

（案）

## 農薬評価書

# ピリプロキシフェン

（第 2 版）

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             | 4  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿    | 4  |
| ○要約                      | 6  |
| <br>                     |    |
| I. 評価対象農薬の概要             | 7  |
| 1. 用途                    | 7  |
| 2. 有効成分の一般名              | 7  |
| 3. 化学名                   | 7  |
| 4. 分子式                   | 7  |
| 5. 分子量                   | 7  |
| 6. 構造式                   | 7  |
| 7. 開発の経緯                 | 7  |
| <br>                     |    |
| II. 安全性に係る試験の概要          | 8  |
| 1. 動物体内運命試験              | 8  |
| (1) 血中濃度推移               | 8  |
| (2) 排泄（単回経口）             | 8  |
| (3) 排泄（反復経口）             | 9  |
| (4) 胆汁中排泄                | 9  |
| (5) 体内分布                 | 9  |
| (6) 代謝物同定・定量             | 10 |
| 2. 植物体内運命試験              | 11 |
| (1) キュウリ                 | 11 |
| (2) 土壌からキュウリへの吸収移行及び代謝試験 | 11 |
| (3) トマト                  | 13 |
| (4) オレンジ                 | 13 |
| 3. 土壌中運命試験               | 14 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験           | 14 |
| (2) 土壌表面光分解試験            | 15 |
| (3) 土壌吸着試験               | 15 |
| (4) 土壌溶脱性試験              | 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              | 16 |
| 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.....                           | 19 |
| 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.....                         | 20 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....               | 20 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....               | 20 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）.....                | 21 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....                  | 22 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①.....                 | 22 |
| (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②.....                 | 22 |
| (4) 18 カ月間発がん性試験（マウス）.....               | 23 |
| 12. 生殖発生毒性試験.....                        | 24 |
| (1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....                   | 24 |
| (2) 発生毒性試験（ラット①、器官形成期投与）.....            | 25 |
| (3) 発生毒性試験（ラット②、妊娠前～妊娠初期投与）.....         | 26 |
| (4) 発生毒性試験（ラット③、妊娠～分娩期（周産期及び授乳期）投与）..... | 27 |
| (5) 発生毒性試験（ウサギ）.....                     | 27 |
| 13. 遺伝毒性試験.....                          | 28 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価.....                         | 30 |
| ・別紙 1：代謝物/分解物等略称.....                    | 33 |
| ・別紙 2：検査値等略称.....                        | 34 |
| ・別紙 3：作物残留試験成績（国内）.....                  | 35 |
| ・別紙 3：作物残留試験成績（国内）.....                  | 35 |
| ・別紙 4：作物残留試験成績（海外）.....                  | 36 |
| ・別紙 5：推定摂取量.....                         | 37 |
| ・参照.....                                 | 38 |

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

－清涼飲料水関連－

|                  |                                                                  |
|------------------|------------------------------------------------------------------|
| 2003 年 7 月 1 日   | 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正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 0701015 号）（参照 1） |
| 2003 年 7 月 3 日   | 同接受                                                              |
| 2003 年 7 月 18 日  | 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 2）                                       |
| 2003 年 10 月 8 日  | 追加資料受理（参照 3）<br>（ピリプロキシフェンを含む要請対象 93 農薬を特定）                      |
| 2003 年 10 月 27 日 | 第 1 回農薬専門調査会（参照 4）                                               |
| 2004 年 1 月 28 日  | 第 6 回農薬専門調査会（参照 5）                                               |
| 2005 年 1 月 12 日  | 第 22 回農薬専門調査会（参照 6）                                              |

－適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連－

|                            |                                                                        |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 2005 年 10 月 21 日           | 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：茶）                               |
| 2005 年 11 月 8 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、同接受（厚生労働省発食安第 1108001 号）（参照 7～56）      |
| 2005 年 11 月 10 日           | 第 119 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 57）                                          |
| 2005 年 11 月 29 日           | 残留農薬基準告示（参照 58）                                                        |
| 2006 年 7 月 18 日            | 厚生労働省より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受（厚生労働省発食安第 0718032 号）（参照 59） |
| 2006 年 7 月 19 日            | 第 2 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 60）                                            |
| 2006 年 7 月 20 日            | 第 153 回食品安全委員会第（要請事項説明）（参照 61）                                         |
| 2006 年 8 月 2 日             | 第 3 回農薬専門調査会総合評価第一部会第（参照 62）                                           |
| 2007 年 1 月 22 日            | 追加資料受理（参照 63）                                                          |
| 2007 年 4 月 11 日            | 第 10 回農薬専門調査会総合評価第一部会（参照 64）                                           |
| 2007 年 5 月 16 日            | 第 17 回農薬専門調査会幹事会（参照 65）                                                |
| 2007 年 5 月 31 日            | 第 192 回食品安全委員会（報告）（参照 66）                                              |
| 2007 年 5 月 31 日より 6 月 29 日 | 国民からの御意見・情報の募集                                                         |
| 2007 年 8 月 1 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                                               |
| 2007 年 8 月 2 日             | 第 201 回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照 67）                           |

－第 2 版関係－

|                 |                                                                 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------|
| 2008 年 4 月 16 日 | インポートトレランス申請（クランベリー）                                            |
| 2008 年 6 月 2 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、同接受（厚生労働省発食安第 0602003 号）（参照 68） |
| 2008 年 6 月 5 日  | 第 241 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 69）                                   |
| 2008 年 8 月 19 日 | 第 42 回農薬専門調査会幹事会（参照 70）                                         |

<食品安全委員会委員名簿>

| (2006 年 6 月 30 日まで) | (2006 年 12 月 20 日まで) | (2006 年 12 月 21 日から) |
|---------------------|----------------------|----------------------|
| 寺田雅昭（委員長）           | 寺田雅昭（委員長）            | 見上 彪（委員長）            |
| 寺尾允男（委員長代理）         | 見上 彪（委員長代理）          | 小泉直子（委員長代理*）         |
| 小泉直子                | 小泉直子                 | 長尾 拓                 |
| 坂本元子                | 長尾 拓                 | 野村一正                 |
| 中村靖彦                | 野村一正                 | 畑江敬子                 |
| 本間清一                | 畑江敬子                 | 廣瀬雅雄**               |
| 見上 彪                | 本間清一                 | 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）            | 小澤正吾  | 出川雅邦                |
| 廣瀬雅雄（座長代理）          | 高木篤也  | 長尾哲二                |
| 石井康雄                | 武田明治  | 林 真                 |
| 江馬 真                | 津田修治* | 平塚 明                |
| 太田敏博                | 津田洋幸  | 吉田 緑                |
|                     |       | *：2005 年 10 月 1 日から |

| (2007 年 3 月 31 日まで) |      |      |
|---------------------|------|------|
| 鈴木勝士（座長）            | 三枝順三 | 根岸友恵 |
| 廣瀬雅雄（座長代理）          | 佐々木有 | 林 真  |
| 赤池昭紀                | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄                | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介                | 田村廣人 | 細川正清 |
| 上路雅子                | 津田修治 | 松本清司 |
| 臼井健二                | 津田洋幸 | 柳井徳磨 |
| 江馬 真                | 出川雅邦 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿                | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博                | 中澤憲一 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩                | 納屋聖人 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾                | 成瀬一郎 | 若栗 忍 |
| 小林裕子                | 布柴達男 |      |

| (2007 年 4 月 1 日から) |      |      |
|--------------------|------|------|
| 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               | 高木篤也 | 平塚 明 |
| 石井康雄               | 玉井郁巳 | 藤本成明 |
| 泉 啓介               | 田村廣人 | 細川正清 |

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

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  
西川秋佳\*\*

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4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）  
林 眞（座長代理\*）  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\*: 2007年6月30日まで

\*\*\*\*: 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

鈴木勝士（座長）  
林 眞（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

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  
吉田 緑  
若栗 忍

## 要 約

4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である「ピリプロキシフェン」(CAS No. 95737-68-1) 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（キュウリ、トマト及びオレンジ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（マウス及びラット）、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）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。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。

各試験の無毒性量で得られた最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピリプロキシフェン

英名：pyriproxyfen (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：4-フェノキシフェニル(*RS*)-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル

英名：4-phenoxyphenyl(*RS*)-2-(2-pyridyloxy)propyl ether

CAS (No. 95737-68-1)

和名：2-[1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシ]ピリジン

英名：2-[1-methyl-2-(4-phenoxyphenoxy)ethoxy]pyridine

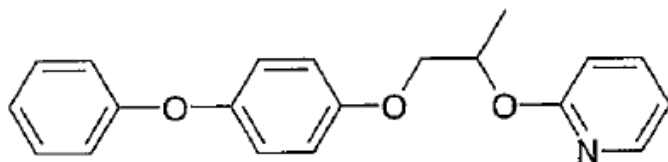
### 4. 分子式

$C_{20}H_{19}NO_3$

### 5. 分子量

321.38

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピリプロキシフェンは、1981年に住友化学株式会社により開発された4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である。本剤は、幼若ホルモンとして作用し、蛹化・成虫化の変態阻害作用等によりコナジラミ類、アブラムシ類、アザミウマ類等に対して殺虫効果を発現する。

日本では1995年にラノー乳剤（ピリプロキシフェン10.0%含有）、1997年にラノーテープ（ピリプロキシフェン1.0 g/m<sup>2</sup>含有）が農薬登録され、海外では韓国、タイ、フランス、アメリカ等で農薬登録されている。

