（案）

農薬評価書

パクロブトラゾール

２００８年８月１９日

食品安全委員会農薬専門調査会

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）血中濃度推移 ····· 7
（２）排泄 ····· 7
（３）胆汁排泄 ····· 8
（４）体内分布 ····· 8
（５）代謝物同定・定量 ····· 8
２．植物体内運命試験 ····· 9
（１）水稲 ····· 9
（２）りんご ····· 10
（３）なたね ····· 10
３．土壌中運命試験 ····· 11
（１）好気的湛水土壌中運命試験① ····· 11
（２）好気的湛水土壌中運命試験② ····· 11
（３）好気的土壌中運命試験① ····· 12
（４）好気的土壌中運命試験② ····· 12
（５）嫌気的湛水土壌中運命試験 ····· 12
（６）土壌吸着試験 ····· 13
４．水中運命試験 ····· 13
（１）加水分解試験 ····· 13
（２）水中光分解試験（緩衝液） ····· 13
（３）水中光分解試験（自然水）① ····· 13

（４）水中光分解試験（自然水）②……14
５．土壌残留試験……14
６．作物等残留試験……15
（１）作物残留試験……15
（２）魚介類における最大推定残留値……15
７．後作物残留試験……15
８．一般薬理試験……15
９．急性毒性試験……16
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験……18
１１．亜急性毒性試験……18
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①……18
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②……19
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）……19
（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）……19
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験……19
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）……19
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）……20
（３）2 年間発がん性試験（マウス）……21
１３．生殖発生毒性試験……21
（１）2 世代繁殖試験（ラット）……21
（２）発生毒性試験（ラット）①……22
（３）発生毒性試験（ラット）②……23
（４）発生毒性試験（ウサギ）……23
１４．遺伝毒性試験……23

Ⅲ．食品健康影響評価……25

・別紙１：代謝物/分解物略称……29
・別紙２：検査値等略称……30
・別紙３：作物残留試験成績……31
・別紙４：後作物残留試験成績……33
・参照……34

＜審議の経緯＞

1989 年	3 月	24 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年	10 月	4 日	農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2007 年	12 月	4 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 1204002 号）、関係書類の接受（参照 2～4）
2007 年	12 月	6 日	第 218 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2008 年	1 月	28 日	第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照 6）
2008 年	8 月	19 日	第 42 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜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	根岸友惠
赤池昭紀	代田眞理子	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	中澤憲一	吉田　緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	

要　約

トリアゾール系植物成長調整剤である「パクロブトラゾール」（CAS No. 76738-62-0）について、農薬抄録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（水稲、りんご及びなたね）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス、ウサギ及びモルモット）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びウサギ）、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）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、パクロブトラゾール投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓に認められた。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。また、母動物の生存に影響が認められない用量で、催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた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 2.0 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 0.02 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

植物成長調整剤

２．有効成分の一般名

和名：パクロブトラゾール

英名：paclobutrazol（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(*2RS,3RS*)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ペンタン-3-オール

英名：(*2RS,3RS*)-1-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethyl-2-(1*H*-1,2,4- triazole-1-yl) pentan-3-ol

CAS (No. 76738-62-0)

和名：(*R*, R**)-(±)-β-[(4-クロロフェニル) メチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)=-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(*R*, R**)-(±)-β -[(4-chlorophenyl) methyl]-α -(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4- triazole-1-ethanol

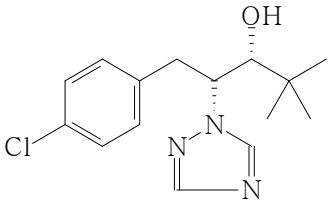
４．分子式

$C_{15}H_{20}ClN_3O$

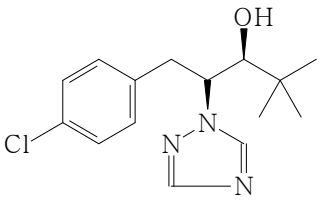
５．分子量

293.5

６．構造式



(2*R*,3*R*)-体



(2*S*,3*S*)-体

※存在比不明

７．開発の経緯

パクロブトラゾールは、英国 ICI 社（現シンジェンタ社）によって開発（1986 年より販売）したトリアゾール系植物成長調整剤であり、植物体内のジベレリン生合成を阻害することにより、植物に矮化作用を示す。2007 年時点で、米国、英国等 20 カ国以上で登録が取得されている。

日本においては 1989 年 3 月 24 日に初めて農薬登録された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、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

農薬抄録（2007 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験（Ⅱ-1~4）は、パクロブトラゾールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe-^{14}C]パクロブトラゾール）、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[tri-^{14}C]パクロブトラゾール）及び 3-ペンタノールの 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[pen-^{14}C]パクロブトラゾール）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パクロブトラゾールに換算した。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）血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 6～15 匹）に [phe-^{14}C]パクロブトラゾールを 5 または 250 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

5 mg/kg 体重投与群では、最高血中濃度到達時間（T_{max}）は雌雄とも投与 2 時間後であった。250 mg/kg 体重投与群では、T_{max} は雄では投与 4 時間後、雌では投与 7 時間後（動態モデルにより算出）であった。（参照 2）

表 1　血中放射能濃度推移

投与量	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max}（時間）	2	2	4	8
C_{max}（μg/g）	0.784	1.72	57.0	27.6
$T_{1/2}$（時間）	8.4	6.2	8.9	12

（2）排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与放射能は速やかに尿中及び糞中に排泄され、投与後 48 時間で総投与放射能（TAR）の 80.0～87.1%が、投与後 96 時間で 90.4～93.5%TAR が排泄された。投与後 96 時間の排泄は、雄で尿中に 39.2%TAR、糞中に 53.5%TAR、雌で尿中に 52.6%TAR、糞中に 37.0%TAR であり、雌雄で尿中及び糞中への排泄比率が異なっていた。（参照 2）

また、Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを 5 または 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の累積排泄率に、投与量、性別による差は認められず、尿中に 47.9

