

令和 6 年 12 月 9 日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第三専門調査会

座 長 平林 容子

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和 6 年 2 月 7 日付け 5 消安第 5995 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたプレチラクロールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

プレチラクロール (第2版)

令和6年（2024年）12月
食品安全委員会農薬第三専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 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.....	5
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状.....	9
8. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 土壌中動態試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験①.....	11
(2) 好氣的湛水土壌中動態試験②.....	11
(3) 土壌吸着試験.....	11
2. 水中動態試験.....	12
(1) 加水分解試験.....	12
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	12
3. 土壌残留試験.....	12
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	13
(1) 植物代謝試験.....	13
(2) 作物残留試験.....	15
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	15
5. 動物体内動態試験.....	16
(1) ラット①.....	16
(2) ラット②.....	19
6. 急性毒性試験等.....	23
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	23
(2) 一般薬理試験.....	25
7. 亜急性毒性試験.....	26

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(2) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)	27
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	28
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	29
9. 神経毒性試験	30
(1) 急性神経毒性試験(ラット)	30
(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	31
10. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
11. 遺伝毒性試験	33
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	35
(1) 急性毒性試験(経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露)	35
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
13. その他の試験	36
(1) メトラクロールの赤血球結合性試験 (<i>in vitro</i>)	36
(2) ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (<i>in vitro</i>)	37
(3) 子宮肥大試験	39
(4) Hershberger 試験	40
(5) エストロゲン受容体 α 転写活性化試験 (<i>in vitro</i>)	40
(6) エストラジオール及びテストステロン産生試験 (<i>in vitro</i>)	41
(7) アンドロゲン受容体転写活性化試験 (<i>in vitro</i>)	41
(8) アロマターゼ阻害試験 (<i>in vitro</i>)	41
(9) 公表文献における研究結果	41
14. ヒトにおける知見	42
(1) 疫学研究	42
(2) 中毒事例(ヒト)	42
III. 安全性に係る試験の概要(原体混在物)	44
1. 遺伝毒性試験(原体混在物1~3及び5~13)	44
IV. 食品健康影響評価	48
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	54
・別紙2: 検査値等略称	56

- 別紙 3 : 作物残留試験成績..... 57
- 参照..... 58

<審議の経緯>

—第1版関係—

—清涼飲料水関連—

- 1984年 4月 9日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照 1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 関係書類の接受（参照 2）
（プレチラクロールを含む要請対象 93 農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

—魚介類の残留基準設定関連—

- 2007年 9月 11日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 9月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0925001号）、関係書類の接受（参照 3～55）
- 2007年 9月 27日 第208回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 6日 第19回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 8月 19日 第42回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 8月 28日 第252回食品安全委員会（報告）
- 2008年 8月 28日 より 9月 26日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 10月 6日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 56）
- 2010年 4月 6日 残留農薬基準告示（参照 57）

—第2版関係—

- 2020年 4月 1日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照 58）
- 2024年 2月 7日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（5 消安第 5995号）、関係書類の接受（参照 59～122）
- 2024年 2月 13日 第929回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2024年 5月 31日 追加資料受理（参照 123）
- 2024年 7月 10日 追加資料受理（参照 124、125）
- 2024年 7月 18日 第29回農薬第三専門調査会
- 2024年 8月 20日 追加資料受理（参照 126）
- 2024年 8月 21日 第30回農薬第三専門調査会
- 2024年 10月 22日 第958回食品安全委員会（報告）
- 2024年 10月 23日 から 11月 21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2024年 12月 9日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2024年6月30日まで)

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

(2024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)
祖父江友孝 (委員長代理 第二順位)
頭金正博 (委員長代理 第三順位)
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 真
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2024年3月31日まで)

平林容子 (座長)	栗形麻樹子	安彦行人
義澤克彦 (座長代理)	小嶋五百合	山手丈至
小澤正吾	古武弥一郎	渡邊栄喜
久野壽也	八田稔久	渡辺雅彦

(2024年4月1日から)

平林容子 (座長)	小嶋五百合	八田稔久
山手丈至 (座長代理)	佐能正剛	渡邊栄喜
久野壽也	中島美紀	渡辺雅彦

<第29回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

小澤正吾 (元岩手医科大学薬学部教授)
栗形麻樹子 (帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授)
杉山圭一 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長)
豊田武士 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長)

<第30回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

井上真奈美 (農薬第一専門調査会専門委員)
小澤正吾 (元岩手医科大学薬学部教授)
栗形麻樹子 (帝京平成大学健康医療スポーツ学部医療スポーツ学科教授)
杉山圭一 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センターゲノム安全科学部部長)
豊田武士 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター病理部部長)

要 約

酸アミド系除草剤である「プレチラクロール」(CAS No.51218-49-6)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。第 2 版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から作物残留試験(水稻)、動物体内動態試験(ラット)及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻)、作物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、急性神経毒性(ラット)、亜急性神経毒性(ラット)、2 世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、プレチラクロール投与による影響は主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加、T.Chol 増加等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ヒトにおける知見について、プレチラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をプレチラクロール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.84 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 0.018 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、プレチラクロール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、マウスを用いた急性毒性試験における最小毒性量 700 mg/kg 体重であり、無毒性量が得られなかったが、認められた所見のほかの試験における発生状況を総合的に判断し、無毒性量はカットオフ値(500 mg/kg 体重)以上とすることが妥当と考えられた。以上のことから、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はカットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：プレチラクロール

英名：pretilachlor (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-(2-プロポキシエチル)アセトアニリド

英名：2-chloro-2',6'-diethyl-N-(2-propoxyethyl)acetanilide

CAS (No.51218-49-6)

和名：2-クロロ-N-(2,6-ジエチルフェニル)-N-(2-プロポキシエチル)
アセトアミド

英名：2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)-N-(2-propoxyethyl)
acetamide

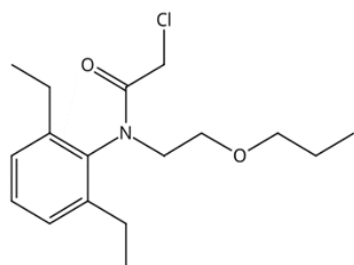
4. 分子式

$C_{17}H_{26}ClNO_2$

5. 分子量

311.85

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: -72.6°C
沸点	: 55.0°C (27 mPa)
密度	: 1.08 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 6.5 × 10 ⁻⁴ Pa (25°C)

外観(色調及び形状)、臭気	: ごくうすい黄色液体、無臭 (25°C)
水溶解度	: 74 mg/L (25°C)
オクタノール/水分配係数	: $\log P_{ow} = 3.9$ (pH 7、25°C)
解離定数	: 解離せず (pH 2~12)

8. 開発の経緯

プレチラクロールは、スイス国チバガイギー社（現シンジェンタ社）により開発された酸アミド系除草剤であり、ノビエ並びにマツバイ、ホタルイ、ミズガヤツリ等の多年生カヤツリグサ科雑草、コナギ、アゼナ等の広葉雑草に対し除草効果を示す。作用機構は、植物の脂質生合成系の中で C₂₀ 以上の超長鎖脂肪酸生合成系酵素阻害であり、雑草に対して主に幼芽部の伸長を抑制し増殖を抑え枯死させる。

日本では、1984 年に初回農薬登録された。海外では、バングラデシュ、中国等で農薬登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、プレチラクロールのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -プレチラクロール」という。）並びに N 原子に隣接するカルボニル基及びメチレン基の炭素を ^{13}C で標識したもの（以下「 ^{13}C -プレチラクロール」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からプレチラクロールの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験①

^{14}C -プレチラクロールを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。（参照 60、61）

表 1 好氣的湛水土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深約 5.1 cm、3.79 mg/kg 乾土、20 ± 2°C、暗所、湛水前に 7 日間、湛水後に 2 日間プレインキュベート後、最長 119 日間インキュベート	砂壤土 (イタリア)	F、G、M、N、Q、 $^{14}\text{CO}_2$	40 日

(2) 好氣的湛水土壌中動態試験②

^{14}C -プレチラクロールを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。（参照 9、60）

表 2 好氣的湛水土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深約 2.5 cm、0.5 mg/kg 乾土、25 ± 3°C、暗所、43 日間プレインキュベート後、最長 119 日間インキュベート	砂壤土 (茨城)	G、I、N、 $^{14}\text{CO}_2$	19 日 (7 日) ^a

^a : 括弧内は水層における半減期

(3) 土壌吸着試験

プレチラクロールを用いて、土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 に示されている。（参照 11、60）

表3 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$
暗色表層褐色低地・軽埴土(北海道)、細粒強グライ土・軽埴土(宮城)、沖積埴壤土固結強グライ土・軽埴土(新潟)、洪積埴壤土・軽埴土(茨城)	17.6~69.7	398~3,360

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

¹⁴C-プレチラクロールを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表4に示されている。(参照 60、62)

表4 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.5 mg/L、50±0.5°C、暗所、最長5日間インキュベート	pH 4(滅菌クエン酸緩衝液)	—	>1年(20°C)
	pH 7(滅菌リン酸緩衝液)		
	pH 9(滅菌ホウ酸緩衝液)		

—: 該当なし

(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

¹⁴C-プレチラクロールを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。(参照 14、15、60)

表5 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期
4.5 mg/L、25±1°C、キセノンランプ(光強度: 36.8 W/m ²)、最長15日間照射	滅菌リン酸緩衝液(pH 7)	— ^a	— ^b
5.34 mg/L、25±2°C、キセノンランプ(光強度: 25.1 W/m ²)、最長26日間照射	滅菌自然水(池水、スイス、pH 8.03)	I、L	15.7日(50.7日) ^c

暗所対照区では、プレチラクロールの分解はほとんど認められなかった。

^a: 該当なし

^b: 分解はほとんど認められなかったことから、算出されなかった。

^c: 括弧内は東京(北緯35度)の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

プレチラクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表6に示されている。(参照 17、60)

表6 土壌残留試験の概要及び結果

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内 試験	湛水 状態	2 mg/kg 乾土 ^a	沖積・埴壤土(岩手)	9～10日
			洪積・砂壤土(大阪)	6～7日
ほ場 試験	水田 状態	800 g ai/ha ^b	沖積・埴壤土(岩手)	6～7日
			洪積・砂壤土(大阪)	10日以内
	780 g ai/ha ^b + 800 g ai/ha ^c	沖積・埴壤土(群馬)	約2日	
		河川沖積・埴壤土(佐賀)	約20日	

^a : 純品を使用。

^b : 2%粒剤を使用。

^c : 12%乳剤原液を使用。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻－1 (田面水処理)

温室内の容器（水深約4 cmの湛水条件）に移植した水稻（品種名：ヤマビコ）の苗（播種後3週間経過したもの）に750 g ai/haとなるように¹⁴C-プレチラクロール及び¹³C-プレチラクロールを混合したものを田面水処理し、生育期（処理73日後）に茎葉部、根部、田面水及び土壌を、収穫期（処理222日後）に茎葉部、根部、玄米、もみ殻及び土壌を採取し、植物代謝試験が実施された。