このたび、クランベリーへのインポートトレランス申請がなされている。



## Ⅱ. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（Ⅱ. 1～6）は、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェン）及びピリジン環の 2、6 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリプロキシフェンに換算した。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）血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェンを低用量（2mg/kg 体重）または高用量（1,000 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。

低用量群における血中放射能濃度は、雄において投与 4 時間後、雌において 8 時間後に最高値に達し（ $T_{\max}$ ）、最高濃度（ $C_{\max}$ ）は、雄で 0.399  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.086  $\mu\text{g/g}$  であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は、雄で 10 時間、雌で 14 時間であった。

高用量群における血中放射能濃度は、雌雄とも 8 時間後に最高値に達し、 $C_{\max}$  は、雄で 70  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 12  $\mu\text{g/g}$  であった。 $T_{1/2}$  は雌雄とも 12 時間であった。（参照 10、11）

表 1 血中放射能濃度推移

|                                | 低用量   |       | 高用量 |    |
|--------------------------------|-------|-------|-----|----|
|                                | 雄     | 雌     | 雄   | 雌  |
| $T_{\max}$ （時間）                | 4     | 8     | 8   | 8  |
| $C_{\max}$ （ $\mu\text{g/g}$ ） | 0.399 | 0.086 | 70  | 12 |
| $T_{1/2}$ （時間）                 | 10    | 14    | 12  | 12 |

#### （2）排泄（単回経口）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェンまたは [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェンをそれぞれ低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与 10 時間後に軟便・下痢が認められたが翌日以降には回復した。低用量群には影響は認められなかった。

投与後 2 日間に総投与放射能（TAR）の 93.1～95.8%、7 日間に 96.3～97.6% TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞（約 80～90%）中であり、尿（約 8 %以下）中は少なかった。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピリプロキシフェンを投与した場合、高用量群において、投与後 1 日以内に軟便・下痢の症状が認められたが、低用量群では認められなかった。投与後 2 日間に 88.9～92.9% TAR、7 日間に 92.3～98.5% TAR が尿、糞及び呼気中に排泄された。排泄率は糞中が 84.7～93.2% TAR で高く、尿中が 4.9～11.8% TAR、呼気中が 0.2～0.5% TAR であった。（参照 8、9）

表 2 尿中及び糞中排泄率（%TAR）

|                                 |   | 低用量 |      | 高用量  |      |
|---------------------------------|---|-----|------|------|------|
|                                 |   | 尿   | 糞    | 尿    | 糞    |
| [phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン | 雄 | 8.3 | 89.3 | 6.8  | 89.6 |
|                                 | 雌 | 5.2 | 91.7 | 4.8  | 91.5 |
| [pyr- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン | 雄 | 5.7 | 86.1 | 7.5  | 89.0 |
|                                 | 雌 | 4.9 | 93.2 | 11.8 | 84.7 |

**（３）排泄（反復経口）**

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回反復経口投与し、最終投与 24 時間後に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを 1 回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿中及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 2 日間に 87.9～89.8%TAR、7 日間に 91.6～92.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は糞（約 80%）中であり、尿（約 12%以下）中は少なかった。（参照 8）

表 3 尿中及び糞中排泄率（投与量に対する割合、%TAR）

|                                 |   | 低用量  |      |
|---------------------------------|---|------|------|
|                                 |   | 尿    | 糞    |
| [phe- <sup>14</sup> C]ピリプロキシフェン | 雄 | 11.5 | 81.2 |
|                                 | 雌 | 8.8  | 82.8 |

**（４）胆汁中排泄**

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低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 2 日間の糞、尿、胆汁及び消化管内容物への排泄量の定量及び胆汁中代謝物の同定を行った。

投与後 2 日間の排泄量は 79.9～90.2%TAR であり、糞中排泄率は 38.4～51.3%、胆汁排泄率は 33.8～36.5%であった。胆汁中には、4'-OH-Pyr、4'-OH-POPA、4'-OH-POP 及び 5,4'-OH-Pyr の硫酸抱合体が検出されたが、未変化のピリプロキシフェンは検出されなかった。胆汁中に未変化のピリプロキシフェンが検出されなかったので単回投与の糞中に排泄された未変化体（31～37%TAR）は未吸収のものであり、ピリプロキシフェンの吸収率は 63～69%であると考えられた。（参照 8）

**（５）体内分布**

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回反復経口投与し、最終投与 24 時間後に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを 1 回経口投与して、体内分布が調べられた。

単回経口投与における主要組織内の残留放射能濃度は、表 4 に示されている。低用量群では、脂肪以外の組織において投与 2～8 時間後に最高濃度となり、

以後半減期 8～35 時間で減少し、投与 72 時間後には 0.03  $\mu\text{g/g}$  以下となった。組織別放射能分布量は肝臓において最も高く、8 時間後に最高濃度 2.13～2.44  $\mu\text{g/g}$  (3.6～4.5%TAR) となった。

高用量群では、脂肪以外の組織において投与 2～8 時間後に最高濃度となり、以後半減期 5～17 時間で減少し、投与 72 時間後には 12  $\mu\text{g/g}$  以下となった。腎臓及び肝臓における最高濃度はそれぞれ雄で 83 及び 323  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 34 及び 155  $\mu\text{g/g}$  であった。脂肪においては投与 12 (雄) 及び 24 (雌) 時間後に最高濃度 (170 及び 155  $\mu\text{g/g}$ ) となり、半減期 23～35 時間で減少し、投与 72 時間後には 46 及び 45  $\mu\text{g/g}$  となった。組織別放射能分布量は全ての組織、時点で 2.3%TAR 未満であった。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群及び反復投与群で 0.010～0.048  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 8.0～9.5  $\mu\text{g/g}$  であった。その他の組織では、低用量群及び反復投与群で 0.006  $\mu\text{g/g}$  以下、高用量群で 2.6  $\mu\text{g/g}$  以下であった。

表 4 主要組織内の残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

|             |   | $T_{\text{max}}$ 付近 <sup>1)</sup>                 | 最終試料採取時間<br>(168 時間後)                                           |
|-------------|---|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 低<br>用<br>量 | 雄 | 肝臓(1.83)、血液(0.399)、腎臓(0.322)、脂肪(0.189)            | 脂肪(0.010)、肝臓(0.003)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、骨(0.001)、血液(<0.001)     |
|             | 雌 | 肝臓(2.13)、脂肪(0.311)、腎臓(0.151)、卵巣(0.103)、血液(0.086)  | 脂肪(0.013)、肝臓(0.004)、卵巣(0.002)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、血液(<0.001)    |
| 高<br>用<br>量 | 雄 | 肝臓(295)、脂肪(96)、腎臓(70)、血液(70)                      | 脂肪(8.0)、肝臓(1.7)、腎臓(0.4)、筋肉(0.3)、脾臓(0.2)、脳(0.2)、血液(<0.3)         |
|             | 雌 | 肝臓(151)、脂肪(124)、腎臓(34)、卵巣(32)、肺(19)、心臓(18)、血液(12) | 脂肪(9.5)、肝臓(1.5)、卵巣(0.9)、腎臓(0.4)、子宮(0.3)、脳(0.3)、脾臓(0.2)、血液(<0.3) |

1) 低用量群において、雄は 4 時間後、雌は 8 時間後。

高用量群において、雌雄とも 8 時間後。

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群で 0.014～0.015  $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 6.0～6.3  $\mu\text{g/g}$  であった。（参照 8～11）

## （6）代謝物同定・定量

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低用量または高用量で単回経口投与、また非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回連続経口投与し、最終投与 24 時間後に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキ

シフェンを 1 回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における代謝物は表 5 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン投与群では、投与後 2 日間の尿及び糞中の代謝物はそれぞれ 11 及び 17 種類の計 26 種類以上が検出され、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン投与群では、尿及び糞中の代謝物を 13 種類以上が検出され、そのうち 10 種類の代謝物を同定し代謝経路を推定した。

主要代謝物は末端フェニル基 4'位が酸化された B であり、その他末端フェニル基 2'位またはピリジン環 5 位の水酸化による G または J、フェニル基 4'位及びピリジン環 5 位の水酸化による E、脱フェニル化による K、プロピルフェニルエーテル結合の開裂による F、及び B または E の硫酸またはグルクロン酸抱合化を受けた代謝物を同定したが、いずれも 10%TAR 未満であった。

未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に排泄され、21.2～37.2%TAR であった。

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを低用量で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

血液中の主要代謝物は E の硫酸抱合体であり、最高濃度は雄で 0.358 µg/g、雌で 0.037 µg/g であった。肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも B の硫酸抱合体、E の硫酸抱合体、C の硫酸抱合体であった。なお、雌の肝臓においては、B も主要代謝物であった。

