

(案)

農薬・添加物評価書

ピリメタニル

2011年2月1日

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	○ 審議の経緯..... 3
4	○ 食品安全委員会委員名簿..... 3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... 3
6	○ 要約..... 5
7	
8	I. 評価対象農薬・添加物の概要..... 6
9	1. 用途..... 6
10	2. 有効成分の一般名..... 6
11	3. 化学名..... 6
12	4. 分子式..... 6
13	5. 分子量..... 6
14	6. 構造式..... 6
15	7. 開発及び評価要請の経緯..... 6
16	
17	II. 安全性に係る試験の概要..... 7
18	1. 動物体内運命試験..... 7
19	(1) ラット..... 7
20	(2) マウス..... 11
21	(3) 畜産動物(ウシ)..... 12
22	2. 植物体内運命試験..... 12
23	(1) りんご..... 12
24	(2) ぶどう..... 13
25	(3) にんじん..... 14
26	(4) トマト..... 15
27	(5) リーフレタス..... 16
28	(6) いちご..... 17
29	(7) 輪作作物..... 18
30	3. 土壌中運命試験..... 19
31	(1) 好氣的土壌中運命試験①..... 19
32	(2) 好氣的土壌中運命試験②..... 20
33	(3) 好氣的・嫌氣的土壌中運命試験..... 20
34	4. 水中運命試験..... 21
35	(1) 加水分解試験..... 21
36	(2) 水中光分解試験..... 21
37	5. 土壌残留試験..... 22
38	6. 作物残留試験..... 22

1	7. 一般薬理試験	22
2	8. 急性毒性試験	23
3	(1) 急性毒性試験	23
4	(2) 急性神経毒性 (ラット)	23
5	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
6	10. 亜急性毒性試験	24
7	(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) [1990年、GLP]	24
8	(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) [1991年、GLP]	25
9	(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) [1991年、GLP]	26
10	(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [2001年]	27
11	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
12	(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) [1992年、GLP]	28
13	(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1993年、GLP]	29
14	(3) 18か月間発がん性試験 (マウス) [1993年、GLP]	30
15	12. 生殖発生毒性	31
16	(1) 2世代繁殖試験 (ラット) [1993年、GLP]	31
17	(2) 発生毒性試験 (ラット) [1991年、GLP]	32
18	(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1991年、GLP]	33
19	13. 遺伝毒性試験	34
20	14. その他の試験	35
21	(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響 [1998年]	35
22	(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響 [1991年]	35
23	(3) ラットの甲状腺に対する影響① [1992年、GLP]	36
24	(4) ラットの甲状腺に対する影響② [1992年、GLP]	37
25	15. 一日摂取量の推計等	38
26	16. 耐性菌の選択	39
27	(1) 真菌以外の微生物 (細菌等) に対する作用について	39
28	(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について	39
29	(3) 耐性の伝達について	40
30		
31	III. 食品健康影響評価	41
32		
33	・別紙1: 代謝物/分解物略称	46
34	・別紙2: 検査値等略称	48
35	・別紙3: 作物残留試験 (海外)	49
36	・参照	50
37		
38		
39		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2006年 5月 30日 インポートトレランス設定の要請
2010年 4月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0430 第 1 号）
2010年 5月 10日 関係書類の接受（参照 2～9）
2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)		
納屋聖人（座長）	代田真理子	福井義浩
林 真（座長代理）	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田 清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友恵	吉田 緑
小林裕子	根本信雄	若栗 忍
三枝順三	八田稔久	

佐々木有

平塚 明

1

2 [調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員]¹

塚本徹哉

頭金正博

中江 大

3

4

5

¹ 「農薬であつて農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要 約

殺菌剤「ピリメタニル」(CAS No. 131341-86-1)は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、食品添加物指定の要請書及びインポートトレランス設定の要請に関する資料並びに JMPR、米国及び EU が行った評価を基に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、マウス及びウシ)、植物体内運命(りんご、ぶどう、にんじん、トマト、リーフレタス及びいちご)、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び尿路系(膀胱拡張等、マウス)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性が認められる 300 mg/kg 体重/日で矮小児並びに 13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が発現したが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められず、ラットの発生毒性試験では催奇形性は認められなかった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 17 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

【事務局より】

発生毒性試験の考察について、食品健康影響評価のページの納屋専門委員のコメントを踏まえ、修文しました。

1 **I. 評価対象農薬・添加物の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤（添加物としては防ばい剤）

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ピリメタニル

7 英名：pyrimethanil (ISO 名)

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アニリン

12 英名：N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline

13 **CAS (No.131341-86-1)**

14 和名：4,6-ジメチル-N-フェニル-2-ピリミジンアミン

15 英名：4,6-dimethyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

16

17 **4. 分子式**

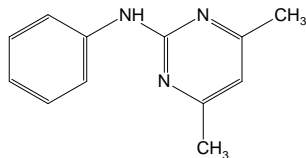
C₁₂H₁₃N₃

17 **5. 分子量**

199.26

17

18 **6. 構造式**



19

20

21 **7. 開発及び評価要請の経緯**

22 ピリメタニルは、シェーリング AG（現バイエルクロップサイエンス AG）によ
23 って開発されたアニリノピリミジン系殺菌剤である。本剤は、糸状菌のメチオニン
24 生合成を阻害し、糸状菌を直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵
25 素の菌体外への分泌を阻害することにより植物への感染を防ぐとされている。

26 我が国では1999年に農薬登録されたが2005年に失効し、現在は農薬として登録
27 されていない。今回、インポートトレランス設定の要請（高麗人参）がなされてい
28 る。また、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いる。

29 さらに我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗、変敗
30 の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのような
31 ものは添加物に該当する。ピリメタニルは防ばい目的で収穫後の農作物に使用され
32 ることが見込まれ、添加物指定等について事業者から厚生労働省に指定要請がなさ
33 れている。

34

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 食品添加物指定の要請書 (2010年)、JMPR資料(2007年)、米国資料(2004
3 年)及びEU資料(2005年)を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量
4 の推計結果等を整理した。(参照3~7)

5
6 各種運命試験[II-1~4]は、ピリメタニルのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で
7 標識したもの(以下、「[phe- ^{14}C]ピリメタニル」という)又はピリミジニル基の2
8 位の炭素を ^{14}C で標識したもの(以下「[pyr- ^{14}C]ピリメタニル」という)を用いて
9 実施された。標識位置が不明のものは、その旨を記した。放射能濃度及び代謝物濃
10 度は特に断りがない場合はピリメタニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値
11 等略称は別紙1及び2に示されている。

12 13 1. 動物体内運命試験

14 (1) ラット

15 ① 吸収

16 a. 血中濃度推移

17 SDラット(一群雄24匹)に[phe- ^{14}C]ピリメタニルを11.8 mg/kg体重(以下、
18 [1.(1)①、③及び④]において「低用量」という)又は800 mg/kg体重(以下、
19 [1.(1)①、③及び④]において「高用量」という)で単回経口投与し、血中濃
20 度推移について検討された。

21 薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

22 低用量群では、投与後速やかに C_{\max} に達した。 T_{\max} の比較により、高用量群
23 では低用量群と比較して吸収の遅延が示唆された。また、~~AUC及び C_{\max} は、高~~
24 ~~用量群では低用量群の10倍程度であり、投与量の違いに比べて増加の程度は小~~
25 ~~さく、高用量群では吸収が飽和していることが示唆された。~~ 小澤専門委員削除

26 【頭金専門委員コメント】

薬物動態パラメータは通常は、親化合物を指標にして算出されますが、表1のデータは総放射能を指標にしている理由がわかりません。また、AUCについては、親化合物を指標にした場合、高用量群は低用量群と比較して、ほぼ投与量に比例しています。一方、総放射能を指標にした場合は、10倍程度は誤りで、95倍程度になります。要請者資料にも同様の記載がありますが、誤りだと思います。高用量群では吸収過程が飽和して、遅延していることは、 C_{\max} と T_{\max} のデータから理解できます。

【事務局より】

運命試験については、この頁のはじめに記載してありますように、「放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリメタニルに換算した。」という前提に基づいて

おります。

【小澤専門委員コメント】

高用量群の C_{max} が投与量比に従って増加しなかった（10 倍程度にとどまった）のは、吸収の遅延を反映したものだと思います。一方、AUC は頭金先生のご指摘通り、投与量比により近いです。実際、単回投与後の尿中、糞中排泄のデータをみる限り、高用量群で未吸収分が増えているかということ必ずしもそうではないようです。そこで、文章中の「また、AUC 及び C_{max} は、・・・」は削除、と思います。（ところで、「吸収の飽和」は薬物輸送体の専門家には特に受け入れ難い言い回しなので避けて頂ければ、と思います。）

本剤のように速やかに B に代謝される場合は、厳密には血中動態を総放射エネルギーの推移で書くのはおかしいかもしれません。しかし、標識体を投与してその血中放射能を測定することは通常行われていることなので、断り書きがあればよいと思います。

血漿中代謝物について検討された結果、低用量群では親化合物、B、B の硫酸抱合体、C、D 及び F が認められ、B が最も多くを占めた。高用量群では、B の硫酸抱合体及び F は認められず、親化合物が最も多くを占めた。（参照 3）

（要請書 安全性に関する資料：101～103 頁）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与群		T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC
雄	11.8 mg/kg 体重	0.735	4.62	4.80	11.3
	800 mg/kg 体重	3.94	56.5	11.8	1,080

b. 吸収率

単回投与による排泄試験 [1. (1)④ a.] で得られた尿中排泄率及びケージ洗浄液中の放射エネルギーから、低用量群および高用量群とも吸収率は 78%以上と推定された。（参照 3）頭金専門委員修文

（要請書 安全性に関する資料：90～91 頁）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe- ^{14}C]ピリメタニルを 10 又は 800 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射エネルギー濃度は表 2 に示されている。

いずれの用量においても、消化管を除くと甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。800 mg/kg 体重投与群ではさらに卵巣でも濃度が高かった。両投与群における組織中放射エネルギー濃度の違いは、投与量の違い

1 (80倍)に比べると少なかった。(参照3)

2 (要請書 安全性に関する資料：97～100頁)

3
4 表2 主要組織における残留放射濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ¹⁾	最終試料採取時間 ²⁾
¹⁴ C- ピリメタ ニル	10	雄	甲状腺(44.9)、腎脂肪(42.4)、消化管(38.0)、副腎(30.4)、腎臓(22.5)、肝臓(11.6)、カーカス(5.10)、血漿(5.05)、その他(4.00未満)	消化管(0.728)、肝臓(0.407)、甲状腺(0.273)、腎臓(0.240)、副腎(0.240)、カーカス(0.118)、その他(0.100未満)
		雌	甲状腺(72.6)、腎脂肪(72.6)、副腎(52.3)、消化管(24.2)、卵巣(22.1)、腎臓(15.9)、肝臓(11.8)、カーカス(6.81)、血漿(4.75)、脾臓(4.74)、肺(4.70)、その他(4.00未満)	消化管(1.09)、副腎(0.546)、肝臓(0.474)、腎臓(0.235)、カーカス(0.167)、卵巣(0.108)、その他(0.100未満)
	800	雄	消化管(8,050)、腎脂肪(788)、甲状腺(787)、副腎(410)、肝臓(157)、肺(150)、腎臓(145)、カーカス(125)、骨格筋(79.3)、心臓(58.0)、血漿(47.9)、その他(45.0未満)	甲状腺(64.2)、消化管(38.6)、肝臓(31.0)、腎臓(23.9)、副腎(20.8)、全血(9.18)、カーカス(6.68)、腎脂肪(6.40)、肺(6.03)、脾臓(4.90)、心臓(4.47)、血漿(3.23)、その他(2.00未満)
		雌	消化管(7,320)、腎脂肪(1,780)、甲状腺(1,620)、副腎(897)、卵巣(668)、肺(291)、肝臓(263)、腎臓(173)、カーカス(170)、脳(113)、心臓(109)、骨格筋(86.5)、脾臓(77.1)、血漿(57.4)、その他(55.0未満)	甲状腺(185)、消化管(83.4)、肝臓(33.8)、副腎(33.1)、腎臓(26.5)、腎脂肪(12.1)、カーカス(10.8)、全血(9.19)、卵巣(7.35)、肺(6.83)、脾臓(5.47)、心臓(4.74)、血漿(4.01)、その他(2.00未満)

