐色色素沈着」又は「ヘモジデリン沈着」と様々な用語で記載されているが、食品安全委員会ではいずれも同じもので、ヘモジデリン沈着である可能性が高いと考え評価した。

(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、50、500、1,000 及び 2,000 ppm）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 9 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大及び脾褐色色素沈着増加が、雌で脾褐色色素沈着増加及び髄外造血亢進が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：10 mg/kg 体重/日、雌：13 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 9 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
2,000 ppm	- 肝絶対及び比重量増加 - 肝クッパー細胞内褐色色素沈着	- 肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 - 脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 - 脾退色 - 肝クッパー細胞内褐色色素沈着 - 網赤血球数増加
1,000 ppm 以上	- 摂餌量減少 - 脾髄外造血亢進 - ハインツ小体増加（雄 1,000 ppm 投与群のみ有意差あり）	- ハインツ小体増加 - 脾肥大 - 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化
500 ppm 以上	- 小葉中心性肝細胞肥大 - 脾褐色色素沈着増加	- 脾褐色色素沈着増加 - 脾髄外造血亢進
50 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）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 2,500 ppm）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 10 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：1.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 10 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
2,500 ppm	- RBC 減少 - 甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 - 甲状腺肥大	- Ht 減少 - 甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 - 甲状腺肥大
500 ppm 以上	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮過形成	- RBC、Hb 減少 - 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮過形成
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（4）4 週間経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、25、50、75、100、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、7 日/週）投与による 90 日間経皮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 11 に示されている。

投与部位において、皮膚の局所的病変は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、脾ヘモジデリン沈着及び髄外造血亢進が認められたので、無毒性量は雌雄で 75

mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4)

表 11 4 週間経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・ 体重増加抑制
200 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制	
100 mg/kg 体重/日 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 脾重量増加 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 髄外造血亢進	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 脾重量増加 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 髄外造血亢進
75 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）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 1,500 ppm）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 12 に示されている。

50 ppm 投与群の雄において、体重増加抑制が認められ、試験終了時、平均体重値は対照群よりも約 10%低かった。これらの変化に統計学的有意差は認められなかったが、3/4 例のイヌに 150 及び 1,500 ppm 投与群と同じ程度の体重減少が認められたので、検体投与の影響と考えられた。

なお、表 12 に示された所見に加え、1,500 ppm 投与群において、甲状腺ろ胞上皮過形成が認められた（性別不明）。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、150 ppm 以上投与群の雌で PLT 増加が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm 未満（1.4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 50 ppm（1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 12 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
1,500 ppm	・ MCV 増加 ・ 甲状腺比重量及び対脳重量比増加 ・ 甲状腺肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮肥大	・ 網赤血球数増加 ・ 甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・ 甲状腺肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮肥大
150 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ PLT 増加
50 ppm 以上	[・ 体重増加抑制]	毒性所見なし

[] : 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 65 匹、うち一群雌雄各 10 匹は投与開始 12 カ月後にと

殺）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 500 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

50 ppm 投与群の雌の中間と殺動物において、脾臓の中等度から重度の褐色色素沈着の発生頻度増加が認められたが、同群において血液学的変化は認められなかった。250 ppm 以上投与群の雌雄において、脾臓の褐色色素沈着の総発生頻度は、対照群との間に有意差は認められなかったが、沈着の程度が増加した。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で脾褐色色素沈着程度増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.4 mg/kg 体重/日、雌：3.0 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、4）

表 13 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

投与群	雄	雌
500 ppm		・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加
250 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 脾褐色色素沈着程度増加	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ 脾褐色色素沈着程度増加
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 65 匹）を用いた混餌（原体：0、40、400 及び 800 ppm）投与による 18 カ月間発がん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 14 に示されている。

検体投与の影響により発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 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 40 ppm（雄：6.9 mg/kg 体重/日、雌：8.2 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）

表 14 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾褐色色素沈着増加	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝クッパー細胞内褐色色素沈着 ・ 脾髄外造血亢進 ・ 脾褐色色素沈着増加
400 ppm 以上	・ 網赤血球数増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 脾肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 500 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群の雌雄で脾褐色色素沈着増加及び髓外造血亢進等、児動物では 250 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で RBC 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は親動物の雌雄で 50 ppm（P 雄：3.7 mg/kg 体重/日、P 雌：4.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.7 mg/kg 体重/日）、児動物雄で 50 ppm（P 雄：3.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.3 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（P 雌：22 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：24 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）

