

令和元年 7 月 31 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発生食 0123 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリプロキシフェンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ピリプロキシフェン (第4版)

2019年7月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	8
 I. 評価対象農薬の概要.....	 9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
① 吸収.....	10
② 分布.....	10
③ 代謝.....	12
④ 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) トマト.....	15
(2) きゅうり.....	16
(3) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験.....	17
(4) オレンジ.....	18
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 土壌表面光分解試験.....	19
(3) 土壌吸脱着試験.....	20
(4) 土壌溶脱性試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物残留試験.....	21

(1) 作物残留試験	21
(2) 推定摂取量	22
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
(1) 急性毒性試験	25
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	27
(2) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）	27
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	28
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	29
(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）①	30
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②	31
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	31
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	33
(2) 発生毒性試験（ラット）	34
(3) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）	35
(4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）	36
(5) 発生毒性試験（ウサギ）	37
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	39
(1) 4週間免疫毒性試験（マウス）	39
(2) 内分泌かく乱物質スクリーニング試験	39
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	49
・別紙2：検査値等略称	50
・別紙3：作物残留試験成績（ピリプロキシフェン、国内）	51
・別紙4：作物残留試験成績（代謝物、国内）	56
・別紙5：作物残留試験成績（海外）	60
・別紙6：推定摂取量	61
・参照	62

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

－清涼飲料水関連－

- 1995 年 11 月 28 日 初回農薬登録
- 2003 年 7 月 1 日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2003 年 7 月 3 日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003 年 7 月 18 日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003 年 10 月 8 日 追加資料受理（参照 2）
（ピリプロキシフェンを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003 年 10 月 27 日 第 1 回農薬専門調査会
- 2004 年 1 月 28 日 第 6 回農薬専門調査会
- 2005 年 1 月 12 日 第 22 回農薬専門調査会

－適用拡大申請関連及びポジティブリスト制度関連－

- 2005 年 10 月 21 日 農林水産省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：茶）
- 2005 年 11 月 8 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 1108001 号）、関係書類の接受（参照 4～53）
- 2005 年 11 月 10 日 第 119 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 54）
- 2006 年 7 月 18 日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第 0718032 号）、関係書類の接受（参照 55）
- 2006 年 7 月 19 日 第 2 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 8 月 2 日 第 3 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007 年 1 月 22 日 追加資料受理（参照 56）
- 2007 年 4 月 11 日 第 10 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007 年 5 月 16 日 第 17 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 5 月 31 日 第 192 回食品安全委員会（報告）
- 2007 年 5 月 31 日 より 6 月 29 日 国民からの意見・情報の募集
- 2007 年 8 月 1 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年 8 月 2 日 第 201 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 57）
- 2007 年 12 月 28 日 残留農薬基準告示（参照 58）

－第 2 版関係－

- 2008 年 4 月 16 日 インポートトレランス設定の要請（クランベリー）
- 2008 年 6 月 2 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 0602003 号）、関係書類の接受（参照 59、60）

2008 年 6 月 5 日 第 241 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年 8 月 19 日 第 42 回農薬専門調査会幹事会
2008 年 9 月 1 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008 年 9 月 4 日 第 253 回食品安全委員会（報告）
2008 年 10 月 6 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008 年 10 月 9 日 第 257 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 11 月 9 日 残留農薬基準告示（参照 67）

－第 3 版関係－

2009 年 2 月 25 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：茶）
2009 年 3 月 24 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 0324002 号）、関係書類の接受（参照 62～65）
2009 年 3 月 26 日 第 279 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年 8 月 21 日 第 54 回農薬専門調査会幹事会
2009 年 9 月 1 日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2009 年 9 月 3 日 第 300 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 66）
2010 年 11 月 9 日 残留農薬基準告示（参照 67）

－第 4 版関係－

2017 年 2 月 3 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：みつば、かんきつ）
2018 年 7 月 20 日 インポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）
2019 年 1 月 23 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（厚生労働省発生食 0123 第 6 号）、関係書類の接受（参照 68～81）
2019 年 1 月 29 日 第 728 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年 4 月 12 日 第 81 回農薬専門調査会評価第一部会
2019 年 5 月 30 日 第 171 回農薬専門調査会幹事会
2019 年 6 月 18 日 第 746 回食品安全委員会（報告）
2019 年 6 月 19 日 から 7 月 18 日まで 国民からの意見・情報の募集
2019 年 7 月 31 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

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

(2018 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口逸子
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也
石井康雄	武田明治
江馬 眞	津田修治*
太田敏博	津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有
赤池昭紀	高木篤也
石井康雄	玉井郁巳
泉 啓介	田村廣人
上路雅子	津田修治
臼井健二	津田洋幸
江馬 眞	出川雅邦
大澤貫寿	長尾哲二
太田敏博	中澤憲一
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	成瀬一郎

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

小林裕子

布柴達男

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子****

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎***

西川秋佳**

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009 年 1 月 19 日まで

** : 2009 年 4 月 10 日から

*** : 2009 年 4 月 28 日から

(2018 年 4 月 1 日から)

・ 幹事会

西川秋佳 (座長)

代田眞理子

本間正充

納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
・評価第一部会		
浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
・評価第二部会		
松本清司（座長）	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		
・評価第三部会		
小野 敦（座長）	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		
・評価第四部会		
本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*：2018年6月30日まで

<第171回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝順三

林 真

要 約

4-フェノキシフェノキシ構造を有する殺虫剤である「ピリプロキシフェン」(CAS No.95737-68-1) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性神経毒性試験(ラット)、90日間亜急性神経毒性試験(ラット)、4週間免疫毒性試験(マウス)、作物残留試験(みつば、かんきつ及びコーヒー豆)の成績等が新たに提出された。

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(きゅうり、オレンジ等)、作物残留、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性(マウス)等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は、主に血液(貧血等)、肝臓(肝細胞肥大、線維化:イヌ)及び腎臓(慢性進行性腎症等:マウス)であった。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

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

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ピリプロキシフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験並びに周産期及び授乳期投与試験の300 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3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリプロキシフェン

英名：pyriproxyfen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 95737-68-1)

和名：2-[1-メチル-2-(4-フェノキシフェノキシ)エトキシ]ピリジン

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

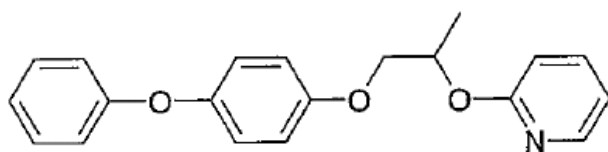
4. 分子式

C₂₀H₁₉NO₃

5. 分子量

321.38

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

日本においては、1995年に初回農薬登録され、海外においては、米国、カナダ、EU、豪州等で農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：みつば及びかんきつ）及びインポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1～4]は、ピリプロキシフェンのフェノキシフェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ピリプロキシフェン」という。）及びピリジン環の 2、6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ピリプロキシフェン」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比放射能（質量放射能）からピリプロキシフェンの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe- ^{14}C]ピリプロキシフェンを 2 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 1,000 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。（参照 4～6）

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	2 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	4	8	8	8
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.399	0.086	70	12
$T_{1/2}(\text{hr})$	10	14	12	12
$\text{AUC}_{0-72}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	7.9	1.4	1,050	350

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. ④b.]の結果、未変化体が胆汁中に検出されなかったことから、糞中に排泄された未変化体は未吸収のものと考えられ、ピリプロキシフェンの投与後 48 時間の低用量投与における吸収率は、63%～69%であると推定された。

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[phe- ^{14}C]ピリプロキシフェ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。

主要臓器及び組織内の残留放射能濃度は、表 2 に示されている。

低用量群においては、脂肪以外の組織において投与 2～8 時間後に最高濃度と

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

高用量群においては、脂肪以外の組織において投与 2～8 時間後に最高濃度となり、以後半減期 5～17 時間で減少し、投与 72 時間後には 12 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。腎臓及び肝臓における最高濃度はそれぞれ雄で 83 及び 323 $\mu\text{g/g}$ 、雌で 34 及び 155 $\mu\text{g/g}$ であった。脂肪においては投与 24 (雄) 及び 12 (雌) 時間後に最高濃度 (155 及び 170 $\mu\text{g/g}$) となり、半減期 23～35 時間で減少し、投与 72 時間後には 46 及び 45 $\mu\text{g/g}$ となった。組織別放射能分布量は全ての組織、測定時点で 1.3%TAR 未満であった。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。(参照 4～8)

表 2 主要組織内の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間(168 時間後)
2 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.83)、血液(0.399)、腎臓(0.322)、脂肪(0.189)	脂肪(0.010)、肝臓(0.003)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、骨(0.001)、血液(<0.001)
	雌	肝臓(2.13)、脂肪(0.311)、腎臓(0.151)、卵巣(0.103)、血液(0.086)	脂肪(0.013)、肝臓(0.004)、卵巣(0.002)、腎臓(0.001)、脾臓(0.001)、血液(<0.001)
1,000 mg/kg 体重	雄	肝臓(295)、脂肪(96)、腎臓(70)、血液(70)	脂肪(8.0)、肝臓(1.7)、腎臓(0.4)、筋肉(0.3)、脾臓(0.2)、脳(0.2)、血液(<0.3)
	雌	肝臓(151)、脂肪(124)、腎臓(34)、卵巣(32)、肺(19)、心臓(18)、血液(12)	脂肪(9.5)、肝臓(1.5)、卵巣(0.9)、腎臓(0.4)、子宮(0.3)、脳(0.3)、脾臓(0.2)、血液(<0.3)

¹⁾ : 低用量群では、雄は 4 時間後、雌は 8 時間後。高用量群では、雌雄とも 8 時間後。

b. 分布-2

SD ラット(一群雌雄各 5 匹)に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン若しくは[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は非標識体を低用量で 14 日間 1 日 1 回連続経口投与し、最終投与 24 時間後に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを低用量で 1 回経口投与する、体内分布試験が実施された。

各投与群において、投与 7 日後の各組織中の残留放射能の総和は 0.3%TAR 以下であった。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群において、最も高濃度の残留放射能が検出されたのは脂肪で、低用量群及び反復投与群で 0.010～0.048 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群で 8.0～9.5 $\mu\text{g/g}$ であった。ほかの組織においては、低用量群及び反復投与群で 0.006 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群で 2.6 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群において、最も高濃度の残留放射能が検出