5 1)：低用量群は投与1時間後、高用量群は投与2時間後。

6 2)：低用量群は投与24時間後、高用量群は投与48時間後。

7
8 **③ 代謝**

9 排泄試験 [1. (1)④ a. 及び b.] で得られた低用量及び高用量単回投与並びに反
10 復投与後の尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

11 尿及び糞中代謝物は表3に示されている。

12 尿及び糞ともに、極性物質が最も多くを占め、その量は反復投与群で増加した。

13 尿中に親化合物は認められず、主要代謝物はB(10.7～38.1%TRR)及びBの
14 硫酸抱合体(8.3～14.7%TRR)であった。高用量群ではCも多く認められた
15 (11.5%TRR)。糞中の主要代謝物も同様にB(6.8～23.6%TRR)及びBの硫
16 酸抱合体(6.4～8.8%TRR)であったが、Bは反復投与群では単回投与群に比べ
17 て極めて少なかった。糞中からは親化合物が3.5～11.1%TRR認められた。尿及

1 び糞中の代謝パターンにはわずかな差が認められ、投与量の増加に伴って C 及び
2 F の尿中排泄が増加した。

3 ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方又は両芳香
4 環の酸化であった。(参照 3)

5 (要請書 安全性に関する資料 : 94~96 頁)

7 表 3 尿及び糞中代謝物 (%TRR)

	投与群 (投与量)	試料	ピリメタニル	代謝物
単 回 投 与	11.8 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(38.6)、B(38.1)、B の硫酸抱合体 (14.7)、E(6.0)、D(1.4)
		糞	6.2	極性物質(29.4)、B(22.6)、C(10.3)、B の 硫酸抱合体(6.4)、F(4.5)、E(2.7)、D(1.5)、
	800 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(30.9)、B(26.9)、C(11.5)、B の 硫酸抱合体(8.3)、E(5.2)、F(4.8)、D(1.8)、
		糞	11.1	極性物質(36.9)、B(23.6)、B の硫酸抱合体 (8.1)、E(4.8)、C(3.8)、D(1.8)
反 復 投 与	10 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(51.6)、B の硫酸抱合体(11.2)、 B(10.7)、E(7.0)、C(1.7)、D(1.5)
		糞	3.5	極性物質(55.4)、C(9.3)、B の硫酸抱合体 (8.8)、F(7.4)、D(3.6)

8 — : 検出されず

9
10 ④ 排泄

11 a. 単回投与

12 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-¹⁴C]ピリメタニルを低用量又は高用量で
13 単回経口投与し、排泄試験が実施された。

14 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

15 排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95%TAR 以上、
16 高用量群で 62%TAR 以上が、また 96 時間の尿及び糞中には低用量群でほぼ全量
17 が、高用量群で 94%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。投
18 与 96 時間後の組織中残留放射エネルギーは低く、低用量群ではカーカス及び肝臓で
19 0.082~0.223 µg/g 検出された以外、放射能は検出されなかった。高用量群では、
20 肝臓及び腎臓で 6.85~11.3 µg/g 検出され、他の組織では 5.5 µg/g 未満であった。

21 (参照 3) 頭金専門委員修文

22 (要請書 安全性に関する資料 : 90~91 頁)

1

表 4 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	11.8 mg/kg 体重				800 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
性別								
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	78.7	19.4	75.3	20.3	54.0	8.9	56.7	9.9
投与後 96 時間	81.4	20.9	78.6	22.8	79.2	15.5	79.3	18.2

2

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

3

4

b. 反復投与

5

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に非標識ピリメタニルを 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、[phe-¹⁴C]ピリメタニルを 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、排泄試験が実施された。

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

(2) マウス

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

表 5 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別				
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	80.0	21.0	86.6	13.4
投与後 96 時間	85.5	23.8	91.9	16.6

29

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

1
2 **(3) 畜産動物 (ウシ)**

3 泌乳牛 (品種及び頭数不明) に ^{14}C -ピリメタニル (標識位置不明) を 10 ppm
4 (0.4 mg/kg 体重/日相当) で 7 日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施さ
5 れた。

6 試料として、早朝 (7 時半前後) と夕方 (16 時前後) の 1 日 2 回採取された乳
7 汁、24 時間おきに回収された尿及び糞、投与前から経時的に採取された血液及
8 びと殺時 (最終投与後 24 時間以内) に採取された肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、
9 筋肉及び腎脂肪が用いられた。

10 乳汁中の総残留放射能は約 119 時間 (約 5 日) で定常状態に達し (0.069 mg/kg)、
11 その他の測定時には 0.0007~0.065 mg/kg で推移した。組織における総残留放射
12 能濃度は、筋肉、腎脂肪、腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.017、0.036、0.249 及び
13 0.363 mg/kg であった。筋肉及び腎脂肪への残留は非常に低く、代謝物の同定は
14 できなかった。

15 乳汁中の主要代謝物は C (64%TRR) であり、極性代謝物も認められた
16 (27%TRR)。腎臓中代謝物として B (46%TRR)、C (5.4%TRR) 及び E (6.8%TRR)
17 の他、極性代謝物が認められた (42%TRR)。肝臓中の抽出放射能は少なく
18 (28%TRR)、代謝物は検出されなかったが、残りの放射性残留物はタンパク質
19 (48%TRR)、脂質 (9.1%)、RNA (6.7%TRR) 及び硫化グリコアミノグリカ
20 ン (6.0%TRR) に分画された。乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタ
21 ニルは検出されなかった。

22 ピリメタニルの乳牛における代謝は、ラットの結果と類似していた。(参照 4 :
23 239~240 頁、参照 5 : 924~926 頁)

24
以下、2. 植物体内運命試験~6. 作物残留試験まで、上路専門委員より修文いただきました。

25
26 **2. 植物体内運命試験**

27 **【事務局より】**

りんごの体内運命試験について、要請書資料の後に参考として添付されていますが、結果の表がどちらの標識体について示しているか不明、U1 の「6-O-b-D-グルコシルメチル-2-フェニルアミノピリミジン-4-メタノール」に一致する代謝物が JMPR の一覧表にない等、不明な点がありました。しかし、植物体内運命試験は添加物の指定要請の必要資料でないため、要請者への問い合わせができません。したがって、他の作物も含め JMPR の資料を基に評価書を作成しました。

【上路専門委員】了解しました。

28
29 **(1) りんご**

りんご（品種不明）の着色開始（start of red pigmentation）時（果実直径 20～30 mm）に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリメタニル又は[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 33 mg ai/樹で 4 回（計 82 g ai/ha 相当）処理し、植物体内運命試験が実施された。果実及び葉は、最終処理 6 週間後の成熟期に採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

回収放射能のうち、41～45%は果肉から、48%は果皮から得られた。また、果実では 18～19%が表面洗浄液から、71～74%が果実抽出物から回収され、葉では 41～44%が表面洗浄液から、51～53%が葉抽出物から回収された。果実及び葉のいずれにおいても、親化合物がもっとも多くを占め（55～77%）、代謝物として G が果実で 1.5%、葉で 15～16%認められた。両標識体による結果は類似していたことから、芳香環間のアミン結合の開裂は起こらないことが示唆された。（参照 5：927 頁）

表 6 りんご各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	標識体	総残留放射能	抽出放射能 ¹⁾	(抽出放射能)				非抽出放射能
				ピリメタニル	G	その他 ²⁾	未同定	
果実	[phe- ¹⁴ C] ピリメタニル	/	93	77	1.5	1.1-3.4	1.5	7
		14	13	11	0.21	0.15-0.48	0.21	0.98
	[pyr- ¹⁴ C] ピリメタニル	/	89	70	1.5	1.7-3.3	2.5	11
		8.8	7.8	6.2	0.13	0.15-0.29	0.22	0.97
葉	[phe- ¹⁴ C] ピリメタニル	/	93	61	15	0.6-7.5	2	6.7
		63	58	38	9.4	0.38-4.7	1.3	4.2
	[pyr- ¹⁴ C] ピリメタニル	/	95	55	16	0.6-6.9	2.6	4.9
		54	51	30	8.6	0.32-3.7	1.4	2.6

上段：回収放射能に対する% 下段：mg/kg /：該当なし

1)：表面洗浄液を含む。2)：ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。

(2) ぶどう

ぶどう（品種不明）に、水和剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリメタニルを 200 mg ai/樹で 2 回処理し、植物体内運命試験が実施された。処理には自動ピペットを用い、被験物質が植物体の表面にできるだけ均等に拡散するよう、細かい飛沫にして実施された。初回処理は熟成開始時に実施され、最終処理 21 日後に果実及び葉が採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

果実及び葉のいずれにおいても、主な成分は親化合物であり、それぞれ回収放射能の 91% (27 mg/kg) 及び 31% (7.2 mg/kg) を占めた。果実では、親化合物以外に回収放射能の 1.0%を超える代謝物はなかった。葉では、K が回収放射能の 17%、非抽出放射能が 18%を占めた。非抽出放射能の過酷抽出により、高極性代謝物及び親化合物が認められた。（参照 5：928 頁）

1

表 7 ぶどう各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能	表面洗淨液	抽出放射能 ¹⁾	(洗淨液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	K	未同定	
果実	—	56	40	91	0.6	0.1-0.4	3.6
	29.5	17	12	27	0.18	0.03-0.12	1.1
葉	—	23	67	31	17	1.9-2.8	18
	23.3	5.4	16	7.2	3.9	0.44-0.65	4.2

2

上段：回収放射能に対する% 下段：mg/kg /：該当なし

3

4

(3) にんじん

5

にんじん（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを土壌又は葉面処理し、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表 8 に示されている。

6

7

8

9

表 8 にんじんにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区	処理量 (kg ai/ha)		試料採取時期
	1 回目 ¹⁾	2 回目 ²⁾	
土壌処理区	0.77	0.99	①1 回目処理 1 日後
葉面処理区 I	0.77	0.99	②1 回目処理 21 日後
葉面処理区 II	2.44	2.90	③2 回目処理 1 日後 ④2 回目処理 21 日後 ³⁾

