（案）

# 農薬評価書

# ピラクロニル

２００７年4月２７日

食品安全委員会農薬専門調査会

# 目　次

・目次 ..... - 1 -
・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．試験結果概要 ..... - 7 -
１．動物体内運命試験 ..... - 7 -
（１）薬物動態（ラット） ..... - 7 -
（２）排泄 ..... - 7 -
（３）胆汁排泄 ..... - 8 -
（４）体内分布（単回投与） ..... - 8 -
（５）体内分布（反復投与） ..... - 9 -
（６）体内分布（単回投与・補足試験） ..... - 11 -
（７）代謝物同定・定量 ..... - 12 -
２．植物体内運命試験 ..... - 13 -
（１）水稲 ..... - 13 -
３．土壌中運命試験 ..... - 14 -
（１）好気的湛水土壌 ..... - 14 -
（２）好気的土壌 ..... - 14 -
（３）好気的土壌（分解物 XIX） ..... - 15 -
（４）土壌吸着試験 ..... - 15 -
４．水中運命試験 ..... - 15 -
（１）加水分解試験 ..... - 15 -
（２）水中光分解試験 ..... - 15 -
５．土壌残留試験 ..... - 16 -
６．作物残留試験 ..... - 16 -
７．一般薬理試験 ..... - 17 -
８．急性毒性試験 ..... - 18 -
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 ..... - 19 -
１０．亜急性毒性試験 ..... - 19 -

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）－① ..... - 19 -
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）－② ..... - 20 -
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス） ..... - 21 -
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） ..... - 22 -
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 ..... - 23 -
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） ..... - 23 -
（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット） ..... - 24 -
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス） ..... - 25 -
１２．生殖発生毒性試験 ..... - 26 -
（１）２世代繁殖試験（ラット） ..... - 26 -
（２）発生毒性試験（ラット）－① ..... - 28 -
（３）発生毒性試験（ラット）－② ..... - 28 -
（４）発生毒性試験（ウサギ） ..... - 28 -
１３．遺伝毒性試験 ..... - 29 -
１４．その他の試験―肝薬物代謝酵素誘導試験 ..... - 31 -
III．総合評価 ..... - 33 -
・別紙 1：代謝物/分解物等略称 ..... - 37 -
・別紙 2：検査値等略称 ..... - 39 -
・参照 ..... - 40 -

＜審議の経緯＞

2005 年 12 月 21 日 農林水産省より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 0113006 号）（参照 1～58）
2006 年 1 月 16 日 同接受
2006 年 1 月 19 日 食品安全委員会第 127 回会合（要請事項説明）(参照 59)
2006 年 2 月 1 日 農薬専門調査会第 41 回会合（参照 60）
2007 年 1 月 16 日 追加資料受理（参照 61）
2007 年 3 月 28 日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 9 回会合（参照 62）
2007 年 4 月 27 日 農薬専門調査会幹事会第 16 回会合（参照 63）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2006 年 6 月 30 日まで）

寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上彪

（2006 年 12 月 20 日まで）

寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2006 年 12 月 21 日から）

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

* 2007 年 2 月 1 日から
** 2007 年 4 月 1 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　　真
平塚　明
吉田　緑

（2006 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄*(座長代理）
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
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
根岸友惠
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 3 月 31 日まで
** 2007 年 4 月 11 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」（IUPAC：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）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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命 (ラット)、植物体内運命 (イネ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性 (ラット及びマウス)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、繁殖能に対する影響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。

各試験の無毒性量の最小値は、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-tetorahydropyrazolo[1,5-α]pyridin-2-yl)-5-[methyl(prop-2-ynyl)amino]pyrazole-4-carbonitrile

CAS(No. 158353-15-2)

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

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

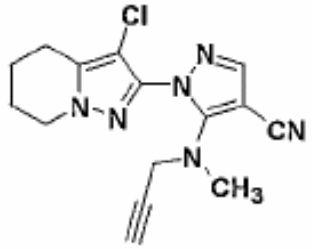
## ４．分子式

$C_{15}H_{15}ClN_6$

## 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。

協友アグリ株式会社（以下「申請者」という。）より農薬取締法に基づく登録申請（新規：水稲）がなされ、参照 1～49 の資料が提出されている。（参照 1）

## Ⅱ．試験結果概要

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）薬物動態（ラット）

SD ラットに pyr-$^{14}C$-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）及び高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与する薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能推移は表 1 に示されている。低用量の血漿中最高濃度($C_{max}$)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%が消化管（含内容物）に残留していた。高用量では雌雄とも投与 2.0 時間後に $C_{max}$ となったが、投与量の約 80%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　血漿中放射能推移***

| 投与量 | 25 mg/kg 体重 | | 500 mg/kg 体重 | |
|---|---|---|---|---|
| 性別 | 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 |

＊)4 動物の平均。

### （２）排泄

SD ラットに thp-$^{14}C$-ピラクロニルを低用量(25 mg/kg 体重)及び高用量(500 mg/kg 体重) で単回経口投与した排泄試験が実施された。低用量投与群については投与後 48 時間まで、高用量投与群については投与後 72 時間までの尿、糞及びケージ洗液を採取し、放射能濃度を測定した。

投与後 48 及び 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主排泄経路は、雌雄とも尿中であった。低用量投与の場合、排泄は急速で、投与後 6 時間で総処理放射能 (TAR) の 39～52%が尿に排泄された。投与後 48 時間では雌雄とも 69～71%TAR が尿に、23～24%TAR が糞に排泄された。高用量投与の場合、投与後 72 時間で雌雄とも 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 2　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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 |
| thp-$^{14}$C-ピラクロニル | 69.3 | 22.6 | 70.6 | 23.5 | 70.8 | 25.9 | 69.3 | 27.3 |

