資料２

農薬第四専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品安全委員会に求められたパラコートに係る食品健康影響評価（平成 25 年６月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 24 号及び平成 25 年６月６日付け 25 消安第 1098 号）については、令和３年 12 月 13 日に開催された第 11 回農薬第四専門調査会、令和４年２月 16 日に開催された第 13 回農薬第四専門調査会及び令和４年３月９日に開催された第 14 回農薬第四専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

２．パラコートに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

令和４年４月 19 日（火）開催の食品安全委員会（第 855 回会合）の翌日の令和４年４月 20 日（水）から令和４年５月 19 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬第四専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

農薬評価書

パラコート

令和４年（２０２２年）４月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

目　次

頁
○　審議の経緯 5
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿 8
○　要　約 10

Ⅰ．評価対象農薬の概要 11
　１．用途 11
　２．有効成分の一般名 11
　３．化学名 11
　４．分子式 11
　５．分子量 11
　６．構造式 11
　７．開発の経緯 11

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
　１．動物体内運命試験 13
　　（１）ラット①（単回及び反復経口投与） 13
　　（２）ラット②（単回経口投与） 16
　　（３）ラット③（単回経口及び皮下投与） 18
　　（４）ラット④（単回経口投与） 20
　　（５）ラット⑤（単回皮下投与） 21
　　（６）ラット⑥（単回静脈内投与） 22
　　（７）ラット⑦（単回腹腔内投与） 22
　　（８）マウス 23
　　（９）ラット及びマウス 23
　　（１０）ラット、モルモット及びサル 25
　　（１１）ウサギ①（単回経口投与） 25
　　（１２）ウサギ②（単回点眼投与） 26
　　（１３）イヌ 27
　　（１４）サル 27
　　（１５）ウシ 28
　　（１６）ブタ① 29
　　（１７）ブタ② 30
　　（１８）ヤギ 31
　　（１９）ヒツジ 31

（２０）ニワトリ① 32
（２１）ニワトリ② 34
２．植物体内運命試験 36
（１）レタス及びにんじん 36
（２）だいず及びばれいしょ 36
（３）トマト、そらまめ及びとうもろこし 37
（４）後作物① 39
（５）後作物② 40
（６）牧草（シバムギ、コヌカグサ、ペレニアルライグラス）及び土壌 40
３．土壌中運命試験 41
（１）水/底質系における好気的湛水土壌中運命試験 41
（２）好気的土壌中運命試験 42
（３）好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験 42
（４）土壌吸脱着試験 43
（５）土壌吸着試験① 43
（６）土壌吸着試験② 43
（７）土壌吸着試験③ 44
（８）吸着平衡到達速度検討試験 44
（９）土壌表面光分解試験 44
（１０）土壌中微生物による分解試験 45
４．水中運命試験 46
（１）加水分解試験 46
（２）水中光分解試験（緩衝液） 47
（３）水中光分解試験（自然水） 47
（４）水中光分解試験 47
５．土壌残留試験 47
（１）国内土壌① 47
（２）国内土壌② 48
（３）海外土壌① 48
（４）海外土壌② 49
６．作物等残留試験 49
（１）作物残留試験 49
（２）畜産物残留試験 49
７．一般薬理試験 51
８．急性毒性試験 53
（１）急性毒性試験 53
（２）急性神経毒性試験（ラット） 59
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 59

（１）原体 59
（２）代謝物/分解物 D 60
１０．亜急性毒性試験 60
（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 60
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 60
（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞ 61
（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 61
（５）６週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 62
（６）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 63
（７）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 64
（８）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 65
（９）４週間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 65
（１０）８週間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料＞ 66
（１１）３週間亜急性吸入毒性試験（ラット）① 66
（１２）３週間亜急性吸入毒性試験（ラット）② 68
（１３）21 日間亜急性毒性試験（代謝物/分解物 D） 69
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 69
（１）１年間慢性毒性試験（イヌ） 69
（２）２年間慢性毒性試験（ラット） 70
（３）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）① 72
（４）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）② 73
（５）２年間慢性毒性/発がん性合併試験（マウス） 78
（６）99 週間発がん性試験（マウス） 79
１２．生殖発生毒性試験 81
（１）２世代繁殖試験（ラット）① 81
（２）２世代繁殖試験（ラット）② 83
（３）３世代繁殖試験（ラット）① 84
（４）３世代繁殖試験（ラット）②＜参考資料＞ 86
（５）２世代繁殖試験（マウス）＜参考資料＞ 87
（６）発生毒性試験（ラット）① 87
（７）発生毒性試験（ラット）② 88
（８）発生毒性試験（ラット）③＜参考資料＞ 88
（９）発生毒性試験（マウス）① 89
（１０）発生毒性試験（マウス）② 89
（１１）発生毒性試験（マウス）③＜参考資料＞ 90
（１２）発生毒性試験（ウサギ）①＜参考資料＞ 90
（１３）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料＞ 91
１３．遺伝毒性試験 92

① 原体 92
② 代謝物/分解物 97
１４．その他の試験 98
（１）３日間亜急性毒性試験（ウサギ） 98
（２）10 日間亜急性毒性試験（ウサギ） 98
（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 100
（４）28 日間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与） 100
（５）肺への影響検討試験 101
（６）肝臓への影響検討試験 109
（７）腎臓への影響検討試験 114
（８）血液系への影響検討試験 116
（９）消化管への影響検討試験（ラット、マウス及びウサギ） 118
（１０）雄生殖器官への影響検討試験（ラット） 118
（１１）胚発生に対する影響検討試験（マウス） 119
（１２）脳への分布検討試験 120
（１３）脳神経等への影響検討試験 125
（１４）DNA 酸化損傷試験（ラット） 139
（１５）28 日間免疫毒性試験（マウス） 140
１５．ヒトにおける知見 140
（１）疫学研究 140
（２）海外評価機関における疫学研究に対する評価 146
（３）その他の情報（中毒事例） 148

Ⅲ．食品健康影響評価 152

・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 168
・別紙２：検査値等略称 169
・別紙３：作物残留試験成績 172
・別紙４：畜産物残留試験成績 187
・参照 191

＜審議の経緯＞

1965 年　3 月　16 日 初回農薬登録
2005 年 11 月　29 日 残留基準告示（参照 1）
2013 年　6 月　6 日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康評価について要請（25 消安第 1098 号）
2013 年　6 月　10 日 関係書類の接受（参照 2～4）
2013 年　6 月　11 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（厚生省発食安 0611 第 24 号）
2013 年　6 月　12 日 関係書類の接受（参照 5、6）
2013 年　6 月　17 日 第 478 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年 11 月　1 日 追加資料受理（参照 7～11）
2021 年 12 月　13 日 第 11 回農薬第四専門調査会
2021 年 12 月　16 日 追加資料受理（参照 30）
2022 年　2 月　10 日 追加資料受理（参照 31）
2022 年　2 月　16 日 第 13 回農薬第四専門調査会
2022 年　3 月　9 日 第 14 回農薬第四専門調査会
2022 年　4 月　19 日 第 855 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2015 年 6 月 30 日まで）
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

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2021 年 6 月 30 日まで）
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

（2021 年 7 月 1 日から）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	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）	栗形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	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）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充

小澤正吾　杉原数美　山本雅子
川口博明　根岸友惠　吉田　充
栗形麻樹子

・評価第三部会
三枝順三（座長）　高木篤也　中山真義
納屋聖人（座長代理）　田村廣人　八田稔久
太田敏博　中島美紀　増村健一
小野　敦　永田　清　義澤克彦

・評価第四部会
西川秋佳（座長）　佐々木有　本多一郎
長野嘉介（座長代理）　代田眞理子　森田　健
井上　薫**　玉井郁巳　山手丈至
加藤美紀　中塚敏夫　與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会
西川秋佳（座長）　三枝順三　長野嘉介
納屋聖人（座長代理）　代田眞理子　林　　真
浅野　哲　清家伸康　本間正充*
小野　敦　中島美紀　與語靖洋

・評価第一部会
浅野　哲（座長）　栗形麻樹子　平林容子
平塚　明（座長代理）　佐藤　洋　本多一郎
堀本政夫（座長代理）　清家伸康　森田　健
相磯成敏　豊田武士　山本雅子
小澤正吾　林　　真　若栗　忍

・評価第二部会
三枝順三（座長）　高木篤也　八田稔久
小野　敦（座長代理）　中島美紀　福井義浩
納屋聖人（座長代理）　中島裕司　本間正充*
腰岡政二　中山真義　美谷島克宏
杉原数美　根岸友惠　義澤克彦

・評価第三部会
西川秋佳（座長）　加藤美紀　髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）　川口博明　塚原伸治
與語靖洋（座長代理）　久野壽也　中塚敏夫
石井雄二　篠原厚子　増村健一
太田敏博　代田眞理子　吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

（2020 年 3 月 31 日まで）

・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	渡邉栄喜
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	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

（2022 年 3 月 31 日まで）

小野　敦（座長）	小林健一	中山真義
佐藤　洋（座長代理）	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田　清	安井　学
楠原洋之		

（2022 年 4 月 1 日から）

石井雄二	小林健一	中山真義
太田敏博	佐藤　洋	納屋聖人

小野　敦	杉原数美	藤井咲子
楠原洋之	永田　清	安井　学

＜第 11 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

井上真奈美（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防研究部長）
祖父江友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）
納屋聖人　（元国立研究開発法人産業技術総合研究所主任研究員）
本間正充　（農薬第一及び第五専門調査会専門委員）

＜第 13 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

井上真奈美（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防研究部長）
祖父江友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）
納屋聖人　（元国立研究開発法人産業技術総合研究所主任研究員）
本間正充　（農薬第一及び第五専門調査会専門委員）

＜第 14 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

井上真奈美（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策研究所予防研究部長）
祖父江友孝（大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学教授）
納屋聖人　（元国立研究開発法人産業技術総合研究所主任研究員）
本間正充　（農薬第一及び第五専門調査会専門委員）

要　約

ビピリジリウム系除草剤である「パラコート」（CAS No.1910-42-5）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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス、ウシ、ニワトリ等）、植物体内運命（レタス、だいず等）、作物等残留、急性神経毒性（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（ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット及びマウス）、発がん性（マウス）、2 及び 3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びマウス）、遺伝毒性、免疫毒性（ラット）、ヒトにおける知見等である。

パラコート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肺（重量増加、肺胞上皮過形成、肺炎等）、腎臓（尿細管拡張等）及び眼（白内障等：ラット及びイヌ）に認められた。食品健康影響評価に当たっては、肺及び呼吸器への影響が最も鋭敏なエンドポイントであると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。また、現時点で得られている参照可能な非臨床試験成績やヒトにおける知見を総合的に考慮して、登録された使用基準に基づき農薬として使用する限りにおいて、ヒトが摂取する食品への残留を介したばく露により神経毒性を引き起こすおそれはないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をパラコート（親化合物のみ）と設定した。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、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 年間慢性毒性試験における 0.45 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 0.0045 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、肺及び呼吸器への影響はパラコート投与による最も鋭敏なエンドポイントであると考えられ、急性毒性試験においても死亡又は切迫と殺動物に肺への影響が認められ、経時的な病態の増悪が示唆される。反復投与試験で認められた肺及び呼吸器の病理組織学的所見について、単回ばく露により生じた肺及び呼吸器への影響に起因する可能性を否定できないと考えられたことから、急性参照用量（ARfD）のエンドポイントとすることが妥当と判断した。パラコート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又は最小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無毒性量 0.45 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 0.0045 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：パラコート

英名：paraquat（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：1,1-ジメチル-4,4’-ビピリジニウム＝ジクロリド

英名：1,1-dimethyl-4,4’-bipyridinium dichloride

CAS（No.1910-42-5）

和名：1,1-ジメチル-4,4’-ビピリジニウム＝ジクロリド

英名：1,1-dimethyl-4,4’-bipyridinium dichloride

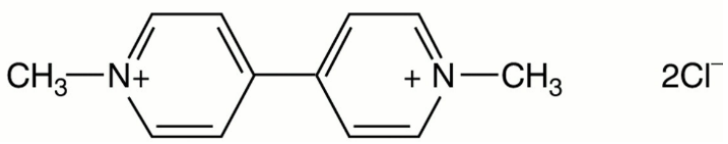
４．分子式

$C_{12}H_{14}Cl_2N_2$

５．分子量

257.2

６．構造式



７．開発の経緯

パラコートは、英国 ICI 社（現シンジェンタ社）により開発された非選択性接触型のビピリジリウム系除草剤である。植物体内に吸収されたパラコートは、光合成系により励起された電子により一電子還元を受けてパラコートフリーラジカルとなり、直ちに酸素分子によって酸化されパラコートイオンに戻る。この際に生じる活性酸素種が植物細胞を破壊し、除草効果を示すと考えられている。

国内では、1965 年に初回農薬登録された。海外では米国、カナダ、豪州、南米等で登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、飼料中の

残留基準値設定の要請がなされている。

残留基準値はパラコートとして設定されているが、各試験はパラコートジクロリドで実施されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験等［Ⅱ．１～６］は、表 1 に示す標識体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）からパラコートの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。なお、パラコートジクロリドの遊離体について「パラコート」と表記した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙 1 及び 2 に示されている。

表１　標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[met-^{14}C]パラコートジクロリド	パラコートジクロリドのメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
[met-^{14}C]パラコート 2 ヨウ化塩	パラコート 2 ヨウ化塩のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
[met-^{3}H]パラコートジクロリド	パラコートジクロリドのメチル基の炭素を ^{3}H で標識したもの
[pry-^{14}C]パラコートジクロリド	パラコートジクロリドのピリジン環の炭素を ^{14}C で標識したもの[a]
[met-^{14}C]パラコートイオン	パラコートイオンのメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
[pry-^{14}C]パラコートイオン	パラコートイオンのピリジン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの

[a]：ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素若しくは 5 及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの又はピリジン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものが用いられた。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①（単回及び反復経口投与）

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 1 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値、以下［１.（１）］において「低用量」という。）若しくは 50 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値、以下［１.（１）］において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口後に[met-^{14}C]パラコートジクロリドを低用量で単回経口投与（以下［１.（１）］において「反復経口投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。（参照 4、6、7、12、14、24）

①　吸収

尿及び糞中排泄試験［１.（１）④］で得られた尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から、単回経口投与後 72 時間の吸収率は、低用量投与群で少なくとも 14.0%～20.2%、高用量投与群で少なくとも 11.5%～14.0%と算出された。

②　分布

各投与群の動物から投与 72 時間後（反復経口投与群においては最終投与 72

時間後）に主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

残留放射能の分布に投与方法、投与量及び性別の違いによる顕著な差は認められず、残留放射能濃度は肺、腎臓等で比較的高く認められた。

いずれの投与群においても、各臓器及び組織中放射能は 0.02%TAR 以下であった。

表２　投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g[#]）

標識体	投与方法	投与量[#]	性別	試料
[met-^{14}C]パラコートジクロリド	単回経口	1 mg/kg 体重	雄	肺(0.023) 、腎臓(0.010)、心臓(0.006)、カーカス[a](0.006)、脳(0.005)、腹部脂肪(0.005)、筋肉(0.005)、脾臓(0.005)、大腿骨(0.004)、肝臓(0.003)、生殖腺(0.003)、全血(0.002)、血漿(<0.001)
			雌	肺(0.020)、腎臓(0.011)、脾臓(0.005)、大腿骨(0.005)、カーカス(0.005)、心臓(0.004)、脳(0.004)、生殖腺(0.004)、筋肉(0.003)、肝臓(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001) 、腹部脂肪(<0.004)
		50 mg/kg 体重	雄	肺(0.661)、カーカス(0.401)、脾臓(0.200)、腎臓(0.185)、心臓(0.185)、肝臓(0.159)、筋肉(0.156)、脳(0.112)、腹部脂肪(<0.202)、大腿骨(0.136)、生殖腺(0.101)、全血(0.078)、血漿(<0.085)
			雌	肺(1.08)、カーカス(0.414)、腎臓(0.367)、脾臓(0.247)、心臓(0.240)、生殖腺(0.216)、肝臓(0.194)、筋肉(0.189)、大腿骨(0.174)、血漿(0.157)、脳(0.150)、全血(0.091)、腹部脂肪(<0.140)
	反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	肺(0.037)、腎臓(0.020)、心臓(0.009)、脳(0.008)、カーカス(0.007)、脾臓(0.006)、筋肉(0.006)、生殖腺(0.005)、肝臓(0.005)、腹部脂肪(0.003)、大腿骨(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)
			雌	肺(0.023)、腎臓(0.015)、心臓(0.007)、脳(0.006)、カーカス(0.006)、脾臓(0.005)、筋肉(0.005)、大腿骨(0.004)、生殖腺(0.003)、肝臓(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)、腹部脂肪(<0.001)

[#]：パラコートイオン換算値

[a]：本試験において、カーカスは腹部脂肪、大腿骨、筋肉及び全血を含む。

③　代謝

尿及び糞中排泄試験［１.（１）④］で得られた投与後 72 時間（反復経口投与群においては最終投与後 72 時間）の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

尿中の主要成分として、未変化のパラコートが 93.6%TRR～96.0%TRR 認められた。そのほかに 3 種の代謝物が検出されたが、微量であったことから同定され

なかった。

糞中には未変化のパラコートが 49.7%TAR～71.9%TAR 認められ、代謝物は認められなかった。

表３　尿及び糞中の主要代謝物

投与方法	投与量#	試料	性別	パラコート a	代謝物 a
単回経口	1 mg/kg 体重	尿	雄	95.0	未同定 1(1.38)、未同定 2(3.66)
			雌	93.6	未同定 2(6.45)
		糞	雄	52.2	－
			雌	50.2	－
	50 mg/kg 体重	尿	雄	94.3	未同定 2(4.16)、未同定 3(1.56)
			雌	95.8	未同定 2(3.15)、未同定 3(1.08)
		糞	雄	71.9	－
			雌	60.0	－
反復経口	1 mg/kg 体重/日	尿	雄	96.0	未同定 2(3.48)、未同定 3(0.53)
			雌	95.7	未同定 2(4.28)
		糞	雄	49.7	－
			雌	53.3	－

注）試料採取は投与後 72 時間（反復経口投与群においては最終投与後 72 時間）。
未同定：未同定代謝物
－：同定された代謝物はなかった。
#：パラコートイオン換算値
a：尿は%TRR、糞は%TAR。

④　排泄

各投与群における投与後 72 時間（反復経口投与群においては最終投与後 72 時間）の尿、及び糞並びにケージ洗浄液を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても投与放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で尿中に 9.21%TAR～18.8%TAR、糞中に 49.6%TAR～74.1%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 72 時間では、尿及び糞中に 90%TAR 以上排泄され、ケージ洗浄液中には 0.37%TAR～1.44%TAR 認められた。

表４　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与方法	単回経口投与				反復経口投与	
	投与量#	1 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重/日	
	採取時間[a] (hr)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0～12	16.7	9.89	7.53	9.84	17.1	8.95
	0～24	17.9	11.6	9.21	11.6	18.8	10.3
	0～72	19.1	12.6	10.9	13.6	20.0	11.3
糞	0～12	24.0	16.6	6.05	7.55	4.25	15.7
	0～24	63.1	74.1	54.5	49.6	68.3	70.7
	0～72	72.4	79.9	81.2	77.7	71.1	81.4
ケージ洗浄液	72	1.07	1.40	0.64	0.37	1.44	1.23

#：パラコートイオン換算値
[a]：反復経口投与群においては最終投与後の時間

（２）ラット②（単回経口投与）

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算では 14.5 mg/kg 体重）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。また一群雄 1 匹を用いて、投与 1 及び 24 時間後に全身オートラジオグラフィーが作成され、臓器及び組織中放射能の分布が確認された。（参照 6、7）

①　吸収

a.　血中濃度推移

全血中薬物動態学的パラメータは表 5 に示されている。

全血中放射能濃度は、投与 1 時間後に C_{max} に達した後、二相性の減衰を示し、$T_{1/2}$ はα相が 1.36 時間、β相が 17.7 時間であった。投与 48 時間後では検出限界以下であった。

表５　全血中薬物動態学的パラメータ

T_{max}(hr)	1
C_{max}(μg/mL)	1.03
$T_{1/2}$(hr)	α相：1.36、β相：17.7
$AUC_{0\text{-}24}$(hr・μg/mL)	4.08

b.　吸収率

尿及び糞中排泄試験［１.（２）④］で得られた尿中放射能から、投与後 24 時間の吸収率は少なくとも 17.8%であった。

② 分布

a. 分布試験

投与後 120 時間の全血並びに主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

残留放射能濃度は、投与 1 時間後では消化管、腎臓、肝臓等で比較的高く認められたが、投与 24 時間後では消化管、肺、腎臓等で、120 時間後では肺で比較的高く認められた。

表６　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g*）

投与量#	性別	投与 1 時間後	投与 24 時間後	投与 120 時間後
14.5 mg/kg 体重	雄	胃(16.1)、小腸(6.91)、腎臓(6.47)、大腸(4.92)、十二指腸(4.81)、肝臓(1.88)、脾臓(1.21)、肺(1.10)、甲状腺(1.07)、膵臓(1.05)、脂肪(1.04)、全血(0.84)、下垂体(0.77)、下顎腺(0.70)、副腎(0.69)、胸腺(0.41)、筋肉(0.40)、心臓(0.40)、精巣(0.26)、小脳(0.10)、大脳(0.09)	大腸(2.63)、肺(0.88)、腎臓(0.72)、胃(0.43)、小腸(0.40)、副腎(0.30)、十二指腸(0.30)、下顎腺(0.23)、脾臓(0.20)、心臓(0.18)、筋肉(0.15)、肝臓(0.13)、胸腺(0.12)、膵臓(0.11)、脂肪(0.09)、大脳(0.08)、小脳(0.08)、精巣(0.08)、全血(0.05)	肺(0.16)、胃(0.11)、大脳(0.07)、小脳(0.06)、筋肉(0.04)、腎臓(0.03)、十二指腸(0.03)、脾臓(0.03)、精巣(0.03)、その他の臓器及び組織(ND)

注）消化管に内容物を含むかどうかについて、参照した資料に記載がなかった。

*：親化合物相当、#：パラコートイオン換算値 、ND：検出限界以下

b. 全身オートラジオグラフィー

投与 1 時間後では消化管内容物で最も高い放射活性が認められ、軟骨、肝臓及び腎臓で比較的高かった。また、褐色脂肪組織、唾液腺、下垂体、肺及び脾臓において、全血と同程度以上の放射活性が認められた。他の臓器及び組織では全血に比べて放射活性が低く、特に脊髄及び中枢神経系における放射活性は僅かであった。

投与 24 時間後では消化管内容物で放射活性が高く、そのほかに、肺、腎臓及び歯根で僅かな放射能分布が認められた。

③ 代謝

投与 1 時間後の血漿並びに投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要成分はいずれも未変化のパラコートであり、尿中では 94.5%TRR、糞中では 96.7%TRR 認められた。血漿については、抽出画分中放射能が僅かであったことから分析されなかった。

［1.（1）③及び（2）③］から、ラットにおいてパラコートはほとんど代謝されないと考えられた。

④ 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は、投与後 24 時間で尿中に 17.8%TAR、糞中に 69.1%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。尿及び糞中に、投与後 48 時間では 95.5%TAR、投与後 96 時間では 96.3%TAR 排泄された。

表 7　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与方法	単回経口投与
	投与量#	14.5 mg/kg 体重
	採取時間(hr)	雄
尿	0～24	17.8
	0～48	18.4
	0～96	18.6
糞	0～24	69.1
	0～48	77.1
	0～96	77.7

#：パラコートイオン換算値

（3）ラット③（単回経口及び皮下投与）

Wistar ラットに[met-^{14}C]パラコートジクロリドを投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 6、7、14、18）

① 試験 1

Wistar ラット（一群雄 1 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 4 又は 6 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与放射能は、投与後 2 日で、4 mg/kg 体重投与群では尿中に 6%TAR、糞中に 95%TAR 排泄され、6 mg/kg 体重投与群では尿中に 5.6%TAR、糞中に 89%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。

表８　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与方法	単回経口投与	
	投与量	4 mg/kg 体重	6 mg/kg 体重
	採取時間(日)	雄	雄
尿	0-1	5	5
	0-2	6	5.6
	0-3	6	5.6
糞	0-1	75	38
	0-2	95	89
	0-3	96	93
	0-4	96	93

② 試験２

Wistar ラット（雄 3 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 2 日の尿を採取して、放射能測定及び比色定量による尿中の未変化のパラコートの定量が実施された。

結果は表 9 に示されている。

投与放射能は投与後 2 日の尿中に 11.9%TAR 排泄され、未変化のパラコートは 10.2%TAR 認められた。

表９　尿中放射能及び未変化のパラコート（%TAR）

投与量	動物	尿中放射能		パラコート		代謝物 [a]
		0-1 日	0-2 日	0-1 日	0-2 日	
50 mg/kg 体重	No.1	5.7	14.3	5.2	12.5	1.8
	No.2	5.2	8.6	4.5	7.4	1.2
	No.3	8.4	12.7	7.0	10.6	2.1
	平均	6.4	11.9	5.6	10.2	1.7

[a]：投与後 2 日の尿中放射能から未変化のパラコートとして認められた放射能を引いた値

③ 試験３

Wistar ラット（一群雄 1 又は 2 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 12.5 又は 13.2 mg/kg 体重で単回皮下投与し、投与後 24 時間の尿を採取して、放射能測定及び比色定量による尿中の未変化のパラコートの定量が実施された。

投与放射能は尿中に 80.5%TAR～98%TAR 排泄され、未変化のパラコートが 79.5%TAR～96%TAR 認められた。

④ 試験４

Wistar ラット（雄 2 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 0.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間の糞を採取して、放射能測定及び比色定量による糞中の未変化のパラコートの定量が実施された。

投与放射能は糞中に 69.3%TAR～91.0%TAR 排泄された。未変化のパラコート

が 30.0%TAR～64.7%TAR 認められたことから、約 30%TAR は代謝物として排泄されたと考えられた。

⑤ 試験５

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 3 匹）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 0.7 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で投与放射能の胆汁中への排泄は認められなかった。

⑦ 試験６

Wistar ラットの糞（未処理及び滅菌処理）の 20%ホモジネート 10 mL にパラコート（583 μg）を添加し、37℃で、21 又は 69 時間インキュベートして、パラコートの分解に及ぼす糞中微生物の影響検討試験が実施された。

パラコートの消失率は、未処理の糞ホモジネートでは処理 21 時間後に 38%、処理 69 時間後に 43%であったが、滅菌処理の糞ホモジネートでは処理 21 時間後に 4%、処理 69 時間後に 11%であった。

以上の結果から、投与放射能はラット体内でほとんど代謝を受けず、経口投与では主に糞中に速やかに排泄されると考えられた。また、経口投与された放射能の一部は腸内微生物により分解され糞中に排泄されると考えられた。胆汁中排泄は認められず、体内に吸収された放射能の主要排泄経路が尿中排泄であり、経口投与試験における尿中排泄率から消化管を介した吸収率は低いと考えられた。

（４）ラット④（単回経口投与）

Wistar（Alpk/AP）ラット（一群雄 5 匹）に、[met-^{3}H]パラコートジクロリド及びエチレン基の炭素を ^{14}C で標識したジクワットジブロミド[1]を単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。本試験は、パラコート単剤又はパラコート・ジクワット混合剤投与による、パラコートの分布及び排泄の差の有無を検討することを目的として実施された。試験区の構成は表 10 に示されている。（参照 6、7）

[1] ジクワットジブロミド：9,10-dihydro-8a,10a-diazoniaphenanthrene dibromide 又は 6,7-dihydrodipyrido [1,2-a:2',1'-c] pyrazine-5,8-diium dibromide（IUPAC）はビピリジリウム系除草剤である。

表 10　動物体内運命試験（ラット）④の試験区の構成

試験区	投与量(mg/kg#)	
	ジクワット	パラコート
1	45.7	－
2	－	10.1
3	10.3	11.0
4	－	45.6

#：パラコートイオン換算値
－：該当なし

a.　分布

いずれの投与群においても、全血に比べて血漿中濃度が高く、全血及び血漿中濃度は投与 2～8 時間後に最も高かった。また、臓器及び組織中放射能濃度は、腎臓及び肺で比較的高かったが、いずれの試料においても 0.1%TAR 未満であった。

試験区 2 及び 3 において、ジクワットの有無にかかわらず、パラコートの分布パターンに顕著な差は認められなかった。

b.　排泄

各投与群における尿及び糞中排泄率は表 11 に示されている。

パラコート単独投与群（試験区 2 及び 4）において、投与放射能は投与後 24 時間では尿中に 6.3%TAR～8.2%TAR、糞中に 34.9%TAR～68.8%TAR 排泄され、投与後 48 時間では尿中に 8.2%TAR～12.7%TAR、糞中に 49.8%TAR～93.0%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。

試験区 2 及び 3 において、ジクワットの有無にかかわらず、パラコートの排泄パターンに顕著な差は認められなかった。

表 11　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与群	試験区 1		試験区 2		試験区 3				試験区 4	
	ジクワット (高用量)		パラコート (低用量)		ジクワット (低用量)		パラコート (低用量)		パラコート (高用量)	
試料採取時間	0-24 hr	0-48 hr	0-24 hr	0-48 hr	0-24 hr	0-48 hr	0-24 hr	0-48 hr	0-24 hr	0-48 hr
尿	3.6	7.0	6.3	8.2	3.4	4.4	3.4	5.6	8.2	12.7
ケージ洗浄液	0.3	2.0	0.4	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.4	0.6
糞	52.0	43.5	68.8	93.0	62.3	92.1	58.7	83.7	34.9	49.8
消化管内容物	40.2	29.0	22.6	0.3	29.4	0.6	27.0	0.4	45.6	21.1

（5）ラット⑤（単回皮下投与）

SD ラット（雄、匹数不明）に ^{14}C パラコート（標識部位不明）を 72 μmol/kg 体重で単回皮下投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は速やかに吸収され、全血中放射能濃度は投与 20 分後に C_{max}（58 μmol/L）となった。薬物動態は 2 コンパートメントモデルを示し、平均の $T_{1/2}$ は約 40 時間であった。臓器中放射能濃度は、投与 40 分後に腎臓（358 nmol/g）及び肺（64 nmol/g）で比較的高かった。

病理組織学的検査において肺への影響が認められたが、腎臓への影響は認められなかった。（参照 14）

（６）ラット⑥（単回静脈内投与）

SD ラット（性別不明、一群 4 又は 5 匹）に[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 20 又は 28 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

20 mg/kg 体重投与群において、血漿中放射能濃度について $T_{1/2}$ はα相が 23 分、β相が 56 時間と算出され、全血中放射能濃度は血漿中濃度と同等であった。比色定量により、投与後 1 日の血漿中のみに未変化のパラコートが認められた。

臓器及び組織中放射能濃度について、投与 5 分後では血漿に比べて腎臓で 3 倍高く、肝臓、筋肉及び肺は血漿に比べて低かったが、投与約 4 時間後では肺で、投与 10 日後では筋肉で最も高かった[2]。また、副腎、脾臓、心臓、回腸及び十二指腸における放射能濃度推移は腎臓と同等であった。精巣、胃及び胸腺における放射能濃度推移は、腎臓に比べて低く、肝臓と同等であった。

28 mg/kg 体重投与群において、投与後 18 時間の血漿、肺及び筋肉中濃度は 20 mg/kg 体重投与群に比べて約 40%高かったが、腎臓及び肝臓中濃度に顕著な差は認められなかった。

更に、ジクワット投与群（20 mg/kg 体重、単回静脈内投与）との比較において、少なくとも投与後 10 日間までに、パラコート濃度がジクワット濃度に比べて肺では 8～33 倍、筋肉では 2～16 倍高値を示した。他方、腎臓では投与 7 日後以降、肝臓では試験期間を通じて、パラコート濃度がジクワット濃度に比べて低かった。心臓、副腎、脾臓、胃、回腸、精巣及び胸腺では、パラコート濃度が 2～8 倍高かった。血漿中濃度はいずれの投与群においても同等であった。（参照 6、7）

（７）ラット⑦（単回腹腔内投与）

ラット（詳細不明）にパラコート 2 ヨウ化塩を 15 mg/kg 体重で単回腹腔内投与して、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間で胆汁中排泄率は投与量の 1%未満であった。また、尿中に代謝物は認められなかった。（参照 18）

[2] 肺中放射能濃度について $T_{1/2}$ はα相が 20 分以内、β相が 50 時間と算出された。また、筋肉中放射能濃度について $T_{1/2}$ はα相が 3～4 時間、β相が 4～5 日と算出された。

（8）マウス

ICR 又は Alderley Park マウス（一群雌 5 匹）に、パラコートジクロリドを 200 mg/kg 体重で単回経口投与して、血漿中パラコート並びに BUN 及び Cre 濃度推移について検討された。

血漿中のパラコート濃度は表 12 に示されている。

ICR マウス投与群で投与後 24 時間に 1 例の死亡が認められた。

いずれの投与群においても血漿中パラコート濃度は投与 15 分以内に C_{max} となり、投与後 4 時間で経時的に減衰したが、ICR マウスでは投与 7～24 時間にかけて、Alderley Park マウスでは投与 4～7 時間にかけて、それぞれ濃度増加が認められた。AUC は、ICR マウスでは 55.2 hr・μg/mL、Alderley Park マウスでは 32.7 hr・μg/mL であった。

血漿中 BUN 濃度について、ICR マウスでは投与 7～24 時間に 2～3 倍に、Alderley Park マウスでは投与 7～12 時間に約 3 倍に増加した。他方、いずれの投与群においても、血漿中 Cre 濃度について検体投与による影響は認められなかった。（参照 23）

表 12　血漿中のパラコート濃度（μg/mL）

系統	投与後時間(hr)							
	0.25	0.5	1	2	4	7	12	24
ICR	6.81	5.77	4.38	4.16	2.09	0.72	1.75	3.43
AP	6.85	6.03	4.55	3.24	1.61	1.72	1.13	0.28

注）ラジオイムノアッセイによる測定結果。
AP：Alderley Park

（9）ラット及びマウス

Wistar ラット又はマウス（系統不明）に[met-^{14}C]パラコート 2 ヨウ化塩又は非標識パラコートジクロリドを投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 6、7、14、18）

①　分布（ラット、混餌投与）

Wistar ラット（一群雄 10 匹、250 ppm 投与群のみ一群雌雄各 10 匹）に、パラコートジクロリドを 0、50、120 又は 250 ppm（パラコートイオン換算値）で 2、4 又は 8 週間混餌投与して、体内分布試験が実施された。また、250 ppm 投与群（雄 10 匹）については、2 週間の投与期間終了後に基礎飼料を 7 日間投与する休薬群も設けられた。

各臓器及び組織中のパラコート濃度は表 13 に示されている。

いずれの投与群においても、各臓器及び組織中のパラコート濃度は消化管及び肺で比較的高く認められた。投与放射能の蓄積性は認められず、250 ppm 投与群において放射能分布に性差は認められなかった。休薬群では、いずれの臓器及び

組織においてもパラコートは検出されなかった。

表 13　各臓器及び組織中のパラコート濃度（μg/g）

投与量	性別	投与 2 週	投与 4 週	投与 8 週
50 ppm	雄	胃(0.96)、小腸(0.25)、大腸(0.24)、筋肉(0.14)	胃(0.32)、大腸(0.17)、小腸(0.10)	小腸(0.31)、胃(0.20)、大腸(0.12)
120 ppm	雄	大腸(1.32)、胃(0.84)、小腸(0.79)、腎臓(0.36)、肺(0.24)、筋肉(0.10)	大腸(0.72)、胃(0.30)、小腸(0.27)、肺(0.17)、腎臓(0.10)	大腸(0.62)、肺(0.35)、小腸(0.27)、胃(0.23)、腎臓(0.23)、脳(0.20)
250 ppm	雄	大腸(3.32)、肺(2.44)、小腸(1.81)、腎臓(0.96)、胃(0.90)、肝臓(0.28)、全血(<0.10)	大腸(3.06)、小腸(2.12)、肺(1.07)、胃(0.42)、腎臓(0.36)、肝臓(0.21)、全血(<0.10)	大腸(7.48)、小腸(3.40)、胃(2.40)、腎臓(1.80)、肺(1.60)、筋肉(1.46)、肝臓(1.15)、全血(<0.10)
	雌	大腸(4.20)、小腸(3.28)、胃(2.15)、肺(1.22)、腎臓(0.57)、肝臓(0.17)、脳(0.11)、全血(<0.10)	大腸(13.8)、小腸(4.54)、肺(1.73)、腎臓(1.13)、胃(0.87)、肝臓(0.41)、脳(0.20)、全血(<0.10)	大腸(8.78)、小腸(3.09)、胃(2.37)、肺(2.21)、筋肉(0.77)、腎臓(0.56)、肝臓(0.39)、全血(<0.10)

注）・比色定量による測定結果（パラコートイオン換算値）
・50 及び 120 ppm 投与群の全血、250 ppm 投与群の投与 2 及び 4 週の筋肉並びに投与 8 週の脳（雄）は、いずれも測定されていない。
・消化管について、内容物を含むかどうか参照した資料に記載がなかった。

② 全身オートラジオグラフィー（マウス）

マウス（一群雄 2 匹）に[met-^{14}C]パラコート 2 ヨウ化塩を 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回静脈内投与して、全身オートラジオグラフィーにより臓器及び組織中放射能の分布が確認された。

臓器及び組織中放射能は、投与 10 分後では軟骨組織及び肝臓で比較的高い活性が認められた。また、骨格筋に比べて心筋で高く、小腸粘膜細胞でも高く認められたが、中枢神経系には認められなかった。

投与 1 時間後では各臓器及び組織における放射能分布に顕著な変化は認められなかったが、尿及び腸管上皮中放射活性の増加が認められた。

投与 24 時間後では肺に放射活性が認められ、脳及び脊髄にも僅かに認められた。投与 72 時間後では、胃及び消化管内容物にのみ放射活性が認められた。

③ 尿中排泄試験（ラット）

Wistar ラット（雄 4 匹）に[met-^{14}C]パラコート 2 ヨウ化塩を 60 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回経口投与して、尿中排泄試験が実施された。

投与放射能は、投与後 4 日に 9.6%TAR、投与 5～8 日に 0.34%TAR、投与 9～17 日に 0.05%TAR、投与 18～28 日に 0.017%TAR が、それぞれ尿中に排泄された。

（１０）ラット、モルモット及びサル

SD ラット（雄、計 61 匹）、モルモット（系統不明、雌雄、計 21 匹）及びカニクイザル（性別不明、計 3 匹）に、^{14}C パラコートジクロリド（標識部位不明）を単回経口投与（ラット：126 mg/kg 体重、モルモット：22 mg/kg 体重、カニクイザル：50 mg/kg 体重）して、動物体内運命試験が実施された。

ラットでは投与後 5 日に死亡例が多く認められた。血清中放射能濃度は投与 30～60 分後に C_{max} となり、血清中に比べて肝臓、腎臓及び肺で高い放射能濃度が認められた。投与放射能はほとんど消化管から吸収されなかった。モルモットを用いた試験においても同様の結果が認められた。

カニクイザルでは投与 8 日後に 1 例が死亡した。血清中放射能濃度は投与後 1 時間で T_{max} となり、投与後 1 日で急速に減衰したが、投与 1～7 日後では定常状態（最大 0.2 μg/mL）であった。投与放射能は投与後 1 日で尿中に 8.9%TAR、糞中に 12.6%TAR 排出された。その後、尿及び糞中排泄量は経時的に減少したが、投与 21 日後においても尿及び糞中に 0.5%TAR 排泄され、投与後 21 日の総排泄量は 71.0%TAR であった。（参照 14、24）

（１１）ウサギ①（単回経口投与）

NZW ウサギ（一群雌 4 又は 5 匹）に[met-^{14}C]パラコートイオンを 2 又は 30 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照 6、7、18、24）

①　吸収

a.　血中濃度推移

2 mg/kg 体重投与群において、血漿中パラコート濃度[3]は投与約 1 時間後に C_{max} となり、その後急速に低下して、投与 7 時間後では検出限界以下となった。AUC は 3.76 hr・μg/mL と算出された。血漿中 BUN 及び Cre 濃度について、検体投与による影響は認められなかった。

30 mg/kg 体重投与群において、血漿中パラコート濃度は投与約 1 時間後に C_{max} となり、投与 48 時間後まで二相性の減衰が認められた。AUC は 29.7 hr・μg/mL と算出された。投与 48～72 時間後に血漿中 BUN 及び Cre 濃度並びに血漿中パラコート濃度の増加が認められた。

b.　吸収率

排泄試験［１.（６）③］で得られた尿中放射能から、2 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の吸収率は少なくとも約 6%であった。

[3] ラジオイムノアッセイによる測定

② 分布

2 mg/kg 体重投与群では投与 144 時間後、30 mg/kg 体重投与群では投与後 72 時間に採取された血漿、肝臓、肺及び腎臓を試料として、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

残留放射能濃度は腎臓で比較的高く認められた。

表 14　各臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	2 mg/kg 体重	30 mg/kg 体重				
試料	試料採取時間(hr)					
	144	1	4	24	48	72
血漿	ND	5.39	2.01	0.35	0.11	0.48
肝臓	0.029	3.76	2.16	1.48	1.75	1.94
肺	0.076	1.85	1.48	1.23	1.12	1.00
腎臓	0.023	14.7	3.03	1.23	2.48	2.67

ND：検出限界（6 ng/mL）以下

③ 排泄

2 mg/kg 体重投与群において、投与放射能は投与後 24 時間で尿中に約 6%TAR、糞中に約 60%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。投与後 7 日で 94%TAR 排泄された。尿量に投与による影響は認められなかった。

30 mg/kg 体重投与群において、投与後の尿及び糞排泄量が顕著に減少し、投与後 24 時間の排泄量は僅かであった[4]。投与後 48 時間で糞中に 3%TAR、投与後 72 時間で尿中に 8%TAR 排泄された。

④ 病理組織学的検査等

30 mg/kg 体重投与群において、体重減少並びに摂餌量減少及び摂水量減少が認められた。また、投与 72 時間後に 1 例で胃壁粘膜下水腫及び粘膜扁平上皮化生が認められた。

腎臓において、投与 24 時間後に近位尿細管水腫性変化（S2 セグメント）が認められ、投与 72 時間後では同所見の程度増強のほか、近位尿細管多発性壊死、尿細管拡張及び管腔内円柱が認められた。

2 mg/kg 体重投与群において、検体投与による影響は認められなかった。

（１２）ウサギ②（単回点眼投与）

NZW ウサギ（一群雌 1 匹、計 3 匹）に[met-^{14}C]パラコートを 25 mg/動物の用量で単回点眼投与（片眼）して、動物体内運命試験が実施された。

[4] 試験期間中の尿量は対照群に比べて約 50%減少した。

各個体への投与量における尿及び糞中排泄率は表 15 に示されている。

局所麻酔をされなかった個体では、中程度の眼刺激性（結膜発赤、化膿及び粘液状分泌物）が認められた。また、同個体では、血漿中パラコート濃度[5]のピークは投与 15～30 分後及び投与 1～2 時間後に認められた。

臓器中放射能濃度は相対的に低く、腎臓で 0.14～0.18 μg/g、肝臓で 0.11～0.32 μg/g、肺で 0.17～0.18 μg/g であった。

いずれの臓器においても、病理組織学的所見は認められなかった。（参照 24）

表 15　各個体への投与量における尿及び糞中排泄率（単回点眼投与）

試料	試料採取時間(hr)	個体 1：20.8 mg[a]/動物		個体 2：9.4 mg[a、b]/動物		個体 3：12.2 mg[c]/動物	
		濃度(μg[#])	%TAR	濃度(μg[#])	%TAR	濃度(μg[#])	%TAR
尿	3	385	1.85	4,320	45.7[d]	45.1	0.37
	7	121	0.58	118	1.25	241	1.98
	12	120	0.58	31.0	0.33	255	2.09
	24	95.9	0.46	11.0	0.12	120	0.98
	48	85.8	0.41	119	1.26	79.8	0.65
糞	12	783	3.76	1,410	15.0	119	0.97
	24	675	3.24	266	2.81	9.85	0.08
	48	1,350	6.48	311	3.29	87.2	0.71

注）各動物への実投与量は、予定投与量から流出分（ガーゼ回収分）を差し引いた値として算出された。
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：脱イオン水（pH 4.22）溶液を投与された。
[b]：局所麻酔下で投与された。
[c]：脱イオン水（pH 7.08）溶液を投与された。
[d]：ケージ内への投与液の流出の可能性が考えられる。

（１３）イヌ

イヌ（グレイハウンド、雌、匹数不明）に ^{14}C パラコート（標識部位不明）を単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

30～50 μg/kg 体重投与群において、投与放射能は速やかに尿中に排泄され、クリアランスは糸球体ろ過量に比べて多かった。

高用量（20 mg/kg 体重）投与群では、腎不全に伴う Cre 及びパラコートクリアランスの減少が認められた。（参照 14）

（１４）サル

①　試験１（単回経口投与）

カニクイザル（雄 3 匹）に ^{14}C パラコート（標識部位不明）を 85 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度は、2 匹では投与 2 時間後に、1 匹では投与 10 時間後に C_{max}

[5] ラジオイムノアッセイによる測定

となった。

投与放射能の腎クリアランスは、投与後 10 時間では高かったが、投与 14 時間後には腎不全に伴い著しく減少した。また、投与放射能のクリアランスは Cre クリアランスに比べて大きかった。（参照 14）

② 試験２（筋肉内投与）

カニクイザル（性別及び匹数不明）に標識パラコート（詳細不明）を 607 μg/動物の用量で筋肉内投与して、排泄試験が実施された。

投与放射能は、尿中に、投与後 24 時間では 43.5%TAR～51.5%TAR、投与後 7 日では 52.3%TAR～72.3%TAR（平均 58.6%TAR）排泄された。（参照 17、18）

（１５）ウシ

泌乳牛（フリージアン種、雌 1 頭）に[met-^{14}C]パラコートジクロリドを約 8 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、尿、糞及び乳汁が投与後 9 日間採取された。

尿、糞及び乳汁中排泄率は表 16、乳汁及び尿中の主要代謝物は表 17 に、それぞれ示されている。

投与放射能は、投与後 3 日で尿中に 0.65%TAR、糞中に 89.4%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。乳汁中放射能濃度は投与翌日に最大 0.0050 μg/g（午後採取試料、パラコートイオン換算値）認められ、その後は経時的に減少し、乳汁中への移行は投与後 9 日で 0.0032%TAR と極めて僅かであった。

乳汁中の主要成分として、未変化のパラコートのほか、代謝物 B 及び C が 10%TRR を超えて認められた。また、^{14}C 標識メチルを取り込んだラクトースが 27.5%TRR～28%TRR 認められた。

尿中の主要成分として、未変化のパラコートのほか、代謝物 B、C、D 及び E が認められた。また、投与後 4 日の糞中の主要成分として、未変化のパラコートが 95%TRR 以上認められた。（参照 4、6、7、12）

表 16　尿、糞及び乳汁中排泄率（%TAR）

試料採取日	尿	糞	乳汁
0-1 日	0.31	25.9	0.0009
0-2 日	0.57	75.4	0.0019
0-3 日	0.65	89.4	0.0024
0-5 日	0.69	94.8	0.0029
0-9 日	0.71	95.6	0.0032