（参照 8～10）

表 5 尿及び糞中における代謝物（%TAR）

| 投与条件   | 標識体                                 | 投与量 | 部位 | 親化合物      | 代謝物                                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------|-----|----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 単回経口投与 | [phe- <sup>14</sup> C]<br>ピリプロキシフェン | 低用量 | 尿  | —         | D の硫酸抱合体(0.5～3.1)、B の硫酸抱合体(0.4～1.0)                                                                                         |
|        |                                     |     | 糞  | 31.1～37.2 | B(24.5～43.3)、E(2.0～8.5)、C(1.3～3.3)、D(0.4～0.5)、G(0.2%)、H(0.2)                                                                |
|        |                                     | 高用量 | 尿  | —         | D の硫酸抱合体(0.3～1.6)、B の硫酸抱合体(0.5～1.0)                                                                                         |
|        |                                     |     | 糞  | 25.1～31.1 | B(35.2～48.3)、B の硫酸抱合体(2.1～3.7)、C の硫酸抱合体(1.1～2.6)、E(1.0～1.5)、C(0.8～1.4)、E の硫酸抱合体(0.4～1.3)、G の硫酸抱合体(0.5～0.7)、G(0.2)、POPA(0.2) |
|        | [pyr- <sup>14</sup> C]<br>ピリプロキシフェン | 低用量 | 尿  | —         | F(1.0～1.7)、B の硫酸抱合体(0.3～0.4)                                                                                                |
|        |                                     |     | 糞  | 21.2～34.8 | B(23.3 から 47.2)、E(1.2～7.2)、G(1.8～2.8)、K(0.8～1.1)、B の硫酸抱合体(0.4)、E の抱合体(0.2～0.3)、J(0.3)、B のグルクロン酸抱合体(0.2～0.3)                 |
|        |                                     | 高用量 | 尿  | 1.3～2.7   | F(3.0～4.9)、B(1.0～5.6)、B の硫酸抱合体(0.2～0.8)、E の硫酸抱合体(0.1～0.2)                                                                   |
|        |                                     |     | 糞  | 21.9～32.5 | B(38.4～46.4)、B の硫酸抱合体(1.2～1.6)、K(1.2～1.6)、B のグルクロン酸抱合体、E(0.3～0.4)、E の硫酸抱合体(0.3～0.9)、G(0.2)、                                 |

|                |                                         |     |   |          |                                                                     |
|----------------|-----------------------------------------|-----|---|----------|---------------------------------------------------------------------|
|                |                                         |     |   |          | J (0.1)                                                             |
| 反復<br>経口<br>投与 | [phe- <sup>14</sup> C]<br>ピリプロキシ<br>フェン | 低用量 | 尿 | —        | D(0.8~3.8)、B の硫酸抱合体(0.6~1.4)                                        |
|                |                                         |     | 糞 | 6.5~11.4 | B(34.5~54.4)、C(2.7~8.3)、E(0.8~3.0)、<br>D(0.4~0.6)、G(0.2)、H(0.1~0.4) |

（注）数値は5匹の平均値を示す。

検出限界未満であったものは計算に用いなかったため一部は2～4匹の平均値である。

## 2. 植物体内運命試験

### （1）キュウリ

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[py-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのメタノール溶液をキュウリ（品種名：相模半白）に約 200 µg ai/葉もしくは約 30 µg ai/2 果実に塗布し、葉面処理では処理 0、1、3、7、14 及び 21 日後に葉、処理葉以外の茎葉部及び果実を、果実表面処理では処理 0、3 及び 7 日後に果実を検体として採取し、植物体内運命試験が実施された。収穫した葉及び果実は、表面洗浄液、抽出液及び未抽出残渣に分画した。

残留放射能は、試験期間を通して、葉及び果実においてそれぞれ総処理放射能 (TAR) の 95.7~102.4%(15.1~19.2 mg/kg) 及び 91.0~104.2% TAR (0.07~2.24 mg/kg) であった。

表面洗浄液中の放射能は、処理 21 日後（葉）及び 7 日後（果実）において、それぞれ 20.5~37.6% TAR（葉）、1.4~2.1% TAR（果実）と徐々に減少したが、抽出液中の放射能は、52.5~66.4% TAR（葉）、80.7~83.9% TAR（果実）に、未抽出残渣中の放射能も、8.8~11.0% TAR（葉）、8.9~12.7% TAR（果実）と徐々に増加した。葉に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し（21 日後 29.6~45.4% TAR）、半減期は 12.5~18.4 日であったのに対し、果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し（7 日後 8.2~8.5% TAR）、半減期は 1.9~2.0 日であった。

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の代謝物は、遊離体の B、J、K、H、L と極性代謝物であった。葉における極性代謝物は、B、J、K、H、M、C、I のグルコース抱合体であった。また、果実における極性代謝物は、B、K、J、H、M、C 及び D のグルコース抱合体であった。

キュウリにおけるピリプロキシフェンの主要代謝経路は、エーテル結合の開裂による H の生成、フェニル基 4'位の水酸化及びピリジン環 5 位の水酸化による B 及び J の生成であった。主要代謝物は B、H、J 及び K であり、いずれもほとんどがグルコース抱合体の形で存在していた。（参照 12）

### （2）土壌からキュウリへの吸収移行及び代謝試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのアセトニトリル溶液（それぞれ 511 µg、498 µg を含む）を 100 g の土壌（乾土）に添加し、これを開花期のキュウリ（品種名：相模半白）を栽培したワグネルポットの土壌表面に処理（250 g ai/ha 相当）し、土壌からキュウリへの吸収移行及び代謝試験が実施された。処理直後及び 7 日後に土壌を採取し、土壌表面から 10 cm までの層（土壌 I）とそれ以下の層（土壌 II）に分画した。キュウリは 7 日後に採取し、果実と茎葉部に分画した。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5～100%TAR であり、多くは土壌 I に存在し、土壌 II には 0.3%TAR 未満存在した。土壌 I には、ピリプロキシフェンが 53.9～55.6%TAR 存在し、他に B、J 及び K 微量検出された。土壌抽出残渣には 30.7～34.8%TAR が残存した。

キュウリに存在する放射能は[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの場合、0.1%TAR 未満であった。[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの場合、果実に 0.5%TAR、茎葉部に 0.3%TAR 存在したが、ピリプロキシフェンは検出されず、残留放射能の大部分は F (0.1～0.4%TAR) であった。（参照 13）

### （３）トマト

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液と空製剤の希釈混合液を、トマト（品種：Bush Beefsteak）の果実に 1 回につき約 150g ai/ha で収穫前約 35 日、約 21 日及び 7 日の 3 回散布した。最終処理 7 日後に収穫し、植物体内運命試験が実施された。

成熟トマト果実中の残留放射能の分布は表 6 に示されている。総残留放射能濃度（TRR）は 0.259～0.335 mg/kg で、表面洗浄液、搾りかす（残渣を除く）及び果汁から合計で残留放射能（TRR）の約 95%が抽出された。主な残留物としてピリプロキシフェンが 49.8～67.6%TRR（0.132～0.237 mg/kg）、その他に代謝物として、B、C、D、F、K、L 及び M が遊離体あるいは抱合体<sup>1</sup>として 1.9～6.8%TRR 検出された。特に、果実の抽出液中の M は抱合体を含むと 10.9%TRR 検出された。ピリプロキシフェンと B は果汁では検出されなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が検出された。トマトにおける主要代謝経路はフェニル基 4'位の水酸化及びエーテル結合の開裂であると考えられた。（参照 14）

表 6 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

|       | [phe- <sup>14</sup> C]標識体 |       | [pyr- <sup>14</sup> C]標識体 |       |
|-------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
|       | %TRR                      | mg/kg | %TRR                      | mg/kg |
| 表面洗浄液 | 3.3                       | 0.011 | 1.8                       | 0.005 |
| 搾りかす  | 82.4                      | 0.276 | 65.3                      | 0.169 |
| 果汁    | 14.3                      | 0.048 | 32.9                      | 0.085 |
| 総計    | 100                       | 0.335 | 100                       | 0.259 |

### （４）オレンジ

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを水で希釈し、バレンシアオレンジ（品種：Cutter Valencia）の果樹に 225 g ai/ha を茎葉散布した。処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、植物体内運命試験が実施された。

果実は、表面洗浄液、果皮、果肉残渣及び果汁に分画し、葉は表面洗浄液と洗浄葉に分画し、さらに洗浄葉を抽出液と未抽出残渣に分画した。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 7 に示されている。果実における総残留放射能（TRR）は 0.087～0.203 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 45.1～47.9%TRR（0.039～0.097 mg/kg）で、その大部分は果皮に存在した。主要代謝

<sup>1</sup> どの成分の抱合体かは同定されていない。

物として B が 4.1～6.5%TRR であった。抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満（合計では 26.1～37.1%TRR）であった。

葉における総残留放射能濃度は 7.22～9.14 mg/kg であり、ピリプロキシフェンが 22.1～28.1%TRR (2.02～2.03 mg/kg)、B とそのグルコース抱合体が 10.9～11.4%TRR (0.784～1.04 mg/kg) であった。また、ピリプロキシフェンの 6.4～7.2%TRR 及び B の 2.1～2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5 %TRR 未満（合計では 20.7～28.9%TRR）であった。

オレンジの果実及び葉における主要代謝経路はエーテル結合の開裂及び水酸化であり、さらに各代謝物の抱合体化により多数の極性代謝物が生成したと考えられた。（参照 15）

表 7 果実及び葉中の残留放射能の分布

|    |       | [phe- <sup>14</sup> C]標識体 |        | [pyr- <sup>14</sup> C]標識体 |       |
|----|-------|---------------------------|--------|---------------------------|-------|
|    |       | %TRR                      | mg/kg  | %TRR                      | mg/kg |
| 果実 | 表面洗浄液 | 7.1                       | 0.006  | 9.9                       | 0.020 |
|    | 果皮    | 91.9                      | 0.080  | 86.3                      | 0.175 |
|    | 果肉残渣  | 0.6                       | <0.001 | 1.6                       | 0.003 |
|    | 果汁    | 0.4                       | <0.001 | 2.2                       | 0.004 |
|    | 総計    | 100                       | 0.087  | 100                       | 0.203 |
| 葉  | 表面洗浄液 | 5.6                       | 0.406  | 5.8                       | 0.532 |
|    | 葉     | 94.4                      | 6.81   | 94.2                      | 8.61  |
|    | 総計    | 100                       | 7.22   | 100                       | 9.14  |