10

1)：BBCH ステージ 43（根部の直径が予想到達サイズの 30%に達した時）

11

2)：BBCH ステージ 47（根部の直径が予想到達サイズの 70%に達した時）

12

3)：④の植物の状態は BBCH ステージ 49（標準的な根部の形及びサイズに達した収穫期）

13

14

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

15

いずれの試料においても、抽出放射能として回収放射能の 83~99%が得られた。そのうち、親化合物が最も多くを占め、回収放射能の 46~98%（葉部：2.3~49 mg/kg、根部：0.13~0.71 mg/kg）であった。回収放射能の 10%以上認められた代謝物は H のみであり、最大で 16%（1.9 mg/kg、2 回目葉面処理 21 日後の葉部）であった。他に、水酸化された親化合物の抱合体である L、M 及び I がそれぞれ回収放射能の 0.1~7.6%検出された。（参照 5：928~930 頁）

16

17

18

19

20

21

【事務局より】

参照 928 頁の試験設計には、葉面処理区が 2 区設定されておりますが、Table 7 及び 8 の結果には葉面処理区が 1 つしか記載されておらず、どちらの結果か明記されていません。

22

23

1

表9 にんじん各試料における総残留放射能及び代謝物

処理	試料	採取 時期	総残留 放射能	抽出 放射能 ¹⁾	(抽出放射能)					非抽出 放射能
					ピリメタニル	H	L	M	I	
葉面 処理	根部	①	/	93	89	-	-	-	-	6.8
			0.44	0.41	0.39	-	-	-	-	0.030
		②	/	87	78	-	-	-	-	13
			0.44	0.38	0.34	-	-	-	-	0.057
	③	/	93	87	0.8	-	-	0.3	7.2	
		0.36	0.33	0.31	0.003	-	-	0.001	0.026	
	④	/	90	86	-	-	-	-	10	
		0.83	0.75	0.71	-	-	-	-	0.083	
葉部	①	/	99	98	0.2	0.1	-	0.1	0.7	
		26.5	26	25	0.052	0.026	-	0.026	0.18	
	②	/	85	46	14	6.4	2.0	7.6	15	
		5.14	4.3	2.3	0.71	0.33	0.10	0.39	0.76	
③	/	98	93	2.0	0.7	0.2	0.8	1.9		
	52.8	52	49	0.11	0.37	0.11	0.42	1.0		
④	/	86	48	16	5.6	2.2	5.7	14		
	12.2	10	5.8	1.9	0.67	0.26	0.68	1.7		
土壌	根部	②	/	95	83	0.3	0.6	0.2	0.1	4.6
			0.23	0.22	0.19	<0.001	0.001	-	-	0.010
	④	/	85	70	1.3	1.0	1.2	0.6	15	
		0.18	0.15	0.13	0.002	0.002	-	-	0.027	
葉部	②	/	87	75	3.6	0.7	0.7	1.2	13	
		0.3	-	-	0.011	0.002	0.002	0.004		
④	/	88	53	7.3	1.9	1.9	2.8	18		
	0.89	-	-	0.065	0.017	0.017	0.025			

2 上段：回収放射能に対する% 下段：mg/kg /：該当なし、-：検出されず

3 1)：葉部については表面洗浄液を含む。

4

5 (4) トマト

6 トマト（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[phe-¹⁴C]ピリメタニル又は
7 [pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 40 mg ai/樹で 4 回、7 日間隔で葉面処理する植物体内
8 運命試験が実施された。初回処理は、果実の熟成開始時に実施された。各処理
9 後果実及び葉を速やかに採取し、最終収穫は収穫期（初回処理 29 日後又は最終
10 処理 8 日後）に行った。

11 各試料における総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

12 残留放射能の多くが表面洗浄液から回収され、収穫期の果実及び葉で回収放射
13 能の 67～91%を占めた。果実及び葉のいずれにおいても、抽出放射能及び表面
14 洗浄液中の主な成分は親化合物であり、回収放射能の 95～97%（果実で 57～59
15 mg/kg、葉で 760～2,700 mg/kg）を占めた。代謝物はいずれも 1.1%以下（果実
16 で 0.67 mg/kg 以下、葉で 14 mg/kg 以下）であり、親化合物の水酸化体及び抱合
17 体、未同定代謝物等であった。標識体位置の違いによる抽出放射能及び代謝物
18 プロファイルに差は認められなかった。（参照 5：930～932 頁）

1
2

表 10 トマト各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	採取 時期	総残留 放射能	表面 洗浄液	抽出 放射能	(洗浄液+抽出放射能)			非抽出 放射能
					ピリメタニル	その他 ¹⁾	未同定 ²⁾	
[pyr- ¹⁴ C]ピリメタニル								
果実	最終処理 直後	/	97	NA	NA	NA	NA	3.4
		700	/	/	/	/	/	/
果実	最終処理 8日後	/	91	7.2	97	0.2-0.36	0.16-1.1	0.23
		61	/	4.4	59	0.12-0.22	0.10-0.67	0.14
葉	最終処理 直後	/	97	NA	NA	NA	NA	2.6
		11,000	/	/	/	/	/	290
葉	最終処理 8日後	/	67	32	96	0.08-0.51	0.1-0.53	1.0
		790	/	250	760	0.63-4.0	0.79-4.2	7.9
[phe- ¹⁴ C]ピリメタニル								
果実	最終処理 直後	/	99	NA	NA	NA	NA	0.82
		960	950	/	/	/	/	7.9
果実	最終処理 8日後	/	88	9.3	97	0.12-0.27	0.08-0.3	0.21
		59	52	5.5	57	0.071-0.16	0.047-0.18	0.12
葉	最終処理 直後	/	98	NA	NA	NA	NA	2.1
		14,000	14,000	/	/	/	/	300
葉	最終処理 8日後	/	88	12	95	0.2-0.5	0.05-0.06	0.66
		2,800	2,500	340	2,700	5.6-14	1.4-1.7	18

3 上段：回収放射能に対する% 下段：mg/kg /：該当なし、NA：分析されず

4 1)：ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。 2)：未同定又は未分離の代謝物。

5

6 (5) リーフレタス

7 リーフレタス（品種不明）に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 800 g
8 ai/ha の用量でとなるように2回処理し、1回目処理直後、2回目処理7日後及び
9 収穫期（2回目処理21日後）に採取した葉部を試料とする植物体内運命試験が
10 実施された。

11 各試料における総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

12 残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出物中に存在した。回収放射能のうち
13 最も多く認められたのは親化合物であり、44～92%を占めた。加水分解により、
14 B 及び C がいずれも回収放射能の 8%未満で認められた。（参照 5：932～933
15 頁）

16

17

1

表 11 リーフレタス各試料における総残留放射能及び代謝物

採取時期	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	B	C	
1回目処理直後	/	93	6.1	92	-	-	0.5
	99	92	6.0	91	/	/	0.50
2回目処理7日後	/	63	29	80	1.4	1.7	8.2
	18	11	5.2	14	0.25	0.31	1.5
2回目処理21日後	/	32	52	44	4.5	7.9	6.2
	4.2	1.3	2.2	1.8	0.19	0.33	0.26

2 上段：回収放射能に対する% 下段：mg/kg /：該当なし

3

4 (6) いちご

5 温室栽培のいちご（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-14C]ピリメ
6 タニルを 1,000 g ai/ha の用量で土壌処理する植物体内運命試験が実施された。
7 処理 3、15 及び 28 日後に果実、茎、葉及び根に分けて採取し、分析された。

8 各試料における残留放射能は表 12 に示されている。

9 葉及び茎の総残留放射能濃度は、採取時期によらずほぼ一定であった（0.03～
10 0.04 mg/kg）。果実では、処理 15 日後に最高値 0.6 mg/kg を示し、処理 28 日後
11 には 0.02 mg/kg に減少した。これは果実重量の増加によるものと考えられた。
12 根についての結果は報告されていない。

13 各採取時期にクロロホルム抽出により回収された放射能を考慮すると、親化合
14 物の最高値は処理 15 日後に 0.52 mg/kg と推定され、処理 28 日後には 0.05
15 mg/kg 未満に減少したと推定されたものと考えられた。抽出放射能の特徴づけ及
16 び同定は実施されていない。（参照 5：933 頁）

17

18

表12 いちご各試料における残留放射能

試料	処理後日数 (日)	総残留放射能 (mg/kg)	抽出放射能	(抽出放射能)		非抽出放射能
				クロロホルム抽出	メタノール/水抽出	
果実	3	0.4	2.2	-	2.2	98
	15	0.6	87	87	0.2	13
	28	0.02	33	24	8.4	67
葉及び茎	3	0.04	7	6.4	1.4	93
	15	0.03	64	58	7.8	36
	28	0.04	75	72	9.9	25

19 -：20 dpm未満

20 ・抽出放射能及び非抽出放射能の数値は回収放射能に対する%

21 ・クロロホルム抽出物は親化合物、メタノール/水抽出物は水酸化された親化合物の抱合体と推定され
22 る（いずれも同定されていない）。

23

24 以上の植物体内運命試験の結果から、放射能成分の構成に標識位置による差は
25 認められなかった。ピリメタニルの植物における代謝は、3つの異なるタイプの

1 作物（果実、根菜類及び葉菜類）による試験によって適切に定義された。ピリメ
2 タニルはほとんど代謝されず、残留成分の多くを親化合物が占めた。いずれの標
3 識体を用いた試験においても、代謝プロフィールは類似していたことから、環結
4 合部分の開裂は起こらないことが示唆された。主な代謝物は親化合物の水酸化体
5 及び抱合体であったが、これらは概ね 10%TRR 未満であった。（参照 5：240
6 頁）

8 (7) 輪作作物

9 ~~閉鎖的な条件下における輪作作物への[pyr-¹⁴C]ピリメタニルの取り込みにつ~~
10 ~~いて検討された。~~

11 [pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 2.4 kg ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30 日、130
12 日、300 日後に植え付けた輪作作物（レタス、小麦、ラディッシュ）を植え付け、
13 小麦では 35～190 日、レタス及びラディッシュでは 46～79 日後に収穫し、各作
14 物における ¹⁴C の吸収について検討された。

15 30 日後に植え付けた作物では、総残留放射能が 0.23（ラディッシュの根）～
16 8.2 mg/kg（小麦茎葉）検出され、には、かなりの残留が認められ、ピリメタニ
17 ルとして【事務局より】総残留放射能をピリメタニル換算値で表したものの、というこ
18 ともかもしれないのですが、読み取れません。0.23～8.2 mg/kg 検出された。ピリメタニ
19 ルは 1%TRR（ラディッシュの葉）から 45%TRR（小麦茎葉）を占め、残留濃度
20 としては小麦以外で 0.05 mg/kg 未満であった。た。10%TRR を超える主要代謝
21 物として、O が小麦茎葉及びレタスで認められた。30 日間の作付禁止期間 [PIB
22 （plantback interval）] を設けた後に植え付けた作物では、ピリメタニルは小麦
23 以外では 0.05 mg/kg 未満であった。小麦では、73 日後【事務局より】明記されて
24 いませんが植え付け 73 日後と推定いたしました。]に収穫された穀粒で 0.41 mg/kg、
25 小麦では、35 日後に収穫された未成熟茎葉で 1 mg/kg、73 日後に収穫された穀
26 粒で 0.41 mg/kg、わらで 8.2 mg/kg の総残留放射能が検出され、うち親化合物
27 はそれぞれ<0.001、1.1、<0.001 及び 0.22 mg/kg であった。130 日間の休閑期
28 を設けた試験では、作物中の総残留放射能は 0.01～0.03 mg/kg に減少し、親化
29 合物は 1～26%TRR を占めた。10%TRR を超える抽出性代謝物は認められなか
30 った。

