

令和 2 年 6 月 10 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第五専門調査会

座 長 本間 正充

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

令和元年12月18日付け厚生労働省発生食1218第3号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピメトロジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

ピメトロジン

(第2版)

2020年6月

食品安全委員会農薬第五専門調査会

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五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. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) ラット及びイヌ	14
(3) ラット及びマウス	17
(4) 畜産動物	18
2. 植物体内運命試験	19
(1) トマト	19
(2) ばれいしょ	21
(3) 水稻（茎葉散布）	22
(4) 水稻（箱処理）	23
(5) わた	24
3. 土壌中運命試験	25
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	25
(2) 好氣的土壌中運命試験①	26
(3) 好氣的土壌中運命試験②	26
(4) 好氣的土壌中運命試験（滅菌土壌）	27
(5) 嫌氣的土壌中運命試験	27
(6) 土壌吸着試験	28
4. 水中運命試験	28
(1) 加水分解試験①	28

(2) 加水分解試験②	29
(3) 水中光分解試験①	29
(4) 水中光分解試験②	29
(5) 水中光分解試験③	30
(6) 水中光分解試験④	30
(7) 水中光分解試験⑤	30
5. 土壌残留試験	31
6. 作物等残留試験	31
(1) 作物残留試験	31
(2) 後作物残留試験	32
(3) 推定摂取量	32
7. 一般薬理試験	32
8. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験	34
(2) 急性神経毒性試験	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	37
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	37
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	38
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	39
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	40
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	40
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	41
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	43
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	44
(2) 発生毒性試験(ラット)	45
(3) 発生毒性試験(ラット:追加試験)	46
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	46
(5) 発達神経毒性試験(ラット)	46
13. 遺伝毒性試験	47
14. その他の試験	50
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)	50
(2) 甲状腺刺激ホルモン及び甲状腺ホルモンに対する影響(ラット)	50
(3) 肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス)	51
(4) 肝臓及び甲状腺中期発がん性試験(ラット)	51

(5) 精巢に対する影響（ラット）	52
(6) 精巣及び甲状腺に対する影響（イヌ）	53
III. 食品健康影響評価	54
・ 別紙 1：代謝物/分解物略称	64
・ 別紙 2：検査値等略称	65
・ 別紙 3：作物残留試験成績	67
・ 別紙 4：推定摂取量	73
・ 参照	74

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

1998年	12月	22日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2008年	3月	25日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0325010号）、関係書類の接受（参照2～9）
2008年	3月	27日	第231回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	9月	10日	第15回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	11月	27日	追加資料受理（参照10、11）
2009年	1月	21日	第47回農薬専門調査会幹事会
2009年	3月	12日	第277回食品安全委員会（報告）
2009年	3月	12日	から4月10日まで 国民からの意見・情報の募集
2009年	4月	22日	第50回農薬専門調査会幹事会
2010年	2月	15日	追加資料受理（参照12、13）
2010年	2月	16日	第29回農薬専門調査会確認評価第二部会
2010年	3月	16日	第61回農薬専門調査会幹事会
2010年	4月	8日	第327回食品安全委員会（報告）
2010年	4月	8日	から5月7日まで 国民からの意見・情報の募集
2010年	6月	28日	第63回農薬専門調査会幹事会
2010年	8月	4日	第65回農薬専門調査会幹事会
2010年	9月	6日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年	9月	9日	第347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14）
2012年	4月	26日	残留農薬基準告示（参照15）

－第2版関係－

2019年	12月	18日	厚生労働大臣から残留基準設定（すいか、メロン等）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食1218第3号）、関係書類の接受（参照16～34）
2019年	12月	24日	第768回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年	1月	23日	第67回農薬専門調査会評価第四部会
2020年	3月	5日	第181回農薬専門調査会幹事会
2020年	3月	24日	第777回食品安全委員会（報告）
2020年	3月	25日	から4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2020年	6月	10日	農薬第五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>

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2018年7月1日から)

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

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

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

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司

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***

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

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

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
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
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2020年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
小野 敦

代田眞理子
清家伸康
中島美紀
永田 清
長野嘉介

本間正充
松本清司
森田 健
與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司 (座長)	栞形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

*: 2018年6月30日まで

＜食品安全委員会農薬第五専門調査会専門委員名簿＞

(2020年4月1日から)

本間正充 (座長)	加藤美紀	西川秋佳
代田眞理子 (座長代理)	久米利明	根岸友恵
乾 秀之	高橋祐次	美谷島克宏
宇田川潤	玉井郁巳	

＜第181回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

三枝順三	林 真
------	-----

要 約

ピリジンアゾメチン系殺虫剤である「ピメトロジン」(CAS No.123312-89-0)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、28日間亜急性毒性試験(ラット)、発達神経毒性試験(ラット)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、イヌ、マウス、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(トマト、ばれいしょ等)、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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)、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)、発達神経毒性(ラット)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ピメトロジン投与による影響は、主に肝臓、甲状腺及び血液に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラット及び雌雄マウスで肝腫瘍の発生増加が認められたが、遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、肝腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピメトロジン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の1.30 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0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ピメトロジンの単回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及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピメトロジン

英名：pymetrozine (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(*E*)-4,5-ジヒドロ-6-メチル-4-(3-ピリジルメチレンアミノ)-1,2,4-
トリアジン-3(2*H*)-オン

英名：(*E*)-4,5-dihydro-6-methyl-4-(3-pyridylmethyleamino)-1,2,4-
triazin-3(2*H*)-one

CAS (No. 123312-89-0)

和名：4,5-ジヒドロ-6-メチル-4-[(*E*)-(3-ピリジニルメチレン)アミノ]-1,2,4-
トリアジン-3(2*H*)-オン

英名：4,5-dihydro-6-methyl-4-[(*E*)-(3-pyridinylmethylene)amino]-1,2,4-
triazin-3(2*H*)-one

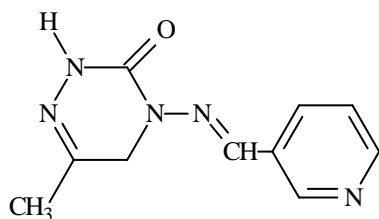
4. 分子式



5. 分子量

217.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

ピメトロジンは、チバガイギー社（現 シンジェンタ社）により 1986 年に開発されたピリジンアゾメチン系殺虫剤であり、半翅目昆虫（アブラムシ類、コナジラミ類、ウンカ類、ヨコバイ類等）にのみ選択的な殺虫活性を示す。これらの昆虫に摂食抑止作用を示し、餓死を引き起こす。

我が国では、1998年に初回農薬登録された。海外では米国、豪州等で登録されている。今回、すいか、メロン等の残留基準値変更に係る要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1～4]は、ピメトロジンのトリアジン環の5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[tri-¹⁴C]ピメトロジン」という。）及びピリジン環の6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピメトロジン」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピメトロジンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄4匹、雌3匹）に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンをそれぞれ0.5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

両標識体とも、低用量群でのT_{max}は0.25～1時間、高用量群でのT_{max}は4～8時間であり、いずれの標識体、投与量でも、雄より雌でT_{max}が長かった。また、低用量群では雄より雌のT_{1/2}（α相）が長かったが、高用量群ではほとんど差がなかった。（参照13）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン				[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン				
	0.5		100		0.5		100		
投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T _{max} (hr)	0.25	1	4	8	0.25	1	4	8	
C _{max} (µg/g)	0.298	0.115	61.9	40.6	0.347	0.104	63.6	52.5	
T _{1/2} (hr)	α相	1.7	3.7	3.5	3.0	1.1	6.7	4.6	4.3
	β相	—	—	—	80	—	147	—	156
AUC(hr・µg/g)	1.0	0.47	750	534	1.0	2.84	893	995	

—：測定せず

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]から得られた尿及び胆汁中排泄率並びに組織（消化管及び内容物を除いたもの）における残留放射能の合計から算出されたピメトロジンの吸収率は、低用量群で少なくとも86.2%～90.5%、高用量群で少

なくとも 82%であった。(参照 13)

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン高用量群の雄でのみ、多くの組織で C_{max} に達した時間（投与 11 時間後）が血中 T_{max}（投与 4 時間後）より遅かったが、他の試験群では、血中 T_{max} に組織中放射能濃度が最も高くなった。

低用量群では、T_{max} に腎臓及び肝臓で放射能濃度が高く、最高濃度は腎臓で 0.55~1.22 µg/g、肝臓で 0.39~1.06 µg/g であった。雄ではそのほかに心臓、肺及び脾臓で血漿中より放射能濃度が高くなった。

高用量群でも、T_{max} に腎臓及び肝臓で放射能濃度が高く（消化管は除く）、そのほか肺、心臓、筋肉、脾臓及び卵巣で血漿中濃度を上回る濃度が測定された。腎臓における最高濃度は 74.8~101 µg/g であった。肝臓における最高濃度は[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 58.5~65.5 µg/g、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 176 µg/g と、標識体によって差が認められた。

組織における T_{1/2} は、雄では低用量群で 1~2 時間、高用量群で 2~11 時間であった。雌では、低用量群の[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 2.9~6.9 時間、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 30.9~110 時間、高用量群の[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 1.9~3.5 時間、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群で 2.5~13.9 時間と、標識体によって差が認められた。

また、排泄試験[1.(1)④a.]における経口投与群の試験終了時（標識体投与 168 時間後）の組織中放射能濃度を測定した。ほとんどの組織で、低値ではあっても検出限界以上の放射能が存在し、心臓、肝臓、筋肉及び脂肪で比較的組織中放射能濃度が高かった。低用量群では、単回投与群より反復投与群において組織中放射能濃度が低かった。(参照 8、13)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(1)④a.]及び胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、少なくとも 14 種類の成分が存在し、未変化のピメトロジンは、低用量群で 0.6%TAR~2.1%TAR（経口投与）、2.1%TAR~3.6%TAR（静脈内投与）、高用量群で 14.5%TAR~21.7%TAR であった。両標識体で認められた主要代謝物は D、E、及び F であり、D が低用量群で 4.5%TAR~12.6%TAR、高用量群で 3.6%TAR~5.0%TAR、E が低用量群で 4.1%TAR~16.2%TAR、高用量群で 16.2%TAR~18.5%TAR、F が低用量群で 1.0%TAR~11.2%TAR、高用量群で 0.6%TAR~9.5%TAR であった。また、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群でのみ認められた代謝物 M は、1.3%TAR~16.7%TAR 存在した。そのほか代謝物 B、C、G、I、

J、K 及び R が同定された。

糞中では、少なくとも 12 種類の成分が存在し、未変化のピメトロジンは 0.1%TAR~1.6%TAR 存在した。主要代謝物は D (0.1%TAR~10.1%TAR) 及び E (0.7%TAR~3.6%TAR) であった。代謝物 C、G、I、J、R 及び M が同定された。