されたのは脂肪で、低用量群で 0.014～0.015 µg/g、高用量群で 6.0～6.3 µg/g であった。ほかの組織においては、低用量群で 0.009 µg/g 以下、高用量群で 4.5 µg/g 以下であった。（参照 4～8）

③ 代謝

a. 尿、糞及び組織中代謝物

分布試験-2[1. ②b.]における投与後 48 時間の尿及び糞、分布試験-1[1. ②a.]における低用量投与群の投与 2～72 時間後の血液、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中における主要代謝物は表 3 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群においては、投与後 48 時間の尿及び糞中の代謝物は 26 種類以上が検出され、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン投与群においては、尿及び糞中の代謝物は 13 種類以上が検出され、そのうち 10 種類の代謝物を同定し、代謝経路を推定した。未変化のピリプロキシフェンは主として糞中に排泄され、21.2%TAR～37.2%TAR であった。

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

また、血液中の主要代謝物は E の硫酸抱合体であり、最高濃度は雄で 0.358 µg/g、雌で 0.037 µg/g であった。肝臓及び腎臓中の主要代謝物は雌雄とも、それぞれ最大で B の硫酸抱合体（肝：0.493～0.755 µg/g、腎：0.045～0.080 µg/g）、E の硫酸抱合体（肝：0.568～0.735 µg/g、腎：0.028～0.153 µg/g）、C の硫酸抱合体（肝：0.138～0.162 µg/g、腎：0.030～0.034 µg/g）であった。なお、雌の肝臓においては、B が最大 0.337 µg/g 認められた。（参照 4～8）

表 3 尿及び糞中における主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (投与方法)	試料	ピリプロ キシフェン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ピリプロ キシフェン	2 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	—	D の硫酸抱合体(0.5~3.1)、B の硫酸抱合体(0.4~1.0)
		糞	31.1~ 37.2	B(24.5~43.3)、E(2.0~8.5)、C(1.3~3.3)、D(0.4~0.5)、G(0.2)、H(0.2)
	1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	—	D の硫酸抱合体(0.3~1.6)、B の硫酸抱合体(0.5~1.0)
		糞	25.1~ 31.1	B(35.2~48.3)、B の硫酸抱合体(2.1~3.7)、C の硫酸抱合体(1.1~2.6)、E(1.0~1.5)、C(0.8~1.4)、E の硫酸抱合体(0.4~1.3)、D(0.2~0.3)、D の硫酸抱合体(0.2~0.5)、G(0.2)、H(0.2)
	2 mg/kg 体重/ 日 (反復経口)	尿	—	D の硫酸抱合体(0.8~3.8)、B の硫酸抱合体(0.6~1.4)
		糞	6.5~ 11.4	B(34.5~54.4)、C(2.7~8.3)、E(0.8~3.0)、D(0.4~0.6)、G(0.2)、H(0.1~0.4)
[pyr- ¹⁴ C] ピリプロ キシフェン	2 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	—	F(1.0~1.7) 、B の硫酸抱合体(0.3~0.4)
		糞	21.2~ 34.8	B(23.3~47.2)、E(1.2~7.2)、G(1.8~2.8)、K(0.8~1.1)、B の硫酸抱合体(0.4)、J(0.3)、E の硫酸抱合体(0.2~0.3)、B のグルクロン酸抱合体(0.2~0.3)
	1,000 mg/kg 体重 (単回経口)	尿	1.3~ 2.7	F(3.0~4.9)、B(1.0~5.6)、B の硫酸抱合体(0.2~0.8)、E の硫酸抱合体(0.1~0.2)
		糞	21.9~ 32.5	B(38.4~46.4)、B の硫酸抱合体(1.2~1.6)、K(1.2~1.6)、B のグルクロン酸抱合体(1.1)、E の硫酸抱合体(0.3~0.9)、E (0.3~0.4) 、G(0.2)、J(0.1)

注) 数値は 5 匹の平均値を示す。

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

b. 胆汁中代謝物

胆汁中排泄試験[1. ④b.]における投与後 48 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には、未変化のピリプロキシフェンは検出されず、代謝物として、B、C、D 及び E の硫酸抱合体が検出された。(参照 4~8)

ピリプロキシフェンのラットにおける主要代謝経路は、末端フェニル基 4'位の酸化(代謝物 B)、フェニル基 2'位又はピリジン環 5 位の水酸化(代謝物 G 又は J)、フェニル基 4'位及びピリジン環 5 位の水酸化(代謝物 E)、脱フェニル化(代謝物 K)、プロピルフェニルエーテル結合の開裂(代謝物 F)並びに代謝物 B 及び E の硫酸又はグルクロン酸抱合化であると考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

分布試験-2[1. ②b.]における尿及び糞を用いて、排泄試験が実施された。

投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを単回経口投与した場合、高用量群において、投与後 10 時間又は 1 日に軟便・下痢が認められたが翌日以降には回復した。低用量群には影響は認められなかった。

[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを投与した場合、投与後 2 日に 87.9%TAR～95.8%TAR、投与後 7 日間に 91.6%TAR～97.6%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に糞中（80%TAR～90%TAR）に排泄され、尿中への排泄（約 9%TAR 以下）は少なかった。

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

（参照 4～6）

表 4 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量		2 mg/kg 体重 単回経口		1,000 mg/kg 体重 単回経口		2 mg/kg 体重 反復経口	
試料		尿	糞	尿	糞	尿	糞
[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	雄	8.3	89.3	6.8	89.6	11.5	81.2
	雌	5.2	91.7	4.8	91.5	8.8	82.8
[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	雄	5.7	86.1	7.5	89.0		
	雌	4.9	93.2	11.8	84.7		

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェンを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 2 日間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 2 日の消化管内容物を含めた総排泄量は 79.9%TAR～90.2%TAR であった。（参照 4、5）

表 5 尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

	尿	糞	胆汁
雄	2.7	38.4	33.8
雌	1.7	51.3	36.5

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

ほ場栽培のトマト（品種：Bush Beefsteak）に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを1回につき約150 g ai/haの用量で、収穫前約35、約21及び7日の3回植物体に散布し、最終処理7日後に果実を収穫して、植物体内運命試験が実施された。

成熟トマト果実中の残留放射能の分布は表6に示されている。

総残留放射能濃度は0.259～0.335 mg/kgで、表面洗浄液、搾りかす（残渣を除く）及び果汁から合計で約95%TRRが抽出された。

それぞれの標識体処理区において、果実における主要成分として、未変化のピリプロキシフェンが49.8%TRR～67.6%TRR（0.132～0.237 mg/kg）、ほかに代謝物として、Bが4.6%TRR～5.8%TRR（0.012～0.020 mg/kg）、C（抱合体¹含む）が2.5%TRR（0.009 mg/kg）、D（抱合体¹含む）が2.0%TRR（0.007 mg/kg）、Fが4.9%TRR（0.013 mg/kg）、Fの抱合体¹が3.0%TRR（0.008 mg/kg）、K（抱合体¹含む）が1.9%TRR～2.2%TRR（0.005～0.008 mg/kg）、Lの抱合体¹が4.9%TRR（0.013 mg/kg）、Mが4.1%TRR（0.011 mg/kg）及びMの抱合体¹が6.8%TRR（0.018 mg/kg）認められた。果汁においては、未変化のピリプロキシフェンと代謝物Bは認められなかった。また、果汁及び搾りかすには代謝物の遊離体及び抱合体の両方が認められた。（参照4、11）

表6 成熟トマト果実中の残留放射能の分布

試料	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液	3.3	0.011	1.8	0.005
搾りかす	82.4	0.276	65.3	0.169
果汁	14.3	0.048	32.9	0.085
総計	100	0.335	100	0.259

¹ 抱合体の種類は同定されていない。

(2) きゅうり

きゅうり（品種名：相模半白）に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンのメタノール溶液を処理し、植物体内運命試験が実施された。試験条件は、表 7 に示されている。

表 7 試験条件

処理方法	処理量	採取時期 (処理後日数)	採取部位
葉面処理	約 200 µg ai/葉(塗布)	0、1、3、7、14 及び 21 日後	処理葉、処理葉以外の茎葉及び果実
果実処理	約 30 µg ai/2 果実(塗布)	0、3 及び 7 日後	処理果実

葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布は表 8 に、果実処理後のきゅうり果実中放射能分布は表 9 に示されている。

葉面に処理されたピリプロキシフェンは経時的に消失し（21 日後 29.6%TAR～45.4%TAR）、半減期は 12.5～18.4 日であった。果実に処理されたピリプロキシフェンは速やかに消失し（7 日後；8.2%TAR～8.5%TAR）、半減期は 1.9～2.0 日であった。

表 8 葉面処理後のきゅうり試料中放射能分布（%TAR）

試料	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン			[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数(日)			処理後日数(日)		
	0	7	21	0	7	21
処理葉	102 (18.9)	99.1 (16.2)	101 (18.5)	102 (19.2)	99.5 (16.6)	95.7 (15.1)
表面洗浄液	100 (18.6)	52.7 (8.63)	37.6 (6.87)	101 (18.9)	50.5 (8.43)	20.5 (3.23)
抽出液	1.6 (0.30)	43.4 (7.11)	52.5 (9.59)	1.4 (0.26)	44.2 (7.37)	66.4 (10.5)
抽出残渣	<0.1 (<0.02)	3.0 (0.49)	11.0 (2.01)	<0.1 (<0.02)	4.8 (0.80)	8.8 (1.39)
茎葉部	—	0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	<0.1 (<0.01)	0.6 (<0.01)
果実	—	<0.1 (<0.01)	0.2 (<0.01)	—	0.3 (<0.01)	2.1 (<0.01)

() 内は残留放射能濃度 (mg/kg)、—：分析せず

表 9 果実処理後のきゅうり果実中放射能分布 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン			[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		
	処理後日数(日)			処理後日数(日)		
	0	3	7	0	3	7
処理果実	104 (2.24)	98.1 (0.381)	98.7 (0.101)	104 (1.26)	97.1 (0.546)	91.0 (0.071)
表面洗浄液	91.9 (1.98)	6.6 (0.026)	2.1 (0.002)	92.5 (1.12)	6.8 (0.038)	1.4 (0.001)
抽出液	12.3 (0.265)	85.1 (0.331)	83.9 (0.086)	11.3 (0.137)	83.4 (0.469)	80.7 (0.063)
抽出残渣	<0.1 (<0.001)	6.4 (0.025)	12.7 (0.013)	0.1 (0.001)	6.9 (0.039)	8.9 (0.007)