表 17　乳汁及び尿中の主要代謝物（%TRR）

標識体	試料	試料採取日(日)		パラコート	代謝物
[met-^{14}C]パラコートジクロリド	乳汁	同位元素希釈法	1	15	G(27.5)、C(15)、B(3)
			2	17.5	G(27.5)、B(18)、C(17.5)
			3	9	G(28)、C(25)、B(10)
	尿	燃焼法	1	92[a]	B(4)、D(4)、E(<1)
			2	80[a]	B(12)、E(6)、D(2)
			3	81[a]	E(11)、B(8)、D(<1)
			4	63[a]	E(20)、D(10)、B(7)
			5	59[a]	B(26)、E(15)、D(<1)
		同位元素希釈法	1	90	B(6.8)、C(4)
			3	70	B(12)、C(6)
			5	62.5	C(25)、B(8.2)

注）乳汁中には非放射性ラクトースが 4%含まれていた。本試験で認められた放射性ラクトースは、[met-^{14}C]パラコートジクロリドの脱メチル化により生じた ^{14}C 標識メチルを取り込んだラクトースと考えられた。

[a]：パラコート及び代謝物 C の合量

（１６）ブタ①

ブタ（Large white×Welsh 種、雄 1 頭）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 50 mg/kg 飼料（パラコートイオン換算値）の用量で、1 日 2 回（計 2.3 mg/kg 体重相当）、7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、全血（初回投与後 6 時間並びに各投与日の投与前後）並びに尿及び糞が試験期間中に採取されたほか、各臓器及び組織が最終投与 2 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 18 に示されている。

投与放射能は、尿中に 3.4%TAR、糞中に 69%TAR 排泄された。また消化管内容物に 13.4%TAR 認められた。全血中放射能について、初回投与後では投与 2 時間後に C_{max} となり、その後緩やかに減衰した。反復投与による蓄積性は認められなかった。臓器及び組織中放射能濃度は、腎臓及び肝臓で比較的高く認められた。

各試料中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。また、肝臓において代謝物 B 及び C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、6、7、12、14、18）

表 18　各試料中の残留放射能（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (μg/g#)	パラコート	代謝物
[met-^{14}C] パラコートジクロリド	筋肉(後肢上部)	0.03	94	－
	筋肉(前肢上部)	0.06	106	－
	脂肪(皮下)	0.02	115	－
	脂肪(腹腔内)	0.06	102	－
	肝臓	0.20	73	C(7)、B(0.6)
	腎臓	0.46	109	－
	心臓	0.12	104	－
	肺	0.12	105	－
	脳	0.02	108	－
	全血	0.07	104	－

#：パラコートイオン換算値
－：同定された代謝物はなかった。

（１７）ブタ②

ブタ（Large white×Welsh 種、雄 1 頭）に、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを 50 mg/kg 飼料（パラコートイオン換算値）の用量で、1 日 2 回（計 2.8 mg/kg 体重相当）、7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、尿及び糞が試験期間中に採取されたほか、各臓器及び組織が最終投与 2 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能は表 19 に示されている。

投与放射能は、尿中に 2.8%TAR、糞中に 72.5%TAR 排泄された。臓器及び組織中放射能濃度は、腎臓で比較的高く認められた。

各試料中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。また、肝臓において代謝物 C が認められたが、10%TRR 未満であった。（参照 4、6、7、12、14、18）

表 19　各試料中の残留放射能（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (μg/g#)	パラコート	代謝物
[met-^{14}C] パラコートジクロリド	筋肉(後肢上部)	0.05	92.6	－
	筋肉(前肢上部)	0.05	94.9	－
	脂肪(皮下)	0.01	105	－
	脂肪(腹腔内)	0.01	106	－
	肝臓	0.10	69.6	C(3.6)
	腎臓	0.38	101	－
	心臓	0.08	81.3	－
	肺	0.10	94.3	－
	脳	0.03	62.3	－
	全血	0.06	71.2	－

#：パラコートイオン換算値
－：同定された代謝物はなかった。

（１８）ヤギ

ヤギ（English White 種、雌 1 頭）に、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを約 1.7 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）の用量で、1 日 2 回、7 日間混餌投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、尿及び糞は 1 日 1 回、乳は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 4 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能及び主要代謝物は表 20 に示されている。

投与放射能は、尿中に 2.4%TAR、糞中に 50.3%TAR 排泄され、消化管（内容物を含む）に 33.2%TAR 認められた。乳汁中放射能濃度は投与期間中増加し、投与 7 日に最大 0.0092 μg/g（パラコートイオン換算値、1 日当たりの投与放射能の 0.003%相当）となった。臓器及び組織中放射能濃度は、腎臓及び肝臓で比較的高く認められた。

各試料中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。そのほかに、肝臓において代謝物 B 及び C が、腹腔内脂肪において代謝物 C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、6、7、12、14、18）

表 20　各試料中の残留放射能及び主要代謝物（%TRR）

試料	試料採取日	残留放射能濃度 (μg/g[#])	パラコート	代謝物
乳汁[a]	投与 1 日	0/<0.001		
	投与 2 日	0.0010/0.0013		
	投与 4 日	0.0030/0.0038		
	投与 6 日	0.0064/0.0064		
	投与 7 日	0.0083/0.0092	75.7	－
心臓	最終投与 4 時間後	0.16	118	－
脳		0.13	106	－
肝臓		0.56	48.1	C(3.4)、B(3.2)
腎臓		0.74	94.5	－
肺		0.99～1.92[b]	102	－
前肢筋肉		0.08	90	－
後肢筋肉		0.12	99.7	－
腹腔内脂肪		0.03	49	C(6.5)
皮下脂肪		0.02	121	－
全血		0.06	81.7	－

／：分析されず、－：同定された代謝物はなかった。
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：残留放射能濃度は、投与日午後/投与翌日の午前（投与前）の順に記載した。
[b]：と殺時に嘔吐物が肺に逆流したことに起因した高値と考えられた。

（１９）ヒツジ

ヒツジ（品種及び性別不明、一群 1 頭）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリド及び非標識パラコートジクロリドの混合溶液を 23.3 mg/kg 体重の用量で単回経

口投与又は 0.915 mg/kg 体重の用量で単回皮下投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、経口投与群では尿及び糞が、皮下投与群では尿が、いずれも投与後 10 日間採取された。

尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。

経口投与群において、投与放射能は投与後 5 日で尿中に 3.79%TAR、糞中に 86.8%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。皮下投与群では、投与後 1 日で 69.6%TAR、投与後 5 日で 81.8%TAR が尿中に排泄された。

経口投与群において、投与後 4 日の尿中の主要成分として、未変化のパラコート（97%TRR～98%TRR）のほか、代謝物 B（約 1.5%TRR～3%TRR）及び C（1%TRR 未満）が認められた。また、投与 2～6 日の糞中の主要成分として、未変化のパラコート（約 98%TRR）のほか、代謝物 B（0.5%TRR～1.5%TRR）及び C（1%TRR 未満）が認められた。

皮下投与群において、投与後 4 日の尿中の主要成分として、未変化のパラコート（97%TRR）のほか、代謝物 B（2%TRR）及び C（痕跡程度）が認められた。（参照 4、6、7、12）

表 21　尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取日	単回経口投与		単回経皮投与
	尿	糞	尿
0-1 日	1.66	0.8	69.6
0-3 日	3.47	44.8	79.2
0-5 日	3.79	86.8	81.8
0-7 日	3.88	98.6	83.1
0-10 日	3.95	101	84.6

（２０）ニワトリ①

産卵鶏（Warren 種、雌 3 羽）に、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを 4.52 mg/羽/日（30 mg/kg 飼料相当、パラコートイオン換算値）の用量で 10 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。試料として、糞及び卵は毎日、各臓器及び組織は最終投与 4 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 22 及び 23 に、各試料中の主要代謝物 24 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 99%TAR 認められた。卵中放射能濃度は投与 8 日に採取された試料で最も高く、卵白に比べて卵黄で高かった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、腎臓、肝臓及び砂嚢で比較的高く認められた。

卵黄並びに臓器及び組織中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。そのほかに、肝臓及び腎臓において代謝物 C が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

排泄物中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。そのほかに、代

謝物 B 及び C が僅かに認められた。（参照 4、6、7、12、14、18）

表 22　卵中の残留放射能濃度（μg/g#）

試料採取日（日）	個体 2		個体 3		個体 4	
	卵黄	卵白	卵黄	卵白	卵黄	卵白
1	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	－	－
2	－	－	－	－	<0.001	<0.001
3	0.0125	<0.001	0.0264	<0.001	－	－
4	0.0053	<0.001	－	－	0.055	<0.001
5	－	－	－	－	0.038	<0.001
6	0.101	0.0014	0.136	0.0013	－	－
7	－	－	－	－	0.056	<0.001
8	0.181[a]	0.0014[a]	－	－	0.107	0.0010
9	－	－	－	－	－	－
10	－	－	－	－	－	－

#：パラコートイオン換算値、－：分析されず
[a]：全卵では 0.067 μg/g 相当となる。

表 23　臓器及び組織中の残留放射能濃度（μg/g#）

試料	個体 1	個体 2	個体 3
腎臓	0.087	0.128	0.123
肝臓	0.060	0.085	0.070
肺	0.020	0.026	0.041
心臓	0.030	0.034	0.026
砂嚢	－	0.079	0.079
胸筋	0.008	0.009	0.008
脚部筋肉	0.047	0.044	0.030
皮下脂肪	0.006	0.002	0.003
腹部脂肪	0.006	0.002	0.046[a]

#：パラコートイオン換算値、－：分析されず
[a]：他の 2 個体に比べて顕著に高かったことから、当該個体に特異的な異常値と考えられた。

表 24　各試料中の主要代謝物（%TRR）

試料	パラコート	代謝物
卵黄(投与 8 日)	103	－
肝臓	80.1	C(3.6)
腎臓	86.0	C(4.1)
肺	86.0	－
心臓	86.9	－
砂嚢	97.9	－
脚部筋肉	98.1	－
腹部脂肪[a]	82.6	－
排泄物	96.6	C(0.4)、B(0.25)

－：同定された代謝物はなかった。
[a]：1 羽（個体 3）の分析結果

（２１）ニワトリ②

産卵鶏（品種不明）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを単回又は反復強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 25 に示されている。

表 25　動物体内運命試験（ニワトリ②）の試験設計概要

試験	投与方法	動物数(羽)	試料	試料採取時間
I	単回強制経口投与 (5,850 μg[#])	1	排泄物	投与後 3 日間、毎日採取
II	保存ペレット[a]：18 日間、1 日 1 回強制経口投与 新鮮ペレット[b]：20 日間、1 日 1 回強制経口投与 (いずれも 6 mg/kg 飼料/日[#]相当)	2/群	卵、心臓、肝臓、腎臓、肺、砂嚢、筋肉及び脂肪	卵：毎日採取 臓器及び組織：最終投与 2 時間後又は 3 日後に採取

[#]：パラコートイオン換算値
[a]：投与 2 週間前に被験物質を添加した乾燥牛糞ペレット
[b]：投与開始前日に被験物質を添加した乾燥牛糞ペレット

試験 I において、投与放射能は投与後 3 日の排泄物中に 99.8%TAR 認められた。投与 1 及び 2 日後の排泄物中に未変化のパラコートは 98%TRR 以上認められた。

試験 II における卵中の残留放射能濃度は表 26 に、卵黄中の未変化のパラコートは表 27 に、各試料中の残留放射能濃度は表 28 に、それぞれ示されている。

卵中残留放射能濃度は卵白に比べて卵黄で高く、卵黄中放射能濃度は、保存ペレット投与群では最大 0.0230 μg/g、新鮮ペレット投与群では最大 0.0616 μg/g 認められた。臓器及び組織中残留放射能濃度は腎臓で比較的高く認められたが、いずれの投与群においても、最終投与 2 時間後採取試料に比べて最終投与 3 日後採取試料で低く、投与放射能の蓄積性は認められなかった。

卵黄中の主成分として、未変化のパラコートが認められた。（参照 6、7）

表 26　試験Ⅱにおける卵中の残留放射能濃度（μg/g[#]）

採取日（日）	保存ペレット投与群				新鮮ペレット投与群			
	卵黄		卵白		卵黄		卵白	
	個体 1	個体 2	個体 1	個体 2	個体 3	個体 4	個体 3	個体 4
1	0.0034	0.0011	ND	ND	0.0012	－	0.0002	－
2	－	ND	－	ND	0.0027	0.0022	0.0003	0.0003
3	0.0030	0.0056	0.0010	0.0008	0.0051	0.0025	0.0007	0.0006
4	0.0057	0.0075	0.0003	0.0007	0.0057	0.0072	0.0005	0.0010
5	0.0124	0.0176	0.0005	0.0004	0.0161	－	0.0007	－
6	0.0161	0.0162	0.0003	0.0001	0.0104	0.019	0.0008	0.0011
7	－	0.0117	－	0.0003	0.0179	－	0.0007	－
8	0.0151	0.0138	0.0003	0.0002	0.0189	0.0215	0.0009	0.0008
9	－	0.0230	－	0.0023	0.0206	0.0251	0.0014	0.0015
10	－	0.0133	－	0.0001	0.0242	0.0257	0.0006	0.0010
11	0.0180	0.0183	0.0004	0.0002	0.0187	0.0265	0.0009	0.0033
12	0.0139	0.0150	0.0004	0.0004	－	0.0318	－	0.0012
13	－	0.0154	－	0.0003	0.0616	－	0.0011	－
14	0.0117	0.0153	0.0003	0.0003	0.0237	0.0293	0.0012	0.0013
15	0.0135[a]	0.0148	0.0005[a]	0.0015	0.0231	0.0316	0.0014	0.0015
16	0.0146	0.0114	0.0002	0.0002	－	－	－	－
17	0.0170	0.0120	0.0003	0.0002	－	－	－	－
18[b]	0.0203	0.0147	0.0007	0.0003	0.027	0.0387	0.0019	0.0019
19		0.0138		0.0001	0.025	0.0327	0.0017	0.0015
20		0.0168		0.0004	0.026	0.0350	0.0013	0.0013
21		0.0107		0.0003	－	－	－	－
22[c]					0.025	0.0332	0.002	0.0025
23						0.0334		0.0011
24						0.0307		0.0020
25						0.0300		0.0005

[#]：パラコートイオン換算値、／：該当なし、－：分析されず
[a]：分析前に 14 日間室温で放置された。
[b]：保存ペレット投与群の投与終了日
[c]：新鮮ペレット投与群の投与終了日

表 27　試験Ⅱにおける卵黄中の未変化のパラコート（%TRR）

採取日	保存ペレット投与群	新鮮ペレット投与群
	個体 1 及び 2	個体 3 及び 4
6～12 日	96.7	92.1
15 日[a]	95.7	95.7

[a]：分析前に 14 日間室温で放置された。

表 28　試験Ⅱにおける各試料中の残留放射能濃度（μg/g#）

試料	保存ペレット投与群		新鮮ペレット投与群	
	個体 1	個体 2	個体 3	個体 4
	最終投与 2 時間後	最終投与 3 日後	最終投与 2 時間後	最終投与 3 日後
心臓	0.008	0.014	0.007	0.003
肝臓	0.022	0.018	0.030	0.005
肺	0.014	0.014	0.055	0.006
砂嚢	0.018	0.009	0.014	0.005
筋肉	0.063	0.006	0.006	0.004
脂肪	0.007	0.002	0.003	0.003
腎臓	0.135	0.002	0.060	0.003
卵巣	0.054	0.009	0.024	0.004

#：パラコートイオン換算値

畜産動物（ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ及びニワトリ）におけるパラコートの主要代謝経路は、①ピリジン環の酸化による代謝物 B の生成、②脱メチル化による代謝物 C の生成と考えらえた。

２．植物体内運命試験

（１）レタス及びにんじん

レタス（品種：Lobjoits）及びにんじん（品種：Early Nantes）を播種直後に、[pry-^{14}C]パラコートイオン及び非標識パラコートジクロリド混合溶液を、レタスについては 14.3 kg ai/ha、にんじんについては 14.7 kg ai/ha の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、レタス（葉部）は処理 65 日後に、にんじん（根部）は処理 95 又は 96 日後に、それぞれ採取された。

レタス葉部及びにんじん根部における総残留放射濃度は、いずれも 0.01 mg/kg 未満（レタス：0.0034 mg/kg、にんじん：0.0048 mg/kg、パラコートイオン換算値）であった。なお、総残留放射能濃度が低かったことから、代謝物分析は行われなかった。（参照 4、6、7、12、18）

（２）だいず及びばれいしょ

温室内で栽培されただいず（品種：Amsoy、成熟期）及びばれいしょ（品種：Manna、植付け 4 か月後）に、[pry-^{14}C]パラコートイオン及び非標識パラコートジクロリド混合溶液を、だいずについては 8.18 kg ai/ha、ばれいしょについては 8.79 kg ai/ha の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理 4 日後に、だいずでは子実及び茎葉が、ばれいしょでは塊茎が、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 29 に示されている。

各試料中の総残留放射能濃度（パラコートイオン換算値）は、だいず（茎葉）で 844 mg/kg、だいず（子実）で 0.793 mg/kg、ばれいしょ（塊茎）で 0.088 mg/kg

であった。

いずれの試料においても主要成分は未変化のパラコートであった。そのほかに、だいず（茎葉）で代謝物 C 及び D が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 4、6、7、12）

表 29　各試料中の残留放射能分布（%TRR）

標識体	作物	試料	総残留放射能 (mg/kg#)	パラコート	C	D	抽出残渣
[pry-^{14}C]パラコートジクロリド	だいず	茎葉	844	93.8 (792)	0.3 (2.5)	0.3 (2.5)	1.0 (8.4)
		子実	0.793	88.9 (0.705)	ND	ND	0.9 (0.007)
	ばれいしょ	塊茎	0.088	90.2 (0.079)	ND	ND	1.0 (<0.001)

ND：検出されず、下段( )：残留放射能濃度（mg/kg）
#：パラコートイオン換算値

（3）トマト、そらまめ及びとうもろこし

①　試験 1

温室又は屋外で生育させた播種 4～7 週後のトマト（品種：Ailsa Craig）及びとうもろこし（品種：Prior）の葉面に、[met-^{14}C]パラコートジクロリド又は[pry-^{14}C]パラコートジクロリド溶液（1 mg/ml）をマイクロシリンジで 7～60 μL 処理し、また、そらまめ（品種：The Sutton）の茎部に同溶液を 29 μL 注入して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の投与放射能の残存率は表 30 に示されている。

トマト及びとうもろこしにおいて、夏季試験では処理放射能の減少が認められたが、冬季試験では残留放射能の減少は認められなかった。（参照 6、7）

表 30　各試料中の投与放射能の残存率（%）

標識体	作物名	場所	時期	処理量 (μg)	処理後日数 (日)	残存率*
[met-^{14}C]パラコートジクロリド又は[pry-^{14}C]パラコートジクロリド	トマト (葉部)	温室	夏	50	11	73
		屋外		32	14	64
	とうもろこし (葉部)	温室	夏	60	13	77
			冬	28	10[a]	96
			夏	7[b]	15	34
	そらまめ (茎部)	温室	冬	29	9	100

*：処理直後を 100 とした場合の割合を示す。
[a]：処理後 24 時間は暗所に置かれた。
[b]：シリコンを含む混合液として処理された。

② 試験２

試験１と同様に処理されたトマト及びとうもろこしを用いて、暗所又は屋外条件下での植物体内運命試験が実施された。なお、ろ紙を用いた処理放射能の残存試験も実施された。

各試料中の投与放射能の残存率は表 31 に示されている。

いずれの作物においても、暗所条件下では処理放射能の減少はほとんど認められなかった。（参照 6、7）

表 31　各試料中の投与放射能の残存率（%）

標識体	作物名	場所・期間		残存率*
[met-^{14}C]パラコートジクロリド 又は [pry-^{14}C]パラコートジクロリド	トマト (葉部)	暗所・3 週間		94
		屋外・3 週間		58
		暗所・24 時間 屋外・3 週間		84
	とうもろこし (葉部)	暗所・3 週間		108
		屋外・3 週間		54
		暗所・24 時間 屋外・3 週間		64
	ろ紙	暗所	0 日後	100
			5 日後	100
			12 日後	100
		温室	0 日後	100
			5 日後	57
			12 日後	40
		屋外 (7 月)	0 日後	100
			5 日後	20
			12 日後	20

*：処理直後を 100 とした場合の割合を示す。

③ 試験３

試験 1 と同様に、トマト、とうもろこし及びそらまめの葉面に[met-^{14}C]パラコートジクロリド又は[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを 200 μg/植物の用量で処理して、植物体内運命試験が実施された。各処理区の試験条件は表 32 に示されている。

表 32　各処理区の試験条件

試験区	標識体	供試作物	時期	場所	処理後時間
1	[met-^{14}C]パラコートジクロリド	そらまめ及びとうもろこし	冬	温室	10 及び 21 日間
2		トマト及びとうもろこし			3 週間
3		そらまめ及びとうもろこし	冬	暗所	1 週間
4			夏	屋外	最長 3 週間
5	[pry-^{14}C]パラコートジクロリド	トマト及びとうもろこし	冬	温室	5 日間
6			秋	屋外	4 週間

試験区 1、2 及び 6 において、試料中の主要成分として、未変化のパラコートのほかに、微量の代謝物 D が認められた。

試験区 3 及び 5 において、試料中の主要成分として未変化のパラコートが認められた。そのほかに代謝物は認められなかった。

試験区 4 において、供試植物は処理 2～3 日で枯死したが、代謝物 D 及び F が処理 3 週後まで増加し、光分解によるものと考えられた。（参照 6、7）

植物においてパラコートはほとんど代謝を受けず、処理部において代謝物 C 及び D が僅かに認められた。また、光分解により代謝物 D 及び F が生成されると考えられた。

（4）後作物①

[pry-^{14}C]パラコートを 1,050 g ai/ha の用量で土壌（砂壌土）に処理し、処理 0、30、120 及び 360 日後に、小麦、レタス及びにんじんを播種し、土壌並びに未成熟期（小麦のみ）及び成熟期の植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

作物試料中の残留放射能濃度は表 33 に示されている。

試験期間中に、土壌中残留放射能は平均 99.2%TAR 認められ、土壌中の主要成分として未変化のパラコートが 72.7%TRR～99.3%TRR 認められた。そのほかに分解物は認められなかった。

作物試料中では、処理 120 日後に播種された処理区から得られた試料について、総残留放射能濃度はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 4、12）

表 33　作物試料中の残留放射能濃度（mg/kg#）

作物		処理後エージング日数(日)		
		0	30	120
小麦	未成熟	<0.0006	<0.0003	0.0003
	穀粒	<0.0023	<0.0023	<0.0018
	わら	0.0040	0.009	0.0030
	もみ殻	<0.0043	<0.0044	<0.0036
レタス		0.0003	0.0003	<0.0010
にんじん	地上部	0.0005	0.0010	<0.0003
	根部	0.0009	0.0003	0.0005

注）処理 360 日後には種された処理区から得られた試料について、総残留放射能濃度は測定されなかった。
#：パラコート換算値

（５）後作物②

[pry-^{14}C]パラコートを 1,430 又は 1,470 g ai/ha の用量で土壌（砂壌土）に処理し、処理直後にレタス及びにんじんを播種し、成熟期（レタス：播種 65 日後、にんじん：播種 96 日後）の植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

いずれの試料においても、総残留放射能濃度は 0.005 mg/kg 未満（レタス：0.0034 mg/kg、にんじん：0.0048 mg/kg、パラコート換算値）であった。（参照 4、12）

（６）牧草（シバムギ、コヌカグサ、ペレニアルライグラス）及び土壌

①　試験１

[met-^{14}C]パラコートジクロリドを約 1.12 kg/ha（パラコートイオン換算値）でほ場（砂壌土）に散布し、散布 77 週後まで経時的に植物体（シバムギ及びコヌカグサ）及び土壌コアを採取して、試料中放射能及び未変化のパラコート濃度が測定された。また、最終試料採取の 1 年後に採取した植物体を用いたオートラジオグラムの作成及び試験区土壌からの $^{14}CO_2$ 発生量の測定が実施された。

試料中残留放射能濃度は、植物体では散布後に伸長した部分（土壌表面から 2 インチ以上）に比べて被験物質が直接散布された部分（土壌表面から 0～2 インチ）で高く、土壌では表層 1 インチの部分で高かった。

各試料中の放射能分布について、抽出画分中放射能の大部分は 5 mol/L 塩化アンモニウム溶出画分（パラコート画分）に認められた。代謝/分解物は確認されなかった。

1 年後の観察において、オートラジオグラフィーで放射能は検出されず、土壌からの $^{14}CO_2$ の発生量は極めて僅かであった。（参照 6、7）

②　試験２

ペレニアルライグラスを播種 1 週後に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 120

mg（パラコートイオン換算値）の用量で散布し、散布 29 週後まで経時的に植物体（土壌表面から約 1 インチ以上）及び土壌コアを採取して、試料中放射能及び未変化のパラコート濃度が測定された。また、最終試料採取の 7 か月後に採取した植物体を用いたオートラジオグラムの作成及び試験区土壌からの $^{14}CO_2$ 発生量の測定が実施された。

試料中残留放射能濃度は、試験 1 と同様に、土壌では表層 1 インチの部分で高かった。

各試料中の放射能分布について、抽出画分中放射能の大部分は 5 mol/L 塩化アンモニウム溶出画分（パラコート画分）に認められたが、陽イオン交換樹脂カラム非吸着画分及び洗浄液中放射能の割合は試験 1 に比べて高く、紫外線による分解物 D の生成が考えられた。植物体試料中放射能は 0.011%TAR～0.034%TAR であった。

7 か月後の観察において、オートラジオグラフィーで放射能は検出されず、土壌からの $^{14}CO_2$ の発生量は極めて僅かであった。（参照 6、7）

３．土壌中運命試験

（１）水/底質系における好気的湛水土壌中運命試験

2 種類の底質土壌（英国、砂質壌土及び壌土）を用いて、各土壌に同じ採取地由来の水を水深 6 cm となるように加えて、20±2℃の暗所条件下で 63 日間プレインキュベートした後、[pry-^{14}C]パラコートジクロリド溶液を 0.36 μg/mL（800 g ai/ha 相当、パラコートイオン換算値）の用量で添加し、100 日間インキュベートして、好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

好気的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 34 に示されている。

いずれの土壌においても、試験終了時に、抽出画分中放射能は 92.9%TAR～94.9%TAR 認められ、水層中放射能は 0.1%TAR～0.2%TAR であった。いずれの土壌においても、$^{14}CO_2$ は検出されなかった。

底質土壌の抽出画分における主要成分は未変化のパラコートであり、分解物は認められなかった。

パラコートは好気的湛水土壌において安定であったことから、土壌中半減期は算出できなかった。（参照 4、6、7、12）

表 34　好気的湛水土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

供試土壌	処理後日数(日)		0	0.25	1	2	7	14	30	54	100
砂質壌土	底質土壌	抽出画分	92.4	92.2	92.2	94.3	91.1	94.9	92.8	93.2	92.9
		パラコート	91.2	90.8	91.3	92.9	89.8	93.1	92.0	91.9	92.1
		抽出残渣	3.3	2.1	2.3	2.2	2.2	3.0	3.5	4.6	4.5
	水層		0.3	1.0	1.4	0.6	0.6	0.5	0.2	0.1	0.2
	$^{14}CO_2$		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
壌土	底質土壌	抽出画分	89.5	90.4	91.3	94.1	92.4	95.4	93.2	89.9	94.9
		パラコート	88.8	88.1	89.9	93.1	92.0	94.1	91.6	87.7	94.3
		抽出残渣	1.6	1.7	1.3	2.1	2.3	3.4	2.4	7.5	4.2
	水層		3.0	1.8	1.1	0.4	0.8	0.3	0.2	0.1	0.1
	$^{14}CO_2$		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

（２）好気的土壌中運命試験

砂壌土（英国）の水分含量を最大容水量の 40%に調整し、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを 1,010 g ai/kg（パラコートイオン換算値）の用量で処理し、20±2℃の暗所条件下で 180 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布は表 35 に示されている。

抽出画分中放射能は試験終了時に 95.2%TAR 認められ、主要成分は未変化のパラコートであった。そのほかに分解物は認められなかった。

パラコートは好気的土壌において安定であったことから、土壌中半減期は算出できなかった。（参照 4、6、7、12）

表 35　好気的土壌における放射能分布（%TAR）

処理後日数(日)	抽出画分 [a]	パラコート	$^{14}CO_2$	抽出残渣
0	103	99.5	NA	4.1
3	102	93.0	<0.1	1.9
7	92.2	89.7	<0.1	4.1
30	93.7	92.3	<0.1	1.2
61	95.8	93.1	<0.1	1.4
90	92.0	88.8	<0.1	0.5
180	95.2	93.4	<0.1	0.7

NA：分析されず

[a]：同位体置換抽出及び 6 mol/L 塩酸による還流抽出画分の合計。なお、同位体置換抽出画分中放射能は処理直後の 95.3%TAR から試験終了時に 73.5%TAR となり、還流抽出画分中放射能は処理直後の 7.4%TAR から試験終了時に 21.7%TAR となった。

（３）好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（英国）の水分含量を最大容水量の 40%に調整し、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを 1,010 g ai/kg（パラコートイオン換算値）の用量で処理し、20±2℃の暗所、好気的条件下で 30 日間インキュベートした後、蒸留水を水深 2 cm とな

るよう湛水し、窒素を通気し更に 60 日間インキュベートして、好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌/嫌気的湛水土壌における放射能分布は表 36 に示されている。

抽出画分中放射能は試験終了時に 92.2%TAR 認められ、主要成分は未変化のパラコートであった。そのほかに分解物は認められなかった。

パラコートは嫌気的湛水土壌において安定であったことから、土壌中半減期は算出できなかった。（参照 6、7）

表 36　好気的土壌/嫌気的湛水土壌における放射能分布（%TAR）

処理後日数（日）	抽出画分[a]	パラコート	$^{14}CO_2$	抽出残渣
0	103	99.5	NA	4.1
30[0]	93.7	92.3	<0.1	1.2
61[31]	93.7	90.7	<0.1	1.4
90[60]	92.2	88.8	<0.1	0.75

[ ]：嫌気的湛水条件後の日数、NA：分析されず

[a]：同位体置換抽出及び 6 mol/L 塩酸による還流抽出画分の合計。なお、同位体置換抽出画分中放射能は処理直後の 95.3%TAR から試験終了時に 76.9%TAR となり、還流抽出画分中放射能は処理直後の 7.4%TAR から試験終了時に 15.3%TAR となった。

（４）土壌吸脱着試験

4 種類の英国土壌（壌土、壌質砂土、微砂質植壌土及び砂土）を用いたパラコートジクロリドの土壌吸脱着試験が実施された。

いずれの土壌においても、低用量処理区では平衡溶液中にパラコートが認められなかったことから、吸着係数は算出されなかった。平衡溶液中濃度が約 0.01 μg/mL となる高用量処理区では、分配係数 K_d（土壌中濃度/水相中濃度）は 480（砂土）～50,000（壌土）であった。

また、いずれの土壌においても脱着は認められなかった。（参照 4、6、7、12）

（５）土壌吸着試験①

4 種類の国内土壌［微砂質埴土（宮城）、壌土（高知）、微砂質壌土（茨城）及び壌土(熊本)］を用いたパラコートジクロリドの土壌吸着試験が実施された。

いずれの土壌においても、水層中へのパラコートジクロリドの移行が認められなかったことから、吸着等温試験による吸着係数の算出は行われなかった。（参照 6、7）

（６）土壌吸着試験②

海外（デンマーク、ドイツ、ギリシャ、イタリア、オランダ及び英国）における 242 ほ場の土壌を用いた土壌吸着試験が実施された。

その結果、分配係数 K_d は 980～400,000 であり、有機炭素含有率により補正

した場合は 8,400～40,000,000 であった。（参照 4、12）

（７）土壌吸着試験③

4 種類の英国土壌（シルト質壌土①及び②並びに砂壌土①及び②）を用いたパラコートジクロリドの土壌吸着試験が実施された。

いずれの土壌においても、土壌中のパラコートジクロリド濃度は処理 24 時間後には平衡となり、用量依存的な吸着量の増加が認められたが、平衡となる吸着量はシルト質壌土（0.6～1.0 g/100g）に比べて砂壌土（1.5～1.9 g/100 g）で高かった。

また、シルト質壌土①の有機質画分に[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 40 ppm の用量で添加し、24 時間撹拌して吸着させた後、同一土壌の無機質画分懸濁水に対して透析処理が行われた結果、有機質画分中放射能は、処理 6 時間後には約 90%が、処理 4 日後には全てが無機質画分懸濁液に移行した。他方、蒸留水に対する透析処理区では、約 6 時間後に平衡に達し、移行した放射能は 30.4%であった。（参照 6、7）

（８）吸着平衡到達速度検討試験

2 種類の海外土壌（壌質砂土：英国及び砂土：オランダ）を用いて、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを壌質砂土については 140 mg/kg、砂土については 65 mg/kg の用量で添加し、調製した土壌/水スラリーから、水層を経時的に最長 57 日間、土壌層を試験終了時にそれぞれ採取して、吸着平衡到達速度が検討された。

いずれの土壌においても、水層中の未変化のパラコート濃度について処理 16 時間後以降の変化は認められず、土壌への吸着は 16 時間以内に平衡に達すると考えられた。

また、試験終了時に、土壌層では抽出画分に 95.1%TAR～97.1%TAR、非抽出画分に 0.5%TAR～2.5%TAR、水相に 0.06%TAR～0.17%TAR 認められた。未変化のパラコートは、土壌層で 99.5%TRR、水層で 82.5%TRR～92.5%TRR 認められた。（参照 6、7）

（９）土壌表面光分解試験

砂土の表面に[pry-^{14}C]パラコートを添加（用量不明）し、自然光を 85 週間照射して、土壌表面光分解試験が実施された。一部の処理区においては、定期的に土壌が撹拌された。また、暗所対照区が設定された。

各処理区における未変化のパラコートについて、光照射区では試験期間中に経時的に減少し、試験終了時には 86.6%TRR～89.5%TRR であった。暗所対照区では試験終了時に 95.0%TRR 認められた。

光照射区における主要分解物として、試験終了時に、B が 1.2%TRR～1.3%TRR、C が 1.4%TRR～2.4%TRR 認められた。そのほかに、未同定分解物が 1.8%TRR

～2.4%TRR 認められた。半減期は算出されなかった。（参照 4、12）

（１０）土壌中微生物による分解試験

①　試験１

酵母 *Lipomyces starkeyi* を用いた[met-^{14}C]パラコート又は[pry-^{14}C]パラコートの分解試験（用量：20 mg/kg、24℃）の結果、培養 2 週間で 95%TAR が分解され、培養 4 週間で $^{14}CO_2$ が 82%TAR～84%TAR 認められた。（参照 4）

②　試験２

酵母 *L. starkeyi* を増殖させたスクロース培地に 4 種類の英国土壌（シルト質壌土①及び②並びに砂壌土①及び②）及び非標識パラコートジクロリドを 200 ppm の用量で添加し、30℃で最長 72 時間インキュベートして、土壌中のパラコート濃度が測定された（試験①）。また、各土壌及び[met-^{14}C]パラコートジクロリドを同時に添加した培地又は各土壌及び[met-^{14}C]パラコートジクロリドの混合物を 24 時間放置した後に添加した培地を用いて、培地から放出される $^{14}CO_2$ が測定された（試験②）。

試験①において、処理 24 時間後のパラコート分解率はシルト質壌土①で最も高く（20%）、その他の土壌では 10%以下であった。

試験②において、各土壌及び[met-^{14}C]パラコートジクロリドを同時に添加した場合、シルト質壌土①で処理後 48 時間に $^{14}CO_2$ が顕著に確認されたが、他の土壌では分解は確認されなかった。また、各土壌及び[met-^{14}C]パラコートジクロリドの混合物を 24 時間放置した後に添加した場合、いずれの土壌においても分解は認められなかった。更に、シルト質壌土①の有機質及び無機質画分を用いて、*L. starkeyi* による[met-^{14}C]パラコートジクロリドの分解試験が実施された結果、有機質画分では処理後 96 時間で 90%TAR の分解が確認されたが、無機質画分では確認されなかった。（参照 6、7）

③　試験３

酵母 *L. starkeyi* を増殖させたスクロース培地に非標識パラコート、[met-^{14}C]パラコート又は[pry-^{14}C]パラコートを 100 mg/kg の用量で添加して、分解試験が実施された。

非標識体処理区では、4 週間（25℃）の培養後に、pH 1 に酸性化し 100℃に加熱した培地のエーテル抽出画分中にシュウ酸が認められた。[met-^{14}C]パラコート処理区では培養 12 日後にシュウ酸（2%TAR）が確認され、[pry-^{14}C]パラコート処理区ではシュウ酸は 25%TAR 認められた。

いずれの処理区においても、培養 7 日後には未変化のパラコートは認められず、培養後 12 日で $^{14}CO_2$ が約 80%TAR 認められた。（参照 4）

④ 試験４

酵母 *L. starkeyi* を増殖させた培地又は 2 種の砂壌土由来の培地に、[pry-^{14}C]パラコートを 10 又は 100 mg/kg の用量で添加し、20℃、暗所条件下で好気的に 20～36 日間培養して、分解試験が実施された。

各処理区において $^{14}CO_2$ が 40%TAR～55%TAR 認められ、未変化のパラコートは認められなかった。培地中の主要分解物として、シュウ酸が 85%TRR 超認められた。（参照 4）

⑤ 試験５

土壌由来の未同定微生物を用いた[met-^{14}C]パラコートの分解試験が実施された結果、培養 4 日後に、未変化のパラコートのほか、分解物 C 及び D が認められた。（参照 4、12）

⑥ 試験６

Achromobacter D 抽出画分を用いた代謝物 D 塩化物（^{14}C 標識体）の分解試験が実施された。

主要分解物として、$^{14}CO_2$ 及び代謝物 F のほか、コハク酸及びギ酸塩が認められた。（参照 4、12）

⑦ 試験７

Lipomyces 培地又は 2 種の土壌（壌質砂土及び砂質埴壌土）由来の培地に[pry-^{14}C]パラコートを 10 mg/kg の用量で混合して、分解試験が実施された。

いずれの処理区においてもパラコートは速やかに分解され、半減期は 0.02～1.3 日と算出された。主要分解物として、$^{14}CO_2$ が処理 7 日後に最大 71.6%TAR 認められた。（参照 4、12）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）又は pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[pry-^{14}C]パラコートジクロリドを約 91 mg/L の用量で添加し、25℃又は 40℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの処理区においても、試験終了時に緩衝液中放射能は 93.0%TAR～105%TAR 認められ、主要成分は未変化のパラコート（93.6%TRR～97.2%TRR）であった。

パラコートは、25℃及び 40℃の条件下で、pH 5～9 の緩衝液において 30 日間は加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 4、6、7）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

滅菌リン酸緩衝液（pH 7）に、[met-^{14}C]パラコートジクロリドを 28 mg/L の用量で添加し、25±1℃で 777 時間（東京春換算で約 102 日間）、キセノンランプ（光強度：24.5 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して、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。

試験終了時に緩衝液中放射能は 103%TAR 認められ、主要成分は未変化のパラコートであった（TLC 分析：94.0%TRR、HPLC 分析：94.8%TRR）。$^{14}CO_2$ が照射 510 時間後に最大 0.15%TAR 認められた。暗所対照区において、試験終了時に緩衝液中放射能は 106%TAR 認められ、主要成分は未変化のパラコートであった。（参照 4、6、7、12）

（３）水中光分解試験（自然水）

ろ過した自然水［河川水（英国）、pH 7.9］に、非標識パラコートジクロリドを 4.44 mg/L（パラコートイオン換算値）の用量で添加し、25±2℃で 6 日間（東京春換算で約 33 日間）、キセノンランプ（光強度：43.0±3.1 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して、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。

自然水中のパラコート量は表 37 に示されている。

光照射区及び暗所対照区とも、パラコートの分解は認められなかった。（参照 6、7）

表 37　自然水中のパラコート量（%）

処理後時間(日)	0	1	2	3	4	5	6
光照射区	100 (4.44)	105 (4.62)	95.9 (4.26)	98.8 (4.39)	97.0 (4.31)	98.2 (4.36)	92.9 (4.13)
暗所対照区		99.8 (4.43)	101 (4.48)	102 (4.52)	97.5 (4.33)	107 (4.76)	101 (4.48)

下段( )：パラコート濃度（mg/L）

（４）水中光分解試験

[met-^{14}C]パラコート又は[pry-^{14}C]パラコートを含む溶液に中圧水銀灯由来の紫外線を照射して、水中光分解試験が実施された。

パラコートは速やかに分解され、照射 3 日後には未変化のパラコートは認められなかった。分解物として D 及び F 並びに $^{14}CO_2$ が認められた。照射期間の延長により、代謝物 D は更に F 及び $^{14}CO_2$ に分解された。（参照 4、12）

５．土壌残留試験

（１）国内土壌①

火山灰土・壌土（栃木）、火山灰土（京都）、沖積土（京都）及び砂壌土（愛

知）並びに沖積土・壌土及び沖積土・埴壌土（いずれも採取地詳細不明）を用いて、パラコートジクロリドを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。（参照 6、7）

表 38　土壌残留試験成績

試験		濃度 [a]	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	畑地	1.54 mg/kg	火山灰土	>270
	水田	1.54 mg/kg	沖積土	>270
ほ場試験	畑地	19,200 g ai/ha	火山灰土・壌土	約 40
			砂壌土	約 5
	水田	960 g ai/ha	沖積土・壌土	約 20
			沖積土・埴壌土	>320
		19,200 g ai/ha	沖積土・壌土	>369
			沖積土・埴壌土	>320

[a]：いずれの試験においても、24.0%液剤が用いられた。

（２）国内土壌②

パラコートジクロリド 24%液剤の使用履歴のある畑地土壌を用いて、強吸着容量[6]-小麦生物検定並びに土壌及び当該土壌が採取されたほ場由来の作物中パラコート濃度測定が実施された。

強吸着容量は 25～440 mg/kg、土壌中のパラコート濃度は<0.20～28 mg/kg であり、強吸着容量に対する土壌中のパラコート濃度の割合はいずれも 10%未満であった。

作物中のパラコート濃度について、85%の試料では検出限界（0.01 mg/kg）未満であった。僅かな残留が認められた試料については、土壌粒子による汚染の可能性が考えられた。（参照 6、7）

（３）海外土壌①

パラコートジクロリドを 0、90、198 又は 720 kg/ha（0、60、132 又は 480 mg/kg 乾土相当、パラコートイオン換算値）の用量で処理した砂壌土を用いて、処理 18 年後の経年残留量が測定された。

土壌中のパラコート濃度は、90 kg/ha 処理区では 40～50 mg/kg、198 kg/ha 処理区では 50～62 mg/kg、720 kg/ha 処理区では 170～210 mg/kg であった。

当該経年残留土壌及び経年残留量相当のパラコートを新たに添加した土壌を用いて、小麦生物検定が実施された。その結果、経年残留土壌に比べて新規添加土壌で顕著な根の生育阻害が認められたことから、経年残留土壌ではスラリー水相へのパラコートの移行は僅かと考えられた。また、短期及び長期生物検定においても、小麦の生育に対する影響は認められなかった。

[6] 対照区に対して根長が 50%阻害されるパラコート添加量。

更に、各処理区の土壌を用いた強吸着容量-小麦生物検定が実施された結果、パラコート処理区で土壌強吸着容量の増加が認められた。（参照 6、7）

（４）海外土壌②

豪州、マレーシア、オランダ、タイ、英国及び米国における土壌残留試験が実施された結果、パラコートの分解に実施場所の違いによる顕著な差は認められず、推定半減期は 10～20 年と考えられた。（参照 4、12）

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

稲、野菜、茶等を用いて、パラコート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。

パラコートの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.05 mg/kg であった。（参照 6、7）

（２）畜産物残留試験

①　ウシ①

泌乳牛（フリージアン種、一群雌 2 頭）にパラコートジクロリドを 0、25、80 又は 170 mg/kg 飼料[7]（0.375、1.2 又は 2.55 mg/kg 体重相当、パラコートイオン換算値）の用量で 95 日間混餌投与して、パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験[8]が実施された。また、170 mg/kg 飼料投与群においては、雌 1 頭を用いて、31 日間の投与期間終了後に基礎飼料を 12 日間給餌投与する回復群が実施された。

結果は別紙 4-①に示されている。

いずれの投与群においても、検体投与による毒性影響は認められなかった。

乳汁中残留値（パラコートイオン換算値）は、25 mg/kg 投与群では 0.0002 μg/g（<0.0001～0.0006 μg/g）、80 mg/kg 投与群では 0.0003 μg/g（<0.0001～0.001 μg/g）、170 mg/kg 投与群では 0.0003 μg/g（<0.0001～0.0005 μg/g）であり、用量に応じた残留は認められなかった。

臓器及び組織中の最大残留値は、170 mg/kg 飼料投与群における腎臓の 0.22 μg/g（パラコートイオン換算値）であった。（参照 7、14）

②　ウシ②

泌乳牛（フリージアン種：2 頭及びガンジー種：1 頭）に[met-^{14}C]パラコート

[7] パラコートジクロリドを 0.45、1.1 又は 2.2 kg ai/ha（パラコートイオン換算値）の用量で牧草地に散布し、処理牧草から作製された乾燥牧草ペレットにサイレージを加えて調製された。

[8] 比色定量による測定。

2 ヨウ化塩（約 90 mg）及び非標識パラコートジクロリド（4.0 g）の混合物を 8 mg/kg の用量で単回経口投与して、パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-②に示されている。

乳汁中残留放射能濃度は、投与 2 日後に最大 0.046 μg/g（パラコートイオン換算値）認められた。（参照 7、8）

③ ニワトリ

産卵鶏（ISA 種、一群雌 10 羽）に、パラコートジクロリドを 0、6、13 又は 30 mg/kg 飼料（パラコートイオン換算値）の用量で 35 日間混餌投与して、パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された[9]。対照群及び 30 mg/kg 飼料投与群においては、投与期間終了後に 7 及び 14 日間の休薬期間を設定する回復群が設けられた。

結果は別紙 4-③に示されている。

卵における最大残留値（パラコートイオン換算値）は 30 mg/kg 飼料投与群で認められ、全卵では 0.06 μg/g（投与 28 日）、卵黄では 0.19 μg/g（投与 22 日）であった。卵白ではいずれの試料においても検出限界（0.005 mg/kg）未満であった。全卵及び卵黄中濃度は、休薬 7 日で検出限界未満となった。

臓器及び組織中の最大残留値（パラコートイオン換算値）は、30 mg/kg 飼料投与群における腎臓の 0.14 μg/g であった。休薬 14 日では筋肉でのみ最大 0.04 μg/g 認められた。（参照 7、9）

④ ブタ

ブタ（ケンボローハイブリット×ランドレース種、1 群雌又は雄 1 頭）に、パラコートジクロリドを 0、15、50 又は 150 mg/kg 飼料（パラコートイオン換算値）の用量で、1 日 2 回、21 又は 30 日間混餌投与して、パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。また、一群雌雄各 1 頭（対照群は雄 1 頭）を用いて、30 日間の投与期間終了後に 6 日間の休薬期間を設定する回復群が設けられた。

結果は別紙 4-④に示されている。

臓器及び組織中の最大残留値（パラコートイオン換算値）は、150 mg/kg 飼料投与群における腎臓の 0.40 μg/g（投与 21 日）であった。休薬期間終了時には、腎臓及び心臓で最大 0.03 μg/g 認められた。（参照 7、10）