※)ケージ洗液を含む。

## （3）胆汁排泄

SD ラット（胆管カニュレーション処理）に thp-$^{14}$C-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）で単回経口投与し、投与 48 時間後までの胆汁、尿、糞、ケージ洗液を採取し放射能濃度を測定した。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 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。尿、胆汁、ケージ洗液に回収された放射能の合計量に基づき、投与後 48 時間の雄で 89.0%TAR 以上、雌で 85.1%TAR 以上が急速かつ徹底的に消化管から吸収されることが示唆された。(参照 5)

**表 3　投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(投与量に対する割合、%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 |

※)ケージ洗液を含む。

## （4）体内分布（単回投与）

SD ラットに pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを低用量 (25 mg/kg 体重) 及び高用量 （500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、低用量群は投与 72 時間後まで、高用量群は投与 96 時間後までに解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

ほとんどすべての検査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。低用量の $T_{max}$ では雌雄とも腎臓と肝臓の濃度が高く、雄では前立腺、副腎、甲状腺、下垂体、精嚢、雌では甲状腺、副腎、下垂体の濃度も高かった。雌雄に係わらず、時間の経過とともに血液中の放射能濃度が血漿に比べて高い濃度となり、赤血球への取り込みが示唆された。最終検査時点での組織の放射能濃度は雌雄とも 0.82 μg/g（雄の下垂体）以下であり、雄で下垂体、肝臓等、雌で肝臓、甲状腺等に残留していた。高用量の $T_{max}$ では雄の前立腺、甲状腺、精嚢、腎臓、肝臓、雌の肝臓、甲状腺、腎臓に高い濃度の放射能が認められ、低用量

と同様に赤血球への取り込みが示唆された。最終検査時点の放射能濃度は 6.5 μg/g（雄のカーカス）以下であり、雄で肝臓、腎臓、血液、雌で肝臓、腎臓、肺、血液に残留していた。

低用量及び高用量の単回投与における組織分布は表 4 に示されている。(参照 2)

**表４　主要組織の残留放射能濃度**

| 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) | 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) | 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(3310), 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) | 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(4610), 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) | 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) |

注）残留放射能濃度はピラクロニル換算濃度 (μg/g)

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。

### （５）体内分布（反復投与）

SD ラットに pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）で 14 日間反復経口投与し、最終投与 48 時間後に解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

pyr-$^{14}$C-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臓器・組織中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。皮膚、カーカス、消化管以外には、肝臓、腎臓、血液、及び雌では甲状腺も濃度が高かった。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。48 時間の休薬により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。

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、反復経口投与も排泄が急速であることを示していた。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。単回投与後の排泄と比較して、反復経口投与はピラクロニルの排泄経路と排泄速度に有意には影響しないと考えられた。反復投与における組織分布は表 5 に示されている。(参照 6)

**表５　反復投与後の主要組織の残留放射能濃度**

| 性別 | 投与日数 | | |
|---|---|---|---|
| | 1 日間 | 14 日間 | 14 日間 |
| | 屠殺日(投与開始日から) | | |
| | 2 日後 | 15 日後 | 16 日後 |
| 雄 | カーカス(1.92), 腎臓(1,23), 皮膚(1.02), 肝臓(0.94), 骨(0.24), 血液(0.22),精嚢/前立腺(0.21), 精巣上体(0.18), 脾臓(0.17),血漿(0.15),甲状腺(0.13), 筋肉(0.10), その他(0.10 未満) | 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 | カーカス(3.71), 肝臓(1.13), 皮膚(1.04), 腎臓(0.72), 骨(0.34), 血液(0.30), 脾臓(0.24), 甲状腺(0.22), 肺(0.16), 血漿(0.16), 副腎(0.15), その他(0.15 未満) | 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) |

注）残留放射能濃度はピラクロニル換算濃度 (μg/g)

## （6）体内分布（単回投与・補足試験）

SD ラットに pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを低用量（25 mg/kg 体重）及び高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、低用量群は投与 48 時間後まで、高用量群は投与 72 時間後までに解剖し、臓器・組織中の放射能濃度を測定した。

投与後 48（低用量群）及び 72 時間（高用量群）の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

用量に係りなく、雌雄とも 95%TAR 以上が尿、糞、カーカス、ケージ洗液から回収された。用量及び性別に関係なく、主排泄経路は尿中への排泄であり、71%TAR 以上であった。次いで糞中であり、19～23%TAR であった。0.6～1.9%TAR が体内に残留し、体内残留の大部分は消化管（内容物を含む）とカーカス中であった。

**表６　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 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 | 尿※ | 糞 |
| pyr-$^{14}$C-ピラクロニル | 71.8 | 22.7 | 74.8 | 19.5 | 76.7 | 20.7 | 72.7 | 23.4 |

※)ケージ洗液を含む。

pyr-$^{14}$C-ピラクロニルの臓器・組織中濃度は、thp-$^{14}$C-ピラクロニルの臓器・組織中濃度（(4)体内分布（単回投与）参照）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。臓器・組織中の濃度は表７に示されている。