胆汁中排泄試験[1.(1)④b.]の胆汁中には、少なくとも 14 種類の成分が存在し、未変化のピメトロジンが 0.3%TAR~1.7%TAR 存在した。主要代謝物は D であり、低用量群で 12.0%TAR~13.3%TAR、高用量群で 2.4%TAR~2.6%TAR 存在した。そのほか同定された代謝物は C、E、F、I 及び S であった。

ピメトロジンのラットにおける主要代謝経路は、トリアジン環メチル基の酸化により生成した代謝物 E が、さらに酸化を受けて D を生じる経路と考えられた。また、トリアジン環とピリジン環の結合の開裂後、①生成した C が水酸化及び N-メチル化を受けて S が生成する、②生成した B が水酸化を受けて M が生成する、③生成した G が脱アミノ化を受けて H が生成する、④生成した I が脱アミノ化を受けて J 及び R が生成する経路も考えられた。(参照 8、13)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[tri-¹⁴C]ピメトロジン若しくは[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを低用量で単回経口投与、単回静脈内投与若しくは反復経口投与 (非標識体を 14 日間強制経口投与後、[tri-¹⁴C]ピメトロジンを単回経口投与) し、又は[tri-¹⁴C]ピメトロジン若しくは[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

低用量群における標識体投与後 24 時間の尿中及び糞中の排泄放射能の合計は、それぞれ経口投与群で 78.6%TAR~92.0%TAR、静脈内投与群で 83.4%TAR~88.7%TAR であり、そのうち尿中に排泄された放射能は、経口投与群で 52.0%TAR~69.2%TAR、静脈内投与群で 60.1%TAR~68.3%TAR、糞中には経口投与群で 17.0%TAR~36.6%TAR、静脈内投与群で 18.2%TAR~24.9%TAR であった。経口投与群と静脈内投与群で排泄に大きな差がなかったことから、経口投与されたピメトロジンは速やかに、ほぼ完全に吸収されると考えられた。

高用量群では投与後 24 時間に尿中に 69.6%TAR~73.5%TAR、糞中に 10.3%TAR~20.8%TAR 排泄され、低用量群と同様、主に尿中に排泄された。

投与後 168 時間では、87.3%TAR~99.4%TAR が排泄された。(参照 7、8、13)

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 4 匹) に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジン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 48 時間の胆汁中には、低用量群で 24.9%TAR~30.4%TAR が、高用量群で 11.9%TAR~17.7%TAR が排泄された。尿中には低用量群で 51.8%TAR~59.4%TAR、高用量群で 59.0%TAR~63.5%TAR、糞中には低用量群で 7.0%TAR~11.2%TAR、高用量群で 5.8%TAR~11.3%TAR 排泄され、各試料中排泄率及び総排泄率は、低用量群、高用量群とも [pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群の方が低かった。(参照 13)

(2) ラット及びイヌ

ラット及びイヌにおけるピメトロジンの血中動態、甲状腺への分布及び血漿タンパク結合率の比較のため、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

a. ラット

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に [tri-¹⁴C]ピメトロジン又は [pyr-¹⁴C]ピメトロジンをそれぞれ高用量で単回経口投与し、ラットにおける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 2 に示されている。

T_{max} は 2.7~5.3 時間であった。血中濃度は二相性の減衰を示したが、 α 相、 β 相とも $T_{1/2}$ は [pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群で長くなった。(参照 13)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン		[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン	
投与量(mg/kg 体重)	100			
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	2.7	2.3	3.3	5.3
C_{max} (μ g/mL)	60.1	52.4	48.7	46.0
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	3.4	3.6	6.9
	β 相	26.3	43.3	293
AUC(hr · μ g/mL)	589	491	656	647

b. イヌ

ビーグル犬 (一群雄 2 匹) に [tri-¹⁴C]ピメトロジン又は [pyr-¹⁴C]ピメトロジンをそれぞれ高用量で単回経口投与し、イヌにおける血中濃度推移について検討された。

血中及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

T_{max} は 1~6 時間であった。血中濃度は二相性の減衰を示したが、 α 相、 β 相と

も $T_{1/2}$ は[pyr- 14 C]ピメトロジン投与群で長くなり、血漿中では算出できなかった。
(参照 13)

表 3 血中及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[tri- 14 C]ピメトロジン		[pyr- 14 C]ピメトロジン	
投与量 (mg/kg 体重)	100			
試料	血液	血漿	血液	血漿
T_{max} (hr)	1~4	1~6	4~6	4~6
C_{max} (μ g/mL)	40.7	41.1	57.2	57.6
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	8.5	9.0	8.0
	β 相	97.1	75.5	4.15×10^{17}
AUC(hr \cdot μ g/mL)	854	864	1,300	1,110

— : 算出できなかった。

② 分布

a. ラット

SD ラット (一群雌雄各 3 匹) に[tri- 14 C]ピメトロジン又は[pyr- 14 C]ピメトロジンをそれぞれ高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[tri- 14 C]ピメトロジン投与群では、投与 4 時間後で放射能濃度が最も高かったのは腎臓 (69.7~80.0 μ g/g)、次いで肝臓 (52.3~56.8 μ g/g) であり、そのほかの組織ではほぼ血漿 (43.8~47.9 μ g/g) と同等であった。放射能濃度は速やかに減少し、投与 48 時間後には、肝臓 (3.0~3.6 μ g/g) 及び腎臓 (1.9~2.0 μ g/g) 以外は 1.4 μ g/g 以下であった。

[pyr- 14 C]ピメトロジン投与群では、投与 4 時間後で放射能濃度が最も高かったのは肝臓 (107~117 μ g/g)、次いで腎臓 (74.8~86.7 μ g/g) であり、そのほかの組織ではほぼ血漿 (40.5~43.2 μ g/g) と同等であった。放射能濃度は減少したが、投与 48 時間後には、肝臓 (15.0~24.0 μ g/g)、腎臓 (15.9~21.2 μ g/g)、副腎 (18.8~22.6 μ g/g) 及び心臓 (13.1~17.0 μ g/g) で比較的放射能濃度が高く、そのほかの組織でも 5.2~9.1 μ g/g と、血漿中濃度 (0.4 μ g/g) より高かった。

[pyr- 14 C]ピメトロジン投与群では、投与 48 時間後の血漿中より血液における放射能濃度が高く、血球への吸着が示唆された。(参照 13)

b. イヌ

ビーグル犬 (一群雄 1 匹) に[tri- 14 C]ピメトロジン又は[pyr- 14 C]ピメトロジンをそれぞれ高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[tri- 14 C]ピメトロジン投与群の肝臓及び腎臓並びに[pyr- 14 C]ピメトロジン投与群の肝臓、腎臓、副腎及び脾臓では、組織中放射能濃度が最も高くなったのは

投与後 24 時間であったが、他の組織では投与 4 時間後に最高濃度に達した。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、放射能濃度が最も高かったのは肝臓、次いで腎臓であり、最高濃度はそれぞれ 132 及び 66.9 µg/g であった。投与 168 時間後には、肝臓 (35.5 µg/g)、腎臓 (16.6 µg/g) 及び副腎 (5.3 µg/g) 以外は 1.7 µg/g 以下であった。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、放射能濃度が最も高かったのは肝臓、次いで腎臓であり、最高濃度はそれぞれ 179 及び 95 µg/g であった。投与 168 時間後には、肝臓 (35.3 µg/g)、腎臓 (16.6 µg/g)、心臓 (18.3 µg/g) 及び副腎 (18.1 µg/g) で比較的放射能濃度が高く、そのほかの組織でも 4.9~9.2 µg/g と、血漿中濃度 (0.2 µg/g 未満) より高かった。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、投与 168 時間後の血漿中より血液における放射能濃度が高く、血球への吸着が示唆された。

胆嚢中胆汁にも高濃度 (最高濃度で 837~1,510 µg/g) の放射能が存在し、胆汁中への排泄が示唆された。

ラット及びイヌで下垂体、甲状腺及び副腎への特異的な分布は認められなかった。(参照 13)

③ 代謝物同定・定量

a. ラット

体内分布試験[1.(2)②a.]に用いたラットから採取した投与後 48 時間の尿中及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、標識体、性別にかかわらず未変化のピメトロジンが 30.6%TRR~32.8%TRR と最も多かった。主要代謝物は E (21.9%TRR~24.7%TRR) 及び F (14.9%TRR~18.0%TRR) であった。[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では代謝物 I、G 及び R が、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群では代謝物 C が存在した。

糞中では、未変化のピメトロジンが 7.5%TRR~13.4%TRR であった。代謝物として同定されたのは E (6.9%TRR~12.9%TRR) 及び F (2.5%TRR 以下) であったが、最も多く存在した成分である RF-1 (25.8%TRR~34.4%TRR) 及び RF-4 (9.1%TRR~25.2%TRR) は、同定されなかった。(参照 13)

b. イヌ

血中濃度推移検討試験[1.(2)①b.]に用いたイヌから採取した投与後 7 日間の尿中及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、未変化のピメトロジンが 5.9%TAR~15.8%TAR 存在した。主要代謝物は E (7.4%TAR~15.5%TAR) 及び F (2.6%TAR~6.4%TAR) であった。[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では代謝物 I 及び G が存在した。

糞中では、未変化のピメトロジンが 7.2%TAR~43.1%TAR であった。代謝物として同定されたのは E (3.9%TAR~7.0%TAR) 及び F (6.4%TAR 以下) で

あった。そのほかの成分は、最大で7.2%**TAR**であった。

体内分布試験[1.(2)②b.]に用いたイヌから採取した投与4及び24時間後の胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与4時間後では、未変化のピメトロジンが最も多かった(53.9%**TRR**～61.6%**TRR**)。主要代謝物はE(8.1%**TRR**～9.2%**TRR**)及びF(6.4%**TRR**～6.5%**TRR**)であった。投与24時間後には、未変化のピメトロジンは2.3%**TRR**～6.3%**TRR**と減少し、代謝物E(29.3%**TRR**～29.9%**TRR**)が最も多い成分となった。また、代謝物Dが22.7%**TRR**～29.1%**TRR**、Fが2.9%**TRR**～6.6%**TRR**存在した。(参照13)

④ 血漿タンパク結合率

a. ラット

体内分布試験[1.(2)②a.]に用いたラットから採取した投与4及び24時間後の血漿試料について、ピメトロジンのタンパク結合率を測定した。

結合率は投与4時間後で15.2%～16.1%、投与24時間後で53.0%～86.0%であり、標識体、性別による差は認められなかった。(参照13)

b. イヌ

体内分布試験[1.(2)②b.]に用いたイヌから採取した投与4及び24時間後の血漿試料について、ピメトロジンのタンパク結合率を測定した。

結合率は投与4時間後で12.6%～12.9%、投与24時間後で14.0%～20.6%であった。(参照13)