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンのアセトン溶液を容器内の砂質・埴壤土（高知）にそれぞれ乾土当たり 0.51、0.48 mg ai/kg 添加し、25℃の暗条件下で、30 日間インキュベーションし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1～77.2%TAR、また土壌残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30 日後では [phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンはそれぞれ 33.9～45.7%TAR、16.9～28.2%TAR であった。好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識位置の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3%TAR で、推定半減期は 6.3 日であった。

分解経路としては、ピリプロキシフェンのフェニル基 4'位の水酸化により B が生成され、さらにエーテル結合の開裂により C が生成、さらに C はフェニル基の開裂を受け最終的には二酸化炭素にまで分解される経路が考えられた。また、ピリプロキシフェン及び B のジフェニルエーテル結合の開裂により K が生成、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により M が生成、さらにアルコール

の酸化により F が生成され、最終的には二酸化炭素にまで分解される経路もあると考えられた。（参照 16）

## （２）土壌表面光分解試験

非標識ピリプロキシフェンで 20 倍に希釈した[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを砂壤土（愛知）、シルト質壤土（茨城）に 100 mg ai/m<sup>2</sup> 添加し、自然太陽光（兵庫県宝塚市の屋外、1988 年 7 月）により、土壌表面光分解試験が実施された。

光照射区における 8 週後の残留放射能は 54.5～61.2%TAR で、暗所対照区（87.5～88.7%TAR）に対し分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11～13 週であった。主要分解物の二酸化炭素は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの場合、最大 13.3%TAR 生成した。

また、土壌残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4～6.0%TAR に対して、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの場合、最大 26.1%TAR に達した。8 週後の[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンの光分解物として H が 1.3～3.0%TAR、後者で M が 0.7～4.7%TAR、L が 0.2～2.0%TAR、さらに、B、K 及び N がわずかに検出された。

ピリプロキシフェンの土壌表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に二酸化炭素まで分解される経路であると考えられた。（参照 17）

## （３）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌〔壤土（東京）、埴壤土（高知）、砂壤土（愛知）及び砂土（兵庫）〕を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 25.1～637、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 13,000～58,000（砂土を除く）であり、ピリプロキシフェンの土壌吸着係数は、極めて小さいと考えられた。（参照 18）

## （４）土壌溶脱性試験

2 種類の土壌（シルト質壤土（茨城）、砂質壤土（愛知））カラム（内径 3 cm × 30 cm、アルミホイルで遮光）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを乾土あたり 1.0 mg/kg 添加し、360 mL の蒸留水を 2.0 mL/時間で滴下し、土壌溶脱性試験が実施された。

ピリプロキシフェンは土壌の種類に関わらず 83.5%TAR 以上が処理土壌に留まり、溶出液中に 0.1 または 2.8%TAR が検出された。（参照 19）

# 4. 水中運命試験

## （１）加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを pH 4.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0 及び 9.0（ホウ酸緩衝液）に 0.1 mg/L 添加した後、50 ± 0.1℃、暗条件下で 7 日間インキュベーションし、加水分解試験が実施された。

いずれの条件においてもピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロキシフェンの推定半減期は、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンで pH 4.0 で 367～718 日であったが、その他の条件では算出されなかった。未同定の加水分解物



は 1.6%TAR 以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。（参照 20）

## （２）水中光分解試験

蒸留水、ろ過滅菌及びオートクレーブ滅菌した河川水（兵庫県武庫川）に非イオン性界面活性剤 Tween85 を加え、[phe-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェン及び[pyr-<sup>14</sup>C]ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製後、太陽光（光強度：21.4 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～400 nm）に 5 週間暴露し、水中光分解試験が実施された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、暴露 5 週後の残留放射能は蒸留水が 29.9～34.3%TAR、河川水が 33.9～45.4%TAR で差がなかった。また、推定半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ 17.5 日及び 21 日（東京〔春〕太陽光換算：16.0 日及び 19.3 日）であった。なお、暗条件では極めて安定であり、5 週間においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は二酸化炭素及び M であり、5 週間には、それぞれ 11.3～29.4%TAR 及び 15.8～30.4%TAR であった。その他の分解物として H、N 及び K が 2.1%TAR 以下、さらに、約 15 種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも 3%TAR 以下であった。ピリプロキシフェンは、29.9～45.4%TAR であった。

ピリプロキシフェンの水中光分解経路は、3 つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2 系統の分解経路すなわち H 及び N を生成する経路または K 及び M を生成する経路を経て最終的に二酸化炭素にまで分解される経路であると考えられた。（参照 21）

## 5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土（茨城）及び沖積埴壤土（高知）を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は、表 8 に示されている。（参照 22）

表 8 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験    | 濃度                   | 土壌     | ピリプロキシフェン |
|-------|----------------------|--------|-----------|
| 容器内試験 | 5 mg/kg              | 火山灰軽埴土 | 21 日      |
|       |                      | 沖積埴壤土  | 26 日      |
| 圃場試験  | 250 g ai/ha<br>× 4 回 | 火山灰軽埴土 | 4 日       |
|       |                      | 沖積埴壤土  | 6 日       |

※圃場試験では乳剤（10%）1,000 倍希釈液を使用。

## 6. 作物残留試験

野菜（きゅうり、なす、トマト、メロン、ピーマン、ししとう）及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は、国内での適用作物については別紙 3 に、今回インポートトレランス申請されている作物（クランベリー）については別紙 4 に示されている。国内で栽培される農産物におけるピリプロキシフェンの最高値はピーマン（果実）の散布 1 日後における 1.42 mg/kg であった。（参照 23）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリプロキシフェンを暴露評価対象化

化合物とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 9 に示されている（別紙 5 照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリプロキシフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された茶を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 9 食品中より摂取されるピリプロキシフェンの推定摂取量

|                                            | 国民平均<br>(体重:53.3 kg) | 小児 (1～6 歳)<br>(体重:15.8 kg) | 妊婦<br>(体重:55.6 kg) | 高齢者 (65 歳以上)<br>(体重:54.2 kg) |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------|------------------------------|
| 摂取量<br>( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) | 11.8                 | 6.55                       | 8.77               | 10.2                         |

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 24）

表 10 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<br>枢<br>神<br>経<br>系 | 一般状態              | 雌雄 3              | 0, 200,<br>1,000, 5000<br>(経口)     | 1,000              | 5,000             | 5,000 mg/kg 体重投与<br>群で、軟便・下痢の発<br>現が認められた。 |
|                       | 自発運動量             | 雄 3               | 0, 30, 125,<br>500, 2000<br>(経口)   | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | ペントバルビタール<br>睡眠   | 雄<br>9～10         | 0, 125, 500,<br>2,000<br>(経口)      | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | ペンチレンテトラゾール<br>痙攣 | 雄 10              | 0, 125, 500,<br>2,000<br>(経口)      | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | 電撃痙攣              | 雄<br>9～10         | 0, 125, 500,<br>2,000<br>(経口)      | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | 痙攣誘発              | 雄 10              | 0, 125, 500,<br>2,000<br>(経口)      | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | 酢酸鎮痛              | 雄<br>9～10         | 0, 125, 500,<br>2,000<br>(経口)      | 2,000              | —                 | 影響なし。                                      |
|                       | 体温                | NZW<br>ウサギ<br>雄 3 | 0, 200,<br>1,000,<br>5,000<br>(経口) | 5,000              | —                 | 影響なし。                                      |

| 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                                                              |
|---------|--------------------|------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
|         | 脳波                 |                  | 雄 3        | 0、10、20、<br>50、<br>100<br>(静注)                                                                            | 100                      | —                        | 影響なし。                                                              |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸数・<br>血圧・<br>心拍数 | イヌ               | 雄 3        | 0、2、10、50<br>(静注)                                                                                         | 10                       | 50                       | 50 mg/kg 体重投与群で、呼吸促進及び一時的な呼吸停止、血圧の軽度な低下及びその後の上昇、血流量の増加が認められた。      |
|         | 摘出心房               | Hartley<br>モルモット | 雄 3        | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup><br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | 10 <sup>-5</sup><br>g/mL | —                        | 影響なし。                                                              |
| 平滑筋     | 摘出回腸               | NZW<br>ウサギ       | 雄 3        | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup><br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | 10 <sup>-5</sup><br>g/mL | —                        | 影響なし。                                                              |
|         |                    | Hartley<br>モルモット | 雄 3        | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup><br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | 10 <sup>-6</sup><br>g/mL | 10 <sup>-5</sup><br>g/mL | 10 <sup>-5</sup> g/mL 投与群で、セロトニンによる収縮反応の抑制が認められた。                  |
|         | 摘出輸精管              | Hartley<br>モルモット | 雄 3        | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup><br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | 10 <sup>-5</sup><br>g/mL | —                        | 影響なし。                                                              |
| 消化器系    | 腸管内<br>輸送能         | ICR<br>マウス       | 雄 10       | 0、125、500、<br>2,000<br>(経口)                                                                               | 2,000                    | —                        | 影響なし。                                                              |
| 体性神経系   | 神経－筋               | SD<br>ラット        | 雄 3        | 10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、<br>10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup><br>g/mL<br>( <i>in vitro</i> ) | 10 <sup>-5</sup><br>g/mL | —                        | 影響なし。                                                              |
|         | 角膜反射               | NZW<br>ウサギ       | 雄 3        | 0、1、5、20<br>%<br>(点眼)                                                                                     | 20 %                     | —                        | 影響なし。                                                              |
| 電解質     | 尿中電解質              | SD<br>ラット        | 雄 10       | 0、125、500、<br>2,000<br>(経口)                                                                               | 500                      | 2,000                    | 2,000 mg/kg 体重投与群で、Na <sup>+</sup> の上昇及び K <sup>+</sup> の低下が認められた。 |
| 血液      | 血液凝固               | SD<br>ラット        | 雄<br>4～5   | 0、125、500、<br>2,000<br>(経口)                                                                               | 2,000                    | —                        | 影響なし。                                                              |
|         | 溶血                 | SD               | 雄 5        | 0、125、500、                                                                                                | 2,000                    | —                        | 影響なし。                                                              |

| 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 |
|-------|-----------|------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|-------|
|       | SD<br>ラット |            | 2,000<br>(経口)               |                    |                   |       |