表 15 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm	・網赤血球数増加 ・MCV 増加 ・腎絶対重量及び対脳重量比増加 ・脾絶対及び比重量増加	・網赤血球数増加	・RBC 及び Ht 減少 ・MCV 増加 ・脾絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・肝絶対及び比重量増加	・摂餌量減少（育成期） ・MCV 増加 ・脾対脳重量比増加
	250 ppm 以上	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾うっ血 ・脾褐色色素沈着増加 ・髓外造血亢進	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・脾絶対及び比重量増加 ・脾うっ血 ・脾褐色色素沈着増加 ・髓外造血亢進	・Hb 減少 ・網赤血球数増加 ・脾褐色色素沈着増加* ・髓外造血亢進 ・赤脾髓うっ血	・脾絶対及び比重量増加 ・脾褐色色素沈着増加* ・髓外造血亢進 ・赤脾髓うっ血
	50 ppm	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	500 ppm	500 ppm 以下毒性所見なし			・RBC、Ht、MCH 及び PLT 減少
	250 ppm 以上			・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・WBC 及び Neu 増加	250 ppm 以下毒性所見なし
	50 ppm			毒性所見なし	

*：脾臓の褐色色素は網内系細胞の細胞質内に認められた。

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で有核赤血球増加及び MPV 減少が認められた。500 mg/kg 体重/日以上投与群で投与初期の摂餌量減少を伴う体重減少

による投与全期間に渡る体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で RBC、Hb 及び Ht 減少、MCV、MCH 及び網赤血球数増加、脾絶対及び比重量増加、脾の髓外造血亢進並びにヘモジデリン沈着の発生頻度及び程度増加が認められた。

胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胸椎椎体二分骨化（骨化遅延）が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、RBC、Hb 及び Ht 減少、脾髓外造血亢進、ヘモジデリン沈着の発生頻度及び程度増加等が認められ、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日で胸椎椎体二分骨化（骨化遅延）が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 500 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、4）

（3）発生毒性試験（ラット）②

発生毒性試験①[12. (2)]において母動物の無毒性量が設定できなかったため、投与量を下げて追加の試験が実施された。

SD ラット（一群雌 17 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 50 mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 50 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）

発生毒性試験①及び②の結果から、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群において、軟便、液状便及び無排糞が認められ、流産の認められた動物数及び胚吸収を有する母動物数に増加の傾向が認められた。また、脾うっ血及び髓外造血亢進が認められた。20 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少、RBC、Hb 及び Ht 減少、MCV 及び網赤血球数増加、肝退色並びに脾ヘモジデリン沈着の増加が認められた。

胎児においては、50 mg/kg 体重/日投与群で、着床後死亡胚胎児数及び胚胎児死亡率の増加傾向が認められた。これらの変化はいずれも背景データの範囲内の変動であったが、予備試験においても高用量群で認められていることから、検体投与に関連した変化であると考えられた。また、同群において胸骨分節の癒合を有する胎児の頻度が増加したが、腹単位の集計では有意差は認められず、背景値の範囲内であることから、この変異は、同群で認められた母動物に対する毒性による二次的変

化と考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht 減少等が認められ、50 mg/kg 体重/日投与群の児動物で胸骨分節癒合を有する胎児が増加したので、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

1 3. 遺伝毒性試験

ピコリナフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 16 に示されているとおり、すべて陰性であったことから、ピコリナフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、4)