31 また、0.8 kg ai/ha の用量で 3 回処理したじゃがいもを収穫した後、30 日間の
32 休閑期を設け小麦を植えた試験では、ピリメタニル及び代謝物 O の残留は検出限
33 界未満（ピリメタニル：<0.012 mg/kg、O：<0.015 mg/kg、ただし小麦の未成熟
34 茎葉では定量限界未満、<0.05 mg/kg）であった。休閑期から小麦の収穫までの
35 期間は、未成熟茎葉で 128～232 日、わらでは 190～316 日であった。

36 前作に対するピリメタニルの最終処理後、30 日又はそれ以上の休閑期を設け
37 て植え付けられた後作物におけるピリメタニルの残留は、小麦の未成熟茎葉及び
38 わらで検出される可能性を除くと、ほとんど（most likely）定量限界未満（<0.05

mg/kg) であると考えられた。(参照 4 : 241 頁、参照 5 : 939~940 頁)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土(ドイツ)に[phe-¹⁴C]ピリメタニル又は[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 100、200 及び 500 mg/kg の用量で処理し、20°Cの好氣的条件下における土壤中運命試験が実施された。水分量は、乾土 1,000 g に対し水 153 g とし、処理量は十分量の分解物を得るため、両標識体ともに 100、200 及び 300 mg/kg の 3 用量で実施された。試験系は週に 3 回通気された。土壌は処理 33、83、131、186、243、280 及び 321 日後に採取された。

放射能分布及び推移は表 13 に示されている。

ピリメタニルの消失は、500 mg/kg 処理区では標識体による差が認められた。処理 243 日後の親化合物の割合は[phe-¹⁴C]ピリメタニル及び[pyr-¹⁴C]ピリメタニルでそれぞれ 89.4 及び 1.2% TAR であった。[phe-¹⁴C]ピリメタニル処理区では、抽出物中の分解物生成が見かけ上乏しく、10 種類の分解物が同定されたが、単一の成分では最高でも 1.7% TAR しか認められなかった。[pyr-¹⁴C]ピリメタニル処理区では、主要分解物として J が認められ、最大で 58% TAR を占めた。他の 9 種類の分解物はいずれも 1.2% TAR を超えなかった。J の生成は親化合物の減少と相関していたことから、この分解物は親化合物の直接的な分解生成物であることが示唆された。(参照 5 : 935 頁)

表 13 好氣的土壤中運命試験①における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理量 (mg/kg)	処理後 日数 (日)	[phe- ¹⁴ C]ピリメタニル			[pyr- ¹⁴ C]ピリメタニル			
		抽出 放射能	(抽出放射能)		抽出 放射能	(抽出放射能)		
			親化合物	未同定		親化合物	分解物 J	未同定
100 ¹⁾	83	96	94	0.6	95	92	-	1.1
	186	12	7.6	1.3	61	4.8	52	1.5
200 ²⁾	33	101	100	0.3	102	101	0.1	0.5
	186	40	34	1.2	63	3.1	56	1.7
500 ³⁾	83	103	101	0.5	102	100	NA	0.5
	243	94	89	2.9	64	1.2	58	1.7
	321	8.4	2.4	3.7	NA	NA	NA	NA

--: 検出されず。 NA : 分析されず。

1) : 処理 33、243、280 及び 321 日後以降の試料は分析されず。

2) : 処理 243 日後以降の試料は分析されず。

3) : [phe-¹⁴C]ピリメタニル処理区の処理 33 日後、[pyr-¹⁴C]ピリメタニル処理区の処理 33、280 及び 321 日後の試料は分析されず。

1 (2) 好氣的土壤中運命試験②

2 砂壤土（ドイツ）に[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを 1.3 mg/kg となるように処理し、
3 20 ± 2°Cの暗所条件下で最大 364 日インキュベートする好氣的土壤中運命試験が
4 実施された。湿度は最大水分量の 40%に保持（乾土 100 g に対し水 14.9 g）され
5 た。土壤は処理直後、7、14、28、62、90、153、244 及び 364 日後に採取され
6 た。

7 放射能分布及び推移は表 14 に示されている。

8 抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って結合性放射能及び ¹⁴CO₂ が増加し
9 た。抽出放射能中の主な成分はほとんどがピリメタニルであり、分解物として J
10 及び N が認められた。

11 ピリメタニルの推定半減期は、~~一次反応式 (first order kinetics)~~ で約 30 日と
12 算出された。DT₉₀ は約 90 日であった。（参照 5 : 935 ~ 936 頁）
13
14

【事務局より】表 14 は JMPR の 936 頁から引用しました。数値が 2 種類あることについて
の説明が特に記載されておりませんでしたので、そのままの状態です。引用しております。
【上路専門委員】了解。

15
16 表 14 好氣的土壤中運命試験②における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	¹⁴ CO ₂	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0 日	95, 96	92, 94	-	-	1.3, 0.5	-	96, 97
28 日	57, 61	45, 51	5.4, 4.1	-	37, 32	1.7, 1.5	97, 95
90 日	26, 27	12, 14	5.1, 5.3	1.6, 1.1	62, 62	6.5, 6.4	95, 96
364 日	11, 11	4.3, 4.7	1.2, 1.0	0.9, 0.9	62, 63	17, 18	90, 92

17 -: 検出されず

18 【上路専門委員コメント】

(3)の結果と比較するため、表 14 に処理後日数 90 日のデータも追加してください。
→追加しました。（事務局）

19
20 (3) 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験

21 砂壤土（ドイツ）に[pyr-¹⁴C]ピリメタニルを乾土当たり 1.33 mg/kg (~~1 kg ai/ha~~
22 相当)となるように処理し、20 °C、好氣的条件下で30日間、その後湛水し嫌氣
23 的条件下で最大90日間（処理120日後まで）インキュベートする好氣的・嫌氣的
24 土壤中運命試験が実施された。さらに、嫌氣的条件下における新たな分解物を分
25 離する目的で、10倍量（乾土当たり13.4 mg/kg）処理区も設定された。

26 放射能分布及び推移は表15に示されている。

1 処理直後には、処理放射能のすべてが抽出されたが、処理30日後には56%TAR
 2 に減少し、結合性放射能が44%TARに増加した。CO₂への無機化は湛水後に終了
 3 し、¹⁴CO₂は試験期間中ほとんど一定値を示した。¹⁴CO₂は試験終了時に1.6%TAR
 4 認められた。¹⁴CO₂以外の揮発性放射能は試験期間を通して0.1%TAR未満であっ
 5 た。

6 試験終了時の抽出放射能における主な成分は親化合物であった。主要分解物は
 7 Jであり、処理30日後に最大(14%TAR)となった。さらに、痕跡量(最大で
 8 処理37日後に2.2%TAR)のNが検出された。他に14種類の未同定代謝物が検
 9 出されたが、3.8%TARを超えるものはなかった。(参照5:936~937頁)

11 表 15 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験②における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	¹⁴ CO ₂	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0日	100	99	-	-	1.2	-	101
30日	56	28	14	(2.2) ¹⁾	44	1.1	101
<u>90日</u>	<u>44</u>	<u>25</u>	<u>10</u>	<u>0.8</u>	<u>53</u>	<u>1.1</u>	<u>98</u>
120日	47	26	10	1.5	51	1.6	100

12 1): 処理37日後の数値(処理30日後の数値は他の化合物を含む値であったため)。
 13

【上路専門委員コメント】

表 14 の結果と比較するため、表 15 に 90 日目のデータを追加してください。
 →追加しました。(事務局)

14
 15 **4. 水中運命試験**

16 **(1) 加水分解試験**

17 ピリメタニルは、20°C、pH 5、7 及び 9 の条件下において、加水分解に対して
 18 安定であった。詳細については記載されていない。(参照 4 : 240 頁)

19
 20 **(2) 水中光分解試験**

21 ピリメタニルを pH 4 (クエン酸緩衝液) 及び 7 (リン酸緩衝液) の各滅菌緩
 22 衝液に 10 mg/L となるように添加し、条件下で水銀アーク光 (Hg-arc-lamp) に
 23 よる自然光 (>290 nm) を pH 4 では 29.3 ± 2.6 °C で最長 4 日間、pH 7 では
 24 30.1 ± 1.6 °C で最長 28 日間照射する水中光分解試験が実施された。

25 暗所対照区では、97.4~101%の放射能が回収され、ピリメタニルの有意な分
 26 解は認められなかった。照射区での推定半減期は偽一次反応式によりを仮定す
 27 ると (Assuming a pseudo first-order reaction kinetic)、推定半減期は pH 4 で
 28 1.2 日、pH 7 で 76.8 日と算出された。であった。(詳細は表があるので確認)

また、ピリメタニルを蒸留水及びフミン酸を含む pH 7 の滅菌自然水にそれぞれ 10 mg/L となるように添加し、水銀アーク光を 4 日間連続照射する試験が実施された。推定半減期は 47.5 時間と算出された。暗所対照区及び蒸留水における分解はみられなかった。（参照 5：938～939 頁）

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

高麗人参を用いてピリメタニルを分析対象とした海外における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。

朝鮮人参（生人参）におけるピリメタニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫された 1 年目の人参の 0.041 mg/kg であった。（参照 9）

7. 一般薬理試験

ピリメタニルを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌにおける一般薬理試験が実施された。結果は表 16 に示されている。（参照 3）

（要請書 安全性に関する資料：86～89 頁）

表 16 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般症状 (Irwin 法)	SD ラット	雄 4	0、20、141、 1,000 (経口) ^a	141	1,000	一時的な感情鈍麻動物においてこの表現は適切か。 (吉田専門委員) がみられた。
	睡眠時間	SD ラット	雌雄 各 5	0、20、141、 1,000 (経口) ^b	141	1,000	ヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長させた。
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	0、1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^c	1 μg/mL	10	5-HT で誘発された収縮のみ抑制された。 ACh、His、BaCl ₂ による収縮は影響されなかった。
呼吸 循環器 系	呼吸・ 血流量・ 血圧・ 心拍数・ 心機能・ 心電図	ビーグル 犬	雌 3	0、500、1,000 (十二指腸内) ^a	1,000	—	影響なし。

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
消化器 系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、20、141、 1,000 (経口) ^d	1,000	—	影響なし。
神経筋 接合部	摘出横隔膜 神経筋	SD ラット	記載なし	0、1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^e	100	—	影響なし。
血液	溶血作用	NZW ウサギ	雄 3	0、1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>)	100	—	影響なし。
	血液凝固	SD ラット	雌雄 各 10	0、20、141、 1,000 (経口) ^d	1,000	—	影響なし。

1 —：最小毒性量が設定できなかった。

2 ・溶媒は、a：0.5%CMC、b：0.5%MC、c：滅菌蒸留水、d：5%CMC、e：タイロード液が用いられた。

3

4

5

8. 急性毒性試験

6

(1) 急性毒性試験

7

ピリメタニルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3、4)

8

(要請書 安全性に関する資料：1～2 頁、参照 4：237 頁)