## 8. 急性毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）の ICR マウス及び SD ラットを用いた急性経口毒性試験及び急性経皮毒性試験、SD ラットを用いた急性吸入毒性試験が実施された。各試験の結果は表 11 に示されている。（参照 25～29）

表 11 急性毒性試験結果概要（原体）

| 投与経路 | 動物種     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                     |
|------|---------|-----------------------------|--------|-----------------------------|
|      |         | 雄                           | 雌      |                             |
| 経口   | ICR マウス | >5,000                      | >5,000 | 自発運動減少、歩行失調、呼吸不規則、体重増加抑制、死亡 |
|      | SD ラット  | >5,000                      | >5,000 | 自発運動減少、軟便、下痢                |
| 経皮   | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 死亡及び症状なし                    |
|      | SD ラット  | >2,000                      | >2,000 | 死亡及び症状なし                    |
| 吸入   | SD ラット  | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 流涎、尿失禁、体重増加抑制               |
|      |         | >1.3                        | >1.3   |                             |

ピリプロキシフェンの原体混在物（メチル異性体）及び代謝物（B、J、K、H 及び F）の 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 12 に示されている。（参照 30、31）

表 12 急性毒性試験結果概要（原体混在物、代謝物）

| 投与経路 | 化合物    | 動物種     | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                  |
|------|--------|---------|-----------------------------|--------|--------------------------|
|      |        |         | 雄                           | 雌      |                          |
| 経口   | メチル異性体 | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡なし                 |
| 経口   | B      | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡なし                 |
| 経口   | F      | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 自発運動減少                   |
| 経口   | H      | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 自発運動減少、失調性歩行、腹臥、側臥、呼吸不規則 |
| 経口   | J      | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 自発運動減少、失調性歩行、死亡          |
| 経口   | K      | ICR マウス | >2,000                      | >2,000 | 自発運動減少、失調性歩行、腹臥          |

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）を用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験（Draize 法）が実施された。眼に対して非常に軽度の刺激性（結膜潮紅等）が認められたが、

皮膚に対しては刺激性は認められなかった。（参照 33）

Hertlay モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。皮膚感作性は認められなかった。（参照 34）

## 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、400、2,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照）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主な所見は表 14 に示されている。

表 13 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群                   |   | 400 ppm | 2,000 ppm | 5,000 ppm | 10,000 ppm |
|-----------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 23.5    | 118       | 309       | 642        |
|                       | 雌 | 27.7    | 141       | 356       | 784        |

2,000 ppm 投与群の雌で死亡（事故死）が 1 例確認された。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 ppm（雄：23.5 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36）

表 14 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                                                        |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 10,000 ppm      | ・ TP、Alb 増加                                                           | ・ TP、Alb、PL 増加                                           |
| 5,000 ppm<br>以上 | ・ 体重増加抑制<br>・ MCH 増加<br>・ 肝絶対重量増加                                     | ・ 体重増加抑制<br>・ RBC、Hb、Ht 減少<br>・ T.Chol 増加<br>・ 肝絶対・比重量増加 |
| 2,000 ppm<br>以上 | ・ RBC、Hb、Ht 減少<br>・ T.Chol、PL 増加<br>・ 肝比重量 <sup>2</sup> 増加<br>・ 肝細胞肥大 | ・ 肝細胞肥大                                                  |
| 400 ppm         | 毒性所見なし                                                                | 毒性所見なし                                                   |

### （2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）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主な所見は表 16 に示されている。

表 15 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

| 投与群                   |   | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm | 10,000 ppm |
|-----------------------|---|---------|-----------|-----------|------------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 28.2    | 149       | 838       | 2,030      |
|                       | 雌 | 37.9    | 197       | 964       | 2,350      |

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少、同群の雌で T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：28.2 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 16 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                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 腎嚢胞</li> <li>・ 心筋変性</li> <li>・ 腎乳頭壊死</li> </ul>                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（4 週目）</li> <li>・ 心筋変性</li> <li>・ 腎乳頭壊死</li> </ul>                                                                                                           |
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂水量増加</li> <li>・ Hb、Ht 値減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ MCHC 減少（5,000 ppm のみ）</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ AST、ALT 増加</li> <li>・ 腎褪色、肝暗色化</li> <li>・ 肝、副腎比重量増加</li> <li>・ 小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症、尿細管石灰沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂水量増加</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ Hb、Ht 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ PL 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> <li>・ 小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管石灰沈着</li> </ul> |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MCH 減少</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> </ul>                                                                                                                                               |
| 200 ppm      | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 毒性所見なし                                                                                                                                                                                                      |

（注）10,000 ppm 投与群についてはデータ数が少ないため統計解析を実施せず。

### （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、100、300 及び 1,000 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主な所見は表 17 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対・比重量の増加、雌で肝細胞の肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 37）

表 17 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 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 肝細胞肥大（滑面小胞体</li> </ul> |   |

|                  |             |                                    |
|------------------|-------------|------------------------------------|
|                  | 増加)         |                                    |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | ・ 肝絶対・比重量増加 | ・ T.Chol、PL 増加<br>・ 肝細胞肥大（滑面小胞体増加） |
| 100 mg/kg 体重/日   | 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）①

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、30、100、300 及び 1,000 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主な所見は表 18 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で T.Chol の増加、肝絶対重量の増加、100 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液系への影響等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日未満、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 39）

表 18 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                                                                                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐、流涎、下痢</li> <li>・ 一般状態の悪化、体重、摂餌量減少</li> <li>・ ALT、AST、T.Bil 増加</li> <li>・ 肝肥大、表面不整</li> <li>・ 肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐、流涎、下痢</li> <li>・ ALT、AST 増加</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生、慢性炎症</li> </ul> |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消瘦（300 mg/kg 体重/日のみ※）</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ Hb、RBC 減少（※）</li> <li>・ MCV 増加、PT 延長</li> <li>・ ALP 増加、TG 増加</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ ALP 増加、TG 増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量、甲状腺絶対重量増加</li> </ul>                       |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PCV、Hb、RBC 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> </ul>          |
| 30 mg/kg 体重/日以上  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加（1 例）</li> </ul>                                                                                     | 毒性所見なし                                                                                                                                |

### (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②

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 及び 10 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。本試験は、前述の 1 年間慢性毒性試験①（イヌ）において無毒性量が設定できなかったために、追加試験として行われた。

血液学的検査において、3 及び 10 mg/kg 体重/日投与群雄で、PLT 増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた。また、10 mg/kg 体重/日投与群雌で、PLT 増加が認められたが、1 例を除き試験実施研究所の背景デー

タの範囲内であったため、投与に起因する影響とは考えられなかった。

本試験において、毒性学的な変化は認められなかったので、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 40）

### （３）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 50 匹）を用いた混餌（原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 20 に示されている。

表 19 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群                   |   | 120 ppm | 600 ppm | 3,000 ppm |
|-----------------------|---|---------|---------|-----------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 5.42    | 27.3    | 138       |
|                       | 雌 | 7.04    | 35.1    | 183       |

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 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 600 ppm（雄：27.3 mg/kg 体重/日、雌：35.1 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 41）

表 20 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                                                                                                                  |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3,000 ppm     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・T.Chol、リン脂質増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・T.Chol、リン脂質増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul> |
| 600 ppm<br>以下 | 毒性所見なし                                                                                            | 毒性所見なし                                                                                                             |

### （４）18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 18 カ月間の発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 22 に示されている。

表 21 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群                   |   | 120 ppm | 600 ppm | 3,000 ppm |
|-----------------------|---|---------|---------|-----------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 16.4    | 81.3    | 423       |
|                       | 雌 | 21.1    | 107     | 533       |

血液学的検査において、3,000 ppm 投与群の雄に MCV の減少が認められたが、他の検査項目に変化がないので、毒性学的意義は明らかでなかった。また、600



ppm 投与群の雄で白血球数、補正白血球数に有意な低値が認められたが、用量相関性がなく、生物学的意義は明らかでなかった。

腫瘍性病変において、対照群と投与群の間に発生頻度の有意な差は認められなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で生存率低下、全身性アミロイドーシス増加等が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (107 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 42)