⑤ ニワトリ及びブタ

ブロイラー（アーバーエーカー種、一群雌 6 羽）に 8 週間、産卵鶏（デカルブ、

[9] 6 及び 13 mg/kg 飼料投与群については、それぞれ 2 群設けられた。

一群雌 6 羽）に 4 週間、ブタ（LWD、一群雄 3 頭）に 4 週間、パラコートを 0、0.2、1.0、5.0 又は 20.0 mg/kg 飼料の用量でそれぞれ混餌投与して、パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

各動物における最大残留値は、産卵鶏では 0.10 μg/g（卵黄）、ブタでは 0.02 μg/g（筋肉）であった。ブロイラーでは、いずれの試料においても検出限界（0.01 μg/g）未満であった。（参照 3）

表 39　畜産物残留試験成績（μg/g）

用量(mg/kg 飼料)		0.2	1.0	5.0	20.0
ブロイラー	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	筋肉(浅胸筋)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	脂肪(腹腔内)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
産卵鶏	卵黄[a]	<0.01	<0.01	0.02 (0.02)	0.09 (0.10)
ブタ	肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01～0.01
	筋肉(背最長筋)	<0.01	<0.01	<0.01	0.02 (0.02)
	脂肪(背脂肪)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注）数値は平均値。下段( )は試料別最大値。

[a]：試験終了時に採取された。

7．一般薬理試験

パラコートジクロリド（原体）のラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。（参照 6、7、30）

表 40　一般薬理試験結果概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重[a]) (投与経路)	最大無作用量 (mgkg 体重[a])	最小作用量 (mg/kg 体重[a])	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、6.31、9.46、 14.2、21.3 (腹腔内)	9.46	14.2	21.3 mg/kg 体重：警戒性低下、腹筋/四肢緊張低下、同側屈筋反射低下、よろめき歩調、貧血、不規則呼吸、眼裂狭小及び低体温並びに死亡(雄全例、雌 2 例：投与 2～5 日) 14.2 mg/kg 体重以上：自発運動低下、立ち直り反射低下、腹臥位、呼吸粗大、粗毛、削痩、反応性低下及び躯体緊張低下
	脳波	日本白色種 ウサギ	雄 5	0.71、2.13、7.1 (麻酔下静脈内、 漸増投与)	－	0.71	全用量で覚醒波化(低振幅速波化)
	体温	ICR マウス	雄 10	0、2.13、7.1、 21.3 (腹腔内)	2.13	7.1	7.1 mg/kg 体重以上で体温低下
自律神経系	瞳孔径	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、7.1、14.2、 21.3 (静脈内)	14.2	21.3	21.3 mg/kg 体重で軽度の縮瞳
	生体位 子宮運動	日本白色種 ウサギ	雌 3	1.42、2.84、 5.68、11.4 (麻酔下静脈内)	11.4	－	影響なし
	摘出精管	Wistar ラット	雄 3	累積投与 (*in vitro*)	1.42×10^{-6} mol/L	1.42×10^{-5} mol/L	1.42×10^{-5} mol/L 以上で His 収縮に対する増強作用
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5	累積投与 (*in vitro*)	1.42×10^{-6} mol/L	1.42×10^{-5} mol/L	1.42×10^{-5} mol/L の濃度で一過性の収縮
	腸管輸送能	ICR マウス	雄 10	0、7.1、21.3、 42.6 (皮下)	42.6	－	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸数、血圧、心拍数	雑種イヌ	雌雄 5	0.355、0.71、 1.42、2.84 (麻酔下静脈内)	1.42	2.84	2.84 mg/kg で心拍数軽度減少及び呼吸数軽度増加 呼吸深度、血圧及び末梢血流量に影響なし
	心電図		雌雄 5	0.355、0.71、 1.42、2.84 (麻酔下静脈内)	1.42	2.84	2.84 mg/kg で Q 波上昇及び T 波振幅の減少

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 (mgkg 体重#)	最小作用量 (mg/kg 体重#)	結果の概要
骨格筋	前頸骨筋収縮	日本白色種 ウサギ	雄 4	0.71、2.13、7.1 (麻酔下静脈内、漸増投与)	7.1	－	影響なし
腎機能	尿量、尿中電解質、尿比重等	Wistar ラット	雄 5	0、0.888、1.78、3.55、7.1 (腹腔内)	7.1	－	影響なし
血液系	血液凝固	日本白色種 ウサギ	雄 20	0～0.71% (*in vitro*)	0.0355%	0.071%	0.355%以上で凝固時間の顕著な延長 0.071%で凝固時間の軽度延長
	溶血作用	日本白色種 ウサギ	雄 4	0.00355%～0.71% (*in vitro*)	0.71%	－	影響なし
		ヒト	不明				

注）*In vivo* 試験では、いずれの試験においても溶媒として生理食塩水が用いられた。
－：最小作用量又は最大無作用量は設定されなかった。
#：パラコートイオン換算値

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

①　原体

パラコートジクロリド（原体）のラット、マウス等を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。（参照 6、7、14、18、24、30）

表 41　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	LD_{50}(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
経口	SD ラット 雌 6 匹 a、b		58.4#	投与量：18.4、58.5 及び 184 mg/kg 体重# 58.5 mg/kg 体重#以上：円背位、立毛、脱水症状及び四肢蒼白(投与 1 日後以降) 58.5 mg/kg 体重#：呼吸速度減少、呼吸困難、喘ぎ呼吸、嗜眠、眼瞼下垂、運動失調、つま先歩行、立ち直り反射喪失及び衰弱(投与 1～5 日後) 184 mg/kg 体重#で死亡例(投与 3 及び 6 日後) 58.5 mg/kg 体重#で切迫と殺(投与 5 日後) [肺出血/赤色化、肝及び腎暗赤色化、胃粘膜及び腹部非腺部位の出血又は上皮細胞の腐肉形成並びに出血性小腸]

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	 雌	観察された症状
	SD ラット 雌雄各 10 匹[a]	158#	183#	投与量：103、124、148、178、213、256(雌のみ)及び 307(雌のみ) mg/kg 体重# 活動性低下、後躯麻痺様行動、毛並み悪化、赤褐色眼分泌物、呼吸困難並びに摂餌量及び飲水量減少(投与 5～11 日後に回復)[i] 雌雄：124 mg/kg 体重#以上で死亡例(投与 2 日後以降)[肺び漫性うっ血性充実化]
	SD ラット 雄 10 匹	126		投与量：101、126、159、200 及び 252 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明[j]
	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹[c]	113#	93.3#	投与量：33、82.5、132 及び 198(雄のみ) mg/kg 体重# 82.5 mg/kg 体重#以上：活動性低下、脱水症状、低体温及び不規則呼吸(投与 3 日後以降) 雌雄：132 mg/kg 体重#以上で死亡例又は切迫と殺(投与 3～7 日後)[肺斑状又は暗色部位、眼瞼及び鼻孔着色、肝暗色化並びに腸膨満及び液体貯留]
	アルビノラット (系統不明) 雌 6 匹[a]		112#	投与量：63、80、100、126、159、200 及び 253 mg/kg 体重# 活動性低下、嗜眠及び呼吸困難(投与 1 日後以降)[i] 100 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[体重減少並びに肺うっ血及び硬化]
	アルビノラット (系統不明) 雌 10 匹[a]		150#	投与量：109、137、172 及び 217 mg/kg 体重# 活動性低下、呼吸困難、チアノーゼ及び体重減少(投与 1 日後以降)[i] 137 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例(投与 3 日後以降)
	ラット (系統、性別及び匹数不明)	112～150		詳細不明
	ICR マウス 雌雄各 10 匹[a]	255#	205#	投与量：148、178、213、256 及び 307 mg/kg 体重# 活動性低下、摂餌量及び飲水量減少(投与後 8 日)[i] 雌雄：178 mg/kg 体重#以上で死亡例(投与 2 日後以降)[肺赤色うっ血性変化]
	ICR マウス 雌 5 匹		166	投与量：50、75、100、125、150、175、200 及び 225 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明[j]

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	 雌	観察された症状
	Alderley Park マウス 雌 5 匹		203	投与量：50、75、100、125、150、175、200 及び 225 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明 [j]
	マウス(系統不明) 雌雄各 10 匹	101	104	投与量：80、99.8、126 及び 160 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明 [j]
	SD モルモット 雌雄各 6 匹	22		投与量：20、21.2、22.4、23.7 及び 25 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明 [j]
	アルビノモルモット (系統不明) 雄 5 匹 [a]	30#		投与量：23、29、36、46 及び 58 mg/kg 体重# 活動性低下、呼吸困難、チアノーゼ及び体重減少(所見の発現時期について詳細不明)[i] 23 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例(投与後 5 日以降)
	モルモット (系統、性別及び匹数不明)	30		詳細不明
	NZW ウサギ 雌 2 又は 4 匹		40～50	投与量：4、8、12、16、20、24、30、40 及び 50 mg/kg 体重 体重減少及び摂餌量減少(投与後 3 日)、死亡例で腎近位尿細管壊死 [i]
	ウサギ 雄(系統、匹数不明)	50#		体重減少、摂餌量減少、過興奮、肺リンパ球及び形質細胞浸潤等
	ウサギ (系統、性別及び匹数不明)	126		詳細不明
	ノウサギ (系統、性別及び匹数不明)	35		詳細不明
	イヌ (品種、性別及び匹数不明)	25～50		詳細不明
	ネコ(品種不明) 雌 3 匹 [a]		35#	投与量：23、29、36、46 及び 58 mg/kg 体重# 泡状分泌物嘔吐、筋力低下及び運動協調性失調(所見の発現時期について詳細不明)[i] 36 mg/kg 体重以上投与群で死亡例(投与後 5 日)
	ネコ (品種、性別及び匹数不明)		35	詳細不明

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	 雌	観察された症状
	カニクイザル 雌雄各 1 匹	50～70#		投与量：35、40、45、50、53、63、76 及び 126 mg/kg 体重 頻脈、呼吸数増加、痙攣、呼吸困難、摂餌量及び飲水量減少、下痢(粘液便及び血便を含む)、肺気腫並びにうっ血及び出血、小葉中心性肝細胞壊死及び腎尿細管壊死 [i]
	サル (品種、性別及び匹数不明)	75		詳細不明
	ウシ (品種、性別及び匹数不明)	35～60		詳細不明
	ヒツジ (品種、性別及び匹数不明)	65		詳細不明
	ニワトリ (ロードアイランド種) 雌 5 匹 [a]		262#	投与量：172、217、273 及び 344 mg/kg 体重# 糞に血液混入(所見の発現時期について詳細不明)[i] 172 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例
	七面鳥 雌(匹数不明)		約 290	詳細不明
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹 [d]	>688#	>688#	紅斑、毛細血管の出血、痂疲形成及び光沢化並びに体重減少 雌雄：死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 10 匹 [e]	81.6#	56.0#	沈静状態、鼻漏、立毛、流涙、呼吸数減少、呼吸困難及び体重減少 雌雄：41.9 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[肺暗赤色水腫性充実化及び腎退色]
	Wistar(Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹 [e]	>660#		尿失禁、被毛の汚れ、軽度の紅斑、落屑、浮腫等 雌雄：死亡例なし
	七面鳥 雌(匹数不明)		375	詳細不明
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	17.6#	19.0#	活動性低下、後躯麻痺様行動、毛並みの悪化、眼赤褐色分泌物、呼吸困難並びに摂餌量及び飲水量減少 雌雄：15.6 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[肺び漫性うっ血性充実化]
	アルビノラット (系統不明) 雌 6 匹		19#	活動性低下、嗜眠及び呼吸困難 17 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	 雌	観察された症状
	ラット (系統、性別及び匹数不明)		16#	体重減少、摂餌量減少、過興奮、肺胞うっ血/滲出液/食細胞、血管周囲/気管支周囲水腫、線維芽細胞増殖等
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	28.8#	27.8#	活動性低下並びに摂餌量及び飲水量減少 雌雄 : 21.7 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[肺うっ血性変化]
	Swiss-Webster マウス 雌雄(匹数不明)	39	30	詳細不明
	モルモット(系統不明) 雌(匹数不明)		3	詳細不明
	ウサギ 雄(品種、匹数不明)	25#		体重減少、摂餌量減少、過興奮、肺リンパ球及び形質細胞浸潤等
	七面鳥 雌(匹数不明)		約 100	詳細不明
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	19.0#	22.7#	活動性低下、後躯麻痺様行動、毛並みの悪化、眼赤褐色分泌物、呼吸困難並びに摂餌量及び飲水量減少 雌雄 : 15.1 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[肺び漫性うっ血性充実化]
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	29.1#	26.1#	活動性低下並びに摂餌量及び飲水量減少 雌雄 : 24.9 mg/kg 体重#以上投与群で死亡例[肺うっ血性変化]
	ビーグル犬 雌雄(匹数不明)	1.8	3.5	詳細不明
静脈内	SD ラット (性別及び匹数不明)	21		下痢、立毛、口、眼及び鼻部周囲の汚れ、深呼吸並びに体重減少 死亡例[肺出血及び水腫、肺胞壊死及び気腫様空洞並びに気管支周囲リンパ球増生]
	七面鳥 雌(匹数不明)		約 20	詳細不明
吸入	Wistar ラット 雌 5 匹[f, g]	LC_{50}(mg/L#)		喘鳴、異常呼吸音、呼吸速度低下、呼吸深大、活動性低下及び円背位 1.58 mg/L#以上投与群で死亡例[肺変色(斑点又は蒼白)及び陥凹領域]
		−	1.79	
	Alderley Park ラット又は SD ラット 雌雄各 3 又は 4 匹[h]	LC_{50}(mg/L#)		一般状態悪化、立毛、異常呼吸音、肺うっ血/点状出血及び腎退色
			0.5～0.7	

注）溶媒として、[a]：蒸留水、[c]：脱イオン水が用いられた。
[ ]：死亡動物又は切迫と殺動物で認められた所見
／：実施されず、－：算出されず
#：パラコートイオン換算値
[b]：上げ下げ法

[d]：24 時間半閉塞塗布
[e]：24 時間閉塞塗布
[f]：4 時間ばく露（エアロゾル）
[g]：最低用量群のみ雌雄各 5 匹で実施された。
[h]：Alderley Park ラット投与群は 6 時間ばく露（エアロゾル）、SD ラット投与群は 4 時間ばく露（エアロゾル）。
[i]：各症状が認められた用量について、参照した資料に記載がなかった。
[j]：APVMA 評価書（参照 24）では、経口投与試験において、死亡例は投与 13 日後まで認められたことから、観測期間が短い試験では LD_{50} が過小評価となっている可能性があると評価している。また、投与 3～4 日後に低酸素及び昏睡状態となり、臨床症状としてげっ歯類では脱水状態、不規則呼吸、立毛、低体温等が認められ、肺への影響として投与 3～5 日後に出血及び水腫、5～7 日後に無気肺、うっ血、線維化等が認められた。

② 代謝物/分解物及び原体混在物

代謝物/分解物 D 及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。（参照 6、7、24）

表 42　急性毒性試験概要（代謝物/分解物 D 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
			雄	雌	
代謝物/分解物 D	経口	ラット(系統不明) 雌雄各 3 匹[a]	2,000～4,000 (>4,000[c])	2,000～4,000 (>4,000[c])	投与量:500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重 流涎、色素涙、弛緩、立毛、軽微な散瞳、沈静、筋力低下、失禁及び黒色糞 4,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
		ラット(系統不明) 雌 3 匹[a]	／	>5,000	投与量:800、1,600、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
	腹腔内	ラット(系統不明) 雄 3 匹[a]	－	／	投与量：4,000 mg/kg 体重 2 例死亡(投与後 18 分)[腹部臓器の損傷] (水酸化ナトリウムで中和した検体投与群：投与 2 時間後に 1 例死亡したほか、一過性の正向反射及び運動協調性消失、呼吸困難及び散瞳並びに筋力低下、副腎うっ血及び腹水)
		ラット(系統不明) 雌 3 匹	／	<500	500 mg/kg 体重投与群で 3 例死亡[色素涙及び立毛]
原体混在物	経口	Sherman ラット 雌雄各 10 匹[b]	175	172	投与量：100、150、160 及び 200 mg/kg 体重 症状及び死亡例について詳細不明

／：該当なし、－：算出されず、[ ]：死亡動物で認められた所見
[a]：溶媒として水が用いられた。
[b]：溶媒として 20%エタノールが用いられた。
[c]：水酸化ナトリウムで中和した検体を投与した試験における LD_{50}。同試験において症状及び死亡例は認められなかった。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与［原体：0、8.4、25.1 及び 84 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）、溶媒：脱イオン水）］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 43 に示されている。

神経病理組織学的検査において、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、25.1 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 84 mg/kg 体重投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 8.4 mg/kg 体重、雌で 25.1 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 6、7、18、20、25）

表 43　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
84 mg/kg 体重	・死亡(1 例、投与 5 日)[開脚反射低下、立毛及び腹部削痩(投与 1～4 日後)]	・切迫と殺(1 例、投与 4 日)[不規則呼吸、筋弛緩、腹部削痩、脊椎上方湾曲、立毛、眼分泌物及び沈静(投与 2～4 日後)] ・体重増加抑制(投与 2 時間後)
25.1 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制(投与後 8 日 [a])	25.1 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
8.4 mg/kg 体重	毒性所見なし	

注）本試験で死亡又は切迫と殺動物に認められた所見について、瀕死状態を示すものであり、神経毒性を示す所見ではないと考えられた。

[ ]：死亡例又は切迫と殺動物で認められた所見

#：パラコートイオン換算値

[a]：84 mg/kg 体重投与群では、投与 2 時間及び 8 日後に認められた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

（１）原体

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験では中等度の刺激性（軽微～軽度の角膜混濁、軽微～重度の結膜発赤及び分泌物、軽微～軽度の結膜浮腫、眼瞼紅斑及び粘液状分泌物並びに眼瞼巻き込み）が、皮膚刺激性試験では軽微～中等度の刺激性（紅斑、浮腫、弾力性/柔軟性喪失、落屑、被毛再生低下、肥厚、痂疲及び皮膚再生）が認められた。皮膚刺激性試験では、そのほかに体重減少及び流涎が認められた。

アルビノモルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（改良 Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 6、7、14、18、24）

（２）代謝物/分解物 D

ラット（系統不明）を用いた皮膚刺激性試験が実施された。その結果、軽度の落屑が認められた。（参照 6、7）

１０．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[10]＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与［原体：0、150、175 及び 200 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は 0、15、17.5 及び 20 mg/kg 体重/日相当（パラコートイオン換算値）］による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

175 ppm 以上投与群の雄及び 150 ppm 以上投与群の雌で計 11 匹[11]が死亡し、死亡動物において肺胞壁の肥厚、水腫及びうっ血並びに肺胞腔マクロファージが認められた。

150 ppm 以上投与群の雄及び 175 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

200 ppm 投与群の雌雄で肺の絶対及び比重量増加傾向が認められ、150 ppm 以上投与群の最終と殺動物（雌雄）においても死亡動物と同様の肺病理組織学的所見が認められた。（参照 24）

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与［原体：0、6.8、20.3、67.6 及び 203 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 44 参照］による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群#		6.8 ppm	20.3 ppm	67.6 ppm	203 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.458	1.35	4.43	13.2
	雌	0.486	1.43	4.80	14.3

#：パラコートイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、203 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 67.6 ppm（雄：4.43 mg/kg 体重/日、雌：4.80 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、14、24）

[10] 病理組織学的検査は肺のみで実施されており、試験期間中の呼吸器感染症発生の可能性が示唆されていることから、参考資料とした。

[11] 200 ppm 投与群の雌雄で各 4 匹、その他の投与群は各 1 匹。

表 45　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
203 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量減少§1(投与期間累積)、食餌効率低下(投与期間累積)及び摂水量減少§1(投与期間累積) ・Glob 減少 ・肺胞上皮細胞腫大	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量減少§1(投与期間累積)、食餌効率低下(投与期間累積)及び摂水量減少§1(投与期間累積) ・TP、Alb 及び Glob 減少 ・ALP 増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・脾褐色色素沈着§2
67.6 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計学的検有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料[12]＞

Swiss マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与［純品：0、12.5、25 及び 50 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は 0、1.88、3.75 及び 7.50 mg/kg 体重/日相当（パラコートイオン換算値）］による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、投与 3 週に尿中パラコート濃度（一群雌雄各 5 匹）が、試験終了時に血漿中パラコート濃度（一群雌雄各 1 匹）が、それぞれラジオイムノアッセイにより測定された。

尿中のパラコート濃度は表 45 に示されている。

雌雄とも用量相関性を伴う尿中パラコート濃度の増加が認められた。血漿中パラコートは 50 ppm 投与群でのみ検出され、雄で 0.01 μg/mL、雌で 0.012 μg/mL であった。

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。（参照 24）

表 45　尿中のパラコート濃度（μg/mL#）

投与群	雄				雌			
(ppm)	0	12.5	25	50	0	12.5	25	50
尿	ND	0.37 (2.96)	1.20 (4.80)	1.50 (6.00)	ND	0.34 (1.36)	0.48 (4.03)	1.50 (10.2)

ND：検出されず、下段( )：μg/動物
#：パラコートイオン換算値

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与［原体：0、6.8、20.3、67.6 及び 203 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 47 参照］による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[12] 病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 47　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群#		6.8 ppm	20.3 ppm	67.6 ppm	203 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.80	2.47	7.77	24.2
	雌	0.93	2.64	9.33	28.3

#：パラコートイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、203 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、肺胞上皮細胞好酸性腫大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 67.6 ppm（雄：7.77 mg/kg 体重、雌：9.33 mg/kg 体重）であると考えられた。（参照 6、7、14、24）

表 48　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
203 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び食餌効率低下§(投与期間累積) ・肝絶対及び比重量[13]減少 ・肺胞上皮細胞好酸性腫大	・死亡(2 例、投与 2 及び 11 週)[体重減少、被毛粗剛、無気力及び肺水腫 a] ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び食餌効率低下§(投与期間累積) ・下垂体、肺、腎及び脾絶対及び比重量増加 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・肺胞上皮細胞好酸性腫大
67.6 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]：死亡動物で認められた所見

#：パラコートイオン換算値

§：統計検定は実施されていない。

a：1 例では肺胞内に炎症性小円形細胞浸潤又は貪食細胞浸潤が認められた。

（５）６週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料[14]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌又はカプセル経口投与［原体：混餌投与；35 及び 90 ppm、カプセル経口投与；0.75 mg/kg 体重/日（いずれもパラコートイオン換算値）：混餌投与群における平均検体摂取量は表 49 参照］による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 49　６週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量（混餌投与群）

投与群#		35 ppm	90 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	1.01	2.55
	雌	1.20	2.83

#：パラコートイオン換算値

[13] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

[14] 混餌投与では 2 用量、カプセル経口投与では 1 用量で実施された試験であること、いずれの投与方法においても対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。（参照 6、7、14、24）

表 50　6 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群#		雄	雌
混餌投与	90 ppm	・呼吸困難(軽度) ・体重減少(投与 1 週以降) ・RBC、Hb 及び Ht 減少§ ・肺胞炎 b	・網膜充血 a(両眼、2 例) ・体重減少(投与期間累積) ・摂餌量減少(投与 6 週) ・肺絶対及び比重量増加(1 例) ・肺胞炎 b
	35 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
カプセル経口投与	0.75 mg/kg 体重/日	・肺胞炎 b	・肺胞炎 b

注）病理組織学的検査において、統計検定は実施されていない。
#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：試験終了前の眼科学的検査で認められた。本試験において眼球の病理組織学的検査は実施されていないが、用量設定試験において、1.5 mg/kg 体重/日投与群で雌雄各 1 例に網膜血管の明瞭化が認められており、投与による影響は否定できないと考えられたことから、毒性所見とした。
b：肺胞の変形、虚脱、間質細胞増加等をもたらす滲出性反応及び増殖正反応が混在して認められた。

（6）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた混餌投与［原体：0、7、20、60 及び 120 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 51 参照］による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、投与 6 及び 13 週に尿中パラコート濃度が測定された。

表 51　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群#		7 ppm	20 ppm	60 ppm	120 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.20	0.55	1.75	3.52
	雌	0.24	0.71	1.92	4.26

#：パラコートイオン換算値

尿中のパラコート濃度は表 52 に、各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

雌雄とも用量相関性を伴う尿中パラコート濃度の増加が認められた。また、尿中パラコート濃度は、投与 6 週に比べて投与 13 週で高かった。

本試験において、60 ppm 以上投与群の雌雄で肺の絶対、比及び補正[15]重量増加、肺胞炎等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm（雄：0.55 mg/kg 体重/日、雌：0.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、14、18、24）

[15] 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

表 52　尿中のパラコート濃度（μg/mL[#]）

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	7	20	60	120[a]	0	7	20	60	120[a]
投与 6 週	ND	ND	0.56 ～ 0.69	3.05 ～ 8.88	8.1	ND	ND ～ 0.20	0.49 ～ 0.57	3.11 ～ 4.36	11.4
投与 13 週	ND	0.55 ～ 0.72	1.75 ～ 2.90	7.6 ～ 11.7	14.4	ND	0.49 ～ 0.61	1.11 ～ 2.40	2.35 ～ 6.58	27.6

注）比色定量による測定結果
ND：検出されず
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：1 例の結果

表 53　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
120 ppm	・切迫と殺(2 例、投与 16 及び 23 日)[体重減少、網膜血管明瞭化及び網膜出血[c]、呼吸困難並びに肺胞炎[a]] ・体重減少(投与 1 週以降)	・切迫と殺(2 例、投与 18 及び 23 日)[体重減少、呼吸困難及び肺胞炎[b]] ・網膜充血(両眼、1 例、投与 13 週)[c] ・体重減少(投与 8 週以降)/体重増加抑制(投与期間累積)[§3]及び摂餌量減少(投与 8 週以降)[§2] ・TP 及びα_2-グロブリン増加 ・腎比重量増加 ・腎皮質尿細管拡張[§2]
60 ppm 以上	・肺絶対、比及び補正重量増加[§1] ・肺胞炎[§2、d] ・腎皮質尿細管拡張[§2]	・肺絶対、比及び補正重量増加[§1] ・肺胞炎[§2、d]
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]：切迫殺例で認められた所見
[#]：パラコートイオン換算値
[§1]：60 ppm 投与群では雌雄各 1 例に認められ群平均に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§3]：統計検定は実施されていない。
[a]：投与 16 日と殺動物では、他に心拍数減少、食欲不振、乾性ラ音等が認められた。2 例とも、呼吸困難は切迫と殺の 2 日前から認められた。
[b]：投与 18 日と殺動物では、他に臀部脱毛、過呼吸等が認められた。呼吸困難は、1 例は切迫と殺の 2 日前から認められ、1 例は切迫と殺当日に認められた。
[c]：眼科学的検査で認められた。病理組織学的所見は認められていないが、投与による影響は否定できないと考えられたことから、毒性所見とした。
[d]：滲出性及び増殖性反応が混在して認められた。

（7）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与［原体：0、15、50 及び 150 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 54 参照］による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 54　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#		15 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	1.0	3.4	10.2
	雌	1.1	3.9	11.9

#：パラコートイオン換算値

神経病理組織学的検査において、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、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ことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 150 ppm（雄：10.2 mg/kg 体重/日、雌：11.9 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 6、7、18、20、25）

（8）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮投与［原体：0、0.5、1.15、2.6 及び 6.0 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、6 時間/日］による 21 日間亜急性経皮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 55 に示されている。

本試験において、いずれの投与群においても全身的な所見は認められなかったことから、全身性の毒性に関する無毒性量は本試験の最高用量 6.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。

また、2.6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で痂疲が認められたことから、皮膚の局所作用に対する無毒性量は雌雄とも 1.15 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、7、14、18、24）

表 55　21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群#	雄	雌
6.0 mg/kg 体重/日	・紅斑 a ・投与部位における慢性活動性炎症、びらん/潰瘍、表面滲出液及び棘細胞増殖§	・紅斑 a ・投与部位における慢性活動性炎症§、びらん/潰瘍§及び表面滲出液§
2.6 mg/kg 体重/日以上	・痂皮 a	・痂皮 a
1.15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：皮膚刺激性検査の結果

（9）４週間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料[16]＞

Wistar ラット（一群雌 10 匹）を用いた経皮投与［原体：0、9 及び 45 mg/kg 体重/日、4 時間/日、5 日/週］による 4 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。

[16] 2 用量で実施された試験であり、病理組織学的検査結果等の詳細が不明確であることから参考資料とした。

いずれの投与群においても、NBT 還元試験により好中球の機能亢進が認められた。また、投与 2 週の機能検査において運動機能低下が認められたが、投与 4 週では認められなかった。

病理組織学的検査及び電子顕微鏡による検査により、肺、心臓、腎臓等で所見が認められ、投与による影響は肺（水腫、細胞浸潤、肺胞滲出液、線維化等）で最も顕著に認められたが、APVMA は対照群の情報等が欠如していることから、本試験の有用性は限定的と評価している。（参照 24）

（１０）８週間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料[17]＞

Long Evans ラット（雄、投与群：計 18 匹、対照群：計 7 匹）を用いた経皮投与［原体：0 及び 8/28.5 mg/動物[18]、1 回/週］による 8 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。投与 4 週以降、投与群については 2 匹/週、対照群については 1 匹/週がそれぞれ計画と殺され、肺、腎臓、肝臓及び適用部位の病理組織学的検査が実施された。

投与群において 2 例の死亡が認められ、1 例では筋性肺動脈に梗塞及び亜梗塞の病巣並びに閉塞性血栓が認められた。

病理組織学的検査において、9 例に肺胞内出血巣が認められ、うち 3 例にはヘモジデリン沈着が認められた。電子顕微鏡を用いた筋性肺動脈の形態計測の結果、大小に限らず動脈血管壁の肥厚が認められた。

また、投与部位に急性及び慢性炎症性細胞浸潤を伴う壊死及び潰瘍が認められた。肝臓及び腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。（参照 14、24）

（１１）３週間亜急性吸入毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 8 又は 16 匹）を用いた吸入ばく露［原体：0、0.01、0.1、0.5 及び 1.0 μg/L[19]（パラコートイオン換算値）、エアロゾル、6 時間/日、5 日/週）による 3 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。本試験における各ばく露群の供試動物数及びと殺時期は表 56 に示されている。本試験において、0.01 及び 0.1 μg/L ばく露群（一群雌雄各 4 匹）を用いて、ばく露期間（1 又は 3 週間）又は最長 3 日間の休薬期間終了後に、肺中パラコート濃度が測定された。

---

[17] 1 用量で実施された試験であり、結果等の詳細が不明確であることから参考資料とした。

[18] 投与開始後 6 週は 8 mg/動物、投与 7 及び 8 週は 28.5 mg/動物。

[19] 1.0 μg/L ばく露群については、1 回ばく露後 72 時間に多数の死亡例が認められたことから、以後のばく露を中止して生死確認のみ 3 週間継続し、0.5 μg/L ばく露群を別途追加して試験が実施された。

表 56　各ばく露群の供試動物数及びと殺時期

性別	ばく露量 (μg/L#)	合計 (匹)	と殺時期(ばく露回数+休薬期間)						
			肺中パラコート濃度測定群					病理組織学的検査群	
			5 回	15 回	15 回 +1 日	15 回 +2 日	15 回 +3 日	15 回	15 回 +2 週間
雄/雌	0	32	4	4	−	−	−	16	8
	0.01	36	4	4	4	4	4	8	8
	0.1	36	4	4	4	4	4	8	8
	0.5	16	−	−	−	−	−	8	8
	1.0	36	1 回ばく露後 72 時間に多数の死亡例が認められたことから以後のばく露を中止して生死確認のみ継続された。						

#：パラコートイオン換算値
−：該当なし

肺中のパラコート濃度は表 57 に、各ばく露群で認められた毒性所見は表 58 に、それぞれ示されている。

肺中で、パラコートは 0.1 μg/L ばく露群では 5 及び 15 回ばく露群とも検出され、濃度は 15 回ばく露群に比べて 5 回ばく露群で高かった。休薬期間群では、休薬 1 日で約 20%減少し、休薬 2 及び 3 日では約 50%ずつの減少が認められた。0.01 μg/L ばく露群では、5 及び 15 回ばく露群とも検出限界付近の濃度であり、休薬群では、雄 1 頭で休薬 1 日に僅かに検出されたことを除いては検出限界未満であった。性差は認められなかった。

本試験において、0.1 μg/L 以上ばく露群の雌雄で咽頭における病理組織学的変化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.01 μg/L であると考えられた。（参照 6、7、18、24）

表 57　肺中のパラコート濃度（μg/g#）

ばく露量 (μg/L#)	性別	ばく露回数(回)		休薬日数(日)		
		5	15	1	2	3
0.01	雄	0.13	0.08～0.13[a]	0.03～0.10[a]	ND	ND
	雌	0.09～0.12[a]	0.10～0.13[a]	ND	ND	ND
	雌雄	0.11～0.12[a]	0.09～0.13[a]	0.01～0.10[a]	ND	ND
0.1	雄	1.85	1.73	1.35	0.63	0.38
	雌	2.33	1.60	1.33	0.68	0.32
	雌雄	2.08	1.66	1.34	0.65	0.35

注）ラジオイムノアッセイ法による測定
ND：検出限界（0.1 μg/g）未満
#：パラコートイオン換算値
[a]：検出限界未満の値を 0 又は 0.1 μg/g として算出した場合の平均値の範囲

表 58　３週間亜急性吸入毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

ばく露群#	雄	雌
1.0 μg/L§	・死亡/切迫と殺 a(一回ばく露 9 日後に雄：28 例、雌：29 例死亡)[呼吸数増加及び衰弱]	
0.5 μg/L	・褐色鼻汁 ・体重減少(雌)/増加抑制及び摂餌量減少 ・咽頭限局性潰瘍(雄 2 例) ・喉頭潰瘍、壊死及び急性炎症性細胞浸潤(いずれも広範囲) ・気管分岐部気管竜骨限局性上皮過形成(雌 1 例) ・肺細気管支内腔の泡沫マクロファージ集簇(粘液及び細胞破壊片を伴う)、下部細気管支上皮内層肥大及び肺胞壁肥厚(炎症性細胞浸潤、コラーゲン/細網線維の軽度増加を伴う)b	
0.1 μg/L 以上	・鼻周囲の褐色汚れ ・喉頭(喉頭蓋及び披裂突起基部)角化型扁平上皮化生 c/上皮過形成 c 及び上皮潰瘍	
0.01 μg/L	毒性所見なし	毒性所見なし

注）・体重及び摂餌量について、0.5 μg/L ばく露群では統計検定は実施されていない。
・0.01 及び 0.1 μg/L ばく露群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、0.1 μg/L ばく露群の雌で体重増加抑制が、いずれも統計学的有意差を伴って認められたが、程度は僅かと考えられ、ラットを用いた 3 週間亜急性吸入毒性試験② [10. (12)] において体重及び摂餌量への影響が認められなかったことから、毒性所見としなかった。

[ ]：死亡/切迫と殺動物で認められた所見
#：パラコートイオン換算値
§：一回ばく露、以後 3 週間観察
a：雌雄における累積死亡率は 79%（切迫と殺 2 例を含む。）であった。0.5 μg/L ばく露群では死亡例は認められなかった。
b：回復期間終了後にも認められた。また、回復期間終了時には、細気管支周囲リンパ球集簇部の細気管支上皮の崩壊が認められた。
c：回復期間終了後にも認められた。また、回復期間終了時には、立方上皮細胞の再生も認められた。

（１２）３週間亜急性吸入毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄 4～16 匹）を用いた吸入ばく露［原体：0、0.01 及び 0.1 μg/L（パラコートイオン換算値）、エアロゾル、6 時間/日、5 日/週）ばく露による 3 週間亜急性吸入毒性試験[20]が実施された。初回ばく露 3 日後に一群雌雄各 4 匹、3 回ばく露翌日に一群雄 8 匹及び雌 4 匹、3 週間のばく露期間終了後に一群雌雄各 8 匹、3 週間の休薬期間終了後に一群雌雄各 16 匹が、それぞれと殺された。

いずれのばく露群においても、一般状態、死亡率、体重及び摂餌量に検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査の結果、0.1 μg/L ばく露群において、初回ばく露 3 日後と殺動物では、喉頭蓋基部腹外側に扁平上皮化生/過形成が認められた。3 回ばく露翌日と殺動物では、喉頭（喉頭蓋及び披裂突起基部）に潰瘍、壊死及び急性炎症性細胞浸潤が認められ、隣接した上皮扁平上皮化生/過形成を伴う場合もあった。

[20] 本試験は、ラットを用いた 3 週間亜急性吸入毒性試験① [10. (11)] で認められた体重への影響の再現性を確認することを目的として実施された。

本試験において、0.1 μg/L ばく露群の雌雄で喉頭の病理組織学的所見が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 0.01 μg/L であると考えられた。（参照 6、7、14、24）

（１３）21 日間亜急性毒性試験（代謝物/分解物 D）

ラット（系統不明、雌雄各 7 匹）を用いた強制経口投与（2,000 mg/kg 体重[21]、溶媒：水）による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。投与期間終了時に雄 1 匹、雌 2 匹がと殺され、残りの動物は 7 日間の観察期間終了後にと殺された。

本試験において、流涎、立毛及び弛緩が認められた。そのほかに、検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 6、7）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与［原体：0、15、30 及び 50 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 59 参照］による 1 年間慢性毒性試験が実施された。本試験において、投与 29 週に尿中パラコート濃度が、試験終了時に肝臓、腎臓及び肺中パラコート濃度が、それぞれ測定された。また、投与 26 及び 52 週に骨髄検査が実施された。

表 59　１年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群#		15 ppm	30 ppm	50 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.45	0.93	1.51
	雌	0.48	1.00	1.58

#：パラコートイオン換算値

尿並びに肝臓、腎臓及び肺中のパラコート濃度は表 60 に、各投与群で認められた毒性所見は表 61 に、それぞれ示されている。

各試料中のパラコートについて、尿及び肺では 15 ppm 以上投与群で認められ、用量依存的に濃度の増加が認められた。腎臓では 30 ppm 以上投与群で認められたが、肝臓ではいずれの投与群においても検出されなかった。

骨髄検査について、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、30 ppm 以上投与群の雌雄で肺胞性呼吸音、慢性間質性肺炎の程度増強等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.45 mg/kg 体重/日、雌：0.48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、14、18、24）

[21] 水酸化ナトリウムで中和した検体が用いられた。

表 60　尿並びに肝臓、腎臓及び肺中のパラコート濃度（μg/mL[#]又はμg/g[#]）

試料	雄				雌			
	0 ppm	15 ppm	30 ppm	50 ppm	0 ppm	15 ppm	30 ppm	50 ppm
尿	ND	0.67	2.64	3.70	ND	0.91	2.23	5.74[b]
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	0.17	0.18	ND	ND	0.12～0.17[a]	0.19
肺	ND	0.15～0.20[a]	0.36	0.63	ND	0.13～0.16[a]	0.77	1.04

注）ラジオイムノアッセイによる測定結果
ND：検出されず（尿：0.05 μg/mL 未満、その他臓器：0.1 μg/g 未満）
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：検出限界未満の値を 0 又は 0.1 μg/g として算出した場合の平均値の範囲
[b]：5 例の平均値

表 61　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
50 ppm	・呼吸数増加/過呼吸(投与 13 週以降)[§1] ・TG 増加 ・肺絶対、比及び補正重量増加 ・脾[§2]絶対及び補正重量増加 ・尿比重増加	・呼吸数増加/過呼吸(投与 13 週以降)[§1] ・体重減少(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与 40～45 週)(いずれも 1 例) ・TG 及び Chol 増加 ・肺絶対、比及び補正重量増加 ・脾絶対及び補正重量増加
30 ppm 以上	・肺胞性呼吸音(投与 48 週[a])[§1]及び舌発赤(うっ血、投与 9 週以降)[§1] ・慢性間質性肺炎の程度増強[§3、b] ・気管支リンパ節赤血球貪食増加[§3]	・肺胞性呼吸音(投与 51 週[a])[§1]及び舌発赤(うっ血、投与 9 週以降)[§1] ・ALP 増加 ・慢性間質性肺炎の程度増強[§3、b] ・気管支リンパ節赤血球貪食増加[§2]
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：パラコートイオン換算値
[§1]：統計検定は実施されていない。
[§2]：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。
[§3]：30 ppm 投与群では統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：50 ppm 投与群では雌雄とも投与 13 週以降。
[b]：限局的な気管支周囲の単核細胞浸潤、細気管支周囲の線維化、肺胞間の線維化/炎症性細胞浸潤、線維化領域におけるヘモジデリン貪食マクロファージ浸潤、肺胞の上皮化並びに細気管支及び肺胞における炎症性細胞限局性浸潤を伴って認められた。

（２）２年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 80 匹、投与 26、52 及び 78 週に一群雌雄各 8 匹を中間と殺）を用いた混餌投与［原体：0、7.1、21.3、71 及び 213 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 62 参照］投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 62　２年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群#		7.1 ppm	21.3 ppm	71 ppm	213 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.251	0.75	2.50	7.53
	雌	0.305	0.95	3.07	8.31

#：パラコートイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見は表 63、肺腫瘍性病変の発生頻度は表 64 に示されている。

213 ppm 投与群の雌で肺腺腫の発生頻度増加（7/80 例、8.75%）が認められた。本試験に用いられた系統のラットにおける肺腺腫の発生頻度は 2%程度との報告[22]がある。一方、本試験実施施設における背景データの最大値は 5/80 例（6.25%）であり、本試験における 213 ppm 投与群の雌の肺腺腫の発生頻度は、試験実施施設における背景データに比べて高かった。

本試験において、71 ppm 以上投与群の雄及び 213 ppm 投与群の雌で肺胞中隔細胞増生及び肺胞上皮過形成が認められたことから、無毒性量は雄で 21.3 ppm（0.75 mg/kg 体重/日）、雌で 71 ppm（3.07 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、7、14、31）

表 63　２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
213 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降)並びに摂餌量§1、摂水量§1 及び食餌効率減少§1(いずれも投与期間累積) ・肝絶対及び比重量減少 ・TP§2 及び Glob 減少 ・A/G 比及び Alb§2 増加 ・白内障 a	・体重増加抑制(投与 1～32 週及び 92～104 週)並びに摂餌量§1、摂水量§1 及び食餌効率減少§1(いずれも投与期間累積) ・肝絶対及び比重量減少 ・肺胞中隔細胞増生 b 及び肺胞上皮過形成 ・白内障 a
71 ppm 以上	・肺胞中隔細胞増生 b 及び肺胞上皮過形成	71 ppm 以下 毒性所見なし
21.3 ppm 以下	毒性所見なし	

#：パラコートイオン換算値
§1：統計検定は実施されていない。
§2：統計学的有意差は認められなかったが、検体投与の影響と考えられた。
a：病理組織学的検査による所見（本試験において眼科学的検査は実施されていない。）
b：線維細胞又は線維芽細胞増生及び軽微な線維化を特徴とし、マクロファージ浸潤も認められた。

[22] D G Goodman et al. Neoplastic and nonneoplastic lesions in aging F344 rats. Toxicol. Appl. Pharmacol(1979); Vol.48: 237-248

表 64　肺腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌					背景データ
投与量 (ppm#)	0	7.1	21.3	71	213	0	7.1	21.3	71	213	12 試験 (1980～1983 年)
検査動物数 (全動物、匹)	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
腺腫 a	1	2	3	4	3	1	2	0	1	7*	雄：40/960 例 (平均：4.2%、範囲：1/80～6/80 例) 雌：21/959 例 (平均：2.2%、範囲：0/80～5/80 例)
腺癌	0	0	2	1	3	0	0	0	0	0	雄：6/960 例 (平均：0.6%、範囲：0/80～2/80 例)b 雌：1/959 例 (平均：0.1%、範囲：0/80～1/80 例)

#：パラコートイオン換算値、*：p<0.05（Fisher 直接確率検定）
a：いずれの投与群においても、最終と殺動物で認められた。
b：1 例の気管支腺腺癌を含む。

（3）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、投与 26 及び 52 週中間と殺群：一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌投与［原体：0、4.3、21.3、71 及び 213 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 65 参照］による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験において、投与 26 及び 52 週並びに試験終了時に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 65　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群#		4.3 ppm	21.3 ppm	71 ppm	213 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.18	0.89	2.95	8.70
	雌	0.21	1.07	3.64	10.9

#：パラコートイオン換算値

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 66 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性に検体投与による影響は認められなかった。また、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、213 ppm 投与群の雌雄で RBC、Ht 及び Hb 減少、TP 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 71 ppm（雄：2.95 mg/kg 体重/日、雌：3.64 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 6、7、14、17、18、24）

表 66-１　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群#	雄	雌
213 ppm	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・Ret 及び Seg 増加 ・TP 減少 ・心絶対及び比重量減少 ・化膿性肺炎	・体重増加抑制(投与 34 及び 46 週) ・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・WBC 減少 ・TP 減少 ・肝絶対及び比重量減少
71 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値

表 66-２　26 及び 52 週中間と殺群（慢性毒性試験群）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群#	雄	雌
213 ppm	・RBC、Ht[a] 及び Hb[a] 減少 ・Ret[a] 及び Seg 増加 [b] ・TP 減少	・体重増加抑制(投与 34 及び 46 週) ・RBC 及び Hb 減少 ・WBC 減少 [b] ・TP 減少
71 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
[a]：投与 26 週
[b]：投与 52 週

（４）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 60 匹、投与 52 週と殺群：一群雌雄各 10 匹、臓器及び組織中パラコート濃度測定群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与［原体：0、25、75 及び 150 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 67 参照］による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[23]が実施された。本試験において、投与 15 週以降経時的に尿中パラコート濃度が、投与 52 週に肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿中パラコート濃度が、それぞれ測定された。また、試験終了時に骨髄検査が実施された。更に、試験実施後に、肺における腫瘍性病変及び増殖性病変について、ピアレビューが 3 試験施設によりそれぞれ実施された[24]。

表 67　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群#		25 ppm	75 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	1.00	3.11	6.26
	雌	1.26	3.93	7.91

#：パラコートイオン換算値

尿並びに肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿中のパラコート濃度は表 68 に、各投

[23] 投与 104 週時点の生存率が高かったことから、雄では 113 週、雌では 122 週まで投与期間が延長された。また、本試験において対照群は 2 群設けられた。

与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 69 に、肺腫瘍性病変及び増殖性病変等の発生頻度は表 70 に、それぞれ示されている。

各試料中のパラコート濃度について、用量相関的な増加が認められた。

骨髄検査について、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

肺の病理組織学的検査において増殖性病変の発生頻度増加傾向（150 ppm 投与群の雄における肺胞上皮形成［Alveolar epithelialization（過形成病変）］及び同投与群の雌における肺腺腫）が認められたことから、3 試験施設においてピアレビューが実施された。試験実施施設内で行われた 1 度目のピアレビューでは 150 ppm 投与群の雌で肺腺腫の発生頻度増加が認められたが、異なる試験施設での 2 度目のピアレビューでは 150 ppm 投与群の雌雄で肺腺腫症、同投与群の雄で肺炎及び色素貪食マクロファージ集合体が認められ、3 度目のピアレビューでは、75 ppm 以上投与群の雌雄で腺腫様過形成（限局性及びび漫性）及び肺胞壁線維化（限局性及びび漫性）が認められた。なお、2 及び 3 度目のピアレビューにおいて、肺における腺腫及び癌の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。