以上の試験結果より、単回投与された pyr-$^{14}$C-ピラクロニルの尿及び糞中への排泄率と最終検査時点での代表的な臓器・組織への体内分布が、thp-$^{14}$C-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ロクラニルの基本骨格（テトラヒドロピラゾロ[1,5,-α]ピリジン環とピラゾール環）が開裂する可能性が低いことが示された。(参照 7)

**表７　主要組織の残留放射能濃度**

| 投与量 | 性別 | 最終試料採取時間 [1)] |
|---|---|---|
| 25 mg/kg 体重 | 雄 | 血液(0.17), 赤血球(0.29), 血漿(0.06),腎臓(0.18), 肝臓(0.42) |
| | 雌 | 血液(0.22), 赤血球(0.46), 血漿(0.03), 腎臓(0.14), 肝臓(0.50), 子宮(0.03) |
| 500 mg/kg | 雄 | 血液(4.43), 赤血球(8.77), 血漿(1.10),腎臓(3.11), 肝臓(4.32) |

| | | |
|---|---|---|
| 体重 | 雌 | 血液(4.07), 赤血球(7.13), 血漿(1.41),腎臓(4.32), 肝臓(7.36) , 子宮(1.25) |

注）残留放射能濃度はピラクロニル換算濃度 (μg/g)

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

## （7）代謝物同定・定量

SD ラットに thp-$^{14}$C-ピラクロニルを、低用量（25 mg/kg 体重）及び高用量（500 mg/kg 体重）で単回経口投与及び低用量（25 mg/kg 体重）で 14 日間反復投与し、尿及び糞試料中のピラクロニルの代謝物の同定・定量試験が実施された。

単回投与後の糞及び尿中代謝物は表 8 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、未変化体は糞抽出液中に高用量で 9.0～9.7%TAR が検出された。

代謝物 XI(硫酸抱合体)は雌の尿中にのみ検出され、尿中の代謝物Ⅷと Ⅹ(テトラヒドロピラゾロ[1,5,-α]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。

投与した thp-$^{14}$C-ピラクロニルは、テトラヒドロピラゾロ[1,5,-α]ピリジン環の一箇所また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 つの経路で主に代謝された。 (参照 8)

**表８　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 | 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) |
| | | 尿 | － | Ⅱ(3.2+1.4), Ⅲ(4.1), Ⅳ(2.3), Ⅵ(8.9), Ⅶ(2.9), Ⅷ(3.1), Ⅹ(25.0) |
| | 雌 | 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) |
| | | 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) |
| 500 mg/kg 体重 | 雄 | 糞 | 9.0 | Ⅱ(0.6), Ⅲ(0.3), Ⅳ(0.9), Ⅵ(0.7), Ⅶ(0.4), Ⅷ(0.7), Ⅹ(2.0) |
| | | 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) |
| | 雌 | 糞 | 9.7 | Ⅱ(1.7+0.5), Ⅲ(0.3), Ⅳ(0.4), XI(1.5), Ⅹ(0.8) |
| | | 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) |

－：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．植物体内運命試験

### （1）水稲

ワグネルポットに幼苗移植 10 日後の水稲（品種：コシヒカリ）に 200 g ai/ha の用量で 1 回散布し、ピラクロニルの水稲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 9 に示されている。

**表９　水稲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

ピラクロニル散布後の総残留放射能量（TRR）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。登熟期採取試料の TRR 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 TRR は極めて低く、0.0068～0.0085 mg/kg であった。

主要代謝物として XII とそのグルコース抱合体である XV、また XIV とその糖抱合体 XVII が認められた。ピラクロニル及び主要代謝物の残留量は表 10 に示されている。

**表 10　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 |

ピラクロニルの水稲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（XIII、XIV の生成）と *N*-脱プロパルギル化（XVIII の生成）及びその組み合わせによる XII 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 TRR

の 10%を超えて生成する代謝物は認められなかった。（参照 9）

.

## ３．土壌中運命試験

### （１）好気的湛水土壌

thp-$^{14}$C-ピラクロニル又は pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを軽埴土（宮城県古川市）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、25℃の暗条件下でインキュベートし、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌処理区では thp-$^{14}$C-ピラクロニルのみを施用し 59 日間、非滅菌土壌試験区では thp-$^{14}$C 及び pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを個々に施用し 183 日間インキュベートした。

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 $CO_2$ 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 ($DT_{50}$) は 131～139 日、90%消失時間 ($DT_{90}$) 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、好気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）好気的土壌

thp-$^{14}$C-ピラクロニル又は pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを軽埴土（宮城県古川市）に 200 g ai/ha となるように添加し、25℃の暗条件下でインキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。なお、滅菌土壌試験区と非滅菌土壌試験区を設置し、滅菌土壌処理区では thp-$^{14}$C-ピラクロニルのみを施用し 67 日間、非滅菌土壌試験区では thp-$^{14}$C 及び pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを個々に施用し 181 日間インキュベートした。

滅菌土壌では、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。

非滅菌土壌では、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壌中で速やかに分解し、$DT_{50}$ は 6.8～8.2 日、$DT_{90}$ は 44.5～44.8 日であり、滅菌土壌では顕著な分解は起きなかった。（参照 11）

### （3）好気的土壌（分解物 XIX）

pyr-$^{14}$C-XIXを非滅菌軽埴土（宮城県古川市）に 200 g ai/ha となるように添加し、25℃の暗条件下で 120 日間インキュベートし、好気的土壌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 分解物の合量は 120 日後で最大 1.5%TAR であった。