採取サンプル（水稻、田面水及び土壌）における回収率は、生育期では98%、収穫期では78%であった。

生育期のおける水稻では、茎葉部に0.81%TRR、根部に0.21%TRR認められた。収穫期では茎葉部に3.6%TRR、根部に1.5%TRRが含まれており、茎葉部及び根部への吸収量は生育とともに増加することが確認された。しかし、玄米には0.002%TRR (0.008 mg/kg)、もみ殻には0.008%TRR (0.14 mg/kg)の放射能が認められたのみであった。

生育期における土壌では、0～5 cmの土層に42.9%TRR、5～20 cmの土層に50.4%TRR、収穫期における土壌では、0～5 cmの土層に30.8%TRR、5～20 cmの土層に42.0%TRRの放射能が残存した。

玄米及びもみ殻中の残留放射能について、残留成分の同定は実施されなかった。収穫期における茎葉部及び根部中には未変化のプレチラクロールは検出されず、非抽出性残渣が茎葉部で35%TRR、根部で51%TRRと最も多く、次いで代謝物Mが茎葉部で15.4%TRR、根部で18.5%TRR認められた。そのほかに8種の代謝物が同定されたが、いずれも10%TRR未満であった。

収穫期における土壌中の残留放射能は、64%TRR～73%TRRが非抽出性残渣であった。そのほかに茎葉部及び根部でもみられている代謝物M等が存在することが確認された。（参照7、60）

② 水稻-2 (茎葉処理)

乳剤に調製した ^{14}C -プレチラクロールを、温室内の容器に移植した水稻 (品種名: Loto) の 1~2 葉期 (播種 8 日後、960 g ai/ha) に茎葉散布処理し、処理 0 及び 26 日後に葉部及び田面水を、処理 80 日後に穂、葉部及び田面水を、収穫期 (処理 121 日後) に玄米、もみ殻、茎部及び土壌を採取し、植物代謝試験が実施された。また、細胞培養試験が実施された。

播種 8 日後処理による収穫期の水稻の各部位及び土壌における代謝物は表 7 に示されている。

播種 8 日後に ^{14}C -プレチラクロールを茎葉散布処理した場合、田面水中の放射能は、処理直後に 38%TAR であったが、1 週間後には 13%TAR に減少し、処理 45 日後では 0.8%TAR となった。

水稻では、処理 0 日 (葉部) に 1.1%TAR (11.1 mg/kg)、処理 26 日後 (葉部) に 1.1%TAR (0.87 mg/kg) であった。処理 80 及び 121 日後では田面水及び土壌からの取り込みにより、処理 80 日後 (葉部) で 3.1%TAR (0.29 mg/kg)、処理 121 日後 (茎部) で 5.8%TAR (2.5 mg/kg) に増加した。また、処理 121 日後にはもみ殻で約 0.1%TAR (0.43 mg/kg)、玄米で 0.1%TAR 未満 (0.04 mg/kg) であった。土壌からは 62.6%TAR (0.35 mg/kg) が回収された。

処理直後の葉部抽出液中の画分にはプレチラクロールのグルタチオン抱合体に相当する代謝物 S が存在し (9.9%TRR)、プレチラクロールがグルタチオン抱合により代謝されることが明らかになった。

収穫期の水稻における各部位の代謝物同定の結果、いずれの部位においても、検出された主要成分は未変化のプレチラクロールであった (2.1%TRR ~ 10.9%TRR)。代謝物として、D、G、M 等が検出されたがいずれも 10%TRR 未満であった。

玄米の非抽出性残渣 (68.7%TRR) の分析の結果から、放射能はグルコサジン (糖) (34.8%TRR)、セルロース (3.2%TRR)、蛋白質 (12.1%TRR) に取り込まれていることが判明した。もみ殻及び茎部の非抽出性残渣は、水溶性のポリサッカライド (もみ殻中に 5.2%TRR 及び茎部中に 7.1%TRR)、セルロース (もみ殻中に 5.6%TRR 及び茎部中に 2.5%TRR) 及びリグニン (もみ殻中に 4.8%TRR 及び茎部中に 4.0%TRR) 中に放射能として含まれていた。

水稻の細胞培養試験からは、代謝物 S (プレチラクロールのグルタチオン抱合体) 及びそれから派生した中間体の代謝物 B (プレチラクロールのシステイン抱合体) が同定された (代謝物 B は細胞培養試験でのみ検出)。(参照 8、60)

表7 播種8日後処理による収穫期の水稻の各部位及び土壌における代謝物
(%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分	プレチラクロール	代謝物	抽出残渣
玄米	0.038	29.9	2.1 (<0.001)	G[1.4(<0.001)], D[1.1(<0.001)], V[0.5(<0.001)], T[0.3(<0.001)], U[0.3(<0.001)], L[0.2(<0.001)], M[0.2(<0.001)], Q[0.1(<0.001)]	68.7 (0.026)
もみ殻	0.431	73.6	10.9 (0.047)	D[4.2(0.018)], G[2.5(0.011)], V[1.6(0.007)], Q[1.3(0.006)], L[1.0(0.004)], U[0.9(0.004)], M[0.7(0.003)]	21.4 (0.092)
茎部	2.54	83.6	5.0 (0.127)	G[3.4(0.086)], L[2.7(0.069)], D[2.1(0.053)], T[2.0(0.051)], V[1.7(0.043)], Q[1.7(0.043)], U[1.7(0.043)], M[1.1(0.028)], R[0.7(0.018)]	22.4 (0.569)
土壌	0.351	53.7	4.5 (0.016)	M[8.0(0.028)], Q[6.8(0.024)], G[2.4(0.008)], D[0.8(0.003)]	40.6 (— ^a)

() : mg/kg

^a : 残留放射能濃度(mg/kg)については報告されず。

プレチラクロールの水稻における主要代謝経路は、グルタチオン抱合及び酸化還元反応によるものであった。

(2) 作物残留試験

水稻を用い、プレチラクロール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。

いずれの試料においても、プレチラクロールは定量限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。(参照 18、60、63~66)

(3) 魚介類における最大推定残留値

プレチラクロールの公共用水域における水域環境中予測濃度 (水域 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

プレチラクロールの水域 PEC は 1.1 µg/L、BCF は 45 (試験魚種: ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.25 mg/kg であった。(参照 19、54、60)

5. 動物体内動態試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-プレチラクロールを0.5 mg/kg体重（以下[5.]において「低用量」という。）又は100 mg/kg体重（以下[5.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表8に示されている。

単回投与後の血中の T_{max} は、低用量投与群で24～48時間、高用量投与群で24時間であり、 C_{max} は低用量投与群で約0.3 µg/g、高用量投与群で71.8～87.6 µg/gであり、性差は認められず、 C_{max} は用量比と概ね比例して増加した。その後、血中濃度は極めて緩慢に減衰し、投与120時間後でも半減しなかった（低用量投与群で約0.2 µg/g、高用量投与群で59.6～75.0 µg/g）。（参照4、60）

表8 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	24	48	24	24
C_{max} (µg/g)	0.273	0.289	71.8	87.6
120時間後の濃度(µg/g)	0.217	0.234	59.6	75.0

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]から得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス¹中の残留放射能の合計から、プレチラクロールの単回投与後48時間の雄の吸収率は、低用量投与群で少なくとも60.3%、高用量投与群で少なくとも37.4%と算出された。（参照4、60）

② 分布

SDラット（一群雌雄各9匹）に¹⁴C-プレチラクロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表9に示されている。

臓器及び組織中の放射能濃度は、用量及び性別に関係なく、いずれの測定時点でも全血で最高濃度を示した。投与24時間後では、肝臓、脾臓、肺等の血液で満たされている臓器及び組織において、放射能濃度が高かった。その後、いずれの臓器及び組織においても経時的に減少したが、投与336時間後の全血中残留放射能濃度は、時間経過にかかわらず高値を持続していたため、ほとんど

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

の臓器及び組織で血漿中濃度よりも高い濃度で残留した。(参照 4、60)

表 9 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 24 時間後	投与 336 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	全血(0.310)、肝臓(0.069)、脾臓(0.062)、肺(0.054)、腎臓(0.047)、血漿(0.041)	全血(0.255)、脾臓(0.056)、肺(0.039)、肝臓(0.023)、心臓(0.019)、腎臓(0.013)、骨(0.012)、カーカス(0.006)、脳(0.005)、筋肉(0.003)、精巣(0.003)、脂肪(0.001)、血漿(0.001)
	雌	全血(0.437)、肝臓(0.098)、肺(0.081)、脾臓(0.077)、カーカス(0.064)、血漿(0.063)	全血(0.241)、脾臓(0.058)、肺(0.044)、肝臓(0.026)、心臓(0.019)、卵巣(0.016)、腎臓(0.015)、骨(0.010)、カーカス(0.006)、脳(0.005)、子宮(0.004)、筋肉(0.003)、脂肪(0.002)、血漿(0.002)
100 mg/kg 体重	雄	全血(77.3)、肺(17.7)、肝臓(13.7)、血漿(10.5)	全血(49.9)、肺(6.96)、脾臓(4.25)、心臓(2.17)、肝臓(1.85)、骨(1.69)、腎臓(1.39)、カーカス(1.09)、脳(0.757)、精巣(0.438)、筋肉(0.393)、脂肪(0.224)、血漿(0.138)
	雌	全血(100)、肺(22.5)、脂肪(15.5)、血漿(14.4)	全血(56.8)、肺(10.5)、脾臓(4.41)、肝臓(2.38)、心臓(2.35)、腎臓(1.92)、卵巣(1.84)、骨(1.52)、カーカス(1.35)、脳(0.777)、子宮(0.730)、筋肉(0.500)、血漿(0.223)、脂肪(0.213)

また、SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に ^{14}C -プレチラクロールを低用量又は 25 mg/kg 体重 (以下 [5.(1)] において「中用量」という。) で単回経口投与し、投与 144 時間後の臓器及び組織を採取し、体内分布試験が実施された。その結果、上記の試験と同様の傾向が認められた。すなわち、低用量投与群における投与 144 時間後の臓器及び組織中の残留放射能濃度は、全血が最も高く (0.14 ~ 0.19 µg/g)、次いで血液に富む臓器である脾臓及び肺で高かった (脾臓: 0.04 ~ 0.06 µg/g、肺: 0.03 µg/g) が、ほかの臓器では 0.02 µg/g 未満であった。中用量投与群における残留放射能濃度は低用量投与群の約 50 倍であった。(参照 5、60)

③ 代謝

SD ラット (雄 20 匹) に ^{14}C -プレチラクロール及び ^{13}C -プレチラクロールを混合したものを 29.9 mg/kg 体重となるよう単回強制経口投与し、投与後 48 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。

排泄率は表 10、尿及び糞中の代謝物は表 11 に示されている。

尿中からは代謝物 B、D、E 及び K が同定されたが、いずれも 2.2% TAR 以下であり、尿中代謝物の大部分は未同定であった (26% TAR)。糞中からは未変化のプレチラクロール (3.1% TAR)、代謝物 C、K 及び L が同定されたが、い

ずれも 4.2%TAR 以下であり、糞中代謝物の大部分は未同定であった (43.1%TAR)。(参照 6、60)

表 10 排泄率 (%TAR)

投与後時間	尿	糞	合計
投与後 0～24 時間	20	40	60
投与後 24～48 時間	11	16	27
合 計	31	56	87

表 11 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試料	プレチラクロール	代謝物
尿	—	E(2.2)、B(1.4)、D(1.0)、K(0.4)、未同定画分(26)
糞	3.1	K(4.2)、C(2.8)、L(2.8)、未同定画分(43.1)

