

（案）

農薬評価書

ピリフルキナゾン

（第2版）

2012年11月20日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿	5
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
6	○ 要約	8
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	9
9	1. 用途	9
10	2. 有効成分の一般名	9
11	3. 化学名	9
12	4. 分子式	9
13	5. 分子量	9
14	6. 構造式	9
15	7. 開発の経緯	9
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	11
18	1. 動物体内運命試験	11
19	(1) 吸収	11
20	(2) 分布	12
21	(3) 代謝	13
22	(4) 排泄	15
23	(5) ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 <参考資料>	16
24	2. 植物体内運命試験	17
25	(1) トマト	17
26	(2) はつかだいこん	18
27	(3) レタス	19
28	3. 土壌中運命試験	20
29	(1) 好氣的土壌中運命試験	20
30	(2) 土壌吸着試験	21
31	4. 水中運命試験	21
32	(1) 加水分解試験	21
33	(2) 水中光分解試験	22
34	5. 土壌残留試験	22
35	6. 作物残留試験	22
36	7. 一般薬理試験	23
37	8. 急性毒性試験	24
38	(1) 急性毒性試験	24

1	(2) 急性神経毒性試験	25
2	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
3	10. 亜急性毒性試験	25
4	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	25
5	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	27
6	(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）	28
7	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [2009 年、GLP] <u>追加提出された試験</u>	28
8	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
9	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	28
10	(2) 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験（イヌ）	29
11	(3) 1 年間慢性毒性試験（ラット）	29
12	(4) 2 年間発がん性試験（ラット）	30
13	(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）	32
14	12. 生殖発生毒性試験	33
15	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	33
16	(2) 発生毒性試験（ラット）	34
17	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	34
18	13. 遺伝毒性試験	35
19	14. その他の試験	36
20	(1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験	36
21	(2) 甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関する試験	37
22	(3) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験	38
23	(4) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験	44
24	(5) T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響検討試験 [2009 年、GLP] <u>追加提出された試験</u>	45
25		45
26		
27	III. 食品健康影響評価	46
28		
29	・別紙 1：代謝物/分解物等略称	50
30	・別紙 2：検査値等略称	52
31	・別紙 3：作物残留試験成績	54
32	・別紙 4：推定摂取量	61
33	・参照	62
34		

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

- 2007 年 11 月 29 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、キャベツ等）
- 2007 年 12 月 18 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（厚生労働省発食安第 1218002 号）、関係書類の接受（参照 1～48）
- 2007 年 12 月 20 日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008 年 6 月 13 日 第 13 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009 年 2 月 2 日 追加資料受理（参照 49～60）
- 2009 年 2 月 3 日 第 19 回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009 年 3 月 30 日 第 49 回農薬専門調査会幹事会
- 2009 年 4 月 22 日 第 50 回農薬専門調査会幹事会
- 2009 年 6 月 4 日 第 288 回食品安全委員会（報告）
- 2009 年 6 月 4 日 から 7 月 3 日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009 年 7 月 28 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2009 年 7 月 30 日 第 296 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 61）
- 2010 年 10 月 20 日 残留農薬基準告示（参照 62）
- 2010 年 10 月 20 日 初回農薬登録

3

4 ー第 2 版関係ー

- 2012 年 3 月 8 日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん、はくさい等）
- 2012 年 5 月 16 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（厚生労働省発食安第 0516 第 2 号）、
- 2012 年 5 月 21 日 関係書類の接受（参照 63～74）
- 2012 年 5 月 24 日 第 432 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012 年 11 月 20 日 第 88 回農薬専門調査会幹事会

5

【納屋専門委員コメント】

第 50 回幹事会では審議していないと思いますので、ご確認ください。

【事務局より】

第 49 回幹事会において、総合評価の書きぶりを修正するというので、座長・事務局預かりとなりました。しかし、修文のみでは対応しきれないものであったため、第 50 回幹事会において

再度御議論いただいて ADI が設定されました。

1

2

1 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)
小泉直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

* : 2009年7月9日から * : 2011年1月13日から

2

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森国敏 (委員長代理)

石井克枝

上安平冽子

村田容常

3

4 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(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	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

* : 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)	代田真理子	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 88 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真

4

5

6

7

1 要 約

2
3 キナゾリン環を有する殺虫剤「ピリフルキナゾン」（CAS No.337458-27-2）につい
4 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。なお、今回、亜急性毒性試
5 験、遺伝毒性試験、作物残留試験（だいこん、はくさい等）の成績等が新たに提出された。

6 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（トマト、はつか
7 だいこん等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（ラット
8 及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラッ
9 ト及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

10 各種毒性試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣（間細胞過形
11 成等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、催奇形性及
12 び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。繁殖試験及び発生毒性試験に
13 において、ラットの児動物及び胎児に乳頭遺残、尿道下裂又は肛門生殖突起間距離短縮が
14 認められた。各種メカニズム試験の結果から、これらの変化は本剤の持つ抗アンドロゲ
15 ン作用によるものと考えられた。いずれの試験においても無毒性量が得られている。

16 **【納屋専門委員コメント】**

上記 4 行の内容は、第 49 回幹事会や第 296 回親委員会時の資料には含まれていません。何故今
回追加されたのか、その理由を幹事会当日にお聞かせください。

17
18 発がん性試験では、ラット及びマウスに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、
19 発生機序は本剤が有する抗アンドロゲン作用を介した二次的な影響によるものであり、
20 遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考
21 えられた。

22 各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月
23 回復試験の 0.5 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
24 0.005 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 殺虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ピリフルキナゾン

7 英名：pyrifluquinazon (ISO 名申請中)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)
12 アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]
13 キナゾリン-2-オン

14 英名：1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-[(3-pyridylmethyl)
15 amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]
16 quinazolin-2-one

17 **CAS (No. 337458-27-2)**

18 和名：1-アセチル-3,4-ジヒドロ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-
19 テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2(1*H*)-キナゾリノン

20 英名：1-acetyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-
21 tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-2(1*H*)-quinazolinone

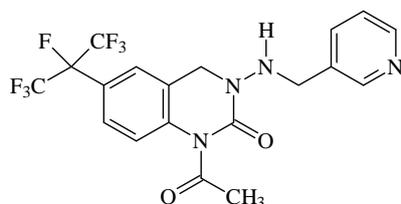
23 **4. 分子式**

24 $C_{19}H_{15}F_7N_4O_2$

26 **5. 分子量**

27 464.34

29 **6. 構造式**



32 **7. 開発の経緯**

33 ピリフルキナゾンは、日本農薬株式会社により開発されたキナゾリン環を有する殺虫
34 剤である。本剤は害虫の摂食行動を制御する神経系又は内分泌系へ作用すると推定さ

- 1 れ、アブラムシ類、コナジラミ類等のカメムシ目害虫に高い殺虫効果を示す。
- 2 日本では、2010年10月に初回農薬登録され、今回、農薬取締法に基づく適用拡大申
- 3 請（だいこん、はくさい等）がなされている。
- 4

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1~4〕は、ピリフルキナゾンのフェニル基炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（[phe- ^{14}C]ピリフルキナゾン）及びピリジン環の 2 及び 6 位炭素を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]ピリフルキナゾン）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フルキナゾンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[phe- ^{14}C]ピリフルキナゾン又は[pyr- ^{14}C]ピリフルキナゾンを 1 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）又は 100 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、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

経口投与された各標識体の吸収及び C_{\max} 到達後の減衰はいずれも概ね速やかであった。血中放射能濃度推移については、高用量群では T_{\max} の延長がみられた。また、[pyr- ^{14}C]ピリフルキナゾン投与群では、血漿中濃度に比べ、時間経過とともに高い血中/血漿中濃度比が観察され、血球中に残留し蓄積されやすいことが考えられた。（参照 2、3）永田専門委員修文

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1				100				
	雄		雌		雄		雌		
性別	雄		雌		雄		雌		
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
標識体	[phe- ^{14}C]ピリフルキナゾン								
T_{\max} (hr)	1	1	3	3	12	12	9	9	
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.518	0.414	0.397	0.337	30.6	23.6	31.1	26.4	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相 ¹⁾	0.64	0.63	0.85	0.68	0.75	0.94	0.90	1.08
	β 相 ²⁾	4.78	2.44	4.60	2.91	1.63	1.40	1.70	1.41
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	12.1	8.89	12.5	8.18	1,150	1,060	1,320	1,220	
標識体	[pyr- ^{14}C]ピリフルキナゾン								
T_{\max} (hr)	1	1	1	1	9	9	3	3	
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.376	0.183	0.353	0.171	18.1	10.4	16.9	11.2	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相 ¹⁾	2.57	0.95	3.18	0.98	2.01	0.90	1.94	0.96
	β 相 ²⁾	6.26	3.85	6.60	4.39	11.54	3.42	9.60	3.65
AUC (hr · $\mu\text{g/g}$)	21.4	3.68	19.6	3.82	1,420	389	1,340	433	

¹⁾ : T_{\max} ~72 時間、²⁾ : 72~168 時間

【事務局より】AUC を追記しました。

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]で得られた胆汁及び尿中排泄率並びにと体の残存放射エネルギーの総和から、ピリフルキナゾンの投与後 72 時間における吸収率は少なくとも 63.1%と算出された。（参照 4）

(2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみ 4 匹）に[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

両標識体投与群における残留放射能は、主に肝臓、腎臓及び副腎で比較的高濃度認められた。[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では、投与 168 時間後において、これらの臓器を含め全ての臓器・組織中放射能濃度は大きく減衰し、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められなかった。一方、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群における減衰は緩やかであり、投与 168 時間後においてもほぼ全ての臓器・組織で有意な放射能が検出された。肝臓、腎臓、副腎、脳及び心臓においても比較的高濃度の放射能分布が認められ、これらの中で、心臓は放射能の減衰が最も緩徐であった。（参照 2、3）

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 3 時間後/9 時間後 ^a	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(3.59)、副腎(3.25)、腎臓(2.15)、血液(0.43)、血漿(0.34)	肝臓(0.088)、副腎(0.084)、腎臓(0.033)、血液(0.026)、血漿(0.004)
		雌	副腎(3.59)、肝臓(3.31)、腎臓(1.96)、血液(0.37)、血漿(0.33)	肝臓(0.10)、副腎(0.099)、腎臓(0.056)、血液(0.045)、血漿(0.005)
	100	雄	肝臓(170.3)、腎臓(111)、副腎(110)、血液(24.8)、血漿(18.2)	肝臓(9.3)、腎臓(3.4)、副腎(3.2)、血液(0.9)、血漿(0.6)
		雌	肝臓(156)、副腎(111)、腎臓(103)、血液(19.5)、血漿(16.0)	肝臓(9.4)、腎臓(3.7)、副腎(3.4)、血液(1.3)、血漿(0.5)
[pyr- ¹⁴ C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(9.30)、副腎(2.39)、腎臓(1.94)、心臓(0.58)、脳(0.30)、血液(0.23)、血漿(0.14)	心臓(0.48)、肝臓(0.40)、腎臓(0.36)、脳(0.26)、副腎(0.25)、血液(0.053)、血漿(0.005)
		雌	肝臓(6.86)、腎臓(1.65)、副腎(1.60)、心臓(0.55)、脳(0.39)、血液(0.24)、血漿(0.14)	心臓(0.38)、腎臓(0.31)、肝臓(0.30)、副腎(0.23)、血液(0.04)、血漿(0.006)
	100	雄	肝臓(437)、腎臓(240)、副腎(93.6)、心臓(71.5)、脳(42.3)、血液(17.5)、血漿(11.6)	心臓(36.6)、肝臓(26.2)、腎臓(25.3)、脳(18.3)、副腎(14.9)、血液(4.4)、血漿(0.4)

^a : 低用量群では投与 3 時間後、高用量群では投与 9 時間後に採取した試料を用いた。

1 (3) 代謝

2 排泄試験[1. (4)①]で得られた尿、糞及び血漿並びに体内分布試験[1. (2)]で投与
3 168 時間後に比較的高濃度の放射能分布が認められた血液、脳、肝臓及び心臓を試
4 料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

5 尿、糞及び血漿中代謝物は表 3 に、臓器及び組織中代謝物は表 4 に示されている。

6 [phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群の尿中からはピリフルキナゾンは検出されず、
7 主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらず P 及び Q のグルクロン酸抱合体並
8 びに E が検出された。また、糞中における主要代謝物は、雌雄ともに C、P、G の
9 グルクロン酸抱合体及び W の抱合体であった。高用量群ではこれらの代謝物のほかに
10 ピリフルキナゾンが検出された。さらに、血漿からは B、C、O 及び V が主要代
11 謝物として検出され、ピリフルキナゾンは検出されなかった。

12 [pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群の尿中からはピリフルキナゾンは検出されず、
13 主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらず U が検出された。また、糞中にお
14 ける主要代謝物は、雌雄ともに C、G のグルクロン酸抱合体であった。高用量群で
15 はこれらの代謝物のほかにピリフルキナゾンが検出された。

16 投与 168 時間後の血液、肝臓、脳及び心臓に残存する放射能のほとんどは脱離し
17 たピリジン環部分に由来する S 及び T からなるナイアシン（ビタミン B3）であっ
18 た。

19 各投与群のいずれの試料中代謝物にも、性差及び投与量の違いによる顕著な差異
20 は認められなかった。

21 ピリフルキナゾンはラット体内において、N-脱アセチル化、ピリジン環窒素の酸
22 化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化、キナゾリノン環の水酸化、ピリジン環部
23 分の脱離、さらには抱合化等により、広範かつ多様な代謝を受けると考えられた。
24 また、ピリジン環部分はニコチンアルデヒド (R) を経て、ナイアシンに代謝され、
25 生体内物質として、資化されることが考えられた。（参照 2、3）