() 内は残留放射能濃度 (mg/kg)

葉及び果実の表面洗浄液及び抽出液中の主要成分は未変化のピリプロキシフェンであり、主要代謝物として、果実で代謝物 B 及び H (いずれも抱合体を含む。) が、葉で代謝物 B (抱合体を含む。) が 10%TRR 以上認められた。ほかに果実において、J、K、M (グルコース抱合体を含む。) 及び L が、葉においては B、C、D、H、I、J、K、M (グルコース抱合体を含む。) 及び L が、それぞれ認められた。(参照 4、9)

(3) 土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験

開花期のきゅうり (品種名: 相模半白) を栽培したワグネルポットの土壌表面に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを、それぞれ 511 又は 498 µg 添加 (250 g ai/ha 相当) し、処理直後に土壌、処理 7 日後に土壌並びに果実及び茎葉を採取し、土壌からきゅうりへの吸収移行及び代謝試験が実施された。

処理 7 日後の土壌中の残留放射能は 91.5%TAR~100%TAR であり、多くは土壌表面から 10 cm まで (土壌 I) に存在し、それ以下の層 (土壌 II) には 0.3%TAR 未満であった。土壌 I には、ピリプロキシフェンが 53.9%TAR~55.6%TAR 存在し、代謝物として B、J 及び K が微量認められた。土壌 I の抽出残渣には 30.7%TAR~34.8%TAR が残存した。

きゅうりに存在する放射能は [phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区で、0.1%TAR 未満であった。[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区で、果実に 0.5%TAR、茎葉部に 0.3%TAR 認められたが、未変化のピリプロキシフェンは認められず、残留放射能の大部分は代謝物 F (0.1%TAR~0.4%TAR) であった。(参照 4、10)

(4) オレンジ

ほ場栽培のバレンシアオレンジ（品種：Cutter Valencia）に、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを水で希釈し、225 g ai/ha の用量で茎葉散布し、処理 28 日後に果実及び葉を収穫し、植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉中の残留放射能の分布は表 10 に示されている。

果実における総残留放射能濃度は 0.087～0.203 mg/kg であり、未変化のピリプロキシフェンが 45.1%TRR～47.9%TRR (0.039～0.097 mg/kg) で、その大部分は果皮に認められた。主要代謝物は、B (4.1%TRR～6.5%TRR、0.006～0.008 mg/kg) であり、抱合体は検出されなかった。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 7%TRR 未満（合計で 26.1%TRR～37.1%TRR）であった。

葉における総残留放射能濃度は 7.22～9.14 mg/kg であり、未変化のピリプロキシフェンが 22.1%TRR～28.1%TRR (2.02～2.03 mg/kg) 認められた。代謝物として B が 4.1%TRR～4.9%TRR (0.353～0.377 mg/kg)、B のグルコース抱合体が 6.0%TRR～7.2%TRR (0.432～0.663 mg/kg) 認められ、ほかに D、H、K 及び N のグルコース抱合体が認められた。また、ピリプロキシフェンの 6.4%TRR～7.2%TRR 及び B の 2.1%TRR～2.5%TRR が結合残留物として残留した。未同定代謝物が多数認められたが、いずれも 5%TRR 未満（合計で 20.7%TRR～28.9%TRR）であった。（参照 4、12）

表 10 果実及び葉中の残留放射能の分布

試料		[phe- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン		[pyr- ¹⁴ C]ピリプロキシフェン	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	表面洗浄液	7.1	0.006	9.9	0.020
	果皮	91.9	0.080	86.3	0.175
	果肉残渣	0.6	<0.001	1.6	0.003
	果汁	0.4	<0.001	2.2	0.004
	総計	100	0.087	100	0.203
葉	表面洗浄液	5.6	0.406	5.8	0.532
	葉	94.4	6.81	94.2	8.61
	総計	100	7.22	100	9.14

ピリプロキシフェンの植物における主要代謝経路は、プロピルエーテル結合の開裂（代謝物 H）、フェニル基 4'位及びピリジン環 5 位の水酸化（代謝物 B 及び J）並びにそれらの抱合化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

容器内の砂質埴壤土（高知）に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリ

プロキシフェンを、それぞれ 0.51 又は 0.48 mg/kg 乾土で添加し、25℃の暗条件下で、最長 30 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤中における残留放射能は、処理後徐々に減少し、30 日後に 64.1%TAR～77.2%TAR、また、土壤残渣中及び揮散した放射能は処理後増加し、30 日後では [phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン及び[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンはそれぞれ 33.9%TAR～45.7%TAR 及び 16.9%TAR～28.2%TAR であった。

好氣的条件下において、ピリプロキシフェンは速やかに分解し、標識位置の違いによる差はなく、30 日後にいずれも 25.3%TAR で、推定半減期は 6.3 日と算出された。

分解経路としては、ピリプロキシフェンのフェニル基 4'位の水酸化により分解物 B が生成され、さらにエーテル結合の開裂により分解物 C が生成、分解物 C はフェニル基の開裂を受け最終的には ¹⁴CO₂ にまで分解される経路が考えられた。また、ピリプロキシフェン及び分解物 B のジフェニルエーテル結合の開裂により分解物 K が生成、アルキル鎖とフェニル基のエーテル結合の開裂により分解物 M が生成、さらにアルコールの酸化により分解物 F が生成され、最終的には CO₂ にまで分解される経路もあると考えられた。（参照 4、13）

（2）土壤表面光分解試験

砂壤土（愛知）及びシルト質壤土（茨城）に[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン又は[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェンを 100 mg ai/m² の用量で添加し、最長 8 週間、自然太陽光（兵庫県宝塚市の屋外、1988 年 7 月）に暴露して、土壤表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区における処理 8 週後の残留放射能は 54.5%TAR～61.2%TAR で、暗所対照区（87.5%TAR～88.7%TAR）と比較して分解が進んでおり、ピリプロキシフェンの推定半減期は 11～13 週と算出された。主要分解物の ¹⁴CO₂ は、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン及び[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区で、それぞれ最大 13.3%TAR 及び 3.4%TAR 認められた。また、土壤残渣中の放射能は、暗所対照区の 3.4%TAR～6.0%TAR に対して、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン及び[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区において、最大 22.6%TAR 及び 26.1%TAR に達した。

処理 8 週後、[phe-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区の主要分解物は H（1.3%TAR～3.0%TAR）であり、[pyr-¹⁴C]ピリプロキシフェン処理区においては、M（0.7%TAR～4.7%TAR）及び L（0.9%TAR～2.0%TAR）が認められた。ほかに B、K 及び N が僅かに検出された。

ピリプロキシフェンの土壤表面光分解の主な経路は、エーテル結合の開裂の後、環開裂等を受けて最終的に CO₂ まで分解される経路であると考えられた。（参照 4、14）

(3) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌 [壤土 (東京)、埴壤土 (高知)、砂壤土 (愛知) 及び砂土 (兵庫)] に [phe-¹⁴C] ピリプロキシフェンを添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 25.1~637、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 13,000~58,000 (砂土を除く) であり、ピリプロキシフェンの土壌脱着性は、極めて小さいと考えられた。また、脱着係数 K_{des} は 35.9~925 であった。(参照 4、15)

(4) 土壌溶脱性試験

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

ピリプロキシフェンは土壌の種類にかかわらず 83.5% TAR 以上が処理土壌に留まり、溶出液中に 0.1% TAR 又は 2.8% TAR が検出された。(参照 4、16)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 及び 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [phe-¹⁴C] ピリプロキシフェン又は [pyr-¹⁴C] ピリプロキシフェンを 0.1 mg/L となるように添加し、50±0.1℃で最長 7 日間、暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの条件においても、ピリプロキシフェンはほとんど分解されなかった。ピリプロキシフェンの推定半減期は、[pyr-¹⁴C] ピリプロキシフェン処理区の pH 4.0 で 367~718 日と算出されたが、ほかの条件下においては算出されなかった。未同定の加水分解物は 1.6% TAR 以下であった。

以上のことから、ピリプロキシフェンは加水分解に対し安定であると考えられた。(参照 4、17)

(2) 水中光分解試験

蒸留水及び滅菌河川水 (兵庫) に、[phe-¹⁴C] ピリプロキシフェン又は [pyr-¹⁴C] ピリプロキシフェンを 0.2 mg/L となるように調製し、太陽光 (光強度: 21.4 W/m²、測定波長: 300~400 nm) に最長 5 週間照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

ピリプロキシフェンの太陽光による分解は速やかであり、照射 5 週間における未変化のピリプロキシフェンの残留放射能は、蒸留水で 29.9% TAR~34.3% TAR、河川水で 33.9% TAR~45.4% TAR と、水の種類による差は認められなかった。推

定半減期は蒸留水及び河川水においてそれぞれ 17.5 及び 21 日（東京春太陽光換算：16.0 及び 19.3 日）と算出された。なお、暗条件においては極めて安定であり、5 週間においてもほとんど分解は認められなかった。

主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ 及び M であり、5 週間には、それぞれ 11.3%TAR～29.4%TAR 及び 15.8%TAR～30.4%TAR であった。その他の分解物として H、N 及び K が 2.1%TAR 以下、さらに約 15 種の未同定光分解物が検出されたが、いずれも 3%TAR 以下であった。

ピリプロキシフェンの水中光分解における主要分解経路は、3 つのエーテル結合のいずれにおいても開裂を受け、2 系統の分解経路、すなわちプロピルエーテル結合の開裂により分解物 H 及び N を生成する経路又はフェノキシエーテル結合の開裂により分解物 K 及び M を生成する経路を経て、最終的に CO_2 にまで分解されると考えられた。（参照 4、18）

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壌土（高知）を用いて、ピリプロキシフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は表 11 に示されている。（参照 4、19）

表 11 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)
			ピリプロキシフェン
容器内試験	0.25 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21
		沖積土・埴壌土	26
ほ場試験	250 g ai/ha × 4 回	火山灰土・軽埴土	4
		沖積埴土・埴土	6

