

(案)

農薬評価書

ピリオフェノン

2012年9月27日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
6	○ 要約.....	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	6
9	1. 用途.....	6
10	2. 有効成分の一般名.....	6
11	3. 化学名.....	6
12	4. 分子式.....	6
13	5. 分子量.....	6
14	6. 構造式.....	6
15	7. 開発の経緯.....	7
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	8
18	1. 動物体内運命試験（ラット）.....	8
19	(1) 吸収.....	8
20	(2) 分布.....	9
21	(3) 代謝.....	10
22	(4) 排泄.....	12
23	2. 植物体内運命試験.....	14
24	(1) 小麦.....	14
25	(2) ぶどう.....	15
26	(3) トマト.....	16
27	(4) きゅうり.....	16
28	3. 土壌中運命試験.....	17
29	(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	17
30	(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	17
31	(3) 土壌吸脱着試験.....	18
32	4. 水中運命試験.....	18
33	(1) 加水分解試験.....	18
34	(2) 水中光分解試験.....	19
35	5. 土壌残留試験.....	19
36	6. 作物等残留試験.....	19
37	(1) 作物残留試験.....	19

1	(2) 後作物残留試験	20
2	(3) 推定摂取量	20
3	7. 一般薬理試験	20
4	8. 急性毒性試験	21
5	(1) 急性毒性試験	21
6	(2) 急性神経毒性試験（ラット）	21
7	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	21
8	10. 亜急性毒性試験	22
9	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	22
10	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	23
11	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	23
12	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	24
13	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
14	(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）	25
15	(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	26
16	(3) 2 年間発がん性試験（ラット）	26
17	(4) 78 週間発がん性試験（マウス）	27
18	12. 生殖発生毒性試験	2928
19	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	2928
20	(2) 発生毒性試験（ラット）	30
21	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	30
22	13. 遺伝毒性試験	30
23	14. その他の試験	3231
24	(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験①ラット	3231
25	(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験②マウス	32
26	(3) 28 日間免疫毒性試験（ラット）	32
27	(4) 28 日間免疫毒性試験（マウス）	32
28		
29	III. 食品健康影響評価	3433
30		
31	・別紙 1：代謝物等略称	3837
32	・別紙 2：検査値等略称	3938
33	・別紙 3：作物残留試験成績	4140
34	・別紙 4：推定摂取量	4241
35	・別紙 5：後作物残留試験成績	4342
36	・参照	4443
37		
38		

1 <審議の経緯>

- 2011年 10月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼（新規：小麦、なす、きゅうり及びいちご）
- 2011年 11月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1115 第 5 号）
- 2011年 11月 18日 関係書類の接受（参照 1～44）
- 2011年 11月 24日 第 408 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 20日 第 15 回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 9月 27日 第 86 回農薬専門調査会幹事会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*：2011年1月13日から

5

6 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*1
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

1

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

2

3 <第 86 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

4

5

¹ 第 15 回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

要 約

殺菌剤「ピリオフェノン」（CAS No.688046-61-9）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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（小麦、きゅうり等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス、ウサギ及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からピリオフェノン投与による影響は、主として肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死等）及び腎臓（慢性腎症の増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であったものの、雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用い2年間発がん性試験の無毒性量である 9.13 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.091 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 I. 評価対象農薬の概要

2 1. 用途

3 殺菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ピリオフェノン

7 英名：pyriofenone

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジル)

12 (4, 5, 6-トリメトキシ- σ -トリル)メタノン

13 英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridyl)

14 (4, 5, 6-trimethoxy- σ -tolyl)methanone

15

16 CAS (No. 688046-61-9)

17 和名：(5-クロロ-2-メトキシ-4-メチル-3-ピリジニル)(2, 3, 4-トリメトキシ-

18 6-メチルフェニル)メタノン

19 英名：(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl)(2, 3, 4-trimethoxy-

20 6-methylphenyl)methanone

21

22

23 4. 分子式

24 $C_{18}H_{20}ClNO_5$

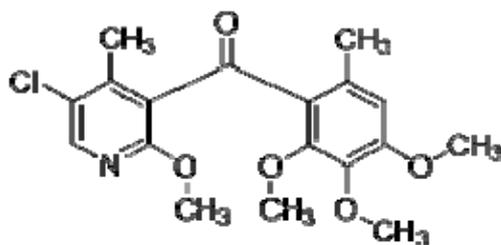
25

26 5. 分子量

27 365.8

28

29 6. 構造式



30

31

1 7. 開発の経緯

2 ピリオフェノンは、石原産業(株)によって開発されたベンゾイルピリジン系化合
3 物に属する殺菌剤である。作用機構は病原菌の吸器及び分生子の形成阻害並びに二
4 次付着器及び菌糸の形態異常を誘起することにより殺菌効果を示すものと考えら
5 れている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：小麦、きゅうり等）が
6 なされている。海外での登録はなされていない。

7

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、ピリオフェノンのフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）、ピリオフェノンのピリジル環の 2、6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）及びピリオフェノンのカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[car- ^{14}C]ピリオフェノン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はピリオフェノンに換算した。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（ラット）

(1) 吸収

①血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]ピリオフェノン又は [pyr- ^{14}C]ピリオフェノンを 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は [phe- ^{14}C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、ラット血中濃度推移試験が実施された。

血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中の放射能は 12 時間後までに最大を示した。血漿中濃度一時間のプロットは二重ピークの存在を示し、腸肝循環の可能性が示唆された。（参照 1、3）

表 1 血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識化合物	投与方法	投与量	性別	血漿				全血			
				T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC ₁₂₀ (hr · µg/g)	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/g)	T _{1/2} (hr)	AUC ₁₂₀ (hr · µg/g)
[phe- ^{14}C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg /kg 体重	雄	12	0.596	25.6	25.5	12	0.371	36.2	19.0
			雌	12	0.575	16.8	16.9	12	0.340	17.7	10.8
		200 mg /kg 体重	雄	6	12.5	23.9	461	6	9.36	57.5	434
			雌	12	6.17	13.0	225	2	4.41	18.2	165
	反復経口	5 mg /kg 体重 /日	雄	2	1.24	36.8	54.1	2	1.18	102	74.4
			雌	12	0.771	26.3	18.1	12	0.550	64.0	19.8
[pyr- ^{14}C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg /kg 体重	雄	4	0.880	46.1	33.1	12	0.529	30.1	25.4
			雌	12	0.655	12.8	16.0	12	0.403	13.3	9.89
		200 mg /kg 体重	雄	6	15.4	29.7	616	6	9.83	53.5	528
			雌	24	7.36	20.2	333	24	5.19	22.4	232

②吸収率

胆汁排泄試験 [1. (4)②] における投与後 48 時間の胆汁、尿、肝臓及びカーカス²の放射エネルギーの合計から、ピリオフェノンの経口投与後の吸収率は低用量投与群で 76～89 %、高用量投与群で 36～53 %と算出された。（参照 1、3）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量で 14 日間反復経口投与して、経時的に組織中放射能濃度を測定して体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

吸収されたピリオフェノンは各組織に分布し、概して雌より雄の方が残留濃度が高かった。各組織中からの消失は血球を除き速やかで、投与 48 時間後の TAR は低用量投与群で 2.86～5.57 %、高用量投与群で 4.21～5.63 %まで低下し、最終投与 120 時間後には、低用量投与群で 0.11～0.66 %、高用量投与群で 0.22～0.46 %、反復投与群で 0.82～2.13 %であった。（参照 1、3）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄 ^a	消化管及び内容物(32.3)、肝臓(2.20)、カーカス(0.708)、血漿(0.561)	肝臓(0.163)、血球(0.068)、腎臓(0.065)、全血(0.042)、血漿(0.026)
			雌 ^a	消化管及び内容物(40.5)、肝臓(1.42)、カーカス(0.779)、血漿(0.507)	肝臓(0.041)、腎臓(0.024)、消化管及び内容物(0.014)、血球(0.010)、全血(0.006)、カーカス(0.006)、血漿(0.006)
		200 mg/kg 体重	雄 ^b	消化管及び内容物(2,400)、肝臓(62.0)、腎臓(15.4)、脂肪(12.3)、甲状腺(11.7)、血漿(11.2)	肝臓(4.35)、血球(2.50)、腎臓(1.93)、全血(1.36)、脾臓(0.639)、血漿(0.585)
			雌 ^a	消化管及び内容物(1,610)、脂肪(43.4)、肝臓(31.5)、カーカス(15.7)、卵巣(11.1)、副腎(10.3)、骨髄(8.10)、腎臓(7.06)、血漿(6.54)	脂肪(2.94)、肝臓(1.70)、腎臓(1.63)、消化管及び内容物(1.33)、血球(0.810)、全血(0.431)、子宮(0.394)、卵巣(0.315)、脾臓(0.301)、カーカ