表 22 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄                                                                                                                                                                                    | 雌                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3,000 ppm  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・円背姿勢、自発運動減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・腎臓表面の顆粒状、陥凹、粗造</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加（上皮小体、胆嚢、腺胃に有意差あり）</li> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・円背姿勢、自発運動減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・肝絶対重量、肝比重量増加</li> <li>・腎臓表面の顆粒状、陥凹、粗造</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加（副腎皮質、甲状腺、上皮小体、肝臓等に有意差あり）</li> <li>・尿細管石灰化、慢性進行性腎症、皮質萎縮</li> </ul> |
| 600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・全身性アミロイドーシス増加（腺胃に有意差あり）</li> </ul>                                                                                           | 600ppm 以下毒性所見なし                                                                                                                                                                                                                                                |
| 120 ppm    | 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 26 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 23 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量

| 投与群                   |                   |   | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |
|-----------------------|-------------------|---|---------|-----------|-----------|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | P 世代              | 雄 | 15.5    | 76.4      | 386       |
|                       |                   | 雌 | 17.7    | 87.3      | 442       |
|                       | F <sub>1</sub> 世代 | 雄 | 19.4    | 97.3      | 519       |
|                       |                   | 雌 | 20.6    | 105       | 554       |

親動物及び児動物における各投与群で認められた主な所見は、表 24 に示されている。

性周期、親動物の交尾率及び受胎率、母動物の妊娠期間、出産率、性比等については、投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群雄で肝比重量、腎比重量の増加が、5,000 ppm 投与群雌で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（P 雄：15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：19.4 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（P 雌：87.3mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：105 mg/kg 体重/日）であると考えられた。児動物では、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（P 雄：76.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：97.3 mg/kg 体重/日、P 雌：87.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：105 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 43）

表 24 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

|     | 投与群          | P 世代                   |                        | F <sub>1</sub> 世代                         |                                    |
|-----|--------------|------------------------|------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
|     |              | 雄                      | 雌                      | 雄                                         | 雌                                  |
| 親動物 | 5,000 ppm    | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少      | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少      | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・慢性間質性腎炎<br>・肝絶対重量増加 | ・体重増加抑制<br>・摂餌量減少<br>・肝絶対重量、肝比重量増加 |
|     | 1,000 ppm 以上 | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし | ・肝比重量増加<br>・腎比重量増加                        | 1,000 ppm 以下<br>毒性所見なし             |
|     | 200 ppm      |                        |                        | 毒性所見なし                                    |                                    |
| 児動物 | 5,000 ppm    | ・体重増加抑制                | ・体重増加抑制                | ・体重増加抑制                                   | ・体重増加抑制                            |
|     | 1,000 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                             |

## （２）発生毒性試験（ラット①、器官形成期投与）

SD ラット（一群雌 36～42 匹）の妊娠 7～17 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して発生毒性試験が実施された。

骨格変異については第 7 頸椎横突孔の開存の発現率が 300 mg/kg 体重/日以上投与群で増加したが、腰肋等の変異の出現率に増加傾向がないので催奇形作用に結びつく所見とは考えられなかった。

出生児では検体投与に起因した影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸椎横突孔の開存の発現率増加等が認められ、出生児では検体投与による影響が認められなかったので、無毒性量は、母動物で 100mg/kg 体重/日未満、胎児で 100 mg/kg 体重/日、出生児で 1,000 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 44）

表 25 ラット発生毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群              | 親（雄）                                        | 胎児              | 出生児    |
|------------------|---------------------------------------------|-----------------|--------|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | ・死亡<br>・軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹<br>・自発運動量減少<br>・消瘦 | ・胚死亡率増加、生存胎児数減少 | 毒性所見なし |

|                  |                                                                                                                                        |               |  |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--|
|                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻周囲の血性汚れ</li> <li>・耳介及び四肢の蒼白化</li> <li>・胸腺絶対重量減少、腎絶対重量増加、副腎絶対重量増加、</li> <li>・心臓重量減少</li> </ul> |               |  |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | ・肝比重量増加、腎比重量増加                                                                                                                         | ・第 7 頸椎横突孔の開存 |  |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | ・体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加                                                                                                                    | ・毒性所見なし       |  |

### （３）発生毒性試験（ラット②、妊娠前～妊娠初期投与）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて、妊娠前及び妊娠初期に強制経口（原体：0、100、300、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して発生毒性試験が実施された。

投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前より交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前より交配期間を含め妊娠 7 日までとした。

各投与群で認められた主な所見は表 26 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の 24 例中 2 例の雌動物が死亡し、剖検の結果、肝臓のうっ血及び腫大、胸腺及び脾臓の萎縮、副腎の腫大、胃粘膜の潰瘍が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で黄体数が有意な低値を示したが、背景データの範囲内であることから検体投与による影響ではないと考えられた。その他、着床数、生存胎児数の有意な低値、胎児体重の高値を示したが、軽度な変動で、かつ用量依存性がなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群雄で肝、腎及び副腎絶対重量の増加、雌で腎絶対重量の増加が認められ、胎児で検体投与による影響が認められなかったので、無毒性量は、親動物で 100mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。（参照 46）

表 26 ラット発生毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群              | 親（雄）              | 親（雌）                                                                                              | 胎児     |
|------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | ・摂餌量減少            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡</li> <li>・消瘦、自発運動減少</li> <li>・副腎、胸腺、脾絶対重量増加</li> </ul> | 毒性所見なし |
| 500 mg/kg 体重/日以上 | ・軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹 | ・摂餌量減少                                                                                            |        |

|                  |                                                                                                        |                                                                                        |  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝、腎、副腎の腫大</li> <li>・ 胸腺萎縮、絶対重量減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便、下痢便、肛門部の発赤・腫脹</li> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul> |  |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝、腎、副腎絶対重量増加</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎絶対重量増加</li> </ul>                            |  |

#### （４）発生毒性試験（ラット③、妊娠～分娩期（周産期及び授乳期）投与）

SD ラット（一群雌 23～24 匹）を用いて、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口（原体：0、30、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 27 に示されている。

出生児の感覚機能の発達、情動性・運動協調性、学習能及び繁殖能については検体投与による影響は見られなかった。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物及び出生児に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は母動物及び出生児とも 100 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 47）

表 27 ラット発生毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群              | 母動物                                                                                                                                                    | 出生児                                                                                                                                   |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 500 mg/kg 体重/日   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾萎縮、副腎腫大、胸腺萎縮、肝鬱血ないし胃底腺部の潰瘍（重篤例・死亡例）</li> <li>・ 肛門部発赤・腫脹</li> <li>・ 自発運動減少、粗毛、体温低下等</li> <li>・ 肝腫大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出生率、生存率低下</li> <li>・ 膀胱壁肥厚・充血</li> <li>・ 膣開口の遅延</li> </ul>                                   |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 軟便・下痢便、流涎</li> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加</li> <li>・ 肝絶対・比重量増加</li> </ul>                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 精巣下垂の遅延</li> <li>・ 耳介の開展、腹部被毛の発生、眼瞼開裂及び下切歯萌出の遅延</li> <li>・ 腎盂拡張</li> </ul> |
| 100 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし                                                                                                                                                 | 毒性所見なし                                                                                                                                |

#### （５）発生毒性試験（ウサギ）

JW-NIBS ウサギ（一群雌 15～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、100、300 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。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量の減少が認められ、死亡例がみられたので、評価を行う上で十分な数の生存胎児を得られなかった。

母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、削瘦、被毛光沢不良、自発運動減少および呼吸緩徐あるいは呼吸深大等の症状が発現し、流・早産がみられ

た。流・早産、死亡及び衰弱のため強制と殺した母動物の剖検所見として、胃の内出血痕、盲腸の内出血痕、うっ血、内容物の状態（性状、色及び粘張度）の変化等がみられ、摂餌不良との関連性が疑われた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群に流・早産による生存胎児数の減少がみられた以外、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物で 300 mg/kg 体重/日以上投与群において自発運動減少、流・早産等が認められ、胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群に流・早産による生存胎児数減少がみられたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 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 45）

### 1 3. 遺伝毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。試験結果は、表 27 に示すとおり、全て陰性であった。（参照 48～52）

表 27 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<br>(参照 40)   | Bacillus subtilis<br>(H17,M45 株)                                                                  | 673～21,500 μg/ディスク<br>(+/-S9)            | 陰性 |
|          | 復帰変異試験<br>(参照 41)     | Salmonella typhimurium<br>(TA98,TA100,TA1535,TA1537,TA1538 株)<br>Escherichia coli<br>(WP2 uvrA 株) | 10～5,000 μg/プレート<br>(+/-S9)              | 陰性 |
|          | 染色体異常試験<br>(参照 42～43) | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)                                                                        | 9.64～321.4μg/mL<br>(+/-S9)               | 陰性 |
|          |                       |                                                                                                   | 10～100 μg/mL (-S9)<br>30～300 μg/mL (+S9) |    |
| in vivo  | 小核試験<br>(参照 44)       | ICR マウス骨髄細胞<br>(一群雌雄各 5 匹)                                                                        | 5,000 mg/kg 体重<br>(強制経口投与)               | 陰性 |

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

ピリプロキシフェンの原体混在物（メチル異性体）及び代謝物（B、J、K、H 及び F）の細菌を用いた復帰変異試験が実施された。試験結果は表 28 に示すとおり、試験結果は全て陰性であった。（参照 53～54）