※容器内試験においては標準品（純度 96.6%）、ほ場試験においては 10%乳剤が用いられた。

6. 作物残留試験

（1）作物残留試験

国内において、野菜及び果実を用いて、ピリプロキシフェン、代謝物 B、H、J 及び K 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 及び別紙 4 に示されている。

ピリプロキシフェンの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫されたみつば（茎葉）の 11.3 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、最終散布 1 日後のなす（果実）の 0.10 mg/kg、代謝物 J の最大残留値は、最終散布 3 日後のきゅうり（果実）の 0.01 mg/kg、代謝物 K の最大残留値は、最終散布 1 日後のきゅうり（果実）の 0.01 mg/kg であった。代謝物 H はいずれも定量限界未満であった。（参照 21、67、73）

海外において、ブルーベリー及びコーヒー豆を用いて、ピリプロキシフェンを

分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

ピリプロキシフェンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫されたブルーベリー（果実）における 0.62 mg/kg であった。（参照 4、20、60、63、65、69、70、81）

（２）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリプロキシフェンを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている（別紙 6 参照）。

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

表 12 食品中から摂取されるピリプロキシフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (μg/人/日)	46.8	14.4	35.6	62.4

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ、モルモット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 4、21）

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/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	一般状態	ICR マウス	雌雄 3	0、200、 1,000、5,000 (経口) ¹⁾	1,000	5,000	5,000 mg/kg 体重投与群で、軟便・下痢(雌、投与 2 時間後、雄、投与 4 時間後)
	自発運動量		雄 3	0、30、125、 500、2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	ペントバル ビタール睡眠		雄 9～10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	ペンチレン テトラゾール痙攣		雄 10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	電撃痙攣		雄 9～10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発		雄 10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	酢酸ライジン グ		雄 9～10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0、200、 1,000、 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
	脳波		雄 3	0、10、20、50、 100 (静注) ²⁾	100	—	影響なし
呼吸・循環	呼吸数・ 血圧・ 心拍数	イヌ	雄 3	0、2、10、50 (静注) ²⁾	10	50	50 mg/kg 体重投与群で、呼吸促迫及び一時的な呼吸停止、血圧の軽度な低下及びその後の上昇、血流量増加

試験の種類		動物種	動物数 匹/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
器 系	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10^{-5} g/mL	—	影響なし
平 滑 筋	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10^{-5} g/mL	—	影響なし
		Hartley モルモット	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^{-5} g/mL 投与群で、セロ トニン収縮反応抑制
	摘出 輸精管	Hartley モルモット	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10^{-5} g/mL	—	影響なし
消 化 器 系	腸管内 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
体 性 神 経 系	摘出 横隔膜 神経一筋	SD ラット	雄 3	10^{-8} 、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10^{-5} g/mL	—	影響なし
	角膜反射	NZW ウサギ	雄 3	0、1、5、20% (点眼) ²⁾	20%	—	影響なし
電 解 質	尿中 電解質	SD ラット	雄 10	0、125、500、 2,000 (経口) ³⁾	500	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群 で、Na ⁺ 上昇及びK ⁺ 低下
血 液	血液凝固	SD ラット	雄 4～5	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし
	溶血	SD ラット	雄 5	0、125、500、 2,000 (経口) ¹⁾	2,000	—	影響なし

—：最小作用量は設定できなかった。

¹⁾：コーン油に懸濁、²⁾：グリセロールフォルマルに溶解、³⁾：0.5% MC に懸濁

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 14 に示されている。（参照 4、22～26）

表 14 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 ^a	SD ラット 雌雄 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄: 0、1,000、2,500、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重: 自発運動低下(雌、投与 2 時間後)、軟便・下痢(雌雄、投与 2 時間後)、体重増加抑制[雌(投与 7 日以降)、雄(投与 7 日)] 2,500 mg/kg 体重以上: 自発運動低下(雄、投与 2 時間後、5,000 mg/kg 体重においては投与 2 時間後) 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄: 0、1,000、2,000、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重: 自発運動低下(雌雄、投与 3 日後)、歩行失調及び不規則呼吸(雌、投与 1 日後)、体重増加抑制(雄、投与 7 日後) 2,000 mg/kg 体重以上: 歩行失調及び不規則呼吸(雄、投与 1 日後) 雄: 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 5,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎、尿失禁、体重増加抑制
		>1.3	>1.3	死亡例なし

^a: 経口及び経皮投与試験において、溶媒としてコーン油が用いられた。

^b: 4 時間暴露（ミスト）

ピリプロキシフェンの代謝物 B、F、H、J 及び K 及び原体混在物の ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 15 に示されている。（参照 4、27、28）

表 15 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

投与経路	化合物	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	B ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経口	F ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少 死亡例なし
経口	H ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥、側臥、呼吸不規則 死亡例なし
経口	J ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	失調性歩行自発運動減少 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
経口	K ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動減少、失調性歩行、腹臥 死亡例なし
経口	原体混在物 ¹⁾	ICR マウス	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

¹⁾：0.5%MC に懸濁

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、300、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、2,000 mg/kg 体重の雌雄で粗毛等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 1,000 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 69、71）

表 16 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・粗毛(投与 24 時間後) ・総運動量減少(投与 8 時間後) ・移動運動量減少(投与 8 時間後)	・粗毛(投与 24 時間後)、閉眼(投与 8 時間後)
1,000 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ（雌雄）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（Draize 法）が

実施された。その結果、眼に対して非常に軽度の刺激性（結膜潮紅等）が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。Hartley モルモット（雄）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は認められなかった。（参照 4、30、31）

10. 亜急性毒性試験

（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄で 400 ppm（雄：23.5 mg/kg 体重/日、雌：27.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、33）

表 18 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
10,000 ppm	・ TP 及び Alb 増加	・ TP、Alb 及び PL 増加
5,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制(投与 13 週) ・ MCH 増加 ・ 肝絶対重量増加	・ 体重増加抑制(投与 13 週) ・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・ RBC、Hb 及び Ht 減少 ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量 ² 増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

² 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 19 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.80	24.0	121	682
	雌	5.36	27.5	136	688

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、2,000 ppm 以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少等、雌でナトリウム増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：24.0 mg/kg 体重/日、雌：27.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 63、64）

表 20 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	- 脱毛(頸背部、投与 1 週以降) - 軟便(投与 1～12 週、24 週)及び便の黄白色化(投与 1～26 週) - 体重増加抑制(投与 0～2 日以降)及び摂餌量減少(投与 0～3 日) - TP、Alb、BUN、GGT 及びカルシウム増加 - Glu、TG、カリウム及びクロール減少 - 尿蛋白、黄色又は黄褐色尿、尿中カリウム増加及び Bil 陽性例増加 - 肝絶対及び比重量増加 - 腎比重量増加 - び慢性肝細胞肥大	- 脱毛(頸背部、投与 1 週以降) - 軟便(投与 1～11 週)及び便の黄白色化(投与 1～26 週) - 体重増加抑制(投与 0～2 日以降)及び摂餌量減少(投与 0～3 日) - RBC、Hb、Ht、MCHC 及び PLT 減少 - TP、Alb、T.Chol、BUN、PL 及びカルシウム増加 - Glu 及び ChE 減少 - 尿蛋白、黄色又は黄褐色尿、尿中カリウム増加、Bil 陽性例、尿比重高値及び尿中ナトリウム増加 - 甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 - 腎比重量増加 - び慢性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	- RBC、Hb 及び Ht 減少 - T.Chol、PL 及び A/G 比増加	- ナトリウム増加 - 下垂体絶対重量減少
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で MCH 減少、雌で T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：28.2 mg/kg 体重/日、雌：37.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、32）

表 22 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
10,000 ppm	・死亡(6 例) ・消瘦(投与 1 週以降)及び自発運動低下(投与 3 週以降)・RBC 減少 ・心筋変性 ・腎乳頭壊死	・死亡(9 例) ・自発運動低下(投与 3 週以降) ・体重減少(投与 1～4 週)/体重増加抑制 ・心筋変性 ・腎乳頭壊死
5,000 ppm 以上	・死亡(2 例、5,000 ppm) ・円背位^a及び糞便減少^a ・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・摂水量増加 ・Hb、Ht、MCV 及び MCHC(5,000 ppm のみ)減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・AST 及び ALT 増加 ・肝及び副腎比重量増加 ・腎小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張、尿細管腎症及び尿細管石灰沈着	・円背位^b、消瘦^c及び糞便減少^d ・摂水量増加 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・BUN 増加 ・PL 増加・肝絶対及び比重量増加 ・腎小嚢胞/尿細管拡張、腎盂拡張及び尿細管石灰沈着
1,000 ppm 以上	・MCH 減少	・T.Chol 増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

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

a：投与 7～13 週、10,000 ppm においては、投与 3 週以降

b：投与 7 週以降、10,000 ppm においては、投与 2 週以降

c：投与 8 週以降、10,000 ppm においては、投与 2 週以降

d：投与 7 週以降、10,000 ppm においては、投与 3 週以降

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 23 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、34）

表 23 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
1,000 mg/kg 体重/日	・ ALP 増加 [§] ・ 肝細胞肥大(滑面小胞体増加)	
300 mg/kg 体重/日 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	・ T.Chol [§] 及び PL 増加 ・ 肝細胞肥大(滑面小胞体増加)
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 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 24 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		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	108	359	1,110
	雌	120	407	1,210

各投与群で認められた主な所見は表 25 に示されている。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：359 mg/kg 体重/日、雌：407 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 69、72）

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 0～7 日以降) ・ 摂餌量減少(投与 0～7 日以降)	・ 体重増加抑制(投与 0～7 日以降) ・ 摂餌量減少(投与 7～14 日以降)
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、30、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で T.Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 30 mg/kg 体重/日未満、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、36）

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(2 例、投与 17 及び 31 週):一般状態の悪化及び体重減少 ・嘔吐(投与 1 週以降)、流涎(投与 5 週以降)及び下痢(投与 1 週以降) ・摂餌量減少 ・ALT、AST 及び T.Bil 増加 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生及び慢性炎症	・嘔吐(投与 5 週以降)、流涎(投与 1 週以降)及び下痢(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・ALT 及び AST 増加 ・肝臓の小葉中心性線維化、胆管増生及び慢性炎症
300 mg/kg 体重/日以上	・消瘦[§](投与 5 週以降) ・体重増加抑制^a ・Hb 及び RBC 減少[§] ・MCV 増加及び PT 延長 ・ALP 及び TG 増加	・体重増加抑制^b ・ALP 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・PLT 増加 ・肝比重量増加	・PCV、RBC 及び Hb 減少 ・MCV 増加 ・T.Chol 増加 ・甲状腺比重量増加
30 mg/kg 体重/日以上	・T.Chol 増加 ・肝絶対重量増加(1 例)	毒性所見なし