分解物 XIXの非滅菌土壌中での $DT_{50}$ は 90 日、$DT_{90}$ は 229 日であり、ピラクロニルの非滅菌好気的土壌中の分解速度よりも遅かった。

分解物 XIXは、好気的土壌中では *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）土壌吸着試験

ピラクロニルの土壌吸着試験が 4 種類の米国土壌及び 1 種類の国内土壌を用いて実施された。

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

## 4．水中運命試験

### （1）加水分解試験

ピラクロニルの加水分解試験を実施した。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-$^{14}$C-ピラクロニルまたは pyr-$^{14}$C-ピラクロニルを pH7 のリン酸緩衝液と自然水（田面水、茨城県牛久市）にそれぞれ 2 mg/L となるように加えた後、25±1℃でキセノンランプ（185 W/m$^2$、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 $DT_{50}$ 及び $DT_{90}$ は、320 日及び 1060 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 2730 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 $DT_{50}$ 及び $DT_{90}$ 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）及び洪積埴壌土（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 11 のとおりであり、ピラクロニルとしては 5～142 日、ピラクロニルと代謝物の合量として 6～187 日であった。（参照 15）

**表 11　土壌残留試験成績（推定半減期）**

| 試験 | 濃度[1)] | 土壌 | 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 |
| | | 洪積埴壌土 | 128 | 186 |
| 圃場試験 | 200 g/ha | 火山灰軽埴土 | 5 | 6 |
| | | 洪積埴壌土 | 5 | 6 |

1）：容器内試験で原体、圃場試験で 2.0%粒剤を使用

## ６．作物残留試験

水稲を用いて、ピラクロニル、代謝物ＸⅧ及びＸⅡを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法はアセトニトリル/水混液で抽出した試料を精製後、ピラクロニル及び代謝物ＸⅧについてはガスクロマトグラフ（NPD）を用いて、代謝物ＸⅡについては高速液体クロマトグラフ（UV）を用いて定量するものであった。

結果は表 12 に示されており、ピラクロニル、代謝物 XⅧ及び XⅡ全て検出限界以下であった (参照 16)。

**表 12　作物残留試験成績**

| 作物名<br>実施年 | 試験圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(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<br>玄米<br>2003 年 | 2 | 200[FL] | 2 | 75<br>90-95 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 |
| 水稲<br>稲わら<br>2003 年 | 2 | 200[FL] | 2 | 75<br>90-95 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 |
| 水稲<br>玄米<br>2003 年 | 2 | 200[G] | 2 | 75<br>90-95 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 | <0.01<br><0.01 |

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 水稲<br>稲わら<br>2003 年 | 2 | 200G | 2 | 75<br>90-95 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 | <0.05<br><0.05 |

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。

上記の作物残留試験結果より、水稲（玄米）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。

## 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<br>匹/群 | 投与量<br>mg/kg 体重<br>(投与経路) | 無作用量<br>mg/kg 体重 | 作用量<br>mg/kg 体重 | 結果の概要 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 中枢神経系 | 一般状態<br>(Irwin 法) | ラット | 雌　6 | 0, 1,<br>10, 100<br>(経口) | 100 | － | 投与による影響なし |
| | 自発運動 | ラット | 雌　6 | 0, 1,<br>10, 100<br>(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,<br>10, 100<br>(経口) | 100 | － | 投与による影響なし |
| | 睡眠時間 | ラット | 雌　6 | 0, 1,<br>10, 100<br>(経口) | 100 | － | 投与による影響なし |
| | 体温 | ラット | 雌　6 | 0, 1,<br>10, 100<br>(経口) | 100 | － | 投与による影響なし |
| 腎機能 | 尿量・浸透圧・全蛋白量・電解質濃度 | ラット | 雌　6 | 0, 1,<br>10, 100<br>(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,<br>10, 100<br>(経口) | 100 | － | 投与による影響なし |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸・<br>循環器系 | 呼吸数・<br>血圧・<br>心拍数・<br>心電図 | イヌ | 雄　2<br>雌　2 | 0, 0.25,<br>1, 10<br>(頸静脈) | 10 | － | 投与による影響なし |

## 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　急性毒性試験結果概要（原体）**

| 投与<br>経路 | 動物種<br>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<br>雌雄各 5 匹 | 4980 | 1130 | 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<br>雄：顔の汚れ、削痩<br>雌：歩行失調 |
| 経口 | ICR マウス<br>雌雄各 5 匹 | 1040 | 881 | 雌雄：活動性低下、筋緊張、円背位、立毛<br>雄：歩行失調<br>雌：挙尾、痙攣 |
| 経皮 | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | >2000 | >2000 | 症状なし |
| 吸入 | SD ラット<br>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<br>雄：呼吸数減少<br>雌：呼吸数増加、呼吸数減少、眼瞼下垂、つま先歩行 |
| | | >4.97 | >4.97 | |

原体中混在物ジプロパルギル及び代謝物 XⅧ、XII、XV、XⅢ、XⅨ、XXI の SD ラットまたは 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）