～75.2%TAR、糞中に 20.2～47.6%TAR が排泄された。(参照 2)

（３）胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラットに[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを 250 mg/kg 体重で単回経口投与(一群雌雄各 2 匹)して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の胆汁中には、雄で 73.0～74.7%TAR、雌で 46.4～63.7%TAR が排泄された。尿中には、雄で 18.2～21.9%TAR、雌で 30.3～34.9%TAR が排泄され、糞中の排泄は雄で 2.5～3.0%TAR、雌で 3.6～9.4%TAR と低値であったことから、投与放射能の大部分が、吸収された後胆汁を経て糞中に排泄されると考えられた。(参照 2)

（４）体内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）に [phe-^{14}C]パクロブトラゾールを 5 または 250 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

5 mg/kg体重投与群では、ほとんどの組織で投与2～8時間後に放射能濃度が最高値に達し、その後減衰した。250 mg/kg体重投与群の雄では、全ての組織で投与6時間後の放射能濃度が最も高く、雌では、放射能濃度は大部分の組織で投与7～16時間後に最高値に達した（肝のみ投与26時間後に最高値に達した）。

いずれの投与群も、肝臓で放射能濃度が高く、5 mg/kg体重投与群では、最高値が6.71～12.0 μg/g、250 mg/kg体重投与群では、最高値が120～137 μg/gに達した。放射能濃度はその後減衰し、肝組織における推定消失半減期は、5及び250 mg/kg体重投与群でそれぞれ13.3～13.5時間及び12.7～13.7時間と算出された。250 mg/kg体重投与群では脂肪組織の放射能濃度も高く、最高値が144～212 μg/gであったが、消失は速やかであった。

その他の組織では、5 mg/kg体重投与群では雌雄で腎臓、雌で性腺、副腎及び脂肪組織に、250 mg/kg体重投与群では雌雄で副腎に、残留放射能が比較的多く認められた。

また、Wistar ラット(一群雌雄各 3 匹)に[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを 10 mg/kg 体重で単回経口投与した試験[１．(2)]の試験終了時（投与 96 時間後）の組織中放射能を測定したところ、肝臓に 0.05～0.08%TAR（0.08～0.18 μg/g）の放射能が認められたが、他の組織においてはいずれも 0.01%TAR 未満であった。(参照 2)

（５）代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを 250 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 96 時間の尿中に、親化合物は痕跡程度存在した。尿中に認められた代謝物は B の抱合体（グルクロン酸抱合体及び未同定抱合体）及び C であり、雄では C（39%TAR）が最も多く、B の抱合体が 7%TAR 存在した。雌では B の抱合体

（31%TAR）が最も多く、C は 14%TAR であった。

投与後 96 時間の糞中には、親化合物が雌雄とも 5%TAR 存在した。検出された代謝物は B、B の抱合体及び C であった。代謝物の存在量に性差はなく、B の抱合体が 7～26%TAR、C が 2～13%TAR、 B が 1～6%TAR 存在した。

胆汁中排泄試験[１．（3）]における胆汁中には、親化合物の存在量は痕跡程度であり、代謝物は、雌雄で B の抱合体（50～51%TAR）及び C（2～6%TAR）が、雄で C の抱合体（10%TAR）が検出された。

ラットにおける、パクロブトラゾールの代謝経路は、*tert*-ブチル基の酸化による代謝物 B 及び C や、それらの抱合体の生成と考えられた。（参照 2）

２．植物体内運命試験

（１）水稲

粒剤化した[tri-^{14}C]パクロブトラゾール、[pen-^{14}C]パクロブトラゾールまたは[phe-^{14}C]パクロブトラゾールを、ポット移植後（出穂 26 日前）の水稲（品種：イシカリ）に 190 g ai/ha の処理量（約 1.63 mg）で散布し、水稲における植物体内運命試験が実施された。

処理 83 日後（収穫期）の水稲試料中放射能分布は表 2 に示されている。

表 2　水稲試料中放射能分布（mg/kg）

標識体	稲わら	玄米
[tri-^{14}C]パクロブトラゾール	2.40	0.21
[pen-^{14}C]パクロブトラゾール	1.69	0.05
[phe-^{14}C]パクロブトラゾール	1.36	0.04

稲わら中では、いずれの標識体処理区でも親化合物、代謝物 B 及び D が認められ、このうち代謝物 B（遊離体及び抱合体の合計）が最も多く、総残留放射能（TRR）の 46.4～50.9%（0.68～1.22 mg/kg）存在した。親化合物は 18.3～27.8%TRR、代謝物 D は 0.2～0.6%TRR であった。[tri-^{14}C]パクロブトラゾール処理区では、代謝物 E 及び F がそれぞれ 1.6 及び 1.9%TRR 存在した。

玄米中では、いずれの標識体処理群でも親化合物、代謝物 B（遊離体及び抱合体の合計）及び D が存在した。[pen-^{14}C]パクロブトラゾール及び[phe-^{14}C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 B が 20.0～22.2%TRR（0.009～0.010 mg/kg）、親化合物が 16.4～17.3%TRR（0.008～0.009 mg/kg）、代謝物 D が 0.6～1.0%TRR（0.001 mg/kg 未満）存在した。[tri-^{14}C]パクロブトラゾール処理区では親化合物及び代謝物 B はそれぞれ 3.7 及び 2.3%TRR であり、また代謝物 E、F 及び G が認められ、それぞれ 34.5%TRR（0.072 mg/kg）、31.9%TRR（0.067 mg/kg）及び 1.0%TRR（0.002 mg/kg）存在した。

水稲におけるパクロブトラゾールの主要代謝経路は、稲わらでは *tert*-ブチル基の酸化による代謝物 B(パクロブトラゾールジオール)の生成及びその抱合体の生成、玄米では代謝物 B を経て、その抱合体及び E（トリアゾールアラニン）及び F（トリアゾール酢酸）の生成と考えられた。(参照 2)