9

10

11

表 17 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹 [1989 年、GLP]	4,150	5,970	自発運動低下、筋緊張低下及び運動失調 雄： 3,200 1,600 mg/kg 体重以上、雌：6,400 mg/kg 体重で死亡例 吉田専門委員修正
	ICR マウス 雌雄各 5 匹 [1990 年、GLP]	4,670	5,360	筋緊張低下、自発運動低下、体温低下、円背位、体表及び外陰部の汚れ並びに四肢蒼白 雌雄とも 5,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮	ラット	>5,000		
吸入	ラット	LC50 (mg/L)		
		>1.98		

12

13

(2) 急性神経毒性 (ラット) 吉田専門委員修正

14

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体：0、30、100、1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

15

1000 mg/kg 体重投与群の試験 1 日に一過性の FOB 所見 (歩行及び運動失調、

16

1 雌で散瞳、雄で後肢握力低下、体温低下)、雌雄で自発運動量低下(52%以上の
2 低下)が観察されたが、これらは試験8及び15日には全動物が正常となった。
3 これらの症状は、~~り~~高用量の強制経口投与でみられる一過性で非特異的な影響
4 であると考えられた。無毒性量は100 mg/kg体重であると考えられた。(参照4:
5 236頁、参照6:473頁)

7 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 吉田専門委員修文

8 眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験(ウサギ、動物種系統不明)が実施されており、
9 眼に対して軽微な刺激性が認められ、皮膚に対して刺激性は認められなかった(参
10 照4)

11 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)が実施された
12 結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照3、4)

13 (要請書 安全性に関する資料:73頁、参照4:235頁)

15 10. 亜急性毒性試験

16 (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) [1990年、GLP] 吉田専門委員修文

17 SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、80、800及び8,000ppm)
18 投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0及び8,000ppm投与
19 群には、別途4週間の回復群(雌雄各10匹)が設けられた。

20 各投与群で認められた毒性所見は表18に示されている。

21 800ppm投与群の雄において、小葉中心性肝細胞肥大が2例認められたが、軽
22 度であり、肝重量の増加がないこと(個体別でも対照群の範囲内)、血液生化学
23 的検査における肝逸脱酵素の増加等肝障害に関連する変化がみられないことか
24 ら、毒性影響ではないと考えられた80及び800ppm群の雌においても肝比重量
25 が増加したが、用量相関性がなく、血液生化学的検査における肝逸脱酵素の増加
26 等肝障害に関連する変化がみられないことから、毒性影響ではないと考えられた。
27 800ppm投与群の雌で腎比重量の増加が認められたが、組織学的変化及び腎障害
28 に関連する変化が認められないことから、毒性影響でないと考えられた。

29 回復期間終了後には、8,000ppm投与群の雌雄でMCH及びMCHC増加、雌
30 でMCV増加が認められた。

31 本試験において、8,000ppm投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大及びリ
32 ポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも800ppm(雄:54.5
33 mg/kg体重/日、雌:66.7mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照3)

34 (要請書 安全性に関する資料:3~7頁)

35 (肝薬物代謝酵素に対する影響は[14.(2)]参照)

1 表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ MCH 及び MCHC 増加 ・ 尿蛋白増加 ・ 肝及び腎比重量²増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

2

【吉田専門委員コメント】

評価書本文中に「回復期間終了後には 8,000 ppm 投与群の雌雄で MCH 及び MCHC 増加、雌で MCV 増加が認められた。」とありますが、雌では 13 週で認められておらず、また 2~5% 程度の増加です。毒性といえるのでしょうか。

【松本専門委員コメント】

雄 8,000 ppm の MCH の 5% の変化は気になりましたが、JMPR のラットの 28 日間 Dose range-finding test では、4 倍近い 30,000 ppm で弱い血液変化が見られたに過ぎません。他の試験系でも赤血球系に対する影響は小さいですし、吉田先生がご指摘のように、増加であること、関連項目の変化も見られないことから、この MCH を毒性影響としなくてもよいと思います。

3

4

5 <JMPR>

6 8,000 ppm 投与群の雌雄で体重低下、体重増加抑制、摂餌量減少、茶褐色尿、
7 尿蛋白増加、心、副腎、脾及び胸腺重量低下、肝、腎及び性腺重量増加、肝及び
8 甲状腺細胞肥大が認められた。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞細胞色素沈着の
9 重篤度及び発生頻度の増加から、ラットの甲状腺への影響が示唆された。無毒性
10 量は 800 ppm (54.5 mg/kg 体重/日) であった。(参照 4 : 235 頁)

11

12 (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス） [1991 年、GLP] 吉田専門委員修文

13 ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、80、900 及び 10,000
14 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

15 各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

16 肉眼的に 900ppm 群以上の雌で卵巣囊の拡張が認められたが、マウスでは好発
17 する変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。また病理組織
18 学的検査において、肝臓のグリコーゲンを示す PAS 染色性の低下が全投与群で

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

1 観察されたが、栄養状態を反映したもので、毒性影響とは考えられなかった。

2 本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死等が
3 認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm（雄：139 mg/kg 体重/日、雌：
4 203 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

5 （要請書 安全性に関する資料：8～12 頁）
6

【事務局より】

肉眼的病理検査において、900 ppm 以上投与群の雌で液体貯留を伴う卵巣嚢拡張（10,000ppm 投与群：5/10 例、900 ppm 投与群：4/10 例）がみられておりますが、申請者は自然発生の病変と判断し毒性ではないとしております。本評価書は、その考察を採用した形で作成しております。ご検討ください。

【三枝専門委員コメント】

この月齢での発症数としては多いと思います。当該試験施設でのバックグラウンドデータが必要です。

7
8 <JMPR>

9 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制、Chol 及び T.Bil のわずかな増加、肝重量
10 増加、甲状腺及び腎臓の病理組織学的所見並びに腎臓結石がみられた。甲状腺ろ
11 胞上皮細胞の剥離性壊死及び色素沈着に関連する甲状腺重量の増加が観察され
12 た。無毒性量は 900 ppm（139 mg/kg 体重/日）であった。（参照 4：235 頁）
13

14 表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ 肝比重量増加 ・ 甲状腺暗色化 ・ 尿細管拡張（軽度） ・ 膀胱結石 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死（軽度～重度）、リポフスチン沈着（軽度～重度）	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率減少 ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 膀胱結石、膀胱上皮増生 ・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死（軽度）、リポフスチン沈着（軽度～重度）
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

15
16 **(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） [1991 年、GLP] 吉田専門委員修文**

17 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、6、80 及び 1,000/800
18 mg/kg 体重/日³、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による 90 日間亜急性毒性試験が
19 実施された。

³ 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群は、1,000 mg/kg 体重/日で投与開始後 6 日間に全動物で嘔吐が認められたため、投与 7 日目から 800 mg/kg 体重/日に減じられた。

1 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、流涎、淡黄色便及び投与後 3 時
2 間以内の自発運動低下が認められた。嘔吐は投与後 4 時間以内に認められたこと
3 から、胃消化管の局所刺激を示唆する所見と考えられた。投与量を 800 mg/kg
4 体重/日に減量後は軽減した。80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも稀に嘔吐がみら
5 れたが、全体の 2%に過ぎず稀であることから、投与による直接の影響とは考え
6 られなかった。1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度な体重減少が認めら
7 れた。

8 本試験において、1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐等が認められた
9 ので、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日投与群であると考えられた。(参照
10 3)

11 (要請書 安全性に関する資料：15～19 頁)

12 **【事務局より】**

80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた嘔吐について申請者は以下のように考察し、
影響としておりません。

【申請者の考察】嘔吐の頻度は全投与回数に対して 2%と低いことから、投与の直接影響とは
考えられなかった。

【三枝専門委員コメント】

根拠となる生データが必要です。(800 及び 80 mg 群)

13
14 <JMPR>

15 800 mg/kg 体重/日投与群で下痢、流涎、活動性低下（投与 3 時間後）及び飲
16 水量のわずかな減少が認められたので、無毒性量は 80 mg/kg 体重/日投与群であ
17 ると考えられた。(参照 4：235 頁)

18
19
20 **(4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [2001 年]**

21 SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、60、600 及び 6,000 ppm）
22 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

23 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

24 投与に関連した死亡は認められず、臨床所見、FOB 及び神経組織学的検査に
25 影響は認められなかった。

26 6,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同
27 群の雄では試験第 1 週目のみ統計学的に有意な体重増加抑制（21%）及び摂餌量
28 減少（12%）が認められた。

29 本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、
30 ので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm（雄：38.7 mg/kg 体重/日、雌：44.3 mg/kg
31 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 6：474 頁)

【事務局より】

JMPR では、雄の無毒性量を 6,000 ppm と結論しておりますが、有意差が認められているため本評価書では影響といたしました。ご検討をお願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

神経毒性の NOAEL は 6000、一般毒性は 600 なので、評価書案でよいと思います。

【三枝専門委員コメント】

6,000 ppm 投与群の雄の所見は、一過性の変化ですのであまり意義はないと考えます。なお、ADI 設定には影響しません。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1992 年、GLP] 吉田専門委員修文

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、2、30 及び 400/250 mg/kg 体重/日⁴、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量減少、血液凝固時間短縮~~トロンボテスト~~の軽度減少、雄で WBC 及び Neu 増加が認められた。嘔吐及び体重増加抑制は、250 mg/kg 体重/日に減少後は軽減した。

本試験において、400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(要請書 安全性に関する資料 : 20~23 頁)

【事務局より】

「トロンボテストの軽度減少」は、血液凝固時間短縮を示唆していると思われませんが、このままの記述でよろしいでしょうか。

【松本専門委員コメント】

トロンボテスト (TT) : 事務局でこの試験の単位を調べるのが可能ですか?
TT は凝固能の PT に類似するものですが、臨床上ワルファリンの管理を目的とした測定法で、単位が「%」と「時間(秒)」の 2 つ存在すると思います。そして、%の減少は凝固時間の延長を示すので、単位次第で逆になります。(JMPR に“Reduction in clotting time”とはありますが念のため)

【三枝専門委員コメント】

「トロンボテスト」→「トロンボテスト値」

16
17

⁴ 400/250 mg/kg 体重/日投与群は、400 mg/kg 体重/日で投与開始後 1 週間にほとんどのイヌで嘔吐が認められたため、その後 250 mg/kg 体重/日に減じられた。

1 <JMPR>

2 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（雄で6%、雌で17%）、摂餌量低下、
 3 食餌効率低下、飲水量低下、血液凝固時間短縮及び Neu 増加が認められたので、
 4 無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（なお、「90 日間及び1年
 5 間の試験結果を合わせて考慮すると、イヌの無毒性量は 80 mg/kg 体重/日と考え
 6 られた。」の記述あり。）（参照 4：235 頁）

【三枝専門委員コメント】

根拠が不明なのでコメントしようがない。

7

8 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） [1993年、GLP]

9 SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌（原体：0、32、400 及び 5,000 ppm）
 10 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

12 腫瘍性病変については、甲状腺ろ胞細胞腺腫が 5,000 ppm 投与群の雄で 9 例、
 13 雌で 7 例に認められ、雌の発生頻度は有意に高かった。

14 本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認め
 15 られたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：17 mg/kg 体重/日、雌：22 mg/kg
 16 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

17 （要請書 安全性に関する資料：47～65 頁）

18 （甲状腺に対する影響は [14. (3) 及び(4)] 参照）

19

20 表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 好酸性肝細胞巣 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 血小板の増加、Hb、Ht の減少 <p style="text-align: center; border: 1px solid black; display: inline-block; margin: 5px 0;">吉田専門委員追記</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Chol 及び T.Bil 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺コロイド欠乏 ・ 甲状腺褐色色素沈着
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