ピアレビュー実施施設における診断基準及び病理所見名が異なり、認められた所見の明確な分類は困難と考えられるが、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各ピアレビュー結果に基づき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いと判断した。

本試験において、75 ppm 以上投与群の雌雄で白内障様変化、肺胞上皮の増殖性病変等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 25 ppm（雄：1.00 mg/kg 体重/日、雌：1.26 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 6、7、14、17、18、24）

[24] 試験実施施設内でのピアレビュー及び異なる 2 試験施設でのピアレビューが実施された。

表 68　尿並びに肝臓、腎臓、肺、皮膚及び血漿中のパラコート濃度（μg/mL[#]又はμg/g[#]）

試料	試料採取時期	雄				雌			
		0 ppm	25 ppm	75 ppm	150 ppm	0 ppm	25 ppm	75 ppm	150 ppm
尿	15 週	<0.05	2.05	5.25	8.05	<0.05	0.90	4.93	25.5
	27 週	<0.05	1.03	3.81	10.5	<0.05	0.79	2.97	5.98
	41 週	<0.05	2.00	6.45	13.7	<0.05	2.15	4.45	10.4
	52 週	<0.05	1.21	3.30	5.93	<0.05	1.15	1.65	9.70
	65 週	<0.05	0.85	3.73	6.80	<0.05	0.79	2.73	8.30
	79 週	<0.05	0.93	3.85	8.55	<0.05	0.82	4.98	13.5
	92 週	<0.05	0.53	1.63	3.23	<0.05	0.46	2.35	2.98
	102 週	<0.05	0.53	1.88	7.10	<0.05	0.80	3.48	5.08
	平均	<0.05	1.14	3.74	7.98	<0.05	0.98	3.56	10.2
血漿	52 週	<0.1	0.0068	0.0128	0.037	<0.1	0.0063	0.013	0.051
肝臓		<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓		<0.1	0.11	0.28	0.70	<0.1	0.11	0.36	0.65
肺		<0.1	<0.1	0.13	0.34	<0.1	<0.1	0.25	0.43
皮膚		<0.1	<0.1	0.20	0.17	<0.1	<0.1	<0.1	0.12

注）ラジオイムノアッセイ法による測定
[#]：パラコートイオン換算値

表 69　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群#	雄	雌
150 ppm	・眼球混濁(両眼又は片眼、一般状態観察) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1～52 週) ・肝及び精巣絶対及び比重量減少 ・肺炎及び色素貪食マクロファージ ・眼球病変：水晶体被膜線維化及び破裂、後部癒着、蛋白水溶液及び硝子体(細胞) ・精巣萎縮及び白膜肥厚 ・種々の臓器における炎症/炎症性細胞浸潤	・体重増加抑制(投与 4 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・眼球病変：水晶体被膜破裂、虹彩炎及び蛋白水溶液 ・肝胆管増生、肝胆管硝子変性、肝小塩基性型細胞過形成部、卵円形細胞増殖、濃染性を有する肝細胞 ・膵限局性腺房萎縮 ・脾ヘモジデリン沈着 ・種々の臓器における炎症/炎症性細胞浸潤
75 ppm 以上	・眼球病変： －白内障様変化 [a](眼科学的検査) －周辺部モルガニー球、水晶体変性(周辺部及び中心帯域)、洋梨型水晶体変化、末梢性網膜変性(周辺部後面)(病理組織学的検査) ・肺胞上皮の増殖性病変 ・坐骨神経線維変性	・眼球病変： －眼球混濁(両眼又は片眼、一般状態観察) －白内障様変化 [a](眼科学的検査) －周辺部モルガニー球、水晶体変性(周辺部及び中心帯域)及び洋梨型水晶体変化(周辺部後面)(病理組織学的検査) ・肺胞上皮の増殖性病変 ・脳水腫(第 4 脳室拡張) ・甲状腺び漫性濾胞周囲細胞過形成
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注）25 ppm 投与群（雌雄、全動物）においても眼の病理組織学的所見（周辺部モルガニー球等）の増加が認められたが、投与 103 週の眼科学的検査において白内障様変化が認められておらず、本試験に用いられたラット系統では白内障が加齢性変化の一つとして知られており投与 110 週以降は加齢性変化が顕著となること、同投与群の最終と殺動物においては検体投与による影響は認められなかったことから、同投与群については毒性所見としなかった。

#：パラコートイオン換算値

[a]：投与 103 週以降に、縫合線混濁、後嚢の変化、白内障・放射状及び全白内障が認められた。また雌雄とも、投与 110 週以降には緑内障及び前眼房出血及び虹彩炎を伴う動物も認められ、全白内障による二次的変化と考えられた。

表 70　肺における腫瘍性病変及び増殖性病変等

病理組織学的検査実施者	所見	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	0	0	25	75	150	0	0	25	75	150
		検査動物数(匹)	70	69	70	70	69	70	69	70	70	70
試験実施者[a]	癌		1	0	1	0	2	0	0	1	1	2
	腺腫		1	2	3	4	5	0	0	1	2	8
	肺胞上皮形成[Alveolar epithelialization (過形成病変)]		2	2	4	7	10	3	7	6	8	3
ピアレビュー①(試験実施施設)	癌		1	0	1	1	3	0	0	1	1	2
	腺腫		1	2	3	5	4	0	0	1	2	8***
	腺腫/癌		2	2	4	6	7	0	0	2	3	10***
	肺胞上皮形成[Alveolar epithelialization (過形成病変)]		2	2	2	7	8	3	7	5	8	3
ピアレビュー②(他施設A)	癌		1	1	2	1	3	0	0	1	1	0
	腺腫		0	0	2	1	1	0	0	0	1	0
	腺腫症		2	4	5	8	11**	4	4	5	4	13**
	肺炎		0	0	0	2	7**	0	5	1	3	1
	肺胞炎		12	15	8	15	11	9	8	11	14	18*
	色素貪食マクロファージの集合体		2	4	4	7	17**	4	7	7	9	5
ピアレビュー③[a](他施設B)	気管支肺胞上皮腺腫		2	0	2	0	0	0	0	0	1	1
	気管支肺胞上皮癌		1	1	2	2	2	0	0	1	1	1
	扁平上皮癌		0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	限局性腺腫様過形成		2	3	7	9	15	4	5	5	7	7
	び漫性腺腫様過形成		0	0	0	0	1	1	0	0	0	3
	限局性肺胞壁線維化		1	4	4	6	3	8	5	8	13	12
	び漫性肺胞壁線維化		0	0	2	3	8	3	5	3	4	3

*：p<0.05、**：p<0.01、***：p<0.001（Fisher の直接確率検定、対照群は合算して解析された。）
[a]：統計検定は実施されていない

＜ラットにおける発がん性について＞

ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験［11.（2）］において、213 ppm 投与群の雌の肺腺腫の発生頻度は試験実施施設における背景データに比べて高かった。一方、同系統のラットを用いて、同程度の投与量を最高用量として実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②［11.（4）］におけるピアレビューの結果、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。

更に、系統の異なるラットを用いて実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①［11.（3）］において、発がん性は認められなかった。

以上のことから、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、ラットにおいてパラコート投与による発がん性は認められないと判断した。

（５）２年間慢性毒性/発がん性合併試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 60 匹、26 及び 52 週と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与［原体：0、1.42、7.1、21.3 及び 71 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 71 参照］による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。本試験において、投与 26 及び 52 週並びに試験終了時に赤血球及び脳 ChE 活性が測定された。

表 71　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群#		1.42 ppm	7.1 ppm	21.3 ppm	71 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	0.18	0.93	2.78	9.29
	雌	0.18	0.94	2.71	9.25

#：パラコートイオン換算値

各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 72 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性に検体投与による影響は認められなかった。また、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、71 ppm 投与群の雌雄で RBC 及び Ht 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 21.3 ppm（雄：2.78 mg/kg 体重/日、雌：2.71 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 6、7、14、17、18、24）

表 72-１　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群#	雄	雌
71 ppm	・RBC、Ht、Hb[a]、WBC[a]、Lym[a] 及び Seg 減少 ・TP 減少 ・Glu 増加 ・甲状腺絶対及び比重量[a]減少 ・肺絶対及び比重量増加[a]	・RBC[a]、Ht、Hb 及び WBC[a] 減少 ・TP 減少 ・Glu 増加
21.3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値

[a]：最終と殺動物では認められなかった。

表 72-２　26 及び 52 週中間と殺群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群#	雄	雌
71 ppm	・RBC、Ht、Hb[a]、WBC 及び Lym[a] 減少 ・TP 減少 ・甲状腺絶対及び比重量減少 [a] ・肺絶対及び比重量増加 [a]	・RBC[b]、Hb 及び WBC[a] 減少 ・TP 減少 ・Glu 増加 [b]
21.3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
[a]：投与 26 週
[b]：投与 52 週

（６）99 週間発がん性試験（マウス）

Swiss（Alderley Park）マウス（主群：一群雌雄各 60 匹、衛星群（52 週中間と殺群）：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与［原体：0、12.5、37.5 及び 100/125 ppm[25]（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 73 参照］による 99 週間発がん性試験[26]が実施された。本試験において、主群を用いて投与 13 週以降経時的に尿中パラコート濃度が、衛星群を用いて投与 52 週に血漿、腎臓及び肺におけるパラコート濃度が、それぞれ測定された。

表 73　99 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群#		12.5 ppm	37.5 ppm	100/125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	雄	1.68	5.05	15.9
	雌	2.59	7.72	24.1

#：パラコートイオン換算値

尿、血漿、腎臓及び肺におけるパラコート濃度は表 74 に、各投与群における毒性所見（非腫瘍性病変）は表 75 に、それぞれ示されている。

尿、血漿、腎臓及び肺におけるパラコート濃度について、用量相関的な増加が認められた。

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、37.5 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管変性等、雌で腎尿細管拡張が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 12.5 ppm（雄：1.68 mg/kg 体重/日、雌：2.59 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 6、7、14、17、18、24）

[25] 試験開始時の最高用量 100 ppm 投与群において検体投与の影響が認められなかったことから、36 週時に投与量が 125 ppm に変更された。
[26] 本試験において主群の対照群は 2 群設けられた。

表 74　尿、血漿、腎臓及び肺におけるパラコート濃度（μg/mL[#]又はμg/g[#]）

試料	試料採取時期	雄				雌			
		0 ppm	12.5 ppm	37.5 ppm	100/125 ppm	0 ppm	12.5 ppm	37.5 ppm	100/125 ppm
尿	13 週	ND	0.62 (0.93)	4.10 (6.56)	5.25 (18.4)	0.08[a] (0.22[a])	0.38 (1.05)	1.01 (3.23)	5.40 (11.3)
	26 週	ND	0.36 (0.43)	1.04 (1.04)	2.90 (4.64)	ND	0.33 (0.33)	1.28 (1.92)	4.30 (3.87)
	39 週	ND	0.52 (0.25)	3.35 (2.68)	8.95 (7.95)	ND	0.68 (0.71)	2.60 (2.74)	7.70 (5.24)
	52 週	ND	0.70 (0.46)	1.65 (0.41)	5.82 (3.23)	ND	0.76 (0.30)	1.50 (0.38)	6.49 (1.62)
	65 週	ND	0.43 (0.27)	1.31 (1.06)	4.05 (2.63)	ND	0.27 (0.18)	0.75 (0.88)	1.90 (2.61)
	78 週	ND	0.36 (0.15)	1.63 (1.28)	5.25 (5.25)	ND	0.37 (0.46)	0.49 (0.86)	1.15 (3.29)
血漿	52 週	ND	0.014	0.024	0.051	ND	0.039	0.025	0.056
腎臓		－	0.20	－	0.52	－	－	0.23	0.43
肺		－	0.19	0.74	1.17	－	－	0.70	1.61

注）ラジオイムノアッセイ法による測定
ND：検出されず（尿：0.05 μg/mL 未満、血漿：0.006 μg/mL 未満）、下段( )：μg/動物
－：分析時に非特異的な干渉が生じたことから結果が得られなかった。
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：ケージの洗浄方法及び分析時の干渉に起因するものと考えられた。

表 75　99 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群[#]	雄	雌
100/125 ppm	・腎水腫性変性及び尿細管拡張(変性を伴わない)	・死亡率増加(投与 60 週以降) ・体重増加抑制(投与 40 週以降)及び摂餌量減少(投与 8 週以降) ・腎尿細管変性(尿細管拡張を伴う)、腎尿細管変性(尿細管拡張を伴わない)、腎水腫性変性、腎尿細管再生及び尿細管色素沈着/好塩基性化/顆粒 ・肺胞壁肥厚/細胞過形成[a]
37.5 ppm 以上	・腎尿細管変性(尿細管拡張を伴う)、腎尿細管変性(尿細管拡張を伴わない)及び腎盂拡張	・腎尿細管拡張(変性を伴わない)
12.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：パラコートイオン換算値
[a]：途中死亡/切迫と殺動物で認められた。

１２．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与［原体：0、71.4、143 及び 286 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 76 参照］による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において、P 世代では各群 5 匹、F_1 世代では各群 10 匹の母動物を用いて、各世代の 2 回目交配時の妊娠 20 日に帝王切開を行って、外表、内臓及び骨格検査等により胎児に及ぼす影響が検討された。また、自然分娩により得られた児動物（生後 4 日）を用いた骨格検査も実施された。

表 76　２世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群#			71.4 ppm	143 ppm	286 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	P 世代	雄	4.7	9.3	17.9
		雌	5.1	9.9	20.9
	F_1 世代	雄	6.9	14.1	27.6
		雌	7.3	14.9	23.5
	F_2 世代 [a]	雄	6.1	12.1	29.2
		雌	6.9	14.0	34.8

#：パラコートイオン換算値
[a]：離乳後 13 週間、生後観察された。

各投与群で認められた毒性所見（親動物及び児動物）は表 77 に、胎児で認められた毒性所見は表 78 に、それぞれ示されている。

本試験において、親動物では 286 ppm 投与群の P 及び F_2 世代の雄並びに 71.4 ppm 以上投与群の F_1 世代の雌で肺肺胞壁肥厚/線維化及び無気肺が認められ、児動物では 286 ppm 投与群の F_2 世代の雄で低体重、F_1 及び F_2 世代の雌で離乳率低下、膣開口遅延等が認められたことから、無毒性量は親動物の雄で 143 ppm（P 雄：9.3 mg/kg 体重/日、F_1 雄：14.1 mg/kg 体重/日、F_2 雄：12.1 mg/kg 体重/日）、雌で 71.4 ppm 未満（P 雌：5.1 mg/kg 体重/日未満、F_1 雌：7.3 mg/kg 体重/日未満、F_2 雌：6.9 mg/kg 体重/日未満）、児動物の雌雄で 143 ppm（P 雄：9.3 mg/kg 体重/日、P 雌：9.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：14.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：14.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。（参照 6、7、14）

表 77　２世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見（親動物及び児動物）

投与群#		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}		F_{2b}(生後観察)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	286 ppm	・喘鳴音(投与 3 週)		・喘鳴音及び削痩		・喘鳴音及び削痩	
		・体重増加抑制(投与 2～4 週)、摂餌量減少(投与 1～4 週)及び食餌効率低下(投与 2 週) ・脳絶対及び比重量減少 ・肺部分的肺胞壁肥厚/線維化及び泡沫細胞集簇巣§	・体重増加抑制(投与 2～4 週)、摂餌量減少(投与 1～5 週)及び食餌効率低下(投与 2 週) ・飲水量減少(F_{1a}哺育期) ・肺泡沫細胞集簇巣§	・肺泡沫細胞集簇巣	・死亡/切迫と殺(5 例)[a] ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・及び飲水量減少 ・肺泡沫細胞集簇巣§	・死亡/切迫と殺(14 例)[b] ・体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下 ・肺部分的肺胞壁肥厚/線維化、部分的無気肺及び泡沫細胞集簇巣§	・死亡/切迫と殺(10 例)[b] ・体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下 ・肺部分的肺胞壁肥厚/線維化、部分的無気肺及び泡沫細胞集簇巣§
	143 ppm	143 ppm 以下 毒性所見なし	143 ppm 以下 毒性所見なし	143 ppm 以下 毒性所見なし		143 ppm 以下 毒性所見なし	143 ppm 以下 毒性所見なし
	71.4 ppm				71.4 ppm 以上 ・肺部分的肺胞壁肥厚/線維化及び部分的無気肺§		
児動物	286 ppm	286 ppm 以下 毒性所見なし	・離乳率低下(F_{1a}及びF_{1b}) ・膣開口遅延	・低体重(F_{2b})	・低体重(F_{2b}) ・離乳率低下(F_{2a}) ・膣開口遅延		
	143 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし		

／：該当なし
#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：F_{2a}児動物の離乳前後に 3 例、F_{2b}児動物を得る交配又は妊娠中に各 1 例。病理組織学的所見として、慢性肺胞壁肥厚及び線維化、無気肺、うっ血、出血、肺気腫、肺水腫、血栓、泡沫細胞集簇並びに肺血管・気管支周囲へのリンパ球及び好中球浸潤が認められた。
[b]：投与開始 7～29 日後に認められた。病理組織学的所見として、慢性肺胞壁肥厚及び線維化、無気肺、うっ血、出血、肺水腫、肺気腫、気管支拡張、血栓、異物巨細胞、肺胞壁への好酸球、リンパ球及び好中球浸潤、肺胞上皮過形成並びに硝子膜形成が認められた。

表 78　胎児で認められた毒性所見

投与群#	親：P、児：F_{1b}	親：F_{1b}、児：F_{2b}
286 ppm	・骨化遅延(第 6 胸骨分節§、平均中手骨数§、平均中足骨数及び平均仙尾椎数§)	・低体重(雄) ・骨化遅延(第 6 胸骨分節、平均中手骨数、平均中足骨数§及び平均仙尾椎数)
143 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（2）２世代繁殖試験（ラット）②

Wistar-Imamichi ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与［原体：0、14.2、71 及び 142 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 79 参照］による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験において、P 世代では各群 8～10 匹用いて 3 回目交配時に、F_1 世代では各群 8～10 匹を用いて 2 回目交配時に、それぞれ妊娠 21 日に帝王切開を行って、外表、内臓及び骨格検査等により胎児に及ぼす影響が検討された。

表 79　２世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群#			14.2 ppm	71 ppm	142 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	P 世代	雄	1.3	6.1	12.5
		雌	1.1	5.9	12.4
	F_1 世代	雄	1.3	6.2	12.6
		雌	1.3	6.1	12.4
	F_2 世代 a	雄	1.1	5.6	10.4
		雌	1.1	5.5	10.8

#：パラコートイオン換算値
a：離乳後 13 週間、生後観察された。

各投与群で認められた毒性所見は表 80 に示されている。

本試験において、142 ppm 投与群の親動物の雌雄で体重増加抑制、雌で慢性間質性肺炎等による死亡等が認められ、同投与群の児動物で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 71 ppm（P 雄：6.1 mg/kg 体重/日、P 雌：5.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：6.2 mg/kg 体重/日、F_1 雌：6.1 mg/kg 体重/日、F_2 雄：5.6 mg/kg 体重/日、F_2 雌：5.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。（参照 6、7、24）

表 80　２世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群#		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}		F_{2b}(生後観察)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	142 ppm,	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(育成期間)§	・死亡(11 例)a ・呼吸促拍 ・体重増加抑制(投与 3 週以降)及び摂餌量減少(育成期間)§ ・慢性間質性肺炎§ ・肺絶対及び比重量増加	・体重増加抑制及び摂餌量減少§ ・肝絶対及び比重量減少	・死亡(5 例)a ・死亡(2 例)b ・体重増加抑制 ・慢性間質性肺炎§	・体重増加抑制及び摂餌量減少§ ・肝絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量減少
	71 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	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	142 ppm,	・体重増加抑制(生後 3、14 及び 21 日)	・体重増加抑制(生後 3 日以降)	・体重増加抑制(生後 3 日以降)	・体重増加抑制(生後 3 日以降)		
	71 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		
胎児	142 ppm,	・低体重(雄、F_{1c})		142 ppm 以下 毒性所見なし			
	71 ppm 以下	毒性所見なし					

／：該当なし
#：パラコートイオン換算値
§：統計検定は実施されていない。
a：P 世代においては、1 回目交配時では 4 例（F_{1a} 児動物離乳後 1 週間）、2 回目交配時では 7 例（哺育初期：1 例、哺育末期：3 例、F_{1b} 児動物離乳後 1 週間：3 例）に、F_1 世代においては F_{2a} 児動物離乳後 1 週間に、それぞれ認められた。当該動物では、呼吸促進、うずくまり、立毛及び削痩のほか、病理組織学的検査において慢性間質性肺炎（肺気腫、無気肺、び漫性線維症、細胞浸潤による肺胞壁肥厚等）が認められた。
b：難産による死亡（妊娠 21 日及び分娩日）。剖検において、胸水、胸腺出血、肺門リンパ節出血及び腎盂拡張が認められた。

（３）３世代繁殖試験（ラット）①

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌投与［原体：0、25、75 及び 150 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 81 参照］による 3 世代繁殖試験が実施された。本試験において、各世代とも育成期間中に一群雌雄各 3 匹を用いて、尿中パラコート濃度が測定された。

表 81　３世代繁殖試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群#			25 ppm	75 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	P 世代	雄	3.00	8.53	16.5
		雌	3.07	8.34	16.5
	F_1 世代	雄	2.71	7.81	14.7
		雌	2.64	7.80	14.6
	F_2 世代	雄	2.65	7.87	14.1
		雌	2.59	7.65	13.7

#：パラコートイオン換算値

尿中のパラコート濃度は表 82 に、各投与群で認められた毒性所見は表 83 に、それぞれ示されている。

尿中パラコート濃度及び排泄量について、いずれの世代及び性別においても用量相関的な増加が認められた。

本試験において、親動物では 75 ppm 以上投与群の P 世代の雄及び各世代の雌で肺胞組織球増殖が認められ、児動物では 150 ppm 投与群の F_{1b} 雌雄で肺血管周囲炎症細胞浸潤が認められたことから、無毒性量は親動物では 25 ppm（P 雄：3.00 mg/kg 体重/日、P 雌：3.07 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.71 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.64mg/kg 体重/日、F_2 雄：2.65 mg/kg 体重/日、F_2 雌：2.59 mg/kg 体重/日）、児動物では 75 ppm（P 雄：8.53 mg/kg 体重/日、P 雌：8.34 mg/kg 体重/日、F_1 雄：7.81 mg/kg 体重/日、F_1 雌：7.80 mg/kg 体重/日、F_2 雄：7.87 mg/kg 体重/日、F_2 雌：7.65 mg/kg 体重/日）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 6、7、14、17、18、24）

表 82　尿中のパラコート濃度（μg/mL#）

投与群#		0 ppm	25 ppm	75 ppm	150 ppm
P 世代	雄	ND	0.66 (1.60)	2.10 (4.55)	4.25 (10.6)
	雌	ND	0.31 (0.65)	1.05 (2.01)	2.60 (7.80)
F_1 世代	雄	ND	1.80 (2.10)	4.45 (5.19)	3.65 (9.86)
	雌	ND	0.45 (0.71)	1.40 (2.24)	3.60 (10.8)
F_2 世代	雄	ND	0.93 (2.00)	4.50 (9.60)	5.30 (10.6)
	雌	ND	1.60 (2.40)	5.60 (4.87)	4.60 (12.9)

注）・P 世代では投与 8 週、F_1 及び F_2 世代では投与 7～10 週の尿が採取された。
・ラジオイムノアッセイによる測定結果
ND：検出されず（0.05 μg/mL 未満）
下段( )：μg/動物
#：パラコートイオン換算値、

表 83　３世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群#		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}		親：F_{2b}、児：F_{3a}、F_{3b}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	150 ppm,		・体重増加抑制(投与 0～2 週)及び摂餌量減少(投与 3 週) ・肺慢性障害[§、b]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肺胞組織球増殖	・死亡[b](13 例、投与 20～33 週) ・肺慢性障害[b]	・食餌効率低下 ・肺胞組織球増殖[§]	・死亡[b](6 例、投与 21～33 週) ・肺慢性障害[§、b]
	75 ppm 以上	・肺胞組織球増殖	・死亡[a、c] ・肺胞組織球増殖	75 ppm 以下毒性所見なし	・肺胞組織球増殖	75 ppm 以下毒性所見なし	・肺胞組織球増殖[§]
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	150 ppm,	・肺血管周囲炎症細胞浸潤(F_{1b})	・肺血管周囲炎症細胞浸潤[§](F_{1b})	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	150 ppm 以下毒性所見なし
	75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし				

#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：75 ppm 投与群では 1 例（投与 32 週）、150 ppm 投与群では 7 例（投与 2～31 週）に認められた。
b：肺胞線維化、上皮形成及びマクロファージ浸潤、気管支上皮肥大及び過形成（血管周囲水腫及び炎症細胞浸潤を伴う。）が認められた。
c：死因は肺障害（肺胞水腫、血管周囲水腫、炎症細胞浸潤及び線維化）と考えられた。

（４）３世代繁殖試験（ラット）②＜参考資料[27]＞

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 12 匹及び雌 24 匹）を用いた混餌投与［原体：0、30 及び 100 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は表 84 参照］による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 84　３世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群#			30 ppm	100 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	P 世代	雄	2.0	6.67
		雌		
	F_1 世代	雄		
		雌		
	F_2 世代	雄		
		雌		

注）平均検体摂取量について、JMPR 評価書（参照 14）に記載された値を参照した。
#：パラコートイオン換算値

[27] 2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 85 に示されている。（参照 6、7、14、30）

表 85　３世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群#		親：P、児：F_{1a}、F_{1b}		親：F_{1b}、児：F_{2a}、F_{2b}		親：F_{2b}、児：F_{3a}、F_{3b}	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	100 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	100 ppm	100 ppm 以下毒性所見なし		・腎水腫§	・腎水腫§	・腎水腫§	・腎水腫§
	30 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

#：パラコートイオン換算値
§：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）２世代繁殖試験（マウス）＜参考資料[28]＞

ICR マウス（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与［原体：0、45、90 及び 125 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は 0、6.75、13.5 及び 18.8 mg/kg 体重/日相当（パラコートイオン換算値）］による 2 世代繁殖試験が実施された。

125 mg/kg 体重/日投与群において、P 世代で出産母動物数の減少が認められたが、親動物の死亡に起因するものと考えられた。また、90 mg/kg 体重/日以上投与群の親動物で肺線維化が認められた。

125 mg/kg 体重/日投与群の F_1 及び F_2 児動物において、死亡率増加及び肺線維化が認められた。腹当たりの生存児動物数に投与による影響は認められなかった。（参照 14）

（６）発生毒性試験（ラット）①

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 7～16 日に強制経口投与［原体：0、1、3 及び 8 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：脱イオン水］して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少[29]（妊娠 7～8 日）/増加抑制（妊娠 8 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 8 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 6、7、14、17、18、24）

[28] 試験結果の詳細が不明であることから、参考資料とした。
[29] 減少の程度が僅かであったことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

（7）発生毒性試験（ラット）②

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雌 29 又は 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与［原体：0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：Tween80 水溶液］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 86 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、同投与群の胎児で低体重、前後肢指骨/趾骨骨化遅延等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 1 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 6、7、14、18、24）

表 86　発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群#	母動物	胎児
10 mg/kg 体重/日	・死亡又は切迫と殺(6 例 [a])[沈静、削痩、円背位、肺水腫及び多形成細胞浸潤、腎近位尿細管変性/壊死等] ・眼/頸部周辺の汚れ(妊娠 7 日以降) ・呼吸困難(妊娠 10～20 日) ・体重減少(妊娠 6～12 日)	・尾椎体骨化遅延 [b] ・生存胎児数/着床数比の低下 [§]
5 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺(1 例、妊娠 18 日)[膣からの多量の出血及び子宮内血液貯留] ・立毛、円背位、削痩、沈静、頭部/鼻部/前肢周辺の汚れ及び呼吸音異常(croaking)(妊娠 8 日以降 [c]) ・体重増加抑制(妊娠 6～12 日以降)	・低体重及び同腹児重量 [§] 減少 [b] ・前後肢指骨/趾骨骨化遅延 [b]
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

注）本試験で認められた立毛、円背位等について、神経毒性を示す所見ではないと考えられた。
[ ]：死亡又は切迫と殺例で認められた所見
#：パラコートイオン換算値
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：3 例は妊娠 11～13 日に、残り 3 例は妊娠 15 又は 17 日に、それぞれ死亡又は切迫と殺された。急性毒性試験［8.（1）］等から本剤投与による死亡は投与数日後に認められており、投与 1 週に認められた死亡又は切迫と殺について、単回投与による影響を否定できないと考えられたことから、ARfD のエンドポイントとした。
b：母動物毒性に起因した二次的影響と考えられた。
c：10 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠 7 日以降に認められた。肺又は呼吸器への影響と考えられる呼吸音異常について、5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 17 及び 18 日に、10 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 15～17 日に認められたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

（8）発生毒性試験（ラット）③＜参考資料[30]＞

SD ラット（匹数不明）の妊娠 7～21 日のいずれか 1 日に 15 mg/kg 体重の用量で静脈内投与して、発生毒性試験が実施された。

その結果、母動物の死亡並びに生存胎児数減少及び吸収胚増加が認められた。

30 対照群の設定について詳細不明であることから、参考資料とした。

（参照 14）

（9）発生毒性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌 26 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与［原体：0、7.5、15 及び 25 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：精製水］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 87 に示されている。

本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡/切迫と殺、体重増加抑制等が認められ、同投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 15 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 6、7、14、17、18、24）

表 87　発生毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群#	母動物	胎児
25 mg/kg 体重/日	・死亡(1 例、妊娠 16 日) ・切迫と殺(4 例、妊娠 15～17 日)[立毛、呼吸困難、円背位、眼/四肢蒼白化、低体温及び活動性低下] ・体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 12～15 日) ・妊娠子宮重量減少 ・肺絶対§及び比重量増加 ・肺暗赤色化	・低体重(雌雄) ・後頭骨骨化遅延、尾椎体数 6 以下、距骨未骨化、尾椎弓数 3 以下§及び胸骨分節異常§(ダンベル状、二分、形態異常又は配列異常)[a]
15 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）本試験で認められた立毛、円背位等について、瀕死状態を示すものであり、神経毒性を示す所見ではないと考えられた。

[ ]：切迫と殺動物で認められた所見

#：パラコートイオン換算値

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[a]：発育遅延に起因するものと考えられた。

（１０）発生毒性試験（マウス）②

Alderley Park マウス（一群雌 20～28 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口投与［原体：0、1、5 及び 10 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：Tween80 水溶液］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 88 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で骨化遅延（尾椎、踵骨及び胸骨分節）が認められたことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 5 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 6、7、14、17、18、24）

表 88　発生毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群#	母動物	胎児
10 mg/kg 体重/日		・第 9 尾椎及び踵骨骨化遅延 ・第 4 胸骨分節部分骨化
5 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6～12 日以降 a)	5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

#：パラコートイオン換算値
a：10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差は認められなかったが、検体投与による影響と考えられた。

（１１）発生毒性試験（マウス）③＜参考資料[31]＞

Swiss-Webster マウス（一群雌 6～8 匹）の妊娠 7～15 日に腹腔内投与（原体：0、1.67 及び 3.35 mg/kg 体重/日）又は強制経口投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：不明）して、発生毒性試験が実施された。

3.35 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 5/7 例の死亡が認められ、同投与群の胎児で吸収胚増加が認められた。また、いずれの投与群においても、胎児で軽度の胸骨分節未骨化が認められた。催奇形性は認められなかった。

なお、妊娠 11 日に ^{14}C-パラコートを 3.35 mg/kg 体重で腹腔内投与又は 20 mg/kg 体重で強制経口投与した場合に、胎児への放射能移行は僅かであった。（参照 14、24）

（１２）発生毒性試験（ウサギ）①＜参考資料[32]＞

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与［原体：0、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：脱イオン水］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 89 に示されている。

評価に十分な胎児数が得られなかったことから、本試験結果から本剤の催奇形性についての結論は得られなかった。（参照 6、7、24）

31 腹腔内投与では 2 用量、強制経口投与では 1 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。
32 いずれの投与群においても妊娠母動物数が少ない（8～13/20 例）ことから、参考資料とした。

表 89　発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群#	母動物	胎児
2.0 mg/kg 体重/日	・流産(2 例、妊娠 23 及び 24 日)	・後肢帯非対称配列及びこん棒状肋骨 ・頸椎骨化遅延
1.5 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺(1 例、妊娠 21 日)[体重減少] ・下痢及び排糞減少/無便 ・体重減少(妊娠 6～9 日)/増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(妊娠 6～12 日)	・小眼球 b ・第 13 肋骨
1.0 mg/kg 体重/日以上	・死亡(1 例、妊娠 9 日) ・胃周辺の出血	・着床後胚死亡率増加 a、c

注）母動物における切迫と殺及び死亡は、各投与群における所見として記載した。
[ ]：切迫と殺動物で認められた所見
#：パラコートイオン換算値
a：1.5 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。
b：1.5 mg/kg 体重/日投与群では片側性、2.0 mg/kg 体重/日投与群では両側性。
c：1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群とも、1 例の母動物で 3 例の早期子宮内死亡が認められた。

（１３）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料[33]＞

ウサギを用いた発生毒性試験①［12.(12)］において十分な妊娠率が得られなかったことから、同条件により再試験が実施された。

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与［原体：0、1.0、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）、溶媒：脱イオン水］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 90 に示されている。

評価に十分な胎児数が得られなかったことから、本試験結果から本剤の催奇形性についての結論は得られなかった。（参照 6、7、24）

[33] 母毒性によりいずれのパラコート投与群においても催奇形性の評価に十分な胎児数が得られなかったことから、参考資料とした。

表 90　発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群#	母動物	胎児
2.0 mg/kg 体重/日	・死亡(2 例、妊娠 20 及び 21 日)	・後肢帯非対称配列
1.5 mg/kg 体重/日以上	・下痢 ・体重減少(妊娠 6～9 日) ・肝臓及び肺への影響(剖検、肝小葉像明瞭、肺斑点等)	・生存胎児数減少 d ・仙椎前椎骨数 27 及び第 13 肋骨
1.0 mg/kg 体重/日以上	・切迫と殺(2 例、妊娠 20 及び 23 日 a)[体重減少及び一般状態悪化] ・流産(1 例、妊娠 27 日 b) ・排糞減少/無便、削痩及び出血 ・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与期間累積 c) ・胃への影響(剖検、出血等)	1.0 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

[ ] : 切迫と殺動物で認められた所見
: パラコートイオン換算値
a : 2.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では各 4 例（妊娠 11～23 日）
b : 2.0 mg/kg 体重/日投与群では 5 例（妊娠 20～29 日）、1.5 mg/kg 体重/日投与群では 4 例（妊娠 19～28 日）
c : 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠 6～12 日に認められた。
d : 1.5 mg/kg 体重/日投与群において、1 例の母動物で早期吸収胚 1 例及び後期吸収胚 11 例が認められた。

＜催奇形性に関する評価について＞

発生毒性試験について、ラット、マウス及びウサギを用いた試験が実施されている。ウサギを用いた試験［12.(12)及び(13)］において、妊娠母動物数が少なかったこと又は母毒性により、妊娠末期の剖検時に十分な胎児数が得られず催奇形性についての結論が得られなかった。しかしながら、ラット及びマウスを用いた生殖発生毒性試験において認められた胎児への影響（低体重及び骨化遅延）はいずれも母毒性の二次的影響によるものと考えられ、ウサギを用いた発生毒性試験で認められた毒性所見も踏まえて、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、パラコートの催奇形性の評価は可能であり、催奇形性はないと判断した[34]。

１３．遺伝毒性試験

①　原体

パラコートジクロリド（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞等を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球等を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（Don 細胞）等を用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験、ラット初代培養

[34] EPA において、ラット及びマウスを用いた生殖発生毒性試験結果も踏まえて本剤の催奇形性の評価が行われており、ウサギを用いた発生毒性試験がないことによる追加の安全係数の設定は不要と判断されている。（参照 28）

肝細胞等を用いた *in vitro*UDS 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、マウスを用いた宿主経由試験、ラットを用いた *in vivo*UDS 試験、ラット及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験並びに *in vivo* 小核試験、マウスを用いた優性致死試験等が実施された。

結果は表 91 に示されている。

In vitro 試験において、復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、染色体異常試験及び SCE 試験で、*in vivo* 試験において、ラット又はマウスを用いた小核試験及び染色体異常試験並びにショウジョウバエを用いた体細胞突然変異及び組換え試験で陽性の結果が得られている。しかし、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、テストガイドライン及び GLP に準拠し経口投与で実施された試験であるマウスを用いた *in vivo* 小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験及び UDS 試験[35]の結果は陰性であることに加え、結果の再現性及び試験の質を総合的に考慮して、パラコートに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断した。（参照 6、7、14、15、18、23、24、30）

表 91　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	①14.5～362 μg/ディスク# ②0.724～72.4 μg/ディスク#	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *hcr* 株)	0.362～362 μg/プレート# (+/-S9)[a]	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1538 株)	0.115～3,590 μg/プレート# (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	1～1,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2 *hcr* 株)	5,000 μg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA102 株)	10 ng/プレート(-S9)	陰性

[35] 該当の試験には、表 91 における試験名に§を付した。

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	*E. coli* (IC203 oxyR deficient、WP2 uvrA/pKM101)	1 μg/プレート	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA102、TA2638 株) *E. coli* (WP2/pKM101、WP2 uvrA/pKM101)	0～10 μg/プレート	陽性 [b]
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	10～10,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (G46 株)	0.362～7.24 μg/プレート[#]	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y *TK*$^{+/-}$)	①45.3～181 μg/mL[#](+/-S9) (48 発現時間) ②22.7～90.8 μg/mL[#](+/-S9) (72 発現時間) ③11.3～90.8 μg/mL[#](-S9) 5.67～45.4 μg/mL[#](+S9) (48 発現時間) ④45.1～180 μg/mL[#](-S9) 22.6～180 μg/mL[#](+S9) (48 発現時間) ⑤16.8～134 μg/mL[#](-S9) 8.36～134 μg/mL[#](+S9) (72 発現時間) ⑥15.1～120 μg/mL[#](-S9) 7.57～60.3 μg/mL[#](+S9) (72 発現時間)	陰性 [c]
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y *TK*$^{+/-}$)	10.3～166 μg/mL[#](+/-S9) (48 発現時間)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y *TK*$^{+/-}$)	200 μg/mL	陽性
	遺伝子突然変異試験	ハムスター腎線維芽細胞(BHK21)	10、50、250 μg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	ヒト肺線維芽細胞 (WI-38)	10、50、250 μg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79) (G12 及び G10 形質転換)	200～300 μmol/L(-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(V79) (*Hprt* 遺伝子)	1～5 mmol/L(-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球(男女各 1 名)	①90.1～1,800 μg/mL#(-S9) 252～2,520 μg/mL#(+S9) ②90.1～1,800 μg/mL#(+/-S9) (3 時間処理)	陽性 [d]
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	1～50 μg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(CHL)	0.2～0.8 mg/mL(-S9) (3 時間処理)	陽性 [e]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来細胞(V79)	1～5 mmol/mL(-S9)	陽性 [f]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来細胞	～200 μg/mL	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞	0.08～20 μmol/L	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来細胞(過酸化水素抵抗性)	50～400 μg/mL	陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター由来線維芽細胞	3～10 mmol/L	陽性
	姉妹染色分体交換(SCE)試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞(Don 細胞)	0.86～89.32 μg/mL#(-S9) 0.86～176.47 μg/mL#(+S9) (3 時間処理)	陽性 [g]
	SCE 試験	ヒト末梢血リンパ球	1～4,000 μg/mL(+/-S9)	陽性 [h]
	SCE 試験	ラット気管上皮細胞	0.625～2.5 μg/mL	陽性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	0.625～100 μg/mL	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター由来線維芽細胞	0～0.75 mmol/L	陽性
	UDS 試験	Alderley Park ラット初代培養肝細胞	1.34×10^{-4}～1.34 μg/mL#(-S9) (19 時間培養)	陰性
	UDS 試験	ヒト上皮様細胞(EUE 細胞)	20～2,000 μg/mL(-S9)	疑陽性 [i]
	UDS 試験	ラット胸腺細胞及びヒト末梢血リンパ球	ラット胸腺細胞：180～1,800 μg/mL ヒトリンパ球：900 μg/mL	疑陽性
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	1～4,000 μg/mL(+/-S9)	陰性
	小核試験	ヒト末梢血リンパ球	25～100 μg/mL	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) *S. typhimurium* (G46 株)	3.62 及び 14.5 mg/kg 体重/日# (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
in vivo	小核試験	SD ラット (雄 6 匹)	6、15 及び 30 mg/kg 体重 (単回皮下投与)	陽性
	小核試験 [§]	C57BL/6J マウス (大腿骨骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	51.8 及び 82.8 mg/kg 体重# (単回強制経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後に標本作成)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	小核試験	Swiss マウス (雄、匹数不明)	83 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陽性 [j]
	小核試験	ICR マウス (雄、匹数不明)	15 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)	陽性
	小核試験	Swiss マウス (妊娠動物、匹数不明)	10 及び 20 mg/kg 体重/日 (皮下投与)	陰性
	小核試験	Swiss マウス(骨髄細胞及び末梢血) (雄 10 匹)	20 mg/kg 体重/日 (2 回腹腔内投与)	陽性 [k]
	染色体異常試験 [§]	Wistar(Alpk:AP)ラット (大腿骨骨髄細胞) (一群雌雄各 8 匹)	15、75 及び 150 mg/kg 体重[#] (単回強制経口投与、投与 12、24 及び 48 時間後に標本作成 [l])	陰性
	染色体異常試験	Wistar ラット (大腿骨骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	6.5、12.5 及び 19.0 mg/kg 体重/日[#] (5 日間強制経口投与、最終投与 6 時間後に標本作製)	陰性
	染色体異常試験	CFLD マウス (雄匹数不明)	60 mg/kg 体重 (単回経口投与) 2.4 mg/kg 体重/日 (6 週間、2 回/週、経口投与) 15 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 0.55～5.5 mg/kg 体重/日 (5 回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	BALB/c マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	7～23 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) 1.5～5 mg/kg 体重/日 (10 回腹腔内投与)	陽性 [m]
	染色体異常試験	BALB/c マウス(精子細胞) (一群雄 6 匹)	0.5～3 mg/kg 体重/日 (5 回腹腔内投与)	陽性 [n]
	UDS 試験 [§]	Alderley Park ラット (肝細胞) (一群雄 2 又は 3 匹)	14.9 及び 24.8 mg/kg 体重[#] (単回強制経口投与、投与 4 及び 12 時間後に標本作製)	陰性
	優性致死試験	Swiss-Webster マウス (雄 5 匹)	66 mmol/kg 体重/日 (腹腔内投与)	陰性
	優性致死試験	CD-1 マウス (雄 15 匹)	0.04、0.4 及び 4 mg/kg 体重/日[#] (5 日間強制経口投与)	陰性
	体細胞突然変異及び組換え試験(*mwh/flr* SMART)	ショウジョウバエ (詳細不明)	2、4、6 及び 8 mmol/L	陽性
	体細胞突然変異及び組換え試験(*w/w*$^+$ SMART)	ショウジョウバエ Oregon K 系統 (雌雄各 30 匹)	4～10 mmol/L	陽性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	体細胞突然変異及び組換え試験(SMART)	ショウジョウバエ(詳細不明)	0～16 mmol/L	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
#：パラコートイオン換算値
[a]：代謝活性化系非存在化では 10～100 μg/プレート処理区、代謝活性化系存在化では 100～500 μg/プレート処理区で菌株の生育阻害が認められた。
[b]：JMPR 評価書（参照 14）では、TA102 株でのみ陽性の結果が認められ、同菌株は特に活性酸素種に感受性であると評価されている。
[c]：代謝活性化系の有無にかかわらず、細胞生存率（コロニー形成率）の低い用量で突然変異頻度の増加傾向が認められたが、細胞生存率の高い用量では突然変異頻度に検体処理による影響は認められなかったことから、顕著な細胞毒性に起因するものと考えられた。
[d]：代謝活性化系の有無にかかわらず、細胞毒性の認められる用量でのみ染色体異常の発生頻度増加が認められた。
[e]：APVMA 評価書（参照 24）には、細胞毒性は認められず、染色体異常を有する細胞は最高用量処理区で 50%に達し、染色体異常のほとんどは染色分体型（もっぱらギャップや切断を伴うもの）であった。染色体異常の誘発は、ジエチルジチオカーバメート（活性酸素種分解酵素阻害剤）又はマレイン酸ジエチル及び高酸素濃度（80%）条件下で増加したと記載されている。
[f]：APVMA 評価書（参照 24）には、染色体異常は細胞毒性の認められる用量でのみ主に染色分体の切断であったと記載されている。
[g]：代謝活性化系存在下及び非存在下ともに認められた。
[h]：代謝活性化系存在下及び非存在下ともに認められた。APVMA 評価書（参照 24）には、最高用量処理区において、姉妹染色分体交換及び細胞毒性が認められたと記載されている。
[i]：APVMA 評価書（参照 24）において、用量反応関係がなく統計検定が実施されていないことから、疑陽性と評価されている。
[j]：陽性対照群が設定されず、1 用量で実施された試験であり、テストガイドラインに則していないこと、対照群における小核誘発率が低値であったことから、陽性結果の信頼性は低いと考えられた。
[k]：骨髄細胞及び末梢血ともに認められた。
[l]：15 及び 75 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後のみ。
[m]：APVMA 評価書（参照 24）には、最高用量投与群（反復投与）の雌で陽性の結果が認められたが、同投与群では細胞毒性も認められたと記載されている。
[n]：APVMA 評価書（参照 24）には、用量相関性はないが統計学的に有意な頭部異常が認められたと記載されている。

② 代謝物/分解物

代謝物/分解物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 92 に示されているとおり、陰性であった。（参照 6、7）

表 92　遺伝毒性試験概要（代謝物/分解物 D）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*/pKM101 株)	10～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在

１４．その他の試験

（１）３日間亜急性毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（投与群：雌 8 匹、対照群：雌 4 匹）を用いた飲水投与［原体：6.5 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）］による 3 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、ラジオイムノアッセイにより血漿中パラコート濃度が測定された。

1 例が投与 72 時間後に死亡したほか、投与群では排糞減少、体重減少（投与期間累積）及び摂餌量減少（投与 48～72 時間）が認められた。血清中パラコート濃度は、投与 24 時間後に 0.12 μg/mL、48 時間後に 0.84 μg/mL、72 時間後に 1.23 μg/mL であった。また、血清中 BUN 及び Cre 濃度の増加が認められた。

剖検により、胃でうっ血、赤色化、潰瘍、粘膜びらん及び内容物混濁が、肝臓で蒼白化及び表面明瞭化が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。腎臓で水腫性変化（糸球体及び皮質被覆下領域）及び蛋白性円柱（近位尿細管 S2 セグメント）が認められた。（参照 24）

（２）10 日間亜急性毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 1 又は 2 匹）を用いた強制経口投与による 10 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は投与溶液及び投与液量の組合せにより複数の投与群が設定されており、各投与群の構成は表 93 に示されている。本試験において、いずれの投与群においても経時的にラジオイムノアッセイにより血漿中パラコート濃度が測定された。