**表 15　急性毒性試験結果概要（代謝物）**

| 投与<br>経路 | 化合物 | 動物種<br>性別・匹数 | $LD_{50}$<br>(mg/kg 体重) | 症状 |
|---|---|---|---|---|
| 経口 | 混在物ジプロパルギル | SD ラット<br>雌 3 匹 | $300<LD_{50}\leqq2000$ | 自発運動の減少、振戦、間代性及び強直性けいれん |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 経口 | XVⅢ | SD ラット<br>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 |
| 経口 | XⅡ | SD ラット<br>雌雄各 5 匹 | 雄：161<br>雌：136 | 自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん |
| 経口 | XV | ICR マウス<br>雌 3 匹 | >2000 | 症状なし |
| 経口 | XⅢ | SD ラット<br>雌 3 匹 | 300<$LD_{50}$≦2000 | 自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん |
| 経口 | XIX | SD ラット<br>雌 3 匹 | 300<$LD_{50}$≦2000 | 自発運動の減少、間代性及び強直性けいれん |
| 経口 | XXⅠ | SD ラット<br>雌 3 匹 | 300<$LD_{50}$≦2000 | 自発運動の減少 |

## 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、2000 及び 4000 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 | 2000 ppm | 4000 ppm |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量<br>(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、4000 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、また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、2000 ppm 投与群の雌雄に MCV 及び MCH 減少、Chol 増加、肝臓及び甲状腺の比重量[1]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 |
|---|---|---|
| 4000 ppm | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・RBC 増加、MCHC 減少<br>・PROT、Alb 及び Glob 増加<br>・甲状腺絶対重量増加<br>・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 | ・脱毛<br>・摂餌量減少<br>・飲水量減少<br>・RBC 増加、Hb 及び MCHC 減少、GGT 増加<br>・甲状腺絶対重量増加<br>・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<br>・脾ヘモジデリン沈着症 |
| 2000 ppm 以上 | ・MCV 及び MCH 減少<br>・Chol 増加<br>・肝及び甲状腺比重量増加 | ・体重増加抑制<br>・MCV 及び MCH 減少<br>・Chol 増加<br>・肝絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加<br>・甲状腺コロイド枯渇、濾胞上皮細胞肥大 |
| 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、2000 及び 4000 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。

**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 | 2000 ppm | 4000 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 4000 及び 2000 ppm 投与群に

[1] ：体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

おいて減少した。また、投与 11 週時に実施した機能検査において、4000 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変化と判断された。

本試験において、2000 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 |
|---|---|---|
| 4000 ppm | ・RBC 増加、MCV 減少、MCH 減少<br>・TB 減少<br>・甲状腺絶対重量増加<br>・肝小葉周辺性肝細胞肥大<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・Ht 減少、Hb 減少、PLT 増加、網赤血球数増加<br>・GGT 増加、A/G 比減少、TG 減少<br>・尿量増加<br>・脾比重量増加<br>・肝小葉中心性肝細胞肥大<br>・脾髄外造血亢進<br>・骨髄（椎骨、胸骨、大腿骨）造血亢進 |
| 2000 ppm 以上 | ・GGT 増加<br>・肝及び甲状腺比重量増加<br>・甲状腺腫大 | ・Chol 増加、TB 減少<br>・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<br>・脾うっ血、褐色色素沈着<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 |
| 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 2000ppm：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 | 2000 ppm |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量 | 雄 | 2.97 | 28.1 | 302 |
| （mg/kg 体重/日） | 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 2000 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 投与群の雄では UREA の増加、雌では 2/10 匹に肝臓小葉中心性肝細胞脂肪沈着がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄：2.97 mg/kg 体重/日、雌：4.08 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 |
|---|---|---|
| 2000 ppm | ・体重増加抑制<br>・肝比重量増加<br>・肝小葉中心性肝細胞肥大<br>・腎好塩基性尿細管 | ・体重増加抑制<br>・WBC 増加、Lym 増加<br>・PROT 増加、Alb 増加、Chol 増加<br>・肝絶対及び比重量増加<br>・肝小葉中心性肝細胞脂肪沈着 |
| 200 ppm 以上 | ・UREA 増加 | ・[肝小葉中心性肝細胞脂肪沈着(2匹)] |
| 20 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注：[ ]内の項目は統計学的有意差なし。

【事務局より】

雌 200 ppm 群肝の所見について、2 匹のみの所見で統計学的有意差がありませんが、毒性変化とみなしてよいでしょうか？ご確認下さい。

【専門委員より】

・マウスの場合には検索例数が多いので、統計学的に有意差がない場合には、記載する必要はないと思います。しかし、この検体では、2000ppm 群で同じ所見があるので毒性評価では意義はあると思います。注釈を付けたこの記載で良いと思います。

・脂肪沈着は、マウスで一般的に観察される肝臓の組織学的変化であることから、有意でない増加は削除してよいのではと思います。その場合は、雌の無毒性量は 200ppm となります。雄の UREA 増加については、議論をして影響とした部分です。

### （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、75 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Hb 減少、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 | ・摂餌量減少<br>・Hb、MCV 減少<br>・Chol 増加<br>・[肝絶対及び比重量増加] | ・体重増加抑制<br>・Hb、MCHC 減少<br>・Chol、ALP 増加<br>・肝[絶対]及び比重量増加 |
| 15 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注：[ ]内の項目は統計学的有意差なし。

| |
|---|
| 【事務局より】<br>［　］内の項目は統計学的有意差がありませんが、毒性とみなしてよいでしょうか？御確認下さい。 |
| 【専門委員より】<br>・犬の場合には検索例数が少ないので統計学的に有意差がなくても記載した方が良いと思います。 |

## １１．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）を用いた経口（原体：0、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間の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 カ月後に MCV が増加し、投与 6 及び 12 カ月後に PT の短縮が認められた。同群の雌では投与 3 及び 6 カ月後に PLT が減少し、投与 6 カ月後に 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、いずれも投与用量あるい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、いずれも投与用量あるい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 カ月及び 12 カ月の検査時に尿 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 | ・削痩<br>・[体重増加抑制]<br>・[摂餌量減少]<br>・ALP 増加 | ・[体重増加抑制]<br>・[摂餌量減少] |
| 5 mg/kg 体重/日<br>以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