（2）りんご

フロアブルに調製した[tri-^{14}C]パクロブトラゾールまたは[phe-^{14}C]パクロブトラゾールを、りんご樹（品種：Cox's Orange Pippin）に 600～650 mg ai/ha の処理量で、緑化期から収穫 21 日前まで 4 回散布し、りんごにおける植物体内運命試験が実施された。

収穫時（最終散布 21 日後）のりんご果実試料中放射能分布は表 3 に示されている。

表 3　りんご果実試料中放射能分布（mg/kg）

標識体	果実全体	果皮	果肉	種子
[tri-^{14}C]パクロブトラゾール	0.32	0.99	0.12	0.42
[phe-^{14}C]パクロブトラゾール	0.23	0.83	0.079	0.11

果実全体では、54～66%TRR が親化合物であった。また両標識体処理区で代謝物として B、C 及び D が検出され、このうち最も多かったのは代謝物 B (6～9%TRR)であり、代謝物 C 及び D は 0.4～1%TRR であった。[tri-^{14}C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 E 及び F が検出され、それぞれ 6 及び 10%TRR 存在した。

りんごにおける主要代謝経路は、ほとんどが親化合物のまま、一部が B、E 及び F へと代謝される経路と考えられた。(参照 2)

（3）なたね

フロアブルに調製した[tri-^{14}C]パクロブトラゾールまたは[phe-^{14}C]パクロブトラゾールを、茎の伸長期から花蕾出現期にあたるなたね（品種：Global）に、約 60 g ai/ha の処理量で噴霧し、なたねにおける植物体内運命試験が実施された。噴霧 90 日後の未成熟なたね全植物及び噴霧 117～125 日後の成熟なたね種子を採取し、試料とした。

処理後のなたね試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表 4　なたね試料中放射能分布（mg/kg）

標識体	未成熟植物体	成熟種子
[tri-^{14}C]パクロブトラゾール	0.199	0.167
[phe-^{14}C]パクロブトラゾール	0.030	0.004

未成熟植物体中には、親化合物が 0.003～0.005 mg/kg（2.7～10.9%TRR）存在した。

成熟種子中の代謝物は、[tri-^{14}C]パクロブトラゾール処理した種子のみ分析した。種子中に親化合物はごく少量（0.0001 mg/kg、0.03%TRR）検出された。代謝物は多数存在したが、最も多かったのは代謝物 E（0.058 mg/kg、31.1%TRR）であり、そのほか 5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。

なたねにおける主要代謝物 E は、トリアゾールとセリンの抱合により生成したものと考えられた。（参照 2）

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験①

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを砂壌土（茨城）に乾土あたり 0.145 mg/kg（最大慣行処理量の 0.18 kg ai/ha に相当）の濃度で表層水に添加して水及び土壌中に均一に分布させ、25℃の暗条件で、120 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理 0 日後には土壌中に 96.1%TAR の放射能が存在し、水相から土壌中への移行が急速であったことが示された。試験終了時の土壌中放射能は 96.2%TAR であった。処理 0 日後の水中の放射能は 4.5%TAR、試験終了時（120 日後）には 0.9%TAR であった。揮発性物質は生成されなかった。

抽出物中の主要成分は親化合物であり、試験終了時の水中に 0.6%TAR、土壌中に 83.6%TAR 存在した。代謝物 D が処理 63 日後以降検出されたが、0.7～0.9%TAR であった。また分解物 G が痕跡程度検出された。

パクロブトラゾールの土壌中及び湛水土壌系全体での推定半減期は、それぞれ 734 日及び 639 日と算出された。（参照 2）

（２）好気的湛水土壌中運命試験②

[pen-^{14}C]パクロブトラゾールまたは[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを砂壌土（英国）に、[tri-^{14}C]パクロブトラゾールをシルト質埴壌土（茨城）に、それぞれ 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加した後、2 cm の深さまで湛水し、20±1℃、12 ヵ月間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時、放射能は水中に 1.6～6.1%TAR、土壌抽出物中に 73.2～83.5%TAR 存在した。CO_2 の生成量は 4.6%TAR 以下であった。水中及び土壌抽出物中で最も多い成分は親化合物であり、試験終了時に水中及び土壌抽出物中の合計で 60.5～73.4%TAR 存在した。土壌及び水中では分解物 D が経時的に増加し、総量で最大 8.4%TAR 存在した。土壌中では分解物 G 及び高極性代謝物が検出された試験区もあったが、いずれの時期でも 10%TAR 未満であった。

パクロブトラゾールの推定半減期は、砂壌土における[pen-^{14}C]パクロブトラゾー

ル及び[tri-^{14}C]パクロブトラゾールでそれぞれ 759 日及び 1,470 日、シルト質埴壌土における[tri-^{14}C]パクロブトラゾールで 728 日と算出された。

なお、[tri-^{14}C]パクロブトラゾールをシルト質埴壌土（茨城）に 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加した後、2 cm の深さまで湛水し、20±1℃、12 ヵ月間、通気せず静置したままインキュベートする湛水土壌中運命試験が実施され、パクロブトラゾールの推定半減期は 1,340 日と算出された。（参照 2）

（３）好気的土壌中運命試験①

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを砂質壌土及び石灰質埴壌土（ともに英国）に 1.91 mg/kg（0.448 kg ai/ha 相当）の濃度で表面処理し、25℃、20 週間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の親化合物は処理直後に砂質壌土及び石灰質埴壌土でそれぞれ 81.4 及び 81.0%TAR であったが、試験終了時にはそれぞれ 51.8 及び 16.5%TAR と減少した。土壌抽出物中には、親化合物以外に分解物 D が同定され、両土壌で処理 12 週後に最大値 11.3～13.9%TAR 存在した。CO_2 発生量は試験終了時に砂質壌土で 0.8%TAR、石灰質埴壌土で 10.7%TAR であった。非抽出性放射能は、試験終了時に砂質壌土で 16.9%TAR、石灰質埴壌土で 35.9%TAR であった。