表 93　各投与群の構成及び血漿中パラコート濃度

試験	投与群	供試動物数	投与量#			血漿中パラコート濃度 (μg/mL[a])	
				投与溶液	投与液量	投与 1 日	投与 10 日
1	1-1	2 匹/群	2 mg/kg 体重/日	2.00 mg/mL	1 mL/kg	0.85	0.68
	1-2			0.67 mg/mL	3 mL/kg	1.14	0.48
	1-3			0.33 mg/mL	6 mL/kg	1.60	0.74
2	2-1	1 匹/群	8.0 mg/kg 体重/日	1.33 mg/mL	6 mL/kg	－	
	2-2		6.0 mg/kg 体重/日	1.00 mg/mL	6 mL/kg	2.19	
	2-3			6.00 mg/mL	1 mL/kg	1.81	
	2-4		4.0 mg/kg 体重/日	0.67 mg/mL	6 mL/kg	1.29	
	2-5			4.00 mg/mL	1 mL/kg	1.30	

注）・試験 1 では対照群も設定された。
・溶媒として脱イオン水が用いられた。
－：参照した資料に情報がなかった。
／：該当なし
#：パラコートイオン換算値
[a]：C_{max} 時。ラジオイムノアッセイによる測定結果。

試験 1 において、血漿中パラコート濃度は、投与 1 日では投与 0.5～2 時間後に C_{max} となり、投与液量との相関が認められた（投与群 1-3 で最大 1.60 μg/mL）。投与 10 日では投与 0.5～4 時間後に C_{max} となり、いずれの投与群においても血漿中パラコート濃度に顕著な差は認められなかった（0.48～0.74 μg/mL）。いずれの投与群においても一般状態、体重及び摂餌量への影響並びに肉眼所見は認められなかったが、投与群 1-3 でのみ回腸/空腸におけるパイエル板明瞭化が認められた。

試験 2 において、投与 1 日の血漿中パラコート濃度は、6.0 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 時間後（1.81～2.19 μg/mL）に、4.0 mg/kg 体重/日投与群では投与 1～2 時間後（1.29～1.30 μg/mL）に、それぞれ C_{max} となった。8.0 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.25～1 時間後に C_{max} となり、投与 24 時間後では 0.33 μg/mL であったが、3 回投与後（初回投与 72 時間後）では 5.55 μg/mL であった。

投与群 2-3（6.0 mg/kg 体重/日、6.00 mg/mL）で投与 4 日に死亡が認められ、他の投与群においても一般状態の悪化により切迫と殺された。いずれの投与群においても体重減少、摂餌量減少及び排糞減少/無便が認められた。

投与群 2-5 を除き、初回投与 48～72 時間後の血漿中 BUN 濃度の増加が認められ、投与量及び投与液量との相関が認められた。また、投与群 2-1 において、

血漿中 Cre 増加が認められた。

いずれの投与群においても消化管への影響［胃炎症（水腫、赤色化及び粘膜剥離）、小腸膨張（液体貯留）等］が認められたが、投与液量の違いによる差は認められなかった。そのほかに、腎盂拡張、腎蒼白化及び肺赤褐色化も認められた。（参照 24）

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統不明、一群雌雄各 30 匹[36]）を用いた混餌投与［純品及び原体：0、100、125 及び 150 ppm（パラコートイオン換算値）：平均検体摂取量は 0、15、18 及び 22.5 mg/kg 体重/日相当（パラコートイオン換算値）］による 28 日間亜急性毒性試験により、純品及び原体の毒性影響の違いの有無について検討された。

各投与群における死亡動物数は表 94 に示されている。

体重、摂餌量及び肺比重量について、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

死亡動物のうち 15 例で肺胞壁肥厚、うっ血及び水腫が認められた。最終と殺動物においても、純品及び原体投与群とも 100 ppm 以上投与群で同様の肺病理組織学的所見が認められたが、所見の種類及び程度について被験物質及び供試動物の週齢の違いによる顕著な差は認められなかった。（参照 24）

表 94　各投与群における死亡動物数（匹）

被験物質	供試動物	対照群		100 ppm		125 ppm		150 ppm	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
純品	4 週齢	0	0	0	0	0	0	2	1
	5 週齢	0	0	0	0	0	0	0	0
原体	4 週齢			0	0	0	1	3	6
	5 週齢			0	1	1	0	1	1

注）計 17 匹の死亡動物のうち、12 匹は一般状態悪化（削痩、円背位、立毛、努力呼吸及びチアノーゼ様症状）により切迫と殺された。

／：該当なし

（４）28 日間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いた皮下投与［原体：0、0.055、0.165 及び 0.495 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）］による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群雌雄各 1 匹を用いて、28 日間の投与期間終了後に 4 又は 8 週間基礎飼料を給餌する休薬群が設定された。

各投与群で認められた影響は表 95 に示されている。

眼科学的検査及び心電図検査について、検体投与による影響は認められなかった。（参照 24）

[36] 投与開始時期の違いにより、4 及び 5 週齢動物が一群雌雄各 15 匹ずつ用いられた。

表 95　28 日間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）で認められた影響

投与群#	雄	雌
0.495 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(1 例)[線維様肺] ・肝細胞腫大	・切迫と殺(2 例)
	・自発運動低下、僅かな栄養状態悪化、投与部位の硬直及び潰瘍 ・体重増加抑制、摂餌量減少及び摂水量減少 ・肺絶対及び比重量増加 [a](1 例) ・Ⅰ及びⅡ型肺胞上皮細胞変性/空胞化及び有糸分裂像 [b] ・腎メサンギウム基質、糸球体毛細血管及び近位尿細管上皮細胞基底膜の層状化又は肥厚、近位尿細管上皮細胞変性、拡張した間質におけるコラーゲン線維の増加 [b]	
0.165 mg/kg 体重/日以上	・肺筋線維芽細胞及び線維芽細胞増殖 [b]	・無気肺 ・肺筋線維芽細胞及び線維芽細胞増殖 [b]
	・腎 sER 増殖及び拡張、近位尿細管上皮細胞空胞化及び拡張した尿細管間質における細胞層 [b]	
0.055 mg/kg 体重/日以上	・腎尿細管変性 [c] ・肺胞壁及び胸膜肥厚、無気肺並びに肺線維様細胞増殖 ・肝出血及びうっ血 ・Ⅱ型肺胞上皮細胞増殖、Ⅱ型肺胞上皮細胞ラメラ構造、肺マスト細胞増加、間質コラーゲン線維増加及び細胞層 [b]	・腎尿細管変性 [c] ・肺胞壁及び胸膜肥厚、肺線維様細胞増殖 ・肝出血及びうっ血 ・Ⅱ型肺胞上皮細胞増殖、Ⅱ型肺胞上皮細胞ラメラ構造、肺マスト細胞増加、間質コラーゲン線維増加及び細胞層 [b]

[ ]：切迫と殺動物で認められた所見
#：パラコートイオン換算値
[a]：回復期間終了時には認められなかった。
[b]：電子顕微鏡観察により認められた。
[c]：所見の程度は、0.055 及び 0.165 mg/kg 体重/日投与群では軽度、0.495 mg/kg 体重/日投与群においては中等度であった。

（５）肺への影響検討試験

①　肺における病理組織学的研究

a.　光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察（ラット）

Wistar ラット（投与群：一群雌 2 匹、対照群：一群雌 1 匹）を用いた単回腹腔内投与［30 及び 40 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）］による、経時的な肺の光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察が実施された。

光学顕微鏡観察では、投与後 24 時間に検体投与による変化は認められなかったが、投与 2 日後に多形細胞浸潤を伴う間質水腫及び線維性滲出液が認められた。これらの変化は投与 4 日後により広範囲となり、更に細気管支及び主要血管の近傍に前線維芽細胞が認められた。

電子顕微鏡観察では、投与 3 日後に肺胞腔に前線維芽細胞が認められた。投与 4 日後、I 型肺胞上皮細胞において粗面小胞体、ミトコンドリア及び遊離リボソームの増加並びに細胞肥厚が認められた。その後、ミトコンドリアの腫脹、粗面小胞体の断片化及び細胞密度減少が認められ、より後期には更に細胞崩壊が認められた。II 型肺胞上皮細胞においてはミトコンドリアの腫脹及び崩壊、ラメラ体

の融合及び空胞化並びに細胞質崩壊が認められたが、これらの変化は投与後 8 時間には認められず、投与 18 時間後まで明確ではなかった。（参照 14）

b. 光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察（マウス）

A/He マウス（性別、匹数不明）にパラコートを 50～300 mg/L の用量で 1～16 週間飲水投与して、肺の光学顕微鏡及び電子顕微鏡観察が実施された。

光学顕微鏡観察では、血管拡張並びに血小板及び赤血球集簇のほか、高用量投与群では肺胞中隔肥厚が認められた。更に、100 mg/L 以上投与群では限局性又は大葉性肺炎（単球、マクロファージ及び好中球を伴う）が認められた。4 週間以上投与群において中隔壁に線維芽細胞が認められた。肺胞腔の消失も認められた。

電子顕微鏡観察では、本試験において II 型肺胞上皮細胞の損傷は認められなかったが、I 型肺胞上皮細胞肥大及び肺胞中隔水腫のほか、肺胞腔における透明滲出液充満、硬結、線維芽細胞、コラーゲン、リンパ球及び形質細胞が認められた。（参照 14）

c. 肺胞上皮細胞におけるミトコンドリア障害（ラット）

SD ラット（雄）にパラコートジクロリドを 40 mg/kg 体重で静脈内投与した結果、投与 6 時間後に、II 型肺胞上皮細胞でミトコンドリアの腫脹及び細胞質内顆粒消失が認められた。（参照 14）

d. 吸入ばく露による肺への影響検討試験（マウス）

BALB/c マウス（投与群：一群雄 4 匹、対照群：一群雄 1 匹）にパラコートを 12 mg/mL（パラコートイオン換算値では 8.64 mg/mL）で 15 分間吸入ばく露させ、ばく露 6 時間～28 日後まで経時的にと殺して、光学顕微鏡及び電子顕微鏡により肺の病理組織学的変化が確認された。

いずれの動物においても、ばく露後 24 時間で中毒症状（嗜眠、被毛粗毛、運動失調及び努力呼吸）が認められ、ばく露後 1 週に 10%の体重減少が認められた。また、ばく露 3 日後にと殺されなかったマウスのうち 30%は投与 7 日後までに死亡した。

ばく露後 3 日で経時的な肺の病理組織学的変化（特に壊死）の程度増強が認められ、それに続いて上皮細胞の増殖及び再生が認められた。他方、コラーゲン沈着はその後 2 週間にわたって認められ、ばく露 28 日後には肺線維化が顕著であった。（参照 24）

e. 気管支内投与による肺への影響検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 3～6 匹）に ^{3}H-パラコートジクロリドを 0、0.0001、

0.01、0.1、1.0 又は 10 μg/動物の用量で左側気管支内へ投与[37]して、肺への影響検討試験が実施された。

投与 1 時間後の肺葉中放射能分布は表 96 に、肺中放射能の推移は表 97 に、それぞれ示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は投与 1 時間後に左葉に約 80%TAR 認められた。肺葉中放射能推移について、投与 1 時間後に約 50%TAR 認められ、投与後 72 時間で二相性の消失が認められた。投与 6～72 時間のβ相における $T_{1/2}$ は用量が増すにつれて短く（11～76 時間）、吸収相及び消失相（α相）での水腫や組織損傷に伴う放射活性の消失に起因するものと考えられた。

0.01 μg/動物投与群を用いた臓器及び組織分布試験の結果、投与 15 分後に約 90%TAR が回収され、左肺に約 50%TRR 認められた。

各投与群における肺比重量について、10 μg/動物投与群では投与 24～72 時間後に、1.0 μg/動物投与群では投与 48 及び 72 時間後に、0.1 μg/動物投与群では投与 72 時間後に、それぞれ増加が認められた。0.01 μg/動物以下投与群では肺比重量への影響は認められなかった。

10 μg/動物投与群では投与 24 時間後に左肺に肉眼的所見が確認され、投与 72 時間後では組織損傷の進展（プラム色及びゼリー状）が確認された。投与 2 日後の病理組織学的検査により、2/3 の動物に肺血管周囲水腫及び多形核細胞浸潤が認められ、1 例で肺胞壁肥厚、肺胞崩壊及び顕著なうっ血も認められた。1 μg/動物投与群においても、血管周囲多形核細胞浸潤及び限局性肺胞壁肥厚が認められた。（参照 24）

表 96　投与 1 時間後の肺葉中放射能分布（%TAR）

投与群 (μg/動物)	肺葉		
	左葉	後葉	残り 3 葉
10	81.1	10.0	8.9
1.0	86.8	4.6	5.6
0.1	71.7	16.9	11.4
0.01	75.5	14.7	9.9
0.0001	82.7	10.5	6.5

[37] 麻酔下ラットの気管を切開して投与された。

表 97　肺中放射能の推移（%TAR）

投与群 (μg/動物)	投与後時間(hr)						$T_{1/2}$(hr) (投与 6～72 時間)
	1	3	6	24	48	72	
10	47.9	49.6	49.9	18.1	5.4	0.7	11
1.0	59.0	50.0	42.0	37.0	21.9	10.0	28
0.1	63.1	59.7	38.0	35.2	20.4	18.8	53
0.01	56.4	58.6	48.9	38.4	30.7	21.2	58
0.0001	52.2	36.2	40.3	35.6	29.3	22.0	76

注）全肺を用いて測定された。

f.　動物種差に関する検討

パラコート投与後の病理組織学的変化は、マウス、ラット、イヌ等において同等であるが、シリアンハムスターはパラコートによる肺間質性線維化に比較的耐性であることが知られている。

更に、NZW ウサギ(一群雄 3～6 匹)を用いた単回腹腔内投与試験(2～50 mg/kg 体重）及び反復腹腔内投与試験（総投与量：30～100 mg/kg 体重、48 時間間隔で 3 又は 5 回投与）では、最長 1 か月間の観察により、他の動物で認められる典型的な肺病変（出血、線維化等）は認められず、間質局所的細胞浸潤（リンパ球及び形質細胞）、軽微な肺胞過形成及び肺胞マクロファージのみが認められた。（参照 6、7、14）

②　肺細胞による取り込みメカニズム

a.　肺におけるパラコートの取り込み（ラット等、*in vitro*）①

Wistar（Alderley Park）ラット、ビーグル犬、NZW ウサギ及びカニクイザルの肺切片を用いて、パラコートの肺細胞への取り込みについて検討された。

その結果、ポリアミン取り込み系を介したパラコートの肺への蓄積が認められた。ポリアミン取り込み系により、パラコートや構造が類似しているポリアミン類（プトレシン、スペルミジン等）の II 型肺胞上皮細胞への蓄積が確認されている。（参照 14）

b.　肺におけるパラコートの取り込み（ラット、*in vitro*）②

ラット II 型肺胞上皮細胞懸濁液を用いて、パラコート及びプトレシンの取り込み速度（kinetics）及び相互作用の有無について検討された。

II 型肺胞上皮細胞におけるパラコートの取り込みは、飽和反応速度論（saturation kinetics）に従い、プトレシンによって濃度依存的に阻害された。（参照 14）

c.　肺におけるパラコートの取り込み（ラット、*in vitro*）③

ラット肺切片を 0.001 mol/L の用量で 2 時間インキュベートした場合に、肺組

織中のパラコート濃度は最大 1 mmol/g であり、ラット肺組織へのパラコートの蓄積は線形であった。特異的ミトコンドリア呼吸阻害剤（KCN 添加ヨードアセテート又はロテノン）により、パラコートの肺組織への蓄積が抑制された。

これらの結果から、ラット肺組織切片におけるパラコートの取り込みは、エネルギー依存性であると考えられた。取り込み過程において、ミカエリス定数（K_m）は 7×10^{-5} mol/L、最大速度（V_{max}）は 300 nmol/g/hr と算出された。（参照 24）

③ 肺における脂質過酸化

a. 脂質過酸化に対する影響（マウス）

パラコートによる肺毒性に対するスーパーオキシドラジカル、一重項酸素及び脂質過酸化の生成を伴う酸化還元サイクルの関与について検討された。

その結果、*in vitro* 条件下でマウス肺ミクロソームは NADPH 依存的にパラコートの還元を触媒した。また、パラコートを NADPH、NADPH-チトクローム c レダクターゼ及び精製ミクロソーム脂質とインキュベートした結果、MDA の生成増加が認められた。更に、パラコートによる脂質過酸化は、SOD 及び 1,3-ジフェニルイソベンゾフラン（一重項酸素補足剤）の添加により阻害された。

マウス（系統不明）におけるパラコートばく露による毒性影響は、PB 投与により軽減が認められたが、100%酸素へのばく露並びにセレン、ビタミン E 及び還元型グルタチオンの欠乏により増強した。（参照 14）

b. 脂質過酸化に対する影響（マウス及びラット）

パラコートばく露による肺毒性は、スーパーオキシドラジカルの生成及び脂質過酸化の関与が想定されることから、脂質過酸化に関する検討試験が実施された。

Swiss-Webster マウスを用いてパラコート投与前に PB を投与した場合には LD_{50} の増加が認められたが、パラコート投与後に PB を継続して投与した場合には同作用は認められなかった。

また、Swiss-Webster マウスにパラコートを 30 mg/kg 体重で単回腹腔内投与した場合、肝臓内の還元型グルタチオン濃度及び肺内の脂溶性抗酸化物質濃度の低下が認められた。

SD ラットにパラコートを 45 mg/kg 体重で単回投与した場合、通常の空気下と比べて 85%酸素条件下で平均致死時間の延長が認められた。このラットの肺においては、脂質過酸化に対抗する酵素活性が高いと考えられた。（参照 14）

c. 脂質過酸化に対する影響（ラット）

肺における酸化的ラジカル反応に対するパラコートの影響について、ラット摘出肺における MDA 生成及び化学発光（自発性及び tert-ブチルヒドロペルオキシド誘発性）を用いて検討された。

摘出ラット肺にパラコートを 3.0 mmol/L の用量で 2 時間灌流した結果、肺ホ

モジネート中の MDA 濃度（16±7 nmol/g）は対照群に比べて高かった。30 分間の灌流においても、MDA 濃度（33±15 nmol/g）は対照群に比べて高かった。

パラコートを 0.75～6.0 mmol/L の用量で 2 時間灌流した場合に自発性化学発光の増加は認められなかったが、tert-ブチルヒドロペルオキシド誘発性化学発光は添加直後で対照群に比べて 17±3%高く、その後、プラトー（対照群に比べて 16±6%高値）となった。誘発性化学発光により放出された光のスペクトル分析の結果、パラコート処理群及び対照群ともに 630～730 nm にピーク強度が認められた。MDA 濃度及び誘発性化学発光の増加は、パラコート灌流によりラット摘出肺において脂質過酸化が促進されたことによるものと考えられた。（参照 14）

d. 酸化還元循環能検討試験（*in vitro*）

肺及び肝臓（供試動物種不明）のミクロソーム画分を用いて、NADPH の酸化及び酸素消費を指標として、酸化還元サイクルに及ぼす影響が検討された。

その結果、酸化還元サイクルへの影響力は、パラコート及びニトロフラントインではジクワット及びメナジオンに比べて弱く、これは肺及び肝臓ミクロソーム画分に対する親和性の低さに起因する部分もあると考えられた。

本試験結果から、低濃度のパラコートばく露では、酸化還元サイクルにより毒性発現が生じる十分量が肺に分布せず、肺損傷を引き起こす可能性はないと考えられた。（参照 14）

e. 肺における脂質構成の検討（ラット）

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雌 4 匹）にパラコートを単回経口投与［0 又は 125 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 90 mg/kg 体重）、溶媒不明］して、肺における脂質構成の変化の有無について検討された。投与 2 又は 6 日後にと殺され、肺ホモジネート、腹膜及び肺マクロファージ由来の脂質が抽出され、リン脂質、中性脂肪、全脂肪酸、コレステロール、ガングリオシド、グリセロール及びリン酸塩について分析された。

肺におけるミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸及びリノレン酸比率のほか、肺における総脂質、総リン及びリン脂質（ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスホチジルイノシトール、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール及びスフィンゴミエリン）並びに中性脂肪（総コレステロール、ガングリオシド及びグリセロール）について、いずれも検体投与による影響は認められなかった。

投与 6 日後に、中性脂肪及び総脂質画分ともにアラキドン酸の増加が認められたが、統計解析が実施されておらず毒性学的意義は明らかではなかった。また、投与 6 日後にコレステロールエステルの増加（投与群：12.0%、対照群：4.1%）が認められた。（参照 24）

④　３週間亜急性吸入毒性試験（肺への蓄積性検討試験）（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた吸入ばく露［原体：0、0.01、0.1 及び 0.5 μg/L（パラコートイオン換算値）、エアロゾル、6 時間/日、5 日/週］による 3 週間亜急性吸入毒性試験（肺への蓄積性検討試験）が実施された。

肺中パラコート濃度及び肺重量は表 98 に示されている。

本試験において、0.5 μg/L ばく露群の雄 13 例及び雌 1 例で死亡[38]が認められ、死因は呼吸不全と考えられた。同投与群では立毛、頻呼吸及び鼻周囲褐色汚れが認められた。

肺中パラコート濃度について性差は認められず、0.1 μg/L ばく露群では 3 回ばく露後に定常状態となった。0.5 μg/L ばく露群では 4 回ばく露後に最大となり、その後減少が認められ、他方、同ばく露群では 5 回以上のばく露により肺重量増加が認められた。

雄における肺中パラコート濃度の半減期について、0.1 μg/L・15 回ばく露群においては 1.98 日、0.5 μg/L・1 回ばく露群においては 1.65 日、0.5 μg/L・15 回ばく露群においては 1.89 日とそれぞれ算出され、ばく露量及びばく露回数による差は認められなかった。0.5 μg/L ばく露群では、15 回ばく露 6 日後においても肺重量の高値が認められた。

また、0.5 μg/L ばく露群では腎臓中パラコート濃度が測定されたが、いずれの動物においても検出限界（0.1 μg/g）未満であった。（参照 6、7、24）

[38] 雄 12 例及び雌 1 例が 6～7 回ばく露時に、雄 1 例が 15 回ばく露の 2 日後に死亡した。

表 98　肺中パラコート濃度（μg/g[#]）及び肺重量（g）

性別	試験日(日)	ばく露回数(回)	ばく露量					
			0.01 μg/L[#]		0.1 μg/L[#]		0.5 μg/L[#]	
			濃度	重量	濃度	重量	濃度	重量
雄	1	1	ND	1.22	0.56	1.31	1.69	1.32
	2	1[a] (ばく露 1 日後)	ND	1.34	ND	1.28	1.02	1.34
	3	1[a] (ばく露 2 日後)	ND	1.30	0.06～ 0.12[b]	1.33	0.70	1.52
	7	1[a] (ばく露 6 日後)	NA	NA	ND	1.34	0.14	1.28
	4	2	ND	1.33	0.72	1.39	2.02	1.28
	5	3	0.05～ 0.13[b]	1.14	1.29	1.29	3.68	1.43
	6	4	0.19	1.22	1.30	1.29	4.71	1.36
	7	5	0.05～ 0.11[b]	1.26	1.37	1.30	2.72	1.71
	14	10	0.04～ 0.12[b]	1.33	1.30	1.50	1.47	2.18
	21	15	0.16	1.36	1.42	1.37	2.43	2.26
	22	15[a] (最終ばく露 1 日後)	ND	1.39	0.82	1.40	1.67	2.55
	23	15[a] (最終ばく露 2 日後)	0.05～ 0.11[b]	1.31	0.53	1.39	1.04	2.26
	27	15[a] (最終ばく露 6 日後)	ND	1.34	ND	1.45	0.31	2.08
雌	7	5	0.13	1.05	1.44	1.04	2.66	1.27
	21	15	0.24	1.18	1.47	1.07	3.31	2.22

注）・ラジオイムノアッセイ法による測定
・試料採取は最終ばく露 7 時間後に行われた。
ND：検出限界（0.1 μg/g）未満、NA：分析されず
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：半減期の算出に用いられた。
[b]：検出限界未満の値を 0 又は 0.1 μg/g として算出した場合の平均値の範囲

⑤　肺水分含量及び DNA へのチミジン取り込み量検討試験（ラット）

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 4 又は 5 匹）にパラコートジクロリドを 105 μmol/kg 体重の用量で単回腹腔内投与して、肺水分含量（急性期の損傷指標）及び DNA へのチミジン取り込み量（急性期後の過形成性線維症の損傷指標）が測定された。また、ジクワット投与群が設けられ、パラコート投与群との差異について検討された。

各投与群における肺水分含量及び DNA へのチミジン取り込み量は表 99 に示されている。

パラコート投与群では投与後 24 時間に死亡は認められず、死亡動物の大部分（34%）は投与 3 日後に認められた。ジクワット投与群では投与後 24 時間で 22%

の死亡が認められた。

パラコート投与により肺水分含量の増加及びDNAへのチミジン取り込み量の増加が認められた。一方、ジクワット投与ではいずれの作用とも認められなかった。（参照6、7）

表99　肺水分含量及びDNAへのチミジン取り込み量

評価項目	測定時期(日)	パラコート	ジクワット
肺水分含量	1	94*	93*
	2	142**	94*
	4	(128)	100
	8	(114)	100
DNAへのチミジン取り込み量	1	61**	54*
	2	299*	38*
	4	(1,040)	47*
	8	(684)	59**

注）対照群を100とした場合の値
*：p<0.05、**：p<0.01（検定方法について参照した資料に記載がなかった）
( )：統計検定は実施されず

⑥　母動物及び児動物に対する影響検討試験（マウス）

Swiss-Websterマウス（匹数不明）の妊娠7日～産後42日に飲水投与（原体：0、50、100及び150 mg/L/日、平均検体摂取量：0、5～17、10～32及び15～52 mg/kg体重/日相当）して、母動物及び児動物に対する影響検討試験が実施された。また、100 mg/L/日の用量で、妊娠7日～産後28日投与群及び産後28～42日投与群が設けられた。

150 mg/L/日投与群では全母動物に死亡（妊娠7日以降、主に妊娠15日頃）が認められた。児動物の死亡率について、100 mg/L/日投与群では生後7日で33%、生後42日で67%であった。一方、対照群及び50 mg/L/日投与群では7%未満であった。いずれの投与群においても、同腹児重量への影響は認められなかった。

妊娠7日～産後28日投与群では、児動物の生後28日死亡率は約26%であり、その後2週間で死亡例は認められなかった。産後28～42日投与群における児動物の死亡率は約46%であった。いずれの児動物においても肉眼での催奇形性は認められなかった。

また、50及び100 mg/L/日投与群において、42日齢児動物の酸素毒性[39]及びブロモベンゼン毒性に対する感受性の増加が認められた。（参照14、24）

（6）肝臓への影響検討試験

①　マウスにおける肝毒性

ヒトのパラコート中毒事例では、剖検時に肝毒性（薬物代謝酵素活性増加、黄

[39] 100 mg/L投与群では生後1及び28日児動物における酸素毒性に対する感受性増加も認められた。

疸及び病理組織学的変化）がしばしば認められている。

Swiss-Webster マウスを用いた試験において、セレンが欠乏しない限り、パラコート投与による肝毒性は認められなかった。（参照 14）

② ラット肝細胞におけるパラコートの還元（*in vitro*）

SD ラット（雄）の肝細胞懸濁液にパラコートを 1～5 mmol/L の用量で添加してパラコートラジカルカチオンの生成が検討された結果、パラコートは速やかに還元されることが確認された。（参照 24）

③ 肝機能影響検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 4～10 匹）にパラコートを単回皮下投与（6.0 mg/kg 体重）、7 日間反復皮下投与（0、4.0、5.0 及び 6.0 mg/kg 体重/日）又は最長 10 日間皮下投与（4.0 mg/kg 体重/日）して、肝機能に対する影響検討試験が実施された。

肝薬物代謝酵素活性及び肝ミクロソームタンパク量は表 100 に示されている。

反復投与群では、いずれの用量においても、投与 4 日に立毛及び呼吸器障害が、投与 6 日には軽微な運動失調並びに移動量及び刺激に対する応答の減少が認められ、投与 7 日以降には 30%の動物で顕著な体重減少が認められた。

血漿中 ALT、ALP、Alb 及び T.Bil について投与量に応じた減少傾向が認められたほか、6.0 mg/kg 体重/日投与群において BUN 及び Cre 減少が認められた。4.0 mg/kg 体重/日投与群において、10 日間投与群で体重増加抑制並びに AST 及び ALT 減少が認められた。

7 日間投与により、肺出血、肺胞中隔肥厚及び炎症性細胞浸潤が認められたが、肺線維化は認められなかった。肝臓では、中心静脈部分に軽微な肝細胞萎縮が認められたことを除いて、検体投与による影響は認められなかった。

5.0 mg/kg 体重/日以上投与群で EROD 活性の低下が認められた。また、肝ミクロソームタンパク量の減少傾向が認められた。

投与 7 日後の肺及び肝臓中パラコート濃度は用量相関的に増加し、肝臓に比べて肺（2.00～2.25 μg/g、パラコートイオン換算値）で高かった。6.0 mg/kg 体重/日投与群においては、肝臓における濃度は肺における濃度の 8%であった。

単回及び反復投与群（いずれも 6.0 mg/kg 体重/日）とも投与後 24 時間の血漿中パラコート濃度について顕著な差は認められなかったが、肺及び肝臓中パラコート濃度は単回投与群に比べて反復投与群で約 2～3 倍高かった。（参照 24）

表 100　肝薬物代謝酵素活性及び肝ミクロソームタンパク量

パラメータ[a]	投与群(mg/kg 体重/日)			
	0	4.0	5.0	6.0
EROD [CYP1A1] (nmol/mg 蛋白/分)	0.11	0.10	0.05***	0.03***
PNPH [CYP2E1] (nmol/mg 蛋白/分)	5.07	4.72	5.09	5.87
ERY [CYP3As] (nmol/mg 蛋白/分)	1.09	1.29	1.03	1.11
肝ミクロソームタンパク量 (mg/g)	19.1	16.3*	17.4	14.7***

注）8 匹の平均値
*：$p<0.05$、***：$p<0.005$
[a]：[ ]はマーカーとなる P450 分子種を示す。

④　細胞呼吸に対する影響検討試験（ラット及びブタ、*in vitro*）

Alderley Park ラット（雄）の肝臓から調製したミトコンドリア、ミクロソーム及び可溶性画分並びにブタの心臓から調製したミトコンドリアフラグメントを用いて、パラコート又はジクワット水溶液（0、10^{-5}、10^{-4} 及び 10^{-3} mol/L）下で、27℃、O_2 電極を用いて各画分の呼吸（O_2 消費量）が測定された。

各処理区における呼吸量は表 101 に示されている。

ラット肝ミトコンドリア画分において、パラコート又はジクワット（10^{-3} mol/L）処理区では呼吸の増加（約 3 nmoles/分）が認められたが、アミタール（2 μmoles）又はアンチマイシン A（0.1 μg）の影響を受けなかった。また、ADP 及び無機リン酸塩非存在下では、いずれの処理区においても O_2 消費量の増加は認められなかった。

ブタの心臓ミトコンドリアフラグメントでは、パラコート又はジクワット（10^{-5}～10^{-3} mol/L）処理区において、コハク酸塩を基質とした場合に呼吸への影響は認められなかったが、β-ヒドロキシ酪酸及び NAD^+を基質とした場合には、用量依存的な呼吸増加が認められた。また、NADH の存在下では、パラコートに比べてジクワット処理区で用量依存的な呼吸増加（約 2 倍）が認められた。EDTA（10^{-3} mol/L）の添加による影響は認められなかった。

ラット肝ミクロソーム画分において、NADPH を基質とした場合、パラコート又はジクワット（10^{-5} mol/L）処理区とも用量依存的な呼吸増加が認められ、EDTA（パラコート及びジクワット）又は一酸化炭素（ジクワット）の添加による阻害作用は認められなかった。NADH を基質とした場合、ジクワット処理区では呼吸増加作用の低下が認められたが、パラコート処理区では呼吸活性は認められなかった。

ラット肝可溶性画分において、NADH 又は NADPH を基質とした場合、ジクワット処理区で呼吸増加作用が認められ、EDTA の添加により同作用の僅かな抑制が認められた。この呼吸増加作用は、ミトコンドリアフラグメント又はミクロ

ソーム画分で認められた程度に比べて小さかった。パラコート処理区では、10^{-3} mol/L 処理区でのみ極めて僅かな呼吸増加が認められた。（参照 24）

表 101　各処理区における呼吸量

被験物質	処理区	O_2 消費量(nmoles O_2/分)					
		ブタ心臓ミトコンドリアフラグメント[a]		ラット肝ミクロソーム画分[b]		ラット肝可溶性画分	
		β-ヒドロキシ酪酸及び NAD^+	NADH	NADPH	NADH	NADPH	NADH
パラコート	10^{-3} mol/L	30、27.5	50、20、47.5	25、20	0、0	1.5、1.0、2.5	2.5
	10^{-3} mol/L +EDTA[c]	27.5		25			
	10^{-4} mol/L	7.5	0.5	15		0	0
	10^{-5} mol/L	0		10、10			
ジクワット	10^{-3} mol/L	46.5、41.5	129、118、110	20、35、20、35	25、27.5、15	10.5	20
	10^{-3} mol/L +EDTA[c]	44	103、128	27.5	12.5、20	7.5	15.5
	10^{-3} mol/L +CO/O_2(3:1)			25			
	10^{-4} mol/L	7.5	12.5、7.5	12.5、17.5、17.5	0、2.5	4.0、5.5	4.0
	10^{-5} mol/L	0	2.5	15、5	0		

／：該当なし又は参照した資料に記載がなかった。

[a]：パラコート又はジクワット添加前の呼吸量は、6～12 nmoles O_2/分

[b]：パラコート又はジクワット添加前の呼吸量は、0～10 nmoles O_2/分（NADPH 存在化）及び 0（NADH 存在化）

[c]：10^{-3} mol/L

⑤　肝グリコーゲン濃度等に対する影響検討試験（ラット）

a.　肝グリコーゲン濃度に対する影響

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 4～8 匹）にパラコートを単回腹腔内投与［原体：0 及び 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 14.4 mg/kg 体重）］、又は Alderley Park マウス（一群雄 6～8 匹、24 時間絶食）にジクワットを単回腹腔内投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重）して、パラコート投与群においては絶食又は非絶食条件下で投与 24 及び 48 時間後の肝グリコーゲン濃度が、ジクワット投与群においては投与 4 時間後の肝グリコーゲン濃度が、それぞれ測定された。また、副腎を摘出した Wistar（Alderley Park）ラット（一群 3 匹[40]）にジクワットを単回腹腔内投与（原体：0 及び 20 mg/kg 体重）して、絶食条件下で、投与 0、1、3 及び 6 時間後の肝グリコーゲン濃度が測定された。更に、

[40] 検体投与前に、アルドステロン（0.1 mg/動物/日）が少なくとも 3 日間投与された。

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 3 匹）にパラコートを単回腹腔内投与［原体 : 0 及び 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 14.4 mg/kg 体重）］し、と殺 1 時間前に[U-^{14}C]グルコースを 2 μCi の用量で単回静脈内投与して、投与後 7 時間における投与放射能の肝グリコーゲンへの取り込み量が測定された。

対照群では投与後 24 又は 48 時間の絶食により肝グリコーゲン濃度が約 100 分の 1（0.7～0.8 mg/g 肝臓、投与後 24 時間給餌群：67.2 mg/g 肝臓）であったが、パラコート又はジクワット投与群における減少の程度は 1/2～1/5（パラコート：12.8～17.5 mg/g 肝臓、ジクワット：27.7 mg/g 肝臓）であった。このことから、パラコート及びジクワットともラットの肝グリコーゲン合成を促進又は分解/利用を阻害する可能性が示唆された。副腎摘出ラットでは、対照群に比べてジクワット投与群で肝グリコーゲンのより急速な減少が認められたことから、肝グリコーゲンに対するジクワットの作用（合成又は分解/利用）は副腎を介すると考えられた。

24 時間絶食マウスにおいて、ジクワット投与 4 時間後の肝グリコーゲン濃度は対照群に比べて有意に高かったことから、ジクワット投与によりマウス肝グリコーゲンの合成が促進されたと考えられた。

[U-^{14}C]グルコースの肝グリコーゲンへの取り込みについて、パラコート投与後 1～4 時間で経時的に増加し、その後、投与 4～7 時間でプラトーに達した。対照群では、投与 1 時間後に一時的な[U-^{14}C]グルコースの肝グリコーゲンへの取り込み増加が認められたが、その後は減少した。（参照 24）

b. 血糖に対する影響

Wistar（Alderley Park）ラット、下垂体摘出 SD CFY ラット及び副腎摘出 Wistar（Alderley Park）ラット（一群 4 匹）にパラコート又はジクワットを単回腹腔内投与［原体：0 及び 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 14.4 mg/kg 体重）］し、投与 30 分並びに 1、2、4 及び 7 時間に採血して、血糖値が測定された。

パラコート及びジクワット投与群とも、血糖値は急速に上昇し（対照群に比べて約 25 及び 110 mg/dL の増加）、投与後 1 時間で最大となり、その後、対照群と同レベルまで経時的に減少した。ジクワット投与群ではパラコート投与群に比べて約 5 倍の上昇が認められた。

ジクワット投与群では、下垂体切除又は副腎摘出ラットにおいても同様に血糖値の上昇が認められたが、その程度は下垂体切除ラットで低く、副腎摘出ラットでは著しく低かった。副腎摘出ラットにおける血糖値は、ジクワット投与 2 時間後以降は対照群に比べて低値となり、投与後 6 時間以内に複数例の死亡が認められた。（参照 24）

（７）腎臓への影響検討試験

①　腎機能に対する影響検討試験（ラット）①

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 5～33 匹、絶食）に、パラコートを単回経口投与（91 mg/kg 体重、パラコートイオン換算値、溶媒：生理食塩水）又は単回皮下投与（14.4 mg/kg 体重、パラコートイオン換算値）して、腎機能に対する影響検討試験が実施された。また、ジクワット投与群（680 及び 900 μmol/kg 体重、単回経口投与）も設定された。溶媒対照群のほか、陽性対照として $HgCl_2$ 投与群（7.4 μmol/kg 体重、皮下投与）が設定された。

各投与群における腎機能パラメータは表 102 に示されている。

パラコート投与群において、皮下投与群で投与後 6 時間の尿量増加が認められた。また、経口及び皮下投与群とも、投与後 24 時間で尿中タンパク質、Alb 及び Glu 並びに排泄細胞数及び BUN 増加が認められた[41]。また、経口投与群では投与 6～24 時間で NAG 活性の増加も認められたが、尿中 ALP 濃度への影響は認められなかった。

尿中排泄率について、経口投与群では投与後 24 時間に約 10%TAR 排泄されたが、皮下投与群では投与後 6 時間で 91.0%TAR、投与 6～24 時間で 9.6%TAR が排泄された。また、病理組織学的検査の結果、パラコート及びジクワット経口投与群とも近位尿細管水腫性変性が認められた。

腎皮質による PAH の蓄積について、*in vivo* 及び *in vitro* 試験[42]とも検体投与による影響は認められなかったが、*in vitro* 試験（パラコート及びジクワット処理区とも）において NMN の蓄積減少が認められた。

腎皮質における酸素消費について、*in vivo* 及び *in vitro* 試験ともパラコート投与による影響は認められなかった。

$^{14}CO_2$ の生成を指標とした腎皮質における[1-^{14}C]グルコースの酸化について、パラコート処理区（1 mmol/L）で増加した。他方、[6-^{14}C]グルコースの酸化は認められなかった。また、*in vivo* 試験においては[1-^{14}C]グルコース及び[6-^{14}C]グルコースとも酸化は認められなかった。

In vitro 試験において、パラコート及びジクワット処理区とも用量依存的な脂肪酸合成の阻害が認められたが、*in vivo* 試験ではいずれの被験物質投与群とも認められなかった。（参照 24）

---

41 いずれも増加の程度は陽性対照群に比べて小さかった。

42 *In vivo* 試験はパラコート（91 mg/kg 体重、パラコートイオン換算値）又はジクワット（900 μmol/kg 体重）を経口投与したラット由来の腎皮質切片を用いた試験を指し、*in vitro* 試験は被験物質を投与していないラット由来の腎皮質切片を用いた試験を指す。

表 102　各投与群における腎機能パラメータ

評価パラメータ	試料採取時間(hr)	対照群	パラコート		ジクワット[a]	陽性対照群
			経口投与	皮下投与		
尿量 (ml/hr)	0-6	0.31	0.27	0.99*	0.30	0.32
	6-24	0.24	0.39*	0.35*	0.31	0.33*
タンパク質 (μg/hr)	0-6	170	145	270	404*	145
	6-24	154	559*	310*	435*	1,160*
Alb (μg/hr)	0-6	38	46	86*	62*	36
	6-24	48	484*	260*	168*	1.060*
Glu (μg/hr)	0-6	0.09	0.11	0.22*	0.10	0.06
	6-24	0.13	6.95*	4.80*	3.05*	10.9*
排泄細胞 (細胞/hr×10^{-3})	0-6	0.39	－	5.0	1.0	0.3
	6-24	1.2	26.5	12.0	13.4	103
BUN (mmol/L)	6-24	9.9	17.2*	21.3*	10.5*	26.4*
尿中排泄 (%TAR)	0-6	－	3.0	91.0	1.3	－
	6-24	－	7.7	9.6	6.2	－

*：$p<0.05$
－：該当なし、[a]：680 μmol/kg 体重

② 腎機能に対する影響検討試験（ラット）②

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 5～56 匹）に、パラコートを単回経口投与（91 mg/kg 体重、パラコートイオン換算値、溶媒：生理食塩水）又は単回皮下投与（14.4 mg/kg 体重、パラコートイオン換算値）して、腎機能に対する影響検討試験が実施された。また、ジクワット投与群（540、680 又は 900 μmol/kg 体重、単回経口投与）も設定された。

[met-^{14}C]パラコートを 11～269 μmol/kg 体重で投与した試験において、血漿中パラコート濃度（2.6～70.5 nmol/mL）及び尿排泄率（3.4～102 nmol/分）とも用量相関的に増加し、腎クリアランスは ^{3}H-イヌリン投与群に比べて僅かに高かった（パラコート投与群：1.18～1.38 mL/分/100 g 体重、イヌリン投与群：0.92～1.07 mL/分/100 g 体重）ことから、パラコートの能動排泄が示唆された。最高用量投与群で BUN 増加及び尿量減少が認められたが、Ht に対する影響は認められなかった。

皮下投与群において、投与前に絶食させなかった場合には、投与 24 時間後に BUN、Ht 並びに尿素、^{3}H-イヌリン及び[met-^{14}C]パラコートクリアランスに対する影響は認められず、尿量増加が認められた。投与前に絶食させた場合には、BUN 及び Ht 増加並びに尿素、^{3}H-イヌリン及び[met-^{14}C]パラコートクリアランスの減少が認められたが、尿量への影響は認められなかった。

経口投与群において、投与 17 及び 24 時間後に BUN 増加が認められた。また経時的な尿素及びイヌリンクリアランス並びに尿量減少が認められた。投与 12 時間後以降に Ht 増加が認められたが、経時的な程度変化は認められなかった。

更に、パラコート投与による腎クリアランス（尿素、イヌリン、PAH、NMN 及びパラコート）及び尿量減少の程度は、ジクワット投与群（540 μmol/kg 体重）と同等であった。

パラコート（皮下）及びジクワット（経口）投与群において血漿量減少及び Ht 増加が認められ、Ht 増加はパラコート経口投与群においても認められた。

一群 6 匹を用いた試験において、経口及び皮下投与 24 時間後における筋肉、皮膚及び腎臓の水分含量に影響は認められなかったが、いずれの投与群においても全血及び肺の水分含量減少及び尿量増加が認められた。また、経口投与群では肝臓の水分含量減少が認められた。消化管の水分含量について、経口投与群では増加し、皮下投与群では減少した。（参照 24）

③　腎機能に対する影響検討試験（ラット、*in vitro*）③

ラット腎尿細管培養細胞におけるパラコートの取り込みには飽和性が認められている。また、腎尿細管細胞株のうち近位尿細管細胞に比べて遠位尿細管細胞が、パラコートの影響に対してより耐性があることが確認された。（参照 14）

④　腎機能に対する影響検討試験（マウス）

ヒトのパラコート中毒事例では剖検時に尿細管への影響が認められていることから、マウスを用いた腎近位尿細管機能に対する影響検討試験が実施された。

パラコートを 50 mg/kg 体重で腹腔内投与した Swiss-Webster マウスの腎皮質切片を用いて PAH 及び NMN 蓄積量が測定された結果、顕著な影響は認められなかった。

また、血漿中のフェノールスルホンフタレイン及び ^{14}C-パラコート濃度が測定された結果、血漿中フェノールスルホンフタレイン及び ^{14}C-パラコート濃度の減衰阻害が認められた。一方、パラコートを 50 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、血漿中ヨータラム酸塩濃度の減衰を指標とした糸球体機能検査が実施された結果、検体投与による影響は認められなかった。

本試験結果から、パラコートばく露に起因する腎毒性は、主に近位尿細管への影響に起因すると考えられた。（参照 14）

（８）血液系への影響検討試験

①　造血系への影響検討試験（ラット）

ラットにパラコートを単回経口投与又は単回皮下投与して、造血系への影響検討試験が実施された。各投与群の構成は表 103 に示されている。

表 103　各投与群の構成

投与量/投与方法	雄 [a]	雌 [b]
対照群	計 30 匹/群	計 30 匹/群
20 mg/kg 体重[#]/皮下投与	計 50 匹/群	計 100 匹/群
31 mg/kg 体重[#]/経口投与	計 30 匹/群	計 65 匹/群
125 mg/kg 体重[#]/経口投与	計 50 匹/群	計 100 匹/群

注）経口投与における溶媒不明
[#]：パラコートイオン換算値
[a]：投与群 3 匹及び対照群 1 匹を投与 1 ～28 日後に経時的にと殺して、大腿骨骨髄検査が実施された。
[b]：一群 8 匹を投与 1～7 日後に経時的にと殺して、血液学的検査が実施された。

125 mg/kg 体重投与群において、雄は投与後 14 日で 22%が死亡した。同投与群の雌は投与後 5 日で 60%が死亡し、その後、試験終了時までに全例死亡した。31 mg/kg 体重投与群において死亡例は認められなかった。20 mg/kg 体重投与群では、雄は投与後 14 日で 54%が死亡した。同投与群の雌は投与後 5 日で 60%が死亡し、その後、全例死亡した。

雄における骨髄検査の結果、いずれの投与群においても投与 3 又は 7 日以降に顆粒系細胞/赤芽球系細胞比の増加（125 及び 20 mg/kg 体重投与群：投与 3～21 日、31 mg/kg 体重投与群：投与 7～9 日）が認められたが、投与 28 日後には認められなかった。ただし、赤血球前駆細胞の破壊は認められず、また、赤血球形成のいずれのステージの細胞が確認された。

雌における血液学的検査の結果、125 及び 20 mg/kg 体重投与群において、投与 1 日以降に Hb 増加が認められたが、MCHC 及び MCV への影響は認められなかった。また、同投与群では RBC 及び Ht 増加傾向が認められ、パラコート投与による脱水症状に伴う体循環量の減少に起因する可能性が考えられた。同投与群では、ほかに WBC 及び Lym 減少が認められた。（参照 24）

② 血圧及び心拍数への影響検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 4～12 匹）にパラコートを 35 mg/kg 体重で腹腔内投与し、チオバルビツール酸反応性物質（TBARS）を指標として、パラコート投与による脂質過酸化に起因した血圧及び心拍数への影響検討試験が実施された。