²組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

標識化合物	投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近	投与 120 時間後
	反復経口	5 mg/kg 体重/日	雄	/	ス(0.268)、肺(0.248)、心臓(0.245)、血漿(0.230)
			雌	/	肝臓(0.892)、血球(0.819)、腎臓(0.486)、全血(0.411)、甲状腺(0.256)、脾臓(0.250)、肺(0.147)、血漿(0.131)
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	単回経口	5 mg/kg 体重	雄 ^a	消化管及び内容物(35.4)、肝臓(2.31)、血漿(0.725)	肝臓(0.356)、血球(0.127)、腎臓(0.118)、全血(0.084)、血漿(0.055)
			雌 ^a	消化管及び内容物(34.2)、肝臓(1.65)、血漿(0.638)	肝臓(0.046)、消化管及び内容物(0.028)、腎臓(0.023)、血球(0.016)、脂肪(0.011)、全血(0.007)、血漿(0.003)
		200 mg/kg 体重	雄 ^b	消化管及び内容物(2,710)、肝臓(54.1)、腎臓(13.9)、脂肪(13.6)、血漿(11.3)	血球(8.02)、肝臓(6.12)、全血(3.59)、腎臓(3.04)、消化管及び内容物(1.17)、血漿(0.877)
			雌 ^c	消化管及び内容物(444)、脂肪(48.7)、卵巣(16.1)、子宮(15.7)、肝臓(14.8)、カーカス(13.0)、副腎(9.93)、腎臓(6.36)、血漿(3.91)	脂肪(6.44)、消化管及び内容物(6.35)、腎臓(2.94)、肝臓(2.86)、血球(1.86)、全血(0.954)、血漿(0.464)

1 a : T_{max} は投与 12 時間後2 b : T_{max} は投与 6 時間後3 c : T_{max} は投与 24 時間後

4 / : 分析せず

5

6 (3) 代謝事務局修文

7 分布、排泄及び胆汁排泄試験 [1. (2) 及び(4)②] で得られた試料について、代
8 謝物の同定・定量が実施された。9 排泄物及び組織中の主要代謝物は、表 3 に示されている。ピリオフェノンは脂
10 肪中にはほとんど未変化のままで分布した。糞中には未変化のピリオフェノンが
11 多く、ついで B、C 及び D が認められた。血漿中には D がグルクロン酸抱合体
12 の形で存在した。胆汁中には、C 及び B のグルクロン酸抱合体である J 及び I
13 の形で認められた。肝臓中には、代謝物 E 及び L が確認された。

1 ピリオフェノンのラットにおける主要代謝経路は、ベンゼン環側鎖の 3 位及び
 2 4 位のメトキシル基が酸化的に脱メチル化された C 及び B の生成、これらの代謝
 3 物及びこれらから生成する D が、グルクロン酸抱合体となる経路であると考えら
 4 れた。（参照 1、3）

5
6

表 3 排泄物及び組織中の主要代謝物 (%^a)

標識化合物	投与方法	投与量	性別	試料	試料採取時間	ピリオフェノン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口	5 mg /kg 体重	雄	尿	48	0.1	D*(1.3)
				糞	48	28.5	D(12.3)、B(11.3)、C(10.1)
				血漿	12	ND	D のグルクロン酸抱合体(25.1)
				肝臓	12	2.1	C/B(5.4)、E(2.8)
				腎臓	12	ND	—
			胆汁	48	ND	I(35.5)、J(23.1)	
			雌	尿	48	0.2	D*(9.5)
				糞	48	22.4	D(20.9)、C(13.6)、B(9.6)
				血漿	12	ND	D のグルクロン酸抱合体(77.5)
				肝臓	12	7.6	E(6.3)、C/B(5.1)
		腎臓		12	ND	—	
		胆汁	48	0.1	I(32.0)、J(23.9)		
		200 mg /kg 体重	雄	尿	48	0.2	D*(0.3)
				糞	48	62.8	C(7.7)、B(4.2)、D(3.5)
				血漿	6	2.4	D のグルクロン酸抱合体(22.5)
				肝臓	6	6.4	C/B(5.7)、E(3.3)
				腎臓	6	12.0	C/B(1.3)
			脂肪	6	84.3	C/B(5.6)	
	胆汁		48	1.3	J(10.9)、I(10.1)		
	雌		尿	48	0.2	D*(1.4)	
			糞	48	61.2	C(7.1)、B(4.1)、D(3.3)	
			血漿	12	3.9	D のグルクロン酸抱合体(35.6)	
		肝臓	12	7.6	C/B(9.6)、E(2.9)		
		腎臓	12	38.7	—		
	脂肪	12	87.8	C/B(4.1)			
	胆汁	48	0.7	J(15.1)、I(14.8)			
	7 日 反復	5 mg /kg 体重/日	雄	尿	24	0.2	D*(1.9)
				糞	24	41.5	D(16.8)、C(6.4)、B(2.0)
雌			尿	24	0.4	D*(3.3)	
			糞	24	46.0	C(18.2)、B(12.5)、D(5.0)	
雄			尿	48	0.3	D*(2.0)	
			糞	48	27.7	D(21.3)、B+C(16.5)	
雌	尿	48	0.5	D*(4.4)			
	糞	48	38.8	C(24.7)、B(15.0)、D(7.5)			
[pyr- ¹⁴ C]	単回	5 mg	雄	尿	48	0.4	D*(1.5)

標識化合物	投与方法	投与量	性別	試料	試料採取時間	ピリオフェノン	代謝物
ピリオフェノン	経口	/kg 体重		糞	48	20.6	C(3.0)、D(2.9)、B(1.6)
				血漿	12	0.8	D のグルクロン酸抱合体(47.9)
				肝臓	12	4.5	E(3.5)、C/B(1.9)
				腎臓	12	ND	—
				胆汁	48	0.3	I(32.3)、J(24.1)
			雌	尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	18.6	D(21.4)、C(16.2)、B(4.9)
				血漿	12	0.6	D のグルクロン酸抱合体(54.1)
				肝臓	12	8.9	E(10.3)、C/B(6.2)
				腎臓	12	4.6	—
			雄	胆汁	48	1.0	I(38.6)、J(29.8)
				尿	48	0.3	D*(0.1)
				糞	48	58.6	C(7.6)、D(2.8)、B(1.9)
				血漿	6	3.8	D のグルクロン酸抱合体(29.1)
				肝臓	6	6.6	C/B(4.9)、E(3.4)
	腎臓	6		7.5	—		
	雌	脂肪	6	94.2	C/B(2.5)		
		胆汁	48	1.9	J(14.8)、I(12.1)		
		尿	72	0.1	D*(2.4)		
		糞	48	61.7	C(5.9)、D(4.6)、B(2.1)		
		血漿	24	3.8	D のグルクロン酸抱合体(31.4)		
肝臓		24	3.2	C/B(11.4)、E(2.8)			
雌	腎臓	24	13.4	—			
	脂肪	24	90.2	C/B(4.4)			
	胆汁	48	0.2	J(17.8)、I(17.7)			

1 ND：検出されず

2 a：尿、糞及び胆汁については%TAR、血漿、肝臓、腎臓及び脂肪については%TRR

3 —：構造が同定された代謝物は認められなかった。

4 *：インキュベーション処理により不安定な抱合体と確認された。

5

6 (4) 排泄

7 ①尿及び糞中排泄

8 Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピ
9 リオフェノンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は[phe-¹⁴C]ピリオフ
10 エノンを低用量で 7 又は 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施
11 された。