表 28 遺伝毒性試験結果概要（原体混在物、代謝物）

| 化合物   | 試験                | 対象                                                                                      | 処理濃度・投与量                     | 結果 |
|-------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----|
| 原体混在物 | 復帰変異試験<br>(参照 47) | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(A98,TA100,TA1535,TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i> | 156～5,000 µg/プレート<br>(+/-S9) | 陰性 |

|   |                   |                                                                                                                |                                                        |    |
|---|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----|
|   |                   | (WP2 <i>uvrA</i> 株)                                                                                            |                                                        |    |
| B | 復帰変異試験<br>(参照 48) | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(A98,TA100,TA1535,TA1537 株)<br><i>Escherichia coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 2.5～5,000 µg/プレート<br>(-S9)<br>5～5,000 µg/プレート<br>(+S9) | 陰性 |
| J |                   |                                                                                                                | 2.5～5,000 µg/プレート<br>(-S9)<br>5～5,000 µg/プレート<br>(+S9) | 陰性 |
| K |                   |                                                                                                                | 62.5～2,000 µg/プレート<br>(+/-S9)                          | 陰性 |
| H |                   |                                                                                                                | 15.6～500 µg/プレート<br>(+/-S9)                            | 陰性 |
| F |                   |                                                                                                                | 156～5,000 µg/プレート<br>(+/-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「ピリプロキシフェン」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、吸収されたピリプロキシフェンは速やかに吸収、排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。 $T_{max}$  付近では肝臓で残留放射能濃度が最も高かったが、経時的に減少したことから体内への残留性・蓄積性はなかった。主要代謝物は末端フェニル基 4'位が水酸化された B であつた。

植物体内運命試験の結果、ピリプロキシフェンを葉面処理されたキュウリでは、半減期は 12.5～18.4 日、果実処理されたキュウリでは半減期は 1.9～2.0 日であつた。主な代謝経路は、エーテル結合の開裂、フェニル基及びピリジル基の水酸化であり、主要代謝物は B、H、J 及び K であつた。

野菜及び茶を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最高値はピーマン（果実）の散布 1 日後における 1.42 mg/kg であつた。

各種毒性試験の結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は、肝臓及び腎臓に認められた。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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリプロキシフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 29 に示されている。

29 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/<br>日)                                                                                         | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/<br>日)                       | 備考 <sup>3</sup>                                                                   |
|-----|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| ラット | 90 日間亜急性毒性試験      | 雄：23.5<br>雌：27.7                                                                                                 | 雄：118<br>雌：141                                  | 雌雄：肝細胞肥大等                                                                         |
|     | 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 | 雄：27.3<br>雌：35.1                                                                                                 | 雄：138<br>雌：183                                  | 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少、T.Chol 増加等<br>(発がん性は認められない)                                       |
|     | 2 世代繁殖試験          | 親動物<br>P 雄：15.5<br>P 雌：87.3<br>F1 雄：19.4<br>F1 雌：105<br><br>児動物<br>P 雄：76.4<br>P 雌：87.3<br>F1 雄：97.3<br>F1 雌：105 | 親動物<br>雄：76.4<br>雌：442<br>児動物<br>雄：386<br>雌：442 | 親動物<br>雌：肝比重量、腎比重量増加<br>雌：体重増加抑制、摂餌量減少等<br>児動物<br>雌雄：体重増加抑制<br>(繁殖能に対する影響は認められない) |

<sup>3</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

|     |              |                               |                               |                                                              |
|-----|--------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|     | 発生毒性試験①      | 母動物：－<br>胎児：100<br>出生児：1,000  | 母動物：100<br>胎児：300<br>出生児：－    | 母動物：体重増加抑制等<br>胎児：第 7 頸椎横突孔開存<br>出生児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない) |
|     | 発生毒性試験②      | 親動物<br>雄：－<br>雌：－<br>胎児：1,000 | 親動物<br>雄：100<br>雌：100<br>胎児：－ | 親動物<br>雌雄：腎絶対重量増加等<br>胎児：毒性所見なし<br>(催奇形性は認められない)             |
|     | 発生毒性試験③      | 母動物：100<br>出生児：100            | 母動物：300<br>出生児：300            | 母動物：体重増加抑制等<br>出生児：体重増加抑制等<br>(催奇形性は認められない)                  |
| マウス | 90 日間亜急性毒性試験 | 雄：28.2<br>雌：37.9              | 雄：149<br>雌：197                | 雌：MCH 減少<br>雄：T.Chol 増加                                      |
|     | 18 カ月間発がん性試験 | 雄：16.4<br>雌：107               | 雄：81.3<br>雌：533               | 雌雄：生存率低下、全身性アミ<br>トース増加等<br>(発がん性は認められない)                    |
| ウサギ | 発生毒性試験       | 母動物：100<br>胎児：300             | 母動物：300<br>胎児：1,000           | 母動物：自発運動量減少等<br>胎児：生存胎児数減少<br>(催奇形成は認められない)                  |
| イヌ  | 90 日間亜急性毒性試験 | 雄：100<br>雌：100                | 雄：300<br>雌：300                | 雄：肝絶対・比重量増加<br>雌：肝細胞肥大等                                      |
|     | 1 年間慢性毒性試験①  | 雄：－<br>雌：30                   | 雄：30<br>雌：100                 | 雄：T.Chol、肝絶対重量増加<br>雌：T.Chol 増加等                             |
|     | 1 年間慢性毒性試験②  | 雄：10<br>雌：10                  | 雄：－<br>雌：－                    | 毒性所見なし（試験①の 30<br>mg/kg 体重/日投与群でみら<br>れた毒性所見は認められな<br>かった）   |

－：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

|              |                |
|--------------|----------------|
| ADI          | 0.1 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)       | カプセル経口投与       |
| (無毒性量)       | 10 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100            |





## ＜別紙 1：代謝物/分解物等略称＞

| 記号 | 略称            | 化学名                                                             |
|----|---------------|-----------------------------------------------------------------|
| B  | 4'-OH-Pyr     | 4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル( <i>RS</i> )-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル         |
| C  | 4'-OH-POPA    | 4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル( <i>RS</i> )-2-ヒドロキシプロピルエーテル               |
| D  | 4'-OH-POP     | 4-4'-オキシジフェノール                                                  |
| E  | 5'',4'-OH-Pyr | 4-(4-ヒドロキシフェノキシ)フェニル( <i>RS</i> )-2-(5-ヒドロキシピリジル-2-オキシ)プロピルエーテル |
| F  | PYPAC         | ( <i>RS</i> )-2-(2-ピリジルオキシ)プロピオン酸                               |
| G  | 2'-OH-Pyr     | 4-(2-ヒドロキシフェノキシ)フェニル( <i>RS</i> )-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル         |
| H  | POPA          | 4-フェノキシフェニル( <i>RS</i> )-2-ヒドロキシプロピルエーテル                        |
| I  | DPH-POPA      | 4-ヒドロキシフェニル( <i>RS</i> )-2-ヒドロキシプロピルエーテル                        |
| J  | 5''-OH-Pyr    | ( <i>RS</i> )-5-ヒドロキシ-2-{1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシル}ピリジン       |
| K  | DPH-Pyr       | 4-ヒドロキシフェニル( <i>RS</i> )-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルエーテル                  |
| L  | 2-OH-PY       | 2-ヒドロキシピリジン                                                     |
| M  | PYPA          | ( <i>RS</i> )-2-(2-ピリジルオキシ)プロピルアルコール                            |
| N  | POP           | 4-フェノキシフェノール                                                    |
|    | 原体混在物         | メチル異化体                                                          |

<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                                            |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )     |
| AST              | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ) |
| BUN              | 血液尿素窒素                                                 |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度                                                   |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)                                          |
| HPLC             | 高速液体クロマトグラフィー                                          |
| Ht               | ヘマトクリット値                                               |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度                                                 |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量                                                  |
| MCH              | 平均赤血球ヘモグロビン量                                           |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度                                             |
| MCV              | 平均赤血球容積                                                |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                          |
| PL               | リン脂質                                                   |
| PT               | プロトロンビン時間                                              |
| PLT              | 血小板数                                                   |
| RBC              | 赤血球数                                                   |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期                                                  |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能                                           |
| T.Bil            | 総ビリルビン                                                 |
| TG               | トリグリセリド                                                |
| T.Chol           | 総コレステロール                                               |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                                               |
| TP               | 総蛋白質                                                   |
| TRR              | 残留放射能                                                  |
| WBC              | 白血球数                                                   |

## &lt;別紙 3：作物残留試験成績（国内）&gt;

| 作物名<br>実施年                | 試験<br>圃場数 | 使用量<br>(g ai/ha)      | 回数<br>(回) | PHI<br>(日)                 | 残留値(mg/kg)                                    |                                                  |
|---------------------------|-----------|-----------------------|-----------|----------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|                           |           |                       |           |                            | 最高値                                           | 平均値                                              |
| トマト<br>(施設・果実)<br>1995年度  | 2         | 250 <sup>EC</sup>     | 2<br>4    | 1<br>3<br>1<br>3           | 0.29<br>0.23<br>0.33<br>0.15                  | 0.12<br>0.12<br>0.23<br>0.08                     |
| ピーマン<br>(施設・果実)<br>1991年度 | 2         | 250 <sup>EC</sup>     | 2         | 1<br>3<br>7                | 1.42<br>1.08<br>0.78                          | 1.10<br>0.87<br>0.55                             |
| なす<br>(施設・果実)<br>1993年度   | 2         | 250~404 <sup>EC</sup> | 2<br>4    | 1<br>3<br>7<br>1<br>3<br>7 | 0.21<br>0.16<br>0.14<br>0.29<br>0.19<br>0.08  | 0.14<br>0.11<br>0.06<br>0.18<br>0.12<br>0.04     |
| ししとう<br>(施設・果実)<br>2003年度 | 2         | 300 <sup>EC</sup>     | 2         | 1<br>3<br>7                | 0.79<br>0.84<br>0.71                          | 0.60<br>0.68<br>0.53                             |
| きゅうり<br>(施設・果実)<br>1993年度 | 2         | 250 <sup>EC</sup>     | 2<br>4    | 1<br>3<br>7<br>1<br>3<br>7 | 0.03<br>0.02<br>0.01<br>0.03<br>0.02<br><0.01 | 0.02<br>0.01*<br>0.01*<br>0.02<br>0.01*<br><0.01 |
| メロン<br>(施設・果実)<br>1996年度  | 2         | 250 <sup>EC</sup>     | 4         | 1<br>3<br>7                | <0.01<br><0.01<br><0.01                       | <0.01<br><0.01<br><0.01                          |
| 茶<br>(露地・荒茶)<br>2004年度    | 2         | 90 <sup>MC</sup>      | 1         | 45<br>60                   | 0.07<br>0.03                                  | 0.05<br>0.02*                                    |
| 茶<br>(露地・荒茶)<br>2005年度    | 1         | 90 <sup>MC</sup>      | 1         | 45<br>60                   | 0.02<br>0.01                                  | 0.02<br>0.01                                     |