21

22

表● 甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度 吉田専門委員追記

性別	雄				雌			
	0	32	400	5000	0	32	400	5000
投与量 (ppm)	0	32	400	5000	0	32	400	5000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞腺腫	3	3	4	9	0	3	3	7**
甲状腺ろ胞腺癌	0	1	0	1	0	0	0	0
甲状腺C細胞腫	10	5	5	12	6	10	4	8
甲状腺C細胞癌	1	0	0	0	0	1	0	0

** : P<0.01

<JMPR>

5000 ppm 投与群で体重増加抑制、Chol 及び GGT 増加、剖検所見（甲状腺暗色化）、病理組織学的所見（小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺コロイド枯渇及びろ胞上皮細胞肥大）が認められたので、無毒性量は 400 ppm（17 mg/kg 体重/日）と考えられた。ラットの甲状腺でのみ腫瘍の発生頻度増加がみられた。雌雄ともに、最高用量群で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が対照群及び背景データと比較して高かった。（参照 4：235～236 頁）

（3）18 か月間発がん性試験（マウス） [1993 年、GLP]

ICR マウス（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、16、160 及び 1,600 ppm）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響はみられなかった。対照群を含め、主な死亡原因は雌雄ともにアミロイド症であったが、雄の 1,600 ppm 投与群ではアミロイド症による死亡はみられず、泌尿器系病変による死亡が多くみられた。

1,600 ppm 投与群の雄では、投与 52 週までに死亡又は切迫と殺された動物において包皮炎、包皮腺炎又は膿瘍、精嚢拡張又は精嚢炎、前立腺炎及び凝固腺拡張、膀胱拡張又は膀胱炎等の泌尿器系病変が多量の増加が三枝専門委員修文認められた。同群では最終と殺全動物（51 例）においても、膀胱拡張の発生頻度が増加（対照群 3/51 例に対し 13/51 例）し、用量相関性は明確でないものの、この群における変化は検体投与に関連する変化と考えられた。事務局修文

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄で膀胱拡張等が認められ、雌では毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 160 ppm（20.0 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 1,600 ppm（254 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 3）

（要請書 安全性に関する資料：36～46 頁）

⁵ 実際の試験期間は 80 週間であった。

1 <JMPR>

2 1600 ppm 投与群の雄で投与初期の数週間投与開始後 52 週間でに尿路系病変
3 (膀胱拡張及び肥厚) の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は 160 ppm
4 (20.0 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4 :
5 235 頁)

【三枝専門委員コメント】

投与初期の数週間とは、The first weeks は 52 週までか？

【事務局より】

参照 6 の p466、12 行目に、In the first 52 weeks of treatment・・・とありましてで、
修正しました。

6

7 12. 生殖発生毒性

8 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1993 年、GLP]

9 SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体:0、32、400 及び 5,000 ppm)
10 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

11 親動物では、P 及び F₁ 世代のいずれにも、行動、症状及び死亡に検体投与の
12 影響は認められなかった。P 世代で 2 例、F₁ 世代で 5 例がと殺されたが、無気力、
13 低体温、分娩困難による状態の悪化、瀕死状態、事故、性別を誤った群分け等の
14 理由によるものであり、検体投与との関連は示唆されなかった。検体投与の各群
15 で 1~2 例に死亡や瀕死がみられたが、投与との関連はなかった。事務局修文 5,000
16 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代雌雄で体重増加抑制、P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で生
17 育期の摂餌量減少が認められた。この群の P 世代雌では繁殖率 (86.2%) 及び妊
18 娠率 (83.3%) の統計学的有意な低下が認められたが、いずれも背景データの範
19 囲内 (繁殖率: 80.0~100%、妊娠率: 80.0~100%) であり、検体投与の影響に
20 によるものとは考えられなかった。

【納屋専門委員コメント】

JMPR2007 (参照 6) の P470 では以下のように 6 例の死亡が記載されています。

There were no treatment-related clinical signs or mortalities observed in the P or F1. Rats killed in a moribund condition included two parental females (one at the intermediate dose on day 15 of gestation and one at the highest dose on day 1 of lactation), as well as two F1 females (one at the intermediate dose on day 1 of lactation and one at the highest dose on day 24 of gestation). One F1 male from the group at the lowest dose was found dead on week 11 of the pre-mating period. One F1 female from the group at the lowest dose died as a result of accidents. None of the deaths in either generation were attributed to treatment.

7 例か 6 例かを論じるよりも、「検体投与の各群で 1-2 例に死亡や瀕死がみられたが、

投与との関連はなかった。」とするほうがいいでしょう。

→修正しました。(事務局)

1 児動物では、5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代で体重増加抑制が認められた。
2 400 ppm 投与群の F₂ 世代で生後 7 及び 14 日に平均体重が低く有意差が認めら
3 れたが、F₁ 世代の対照群に近い値であることから検体投与による影響とは考えら
4 れなかった。また、この群の P 及び F₁ 世代同腹児では、空中立ち直り反応が軽
5 度に低下した。5,000 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代の児動物で、空中立ち直り反応
6 に軽度であるが有意な低下がみられたが、事務局修正その他の機能には異常がな
7 いことから、体重増加抑制に関連した軽度の発育遅延によるものと考えられた。

【納屋専門委員コメント】

要請書 安全性に関する資料(参照 3)の P29 では、5000 ppm で空中立ち直り反応
に有意差がみられた旨が記載されています。

→修正しました。(事務局)

8 本試験において、5,000 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認
9 められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 400 ppm (P 雄: 23.1 mg/kg 体
10 重/日、P 雌: 27.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 29.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 34.0 mg/kg
11 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照
12 3)

(要請書 安全性に関する資料: 24~29 頁)

15 <JMPR>

16 繁殖能に対する影響は最高用量でもみられなかった。5000 ppm 投与群の親動
17 物で体重低下(11-13%)及び体重増加抑制(11-17%)、児動物で体重低下(17%)
18 がみられたので、無毒性量は親動物及び児動物で 400 ppm (23.1 mg/kg 体重/日)
19 であった。(参照 4: 236 頁)

21 (2) 発生毒性試験(ラット) [1991 年、GLP] 納屋専門委員修正

22 SD ラット(一群雌 30 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体: 0、7、85 及び
23 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液)投与し、発生毒性試験が実施され
24 た。

25 母動物では、対照群及び 7 mg/kg 体重/日投与群(誤投与)の各 1 例が死亡(誤
26 投与)したが、検体投与に関連した死亡はなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群
27 で脱毛、削瘦、後湾姿勢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

28 胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で平均同腹児重量及び平均胎児体重低下
29 が認められた。

30 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で削瘦等、胎児で平均同
31 腹児重量平均胎児体重低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で

85 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 3)
(要請書 安全性に関する資料 : 30~32 頁)

<JMPR>

ラットにおいて、1000 mg/kg 体重/日までの投与量で胚及び胎児毒性並びに催奇形性はみられなかった。無毒性量は、母動物で 85 mg/kg 体重/日、胚及び胎児で発生毒性に関する無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 4 : 236 頁、参照 6 : 471~472 頁)

【納屋専門委員コメント】

JMPR (参照 6) では発生毒性に関する無毒性量は 1000 mg/kg としていますが、胎児の無毒性量に関する記載はありません。

→修正しました。(事務局)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1991 年、GLP] 納屋専門委員修文

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、7、45 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で消瘦がみられた 3 例、45 mg/kg 体重/日投与群で衰弱した 1 例及び 7 mg/kg 体重/日投与群で骨折した 1 例が切迫と殺された。300 mg/kg 体重/日投与群のと殺例については、剖検において 1 例に肝臓壊死、他の 2 例で胃に暗褐色の液体が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児重量体重が低下し、矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められた。13 胸椎及び 13 肋骨は母体毒性に起因するものと考えられた。胎児の所見の判断については、食品健康影響評価の項で JMPR の判断を含めた修文をいただきましたので、削除しました。(事務局)

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で消瘦等、胎児で平均胎児重量体重低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

(要請書 安全性に関する資料 : 33~35 頁)

<JMPR>

300 mg/kg 体重/日投与群で胎児低体重 (報告書では矮小児と記載されている) がみられたが、これは 300 mg/kg 体重/日投与群の母動物でみられた体重増加抑制、摂餌量低下、胎児の数及び大きさの減少、3 例の死亡といった重篤な母体毒性による二次的なものと考えられた。母動物の無毒性量は 45 mg/kg 体重/日、胎児では発生毒性に関する無毒性量は本試験の最高用量の 300 mg/kg 体重/日と考

1 えられた。ウサギにおいても催奇形性はみられなかった。
 2 (参照 4 : 236 頁、参照 6 : 472~473 頁)

【納屋専門委員コメント】

JMPR (参照 6) では、発生毒性に関する無毒性量は 300 mg/kg としていますが、胎児の無毒性量に関する記載はありません。

→修正しました。(事務局)

また JMPR (P473) では 300 mg/kg でみられた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断しています。JMPR の判断は適切と考えます。

JMPR 2007、p 473、17 行目 “・・・the Meeting considered that these effects were secondary to maternal toxicity and were not treatment-related.”

3
 4 **1 3. 遺伝毒性試験**

5 ピリメタニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒト
 6 リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウ
 7 スを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

8 結果は表 21 に示されているとおり、すべて陰性であった。ピリメタニルに遺
 9 伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

10 (要請書 安全性に関する資料 : 74~85 頁)

11
 12 <JMPR>

13 *In vitro* 及び *in vivo* の試験において、ピリメタニルは遺伝毒性を示さなかつ
 14 た。(参照 4 : 236 頁)

15
 16 表 21 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i> DNA 修復試験 [1994 年、 GLP]	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
復帰突然 変異試験 [1990 年、 GLP]	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (CM881 及び CM891 株)	15~1,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
染色体異常 試験 [1990 年、 GLP]	ヒトリンパ球	7.8~62.5 µg/mL (-S9 : 24 時間) 125 µg/mL (-S9 : 42 時間) 31.3~250 µg/mL (+S9 : 24 時間) 250 µg/mL (+S9 : 42 時間)	陰性

<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 [1991 年、 GLP]	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹、予備として さらに 1~2 匹)	100、300 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (2 及び 14 時間暴露)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 [1991 年、 GLP]	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 15 匹、最高用 量群は死亡例の予備とし てさらに各 5 匹)	900 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 24、48 及び 72 時間後に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響 [1998 年]

ICR マウス(一群雌 15 匹)にピリメタニルを 4 日間混餌(原体:0 及び 900 ppm)投与し、肝薬物代謝酵素誘導の有無及び性周期について検討された。性周期は、試験開始前(試験 1 日)及び試験 4 日に回収した膣スメアを用いて確認された。

死亡例は認められず、また一般状態、体重及び肝重量に検体投与の影響は認められなかった。PROD 活性、肝ミクロソーム蛋白量 (mg/g 肝) 及びチトクローム P450 量 (mg 蛋白及び g 肝あたり) に有意な増加が認められた。

膣スメア検査において、構成細胞及び性周期に明らかな違いは認められなかった。

本試験においてから、マウスにおいてはピリメタニル投与により CYP2B/Cyp2b を含むチトクローム P450 の弱い肝薬物代謝酵素誘導が認められた。(参照 3) 頭金専門委員修文