12 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

13 排泄は速やかであり、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 1、3）

14

15

表 4 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	投与方法	投与内容	性	尿	糞	ケ-	カー	総回
-------	------	------	---	---	---	----	----	----

				別			ジ洗液	カス	収	
[phe- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口		5 mg/kg 体重		雄	10.7	88.6	0.52	0.15	100
					雌	17.2	82.3	1.59	0.09	101
			200 mg/kg 体重		雄	6.12	90.9	0.45	0.12	97.6
					雌	8.09	84.8	0.58	0.11	93.6
	反復	7 日 ^a	5 mg/kg 体重/日		雄	9.61	88.9	0.53	—	99.0
					雌	8.86	89.7	0.68	—	99.2
		14 日	5 mg/kg 体重/日		雄	12.0	103	0.88	1.05	117
					雌	13.2	98.8	1.59	0.57	114
[pyr- ¹⁴ C] ピリオフェノン	単回経口		5 mg/kg 体重		雄	19.5	72.5	2.26	0.20	94.5
					雌	14.4	77.5	2.17	0.03	94.1
			200 mg/kg 体重		雄	8.28	88.7	0.50	0.13	97.6
					雌	9.07	88.8	0.98	0.11	98.9

a : 7 日反復投与群は、投与 24 時間後まで

②胆汁排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に胆管カニューレを挿入し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

胆汁中への放射能の排泄は低用量投与群で 64.7～81.0 %TAR、高用量投与群で 32.5～48.7 %TAR であり、ピリオフェノンの主要排泄経路は胆汁であると考えられた。（参照 1、3）

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン				[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン			
	5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
投与内容	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	73.2	64.7	32.5	41.8	74.0	81.0	41.2	48.7
尿	2.78	13.0	1.84	4.55	7.51	7.56	2.16	3.37
ケージ洗液	0.15	0.34	0.05	0.14	0.09	0.13	0.05	0.13
糞	23.1	14.6	58.9	51.1	13.7	6.27	54.0	44.8
肝臓	0.10	0.04	0.07	0.05	0.10	0.04	0.09	0.04
消化管及び内容物	0.13	0.11	1.63	0.92	0.02	0.06	0.39	0.21
カーカス	0.05	0.24	1.72	0.80	0.17	0.16	0.32	0.85
総回収	99.5	92.9	96.7	99.3	95.6	95.2	98.2	98.1

③腸肝循環

Fischer ラット（一群雄 3 匹）を用いて、[phe-¹⁴C]ピリオフェノンを低用量単回経口投与した動物から採取した胆汁を、別の胆管カニューレを挿入した動物の十二指腸内に再投与し、経時的に投与後 48 時間まで排泄物が採取されて、投

1 与後 48 時間で肝臓、消化管及びカーカスが採取され、腸管からの再吸収率が検
2 討された。標識胆汁投与後 48 時間の胆汁排泄率は表 6 に示されている。

3 投与後 48 時間で、胆汁には 65.8 %TAR が排泄され、そのほとんど
4 (65.4 %TAR) は 24 時間以内に排泄された。排泄は早く、カーカス中には放射
5 能は検出されなかった。胆汁及び尿の値から推定された再吸収率は、76.3 %TAR
6 であり、ラット体内において、ピリオフェノンはかなりの量が腸肝循環すること
7 が示された。（参照 1、3）

9 表 6 標識胆汁投与後 48 時間の胆汁排泄率

試料	投与量に対する割合(%TAR)
胆汁	65.8
尿	10.5
ケージ洗液	0.14
糞	19.8
肝臓	nd
消化管及び内容物	0.12
カーカス	nd
総回収	96.4

10 nd : 検出限界以下

11 2. 植物体内運命試験

12 (1) 小麦

13 小麦（品種：Claire）を砂壤土（プラスチックコンテナ）に 350 粒/m²の密度
14 で約 2.5 cm 深さに播種し、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノ
15 ンを、約 3.5～4 mg/コンテナ（推奨使用量 100 g ai/ha 相当）の用量で、BBCH
16 成長ステージ 31（第 1 節が認められる時期）及び 71 の時期に茎葉処理し、初回
17 処理 7 日後に青刈り飼料試料を、最終処理 6 日後に乾草試料を、又は最終処理
18 40 日後（玄麦完熟 BBCH：90-91）に麦わら、玄麦及びもみ殻試料を採取し
19 て、植物体内運命試験が実施された。

20 各試料中の残留放射能分布は表 7 に示されている。

21 玄麦では残留放射能は僅かであった。

22 残留放射能の大部分は、表面洗浄液及び抽出液中に回収された。アルカリ加水
23 分解後も含めると、抽出性放射能の大部分が、有機溶媒可溶性であり、玄麦では、
24 水溶性の放射能の割合が、麦わら及びもみ殻と比較して僅かに高かった。

25 青刈り飼料及び乾草では未変化のピリオフェノンが主な成分で、10 %TRR を
26 超えて認められる代謝物としては、[pyr-¹⁴C]ピリオフェノン処理区麦わら中の B
27 が認められた。

28 小麦におけるピリオフェノンの主要代謝経路は、脱メチル化により B、C が生

1 成し、次いで D、E 及び B や C のグルコース抱合体である F 及び G になる経路
2 と推定された。（参照 1、4）

3
4

表 7 小麦試料における残留放射能分布

標識化合物	試料	総残留	残留放射能(mg/kg)				同定化合物	
			表面洗淨液	抽出液	アルカリ処理	抽出残渣	ピリオフェノン(mg/kg)(%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン	青刈	1.69	1.29	0.34	—	0.05	1.50(88.7)	C(1.5)、E(0.7)、D(0.3)、B(0.2)、F(0.2)、G(0.2)
	乾草	1.21	0.61	0.51	0.05	0.05	0.88(72.1)	C(3.2)、D(2.3)、B(2.1)、E(1.0)、F(0.7)、G(0.7)
	麦わら	1.23	0.15	0.78	0.25	0.05	0.61(49.4)	B(7.5)、C(6.0)、D(2.4)、E(1.2)、G(1.1)、F(0.6)
	玄麦	0.059	na	0.035	0.013	0.011	0.007(12.5)	C(5.0)、B(3.9)、D(1.7)、E(1.2)、F(1.1)、G(0.2)
	もみ殻	3.90	1.25	2.23	0.33	0.10	2.01(51.4)	B(6.6)、D(4.7)、C(4.3)、F(1.9)、G(1.7)、E(1.5)
[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	青刈	1.86	1.51	0.29	—	0.06	1.68(90.1)	C(1.4)、E(1.1)、D(0.5)、F(0.3)、B(0.2)、G(0.2)
	乾草	0.828	0.459	0.295	0.049	0.025	0.636(76.7)	C(2.4)、B(1.9)、D(1.7)、F(0.9)、G(0.9)、E(0.8)
	麦わら	0.877	0.067	0.534	0.193	0.083	0.309(35.4)	B(11.6)、C(6.2)、D(4.2)、G(2.8)、E(1.8)、F(1.1)
	玄麦	0.042	na	0.030	0.008	0.004	0.013(29.2)	B(7.3)、C(6.0)、E(2.5)、D(1.6)、F(1.1)、G(0.9)
	もみ殻	2.05	0.58	1.22	0.19	0.06	1.12(54.5)	B(8.0)、C(5.3)、D(4.6)、F(2.5)、E(1.4)、G(1.4)

5 — : サンプルなし
6 na : 玄麦の表面洗淨液分はもみ殻に含まれるため適用せず。

7

8 (2) ぶどう 上路専門委員修文

9 ぶどう（品種：Thompson Seedless）に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]
10 ピリオフェノンを 0.12 又は 0.11 mg/mL（推奨使用量約 100 g a.i./ha 相当）の
11 用量で収穫前 57 日、43 日及び 29 日にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、
12 最終処理後 29 日後日に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

13 ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

14 収穫時の残留放射能の多くは未変化のピリオフェノンで、果実中には B、C、
15 D、E、F 及び G が認められ、葉中ではこれらに加えて H が検出されたが、いず
16 れの処理区においても、同定された代謝物で 10 %TRR を超えるものはなかった。