注) ・散布にはEC:乳剤、MC:マイクロカプセル剤を使用した。

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・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。

## ＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）＞

| 作物名<br>(分析部位)<br>実施年     | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g ai/ha) | 回数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |      |
|--------------------------|---------------|------------------|-----------|------------|-------------|------|
|                          |               |                  |           |            | ヒ°リプ°ロキシエン  |      |
|                          |               |                  |           |            | 最高値         | 平均値  |
| ブルーベリー<br>(果実)<br>1999 年 | 5             | 112.2            | 2         | 7          | 0.62        | 0.44 |
| ブルーベリー<br>(果実)<br>1999 年 | 1             | 112.2            | 2         | 6          | 0.33        | 0.32 |
| ブルーベリー<br>(果実)<br>1999 年 | 1             | 112.2            | 2         | 8          | 0.29        | 0.26 |
| ブルーベリー<br>(果実)<br>1999 年 | 1             | 112.2            | 2         | 2          | 0.19        | 0.16 |
|                          |               |                  |           | 7          | 0.15        | 0.14 |
|                          |               |                  |           | 10         | 0.22        | 0.16 |
|                          |               |                  |           | 14         | 0.08        | 0.08 |
|                          |               |                  |           | 21         | 0.07        | 0.05 |

## ＜別紙 5：推定摂取量＞

| 作物名       | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重:53.3 kg) |             | 小児 (1~6 歳)<br>(体重:15.8 kg) |             | 妊婦<br>(体重:55.6 kg) |             | 高齢者 (65 歳以上)<br>(体重:54.2 kg) |             |
|-----------|----------------|----------------------|-------------|----------------------------|-------------|--------------------|-------------|------------------------------|-------------|
|           |                | ff<br>(g/人/日)        | 摂取量(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)              | 摂取量(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)      | 摂取量(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)                | 摂取量(μg/人/日) |
| トマト       | 0.23           | 24.3                 | 5.59        | 16.9                       | 3.89        | 24.5               | 5.64        | 18.9                         | 4.35        |
| ピーマン      | 1.10           | 4.4                  | 4.84        | 2                          | 2.20        | 1.9                | 2.09        | 3.7                          | 4.07        |
| ナス        | 0.18           | 4                    | 0.72        | 0.9                        | 0.16        | 3.3                | 0.59        | 5.7                          | 1.03        |
| その他のなす科野菜 | 0.68           | 0.2                  | 0.14        | 0.1                        | 0.07        | 0.1                | 0.07        | 0.3                          | 0.20        |
| きゅうり      | 0.02           | 16.3                 | 0.33        | 8.2                        | 0.16        | 10.1               | 0.20        | 16.6                         | 0.33        |
| 茶         | 0.05           | 3                    | 0.15        | 1.4                        | 0.07        | 3.5                | 0.18        | 4.3                          | 0.22        |
| 合 計       |                |                      | 11.8        |                            | 6.55        |                    | 8.77        |                              | 10.2        |

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた（参照 別紙 3）。

・ff：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 66～68）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたピリプロキシフェンの推定摂取量（μg/人/日）

・メロンは全データが検出限界以下であったため摂取量の計算に用いなかった。

＜参照＞

- 1 食品安全委員会に対し意見を求められた案件 / 清涼飲料水：（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunsyo-20.pdf>）
- 2 7 月 1 日付けで厚生労働大臣から食品安全委員会委員長へ食品健康影響評価を依頼した事項：食品安全委員会第 3 回会合資料（URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai3/dai3kai-kouseisyousiryou.pdf>）
- 3 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/nou1-siryou6.pdf>）
- 4 食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai1/index.html>）
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会第 6 回会合（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai6/index.html>）
- 6 食品安全委員会農薬専門調査会第 22 回会合（URL：<http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai22/index.html>）
- 7 農薬抄録ピリプロキシフェン（殺虫剤）（平成 17 年 9 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、2005 年、一部公表予定（URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>）
- 8 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（吸収・排泄）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 9 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（吸収・排泄）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 10 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（分布）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 11 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（高用量、組織中  $^{14}\text{C}$  濃度測定）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 12 ピリプロキシフェンのキュウリにおける代謝試験：住友化学工業株式会社、1992 年、未公表
- 13 ピリプロキシフェンの土壌からキュウリへの吸収移行および代謝：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 14 ピリプロキシフェンのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、1997 年、未公表
- 15 ピリプロキシフェンのかんきつにおける代謝（GLP 対応）：Ricerca、2004 年、未公表
- 16 畑土壌における代謝：住友化学工業株式会社、1990 年、未公表
- 17 ピリプロキシフェンの土壌表面光分解試験：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 18 水／土壌混濁系におけるピリプロキシフェンの吸・脱着性：住友化学工業株式会社、1989、未公表
- 19 ピリプロキシフェン土壌溶脱性試験：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 20 ピリプロキシフェンの 50℃緩衝液中における加水分解：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 21 ピリプロキシフェンの水中における光分解：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 22 ピリプロキシフェン 土壌残留試験成績：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 23 ピリプロキシフェン 作物残留試験成績：住友化学株式会社、2005 年、未公表

- 24 ピリプロキシフェン原体の一般薬理試験：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 25 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 26 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 27 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 28 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 29 ピリプロキシフェン原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 30 ピリプロキシフェン原体混在物 [4-フェノキシフェニル(*RS*)-1-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)エチルエーテル] のマウスにおける急性経口毒性試験：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 31 ピリプロキシフェン代謝物 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA 及び PYPAC のマウスにおける急性経口毒性試験：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 32 ピリプロキシフェンの急性神経毒性試験の省略理由：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 33 ピリプロキシフェン原体のウサギの眼および皮膚に対する刺激性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 34 ピリプロキシフェン原体のモルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1987 年、未公表
- 35 ピリプロキシフェンのマウスにおける亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1990 年、未公表
- 36 ピリプロキシフェン原体のラットにおける亜急性毒性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1989 年、未公表
- 37 ピリプロキシフェン原体のイヌを用いた強制経口投与による亜急性毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 38 ピリプロキシフェンの反復経口投与神経毒性試験の省略理由：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 39 ピリプロキシフェン原体のビーグル犬における 52 週間経口（カプセル）試験（GLP 対応）：Life Science Research Limited、1991 年、未公表
- 40 ピリプロキシフェン原体のビーグル犬における 52 週間経口（カプセル）投与試験 [追加試験]（GLP 対応）：Life Science Research Limited、1993 年、未公表
- 41 ピリプロキシフェン原体のラットにおける慢毒・発癌性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1991 年、未公表
- 42 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける発癌性試験（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America, Inc.、1991 年、未公表
- 43 ピリプロキシフェン原体のラットにおける 2 世代繁殖性試験（GLP 対応）：Bio-Research Laboratories Ltd.、1991 年、未公表
- 44 ピリプロキシフェン原体のラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：（株）生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 45 ピリプロキシフェン原体のウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：住友化学



- 工業株式会社、1988 年、未公表
- 46 ピリプロキシフェン原体のラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 47 ピリプロキシフェン原体のラットにおける周産期および授乳期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 48 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1992 年、未公表
- 49 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 50 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 51 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 52 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.、1991 年、未公表
- 53 ピリプロキシフェン原体混在物[4-フェノキシフェニル(*RS*)-1-メチル-2-(2-ピリジルオキシ)エチルエーテル]の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 54 ピリプロキシフェン代謝物 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA 及び PYPAC の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 55 ピリプロキシフェンの安全性評価資料の追加資料について：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 56 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai119/dai119kai-siryou1-1.pdf>)
- 57 第 119 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai119/dai119kai-siryou1-2.pdf>)
- 58 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）
- 59 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-1-b.pdf>)
- 60 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai2/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai2/index.html))
- 61 第 153 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/dai153kai-siryou1-4.pdf>)
- 62 第 3 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会会合  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai3/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai3/index.html))
- 63 ピリプロキシフェンの食品健康影響評価資料の追加提出について：住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 64 第 10 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1\\_dai10/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai10/index.html))
- 65 第 17 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/kannjikai\\_dai17/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai17/index.html))
- 66 第 192 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai192/dai192kai-siryou1-2.pdf>)
- 67 第 201 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai201/dai201kai-siryou4-2.pdf>)
- 68 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai241/dai241kai-siryou2-1.pdf>)
- 69 第 241 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai241/dai241kai-siryou2-2.pdf>)
- 70 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/kannjikai\\_dai42/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai42/index.html))
- 71 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 72 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 73 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年