パクロブトラゾールの推定半減期は、砂質壌土及び石灰質埴壌土で、それぞれ 214 日及び 63.5 日と算出された。（参照 2）

（４）好気的土壌中運命試験②

[pen-^{14}C]パクロブトラゾールまたは[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを砂壌土（英国）に 1 kg ai/ha 相当量となるよう添加し、20±1℃、12 ヵ月間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

試験終了時、放射能は土壌抽出物中に 76.6～89.1%TAR 存在し、非抽出性放射能は 4.4～5.4%TAR であった。CO_2 生成量は[pen-^{14}C]パクロブトラゾール添加区で試験終了時に 10.5%TAR であったが、[tri-^{14}C]パクロブトラゾール添加区では 1.0%TAR であった。土壌抽出物中で最も多い成分は親化合物であり、試験終了時に 53.3～54.0%TAR 存在した。分解物は、D が経時的に増加し、試験終了時には 15.8～16.8%TAR であった。[tri-^{14}C]パクロブトラゾール添加区では分解物 G が試験終了時に 2.3%TAR 存在した。

パクロブトラゾールの推定半減期は、[pen-^{14}C]パクロブトラゾール及び[tri-^{14}C]パクロブトラゾールで、それぞれ 445 日及び 558 日と算出された。（参照 2）

（５）嫌気的湛水土壌中運命試験

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを砂壌土（英国）及びシルト質壌土（宮城）に 0.6 mg/kg の濃度で表層水に添加し、21℃の暗条件で、120 日間インキュベートする嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

親化合物は、処理直後には水中に 23.6～44.1% TRR、土壌中に 55.3～75.8%TRR 存在したが、試験終了時には水中及び土壌中にそれぞれ 1.5～4.3%TRR 及び 91.5%TRR 存在した。非抽出性放射能は 4.2～7.0%TRR であった。分解物は検出されず、嫌気的条件下でパクロブトラゾールは安定であることが示された。

土壌中運命試験に関して、好気的条件下ではパクロブトラゾールは比較的安定であるが、一部は酸化されて分解物 D（パクロブトラゾールケトン）を生成後、G（1H-1,2,4-トリアゾール）を経て土壌結合残留物あるいは二酸化炭素へと分解されると考えられた。一方、嫌気的条件下ではパクロブトラゾールは安定であった。

（参照 2）

（６）土壌吸着試験

3 種類の海外土壌（砂壌土：米国、シルト質埴壌土：英国、埴壌土：英国）及び 1 種類の国内土壌（砂壌土：鹿児島）を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 0.79～ 2.66、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 40.4～ 263 であった。

以上の結果から、パクロブトラゾールは土壌中で中程度から高い移行性を示すと考えられた。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを pH 4、pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液（組成不明）に 10.2 mg/L の用量で添加し、25℃の暗所、30 日間における加水分解試験が実施された。

パクロブトラゾールはいずれの pH においても試験期間中安定であり、分解されなかった。（参照 2）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを、pH 7 の滅菌緩衝液（組成不明）に 10.4 mg/L の用量で添加し、25±2℃でキセノンランプ光（光強度：1.94～2.50 W/m^2、測定波長：420 nm）を 10 日間照射（東京における春の太陽光下での 100 日間に相当すると推定）し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に検出された放射性成分は親化合物のみであり、パクロブトラゾールはキセノンランプ光の連続照射によって分解を受けないものと考えられた。

（参照 2）

（３）水中光分解試験（自然水）①

[tri-^{14}C]パクロブトラゾールを、滅菌自然水（池水、採取地：スイス国、pH 8.4）に 1.15 mg/L の用量で添加し、23.9±0.3℃でキセノンランプ光（光強度：39.9 W/m^2、

測定波長：300～400 nm）を 20 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

パクロブトラゾールの推定半減期は 23.9 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 123 日であった。

試験終了時に親化合物は 55.0%TAR に減少していた。多くの分解物が存在し、最も多い画分（試験終了時に最大値 14.4%TAR）には分解物 H（4*H*-1,2,4-トリアゾール）が含まれていた。（参照 2）

（4）水中光分解試験（自然水）②

非標識パクロブトラゾールを、滅菌自然水（河川水、採取地：英国、pH 7.46）に 2.0 mg/L の用量で添加し、25±2℃でキセノンランプ光（光強度：37.6 W/m²、測定波長 300～400 nm）を 7 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

パクロブトラゾールの推定半減期は 12.4 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 59.9 日であった。（参照 2）

５．土壌残留試験

沖積・壌土（富山）、洪積・埴壌土（①大分、②三重）、火山灰・軽埴土（茨城）、沖積・砂壌土（香川）及び火山灰・砂壌土（千葉）を用いて、パクロブトラゾール及び分解物 D を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。

推定半減期は表 5 に示されている。（参照 2）

表 5　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度※	土壌	パクロブトラゾール	パクロブトラゾール＋分解物 D
圃場試験	水田	240[G] g ai/ha	沖積・壌土	30 日	
			洪積・埴壌土①	64 日	
			火山灰・軽埴土	19 日	21 日
			沖積・砂壌土	178 日	198 日
	畑地	2,150[SC] g ai/ha	火山灰・砂壌土	47 日	100 日以内
			洪積・埴壌土②	45 日	100 日以内
		7500[G] g ai/ha	火山灰・砂壌土	16 日	18 日
			洪積・埴壌土②	136 日	139 日
容器内試験	水田	0.3 mg/kg	沖積・壌土	191 日	
			洪積・埴壌土①	361 日以上	
		0.2 mg/kg	火山灰・軽埴土	280 日以上	280 日以上
			沖積・砂壌土	280 日以上	280 日以上

	畑地	2.5 mg/kg	火山灰・砂壌土②	40 日	59 日
			洪積・埴壌土	120 日	146 日

※圃場試験では G：粒剤、SC：フロアブル、容器内試験では純品を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