17 ぶどうにおけるピリオフェノンの主要代謝経路は、小麦と同様、脱メチル化に
18 続くグルコースとの抱合であると考えられた。（参照 1、5）

19

1 表 8 ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg) 上路専門委員修正

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
試料				
表面洗浄液	0.064	2.10	0.046	2.41
植物体	0.039	0.653	0.061	1.29
有機相	0.020	0.185	0.030	0.378
水相	0.015	0.192	0.025	0.431
抽出残渣	0.005	0.276	0.007	0.485
合計	0.103	2.75	0.107	3.70

2
3 (3) トマト

4 トマト（品種：shirley）に、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフ
5 エノンを 5 mg/株（推奨使用量 100 g ai/ha 相当）の用量で収穫前 31 日、19 日
6 及び 7 日にそれぞれ 1 回、計 3 回植物全体に散布処理し、最終処理 7 日後に果実
7 及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

8 トマト果実及び葉における残留放射能濃度は表 9 に示されている。

9 放射能の残留は葉に多く認められた。その多くは表面洗浄液中に回収され、内
10 部への浸透は微量であった。代謝物として D が認められたが、ごく微量（最大
11 0.3 %TRR）であった。（参照 1、6）

12
13 表 9 トマト果実及び葉における残留放射能濃度 (mg/kg)

標識化合物	[phe- ¹⁴ C]ピリオフェノン		[pyr- ¹⁴ C]ピリオフェノン	
	果実	葉	果実	葉
処理区				
表面洗浄液	0.157	14.0	0.179	15.4
抽出液	0.009	2.28	0.010	1.54
抽出残渣	0.004	0.37	0.004	0.192
合計	0.170	16.6	0.193	17.1

14
15 (4) きゅうり 上路専門委員修文

16 きゅうり（品種：相模半白）幼植物の根部を 1 mg/kg 濃度の[car-¹⁴C]ピリオフ
17 エノンを含む水耕液で 65 時間処理し、処理直後、5 日後及び 15 日後に茎葉部及
18 び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

19 きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布は表 10 に示されている。

20 処理終了時点で、放射能はきゅうり幼植物体に約 83 %TAR が吸収され、主に
21 根部に分布した。茎葉部の放射能は経時的に増加した。水耕液中には放射能が 5
22 及び 15 日後に、それぞれ 28 及び 20 %TAR 検出された。これらは、根部から移
23 行又は放出されたものと考えられた。（参照 1、7）

【上路専門委員より】（網掛け部について）
P.17 の表では %TRR と表示されています。ご確認ください。

【事務局より】

たたき台本文中の記載は、抄録 p.255 試験結果の「処理放射能の 70～83%が吸収された。」との記載に因りました。たたき台表 17 の記載は、抄録 p.256 の表 4.で試験終了時の放射能の割合として合計が 100%となっていたところから、「%TRR」と記載しました。ご検討下さい。

1

【上路専門委員より】（修文部分について）

本試験全体が標識化合物を含む水耕液で行われたのかを含め試験方法が不明。この部分の考察根拠が確認できないため、削除してはいかがでしょうか。

2

3

表 10 きゅうり幼植物における残留放射能濃度及び分布

試料	処理直後		処理 5 日後		処理 15 日後	
	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)	放射能濃度 (mg/kg)	放射能分布 (%TRR)
茎葉部	1.30	11.8	0.99	13.0	0.68	17.6
根部	16.9	71.3	4.44	28.4	3.37	35.0

4

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土(英国)に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.119～0.147 mg/kg 乾土となるように混和処理し、pF³ 2 相当の水分含量で、20±2°C の暗所で 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ピリオフェノンは好氣的土壌において徐々に分解し、処理 364 日後には 31.5～37.4 %TAR まで減少した。揮発性物質（大部分は二酸化炭素）及び結合性残留物は徐々に増加し、処理 364 日後にそれぞれ 15.2～26.5 %TAR 及び 30.2～33.3 %TAR であった。

分解物として B、C 及び D が同定されたがいずれも微量であった。ピリオフェノンの好氣的条件下での半減期は 170 日と算出された。

滅菌条件下では抽出放射能の変化は試験期間を通じてみられず、処理 30 日後に、非抽出放射能は 1.3～1.4 %TAR、[phe-¹⁴C]ピリオフェノン処理区で検出された揮発性物質は 1.0 %TAR と極めて微量であった。このことから、ピリオフェノンは微生物により分解されると考えられた。（参照 1、8）

20

(2) 好氣的土壌中運命試験②

3 種類の土壌 [砂壤土、埴壤土及び砂質埴壤土（いずれも英国）] に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.130～0.138 mg/kg 乾土となる

23

³ pF 値は土壌水分張力を表す単位。pF=log₁₀(kPa 値×10.197)の計算式で求める。十分に含水している土壌では低く、pF 2.0=水柱 100 cm である。

1 ように処理し、pF2 相当の水分含量で、 20 ± 2 °C、暗所下で 119 日間インキュ
2 ベートして、土壤中運命試験が実施された。なお、砂質埴壤土については 10 °C
3 でも試験が行われた。

4 ピリオフェノンは 20°C の好氣的土壤において徐々に分解し、処理 119 日後に
5 は 25.1~48.5 %TAR まで減少した。揮発性物質（大部分は二酸化炭素）及び抽
6 出残渣は徐々に増加し、処理 119 日後に 9.1~28.7 及び 18.0~68.5 %TAR とな
7 った。10°C でも、処理 119 日後には抽出放射能は 60.5~65.6 %TAR まで減少し、
8 揮発性物質 2.9~5.9、抽出残渣 23.4~29.0 %TAR に達した。ピリオフェノンの
9 好氣的条件下での半減期は 20°C では 50~75 日、10°C では 135 日と算出された。

10 分解物として B、C 及び D が同定されたが、いずれも微量であった。（参照 1、
11 9）

12
13 ピリオフェノンの主要代謝分解経路は、C、B 及び D を経て、二酸化炭素及び
14 結合残留物を生じる経路であると考えられた。

16 (3) 土壤吸脱着試験

17 [phe-¹⁴C]ピリオフェノンを用いて、5 種類の土壤〔微砂質壤土（火山灰土）（埼
18 玉）、砂壤土、砂質埴壤土、埴土/埴壤土及び砂土（いずれも英国）〕を用いて、
19 ピリオフェノンの土壤吸脱着試験が実施された。

20 各土壤におけるピリオフェノンの土壤吸着及び脱着パラメータは表 11 に示さ
21 れている。（参照 1、10）

23 表 11 土壤吸着及び脱着試験における土壤吸着及び脱着パラメータ

供試土壤	K_{adsF}	K_{adsFOC}	K_{desF}	K_{desFOC}
微砂質壤土（火山灰土）（埼玉）	27.7	874	40.3	1,270
砂壤土（英国）	33.9	969	51.1	1,460
砂質埴壤土（英国）	26.8	623	42.6	991
埴土/埴壤土（英国）	18.2	1,140	31.2	1,950
砂土（英国）	17.0	3,400	30.5	6,100

25 4. 水中運命試験

26 (1) 加水分解試験

27 pH4.0（酢酸緩衝液）、pH7.0（リン酸二水素ナトリウム緩衝液）及び pH9.0
28（ホウ酸緩衝液）の緩衝液に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノ
29ンを 0.7 mg/L の濃度で添加し、 50 ± 1 °C の暗所で 5 日間インキュベートして加
30水分解試験が実施された。

31 いずれの緩衝液においてもピリオフェノンの分解は認められなかったことか
32ら、ピリオフェノンは pH4~9 の範囲の 50 °C の溶液において安定であると考え

1 られた。（参照 1、11）

3 (2) 水中光分解試験

4 滅菌自然水（英国河川水、pH 6.79～6.93）及び滅菌精製水（pH 6.52～7.01）
5 に[phe-¹⁴C]ピリオフェノン又は[pyr-¹⁴C]ピリオフェノンを 0.7 mg/L の濃度で添
6 加し、25 °C で 7 日間、キセノン光（光強度：37.7～39.3 W/m²、波長範囲：300
7 ～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

8 ピリオフェノンは、自然水及び精製水中でそれぞれ 39.2～41.8 %TAR 及び
9 48.9～60.7 %TAR まで光分解した。自然水中及び精製水中におけるピリオフェ
10 ノンの半減期は 159 時間及び 261 時間であり、東京春季太陽光の 33 日及び 54
11 日に相当した。