26

27

表 3 尿、糞及び血漿中代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	試料	ピリフル キナゾン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリフル キナゾン	1	雄	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(9.3 ^a)、E(3.4)、Q(2.4)、D、 O(いずれも 1 未満)
			糞	—	W の抱合体(14.4)、C(11.3)、G のグルクロン酸抱合体(7.9)、 P(5.3)、O(2.5)、F(1.9)、Q(1.5)、B(1.1)
		雌	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(11.5 ^a)、E(3.0)、D 及び O、 Q(いずれも 1 未満)
			糞	—	W の抱合体(17.4)、C(15.1)、G のグルクロン酸抱合体(5.3)、 P(3.9)、O 及び B(2.5)、Q(0.8)
	100	雄	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(7.8 ^a)、E(1.6)、D、O、Q(い ずれも 1 未満)
			糞	11.1	C(12.0)、W の抱合体(10.4)、G のグルクロン酸抱合体(8.0)、

		雌	血漿 ^b	—	B(7.6)、O(2.1)、Q、F(0.9) V(4.7)、O(3.7)、C(2.2)、B(1.9)、D、E、M、N、Q(いずれも 1 未満)
			尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(9.1 ^a)、E(1.2)、D、O、Q(いずれも 1 未満)
			糞	6.3	C(17.4)、W の抱合体(12.0)、G のグルクロン酸抱合体(6.0)、B(5.9)、O(2.7)、P(0.9)
			血漿 ^b	—	V(3.8)、B(3.0)、C(2.3)、O(2.0)、M(1.3)、D、E、N、Q(いずれも 1 未満)
[pyr- ¹⁴ C] ピリフル キナゾン	1	雄	尿	—	U(20.5)、E(3.0)、S(2.6)、B、C、D、T(いずれも 1 未満)
			糞	—	C(9.0)、G のグルクロン酸抱合体(3.5)、F(1.1)、B(1.0)、E、S(いずれも 1 未満)
		雌	尿	—	U(17.6)、E(2.7)、S(1.7)、B、C、D、T(いずれも 1 未満)
			糞	—	C(8.5)、B(2.3)、G のグルクロン酸抱合体(1.6)、E、S(いずれも 1 未満)
	100	雄	尿	—	U(21.0)、E(3.7)、S(1.3)、T(1.1)、D(0.8)
糞	2.2		C(10.5)、G のグルクロン酸抱合体(5.6)、B(3.8)、E、F、S、T(いずれも 1 未満)		

1 —：検出限界未満、^a：P 及び Q のグルクロン酸抱合体の含量値、^b：μg/g

2

3 表 4 臓器及び組織中代謝物（[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群、%TRR）

投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取時間	代謝物	
			雄	雌
1	血液	投与 3 時間後	T(54.3)、R(2.8)、S(1.4)	T(52.4)、R、S(2.0)
		投与 24 時間後	T(78.7)、S(1.0)	T(90.7)
		投与 168 時間後	T(91.3)	T(91.3)
	肝臓	投与 3 時間後	T(79.7)、R(2.4)、S(2.0)	T(72.4)、S(2.3)、R(1.7)
		投与 24 時間後	T(86.0)、S(0.9)	T(86.8)、S(1.0)
		投与 168 時間後	T(77.3)	T(88.3)
	脳	投与 168 時間後	S(91.5)	S(91.6)
心臓	投与 168 時間後	S(89.6)	S(93.1)	
100	血液	投与 9 時間後	T(29.5)、R(2.4)、S(1.5)	/
		投与 24 時間後	T(63.3)、R(1.7)	
		投与 168 時間後	T(52.2)	
	肝臓	投与 9 時間後	T(66.6)、R(1.3)、S(0.6)	
		投与 24 時間後	T(76.6)	
		投与 168 時間後	T(77.4)	
	脳	投与 168 時間後	T(92.3)	
心臓	投与 168 時間後	T(96.1)		

4

5 胆汁中排泄試験[1. (4)②]において、投与後 72 時間で得られた胆汁、尿、糞及び
6 消化管内容物を試料として代謝物同定・定量が実施された。

7 各試料における代謝物は表 5 に示されている。

8 消化管から吸収されたピリフルキナゾンは、水酸化及び加水分解のみならず、キ
9 ナゾリン環及び基本骨格の開裂等広範に代謝され、さらにグルクロン酸抱合を受け、

胆汁中に排泄されると考えられた。（参照 4）

表 5 各試料における代謝物（%TAR）

試料	ピリフルキナゾン	代謝物
胆汁	—	P のグルクロン酸抱合体(8.3)、G のグルクロン酸抱合体(7.6)、W(6.8)、Q(1.5)、G(1.3)、C、E(いずれも 1 未満)
尿	—	D、E、Q(いずれも 1 未満)
糞	—	C(1.4)、B、O(いずれも 1 未満)
消化管内容物	4.8	B(3.8)、C(1.9)、O(1.2)

—：検出限界未満

(4) 排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみ 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを低用量又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 168 時間の尿（ケージ洗浄液を含む）、糞及び呼気中排泄率は表 6 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では投与量及び性別の違いにかかわらず投与後 168 時間で 94.8～97.0%TAR が糞尿中に排泄された。糞中には未吸収分も含まれていると推定されるが、後述の胆汁中排泄試験[1. (4)②]の結果も合わせると、主要排泄経路は雌雄とも糞中と考えられた。また、呼気中への排泄は認められなかった。

一方、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では投与後 168 時間で 52.4～71.8%TAR が糞尿中にほぼ均等に排泄され、呼気中への排泄が僅かに認められた。投与 168 時間後に採取したと体（消化管内容物を含む）には 18.0～30.9%TAR の放射能が残存していた。（参照 2、3）永田専門委員修文

表 6 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

性別	投与量 (mg/kg 体重)	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
		1	100	1	100
雄	尿*	20.4	14.7	31.1	32.7
	糞	75.3	80.9	27.9	39.3
	呼気	/	/	6.1	4.2
雌	尿 ^a	20.8	16.6	28.9	/
	糞	76.2	78.3	23.7	/
	呼気	/	/	7.0	/

^a：ケージ洗浄液を含む、/：採取・分析せず

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（雄 20 匹）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを低用量で強制経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の排泄率は表 7 に示されている。（参照 4）

表 7 投与後 72 時間の排泄率（%TAR）

排泄率			残存量	
胆汁	尿	糞	消化管内容物	カーカス ¹ と体
34.5	11.8	4.7	14.4	16.8

【永田専門委員コメント】

と体はカーカスと違うのでしょうか。

【事務局より】

カーカスに訂正しました。

(5) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験 <参考資料>

Fischer ラット（雄）及びビーグル犬（雄）由来の肝ミクロソーム、SD ラット（雄）の鼻腔粘膜ミクロソーム及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験[11. (2)]で得られた鼻腔粘膜ミクロソームに、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 0.2 μM となるように添加し、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料における代謝物は表 8 に示されている。

ピリフルキナゾンは供試したミクロソームにおいて速やかに代謝され、B、C 等が主要代謝物として検出された。

ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝に定性的な差異は認められず、イヌにおいて、ラットと同様の経路を経て代謝を受けるものと推察された。また、鼻腔粘膜における代謝についても肝臓での代謝と同質であった。（参照 53）

表 8 各試料における代謝物（%TAR）

供試 ミクロソーム	動物種	性別	ピリフル キナゾン	代謝物
肝	ラット	雄	—	B(30.6)、C(16.7)、G(4.2)、N(3.4)、D(2.3)、E(1.5)、微量未同定代謝物 ^c (38.9)
	イヌ	雄	—	B(31.7)、C(22.5)、E(6.2)、D(4.5)、G(3.4)、N(3.2)、微量未同定代謝物 ^c (28.6)
鼻腔粘膜	ラット	雄	—	B(26.9)、C(9.2)、N(4.3)、D(4.0)、G(3.2)、Q(2.6)、E(1.3)、微量未同定代謝物 ^c (46.4)
	イヌ	雄 ^a	—	B(41.0)、C(13.7)、E 及び G(いずれも 3.0)、N(2.1)、D(0.7)、微量未同定代謝物 ^c (36.0)
		雌 ^a	—	B(59.1)、C(17.1)、G(3.7)、E(2.8)、N(1.3)、

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

			D(1.0)、微量未同定代謝物 ^c (14.5)
	雄 b	—	B(70.2)、G(5.0)、C(4.7)、微量未同定代謝物 ^c (19.9)
	雌 b	—	B(69.7)、C(7.2)、G(4.3)、N(1.1)、D 及び E(いずれも 0.4)、微量未同定代謝物 ^c (16.5)

—：検出限界未満、a：[11. (2)]における対照群、b：[11. (2)]における 5 mg/kg 体重/日投与群、
c：微量未同定代謝物の総和

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

ポットに定植したミニトマト（品種名：千果）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈後、100 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、果実及び葉を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後（収穫期）に、茎部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

トマトの各採取部位における残留放射能分布は表 9 に示されている。

各処理区の果実及び葉における放射能濃度に顕著な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても果実及び葉における残留放射能は表面洗浄画分（果実：41.0～75.2%TRR、葉：60.3～80.2%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（果実：15.0～35.3%TRR、葉：12.8～23.1%TRR）に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾンであり、主要代謝物として、ピリフルキナゾンの N-脱アセチル化により生成した B が検出された。その他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として 10%TRR を超過するものはなかった。

（参照 5）

表 9 トマトの各採取部位における残留放射能分布

	標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				
		0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日	
総残留放射能濃度 (mg/kg)	処理後日数	0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日	
	果実	0.608	0.763	0.612	0.514	0.346	0.628	0.411	0.650	
	葉	14.4	17.1	16.0	20.7	13.3	17.9	13.5	13.1	
	茎				1.30				0.670	
	根				0.160				0.051	
	採取部位	標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			
		処理後日数	0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日
ピリフルキナ	果実	mg/kg	0.435	0.548	0.409	0.245	0.211	0.393	0.172	0.323
		%TRR	71.5	71.8	66.8	47.7	61.0	62.5	41.9	49.7
	葉	mg/kg	9.61	10.5	8.06	9.40	8.96	12.8	9.16	8.81

ゾン	茎	%TRR	66.9	61.3	50.4	45.5	67.5	71.6	67.8	67.5	
		mg/kg				0.540					0.388
	根	%TRR				41.7					58.0
		mg/kg				0.028					0.003
代謝物 B	果実	%TRR				17.4				6.5	
		mg/kg	0.015	0.018	0.020	0.023	0.039	0.033	0.015	0.022	
	葉	%TRR	2.4	2.4	3.2	4.4	11.4	5.2	3.6	3.4	
		mg/kg	1.13	0.844	0.361	0.228	1.30	0.932	0.369	0.333	
	茎	%TRR	7.9	4.9	2.3	1.1	9.8	5.2	2.7	2.6	
		mg/kg				0.026					0.015
	根	%TRR				2.0					2.2
		mg/kg				0.005					0.002
			%TRR				3.34				4.8

1

2 (2) はつかだいこん

3 播種 11 日後の未成熟はつかだいこん（品種名：チェリーメイト）に、[phe-¹⁴C]
4 ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈し、1
5 株当たり 225 μg の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実
6 施された。試料として、葉及び根を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後（収
7 穫期）に採取した。

8 はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

9 各処理区の葉及び根における放射能濃度は経時的に減衰した。また、いずれの採
10 取時期においても葉における残留放射能は表面洗浄画分（50.7～71.9%TRR）及び
11 アセトニトリル抽出画分（13.9～31.8%TRR）に回収された。一方、散布直後の根
12 における残留放射能のほとんどがアセトニトリル抽出画分（66.8～74.1%TRR）に
13 回収されたが、いずれの処理区においても経時的に回収率は減少した。

14 標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾン
15 であり、収穫期の葉から 2.15～4.14 mg/kg (59.1～70.7%TRR)、根から 0.007 mg/kg
16 (9.2～13.0%TRR) 検出された。代謝物として、B、C、D、E、H、J、K、L、N
17 及び O が検出されたが、個々の代謝物として処理 14 日後に 10%TRR を超過するも
18 のはなかった。（参照 6）

19

20

表 10 はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度 (mg/kg)

最終処理 後日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
	葉	根	茎	根
0 日	14.4	0.113	10.8	0.158
1 日	14.8	0.128	10.9	0.174
7 日	10.9	0.094	5.84	0.128
14 日	5.86	0.058	3.64	0.076

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19**(3) レタス**

播種 10 週後の未成熟レタス（品種名：シスコ）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈後、150 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、結球及び葉を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後に、芯部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

レタスの各採取部位における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

各処理区の結球及び葉における放射能濃度に経時的な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても結球及び葉における残留放射能は表面洗浄画分（結球：61.0～92.5%TRR、葉：47.5～87.5%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（結球：4.3～28.8%TRR、葉：6.8～43.8%TRR）に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分はピリフルキナゾン及び B であった。ピリフルキナゾンの経時的な減衰に伴い、B の残留量が増加する傾向にあった。その他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として、処理 14 日後に 10%TRR を超過するものはなかった。（参照 7）

表 11 レタスの各採取部位における残留放射能分布

	標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				
		0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日	
総残留放射能濃度 (mg/kg)	結球	2.93	0.590	0.555	1.42	1.82	2.32	0.867	0.568	
	葉	21.4	23.7	24.9	24.1	19.2	24.0	17.2	16.8	
	芯				0.304				0.233	
	根				0.103				0.063	
	採取部位	標識体	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン				[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			
		処理後日数	0 日	1 日	7 日	14 日	0 日	1 日	7 日	14 日
ピリフルキナゾン	結球	mg/kg	2.09	0.074	0.043	0.174	0.182	0.247	0.026	0.069
		%TRR	71.3	12.5	7.8	12.3	10.0	10.7	3.0	12.1
	葉	mg/kg	17.3	19.4	18.4	15.6	14.8	19.2	12.3	12.1
		%TRR	81.0	81.8	73.8	64.6	77.2	80.0	71.4	71.7
	芯	mg/kg				0.089				0.01
		%TRR				29.2				4.2
	根	mg/kg				<0.001				0.002
		%TRR				0.40				2.5
代謝	結球	mg/kg	0.379	0.453	0.435	0.989	1.45	1.79	0.708	0.340
		%TRR	13.0	76.8	78.3	69.7	79.4	76.9	81.6	59.7