(要請書 安全性に関する資料: 13~14 頁)

【事務局より】

要請書中では「肝臓混合型酸化酵素系」となっておりましたが、「薬物代謝酵素」といたしました。

(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響 [1991 年]

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、8,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討する目的で、SD ラット (一群雄 6 匹) にピリメタニルを 1 日 2 回、4 日間強制経口 (原体: 0、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% トラガカントガム水溶液) 投与する試験が実施された。陽性対照群として、PB (0.1% 飲料水混入 14 日間投与又は 80 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与)、β-ナフトフラボン (コーン油に懸濁し 80 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 及びクロフィブラート (コーン油に懸濁し 400 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 投与群が設定された。

ピリメタニルの 100 及び 200 mg/kg 体重投与により、EROD 及び PROD 活性

1 の統計学的に有意な増加が認められた。EROD 活性の増加は PB 及びβ-ナフトフ
2 ラボンより低く、PROD 活性の増加は PB より低くβ-ナフトフラボンより高かつ
3 た。ラウリン酸水酸化酵素活性は若干増加したが、有意水準 5%では有意差はみ
4 られなかった。

5 以上より、ラットにおいてはピリメタニル投与により肝薬物代謝酵素の
6 CYP1A2及びCYP2B1がわずかに誘導された、誘導パターンは、PBに類似した。
7 と推測された。（参照 3）

8 （要請書 安全性に関する資料：66～67 頁）

【事務局より】

PB の投与方法について、飲水投与と腹腔内投与をどのように採用したか不明であったため
申請者に問い合わせたが、報告書においても詳細が不明との回答でした。

【吉田専門委員】

PB は飲水投与だと思います。

9
10 **(3) ラットの甲状腺に対する影響① [1992 年、GLP]**

11 ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、高用
12 量群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド欠乏、ろ胞上皮細胞過形成等の変化が
13 認められた。これらが甲状腺に対する直接的な作用によるものか、又は肝臓を介
14 した間接的な作用によるものかについて検討された。

15 SD ラット（一群雄 6 匹）に、ピリメタニル 5,000 ppm（平均検体摂取量：509
16 mg/kg 体重/日）、プロピルチオウラシル 2,000 ppm（平均検体摂取量：177 mg/kg
17 体重/日）又は PB 1,000 ppm（平均検体摂取量：109 mg/kg 体重/日）を 7 日間
18 混餌投与後、8 日目に ¹²⁵I が 1 μCi 腹腔内投与された。いずれの投与群も 2 群ず
19 つ設けられ、¹²⁵I 投与 6 時間後に、一群には過塩素酸塩カリウムを 10 mg/L の濃
20 度で溶解した 0.9%生理食塩水液を 10 mL/kg 体重で、他群には 0.9%生理食塩水
21 を 10 mL/kg 体重でそれぞれ腹腔内投与され、その 2.5 分後にと殺された。対照
22 群（2 群）についても同様に実施された。

23 各投与群で認められた所見は表 22 に示されている。

24 ¹²⁵I の摂取び放出に関し、ピリメタニル投与群では PB 投与群と同様の傾向が
25 示されたことから、ピリメタニルで認められた甲状腺の変化は甲状腺に直接作用
26 するものではなく、間接的な影響によるものと考えられた。（参照 3）

27 （要請書 安全性に関する資料：68～69 頁）
28
29

1

表 22 各投与群で認められた所見

ピリメタニル投与群	プロピルチオウラシル投与群	PB 投与群
<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・¹²⁵I の摂取率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、立毛 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・¹²⁵I の摂取率減少、¹²⁵I の放出率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、不安定歩行、筋緊張低下、体力消耗、立毛 ・¹²⁵I の摂取率増加

2

【事務局より】

甲状腺への影響に関し、要請書において、¹²⁵I の摂取及び放出が PB と同様のパターンであることから、ピリメタニルに甲状腺への直接的な影響はないと考察されており、それを引用する形で評価書の考察も記載しております。ご検討ください。

【三枝専門委員コメント】

文献を引用しており、これは JMPR と同様の考察と考えます。

3

4 (4) ラットの甲状腺に対する影響② [1992 年、GLP]

5 ラットの甲状腺に対する影響① [14. (3)] で得られた結果を確認するとともに、
6 甲状腺に対する影響及びその可逆性についてさらに検討する目的で、SD ラット
7 (一群雄 10 匹) にピリメタニルを 5,000 ppm (平均検体摂取量：379 mg/kg 体
8 重/日) で 14 日間混餌投与し、その後 14 日間の回復期間を設ける試験が実施さ
9 れた。

10 検体投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

11 試験 15 日に UDPGT の顕著な増加 (対照群 71 に対し 317) が認められた。
12 甲状腺コロイド欠乏及びろ胞上皮細胞肥大が対照群にも全例 (5/5 例) で認めら
13 れたが、病変の程度は投与群で中等度、対照群で軽度であった。投与群では中等
14 度のろ胞上皮増生も認められた。

15 回復期間終了後には、TSH、T₄、T₃ 及び rT₃ は完全に回復した。甲状腺の所見
16 についても回復がみられ、可逆的なものであると考えられた。UDPGT は有意に
17 高かったものの、試験 15 日に比べると回復がみられた (対照群 41 に対し 67)。

18 以上より、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた甲状腺への
19 影響は、ピリメタニル投与による肝臓への影響を中心とした間接的影響に起因す
20 るものと考えられた。(参照 3)

(要請書 安全性に関する資料：70～72 頁)

21

22

23

1

表 23 ピリメタニル投与群に認められた毒性所見

投与量	試験 15 日（投与終了翌日）まで	試験 29 日（回復期間終了）まで
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量低下 ・ TSH 増加（試験 2～15 日） ・ T₄減少（試験 4 日） ・ T₃減少（試験 4 日） ・ rT₃増加（試験 2 日） ・ UDPGT の顕著な増加（試験 15 日） ・ 小葉中心性肝細胞肥大（5/5 例） ・ 甲状腺コロイド欠乏（5/5 例） ・ ろ胞上皮細胞肥大（5/5 例） ・ ろ胞上皮細胞増生（4/5 例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺絶対及び比重量低下 ・ UDPGT 増加

2

3 <JMPR>

4 肝臓及び甲状腺に対する影響を評価するための試験が実施された。

5 ~~メカニズム試験の結果より、から、肝臓の酵素誘導による甲状腺ホルモンクリ~~
6 ~~アランスの増加に起因する甲状腺ホルモンの不均衡の結果、TSH 増加及び持続~~
7 ~~的な甲状腺刺激が起こることが示唆され、この持続的な TSH 増加がラットにお~~
8 ~~ける濾胞上皮の腫瘍の増加に関連していると考えられた。た。この影響により甲~~
9 ~~状腺の恒常性が変化し、形態学的な変化が起こりうる。げっ歯類では、甲状腺ホ~~
10 ~~ルモンの不均衡及び TSH 上昇に対する感受性が特に高いため、この機序による~~
11 ~~げっ歯類の甲状腺腫瘍は、ヒトへの関連性はない。したがって、ラットで得られ~~
12 ~~た結果はヒトへの外挿性されないと考えられている。はなく、本剤は、遺伝毒性~~
13 ~~もないことから、ピリメタニルによるヒトへの発がんリスクの可能性は低いと結~~
14 ~~論された。（参照 4：236 頁）~~

【吉田専門委員】

JMPR の文章を活かして、このようなまとめを入れるのはいかがでしょうか。

15

16 15. 一日摂取量の推計等

17 農薬又は添加物として使用され、各農畜産物について基準値案上限まで本剤が
18 残留していると仮定した場合、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき計算
19 される一日あたりの最大摂取量（理論的 maximum 一日摂取量）は表 24 に示されてい
20 る。

（要請書 添付資料概要：31～36 頁）

21

22

23

1 表 24 食品中より摂取されるピリメタニルの理論的最大一日摂取量 (μg/人/日)

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児 (1～6 歳) (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)
食品添加物 小計	594.8	587.6	533.4	595.0
農薬及び食品 添加物合計	1042.4	854.9	866.8	1085.9

2

3 **16. 耐性菌の選択**

4 ピリメタニルを食品添加物としてヒトが摂取した場合における耐性菌の選択
5 リスクについて検討を行った。

6

7 **(1) 真菌以外の微生物 (細菌等) に対する作用について**

8 ピリメタニルに関して、腸内細菌叢への影響を調べた研究は実施されていない
9 が、ピリメタニルに関して実施された毒性試験から、腸内細菌叢への影響を考察
10 することができると考えられた。

11 *S. typhimurium* 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験 [13.] の予備試験に
12 おいて、5,000 μg/プレートで軽微な細胞毒性が認められたが、500 μg/プレート以下で
13 は細胞毒性が観察されなかった。

14 NZW ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)] では、下痢は認められなかった。
15 ウサギの腸内細菌叢は各種抗生物質に感受性があるため、ウサギが抗生物質を摂
16 取すると微生物叢が変動し、下痢等の症状を呈するが、ピリメタニルはウサギの
17 腸内細菌叢に影響を及ぼさなかったと考えられた。他の動物においても同様に、
18 下痢等の症状は認められなかった。

19 さらに、ピリメタニルについて、*Erwinia sp.*、*Corynebacterinm sp.*、
20 *Xanthomonas sp.*及び *Pseudomonas sp.*の植物病原性細菌に対する作用の研究
21 が報告されているが、ピリメタニルはこれらのいずれに対しても活性を示さな
22 かった。

23 以上より、ピリメタニルは細菌に対して殺菌活性を有さず、食品添加物の摂取
24 で考えられる濃度において腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられた。また、
25 各種植物病原性細菌に対する作用も認められなかった。(参照 3)

26 (要請書 添付資料概要：38～39 頁)

27

28 **(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について**

29 ヒト真菌症に係る真菌では、クリプトコッカス属 (担子菌類)、アスペルギル
30 ス属 (不完全菌類) 及びカンジダ属 (子囊菌類) が特に重要と考えられるが、こ
31 れら真菌に対するピリメタニルの作用が研究されたことはない。しかしながら、
32 担子菌類、不完全菌類及び子囊菌類を含む広範な植物病原菌に対する作用が調べ
33 られていることから、これらを基にヒト真菌症に係る真菌に対する作用を考察し

1 た。

2 担子菌類について、*Ustilago nuda*、*Ustilago avenae*、*Rhizoctonia solani* 及
3 び *Puccinia recondite* fsp *tritici* の 4 種を用いた *in vitro* 又は *in plant* (植物体
4 中) の試験が実施されており、ピリメタニルはいずれにも、ほとんど活性を示さ
5 なかった。

6 不完全菌類について、*Aspergillus nidulans* を用いた *in vitro* の試験が実施さ
7 れており、ピリメタニルの試験濃度 30 mg/L で生育が抑制された。抑制程度は処
8 理濃度とともに低下し、試験濃度 0.3 mg/L では阻害程度は低いものであった。

9 子囊菌類については、*Candida albicans* と同類の子囊菌類である酵母
10 *Saccharomyces cerevisiae* に対するピリメタニルの作用が研究されており、ほと
11 んど活性を有さないことが報告されている。