12 非照射の対照試料中では顕著な分解は認められなかった。

13 ピリオフェノンの光分解により、少なくとも 4 種の微量成分と 10 種の極性成
14 分が生成したが、いずれも 6.8 %TAR 以下であった。（参照 1、12）

【上路専門委員より】（網掛け部について）
微量成分と極性成分？ 微量成分は同定された成分でしょうか？

【事務局より】
抄録 p.283～287 の、[phe-¹⁴C]標識体では Met A、B、C 及び D の 4 個の微量成分と少
なくとも 9 個の極性成分（単一では 4.6%TAR を超えない）が生成し、[pyr-¹⁴C]標識体
では Met A、B、D の 3 個の微量成分と少なくとも 10 個の極性成分（単一では 3.1%TAR
を超えない）が生成したとの記述によりました。微量成分は個々に分離され計測されて
いますが、物質名の同定については不明です。

15 5. 土壌残留試験

16 沖積埴壌土（灰色低地土）（長野）及び火山灰黒ボク土（大分）を用いて、ピ
17 リオフェノンを分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定
18 半減期は表 12 に示されている。（参照 1、13）

20 表 12 土壌残留試験成績

濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）
		ピリオフェノン
268 g ai/ha	沖積埴壌土（灰色低地土）	156
	火山灰黒ボク土	112

22 a：フロアブル剤を使用

23 6. 作物等残留試験

24 (1) 作物残留試験

25 小麦、いちご、なす及びきゅうりを用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物
26 とした作物残留試験が実施された。

27 結果は別紙 3 に示されている。ピリオフェノンの最大残留値は、散布 1 日後に
28

1 収穫したいちご（果実）で認められた 0.97 mg/kg であった。（参照 1、14）

3 (2) 後作物残留試験

4 かぶ及びほうれんそうを用いて、ピリオフェノンを分析対象化合物とした後作
5 物残留試験が実施された。

6 結果は別紙 5 に示されている。いずれの作物においてもピリオフェノンの残留
7 濃度は定量限界未満であった。（参照 1、15）

9 (3) 推定摂取量

10 作物残留試験成績に基づき、ピリオフェノン（親化合物のみ）を暴露評価対象
11 物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 13 に示され
12 ている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から
13 ピリオフェノンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加
14 工・調理により残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。（参照 45
15 ～47）

17 表 13 食品中より摂取されるピリオフェノンの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	49.1	33.0	49.0	37.6

19 7. 一般薬理試験

20 ピリオフェノンのラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施さ
21 れた。

22 結果は表 14 に示されている。（参照 1、16）

24 表 14 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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	抗痙攣作用 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 8	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	呼吸 器循 環器 系	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	心電図、 呼吸	Hartley モルモット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
腎機 能	尿量、電解 質、浸透圧	SD ラット	雄 5	0、200、2,000 (経口)	200	2,000	ナトリウム 排泄量低下

25 投与には 1%CMC-Na 懸濁液を用いた。

1 -：最小作用量は設定できなかった。

2
3 **8. 急性毒性試験**

4 **(1) 急性毒性試験**

5 ピリオフェノン原体及び代謝物 B のラットを用いた急性毒性試験が実施された。
6 結果は表 15 に示されている。（参照 1、17、18）

7
8 表 15 急性毒性試験概要（原体）

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
ピリオフェノン	経口 ^a	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	体位の異常 死亡例なし
	経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	紅斑、痂皮形成 死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		鼻部分泌物 死亡例なし
		>5.18	>5.18		
B	経口 ^b	SD ラット 雌 3 匹	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状及び死亡例なし
			/	>2,000	

9 a：1 %w/v メチルセルロース水溶液投与

10 b：コーン油溶液投与

11 /：試験せず

12
13 **(2) 急性神経毒性試験（ラット）**

14 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、125、500
15 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：1 %CMC 水溶液）投与による急性神経毒性試験
16 が実施された。

17 125 mg/kg 体重以上投与群の雌で投与 8 日後に着地時開脚幅の縮小が、2,000
18 mg/kg 体重投与群の雌で投与 4 時間後に立毛の増加が対照群に比して有意差をも
19 って認められた。これらの所見は雄には認められず、立毛は絶食後によく見られ
20 る所見であり、着地時開脚幅は検査時に対照群が開脚幅の拡大を示したため偶発
21 的に有意差が生じたものと考えられ、いずれも神経毒性を示す所見ではないと考
22 えられた。そのほか、病理組織学的検査を含め検体投与による影響は認められな
23 かった。

24 本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体
25 重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、19）

26
27 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

28 NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜刺激性及び皮
29 膚刺激性は認められなかった。

1 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、
 2 中等度の皮膚感作性が認められた。

3 CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、皮膚感作性
 4 は認められなかった。(参照 1、20～23)

5

6 **10. 亜急性毒性試験**

7 **(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)**

8 Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、2,500
 9 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試
 10 験が実施された。

11

12 **表 16 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量**

投与群 (ppm)		300	1,000	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	60.5	150	305
	雌	20.6	69.0	171	350

13

14 各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

15 5,000 ppm 投与群の雄で MCV 及び MCH 低下が認められたが、軽微な変化で
 16 あること、RBC、Hb 及び Ht の変化を伴わないこと並びに雌には同様な傾向が
 17 認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

18 本試験において 2,500 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量⁴増加等が、同群の
 19 雌で盲腸絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000
 20 ppm (雄 : 60.5 mg/kg 体重/日、雌 : 69.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

21 (参照 1、24)

22

23 **表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見** 松本専門委員修正

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自発運動量増加 ・ 尿量増加 ・ PLT、Lym 増加 ・ MCV、MCH 低下 ・ BUN、Glob、T.Chol、GGT 増加 ・ 盲腸膨満 ・ 盲腸絶対及び比重量増加 ・ び漫性肝細胞肥大 ・ 近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・ 尿細管細胞好塩基性変化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 黄褐色尿増加 ・ GGT、TP 増加 ・ クロール減少 ・ 盲腸膨満 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ び漫性肝細胞肥大

⁴ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Alb 増加 ・ カルシウム増加 ・ クロール減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 増加 ・ 盲腸絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【松本専門委員より】本文中に「毒性としない」とあるので、表 17 の「MCV、MCH 低下」を削除。

2

3

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

4

5

6

7

8

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	3,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53	176	515	1,320
	雌	61	214	695	1,500

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

血液学的検査において、7,000 ppm 投与群の雄で Neu の増加が、各投与群の雄で WBC 及び Mon の増加が認められたが、いずれも雄のみの変化で背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。血液生化学的検査において、いくつかの項目に有意な変動が見られたが、全て偶発的なものであり毒性学的意義はないものと考えられた。病理組織学的検査では、7,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌で門脈周囲性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 7,000 ppm (1,320 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (695 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、25)

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

21

22

23

24

25

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、500、3,000 及び 25,000 ppm、雌；0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	90.3		776
	雌	15.3	89.8	475	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において 25,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、3,000 ppm 投与群の雌で ALP 上昇が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (90.3 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (15.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、26)

表 20 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ 体重増加抑制[§] 	/
15,000 ppm		
3,000 ppm	3,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] ・ ALP 上昇^{§§}
500 ppm		毒性所見なし

/ : 試験せず

§ : 有意差はないが投与の影響と判断した。

§ § : 3,000 ppm 投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 15,000 ppm：検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の検体摂取量

投与量 (ppm)		1,000	5,000	15,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	62	310	927
	雌	77	378	1,150

15,000 ppm 投与群の雌で有意な体重増加抑制が認められた。FOB、肉眼的病理検査、解剖学的大脳半球幅測定、病理組織学的検査において、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 15,000 ppm (927 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (378 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、27)

1 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

2 (1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

3 Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び
4 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実
5 施された。

6 表 22 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.51	42.9	226
	雌	10.6	53.5	275

7 各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

8 本試験において、5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000
9 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で
10 1,000 ppm (42.9 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (10.6 mg/kg 体重/日) であ
11 ると考えられた。（参照 1、28）