注：[　]内の項目は統計学的有意差なし。

【事務局より】

［　］内の項目は統計学的有意差がありませんが、毒性とみなしてよいでしょうか？御確認下さい。

【専門委員より】

・犬の場合には検索例数が少ないので統計学的に有意差がなくても記載した方が良いと思います。

・イヌの試験では 1 群の匹数が少ないので、統計学的有意差がなくとも、影響とする場合があります。イヌでの体重および摂餌量は、個体ごとにみて、その前の値より抑制が認められれば、抑制あるいは減少としてよいのではと思います。従いまして、この場合は残していただいたほうがよいと思います。雄では削痩があるのですから、体重増加抑制は必ずあると思います。

### （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 1000ppm：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 | 1000 ppm |
|---|---|---|---|---|
| 検体摂取量<br>（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、1000 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、1000 ppm 投与群の雄では PROT、Alb 及び Chol が増加し、AST 及び ALT が減少し、雌では PROT、Glob 及び PO4 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 100ppm 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、何れも投与用量あるい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 1000 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、1000 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 |
|---|---|---|
| 1000 ppm | ・肝絶対及び比重量増加、精巣上体絶対及び比重量増加<br>・肝小葉中心性肝細胞肥大 | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少 |
| 100 ppm 以上 | ・体重増加抑制<br>・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 カ月間発がん性試験（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 カ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 500ppm 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、病理解剖学的および病理組織学的検査でも異常はなく、この変化の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 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 |

## 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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1000 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 | 1000 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 1000 ppm 投与群で体重増加抑制 ($F_1$ 雌)、摂餌量減少(P 雌雄)、肝臓比重量増加 ($F_1$ 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化（P 及び $F_1$ 雌雄）が認められた。$F_1$ 世代の身体発育分化検査において、1000 ppm 投与群雄の包皮分離を認めた日齢及び雌の膣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。$F_1$ 世代の精子検査では 1000 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。$F_1$ 世代の親動物雌において、1000 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、1000 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 $F_1$ 世代ともそれぞれ雄 1 匹及び雌 2 匹のみ発生であったが、ラットを用いた他の毒性試験（参照 33、34、38）においても同様の変化が認められていることから投与の影響と考えられた。

本試験において、親動物では 1000 ppm 投与群で体重増加抑制 ($F_1$ 雌)、摂餌量減少 (P 雌雄)、肝比重量増加 ($F_1$ 雌)、甲状腺及び肝臓に病理組織学的変化 (P 及び $F_1$ 雌雄) が認められ、児動物では 1000 ppm 投与群で体重増加抑制（$F_1$ 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、$F_1$：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 |
| 親への影響 | 1000 ppm | ・摂餌量減少<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大<br>・[肝小葉中心性肝細胞肥大] | ・摂餌量減少<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大<br>・[肝小葉中心性肝細胞肥大] | ・肝比重量増加<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大<br>・[肝小葉中心性肝細胞肥大] | ・体重増加抑制<br>・肝比重量増加<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大<br>・[肝小葉中心性肝細胞肥大] |
| | 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 |
| 児への影響 | 1000 ppm | ・体重増加抑制 | ・体重増加抑制 | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| | 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | 毒性所見なし | | |

注：[ ]内の項目は統計学的有意差なし。

【事務局より】
［　］内の項目は統計学的有意差がありませんが、毒性とみなしてよいでしょうか？御確認下さい。

【専門委員より】
・ラットの試験では検索例数が多いので統計学的に有意差がない場合には記載する必要は

ないと思います。しかし、この検体は肝毒性を示しているので、毒性評価では意義はあると思います。注釈を付けたこの記載で良いと思います。

**（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弯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弯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、胎児の外表、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が減少したことから、母動物の無毒性量は 26 mg/kg 体重/日、胎児の無毒性量は 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。

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。妊娠子宮重量、着床数、着床率、子宮内後期死亡率、胚・胎児死亡数、生存胎児数、胎児体重、頭臀長、胎盤重量及び胎児の 24 時間生存率に検体投与の影響は認められなかった。

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、3mg/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ので、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%）の範囲内また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 (表 30)。

本試験において、200 mg/kg 体重/日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/日投与群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⇑) |

$\chi^2$ 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≦0.05、⇑：P≦0.01）

## １３．遺伝毒性試験

ピラクロニルの枯草菌を用いた 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。その結果、チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞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。*in vitro* 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、生体にとって特段問題となるものではないものと考え~~られ~~た (表 31)。（参照 44～49）

**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 |
|---|---|---|---|---|
| *in vitro* | DNA 修復試験（参照 44） | *Bacillus subtilis* H17、M45 | 50～5000 μg/mL（+/-S9） | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験（参照 45） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2*uvrA* 株 | 4~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| | 染色体異常試験（参照 46） | チャイニーズハムスター由来 CHL 細胞 | 6.25~278 μg/mL（-S9）<br>193~278 μg/mL（+S9） | 陽性 |
| *in vivo* | 不定期 DNA 合成試験（参照 47） | SD ラット | 0、600、2000 mg/kg 体重 | 陰性 |
| | 小核試験（参照 48、49） | ICR マウス | 0、150、300、600、900 mg/kg 体重<br>(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、ⅩⅩⅠを用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 33)。（参照 50～56）