⑤ 排泄(イヌ)

ビーグル犬(一群雄2匹)に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンをそれぞれ高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後48時間で、尿及び糞中に排泄された放射能は79.6%**TAR**～82.6%**TAR**であり、投与後168時間の総排泄量は88.6%**TAR**～89.5%**TAR**であった。

投与後168時間の尿中への排泄は31.6%**TAR**～48.7%**TAR**、糞中への排泄は39.8%**TAR**～53.9%**TAR**であり、[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では尿中より糞中の排泄が多かった。(参照13)

(3) ラット及びマウス

マウス(系統不明、一群雌8匹)及びラット(系統不明、一群雌3匹)に14日間非標識ピメトロジンを混餌投与し、15日目に[tri-¹⁴C]ピメトロジン及び[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを1:1で混合したものを単回経口投与し、ラット及びマウスにおける動物体内運命試験が実施された。

非標識体混餌濃度はマウスで10、100、500及び2,000 ppm、ラットで20、

100、300、1,000 及び 3,000 ppm であり、標識体（混合物）の投与濃度は、マウスで 0.41 mg/個体、ラットで 1.43 mg/個体であった。

マウス、ラットとも放射能は速やかに排泄された。48 時間以内に、マウスで 85%TAR、ラットで 90%TAR が排泄され、カーカス¹には 1%TAR～2%TAR 残っていたのみであった。放射能は主に尿中に排泄され、ラットで 74%TAR、マウスで 59%TAR が尿中に、糞中にはラットで 19%TAR、マウスで 29%TAR が排泄された。

尿中及び糞中の代謝物のパターンは、マウス及びラットで顕著な差は認められなかった。尿中及び糞中の主要代謝物は E であり、マウスでは尿中で 12%TRR～19%TRR、糞中で 7%TRR、ラットでは尿中で 20%TRR、糞中で 2%TRR～5%TRR 存在した。（参照 8）

（4）畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ（品種不明、一群 2 頭）に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 1 日 1 回 4 日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。投与量は、[tri-¹⁴C]ピメトロジンは 10 ppm 混餌投与による一日摂取量相当（0.49 及び 0.58 mg/kg 体重/日）、[pyr-¹⁴C]ピメトロジンは 8 ppm 混餌投与による一日摂取量相当（0.32 及び 0.45 mg/kg 体重/日）とした。

放射能は、糞中に 14.7%TAR～16.6%TAR、尿中に 47.2%TAR～52.4%TAR 排泄された。乳汁中の放射能は 3.1%TAR～3.7%TAR であった。

試験終了時の組織中放射能は、肝臓中で 1.1%TAR～2.0%TAR、筋肉中で 0.40%TAR～0.61%TAR、腎臓中で 0.09%TAR～0.15%TAR、脂肪中で 0.02%TAR～0.06%TAR であった。

未変化のピメトロジンは、全ての組織中、乳汁中及び排泄物中に存在し、組織中では 1.3～70.4 µg/kg、乳汁中では 11.1～14.8 µg/L、尿中では 4.4%TRR～4.6%TRR、糞中では 2.7%TRR～3.6%TRR 存在した。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、主要代謝物は E であり、尿中に 25.5%TRR、糞中に 20.8%TRR、筋肉中に 9.5%TRR、脂肪中に 24.7%TRR、肝臓中に 4.8%TRR、腎臓中に 15.1%TRR、乳汁中に 40.0%TRR それぞれ存在した。また、乳汁中には E のリン酸抱合体が 40.7%TRR 存在した。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、E は尿及び糞中の主要代謝物であり、尿中に 25.5%TRR、糞中に 13.8%TRR それぞれ存在した。組織中の主要代謝物は C であり、筋肉中に 44.2%TRR、脂肪中に 23.7%TRR、肝臓中に 36.5%TRR、腎臓中に 27.4%TRR それぞれ存在した。組織中の代謝物 E は筋肉中に 10.2%TRR、脂肪中に 6.8%TRR、肝臓中に 3%TRR、腎臓中に 11.3%TRR それぞれ存在した。乳汁中

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

には E 及び E のリン酸抱合体がそれぞれ 36.3%TRR 及び 38.9%TRR 存在した。
[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群ではそのほか少量の B 及び M が存在した。(参照
8)

② ニワトリ

採卵鶏（品種不明、一群 5 羽）に[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 1 日 1 回 4 日間カプセル経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。投与量は、[tri-¹⁴C]ピメトロジンは 10 ppm 混餌投与による一日摂取量相当（0.71～0.87 mg/kg 体重/日）、[pyr-¹⁴C]ピメトロジンは 11 ppm 混餌投与による一日摂取量相当（0.76～0.91 mg/kg 体重/日）とした。

組織中放射能濃度は、[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群及び[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群で、筋肉中でそれぞれ 21 及び 43 µg/kg、肝臓で 106 及び 927 µg/kg、腎臓で 162 及び 519 µg/kg と、[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群で[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群より低かった。

未変化のピメトロジンは、排泄物中で 0.6%TRR～0.8%TRR、腎臓中で 1～7.8 µg/kg、卵白中で 0.54～0.7 µg/kg と存在量は少量であった。

両標識体投与群で、排泄物中の主要代謝物は IA7 であり、排泄物中の 26.8%TRR～27.2%TRR 存在した。IA7 は両標識体投与群の組織中にも存在し、筋肉で 1.07～2.5 µg/kg、脂肪+皮膚で 3.1～3.3 µg/kg、肝臓で 22.2～28.2 µg/kg、腎臓で 64.9～78.6 µg/kg、卵白で 1.7～2.8 µg/kg 存在した。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、組織中の主要代謝物は IA6 であり、筋肉（8.2 µg/kg）、脂肪+皮膚（3.7 µg/kg）、卵白（11.2 µg/kg）、卵黄（1.7 µg/kg）、肝臓（7 µg/kg）及び腎臓（17.8 µg/kg）に存在したほか、排泄物中にも 4.3%TRR 存在した。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン投与群では、組織中の主要代謝物は C であり、筋肉（32.9 µg/kg）、脂肪+皮膚（11.9 µg/kg）、卵白（3.1 µg/kg）、卵黄（0.9 µg/kg）、肝臓（651 µg/kg）及び腎臓（6.7 µg/kg）に存在したほか、排泄物中にも 0.5%TRR 存在した。

排泄物中に排泄された放射能は、76.3%TRR～81.7%TRR であった。卵中には 0.02%TRR～0.06%TRR の放射能が存在した。(参照 8)

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

ほ場移植 6～7 週後のトマト（品種：Montfavet）に水和剤に調製した[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 250 g ai/ha の処理量で 2 回葉面散布し、試験終了日まで採取した果実及び葉を試料として、トマトにおける植物体内運命試験が実施された。

トマトへの散布時期及び試料採取時期は表 4 に、トマト試料中放射能濃度は表 5

に示されている。

表4 トマトへの散布時期及び試料採取時期

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン		[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン	
	散布時期	試料採取時期	散布時期	試料採取時期
1回目散布	移植6週後	散布1、4時間後 1、2、7日後	移植7週後	散布3時間後 15日後
2回目散布	1回目散布 7日後	散布1時間後 26、49日後	1回目散布 15日後	散布1時間後 7、27日後

表5 トマト試料中放射能濃度(mg/kg)

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン		[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン	
	果実	葉	果実	葉
初回散布直後 ¹⁾	0.953	21.8	0.538	10.8
2回目散布前 ²⁾	0.255	10.7	0.131	3.82
2回目散布1時間後	1.538	13.6	1.03	13.6
2回目散布26日後 ³⁾	0.025	0.087	0.173	2.43
	0.355	13.3		
2回目散布49日後 ⁴⁾	0.053	1.35	—	—
	0.229	6.37		

—：試料採取せず

1)：[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区でそれぞれ1回目散布3時間及び4時間後

2)：[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区でそれぞれ1回目散布7日及び15日後

3)：[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区でそれぞれ2回目散布26日及び27日後

4)：[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、上段に上部果実又は葉、下段に下部果実又は葉の値を示した。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区の果実及び葉で、1回目散布4時間後では、果実又は葉全体の放射能のほとんどが表面洗浄液中に存在(91.8%TRR~93.2%TRR)し、内部に存在した放射能は7.1%TRR~7.8%TRRであったが、2回目散布前(1回目散布7日後)には、表面に47.1%TRR~52.1%TRR、内部に45.3%TRR~54.3%TRRの放射能が存在したため、散布したピメトロジンが植物体内部に浸透したことが示唆された。また、2回目散布後の上部果実及び上部葉²⁾にも放射能が存在したことから、ピメトロジンの一部が、新たに成長した部位にも移行したと考えられた。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、試験終了時の下部果実及び葉には、12~13種類の化合物が存在した。下部果実(表面洗浄液と内部抽出液の合計)には、未変化のピメトロジンが9.8%TRR(0.022 mg/kg)存在し、主要代謝物はI(8.9%TRR、0.020 mg/kg)、J(7.1%TRR、0.016 mg/kg)であった。また、代謝物F、G及びHが0.3%TRR~2.1%TRR存在し、15.0%TRRが非抽出性放射能であった。試験終了時の下部葉には、未変化のピメトロジンが8.6%TRR存在し、

²⁾ 散布後に新たに結実した果実又は展開した葉(以下同じ)。

代謝物 F、G、H、I 及び J が 0.2%TRR～2.1%TRR 存在した。非抽出性放射能は 44.2%TRR であった。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、試験終了時の果実及び葉には、8～12 種類の化合物が存在した。果実（表面洗浄液と内部抽出液の合計）には、未変化のピメトロジンが 6.8%TRR (0.118 mg/kg) 存在した。最も多い成分は代謝物 K で、65.1%TRR (0.113 mg/kg) 存在した。そのほか代謝物 N の配糖体が 7.8%TRR、B、C、F、M 及び N が 0.1%TRR～1.1%TRR 存在した。非抽出性放射能は 4.2%TRR であった。葉には、未変化のピメトロジンが 10.5%TRR (0.255 mg/kg) 存在した。葉で最も多かったのは代謝物 K であり、32.9%TRR (0.80 mg/kg) 存在した。また、代謝物 N の配糖体が 19.5%TRR (0.474 mg/kg)、代謝物 B、L 及び N が 0.5%TRR～1.8%TRR 存在した。非抽出性放射能は 17.1%TRR であった。(参照 8、13)