—：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 2 又は 4 匹）に ¹⁴C-プレチラクロールを低用量、中用量若しくは高用量で単回経口投与又は反復投与（非標識プレチラクロールを高用量で 14 日間連続経口投与後、¹⁴C-プレチラクロールを低用量で単回経口投与）して、排泄試験が実施された。

投与後 48、72、144 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 12 に示されている。

¹⁴C-プレチラクロール投与後、48時間までに 73.3%TAR～89.6%TAR が、168 時間までに 79.5%TAR～95.4%TAR が尿及び糞中に排泄された。高用量投与群の雌では、尿中及び糞中の排泄率はほぼ同等であったが、その他の投与群では、主に糞中に排泄された。排泄に性差及び投与回数による差は少ないものと考えられた。呼気中に排泄された放射能は、0.06%TAR 以下であった。（参照 4、5、60）

表 12 投与後 48、72、144 及び 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与 性別	単回投与										反復投与	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重/日	
最終試料 採取時間	168		168		72		144		144		168	
尿												
投与後 48 時間	20.6	25.7	37.0	44.7	30.7	29.9	28.2	33.4	24.0	35.3	23.6	29.9
最終採取時間 ^{a)}	22.9	29.3	39.8	47.6	31.2	31.0	31.3	38.2	26.9	37.8	24.9	32.4
糞												
投与後 48 時間	55.4	47.6	52.6	44.3	58.9	53.6	59.7	49.5	60.4	50.0	55.4	44.8
最終採取時間	57.3	50.2	55.4	47.8	59.7	54.9	64.0	56.3	64.7	53.6	57.6	47.9
排泄率合計 ^{b)}												
投与後 48 時間	76.0	73.3	89.6	89.0	89.6	83.5	87.9	82.9	84.4	85.3	79.0	74.7
最終採取時間	80.2	79.5	95.2	95.4	90.9	85.9	95.3	94.5	91.6	91.4	82.5	80.3

^{a)} ケージ洗浄液を含む。^{b)} 表中の尿及び糞の排泄率の合計。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雄) に ¹⁴C-プレチラクロールを低用量 (4 匹) 又は高用量 (5 匹) で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を経時的に採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。

投与後 48 時間の排泄率は胆汁中で 33.8%TAR ~ 56.8%TAR、尿中で 1.58%TAR ~ 2.06%TAR、糞中で 3.49%TAR ~ 7.83%TAR であった。両投与群とも尿中排泄率が約 2%TAR に減少した。このことは、胆汁とともに十二指腸に排泄された放射能が再吸収され、腸肝循環しているものと考えられた。(参照 4、60)

表 13 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重	100 mg/kg 体重
尿 ^a	1.58	2.06
胆汁	56.8	33.8
糞	7.83	3.49

^{a)} ケージ洗浄液を含む。

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に ¹⁴C-プレチラクロールを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量を単回静脈内投与して、血中濃度推移に

ついて検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 14 に示されている。

単回経口投与において、血中薬物動態学的パラメータに雌雄の違いによる顕著な差は認められなかった。血漿中の T_{max} は 8~12 時間、 $T_{1/2}$ は 52.6~56.1 時間であったが、全血中の T_{max} は 24~144 時間、 $T_{1/2}$ は最終採取時点までの放射能の減少が僅かであり算出されなかった。

静脈内投与においては、血漿中の T_{max} は 0.25 時間、 $T_{1/2}$ は 65.4 時間であったが、全血中の放射能の減少は認められなかった。

放射能は血液細胞成分に多く結合すると考えられた。(参照 60、67)

表 14 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

試料	投与方法	単回経口				単回静脈内	
	投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		0.5 mg/kg 体重	
	性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T_{max} (hr)	24	144	30	120	—	—
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.401	0.367	70.2	61.5	—	—
	$T_{1/2}$ (hr)	NC	NC	NC	NC	—	—
	AUC_{0-t} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	53.5 ^a	53.0 ^a	11,000 ^a	9,660 ^a	25.9 ^b	23.8 ^b
血漿	T_{max} (hr)	8	12	12	12	0.25	/
	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.067	0.068	15.4	12.9	0.237	/
	$T_{1/2}$ (hr)	55.5	56.1	52.6	53.4	65.4	/
	AUC_{0-t} (hr $\cdot\mu\text{g/g}$)	4.64 ^a	4.76 ^a	902 ^a	781 ^a	10.7 ^c	/

NC：全血中濃度の低下が僅かであり、信頼性のある半減期は算出されなかった。

—：全血中濃度の低下が認められず、決定又は算出されなかった。

/：実施されず

AUC_{0-t} ：定量可能な採取時点（a：投与 192 時間後、b：投与 48 時間後、c：投与 168 時間後）までの AUC

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(2)④b.] から得られた胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能の合計から、プレチラクロールの単回投与後 72 時間の吸収率は、低用量投与群の雌雄で 85.4%~86.8%、高用量投与群の雌雄で 90.7%~91.7%と算出された。(参照 60、68)

② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -プレチラクロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 15 に示されている。

残留放射能の分布に、顕著な性差は認められなかった。投与 168 時間後の組織中の残留放射能濃度は、全血が最も高く、次いで血液に富む臓器である脾臓、心臓、肺、腎臓及び肝臓で高かった。(参照 60、68)

表 15 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 168 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	全血(0.348)、脾臓(0.064)、心臓(0.049)、肺(0.047)、腎臓(0.030)、肝臓(0.020)、甲状腺(0.018)、血漿(0.016)
	雌	全血(0.226)、脾臓(0.042)、心臓(0.032)、肺(0.032)、腎臓(0.020)、肝臓(0.014)、甲状腺(0.012)、副腎(0.009)、胸腺(0.008)、消化管(0.007)、卵巣(0.007)、血漿(0.007)
100 mg/kg 体重	雄	全血(65.5)、心臓(11.9)、脾臓(11.5)、肺(9.6)、腎臓(7.0)、肝臓(5.8)、甲状腺(3.6)、副腎(2.9)、骨塩(1.9)、消化管(1.8)、胸腺(1.8)、膵臓(1.7)、血漿(1.7)
	雌	全血(51.6)、肺(9.4)、心臓(9.0)、脾臓(8.6)、腎臓(5.6)、肝臓(4.3)、甲状腺(3.0)、副腎(2.7)、卵巣(2.4)、胸腺(1.8)、骨塩(1.6)、消化管(1.4)、血漿(1.3)

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験 [5. (2)④a.] 及び胆汁中排泄試験 [5. (2)④b.] で得られた尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 16 に示されている。

尿中からは代謝物 D、K、L 及び U が同定されたが、いずれも 3.1%TAR 以下であり、未変化のプレチラクロールは検出されなかった。

胆管カニューレ非処置ラットの糞中からは代謝物 B、C、D、K、L 及び U が同定されたが、いずれも 7.7%TAR 以下であり、未変化のプレチラクロールは検出されなかった。胆管カニューレ処置ラットの糞中からは未変化のプレチラクロールが 100 mg/kg 体重投与群のみで検出された。ほかに代謝物 C 及び K が同定されたが、いずれも 1.0%TAR 未満であった。

胆管カニューレ処置ラットの胆汁中からは代謝物 K のグルクロン酸抱合体が 49.4%TAR～56.4%TAR 認められた。ほかに代謝物 B、B1、K、L、S 及び U が同定されたが、いずれも 8.8%TAR 以下であり、未変化のプレチラクロールは検出されなかった。

また、尿及び糞中排泄試験 [5. (2)④a.] で得られた血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。未同定代謝物が 73.6%AUC～90.0%AUC 認められ、特徴付けの結果、プレチラクロール又はその代謝物が高分子に結合又は組み込まれたものであると考えられた。(参照 60、69)

表 16 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

処置	投与量	性別	試料	試料採取 (投与後 時間)	プレチ ラクロー ール	代謝物
胆管カ ニュー レ非処 置	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	L(0.6)、D(0.6)、U(0.2)
			糞	0~72	ND	K(2.5)、C(1.2)、L(0.9)、U(0.6)
		雌	尿	0~96	ND	D(3.1)、U(1.5)、K(0.4)、L(0.2)
			糞	0~72	ND	K(3.4)、C(3.1)、U(0.4)
	100 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	L(0.9)、D(0.8)、U(0.2)
			糞	0~72	ND	K(2.6)、L(1.8)、C(1.1)、 U(0.5)、B(0.5)、D(0.4)
		雌	尿	0~72	ND	D(2.6)、U(1.2)、K(0.2)
			糞	0~72	ND	K(7.7)、D(4.3)、C(3.4)、 U(3.0)、L(1.5)
胆管カ ニュー レ処置	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	未同定(0.3)
			糞	0~48	ND	未同定(1.8)
			胆汁	0~8	ND	Kのグルクロン酸抱合体 (56.4)、B1(5.1)、B(3.9)、 K(3.5)、U(2.9)、未同定(4.8)
		雌	尿	0~24	ND	K(0.6)、U(0.5)、D(0.2)、 L(0.1)、未同定(0.8)
			糞	0~48	ND	K(0.6)、C(0.4)、未同定(0.6)
			胆汁	0~48	ND	Kのグルクロン酸抱合体 (56.2)、K(5.1)、B1(4.5)、 B(3.9)、L(1.5)、未同定(2.6)
	100 mg/kg 体重	雄	尿	0~24	ND	L(0.1)、U(<0.1)、未同定(0.3)
			糞	0~24	5.8	未同定(0.2)
			胆汁	0~12	ND	Kのグルクロン酸抱合体 (50.0)、B1(5.3)、S(3.1)、 L(1.7)、B(0.8)、未同定(4.1)
		雌	尿	0~24	ND	U(0.4)、D(0.2)、K(0.2)、未同 定(2.1)
			糞	0~48	2.5	K(0.5)
			胆汁	0~12	ND	Kのグルクロン酸抱合体 (49.4)、B(8.8)、B1(6.1)、 K(2.7)、L(2.0)、未同定(3.1)

未同定：複数の未同定代謝物のうち単一成分の最大値
ND：検出されず

プレチラクローールのラットにおける主要代謝経路は、①反応性に富む α 位塩素原子とグルタチオンとの置換により生成したグルタチオン抱合体のペプチターゼによる代謝物 B の生成とそれに続く脱プロピル化及び硫黄原子の酸化による代謝物 D の生成、②プレチラクローールの側鎖のエーテル結合の開裂による代謝物 K の生成とそれに続く酸化による代謝物 L の生成と考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C-プレチラクロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 17 に示されている。

投与後 168 時間の排泄率は尿中で 23%TAR～31%TAR、糞中で 66%TAR～75%TAR であり、主に糞中に排泄された。（参照 60、68）

表 17 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿 ^a	23	31	26	28
糞	72	66	75	72

^a: ケージ洗浄液を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に ¹⁴C-プレチラクロールを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中排泄率は表 18 に示されている。

投与後 72 時間の排泄率は胆汁中で 77%TAR～86%TAR、尿中で 3.0%TAR～7.8%TAR、糞中で 8.8%TAR～11%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 60、68）