物 B	葉	mg/kg	0.483	1.21	3.07	5.01	1.27	0.572	1.14	1.77
		%TRR	2.3	5.1	12.3	20.8	6.6	2.4	6.6	10.5
	芯	mg/kg	/	/	/	0.047	/	/	/	0.034
		%TRR	/	/	/	15.6	/	/	/	14.5
	根	mg/kg	/	/	/	0.006	/	/	/	0.006
		%TRR	/	/	/	5.7	/	/	/	9.4

1
2 以上の結果より、ピリフルキナゾンの植物体内における主要代謝経路は、*N*-脱ア
3 セチル化による B の生成であると考えられた。

4 5 3. 土壌中運命試験

6 (1) 好氣的土壌中運命試験

7 軽埴土（高知）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンの
8 アセトニトリル溶液を 0.667 mg/kg 乾土の用量で添加し、20°C の暗条件下で 181
9 日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。滅菌土壌は処理 181
10 日後にのみ分析した。

11 好氣的土壌中放射能の抽出画分における経時的推移は表 12 に、土壌中分解物の
12 経時的推移は表 13 に示されている。

13 両標識体ともに溶媒抽出率は経時的に減少し、一方、非抽出（土壌残渣）画分に
14 残存する放射能の割合が増大した。また、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理区では
15 ¹⁴CO₂が経時的に増加した。

16
17 表 12 好氣的土壌中放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン			[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		
	抽出画分 a	非抽出画分	¹⁴ CO ₂	抽出画分 a	非抽出画分	¹⁴ CO ₂
0 日	95.7	0.8	/	109.0	0.6	/
7 日	84.0	13.0	<0.1	91.6	13.4	1.1
28 日	61.5	32.4	<0.1	44.0	45.4	11.2
181 日	37.2	58.6	<0.1	15.9	41.6	28.8
181 日(滅菌)	80.5	19.8	/	77.8	29.7	/

18 a : アセトニトリル/水 (4 : 1) 及びアセトニトリル/1 M 塩酸 (4 : 1) 抽出画分の総和

19
20 土壌処理されたピリフルキナゾンは速やかに減衰した。主要分解物は B 及び C で
21 あり、処理 7 日後に最大濃度を示したが、これらの分解物も速やかに減衰した。滅
22 菌土壌中におけるピリフルキナゾンの減衰は、非滅菌土壌に比して緩やかであり、
23 主要分解物として B が検出された。土壌中分解物は腐植画分に取り込まれ、特にピ
24 リジン環部分は最終的には無機化されることが考えられた。

25 ピリフルキナゾン、B 及び C の推定半減期はそれぞれ 1.8、7.8 及び 44 日であっ
26 た。（参照 8）

1 表 13 好氣的土壤中における土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン		[pyr- ¹⁴ C]ピリフルキナゾン	
	ピリフルキナゾン	分解物	ピリフルキナゾン	分解物
0 日	88.9	B(1.6)、C、J(いずれも<1)	101.5	B、J、L(いずれも<3)
7 日	6.1	C(25.9)、B(18.1)、G、H、I、 J、O、Q、X、Y(いずれも<9)	5.5	C(29.3)、B(20.2)、G、H、I、 K、X(いずれも<10)
28 日	2.2	C(15.8)、B、G、H、I、J、N、 O、Q、X、Y(いずれも<6)	2.1	C(14.7)、B、G、H、I、J、K、 X、Y、Z(いずれも<7)
181 日	0.4	O(12.7)、B、C、H、J、N、Q、 X、Y、Z(いずれも<3)	0.7	B、C、G、H、I、J、K、X、Y、 Z(いずれも<3)
181 日 (滅菌)	3.3	B(41.3)、C、G、H、N、O(い ずれも<4)	20.6	B(40.3)、C、G、H、K、L(い ずれも<3)

2

3 (2) 土壤吸着試験

4 [phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンを用いて、4 種類の国内土壤 [砂土 (宮崎)、壤土 (埼
5 玉及び栃木) 及びシルト質壤土 (埼玉)] における土壤吸着試験が実施された。

6 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.24~28.7、有機炭素含有率により補正した吸着
7 係数 K_{oc} は 445~692 であった。

8 以上の結果から、ピリフルキナゾンは中程度の移行性を有すると考えられた。(参
9 照 9)

10

11 4. 水中運命試験

12 (1) 加水分解試験

13 pH 1.2、pH 4.0 (いずれも酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及
14 び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、非標識ピリフルキナゾンを 5 mg/L の濃
15 度となるように添加して加水分解試験が実施された。

16 試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能は表 14 に示されてい
17 る。

18 ピリフルキナゾンはアルカリ性条件下では極めて速やかに加水分解を受けるも
19 の、弱酸性~中性条件下では比較的安定であった。主要分解物として B が検出さ
20 れた。(参照 10)

21

22

表 14 試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能

pH	1.2	4.0	7.0	9.0
試験温度 (°C)	37	25	25	25
インキュベーション時間 (日)	4	30	41	1.5
推定半減期 (日)	1.98	179	34.9	0.78
ピリフルキナゾン (%TAR)	24.9	86.2	42.0	22.8
分解物 B (%TAR)	78.0	13.7	51.7	67.8

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

(2) 水中光分解試験

pH 5.0～5.1 の滅菌酢酸ナトリウム緩衝液又は pH 7.2～7.4 の滅菌自然水（河川水、大阪）に、[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン又は[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを 5 mg/L の濃度となるように添加した後、25°C で 6 日間（緩衝液）又は 4 日間（自然水）、キセノンアークランプ照射（光強度：636～669 W/m²、波長範囲：250～850 nm）して水中光分解試験が実施された。

両水試料において、いずれの標識体を用いた場合も、ピリフルキナゾンの分解は緩慢であり、照射 6 日後の緩衝液及び 4 日後の自然水に残存していたピリフルキナゾンはそれぞれ 87.2～87.8 及び 77.4～85.6% TAR であった。主要分解物として B が緩衝液中から 1.9～2.4% TAR、自然水から 8.8～10.4% TAR が検出されたほか、痕跡量の多くの分解物が検出された。

ピリフルキナゾンの推定半減期は 37.5 日（緩衝液）及び 13.8 日（自然水）であった。（参照 11）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、ピリフルキナゾン及び分解物（B、C 及び O）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。結果は表 15 に示されている。（参照 12）

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）	
			ピリフルキナゾン	ピリフルキナゾン +分解物 B、C、O
容器内試験 （畑地状態）	0.4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	0.3	1.6
		沖積土・埴壤土	0.6	1.0
圃場試験 （畑地状態）	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	1.5	8.4
		沖積土・埴壤土	18.5	26.9

^a：容器内試験では純品（純度 99.1%）、圃場試験では 20%顆粒水和剤（2,000 倍希釈液）を使用

22
23

6. 作物残留試験

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最大残留値は、いずれも最終散布 1 日後に収穫しただいこん（葉部）の 10.0（ピリフルキナゾン）及び 6.13（代謝物 B） mg/kg であった。（参照 13）

27
28
29
30
31

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を暴露評価対象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 16 に示されている（別

1 紙 4 参照)。

2 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フルキナゾン及び代謝
3 物 B が最大の残留を示す使用条件で、申請された全ての適用作物 (ばれいしょ、だい
4 こん、はくさい、キャベツ、ブロッコリー、レタス、非結球レタス、ねぎ、アスパラ
5 ガス、トマト、ミニトマト、ピーマン、なす、きゅうり、いちご、かんきつ、りんご、
6 なし、もも、ネクタリン、小粒核果類、おうとう、マンゴー、ぶどう、かき及び茶)
7 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。

8

9 表 16 食品中から摂取されるピリフルキナゾン及び代謝物 B 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)
推定摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	136	59.1	118	153

10

11 7. 一般薬理試験

12 ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されてい
13 る。(参照 14)

14

15

表 17 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) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	概要	
中枢 神経 系	一般状態 (FOB)	Fischer ラット	雌 5	0, 5, 50, 500 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上投 与群で立毛、移動性低 下、筋緊張度低下 500 mg/kg 体重投与群 で姿勢異常、呼吸異常、 動物の取り出し及び扱 いが容易、眼瞼下垂、 流涙、流涎、体温低下、 歩行失調、爪先立ち歩 行又は歩行不能、覚醒 状態低下、反射・反応 性低下又は消失、握力 低下、散瞳、尿失禁及 び血色不良 500 mg/kg 体重投与群 で 2 例死亡
							自発運動量
	ヘキソバルビタール	ICR	雌 8	5	50	50 mg/kg 体重以上投	

	誘発睡眠	マウス				与群で睡眠延長	
循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雌 5		50	500	心拍数及び収縮期血圧低下
腎機能	尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧	Fischer ラット	雌 5		500	—	影響なし

1 注) 検体は全て 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して用いられた。 — : 最小作用量が設定できない。

2

3 8. 急性毒性試験

4 (1) 急性毒性試験

5 ピリフルキナゾン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に
6 示されている。（参照 15～17）

7

8

表 18 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌 3 匹	/		瀕死、伏臥、横臥、うずくまり姿勢、自発運動低下、自発運動消失、歩行異常、呼吸数低下、体温低下、立毛、流涙、尿失禁、被毛汚染 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		平伏位、腹・横臥位、円背位、低体温、立毛、血様流涙、眼周囲の赤色の汚れ、眼瞼下垂、眼の暗調化、努力呼吸、緩徐呼吸、削瘦、嗜眠、蒼白、協調運動失調、間代性痙攣、褐色又は黄色の被毛汚染 1.2 mg/L 以上で死亡例
		1.2~1.4	1.2~1.4	

9

10 代謝物 K、O 及び原体混在物 AQW を用いた急性毒性試験が実施された。結果は
11 表 19 に示されている。（参照 18、19、72） (抄録 286 頁)

12

1
2

表 19 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
K	経口	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
O [2011年、GLP] 追加提出 された試験	経口	Wistar ラット 雌 3 匹 [2011年、GLP]	>2,000	症状及び死亡例なし
AQW	経口	SD ラット 雌 3 匹	300~2,000	よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸数減少、体重減少 (2,000 mg/kg 体重投与群) 2,000 mg/kg 体重で死亡例

3

4 (2) 急性神経毒性試験

5
6
7

SD ラット（一群雌雄各 5 又は 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100、300、500 mg/kg 体重、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

8
9
10
11

300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で切迫と殺例が発生した。これらの死亡発現用量では、FOB による検査で顕著な変化、自発運動量低下、体重及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は切迫と殺が認められなかった 100 mg/kg 体重以下の投与群では観察されなかった。

12
13

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体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 20）

14

15 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

16
17

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

18
19

Hartley モルモット（Maximization 法）を用いた皮膚感作性試験が実施された結果、軽度の皮膚感作性が認められた。（参照 21~23）

20

21 10. 亜急性毒性試験

22

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

23
24
25

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

26

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	5.74	29.3	155
	雌	3.21	6.44	33.0	159

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で網状赤血球増加、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.74 mg/kg 体重/日、雌：6.44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24）

（甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 両側性赤色眼脂 自発運動量増加 体重増加抑制、摂餌量低下 Ht、Hb、MCV、MCH、MCHC、WBC 及び Lym 減少 ALP、AST 及び GGT 増加、T.Chol、TG、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少 尿蛋白増加 下垂体、甲状腺、副腎、心及び脾絶対及び比重量²増加 腎絶対重量及び肺比重量増加 精巣上体絶対及び比重量減少 肝小葉像明瞭化、甲状腺肥大 小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加 尿細管好塩基性化 隣単細胞性外分泌細胞壊死及び外分泌細胞チモーゲン顆粒減少 下垂体前葉好塩基性細胞肥大 副腎皮質束状帯細胞肥大 脾髄外造血亢進 精細管萎縮、精巣上体管腔内変性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 両側性赤色眼脂 自発運動量減少、前肢握力低値 体重増加抑制、摂餌量低下 Ht、Hb、RBC、MCH 及び MCHC 減少 網状赤血球数増加 AST、ALT、GGT 及び T.Bil 増加、TP、Alb、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少 尿蛋白、Bil 及び尿量増加 甲状腺、心及び腎絶対及び比重量増加 肺及び脾比重量増加 下垂体、副腎、胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少 甲状腺肥大 小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加 尿細管好塩基性化及び糸球体メサンギウム肥厚 隣単細胞性外分泌細胞壊死 下垂体前葉好塩基性細胞肥大 副腎皮質束状帯細胞肥大 眼球網膜萎縮

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

		<ul style="list-style-type: none"> ・脾うっ血、充血及び髄外造血亢進 ・卵巣及び子宮萎縮、膿粘液貯留上皮細胞増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・網状赤血球数増加 ・肝絶対及び比重量、腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1
2
3
4
5
6**(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、60、750 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.58	102	206
	雌	9.13	119	202

7
8
9
10
11
12
13
14

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 7.58 mg/kg 体重/日、雌: 9.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb、RBC 及び Eos 減少、網状赤血球数増加 ・ALP、GGT 及び T.Bil 増加、Glu 減少 ・脾及び副腎絶対及び比重量増加 ・限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤 ・副腎び慢性皮質空胞化及び被膜下細胞過形成 ・脾うっ血及び髄外造血亢進 ・精巣間細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・RBC 減少 ・AST、ALT、GGT、T.Bil 及び無機リン増加、Glu 及び TG 減少 ・甲状腺及び脾絶対及び比重量増加 ・限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤 ・卵巣萎縮
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・WBC 及び Lym 減少 ・AST 及び ALT 増加、TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少 ・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 及び Hb 減少 ・肝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
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