(2) ばれいしょ

植付け 40 日後（開花期）のばれいしょ（品種：Bintje）に水和剤に調製した [tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを、200 g ai/ha の処理量で 1 回、さらに初回散布の 20 日後に同じ用量で 1 回計 2 回葉面散布し、初回散布 1 時間及び 20 日後並びに 2 回目散布 1 時間及び 29 日後に採取した葉並びに収穫時（2 回目散布 55 日後）に採取した地上部及び塊茎を試料として、ばれいしょにおける植物体内運命試験が実施された。また、各植物体試料採取時期には土壌も採取され、試料とされた。

ばれいしょ試料中放射能濃度は表 6 に示されている。

表 6 ばれいしょ試料中放射能濃度 (mg/kg)

標識体 試料	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン		[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン	
	葉（地上部） ¹⁾	塊茎	葉（地上部） ¹⁾	塊茎
初回散布 1 時間後	17.2	—	23.3	—
初回散布 20 日後 ²⁾	0.367	—	0.762	—
	3.63	—	3.16	—
2 回目散布 1 時間後	9.52	—	11.4	—
2 回目散布 29 日後 ²⁾	0.56	—	0.675	—
	2.39	—	2.19	—
2 回目散布 55 日後	1.82	0.051	1.29	0.072
		可食部：0.049 皮：0.062		可食部：0.068 皮：0.095

—：試料採取せず

¹⁾：2 回目散布 55 日後のみ地上部、他の採取時期は葉

²⁾：初回散布 20 日後及び 29 日後に採取した葉は上部と下部に分け、それぞれ上段及び下段に示した。

いずれの標識体処理区でも、初回散布 20 日後及び 2 回目散布 29 日後の上部葉に放射能が検出されたことから、散布したピメトロジンが、一部新たに成長した部位に移行したと考えられた。

土壌中の放射能は、試験終了時に 83%TAR~85%TAR が地上から 5 cm までの深さに存在していた。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区の塊茎には、未変化のピメトロジンが 0.3%TAR (<0.001 mg/kg) 存在した。塊茎には 14 種類以上の化合物が検出され、主要代謝物は J (11.0%TRR、0.006 mg/kg) であった。また代謝物 F、H 及び I が 0.8%TRR~2.2%TRR、非抽出性放射能が 27.3%TRR 存在した。収穫時の地上部には、未変化のピメトロジンが 2.1%TRR (0.038 mg/kg)、代謝物 F、H、I 及び J が 2.1%TRR~6.4%TRR、非抽出性放射能が 35.6%TRR 存在した。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区の塊茎には、未変化のピメトロジンが 0.2%TAR (<0.001 mg/kg) 存在した。塊茎には 13 種類以上の化合物が検出され、主要代謝物は K (25.1%TRR、0.018 mg/kg) 及び M (22.2%TRR、0.016 mg/kg) であった。また、代謝物 B、C、F 及び N が存在したが、2.5%TRR 以下であり、非抽出性放射能は 8.4%TRR であった。収穫時の地上部には、未変化のピメトロジンが 3.2%TRR (0.041 mg/kg) 存在したほか、代謝物 N の配糖体が 16.6%TRR (0.214 mg/kg)、N が 9.5%TRR (0.122 mg/kg) 存在した。代謝物 B、C、F 及び M が同定されたが、6.8%TRR 以下であり、非抽出性放射能が 36.4%TRR 存在した。(参照 8、13)

(3) 水稻（茎葉散布）

3 葉期に移植してから 10 週後（出穂期）の水稻（品種：農林）に水和剤に調製した[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 240~250 g ai/ha の処理量で 1 回茎葉散布し、散布 1 時間及び 19 日後に採取した植物体（茎葉部）並びに散布 45 日後（成熟期）に採取したわら、もみ殻及び玄米を試料として、水稻における植物体内運命試験が実施された。また、成熟期には土壌も採取され、試料とされた。

水稻試料中放射能濃度は表 7 に示されている。また、土壌中に 0.018~0.025 mg/kg の放射能が存在した。

表7 水稻試料中放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン				[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン			
	茎葉	わら	もみ殻	玄米	茎葉	わら	もみ殻	玄米
散布1時間後	3.00	—	—	—	1.34	—	—	—
散布19日後	2.09	—	—	—	1.72	—	—	—
散布45日後	—	6.34	0.57	0.14	—	5.31	1.71	0.24

—：試料採取せず

散布19日後の茎葉及び成熟期のわらでは、未変化のピメトロジンが最も多い成分であり、散布19日後の茎葉で85.5%TRR～88.9%TRR (1.53～1.79 mg/kg)、成熟期わらで63.0%TRR～74.4%TRR (3.95～4.00 mg/kg) であった。

茎葉及びわらからは、[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区では代謝物F、I、J及びJの配糖体が、[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区では代謝物B、C、F、K、M及びNが、それぞれ同定されたが、単独の成分としての最大値はMの3.4%TRRであった。

玄米では、未変化のピメトロジンは0.8%TRR～2.3%TRR (0.002～0.003 mg/kg) であり、非抽出性放射能が62.5%TRR～86.2%TRRを占めた。代謝物は、[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区ではF、I、J及びJの配糖体が0.2%TRR～0.7%TRR同定された。[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区では代謝物Kが8.7%TRR、Mが6.7%TRR、C、F及びNが0.2%TRR～0.4%TRR存在した。(参照6、13)

(4) 水稻 (箱処理)

播種2週間後(2葉期)の水稻(品種：農林)に粒剤に調製した[tri-¹⁴C]ピメトロジン又は[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを600 g ai/haの処理量で苗箱処理し、処理1日、41日及び69日後に採取した植物体(茎葉部)及び処理116日後(成熟期)に採取したわら、もみ殻及び玄米を試料として、水稻における植物体内運命試験が実施された。また、処理41日及び69日後には田面水が、成熟期には土壌が採取され、試料とされた。

水稻試料中放射能濃度は表8に示されている。

田面水中の放射能濃度は処理41日後の0.008～0.025 mg/kgから、処理69日後には0.002～0.003 mg/kgに減少し、成熟期の土壌中には0.159～0.214 mg/kgの放射能が存在した。

表 8 水稻試料中放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン				[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン			
	茎葉	わら	もみ殻	玄米	茎葉	わら	もみ殻	玄米
試料								
処理 1 日後	42.4	—	—	—	33.2	—	—	—
処理 41 日後	1.18	—	—	—	1.40	—	—	—
処理 69 日後	0.72	—	—	—	0.82	—	—	—
処理 116 日後	—	2.59	0.48	0.21	—	2.63	3.66	0.52

—：試料採取せず

未変化のピメトロジンは、散布 1 日後の茎葉では 37.6%TRR～59.7%TRR (15.9～19.8 mg/kg) 存在したが、散布 69 日後の茎葉では 3.8%TRR～4.9%TRR (0.031～0.035 mg/kg) であった。玄米中では 0.2%TRR 以下 (<0.001 mg/kg) であった。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、各試料から同定された代謝物は F、H、I、J 及び J の配糖体であった。成熟期のわら及び玄米中では、これらの成分で 10%TRR を超えるものはなかった。成熟期のわら及び玄米中では、非抽出性放射能は、成熟期のわらで 49.6%TRR、成熟期の玄米で 85.9%TRR であった。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、各試料から同定された代謝物は B、C、F、K、M、N、M の配糖体及び N の配糖体であった。成熟期のわらでは K が 11.2%TRR、M が 10.9%TRR 存在した。成熟期の玄米中では M の配糖体が 17.2%TRR、K が 10.6%TRR 存在した。成熟期のわら及び玄米中ではほかに 10%TRR を超える代謝物はなかった。成熟期のわら及び玄米中では、非抽出性放射能は、成熟期のわらで 40.6%TRR、成熟期の玄米で 55.9%TRR であった。(参照 6、13)

(5) わた

わた (品種不明) の開花前に水和剤に調製した [tri-¹⁴C]ピメトロジン又は [pyr-¹⁴C]ピメトロジンを、200 g ai/ha の処理量で 1 週間間隔で 2 回葉面散布し、初回及び 2 回目散布 1 時間後並びに 2 回目散布 52 日及び 93 日後に採取した葉並びに 2 回目散布 52 日及び 93 日後 (収穫期) に採取した綿花を試料として、わたにおける植物体内運命試験が実施された。

わた試料中放射能濃度は表 9 に示されている。

表9 わた試料中放射能濃度 (mg/kg)

標識体 試料	[tri- ¹⁴ C]ピメトロジン		[pyr- ¹⁴ C]ピメトロジン	
	葉	綿花	葉	綿花
初回散布 1 時間後	43	—	43	—
2 回目散布 1 時間後	55	—	68	—
2 回目散布 52 日後	16	0.26	26	0.098
2 回目散布 93 日後	葉① : 0.62 葉② : 0.03	茎 : 1.7 綿実殻 : 2.7 綿糸 : 0.065 綿実 : 0.043	葉① : 5.9 葉② : 0.12	茎 : 1.6 綿実殻 : 4.8 綿糸 : 0.17 綿実 : 0.21

— : 試料採取せず

葉①は散布時に存在した葉、葉②は散布後に展開した葉

いずれの標識体処理区でも、収穫期の葉②（上部葉）に放射能が検出されたことから、散布したピメトロジンが一部新たに成長した部位に移行したと考えられた。

[tri-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、未変化のピメトロジンは収穫期の葉①、茎（Stems）及び綿実殻（Hulls）においては、58%TRR～66%TRR、葉②には0.001%TRR 未満、綿糸（Fibres）には28%TRR、綿実（Seed）には7.4%TRR存在した。収穫期の各試料中における代謝物はI及びJが同定されたが、いずれの試料中も4%TRR未満であった。

[pyr-¹⁴C]ピメトロジン散布区では、未変化のピメトロジンは収穫期の葉①、茎に74%TRR～83%TRR、葉②、茎及び綿糸には44%TRR～54%TRR、綿実には9%TRR存在した。収穫期の各試料中における代謝物はK、M及びNが同定された。Kは葉②、綿糸及び綿実には23%TRR～50%TRR、茎には17%TRR、葉①には3.5%TRR、茎には0.6%TRR存在した。M及びNは綿糸及び綿実に1.5%TRR～11%TRR存在したが、葉、茎及び綿実殻では検出限界未満であった。（参照6）

植物におけるピメトロジンの主要代謝経路は、トリアジン環の5位の酸化、C=N結合の加水分解及び脱アミノ化であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

2種類の河川水/シルト質壤土及び池水/シルト質壤土（いずれもスイス）の水/底質系に[tri-¹⁴C]ピメトロジンを900又は9,000 g ai/ha相当の用量で添加し、20±2°C、暗条件で361日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時までには、¹⁴CO₂が22.9%TAR～24.7%TAR発生した。添加直後には、水層の放射能は99%TARであったが、添加7日後には水層中の放射能が41.1%TAR～47.7%TAR、底質抽出物中の放射能が53.5%TAR～54.0%TARとなった。試験終了時には水層中の放射能が4.0%TAR～7.1%TAR、底質抽出物中の放射