12 表 23 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見 松本専門委員修正

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCHC、Hb、RBC、MCV、MCH、MCHC 低下 ・ 赤血球血色素濃度分布幅縮小 ・ PLT 増加 ・ Eos 減少 ・ APTT 延長 ・ BUN 増加 ・ TP、Alb、Glob 増加 ・ カルシウム、リン増加 ・ クロール減少 ・ 尿量増加 ・ 盲腸膨満 ・ 肝、腎、精巣上体、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 骨髓造血亢進 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立ち上がり増加 ・ Ht、Hb、RBC、網赤血球数低下 ・ 赤血球分布幅縮小 ・ PLT 増加 ・ APTT 延長 ・ TP、Alb、Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ T.Chol 増加 ・ カルシウム増加 ・ クロール減少 ・ 尿中ケトン体増加 ・ 盲腸膨満 ・ 心、肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 外陰部被毛汚れ ・ 尿細管上皮リポフスチン沈着増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT 増加
200 ppm		毒性所見なし

15 【松本専門委員より】表 23 の Eos 減少、赤血球血色素濃度分布幅縮小、赤血球分布幅縮小は、この場合毒性とみなさないほうが良いと思います。語順が影響の強さを示すのでなければ、MCHC を最後に。

1
2 **(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）**

3 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、500、3,000、25,000
4 ppm、雌；0、500、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与
5 による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

6
7 **表 24 1 年間慢性毒性（イヌ）の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		500	3,000	15,000	25,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	83.5	/	701
	雌	14.1	86.2		

8 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

9 本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALP 上昇等が認められたの
10 で、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：13.7 mg/kg 体重/日、雌：14.1 mg/kg 体重
11 /日）であると考えられた。（参照 1、29）

12
13
14 **表 25 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
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb、RBC 低下 ・ 嘔吐（餌）[§] ・ 軟便[§] ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§] 	/
15,000 ppm	/	
3,000 ppm 以上		・ ALP、GGT 上昇 ^{§ §}
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

15 §：統計学的有意差なし

16 § §：3,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

17
18 **(3) 2年間発がん性試験（ラット）**

19 Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び
20 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実
21 施された。

1

表 26 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.25	36.4	197
	雌	9.13	46.5	254

2

3

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

4

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

5

本試験において 5,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で慢性腎症が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (36.4 mg/kg 体重/日) 雌で 200 ppm (9.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

8

発がん性は認められなかった。（参照 1、30）

9

10

表 27 2年間発がん性試験で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡数増加 ・ 外陰部被毛汚れ、脱毛 ・ 体重増加抑制 ・ 腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 盲腸膨満 ・ 大腸黒色内容物 ・ 慢性腎症の程度の増強 ・ 毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・ 腸間膜リンパ節洞拡張 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 小葉中心性肝細胞壊死 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 外陰部被毛汚れ、脱毛 ・ 体重増加抑制 ・ 肝、腎、盲腸絶対及び比重量増加 ・ 毛嚢萎縮/毛嚢周囲炎 ・ 肝限局性うっ血 ・ 盲腸膨満 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	・ 慢性腎症
200 ppm		毒性所見なし

11

【吉田専門委員より】

確認をお願いします。肝細胞壊死は、単細胞壊死という修飾語はなかったでしょうか？

【事務局より】

抄録では本文 p.103、非腫瘍性病変表 p.105 に「小葉中心性肝細胞壊死」と記載、報告書原文では本文 p.14 に「centrilobular hepatocellular necrosis」、p.36 非腫瘍性病理所見表に「Liver: Necrosis, hepatocyte, centrilobular」と記載されておりました。

12

13

(4) 78 週間発がん性試験（マウス）

14

ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、600、1,800、5,400 ppm、雌；0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

17

1 表 28 78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	600	1,000	1,800	3,000	5,400
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄		77.6		237		716
	雌	49.4		167		486	

2
3 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に、肝細胞腫瘍の発
4 生頻度は表 30 に示されている。

5 腫瘍性病変としては、5,400 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及びがんの合計が同
6 一試験機関における同一ブリーダー由来 ICR 系 CD-1 マウスの背景データ（9.8
7 ～32.0 %）の範囲内ではあるが有意に増加した。

8 本試験において、600 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、
9 3,000ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄 600
10 ppm 未満（77.6 mg/kg 体重/日未満）、雌 1,000 ppm（167 mg/kg 体重/日）である
11 と考えられた。（参照 1、31）

12
13 表 29 78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見
14 （非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・生殖器周囲被毛黄色化 ・腎臓顆粒化 ・腎皮質癒痕化 	
3,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・マクロファージ内色素沈着 ・胸腺退縮/萎縮
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・単細胞性肝細胞壊死 ・好塩基性尿細管 	
1,000 ppm 以下		毒性所見なし
600 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	

15

16

表 30 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	600	1,800	5,400	0	300	1,000	3,000
投与量(ppm)								
検査数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫(良性)	3 (5.8)	7 (13.5)	6 (11.5)	9 (17.3)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)
肝細胞癌(悪性)	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.8)	3 (5.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	4 (7.7)	9 (17.3)	9 (17.3)	12* (23.1)	1 (1.9)	0 (0)	1 (1.9)	2 (3.8)

17

* : Fisher の直接確率検定 : $p < 0.05$

() 内は発生頻度 (%)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		150	1,000	5,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	9.61	64.1	334
		雌	11.9	79.2	395
	F ₁ 世代	雄	11.4	76.8	393
		雌	13.0	84.4	434

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、親動物の無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (P 雄 : 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。児動物では 5,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、児動物の無毒性量は 1,000 ppm (P 雄 : 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 79.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 76.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 84.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、32)

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物 5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 低下 ・肝、腎、甲状腺及び盲腸絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 低下 ・肝、腎及び盲腸絶対及び比重量増加 ・肝グリソン鞘褐色色素沈着 ・び慢性肝細胞肥大 ・近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 低下 ・赤血球血色素濃度分布幅拡大 ・PLT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・盲腸絶対及び比重量増加

					・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
	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
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・脾絶対及び比重量低下
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

1

2 (2) 発生毒性試験（ラット）

3 Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、30、300
4 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1 %CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が
5 実施された。

6 各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

7 本試験において母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で、肝絶対及び比重量増
8 加が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異胎児数の増加が認められ
9 たことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日
10 であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、33）

11

12

表 33 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・盲腸絶対及び比重量増加	・骨格変異胎児数の増加
300 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

13

14 (3) 発生毒性試験（ウサギ）

15 日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、30、
16 100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：1 %CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験
17 が実施された。

18 本試験において、1000 mg/kg 体重/日を投与した予備試験で認められた流早産
19 が、少数ながら 300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に認められたが、胎児には毒
20 性所見が認められなかったことから、本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg
21 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。
22 催奇形性は認められなかった。（参照 1、34）

23

24 13. 遺伝毒性試験

25 ピリオフェノン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ培養

1 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽（CHL）細胞
 2 を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの
 3 骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。また、主として動物、植物及び土壌由来
 4 の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

5 結果は表 34 に示されている。

6 全ての試験結果が陰性であり、ピリオフェノン及び代謝物 B に遺伝毒性はないも
 7 のと考えられた。（参照 1、35～40）

8

9

表 34 遺伝毒性試験概要（原体及び代謝物 B）

検体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
ピ リ オ フ ェ ノ ン	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 及び TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①、②5～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰 性
		遺伝子 突然変異 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) (Thymidine kinase 遺伝子 座)	①9.93～1,270 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理) ②5～80 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰 性
		染色体 異常試験	チャイニーズハムスター 線維芽 (CHL) 細胞	①60～70 µg/mL (-S9) 90～120 µg/mL (+S9) ②20～40 µg/mL (-S9) 100～130 µg/mL (+S9)	陰 性
	<i>in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 2 及び 16 時間後に標本作 成)	陰 性
		小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 及び 48 時間後に標本作 成)	陰 性
	代 謝 物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 及び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①6.9～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②39.1～5,000 mg/プレート (+/-S9)

10 注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

11

1 14. その他の試験

2 (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験①ラット

3 Fischer ラット（一群雄 5 匹）にピリオフェノンを 14 日間混餌（原体：0、200
4 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は 14.3 及び 1,300 mg/kg 体重/日）投与して、
5 肝薬物代謝酵素の誘導試験が行われた。