投与 2 及び 12 時間後に、収縮期、拡張期及び平均血圧の高値並びに心拍数減少が認められた。また、TBARS レベル（mmol MDA/g）は投与 2 時間後の腎臓で高かった。

一方、SOD（CuZnSOD）を同時投与した場合には、血圧及び心拍数について対照群と顕著な差は認められず、肝臓、腎臓及び肺における TBARS レベルは対照群に比べて低かった。（参照 24）

（９）消化管への影響検討試験（ラット、マウス及びウサギ）

Wistar ラット（一群雄 5 又は 10 匹）、Swiss マウス（一群雄 5 又は 15 匹）及びウサギ（NZW 及び Grande Russe の交雑種、一群雄 2 匹）に、パラコートジクロリド又はジクワットジブロミドを飲水投与（0、100、250、500 及び 1,000 mg/mL）又は強制経口投与（10 及び 20 mg/kg 体重、溶媒不明、ラットのみ）して、消化管への影響検討試験が実施された。

各投与群における死亡数等は表 104 に示されている。（参照 24）

表 104　各投与群における死亡数等

動物種	被験物質	投与方法	投与量	死亡数(匹)	影響
ラット	パラコート	飲水投与	100 mg/mL[a]	0/5	－
			500 mg/mL[a]	1/5	肺実質のうっ血及び炎症性変化
			1,000 mg/mL[a]	3/10	肺実質のうっ血及び炎症性変化
			1,000 mg/mL	8/10	肺うっ血、肺胞炎及びマクロファージ
		強制経口投与	10 mg/kg 体重	0/5	－
			20 mg/kg 体重	2/5	－
	ジクワット	飲水投与	500 mg/mL[a]	0/5	－
			1,000 mg/mL[a]	2/5	－
マウス	パラコート		0 mg/mL	0/5	－
			100 mg/mL	0/15	－
			500 mg/mL	7/15	－
			1,000 mg/mL	8/15	－
ウサギ	パラコート		100 mg/mL	0/2	筋無緊張及び流涎
			250 mg/mL[a]	0/2	
	ジクワット		100 mg/mL	0/2	－
			500 mg/mL[a]	0/2	－

－：影響なし

[a]：被験物質投与前に、水のみが 18～24 時間与えられた。

（１０）雄生殖器官への影響検討試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 10 匹）に、パラコートジクロリドを 8 週間強制経口投与（原体：0、0.5、2 及び 8 mg/kg 体重/日、溶媒不明）して、生殖器官に対する影響検討試験が実施された。

いずれの投与群においても、試験終了時に体重への影響は認められなかった。

0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の絶対重量の減少及び精巣上体の絶対重量の増加が認められたが、いずれも用量相関性は認められなかった。2 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の比重量減少が、8 mg/kg 体重/日投与群で精巣上体の比重量増加が、それぞれ認められた。

0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体尾部における精子数減少が認められたが、同部位における精子生存率への影響は 2 mg/kg 体重/日以上投与群でのみ

統計学的有意差が認められた。8 mg/kg 体重/日投与群で精子運動性に対する影響が認められた。また、2 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体尾部における異常精子率（頭部、尾部及び複合）の増加が認められた。合計すると 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で異常精子率の増加が認められたが、その程度は僅かであった。

2 mg/kg 体重/日以上投与群で SOD 及び GSH-Px の減少並びに MDA の増加が認められた。また、Caspase-3 及び Caspase-9 活性並びにシトクロム c 発現の増加のほか、精巣胚細胞におけるアポトーシス（TUNEL 染色の増加）も認められた。0.5 mg/kg 体重/日投与群においても、Caspase-3 活性並びにシトクロム c 発現の増加が認められたが、2 mg/kg 体重/日以上投与群に比べてその程度は弱く、精巣胚細胞におけるアポトーシスは認められなかった。

EPA は、0.5 mg/kg 体重/日投与群で認められた変化について、その程度に鑑みて毒性影響ではないと評価している。（参照 19）

（１１）胚発生に対する影響検討試験（マウス）

① 試験１

マウスを用いた 2 世代繁殖試験［12.（５）］において、P 世代でリッターサイズの減少を伴わない出産母動物数の減少が認められたことから、胚発生に対する影響検討試験が実施された。

CF-1 マウス（一群雌 62 又は 63 匹[43]）にパラコートを 0 又は 30 mg/kg 体重で妊娠 0 日に腹腔内投与し、妊娠 17 日に帝王切開を行い、胎児に及ぼす影響が検討された。

母動物の体重、肝臓及び子宮重量、腹当たりの胎児数、吸収胚数、腹当たりの総胎児重量、個別胎児重量及び奇形発生数について、投与による影響は認められなかった。他方、妊娠母動物数の減少（投与群：70.6%、対照群：93.1%）が認められた[44]。（参照 24）

② 試験２

In vitro 試験として、CF-1 マウスから採取した胚（排卵 36 時間後）にパラコートを 0、8、40、200 又は 1,000 μmol/L の用量で最長 4 日間処理し、胚発生への影響について検討された。*In vivo* 試験として、30 mg/kg 体重で妊娠 0 日又は 2 日に腹腔内投与した同ラットから妊娠 1 及び 3 日に胚を採取して、胚発生に対する影響について検討された。

In vitro 試験において、着床前の胚に 8 μmol/L で 24 時間処理した場合に、8 細胞胚の割合が減少し、コンパクト桑実胚の割合が増加した。1,000 μmol/L 処理区では、コンパクト桑実胚当たりの細胞数が 42%減少したことから、胚発育の変

[43] 交配 44～48 時間前に妊娠馬血清ゴナドトロピンが 10 IU/匹の用量で、交配直前にヒト絨毛性ゴナドトロピンが 5 IU/匹の用量で、それぞれ腹腔内投与された。（試験 2 も同様。）

[44] APVMA は、本試験の投与経路について、ヒトにおけるばく露経路に関連しないと評価している。

化は未熟なコンパクションに起因すると考えられた。200 μmol/L 以上処理区において、4 日間の処理により胚盤胞期以降の発育が認められなかった。

In vivo 試験において、妊娠 2 日にパラコートを投与すると、妊娠 3 日の 8 細胞胚の割合が僅かに減少したが、コンパクト桑実胚の増加は認められなかった。他方、妊娠 0 日にパラコートを投与した場合には、着床前の胚の発達に影響は認められなかった。（参照 24）

（１２）脳への分布検討試験

① 試験①（ラット、経口又は飲水投与）

Wistar（Alpk:APfSD）ラット（一群雄 4～8 匹）に、非標識パラコート又は[met-^{14}C]パラコートを 0 又は 5 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）で単回又は 14 日間反復経口投与若しくは飲水投与して、自発運動量、運動協調性及び握力の測定、脳内神経伝達物質濃度測定、定量的オートラジオグラフィーによる脳内神経伝達物質受容体（ドーパミン D_1 及び D_2、ムスカリン、NMDA 及びベンゾジアゼピン受容体）密度の測定、臓器及び組織分布試験並びに脳神経病理組織学的検査が実施された。各投与群における投与条件及び評価項目は表 105 に示されている。

表 105　各投与群における投与条件及び評価項目

投与群	投与条件	評価項目
1	雄 8 匹、非標識パラコート、14 日間反復経口投与	自発運動量(投与 4 及び 12 日)、運動協調性及び握力(投与 4、8 及び 15 日)並びに脳内ドーパミン、DOPAC(3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸)及びノルアドレナリン濃度(投与 15 日)
2	雄 6 匹、非標識パラコート、14 日間反復経口投与	脳内神経伝達物質受容体(ドーパミン D_1 及び D_2、ムスカリン、NMDA 及びベンゾジアゼピン受容体)密度
3	雄 4 匹、[met-^{14}C]パラコート、単回又は 14 日間反復飲水投与	臓器及び組織分布
4	雄 4 匹、非標識パラコート、14 日間反復飲水投与	脳神経病理組織学的検査

注）・いずれの投与群とも、投与量は 0 及び 5 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値）。
・溶媒として脱イオン水又は水が用いられた。

自発運動量、運動協調性、握力及び脳内神経伝達物質受容体密度について、検体投与による影響は認められなかった。

投与群 1 において、線条体ドーパミン濃度の高値（投与群：219 ng/mg、対照群：157 ng/mg）が認められたが[45]、視床下部ドーパミン濃度並びに線条体及び視床下部 DOPAC 濃度に検体投与による影響は認められなかった。線条体、視床

[45] 投与に起因したストレス応答の可能性が考えられた。

下部及び前頭葉ノルアドレナリン濃度の僅かな高値が認められたが、いずれの部位とも統計学的有意差は認められなかった。

投与群 3 において、投与 24 時間後の臓器及び組織中放射能濃度は、単回及び反復投与群とも肺で比較的高かった。肺、腎臓、肝臓及び血漿では単回投与群に比べて反復投与群で 2～4 倍高かったのに対して、脳では約 10 倍（単回経口投与群：0.05 nmol/mL、反復経口投与群：0.47 nmol/mL）高かった。

投与群 4 において、黒質（網様部及び緻密部）における脳神経病理組織学的変化は認められなかった。（参照 14、20、25）

② 試験②（マウス、経口投与）

C57BL/6 マウス（雄、匹数不明）に、パラコートを 10、20 又は 50 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回強制経口投与（溶媒不明）して、脳中パラコート濃度が測定された。

投与 6 時間後の腹側中脳におけるパラコート濃度は用量相関的に増加した（0.05～0.30 ng/mg）。（参照 20）

③ 試験③（ラット、皮下投与）

Wistar（Alderley Park）ラット（一群雄 3 匹）に[met-^{14}C]パラコートを 14.4 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回皮下投与して、脳への分布について検討された[46]。また、一群雄 4 匹に同用量で単回皮下投与して、定量的オートラジオグラフィーにより投与30分及び24時間後の脳内放射能分布が測定された。更に、同用量での投与による脳神経病理組織学的検査群も設定された。

臓器及び組織中放射能濃度は表 106 に、脳内各領域における放射能分布は表 107 に、それぞれ示されている。

脳における放射能濃度は投与 30 分後で最も高く、その後経時的に減衰したが、投与 24 時間後においても 1.6 nmol/g 認められた。投与 24 時間後において、灌流固定の有無による脳中放射能濃度の顕著な差は認められなかった。

定量的オートラジオグラフィーにより、投与 30 分及び 24 時間後の脳における放射能分布に顕著な差は認められず、残留放射能は、血液脳関門の外側又は血液脳関門の備わっていない主に 5 つの領域（松果腺、脳室上衣、嗅球前部、嗅結節、視床下部及び最後野）で比較的高く認められ、線条体及び黒質緻密部への蓄積は認められなかった。投与 24 時間後の[met-^{14}C]パラコートの脳内領域分布について、^{14}C-イヌリン投与群（投与 20 分後）と同等であった。

投与 24 及び 48 時間後の脳において、神経病理組織学的所見は認められなかった。（参照 14、25）

[46] ^{14}C-イヌリン投与群（静脈内投与）も設定された。また一群 5 匹を用いた灌流固定群も設定された。

表 106　臓器及び組織中放射能濃度（nmol/g）

試料採取時間 (hr)	全血	血漿	脳	腎臓	肺	肝臓
0.5	77.7	158	11.9	508	86.5	44.2
1	44.0	94.2	5.4	753	73.1	44.2
2	9.3	18.8	2.9	203	47.0	24.6
4	1.5	2.2	3.4	37.1	32.2	11.3
8	0.8	0.9	1.9	22.9	34.7	6.8
24	0.6	0.3	1.6	12.4	21.0	4.2

注）数値は 3 匹の平均値

表 107　脳内各領域における放射能分布（nmol/g）

領域	投与 30 分後	投与 24 時間後
松果腺	17.0	8.5
脳室上衣	4.3～4.8	4.3～4.6
嗅球前部	5.8	9.1
嗅結節	5.8	4.0
視床下部	4.1	5.1
最後野	6.3	4.9
その他	0.5～4.2	1.7～4.8

④　試験④（ラット、皮下投与）

Wistar（Alpk:APfSD）ラット［生後 10 日新生児（雌雄）、生後 3 か月成熟動物（雄）及び生後 18 か月老齢動物（雄）、一群計 6～8 匹］に[met-^{14}C]パラコートを 14.4 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値）で単回皮下投与して、脳への分布について検討された。また、各動物（一群 4 匹）を用いた脳神経病理組織学的検査群（0 及び 14.4 mg/kg 体重、単回皮下投与）も設定された。

脳内各領域における放射能分布は表 108 に示されている。

いずれの投与群においても、血漿中放射能濃度は投与 24 時間に比べて投与 30 分後で高かった。投与 30 分後における脳内放射能濃度は、老齢動物で最も高かった。また、投与 24 時間後における脳内放射能濃度は、成熟及び老齢動物では投与 30 分後濃度の 14%～16%に減少したが、新生児では顕著な減少は認められず、新生児で最も高かった[47]。

定量的オートラジオグラフィーの結果、いずれの投与群においても投与 30 分及び 24 時間後の脳内放射能の分布に顕著な差は認められず、放射能濃度は血液脳関門の外側又は血液脳関門の備わっていない部位（視床下部背側部、最後野及び嗅球前部）で比較的高く認められた。各部位における放射能濃度は、投与 30 分及び 24 時間後とも、成熟動物及び老齢動物に比べて新生児で高値であった。

[47] 投与 30 分後には腎臓で最も高く、投与 24 時間後の肺、肝臓及び腎臓中放射能濃度はいずれの投与群においても顕著に減少した。また、成熟及び老齢動物において、投与 30 分及び 24 時間後の脳、肝臓及び肺中放射能濃度に灌流固定の有無による顕著な差は認められなかった。

いずれの投与群においても、投与 24 及び 48 時間後の脳において、神経病理組織学的所見は認められなかった。（参照 14、25）

表 108　脳内各領域における放射能分布（nmol/g）

供試動物	新生児		成熟動物		老齢動物	
試料採取時間	0.5 hr	24 hr	0.5 hr	24 hr	0.5 hr	24 hr
嗅球前部	30.1**	21.5**	5.8	9.1	2.9††	5.4††
嗅球後部	19.1**	10.2**	2.9	4.8	2.8††	5.5††
前頭葉	10.2**	14.3**	1.5	2.0	2.8††	6.5††
線条体	8.4**	16.6**	0.5	2.2	2.3††	2.6††
視床下部(背側部)	20.6**	35.3**	4.1	5.1	5.0††	9.2††
視床下部(腹側部)	9.0**	23.3**	1.5	2.3	3.0††	4.0††
側脳室上衣細胞	19.2**	46.5**	4.8	4.6	4.3††	7.2††
黒質	10.7**	16.5**	1.5	3.2	2.6††	3.7††
最後野	24.9	45.2	6.3	4.9	5.5†	7.9†
延髄	13.9**	42.1**	2.6	1.7	2.6††	5.3††

** : p<0.01（成熟動物との比較）、† : p<0.05、†† : p<0.01（新生児との比較）（いずれも ANOVA、Bonferonni 検定）

⑤　試験⑤（ラット、皮下投与）

Wistar ラット（2、13、52 及び 104 週齢、一群雄 6～8 匹）に、パラコートジクロリドを 1、2.5 又は 5.0 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 0.72、1.8 又は 3.6 mg/kg 体重）で単回皮下投与して、脳内分布について検討された。

いずれの投与群においても脳内のパラコート濃度は用量相関的に増加し、13 週齢動物（39～186 ng/g）に比べて 104 週齢動物（80～243 ng/g）で高かった。また、2.5 mg/kg 体重以上投与群では 13 週齢動物に比べて 2 週齢動物（64～334 ng/g）で高かった。

APVMA は本試験の供試動物数が少なく、血漿中パラコート濃度が測定されていないことから、本試験で認められた週齢の違いによる脳内パラコート濃度の差について、不確かであると評価している。（参照 25）

⑥　試験⑥（ラット、皮下投与）

Wistar ラット（8 週齢、一群雄 3～8 匹）に、パラコートジクロリドを 5、10 又は 20 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 3.6、7.2 及び 14.4 mg/kg 体重）で単回皮下投与し、脳マイクロダイアリシスを用いて脳内分布について検討された。試験系の妥当性確認のため、MPP^+投与群（雄 4 匹、10 mg/kg 体重、単回皮下投与）が設けられた。また、パラコート投与（20 mg/kg 体重）の 1 時間後に MPP^+を 10 mg/kg 体重の用量で皮下投与して、パラコート投与による血液脳関門への損傷の有無が検討された。

パラコート投与群（20 mg/kg 体重投与群）において、投与 60、120 及び 180 分後の線条体透析液中にパラコートが検出された。他方、MPP^+投与群では透析

液中に MPP^+は検出されなかった。いずれの投与群においても、投与 3 時間後の血清中に被験物質が認められた。

血清及び線条体細胞外のパラコート濃度は用量相関的に増加し、血清中濃度に対する線条体細胞外濃度の比率は用量相関的に減少した。20 mg/kg 体重投与群におけるパラコートの半減期は 0.76 時間と算出された。

MPP^+投与前にパラコートを投与した場合、線条体透析液中に MPP^+が検出されなかったことから、パラコート投与による血液脳関門の損傷は生じていないと考えられた。

パラコート投与（20 mg/kg 体重）の 30 分前に L-バリン又は L-リシンを 200 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与して、パラコートの脳内分布へのアミノ酸輸送体の関与が検討された。その結果、L-バリン投与群では、線条体細胞外パラコート濃度の減少（投与後 3 時間：投与群では 0.06～1.32 nmol/mL、対照群では 0.74～4.50 nmol/mL）が認められ、血清中パラコート濃度の増加（投与 3 時間後：投与群では 11.7 nmol/mL、対照群では 8.04 nmol/mL）が認められた。一方、L-リシン投与群では同影響は認められなかったことから、中性アミノ酸トランスポーターの関与が考えられた。

また、マイクロダイアリシスを用いてパラコート（50 μmol/L）又は MPP^+（10 μmol/L）を線条体へ直接投与して、線条体細胞内への取り込みについて検討された。その結果、パラコート及び MPP^+とも投与と同側の線条体でのみ検出された。パラコートの取り込みについて、ナトリウムイオンを含まないリンガー液の利用により阻害され、プトレシン投与による影響は認められなかったことから、線条体による取り込みはナトリウムイオン依存的であり、ポリアミントランスポーターは関与していないと考えられた。（参照 14、25）

⑦　試験⑦（ラット、静脈内投与）

SD ラット（雄、匹数不明）に、パラコートジクロリドを 0 又は 5 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では 3.6 mg/kg 体重）で単回静脈内投与して、投与後 10 日に経時的に採取された肺及び脳を用いて免疫組織化学的検査及び病理組織学的検査が実施された。

肺においてパラコートは血管壁、組織球及び細気管支上皮細胞に認められ、炎症性細胞浸潤、間質コラーゲン線維沈着及び肺胞中隔肥厚が認められた。

脳においてパラコートは毛細血管壁及びグリア細胞に認められ、神経細胞には認められなかった。病理組織学的所見は認められなかった。（参照 25）

⑧　試験⑧（カニクイザル、静脈内投与）

カニクイザル（性別不明、成熟動物 4 匹）に ^{11}C-パラコートを 0.1～0.4 μg/kg で単回静脈内投与して、PET イメージングを用いて脳内分布について検討された。

本試験において、投与放射能の全脳への取り込み及び残留は僅かであり、松果腺及び側脳室への分布が認められた。尾状核及び被殻のドーパミン作動性神経末端において経時的な放射能蓄積は認められず、血漿中放射能濃度との相関が認められた。（参照 25）

（１３）脳神経等への影響検討試験

① 28 日間経口投与による影響検討試験（マウス）

Swiss マウス（雄、匹数不明）に、パラコートジクロリドを 28 日間経口投与［0 及び 20 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値では 14.5 mg/kg 体重/日）、溶媒：生理食塩水］して、脳神経等への影響検討試験が実施された。

投与群において、運動障害（ローターロッド試験）、脳における抗酸化酵素（カタラーゼ及び GSH-Px）及び GSH 減少並びに MDA 増加、サイトカイン生産及びミエルペルオキシダーゼ活性増加、ミトコンドリア電子伝達系複合体 I 及びⅣ活性減少並びにミトコンドリア外膜損傷が認められた[48]。（参照 20）

② ８週間飲水投与による影響検討試験（マウス）

C57BL/6 マウス（雌、匹数不明）に、パラコートジクロリドを最長 8 週間飲水投与［0 及び 10 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値では 7.2 mg/kg 体重/日）］して、脳神経等への影響検討試験が実施された。

腸管神経系においてグリア細胞活性化が認められた。他方、パーキンソン病発症のキーイベントとして報告されているα-シヌクレインのセリン 129 のリン酸化は認められなかった。（参照 20）

③ ４か月間強制経口投与による影響検討試験（マウス）

C57BL/6 マウス（雄、匹数不明）に、パラコートジクロリドを 4 か月間強制経口投与［0 及び 10 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値では 7.2 mg/kg 体重/日）、溶媒：生理食塩水］して、脳神経等への影響検討試験が実施された。

投与群において、運動障害（水平移動量減少）、身震い、自発運動量減少、線条体ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度減少、黒質における TH 陽性細胞密度減少[49]、MDA 増加及び抗酸化酵素（SOD 及び GSH-Px）減少が認められた。線条体セロトニン及び 5-HIAA 濃度への影響は認められなかった。（参照 20）

④ 13 週間混餌投与による黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験

---

[48] EPA は、供試動物に係る情報不足に基づき、いずれの試験結果とも信頼性は低いと評価している。

[49] EPA は、本試験の神経病理組織学的検査結果について、神経細胞数の測定が行われていないことから、信頼性は低いと評価している。

（マウス）[50]

a. 血漿及び脳内パラコート濃度の測定

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 4 匹）に、パラコートジクロリドを 13 週間混餌投与（0.3 及び 1.5 mg/kg 体重/日）して、血漿及び脳内パラコート濃度が経時的に測定された。1.5 mg/kg 体重/日投与群においては、投与期間終了後に 8 週間基礎飼料を給餌する休薬群が設定された。

脳内のパラコート濃度推移に顕著な性差は認められなかった。先行研究（マウスを用いた 3 週間腹腔内投与試験②［14.（13）⑥b.］）に基づく PBPK モデルを用いた計算値との比較が行われた。同モデルにより算出された脳内パラコート濃度は実測値に近似しており、投与 90 日後までに脳内濃度がプラトーに達すると予測された。休薬期間中に脳内濃度は指数関数的に減少し、半減期は約 21 日であった。

24 時間の混餌投与と同等の投与量となる腹腔内投与について計算された結果、予測された平均血漿中濃度はいずれの投与経路においても同程度であったが、C_{max} は混餌投与に比べて腹腔内投与が 24 倍高かった。（参照 7、20）

b. 黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験

C57BL/6J マウス（一群雌雄各 5～20 匹、10 週齢）に、パラコートジクロリドを 13 週間混餌投与（0、10 及び 50 ppm）して、黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験が実施された。各投与群の構成及び平均検体摂取量は表 109 に示されている。陽性対照として MPTP 投与群（10 mg/kg 体重、2 時間間隔で 4 回腹腔内投与、投与 7 日後にと殺）が設定された。

表 109　13 週間混餌投与による脳神経影響検討試験（マウス）における投与群の構成及び平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm
脳神経化学的検査 [a]		雌雄 5 又は 6 匹/群	雌雄各 5 匹/群
脳神経病理組織学的検査 [b]		雌雄各 5 匹/群	雌雄各 5 匹/群
ステレオロジー解析 [a]		雌雄各 20 匹/群	雌雄各 20 匹/群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日[#])	雄	1.7	10.2
	雌	2.7	15.6

[#]：パラコートイオン換算値
[a]：試験終了時に実施された。
[b]：投与 4 及び 8 週並びに試験終了時に実施された。

PBPK モデルにより、脳内パラコート濃度（最大値）は 10 ppm 投与群で雄は 78 ng/g、雌は 125 ng/g、50 ppm 投与群で雄は 416 ng/g、雌は 655 ng/g と算出

[50] Daniel J Minnema et al. Dietary administration of paraquat for 13 weeks does not result in a loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of C57BL/6J mice. Regulatory Toxicology and Pharmacology(2014); 68: 250-258（GLP）

された。

50 ppm 投与群の雌雄で僅かな体重増加抑制（投与 1 又は 2 週）が認められたほかは、一般状態及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群においても、脳重量及びサイズ並びに線条体重量に検体投与による影響は認められなかった。

脳神経化学的検査において、いずれのパラコート投与群においても、線条体ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度並びにドーパミンターンオーバー[51]に検体投与による影響は認められなかった。また、脳神経病理組織学的検査（線条体及び黒質緻密部：細胞変性、TH 免疫染色の減少、アストロサイト/ミクログリア活性化及びアポトーシス[52]の有無）においても、いずれの検査項目とも検体投与による影響は認められなかった。更に、ステレオロジー解析の結果、いずれのパラコート投与群においても、黒質緻密部における TH 陽性細胞数、TH 陰性細胞数及び総神経細胞数並びに総体積への影響は認められなかった。

他方、MPTP 投与群では、体重減少、一般状態変化（振戦、活動性低下等）、線条体ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度の減少並びにドーパミンターンオーバーの増加（雄）、線条体/黒質緻密部における TH 陽性程度減少並びにアストロサイト及びミクログリア活性化が認められた。また、黒質緻密部における TH 陽性細胞数の減少（雄：対照群比で-10%）も認められた。（参照 7、18、25）

⑤ 30 日間鼻腔内投与による脳神経への影響検討試験（ラット及びマウス）

a. ラット

SD ラット（雄、匹数不明、8 週齢）にパラコートを 30 日間鼻腔内投与（0、10、20 及び 30 mg/kg 体重/日、1 回/日）して、脳神経への影響検討試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群において、黒質-線条体ドーパミン作動性ニューロンの変性は認められなかった。パラコートは嗅球でのみ検出され、同投与群において嗅球及び前頭葉におけるび漫性ペルオキシダーゼ反応が認められたが、線条体及び黒質における TH 陽性細胞数並びに脳 AChE 活性への影響は認められなかった[53]。（参照 20、25）

b. マウス

C57BL/6 マウス（雄、匹数不明、8 週齢）にパラコートを 30 日間鼻腔内投与（0、10、20 及び 30 mg/kg 体重/日、1 回/日）して、脳神経への影響検討試験が実施された。陽性対照として MPTP 投与群（30 及び 60 mg/kg 体重/日）が設定

---

[51] HVA 及び DOPAC 濃度をドーパミン濃度で除して算出された。

[52] アストロサイトのマーカーとして GFAP が、ミクログリアのマーカーとして IBA-1 が、アポトーシスの指標として Caspase-3 の切断産物の有無及び TUNEL 染色の増強が、それぞれ用いられた。

[53] 20 及び 30 mg/kg 体重/日投与群の結果について、参照した資料に記載がなかった。

された。

いずれのパラコート投与群においても投与直後に行動学的影響は認められなかったが、20 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では投与開始 1 週後に運動機能低下が認められ、そのほかに円背位、体重減少、チアノーゼ、肺損傷等が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週に 1/3 例が死亡した。

20 mg/kg 体重/日投与群において、線条体におけるドーパミン及び DOPAC 濃度並びに線条体及び黒質における TH 陽性細胞数への影響は認められなかった。同投与群において、パラコートは投与 10 分後に嗅球でのみ検出（0.15 μg/g）され、線条体及び腹側中脳では検出されなかった。

MPTP 投与群では、一般状態の変化（流涎、振戦、自発運動量減少等）、線条体のドーパミン及び DOPAC 濃度の減少並びに線条体及び黒質における TH 陽性細胞数の減少（対照群比で-20%～30%）が認められ、MPTP は脳内では嗅球のほか、線条体及び腹側中脳においても検出された。（参照 20、25）

⑥ ３週間腹腔内投与による黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験（マウス）

a. 試験①[54]

C57BL/6 マウス（一群雄 4～6 匹以上、6 週齢、8 週齢、5 か月齢及び 18 か月齢）に、パラコートジクロリドを 3 週間腹腔内投与（1、5 及び 10 mg/kg 体重、1 回/週）して、黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験が実施された[55]。

いずれの投与群においても、明らかな全身毒性（体重への影響並びに肺及び肝臓の病理組織学的変化）は認められなかった。

最終投与 7 日後の中脳凍結切片を用いて実施された TH 及び GAD に対する免疫染色[56]の結果、ステレオロジー解析により、黒質緻密部における TH 陽性細胞数の用量依存的な減少（対照群に比べて、1 mg/kg 体重投与群では 10%、5 mg/kg 体重投与群では 18%、10 mg/kg 体重投与群では 28%の減少）が認められた。供試動物の加齢による神経細胞数の変化について、対照群では認められなかったが、10 mg/kg 体重投与群では 6 週齢及び 5 か月齢（対照群比で 25%減少）に比べて 18 か月齢（同 33%減少）で減少の程度が大きかった。

10 mg/kg 体重投与群において、黒質緻密部における Nissl 染色陽性細胞数の減少も認められたが、その程度は TH 免疫染色の結果と同等であったことから、TH 陽性細胞の選択的な減少に起因するものと考えられた。一方、黒質網様部に

---

[54] Alison L McCormack et al. Environmental Risk factors and Parkinson's Disease: Selective Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons Caused by the Herbicide Paraquat. Neurobiology of Disease(2002); 10: 119-127

[55] APVMA 評価書（参照 25）において、本文献は共著者の不正研究に基づき信頼性が不透明であると判断され、評価対象とされていない。

[56] TH はドーパミン作動性ニューロン、GAD は GABA 作動性ニューロンのマーカーとして用いられた。

おける GAD 陽性細胞数及び Nissl 染色陽性細胞数並びに海馬における Nissl 染色陽性錐体細胞数について、いずれも検体投与による影響は認められなかった。

10 mg/kg 体重投与群では最終投与 3 日後の黒質緻密部及び線条体において、銀染色により神経変性が認められたが、他の脳部位（黒質網様部、前頭葉等）では認められなかった。

10 mg/kg 体重投与群におけるグリア細胞の反応誘導を確認するため、ミクログリアのマーカーとして Mac-1 を、アストロサイトのマーカーとして GFAP を用いて、最終投与 2 日後の腹側中脳、前頭葉及び小脳ホモジネートによるウェスタンブロット分析が実施された。その結果、腹側中脳でのみ両マーカーの発現増加が認められた。

最終投与 7 日後の線条体ドーパミン濃度について、対照群に比べてパラコート投与群で 5%～10%の減少が認められたが統計学的有意差はなかった。DOPAC 濃度も同様に低下したが、統計学的有意差は 10 mg/kg 体重投与群でのみ認められた。HVA 濃度への影響は認められなかった。

黒質緻密部における細胞減少が認められたのに対して、線条体における神経化学的変化の程度が比較的大きくなかったことから、ドーパミン合成の律速となる TH 活性が測定された結果、10 mg/kg 体重投与群における線条体 TH 活性の増加が認められ、代償機構の可能性が示唆された。活性増加の程度は 5 か月齢で最も高く（対照群比で 170%）、18 か月齢で最も低かった（同 128%）。（参照 7）

b. 試験②[57]

C57BL/6J マウス（一群雄 3～10 匹、9～10 週齢）に、パラコートジクロリドを腹腔内投与して、黒質ドーパミン作動性ニューロン等への影響検討試験が実施された。陽性対照として MPTP 投与群（11～12 週齢）が設定された。各試験群における評価項目及び投与条件は表 110 に示されている。

[57] Charles B Breckenridge et al. Pharmacokinetic, neurochemical, stereological and neuropathological studies on the potential effects of paraquat in the substantia nigra pars compacta and striatum of male C57BL/6J mice. Neuro Toxicology(2013); 37: 1-14（GLP、ただし試験群 7 を除く。）

表 110　各試験群における評価項目及び投与条件

試験群	評価項目	パラコート[a]	MPTP[b]
1	一般毒性観察及び病理組織学的検査(肺、肝臓及び腎臓)	投与量：20、25、30 及び 35 mg/kg 体重 投与回数：3	－
2	脳神経化学的検査[c] (最終投与 7 日後)	投与量：10 mg/kg 体重 投与回数：3	10 mg/kg 体重×4
3	脳神経化学的検査[c] (最終投与 7 日後) 脳神経病理組織学的検査[d] (最終投与 1、2、4 又は 7 日後)	投与量：10 mg/kg 体重 投与回数：1 又は 2	10 mg/kg 体重×4
4	脳内濃度測定及びステレオロジー解析[e] (最終投与 7 日後) 脳神経病理組織学的検査[d] (最終投与 1、2、4 又は 7 日後)	投与量：10 及び 15 mg/kg 体重 投与回数：1、2 又は 3	10 mg/kg 体重×4
5	脳神経化学的検査[c]及びステレオロジー解析[e] (最終投与 7 日後)	投与量：10、15 及び 25 mg/kg 体重 投与回数：3	10 mg/kg 体重×4
6	脳神経病理組織学的検査[d] (最終投与 4～168 時間後)	投与量：10、15 及び 25 mg/kg 体重 投与回数：1、2 又は 3	10 mg/kg 体重×4
7	全血、血漿及び脳内濃度推移[f] (最終投与後 672 時間)	(全血及び血漿) 投与量：1 及び 10 mg/kg 体重 投与回数：1 (脳) 投与量：1 及び 10 mg/kg 体重 投与回数：1、2 又は 3	－

－：該当なし
[a]：1 回/週で腹腔内投与された。
[b]：2 時間間隔で 4 回腹腔内投与された。
[c]：線条体ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度並びにドーパミンターンオーバーが測定された。
[d]：黒質緻密部及び線条体における、細胞死及びグリア細胞活性化の確認並びに TH 免疫染色/Nissl 染色が実施された。
[e]：黒質緻密部における TH 免疫染色（発色抗体及び蛍光標識抗体）及び Nissl 染色が実施された。
[f]：^{14}C-パラコートが用いられた。

試験群 1 の 35 mg/kg 体重投与群では最終投与後に 3/5 例が死亡又は切迫と殺され、当該動物では肺で炎症性細胞浸潤を伴う血管周囲の水腫及び血管内皮肥大、腎尿細管変性及び副腎束状帯空胞化が認められた。また、10～30 mg/kg 体重投与群（3 回投与）において、死亡例は認められなかったが、軽微な一般状態変化（円背位）が認められた。試験群 5 において、用量依存的な体重減少（投与後 1 日）及び摂餌量減少が認められ、25 mg/kg 体重投与群で顕著であった。陽性対照群では 2/135 例の死亡が認められ、ほかに一時的な体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

試験群 7 において、投与放射能は速やかに吸収され、10 mg/kg 体重投与群では全血及び血漿中放射能濃度は投与 0.20～0.25 時間後に C_{max} に達し、投与 4～8

時間後にはバックグラウンド相当まで減衰した。脳内における放射能濃度について、T_{max}は0.25時間、$T_{1/2}$は24日と算出された。前脳、中脳及び小脳における残留放射能濃度に顕著な差は認められず、嗅球で約2倍高値であった。試験群4における前脳（嗅球を除く）のパラコート濃度について、総投与量との相関性が認められ、総投与量が同じ場合には投与回数の少ない方が僅かにパラコート濃度は高かった[58]。

試験群2、3及び5における脳神経化学的検査について、いずれのパラコート投与群とも、線条体ドーパミン、HVA及びDOPAC濃度並びにドーパミンターンオーバー[59]に検体投与による影響は認められなかった。

試験群4及び5において実施された黒質緻密部でのステレオロジー解析について、試験群4（発色抗体解析）では、15 mg/kg体重・3回投与群でTH陽性細胞数及び総細胞数（TH陽性及びTH陰性の合計による評価）の減少が認められたが、クリスタルバイオレット染色による総細胞数の評価では、投与による影響は認められなかった。試験群5（発色抗体及び蛍光標識抗体解析）では、いずれのパラコート投与群ともTH陽性細胞数に検体投与による影響は認められず、15及び25 mg/kg体重・3回投与群で減少傾向が認められたが統計学的有意差はなかった。

試験群3、4及び6における脳神経病理組織学的検査について、最終投与後7日の黒質緻密部及び線条体での神経細胞変性及びTH陽性の程度変化は認められなかった。また、アポトーシスの指標であるCaspase-3の切断産物やTUNEL染色の増強は認められなかった。更に、ミクログリア（マーカー：IBA-1）やアストロサイト（マーカー：GFAP）の活性化は検出されず、細胞壊死や細胞死は誘導されていないと考えられた。これらは、大脳皮質、視床/視床下部、中脳、腹側被蓋野及び橋においても認められなかった。

他方、MPTP投与群では、線条体におけるドーパミン（75%～90%）、HVA（45%～70%）及びDOPAC濃度（60%～80%）の低下並びにドーパミンターンオーバーの増加（130%～180%）が認められた。また、TH陽性細胞数の減少のほか、黒質緻密部における神経細胞変性/崩壊及び線条体における神経軸索変性並びにTH陽性の程度減少が認められた。アポトーシスの指標への影響は認められなかったが、線条体及び黒質緻密部においてミクログリア及びアストロサイトの活性化が認められた。これらは、最終投与後48時間で最大になり、線条体でのアストロサイト活性化は最終投与168時間後まで持続したが、黒質緻密部での影響は最終投与168時間後には認められなかった。（参照7、18、25）

---

[58] 試験群7で得られた結果に基づくPBPKモデルにより、1日投与量の約0.3%が脳に分布し、反復投与による定常状態時の脳内濃度は2.8 μmol/L、半減期は22.5日と算出された。

[59] HVA及びDOPAC濃度をドーパミン濃度で除して算出された。

⑦ 皮下、腹腔内、脳内投与等による脳神経への影響検討試験（ラット及びマウス）

ラット及び/又はマウスを用いた皮下、腹腔内、脳内投与等による脳神経への影響検討試験について、各試験結果の概要は表 111 に示されている。（参照 14、18、25）

表 111　皮下、腹腔内、脳内投与等による脳神経への影響検討試験結果概要

供試動物	性別・匹数	投与方法	投与量及び投与期間	認められた影響
Wistar ラット	一群雄 6 又は 15 匹 (成熟動物)	皮下投与	0、3.6 及び 14.4 mg/kg 体重# (単回投与)	14.4 mg/kg 体重投与群：一般状態変化(振戦、前肢の間代性痙攣等)、梨状皮質の神経細胞死。いずれの用量とも、投与 24 時間後の脳内パラコート濃度は梨状皮質で最も高く(0.21～0.87 μg/g)、それに次いで海馬及び尾状核であった。
Wistar ラット	雄、匹数不明 (8 週齢)	皮下投与	10 mg/kg 体重/日 (5 日間)	・線条体におけるドーパミン濃度(対照群比 70%)及び HVA 濃度(同 80%)の減少 ・中脳及び皮質における DOPAC 濃度(同 40%～60%)及び HVA 濃度(同 25%～50%)の減少 (いずれも最終投与 2 日後)
Wistar ラット	雄、匹数不明	皮下投与	0 及び 7.2 mg/kg 体重/日# (5 日間)	・黒質緻密部における TH 陽性細胞数及び細胞密度の減少(対照群比で-22%及び-24%) ・脳内ドーパミン代謝物濃度及びドーパミンターンオーバーの減少(尾状核-被殻：DOPAC、HVA 及び 3-MT、黒質：DOPAC 及び HVA、前頭前皮質：DOPAC、投与終了 2 日後) ・尾状核-被殻におけるドーパミン輸送体への GBR-12935(選択的ドーパミン輸送体阻害剤)の結合減少(対照群比で-25%～39%、投与終了 2 日後)。 ・尾状核-被殻におけるノルアドレナリン濃度増加、PENK 及び GAD67 mRNA 発現減少 (セロトニン濃度への影響なし。脳内ドーパミン代謝物濃度について、投与終了 3 日後には特に黒質で回復した。)
SD ラット	一群雄 9 匹 (5～6 週齢)	腹腔内投与	0、21.6、36 及び 50.4 mg/kg 体重# (単回投与)	50.4 mg/kg 体重投与群：ミオクローヌス 21.6 mg/kg 体重以上投与群：身震い (50.4 mg/kg 体重投与群において、モルヒネ(5 mg/kg 体重)の前投与により所見の頻度減少が認められたが、ナロキソン(1.5 mg/kg 体重)の前投与では身震いに対する抑制作用は認められなかった。)
SD ラット	一群雄 4 又は 8 匹 (8 週齢)	腹腔内投与	0 及び 10 mg/kg 体重 (2 回/週、4 週間)	体重減少/増加抑制、肺の病理組織学的変化(肺胞炎、細気管支炎等)、黒質緻密部における TH 陽性細胞数減少、Nurrl mRNA 発現減少、Nissl 染色の程度減少及びミクログリア活性化 (自発運動量に対する影響なし)

供試動物	性別・匹数	投与方法	投与量及び投与期間	認められた影響
Wistar ラット	一群雄 5～10 匹 (成熟動物)	腹腔内投与	3.6、14.4 及び 72 mg/kg 体重# (単回投与)	14.4 mg/kg 体重以上投与群：振戦、前肢の間代性痙攣等、梨状皮質の神経細胞死。 梨状皮質、延髄及び海馬におけるパラコート濃度は用量相関的に増加し、梨状皮質で最も高かった(0.19～3.90 μg/g、投与 24 時間後)。 (発作及び脳神経への影響は、アトロピン(150 mg/kg 体重)の前投与により抑制され、メチルアトロピン(5 mg/kg 体重)の前投与では、発作の抑制作用は認められなかったが、脳損傷に対して僅かな抑制が認められた。)
Wistar ラット	雄、匹数不明	腹腔内投与	7.2 mg/kg 体重# (単回投与)	・尾状核-被殻におけるドーパミン輸送体への GBR-12935(選択的ドーパミン輸送体阻害剤)の結合減少(投与 2 及び 24 時間後。投与 7 日後には認められなかった。また、黒質において同作用は認められなかった。) ・尾状核-被殻における 3-MT 濃度及び 3-MT/ドーパミン比増加(投与 24 時間後。ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度への影響なし。)
Wistar ラット	雄、匹数不明	腹腔内投与	0 及び 7.2 mg/kg 体重# (1 回/週、4、8、12 及び 24 週間)	黒質：TH 陽性細胞数減少(投与 4 週以降)、黒質体積減少(投与 24 週)、ドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度増加(投与 8 週)並びに 3-MT 濃度増加(投与 4 及び 8 週)、セロトニン及び 5-HIAA 濃度増加(投与後 12 週) 尾状核-被殻：TH 陽性細胞数減少(投与 24 週)、ドーパミン及び DOPAC 濃度(投与 8 週)並びに 3-MT 及び HVA 濃度増加(投与 4 及び 8 週)、ドーパミンターンオーバー増加(投与 4 及び 8 週)、ドーパミン輸送体への GBR-12935(選択的ドーパミン輸送体阻害剤)の結合減少(投与 4、8 及び 24 週)、TH 濃度減少(投与 24 週)並びにセロトニン、5-HIAA 及びノルアドレナリン濃度増加(投与後 12 週)
SD ラット	雄、匹数不明 (8 週齢)	静脈内投与	0 及び 14.4 mg/kg 体重/日# (5 日間)	線条体におけるドーパミン濃度減少、脳及び肝臓における脂質過酸化(MDA 濃度)増加及びミトコンドリア電子伝達系複合体 I 活性阻害 (線条体ノルアドレナリン濃度への影響なし)
SD ラット	一群雄 3～9 匹 (5～6 週齢)	脳室内投与	0、9.3 及び 18.5 μg/動物# (単回投与)	18.5 μg/動物投与群：振戦 (脳病理組織学的所見は認められなかった。同投与群においてフルオレセイン色素の取り込み増加が認められたが程度は僅かであった。また、同作用はモルヒネの前投与により抑制された。)

供試動物	性別・匹数	投与 方法	投与量及び 投与期間	認められた影響
Wistar-Morini ラット	詳細不明	脳内 投与	1～50 μg/動物 (単回投与)	脳室内投与群(10 及び 50 μg)：行動刺激及び自発運動量増加、両側性高電圧てんかん様スパイク発現、間代性痙攣。 黒質緻密部投与群(1 μg)、尾状核投与群(10、25 及び 50 μg)：対側性の頭頸部偏位、硬直及び円背位並びに行動及び自発運動への刺激 青斑核又は縫線核投与群(5 及び 10 μg)：皮質脳波の非同期化並びにてんかん様症状を伴う旋回、逃避反応、跳躍及び間代性痙攣
ラット	詳細不明	脳内 投与	1.6 ～ 160 nmol/動物 (単回投与)	黒質緻密部投与群(3.2、16、32 及び 160 nmol/動物)：神経壊死 黒質(3.2 nmol/動物)又は腹側被蓋領域(1.6 nmol/動物)投与群：海馬 CA3 ニューロンの選択的脆弱性；樹状突起棘の減少並びに神経変性及び細胞損失。 (注入部位の近傍又は他領域へのパラコート投与において、海馬 CA3 ニューロンの損傷は認められなかった。)
Wistar ラット	一群雄 6 又は 12 匹 (成熟動物)	海馬内 投与 (片側)	0、1.34、13.4 及び 134 μg/動物# (単回投与)	134 μg/動物投与群：1 例死亡 13.4 μg/動物以上投与群：運動失調、発作並びに海馬錐体細胞層(CA1)、歯状回顆粒細胞層、歯状回門及び梨状皮質における神経細胞損傷/変性 (発作及び脳神経への影響は、アトロピン(50 nmol)及び NMDA レセプターアンタゴニストである MK801(0.3 mg/kg 体重)の同時投与により抑制された。)
Wistar ラット	一群雄 6 匹 (成熟動物)	海馬内 投与	0、1.34 及び 13.4 μg/動物# (単回投与)	13.4 μg/動物投与群：運動失調、発作並びに梨状皮質、海馬の錐体細胞層(CA1 及び CA3)、顆粒細胞層及び歯状回門における神経細胞死
Wistar ラット	一群雄 6～30 匹 (3 か月齢)	黒質緻密部内 投与 (片側)	パラコート：0、0.72、1.44、2.16 及び 3.6 μg/動物# (単回投与) MPP^+：8 μg/動物 (単回投与)	3.6 μg/動物投与群：全例死亡 2.16 μg/動物投与群：行動学的変化(異常な回転運動等)、線条体における DOPAC 及び HVA 濃度減少(投与 2～16 週)、ドーパミンターンオーバー増加(投与 2 週後)及びアストロサイト増殖(投与 2 週後) 1.44 μg/動物以上投与群：アポモルヒネによる反対側回転運動誘発、黒質の神経細胞損失及び異常ニューロン 0.72 μg/動物以上投与群：線条体におけるドーパミン濃度減少(投与 2 週後) (MPP^+投与群においても同様の結果が認められた。)