能が 31.5%TAR～32.7%TAR となり、底質中の非抽出放射能は 43.3%TAR 存在した。

ピメトロジンは、水層中では経時的に減少し、試験終了時には 0.33%TAR～0.36%TAR であった。底質抽出物中のピメトロジンは、試験終了時に 24.7%TAR～27.3%TAR であった。水層及び底質抽出物中には、分解物 F、I 及び T が存在したが、いずれも試験終了時には 3%TAR 未満であった。

ピメトロジンの水層中の推定半減期は河川水で 4.2 日、池水で 4.6 日とそれぞれ算出された。水/底質系全体における推定半減期は河川水系で 93.3 日、池水系で 40.7 日とそれぞれ算出された。(参照 13)

(2) 好氣的土壤中運命試験①

シルト質壤土及び砂質壤土（スイス）に[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを乾土当たり 0.3 mg/kg の濃度で処理し、20±0.7°C、暗条件で 363 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤から抽出された放射能は、処理直後の 108%TAR～109%TAR から、試験終了時にはシルト質壤土で 40.1%TAR、砂質壤土で 16.8%TAR にまで減少した。試験終了時までには発生した ¹⁴CO₂ は、シルト質壤土で 22.2%TAR、砂質壤土で 30.6%TAR であった。

土壤中のピメトロジンは、試験終了時にシルト質壤土で 3.03%TAR、砂質壤土で 1.03%TAR であった。主要分解物は両土壤とも F 及び P で、F はシルト質壤土では処理 14 日後に最大値 53.7%TAR、砂質壤土では処理 3 日後に最大値 45.0%TAR に達した。P はシルト質壤土で処理 90 日後に最大値 19.9%TAR、砂質壤土では処理 30 日後に最大値 22.9%TAR となった。そのほか分解物 O が最大で 7.1%TAR～8.8%TAR、B が最大で 2.1%TAR～2.6%TAR 存在した。

ピメトロジン、分解物 F、O 及び P の好氣的土壤中推定半減期は表 10 に示されている。(参照 13)

表 10 ピメトロジン及び分解物の好氣的土壤中推定半減期（日）

化合物	ピメトロジン	分解物 F	分解物 O	分解物 P
シルト質壤土	4	74	—	389
砂質壤土	2	21	335	78

—：算出されなかった

(3) 好氣的土壤中運命試験②

シルト質壤土及び砂質壤土（スイス）に[tri-¹⁴C]ピメトロジンを乾土当たり 0.3 又は 1.5 mg/kg の濃度で処理し、20±0.7°C、暗条件で 361 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤から抽出された放射能は、処理直後の 102%TAR～104%TAR から、試験終

了時には 5.8%TAR～18.8%TAR にまで減少した。試験終了時までには発生した¹⁴CO₂は、23.6%TAR～30.0%TAR であった。

土壌中のピメトロジンは経時的に減少し、処理 90～180 日後には検出されなくなった。主要分解物は両土壌とも F 及び P で、F は処理 3～14 日後に最大値 24.9%TAR～30.7%TAR に達し、P はシルト質壤土では処理 90 日後に最大値 11.0%TAR、砂質壤土では処理 29 日後に最大値 23.8%TAR となった。そのほか分解物 O が最大で 8.2%TAR～10.0%TAR、I が最大で 4.4%TAR～5.4%TAR、Q がごく少量存在した。

ピメトロジン、分解物 F、O 及び P の好氣的土壌中推定半減期は表 11 に示されている。(参照 13)

表 11 ピメトロジン及び分解物の好氣的土壌中推定半減期 (日)

化合物	ピメトロジン	分解物 F	分解物 O	分解物 P
シルト質壤土	2.9	123	—	291
砂質壤土	2.3	12.3	127	62.1

—：算出されなかった

(4) 好氣的土壌中運命試験 (滅菌土壌)

滅菌したシルト質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C]ピメトロジンを乾土当たり 0.3 mg/kg の濃度で処理し、20±0.7°C、暗条件で 91 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌から抽出された放射能は、処理直後の 108%TAR から、試験終了時には 68.7%TAR にまで減少した。試験終了時までには発生した¹⁴CO₂は 1.0%TAR であった。

土壌中のピメトロジンは経時的に減少し、試験終了時には 20.9%TAR であった。主要分解物は F であり、試験開始時より経時的に増加し、試験終了時には 38.8%TAR となった。そのほか I 及び Q が検出されたが、いずれも 4%TAR 未満であった。

ピメトロジンの滅菌土壌中推定半減期は、33.0 日と算出された。(参照 13)

(5) 嫌氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び砂質壤土 (スイス) に [tri-¹⁴C]ピメトロジンを乾土当たり 0.3 又は 1.5 mg/kg の濃度で処理し、20±0.7°C、暗条件で 10 日間の好氣的条件に続き、91 日間嫌氣条件でインキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

嫌氣的条件開始時の、土壌から抽出された放射能は 85.6%TAR～86.2%TAR であったが、嫌氣的条件終了時 (91 日後) には 55.1%TAR～62.2%TAR に減少した。試験終了時までには発生した¹⁴CO₂は 2.4%TAR～2.5%TAR であった。

土壌中の主要成分はピメトロジン、分解物 F 及び P であった。嫌氣的条件開始

時には、ピメトロジンは 24.9%TAR～28.2%TAR、分解物 F は 20.8%TAR～41.4%TAR、分解物 P は 8.8%TAR～14.1%TAR であったが、嫌気条件下ではいずれも減少し、試験終了時にはそれぞれ 22.5%TAR～24.0%TAR、10.0%TAR～19.3%TAR 及び最大で 3.7%TAR であった。また、分解物 I、O 及び Q がごく少量存在した。

ピメトロジン、分解物 F 及び P の嫌氣的土壤中推定半減期は表 12 に示されている。(参照 13)

表 12 ピメトロジン及び分解物の嫌氣的土壤中推定半減期 (日)

化合物	ピメトロジン	分解物 F	分解物 P
シルト質壤土	381	76.6	—
砂質壤土	707	81.8	50.0

—: 算出されなかった

(6) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [軽埴土 (北海道)、シルト質壤土 (岡山)、シルト質壤土 (茨城) 及び壤質砂土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

試験の結果、ピメトロジンの土壤吸着性は強く、吸着性試験の実施は困難であると判断された。(参照 13)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験①

pH 1 (塩酸水溶液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌水溶液に [tri-¹⁴C]ピメトロジンを 5 mg/L の濃度で添加し、25°C、50°C 及び 70°C、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

各 pH、各温度におけるピメトロジンの加水分解による推定半減期は表 13 に示されている。

25°C、pH 7 及び 9 の条件下ではピメトロジンは加水分解に対し安定であった。pH 1 では、ピメトロジンは急速に分解され、25°C で推定半減期は 2.7 時間と算出され、温度の上昇によって分解はさらに加速された。

25°C、pH 5 の条件下で、分解物 G 及び H が生成され、G は経時的に増加し、試験開始 768 時間後には 47.7%TAR 存在した。H は最大で 2.6%TAR であった。(参照 13)

表 13 ピメトロジンの加水分解による推定半減期（日）

温度（℃）	pH 1	pH 5	pH 7	pH 9
25	2.7 時間	9.7	—	—
50	—	2.2	79	44
70	0.1 時間	13 時間	16	6.2

—：推定半減期は不明又は算出されなかった

（2）加水分解試験②

pH 1（塩酸水溶液）、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌水溶液に[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 5 mg/L の濃度で添加し、25℃、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

pH 7 及び 9 では、ピメトロジンは 4%TAR～5%TAR 消失したのみで、安定であった。推定半減期は pH 1 において 2.8 日、pH 5 において 5.0 日であった。

pH 5、7 及び 9 で分解物 B が生成された。pH 7 及び 9 では生成量は 2.8%TAR～4.3%TAR であったが、pH 5 では試験開始時より経時的に増加し、試験開始 720 時間後には 62.8%TAR 存在した。（参照 13）

（3）水中光分解試験①

pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に[tri-¹⁴C]ピメトロジンを 10 mg/L の濃度で添加し、24.2～25.5℃でキセノンランプ光（光強度：32.6 W/m²、測定波長：290～400 nm）を 358 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

ピメトロジンの推定半減期は 2.01 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 8.43 日と算出された。

試験終了時には、ピメトロジンは 2.3%TAR であった。主要分解物は G であり、照射 164 時間後に最大値 70.5%TAR に達した後減少し、試験終了時には 56.9%TAR であった。また、分解物 H が経時的に増加し、試験終了時には 21.2%TAR となった。暗所では、ピメトロジンの分解はほとんど認められず、試験終了時に 95.3%TAR 存在した。（参照 13）

（4）水中光分解試験②

pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 10 mg/L の濃度で添加し、19.8～25.7℃でキセノンランプ光（光強度：19.4 W/m²、測定波長：290～400 nm）を 348 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

ピメトロジンの推定半減期は 1.10 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 2.74 日と算出された。

試験終了時には、ピメトロジンは 0.7%TAR であった。分解物 B 及び M が経時的に増加し、試験終了時に B は 91.8%TAR、M は 4.2%TAR 存在した。暗所では、試験終了時にピメトロジンは 90.1%TAR 存在し、分解物 B が 6.0%TAR、分解物

M が 0.4%TAR 存在した。(参照 13)

(5) 水中光分解試験③

滅菌自然水（湖水、スイス、pH 8.4）に[pyr-¹⁴C]ピメトロジンを 5 mg/L の濃度で添加し、24.8±0.9℃でキセノンランプ光（光強度：44.2 W/m²、測定波長：300～400 nm）を 29 日間（東京、春の太陽光下での 82.4 日に相当）連続照射する水中光分解試験が実施された。

ピメトロジンの推定半減期は 15.1 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると 42.9 日と算出された。

試験終了時には、ピメトロジンは 27.7%TAR であった。分解物 B が経時的に増加し、試験終了時に 70.7%TAR となった。また、分解物 M が試験開始 21 日後～試験終了時に検出されたが、0.9%TAR 以下であった。暗所では、試験終了時にピメトロジンは 105%TAR 存在し、分解物は検出されなかった。(参照 13)

(6) 水中光分解試験④

滅菌蒸留水又は滅菌自然水（田面水、茨城、pH 8.5）に非標識ピメトロジンを 5 mg/L の用量で添加し、27.6℃でキセノンランプ光（光強度：34.4 W/m²、測定波長：300～400 nm）を 4 時間（蒸留水）又は 4 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、ピメトロジンは蒸留水中で 8.0%TAR、自然水中で 10.6%TAR であった。暗所ではピメトロジンの分解は認められなかった。