表 16 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	31～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100～2500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 遺伝子)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	10～300 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	10～1,000 µg/mL (-S9) 10～600 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雄各 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間処理) 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、48 時間処理)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピコリナフェン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピコリナフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたピコリナフェンは速やかに吸収、排泄され、投与後 48 時間の尿及び糞中に約 90%TAR が排泄された。尿、糞及び胆汁中への排泄率、体内分布には、標識体の標識位置による違いが認められた。しかし、いずれの組織においても、投与 7 日後の残留放射能濃度は 0.5%TAR 以下であった。[pyr- ^{14}C]ピコリナフェン投与群においては、肝臓、脂肪及び腎臓で残留放射能濃度が比較的高かった。主要成分は、糞中では親化合物、尿、胆汁及び脂肪中では B であった。[ani- ^{14}C]ピコリナフェン投与群では、主に血液、肝臓、心臓、肺、腎臓及び脾臓で高かった。主要代謝物は、尿中では E 及び F の硫酸抱合体、胆汁中では C、D 及び F で親化合物は検出されなかった。ピコリナフェンのラット体内における主要代謝反応は、アミド結合の解離、アセチル化、水酸化等であると考えられた。

小麦及びルピナスを用いた植物体内運命試験の結果、植物体内の放射能は処理後減少し、穀粒又は子実への移行はわずかであった。

各種毒性試験結果から、ピコリナフェン投与による影響は、主に血液系（貧血）、肝臓（クッパー細胞内褐色色素沈着）、脾臓（褐色色素沈着増加、髄外造血亢進）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大、ろ胞上皮過形成、イヌ）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ウサギを用いた催奇形性試験において、骨格変異である胸骨分節癒合の発生頻度増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては奇形及び変異の増加が認められなかった。これらのことから、ピコリナフェンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピコリナフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 17 に示されている。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における最小毒性量 50 ppm（雄：1.4 mg/kg 体重/日）であったことから、これを一日摂取許容量（ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。当該試験においては、有意差はないものの 50 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、これは検体投与による毒性所見であると判断されたが、この 50 ppm は毒性量としては、無毒性量に近いものと考えられたので、最小毒性量を用いたことによる追加の係数は、最小の 2 とするのが妥当と考えられた。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 1.4 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 200（種差：10、個体差：10、追加係数：2）で除した 0.007 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	1.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 17 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ^{d)}		
			豪州	カナダ	食品安全委員会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、80、400、800 ppm	雄：6.4 雌：6.8	雄：6.4 雌：6.8	雄：6.4 雌：6.8
		雄：0、6.4、32、65 雌：0、6.8、35、69	雌雄：脾色素沈着	雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少、脾へ モジデリン沈着等	雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、500 ppm	雄：2.4 雌：3.0	雄：2.4 雌：3.0	雄：2.4 雌：3.0
		雄：0、2.4、12.1 (12)、24.5 (24) 雌：0、3.0、15.0、31.0	雌雄：脾褐色色素沈着程度増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少、脾褐 色色素沈着程度増加 (発がん性は認められない)	雌雄：脾褐色色素沈着程度増加等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、50、250、500 ppm	親動物及び児動物 雄：3.7 雌：4.2	親動物及び児動物 雄：3.7 雌：4.2	親動物 P 雄：3.7 P 雌：4.2 F ₁ 雄：4.3 F ₁ 雌：4.7
		P 雄：0、3.7、19、39 P 雌：0、4.2、22、44 F ₁ 雄：0、4.3、21、43 F ₁ 雌：0、4.7、24、49	親動物：RBC、Hb 及び Ht 減少、脾 絶対及び比重量増加、脾褐色色素沈 着増加、髄外造血亢進等 児動物：RBC、Hb 及び Ht 減少等 (繁殖能に対する影響は認められ ない)	親動物：脾へモジデリン沈着、髄外造 血等 児動物：RBC、Hb 及び Ht 減少 (繁殖能に対する影響は認められ ない)	児動物 P 雄：3.7 P 雌：22 F ₁ 雄：4.3 F ₁ 雌：24 親動物：脾褐色色素沈着増加及び髄 外造血亢進等 児動物：RBC 及び Ht 減少等 (繁殖能に対する影響は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			豪州	カナダ	食品安全委員会
	発生毒性 試験①	0、100、500、1,000	母動物：－ 胎児：500 母動物：RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、 脾髄外造血亢進及びヘモジデリン 沈着の発生頻度及び程度増加等 胎児：胸骨椎体二分骨化（骨化遅延） （催奇形性は認められない）	母動物：－ 胎児：1,000 母動物：RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、 脾髄外造血亢進及びヘモジデリン 沈着の発生頻度及び程度増加等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：－ 胎児：500 母動物：RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、脾髄外造血亢進及びヘモジ デリン沈着の発生頻度及び程度 増加等 胎児：胸骨椎体二分骨化（骨化遅延） （催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験②	0、5、25、50	母動物及び胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：50 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物及び胎児：50 母動物及び胎児：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	0、50、500、1,000、2,000 ppm 雄：0、10.2（10）、103、202、 388 雌：0、12.7（13）、148、280、 577	雄：10 雌：13 雄：小葉中心性肝細胞肥大、脾色素沈 着増加 雌：脾色素沈着増加及び髄外造血亢進	雄：10.2 雌：12.7 雄：小葉中心性肝細胞肥大、脾色素沈 着増加 雌：脾色素沈着増加及び髄外造血亢進	雄：10 雌：13 雄：小葉中心性肝細胞肥大、脾褐色 色素沈着増加 雌：脾褐色色素沈着増加及び髄外造 血亢進