**表 33　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 |
|---|---|---|---|---|
| 混在物ジプロパルギル | 復帰突然変異試験（参照 50） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 uvrA 株 | 50~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| ⅩⅧ | 復帰突然変異試験（参照 51） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 0.305~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| XII | 復帰突然変異試験<br>（参照 52） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 50~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| XV | 復帰突然変異試験<br>（参照 53） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 0.305~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| XIII | 復帰突然変異試験<br>（参照 54） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 313~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| XIX | 復帰突然変異試験<br>（参照 55） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 0.305~5000 μg/プレート（+/-S9） | 陰性 |
| XXI | 復帰突然変異試験<br>（参照 56） | *S. typhimurium* TA98,TA100,TA1535, TA1537 株<br>*E. coli* WP2 *uvrA* 株 | 156~5000 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、2000 及び 4000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参考)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 34　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 | 2000 ppm | 4000 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 35 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漫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、二次的に甲状腺濾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 35　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 |
|---|---|---|
| 4000 ppm | ・体重増加抑制<br>・CYP1A1 増加、CYP2B1 増加 | ・体重増加抑制<br>・T4 減少、TSH 増加<br>・ミクロソーム蛋白含有量増加 |
| 2000 ppm 以上 | ・摂餌量減少<br>・T4 減少<br>・肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加<br>・ミクロソーム蛋白含有量増加、CYP3A2 増加<br>・T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加<br>・肝び漫性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大* | ・摂餌量減少<br>・肝重量及び比重量増加、甲状腺重量及び比重量増加<br>・CYP1A1 増加、CYP2B1 増加、CYP3A2 増加<br>・T3 を基質とする UDPGT 増加、T4 を基質とする UDPGT 増加<br>・肝び漫性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大* |

＊）2000 ppm 群では統計学的有意差なし。

## Ⅲ．総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、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った。低用量群では、投与 48 後では尿中に 69～71%TAR、糞中に 23～24% TAR が排泄された。低用量 48 時間における消化管吸収率は 85～89%と算出され、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。ピラクロニルのテトラヒドロピラゾ[1,5,-α]ピリジン環の水酸化体及び開環してカルボン酸となった酪酸と *N*-(メチル)側鎖の脱アルキル化体が主要な代謝経路であった。主要代謝物はⅡ、Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅹ及び XI であった。

水稲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量（TRR）は、散布 42 日後の茎葉部で 0.326～0.366 mg/kg であったが、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 であった。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。

ピラクロニルの水稲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（XⅢ、XⅣの生成）と *N*-脱プロパルギル化（XⅧの生成）及びその組み合わせによる XII 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 TRR の 10%を超えて生成する代謝物は認められなかった。

土壌中運命試験において、非滅菌湛水土壌中での $DT_{50}$ は 131～139 日、$DT_{90}$ は 435～461 日であり、好気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*-脱プロパルギル化された XⅧを経て分解すると想定された。非滅菌好気的土壌中では速やかに分解し、$DT_{50}$ は 6.8～8.2 日、$DT_{90}$ は 44.5～44.8 日であり、滅菌土壌では顕著な分解は起きなかった。

水中運命試験において、緩衝液における実験条件下での $DT_{50}$ 及び $DT_{90}$ は、320 日及び 1060 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 2730 日と分解速度は極めて遅かった。また、自然水での $DT_{50}$ 及び $DT_{90}$ 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。

火山灰軽埴土、沖積埴壌土を用いて、ピラクロニル及び代謝物 XⅧ及び XIXを分析対象として土壌残留試験（容器内及び圃場）を実施した。推定半減期はピラクロニルとして 5～142 日、ピラクロニルと代謝物の合量として 6～187 日であった。

水稲を用いて、ピラクロニル、代謝物 XⅧ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、すべての試験で検出限界以下であった。

ラットの急性経口 $LD_{50}$ は雄で 4980 mg/kg 体重、雌で 1130 mg/kg 体重、経皮 $LD_{50}$ は雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 $LC_{50}$ は雌雄で 4.97 mg/L/4 時間超であった。マウスの急性経口 $LD_{50}$ は雄で 1040 mg/kg 体重、雌で 881 mg/kg 体重であった。

原体中混在物ジプロパルギル及び代謝物 XⅧの急性経口 $LD_{50}$ はラットの雌で $300<LD_{50}\leqq2000$ mg/kg 体重、代謝物 XII の急性経口 $LD_{50}$ はラットの雄で 161 mg/kg 体重、雌で 136 mg/kg 体重であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性及び眼刺激性とも認められなかった。また、モルモットを用いたピラクロニルの皮膚感作性試験では、皮膚感作性は陰性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラット 2.15 mg/kg 体重/日、マウスで 2.97 mg/kg 体重/日、イヌで 15 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.44 mg/kg 体重/日、イヌで 5 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.44 mg/kg 体重/日、マウスで 8.6 mg/kg 体重/日であった。発がん性は認められなかった。

繁殖毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物及び児動物とも 7.3 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 26 mg/kg 体重/日、胎児で 26 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 24 mg/kg 体重/日、胎児で 24 mg/kg 体重/日であった。

ラットの亜急性毒性試験では、最高投与群の 4000 ppm 投与群において、雌雄で肝臓及び甲状腺の重量増加、肝小葉周辺性肝細胞肥大、雌で甲状腺の濾胞上皮細胞肥大及びコロイド枯渇が認められた。そのため、この肝臓と甲状腺への検体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を測定する試験が実施された。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まん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、二次的に甲状腺濾胞上皮細胞の肥大ならびにコロイドの減少がもたらされたものと推察された。