パクロブトラゾール、代謝物 B、D、E 及び F 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。可食部においては、パクロブトラゾールの最高値は、最終散布 60 日後に収穫したやまもも（果実）の 0.06 mg/kg であった。代謝物の最高値は、最終散布 261 日後に収穫した温州みかん（果肉）における代謝物 E の 0.98 mg/kg であった。（参照 2）

（２）魚介類における最大推定残留値

パクロブトラゾールの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が推定された。

パクロブトラゾールの水産 PEC は 0.21 μg/L、BCF は 34（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.036 mg/kg であった。（参照４）

７．後作物残留試験

パクロブトラゾール及び代謝物 D を分析対象とした後作物残留試験が実施された。その結果は別紙 4 に示されている。残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 2）

８．一般薬理試験

ラット、モルモット、イヌ、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6　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) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経	一般症状	Wistar ラット	雄 2	0、100、500、1,000 (経口) 1)	1,000	－	影響なし
	前後肢握力	Wistar ラット	雄 10	0、100、500、1,000 (経口) 1)	1,000	－	影響なし

系	ハロタン麻酔睡眠時間	Wistar ラット	雄 3	0、100、500、1,000 (経口) 1)	100	500	睡眠時間の延長（20%程度）が認められた
末梢神経系	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 4	2.94 mg/L (*in vitro*)	2.94 mg/L	－	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	2.94 mg/L (*in vitro*)	2.94 mg/L	－	影響なし
	摘出気管	Hartley モルモット	雄 4	2.94 mg/L (*in vitro*)	2.94 mg/L	－	影響なし
末梢神経筋接合部	摘出横隔膜	Wistar ラット	雄 4	2.94 mg/L (*in vitro*)	2.94 mg/L	－	影響なし
呼吸・循環器系	血圧 心拍数 心電図 呼吸	ビーグル犬	雄 3	300 (カプセル経口)	300	－	影響なし
消化器系	炭末輸送能	Swiss マウス	雄 10	100 (経口) 2)	100	－	影響なし
血液	溶血作用	NZW ウサギ	4	0.01、0.03、0.1% (*in vitro*)	0.03	0.1	溶血が認められた

－：作用量を設定できなかった。

1)溶媒は 0.5%Tween80 を用いた　　2)溶媒は 0.5%CMC 溶液を用いた

９．急性毒性試験

パクロブトラゾール及び原体混在物①、代謝物 D、E 及び F を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 7 及び表 8 に示されている。（参照 2）

表 7　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	Wistar ラット（雌雄各 10 匹）	3,631	2,884	行動の不活発化、無力性歩行、歩行困難、昏睡及び流涙 死亡例で肺のうっ血及び水腫
	Wistar ラット（雌雄各 5～10 匹）	1,954	1,336	自発運動低下、よろめき歩行、正向反射消失、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難及び尿失禁
	ICR マウス（雌雄各 10 匹）	>5,000	>5,000	立毛、行動の不活発化、鎮静、体重増加及び減少、死亡動物で肝及び腎の退色、胃の赤色点
	Swiss マウス（雌雄各 5～10 匹）	490	1,219	自発運動低下、立毛、よろめき歩行、体温低下及び昏睡
	NZW ウサギ（雌雄各 5 匹）	835	937	体重増加抑制、自発運動低下、よろめき歩行
	Hartley モルモット（雌雄各 5 匹）	542	400～640*	自発運動低下、よろめき歩行
経皮	Wistar ラット（雌雄各 10 匹）	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット（雌雄各 5～10 匹）	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ（雌雄各 5 匹）	>1,000	>1,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット（雌雄各 5～10 匹）	160～250*	99	自発運動低下、流涙、体温低下、昏睡、立毛、呼吸困難及び尿失禁
吸入	Wistar ラット（雌雄各 5 匹）	LC_{50}（mg/L）		体重増加抑制、呼吸数の減少、呼吸深度の増加及び音に対する反応性の鈍化、肺絶対及び比重量の増加
		>4.79	>3.13	

＊：LD_{50} は算出不可であったので、95%信頼限界値の推定値を示した。

表 8　急性毒性試験結果概要（原体混在物及び代謝物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
原体混在物①	経口	Wistar ラット（雌 3 匹）		>250	症状及び死亡例なし
	経皮	Wistar ラット（雌 3 匹）		>1,000	症状及び死亡例なし

代謝物 D	経口	Wistar ラット (雌雄各 5 匹)	713	568	安定性の低下、正向反射の遅れ、異常呼吸、削痩、剖検時に肝の異常
代謝物 E	経口	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	雄で排尿増加、呼吸促迫、運動失調、立毛 死亡例なし
		NMRI マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	痙攣性歩行、立毛、嗜眠及び下痢、剖検時に肝の結合組織様被膜 死亡例なし
代謝物 F	経口	SD ラット (雌雄各 3 匹)	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛及び背彎姿勢 死亡例なし

斜線：試験実施せず

１０．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、Wistar ラットを用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、パクロブトラゾールはウサギの眼に対して軽度～中等度の刺激性を有し、またウサギ及びラットの皮膚に対し軽度の刺激性を有すると考えられた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

パクロブトラゾールの原体混在物①に関して、NZW ウサギを用いた眼刺激性試験が実施された結果、軽度の刺激性が認められた。また Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（stevens の耳/脇腹法の改良法）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、50、250 及び 1,250 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 投与群雄で肝絶対重量の増加、肝アミノピリン *N*-デメチラーゼ(APDM)活性上昇及び尿タンパクの増加が、同群雌で体重増加抑制、摂餌量減少、PT 及び APTT の延長が、250 ppm 以上投与群雌で肝絶対及び比重量[1]増加、肝 APDM 活性上昇が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm (27.7 mg/kg