15

1 (3) 90 日間亜急性毒性試験（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、2、5 及び 30 mg/kg
3 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

5 本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で ALP 増加、雌で甲状腺ろ胞
6 上皮細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考
7 られた。（参照 26）
8

9 表 24 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加、Alb、A/G 比及びカルシウム減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]、前立腺萎縮[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加[§] ・び慢性肝細胞肥大
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

10 [§]：統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。
11

12 (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [2009 年、GLP] 追加提出された試験

13 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：
14 平均検体摂取量は表 25 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。
15

16 表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	9.4	46.6
	雌	2.2	10.9	53.2

17 本試験において、150 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が、750 ppm 投与群の
18 雌で摂餌量減少が認められ、雄では検体投与に関連する変化は認められなかったの
19 で、無毒性量は雄で本試験の最高用量 750 ppm (46.6 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm
20 (2.2 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。
21 (参照 66)
22

23 (抄録 110~117 頁)

24 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

25 (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

26 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、1.5、5 及び 15
27

1 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。

2 各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

3 本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が
4 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられ
5 た。（参照 28）

6 （鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (4)]を参照）

7
8 表 26 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
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 甲状腺及び肝臓比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
5 mg/kg 体重/日		
1.5 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼻腔嗅部単核細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 鼻腔嗅部単核細胞浸潤

9
10 (2) 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験（イヌ）

11 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、0.15、0.5 及び
12 5 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験が実施され
13 た。なお、本試験はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]で認められた鼻腔病
14 変の再現性を確認するとともに、その変化の免疫学的意義を検討[14. (4)]するため
15 に実施された。

16 5 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度（2 例）、雌で中等度（1 例）の鼻腔嗅部単核
17 細胞浸潤が認められた。この変化は、6 か月間の休薬期間を設けることにより、い
18 ずれの個体においても同様の鼻腔病変は観察されなかったことから、本病変が可逆
19 性である可能性が高いことが示唆された。

20 本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認めら
21 れたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 54）

22 （鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (4)]を参照）

23
24 (3) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

25 Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、350 及び 1,300
26 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

27
28 表 27 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.08	14.4	56.5
	雌	4.97	18.0	65.6

- 1 各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。
 2 本試験において、350 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少等が、雌で腎
 3 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 100 ppm（雄：4.08
 4 mg/kg 体重/日、雌：4.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）
 5 （甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生
 6 殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

表 28 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 及び Hb 減少、網状赤血球数増加 ・ T.Chol 及びクロール減少 ・ 尿量及び尿中蛋白質増加 ・ 心絶対及び比重量増加 ・ 肝、腎及び副腎絶対重量増加 ・ 脳絶対重量減少、精巣上体比重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 精細管萎縮、間細胞過形成、精巣上体管腔内変性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 立ち上がり姿勢増加 ・ 前肢及び後肢握力低下 ・ 食餌効率低下 ・ MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加 ・ GGT 増加、TG 及びカルシウム減少 ・ 甲状腺、肝絶対及び比重量増加、心絶対重量増加、脾比重量増加、 ・ 子宮絶対及び比重量減少、脳絶対重量減少 ・ 小葉周辺性肝細胞脂肪化、単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及び胆管過形成 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 膵臓間質増生 ・ 副腎皮質束状帯細胞肥大 ・ 眼球網膜萎縮
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少、骨髓有核細胞数増加 ・ TG 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 水腫性変化を伴う下垂体前葉好塩基性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ クロール減少 ・ 腎絶対及び比重量増加、心比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9
 10 (4) 2 年間発がん性試験（ラット）

- 11 Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、350 及び 1,300
 12 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 29 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.53	12.5	48.5
	雌	4.51	16.4	60.2

15

1 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に、精巣間細胞腫の発
2 生頻度は表 31 に示されている。

3 腫瘍性病変として、350 ppm 以上投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加（350
4 ppm : 49/50、1,300 ppm : 47/49）が認められた。

5 本試験において、350 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、
6 無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄 : 3.53 mg/kg 体重/日、雌 : 4.51 mg/kg 体重/日）
7 であると考えられた。（参照 29）

8 （生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

9

10 表 30 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ Lym 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加、肝絶対重量増加、心及び副腎比重量増加 ・ 眼球白濁、精巣上体軟化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 慢性腎症 ・ 甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮細胞肥大 ・ 副腎束状帯及び網状帯細胞肥大 ・ 網膜萎縮 ・ 下腿筋横紋筋線維萎縮 ・ 鼻腔鼻炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球混濁 ・ 肝、腎、心及び甲状腺比重量増加 ・ 眼球白濁、子宮腔拡張 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化 ・ 慢性腎症 ・ 甲状腺小型小胞増加及び小胞上皮細胞肥大 ・ 副腎束状帯及び網状帯細胞肥大 ・ 白内障 ・ 腺外分泌細胞空胞化、脂肪浸潤、限局性外分泌細胞萎縮及び変異細胞巢 ・ 卵巣及び乳腺萎縮 ・ 子宮角内膜腺過形成、子宮頸部腺腔拡張
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 肝及び腎比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少 ・ 精巣腫瘍 ・ 白内障 ・ 精巣、精巣上体、凝固腺及び前立腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 胆管過形成 ・ 尿細管好塩基性化 ・ 網膜萎縮 ・ 膝チモーゲン顆粒減少 ・ 子宮角内膜腺腔拡張
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11

12

表 31 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	350	1,300
検査動物数	50	50	50	49
精巣間細胞腫	41	38	49*	47**

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

13

14

15

1 (5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

2 ICR マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、60、250 及び 1,000 ppm）：
3 平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

5 表 32 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.25	27.1	122
	雌	5.82	25.0	120

6
7 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、精巣間細胞腫の発
8 生頻度は表 34 に示されている。

9 腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加（12/52）
10 が認められた。

11 本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で子宮角内膜過
12 形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：6.25 mg/kg 体重/日、雌：
13 5.82 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

14 （生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

15
16 表 33 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腹部膨満、被毛湿潤 ・肝比重量増加、精巣上体絶対重量減少 ・精巣斑/点及び腫瘤 ・腹部及び外陰部被毛汚染 ・腎盂拡張 ・小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死及び限局性肝細胞壊死 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体及び嗅上皮細胞質内好酸性小体増加 ・精巣間細胞過形成及び精細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛脱毛、触毛脱毛 ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加、甲状腺及び腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び単細胞性肝細胞壊死 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体増加 ・腭び慢性外分泌細胞萎縮 ・乳腺腺上皮過形成
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・触毛脱毛 ・体重増加抑制 ・副腎被膜下細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮角内膜過形成
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

17
18 表 34 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	60	250	1,000
検査動物数	51	52	52	52
精巣間細胞腫	0	0	0	12*

19 * : p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

1 12. 生殖発生毒性試験

2 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

3 SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、30、150 及び 750 ppm：
4 平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

5

6

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.79	8.94	45.5
		雌	2.72	13.8	67.2
	F ₁ 世代	雄	1.94	9.66	48.8
		雌	2.77	14.1	69.0

7

8 親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されてい
9 る。

10 本試験において、親動物では、750 ppm 投与群の P 雌雄で小葉中心性肝細胞肥大
11 等、150 ppm 以上投与群の F₁ 雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が、児動物では、
12 750 ppm 投与群の F₁ 児動物及び 150 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で低体重等が認
13 められたので、一般毒性に対する無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm（P 雄：8.94
14 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.66 mg/kg 体重/日）、雌で 30 ppm（P 雌：2.72 mg/kg 体
15 重/日、F₁ 雌：2.77 mg/kg 体重/日）、児動物で 30 ppm（P 雄：1.79 mg/kg 体重/
16 日、P 雌：2.72 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：1.94 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.77 mg/kg 体
17 重/日）であると考えられた。

18 また、750 ppm 投与群の雄で包皮分離遅延及び正常形態精子出現率低下が、雌で
19 妊娠期間延長が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は、雌雄とも 150 ppm（P
20 雄：8.94 mg/kg 体重/日、P 雌：13.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.66 mg/kg 体重/日、
21 F₁ 雌：14.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

22 （生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

23

24

表 36 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	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・正常形態精子出現率低下 ・精巣絶対及び比重量増加 ・肝及び腎及び甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少 ・妊娠期間延長 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・腎及び下垂体比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・包皮分離遅延 ・正常形態精子出現率低下 ・副腎及び精巣比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少 ・妊娠期間延長 ・肝及び子宮絶対及び比重量増加、副腎比重量増加 ・腎盂拡張 ・小葉中心性肝細胞肥

			<ul style="list-style-type: none"> ・肝暗調化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺小胞上皮細胞肥大 		<ul style="list-style-type: none"> 大 ・甲状腺小胞上皮細胞肥大
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・腎[§]及び甲状腺絶対及び比重量増加
	30 ppm				毒性所見なし
児動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・乳頭遺残及び尿道下裂 ・産児数低下 ・低体重 ・肛門生殖突起間距離短縮 ・脳、胸腺及び脾絶対重量減少 		<ul style="list-style-type: none"> ・乳頭遺残 ・産児数低下 ・肛門生殖突起間距離短縮 ・脳及び胸腺絶対重量減少 	
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 	
	30 ppm			毒性所見なし	

1 § : 腎絶対重量増加は 150 ppm 投与群のみの所見

2

3 (2) 発生毒性試験 (ラット)

4 SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 50
5 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

6 母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で、低体重、体重増加抑制、摂餌量減少及
7 び妊娠子宮重量低値が認められた。

8 胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び胎盤重量の低値、腰仙移行
9 椎の高値が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄胎児の肛門生殖突起間距
10 離の有意な短縮が認められたほか、過剰肋骨からなる骨格変異の出現率の高値が認
11 められた。

12 本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/
13 日であると考えられた。(参照 32)

14

15 (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

16 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、5、10
17 及び 20 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施され
18 た。

19 母動物及び胎児で投与の影響は認められなかった。

20 ただし、用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、体重及び
21 摂餌量の著しい減少並びに死亡及び流産が、50 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び
22 摂餌量減少並びに流産が、20 mg/kg 体重/日で、妊娠 21 日以降の体重増加抑制が認
23 められた。したがって、生存胎児が十分得られることが予想される 20 mg/kg 体重/

1 日が、最高用量として選択された。

2 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/
3 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 33）

5 1 3. 遺伝毒性試験

6 ピリフルキナゾン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムス
7 ター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施
8 された。結果は表 37 に示されており、*in vivo* 試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験
9 ではいずれの菌株も陰性であったが、CHL 細胞を用いた染色体異常試験で陽性を示し
10 した。しかし、この陽性は染色体構造異常ではなく、数的異常の誘発によるものであっ
11 た。また、*in vivo* 小核試験でも陰性であった。これらを総合して考えると、ピリフル
12 キナゾン（原体）の DNA への影響は考えにくく、生体において問題となる遺伝毒性
13 はないものと考えられた。（参照 34～36）

14 表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (+/-S9) ¹⁾	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	20~80 µg/mL (-S9) 100~115 µg/mL (+S9) (6 時間処理)	陽性 ²⁾
9.8~29.6 µg/mL (-S9) (22 及び 44 時間処理)		陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

16 +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

17 ¹⁾ 代謝活性化系存在下及び非存在下でいずれの菌株を用いた場合も 417 µg/プレート以上で析出。TA1537 株では 417 µg/
18 プレート以上、他の菌株では 2,150 µg/プレートで生育阻害が認められた。

19 ²⁾ 染色体構造異常は示さないが、数的異常の誘発が認められた。

20
21 主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 O 及び原体混在物 (BR、AQW、RFPDQ、
22 AQR、RFPAQ、AQA 及び QUA) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実
23 施された。

24 試験結果は表 38 に示されているとおり全て陰性であった。（参照 37～43、73）

25 (抄録 313～315 頁)

1
2

表 38 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
O [2011年 GLP] 追加提出 された試験	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) ¹⁾	陰性
BR			9.77~1,250 µg/プレート (+/-S9) ²⁾	陰性
AQW			39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) ³⁾	陰性
RFPDQ			78.1~1,250 µg/プレート (+/-S9) ⁴⁾	陰性
AQR			1.22~1,250 µg/プレート (-S9) ⁵⁾	陰性
RFPAQ			2.44~5,000 µg/プレート (+/-S9) ⁶⁾	陰性
AQA			2.44~1,250 µg/プレート (+/-S9) ⁷⁾	陰性
QUA			9.77~5,000 µg/プレート (+/-S9) ⁸⁾	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾ 菌株によっては、+/-S9 の 625 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあつた。さらに +/-S9 の 313 µg/プレート以上で結晶析出も観察された。²⁾ 菌株によっては、+/-S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害が観察されるものがあつた。³⁾ 菌株によっては、+/-S9 の 625 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあつた。さらに 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。⁴⁾ +/-S9 の 625 µg/プレートで結晶析出が観察された。⁵⁾ 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあつた。⁶⁾ 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあつた。さらに、-S9 の 313 µg/プレート以上で、+S9 の 2,500 µg/プレートで結晶析出が観察された。⁷⁾ 菌株によっては、-S9 の 625 µg/プレート以上で、+S9 の 78.1 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあつた。さらに、1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。⁸⁾ 菌株によっては、-S9 の 1,250 µg/プレートで、+S9 の 156 µg/プレート以上で生育阻害を示した。さらに、-S9 の 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験

ピリフルキナゾンによるマウスを用いたヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験[7.]の結果、睡眠時間延長が認められたことから、ピリフルキナゾン及び代謝物Bの肝薬物代謝酵素に対する影響及びヘキソバルビタール代謝への影響が検討された。