供試動物	性別・匹数	投与方法	投与量及び投与期間	認められた影響
Wistar ラット	雄、匹数不明 (8 週齢)	線条体投与	マイクロダイアリシスプローブによる投与又は灌流投与	・GBR-12909(選択的ドーパミン阻害剤)投与により、線条体でのパラコート取り込みを有意に阻害。 ・細胞外グルタミン酸濃度の一過性増加、それに続く NO_2^- 及び NO_3^-並びに細胞外ドーパミン濃度の増加。 ・細胞外ドーパミン濃度増加は、灌流後 24 時間以上続き、N^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(NO 合成酵素阻害剤)、MK801(非競合的 NMDA 受容体アンタゴニスト)、6,7-ジニトロキノキサリン-2,3-ジオン(非 NMDA 型グルタミン酸受容体アンタゴニスト)及び L-デプレニル(モノアミンオキシダーゼ阻害剤)によって阻害された。
C57BL マウス	一群 7～44 匹 (性別等不明)	皮下投与	パラコート：0 及び 10.4 mg/kg 体重# (3 日間隔、3 回) 還元パラコート：7.3 及び 116 mg/kg 体重/日(6 日間) MPTP : 40 mg/kg 体重(単回投与)	いずれのパラコート及び還元パラコート投与群においても、線条体におけるドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度について影響なし(投与 1 か月後)。 (MPTP 投与群ではいずれも減少した。)
C57BL/6 マウス	一群雄 6 匹 (成熟動物)	腹腔内投与	パラコート：0、3.6 及び 7.2 mg/kg 体重# (1 回/週、3 回) MPTP：0、10 及び 30 mg/kg 体重 (計 4 回)	3.6 mg/kg 体重以上投与群：黒質におけるフルオロゴールド陽性細胞数の減少(対照群比で -36%～61%)、線条体における TH 陽性細胞密度の減少(同-87%～94%)及び自発運動量減少。 (MPTP 投与群においても同様の結果が認められた。)

#：パラコートイオン換算値

⑧ 28 日間反復投与によるモリス水迷路試験（マウス）

C57BL/6J マウス（3 週齢：一群雄 16 匹、8 週齢：一群雄 10 匹）に、パラコートジクロリドを 28 日間強制経口投与［0、5 及び 10 mg/kg 体重/日（パラコートイオン換算値では 0、3.6 及び 7.2 mg/kg 体重/日）、溶媒 : 生理食塩水］して、モリス水迷路試験が実施された[60]。

3 週齢動物では、7.2 mg/kg 体重/日投与群で 6 例（投与 2、5、11、12、14 及び 24 日）、3.6 mg/kg 体重/日投与群で 3 例（投与 3、6 及び 28 日）の死亡例が認められた。8 週齢動物では、7.2 mg/kg 体重/日投与群で 2 例（投与 13 及び 21

[60] 検体中のパラコート濃度の分析が実施されていないことから、EPA（参照 29）は本試験結果について不確実性があり、定量的データとして利用できないと評価している。

日）の死亡が認められ、3.6 mg/kg 体重/日投与群では死亡例は認められなかった。死亡動物では急速な体重減少が認められたが、生存動物では体重への影響は認められなかった。3 週齢動物で投与 1 週に認められた死亡は、検体投与による急性影響によるものと考えられた。

投与期間終了後 5 日間のモリス水迷路試験（第一段階試験）において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

第二段階試験であるプローブテストにおいて、3 及び 8 週齢動物とも 7.2 mg/kg 体重/日投与群で探索時間の有意な延長が認められた。また、8 週齢動物に比べて 3 週齢動物で探索時間の延長傾向が認められたが、探索時間に対する週齢及び投与量の相互作用による統計学的有意差は認められなかった。第二段階試験で、いずれの投与群においても、プラットフォーム位置を横切る回数への影響は認められなかった。

本試験においては水泳能力及び感覚障害に対する影響の有無が確認されていないことから、EPA は、本試験で認められた探索時間の延長について、学習記憶への影響ではなく、一般的な行動変化に起因するものと評価している。（参照 19、20、29）

⑨ 妊娠期投与による児動物の行動及びアミノ酸系神経伝達物質への影響検討試験（マウス）

NMRI マウス（妊娠 10 日、一群雌 20 匹）の妊娠 12～20 日に腹腔内投与（0 及び 10 mg/kg 体重、48 時間間隔で計 5 回）して、児動物の行動及び小脳皮質におけるアミノ酸系神経伝達物質への影響検討試験が実施された。

生後 30 日に体重増加抑制が認められた。生後 14 及び 21 日に自発運動量増加が認められたが、生後 30 日では自発運動量減少が認められた。

生後 30 日間の小脳皮質におけるアミノ酸系神経伝達物質濃度が測定され、アスパラギン酸は生後 3 及び 30 日に、グルタミン酸は生後 3 及び 7 日に、GABA は生後 3 日に、グリシンは生後 1 及び 3 日に、タウリンは生後 3 及び 11 日に、それぞれ対照群に比べて低値であった。（参照 25）

⑩ 新生児ばく露による行動及び線条体ドーパミン濃度への影響検討試験（マウス）

a. 試験①

C57 マウス（10 又は 11 日齢、一群雄 12 匹）にパラコート［原体：0、0.07 及び 0.36 mg/kg 体重（パラコートイオン換算値では、0、0.050 及び 0.26 mg/kg 体重）、溶媒：20%脂肪乳剤（卵レシチン及び落花生油）］又は MPTP（0.3 及び 20 mg/kg 体重）を単回強制経口投与して、新生児ばく露による行動及び線条体ドーパミン濃度への影響検討試験が実施された。

0.36 mg/kg 体重投与群において、18 日齢時に自発運動への影響は認められな

かった。

60 日齢で実施された行動観察において、いずれの投与群においても顕著な低活動状態が認められた。120 日齢においても低活動状態が認められ、60 日齢検査時に比べて顕著であった。また、線条体におけるドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度の減少[61]が認められたが、セロトニン及び 5-HIAA 濃度に影響は認められなかった[62]。

MPTP 投与群においても、線条体におけるドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度の減少が認められた。（参照 14、25）

b. 試験②

C57BL6 及び NMRI マウス（10 又は 11 日齢）に、パラコートを 0.36 又は 3.6 mg/kg 体重/日で 1 日 1 回投与して、新生児ばく露による行動及び線条体ドーパミン濃度への影響検討試験が実施された。自発行動観察は投与開始 4 か月後に実施され、その約 1 週間後に脳内の神経伝達物質及びムスカリン受容体密度が測定された。

C57BL6 マウスでは、0.36 mg/kg 体重/日投与群で自発運動亢進が認められたが、3.6 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。また、NMRI マウス投与群ではいずれの用量においても自発運動への影響は認められなかった。ムスカリン受容体密度、線条体及び海馬におけるドーパミン並びにドーパミン代謝物及び 5-HIAA 濃度について、いずれも検体投与による影響は認められなかった。著者は、新生児ばく露による行動及び線条体ドーパミンへの影響検討試験①［14. (13) ⑩a.］で認められた影響は再現されなかったと評価している。（参照 14）

⑪ 脳における濃度推移等検討試験（マウス）

マウス（雄）に腹腔内投与又は経口投与して、脳におけるパラコート濃度及び神経伝達物質濃度が測定された。各投与群の構成は表 112 に示されている。

[61] 0.07 mg/kg 体重投与群では HVA 濃度、0.36 mg/kg 体重投与群ではドーパミン、DOPAC 及び HVA 濃度について、それぞれ有意な減少が認められた。

[62] 試験②［14. (13) ⑩b.］においてより高用量での投与により結果の再現性は認められず、結果の妥当性が不明確と考えられたことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

表 112　脳における濃度推移等検討試験（マウス）における投与群の構成

投与群	投与方法	投与量	投与回数	匹数
1[a]	腹腔内投与	10 mg/kg 体重	2 又は 3 回/週、 計 6、12、18 又は 24 回	2～4 匹/群
2[a]	腹腔内投与	10 mg/kg 体重	2 又は 3 回/週、 計 18～36 回	2～4 匹/群
3[a]	経口(飲水)投与	0.03、0.04 及び 0.05 mg/mL	毎日、8 又は 12 週間	6 匹/群
4	腹腔内投与	10 mg/kg 体重	単回	4 匹/群

[a]：いずれの投与群においても最終投与 7 日後にと殺された。

投与群 1 において、線条体パラコート濃度に投与頻度及び投与回数による差は認められなかった（24 回投与後：2 回/週投与群では 1.98 ng/mg、3 回/週投与群では 1.83 ng/mg）。線条体ドーパミン及び HVA 濃度とも、対照群に比べて約 25%の減少であった。

投与群 2 において、線条体パラコート濃度は 18 回投与後に定常状態となった。各脳部位のパラコート濃度について、18 回投与後では、前頭葉で 0.91 ng/mg、海馬で 0.79 ng/mg、小脳で 0.63 ng/mg、36 回投与後では、海馬で 0.77 ng/mg であった。18～36 回投与後の線条体ドーパミン濃度は対照群に比べて 20%～39%の減少であった。また、線条体 DOPAC 及び HVA 濃度の減少（24～36 回投与）も認められたが、セロトニン及び 5-HIAA 濃度に影響は認められなかった。

投与群 3 において、線条体パラコート濃度は投与量及び投与期間との相関が認められた。

投与群 4 においては、5 系統（C57BL/6J、129S1/EiJ、A/J、NOD/LtJ 及び PWK/PhJ）のマウスが用いて線条体パラコート濃度の半減期が算出された。その結果、C57BL/6J マウスが最も短く（約 1 か月）、NOD/LtJ マウスが最も長かった（約 3 か月）[63]。（参照 25）

⑫　ドーパミン輸送体等との相互作用検討試験

a.　ドーパミン輸送体等への結合性①

また、MPP^+はラット及びマウスのシナプトソームにおけるドーパミン再取り込みを阻害するのに対して、パラコートでは同作用は認められなかった。更に、パラコートは、ドーパミン輸送体並びにドーパミン D_1 及び D_2 受容体への結合親和性を示さなかった。（参照 14）

b.　ドーパミン輸送体等への結合性②

パラコートは *in vitro* 試験においてドーパミン輸送体との結合/阻害性を示さ

[63] NOD/LtJ マウスでのみ他の 4 系統に比べて有意差が認められ、他の系統間では有意差はなかった。いずれの系統においても、パラコート濃度の減衰は線形であった。

ず、*in vitro* 及び *in vivo* 試験ともミトコンドリア電子伝達系複合体 I の阻害作用は認められなかった[64]。

複合体 I をコードする Ndufs4 の機能欠損マウスを用いた試験結果から、パラコート投与によるドーパミン作動性ニューロンの損傷は電子伝達系複合体 I の阻害と関係しないとの報告がされている。（参照 25）

⑬ 神経毒性メカニズム検討試験

a. *In vitro* 試験

パラコートによる脳ミトコンドリアによる活性酸素種生成（*in vitro*）は、電子伝達系複合体Ⅲへの作用及びミトコンドリア膜電位との関連が示唆された。

In vitro 試験において、パラコートによる細胞質型チオレドキシンの酸化のほか、c-Jun N 末端キナーゼ（JNK）及び caspase-3 の活性化[65]が認められた。

SK-N-SH（ヒト神経芽細胞腫）細胞及び Bak 欠損マウスを用いた試験結果から、パラコート投与による脳神経への影響に対する Bak 依存性細胞死メカニズムの関与が示唆された。

Wistar ラットの 14 日胚由来の初代培養腹側中脳神経-グリア細胞培養株にパラコートを 7 日間処理した結果、用量依存的な TH 陽性細胞数の減少が認められたほか、ミクログリア活性化が認められた。（参照 25）

b. *In vivo* 試験

C57BL/6 マウスに腹腔内投与（10 mg/kg 体重、1 回/週、1～3 回）した結果、2 回投与動物で黒質緻密部における 4-HNE（脂質過酸化に対するマーカー）陽性細胞数の増加及びドーパミン作動性ニューロンの損失が認められた[66]。他方、酸化ストレスに低感受性のフェリチントランスジェニックマウスではいずれの作用とも認められなかった。（参照 25）

（１４）DNA 酸化損傷試験（ラット）

Wistar ラット（雄、投与群：一群 8 匹、対照群：一群 6 匹）にパラコートを 0 又は 20 mg/kg 体重で腹腔内投与して、DNA の酸化損傷の指標である 8-oxodG の誘発性が検討された[67]。

パラコート投与群ではいずれの動物においても活動性低下及び嗜眠が認められ、投与 5 日後と殺群では 1 例死亡した。

本試験において、投与 1 及び 5 日の肝臓及び肺中の 8-oxodG 濃度について、

---

[64] MPP^+ではドーパミン輸送体を介したドーパミン作動性ニューロン内輸送が認められている。

[65] MPP^+ではミトコンドリア型チオレドキシンの酸化が認められ、JNK 及び caspase-3 の活性化作用は認められていない。

[66] 3 回投与動物ではいずれの変化とも認められなかった。

[67] Mette Sørensen and Steffen Loft. No Significant Paraquat-Induced Oxidative DNA Damage in Rats. Free Radic. Res(1999); 32: 423–428

対照群に比べて約 10%の増加が認められたが統計学的有意差はなかった。また尿中の 8-oxodG 濃度について、検体投与による影響は認められなかった。（参照 14）

（１５）28 日間免疫毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌 10 匹）を用いて混餌投与［原体：0、18、54 及び 72 ppm（パラコートイオン換算値）、平均検体摂餌量は表 113 を参照］による 28 日間免疫毒性試験が実施された。試験 24 日にヒツジ赤血球を単回静脈内投与し、試験 28 日に脾臓を摘出し、AFC（抗体産生細胞）アッセイ群では調製した脾細胞懸濁液を用いて抗体プラーク反応による IgM 抗体産生細胞数の測定が実施された。NKC（ナチュラルキラー細胞）アッセイ群では同様に調製した脾細胞懸濁液にマウスリンパ腫細胞（YAC-1 細胞）を添加培養後に、NKC 活性が測定された。

表 113　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群#		18 ppm	54 ppm	72 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日#)	AFC アッセイ群	4.9	14.2	19.1
	NKC アッセイ群	5	14.6	20.4
	計	5	14.4	19.8

#：パラコートイオン換算値

AFC アッセイ群及び NKC アッセイ群において、検体投与による抗体反応の低下及び NKC 活性の低下並びに臓器重量に対する影響は認められなかった。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 7、11、18）

１５．ヒトにおける知見

（１）疫学研究

①　AHS コホート研究

米国（アイオワ及びノースカロライナ州）の農家等 52,393 例及びその配偶者 32,345 例（合計 84,738 例、12～92 歳）について、5 年間のコホート研究が実施されている[68]。5 年後の回答率は 68%（57,251 人：農家等 33,456 例、配偶者 23,795 例）であった。

コホート登録時にパーキンソン病の診断歴を有する 83 例（農薬使用者 60 例、配偶者 23 例。以下［15.（１）］において「有病ケース」という。）、追跡期間中にパーキンソン病の診断を受けた 78 例（農薬使用者 56 例、配偶者 22 例。以下［15.（１）］において「発症ケース」という。）について、農薬使用頻度及び特定の農薬使用歴の有無との関連が検証された。

年齢、州及び参加者タイプ（農薬散布者又は配偶者）について調整が行われたところ、発症ケースについては、農薬累積使用日数に係るオッズ比[69]は 2.3（95%CI：1.2～4.5）、農薬散布への関与に係るオッズ比[70]は 1.9（95%CI：0.7～4.7）であった。一方、有病ケースについては、農薬累積使用日数との関連は認められなかった（オッズ比[67]：0.8。95%CI：0.4～1.5）。また、パラコート使用歴の有無については、使用歴がない場合に対する使用歴を有する場合のオッズ比は、有病ケースでは 1.8（95%CI：1.0～3.4）、発症ケースでは 1.0（95%CI：0.5～1.9）であった。

Gray ら[71]は、AHS コホート研究[72]における調査方法の問題点として、①調査に対する回答率の低さ及びばらつき、②自己申告されているがん以外の健康アウトカムの妥当性に関する懸念、③化学物質の使用に関する自己申告の信頼性及び妥当性への限られた理解、④ばく露を検証するための生物学的モニタリングプログラムが不十分であること、⑤測定されていない項目/化学物質以外の疾患リスク因子による交絡の可能性、⑥明示的な仮説設定に基づくデータ分析及び解釈のための詳細な計画がないことを挙げている。

また、Mandel ら［15.（1）⑦］は、有病ケースと発症ケースでの結果の相違について、選択バイアス（コホート登録前にパーキンソン病の診断を受けていた症例は、もしばく露を受けていた場合には、ばく露を受けていなかった場合に比べて研究に参加する可能性が高い）の可能性を挙げている。（参照 7、20、21、25）

② AHS コホート内症例対照研究

米国で設定された AHS コホートにおけるパーキンソン病症例 110 例（生存：101 例、死亡：9 例）及び対照 358 例を基に、コホート内症例対照研究が実施されている[73]。

性別、年齢、州及び喫煙の有無の影響を統計的に調整した場合の、対象農薬又は農薬群の使用歴がない場合に対する使用歴を有する場合のオッズ比は、パラコートで 2.5（95%CI：1.4～4.7）、酸化ストレスを生じさせうる農薬群で 2.0（95%CI：1.2～3.6）であり、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅰの阻害作用のある農薬群で 1.7（95%CI：1.0～2.8）であった。

---

[68] F Kamel et al. Pesticide Exposure and Self-reported Parkinson's Disease in the Agricultural Health Study（AHS）. American Journal of Epidemiology(2007) Feb 15; 165(4): 364-74

[69] 第一四分位（64 日以下）に対する第四四分位（397 日以上）のオッズ比

[70] 一度も農薬散布を行ったことがない場合に対する 50%以上の割合で自ら農薬を散布する場合のオッズ比

[71] George M Gray et al. The Federal Government's Agricultural Health Study: A Critical Review with Suggested Improvements. Human and Ecological Risk Assessment(2000) ; Vol. 6, No. 1: 47-71

[72] Michael C R Alavanja et al. The Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives(1996) Apr; 104(4): 362-9

[73] Caroline M Tanner et al. Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. Environmental Health Perspectives(2011) Jun; 119(6): 866-72

パラコートの使用歴とパーキンソン病との関連性は、ばく露について診断日又は基準日の 5、10 又は 15 年前で区切っても同様であった。一親等親族にパーキンソン病患者がいる者（症例群 18 例、対照群 22 例）に限定した解析では、パラコートへのばく露歴との関連は認められなかった（ばく露歴がない場合に対するばく露歴を有する場合のオッズ比：1.1）。パラコート等の酸化ストレスを生じさせ得る農薬群の使用歴を有する症例では、使用歴のない症例に比べてパーキンソン病の診断年齢が若かった（使用歴を有する症例：平均 59 歳、使用歴のない症例：平均 64 歳）。

Tanner らは、本研究の限界として、①調査した農薬以外の影響を確実に排除することはできないこと、②ばく露量の推定が困難であること、③AHS に登録した時点で既にパーキンソン病と診断されている有病者を対象としたことから、生存者バイアスが生じる可能性があるとしている。

また、Mandel ら［15.（1）⑦］は、本研究の方法論的問題（症例と対照の適格基準が異なること、対照の選択基準が不明確であり標準的でない方法であったこと、登録後にパーキンソン病を発症した対照は調査対象外であること、対照に比べて症例の参加率及び代理回答率が著しく高いこと、登録時に報告されたばく露情報のみに基づいた推定値がないこと等）により、研究結果の解釈が困難としている。（参照 7、20、21）

③ 症例対照研究

カナダ（ブリティッシュコロンビア州、50～79 歳）におけるパーキンソン病症例 57 例及び対照 122 例を基に、症例対照研究が実施されている[74]。

年齢の影響を調整した労働歴がない場合に対する労働歴を有する場合のオッズ比は、果樹園では 3.69（95%CI：1.34～10.3）、木材加工工場では 4.11（95%CI：0.91～18.5）であった。

また、パーキンソン病の発症と①パラコートの使用歴（4/57 例）及び②本態性振戦の診断歴（3/53 例）との関連性について、統計学的有意差が認められた[75]。パーキンソン病になりやすい職業傾向は認められなかった。

Herztman らは、本研究結果から、木材加工工場や果樹園で使用される農薬、殺菌剤、辺材変色防止剤等の工業化学品は、パーキンソン病発症の要因となる可能性があるとしている。一方、果樹園や木材加工工場での具体的なばく露についてより大規模での詳細な研究を行う必要があり、化学物質ばく露の自己申告の妥当性について、独立したデータソースを使用して検証する努力が必要とも考察している。（参照 7、14）

---

[74] Clyde Hertzman et al. Parkinson's Disease: A Case-Control Study of Occupational and Environmental Risk Factors. American Journal of Industrial Medicine(1990); 17(3): 349-55

[75] オッズ比は算出されていない。

④ 症例対照研究を用いたレビュー

農薬ばく露とパーキンソン病との関連について、症例対照研究に関する 38 文献（1983～2003 年、米国、欧州等）を用いたレビューが行われた[76]。

農薬へのばく露をカテゴリーとした 31 報のうち 12 報で、農薬ばく露とパーキンソン病リスクとの間に有意な関連性（オッズ比：1.6～7.0）が報告されているが、多くの研究の信頼区間は広く、サンプルサイズの小ささが示唆された。

個々の農薬へのばく露とパーキンソン病のリスクを検討した文献のうち、2 つの研究（Herztman ら［15.（1）③］及び Liou ら[77]）においてパラコートばく露との関連性が確認され、Liou らの研究では特にばく露期間が 20 年を超える場合に有意であった[78]。一方、他の研究では、パーキンソン病リスクの増加が認められたものの、有意な関連性は認められなかった。

また、潜在的交絡因子（井戸水の飲用、農業、農村での生活等）へのばく露が、パーキンソン病リスクの増加と関連していることが多くの研究で報告されている。

Brown らは、レビュー結果から農薬へのばく露とパーキンソン病について比較的一貫性のある関係性が認められている一方、解析に用いた各研究について、症例及び対照の選択方法、研究規模/統計学的検出力及びパーキンソン病の診断基準、統計解析手法（多重比較による評価）及び残余交絡並びにばく露評価（思い出しバイアス、ばく露時期、農薬使用量等）の観点で研究デザイン上の課題を指摘しており、特定の農薬ばく露とパーキンソン病との因果関係を結論付けるには不十分としている。更に、毒性学的研究からパーキンソン病には複数の遺伝的及び環境的要因の関与が示唆されており、個々の要因の寄与を明確に立証することは困難であるとも評価している。（参照 7）

⑤ パーキンソン病と環境因子の関連性に係る研究に対するレビュー

パーキンソン病と環境要因との関連について、米国（2007 年 6 月）において多分野（毒性学、疫学、遺伝学、神経科学等）の専門家により既存文献のレビューが行われた[79]。

その結果、パーキンソン病の要因や農薬ばく露との関連について、以下の内容

---

[76] Terry P Brown et al. Pesticides and Parkinson's Disease - Is There a Link? Environmental Health Perspectives(2006) Feb; 114(2): 156–164

[77] Liou HH, Tsai MC, Chen CJ, Jeng JS, Chang YC, Chen SY, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease: a case-control study in Taiwan. Neurology(1997); 48: 1583–1588

[78] Mandel ら［15.（1）⑦］は、当該症例対照研究（台湾、症例：120 例、対照：240 例、パラコートの使用の有無に係るオッズ比は 3.22（95%CI：2.41～4.31）、使用期間が最も長い（20 年以上）場合は 6.44（95%CI：2.41～17.2））について、パラコートの使用は他の除草剤との相関性が高かったことから、パラコートに特定して研究結果の結論を出すことは難しいと評価している。

[79] Jeff Bronstein et al. Meeting Report: Consensus Statement - Parkinson's Disease and the Environment: Collaborative on Health and the Environment and Parkinson's Action Network (CHE PAN) Conference 26–28 June 2007. Environmental Health Perspectives(2009) Jan; 117(1): 117-21

が合意事項として確認された。

・パーキンソン病は複雑な疾患であり、複数の異なる発症経路やメカニズムが関与している可能性がある。パーキンソン病のリスクは加齢とともに増加することが知られている。

・稀に認められる遺伝子変異はパーキンソン病の原因として十分であるが、米国におけるパーキンソン病患者に占める遺伝子変異の割合は 10%未満であることから、環境因子が関与している可能性が示唆されている。実際には、環境因子と遺伝子構造の相互作用がパーキンソン病の発症リスクに影響を与えていると考えられる。また、パーキンソン病やパーキンソン病様症状は、関連する脳の領域を直接標的とする毒性物質（例：MPTP）にばく露されることで誘発される場合もある。

・農薬にばく露されたヒトは、パーキンソン病のリスクが高くなるとの報告があるが、多くの場合、各データから関連性を説明する因子の特定は困難であり、原因となりうる特定の農薬について結論を出すことはできない。

・パラコートを含む特定の農薬ばく露とパーキンソン病との関連を示す報告もあるが、得られた研究結果は、量、質又は一貫性の点で不十分さがあり、ヒトにおけるばく露との関連性があるかどうかについて結論を出すことができない。

・パーキンソン病に関わる危険因子がどのように相互に作用を修飾するかについて更なる理解が必要であり、十分な検出力を持つようデザインされた症例対照研究（バイアス及び交絡への十分な留意を含む。）、症例の診断基準の明確な定義、研究の初期段階からのバイオマーカーの利用、より良いばく露測定等の観点から、今後の研究の必要性がある。（参照 7）

⑥ パラコートとパーキンソン病の関連性に係る研究に対するレビュー①

パラコートとパーキンソン病との関連について、文献（AHS コホート研究等[15.（1）①、③及び④]を含む。）を用いたレビューが行われた[80]。

農薬ばく露とパーキンソン病に関する研究、パラコートばく露とパーキンソン病に関する研究及び実験動物を用いたメカニズム研究結果等[81]を踏まえ、結論としては、パラコートがパーキンソン病の発症を促進する可能性を示す疫学的及び臨床的証拠は明らかになっておらず、主にげっ歯類を用いた動物実験はヒトにおけるばく露を反映しておらず、ヒトにおけるリスク予測にはほとんど又は全く役に立たないと評価されている[82]。

Berry らは、ヒトにおいてパラコートへのばく露がパーキンソン病リスクを高

[80] C Berry, CL Vecchia, and P Nicotera. Paraquat and Parkinson's disease: Cell death and Differentiation(2010) Jul; 17(7): 1115-25

[81] パラコートと MPP^+の初期標的及び毒性メカニズムが異なる可能性が確認された。

[82] ほとんどの疫学研究では、ばく露の定義、期間及び程度について十分な情報がないことや、使用された農薬に関する具体的な情報がないことについて、問題と挙げている。

めるかどうかを確定するには、疫学研究から得られる証拠は断片的及び不十分であり、パラコートとパーキンソン病との間に特定の関連性があることを支持していないとしている。また、パラコートへの急性ばく露が脳の病理組織学的変化を直接引き起こすという証拠は得られていないとも述べている。（参照 7）

⑦ パラコートとパーキンソン病の関連性に係る研究に対するレビュー②

パラコートとパーキンソン病との関連について、文献（計 17 報、AHS コホート研究、AHS コホート内症例対照研究及び症例対照研究［15.（1）①～③］を含む。）を用いたレビューが行われた[83]。

その結果、参照可能な文献の多くは症例対照研究であり、回答バイアスや情報バイアスを含む多くの方法論的問題があること、研究デザインが不十分でばく露を受けた例数が非常に少なく十分な検出力が得られていないこと、有病ケース/発症ケースの区別の有無等の課題を挙げ、現時点においてパラコートやその他の農薬とパーキンソン病との関連について結論を出すことはできないとしている。また、その関連について結論を出すためには、統一された疾患分類や正確なばく露量の測定を伴う方法論的基準の高い研究が必要であるとしている。（参照 7）

⑧ 製造従事者を対象とした後ろ向きコホート研究

英国（Widnes）における 4 つのパラコート製造工場の従事者（1961～1995 年、男性 926 例[84]、女性 42 例）について、2009 年 6 月 30 日まで、のべ 28,963 例年の追跡調査による後ろ向きコホート研究が実施された[85]。男性従業員の初回ばく露時の平均年齢は 32.8 歳だった。

2009 年の追跡調査終了時には 307 例（男性 292 例、女性 15 例）の死亡が確認され、パーキンソン病を基礎疾患とする死亡例は男性 1 例のみであり、その他の労働者の死亡証明書にパーキンソン病についての記載はなかった[86]。また、現地の死因別死亡率と比較して、主要な死因（全ての悪性腫瘍、肺がん、心臓病等）による死亡例は、いずれも期待値に比べて低かった。

1987～1993 年にかけて収集された 94 件の個人モニタリング結果から、平均ばく露量は 25.8 μg/日（パラコートイオン相当量、範囲：<0.0006～0.04 mg/m^3、

---

[83] J S Mandel, H -O Adami, and P Cole. Paraquat and Parkinson's disease: An overview of the epidemiology and a review of two recent studies. Regulatory Toxicology and Pharmacology (2012) Mar; 62(2): 385-92

[84] 男性被験者のうち、高程度ばく露を受ける職種に就いていたのは 118 例、中程度ばく露を受ける職種に就いていたのは 202 例であった（ただし、ばく露量について詳細不明。）。

[85] John A Tomenson and Clive Campbell. Mortality from Parkinson's disease and other causes among a workforce manufacturing paraquat: a retrospective cohort study. BMJ Open.(2011) Jan 1; 1(2): e000283

[86] 少なくとも 3.3 人の男性従業員の死因がパーキンソン病と予想されていた（SMR：31、95%CI：1～171）。また、神経系疾患による死亡例は 1 例（SMR：16）であり、いずれの従業員においても二次性パーキンソン病疾患やその他の運動障害及び神経系疾患による死亡例は認められなかった。

吸入量：10 m³/日）と算出された[87]。

パラコートへのばく露が高又は中程度の労働者（320 例、うち 159 例が追跡調査終了時までに死亡）における死亡パターンについて、地域別死亡率と比べて、全死因死亡率は期待値に比べて低く（SMR：89、95%CI：76～105）、悪性腫瘍による死亡数は期待値に近く（SMR：103、95%CI：78～135）、ばく露期間の違い（1 年未満、1～5 年又は 5 年以上）による傾向は認められなかった。

本研究結果から、パラコート製造従事者におけるパーキンソン病リスクの増加及び他の原因による死亡率の増加は認められなかった。（参照 7、25）

⑨ パラコート中毒の短期又は長期生存者におけるパーキンソン病様症状の発症の有無

ヒトでのパラコート高濃度ばく露[88]に関する公表文献（1969～2010 年、計 818 報）を用いて、パラコート中毒による症例の定義を満たしており、回復又は 30 日間以上生存した症例（長期生存者）を一次解析対象に、15～30 日間生存した症例（短期生存者）を二次解析対象として、システマティックレビューが行われた[89]。一次解析には 70 例（平均 26 歳、うち 64 例が経口ばく露）が、二次解析には 13 例（平均 30 歳、全員が経口ばく露）が用いられた。

長期生存者及び短期生存者とも、パーキンソン病様症状（徐脈、振戦、硬直及び姿勢不安定）を示した症例は報告されなかった。

一次解析に用いられた長期生存者症例では、79%に腎障害、74%に皮膚又は粘膜の腐食性障害、51%に肺障害が報告されていたのに対して、二次解析に用いられた短期生存者症例では全員に肺障害が認められ、腎障害は 92%、皮膚又は粘膜の腐食性障害は 46%に報告されていた。パラコートばく露による肺障害の有無は、予後の悪化に関連していることが示唆された（p=0.003）。

本研究結果から、ヒトにおけるパラコートばく露とパーキンソン病様症状発症との関連性は認められなかった。（参照 7）

（２）海外評価機関における疫学研究に対する評価

① JMPR

パーキンソン病と農薬（特にパラコート）を含む化学物質ばく露との関連が検討されたいくつかの疫学研究（症例対照研究）において、職業（農薬への接触又は使用）とパーキンソン病との関連を示す研究も認められたが、特定の農薬への

---

[87] 1987 年以前の個人モニタリング結果では、平均ばく露量は 0.012 mg/m³ であった。

[88] ばく露量について、評価に用いられたいずれの症例とも定量的な情報は得られていないが、研究に用いられた症例の定義及び解析対象症例を考慮すると、ほとんどの患者が非常に高濃度のばく露を受けたと考えられると考察されている。

[89] Jeffrey Brent and Tammi H Schaeffer. Systematic Review of Parkinsonian Syndromes in Short- and Long-Term Survivors of Paraquat Poisoning. Journal of Occupational and Environmental Medicine.(2011) Nov; 53(11): 1332-6

ばく露との関連について一貫性が示されなかったと評価している。（参照 13、14）

② EPA

システマティックレビュー結果及び AHS コホート研究結果の統合により、パーキンソン病について 26 報（AHS コホート研究を含む計 13 の研究集団）、肺及び呼吸器への影響について 17 報、発がん性について 8 報、他のアウトカムについて 25 報が選定され、評価に用いられた。

各アウトカムについて、EPA は以下のとおり評価している。

パーキンソン病：現時点では、パラコートの職業ばく露とパーキンソン病との関連性を結論付ける疫学的証拠は限定的で不十分[90]であった。また、パラコートの非職業ばく露とパーキンソン病との関連性を結論付ける疫学的証拠は不十分[91]であった。

肺及び呼吸器への影響：一般的な肺機能、喘鳴、アレルギー性鼻炎、喘息及び慢性気管支炎をアウトカムとした研究結果から、パラコートの職業ばく露との関連性を結論付ける疫学的証拠は不十分であった。確認された全ての研究が横断研究であり、パラコートばく露と対象となるアウトカムの発症との時間的な関連性を評価できず、研究の質が低いと考えられた。更に、いくつかの研究は米国外で実施されており、異なる農業様式を持つ地域や、異なる年齢、性別及び人種並びに生活様式を持つ調査対象集団に焦点を当てていることから、一般化できない可能性がある。

発がん性：全てのがん及び肺がんについて、関連性を示す疫学的証拠はなかった。膀胱がん、乳がん、小児白血病、大腸がん、神経膠腫（グリオーマ）、腎臓がん、膵臓がん、前立腺がん及びリンパ腫について、関連性を示す疫学的証拠が不十分であった。

その他のアウトカム：末期腎疾患について、関連性を示す疫学的証拠は限定的で不十分であった[92]。糖尿病、心筋梗塞、眼疾患、傷害死亡率、腎/肝機能、酸化ストレス、皮膚色素異常、光線性角化症、抑うつ症状、甲状腺疾患及び再生不良性貧血は、関連性を示す疫学的証拠が不十分であった。一般死亡率、自殺率及び出生時体重については、関連性を示す疫学的証拠はなかった。（参照 18、20、

---

[90] 得られた証拠がばく露とアウトカムの明らかな関連性を反映しているという確信はある程度あるものの、研究の量、質、（内部）妥当性及び研究結果の一貫性が不十分であったり、確信を持って偶然性、バイアス及び交絡を排除できなかったりするため、証拠は限定的である。（参照 21）

[91] 結論に達するには、研究の量、質、（内部）妥当性、一貫性及び統計的検出力が不十分である。また、偶然性、バイアス及び交絡が大きく影響する可能性があり、それを排除できない。そのため、結果がばく露とアウトカムの関連性を正確に反映しているという得られた知見に対する信頼度がほとんどない。（参照 21）

[92] 男性農業従事者及び配偶者を対象とした AHS 研究で、いずれも正の関連性を示す結果が報告されているが、パラコートの症例数が少なく（21 例及び 33 例）、ばく露量-反応関係の評価は限定的と評価されている。

21）

③ APVMA

Kamel ら（AHS コホート研究、［15.（1）①］）及び Costello ら[93]の研究について評価された結果、いずれの研究ともパーキンソン病と農薬（特にパラコート）ばく露との関連性を強固にするものではなかった。

両研究結果（特に Costello ら）は、健康影響と農薬ばく露に正の関連性があるという主張に対していくらかの重みを与えているが、Kamel らの研究においてはばく露が十分に定義されておらず、自己申告に基づく症例の確認によるバイアス等の方法論的課題があり、Costello らの研究[94]においては個々の農薬ばく露量の正確な推定が困難であったことや、統計学的検出力の不足、パラコートのみのばく露に及ぶものではないこと等から、その関連性の強さは強固とは言えないと評価している。

また、製造従事者を対象とした後ろ向きコホート研究［15.（1）⑧］において、対照群と比較してパーキンソン病リスクの増加は認められなかった。

以上のことから、APVMA は、利用可能な疫学研究結果は職業環境におけるパラコートばく露と神経毒性（パーキンソン病を含む。）との関連を結論づけるには不十分であると結論付けている。（参照 23、25）

（3）その他の情報（中毒事例）

ヒトにおける中毒事例（経口摂取）で認められた影響等について、表 114 に示されている。（参照 14、24、25）

---

93 Costello S, Cockburn M, Bronstein J, Zhang X and Ritz B : Parkinson's disease in residential exposure to maneb and paraquat from agricultural applications in the central valley of California. Am. J. Epidemiol.(2009); 169: 919-926

94 米国カリフォルニア州での農薬使用データ及び地理的情報システム（1974～1999 年）に基づき、自宅から 500 m 圏内でパラコート及びマンネブのばく露を受けた場合にパーキンソン病発症に係るオッズ比は 1.75（95%CI : 1.13～2.73）であった。なお、Mandel ら［15.（1）⑦］は、パラコートのみにばく露された症例ではパーキンソン病リスクは増加しなかった（オッズ比は 1.01、95%CI : 0.71～1.43）としている。

表 114　ヒトにおける中毒事例（経口摂取）で認められた影響等

No.	患者情報	摂取量	認められた影響等
1	－	－	局所的な毒性影響：皮膚、爪、口、目及び鼻の損傷並びに喉の痛み、嚥下障害、上腹部痛及び上部消化管潰瘍 全身影響：主に呼吸器系障害(肺増殖性肺胞炎/線維化等、呼吸不全による死亡)、腎臓及び肝臓への影響等
2	66 歳女性	5%製剤、15 g	パラコートは、摂取 24 時間後の血清中に認められなかったが、27 日後の尿中においても検出され、摂取後 3 日間で摂取量の約 57%が尿中に排出された。 臨床症状：腎臓(近位尿細管変性等)、肺(肺胞炎等)、肝臓(小葉中心性肝細胞壊死)、呼吸機能等への影響。47 日後に死亡。
3	79 名 (男性 46 名、女性 29 名：16～81 歳、平均 38 歳)	各個人の詳細不明	血漿中パラコート濃度は生存者に比べて死亡者で概ね高く、生存者における血漿中パラコート濃度の最大値は、4 時間後で 2.0 mg/L、6 時間後で 0.6 mg/L、10 時間後で 0.3 mg/L、16 時間後で 0.16 mg/L、24 時間後で 0.1 mg/L であった。 血漿中パラコート濃度は初回採血時(摂取 2 時間後以上)までに C_{max} であったと考えられ、摂取後数時間以内に速やかに減衰し、その後 15～20 時間で緩やかに減衰した。
4	53 名 (詳細不明)	詳細不明	ばく露後 24 時間の尿中パラコート濃度が 1 mg/L 未満であれば、その後の生存の可能性が高いと考えられた。
5	18 名 (男性 10 名、女性 7 名：22～67 歳、14 か月幼児)	0.5～6 g (製剤の詳細不明)	血漿中パラコート濃度は 2 相性の減衰を示し、$T_{1/2}$ はα相で 5 時間、β相で 84 時間であった。1 例では摂取 3～4 時間後に血清中濃度が C_{max}(5,600 ng/mL)となった。3 例の結果に基づき、分布容積は 1.2～1.6 L/kg と算出された。 14 か月齢の幼児における血漿中パラコート濃度は約 4 時間後に C_{max}(3,189 ng/mL)となりその後急速に減衰したが、76 及び 106 日後に濃度増加が認められ、尿及び脳脊髄液中濃度においても同様の結果が認められた。 臓器及び組織中のパラコート濃度は、肺、腎臓、肝臓及び心臓で比較的高かった。 14 名が循環虚脱(平均 2.8 日)又は肺線維化(平均 11 日)により死亡。
6	－	－	ヒト(成人)における致死量は 50～80 mg/kg 体重と推定されている。また、中毒事例における摂取量-毒性影響の指標は以下のとおりとされている。 ・摂取量が 20 mg イオン/kg 体重未満：症状なし又は消化管への影響。回復の見込みあり。 ・摂取量が 20～40 mg イオン/kg 体重：肺線維化。多くの場合、2～3 週後に死亡。 ・摂取量が 40 mg イオン/kg 体重以上：速やかな多臓器への影響、中咽頭の顕著な潰瘍。1～7 日後に 100%の死亡。
7	147 名 (韓国)	平均 54.5 mL (生存者：7 mL、死亡者：102 mL、製剤の詳細不明)	生存者に比べて死亡者で血中 WBC、Hb、Ht、AST、ALT、Bil、BUN 及び Cre 増加並びに尿中 WBC 及び尿蛋白増加が認められた。

No.	患者情報	摂取量	認められた影響等
8	男性 7 名、女性 3 名 (16～58 歳、16 歳女性は妊娠 6 週)	5～100 mL (製剤の詳細不明)	死亡者(男女各 1 名)で嘔吐、腹痛、下痢等が認められ、臓器及び組織中のパラコート濃度は腎臓、肺及び肝臓で比較的高かった。 流産胎児中にもパラコートが検出されたことから、胎盤通過性が示唆された。
9	男性 8 名、女性 10 名 (平均 34.5 歳)	平均 38.9 mL (5～100 mL、製剤の詳細不明)	血中クレアチニン濃度は初回採血後 24 時間で線形に増加し、生存者に比べて死亡者で増加の程度が大きかった(生存者：0.45 μmol/L/hr、死亡者：14.8 μmol/L/hr)。 12 名が死亡(生存時間は平均：152 時間後、範囲：18～480 時間)。
10	妊婦 9 名 (18～24 歳、妊娠 2～40 週、台湾)	24%製剤、最大 3～5 口分	臨床症状として、口腔/咽頭粘膜潰瘍、呼吸困難、頻脈等が認められた。摂取後 24 時間の血中パラコート濃度は 0.08～6.3 μg/mL であった。 1 名での臍帯血中パラコート濃度は 28.9 μg/mL、胎児血清中濃度は 20.6 μg/mL であり、母体血清中濃度(5.6 μg/mL)に比べて高値であった。また別の 1 名での摂取 7 日後の羊水中パラコート濃度(0.05 μg/mL)は、母体血清中濃度(0.03 μg/mL)の約 2 倍であった[a]。 妊娠初期にばく露を受けた生存胎児において、催奇形性は認められなかった。
11	妊婦 (妊娠 10 週)	詳細不明	尿量減少が認められた。血中パラコート濃度は 0.22 mg/L であった。妊娠 39 週に出産し、母子ともにその後 4 年間の検査において影響は認められなかった。
12	詳細不明	詳細不明	中毒患者の脳内パラコート濃度は 0.08～0.35 μg/g であった。

－：該当なし

[a]：実験動物を用いた試験においてもパラコートの胎盤通過性、胎児の肺、腎臓等への蓄積が認められている。また、ラットにおいて、Ⅱ型肺胞上皮細胞での取り込みが認められている。

＜パラコートの神経毒性に関する総合考察＞

ラットを用いた急性神経毒性試験［8.（2）］及び 90 日間亜急性神経毒性試験［10.（7）］において急性及び亜急性神経毒性は認められず、他の毒性試験においてもパラコート投与による神経毒性を示す所見は認められなかった。

また、パラコートは既知のドーパミン作動性神経毒性物質である MPTP と構造的に類似していることから、パーキンソン病発症との因果関係を検討するため、種々の非臨床試験結果［14.（12）及び（13）］が報告されている。

これらの試験結果に対して、JMPR、EPA 及び APVMA は利用可能な情報に基づき、以下の観点から、農薬としての利用によって食品中に残留したパラコートへのばく露においては、ヒトで神経毒性が誘発されるリスクはないと評価している。また、食品を介したリスク評価においては、神経毒性に比べて肺への影響が最も鋭敏なエンドポイントであると評価している。

①MPTP は血液脳関門を容易に通過し、$MPDP^+$を経て MPP^+に酸化され、ドーパミン作動性ニューロンに取り込まれることにより神経毒性を示すと考えられる。

一方、パラコートはジカチオンであり、容易に生体膜及び血液脳関門を通過しないと考えられる。また、ドーパミン輸送体及びドーパミン受容体との結合性は認められていない。

②皮下投与、腹腔内投与又は脳内投与試験において、行動学的、神経科学的及び/又は神経病理組織学的影響が認められているが、投与経路及びトキシコキネティクスの違いから、農薬としてパラコートを使用した場合のヒトにおける食品を介したばく露との関連性は限定的であり、試験結果の再現性の観点で不確実性があった。

③適切な陽性対照群が設定された経口投与試験では、パラコート投与による行動学的、神経化学的及び神経病理組織学的影響は認められていない[95]。

更に、参照した疫学研究においてパラコートばく露とパーキンソン病との関連を示唆する報告もあるが、研究デザインに係る方法論的問題、統計学的検出力、診断基準、ばく露評価、バイアスや潜在的交絡因子等の観点から、ばく露とパーキンソン病との関連性を結論付ける疫学的証拠は不十分と考えられた。パラコート製造従事者におけるパーキンソン病リスクの増加は認められなかった。また、パラコートにばく露した短期又は長期生存者においてパーキンソン病様症状（徐脈、振戦、硬直及び姿勢不安定）を示した症例は報告されておらず、肺への影響が最も顕著であった。

以上のことから、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、現時点で得られている参照可能な非臨床試験成績やヒトにおける知見を総合的に考慮して、海外評価機関における考察は妥当であり、登録された使用基準に沿って農薬として使用する限りにおいて、ヒトが摂取する食品への残留を介したばく露により神経毒性を引き起こすおそれはないと判断した。

（参照 14、18、23、25）

[95] 脳神経等への影響検討試験［14. (13)①、③及び⑧］で認められた自発運動への影響等について、EPA（参照 18）は、純度の高い被験物質が用いられたこと、試験は全て雄マウスにより実施され雌マウス及びラット（経口投与試験、雌雄）では認められていないことのほか、所見の一貫性、用量反応性、時間的な一致を評価するための十分な情報が認められなかったと評価している。更に、動物実験ではパーキンソン病様特徴を裏付ける組織、細胞及び生化学的証拠が得られていないことから、自発運動への影響がマウスにおけるパーキンソン病様病態の結果であるという信頼性は低いと評価している。

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「パラコート」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したパラコートのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 72 時間の吸収率は、少なくとも 11.5%～20.2%と算出された。投与後 48 時間で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。投与放射能の胆汁中への排泄は認められなかった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、腎臓、肺、肝臓等で比較的高く認められた。尿及び糞中の主要成分として、未変化のパラコートが認められた。

^{14}C で標識したパラコートの畜産動物（ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として未変化のパラコートが認められたほか、ウシ乳汁中でのみ代謝物 B 及び C が 10%TRR を超えて認められた。

^{14}C で標識したパラコートの植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のパラコートであった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

パラコートを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は茶（荒茶）の 0.05 mg/kg であった。

パラコートを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値は、ウシでは 0.22 μg/g（腎臓）、ニワトリでは 0.19 μg/g（卵黄）、ブタでは 0.40 μg/g（腎臓）であった。

各種毒性試験結果から、パラコート投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肺（重量増加、肺胞上皮過形成、肺炎等）、腎臓（尿細管拡張等）及び眼（白内障等：ラット及びイヌ）に認められた。食品健康影響評価に当たっては、肺及び呼吸器への影響が最も鋭敏なエンドポイントであると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。また、現時点で得られている参照可能な非臨床試験成績やヒトにおける知見を総合的に考慮して、登録された使用基準に基づき農薬として使用する限りにおいて、ヒトが摂取する食品への残留を介したばく露により神経毒性を引き起こすおそれはないと考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、植物では 10%TRR を超える代謝物は認められず、ウシの乳汁で代謝物 B 及び C が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 B 及び C はラットでは認められていないが、畜産動物を用いた体内運命試験の結果から、乳汁中の残留値は僅かと考えられたことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をパラコート（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 115 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 116 に示されている。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、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 年間慢性毒性試験における 0.45 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 0.0045 mg/kg 体重/日を許容一日摂