表 18 投与後 72 時間の胆汁、尿、ケージ洗浄液及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿 ^a	3.0	7.8	3.8	7.0
胆汁	83	77	86	84
糞	10	11	10	8.8

^a: ケージ洗浄液を含む。

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験（経口投与）

プレチラクロール（原体）を用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 21～23、60、71、72）

表 19 急性毒性試験結果概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
SD ラット ^a 雌雄各 5 匹 (参照 21、60)	3,600	2,200	投与量： 雄：2,100、2,500、3,000、 3,600、4,300、5,200 mg/kg 体重 雌：1,700、2,100、2,500、 3,000、3,600、4,300 mg/kg 体重 嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁(投 与後 10～20 分後以降、所見の発 現用量について詳細不明) 雄：2,100 mg/kg 体重以上で死亡 例(投与 1～2 日後) 雌：1,700 mg/kg 体重以上で死亡 例(投与 1～2 日後)
Wistar ラット① ^b 雌 5 匹 (参照 60、71)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
Wistar ラット② ^c 雌 5 匹 (参照 60、72)		>2,000	投与量：2,000 mg/kg 体重 円背位(投与当日) 死亡例なし
ICR マウス① ^a 雌雄各 10 匹 (参照 22、60)	2,300	1,800	投与量： 雄：1,700、2,100、2,500、 3,000、3,600、4,300 mg/kg 体重 雌：1,200、1,500、1,700、 2,100、2,500、3,000 mg/kg 体重 嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁 (投与 10～20 分後以降、所見の発 現用量について詳細不明) 雄：2,100 mg/kg 体重以上で死亡 例(投与 1～2 日後) 雌 1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 (投与 1～2 日後)
ICR マウス② ^a 雌雄各 10 匹 (参照 23、60)	2,140	2,020	投与量：700、910、1,183、 1,538、2,000、2,600 mg/kg 体重 2,600 mg/kg 体重 雄：衰弱(投与 1～2 日後) 2,000 mg/kg 体重以上 雄：体重増加抑制(投与 3～6 日後) 雌：衰弱(投与 1～3 日後) 1,538 mg/kg 体重以上

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
			雌雄：鎮静(投与 1~3 日後) 910 mg/kg 体重以上 雌雄：自発運動低下(投与 2 時間 ~6 日後) 700 mg/kg 体重以上 雌雄：下痢(投与 1~6 時間後) 雌雄：1,183 mg/kg 体重以上で死 亡例(投与 1~6 日後)

a: 溶媒として、オリーブ油を用いた。

b: 上げ下げ法による評価。溶媒として、2%CMC 水溶液を用いた。

c: 上げ下げ法による評価。溶媒は用いられなかった。

(2) 一般薬理試験

プレチラクロールのマウス、ラット、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 20 に示されている。(参照 20、60)

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物 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)	結果概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 7	0、1,000、 2,000、4,000 (経口)	—	1,000	自発運動低下
	自発運動量		雄 10	0、1,000、 2,000、 4,000 (経口)	1,000	2,000	軽度の自発運動量減少
体性神経系	摘出横隔膜 神経筋	Wistar ラット	雄	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	単独作用なし d-ツボクラリン、フ ィゾスチグミンとの 相互作用なし
自律神経系	瞳孔径	ICR マウス	雄 7	0、1,000、 2,000、 4,000 (経口)	4,000	—	瞳孔径の変化なし
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	単独作用なし ACh、His の作用を 抑制
	摘出子宮	Wistar ラット	雌	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁷ g/mL	10 ⁻⁶ g/mL	単独作用なし ACh、Oxt の作用を 抑制

試験の種類		動物種	動物 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)	結果概要
循環器系	血圧、 心拍数、 呼吸数、 呼吸振幅	日本白色 種ウサギ	雄 4 又は 5	1、10、 20、100 (静脈内)	1	10	単独作用：血圧下 降、徐脈、呼吸数増 加、呼吸振幅増大 ACh、Adr との相互 作用なし 100 mg/kg 体重で死 亡例
	摘出心臓	日本白色 種ウサギ	雄 5	$10^{-5} \sim 10^{-3}$ g/0.1mL (<i>in vitro</i>)	10^{-5}	10^{-4}	単独作用：灌流量減 少、心収縮力減少 ACh、Adr との相互 作用なし
循環器系	摘出心房	Hartley モルモット	雄 3	$10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-7}	10^{-6}	単独作用：収縮幅の 減少傾向、収縮回数 の減少傾向 ACh、Adr との相互 作用なし
血液	出血時間、 血液凝固時間	日本白色 種ウサギ	雄 3	1、10、20 (静脈内)	20	—	影響なし
	溶血作用		雄	0.01~1,000 μ g/mL (<i>in vitro</i>)	1 μ g/mL	10 μ g/mL	10 μ g/mL で 10 時間 後に中等度溶血、 100 μ g/mL 以上で 10 時間後に完全溶 血
抗原性	皮膚刺激性、 光毒性、光ア レルギー性	Hartley モルモット	雄 4 又は 5	感作： 2%(0.1mL) 誘発： 0.1%(0.1mL) (経皮)	/	/	陰性

*：経口及び静脈内投与の溶媒には 1%CMC 生理食塩水を用いた。

—：無作用量又は作用量は設定できなかった。

/：該当なし

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.3	19.2	63.3	196
	雌	7.0	21.8	75.1	251

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雌で肝臓の比重量²増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雄で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量増加等、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (63.3 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (21.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36、60)

表 22 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
3,000 ppm	・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・T.Chol 増加	・食餌効率低下 ・腎比重量増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ^a
300 ppm 以下		毒性所見なし

^a : 3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、1,000 ppm 投与群では投与 4 週以降

(2) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹、対照群及び最高用量群は一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び最高用量群の一群雌雄各 2 匹については 6 か月間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。

表 23 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	12	45
	雌	1.5	13	49

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄で認められた ALP 増加については、回復期間 3 週時において対照群と同程度に回復したが、1,000 ppm 投与群の雄で認められた体重増加抑制については、4 週間の回復期間後においても認められた。

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び ALP 増加、雌で ALP 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：12 mg/kg 体重/日、雌：13 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 38、60）

表 24 6 か月間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 体重増加抑制(投与 7 週以降) ・ ALP 増加	・ ALP 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

8. 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 4 匹）を用いた混餌投与（原体：0、25、50、300 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	50 ppm	300 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.71	1.47	8.49	43.6
	雌	0.78	1.55	8.90	47.8

1,500 ppm 投与群の雄 2 例に嘔吐（投与 7 週以降）が認められ、投与の影響と考えられた。また、同群の雌において ALP の増加が認められ、雄において統計学的に有意差は認められなかったが、ALP が高い傾向が認められた。

本試験において、1,500 ppm 投与群の雄で嘔吐、雌で ALP 増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：8.49 mg/kg 体重/日、雌：8.90 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39、60）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹、中間と殺群雌雄各 30 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 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。

表 26 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.86	18.3	198
	雌	1.84	18.5	199

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

300 ppm 投与群の雄で肝臓の比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

病理組織学的検査において、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞脂肪変性の発生頻度の有意な減少が認められた。同群においては、摂餌量減少に伴う体重増加抑制が認められていることから、肝細胞脂肪変性の発生頻度減少は、体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

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、300 ppm 以上の投与群の雄で脾臓の比重量増加、慢性腎症等、雌で Glu の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.86 mg/kg 体重/日、雌：1.84 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 40～42、60）

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～4 週)及び食餌効率減少 ・TP、Alb 及び Cre 減少 ・BUN 及び T.Chol 増加 ・尿量増加、尿比重減少 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 3 週以降) ・摂餌量減少(投与 1～4 週) ・潜血反応及び尿沈渣(赤血球)陽性例数増加 ・肝、脾、心及び副腎絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・GGT 増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・腎及び副腎絶対及び比重量増加 ・慢性腎症(糸球体硬化、線維化、ネフローシス) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 増加
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)

B6C3F1 マウス(一群雌雄各 50 匹、中間と殺群雌雄各 20 匹)を用いた混餌投与(原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 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。

表 28 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		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	47	159	492
	雌	58	186	594

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

病理組織学的検査において、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の脂肪変性の発生頻度減少、雌で肝臓及び腎臓のリンパ球浸潤の発生頻度減少が認められた。これらは、同群では摂餌量減少に伴う体重増加抑制が認められていることから、この体重低下に関連した変化であると考えられた。

腫瘍性病変において、肝細胞腺腫が全群で認められ、3,000 ppm 投与群雌の最終と殺群で有意な増加が認められた。全動物では統計学的有意差はないものの、背景データを僅かに超える増加が認められた（18/70 匹、25.7%。背景データ：6.0%～24.0%）。また、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計については、1,000 ppm 以上投与群雌の最終と殺群及び全動物で有意な増加が認められた。しかし、いずれの発生頻度にも用量依存性は認められなかったこと、肝細胞腺腫は B6C3F1 マウスにおいて好発する腫瘍であること、肝細胞癌の発生頻度は対照群と有意差がなかったこと及び変異肝細胞巢の発生は認められなかったこと、また、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の有意な増加は肝細胞腺腫の増加による影響と考えられたことから、肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度増加は検体投与の影響とは考えられなかった。そのほかに、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、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 300 ppm（雄：47 mg/kg 体重/日、雌：58 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 42、43、60）

表 29 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

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 減少 ・ 食餌効率低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2 週以降) ・ 食餌効率低下 ・ 腎及び肝比重量増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制^a ・ 摂餌量減少^b ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎皮髄境界部石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少^b ・ ALP 増加
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、1,000 ppm 投与群では投与 10 週以降。

^b : 3,000 ppm 投与群では投与 1 週以降、1,000 ppm 投与群では投与 3 週以降。

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar 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、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）による急性神経毒性試験が実施された。

神経行動毒性所見及び神経系の病理組織学的所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 1,500 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 30、60）

（2）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 30 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	66.6	357
	雌	15.2	77.1	431

本試験において 5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 6 週以降）及び食餌効率低下、雄で摂餌量減少（投与 1、5 及び 13 週）が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：66.6 mg/kg 体重/日、雌：77.1 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 37、60）

10. 生殖発生毒性試験

（1）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（P 世代：一群雌雄各 28 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 24 匹、F₂ 世代：一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌投与（原体：0、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	20.7	69.6	206
		雌	26.4	86.6	267
	F ₁ 世代	雄	25.4	83.3	262
		雌	29.0	94.0	301
	F ₂ 世代	雄	26.5	85.9	272
		雌	28.7	94.6	295

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、300 ppm 以上投与群の雌で肝臓及び腎臓の比重量増加が、児動物では 300 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の比重量増加が認められたことから、無毒性量は親動物の

雄で 1,000 ppm (P 雄 : 69.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 83.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雄 : 85.9 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm 未満 (P 雌 : 26.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌 : 29.0 mg/kg 体重/日未満、F₂ 雌 : 28.7 mg/kg 体重/日未満)、児動物の雌雄で 300 ppm 未満 (P 雄 : 20.7 mg/kg 体重未満、P 雌 : 26.4 mg/kg 体重未満、F₁ 雄 : 25.4 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌 : 29.0 mg/kg 体重/日未満、F₂ 雄 : 26.5 mg/kg 体重/日未満、F₂ 雌 : 28.7 mg/kg 体重/日未満) 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。なお、本試験においてみられた一般毒性学的指標としての肝臓及び腎臓の重量増加に関わる無毒性量は 300 ppm 未満ではあるが、ラットを用いた他の試験の最小毒性量を考慮すると 300 ppm 近辺であると考えられ、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 1.84 mg/kg 体重/日より低い量になるとは考えがたい。(参照 44、60)