ピメトロジンの推定半減期は、蒸留水中で 1.2 時間、自然水中で 33.8 時間と算出された。(参照 13)

(7) 水中光分解試験⑤

滅菌蒸留水又は滅菌自然水（河川水、群馬、pH 7.7）に非標識ピメトロジンを 3 mg/L の用量で添加し、約 25℃でキセノンランプ光（光強度：26.8 W/m²、測定波長：300～400 nm）を 14 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

ピメトロジンの推定半減期は、蒸留水中で約 3 時間、自然水中で約 14 時間と算出された。

ピメトロジンは蒸留水中で試験終了時に 0.2%TAR、自然水中では照射 168 時間後から検出限界未満であった。主要分解物は、蒸留水中、自然水中とも B 及び G であった。蒸留水中では、分解物 B は照射 24 時間後に 99.6%TAR に達し、試験終了時までほぼ同等の値であった。分解物 G は照射 24 時間後に最高値 103%TAR に達した後減少し、試験終了時には 60.9%TAR であった。自然水中では、分解物 B は照射 168 時間後に 103%TAR に達した。分解物 G は照射 24 時間後に最高値 82.3%TAR に達した後減少し、試験終了時には検出限界未満であった。そのほか自然水中では分解物 F が最大で 0.4%TAR 存在した。

暗所では、蒸留水中、自然水中とも分解 B 及び G が最高で 6.4%TAR 認められたのみで、ピメトロジンは安定であった。（参照 13）

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、沖積土・埴壤土（高知）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用い、ピメトロジン及び分解物 F を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は表 14 に示されている。

分解物 F はいずれの試験でも検出限界未満又はごく少量が検出されたのみであり、推定半減期は算出できなかった。（参照 13）

表 14 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期(日)
				ピメトロジン
容器内試験	水田	0.5 mg/kg	火山灰土・壤土	5.2
			沖積土・埴壤土	5.0
	畑地		火山灰土・軽埴土	7.0
			沖積土・埴壤土	6.8
ほ場試験	水田	300 ^G g ai/ha	火山灰土・壤土	12.4
			沖積土・埴壤土	5.4
	畑地	375 ^{WP} g ai/ha	火山灰土・軽埴土	33.3
			沖積土・埴壤土	3.2

注) *: 容器内試験では純品、ほ場試験では G : 粒剤、WP : 水和剤を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻、野菜及び果実を用いて、ピメトロジンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ピメトロジンの可食部における最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したいちご（果実）の 1.00 mg/kg であった。

また、水稻、ばれいしょ及びトマトを用い、代謝物 K 及び M 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。

代謝物 K 及び M は本来植物が含有している化合物であるが、処理区の残留値が対照区（処理回数 0 回）と同程度であったことから、ピメトロジン由来の代謝物 K 及び M は少量であることが示唆された。（参照 13、17）

(2) 後作物残留試験

はくさい及びだいこんを用いて、分解物 P を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。

残留値は全て定量限界未満であった。(参照 13)

表 15 後作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					社内分析機関	
					P	
					最高値	平均値
はくさい (茎葉) 1998 年度	1	375 ^{WP}	1	101	<0.005	<0.005
だいこん (根部) 1998 年度	1		3	103	<0.005	<0.005

WP：水和剤

・定量限界未満のデータは定量限界値にくを付した。

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピメトロジンを暴露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている(別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている使用方法からピメトロジンが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 16 食品中から摂取されるピメトロジンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	29.4	19.1	28.2	34.2

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 13)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、50、150 300、500、 1,500、5,000 (経口)	150	300	反応性及び自発運動低下、姿勢及び歩行異常、散瞳、眼瞼裂狭小、立毛、体温低下(投与 0.5～6 時間後) 500 mg/kg 体重以上で死亡例
		Wistar ラット	雄 3	0、50、150 500、 1,500、5,000 (経口)	150	500	反応性及び自発運動低下、体姿勢及び歩行異常、瞳孔散大、眼瞼裂狭小、立毛、体温低下(投与 0.5～6 時間後) 5,000 mg/kg 体重で死亡例
	睡眠誘発作用	ICR マウス	雄 8	0、30、 100、300 (経口)	100	300	睡眠時間の延長
	痙攣誘発作用 (電撃)	ICR マウス	雄 10	0、30、 100、300 (経口)	300	—	投与による影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、150、 500、1,500 (経口)	150	500	体温低下作用あり
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	10^{-4} g/mL	—	投与による影響なし
循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、150、 500、1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、30、 100、300 (経口)	300	—	投与による影響なし

骨格筋	摘出横隔膜	Wistar ラット	雄 4	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁴ g/ml (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響 なし
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 6	0、150、 500、1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響 なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6	0、150、 500、1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響 なし

—：最小作用量を設定できなかった。

注) 溶媒は、経口投与試験では精製水、*in vitro* 試験ではDMSOを用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ピメトロジン（原体）の急性毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 4～5、7、13）

表 18 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	5,690	5,960	投与量：4,000、5,000、6,000、6,500、7,000 mg/kg 体重 7,000 mg/kg 体重： 雌：血尿(投与 8～9 日後)、流涙(投与 1～2 日後) 6,500 mg/kg 体重以上： 雄：軟便(投与 2.5～4 時間後)、振戦(投与 1～9 日後)、体温低下(投与 1～10 日後) 雌：振戦(投与 1～9 日後)、体温低下(投与 1～7 日後) 5,000 mg/kg 体重以上： 雌：自発運動低下(投与 2.5 時間～9 日後) 4,000 mg/kg 体重以上： 雄：自発運動低下(投与 2.5 時間～12 日後)、顔 面被毛の汚れ(投与 1～12 日後)、泌尿生殖器周 圍被毛の汚れ(投与 1～12 日後) 雌：顔面被毛の汚れ(投与 1～14 日後) 雌雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例

	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,730	3,040	投与量 雄：0、800、1,500、2,000、5,000 mg/kg 体重 雌：0、800、2,000、3,500、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重： 雄：体温低下(投与 2.5 時間後) 雌：振戦(投与 1 時間後)、呼吸困難(投与 2.5～4 時間後) 2,000 mg/kg 体重以上： 雄：呼吸困難(投与 1 時間後) 雌：自発運動低下(投与 1～4 時間後) 1,500 mg/kg 体重以上： 雄：自発運動低下(投与 1～4 時間後) 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、呼吸困難 死亡例なし
		>1.8	>1.8	

a：溶媒は蒸留水 b：4 時間暴露 (ダスト)

代謝物 B 及び G 並びに分解物 P の急性毒性試験が実施された。
 結果は表 19 に示されている。(参照 13、17～19)

表 19 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び分解物)

化合物	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 B ^a	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下(投与 1 時間～5 日後) 死亡例なし
代謝物 G ^a	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下(投与 1 時間～5 日後) 死亡例なし
分解物 P ^b	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

a：溶媒は蒸留水 b：溶媒は 0.5%CMC/0.1%ポリソルベート 80 混合液

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：蒸留水) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄 2 例が瀕死状態で切迫と殺され、1 例が死亡した。剖検で 3 例とも両側に腎盂拡張が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で被毛の汚れ（投与 2～6 日）、体温低下（投与 2～3 日）及び振戦（投与 2～4 日）が認められた。

FOB において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で覚醒状態の低下等の症状が観察された。

神経組織の病理組織学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で腎臓の病理組織学的所見が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。また、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で、FOB における所見及び自発運動量減少が認められたことから、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 13）

表 20 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺及び死亡(3 例) ・尾を持ったときの後肢の位置異常(投与約 4 時間後) ・腎盂拡張、尿細管拡張、腎盂炎、腎乳頭尿細管壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・尾を持ったときの後肢の位置異常(投与約 4 時間後)
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦、覚醒状態の低下、立ち上がり回数の減少、正向反射の不良、後肢開脚幅の減少、体温低下(投与約 4 時間後) ・自発運動量減少(投与約 4 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> ・覚醒状態の低下、立ち上がり回数の減少、痛覚反応低下、体温低下(投与約 4 時間後) ・自発運動量減少(投与約 4 時間後)
125 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ピメトロジンは眼に対し極めて軽度の刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験において、ピメトロジンは皮内感作に対しては軽度の皮膚感作性を示したが、経皮感作に対しては陰性であった。Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 4～5、7、13）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC/0.1%Tween 80 混合液）投与による、28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、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。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で白脾髄過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 17、20、36、38）

表 21 28 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
600 mg/kg 体重/日	<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 週以降)[§] ・ 耳介の帯赤色(投与 11 日以降) ・ RBC、Eos、Mon 減少 ・ RDW、MCH、WBC 増加 ・ T.Bil、TP、Alb、A/G 比、 ALP 増加 ・ Glu、Ure 減少 ・ 血漿クロール減少 ・ 尿比重増加 ・ 脾絶対及び比重量³増加 ・ 胸腺絶対及び比重量[§]減少 ・ 精巣精子形成低下^{§§} ・ 精巣上体精子減少^{§§} 	<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 週以降) ・ 耳介の帯赤色(投与 11 日以降) ・ RBC 減少 ・ MCV、MCH、Ret、WBC、 Lym、PT 増加 ・ T.Bil、TP、Alb、A/G 比、 T.Chol 増加 ・ 血漿カリウム、クロール減少 ・ ビリルビン尿 ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 胸腺萎縮 ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§§}
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 白脾髄過形成^{§§} ・ 小葉中心性肝細胞肥大^{§§} ・ 胸腺萎縮^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Neu 減少 ・ 白脾髄過形成^{§§}
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施さ

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

れた。対照群及び 5,000 ppm 投与群には、4 週間の回復期間が設けられた。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	32.5	360
	雌	3.63	33.9	370

5,000 ppm 投与群の雌雄で、体重増加抑制、摂餌量及び飲水量の減少（いずれも投与 1 週以降）、WBC 及び PLT 増加、T.Bil、T.Chol 及び ALP 増加、A/G 比増加（雄：Alb 増加、雌：Glob 減少）、無機リン増加、尿量減少、肝及び脾比重量増加、胸腺絶対重量減少並びに胸腺軽度萎縮が、同群の雄で MCV、MCH 及び MCHC 増加、Glu 及びカリウム減少並びに小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雌でビリルビン尿が、それぞれ認められた。

5,000 ppm 投与群の雌では、回復期間終了時にも WBC 増加が認められたが、対照群との差は小さくなっており、回復傾向を示した。また、同群の雄では、回復期間終了時にも胸腺軽度萎縮が認められた。他の変化は、回復期間終了時にはほとんど対照群と同等の値を示した。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：32.5 mg/kg 体重/日、雌：33.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、7、13）