12 以上のように、ピリメタニルは担子菌類及び子囊菌類に対してほとんど作用性
13 を持たないことが報告されている。また、不完全菌類に対しては軽微な作用が認
14 められたが、その作用は軽微であり、さらに、15 年以上のピリメタニル使用に
15 もかかわらず、アスペルギルス属に関してピリメタニル耐性菌の出現は報告され
16 ていない。従って、ピリメタニルがヒト真菌症に係る真菌であるアスペルギルス
17 属、カンジダ属又はクリプトコッカス属等の真菌の耐性菌を選択する可能性は低
18 いと考えられた。(参照 3)

19 (要請書 添付資料概要 : 40~41 頁)

21 (3) 耐性の伝達について

22 細菌間にみられるような耐性の伝達については、[16. (1) 及び(2)] の通り、
23 ピリメタニルは細菌に対する作用を示さないことから、ピリメタニルの使用によ
24 る細菌における耐性選択又は耐性遺伝子の出現の可能性は排除できる。また、ピ
25 リメタニルはヒト真菌症に係る真菌に対してもほとんど不活性であり、ピリメタ
26 ニルによる選択がこれら真菌では想定されないことから、ヒト真菌症に係る真菌
27 内で耐性が選択される可能性も考えられない。従って、耐性遺伝子の選択が起こ
28 らないと想定されることから、真菌間で耐性が伝達される可能性はほとんどない
29 と考えられた。(参照 3)

30 (要請書 添付資料概要 : 38~39 頁)

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬及び添加物「ピリメタニル」の食品健康影響評
3 価を実施した。

4 ¹⁴C で標識したピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投
5 与後のピリメタニルは速やかに C_{max} に達し、吸収率は 78%以上と推定された。甲
6 状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。尿中に親
7 化合物は認められず、主要代謝物は B 及び B の硫酸抱合体であった。高用量群で
8 は C も多く認められた。糞中の主要代謝物も同様に B 及び B の硫酸抱合体であ
9 ったが、親化合物も認められた。ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、
10 いずれか一方の環又は両芳香環の酸化であった。排泄は速やかであり、投与後 24
11 時間の尿及び糞中に低用量群で 95%**TAR** 以上、高用量群で 62%**TAR** 以上が排泄さ
12 れた。主要排泄経路は尿中であった。また、マウス及びウシにおいても、排泄及び
13 代謝の挙動はラットと類似していた。ウシの乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、
14 ピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C (64%**TRR**)、腎臓中では
15 B (46%**TRR**) であった。

16 ¹⁴C で標識したピリメタニルを用い、りんご、ぶどう、にんじん、トマト、リー
17 フレタス及びいちごにおける植物体内運命試験が実施された結果、いずれの植物に
18 おいても親化合物が最も多くを占めた。回収放射能の 10%を超える代謝物は、G(り
19 んごの葉で 15~16%)、K(ぶどうの葉で 17%) 及び H(にんじんの葉で 16%)
20 であった。のみであり、いずれも可食部では回収放射能の 10%を超えなかった。上

21 路専門委員修文

22 各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重(増加抑制)、
23 肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び尿路系(膀胱拡張等、
24 マウス)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラ
25 ットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズ
26 ム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考え
27 られ、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生
28 毒性試験において、母動物に毒性が認められる 300 mg/kg 体重/日で矮小児並びに
29 13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が発現したが、母動物に毒性がみられない用量
30 では胎児に対する影響は認められなかった。JM^{PR} では 300 mg/kg でみられた胎
31 児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。
32 食品安全委員会農薬専門調査会は JM^{PR} の判断は適切と考えた。ラットの発生毒
33 性試験では催奇形性は認められなかった。納屋専門委員追記

34 各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピリメタニル(親
35 化合物のみ)と設定した。

36 各試験の無毒性量等は表 25 に示されている。

37 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラ
38 ットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 17 mg/kg 体重/日であったので、

1 これを根拠として安全係数 100 で除した 0.17 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。
2

ADI	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

3
4 <JMPR>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

5
6 <米国> (参照 7)

<u>cRfD</u>	<u>0.17 mg/kg 体重/日</u>
<u>(cRfD 設定根拠資料)</u>	<u>慢性毒性/発がん性併合試験</u>
<u>(動物種)</u>	<u>ラット</u>
<u>(期間)</u>	<u>2 年間</u>
<u>(投与方法)</u>	<u>混餌</u>
<u>(最小毒性量)</u>	<u>17 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>100</u>

7
8 <EU> (参照 8)

<u>ADI</u>	<u>0.2 mg/kg 体重/日</u>
<u>(ADI 設定根拠資料)</u>	<u>慢性毒性/発がん性併合試験</u>
<u>(動物種)</u>	<u>ラット</u>
<u>(期間)</u>	<u>2 年間</u>
<u>(投与方法)</u>	<u>混餌</u>
<u>(最小毒性量)</u>	<u>17 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>100</u>

9 * : 無毒性量の最小値はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 80 ppm (雄 : 5.4
10 mg/kg 体重/日、雌 : 6.8 mg/kg 体重/日であったが、より長期のラットを用いた 2
11 年間慢性毒性/発がん性併合試験を ADI 根拠とすることが妥当と判断された。

表 25 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	EPA	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (概要書)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	54.5	雌雄：54.5	雄：5.4 雌：6.8	雄：54.4 雌：66.7	雄：54.4 雌：66.7
		雄：0、5.4、54.5、529 雌：0、6.8、66.7、626	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	体重増加抑制、蛋白 尿、肝及び甲状腺の 病理所見等	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、60 600、6,000 ppm	雄：391.9、雌：44.3	雄：391.9 雌：44.3	/	雄 38.7、雌：44.3	/
		雄：0、4.0、38.7、391.9 雌：0、4.6、44.3、429.9	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制等		雌雄：体重増加抑制 等	
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、32、400、5,000 ppm	17	雄 17 雌：22	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22	
		雄：0、1.3、17、221 雌：0、1.8、22、291	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等 (5,000 ppm 雌雄で 甲状腺ろ胞細胞腺腫 が増加)	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等 (甲状腺ろ胞細胞腺 腫が増加)	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等 (5,000 ppm 雌で甲 状腺ろ胞細胞腺腫が 増加)	雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等 (5,000 ppm 雌で甲 状腺ろ胞細胞腺腫が 増加)
2 世代 繁殖試験	0、32、400、5,000 ppm	親動物及び児動物 23.1	親動物及び児動物： 雄：23.1 雌：27.4	親動物及び児動物： 雄：18.4 雌：23.4	親動物及び児動物 P 雄：23.1 P 雌： 27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌： 34.0	親動物及び児動物 P 雄：23.1 P 雌： 27.4 F ₁ 雄：29.1 F ₁ 雌： 34.0	
		親動物：体重増加抑 制 児動物：体重低下 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物： 体重増加抑制等	親動物及び児動物： 体重増加抑制等	親動物及び児動物： 体重増加抑制等	親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物： 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影 響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				
			JMPR	EPA	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (概要書)
	発生毒性 試験	0、7、85、1,000	母動物：85 胎児：1,000 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：85 母動物：削瘦等 胎児：平均同腹児重量低下等	母動物及び胎児：85 母動物：削瘦等 胎児：平均同腹児重量低下等	母動物及び胎児：85 母動物：削瘦等 胎児：平均同腹児重量低下等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：85 母動物：削瘦等 胎児：平均同腹児重量低下等 (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、80、900、10,000 ppm 雄：0、12、139、1,860 雌：0、18、203、2,550	139 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞剥離性壊死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞剥離性壊死等	雄：139 雌：203 雌雄：甲状腺ろ胞上 皮細胞剥離性壊死等
	18か月間 発がん性 試験	0、16、160、1,600 ppm 雄：0、2.0、20.0、211 雌：0、2.5、24.9、254	20.0 雄：尿路系病変	雄：210. 雌：253.8 毒性所見なし	雄：17.3 雌：22.3 膀胱拡張等	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)	雄：20.0 雌：254 雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、7、45、300	母動物：45 胎児：300 母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：45 母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物及び胎児：45 母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物及び胎児：45 母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等	母動物及び胎児：45 母動物：削瘦等 胎児：平均胎児重量 低下等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	EPA	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考資料 (概要書)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6、80、1,000/800	80 下痢等	雌雄：80 下痢等	雌雄：6 嘔吐等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等	雌雄：80 雌雄：嘔吐等
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、30、400/250	30 体重増加抑制等	雌雄：30 雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等	雌雄：30 雌雄：嘔吐等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 UF：100 cRfD：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

1 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

2 ¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

3

1 <別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

2

【事務局より】

化学名について上路専門委員より修正をいただきました。

3

記号	略称	化学名
B	AE C614276 SN 614276 AN2	2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
C	AE C614277 SN614277 AN3	2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol
D	AE 614278 SN 614278	2-anilino-6-methylpyrimidine-4-methanol
E	AE C614 800 SN 614800 AN6	2-(4-hydroxyanilino)-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
F	SN 615224	2-(4-hydroxyanilino)-6-dimethyl-pyrimidin-5-ol
G	U1	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-hydroxymethylpyrimidine
H		Malonyl- β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
I	U2/M5	β -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
J	SN 512 723 AE F132593 AN7	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
K	M1	C-6 sugar of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyridine
L		β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
M		Malonyl- β -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
N	SN 469 626 AE F132512 AN9	2-hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidine
O	AE C621312 AN5	2 anilino-4,6-di(hydroxymethyl)pyrimidine
	U3/M4	C-6 sugar conjugate of 2-(4-hydroxyanilino)-4-methyl-6-hydroxymethylpyridine
	SN 617 916	4,6-dimethyl-2-(4-nitroanilino)-pyrimidine

	SN 603 193	2-anilino-4,6-dimethylprimidine-1-oxide
	AZ 196 920	4,6-dimethyl-2-(2-nitroanilino)-pyrimidine
	AE 0025462 AN8	4,6-dimethylpyrimidine

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

1 <別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
rT3	リバーストリヨードサイロニン
T1/2	消失半減期
T3	トリヨードサイロニン
T4	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
Tmax	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

2
3

1 <別紙 3 : 作物残留試験 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピリメタニル
					最高値
高麗人参 (生人参/1年次) 2004-2005年度	1	111 ^{SC}	3	50	0.019
	1		3	40	0.017
	1		4	40	0.025
	1		4	30	0.041
高麗人参 (生人参/2年次) 2004-2005年度	1		3	50	0.013
	1		3	40	0.014
	1		4	40	0.017
	1		4	30	0.039

2

3

4

1 <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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 22 年 4 月 30 日付け厚生労働省発食安 0430 第 1 号）
- 3 ピリメタニル（殺菌剤） 添加物指定の要請書：ヤンセンファーマ株式会社、2010 年、一部公表予定
- 4 JMPR:”Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 report. p.234-249 (2008)
- 5 JMPR:”Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p.919-1025 (2008)
- 6 JMPR:”Pyrimethanil”, Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part II. Toxicological. p.446-486 (2009)
- 7 EPA : Federal Register Vol. 69, No. 165 Augst 26, 2004. p.52434-52444 (2004)
- 8 EU : Pyrimethanil Draft Assessment Report Volume 1 - public version - (2005)
- 9 Pyrimethanil 37% SCの人参残留性試験報告書：韓国三共株式会社、2005 年、未公表

2
3
4
5
6
7