遺伝毒性試験として、枯草菌を用いた 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由来 CHL 細胞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、染色体異常試験を除いて陰性の結果であった。*in vitro* で認められた染色体異常誘発性は *in vivo* での小核試験で陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

原体中混在物ジプロパルギル及び代謝物 XⅧ、XII、XV、XⅢ、XIX 及び XXI の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった。

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 XⅧ及び XII 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 34 に示されている。

**表 34　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<br>(mg/kg 体重/日) | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 備考[2] |
|---|---|---|---|---|
| ラット | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験－① | 雄：2.87<br>雌：3.89 | 雄：148<br>雌：207 | 雌雄： MCV 及び MCH 減少、Chol 増加、肝及び甲状腺比重量増加等 |
| | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験－② | 雄：2.15<br>雌：2.44 | 雄：108<br>雌：120 | 雌雄：肝及び甲状腺比重量増加等 |
| | 2 年間<br>慢性毒性/発がん性併合試験 | 雄：0.44<br>雌：5.8 | 雄：4.4<br>雌：51 | 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少<br>（発がん性は認められない） |
| | 2 世代繁殖<br>毒性試験 | 親動物・児動物<br>P 雄：7.30<br>P 雌：11.1<br>$F_1$ 雄：10.9<br>$F_1$ 雌：12.4 | 親動物・児動物<br>P 雄：73.8<br>P 雌：116<br>$F_1$ 雄：108<br>$F_1$ 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<br>児動物：体重増加抑制<br>(繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 発生毒性<br>試験－① | 母動物：26<br>胎児：26 | 母動物：225<br>胎児：225 | 母動物：体重及び摂餌量減少<br>胎児：肩甲骨の肋骨方向への弯曲、腎盂拡張 |
| | 発生毒性<br>試験－② | 母動物：26<br>胎児：225 | 母動物：225<br>胎児：－ | 母動物：体重及び摂餌量減少<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |
| マウス | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：2.97<br>雌：4.08 | 雄：28.1<br>雌：38.5 | 雄：UREA 増加<br>雌：肝小葉中心性肝細胞脂肪沈着 |
| | 18 カ月間<br>発がん性<br>試験 | 雄：68<br>雌： 8.6 | 雄：－<br>雌：87 | 雄：毒性所見なし<br>雌：赤色耳介<br>（発がん性は認められない） |
| イヌ | 90 日間<br>亜急性<br>毒性試験 | 雄：15<br>雌：15 | 雄：75<br>雌：75 | 雌雄：Hb 減少、Chol 増加等 |
| | 1 年間<br>慢性毒性<br>試験 | 雄：5<br>雌：5 | 雄：50<br>雌：50 | 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等 |

[2] ：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

| 動物種 | 試験 | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日) | 備考[2] |
|---|---|---|---|---|
| ウサギ | 発生毒性<br>試験 | 母動物：24<br>胎児：24 | 母動物：200<br>胎児：200 | 母動物：体重減少、摂餌量減少、排便減少<br>胎児：子宮内初期死亡増加、胸骨分節癒合増加 |

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の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。

| | |
|---|---|
| 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/分解物等略称＞

| 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 |

| 略称 | 化学名 |
|---|---|
| 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 |
| XXI | 5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-α]pyridin-2-yl)-pyrazole-4-carbonitrile |
| XXII | 5-amino-1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-α]pyridin-2-yl)-pyrazole-4-carboxamide |
| XXIII | 1-(3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-α]pyridin-2-yl)-5-(methylamino)pyrazole-4-carboxamide |

＜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 |
| Chol | 総コレステロール |
| $C_{max}$ | 最高血中薬物濃度 |
| Cre | クレアチニン |
| $DT_{50}$ | 土壌中または水中における推定半減期 |
| $DT_{90}$ | 土壌中または水中における 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 |
| Lym | リンパ球数 |
| MCH | 平均血色素量 |
| MCHC | 平均赤血球血色素濃度 |
| Ht | ヘマトクリット |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| PO4 | リン酸 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PROT | 総蛋白 |
| 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 |
| TB | 総ビリルビン |
| TG | トリグリセライド |
| 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 | トロンボプラスチン時間 |
| 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 |
| UREA | 尿素 |
| WBC | 白血球数 |

＜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　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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　胆管カニュレーションラットにおける排泄（GLP 対応）：Aventis CropScience UK、1999 年、未公表
6　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 標識ピラクロニルを用いた水稲における代謝試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2004 年、未公表
10　[$^{14}$C] 標識ピラクロニルを用いた好気的湛水土壌中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004 年、未公表
11　[$^{14}$C] 標識ピラクロニルの好気的土壌中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004 年、未公表
12　[$^{14}$C] 標識 M-11 の好気的土壌中運命試験（GLP 対応）：PTRL West、2004 年、未公表
13　[$^{14}$C] 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　[$^{14}$C] 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、199 7 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、199 7 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）：ビー・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：食品安全委員会第 127 回会合資料 1-1（URL：http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai1117/dai117kai-siryou1-1.pdf）
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：食品安全委員会第 127 回会合資料 1-2（URL：http://www. fsc.go.jp/iinkai/i-dai127/dai127kai-siryou 1-2.pdf）
60 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai38/index.html）
61 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
62 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 9 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai9/index.html）
63 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 16 回会合（URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai16/index.html）