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.12	13.9	53.4
	雌	3.24	14.5	60.2

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

2,500 ppm 投与群の雌 1 例は、重篤な貧血症状を示したため、切迫と殺された。肉眼的病理検査において、2,500 ppm 投与群の雌 2 例で全身が黄色又は蒼白を示した。これは血液学的検査結果及び病理組織学的所見より、黄疸又は貧血と考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝炎症性細胞浸潤、胆管増生等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.12 mg/kg 体重/日、

雌：3.24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、13)
 (精巣への影響に関しては[14.(6)]参照)

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少/増加抑制 (投与 2 週以降)、摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC、Hb、Ht 減少、PT 延長 ・ALT、AST、ALP、GGT、T.Bil 増加、T.Chol、PL 減少 ・ビリルビン尿 ・甲状腺、胸腺及び精巣絶対重量減少 ・精巣精子形成減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例、投与 31 日) ・軽度の無気力、横臥、伏臥 ・体重減少/増加抑制 (投与 3 週以降)、摂餌量減少(投与 2 週以降) ・RBC、Hb、Ht 減少、PT 延長 ・T.Bil、AST、TP、Glob 増加 ・ビリルビン尿 ・脾絶対及び比重量増加 ・甲状腺及び胸腺絶対重量減少 ・子宮萎縮 ・自律神経節炎症性細胞浸潤
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝炎症性細胞浸潤 ・肝胆管増生 ・胃炎症性細胞浸潤 ・骨格筋ミオパチー ・甲状腺リンパ球/組織球浸潤 ・唾液腺リンパ球/組織球浸潤 ・前立腺のう胞性拡張、リンパ球/組織球浸潤 ・精巣精細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ ALT、ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝炎症性細胞浸潤 ・肝細胞壊死 ・肝胆管増生 ・大腸炎症性細胞浸潤 ・甲状腺リンパ球/組織球浸潤 ・唾液腺リンパ球/組織球浸潤 ・骨格筋ミオパチー
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35	68	201
	雌	41	81	224

3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄 : 投与 3 週以降、雌 : 投与 4 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降) が認められた。FOB において、同群の雄 3 例で常同行動 (過度に臭いを嗅ぐ、頭を絶えず動かす、投与 4 週以降) が、雌で爪先歩行 (投与 8 週以降) が認められた。

自発運動量、脳絶対及び比重量並びに神経組織の病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：68 mg/kg 体重/日、雌：81 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、3,000 ppm 投与群の雄で常同行動が、雌で爪先歩行が認められたことから、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：68 mg/kg 体重/日、雌：81 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、13）

（5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄 5 匹）を用いた経皮（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 17、21、36、38～42）

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）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。対照群及び 1,000 ppm 投与群ではそれぞれ雌雄各 2 匹を追加し、これらの個体は試験終了後 4 週間の回復期間が設けられた。

表 26 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.57	5.33	27.9
	雌	0.57	5.03	27.4

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄 1 例が死亡したが、これは気管支肺炎によるもので、検体投与の影響によるものではなかった。1,000 ppm 投与群の雌 1 例で低色素性及び大球性の赤血球が観察され、重度の貧血が認められた。この個体では、PLT 減少、PT 延長、T.Bil、D.Bil、Glob 及び TP 増加、Alb 減少、ALT 及び ALP 増加並びに T₃ 及び T₄ の減少が認められた。

回復期間終了時、1,000 ppm 投与群の雄で脾へモジデリン沈着が、同群の雌で T.Chol 及び PL の軽度の増加並びに肝へモジデリン沈着が認められた以外、対照群との差は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少、PT 延長等が、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：5.33 mg/kg 体重/日、雌：5.03 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、7、13)

表 27 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 27~33 週) ・ RBC、Hb、Ht 減少、PT 延長 ・ ALT、ALP、CK 増加 ・ 骨格筋ミオパチー ・ 胃、小腸、大腸ミオパチー ・ 肝炎症性細胞浸潤 ・ 肝胆管増生 ・ 脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 18 週以降)、摂餌量減少(投与 19 週以降) ・ 重度の貧血、T.Bil、D.Bil、Glob、TP、ALT、ALP 増加、Alb 減少、T₃、T₄ 増加 ・ T.Chol、PL 増加 ・ ビリルビン尿 ・ 肝へモジデリン沈着(重度) ・ 脾へモジデリン沈着(重度)
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 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		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.357	3.73	39.3	128
	雌	0.430	4.45	47.1	154

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に、肝増殖性病変の発生頻度は表 30 に示されている。

3,000 ppm 投与群の雄で対照群より死亡率が低かったほかは、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

3,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。

100 ppm 投与群の雌で変異肝細胞巢の発生頻度が軽度ながら増加し、傾向検定にて有意な増加を示したため、定量解析試験 (肝臓の単位面積当たりの変異肝細胞巢の数、変異肝細胞巢の面積及び変異肝細胞巢の面積率) により詳細な解析を含む再評価を実施した⁴。

⁴ 定量解析試験は、2009 年 3 月 12 日から 4 月 10 日まで実施された国民からの意見・情報の募集の際に寄せられた意見に基づき、食品安全委員会農薬専門調査会から追加提出を求め、第 29 回確認評価第二部会で評価されたものである。

結果は表 31 に示されている。

再評価の結果、100 ppm 群の雌における変異肝細胞巣を動物数、動物当たりの変異肝細胞巣の総数及び単位面積当たりの変異肝細胞巣数等、表 31 に示すいずれの指標についても対照群と同等であったことから、100 ppm 投与群の雌で認められた変異肝細胞巣の発生頻度増加は、検体投与の影響ではないと結論した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100 ppm (雄 : 3.73 mg/kg 体重/日、雌 : 4.45 mg/kg 体重/日) であると判断した。(参照 13)

表 29 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
(非腫瘍性病変)

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 週以降) ・RBC 減少、MCV、MCH 増加 ・T.Bil、Alb、T.Chol、PL 増加、Glu、クロール減少 ・脾うっ血 ・変異肝細胞巣 	<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 週以降) ・PLT 増加 ・T.Chol、PL、無機リン増加 ・子宮、卵巣小結節 ・胆管のう胞 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 ・脾うっ血
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表30 肝増殖性病変の発生頻度(全動物)

性別	雄					雌					
	投与群(ppm)	0	10	100	1,000	3,000	0	10	100	1,000	3,000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
肝細胞腺腫		2	0	2	0	2	0	0	0	2	7 ^c
肝細胞癌		1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
腺腫+癌		3	0	3	0	2	0	0	0	3	7 ^{**} , ^c
変異肝細胞巣		10	15	16	12	30 ^{**}	9	8	14 ^a	19 [*] , ^b	35 ^{**} , ^c

Fisher の直接確率計算法 *:p<0.05、**:p<0.01

Peto Grat らの方法、a : p<0.05、b : p<0.01、c : p<0.001

表 31 雌動物における変異肝細胞巣の定量的解析結果

解析方法	A. 検査動物数を母数に用いた解析				
投与量(ppm)	0	10	100	1,000	3,000
検査動物数	50 ^{a)}	50 ^{a)}	50 ^{a)}	50 ^{a)}	50 ^{a)}
変異肝細胞巣を持つ動物数 ¹⁾	9	8	13 ^{c)}	19*	32 ^{b)} **
1 mm ² 当たりの変異肝細胞巣数 ²⁾	0.0031	0.0020	0.0048	0.0104	0.0405 ^{##}
変異肝細胞巣の面積 ²⁾ (mm ²)	0.09	0.06	0.08	0.21	0.24 ^{##}
変異肝細胞巣の面積率 ²⁾ (%)	0.10	0.06	0.11	0.51 [#]	1.37 ^{##}
1 匹当たりの変異肝細胞巣数 ³⁾	0.40	0.26	0.46	1.46 [#]	5.12 ^{##}
変異肝細胞巣の総数 ^{d)}					
動物当たりの肝総面積 (mm ²) ^{d)}					
解析方法	B. 変異肝細胞巣がみられた動物数を母数に用いた解析				
投与量(ppm)	0	10	100	1,000	3,000
検査動物数	9	8	13 ^{c)}	19	32 ^{b)}
変異肝細胞巣を持つ動物数 ¹⁾	9	8	13 ^{c)}	19*	32 ^{b)} **
1 mm ² 当たりの変異肝細胞巣数 ²⁾	0.0174	0.0125	0.0186	0.0275 ⁺⁺	0.0633 ^{+++##}
変異肝細胞巣の面積 ²⁾ (mm ²)	0.52	0.40	0.33	0.55	0.37
変異肝細胞巣の面積率 ²⁾ (%)	0.56	0.39	0.42	1.34 ⁺	2.14 ^{+++##}
1 匹当たりの変異肝細胞巣数 ³⁾	2.22	1.63	1.77	3.84	8.00 ^{##}
変異肝細胞巣の総数 ^{d)}	20	13	23	73	256
動物当たりの肝総面積 (mm ²) ^{d)}	128	133	103	146	132

統計解析法：

1) : A、Bともに Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)。

2) : A、Bともに Dunnett の検定 (#p<0.05、##p<0.01)。Bのみ傾向検定 (+p<0.05、++p<0.01、+++p<0.001)

3) : A、Bともに Dunnett の検定 (#p<0.05、##p<0.01)。

a) : 中間と殺動物を除外した。

b) : 3匹の中間と殺動物を除外した。

c) : 慢性毒性/発がん性試験の報告書中では14匹と記載されているが、うち1匹では定量的解析試験の再鏡検時に変異肝細胞巣が観察されなかった。したがってこの動物は定量的解析には供さなかった。

d) : 統計解析を実施していない。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

Tif : MAGf マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (0、10、100、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	12.0	254	678
	雌	1.17	11.4	243	673

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に、肝増殖性病変の発生頻度は表 34 に

示されている。

5,000 ppm 投与群の雄で死亡率が低かったほかには、対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

2,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度の増加が、5,000 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計では、5,000 ppm 投与群の雌雄で発生頻度の増加が認められた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：12.0 mg/kg 体重/日、雌：11.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4～5、7、13)

(肝薬物代謝酵素誘導に関しては[14.(3)]参照)

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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脾比重量増加 ・脾へモジデリン沈着 ・胃慢性炎症 ・胃粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 1～17 週) ・腎比重量増加 ・肝細胞壊死 ・骨髄細胞増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(5,000 ppm 投与群: 投与 10 週以降、2,000 ppm 投与群:投与 1～75 週の累積) ・肝及び副腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進 ・骨髄細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(5,000 ppm 投与群: 投与 9 週以降、2,000 ppm 投与群:投与 1～75 週の累積) ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾髄外造血亢進 ・脾へモジデリン沈着
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表34 肝増殖性病変の発生頻度 (全動物)