表 32 2 世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		親 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ^a ・摂餌量減少 ^b ・肝比重量増加	・体重増加抑制 ^a	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・飲水量減少	・体重増加抑制 ・飲水量減少	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加	・肝比重量増加
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし		1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	300 ppm 以上				・肝比重量増加 ・腎比重量増加		
児動物	3,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	・体重増加抑制 ・脾比重量減少	/	
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし					
	300 ppm 以上		・肝比重量増加	・肝比重量増加	・肝比重量増加		

a : 統計検定は特定の期間 (P 雄 : 投与 7~9 週及び 23~25 週、P 雌 : 投与 7~9 週) でのみ報告され、いずれも有意差が認められた。

b : 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) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口投与 (原体 : 0、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : オリーブ油) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の絶対重量及び肝臓の比重量増加、150 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の比重量増加が認められた。胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 45、60)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、75、150 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.1%Tween 80 添加 1%HPMC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制 (妊娠 18 日以降) 及び摂餌量の減少 (150 mg/kg 体重/日投与群 : 妊娠 20~29 日、300 mg/kg 体重/日 : 妊娠 6~19 日) が認められた。胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 46、60)

1 1. 遺伝毒性試験

プレチラクロール (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) 及びヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、ラット及びマウスを用いた小核試験、ラットを用いたコメット試験並びにトランスジェニックラット及びマウスを用いた遺伝子突然変異試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されている。

ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験において陽性 (構造異常誘発)、ラットを用いたコメット試験において疑陽性であったが、ラット及びマウスを用いた小核試験、トランスジェニックラット及びマウスを用いた遺伝子突然変異試験を含むその他の試験ではいずれも陰性であったことから、プレチラクロールには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47~52、60、73~79)

表 33 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 (参照 47、60)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	200~20,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験 (参照 48、60)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
復帰突然変異試験 (参照 49、60)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	25~2,025 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
復帰突然変異試験 (参照 60、73)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101、 WP2/pKM101 株)	①プレート法 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 10~5,000 µg/プレート (TA100 株のみ) 33~5,000 µg/プレート (TA100 株以外) (-/+S9)	陰性	
染色体異常試験 (参照 50、60)	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞(CHO)	6.75~54 µg/mL (+/-S9)	陰性	
染色体異常試験 (参照 60、74)	ヒト末梢血リンパ球細胞	① 12.6~50.4 µg/mL(+/-S9) (処理後 4 時間で標本作製) ② 7.0~21.3 µg/mL(-S9) (処理後 22 時間で標本作製) 3.8~70.0 µg/mL(+S9) (処理後 4 時間で標本作製)	陽性	
遺伝子突然変異試験 (参照 60、75)	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞 (V79) (<i>HPRT</i> 遺伝子)	10.0~40.0 µg/mL(-S9) 15.0~80.0 µg/mL(+S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 52、60)	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 又は 48 時間後標本採取)	陰性
	小核試験 (参照 60、76)	Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 又は 48 時間後標本採取)	陰性
	小核試験 (参照 51、60)	ddY マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 又は 72 時間後標本採取)	陰性
	コメット試験 (参照 60、77)	Wistar ラット (胃、小腸、肝臓) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/回 (20 時間間隔で 2 回強制経口 投与、最終投与 4 時間後に 標本作製)	陰性(胃) 疑陽性 (小腸 ^a 、 肝臓 ^b)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
遺伝子突然変異試験 (参照 60、78)	トランスジェニック Big Blue Fisher ラット (肝臓、十二指腸) (一群雄 6 匹) (<i>cII</i> 遺伝子)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (28 日間反復強制経口投与、 最終投与 3 日後に標本作製)	陰性
遺伝子突然変異試験 (参照 60、79)	トランスジェニック Muta マウス (肝臓、胃) (一群雄 6 又は 7 匹) (<i>lacZ</i> 遺伝子)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (28 日間反復強制経口投与、 最終投与 3 日後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : % Tail Intensity が有意に増加したが、1,000 mg/kg 体重/回以下投与群では背景データの範囲内であり、2,000 mg/kg 体重/回投与群では値のばらつきが大きかった。

b : % Tail Intensity が有意に増加したが、1,000 mg/kg 体重/回以下投与群では背景データの範囲内であり、2,000 mg/kg 体重/回投与群では細胞傷害が認められた。

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露）

プレチラクロール（原体）を用いた急性毒性試験（経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 34 に示されている。（参照 24、26～29、60、80、81）

表 34 急性毒性試験結果概要
(経皮投与、腹腔内投与、皮下投与及び吸入ばく露、原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 (参照 24、60)	>4,000	>4,000	嘔吐、軽度の全身性痙攣 死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 60、80)	>5,000	>5,000	ばく露部位の紅斑、浮腫 死亡例なし
腹腔内 ^a	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 (参照 28、60)	1,300	1,120	立毛、嘔吐、全身性痙攣 雌雄：830 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 (参照 29、60)	1,120	1,120	立毛、嘔吐、全身性痙攣 雌雄：830 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下 ^a	SD ラット 一群雌雄各 10 匹 (参照 26、60)	>10,000	>10,000	立毛、全身痙攣 死亡例なし
	ICR マウス 一群雌雄各 10 匹 (参照 27、60)	>10,000	>10,000	立毛、嘔吐、全身性痙攣 雄：8,300 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：10,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 60、81)	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸雑音、努力呼吸、呼吸数増加、嗜 眠、肺の褐色病変 死亡例なし
		>5.08	>5.08	

^a：溶媒としてオリーブ油を用いた。

^b：4 時間ばく露（エアロゾル）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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、眼及び皮膚に対して、いずれも軽度の刺激性が認められた。（参照 82、83）

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験（Optimization 法）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、いずれも皮膚感作性は陽性であった。（参照 33～35）

また、CBA/J マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は陽性であった。（参照 60、84）

13. その他の試験

(1) メトラクロールの赤血球結合性試験 (*in vitro*)

ラットにおける動物体内動態試験 [5.(1)①a.] においてプレチラクロール

の血中濃度の極めて緩慢な減衰が認められた。プレチラクロールと共通のクロロアセトアミド構造を持つ化合物とヒトの赤血球との結合性を検討することを目的として、SDラット（雄3匹）又はヒト（健常ドナー、48歳、男性）の血液に、メトラクロール [(S)-2-クロロ-2'-エチル-N'(2-メトキシ-1-メチルエチル)-6'-メチルアセトアニリド] のフェニル環の炭素を均一に¹⁴Cで標識した¹⁴C-メトラクロールを添加（ヒト：1.2 µg/g血液、ラット：1.0 µg/g血液）して、赤血球結合試験が実施された。

ラット及びヒトの血液の各分画中の放射能活性は表35に示されている。

ラットでは89.0%が細胞質蛋白分画に結合していたが、ヒトでの結合は7%であり、72.2%は血漿中に存在した。（参照53、60）

表35 ラット及びヒトの血液の各分画中の放射能活性 (%TAR)

分画	ラット	ヒト
血漿	4.81	72.2
血球洗浄液	3.52	14.3
細胞質非蛋白分画	定量限界以下	5.93
蛋白分画洗浄液	検出限界以下	0.52
ゴースト	2.7	0.04
細胞質蛋白分画	89.0	7.05
合計	100.1	100.0

この特異性は、ラットとヒトにおけるヘモグロビンのグロビン部の三次元構造の相違に基づくと考えられている。ラットではCys α-13、104、111及びCys β-93、125の5種のシステイン残基が存在し、このうちβ-125残基はヘモグロビン分子表面に存在するので、疎水性残基に囲まれているSH基と、活性化された塩素基を有するクロロアセトアミド分子との間で相対的に高い化学反応が生じる。一方、ヒトのグロビンではCys α-104及びCys β-93、112の3種類のシステイン残基が存在するが、β-125位にシステインは存在せず化学的な反応を起こさない特性を有している。

以上のことから、プレチラクロールのラットヘモグロビンに対する結合性は、種特異的のものであると考えられた。

(2) ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*)

ラット及びヒトの肝ミクロソームにおけるプレチラクロールの代謝を比較することを目的とし、Wistarラット（雌雄混合）及びヒト（男女混合）の肝ミクロソームに、¹⁴C-プレチラクロールをNADPH生成系存在下、GSH存在又は非存在下で10 µmol/L添加し、37°Cで60分間インキュベートして*in vitro*代謝試験が実施された。

未変化のプレチラクロールはGSH非存在下のラット肝ミクロソームにおいて

0.1%TAR 認められたが、それ以外の反応系では認められなかった。

ラット及びヒト肝ミクロソームで認められた代謝物は表 36 に示されている。

ラット及びヒト肝ミクロソームでは代謝物 K、K1、M6、S 及び Z が主な代謝物として認められ、このうち、M6 はラット肝ミクロソームでのみ認められた。代謝物 K、K1、S 及び Z については、量的な違いがあるものの、ヒトに特異的な代謝物ではなかった。（参照 60、70）

表 36 ラット及びヒト肝ミクロソームで認められた代謝物^a(%^b)

代謝物	ラット (+GSH)	ラット (-GSH)	ヒト (+GSH)	ヒト (-GSH)
S	60.7	4.30	18.3	ND
M6	ND	6.67	/	/
K	ND	6.53	28.6	32.7
M19	1.03	ND	/	/
M20	1.70	1.97	/	/
M23	/	/	1.70	ND
M24	2.40	ND	1.20	<1.00
M25	4.33	1.07	1.43	<1.00
M29	2.43	ND	/	/
K1	7.37	27.3	24.0	37.1
M31	<1.00	2.27	<1.00	1.07
M32	1.57	2.20	<1.00	1.47
M34	1.17	5.50	/	/
M35	1.37	ND	2.07	<1.00
M37	<1.00	1.17	<1.00	1.77
M39	1.07	1.37	/	/
M40	<1.00	4.27	<1.00	1.23
M41	<1.00	1.10	/	/
M42	<1.00	1.53	ND	1.77
M43	<1.00	2.20	<1.00	1.67
M45	<1.00	3.60	<1.00	1.63
M48	1.33	<1.00	/	/
M54	ND	1.53	/	/
M56	ND	2.47	<1.00	1.53
M57	ND	2.50	<1.00	1.60
M58	ND	1.20	1.23	ND
M61	ND	2.07	1.37	ND
Z	ND	5.90	1.57	3.50
M64	ND	1.20	/	/
M69	/	/	3.27	<1.00
M71	/	/	<1.00	1.30
M72	/	/	<1.00	2.10

^a : いずれかの試料で 1%以上認められた代謝物を主な代謝物として表に記載した。

^b : HPLC における面積百分率

ND : 検出されず

/ : 報告書に記載なし

(3) 子宮肥大試験

プレチラクロールのエストロゲン様作用について検討するため、卵巣を摘出した SD ラット（一群雌 6 匹）にプレチラクロールを 3 日間強制経口投与（原体：100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）し、子宮肥大