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）

体重/日）、雌で 50 ppm（8.15 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌(原体:0、50、250 及び 1,250 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、1,250 ppm 投与群雌雄で肝絶対重量増加が、同群雄で血中リンの減少、肝比重量増加、腎絶対及び比重量増加及び肝細胞脂肪変性が、同群雌で RBC 及び Ht 増加、血中カリウム減少、T.Chol、TP 及び Alb 増加が認められた。また、250ppm 以上投与群雌で肝比重量増加が、50 ppm 以上投与群雌で肝細胞脂肪変性が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm（16.0 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（3.54 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。(参照 2)

（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、3、15 及び 450 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。

450 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制及び Alb 減少が、同群雄で TG 増加及び肝細胞脂肪変性が認められた。同群雌雄で ALP 増加、肝 APDM 活性上昇及び肝絶対重量増加が認められた。

本試験において、450 mg/kg 体重/日投与群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 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ(一群雌雄各 10 匹)を用いた経皮(原体:0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週)投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による全身的な影響は認められなかったが、投与部位の皮膚では重度の変化として、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄で、重度の刺激性変化(紅斑及び浮腫)、痂皮形成、潰瘍、過角化症、真皮表層の炎症性細胞浸潤及び浮腫が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群雌雄で~~皮膚に~~軽度の刺激性変化(紅斑及び浮腫)が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮膚に対する毒性の無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

１２．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 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、15、75 及び 300 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 9 に示されている。

15 mg/kg 体重/日投与群雄で肝 APDM 活性上昇が認められたが、対照群と比較し

てわずかな上昇であり、また肝臓に病理組織学的変化は認められなかったため、この用量群での APDM 活性上昇は適応性変化であり、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で肝 APDM 活性上昇等が認められたので、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 2)

表 9　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
300 mg/kg 体重/日	・削痩 ・体重増加抑制 ・TG 増加、TP、Alb、カルシウム減少 ・肝細胞腫大	・削痩 ・Alb、カルシウム減少、CK 増加 ・副腎絶対重量、肝絶対及び比重量増加
75 mg/kg 体重/日 以上	・ALP 増加 ・肝 APDM 活性上昇 ・肝絶対及び比重量増加	・ALP、TG 増加 ・肝 APDM 活性上昇 ・肝風船細胞
15 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、、発がん試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 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。

1,250 ppm 投与群雌雄で肝比重量増加が、同群雄で肝絶対重量増加が、同群雌で体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少、TG 減少、BUN 増加、脂肪変性を伴う肝細胞肥大が認められた。250 ppm 以上投与群雄で脂肪変性を伴う肝細胞肥大が認められた。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して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 250 ppm 以上投与群雄で脂肪変性を伴う肝細胞肥大が、1,250 ppm 投与群雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（2.0 mg/kg 体重/日）、雌で 250 ppm（13.3 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。

【事務局より】

雌で、子宮内膜間質ポリープの発生頻度が統計学的（傾向検定及び 2 群間比較）に有意に増加していますが、申請者は、これは対照群におけるポリープの発生頻度が 0 であった（過去 10 試験では 1 試験のみ対照群で 0 例であり、通常は 10%程度の発生

率の範囲にある、としています）ことに起因する、として、本剤に発がん性はない、と判断しています。
【専門委員より①】
対照群が 0 であったからと言って、無視するべきではない。250 ppm 以上投与群でポリープの発生頻度が増加していると考える。ただし、間質ポリープは非腫瘍性病変とすべき
【専門委員より②】
子宮内膜間質ポリープは腫瘍性病変であり、『発がん性は認められない』とは言えない。
【専門委員より③】
250 ppm 以上投与群雌で間質ポリープの発生頻度が増加していると考えるならば、雌の無毒性量は 50 ppm（2.6 mg/kg 体重/日）となる。

（３）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹、、発がん試験群：一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、25、125 及び 750 ppm）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

750 ppm 投与群雌雄で TG 減少及び肝絶対重量増加が、同群雄で T.Chol 低下及び肝細胞脂肪変性の程度の増加が認められた。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 125 ppm（雄：15.0 mg/kg 体重/日、雌：19.6 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 2）

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄各 15 匹、雌 30 匹）を用いた混餌（原体：0、50、250 及び 1,250 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代は 2 回交配を実施し（児動物：F_{1a}、F_{1b}）、F_{1a} を F_1 世代親動物とし、交配後、出産させた（児動物：F_{2a}）。

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、表 10 に示されている。

本試験において、親動物では 1,250 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 250 ppm 以上で紅涙及び眼瞼肥厚等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 250 ppm （P 雄：24.4 mg/kg 体重/日、P 雌：25.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：23.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：24.8 mg/kg 体重/日）、児動物で雌雄とも 50 ppm（P 雄：4.85 mg/kg 体重/日、P 雌：5.13 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.72 mg/kg 体重/日、F_1 雌：5.14 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 2)

表 10　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_{1a}、F_{1b}		親：F_{1a}、児：F_{2a}	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,250 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝表面斑紋、肝小葉の明瞭化 ・小葉中心性の肝脂肪変性	1,250 ppm 以下毒性所見なし	・紅涙、眼瞼肥厚 ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加
	250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,250 ppm	・肝絶対重量増加（雌）、比重量増加（雌雄） ・低体重（雌） ・不整咬合 ・肝臓の網状隆起、肝臓表面の斑紋 ・小葉中心性肝脂肪変性		・肝絶対重量増加（雌雄）、比重量増加（雌） ・体重増加抑制 ・不整咬合 ・小葉中心性肝脂肪変性	
	250 ppm 以上	・紅涙、眼瞼肥厚		・紅涙、眼瞼肥厚 ・肝比重量増加（雄）	
	50ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、40、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 5 例が死亡した。死亡した 5 例を含め、同群で生殖器周辺及び腹部の被毛の汚れの増加が認められた。また同群で肝の退色、小葉明瞭化及び肥大が認められた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率の低下が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群の 3 例及び 40 mg/kg 体重/日投与群 1 例に口蓋裂が認められた。また、250 mg/kg 体重/日投与群で骨化の程度の異常が認められ、全投与群で骨格変異の発生率が用量相関性に増加した。