取量（ADI）と設定した。

また、肺及び呼吸器への影響はパラコート投与による最も鋭敏なエンドポイントであると考えられ、急性毒性試験においても死亡又は切迫と殺動物に肺への影響が認められ、経時的な病態の増悪が示唆される。反復投与試験で認められた肺及び呼吸器の病理組織学的所見について、単回ばく露により生じた肺及び呼吸器への影響に起因する可能性を否定できないと考えられたことから、急性参照用量（ARfD）のエンドポイントとすることが妥当と判断した。パラコート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又は最小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無毒性量0.45 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0.0045 mg/kg体重をARfDと設定した。

ADI	0.0045 mg/kg 体重/日 （パラコートイオン換算値）
ARfD	0.0045 mg/kg 体重 （パラコートイオン換算値）
（ADI及びARfD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）	混餌
（無毒性量）	0.45 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

＜参考＞

＜JMPR：2003年＞

ADI	0.005 mg/kg 体重/日 （パラコートイオン換算値）
（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）	混餌
（無毒性量）	0.45 mg/kg 体重/日 （パラコートイオン換算値）
（安全係数）	100
ARfD	0.006 mg/kg 体重 （パラコートイオン換算値）
（ARfD設定根拠資料）	亜急性毒性試験
（動物種）	イヌ

（期間）　90 日間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　0.55 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（安全係数）　100

＜EC：2003 年[96]＞

ADI　0.004 mg/kg 体重/日 [a]
（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）　混餌
（無毒性量）　0.45 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.005 mg/kg 体重 [a]
（ARfD 設定根拠資料）　亜急性毒性試験
（動物種）　イヌ
（期間）　90 日間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　0.55 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

[a]：参照した資料に記載はないが、設定根拠試験及び無毒性量に基づきパラコートイオン換算値と考えられる。

＜EPA：2019 年＞

cRfD　0.005 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（cRfD 設定根拠資料）　亜急性毒性試験及び慢性毒性試験の総合評価
（動物種）　イヌ
（期間）　90 日間及び 1 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　0.5 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（不確実係数）　100

aRfD　0.05 mg/kg 体重
（パラコートイオン換算値）
（aRfD 設定根拠資料）　発生毒性試験②
（動物種）　ラット

[96] 2007 年に有効成分の認可が取り消されている。

（期間）　妊娠 6～15 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　5 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（不確実係数）　100

＜APVMA：2016 年＞
ADI　0.004 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
ARfD　0.004 mg/kg 体重
（パラコートイオン換算値）
（ADI 及び ARfD 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）　混餌
（無毒性量）　0.45 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（安全係数）　100

＜HC：2006 年[97]＞
ADI　0.0045 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（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）　混餌
（無毒性量）　0.45 mg/kg 体重/日
（パラコートイオン換算値）
（安全係数）　100

ARfD　設定の必要なし
（参照 13～16、18、23、26、27、29）

[97] 評価内容は EPA における評価結果（参照 16）に基づく。

表 115　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、6.8、20.3、67.6、203 ppm 雄：0、0.458、1.35、4.43、13.2 雌：0、0.468、1.43、4.80、14.3	雄：4.74(67.6 ppm) 雌：5.14(67.6 ppm) 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等			雄：6.55(67.6 ppm) 雌：7.10(67.6 ppm) 雌雄：体重増加抑制、肺胞上皮肥大、脾褐色色素沈着等	雄：4.43 雌：4.80 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等	雄：4.43 雌：4.80 雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、15、50、150 ppm 雄：0、1.0、3.4、10.2 雌：0、1.1、3.9、11.9			雄：10.2 雌：11.9 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雄：10.2 雌：11.9 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雄：10.2 雌：11.9 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雄：10.2 雌：11.9 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、7.1、21.3、71、213 ppm 雄：0、0.251、0.75、2.50、7.53 雌：0、0.305、0.95、3.07、8.31	雄：0.77(21.3 ppm) 雌：0.97(21.3 ppm) 雄：血液生化学的変化、肺の病理組織学的変化 雌：肺重量増加				雄：0.75. 雌：3.07 雌雄：肺胞中隔細胞増生及び肺胞上皮過形成	雄：0.75 雌：3.07 雌雄：肺胞中隔細胞増生及び肺胞上皮過形成

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験①	0、4.3、21.3、71、213 ppm 雄:0、0.18、0.89、2.95、8.70 雌:0、0.21、1.07、3.64、10.9	雄 : 3.00(71 ppm) 雌 : 3.71(71 ppm) 血液学的所見及び TP 減少 (発がん性は認められない)		雄 : 4.15(71 ppm) 雌 : 5.12(71 ppm) 雌雄 : 死亡率 (発がん性は認められない)	3(21.3 ppm) 死亡率増加(雄) (発がん性は認められない)	雄 : 2.95 雌 : 3.64 雌雄 : RBC、Ht 及び Hb 減少、TP 減少等 (発がん性は認められない)	雄 : 2.95 雌 : 3.64 雌雄 : RBC、Ht 及び Hb 減少、TP 減少等 (発がん性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験②	0、25、75、150 ppm 雄:0、1.00、3.11、6.26 雌:0、1.26、3.93、7.91	雌雄 : 1.25(25 ppm) 雌雄 : 白内障様変化等 (発がん性は認められない)	1.2 (発がん性は認められない)	雌雄 : 1.25(25 ppm) 雌雄 : 水晶体病変 (発がん性は認められない)	－ 雌雄 : 眼病変 (発がん性は認められない)	雄 : 1.00 雌 : 1.26 雌雄 : 白内障様変化、肺胞上皮の増殖性病変等 (発がん性は認められない)	雄 : 1.00 雌 : 1.26 雌雄 : 白内障様変化、肺胞上皮増殖性病変等 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	2 世代 繁殖試験 ①	0、71.4、143、286 ppm P 雄 : 0、4.7、9.3、17.9 P 雌 : 0、5.1、9.9、20.9 F_1 雄 : 0、6.9、14.1、27.6 F_1 雌 : 0、7.3、14.9、23.5 F_2 雄 : 0、6.1、12.1、29.2 F_2 雌 : 0、6.9、14.0、34.8	親動物 : － 児動物 雄 : 12.0(200 ppm) 雌 : 13.1(200 ppm) 胎児 : － 親動物 : 肺における変化 児動物 : 体重増加抑制及び膣開口遅延 胎児 : 骨化遅延及び低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)				親動物 P 雄 : 9.3 P 雌 : － F_1 雄 : 14.1 F_1 雌 : － F_2 雄 : 12.1 F_2 雌 : － 児動物 P 雄 : 9.3 P 雌 : 9.9 F_1 雄 : 14.1 F_1 雌 : 14.9 親動物 : 雌雄 : 肺胞壁肥厚/線維化及び無気肺 児動物 : 雄 ; 低体重 雌 ; 離乳率低下、膣開口遅延等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄 : － P 雌 : － F_1 雄 : － F_1 雌 : － F_2 雄 : － F_2 雌 : － 児動物 P 雄 : 9.3 P 雌 : 9.9 F_1 雄 : 14.1 F_1 雌 : 14.9 親動物 : 肺胞壁肥厚等 児動物 : 離乳率及び膣開口率低下 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	2 世代 繁殖試験 ②	0、14.2、71、142 ppm P 雄：0、1.3、6.1、12.5 P 雌：0、1.1、5.9、12.4 F_1 雄：0、1.3、6.2、12.6 F_1 雌：0、1.3、6.1、12.4 F_2 雄：0、1.1、5.6、10.4 F_2 雌：0、1.1、5.5、10.8				親動物：7.2(71 ppm) 児動物：7.2(71 ppm) 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制及び水尿管 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：6.1 P 雌：5.9 F_1 雄：6.2 F_1 雌：6.1 F_2 雄：5.6 F_2 雌：5.5 児動物 P 雄：6.1 P 雌：5.9 F_1 雄：6.2 F_1 雌：6.1 親動物：体重増加抑制、慢性間質性肺炎による死亡等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：6.1 P 雌：5.9 F_1 雄：6.2 F_1 雌：6.1 F_2 雄：5.6 F_2 雌：5.5 児動物 P 雄：6.1 P 雌：5.9 F_1 雄：6.2 F_1 雌：6.1 親動物：体重増加抑制、呼吸障害等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	3 世代 繁殖試験 ①	0、25、75、150 ppm P 雄：0、3.00、8.53、16.5 P 雌：0、3.07、8.34、16.5 F_1 雄：0、2.71、7.81、14.7 F_1 雌：0、2.64、7.80、14.6 F_2 雄：0、2.65、7.87、14.1 F_2 雌：0、2.59、7.65、13.7	親動物：1.67(25 ppm) 児動物：5.0(75 ppm) 繁殖能：10(150 ppm) 親動物：肺組織球増殖 児動物：肺血管周囲炎症細胞浸潤 (繁殖能に対する影響は認められない)	2.5 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：1.25(25 ppm) 児動物：7.5(150 ppm) 繁殖能：7.5(150 ppm) 親動物：肺組織球増殖 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：1.25 児動物：3.75 親動物：肺胞組織球増殖 児動物： 肺血管周囲炎症細胞浸潤 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：3.00 P 雌：3.07 F_1 雄：2.71 F_1 雌：2.64 F_2 雄：2.65 F_2 雌：2.59 児動物 P 雄：8.53 P 雌：8.34 F_1 雄：7.81 F_1 雌：7.80 F_2 雄：7.87 F_2 雌：7.65 親動物：肺胞組織球増殖 児動物：肺血管周囲炎症細胞浸潤 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：3.00 P 雌：3.07 F_1 雄：2.71 F_1 雌：2.64 F_2 雄：2.65 F_2 雌：2.59 親動物：肺胞組織球増殖 児動物：肺血管周囲炎症細胞浸潤 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	3 世代 繁殖試験 ②	0、30、100 ppm 0、2.0、6.67	親動物：6.67 児動物：2.0 繁殖毒性：6.67 親動物：毒性所見なし 児動物：腎水腫 (繁殖能に対する影響は認められない)				2 用量で実施された試験であることから、参考資料とした。	親動物及び児動物：6.67 親動物及び児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	0、1、3、8	母動物：3 胎児：8 母動物：体重減少/増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	3	母動物：8 胎児：8 母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：8 母動物：体重減少/増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：8 母動物：体重減少/増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：3 胎児：8 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	発生毒性試験②	0、1、5、10	母動物：1 胎児：1 母動物：一般状態の変化及び体重増加抑制 胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)		母動物：1 胎児：1 母動物：死亡率増加、一般状態観察(立毛、円背位等)及び体重増加抑制 胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：1 母動物：死亡率増加、体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：1 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重、前後肢指骨/趾骨骨化遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：1 母動物：立毛、円背位等 胎児：低体重、前後肢指骨/趾骨骨化遅延等 (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、6.8、20.3、67.6、203 ppm 雄：0、0.80、2.47、7.77、24.2 雌：0、0.93、2.64、9.33、28.3	雄：8.33(67.6 ppm) 雌：9.99(67.6 ppm) 体重増加抑制及び肺の病理組織学的変化			雄：11.5(67.6 ppm) 雌：13.8(67.6 ppm) 雄：体重増加抑制、肺の病理組織学的変化 雌：死亡例、肺の病理組織学的変化等	雄：7.77 雌：9.33 雌雄：体重増加抑制、肺胞上皮細胞好酸性腫大等	雄：7.77 雌：9.33 雌雄：体重増加抑制、肺胞上皮細胞好酸性腫大等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
マウス	2 年間 慢性毒性 /発がん 性併合試 験	0、1.42、7.1、21.3、71 ppm 雄:0、0.18、0.93、2.78、9.29 雌:0、0.18、0.94、2.71、9.25	雄：2.84(21.3 ppm) 雌：2.77(21.3 ppm) 雌雄：血液学的及び血液生化学的変化 (発がん性は認められない)		4.5(21.3 ppm) 死亡率増加(雌) (発がん性は認められない)	雄：2.84(21.3 ppm) 雌：2.77(21.3 ppm) 血液学的パラメータの変化(RBC、Ht、Hb 等) (発がん性は認められない)	雄：2.78 雌：2.71 雌雄：RBC 及び Ht 減少等 (発がん性は認められない)	雄：2.78 雌：2.71 雌雄：RBC、Ht 及び Hb 減少等 (発がん性は認められない)
	99 週間 発がん性 試験	0、12.5、37.5、100/125 ppm 雄:0、1.68、5.05、15.9 雌:0、2.59、7.72、24.1	1.88(12.5 ppm) 雄：腎病変 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)		1.9(12.5 ppm) 雄：腎尿細管壊死、尿細管拡張及び間質性腎炎 雌：体重増加抑制、摂餌量減少 (発がん性は認められない)	1.9(12.5 ppm) 体重増加抑制及び腎尿細管変性 (発がん性は認められない)	雄：1.68 雌：2.59 雄：腎尿細管変性等 雌：腎尿細管拡張 (発がん性は認められない)	雄：1.68 雌：2.59 雄：腎尿細管変性等 雌：腎尿細管拡張 (発がん性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)[1)]					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会 農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
マウス	発生毒性試験①	0、7.5、15、25	母動物：15 胎児：15 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少及び肺への影響 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)		母動物：15 胎児：15 母動物：死亡率増加、一般状態観察、体重増加抑制、肺重量増加等 胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：15 胎児：15 母動物：死亡率増加、体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重及び骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：15 胎児：15 母動物：死亡/切迫と殺、体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：15 胎児：15 母動物：死亡、体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、1、5、10	母動物：10 胎児：10 母動物及び胎児：毒性影響なし (催奇形性は認められない)		母動物：1 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化遅延(尾椎、踵骨及び胸骨分節) (催奇形性は認められない)	母動物：1 胎児：5 母動物：体重増加抑制 胎児：骨化遅延(尾椎、踵骨及び胸骨分節) (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日#)	無毒性量(mg/kg 体重/日#)1)					
			JMPR	EC	EPA	APVMA	食品安全委員会農薬第四専門調査会	参考 (農薬抄録)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、7、20、60、120 ppm	雄：0.55 雌：0.71 雌雄：肺重量増加及び肺の病理組織学的変化	0.55	0.5(20 ppm) 雌雄：肺重量増加及び肺胞炎	0.5(20 ppm) 雌雄：肺胞炎	雄：0.55 雌：0.71 雌雄：肺絶対、比及び補正重量増加、肺胞炎等	雄：0.55 雌：0.71 雌雄：肺重量増加、肺胞炎等
		雄:0、0.20、0.55、1.75、3.52 雌:0、0.24、0.71、1.92、4.26						
	1 年間慢性毒性試験	0、15、30、50 ppm	0.45 雌雄：舌発赤、ALP 増加、肺の病理組織学的変化	0.45	雄：0.45 雌：0.48 雌雄：慢性肺炎等	0.45 雌雄：慢性肺炎に関連した肺病変	雄：0.45 雌：0.48 雌雄：肺胞性呼吸音、慢性間質性肺炎の程度増強等	雄：0.45 雌：0.48 雌雄：慢性間質性肺炎等
		雄:0、0.45、0.93、1.51 雌:0、0.48、1.00、1.58						
ADI(cRfD)			NOAEL：0.45 SF：100 ADI：0.005	NOEL：0.45 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.5 UF：100 cRfD：0.005	NOEL：0.45 SF：100 ADI：0.004	NOAEL：0.45 SF：100 ADI：0.0045	NOAEL：0.45 SF：100 ADI：0.0045
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 90 日間及び 1 年間慢性毒性試験の総合評価	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

ADI：許容一日摂取量、cRfD：慢性参照用量、SF：安全係数、UF：不確実係数、NOAEL：無毒性量、NOEL：無作用量、LOAEL：最小毒性量
－：無毒性量は設定できない。
／：該当なし又は参照した資料に記載がなかった
#：パラコートイオン換算値、$：パラコートジクロリド相当
1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 116　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

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 1) (mg/kg 体重#又は mg/kg 体重/日#)
ラット	急性毒性試験	18.4、58.5、184	雌：18.4 呼吸困難、嗜眠、運動失調、肺出血等
	急性毒性試験	雄：33、82.5、132 雌：33、82.5、132、198	雌雄：33 雌雄：活動性低下、脱水症状、低体温、不規則呼吸、肺斑状又は暗色部位等
	急性神経毒性試験	0、8.4、25.1、84	雄：8.4 雌：25.1 雌雄：体重増加抑制等
	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：0、6.8、20.3、67.6、203 ppm	雄：4.43
		雄：0、0.458、1.35、4.43、13.2 雌：0、0.486、1.43、4.80、14.3	雄：肺胞上皮細胞腫大
	2 年間慢性毒性試験	雌雄：0、7.1、21.3、71、213 ppm	雄：0.75 雌：3.07
		雄：0、0.251、0.75、2.50、7.53 雌：0、0.305、0.95、3.07、8.31	雌雄：肺胞中隔細胞増生及び肺胞上皮過形成
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②	雌雄：0、25、75、150 ppm	雄：1.00 雌：1.26
		雄：0、1.00、3.11、6.26 雌：0、1.26、3.93、7.91	雌雄：肺胞上皮の増殖性病変
	2 世代繁殖試験①	雌雄：0、71.4、143、286 ppm	雄：9.3 雌：9.9
		P 世代 雄：0、4.7、9.3、17.9 雌：0、5.1、9.9、20.9	雄：肺部分的肺胞壁肥厚/線維化及び泡沫細胞集簇巣 雌：肺泡沫細胞集簇巣
	2 世代繁殖試験②	雌雄：0、14.2、71、142 ppm	雌：5.9
		P 世代 雄：0、1.3、6.1、12.5 雌：0、1.1、5.9、12.4	雌：慢性間質性肺炎
	3 世代繁殖試験①	雌雄：0、25、75、150 ppm	雄：3.00 雌：3.07
		P 世代 雄：0、3.00、8.53、16.5 雌：0、3.07、8.34、16.5	雌雄：肺胞組織球増殖
	発生毒性試験②	0、1、5、10	母動物：5 母動物：死亡又は切迫と殺(投与 1 週)、沈静、削痩、肺水腫等

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 1) (mg/kg 体重#又は mg/kg 体重/日#)
	腎機能に対する影響検討試験①、②	雄：91	－ 尿中タンパク質、Alb 及び Glu 並びに排泄細胞数及び BUN 増加、近位尿細管水腫性変性等
	造血系への影響検討試験	31、125	雌雄：31 雄：死亡 雌：脱水症状に伴う体循環量の減少
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：0、6.8、20.3、67.6、203 ppm 雄：0、0.80、2.47、7.77、24.2 雌：0、0.93、2.64、9.33、28.3	雄：7.77 雌：9.33 雌雄：肺胞上皮細胞好酸性腫大
	99 週間発がん性試験	雌雄：0、12.5、37.5、100/125 ppm 雄：0、1.68、5.05、15.9 雌：0、2.59、7.72、24.1	雌：7.72 雌：肺胞壁肥厚
	発生毒性試験①	0、7.5、15、25	母動物：15 母動物：肺暗赤色化
	28 日間亜急性毒性試験 a	雌雄：0、100、125 及び 150 ppm 雌雄：0、15、18 及び 22.5	雌雄：－ 雌雄：肺病理組織学的所見
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：0、7、20、60、120 ppm 雄：0、0.20、0.55、1.75、3.52 雌：0、0.24、0.71、1.92、4.26	雄：0.55 雌：0.71 雌雄：肺胞炎
	1 年間慢性毒性試験	雌雄：0、15、30、50 ppm 雄：0、0.45、0.93、1.51 雌：0、0.48、1.00、1.58	雄：0.45 雌：0.48 雌雄：慢性間質性肺炎の程度増強及び気管支リンパ節赤血球貪食増加
ARfD			NOAEL：0.45 SF：100 ARfD：0.0045
ARfD 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

#：パラコートイオン換算値

a：純品及び原体を用いた毒性影響の違いの有無検討試験

1)：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	一般名(略称)	化学名
B	モノピリドン	1-メチル-4-(1-メチル-2-オクソピリジン-4-イル)ピリジニウムイオン
C	モノコート	1-メチル-4-ピリジン-4-イルピリジニウムイオン
D	第 4 級イソニコチン酸	4-カルボキシ-1-メチルピリジリウムイオン
E	ジピリドン	1,1'-ジメチル-4,4'-ビピルジル-2,2'-ジオン
F	－	メチルアミン
G	ラクトース[a]	4-*O*-ガラクトシル-D-グルコース
原体混在物	－	－

[a]:[met-^{14}C]パラコートジクロリドの脱メチル化により生じた ^{14}C 標識メチルを取り込んだラクトースと考えられた。

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ADP	アデノシン二リン酸
AFC	antibody forming cell
ai	有効成分量（active ingredient）
AHS	Agricultural Health Study
Alb	アルブミン
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）］
ALP	アルカリホスファターゼ
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）］
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bak	Bcl-2 homologous antagonist/killer
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CI	信頼区間
Cre	クレアチニン
C_{max}	最高濃度
DOPAC	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
EC	欧州委員会
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
ERY	エリスロマイシン *N*-デメチラーゼ
GABA	γ-アミノ酪酸
GAD	グルタミン酸脱炭酸酵素
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
Glob	グロブリン
GLP	Good Laboratory Practice
Glu	グルコース（血糖）
GSH	グルタチオン
GSH-Px	グルタチオンペルオキシダーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
5-HIAA	5-ヒドロキシインドール酢酸
His	ヒスタミン
4-HNE	4-ヒドロキシ-2-ノネナール
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
HVA	ホモバニリン酸
IBA-1	Ionized calcium-binding adaptor protein-1
Ig	免疫グロブリン
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門会議

略称	名称
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mac-1	macrophage 1 antigen
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MDA	マロンジアルデヒド
$MPDP^+$	1-methyl-4-phenyl-2,3-dihydropyridinium ion
MPTP	1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
MPP^+	1-methyl-4-phenylpyridinium ion
3-MT	3-メトキシチラミン
NADH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NAG	*N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NBT	ニトロブルーテトラゾリウム
NKC	natural killer cell
NMDA	*N*-メチル-D-アスパラギン酸
NMN	*N*-メチルニコチンアミド
8-oxodG	8-ヒドロキシデオキシグアノシン
P450	チトクローム P450
PAH	*p*-アミノ馬尿酸塩
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PENK	Proenkephalin
PET	positron emission tomography
PHI	最終使用から収穫までの日数
PNPH	*p*-ニトロフェノール ヒドロキシラーゼ
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
sER	滑面小胞体
SMART	somatic mutation and recombination tests
SMR	標準化死亡比
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
$T_{1/2}$	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TAR	総投与（処理）放射能
TBARS	thiobarbituric acid reactive substances
TG	トリグリセリド
TH	チロシン水酸化酵素
TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TUNEL	TdT-mediated dUTP Nick End Labeling
UDS	不定期 DNA 合成

略称	名称
WBC	白血球

＜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	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2002 年度	1	1 回目：耕起前本田処理 1,250[L1、a] 2 回目：耕起前日本田処理 1,250[L1、a] 3～5 回目：収穫前畦畔処理 2500[L1、a]	5[a]	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1			5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 2002 年度	1		5[a]	4	0.03	0.03	<0.05	<0.05
	1			5	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
水稲 [耕起前] (玄米) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	1	131	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1			111	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
水稲 [耕起前] (稲わら) 1986 年度	1		1	131	0.03	0.03	0.02	0.02
	1			111	0.01	0.01	0.03	0.03
水稲 [露地・畦畔] (玄米) 2004 年度	1	1,000[L1] (雑草茎葉散布)	5	1			<0.003	<0.003
	1			1			<0.003	<0.003
水稲 [露地・畦畔] (稲わら) 2004 年度	1		5	1			<0.01	<0.01
	1			1			0.02	0.02
水稲 [畦畔] (玄米) 1996 年度	1	750[L1] (雑草茎葉散布)	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
水稲 [畦畔] (稲わら) 1996 年度	1		3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	14	0.04	0.04	0.01	0.01
水稲 (玄米) 1972 年度	1	9,600[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	314	<0.03	<0.03		
水稲 (稲わら) 1972 年度	1		1	314	<0.06	<0.06		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1973 年度	1	19,200[L2、a] (雑草茎葉散布)	2	138	<0.03	<0.03		
水稲 (稲わら) 1973 年度	1		2	138	<0.06	<0.06		
水稲 (玄米) 1972 年度	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	314	<0.03	<0.03		
	1		1	322	<0.03	<0.03		
水稲 (玄米) 1972 年度	1	19,200[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	314	<0.03	<0.03		
	1		1	322	<0.03	<0.03		
水稲 (稲わら) 1972 年度	1		1	314	<0.06	<0.06		
	1		1	322	<0.06	<0.06		
水稲 (青刈り) 1972 年度	1		1	264	<0.06	<0.06		
	1		1	229	<0.06	<0.06		
水稲 (玄米) 1971 年度	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	122	<0.03	<0.03		
	1		1	130	<0.03	<0.03		
水稲 (稲わら) 1972 年度	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	314	<0.03	<0.03		
	1		1	322	<0.03	<0.03		
水稲 (青刈り) 1972 年度	1		1	264	<0.06	<0.06		
	1		1	229	<0.06	<0.06		
水稲 (稲わら) 1971 年度	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	122	<0.08	<0.08		
小麦 (玄麦) 2007 年度	1	1,250[L1、a] 播種後出芽前：全面処理 収穫前：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (種子) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	1	295	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	188	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
小麦 (青刈り) 1986 年度	1		1	236	<0.003	<0.003	<0.01	<0.01
	1		1	170	0.009	0.009	<0.01	<0.01
大麦 [露地] (種子) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 1 回目：播種後出芽前・全面処理 2～4 回目：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
大麦 [露地] (玄麦) 1997 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	2	199	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		2	171	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
大麦・小麦 (種子) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	219	<0.03	<0.03		
	1		1	222	<0.03	<0.03		
大麦・小麦 (青刈り) 1971 年度	1		1	182	<0.08	<0.08		
	1		1	181	<0.08	<0.08		
小麦 (青刈り) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	222	<0.08	<0.08		
未成熟 とうもろこし [露地] (種子) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	5	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
乾燥 とうもろこし [露地] (種子) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	5[a]	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5[a]	42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず [露地] (乾燥子実) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 播種後出芽前：全面処理 収穫前：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いんげんまめ [露地] (乾燥子実) 2003 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3[a]	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3[a]	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2004 年度	1	1,000[L1、a] (雑草茎葉散布)	3[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ばれいしょ [露地] (塊茎) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	1	99	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	113	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
ばれいしょ (塊茎) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	129	<0.028	<0.028		
	1	480[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	98	<0.028	<0.028		
さといも [露地] (塊茎) 2003 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
さといも [露地] (球茎) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	31	0.004	0.004	<0.003	<0.003
	1		3	32	0.036	0.036	0.024	0.024
かんしょ (塊根) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	27[a]	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	0.004	0.004	<0.003	<0.003
やまのいも (塊根) 2005 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
やまのいも [露地] (むかご) 2005 年度	1	500[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	7			<0.005	<0.005
	1		3	7			<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく [露地] (球茎) 2006 年度	1	500[L1] 1 回目：植付け前全面処理 2 回目：萌芽前全面処 3～5 回目：生育期畦間処理 （雑草茎葉散布）	5[a]	4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
こんにゃく [露地] (根部) 1975 年度	1	720[L2、a] （雑草茎葉散布）	3	7	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01
	1		3	7	<0.03	<0.03	<0.01	<0.01
さとうきび [露地] (茎) 2004 年度	1	1,000[L1] 畦間 （雑草茎葉散布）	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	4	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん [露地] (根) 2004 年度	1	1,000[L1、a] （雑草茎葉散布）	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん [露地] (葉) 2004 年度			4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいこん [露地] (根部) 1976 年度	1	720[L2、a] （雑草茎葉散布）	3	31	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
			3	30	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
だいこん [露地] (葉部) 1976 年度			3	31	0.04	0.04	0.05	0.04
			3	30	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
だいこん [露地] (つまみ菜) 2005 年度	1	1,250[L1、a] 播種前：全面処理 播種後：畦間処理 （雑草茎葉散布）	4[a]	3			<0.005	<0.005
	1		4[a]	1			<0.005	<0.005
だいこん [露地] (間引き菜) 2005 年度	1	1,250[L1、a] 播種前：全面処理 播種後：畦間処理 （雑草茎葉散布）	4[a]	3			<0.005	<0.005
	1		4[a]	1			<0.005	<0.005
はくさい [露地] (茎葉) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 収穫前：畦間処理 （雑草茎葉散布）	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい [露地] (可食部) 1976 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	25	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	30	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
キャベツ [露地] (葉球) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	27	0.008	0.008	0.004	0.004
キャベツ (可食部) 1973 年度	1	2,880[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	5	<0.03	<0.03		
	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	5	<0.03	<0.03		
キャベツ (可食部) 1973 年度	1	19,200[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	52	<0.03	<0.03		
	1		1	79	<0.03	<0.03		
キャベツ (可食部) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	1[a] 5[a]	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1[a] 5[a]	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
カリフラワー [露地] (花蕾) 2007 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
カリフラワー [露地] (花蕾) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	24～26	0.005	0.005	0.003	0.003
	1		3	67	0.004	0.004	<0.003	<0.003
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	4[a]	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ごぼう [露地] (根部) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
レタス [露地] (茎葉) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 収穫前：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス [露地] (茎葉) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	30	0.006	0.006	0.006	0.006
	1		3	30	0.004	0.004	<0.003	<0.003
ふき [露地] (葉柄) 2004 年度	1	500[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	2	21 42			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	21 42			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2005 年度	1	1,000[L1、a] 畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 収穫前：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) 1978 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	31	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	35	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
たまねぎ (鱗茎) 1988 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	28			0.032	0.030
	1		3	30			<0.003	<0.003
たまねぎ (鱗茎) 1976 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	31	0.18	0.17	<0.02	<0.02
	1		3	35	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
ねぎ [露地] (茎葉) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 収穫前：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ [露地] (可食部) 1976 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	31	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	27	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
にんにく [露地] (鱗茎) 2007/2008 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	3			<0.005	<0.005
	1		3	3			<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス [露地] (若茎) 1985 年度	1	500[L1] (雑草茎葉散布)	3	13 17 24			<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	6 10 17			<0.005 0.007 0.007	<0.005 0.006 0.006
アスパラガス [露地] (茎) 2004 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	4[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	1	0.011	0.010	0.007	0.006
アスパラガス [露地] (茎) 2005 年度	1	1,000[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
アスパラガス (可食部) 1976 年度	1	720[L2] 雑草茎葉散布	2	23	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	5	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
にんじん [露地] (根) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 生育期：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4	2	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	1,000[L1、a] 生育期：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん [露地] (根) 1973 年度	1	960[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	5	<0.03	<0.03		
	1		2 3	113 5	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03		
にんじん [露地] (根) 1973 年度	1	19,200[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	104	<0.03	<0.03		
	1		1	140	<0.03	<0.03		
にんじん [露地] (根部) 1976 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	32	0.043	0.042	0.009	0.008
パセリ (茎葉) 2005 年度	1	500[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	7	<0.005	<0.005		
	1		3	7	<0.005	<0.005		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
せり [露地] (茎葉部) 2005 年度	1	500[L1] (雑草茎葉散布)	3	60			<0.005	<0.005
	1		3	51			<0.005	<0.005
ミニトマト [施設] (果実) 2007 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
トマト [露地] (果実) 1976 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	13[a]	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	14	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
ピーマン [露地] (果実) 1988 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	15	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なす [施設] (果実) 2004 年度	1	1,000[L1、a] 定植前：全面処理 定植後：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす [露地] (果実) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なす (可食部) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	1 5	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1 4	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
きゅうり [露地] (果実) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	17	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
かぼちゃ (果実) 1988 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		3	14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すいか [施設] (果実) 2006 年度	1	1,250[L1、a] 定植前：全面処理 定植後：畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
すいか (可食部) 1976 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	15	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		3	18	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
メロン [施設] (果実) 2006 年度	1	1,250[L1、a] 定植前:全面処理 定植後:畦間処理 (雑草茎葉散布)	4[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		4[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン [露地] (果実) 1986 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	1	101	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		1	97	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
しろうり [露地] (果実) 1988 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	13			<0.003	<0.003
	1		3	14			<0.003	<0.003
ほうれんそう [露地] (茎葉) 1988 年度	1	750[L1、a] (雑草茎葉散布)	3	14	<0.003	<0.003	0.004	0.004
	1		3	15	<0.003	<0.003	0.005	0.005
ほうれんそう (可食部) 1988 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	30	<0.03	<0.03	0.03	0.02
	1		1	70	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
しょうが [露地] (塊茎) 2007 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たけのこ [露地] (幼茎) 2008 年度	1	1,000[L1] (雑草茎葉散布)	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
えだまめ [露地] (さや) 2008 年度	1	500[L1] 発芽前:全面処理 発芽後:畦間処理 (雑草茎葉散布)	4	3[a] 7[a] 14	0.01 0.01 <0.01	0.01 0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		4	3[a] 7[a] 13	0.02 0.02 <0.01	0.02 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
うど [露地] (可食部) 2003 年度	1	1,000[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3[a]	34[a]			<0.005	<0.005
	1		3[a]	71[a]			<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん [施設、無袋] (果肉) 2005 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
温州みかん [施設、無袋] (外果皮) 2006 年度	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
温州みかん [露地、無袋] (果肉) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	27	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	32	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
温州みかん [露地、無袋] (果皮) 1986 年度	1		5	27	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
	1		5	32	0.003	0.003	<0.006	<0.006
温州みかん [無袋] (果肉) 1973 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	5	3	<0.03	<0.03		
	1		5	6	<0.03	<0.03		
温州みかん [無袋] (果皮) 1973 年度	1		5	3	<0.03	<0.03		
	1		5	6	<0.03	<0.03		
温州みかん (果肉) 1971 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
温州みかん (果皮) 1971 年度	1		1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
大粒かんきつ [露地・無袋] (果実全体) 2005 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小粒かんきつ [露地・無袋] (果実全体) 2005 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	1			<0.005	<0.005
	1		5	1			<0.005	<0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん [露地] (果肉) 1988 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	34			<0.003	<0.003
	1		5	31			<0.003	<0.003
なつみかん [露地] (果皮) 1988 年度	1		5	34			<0.006	<0.006
	1		5	31			<0.006	<0.006
なつみかん [露地] (果実全体) 1988 年度	1		5	34			<0.004	<0.004
	1		5	31			<0.004	<0.004
りんご [無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
りんご [有袋] (果実) 1986 年度	1		5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
りんご [有袋] (果肉・果実) 1973 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	5	24			<0.02	<0.02
	1		5	18			<0.02	<0.02
なし [露地・無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
なし [有袋] (果実) 1971 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
びわ [露地・有袋] (果実) 1987 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
もも [露地・無袋] (果肉) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
もも [無袋] (果皮) 1986 年度	1		5	29	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) パラコート 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
もも [露地・有袋] (果肉) 1976 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	5	10	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
	1		5	27	<0.03	<0.03	<0.02	<0.02
うめ [露地・無袋] (果実) 2003 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
うめ [露地・無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1, a] (雑草茎葉散布)	5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	35	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
おうとう [露地] (果実) 1986 年度	1	500～1,250[L2、a] (雑草茎葉散布)	5	33	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	28	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
いちご [施設] (果実) 2009/2010 年度	1	500[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1		3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
いちご [露地] (可食部) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	131	<0.05	<0.05		
	1		1	203	<0.05	<0.05		
いちご [施設] (果実) 1989 年度	1	1,050[L4、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	28			<0.003	<0.003
	1		3	128			<0.003	<0.003
ぶどう [露地・ 有袋又は無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		5	30	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
ぶどう (可食部) 1971 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	1	1 8	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
			1	1 7	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう [有袋] (果肉及び果皮) 1973 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	5	7			<0.01	<0.01
	1		5	1			<0.01	<0.01
かき [露地・無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	32	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
キウイフルーツ [露地・無袋] (果肉) 2006 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	6[a]	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		5	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キウイフルーツ [露地・無袋] (果肉) 1987/1988 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
			5	30	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
キウイフルーツ [露地・無袋] (果皮) 1987/1988 年度	1		5	31	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
			5	30	<0.003	<0.003	<0.006	<0.006
くり [露地・無袋] (果実) 1986 年度	1	1,250[L1、a] (雑草茎葉散布)	5	37	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
	1		5	31	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
くり (果肉) 1973 年度	1	720[L2] (雑草茎葉散布)	5	8	<0.01	<0.01		
	1		5	4	<0.01	<0.01		
茶 [露地] (荒茶) 2006 年度	1	1,250[L1、a] 畦間 (雑草茎葉散布)	3	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		3	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
茶 (荒茶) 1985 年度	1	500[L3] (雑草茎葉散布)	1	7	0.05	0.05	0.05	0.04
	1		1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
茶 (浸出液) 1985 年度	1		1	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		1	14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					パラコート			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (製茶) 1973 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	3	7	<0.06	<0.06		
	1		3	7	<0.06	<0.06		
茶 (製茶) 1971 年度	1	720[L2、a] (雑草茎葉散布)	1	1 5[a]	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
	1		1	1 5[a]	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05		
みょうが [露地] (花穂) 2004 年度	1	500[L1] 畦間 (雑草茎葉散布)	2	30 60			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
	1		2	31 60			<0.005 <0.005	<0.005 <0.005

注）[L1]：5%液剤、[L2]：24%液剤、[L3]：10%液剤、[L4]：7%液剤
／：該当なし
・データが検出限界未満の場合には、検出限界値に<を付して記載した。
・農薬の使用量、使用回数及び使用時期（PHI）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、使用量、使用回数及び PHI に [a] を付した。

＜別紙４：畜産物残留試験成績＞

① ウシ①

試料	残留値(μg/g[#])							
	25 mg/kg 飼料[#] 投与群		80 mg/kg 飼料[#] 投与群		170 mg/kg 飼料[#] 投与群			対照群
	個体 1	個体 2	個体 3	個体 4	個体 5	個体 6	個体 7 [a]	
肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.09	0.01	0.02
腎臓	0.07	0.13	0.15	0.21	0.22	0.21	0.04	0.02
心筋	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.03	<0.01	0.01
胸筋/内転筋	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	0.01
腎周囲脂肪	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	<0.01	<0.01

[#]：パラコートイオン換算値

[a]：パラコートを 31 日間混餌投与後に、基礎飼料が 12 日間給餌された。

② ウシ②

試料採取日(日)		乳汁中残留放射能濃度(μg/g[#])		
		個体 1	個体 2	個体 3
1	午後	0.002	-0.001	-0.001
2	午前	0.002	0.011	0.009
	午後	0.006	0.037	0.046
3	午前	0.003	0.011	0.023
	午後	0.009	0.012	0.033
4	午前	0.003	0.004	0.013
	午後	0.002	0.002	0.008
5	午前	0.007	0.000	0.007
	午後	0.002	0.002	0.006
6	午前	0.000	0.001	0.005
	午後	0.002	-0.001	0.002
7	午前	0.001	0.000	0.004
	午後	0.001	-0.001	0.004
8	午前	0.003	-0.001	0.001
	午後	／	-0.001	0.002

／：該当なし

[#]：パラコートイオン換算値

③ ニワトリ

－全卵－

試料採取日（日）	残留値(μg/g#)						
	6 mg/kg 飼料# 投与群		13 mg/kg 飼料# 投与群		30 mg/kg 飼料# 投与群		
	B1*	B2*	C1*	C2*	D1*	D2*	D3*
1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
5	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.03	<0.005	<0.005
7	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.04	0.02	0.02
14	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.05	0.02	0.03
21	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.05	0.02	0.04
28	<0.005	<0.005	0.02	0.02	0.06	0.02	0.04
35/36	0.01	<0.005	0.01	0.02	0.03	0.03	0.04
42(休薬 7 日)						<0.005	<0.005
49(休薬 14 日)							<0.005

／：該当なし
検出限界：0.005 μg/g
#：パラコートイオン換算値
*：10 羽/群（6 及び 13 mg/kg 飼料投与群については、2 群設けられた。）

－卵黄及び卵白－

試料採取日（日）	残留値(μg/g#)	
	30 mg/kg 飼料#投与群	
	卵黄	卵白
22	0.19	<0.005
28	0.12	<0.005
32	0.13	<0.005
35	0.12	<0.005
39(休薬 4 日)	0.10	<0.005
42(休薬 7 日)	<0.005	<0.005
46(休薬 11 日)	<0.005	<0.005
49(休薬 14 日)	<0.005	<0.005

検出限界：0.005 μg/g
#：パラコートイオン換算値

－臓器及び組織－

試料	残留値(μg/g#)						
	6 mg/kg 飼料# 投与群		13 mg/kg 飼料# 投与群		30 mg/kg 飼料# 投与群		
	B1*	B2*	C1*	C2*	D1*	D2*	D3*
試料採取時期	投与終了時		投与終了時		投与終了時	休薬 7 日	休薬 14 日
筋肉(胸部及び大腿部)	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	0.01 0.01	<0.005 <0.005	0.02 0.05 0.02 0.05 0.04 0.04 0.02 0.03 0.03	0.02 0.02 0.02 0.02 0.01 0.01 <0.005 0.02 0.02	0.02 0.01 0.04 0.02 0.02 0.02 0.01 0.02 0.02 <0.005
肝臓	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	0.04 0.10 0.06 0.04 0.04 0.04 0.05 0.08 0.04	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005 <0.005
腎臓	0.02 0.01	<0.005 <0.005	0.06 0.04	0.06 0.06	0.13 0.14	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
腹部脂肪	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
皮膚及び皮下脂肪	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	0.02 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 0.02 0.02 0.03 0.03 0.02 0.03 <0.005 0.01	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005

注）臓器及び組織中残留値は、5 匹/亜群又は個体別の分析値を示す。
検出限界：0.005 μg/g
#：パラコートイオン換算値
*：10 羽/群（6 及び 13 mg/kg 飼料投与群については、2 群設けられた。）

④　ブタ

試料	試料採取日(日)	残留値(μg/g#)		
		15 mg/kg 飼料# 投与群	50 mg/kg 飼料# 投与群	150 mg/kg 飼料# 投与群
肝臓	21	<0.01	<0.01	0.05
	30	<0.01	0.03	<0.01
	36(休薬 6 日)	0.01、<0.01	<0.01、<0.01	<0.01、<0.01
腎臓	21	<0.01	0.09	0.40
	30	<0.01	0.04	0.33
	36(休薬 6 日)	<0.01、<0.01	<0.01、<0.01	0.03、0.01
心臓	21	0.05	0.03	(0.19 、0.22)[a]
	30	<0.01	0.03	0.12
	36(休薬 6 日)	<0.01、<0.01	<0.01、<0.01	0.02、0.03
肺	21	<0.01	<0.01	<0.01
	30	<0.01	0.02	(0.08、0.15)[a]
	36(休薬 6 日)	<0.01、0.01	<0.01、<0.01	0.02、0.02
筋肉	21	<0.01	0.02	(0.10、0.09)[a]
	30	<0.01	0.02	0.04
	36(休薬 6 日)	<0.01、0.01	<0.01、0.01	0.02、0.01
脂肪	21	<0.01	(0.01、0.01)[a]	(0.03、0.03)[a]
	30	<0.01	<0.01	(0.02、0.01)[a]
	36(休薬 6 日)	<0.01、<0.01	<0.01、<0.01	<0.01、<0.01

注）対照群を除く各投与群における残留値は、回収率による補正値。
検出限界：0.01 μg/g
#：パラコートイオン換算値
[a]：同一試料での 2 回の分析結果

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 6 日付け 25 消安第 1098 号）
3. 平成 6 年度有害物質等残留防止緊急対策事業　抗菌性飼料添加物等の食肉等への残留状況調査（平成 7 年 3 月）：社団法人日本科学飼料協会、未公表
4. JMPR①：“Paraquat”, Pesticide residues in food- 2004 evaluations. Part I, Residues, p 533-698（2004）
5. 食品健康影響評価について（平成 25 年 6 月 11 日付け厚生労働省発食安 0611 第 24 号）
6. 農薬抄録　パラコート（除草剤）（平成 24 年 11 月 15 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
7. 農薬抄録　パラコート（除草剤）（平成 28 年 6 月 20 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
8. The Excretion of ^{14}C-Paraquat by the Cow: Imperial Chemical Industries Limited Industrial Hygiene Research Laboratories, 1964 年、未公表
9. Paraquat, Residue Transfer Study with Laying Hens Fed on a Diet Containing the Herbicide: ICI Agrochemicals Jealott's Hill Research Station(GLP), 1988 年、未公表
10. Paraquat, Residue Transfer and Toxicology Trial in Young Growing Pigs: ICI Plant Protection Limited, 1975 年、未公表
11. Paraquat - A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in B6C3F1 Female Mice, Final report Amendment 1(GLP): Charles River Laboratories Ashland, LLC and ImmunoTox®, Inc., 2016 年、未公表
12. JMPR②：“Paraquat”, Pesticide residues in food-2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.124-150（2004）
13. JMPR③：“Paraquat”, Pesticide residues in food-2003. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.165-171（2003）
14. JMPR④：“Paraquat”, Pesticide residues in food- 2003 evaluations. Part II, Toxicology, p 203-266（2003）
15. EC : Review report for the active substance paraquat, Finalised in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 3 October 2003 in view of the inclusion of paraquat in Annex I of Directive 91/414/EEC（2003）

16. EPA ① : Reregistration Eligibility Decision(RED), Paraquat Dichloride.（1997）
17. EPA② : Paraquat Dichloride, HED Human Health Risk Assessment for the Expansion of Representative Commodity Use on Potato to Tuberous and Corm Vegetables Subgroup 1C（2014）
18. EPA③ : Paraquat Dichloride, Draft Human Health Risk Assessment in Support of Registration Review（2019）
19. EPA④ : Paraquat Dichloride: Review of the paraquat dichloride open literature for Registration Review（2019）
20. EPA⑤ : Paraquat Dichloride: Systematic review of the literature to evaluate the relationship between paraquat dichloride exposure and Parkinson's disease（2019）
21. EPA⑥ : Paraquat Dichloride: Tier II Epidemiology Report（2019）
22. EPA⑦ : Paraquat Dichloride, Interim Registration Review Decision Case Number 0262（2021）
23. APVMA① : CHEMICAL REVIEW PROGRAM, Review of the Mammalian Toxicology and Metabolism/Toxicokinetics of PARAQUAT, SUMMARY REPORT（2016）
24. APVMA② : CHEMICAL REVIEW PROGRAM, Review of the Mammalian Toxicology and Metabolism/Toxicokinetics of PARAQUAT, Supplement I: TOXICOLOGY（2016）
25. APVMA③ : CHEMICAL REVIEW PROGRAM, Review of the Mammalian Toxicology and Metabolism/Toxicokinetics of PARAQUAT, Supplement II: NEUROTOXICOLOGY（2016）
26. HC① : Proposed Acceptability for Continuing Registration PACR2004-41, Re-evaluation of Paraquat Dichloride（2004）
27. HC② : Re-evaluation Decision Document　RRD2006-13, Paraquat Dichloride（2006）
28. EPA⑧ : Paraquat; Summary of hazard and Science Policy Council(HASPOC) Meeting of April 12, 2012: Recommendation on the need for a developmental toxicity study in rabbits.（2012）
29. EPA⑨ : Paraquat: Response to Comments on the Draft Human Health Risk Assessment（2020）
30. 食品健康影響評価に係る提出資料について（回答）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
31. 食品健康影響評価に係る提出資料について（回答）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表