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ^{d)}		
			豪州	カナダ	食品安全委員会
	18 カ月間 発がん性 試験	0、40、400、800 ppm ----- 雄：0、6.9、68.6 (69)、137.1 (137) 雌：0、8.2、81.0、165.8 (166)	雄：6.9 雌：8.2 雌雄：肝細胞肥大、脾色素沈着増加 (発がん性は認められない)	雄：6.9 雌：8.2 雄：網赤血球増加、脾臓髄外造血亢進 等 雌：網赤血球増加、脾へモジデリン沈 着等 (発がん性は認められない)	雄：6.9 雌：8.2 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、50	母動物：5 胎児：20 母動物：体重増加抑制、RBC、Hb 及 び Ht 減少等 胎児：胸骨分節癒合) (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：20 母動物：体重増加抑制、RBC、Hb 及 び Ht 減少等 胎児：流産、後期吸収胚 (催奇形性は認められない)	母動物：5 胎児：20 母動物：体重増加抑制、RBC、Hb 及び Ht 減少等 胎児：胸骨分節癒合 (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、500、2,500 ppm ----- 雄：0、1.7、17.3、87.5 雌：0、1.8、20.8、92.1	雄：1.7 雌：1.8 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等	雄：1.7 雌：1.8 雄：甲状腺び慢性ろ胞上皮肥大等 雌：甲状腺び慢性ろ胞上皮肥大、RBC、 Hb 及び Ht 減少等	雄：1.7 雌：1.8 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び ろ胞上皮過形成等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、50、150、1,500 ppm ----- 雄：0、1.4、4.4、42.7 (43) 雌：0、1.6、5.2、47.1 (47)	雄：－ 雌：－ LOEL：1.4 雄：体重増加抑制 雌：PLT 増加	雄：1.4 雌：1.6 雄：体重増加抑制 雌：RBC、Hb 及び Ht 減少等	雄：－ 雌：1.6 LOAEL：1.4 雄：体重増加抑制 雌：PLT 増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			豪州	カナダ	食品安全委員会
		ADI	LOEL : 1.4 SF : 200 ADI : 0.007	NOAEL : 1.4 SF : 100 ADI : 0.014	LOAEL : 1.4 SF : 200 ADI : 0.007
		ADI 設定根拠資料	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

ADI : 一日摂取許容量 LOEL : 最小影響量 NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量 SF : 安全係数

() : 豪州で採用している検体摂取量。

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CL153815	6-(3-trifluoromethylphenoxy)-2-pyridine carboxylic acid
C	CL7693	<i>p</i> -fluoroaniline
D	CL44167	4-fluoroacetanilide
E	CL410142	2-amino-5-fluorophenol
F	CL6497	4-acetaminophen

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Bil	ビリルビン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
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
MPV	平均血小板容積
Neu	好中球数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能

<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、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 19 年 12 月 18 日付、厚生労働省発食安第 1218008 号）
（URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-picolinafen-191218.pdf>）
- 3 Australia APVMA : JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLS FOR PICOLINAFEN (2000、2004)
- 4 Health Canada : Regulatory Note Picolinafen (2003)