試験が実施された。陽性対照として、17 α -エチニルエストラジオール（0.001 mg/kg 体重/日）が用いられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制が認められたが、いずれの投与群においても子宮の絶対及び比重量に影響は認められなかったことから、プレチラクロールはエストロゲン様作用を有さないと考えられた。（参照 60、85）

（4）Hershberger 試験

① アンドロゲン作用

精巣摘出した SD ラット（一群雄 6 匹）にプレチラクロールを 10 日間強制経口投与（原体：100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）し、アンドロゲン作用について検討された。陽性対照として、プロピオン酸テストステロン（0.2 mg/kg 体重/日）が用いられた。

100 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制が、300 mg/kg 体重/日以上投与群において肝臓の絶対重量の増加が認められた。

いずれの投与群においてもアンドロゲン依存性器官（尿道球腺、陰茎亀頭等）の絶対重量の増加は認められなかったことから、プレチラクロールはアンドロゲン様作用を有さないと考えられた。

② 抗アンドロゲン作用

精巣摘出した SD ラット（一群雄 6 匹）にプロピオン酸テストステロンを 0.2 mg/kg 体重/日の用量で皮下投与するとともに、プレチラクロールを 10 日間強制経口投与（原体：100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：2%CMC 水溶液）して、抗アンドロゲン作用が検討された。陽性対照として、フルタミド（3 mg/kg 体重/日）が用いられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制が認められた。また、同群において LABC 筋の絶対重量減少が認められたものの、その他のアンドロゲン依存性器官の重量に変化は認められなかったことから、プレチラクロールは直接的抗アンドロゲン作用又は 5 α -還元酵素阻害作用を有さないと考えられた。

（参照 60、86）

（5）エストロゲン受容体 α 転写活性化試験（*in vitro*）

プレチラクロールのヒトエストロゲン受容体 α （hER α ）に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、hER α を導入した安定形質転換細胞（hER α -HeLa-9903）を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験（処理濃度：ER アゴニストアッセイ 0.1 nmol/L～10 μ mol/L、ER アンタゴニストアッセイ 1 nmol/L～10 μ mol/L）が実施された。

ER アゴニストアッセイでは陰性、ER アンタゴニストアッセイでは陽性であ

ったことから、プレチラクロールは、hERαに対してアンタゴニスト活性を有すると考えられた。（参照 60、87）

（6）エストラジオール及びテストステロン産生試験（*in vitro*）

プレチラクロールのエストラジオール及びテストステロン産生能への影響を検討するため、ヒト副腎皮質癌由来細胞（H295R）を用いたエストラジオール及びテストステロン産生試験（処理濃度：100 pmol/L～10 μmol/L）が実施された。プレチラクロールのエストラジオール産生に対する影響は判定できなかった。テストステロン産生に対する影響は陰性と考えられた。（参照 60、88）

（7）アンドロゲン受容体転写活性化試験（*in vitro*）

プレチラクロールのアンドロゲン受容体（AR）に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無を検討するため、AR-EcoScreen™細胞株を用いたレポーター遺伝子アッセイ試験（処理濃度：AR アゴニストアッセイ 0.1 nmol/L～3.16 μmol/L、AR アンタゴニストアッセイ 1 nmol/L～3.16 μmol/L）が実施された。

いずれの試験においても陰性であり、プレチラクロールはARに対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を有しないと考えられた。（参照 60、89）

（8）アロマターゼ阻害試験（*in vitro*）

プレチラクロールのアロマターゼ阻害作用を検討するため、アロマターゼ阻害試験（処理濃度：100 pmol/L～31.6 μmol/L）が実施された。

いずれの濃度においても陰性であり、プレチラクロールはアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられた。（参照 60、90）

（9）公表文献における研究結果

プレチラクロールについて、表 37 のとおりデータベースを用いた公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 675 報（データベース間等での重複を含む。）のうち、選択された公表文献は 2 報であった³。（参照 91～93）

専門委員等からの情報提供により、公表文献 1 報が追加された。（参照 124）

評価目的との適合性等の観点から検討⁴した結果、疫学について、[14.（1）及び（2）]に記載した。

³ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会 農薬分科会決定）」に基づく。

⁴ 「残留農薬の食品健康影響評価における公表文献の取扱いについて（令和 3 年 3 月 18 日 農薬第一専門調査会決定）」に基づく検討。

表 37 収集されたヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献数

データベース名	検索対象期間	公表文献数
STN international/ Proquest Dialog	2007年1月1日～2018年1月10日	635報*
Web of Science (Core Collection)	2018年1月11日～2022年4月30日	7報
J-STAGE	2007年4月1日～2022年4月30日	33報

*：ヒトに対する毒性の分野以外の公表文献を含む。

14. ヒトにおける知見

(1) 疫学研究

提出された疫学研究に該当する文献について、プレチラクロールへのばく露と健康影響との関連について検討した。

健康関連の事象（疾病等）との関連が検討された文献は、子宮内膜の厚さ減少等の1報であった。

① 子宮内膜の厚さ減少等との関連

エジプトにおいて、2010年4月～2013年7月に大学付属不妊治療センターを受診した20～38歳の女性（不妊カップル300組）で男性因子による不妊で顕微受精を受け研究参加に同意した150組のうち、解析に必要な卵胞液量が採取できている女性94人が本横断研究の対象となった。卵細胞質内精子注入中に採取した卵胞液中のクロロアセトアリニド（プレチラクロール）1種を含む農薬の濃度をガスクロマトグラフィー／質量分析計を用いて推計し、子宮内膜の厚さ、採卵数、受精卵数、分割胚数及び胎のう数との関連が重回帰分析により検討された。

卵胞液中のプレチラクロール濃度については、子宮内膜の厚さ、採卵数、受精卵数及び分割胚数との間に負の相関が認められた。（論文の表中では正の相関とされている。）

本研究には、サンプルサイズが大きくないこと、パートナーの精子の質に与える影響を評価していないこと等の限界があると考えられた。また、表の値と論文中の結果の記述に矛盾点が認められている。（参照125）

これらのことから、子宮内膜の厚さ減少等とプレチラクロールばく露との因果関係に関する証拠は不十分であると判断した。

(2) 中毒事例（ヒト）

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38に示されている。（参照94）

表 38 ヒトにおける中毒事例（経口摂取）で認められた影響等

患者情報	摂取量	認められた影響等
42 歳男性 (ネパール)	50%製剤 250 mL	摂取 2 時間までに、嘔吐、過剰な流涙、便及び尿失禁、めまい等の有機リン中毒類似症状を呈し、摂取 2 時間後に入院。アトロピン、輸液及び制吐剤投与後、徐々に症状改善。入院 3 日後に退院。

III. 安全性に係る試験の概要（原体混在物）

1. 遺伝毒性試験（原体混在物 1～3 及び 5～13）

原体混在物 1～3 及び 5～13 の細菌を用いた復帰突然変異試験、原体混在物 1、2、5～7、9 及び 11～13 のヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験並びに原体混在物 2、5～7、9、11 及び 13 のマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。

原体混在物 1、3、8、10 及び 12 については、全て陰性であった。原体混在物 2 及び 11 については復帰突然変異試験、原体混在物 2、5～7、9、11 及び 13 については *in vitro* 小核試験で陽性であったが、復帰突然変異試験の陽性については、原体のトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では陰性であったこと、*in vitro* 小核試験の陽性については、*in vivo* 小核試験ではいずれも陰性であったことから、原体混在物 2、5～7、9、11 及び 13 には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 60、95～122）

表 39 遺伝毒性試験結果概要（原体混在物）

被検物質	試験		対象	処理濃度	結果
原体混在物 1	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60、95)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		小核試験 (参照 60、96)	ヒト末梢血リンパ球	4 時間処理 8～128 µg/mL(+/-S9) 16～128 µg/mL(+S9) 24 時間処理 16～64 µg/mL(-S9)	陰性
原体混在物 2	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60、97)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	プレート法① 1.5～5,000 µg/プレート(+/-S9) プレート法② 5～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陽性
		小核試験 (参照 60、98)	ヒト末梢血リンパ球	4 時間処理 32～240 µg/mL(+S9) 32～136 µg/mL(-S9) 24 時間処理 4～40 µg/mL(-S9)	陽性 ^a
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、99)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 18～24 時間後標本採取)	陰性

被検物質	試験		対象	処理濃度	結果
原体混在物 3	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60、100)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 5		復帰突然変異試験 (参照 60、101)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	小核試験 (参照 60、102)	ヒト末梢血リンパ球	4 時間処理 16~120 µg/mL(+/-S9) 24 時間処理 4~32 µg/mL(-S9)	陽性	
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、103)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌 6 匹)	375、700、1,500 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 48 時間後標本採取)	陰性
原体混在物 6	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60、104)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		小核試験 (参照 60、105)	ヒト末梢血リンパ球	4 時間処理 16~160 µg/mL(+S9) 16~128 µg/mL(-S9) 24 時間処理 4~64 µg/mL(-S9)	陽性
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、106)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌 6 匹)	312.5、625、1,250 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、最終投与 18~24 時間後標本採取)	陰性
原体混在物 7	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 60、107)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

被検物質	試験		対象	処理濃度	結果
		小核試験 (参照 60、108)	ヒト末梢血リンパ球	4時間処理 56~120 µg/mL(+S9) 16~72 µg/mL(-S9) 24時間処理 4~40 µg/mL(-S9)	陽性 b
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、109)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 18~24 時間後標本採取)	陰性
原体混在物 8	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、110)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 9	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、111)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		小核試験 (参照 60、112)	ヒト末梢血リンパ球	4時間処理 40~400 µg/mL(+S9) 30~160 µg/mL(-S9) 24時間処理 10~40 µg/mL(-S9)	陽性 a
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、113)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 18~24 時間後標本採取)	陰性
原体混在物 10	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、114)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 11	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、115)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	プレート法① 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) プレート法② 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性 a

被検物質	試験		対象	処理濃度	結果
		小核試験 (参照 60、116)	ヒト末梢血リンパ球	4時間処理 8~80 µg/mL(+S9) 8~64 µg/mL(-S9) 24時間処理 4~32 µg/mL(-S9)	陽性 ^b
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、117)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 48 時間後標本採取)	陰性
原体 混在 物 12	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、118)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		小核試験 (参照 60、119)	ヒト末梢血リンパ球	4時間処理 16~112 µg/mL(+S9) 4~32 µg/mL(-S9) 24時間処理 4~32 µg/mL(-S9)	陰性
原体 混在 物 13	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験 (参照 60、120)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	①プレート法 1.5~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②プレインキュベーション法 15~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		小核試験 (参照 60、121)	ヒト末梢血リンパ球	4時間処理 15~120 µg/mL(+/-S9) 24時間処理 15~60 µg/mL(-S9)	陽性 ^c
	<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 60、122)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与、 最終投与 24 時間後標本採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 代謝活性化系存在下では陰性

b : 代謝活性化系存在下及び非存在下の 4 時間処理では陰性

c : 代謝活性化系非存在下の 4 時間処理では陰性

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プレチラクロール」の食品健康影響評価を実施した。第 2 版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から作物残留試験（水稻）、動物体内動態試験（ラット）及び遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、プレチラクロールの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