[§] : 300 mg/kg 体重/日投与群のみで認められた所見

^a : 300 mg/kg 体重/日投与群で投与 0～90 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与 0～90 日及び投与 273～364 日

^b : 300 mg/kg 体重/日投与群で投与 91～182 日、273～364 日、1,000 mg/kg 体重/日投与群で投与 7～90 日、182～364 日

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、3 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験は、前述の 1 年間慢性毒性試験①（イヌ）[11. (1)]において無毒性量が設定できなかったために、追加試験として行われた。

血液学的検査において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で PLT 増加が認められたが、用量相関性はなく偶発的なものと考えられた。また、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で PLT 増加が認められたが、1 例を除き試験実施施設の背景データの範囲内であったため、投与に起因する影響とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、37）

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 30 匹、発がん性群：一群雌雄各 50 匹、

中間と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

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。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄：27.3 mg/kg 体重/日、雌：35.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、38)

表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ T.Chol 及び PL 増加	・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ T.Chol 及び PL 増加 ・ 肝比重量増加
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、120、600 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

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。

血液学的検査において、3,000 ppm 投与群の雄で MCV の減少が認められたが、他の検査項目に変化がないため、毒性学的意義は明らかでなかった。また、600 ppm 投与群の雄で WBC 及び補正 WBC に有意な低値が認められたが、用量相関性がなく、生物学的意義は明らかでなかった。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雄及び 3,000 ppm 投与群の雌で生存

率低下、全身性アミロイドーシス増加等が認められたので、無毒性量は雄で 120 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 600 ppm (107 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、39)

表 30 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・円背位(投与 61 週以降)及び自発運動低下(投与 59 週以降) ・体重増加抑制(投与 0～13 週以降) ・全身性アミロイドーシス増加(上皮小体及び胆嚢に有意差あり) ・慢性進行性腎症	・生存率低下 ・円背位(投与 46 週以降)及び自発運動低下(投与 46 週以降) ・体重増加抑制(投与 76 週) ・摂餌量減少(投与 76 週) ・Hb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・全身性アミロイドーシス増加(副腎皮質、甲状腺、上皮小体、肝臓等に有意差あり) ・腎尿細管石灰化、慢性進行性腎症及び腎皮質萎縮
600 ppm 以上	・生存率低下 ・全身性アミロイドーシス増加(腺胃に有意差あり)	600 ppm 以下 毒性所見なし
120 ppm	毒性所見なし	

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 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			200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.5	76.4	386
		雌	17.7	87.3	442
	F ₁ 世代	雄	19.4	97.3	519
		雌	20.6	105	554

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、表 32 に示されている。

性周期、親動物の交尾率及び受胎率、母動物の妊娠期間、出産率、性比等に、投与の影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量の増加が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (P 雄 : 15.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 19.4 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌 : 87.3mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 105 mg/kg 体重/日)

であると考えられた。児動物では、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (P 雄 : 76.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 87.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 97.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 105 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、40)

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	P 世代		F1 世代	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 (投与 10 週以降) ・摂餌量減少 (投与投与 0~1 週)	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 7~9 週)	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・慢性間質性腎炎 ・肝絶対重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝及び腎比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

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

出生児では検体投与に起因した影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が、胎児では 300 mg/kg 体重/日以上投与群で第 7 頸椎横突孔の開存の発現率増加等が認められ、出生児では検体投与による毒性影響が認められなかったため、無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 100 mg/kg 体重/日、出生児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 4、41)

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	出生児
1,000 mg/kg 体重/日	・死亡(妊娠 10 日：3 例、妊娠 11 日：2 例、妊娠 12 日：2 例、妊娠 13 日：4 例及び妊娠 15 日：1 例) ・被毛の汚れ(軟便/下痢：妊娠 7 日以降)及び肛門部の発赤・腫脹(妊娠 10 日以降) ・心臓及び胸腺絶対重量減少 ・腎及び副腎絶対重量増加 <死亡動物の症状> ・自発運動量低下 ・消瘦 ・鼻周囲の血性汚れ ・耳介及び四肢蒼白 ・粗毛及び流涙	・胚死亡率増加[§] ・生存胎児数減少[§]	毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日以上	・肝及び腎比重量増加	・第 7 頸椎横突孔の開存	毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 10～11 日以降、300 mg/kg 体重/日：妊娠 13 日以降、1,000 mg/kg 体重/日：妊娠 7～8 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 10 日以降、300 mg/kg 体重/日：妊娠 9 日以降、1,000 mg/kg 体重/日：妊娠 8 日以降) ・摂水量増加(妊娠 8 日以降)		

[§]：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いて、妊娠前から妊娠初期に強制経口（原体：0、100、300、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して妊娠前及び妊娠初期投与試験が実施された。投与期間は、雄は同居開始の 9 週間前から交配期間終了までの 12 週間、雌は同居開始の 2 週間前から交配期間を含め妊娠 7 日までとされた。妊娠 21 日に母動物をと殺し、剖検が行われた。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

親動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、24 例中 2 例が死亡し、剖検の結果、肝臓のうっ血及び腫大、胸腺及び脾臓の萎縮、副腎の腫大並びに胃粘膜の潰瘍が認められた。

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

られた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝、腎及び副腎絶対重量の増加が、雌で腎絶対重量の増加が認められ、胎児では検体投与による影響が認められなかったので、無毒性量は、親動物で雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。（参照 4、43）

表 34 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親(雄)	親(雌)	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・ 摂餌量減少(投与 0～3 日)	・ 死亡(2 例、投与 5 及び 7 日) ・ 消瘦及び自発運動低下 ・ 副腎、胸腺及び脾絶対重量増加	毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以上	・ 軟便/下痢(投与 4 週以降、1,000 mg/kg 体重/日：投与 1 日以降)及び肛門部の発赤・腫脹(投与 4 週以降、1,000 mg/kg 体重/日：投与 4 日以降)	・ 摂餌量減少(投与 0～3 日、1,000 mg/kg 体重：投与 0～7 日)	
300 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与 31～35 日以降、500 mg/kg 体重/日：投与 17～21 日以降、1,000 mg/kg 体重/日：投与 0～3 日以降) ・ 肝、腎及び副腎腫大 ・ 胸腺萎縮 ・ 胸腺絶対重量減少	・ 軟便/下痢(時期不明、500 mg/kg 体重/日：投与 2～7 日、1,000 mg/kg 体重/日：投与 1 日以降)及び肛門部の発赤・腫脹(1 例、500 mg/kg 体重/日：投与 1 週以降、1,000 mg/kg 体重/日：投与 4 日以降) ・ 体重増加抑制(投与 0～3 日以降)	
100 mg/kg 体重/日以上	・ 肝、腎、副腎絶対重量増加	・ 腎絶対重量増加	

(4) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

SD ラット（一群雌 23～24 匹）を用いて、妊娠 17 日から分娩後 20 日まで強制経口（原体：0、30、100、300 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して周産期及び授乳期投与試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見は表 35 に示されている。

児動物の感覚機能の発達、情動性・運動協調性、学習能及び繁殖能には検体投与による影響は見られなかった。

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

日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、44）

表 35 周産期及び授乳期投与試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物
500 mg/kg 体重/日	・死亡(2 例：投与 5 日) ・脾及び胸腺萎縮、副腎腫大、肝鬱血ないし胃底腺部の潰瘍(重篤例・死亡例) ・肛門部発赤・腫脹(投与 7～14 日) ・自発運動減少、粗毛、体温低下等(投与 4 日以降) ・肝腫大	・出生率[§]及び生存率低下 ・膀胱壁肥厚・充血 ・膈開口の遅延
300 mg/kg 体重/日以上	・軟便/下痢(3 例：投与 2～5 日、500 mg/kg 体重/日：投与 1～7 日)、流涎(投与 2 週以降) ・体重増加抑制(妊娠 18～19 日以降)、摂餌量減少(妊娠 18～19 日以降)、摂水量増加(妊娠 17～18 日) ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・精巣下垂の遅延^{§§} ・耳介の開展、腹部被毛の発生、眼瞼開裂及び下切歯萌出^{§§}の遅延 ・腎盂拡張
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§§}：500 mg/kg 体重/日投与群においては、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（５）発生毒性試験（ウサギ）

JW-NIBS ウサギ（一群雌 15～18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：なし）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では、体重（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量（妊娠 6～9 日以降）の減少が認められ、死亡例（1 例：妊娠 18 日、切迫と殺：2 例：妊娠 15 及び 18 日）がみられたので、評価を行う上で十分な数の生存胎児を得られなかった。300 mg/kg 体重/日以上投与群で軟便、削瘦、被毛光沢不良、自発運動減少及び呼吸緩徐又は呼吸深大等の症状（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 18 日以降、1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 9 日以降）が発現し、流産・早産（300 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 25 日以降、1,000 mg/kg 体重/日：妊娠 15 日以降）がみられた。流産・早産、死亡及び衰弱のためと殺した母動物の剖検所見として、胃の内出血痕、盲腸の内出血痕、うっ血、内容物の状態（性状、色及び粘張度）の変化等がみられ、摂餌不良との関連性が疑われた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、母動物では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において自発運動減少、流産・早産等が認められたことから、無毒性量は 100 mg/kg 体重/日、

胎児では、評価に十分な生存胎児が得られなかったことから、1,000 mg/kg 体重/日投与群を評価に用いないこととし、無毒性量は 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4、42）

1 3. 遺伝毒性試験

ピリプロキシフェン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた染色体異常試験、ヒト子宮頸癌由来細胞（Hela S3）を用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は、表 36 に示されており、全て陰性であったことから、ピリプロキシフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 4、45～49）