ピリフルキナゾン及び代謝物Bは EROD 活性を阻害し、さらにマウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験に準じた投与条件で、マウス肝におけるヘキソバルビタール代謝を低下させた。以上の結果から、睡眠時間延長作用は、肝薬物代謝酵素阻害に基づいたものであることが示唆された。（参照 44）

1 (2) 甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関する試験

2 ① ラットの甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験

3 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及び 1 年間慢性毒性試験
 4 [11. (3)] において甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大が認められた。その原因
 5 を明らかにするため、血清中甲状腺ホルモン濃度、それに影響を及ぼす要因である
 6 血清 TSH 濃度及び肝 UDPGT 活性に対するピリフルキナゾンの影響について、
 7 Fischer ラット（一群雄 5 匹）を用いた 14 日間混餌（原体：0、100、350 及び 1,300
 8 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による検討試験が実施された。

9
 10 表 39 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	9.22	31.9	116

11 各投与群で認められた変化は表 40 に示されている。

12 甲状腺に対するホルモン刺激及び甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。した
 13 がって、ピリフルキナゾンの甲状腺に対する一連の影響は、肝の UDPGT 誘導に伴
 14 う甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィードバック機構の働きで、甲状腺が
 15 刺激されたことによると考えられた。（参照 45）

16
 17
 18 表 40 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験で認められた変化

投与群	雄
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び甲状腺比重量増加 ・肝及び甲状腺絶対重量増加[§] ・小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺小胞上皮細胞肥大[§] ・UDPGT 活性上昇 ・T₃減少（投与 7 日後）、T₄増加 ・TSH 増加（投与 14 日後、対照群対比 153%）[§]
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T₃増加（投与 14 日後）
100 ppm	毒性所見なし

19 [§]：統計学的有意差は認められなかったが、毒性影響と判断した。

20
 21 ② ラットの血清中甲状腺関連ホルモンに対する影響 [2009 年、GLP] 追加提出さ
 22 れた試験

23 ラットの甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験 [14. (2)①] におい
 24 て、ピリフルキナゾンのラット甲状腺に対する影響は、肝臓における甲状腺ホルモ
 25 ンの代謝亢進を経由した甲状腺刺激に関する二次的機序であることが示唆された。
 26 甲状腺関連ホルモンに対する影響についてより明確な結果を得るために、Fischer
 27 ラット（一群雄 5 匹）を用いた 8 週間混餌（原体：0、350、1,300 及び 2,500 ppm：
 28 平均検体摂取量は表 41 参照）投与による検討試験が実施された。

表 41 血清中甲状腺関連ホルモンに対する検討試験の平均検体摂取量

投与群	350 ppm	1,300 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	27.9	103	179

各投与群で認められた変化は表 42 に示されている。

2,500 ppm 投与群で肝細胞空胞化及び T₃ 濃度の増加が、1,300 ppm 以上投与群で肝及び甲状腺の重量増加、甲状腺ろ胞細胞肥大及び小型ろ胞並びに TSH 及び遊離 T₃ 濃度の増加が、350 ppm 以上投与群で UDPGT 活性上昇が認められたことから、[14. (2)①] で推察された甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィードバック機構の働きを支持するものであると考えられた。（参照 67）

（抄録 238~243 頁）

表 42 血清中甲状腺関連ホルモンに対する検討試験で認められた変化

投与群	雄
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛汚染、眼球退色 ・び慢性肝細胞肥大 ・胆管周囲性肝細胞空胞化 ・T₃ 増加
1,300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・精囊腺、凝固腺及び前立腺萎縮 ・小葉中心性肝細胞肥大 (1,300 ppm 群のみ) ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・甲状腺小型ろ胞 ・遊離 T₃ 増加[§] ・TSH 増加[§]
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・UDPGT 活性上昇 ・T₄ 減少

[§] : 1,300 ppm 投与群で統計学的有意差は認められなかったが、投与による変化と判断した。

【事務局より】

今回追記した試験（本試験及びラット精巣間細胞腫の発生機序検討試験）においては、肉眼的病理検査で認められた所見についても変化を示すものと考え、表中に記載しました。ご確認ください。

(3) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験

① アンドロゲン受容体 (AR) に対する影響 (レポータージーンアッセイ)

ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたので、ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) (被験物質濃度 : 0.03~100 μM) についてジヒドロテストステロンの存在又は非存在下で、レポータージーンアッセイにより AR に対する影響の有無が検討

1 された。

2 ピリフルキナゾンと代謝物 B は 10~100 μM で用量相関的にジヒドロテストステ
3 ロン誘発性のレポーター遺伝子活性を抑制し、高濃度で AR とジヒドロテストステ
4 ロンの結合を拮抗的に抑制することが明らかになった。他の代謝物は高濃度におい
5 て軽度のアゴニスト活性を示した。（参照 46）

7 ② Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討

8 ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用に
9 より生じた可能性が考えられたので、精巣を摘出した SD ラット（一群雄 6 匹）に
10 プロピオン酸テストステロン又はジヒドロテストステロンを外因性に与えながらピ
11 リフルキナゾン（0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）を強制経
12 口投与して Hershberger 試験が実施された。対照薬として、 5α -還元酵素阻害物質の
13 フィナステリド及び AR のアンタゴニストであるフルタミドが用いられた。

14 ピリフルキナゾン 100 mg/kg 体重/日以上投与群では、去勢ラットのプロピオン
15 酸テストステロン又はジヒドロテストステロンによる副生殖器の重量増加作用を、
16 20~80%の回復に留めた。この回復抑制作用はプロピオン酸テストステロンによる
17 方がジヒドロテストステロンによる場合より大きかった。フィナステリドはプロピ
18 オン酸テストステロンによる回復作用を 40~90%に留めたが、ジヒドロテストステ
19 ロンの回復作用について、低濃度では全く示さず、高濃度でかえって増強した。フ
20 ルタミドはプロピオン酸テストステロンの回復作用は阻害したが、ジヒドロテスト
21 ステロンの回復作用は部分的にしか阻害しなかった。これらの結果からピリフルキ
22 ナゾンは AR とテストステロンの阻害を通じて作用し、一部テストステロンからジ
23 ヒドロテストステロンに 5α -還元酵素による変換過程にも影響すると考えられた。

24 ピリフルキナゾンのラット 2 世代繁殖試験[12. (1)]で認められた包皮分離遅延、
25 肛門生殖突起間距離減少等、ラット及びマウスの各種毒性試験[10. (1)~(2)、11. (3)
26 ~ (5)]で精巣に認められた精細管萎縮、間細胞過形成及び間細胞腫の増加等の毒性
27 変化は、AR を介する抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。また、2 世代
28 繁殖試験で認められた尿道下裂は 5α -還元酵素阻害剤により生じることが知られて
29 いることから、本剤には同酵素の阻害作用もあると考えられた。（参照 47）

30 (5α -還元酵素に対する阻害作用に関しては[14. (3)③]を参照)

32 ③ 5α -還元酵素活性に対する阻害作用に関する試験

33 Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討[14. (3)②]において、 5α -還元
34 酵素活性に対する阻害作用が示唆されたことから、ピリフルキナゾン及び主要代謝
35 物（B、C、O 及び V）（被験物質濃度：10 及び 100 μM ）について、前立腺ミク
36 ロソーム中の 5α -還元酵素活性に対する阻害作用が *in vitro* で検討された。

37 ピリフルキナゾンには明らかな 5α -還元酵素阻害作用は認められなかったが、代
38 謝物 B は非拮抗的に 5α -還元酵素を阻害 ($\text{IC}_{50} = 5.7 \mu\text{M}$) することが明らかとなっ

1 た。標的臓器又は組織中で、5 α -還元酵素の阻害に働き得る蛋白非結合型の代謝物 B
2 の濃度は不明であるが、5 α -還元酵素阻害が何らかの関与をする可能性が示唆され
3 た。（参照 56）

4 5 ④ AR 結合試験

6 ピリフルキナゾン及び主要代謝物（B、C、O 及び V）が AR に対するアンドロゲ
7 ンの結合に対して影響を与える可能性を検討するために、AR 結合試験が実施され
8 た。

9 ピリフルキナゾン及び代謝物 B が高濃度（30 μ M 以上）でアンドロゲンの結合を
10 部分的に阻害することが明らかとなった。しかし、その作用は極めて弱く、生体内
11 において影響する可能性は低いと考えられた。（参照 57）

12 13 ⑤ AR への影響（Hershberger 試験系）に関する検討

14 ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機序として、AR の発現量に対する影
15 響を検討するため、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用が確認されている
16 Hershberger 試験条件下で、前立腺における AR 蛋白に対する本剤投与の影響が検
17 討された。

18 試験は、精巣摘出 7 日後の SD ラット（一群雄各 4 匹）にプロピオン酸テストス
19 テロン（0.4 mg/kg 体重/日）を投与しながら、ピリフルキナゾン（200 mg/kg 体重
20 /日）、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド（いずれも 5 mg/kg 体重/日）
21 を強制経口投与して実施された。結果の概要は表 43 に示されている。

22
23 表 43 結果の概要

被験物質		ピリフルキナゾン	フルタミド	フィナステリド
投与量 (mg/kg 体重/日)		200	5	5
臓器重量	前立腺 (腹葉)	24*	22*	45*
	精囊凝固腺	22*	16*	35*
	LABC ¹⁾	41*	43*	96
前立腺中の AR 蛋白量		49*	61*	81

24 注) 表中の数値（投与量を除く）はプロピオン酸テストステロンのみを投与した対照群を 100
25 とした値。

26 * : p<0.01 (Dunnett の多重比較法) 1) : 肛門挙筋+球海綿体筋
27

28 **【事務局より】**表 43 に、対照群を 100 とした値を記入しました。（抄録 258 頁）

29 以上の結果から、ピリフルキナゾンは Hershberger 試験条件下において、AR 量を
30 減少させることが明らかとなり、これがピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機
31 序の一つであると考えられた。（参照 58）
32

⑥ ラット前立腺 AR への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、AR の発現量に対する影響を検討するため、ラット前立腺における AR 蛋白発現及び AR をコードする RNA (ARmRNA) 量に対するピリフルキナゾン投与の影響について検討された。

試験は SD ラット(一群雄 4 匹)にピリフルキナゾン(100 及び 200 mg/kg 体重)、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド(いずれも 5 mg/kg 体重)を強制単回経口投与して実施された。

各投与群における AR 発現量及び ARmRNA 量の変化は表 44 に示されている。

表 44 各投与群における AR 蛋白発現量及び ARmRNA 量の変化

被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	AR 蛋白発現量			ARmRNA 量		
		6 時間後	12 時間後	24 時間後	6 時間後	12 時間後	24 時間後
ピリフルキナゾン	100	56*	51**	97	100	118(128)	130
	200	40***	47**	48**	97	115(132)	135
フルタミド	5	63*	81	104	159	160*	183*
フィナステリド	5	83	67*	129	146	123	104

注) 表中の数値は溶媒対照群を 100 とした値、()内の数値はノザンブロット法の測定値の溶媒対照群を 100 とした値。

* : p<0.1、** : p<0.01、*** : p<0.001 (Dunnett の多重比較法)

以上の結果から、ピリフルキナゾンは前立腺中 AR 蛋白発現量を用量依存的に減少させ、この影響は臓器重量に影響を及ぼす以前に生じていることが明らかとなった。一方、ARmRNA 量は AR 蛋白量と相関した減少を示さず、むしろ増加する傾向にあったことから、ピリフルキナゾンは AR 遺伝子の転写後の過程に何らかの影響を与え、AR 蛋白量を減少させたものと推察された。

したがって、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、副生殖器官に発現する AR 蛋白レベルの低下に因ると考えられた。(参照 59)

⑦ ラット AR 強制発現系を用いたレポータージーンアッセイ及び AR 蛋白量への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、ラット AR の強制発現系を作成し、レポータージーンアッセイ及びウエスタンブロットを実施し、AR を介した転写誘導活性並びに細胞中 AR 発現量に対するピリフルキナゾンの影響について検討された。

ピリフルキナゾンはラット AR 活性を明らかに抑制した。また、ラット AR 強制発現細胞の AR 蛋白量を減少させたが、ヒト乳癌由来細胞の AR 蛋白量は低下させなかった。これらの結果並びに AR に対する影響(レポータージーンアッセイ)

1 [14. (3)①]を併せて考察すると、ピリフルキナゾンはラット AR を介した転写誘導
2 活性を選択的に阻害するものと考えられ、この影響は AR 蛋白の低下傾向と相関す
3 ることから、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、ラットに
4 対し選択性を有する AR 蛋白量の低下作用に起因すると考えられた。（参照 60）

6 ⑧ AR の核内移行に及ぼす影響 [2010 年] 追加提出された試験

7 ラット腎由来の AR 強制発現細胞並びにヒト乳癌由来及び前立腺癌由来の AR 発
8 現細胞を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B の AR の核内移行に及ぼす影響に
9 ついて検討された。

10 ピリフルキナゾン及び代謝物 B（いずれも 25 μM ）の存在下で、ラット AR は部
11 分的に細胞質内に残存し、AR 依存の転写活性に必須である AR-アンドロゲン複合
12 体の核内移行が阻害されることが明らかになった。この作用はピリフルキナゾンよ
13 り代謝物 B においてより顕著であった。一方、ヒト AR 発現細胞では細胞質に AR
14 の存在が認められず、これらの化合物に明確な AR の核内移行の阻害は認められな
15 かった。（参照 69）

16 (抄録 265~266 頁)

17 ⑨ ヒト AR 蛋白量に及ぼす影響 [2010 年] 追加提出された試験

18 ヒト乳癌由来の AR 発現細胞を用いて、ピリフルキナゾンのヒト AR の細胞内レ
19 ベルに及ぼす影響について検討された。

20 ピリフルキナゾンは供試最高濃度（30 μM ）においても、ヒト AR 蛋白量に影響
21 を及ぼさなかった。（参照 70）

22 (抄録 267 頁)