本試験の無毒性量は、母動物で 40 mg/kg 体重/日、胎児では 40 mg/kg 体重/日未

満であると考えられた。母動物の生存に影響が認められない用量で催奇形性は認められなかった。(参照 2)

（3）発生毒性試験（ラット）②

胎児に対する無毒性量を求めるために、Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、2.5、10、40 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で腎盂拡張、尿管拡張、尿管屈曲等の内臓異常及び過剰肋骨等の骨格変異が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児では 10 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 2)

（4）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0､25、75 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では､125 mg/kg 体重/日投与群で投与期間初期に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

胎児では､125 mg/kg 体重/日投与群で､前肢の屈曲及び内臓の異常（脾臓の退色）の発生率増加が認められ、骨格変異（過剰肋骨）の発生率増加も認められた。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児ともに 75 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 2)

１４．遺伝毒性試験

パクロブトラゾールの、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 11 に示されており、すべて陰性であったことから、パクロブトラゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 11　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17､M45 株)	10～5,000 μg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98､TA100､TA1535､TA1537､TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	10～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	50～500 μg/mL (+/-S9) （処理時間 3 時間）	陰性
in vivo	小核試験	Swiss マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	0、233、375 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後と殺)	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット（骨髄細胞） （一群雄 6 匹）	0、250 mg/kg 体重 (1 日 1 回 5 日間連続投与)	陰性
		Wistar ラット（骨髄細胞） （一群雌雄各 8～12 匹）	①0、300 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 12 及び 48 時間後と殺) ②0、30、150、300 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間後と殺)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 D、E 及び F の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 12 に示されている通り、試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 12　遺伝毒性試験概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物 D	DNA 修復試験	*B. subtilis* (H17、M45 株)	20～5,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli*(WP2 *uvrA* 株)	10～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 E	DNA 修復試験	*E. coli*(pol A^+、pol A^-株)	62.5～1,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、1538 株)	20～12,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
代謝物 F	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	20～5,120 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	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「パクロブトラゾール」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、吸収されたパクロブトラゾールは肝、腎、副腎及び脂肪組織に比較的高く分布したが、消失半減期は短く、速やかに排泄された。糞中及び尿中への排泄は同程度であり、また糞中排泄の大部分は胆汁を介するものであった。排泄物及び組織中の主要成分は代謝物 B の抱合体及び C であり、親化合物は尿中には存在量は痕跡程度であり、糞中及び胆汁中でも 5%TAR 以下であった。

植物体内運命試験の結果、主要成分は親化合物及び代謝物 B であり、また[tri-^{14}C]パクロブトラゾール処理区では代謝物 E 及び F も主要成分として存在した。

パクロブトラゾール及び代謝物 B、D、E 及び F を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。可食部において、パクロブトラゾールの最高値は、最終散布 60 日後に収穫したやまもも（果実）の 0.06 mg/kg であった。代謝物の最高値は、最終散布 261 日後に収穫した温州みかん（果肉）における代謝物 E の 0.98 mg/kg であった。また、魚介類におけるパクロブトラゾールの最大推定残留値は 0.036 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、パクロブトラゾール投与による影響は、主に体重増加量及び肝臓に認められた。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。また、母動物の生存に影響が認められない用量で、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をパクロブトラゾール（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 13 に示されている。

ラットを用いた発生毒性試験①において、胎児に対する無毒性量が設定できなかったが、より低用量の濃度を設定した発生毒性試験②の結果を考慮すると、胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた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 2.0 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 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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 13　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）[1)] 農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、5.46、27.7、139 雌：0、8.15、39.6、205	雄：27.7　雌：~~39.6~~ 8.15 雌雄：肝 APDM 活性上昇等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、3.21、16.0、81.6 雌：0、3.54、17.9、90.7	雄：16.0　雌：~~3.54~~　－ 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：肝脂肪変性
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、250、1,250 ppm 雄：0、2.0、10.0、50.2 雌：0、2.6、13.3、69.0	雄：2.0　雌：13.3 雄：脂肪変性を伴う肝細胞肥大 雌：体重増加抑制
	2 世代 繁殖試験	0、50、250、1,250 ppm P 雄：0、4.85、24.4、121 P 雌：0、5.13、25.9、126 F_1 雄：0、4.72、23.2、117 F_1 雌：0、5.14、24.8、124	親動物 P 雄：24.4　F_1 雄：23.2 P 雌：25.9　F_1 雌：24.8 児動物 P 雄：4.85　F_1 雄：4.72 P 雌：5.13　F_1 雌：5.14 親動物雌雄：体重増加抑制等 児動物：紅涙、眼瞼肥厚等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験①	0、40、100、250	母動物：40　胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発生率増加 （母動物の生存に影響しない用量で催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験②	0、2.5、10、40、100	母動物：100　胎児：10 母動物：毒性所見なし 胎児：腎盂拡張、尿管拡張等 （催奇形性は認められない）
マウス	2 年間 発がん性 試験	0、25、125、750 ppm 雄：0、3.0、15.0、90.4 雌：0、3.8、19.6、119	雄：15.0　雌：19.6 雌雄：TG 減少及び肝絶対重量増加 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、75、125	母動物及び胎児：75 母動物：体重増加抑制等 胎児:前肢の屈曲及び内臓異常の発生率増加 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、3、15、450	雌雄：15 雌雄：体重増加抑制等

	1 年間 慢性毒性 試験	0、15、75、300	雌雄：15 雌雄：肝 APDM 活性上昇等
ADI			NOAEL：2.0 ADI：0.02 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

－：無毒性量を設定できず
NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ADI：一日摂取許容量
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/分解物等略称＞

記号	略称	化　　学　　名
B	パクロブトラゾール ジオール	5-(4-クロロフェニル-2,2-ジメチル-4-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ペンタン-1,3-ジオール
C	パクロブトラゾール酸	5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ペンタン酸
D	パクロブトラゾール ケトン	1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-2-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) ペンタン-3-オン
E	トリアゾリルアラニン	2-アミノ-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピオン酸
F	トリアゾリル酢酸	3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル) 酢酸
G		1*H*-1,2,4-トリアゾール
H		4*H*-1,2,4-トリアゾール
原体混在物①		（原体混在物）