6 投与により 20,000 ppm で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加が観察され、
7 EROD、PROD、CYP1A2 及び CYP2B1 の増加が認められた。（参照 1、41）
8

9 (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験②マウス

10 78 週間発がん性試験（マウス） [11. (4)] において、雄の最高投与群で肝細
11 胞腫瘍の合計数が統計学的に有意に増加したため、その毒性機序を検討するため、
12 肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖誘導に関する試験が行われた。

13 ICR マウス（一群雄 12 匹）にピリオフェノンを 28 日間混餌（原体：0、5,000
14 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は 854 及び 1,710 mg/kg 体重/日）投与し、肝
15 酵素の誘導と肝細胞増殖能が測定された。

16 投与期間中、用量相関的に肝重量の増加が認められた。

17 肝組織標本の免疫染色により PCNA 陽性細胞数を検討したが、肝細胞の有意
18 な増殖は見られなかった。肝薬物代謝酵素の誘導を測定したところ、5,000 ppm
19 以上投与群でシトクロム P450 濃度及び CYP1A の有意な増加が認められた。（参
20 照 1、42）
21

22 (3) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

23 SD ラット（一群雌 10 匹）にピリオフェノンを 28 日間混餌（原体：0、2,000、
24 6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は 0、179、505 及び 1,690 mg/kg 体重
25 /日）投与し、ヒツジ赤血球に対する液性 T リンパ球依存性反応を検討する免疫
26 毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドが用いられた。

27 本試験の最高用量である 20,000 ppm 投与群においても、T リンパ球依存性反
28 応に影響は認められなかったことから、本試験の投与量において、ピリオフェノ
29 ンに免疫毒性はないと考えられた。（参照 1、43）
30

31 (4) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

32 ICR マウス（1 群雌 10 匹、陽性対照群は雌 8 匹）にピリオフェノンを 28 日間
33 混餌（原体：0、1,000、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は 0、192、553
34 及び 1,270 mg/kg 体重/日）投与し、抗原特異的 T 細胞依存性抗体反応を検討す
35 る免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドが用いられた。

36 本試験の最高用量である 7,000 ppm 投与群においても、T 細胞依存性抗体反応
37 に影響は認められなかったことから、本試験の投与量において、ピリオフェノン

- 1 1 に免疫毒性はないと考えられた。（参照 1、44）
- 2
- 3

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリオフェノン」の食品健康影響評価を実施し
3 た。

4 ¹⁴C で標識したピリオフェノンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口
5 投与されたピリオフェノンの体内吸収率は低用量投与群で 76～89 %、高用量投与
6 群で 36～53 %と算出された。血漿中における $T_{1/2}$ は 12.8～46.1 時間であり、その
7 後血中濃度は速やかに減少し、投与後 120 時間に 91.9 %TAR 以上が尿糞中に排泄
8 された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では消化管及び内容物、肝臓
9 及び脂肪で高かったが、速やかに減少した。胆汁中に排泄されたピリオフェノンの
10 腸管からの再吸収率は 76.3 %であり、相当量の腸肝循環が認められた。主要排泄
11 経路は糞中であつた。糞中放射能の主成分は未変化のピリオフェノンで主要代謝物
12 は B、C 及び D であつた。事務局修文

13 植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分は未変
14 化のピリオフェノンであり、麦わらで B が 10 %TRR 以上認められたほかは、代謝
15 物は少量であつた。

16 ピリオフェノンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。ピリオフェ
17 ノンの最高値は、国内で最終散布 1 日後に収穫したいちご（果実）の 0.97 mg/kg
18 であつた。上路専門委員修文

19 各種毒性試験結果から、ピリオフェノン投与による影響は主として肝臓（肝細胞
20 肥大、肝細胞壊死等）及び腎臓（慢性腎症の増加等）に認められた。繁殖能に対す
21 る影響、催奇形性、神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

22 マウスを用いた発がん性試験において、発生率は背景データの範囲内であつたも
23 のの雄で肝細胞腫瘍の発生頻度増加が認められた。遺伝毒性試験及びメカニズム試
24 験の結果から、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり
25 閾値を設定することは可能であると考えられた。

26 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリオフェノン（親化合物の
27 み）と設定した。

28 各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 35 に示されている。

29 マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、無毒性量が得られず最小毒性量
30 は 77.6 mg/kg 体重/日であつたが、これは高用量で実施されたことによるもので、
31 より低い用量で実施されたラット 2 年間発がん性試験において、無毒性量 9.13
32 mg/kg 体重/日 が得られている。90 日間亜急性毒性試験における無毒性量はラット
33 で 60.5 mg/kg 体重/日、マウスで 695 mg/kg 体重/日となっており、ラットよりマ
34 ウスの方が高く、より長期の試験において、マウスの無毒性量がラットを下回るこ
35 とはないと考えられた。

36 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及び最小毒性量の
37 最小値がラットを用いた 2 年間発がん性試験の無毒性量である 9.13 mg/kg 体重/日

1 であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.091 mg/kg 体重/日を
2 ADI と設定した。

3

ADI	0.091mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.13 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

4

5

1

表 35 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 2,500、5,000 ppm 雄：0、17.9、60.5、 150、305 雌：0、20.6、69.0、 171、350	雄：60.5 雌：69.0	雄：150 雌：171	雄：肝絶対及び 比重量増加等 雌：盲腸絶対及 び比重量増加等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、5,000、 15,000 ppm 雄：0、62、310、 927 雌：0、77、378、 1,150	雄：927 雌：378	雄：— 雌：1,150	雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)
	1 年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm 雄：8.51、42.9、 226 雌：10.6、53.5、 275	雄：42.9 雌：10.6	雄：226 雌：53.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：体重増加抑 制
	2 年間 発がん性 試験	0、200、1,000、 5,000 ppm 雄：0、7.25、36.4、 197 雌：0、9.13、46.5、 254	雄：36.4 雌：9.13	雄：197 雌：46.5	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：慢性腎症 (発がん性は認め られない)
	2 世代 繁殖試験	0、150、1,000、 5,000 ppm P雄：0、9.61、64.1、 334 P雌：0、11.9、79.2、 395 F ₁ 雄：0、11.4、 76.8、393 F ₁ 雌：0、13.0、 84.4、434	親動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4 児動物 P雄：64.1 P雌：79.2 F ₁ 雄：76.8 F ₁ 雌：84.4	親動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434 児動物 P雄：334 P雌：395 F ₁ 雄：393 F ₁ 雌：434	親動物 雌雄：肝絶対及 び比重量増加 児動物：体重増 加抑制等 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、30、100、300、 1,000	母動物：30 胎児：300	母動物：100 胎児：1,000	母動物：肝絶対 及び比重量増加 胎児：骨格変異 発生頻度増加 (催奇形性は認め られない)

マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,000、 3,000、7,000 ppm 雄：53、176、515、 1,320 雌：61、214、695、 1,500	雄：1,320 雌：695	雄：— 雌：1,500	雄：毒性所見なし 雌：門脈周囲性 肝細胞肥大
	78 週間 発がん性 試験	雄：0、600、1,800、 5,400 雌：0、300、1,000、 3,000 ppm 雄：0、77.6、237、 716 雌：0、49.4、167、 486	雄：— 雌：167	雄：77.6 雌：486	雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：体重増加抑 制等 (雄で肝細胞腺 腫及びがんの合 計が増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：—	母動物：流産（少 数） 胎児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm 雄：0、15.0、90.3、 776 雌：0、15.3、89.8、 475	雄：90.3 雌：15.3	雄：776 雌：89.8	雄：小葉中心性 肝細胞肥大等 雌：ALP 上昇
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：0、500、3,000、 25,000 雌：0、500、3,000、 15,000 ppm 雄：0、13.7、83.5、 701 雌：0、14.1、86.2、 448	雄：13.7 雌：14.1	雄：83.5 雌：86.2	雌雄：ALP 上昇 等

- 1 —：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
2 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
3