表 36 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	673～21,500 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	10～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
	遺伝子突然変異 試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(V79)	10～300 μg/mL (-S9) 3～100 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO-K1)	9.64～321.4 μg/mL (+/-S9) (+S9 : 6 時間処理後 18 時間で標本作製、-S9 : 6 時間処理後 18 時間で標 本作製又は 24 若しくは 48 時間処理後標本作製)	陰性
			10～100 μg/mL(-S9) (18 又は 24 時間処理後 標本作製) 30～300 μg/mL (+S9) (2 時間処理後 16 又は 22 時間後標本作製)	
UDS 試験 [#]	ヒト子宮頸癌由来細胞 (HeLa S3)	0.1～3.2 μg/mL(-S9) 0.1 ～ 102.4 μg/m(+S9) (3 時間処理)	陰性	
in vivo	小核試験	ICR マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時 間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

[#] : -S9 においては 6.4～204.8 µg/mL、+S9 においては 204.8 µg/mL で強い細胞毒性が認められたため測定せず。

主として、動物、植物及び土壌由来の代謝物/分解物である B、F、H、J 及び K 並びに原体混在物の細菌を用いた復帰変異試験が実施された。

試験結果は表 37 に示すとおり、全て陰性であった。（参照 4、50、51）

表 37 遺伝毒性試験結果概要（代謝物/分解物及び原体混在物）

化合物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
B	復帰変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	<i>S.typhimurium</i> : 2.5～78 µg/プレート(-S9) 5～156 µg/プレート(+S9) <i>E. coli</i> : 156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
F			156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
H			15.6～500 µg/プレート(+/-S9)	陰性
J			<i>S.typhimurium</i> : 2.5～78 µg/プレート(-S9) 5～156 µg/プレート(+S9) <i>E. coli</i> : 156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
K			62.5～2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
原体 混在物			156～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 4 週間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、2,000 及び 5,000 ppm：検体摂取量は表 38 参照）投与による 4 週間免疫毒性試験が実施された。

表 38 4 週間免疫毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

投与量		1,000 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	228	449	1,140

抗 SRBC 抗体産生細胞反応について、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群において体重増加抑制（投与 1～29 日）が、2,000 ppm 以上投与群において肝絶対及び比重量の増加、摂水量の増加（投与 1～4 週）が認められた。本試験条件下においてピリプロキシフェンに免疫毒性は認められなかった。（参照 69、73）

(2) 内分泌かく乱物質スクリーニング試験

ピリプロキシフェン（原体）のラット前立腺抽出液を用いたアンドロゲン受容体結合アッセイ、ヒト副腎皮質癌由来細胞（H295R）を用いたステロイドホルモ

ン産生に及ぼす影響試験並びにラットを用いた **Hershberger** 試験、性成熟と甲状腺機能に対する影響検討試験、テストステロン及び甲状腺機能に対する影響検討試験及び子宮肥大試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

検体投与によるアンドロゲン及び抗アンドロゲン作用、エストロゲン及び抗エストロゲン作用並びに甲状腺機能への直接的な影響は認められなかった。（参照 69、74～80）

表 39 内分泌かく乱物質スクリーニング試験概要

試験		対象	処理濃度・ 投与量	最大無作用量※	結果
<i>in vitro</i>	アンドロゲン受容体結合アッセイ	SD ラット (去勢) 前立腺抽出液	$10^{-10} \sim 10^{-4.5}$ mol/L	$10^{-4.5}$ mol/L ^a	影響なし
	ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験	ヒト副腎皮質癌由来細胞(H295R)	$10^{-10} \sim 10^{-5}$ mol/L	テストステロン： 10^{-5} mol/L エストラジオール： 3×10^{-6} mol/L	テストステロン産生： 影響なし エストラジオール産生： 増加
<i>in vivo</i> ^b	Hershberger 試験	SD ラット (去勢：雄 6 匹) (経口投与、10 日間)	0、100、300、 1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	アンドロゲン作用、抗アンドロゲン作用及び 5 α -レダクターゼ活性阻害作用なし
	性成熟と甲状腺機能に対する影響検討試験①	SD ラット (雄 15 匹) (経口投与、生後 23 日～53 又は 54 日)	0、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	アンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用並びに性成熟又は甲状腺機能への直接的影響なし
	性成熟と甲状腺機能に対する影響検討試験②	SD ラット (雌、15 匹) (経口投与、生後 22～42 又は 43 日)	0、500、1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	エストロゲン作用及び抗エストロゲン作用並びに性成熟又は甲状腺機能への直接的影響なし
	テストステロン及び甲状腺機能に対する影響検討試験	SD ラット (23 日齢：雄 10 匹) (経口投与、31 日間)	0、500、1,000 mg/kg 体重/日	—	血中テストステロン値及び甲状腺ホルモン値の低下がみられたが、肝薬物代謝酵素誘導による二次的な影響と考えられた。
	子宮肥大試験	SD ラット (20 日齢：雌 6 匹) (経口、3 日間)	0、250、500、 1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	エストロゲン作用なし

—：最大無作用量は設定できなかった。

^a： 10^{-4} mol/L 以上で不溶^b：溶媒としてコーンオイルを用いた。

※：内分泌かく乱に関する検査項目の最大無作用量

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピリプロキシフェン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、急性神経毒性試験（ラット）、90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）、4 週間免疫毒性試験（マウス）、作物残留試験（みつば、かんきつ及びコーヒー豆）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたピリプロキシフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ピリプロキシフェンは速やかに吸収され、吸収率は 63%～69%と推定された。主に糞中に排泄された。 $T_{\max}$ 付近では肝臓で残留放射能濃度が最も高かったが、経時的に減少し、体内への残留性・蓄積性は認められなかった。主要代謝物は B で、ほかに代謝物 C、D、E、F、G、H 及び J 並びに代謝物 B、C、D 及び E の硫酸抱合体並びに代謝物 B のグルクロン酸抱合体が認められた。

^{14}C で標識されたピリプロキシフェンを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のピリプロキシフェンであり、代謝物として B、H 及び M（いずれも抱合体を含む。）が 10%TRR（TAR）を超えて認められた。

ピリプロキシフェン並びに代謝物 B、H、J 及び K を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピリプロキシフェンの国内における最大残留値はみつば（茎葉）の 11.3 mg/kg であった。代謝物 B は、なす（果実）の 0.10 mg/kg、代謝物 K 及び J は、きゅうり（果実）の 0.01 mg/kg であり、代謝物 H は定量限界未満であった。海外におけるピリプロキシフェンの最大残留値は、ブルーベリー（果実）の 0.62 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピリプロキシフェン投与による影響は、主に血液（貧血等）、肝臓（肝細胞肥大、線維化：イヌ）及び腎臓（慢性進行性腎症等：マウス）であった。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、H 及び M（いずれも抱合体を含む。）が認められた。代謝物 B 及び H はラットで認められ、代謝物 M はラットで認められていないが、代謝物 M が酸化された代謝物 F が動物体内運命試験において認められることから、農産物中の暴露評価対象物質をピリプロキシフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 40 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 41 にそれぞれ示されている。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①においては、雄で無毒性量が得られなかった（最小毒性量：30 mg/kg 体重/日）が、追加試験として実施された 1 年間慢性毒性試験②において、無毒性量 10 mg/kg 体重/日が得られたことから、イヌにおける無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設

定した。

また、ピリプロキシフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験並びに周産期及び授乳期投与試験の 300 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 3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI (ADI 設定根拠資料) (動物種) (期間) (投与方法) (無毒性量) (安全係数)	0.1 mg/kg 体重/日 慢性毒性 イヌ 1 年間 カプセル経口 10 mg/kg 体重/日 100
ARfD (ARfD 設定根拠資料①) (動物種) (期間) (投与方法)	3 mg/kg 体重 発生毒性試験 ラット 妊娠 7～17 日 強制経口
(ARfD 設定根拠資料②) (動物種) (期間) (投与方法)	周産期及び授乳期投与試験 ラット 妊娠 17 日～分娩後 20 日 強制経口
(無毒性量) (安全係数)	300 mg/kg 体重/日 100

< 参考 >

< JMPR、1999 年 >

ADI (ADI 設定根拠資料) (動物種) (期間) (投与方法) (無毒性量) (安全係数)	0.1 mg/kg 体重/日 慢性毒性試験 イヌ 1 年間 カプセル経口 10 mg/kg 体重/日 100
--	--

ARfD	設定の必要なし
------	---------

< APVMA、1994 年 >

ADI (ADI 設定根拠資料)	0.07 mg/kg 体重/日 慢性毒性/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)	7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

< EPA、2016 年 >

cRfD	0.35 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	35.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(cRfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	90 日
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	141 mg/kg 体重/日

aRfD	設定の必要なし
------	---------

< EFSA、2009 年 >

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 82～85)

表 40 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 ³
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、400、2,000、 5,000、10,000 ppm 雄：0、23.5、118、 309、642 雌：0、27.7、141、 356、784	雄：23.5 雌：27.7	雄：118 雌：141	雌雄：肝細胞肥大 等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm 雄：0、108、359、 1,110 雌：0、120、407、 1,210	雄：359 雌：407	雄：1,110 雌：1,210	雌雄：体重増加抑 制等 (亜急性神経毒性 は認められない)
	6 か月間 亜急性毒性 試験	0、80、400、2,000、 10,000 ppm 雄：0、4.80、24.0、 121、682 雌：0、5.36、27.5、 136、688	雄：24.0 雌：27.5	雄：121 雌：136	雄：RBC、Hb 及 び Ht 減少等 雌：ナトリウム増 加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、120、600、3,000 ppm 雄：0、5.42、27.3、 138 雌：0、7.04、35.1、 183	雄：27.3 雌：35.1	雄：138 雌：183	雌雄：体重増加抑 制等 (発がん性は認め られない)
	2 世代 繁殖試験	0、200、1,000、5,000 ppm P 雄：0、15.5、76.4、 386 P 雌：0、17.7、87.3、 442 F ₁ 雄：0、19.4、 97.3、519 F ₁ 雌：0、20.6、105、 554	親動物 P 雄：15.5 P 雌：87.3 F ₁ 雄：19.4 F ₁ 雌：105 児動物 P 雄：76.4 P 雌：87.3 F ₁ 雄：97.3 F ₁ 雌：105	親動物 P 雄：76.4 P 雌：442 F ₁ 雄：97.3 F ₁ 雌：554 児動物 P 雄：386 P 雌：442 F ₁ 雄：519 F ₁ 雌：554	親動物 雄：肝及び腎比重 量増加 雌：体重増加抑 制、摂餌量減少等 児動物 雌雄：体重増加抑 制 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)