23 ⑩ エストロゲン受容体 (ER) 結合試験

24 ピリフルキナゾンのラット及びマウスにおける各種毒性試験で雌性生殖器系に
25 認められた変化の原因を明らかにするために、ピリフルキナゾン、主要代謝物 (B、
26 C、O 及び V) を用いた ER 結合試験が実施された。

27 代謝物 V は高濃度で ER (α 及び β) に対して阻害作用 (ER- α : $\text{IC}_{50} = 1.43 \times 10^{-4}$
28 M、ER- β : $\text{IC}_{50} = 8.81 \times 10^{-5}$ M) を示したが、他の被験物質ではいずれも阻害作用
29 は認められなかった。（参照 61）

30 ⑪ 幼若ラット子宮肥大試験

31 ピリフルキナゾンのエストロゲン/抗エストロゲン作用を確認するために、幼若ラ
32 ットを用いた子宮肥大試験 (uterotropic assay) が実施された。

33 試験は SD ラット（一群雌各 6~8 匹）にピリフルキナゾン（50、100、150 及び
34 200 mg/kg 体重/日）、対照薬として 17 β -エストラジオール（0.003 及び 0.01 mg/kg
35 体重/日）を強制経口投与（エストロゲン作用検討）又はエチニルエストラジオール
36 37 38

1 (3 mg/kg 体重/日) の皮下投与と同時に、ピリフルキナゾン (100 及び 200 mg/kg
2 体重/日)、対照薬として抗エストロゲン物質である ICI 182,780 (0.05 及び 0.2 mg/kg
3 体重/日) を強制経口投与 (抗エストロゲン作用検討) して実施された。

4 ピリフルキナゾンはエストロゲン作用を示さないが、体重低下を生じるほどの高
5 用量では、弱い抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。(参照 62)

7 **⑫ ラットの精巣間細胞腫の発生機序検討試験－血清中黄体形成ホルモンに対する
8 影響 [2010 年、GLP] 追加提出された試験**

9 ラット発がん性試験 [11. (4)] において、精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認め
10 られた。ピリフルキナゾンは抗アンドロゲン作用を有することから、精巣間細胞腫
11 の増加は、抗アンドロゲン作用に伴うフィードバック機構の結果により、LH の増
12 加が原因と推察された。本試験は、LH の増加の有無を確認するために実施された。

13 Fischer ラット (一群雄 15 匹) にピリフルキナゾンを 13 週間混餌 (原体 : 0、
14 50、350、1,300 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与して、LH 濃
15 度の変化等が調べられた。

17 **表 45 血清中黄体形成ホルモンに対する影響検討試験の平均検体摂取量**

投与群	50 ppm	350 ppm	1,300 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6.0	20.9	77.2	145

18 各投与群で認められた変化は表 46 に示されている。

19 1,300 ppm 以上投与群で、LH 濃度が投与期間を通じて用量相関性をもって増加
20 し、LH 濃度の増加に並行してテストステロン濃度の増加が認められた。投与 8 週
21 後に測定された遊離テストステロン及びジヒドロテストステロン濃度についても、
22 1,300 ppm 以上投与群で、用量相関性のある増加が認められた。

23 ピリフルキナゾンの投与により、LH の持続的な増加が認められたことから、こ
24 れが精巣の間細胞を刺激し続けた結果、テストステロンの過剰産生を惹起して間細
25 胞が増生し、長期間の投与では間細胞腫が誘発されたと考えられた。(参照 68)

26 (抄録 275~279 頁)

27 **表 46 血清中黄体形成ホルモンに対する影響検討試験で認められた変化**

投与群	雄
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・被毛汚染 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣上部：精巣上皮細胞空胞化
1,300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺、精巣上部、精囊(凝固腺を含む)[§] 絶対及び比重量減少 ・精巣：精細管萎縮 ・精巣上部：生殖細胞の残渣

	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺：萎縮 ・血清中 LH、テストステロン、遊離テストステロン及びジヒドロテストステロン濃度増加
350 ppm 以下	毒性所見なし

[§]：精嚢(凝固腺を含む)については、1,300 ppm 投与群で統計学的有意差は認められなかったが、投与による変化と判断した。

⑬ ピリフルキナゾン投与による生殖器に観察された毒性変化の発生機序に関する考察

ピリフルキナゾンのホルモン様作用機序に関して、多くの詳細なメカニズム試験 [14. (3) ①~⑫] が行われた結果、ピリフルキナゾンは抗アンドロゲン作用を有することが明らかとなった。また、高用量投与により、弱いながら抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。

このことから、ラット又はマウスを用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、繁殖試験及び発生毒性試験に観察された生殖器への影響は、それぞれ以下の機序によるものと考察された。また観察されたこれらの毒性変化には全て明確な閾値が存在した。

ラット又はマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1) 及び (2)]、及びラットを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (3)] で観察された精巣重量減少、精細管萎縮及び精巣上体管腔内変性細胞増加等、精細管萎縮に関連する変化は本剤の抗アンドロゲン作用による直接作用であると考えられた。また、ラットを用いた 1 年間慢性毒性試験並びにラット及びマウスを用いた発がん性試験 [11. (4) 及び (5)] で増加した精巣間細胞過形成及び精巣間細胞腫は、テストステロンの低下がもたらすネガティブフィードバック機構により、下垂体からの LH が増加した結果、間細胞過形成が惹起され、精巣間細胞が増殖して腫瘍の発生が増加した二次的影響によるものと考えられた。さらに、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄に観察された下垂体の塩基性細胞肥大も、本剤の抗アンドロゲン作用に関連する変化と考えられた。

ラット及びマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験、並びに発がん性試験で観察された卵巣及び子宮重量の減少、また、マウスの発がん性試験で観察された子宮内膜過形成の増加も、本剤の抗アンドロゲン作用又は抗エストロゲン作用が関連している可能性が示唆されたが、これらには明確な閾値が存在した。

2 世代繁殖毒性試験 [12. (1)] の 750 ppm 投与群の児動物 (F₁ 及び F₂) 及びラットを用いた発生毒性試験 [12. (2)] の 10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌化を示唆する乳頭遺残、尿道下裂又は肛門生殖突起間距離短縮が認められた。これらの所見は、本剤の持つ抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。

(4) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (1)] 及び 1 年間慢性毒性試験及び 6 か月間回復試験 [11. (2)] において鼻腔病変が認められたため、その発現機序を解明する目

1 的で、試験[11. (2)]で得られた末梢血及びリンパ節を用いて免疫学的試験が実施さ
2 れた。

3 末梢血リンパ球サブセット解析、血漿免疫グロブリン検査及びリンパ節のリンパ
4 球サブセット解析のいずれにおいても、ピリフルキナゾンの免疫学的影響は認めら
5 れなかった。（参照 55）

7 **(5) T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響検討試験 [2009 年、GLP] 追加提出された**
8 **試験**

9 SD ラット（一群雌雄各 10 匹、陽性対照群は雌雄各 5 匹）を用いた 28 日間混餌
10 （原体：0、30、150 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による T-
11 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響検討試験が実施された。免疫毒性学的検査とし
12 て、最終と殺の 4 日前に異種抗原であるヒツジ赤血球を単回静脈内投与し、剖検日
13 に重量測定後の脾臓を用いて脾臓細胞数の計数及びプラークフォーミングセル
14 **PFC** アッセイにより抗体産生細胞が計測された。松本専門委員修文

16 表 47 T-細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響検討試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	11.9	61.8
	雌	2.7	13.0	63.1

17
18 750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたが、28 日間の投与終了後の
19 剖検では、脳、脾臓及び胸腺において、投与に関連する肉眼的病理変化及び重量の
20 変化はいずれの投与群にも認められなかった。免疫毒性学的検査では、いずれの投
21 与群においても、抗体産生細胞数の有意な増加はみられず、異種抗原に対する T-
22 細胞依存性抗体産生能に及ぼす影響は認められなかった。（参照 71）

23 (抄録 280~283 頁)

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「ピリフルキナゾン」の食品健康影響評価を実施し
3 た。なお、今回、亜急性毒性試験、遺伝毒性試験、作物残留試験（だいこん、はくさい
4 等）の成績等が新たに提出された。

5 ¹⁴C で標識したピリフルキナゾンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットにおけ
6 る[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン投与群では、その吸収及び排泄は速やかであり、投与後
7 72 時間における吸収率は少なくとも 63.1%と算出された。主要排泄経路は糞中であっ
8 た。また、臓器及び組織への残留性は認められなかった。一方、[pyr-¹⁴C]ピリフルキ
9 ナゾン投与群では、血液からの消失が緩慢で、臓器及び組織、特に血球、肝臓、脳等
10 で放射能の残存が認められた。残存放射能の大部分がビタミン B3 であり、ピリジン
11 環部分が生体内物質として資化されることが考えられた。ピリフルキナゾンはラット
12 体内において、N 脱アセチル化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化等により、広範
13 かつ多様な代謝を受けると考えられた。ラットにおける主要代謝物は、尿中では P 及
14 び Q のグルクロン酸抱合体並びに U、糞中では W の抱合体及び C であった。

15 ¹⁴C で標識したピリフルキナゾンを用いた植物体内運命試験の結果、トマト、はつ
16 かだいこん及びレタスのいずれの作物においても代謝パターンは類似していると考え
17 られた。各農作物中残留放射能の主要成分はピリフルキナゾンであり、レタスでは
18 ピリフルキナゾンの減衰に伴い、ピリフルキナゾンの N 脱アセチル化体である B が
19 増加し、結球で最大 81.6%TRR 検出された。

20 ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合
21 物とした作物残留試験が実施された。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最大残留値は、
22 いずれもだいこん（葉部）の 10.0（ピリフルキナゾン）及び 6.13（代謝物 B）mg/kg
23 であった。

24 各種毒性試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣（間細胞過
25 形成等）、肝臓（肝細胞肥大等）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性及び生体
26 において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

27 発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は
28 認められなかった。ウサギでは胎児に影響は認められなかった。これらのことから、
29 ピリフルキナゾンに催奇形性はないと考えられた。

【事務局より】

ウサギの発生毒性試験 [12. (3)] においては、高用量で実施された予備試験で母動物に影響が認められたため、用量を下げた本試験を実施した結果から「催奇形性なし」とされています。本剤の毒性発現メカニズム等を考慮し、催奇形性の記載ぶり（本文、食品健康影響評価、要約）についてご確認ください。

【納屋専門委員コメント】

予備試験は 0, 5, 20, 50, 100 mg/kg で実施され、50, 100 mg/kg では流産が発現し、20mg/kg では母動物の体重増加抑制が観察された。この結果から 20mg/kg を最高用量に設定して本試験が実施されています。本試験の用量設定は適切であり、事務局指摘の真意が理解できませんので、20 日の幹事会の席で理由をご説明ください。

1 繁殖試験及び発生毒性試験において、ラットの児動物及び胎児に乳頭遺残、尿道下
 2 裂又は肛門生殖突起間距離短縮が認められた。各種メカニズム試験の結果から、これ
 3 らの変化は本剤の持つ抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。いずれの試験に
 4 おいても無毒性量が得られている。

【納屋専門委員コメント】

今回追加記載された上記 4 行の内容は、第 49 回幹事会や第 296 回親委員会時の資料には含まれていません。何故今回追加されたのか、その理由を幹事会当日にお聞かせください。

5 発がん性試験では、ラット及びマウスで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められた
 6 が、発生機序は本剤が有する抗アンドロゲン作用を介した二次的な影響によるもので
 7 あり、遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能で
 8 ありと考えられた。

9 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリフルキナゾン（親化合物）
 10 及び代謝物 B と設定した。

【上路専門委員コメント】

植物体内運命試験及び作物残留試験結果より、主要代謝物 B が最大 81.6%TRR（レタス結球）、
 6.13mg/kg（だいこん）検出されたことより、（毒性試験結果はありませんが）暴露評価対象
 物として選定されたものと考えられ、このことについて、本評価では異存ありません。
 一方、脱アセチル化された代謝物 B はラットでも検出され、代謝物 B は速やかにさらなる代
 謝物に変換されます。代謝物 B の毒性試験の結果が明らかになった段階で、暴露評価対象物
 質の検討が必要と思います。

11 各試験における無毒性量等は表 48 に示されている。

12 イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、イヌを
 13 用いた 1 年間慢性毒性及び 6 か月間回復試験の無毒性量は、0.5 mg/kg 体重/日であっ
 14 たことから、イヌにおける無毒性量は設定できると考えられた。

15 食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた 1 年間慢
 16 性毒性試験及び 6 か月間回復試験の 0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠
 17 として、安全係数 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定
 18 した。

19

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験及び回復試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間（6 か月間回復期間）
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

20

21

1

表 48 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 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、500、2,500 ppm ----- 雄：0、2.89、5.74、 29.3、155 雌：0、3.21、6.44、 33.0、159	雄：5.74 雌：6.44	雄：29.3 雌：33.0	雄：網状赤血球増加等 雌：T.Chol 増加等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、30、150、750 ppm ----- 雄：0、1.8、9.4、46.6 雌：0、2.2、10.9、53.2	雄：46.6 雌：2.2	雄：— 雌：10.9	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	1 年間 慢性毒性 試験	0、100、350、1,300 ppm ----- 雄：0、4.08、14.4、56.5 雌：0、4.97、18.0、65.6	雄：4.08 雌：4.97	雄：14.4 雌：18.0	雄：MCV 及び MCH 減 少等 雌：腎絶対及び比重量 増加等
	2 年間 発がん性 試験	0、100、350、1,300 ppm ----- 雄：0、3.53、12.5、48.5 雌：0、4.51、16.4、60.2	雄：3.53 雌：4.51	雄：12.5 雌：16.4	雌雄：体重増加抑制等 (精巣間細胞腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0、30、150、750 ppm ----- P 雄：0、1.79、8.94、 45.5 P 雌：0、2.72、13.8、 67.2 F ₁ 雄：0、1.94、9.66、 48.8 F ₁ 雌：0、2.77、14.1、 69.0	一般毒性 親動物 P 雄：8.94 P 雌：2.72 F ₁ 雄：9.66 F ₁ 雌：2.77 児動物 P 雄：1.79 P 雌：2.72 F ₁ 雄：1.94 F ₁ 雌：2.77 繁殖能 P 雄：8.94 P 雌：13.8 F ₁ 雄：9.66 F ₁ 雌：14.1	一般毒性 親動物 P 雄：45.5 P 雌：13.8 F ₁ 雄：48.8 F ₁ 雌：14.1 児動物 P 雄：8.94 P 雌：13.8 F ₁ 雄：9.66 F ₁ 雌：14.1 繁殖能 P 雄：45.5 P 雌：67.2 F ₁ 雄：48.8 F ₁ 雌：69.0	一般毒性 親動物 雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：甲状腺絶対及び比 重量増加等 児動物 雌雄：低体重 繁殖能 雄：包皮分離遅延及び 正常形態精子出現率低 下 雌：妊娠期間延長