1

2 <別紙 1 : 代謝物等略称>

記号	略号	化学名
B	4HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
C	3HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
D	2MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3,4-dihydroxy-2-methoxy-6-methylphenyl)methanone
E	4MDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2,3-dihydroxy-4-methoxy-6-methylphenyl)methanone
F	3GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
G	4GDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
H	4MGDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-(6-O-malonyl-β-D-glucopyranosyloxy)-2,3-dimethoxy-6- methylphenyl)methanone
I	4HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (4-β-D-glucopyranosyloxy-2,3-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
J	3HDPM-G	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-β-D-glucopyranosyloxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl) methanone
K	3HDHP	(5-chloro-2-hydroxy-4-methyl-3-pyridinyl) (3-hydroxy-2,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone
L	2HDPM	(5-chloro-2-methoxy-4-methyl-3-pyridinyl) (2-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methylphenyl)methanone

3

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物血中濃度－時間曲線下面積
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
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
Eos	好酸球数
GGT	γ -グルタミルトランスフェラーゼ [= γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積（PCV）]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
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.Bil	総ビリルビン
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
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球

1

1 <別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ピリオフェノン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (玄麦) H21 年度	1	125 ^{SC}	3	3	0.11	0.11	0.13	0.13
			3	7	0.10	0.10	0.12	0.12
			3	14	0.06	0.06	0.08	0.08
	1	134 ^{SC}	3	3	0.36	0.36	0.36	0.36
			3	7	0.22	0.22	0.21	0.21
			3	14	0.13	0.13	0.15	0.14
なす (施設) (果実) H21 年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.20	0.20		
			3	3	0.14	0.14		
			3	7	0.05	0.05		
	1	230 ^{SC}	3	1	0.39	0.38		
			3	3	0.36	0.36		
			3	7	0.15	0.15		
きゅうり (施設) (果実) H21 年度	1	248 ^{SC}	3	1	0.12	0.12		
			3	3	0.07	0.07		
			3	7	0.02	0.02		
	1	251 ^{SC}	3	1	0.32	0.32		
			3	3	0.21	0.20		
			3	7	0.09	0.09		
いちご (施設) (果実) H21 年度	1	134 ^{SC}	3	1	0.60	0.60	0.71	0.70
			3	3	0.66	0.66	0.56	0.56
			3	7	0.40	0.40	0.45	0.45
	1	177 ^{SC}	3	1	0.97	0.96	0.87	0.86
			3	3	0.73	0.72	0.78	0.77
			3	7	0.40	0.40	0.42	0.42

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数、SC：フロアブル剤
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

2
3
4
5

1 <別紙 4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者（65歳以上） (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.36	116.8	42.05	82.3	29.63	123.4	44.42	83.4	30.02
なす	0.38	4	1.52	0.9	0.34	3.3	1.25	5.7	2.17
きゅうり	0.32	16.3	5.22	8.2	2.62	10.1	3.23	16.6	5.31
いちご	0.96	0.3	0.29	0.4	0.38	0.1	0.10	0.1	0.10
合計			49.1		33.0		49.0		37.6

- 2 ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、ピリオフェノンの最大値を用いた（参照 別紙 3）。
- 3
- 4 ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 44~46）の結果に基づく農産物摂取量
- 5 ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたピリオフェノンの推定摂取量
- 6
- 7

1 <別紙 5：後作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					ピリオフェノン	
					社内分析機関	
					最高値	平均値
かぶ (露地) (茎葉) H21 年度	1	402 ^{SC}	3	91	<0.01	<0.01
かぶ (露地) (根) H21 年度	1		3	91	<0.01	<0.01
ほうれんそう (露地) (茎葉) H21 年度	1	402 ^{SC}	3	61	<0.01	<0.01

2 注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、SC : フロアブル剤
3 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

4

5

- 1 <参照>
- 2 1. 農薬抄録ピリオフェノン（殺菌剤）（平成 23 年 8 月 1 日改訂）：石原産業株
 - 3 式会社、未公表
 - 4 2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日厚生労働省発食安 1115 第 5
 - 5 号）
 - 6 3. ラットにおける代謝試験（薬物動態・排泄バランス・組織分布・胆汁排泄・腸肝再
 - 7 循環・代謝物同定）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2010 年、未
 - 8 公表
 - 9 4. 小麦における代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2009 年、未
 - 10 公表
 - 11 5. ぶどうにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2009 年、
 - 12 未公表
 - 13 6. トマトにおける代謝：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2009 年、
 - 14 未公表
 - 15 7. きゅうり幼植物における吸収移行性：石原産業株式会社、2011 年、未公表
 - 16 8. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences
 - 17 Ltd.（GLP 対応）、2009 年、未公表
 - 18 9. ピリオフェノンの好気条件下の土壌における代謝：Huntingdon Life Sciences
 - 19 Ltd.（GLP 対応）、2008 年、未公表
 - 20 10. 土壌吸脱着性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2008 年、未
 - 21 公表
 - 22 11. 加水分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2009 年、未
 - 23 公表
 - 24 12. ピリオフェノンの水中光分解運命試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対
 - 25 応）、2010 年、未公表
 - 26 13. 土壌残留性試験 圃場試験（畑地状態）：石原産業株式会社
 - 27 14. 作物残留：石原産業株式会社
 - 28 15. 後作物残留試験：石原産業株式会社
 - 29 16. 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：日精バイリス 滋賀研究所（GLP 対応）、
 - 30 2008 年、未公表
 - 31 17. ラットにおける急性経口毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、
 - 32 2008 年、未公表
 - 33 18. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験：（財）残留農薬研究所（GLP
 - 34 対応）、2010 年、未公表
 - 35 19. ラットにおける急性神経毒性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、
 - 36 2010 年、未公表
 - 37 20. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、

- 1 2008 年、未公表
- 2 21. ウサギにおける眼刺激性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、
- 3 2008 年、未公表
- 4 22. モルモットにおける皮膚感作性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、2009
- 5 年、未公表
- 6 23. マウスにおける皮膚感作性試験-局所リンパ節試験-：(財) 残留農薬研究所（GLP
- 7 対応）、2009 年、未公表
- 8 24. ラットにおける混飼投与による 90 日間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研
- 9 究所（GLP 対応）、2010 年、未公表
- 10 25. マウスにおける混餌投与による 90 日間反復投与経口毒性試験：Huntingdon Life
- 11 Sciences Ltd.（GLP 対応）、2009 年、未公表
- 12 26. イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、
- 13 2010 年、未公表
- 14 27. ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験：Huntingdon Life
- 15 Sciences Ltd.（GLP 対応）、2010 年、未公表
- 16 28. ラットにおける 1 年間反復経口投与毒性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、
- 17 2010 年、未公表
- 18 29. イヌにおける一年間反復投与経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、
- 19 2010 年、未公表
- 20 30. ラットにおける 2 年間発がん性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、2010
- 21 年、未公表
- 22 31. マウスにおける発がん性試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2010
- 23 年、未公表
- 24 32. ラットにおける二世代繁殖毒性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、2009
- 25 年、未公表
- 26 33. ラットにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、2010 年、未
- 27 公表
- 28 34. ウサギにおける催奇形性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP 対応）、2009 年、未
- 29 公表
- 30 35. 細菌を用いる復帰突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、
- 31 2007 年、未公表
- 32 36. ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.
- 33 （GLP 対応）、2008 年、未公表
- 34 37. チャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験：
- 35 Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2008 年、未公表
- 36 38. ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験：三菱化学メディエ
- 37 ンス(株)、2010 年、未公表

- 1 39. マウスを用いた小核試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2008
2 年、未公表
- 3 40. 代謝物 4HDPM のラットにおける急性経口毒性試験：(財) 残留農薬研究所（GLP
4 対応）、2010 年、未公表
- 5 41. ラットにおける肝臓毒性メカニズム試験：石原産業(株)、(財)残留農薬研究所、
6 2011 年、未公表
- 7 42. ICR 系雄マウスを用いた 28 日間混餌投与時の薬物代謝酵素誘導および肝細胞増
8 殖に関する影響評価試験：Huntingdon Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2010
9 年、未公表
- 10 43. ラットにおける飼料混入による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験：Huntingdon
11 Life Sciences Ltd.（GLP 対応）、2010 年、未公表
- 12 44. マウスにおける混餌投与による 28 日間免疫毒性試験：Huntingdon Life Sciences
13 Ltd.（GLP 対応）、2010 年、未公表
- 14 45. 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
15 年
- 16 46. 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
17 年
- 18 47. 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
19 年