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APDM	アミノピリン *N*-デメチラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CK	クレアチンキナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）																			
					パクロブトラゾール				抱合体*		B		D				E				F			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1986 年度	1	240[G]	1	47	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	0.36	0.35	0.17	0.16	0.15	0.14	0.09	0.08
	1		1	55	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01			<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	0.06	0.06	<0.05	<0.05	0.02	0.02	0.09	0.08
水稲 (玄米) 1992 年度	1	180[G]	1	55	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005																
	1		1	38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005																
水稲 (稲わら) 1986 年度	1	240[G]	1	47	0.09	0.08	0.07	0.07	0.08	0.08	0.09	0.08	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04			0.20	0.19		
	1		1	55	0.26	0.26	0.23	0.21	0.23	0.22	0.23	0.22	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04			<0.04	<0.04		
水稲 (稲わら) 1992 年度	1	180[G]	1	55	0.20	0.20	0.21	0.20																
	1		1	38	0.15	0.14	0.21	0.21																
温州みかん (果実) 1989 年度	1	2,580[SC]	1	261	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			0.98	0.96			0.05	0.04		
	1		1	272	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005			0.61	0.60			<0.02	<0.02		
温州みかん (果皮) 1989 年度	1		1	261	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			0.17	0.17			0.07	0.07		
	1		1	272	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.04	<0.04	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02			0.35	0.34			<0.02	<0.02		
もも (果肉) 1986 年度	1	430[SC]	4	14	0.01	0.01	0.012	0.012	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.26	0.26	0.14	0.14	<0.02	<0.02		
			4	21	<0.01	<0.01	0.006	0.006	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.22	0.22	0.11	0.10	<0.02	<0.02		
			4	28	<0.01	<0.01	0.007	0.006	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.20	0.19	0.12	0.10	<0.02	<0.02		
	1	387[SC]	4	18	0.01	0.01	0.008	0.008	0.01	0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01			0.30	0.29	0.25	0.24	<0.02	<0.02		
			4	24	0.01	0.01	0.026	0.026	0.01	0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01			0.25	0.25	0.14	0.11	<0.02	<0.02		
			4	31	<0.01	<0.01	0.007	0.007	0.01	0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01			0.30	0.30	0.16	0.16	<0.02	<0.02		
もも (果皮) 1986 年度	1	430[SC]	4	14	0.15	0.14	0.16	0.16	0.14	0.13	0.05	0.05	<0.01	<0.01			0.48	0.46	0.34	0.28	<0.02	<0.02		
			4	21	0.04	0.03	0.11	0.10	0.04	0.04	0.03	0.03	<0.01	<0.01			0.37	0.36	0.29	0.26	<0.02	<0.02		
			4	28	0.06	0.06	0.07	0.07	0.05	0.04	0.04	0.04	<0.01	<0.01			0.52	0.50	0.25	0.25	<0.02	<0.02		

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）																			
					パクロブトラゾール				抱合体*		B		D				E				F			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		公的分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (果皮) 1986 年度	1	387SC	4	18	0.13	0.13	0.11	0.10	0.13	0.12	0.07	0.07	<0.01	<0.01			0.60	0.58	0.25	0.22	<0.02	<0.02		
			4	24	0.42	0.42	1.02	1.01	0.25	0.25	0.17	0.17	<0.01	<0.01			0.57	0.56	0.37	0.34	0.02	0.02		
			4	31	0.36	0.36	0.33	0.32	0.30	0.30	0.19	0.19	<0.01	<0.01			0.59	0.58	0.41	0.40	0.02	0.02		
もも (果肉) 1986 年度	1	860SC	1	95	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.30	0.30			<0.02	<0.02		
	1		1	103	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.33	0.32			<0.02	<0.02		
もも (果皮) 1986 年度	1		1	95	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.24	0.24			<0.02	<0.02		
	1		1	103	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.52	0.50			0.02	0.02		
おうとう (果実) 1986 年度	1	430SC	2	14	0.05	0.05	0.050	0.048	0.04	0.04	0.02	0.02	<0.01	<0.01			0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
			2	21	0.01	0.01	0.014	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
			2	28	0.01	0.01	0.011	0.010	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01			0.05	0.05	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
	1	968SC	2	19	0.01	0.01	0.015	0.014	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.03	0.03	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02		
おうとう (果実) 1986 年度	1	860SC	1	76	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			<0.02	<0.02			<0.02	<0.02		
	1	774SC	1	56	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			0.03	0.03			<0.02	<0.02		
やまもも (果実) 1994 年度	1	1,290SC	1	60	0.02	0.02																		
			1	75	<0.01	<0.01																		
	1		1	60	0.06	0.06																		
			1	75	<0.01	<0.01																		

＊：パクロブトラゾールを抱合体を含めて分析したもの
・G：粒剤、SC:フロアブル
・定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

＜別紙４：後作物残留試験成績＞

前作			作物名 実施年	試験圃場数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
作物名 実施年	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)				パクロブトラゾール (抱合体を含む)		D	
						最高値	平均値	最高値	平均値
水稲	180[G]	1 (単年)	にんじん (根部) 1988年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			さや えんどう (さや) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
		4 (4年 連続)	にんじん (根部) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			さや えんどう (さや) 1998年度	1	279	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

注）G：粒剤
・定量限界未満のデータは定量限界値に＜を付した。

＜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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2　農薬抄録パクロブトラゾール（植物成長調整剤）（平成 19 年 7 月 31 日改定）：シンジェンタジャパン株式会社
3　食品健康影響評価について
（URL: http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-paclobutrazol-191204.pdf）
4　パクロブトラゾールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
5　第 218 回食品安全委員会
（URL: http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai218/index.html）
6　第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会
（URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai11/index.html）
7　第 42 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai42/index.html）