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 ¹⁾
	発生毒性 試験	0、5、10、50	母動物：10 胎児：5	母動物：50 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：肛門生殖突起間 距離短縮（雄）、骨格 変異出現率の高値 (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、60、750、1,500 ppm ----- 雄：0、7.58、102、206 雌：0、9.13、119、202	雄：7.58 雌：9.13	雄：102 雌：119	雌雄：小葉中心性肝細 胞肥大等
	18 か月間 発がん性 試験	0、60、250、1,000 ppm ----- 雄：0、6.25、27.1、122 雌：0、5.82、25.0、120	雄：6.25 雌：5.82	雄：27.1 雌：25.0	雄：体重増加抑制等 雌：子宮角内膜過形成 (精巣間細胞腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、10、20	母動物：20 胎児：20	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：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	0、2、5、30	雄：2 雌：2	雄：5 雌：5	雄：ALP 増加 雌：甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、1.5、5、15	雄：－ 雌：－	雄：1.5 雌：1.5	雌雄：鼻腔嗅部単核細 胞浸潤
	1 年間 慢性毒性 試験及び 6 か月間 回復試験	0、0.15、0.5、5	雄：0.5 雌：0.5	雄：5 雌：5	雌雄：鼻腔嗅部単核細 胞浸潤

1)：備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

2-：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

3

4

1 <別紙1: 代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
C	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
D	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[3-(1-オキシヒ [°] リジ [°] ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
E	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[3-(1-オキシヒ [°] リジ [°] ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
F	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-8-ヒト [°] ロキシ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
G	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-4-ヒト [°] ロキシ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
H	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2,4-ジ [°] オン
I	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-4-ヒト [°] ロキシ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
J	1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[(3-ヒ [°] リジ [°] ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
K	<i>N</i> [2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-2 <i>H</i> キナゾ [°] リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アセトアミト [°]
L	<i>N</i> [1-アセチル-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-2 <i>H</i> キナゾ [°] リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ [°] リジ [°] ルメチル)アセトアミト [°]
M	3-アミノ-1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
N	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
O	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2,4-ジ [°] オン
P	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-8-ヒト [°] ロキシ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2,4-ジ [°] オン
Q	2-アミノ-5-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]安息香酸
R	ヒ [°] リジ [°] ン-3-カルボ [°] キシアルデ [°] ヒド [°]
S	ヒ [°] リジ [°] ン-3-カルボ [°] ン酸
T	ヒ [°] リジ [°] ン-3-カルボ [°] キシアミト [°]
U	3-カルバ [°] モイル-1-メチルヒ [°] リジ [°] ニウム
V	<i>N</i> {2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-2 <i>H</i> キナゾ [°] リン-3-イル}アセトアミト [°]
W	<i>N</i> {4-ヒト [°] ロキシ-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ [°] ヒト [°] ロ-2 <i>H</i> キナゾ [°] リン-3-イル}アセトアミト [°]
X	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[<i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ [°] リジ [°] ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2-オン
Y	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-4-ヒト [°] ロキシ-3-[<i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ [°] リジ [°] ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2,4-ジ [°] オン
Z	1,2,3,4-テトラヒド [°] ロ-3-[<i>N</i> ニトロ- <i>N</i> (ヒ [°] リジ [°] ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ [°] リン-2,4-ジ [°] オン

2

3

1

略称	名称	化学名
AQA	—	(原体混在物)
AQR	—	(原体混在物)
AQW	—	(原体混在物)
BR	—	(原体混在物)
QUA	—	(原体混在物)
RFPAQ	—	(原体混在物)
RFPDQ	—	(原体混在物)

2

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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
Bil	ビリルビン
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
Eos	好酸球数
ER	エストロゲン受容体
EROD	エトキシマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合評価
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ぺプチダーゼ (γ -GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
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
<u>PFC</u>	<u>プラークフォーミングセル</u>
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数

T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
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
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

1

1 <別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 〔栽培形態〕 (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ばれいしょ 〔露地〕 (塊茎) 2005年度	2	75~150	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
だいこん 〔露地〕 (根部) 2010年度	3	100	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
		90	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
		89.5	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
だいこん 〔露地〕 (葉部) 2010年度	3	100	3	1	3.18	3.18	2.53	2.50	1.21	1.21	0.47	0.47	4.39	2.97
			3	3	0.12	0.12	0.16	0.16	0.165	0.154	0.28	0.28	0.27	0.44
			3	7	0.04	0.04	0.03	0.03	0.044	0.044	0.04	0.04	0.08	0.07
		90	3	1	0.01	0.01	0.03	0.03	0.044	0.044	0.07	0.07	0.05	0.10
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011	0.02	0.02	0.03	0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
		89.5	3	1	3.74	3.68	10.0	9.98	6.13	6.12	2.23	2.23	9.80	12.2
			3	3	5.53	5.51	4.93	4.92	5.61	5.61	5.36	5.35	11.1	10.3
			3	7	3.39	3.39	3.93	3.66	5.95	5.91	5.63	5.51	9.30	9.17
はくさい 〔露地〕 (茎葉) 2010年度	2	119	3	3	0.20	0.20	0.25	0.25	0.077	0.077	0.07	0.07	0.28	0.32
			3	7	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.011	<0.011	0.02	0.02	<0.03	0.07
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
		146	3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.011	<0.011	0.06	0.04	<0.03	0.08
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
キャベツ 〔露地〕 (葉球) 2005年度	2	134~201	3	1	0.10	0.055	0.07	0.04	0.033	0.022*	0.044	0.028	0.08	0.07
			3	3	0.08	0.045*	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.06*	0.025*
			3	14	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.055*	<0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2010年度	2	150	3	1	0.33	0.32	0.42	0.40	0.132	0.132	0.18	0.17	0.45	0.57
			3	3	0.50	0.50	0.22	0.22	0.099	0.099	0.24	0.24	0.60	0.46
			3	14	0.44	0.44	0.29	0.28	0.066	0.066	0.09	0.09	0.51	0.37
		100	3	1	0.21	0.20	0.21	0.21	0.099	0.088	0.04	0.04	0.29	0.25
			3	3	0.15	0.14	0.13	0.13	0.033	0.033	0.03	0.02	0.17	0.15
			3	14	0.08	0.08	0.08	0.08	0.022	0.022	0.02	0.02	0.10	0.10
レタス [施設] (茎葉) 2005年度	2	134	3	1	1.05	0.545	0.52	0.27	0.121	0.061	0.176	0.094*	0.605	0.365
			3	3	1.11	0.585	0.85	0.47	0.077	0.044*	0.110	0.061	0.63	0.53
			3	14	0.16	0.09	0.26	0.17	0.011	0.011*	0.033	0.016*	0.1	0.185
レタス [施設] (茎葉) 2006年度	2	100.5~134	3	1	/	/	0.40	0.22	/	/	0.154	0.082*	/	0.3
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011*	/	0.03
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2005年度	2	33.5~201	3	1	6.77	4.24	/	/	0.594	0.528	/	/	4.76	/
			3	3	8.21	4.85	/	/	1.83	0.97	/	/	5.82	/
			3	7	2.98	1.69	/	/	1.25	0.674	/	/	2.36	/
			3	14	0.25	0.17	/	/	0.198	0.132	/	/	0.305	/
リーフレタス [露地] (茎葉) 2005年度		100.5~134	3	1	4.06	2.82	/	/	0.440	3.25	/	/	3.25	/
			3	3	3.95	2.47	/	/	0.242	2.7	/	/	2.7	/
			3	7	0.34	0.21	/	/	0.099	0.28	/	/	0.28	/
			3	14	0.01	0.01	/	/	<0.011	0.025	/	/	0.025	/
ねぎ [露地] (茎葉) 2010年度	2	179	3	3	0.23	0.22	0.20	0.20	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	0.23	0.22
			3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
		200	3	3	0.03	0.03	0.09	0.09	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	0.04	0.11
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
アスパラガス [露地] (茎葉) 2010年度	2	150	3	1	0.01	0.01	/	/	0.110	0.110	/	/	0.12	/
			3	3	<0.01	<0.01	/	/	0.022	0.022	/	/	0.03	/
			3	7	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	/	<0.03	/
		139	3	1	0.03	0.03	/	/	0.077	0.066	/	/	0.10	/
			3	3	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	/	<0.03	/
			3	7	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	/	<0.03	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ミニトマト [施設] (果実) 2005年度	2	150	3	1	0.24	0.24	0.37	0.31	0.022	0.016*	0.044	0.033	0.25	0.34
			3	3	0.21	0.17	0.19	0.18	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.18	0.19
			3	14	0.15	0.12	0.20	0.15	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.12	0.16
ピーマン [施設] (果実) 2006年度	2	100~125	2	1	0.19	0.16	0.30	0.21	0.033	0.028	0.132	0.099	0.18	0.31
			2	3	0.08	0.065	0.09	0.09	0.055	0.033	0.132	0.116	0.1	0.21
			2	7	0.06	0.055	0.08	0.055	0.011	0.011*	0.055	0.050	0.065	0.11
なす [施設] (果実) 2005年度	2	65~100	3	1	0.07	0.04	0.06	0.04	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.055	0.05
			3	3	0.05	0.03*	0.05	0.03*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.045*	0.045*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
なす [施設] (果実) 2010年度	2	250	3	1	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.011	<0.011	0.011	0.011	0.03	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	0.011	0.011	<0.03	0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
		300	3	1	0.03	0.03	0.09	0.08	0.011	0.011	0.033	0.033	0.04	0.11
			3	3	0.03	0.03	0.12	0.12	<0.011	<0.011	0.044	0.044	0.04	0.16
			3	7	0.02	0.02	0.04	0.04	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03	0.05
きゅうり [施設] (果実) 2005年度	2	110~150	3	1	0.02	0.015	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
きゅうり [施設] (果実) 2010年度	2	231~250	3	1	0.05	0.05	0.055	0.044	0.10	0.10	0.022	0.022	0.09	0.12
			3	3	<0.01	<0.01	0.022	0.022	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
		250	3	1	0.04	0.04	0.033	0.033	0.05	0.05	0.022	0.022	0.07	0.07
			3	3	0.01	0.01	0.022	0.022	0.04	0.04	<0.011	<0.011	0.03	0.05
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
すいか [施設] (果実) 2009年度	2	100~125	3	1	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
		126	3	1	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
メロン [施設] (果実) 2009 年度	2	150	3	1	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
		150	3	1	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果肉) 2004 年度	2	500	3	1	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03*	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	10~14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果皮) 2004 年度	2	500	3	1	1.59	1.46	1.42	1.20	0.154	0.154	0.418	0.258	1.6	1.45
			3	3	1.33	1.26	1.33	1.08	0.176	0.165	0.110	0.099	1.45	1.15
			3	10~14	0.57	0.32	0.45	0.25*	0.110	0.082	0.066	0.066	0.45	0.35
なつみかん [露地] (果実全体) 2004 年度	2	500~1,224**	3	1	0.30	0.21	0.48	0.31	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.32
			3	3	0.29	0.21	0.32	0.22	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.22
			3	28	0.03	0.02*	0.07	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.035*	0.065
すだち [露地] (果実全体) 2004 年度	1	500	3	1	/	/	0.15	0.15	/	/	0.022	0.022	/	0.17
			3	3	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
かぼす [露地] (果実全体) 2004 年度	1	600	3	1	/	/	0.29	0.29	/	/	<0.011	<0.011	/	0.30
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011	/	0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
りんご [露地] (果実) 2005 年度	2	335~389	3	1	0.15	0.09	0.08	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.1	0.065
			3	3	0.11	0.065	0.10	0.065	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.075	0.075
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
なし [露地] (果実) 2004 年度	2	500~700	3	1	0.31	0.23	0.27	0.25	0.011	0.011	0.044	0.028	0.24	0.28
			3	3	0.30	0.2	0.19	0.16	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.21	0.17
			3	14	0.14	0.08	0.11	0.07	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.09	0.08
もも [露地] (果肉) 2004 年度	2	400~800**	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.044	0.028*	0.011	0.011*	0.04*	0.03*
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.03*	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
もも [露地] (果皮) 2004 年度	2	400~800**	3	1	2.55	2.1	1.35	1.22	0.935	0.682	0.748	0.583	2.8	1.85
			3	3	2.43	1.6	0.51	0.42	0.737	0.600	0.781	0.534	2.2	0.95
			3	14	0.40	0.32	0.38	0.27	0.143	0.099	0.187	0.154	0.4	0.45
ネクタリン [露地] (果皮) 2006 年度	2	400~500**	3	1	0.22	0.14			0.033	0.028			0.16	
			3	3	0.24	0.16			0.055	0.038			0.2	
			3	7	0.18	0.11			0.044	0.033			0.14	
すもも [露地] (果実) 2009 年度	2	350	3	1	0.04	0.04			<0.011	<0.011			0.05	
			3	3	0.04	0.04			<0.011	<0.011			0.05	
			3	7	0.02	0.02			<0.011	<0.011			0.03	
		400	3	1	0.03	0.03			<0.011	<0.011			0.04	
			3	3	0.02	0.02			<0.011	<0.011			0.03	
			3	7	0.01	0.01			<0.011	<0.011			0.02	
うめ [露地] (果実) 2009 年度	2	400	3	1	0.24	0.24	0.34	0.33	0.044	0.044	0.055	0.055	0.28	0.39
			3	3	0.19	0.19	0.38	0.38	0.033	0.033	0.044	0.044	0.22	0.42
			3	7	0.14	0.14	0.17	0.16	0.044	0.044	0.055	0.055	0.18	0.22
		390~398	3	1	1.22	1.22	1.49	1.47	0.044	0.044	0.055	0.055	1.26	1.53
			3	3	0.89	0.89	1.43	1.40	0.044	0.044	0.055	0.055	0.93	1.44
			3	7	0.54	0.54	0.98	0.95	0.033	0.033	0.033	0.033	0.57	0.98
おうとう [施設] (果実) 2009 年度	2	450	3	1	0.19	0.18			0.198	0.198			0.38	
			3	3	0.38	0.37			0.253	0.242			0.61	
			3	7	0.21	0.21			0.209	0.209			0.42	
		450	3	1	0.65	0.63			0.088	0.088			0.72	
			3	3	0.33	0.33			0.033	0.033			0.36	
			3	7	0.19	0.19			0.044	0.044			0.23	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
いちご [施設] (果実) 2005 年度	2	134~168	3	1	0.36	0.31	0.31	0.26	0.616	0.341	0.572	0.319	0.655	0.575
			3	3	0.22	0.19	0.23	0.21	0.088	0.066	0.121	0.077	0.255	0.285
			3	14	0.06	0.045	0.05	0.045	0.055	0.033*	0.033	0.022*	0.08	0.065
ぶどう [施設] (果実) 2005 年度	2	134~335	3	1	1.01	0.595	0.91	0.645	0.033	0.022*	0.022	0.016*	0.615	0.66
			3	3	0.73	0.47	1.09	0.6	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.48	0.61
			3	14	0.89	0.515	0.92	0.565	0.011	0.011*	0.011	0.011	0.525	0.58
かき [露地] (果実) 2004 年度	2	240~300	3	1	0.16	0.125	0.17	0.125	0.022	0.016*	<0.011	<0.011	0.14	0.14
			3	3	0.10	0.09	0.09	0.07	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.1	0.08
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
マンゴー [施設] (果実) 2010 年度	2	314	3	1	0.09	0.09	/	/	0.022	0.022	/	/	0.11	/
			3	3	0.04	0.04	/	/	<0.011	<0.011	/	/	0.05	/
			3	7	0.02	0.02	/	/	<0.011	<0.011	/	/	0.03	/
		400	3	1	0.16	0.16	/	/	<0.011	<0.011	/	/	0.17	/
			3	3	0.33	0.32	/	/	0.011	0.011	/	/	0.33	/
			3	7	0.14	0.14	/	/	<0.011	<0.011	/	/	0.15	/
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2004 年度	2	134~670	2	7	1.92	1.08	2.23	1.23	1.10	0.721	1.14	0.72	1.8	1.95
			2	14	0.51	0.29	0.47	0.28	0.418	0.253	0.31	0.21	0.55	1.0
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2004 年度	2	134~670	2	7	/	/	0.78	0.41	/	/	0.33	0.2	/	0.65
2	2	14	14	0.13	0.085	/	/	/	/	0.07	0.065*	/	0.2*	
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2006 年度	2	200~1,000	2	7	8.77	5.32	7.58	4.98	5.70	4.2	5.12	4.16	9.55	9.15
			2	14	0.16	0.11	0.11	0.09	0.385	0.264	0.264	0.192	0.35	0.3