³ 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

動物種	試験	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 ³
	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：－ 胎児：100 出生児：1,000	母動物：100 胎児：300 出生児：－	母動物：体重増加抑制等 胎児：第7頸椎横突孔開存 出生児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	妊娠前及び妊娠初期投与試験	0、100、300、500、1,000	親動物 雄：－ 雌：－ 胎児：1,000	親動物 雄：100 雌：100 胎児：－	親動物 雌雄：腎絶対重量増加等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	周産期及び授乳期投与試験	0、30、100、300、500	母動物：100 児動物：100	母動物：300 児動物：300	母動物：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制等 (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、200、1,000、5,000、10,000 ppm 雄：0、28.2、149、838、2,030 雌：0、37.9、197、964、2,350	雄：28.2 雌：37.9	雄：149 雌：197	雄：MCH 減少 雌：T.Chol 増加
	18か月間 発がん性 試験	0、120、600、3,000 ppm 雄：0、16.4、81.3、423 雌：0、21.1、107、533	雄：16.4 雌：107	雄：81.3 雌：533	雌雄：生存率低下、全身性アミロイドーシス増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：1,000	母動物：自発運動量減少等 胎児：生存胎児数減少 (催奇形成は認められない)

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 ³
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：100 雌：100	雄：300 雌：300	雄：肝絶対及び比 重量増加 雌：肝細胞肥大等
	1 年間 慢性毒性 試験①	0、30、100、300、 1,000	雄：－ 雌：30	雄：30 雌：100	雌雄：T.Chol 増 加等
	1 年間 慢性毒性 試験② (追加試験)	0、3、10	雄：10 雌：10	雄：－ 雌：－	毒性所見なし
ADI			NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験		

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

表 41 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント(mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日) ¹⁾
ラット	急性毒性試験	雌雄：0、1,000、2,500、 5,000	雄：1,000 雌：2,500 雌雄：自発運動低下
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、300、1,000、 2,000	雌雄：1,000 雄：総運動量及び移動運動量減少等 雌：閉眼等
	発生毒性試験	雌：0、100、300、1,000	母動物：300 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少及び 軟便/下痢
	妊娠前及び妊 娠初期投与試 験	雌雄：0、100、300、500、 1,000	雌雄：500 雌雄：体重増加抑制、軟便及び下痢
	周産期及び授 乳期投与試験	雌：0、30、100、300、 500	母動物：300 母動物：軟便/下痢
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雌雄：0、200、1,000、 5,000	雌雄：1,000 雌雄：軟便及び下痢
	急性毒性試験	雌雄：0、1,000、2,000、 5,000	雄：1,000 雌：2,000 雌雄：歩行失調、不規則呼吸等
ARfD			NOAEL：300 SF：100 ARfD：3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験 ラット周産期及び授乳期投与試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾ 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

<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)]
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
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)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
PCV	血中血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
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
TES	テストステロン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TRR	残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績（ピリプロキシフェン、国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ピリプロキシフェン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みつば (施設・茎葉) 2009 年度	1	160～ 190 ^{EC}	4	1			11.3	11.1
				3			9.49	9.20
				7			7.99	7.92
				14			5.59	5.36
	1	180 ^{EC}	4	1			6.70	6.57
				3			6.35	6.23
				7			5.85	5.78
				14			4.65	4.46
トマト (施設・果実) 1995 年度	1	250 ^{EC}	2	1	0.03	0.03	0.02	0.02
				3	0.05	0.05	0.10	0.10
			4	1	0.12	0.12	0.15	0.14
				3	0.03	0.02	0.11	0.10
	1	250 ^{EC}	2	1	0.14	0.14	0.29	0.28
				3	0.09	0.08	0.23	0.23
			4	1	0.32	0.32	0.33	0.33
				3	0.05	0.05	0.15	0.14
ピーマン (施設・果実) 1991 年度	1	250 ^{EC}	2	1	1.03	0.999	1.07	1.06
				3	1.08	1.06	0.568	0.564
				7	0.783	0.775	0.600	0.594
			4 ^a	1	2.27	2.18	0.723	0.716
				3	1.28	1.26	0.917	0.910
				7	0.895	0.873	1.22	1.21
	1	250 ^{EC}	2	1	1.42	1.40	0.969	0.961
				3	0.949	0.934	0.936	0.934
				7	0.547	0.522	0.332	0.327
			4 ^a	1	0.956	0.908	1.22	1.22
				3	0.931	0.910	0.795	0.792
				7	0.495	0.490	0.459	0.458
なす (施設・果実) 1993 年度	1	404 ^{EC}	2	1	0.13	0.13	0.14	0.14
				3	0.08	0.08	0.06	0.06
				7	0.01	0.01	0.01	0.01
			4	1	0.11	0.10	0.14	0.14
				3	0.06	0.06	0.08	0.08
				7	0.01	0.01	0.01	0.01*
	1	250 ^{EC}	2	1	0.21	0.21	0.09	0.09
				3	0.16	0.16	0.15	0.14
				7	0.14	0.14	0.09	0.09
			4	1	0.29	0.28	0.20	0.20
			4	3	0.17	0.16	0.19	0.18
				7	0.06	0.06	0.08	0.08

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ピリプロキシフェン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ししとう (施設・果実) 2003 年度	1	300 ^{EC}	2	1	0.39	0.38	0.53	0.50
				3	0.84	0.83	0.82	0.78
				7	0.69	0.66	0.71	0.68
	1		2	1	0.79	0.79	0.74	0.72
				3	0.47	0.47	0.66	0.66
				7	0.37	0.36	0.41	0.41
きゅうり (施設・果実) 1993 年度	1	250 ^{EC}	2	1	0.02	0.02	0.03	0.03
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.02	0.02	0.03	0.02
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	0.02	0.02	0.03	0.02
				3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.02	0.02	0.03	0.03
				3	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン (施設・果実) 1996 年度	1	250 ^{EC}	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設・果肉) 2013 年度	1	563 ^{MC}	1	1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
	1	518 ^{MC}		14			<0.01	<0.01
				1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
みかん (施設・果皮) 2013 年度	1	563 ^{MC}	1	7			3.20	3.07
				14			2.27	2.22
				1			1.49	1.44
	1	518 ^{MC}		3			1.42	1.38
				7			1.18	1.18
				14			1.37	1.32
みかん (施設・果肉) 2014 年度	1	563 ^{MC}	1	1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ピリプロキシフェン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1	462 MC		1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
	1	518 MC		1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
	1	500 MC		1			<0.01	<0.01
				3			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
みかん (施設・果皮) 2014 年度	1	563 MC	1	1			2.92	2.90
				3			3.02	2.96
				7			3.29	3.28
				14			3.40	3.28
	1	462 MC		1			2.81	2.76
				3			2.95	2.90
				7			2.92	2.91
				14			3.20	3.17
	1	518 MC		1			1.74	1.72
				3			1.74	1.72
				7			1.74	1.73
				14			1.67	1.66
	1	500 MC		1			2.65	2.63
				3			2.37	2.34
				7			2.30	2.28
				14			1.92	1.88
なつみかん (露地・果実全体) 2012 年度	1	500 MC	1	1			0.41	0.40
				3			0.37	0.36
				7			0.45	0.44
				14			0.45	0.42
				21			0.45	0.44
				28			0.51	0.50
				1	557 MC	1		
	3						0.18	0.18
	7						0.20	0.20
	14						0.15	0.15
	21						0.24	0.24
	28						0.21	0.20

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ピリプロキシフェン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
	1	500 MC		1			0.24	0.24	
				3			0.29	0.28	
				7			0.35	0.34	
				14			0.32	0.30	
				21			0.22	0.22	
				28			0.25	0.24	
かぼす (露地・果実全体) 2014 年度	1	504 MC	1	1			0.43	0.40	
				3			0.32	0.31	
				7			0.18	0.18	
				14			0.23	0.23	
きんかん (施設・果実全体) 2013 年度	1	462 MC	1	1			0.41	0.40	
				3			0.62	0.60	
				7			0.60	0.56	
				14			0.67	0.64	
すだち (施設・果実全体) 2013 年度	1	450 MC	1	1			0.84	0.82	
				3			0.87	0.86	
				7			0.76	0.74	
				14			0.62	0.62	
マンゴー (施設・無袋・ 果実全体) 2011 年度	1	314 MC	1	7	0.02	0.02			
				14	0.01	0.01			
				21	<0.01	<0.01			
				28	<0.01	<0.01			
	1	375～ 450 MC		7	0.28	0.27			
				14	0.41	0.40			
				21	0.03	0.02			
				28	0.03	0.02			
茶 (露地・荒茶) 2004 年度	2	900MC	1	30	3.02	2.99	2.82	2.81	
				45	0.07	0.07	0.07	0.07	
				60	0.03	0.03	0.03	0.03	
				30	0.15	0.14	0.14	0.14	
				45	0.02	0.02	0.03	0.03	
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
茶 (露地・荒茶) 2005 年度	1	900 MC	1	21 ^a			0.90	0.89	
				30			0.10	0.10	
				45			0.02	0.02	
				60			0.01	0.01	
茶 (露地・荒茶) 2007 年度	2	900MC	1	22 ^a	6.37	6.23	6.46	6.30	
				30	4.62	4.60	5.20	5.10	
				42	2.29	2.38	2.43	2.38	
				21 ^a	7.84	7.76	6.35	6.20	
				28 ^a	6.72	6.58	6.00	5.94	
				42	4.47	4.46	3.79	3.76	

注) ・散布には EC:乳剤、MC:マイクロカプセル剤を使用した。

・農薬の使用時期 (PHI) 及び使用回数が、登録された使用方法から逸脱している場合は、PHI

及び回数に ^a を付した。

- ・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、*印を付した。

<別紙 4：作物残留試験成績（代謝物、国内）>

（代謝物 B）

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					B			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設・果実) 1993 年度	1	250 ^{EC}	2	1	0.01	0.01	0.02	0.02
				3	0.01	0.01	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.01	0.01	0.02	0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	0.02	0.02	0.03	0.03
				3	0.01	0.01	0.03	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.04	0.04	0.04	0.04
				3	0.02	0.02	0.02	0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なす (施設・果実) 1993 年度	1	404 ^{EC}	2	1	0.03	0.02	0.10	0.10
				3	0.03	0.03	0.04	0.04
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	0.10	0.10
				3	<0.01	<0.01	0.06	0.06
				7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
茶 (露地・荒茶) 2005 年度	1	900 ^{MC}	1	21 ^a			0.10	0.10
				30			0.02	0.02
				45			<0.01	<0.01
				60			<0.01	<0.01