14C で標識したプレチラクロールの水稻を用いた植物代謝試験の結果、茎葉処理による収穫期の水稻全体で検出された主要成分は未変化のプレチラクロールであった。可食部（玄米）への移行性は低いと考えられた。10%TRR を超える代謝物として M が水稻の茎葉部で認められた。

プレチラクロールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、プレチラクロールの残留値はいずれも定量限界（0.02 mg/kg）未満であった。

魚介類におけるプレチラクロールの最大推定残留値は 0.25 mg/kg であった。

14C で標識したプレチラクロールを用いたラットの動物体内動態試験の結果、投与後 48 時間における吸収率は、少なくとも 37.4%、72 時間における吸収率は、少なくとも 85.4%と算出された。プレチラクロールは、主に糞中へ排泄された。排泄率に性差及び投与回数による差は認められなかった。また、胆汁中に投与後 48 時間に 33.8%TAR~56.8%TAR、投与後 72 時間に 77%TAR~86%TAR の排泄が認められ、腸肝循環しているものと考えられた。

臓器及び組織中の濃度は、用量及び性別に関係なく、いずれの測定時点でも全血で高く、極めて緩慢に減衰する傾向が認められた。これは、プレチラクロール等クロロアセトアミド構造を持った除草剤に共通した現象であり、ラットヘモグロビンへの高い結合性によるものと考えられた。また、肝臓、脾臓、肺等血液に富んだ臓器で高い放射能分布が観察されたのは、このプレチラクロールの特性に起因するものと考えられた。しかしながら、この性質には種差があることが証明されており、ヒトヘモグロビンへの結合性は低かった。

尿中からは未変化のプレチラクロールは検出されず、代謝物 B、D、E、K、L 及び U が認められた。糞中からは未変化のプレチラクロールのほか、代謝物 B、C、D、K、L 及び U が認められた。胆汁中からは未変化のプレチラクロールは検出されず、主要成分として代謝物 K のグルクロン酸抱合体が認められた。

各種毒性試験結果から、プレチラクロール投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、T.Chol 増加等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。ヒトにおける知見について、プレチラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

植物代謝試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物は認められなか

った。水稻（茎葉部）において、10%TRR を超える代謝物として M が認められたが、代謝物 M はジカルボン酸であり高極性の物質であると考えられることから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をプレチラクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量及び最小毒性量は表 40 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 41 に示されている。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.84 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 0.018 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、プレチラクロール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、マウスを用いた急性毒性試験における最小毒性量 700 mg/kg 体重であり、無毒性量が得られなかったが、認められた所見のほかの試験における発生状況を総合的に判断し、無毒性量はカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上とすることが妥当と考えられた。以上のことから、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はカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.018 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
(無毒性量)	1.84 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

表 40 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、 300、1,000、 3,000 ppm	雄：63.3 雌：21.8	雄：196 雌：75.1	雄：肝及び腎絶対及び比重 量増加、T.Chol 増加 雌：体重増加抑制
		雄：0、6.3、 19.2、63.3、 196 雌：0、7.0、 21.8、75.1、 251			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、30、300、 3,000 ppm 雄：0、1.86、 18.3、198 雌：0、1.84、 18.5、199	雄：1.86 雌：1.84	雄：18.3 雌：18.5	雄：脾比重量増加、慢性腎 症等 雌：Glu 増加 (発がん性は認められない)
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、 1,000、5,000 ppm	雄：66.6 雌：77.1	雄：357 雌：431	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認められ ない)	
	雄：0、13.7、 66.6、357 雌：0、15.2、 77.1、431				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	2世代 繁殖試験	0、300、 1,000、3,000 ppm	親動物 P雄：69.6 P雌：－ F ₁ 雄：83.3	親動物 P雄：206 P雌：26.4 F ₁ 雄：262	親動物 雄：体重増加抑制等 雌：肝及び腎比重量増加 児動物 雌雄：肝比重量増加 (繁殖能に対する影響は認められない)
		P雄：0、 20.7、69.6、 206 P雌：0、 26.4、86.6、 267 F ₁ 雄：0、 25.4、83.3、 262 F ₁ 雌：0、 29.0、94.0、 301 F ₂ 雄：0、 26.5、85.9、 272 F ₂ 雌：0、 28.7、94.6、 295	F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：85.9 F ₂ 雌：－ 児動物 P雄：－ P雌：－ F ₁ 雄：－ F ₁ 雌：－ F ₂ 雄：－ F ₂ 雌：－	F ₁ 雌：29.0 F ₂ 雄：272 F ₂ 雌：28.7 児動物 P雄：20.7 P雌：26.4 F ₁ 雄：25.4 F ₁ 雌：29.0 F ₂ 雄：26.5 F ₂ 雌：28.7	
	発生毒性 試験	0、75、150、 300	母動物：75 胎児：300	母動物：150 胎児：－	母動物：脾比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、300、 1,000、3,000 ppm 雄：0、47、 159、492 雌：0、58、 186、594	雄：47 雌：58	雄：159 雌：186	雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、75、150、 300	母動物：75 胎児：300	母動物：150 胎児：－	母動物：体重増加抑制等 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
イヌ	6 か月間 亜急性 毒性試験	0、30、300、 1,000 ppm	雄：12 雌：13	雄：45 雌：49	雄：体重増加抑制及び ALP 増加 雌：ALP 増加
		雄：0、1.3、 12、45 雌：0、1.5、 13、49			
イヌ	1 年間 慢性 毒性試験	0、25、50、 300、1,500 ppm	雄：8.49 雌：8.90	雄：43.6 雌：47.8	雄：嘔吐 雌：ALP 増加
		雄：0、0.71、 1.47、8.49、 43.6 雌：0、0.78、 1.55、8.90、 47.8			
ADI			NOAEL : 1.84 SF : 100 ADI : 0.018		
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		

—：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた毒性所見を記した

表 41 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)	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)
ラット	急性毒性試験	雄：2,100、 2,500、3,000、 3,600、4,300、 5,200 雌：1,700、 2,100、2,500、 3,000、3,600、 4,300	— 嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁
		雌：2,000	2,000 毒性所見なし
		雌：2,000	— 円背位
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、150、 500、1,500	1,500 毒性所見なし
マウス	急性毒性試験	雄：1,700、 2,100、2,500、 3,000、3,600、 4,300 雌：1,200、 1,500、1,700、 2,100、2,500、 3,000	— 嘔吐、立毛、全身性痙攣、失禁
		雌雄：700、910、 1,183、1,538、 2,000、2,600	— 下痢
	一般薬理試験 (一般状態)	0、1,000、 2,000、4,000	— 自発運動低下
	一般薬理試験 (自発運動量)	0、1,000、 2,000、4,000	1,000 軽度の自発運動量減少
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

ARfD：急性参照用量 —：無毒性量は設定できなかった。

¹⁾：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	化学名
B	2-アミノ-3- $\{[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-プロポキシエチル})\text{-カルバモイル}]\text{-メチルスルファニル}\}$ -プロピオン酸
B1	Bの脱プロピル化体
C	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (2-ヒドロキシエチル)-2-メチルスルファニル-アセトアミド
D	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (2-ヒドロキシエチル)-2-メタンスルフィニル-アセトアミド
E	水酸化位置未決定のため命名不可
F	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-メチルスルファニル- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-アセトアミド
G	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-メタンスルフィニル- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-アセトアミド
H	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-メタンスルホニル- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-アセトアミド
I	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-アセトアミド
J	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-オキサミド酸
K	2-クロロ- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド
K1	デスプロピルヒドロキシプレチラクロール (Kのモノヒドロキシ化体)
L	$[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-ヒドロキシアセチル})\text{-アミノ}]\text{-酢酸}$
M	<i>N</i> -カルボキシメチル- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-オキサミド酸
N	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (2-プロポキシエチル)-アセトアミド
O	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (2-ヒドロキシエチル)-アセトアミド
P	4-(2,6-ジエチルフェニル)-モルホリン-3-オン
Q	$[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-スルホアセチル})\text{-アミノ}]\text{-酢酸またはナトリウム塩}$
R	$[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-メタンスルホニルアセチル})\text{-アミノ}]\text{-酢酸}$
S	2-アミノ-4-(1-(カルボキシメチルカルバモイル)-2- $\{[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-プロポキシエチル})\text{-カルバモイル}]\text{-メチルスルファニル}\}$ -エチルカルバモイル)-酪酸
T	$[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-プロポキシエチル})\text{-カルバモイル}]\text{-メタンスルホン酸ナトリウム}$
U	2-アセチルアミノ-3- $\{[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-ヒドロキシエチル})\text{-カルバモイル}]\text{-メチルスルファニル}\}$ -プロピオン酸
V	3- $\{[(2,6\text{-ジエチルフェニル})\text{-}(2\text{-ヒドロキシエチル})\text{-カルバモイル}]\text{-メチルスルファニル}\}$ -2-ヒドロキシプロピオン酸
Z	ジヒドロキシプレチラクロール (プレチラクロールのジヒドロキシ化体)
原体混在物 1	—
原体混在物 2	—
原体混在物 3	—
原体混在物 5	—

記号	化学名
原体混在物 6	—
原体混在物 7	—
原体混在物 8	—
原体混在物 9	—
原体混在物 10	—
原体混在物 11	—
原体混在物 12	—
原体混在物 13	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AR	アンドロゲン受容体
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
ER	エストロゲン受容体
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))
Glu	グルコース(血糖)
GSH	還元型グルタチオン
His	ヒスタミン
HPMC	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法(Local Lymph Node Assay)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
Oxt	オキシトシン
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WCS	ホールクロップサイレージ

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内又は 民間分析機関	
					プレチラクロール		プレチラクロール	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2018年	2	600 ^G ×2回	2	41、45	<0.005	<0.005	/	/
			2	59、60	<0.005	<0.005		
			2	74、75	<0.005	<0.005		
水稲 (もみ米) 2018年	2	600 ^G ×2回	2	41、45	<0.005	<0.005	/	/
			2	59、60	<0.005	<0.005		
			2	74、75	<0.005	<0.005		
水稲 (稲わら) 2018年	2	600 ^G ×2回	2	41、45	<0.01	<0.01	/	/
			2	59、60	<0.01	<0.01		
			2	74、75	<0.01	<0.01		
水稲 (玄米) 2005年	2	800 ^G ×2回	2	44、45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	59、60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			2	75	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2005年	2	800 ^G ×2回	2	44、45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	59、60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稲 (玄米) 1998年	2	600 ^{EC} + 700 ^{SC}	2	92、94	<0.01	<0.01	(<0.01)*	(<0.01)*
			2					
水稲 (稲わら) 1998年	2	600 ^{EC} + 700 ^{SC}	2	92、94	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			2					
WCS用稲 (植物体全体) 2005年	2	800 ^G ×2回	2	30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			2	60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