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2006 年度	2 2	200~1,000	2 2	7 14	/	/	1.35 0.08	0.83 0.065	/	/	0.660 0.066	0.462 0.061*	/	1.3 0.2*

- 1 ・散布には顆粒水和剤（有効成分量 20%）を用いた。
- 2 ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- 3 ・全てのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
- 4 ・農薬の使用方法が申請された使用方法と異なる場合には**を付した。

1 <別紙 4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 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)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	Ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
だいこん (葉)	12.2	2.2	26.84	0.5	6.10	0.9	10.98	3.4	41.48
はくさい	0.32	29.4	9.41	10.3	3.30	21.9	7.01	31.7	10.14
キャベツ	0.08	22.8	1.82	9.8	0.78	22.9	1.83	19.9	1.59
ブロッコリー	0.6	4.5	2.70	2.8	1.68	4.7	2.82	4.1	2.46
レタス (含サダ菜、 リーフレタス)	5.82	6.1	35.50	2.5	14.55	6.4	37.25	4.2	24.44
ねぎ	0.23	11.3	2.60	4.5	1.04	8.2	1.89	13.5	3.11
アスパラガス	0.12	0.9	0.11	0.3	0.04	0.4	0.05	0.7	0.08
(ミニ) トマト	0.34	24.3	8.26	16.9	5.75	24.5	8.33	18.9	6.43
ピーマン	0.31	4.4	1.36	2	0.62	1.9	0.59	3.7	1.15
なす	0.055	4	0.22	0.9	0.05	3.3	0.18	5.7	0.31
きゅうり	0.12	16.3	1.96	8.2	0.98	10.1	1.21	16.6	1.99
みかん	0.03	41.6	1.25	35.4	1.06	45.8	1.37	42.6	1.28
なつみかんの 果実全体	0.32	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他の かんきつ	0.3	0.4	0.12	0.1	0.03	0.1	0.03	0.6	0.18
りんご	0.1	35.3	3.53	36.2	3.62	30	3.00	35.6	3.56
日本なし	0.28	5.1	1.43	4.4	1.23	5.3	1.48	5.1	1.43
もも	0.04	0.5	0.02	0.7	0.03	4	0.16	0.1	0.00
ネクタリン	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
スモモ	0.05	0.2	0.01	0.1	0.01	1.4	0.07	0.2	0.01
ウメ	1.53	1.1	1.68	0.3	0.46	1.4	2.14	1.6	2.45
おうとう	0.72	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
いちご	0.655	0.3	0.20	0.4	0.26	0.1	0.07	0.1	0.07
ブドウ	0.615	5.8	3.57	4.4	2.71	1.6	0.98	3.8	2.34
かき	0.14	31.4	4.40	8	1.12	21.5	3.01	49.6	6.94
マンゴー	0.33	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
茶	9.55	3	28.65	1.4	13.37	3.5	33.43	4.3	41.07
みかんの皮	1.6	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
合計			135.95		59.09		118.20		152.82

- 2 ・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)。
3 ・ff：平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 75~77)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
4 ・摂取量：残留値及び農産物摂取量から求めたピリフルキナゾン及び代謝物 B の推定摂取量(μ g/人/日)
5 ・ばれいしょ、だいこん(根部)、すいか及びメロンは全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用い
6 なかった。
7 ・レタスについては、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
8 ・その他のかんきつについては、すだち及びかぼすのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。

9
10

1 <参照>

- 2 1 農薬抄録 ピリフルキナゾン（殺虫剤）（平成 20 年 12 月 25 日改訂）：日本農薬株式会社、2007
- 3 年、一部公表予定
- 4 2 [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験
- 5 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 6 3 [ピリジン環-2,6-¹⁴C]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験 (GLP 対応)：
- 7 日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 8 4 [キナゾリノン-フェニル環-¹⁴C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける胆汁中排泄試験 (GLP 対
- 9 応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 10 5 トマトにおける代謝試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 11 6 ラディッシュにおける代謝試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 12 7 レタスにおける代謝試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 13 8 好氣的土壌代謝試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 14 9 土壌吸着性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 15 10 加水分解運命試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2005 年、未公表
- 16 11 水中光分解運命試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 17 12 土壌残留：日本農薬（株）、未公表
- 18 13 作物残留性試験：日本農薬（株）、未公表
- 19 14 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応)：日精バイリス（株）、2006 年、未公表
- 20 15 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 21 16 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 22 17 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：NOTOX B.V.（オランダ）、2005 年、未公表
- 23 18 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(株)ボ
- 24 ゴリサーチセンター、2006 年、未公表
- 25 19 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)のラットを用いた急性経口毒性試験
- 26 (GLP 対応)：(株)ボゴリサーチセンター、2006 年、未公表
- 27 20 ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験 (GLP 対応)：Charles River Laboratories,
- 28 Inc.（米国）、2006 年、未公表
- 29 21 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 30 22 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 31 23 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応)：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 32 24 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農
- 33 薬研究所、2004 年、未公表
- 34 25 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農
- 35 薬研究所、2005 年、未公表
- 36 26 イヌを用いたカプセル投与による 90 日反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研
- 37 究所、2005 年、未公表
- 38 27 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、2006 年、

- 1 未公表
- 2 28 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、未
- 3 公表
- 4 29 ラットを用いた発がん性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 5 30 マウスを用いた発がん性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 6 31 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 7 32 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 8 33 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 9 34 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本農薬（株）、2005 年、未公表
- 10 35 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：日本農薬
- 11 （株）、2006 年、未公表
- 12 36 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntington Life Science Ltd.（英国）、2003 年、未公
- 13 表
- 14 37 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾ
- 15 リサーチセンター、2006 年、未公表
- 16 38 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)の細菌を用いる復帰突然変異試験
- 17 （GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 18 39 原体混在物 NNI-0101-1H-イミノ(RFPDQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）
- 19 ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 20 40 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-N-Ac(AQR)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP
- 21 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 22 41 原体混在物 NNI-0101-イミノ(RFPAQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）
- 23 ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 24 42 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1-Ac(AQA)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP
- 25 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 26 43 原体混在物 NNI-0101-キナゾリノン-1-Ac(QUA)の細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：
- 27 （株）ボゾリサーチセンター、2006 年、未公表
- 28 44 肝の薬物代謝能への影響に関する試験：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 29 45 ラットの血中甲状腺系ホルモンおよび肝 UDP-GT に対する影響：日本農薬（株）、2006 年、未
- 30 公表
- 31 46 レポータージーンアッセイ：名城大学農学部生物環境科学科環境微生物学研究室、2005 年、未公
- 32 表
- 33 47 ラットを用いた Hershberger 試験：日本農薬（株）、2006 年、未公表
- 34 48 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218002 号）
- 35 49 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：日本農薬株式会社、2008 年、未公
- 36 表
- 37 50 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出 追加試験成績：日本農薬株式会社、
- 38 2008 年、未公表

- 1 51 ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 2 52 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験及び 6 ヶ月間回復試験（GLP 対応）：日生研株式会社、2008 年、未公表
- 3
- 4 53 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験及び 6 ヶ月間回復試験 免疫学的試験：（財）残留農
- 5 薬研究所、2008 年、未公表
- 6 54 ステロイド 5 α -還元酵素活性に対する阻害作用：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 7 55 アンドロゲン受容体結合アッセイ：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 8 56 アンドロゲン受容体に対する影響(Hershberger 試験系)：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 9 57 ラットの前立腺アンドロゲン受容体への影響：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 10 58 ラットアンドロゲン受容体強制発現系を用いたレポータージーンアッセイ及びアンドロゲン受
- 11 容体タンパク量への影響：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 12 59 エストロゲンレセプターバインディングアッセイ：（財）残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 13 60 幼若ラット子宮肥大試験：日本農薬（株）、2008 年、未公表
- 14 61 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 7 月 30 日付け府食第 728 号）
- 15 62 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 22 年
- 16 10 月 20 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 372 号）
- 17 63 農薬抄録 ピリフルキナゾン（殺虫剤）（平成 24 年 2 月 10 日改訂）：日本農薬株式会社、2012
- 18 年、一部公表予定
- 19 64 ピリフルキナゾンの作物残留性試験成績（2009～2010 年）：日本農薬（株）、未公表
- 20 65 ピリフルキナゾンの安全性評価資料 追加試験成績：日本農薬（株）、2012 年、未公表
- 21 66 NNI-0101 原体のラットを用いた経口（混餌）投与による亜急性神経毒性試験（GLP 対応）：
- 22 Charles River Laboratories, Inc.（米国）、2009 年、未公表
- 23 67 Fischer ラットの血清中甲状腺関連ホルモン濃度に及ぼす NNI-0101 混餌投与の影響（GLP 対
- 24 応）：日本農薬（株）、2009 年、未公表
- 25 68 Fischer ラットの血清中黄体形成ホルモン濃度に及ぼす NNI-0101 混餌投与の影響（GLP 対応）：
- 26 日本農薬（株）、2010 年、未公表
- 27 69 ピリフルキナゾンの培養細胞系におけるアンドロゲン受容体の核内移行に及ぼす影響（GLP 対
- 28 応）：日本農薬（株）、2010 年、未公表
- 29 70 ピリフルキナゾンのヒトアンドロゲン受容体タンパクレベルに及ぼす影響：日本農薬（株）、2010
- 30 年、未公表
- 31 71 4 週間経口投与による NNI-0101 のラット T-細胞依存性抗体産生に及ぼす影響試験（GLP 対応）：
- 32 Covance Laboratories Inc.（米国）、2009 年、未公表
- 33 72 ピリフルキナゾン代謝物 NNI-0101-キナゾリンジオンのラットにおける急性経口毒性試験（GLP
- 34 対応）：日本農薬（株）、2011 年、未公表
- 35 73 NNI-0101-キナゾリンジオンの細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサー
- 36 チセンター、2011 年、未公表
- 37 74 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 2 号）
- 38 75 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

- 1 76 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
- 2 77 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
- 3