EC：乳剤、MC：マイクロカプセル剤

・農薬の使用時期（PHI）が、登録された使用方法から逸脱している場合は、PHI に^aを付した。

(代謝物 K)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					K			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設・果実) 1993 年度	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4		1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	2	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01	
			3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
7			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
4	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
なす (施設・果実) 1993 年度	1	404 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
7				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

EC : 乳剤

(代謝物 H)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					H			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設・果実) 1993 年度	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なす (施設・果実) 1993 年度	1	404 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

EC : 乳剤

(代謝物 J)

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					J			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設・果実) 1993 年度	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なす (施設・果実) 1993 年度	1	404 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 ^{EC}	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

EC : 乳剤

<別紙 5：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					ピリプロキシフェン	
					最高値	平均値
ブルーベリー (果実) 1999 年	5	112	2	7	0.62	0.44
ブルーベリー (果実) 1999 年	1	112	2	6	0.33	0.32
ブルーベリー (果実) 1999 年	1	112	2	8	0.29	0.26
ブルーベリー (果実) 1999 年	1	112	2	2 7 10 14 21	0.19 0.15 0.22 0.08 0.07	0.16 0.14 0.16 0.08 0.05
コーヒー豆 (生豆) 2005 年	2	5 g ai/100 L ^{EC}	2	0 ^a 7 ^a 14 ^a 28	0.05 0.05 0.04 0.03	
コーヒー豆 (生豆) 2005 年	2	5 g ai/100 L ^{EC}	2	28	0.04	

EC：乳剤

- ・農薬の使用量、使用時期（PHI）又は使用回数が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、該当箇所に^aを付した。

＜別紙 6：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 55.1kg)		小児 (1～6 歳) (体重 16.5kg)		妊婦 (体重 58.5kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重 56.1 kg)	
		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)
みつば	8.84	0.4	3.54	0.1	0.88	0.1	0.88	0.5	4.42
トマト	0.228	32.1	7.32	19	4.33	32	7.30	36.6	8.34
ピーマン	1.11	4.8	5.33	2.2	2.44	7.6	8.44	4.9	5.44
なす	0.18	12	2.16	2.1	0.38	10	1.80	17.1	3.08
その他のな す科野菜	0.685	1.1	0.75	0.1	0.07	1.2	0.82	1.2	0.82
きゅうり	0.023	20.7	0.48	9.6	0.22	14.2	0.33	25.6	0.59
なつみかんの 果実全体	0.327	1.3	0.43	0.7	0.23	4.8	1.57	2.1	0.69
その他のか んきつ類果 実	0.86	5.9	5.07	2.7	2.32	2.5	2.15	9.5	8.17
マンゴー	0.205	0.3	0.06	0.3	0.06	0.1	0.02	0.3	0.06
茶	3.25	6.6	21.45	1	3.25	3.7	12.03	9.4	30.55
みかんの皮	2.55	0.1	0.26	0.1	0.26	0.1	0.26	0.1	0.26
合計			46.8		14.4		35.6		62.4

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

・ff: 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照 86) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)

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

・「その他のなす科野菜」の値はししとうの値を用いた。

・「その他かんきつ類果実」の値はかぼす、きんかん及びすだちのうち残留値の高いすだちの値を用いた。

・メロン、みかん (果肉) については、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なかった。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品健康影響評価について（平成 25 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安 0409 第 1 号）
- 4 農薬抄録ピリプロキシフェン（殺虫剤）（平成 17 年 9 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、2005 年、一部公表
- 5 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（吸収・排泄）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 6 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（吸収・排泄）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 7 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（分布）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 8 ピリプロキシフェンのラットにおける代謝（高用量、組織中 ^{14}C 濃度測定）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 9 ピリプロキシフェンのキュウリにおける代謝試験：住友化学工業株式会社、1992 年、未公表
- 10 ピリプロキシフェンの土壌からキュウリへの吸収移行および代謝：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 11 ピリプロキシフェンのトマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Ricerca、1997 年、未公表
- 12 ピリプロキシフェンのかんきつにおける代謝（GLP 対応）：Ricerca、2004 年、未公表
- 13 畑土壌における代謝：住友化学工業株式会社、1990 年、未公表
- 14 ピリプロキシフェンの土壌表面光分解試験：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 15 水／土壌混濁系におけるピリプロキシフェンの吸・脱着性：住友化学工業株式会社、1989、未公表
- 16 ピリプロキシフェン土壌溶脱性試験：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 17 ピリプロキシフェンの 50℃緩衝液中における加水分解：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 18 ピリプロキシフェンの水中における光分解：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 19 ピリプロキシフェン 土壌残留試験成績：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 20 ピリプロキシフェン 作物残留試験成績：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 21 ピリプロキシフェン原体の一般薬理試験：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 22 ピリプロキシフェン原体のマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化

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

- 物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 42 ピリプロキシフェン原体のウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 43 ピリプロキシフェン原体のラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 44 ピリプロキシフェン原体のラットにおける周産期および授乳期投与試験（GLP 対応）：株式会社生物科学技術研究所、1988 年、未公表
- 45 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1992 年、未公表
- 46 ピリプロキシフェン原体の細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 47 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巢由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 48 ピリプロキシフェン原体のチャイニーズハムスター卵巢由来の培養細胞（CHO-K1）を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 49 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.、1991 年、未公表
- 50 ピリプロキシフェン原体混在物の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 51 ピリプロキシフェン代謝物 4'-OH-Pyr、5"-OH-Pyr、DPH-Pyr、POPA 及び PYPAC の細菌を用いる復帰変異原性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1993 年、未公表
- 52 ピリプロキシフェンの安全性評価資料の追加資料について：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 53 食品健康影響評価について（平成 17 年 11 月 8 日付け厚生労働省発食安第 1108001 号）
- 54 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 55 食品健康影響評価について（平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718032 号）
- 56 ピリプロキシフェンの食品健康影響評価資料の追加提出について：住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 57 食品健康影響評価の通知について（平成 19 年 8 月 2 日付け府食第 749 号）
- 58 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 19 年 12 月 28 日付、厚生労働省告示第 433 号）
- 59 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602003

- 号)
- 60 ピリプロキシフェンのブルーベリーにおける作物残留試験：IR-4 Project、2001年、未公表
 - 61 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 10 月 9 日付け府食第 1081 号）
 - 62 食品健康影響評価について（平成 21 年 3 月 24 日付け厚生労働省発食安第 0324002 号）
 - 63 農薬抄録ピリプロキシフェン（殺虫剤）（平成 21 年 1 月 20 日改訂）：住友化学株式会社、2009 年、一部公表
 - 64 ピリプロキシフェン原体のラットにおける 6 カ月摂食慢性毒性試験（GLP 対応）：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
 - 65 ピリプロキシフェンの作物残留試験成績（H19：茶）：住友化学株式会社、未公表
 - 66 食品健康影響評価の通知について（平成 21 年 9 月 3 日付け府食第 855 号）
 - 67 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370）の一部を改正する件（平成 22 年 11 月 9 日付、厚生労働省告示第 381 号）
 - 68 食品健康影響評価について（平成 31 年 1 月 23 日付け厚生労働省発生食 0123 第 6 号）
 - 69 農薬抄録ピリプロキシフェン（殺虫剤）（平成 28 年 7 月 15 日改訂）：住友化学株式会社、2016 年、一部公表
 - 70 ピリプロキシフェン 作物残留試験成績：住友化学株式会社、2009～2014 年、未公表
 - 71 ピリプロキシフェン原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011 年、未公表
 - 72 ピリプロキシフェン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2011 年、未公表
 - 73 ピリプロキシフェン原体のマウスを用いた 4 週間反復経口投与免疫毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Lif Sciences Ltd（英国）、2011 年、未公表
 - 74 ピリプロキシフェン原体の幼若期の雄ラットを用いた性成熟および甲状腺機能に対する影響検討試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2012 年、未公表
 - 75 ピリプロキシフェン原体のラット前立腺サイトゾルを用いた *in vitro* アンドロゲン受容体結合アッセイ（GLP 対応）：住友化学株式会社、2011 年、未公表
 - 76 ピリプロキシフェン原体の H295R 細胞系を用いた *in vitro* ステロイド産生アッセイ（GLP 対応）：住友化学株式会社、2011 年、未公表
 - 77 ピリプロキシフェン原体の幼若期の雌ラットを用いた性成熟及び甲状腺機能に対する影響検討試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories, LLC（米国）、2012 年、未公表

- 78 ピリプロキシフェン原体の幼若期の雄ラットを用いたテストステロンレベル及び甲状腺機能に対する影響検討試験：住友化学株式会社、2012 年、未公表
- 79 ピリプロキシフェン原体のラットにおけるハーシュバーガー試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 80 ピリプロキシフェン原体の幼若ラットにおける子宮肥大試験：住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 81 ピリプロキシフェン コーヒー豆 作物残留試験成績（GLP 対応）：Serve-Ag Research Oty Ltd（豪州）、2005 年、未公表
- 82 JMPR：Toxicological evaluations、IPCS INCHEM（1999）
- 83 APVMA：Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals（2017）
- 84 US EPA：Federal Register：“Pyriproxyfen”；Vol.81, No.34: 8658～8663(2016)
- 85 EFSA：CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pyriproxyfen（2009）
- 86 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

ピリプロキシフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について
の意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和元年6月19日～令和元年7月18日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
1000 種類を超える残留農薬が認められている現状で、複合影響をチェックすることなしに次から次へと認められている状況は異常です。単品では微量でも1000 種が重なっただけで複合影響がなくても量的に閾値を超えるのではないのでしょうか？	食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 一日摂取許容量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）の設定では、各種毒性試験で得られた無毒性量から、ヒトと毒性試験に供した動物との種差及びヒトの個人差を考慮した安全係数100を除いて決めています。 食品安全委員会は、今回設定したADI及びARfDに基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されと考えます。 お問い合わせの複合影響については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、基礎的な検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。 また、複数の農薬が同時に摂取された場合の人への健康影響について、 FAO/WHO では、 ① 100 倍の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こりうる相乗作用も考慮されている

	② 相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はないとされています。
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。