/：該当なし

・G：粒剤、EC：乳剤、SC：水和剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した

*：括弧内は、定量限界付近での妥当性検証が実施されていない分析法による参考値

<参照>

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6
3. 農薬抄録プレチラクロール（除草剤）（平成 19 年 8 月 30 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
4. ラットにおける代謝試験（吸収、分布、血中濃度および排泄）（GLP 対応）：Novartis Crop Protection、1997 年、未公表
5. ¹⁴C-フェニル環標識プレチラクロールを用いたラット体内における代謝試験（組織内分布および排泄）：Ciba-Geigy、1978 年、未公表
6. ¹⁴C-および ¹³C-標識プレチラクロールを用いたラット体内における代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）：Ciba-Geigy、1980 年、未公表
7. 水稻における代謝試験（田面水処理）：Ciba-Geigy、1979 年、未公表
8. 水稻における代謝試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection、1999 年、未公表
9. 好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Syngenta Jealott's Hill IRC、2003 年、未公表
10. 好氣的および嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Covance Laboratories、2002 年、未公表
11. 土壌吸着性試験：（財）日本食品分析センター、1990 年、未公表
12. pH 1、5、7、9、13 における加水分解：Ciba-Geigy、1977 年、未公表
13. 70°Cにおける加水分解：Ciba-Geigy、1983 年、未公表
14. 緩衝液（滅菌）中光分解試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences、1997 年、未公表
15. 自然水（滅菌）中光分解試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection、2003 年、未公表
16. 滅菌蒸留水/自然水中光分解試験：（財）化学品検査協会、1992 年、未公表
17. プレチラクロールの土壌残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1978~1988 年、未公表
18. プレチラクロールの作物残留試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、1978~2005 年、未公表
19. 生物濃縮性試験：Novartis Crop Protection、1999 年、未公表
20. 一般薬理試験：東邦大学／薬理開発研究会研究所、1980 年、未公表
21. ラットにおける急性経口毒性試験：臨床医科学研究所、1979 年、未公表
22. マウスにおける急性経口毒性試験：臨床医科学研究所、1979 年、未公表
23. マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：臨床医科学研究所、1986 年、未公表
24. ラットにおける急性経皮毒性試験：臨床医科学研究所、1980 年、未公表

25. ラットにおける急性吸入毒性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
26. ラットにおける急性皮下毒性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
27. マウスにおける急性皮下毒性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
28. ラットにおける急性腹腔内毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
29. マウスにおける急性腹腔内毒性試験：臨床医科学研究所、1979年、未公表
30. ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2003年、未公表
31. ウサギを用いた皮膚刺激性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
32. ウサギを用いた眼刺激性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
33. モルモットにおける皮膚感作性試験：Ciba-Geigy、1976年、未公表
34. モルモットにおける皮膚感作性試験：Ciba-Geigy、1979年、未公表
35. モルモットを用いた皮膚感作性試験（惹起濃度の検討）（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1988年、未公表
36. ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験：大雄会医科学研究所、1983年、未公表
37. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory、2006年、未公表
38. イヌにおける 26 週間反復経口毒性試験：Life Science Research、1978年、未公表
39. イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection、1997年、未公表
40. ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験：Ind. BIO-TEST Laboratories、Toxicity Research Laboratories、愛媛大学医学部、1982年、未公表
41. ラットを用いた 2 年間反復投与毒性および発がん性併合試験：食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
42. プレチラクロール 補足説明資料、2007年、未公表
43. マウスを用いた慢性毒性／発がん性併合試験：食品農医薬品安全性評価センター、大雄会医科学研究所、1982年、未公表
44. ラットを用いた 2 世代繁殖試験（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre、1985年、未公表
45. ラットを用いた催奇形性試験：臨床医科学研究所、1980年、未公表
46. ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Hazleton-IFT、1987年、未公表
47. DNA 修復性—Rec-assay：（財）残留農薬研究所、1980年、未公表
48. サルモネラ菌および大腸菌を用いた復帰変異試験：（財）残留農薬研究所、1980年、未公表
49. サルモネラ菌を用いた復帰変異試験：Ciba-Geigy、1979年、未公表
50. チャイニーズ・ハムスター培養卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP

- 対応) : Ciba-Geigy、1988年、未公表
51. マウス骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応) : 野村生化学研究所、1985年、未公表
 52. ラット骨髄を用いた小核試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory、2002年、未公表
 53. 赤血球結合性試験 (*in vitro*) (GLP 対応) : Novartis Croop Protection、1997年、未公表
 54. プレチラクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
 55. 食品健康影響評価について (平成 19 年 9 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0925001 号)
 56. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 20 年 10 月 9 日付け府食第 1082 号)
 57. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 22 年厚生労働省告示第 181 号)
 58. 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件 (令和 2 年 4 月 1 日付け農林水産省告示第 704 号)
 59. 食品健康影響評価について (令和 6 年 2 月 7 日付け 5 消安第 5995 号)
 60. 農薬ドシエ プレチラクロール (除草剤) (2022 年) : シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
 61. Pretilachlor - Paddy Soil Metabolism and Degradation Rate Study of ¹⁴C-Pretilachlor (GLP 対応)、Innovative Environmental Services (IES) Ltd (スイス)、2016年、未公表
 62. Hydrolysis as a Function of pH Test Substance [¹⁴C]-CGA 26423 (GLP 対応)、NATEC Institut (ドイツ)、2000年、未公表
 63. 作物残留分析結果報告 (水稻) (GLP 対応) : 公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2019年、未公表
 64. 作物残留分析結果報告 (水稻) : 財団法人 残留農薬研究所、シンジェンタ ジャパン株式会社、2006年、未公表
 65. 作物残留分析結果報告 (水稻) : 財団法人 残留農薬研究所、株式会社化学分析コンサルタント、1999年、未公表
 66. 作物残留分析結果報告 (WCS 用稲) : 財団法人 残留農薬研究所、株式会社化学分析コンサルタント、2006年、未公表
 67. Pretilachlor – Pharmacokinetics of [¹⁴C]-Pretilachlor Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd Elphinstone Research Centre (英国)、1996年、未公表
 68. Pretilachlor – The Absorption and Excretion of [¹⁴C]-Pretilachlor Following Single Oral Administration in the Rat (GLP 対応) : Charles River

- Laboratories Edinburgh Ltd Elphinstone Research Centre (英国)、2016年、未公表
69. Pretilachlor – Biotransformation of ¹⁴C-Pretilachlor in the Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd Elphinstone Research Centre (英国)、2018年、未公表
 70. The Comparative Metabolism of [¹⁴C]-Pretilachlor in Rat and Human Hepatic Microsomes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Edinburgh Ltd Elphinstone Research Centre (英国)、2018年、未公表
 71. Pretilachlor Tech. - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2010年、未公表
 72. Pretilachlor – Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Hungary Kft. (ハンガリー)、2020年、未公表
 73. Pretilachlor - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay Final Report Amendment01 (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2018年、非公表
 74. Pretilachlor - In Vitro Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR) (ドイツ)、2013年、未公表
 75. Pretilachlor – Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells In Vitro (V79/HPRT) (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2017年、非公表
 76. Pretilachlor – Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR) (ドイツ)、2013年、未公表
 77. Pretilachlor - Comet Assay *In Vivo* Alkaline Single Cell Gel Electrophoresis in Rat Liver, Small Intestine and Stomach (GLP 対応) : Envigo CRS GmbH (ドイツ)、2019年、未公表
 78. *In Vivo* Mutation Assay of Pretilachlor at the *cII* Locus in Big Blue[®] Transgenic F344 Rats (GLP 対応) : BioReliance Corporation (米国)、2021年、未公表
 79. *In Vivo* Gene Mutation Assay of Pretilachlor (Spiked TGAI) in MutaMouse (GLP 対応) : BioSafety Research Center Inc. (日本)、2022年、未公表
 80. Pretilachlor Tech. - Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2010年、未公表
 81. Pretilachlor Tech. - Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat (GLP 対応) : LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2011年、未公表
 82. Pretilachlor Tech. - Acute Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2010年、未公表
 83. Pretilachlor Tech. - Primary Skin Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) :

- LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2011年、未公表
84. Pretilachlor Tech. - Local Lymph Node Assay in the Mouse (GLP 対応) : LAB Research Ltd. (ハンガリー)、2010年、未公表
 85. A Uterotrophic Assay of Pretilachlor Administered Orally in Ovariectomized Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2021年、未公表
 86. A Hershberger Assay of Pretilachlor Administered Orally in Peripubertal Orchidopididymectomized Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC (米国)、2021年、未公表
 87. Evaluation of the Estrogen Receptor Agonist and Antagonist Activity of Pretilachlor using the Stably Transfected Human Estrogen Receptor- α Transactivation Assay (hER α -HeLa-9903 Cell Line) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2021年、未公表
 88. Pretilachlor - Screening for the Potential to Modulate Steroidogenesis In Vitro using the Human H295R Adreno-Carcinoma Cell Line (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2021年、未公表
 89. Evaluation of the Androgen Receptor Agonist and Antagonist Activity of Pretilachlor using the Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay (AR-EcoScreen™) (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2021年、未公表
 90. Pretilachlor - In Vitro Aromatase Inhibition using Human Recombinant Microsomes (GLP 対応) : Charles River Laboratories Den Bosch BV (オランダ)、2021年、未公表
 91. 農薬取締法に基づく農薬有効成分の再評価制度に係る公表文献調査報告書 有効成分名：プレチラクロール、シンジェンタジャパン株式会社、2023年、公表
 92. プレチラクロール公表文献調査結果報告書、シンジェンタジャパン株式会社、2023年、公表
 93. 公表文献調査報告書プレチラクロール（追補）、農林水産省消費・安全局農産安全管理課、2023年、公表
 94. Shilparkar O, Karki B, Rajbhandari B: Pretilachlor poisoning: A rare case of a herbicide masquerading as organophosphate toxicity. Clinical Case Report. 2020;8(12):3506-3508
 95. 原体混在物 1- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
 96. 原体混在物 1- Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
 97. 原体混在物 2- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella

- typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
98. 原体混在物 2- Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
99. 原体混在物 2- Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
100. 原体混在物 3- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
101. 原体混在物 5- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
102. 原体混在物 5- Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
103. 原体混在物 5- Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
104. 原体混在物 6- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
105. 原体混在物 6- Micronucleus Test in Human Lymphocytes In vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
106. 原体混在物 6: Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
107. 原体混在物 7- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
108. 原体混在物 7- Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
109. 原体混在物 7- Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
110. 原体混在物 8- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
111. 原体混在物 9- Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
112. 原体混在物 9- Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表

113. 原体混在物 9: Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
114. 原体混在物 10 - Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
115. 原体混在物 11 - Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
116. 原体混在物 11 - Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
117. 原体混在物 11 - Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
118. 原体混在物 12 - Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
119. 原体混在物 12 - Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
120. 原体混在物 13 - Reverse Mutation Assay 'Ames Test' using Salmonella typhimurium and Escherichia coli (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2020年、未公表
121. 原体混在物 13 - Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited (英国)、2021年、未公表
122. 原体混在物 13 - Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2022年、未公表
123. プレチラクロールの回答書① : シンジェンタジャパン株式会社、2024年、未公表
124. プレチラクロールの回答書② : シンジェンタジャパン株式会社、2024年、未公表
125. Tarek K. AL-Hussainia, Ahmed A. Abdelaleema, Ihab Elnashara, Omar M. Shabaana, Rashad Mostafac, Mona A.H. El-Bazb et al.: The effect of follicular fluid pesticides and polychlorinated biphenyls concentrations on intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryological and clinical outcome. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2018; 220: 39-43
126. プレチラクロールの回答書③ : シンジェンタジャパン株式会社、2024年、未公表

**プレチラクロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての
意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 令和6年10月23日～令和6年11月21日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 プレチラクロールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中
に意見・情報はありませんでした。