投与群(ppm)	雄					雌				
	0	10	100	2,000	5,000	0	10	100	2,000	5,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	10	3*	12	9	11	4	5	4	1	14** ^b
肝細胞癌	5	5	5	9 ^a	23** ^c	0	0	0	0	4 ^c
腺腫+癌	15	8	17	18	34** ^c	4	5	4	1	18** ^c
変異肝細胞巢	2	0	0	4	3	1	2	0	4	3

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

Peto らの方法、a : p<0.05、b : p<0.01、c : p<0.001

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.30	12.9
		雌	1.59	16.0
	F ₁ 世代	雄	1.51	15.2
		雌	1.82	17.1

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等が、雌で肝、副腎及び脳比重量増加が、児動物では 2,000 ppm 投与群で低体重等が、それぞれ認められたことから、無毒性量は親動物で雌雄とも 20 ppm (P 雄 : 1.30 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 1.51 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 1.82 mg/kg 体重/日)、児動物で雌雄とも 200 ppm (P 雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 16.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 15.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 17.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 5、7、13)

表 36 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降)、摂餌量減少 (投与 1 週以降)	・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降)、摂餌量減少 (投与 1 週以降) ・ 肝及び脾絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 腎、胸腺及び心絶対重量減少 ・ 下垂体前葉好塩基性細胞肥大	・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ 腎及び胸腺絶対重量減少 ・ 肝細胞肥大
	200 ppm 以上	・ 肝細胞肥大	200 ppm 以下毒性所見なし	・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝、副腎及び脳比重量増加
	20 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm	・ 低体重 ・ 眼瞼開裂遅延		・ 低体重(雌雄) ・ 眼瞼開裂遅延	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体 : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施され

た。

母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～11 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～16 日）が認められた。

胎児では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延及び骨格変異（300 mg/kg 体重/日投与群における第 13 肋骨短縮、第 1 中足骨未骨化及び前肢第 5 指と後肢第 2～5 趾の基節骨未骨化並びに 100 mg/kg 体重/日投与群における亜鈴型頸椎椎体骨化核の増加）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、13）

（3）発生毒性試験（ラット：追加試験）

先に実施した発生毒性試験[12.（2）]において、全投与群で頸椎椎体骨化核分離が認められたため、SD ラット（一群雌 15 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、3 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与し、骨格所見の確認のための追加試験が実施された。

母動物及び胎児において、投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められず、ラットを用いた発生毒性試験[12.（2）]で認められた頸椎椎体骨化核分離は、検体投与による骨化異常及び骨化遅延に関連した変化ではないと考えられた。（参照 13）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

ロシアンウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、75 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日投与群で死亡が 2 例（妊娠 16、17 日）、流産が 1 例（妊娠 19 日）及び腹当たり平均胎児数減少が、75 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 7～13 日以降）、摂餌量減少（妊娠 7～12 日以降）及び初期胚吸収の増加が、それぞれ認められた。

胎児では、125 mg/kg 体重/日投与群で前肢位置異常、胸骨分節癒合、第 1 中手骨、距骨及び前肢第 5 指中節骨の骨化遅延並びに尾椎椎体過剰骨化核の発生増加が、75 mg/kg 体重/日以上投与群で恥骨低形成及び過剰肋骨が、それぞれ認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5、7、13）

（5）発達神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育 21 日に混餌（原体：0、100、

500 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与し、離乳後の児動物には基礎飼料を与え、生後 62 日まで観察して、発達神経毒性試験が実施された。

2,500 ppm 投与群では分娩時に母毒性が認められ、体重減少、円背位、立毛、鎮静化等 (2 例)、難産 (1 例) により、母動物を切迫と殺した。児動物についても死亡率が高く評価可能な児動物数が得られないと判断されたため、生後 4 日で観察を中止し、哺育 14 日までに同群を試験から除外した。

表 37 発達神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	8.1	38.7	173
	哺育期間	16.8	82.6	

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

500 ppm 投与群雄における小脳錐体前裂の内顆粒層及び分子層の厚さ増加、100 ppm 以上投与群雄における大脳中央の脳梁の厚さ及び同投与群雌における大脳後方の皮質の厚さ増加並びに 100 ppm 投与群雄における小脳の高さ減少が認められたが、明らかな用量相関性がないこと、関連する他の部位には変化がなかったことから、毒性影響ではないと考えられた。

母動物では 500 ppm 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、児動物では 500 ppm 以上の投与群で生後 4 日までの死亡率増加が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物及び児動物とも 100 ppm (妊娠期間 8.1 mg/kg 体重/日、哺育期間 16.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 17、22、40、41)

表 38 発達神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物(P 世代)	児動物(F ₁ 世代)
2,500 ppm	・切迫と殺(3 例)[難産、体重減少、円背位、立毛、鎮静化]	
500 ppm 以上	・体重増加抑制§(妊娠 6~14 日以降)及び摂餌量減少(2,500 ppm 投与群: 妊娠 6~14 日以降、500 ppm 投与群: 哺育 0~4 日以降) ・全児死亡腹数増加	・死亡率増加(生後 0~4 日)§§
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[] : 切迫と殺動物において認められた所見。

§ : 500 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

§§ : 統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

ピメトロジンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由

来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞及びマウス肝細胞を用いた UDS 試験、マウス肝細胞を用いたコメット試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されており、全て陰性であったことから、ピメトロジンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 13、17、23～25、38）

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター卵巢由来培養細胞(CHO)	82.5～330 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 ラット肝初代培養細胞	2.78～300 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	UDS 試験 ^a B6C3F1 マウス(肝細胞) (一群雄 3 匹)	625、1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16 時間及び 18 時間後に標本作製)	陰性
	コメット試験 ^a B6C3F1 マウス(肝細胞) (一群雄 4 匹)	625、1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 時間及び 16 時間後に肝臓を採取)	陰性
	小核試験 ^b Tif : MAGf マウス(骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	①4,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 16 時間、24 時間及び 48 時間後にと殺) ②1,000、2,000、4,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 24 時間後にと殺)	陰性
	小核試験 ^c Tif : MAGf マウス(骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200、600、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 溶媒は蒸留水 b : 溶媒はピーナツ油 c : 溶媒は 0.5%CMC/0.4%Tween 80 混合液

代謝物 B（動物、植物、土壌、水中由来）及び G（動物、植物、水中由来）並びに分解物 P（土壌由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巢由来細胞（CHO-K1）及びヒトリンパ球初代培養細胞を用いた染色体異常試験、マウス肝細胞を用いた UDS 試験、マウス肝臓初代培養細胞及び前胃を用いたコメット試験並びにマウス骨髓細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。

代謝物 B において、ヒトリンパ球初代培養細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験で陽性及び弱い陽性反応が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では陰性であった。

代謝物 G の細菌を用いた復帰突然変異試験において弱い陽性の結果が得られたが、同様の試験条件で実施された試験において再現性は確認されなかった。

分解物 P については、試験結果は陰性であった。(参照 17、26～34、38、42)

表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び分解物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO-K1)	268～1,070 µg/mL(+S9) (3 時間処理、15 時間又は 39 時間培養) 134～535 µg/mL(-S9) (18 時間又は 48 時間処理)	弱い陽性 ^b	
	染色体異常試験	ヒトリンパ球初代培養細胞	500～1,070 µg/ml (+/-S9) (3 時間処理)	陽性	
	UDS 試験	B6C3F1 マウス (肝細胞)	31.3～1,070 µg/ml	陰性	
	コメット試験	B6C3F1 マウス (肝臓初代培養細胞)	31.3～1,070 µg/ml	陰性	
	<i>in vivo</i>	コメット試験 ^a	B6C3F1 マウス (前胃) (一群雄 4 匹)	625、1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 時間及び 16 時間後に前胃を採取)	陰性 ^c
		小核試験 ^a	B6C3F1 マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	313、625、1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 24 時間及び 48 時間後に標本作製)	陰性 ^d
	代謝物 G	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA100、TA102、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート (+/-S9)	弱い陽性 ^e

		復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、TA98、TA1537 株) <i>E. coli</i> [WP2 (pKM101)、WP2 <i>uvrA</i> (pKM101) 株]	100～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
分解物 P	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : 溶媒はコーン油

b : +S9 の 1,070 µg/mL、-S9 の 268 µg/mL 以上の処理で構造異常を有する細胞率の有意な増加が認められた (最大 17%)。

c : 高用量投与群のみで tail intensity(%)の有意な増加が認められたが、軽微な変化であり、毒性学的意義は低いと判断した。

d : 1,250 mg/kg 体重投与群で異常呼吸及び口周囲の汚れが認められた。

e : TA1535 株の +/-S9、WP2 *uvrA* 株の +/-S9 で弱い陽性

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (2)]又は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、肝細胞肥大、肝腫瘍等が認められたので、ピメトロジンの肝への影響を明らかにするために、SD ラット (一群雌 5 匹) にピメトロジンを 14 日間混餌 (原体 : 0、20、100、1,000 及び 3,000 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。対照群及び 3,000 ppm 投与群は、別に 1 群ずつ設け、14 日間混餌投与後、28 日間の回復期間が置かれた。

3,000 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、肝比重量増加及び GST 活性増加が、1,000 ppm 以上投与群で UDPGT 活性増加が認められた。3,000 ppm 投与群における EROD 活性及び PROD 活性は、それぞれ対照群に対し約 3.5 及び 2.6 倍の増加が認められた。CYP1A2 は対照群に対し約 5.2 倍の増加であった。

また、電子顕微鏡による観察において、3,000 ppm 投与群の肝細胞に、滑面小胞体の中等度の増殖が認められた。(参照 13)

(2) 甲状腺刺激ホルモン及び甲状腺ホルモンに対する影響 (ラット)

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、雌雄で甲状腺ろ胞上皮過形成が認められたので、SD ラット (一群雌 5 匹) にピメトロジンを混餌投与し、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 及び甲状腺ホルモン (T₃、T₄ 及び rT₃) の濃度への影響が検討された。

試験群ごとの試験条件は表 41 に示されている。

表 41 試験群及び試験条件

群	投与量 (ppm)	投与期間 (日)	回復期間 (日)
A	0, 3,000	4	—
B	0, 20, 100, 1,000, 3,000	14	—
C	0, 20, 100, 1,000, 3,000	42	—
D	0, 3,000	14	28

— : 回復期間なし

3,000 ppm 投与群で摂餌量減少及び肝比重量増加が、1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められた。

TSH は、統計学的有意差はないものの、A 群の 3,000 ppm 投与群において増加が認められた。また、B 群の 1,000 ppm 以上投与群では統計学的に有意な増加が認められた。しかし、C 及び D 群では対照群と同等であった。

T₃、T₄ 及び rT₃ は、C 群の 1,000 ppm 以上投与群で T₃ の有意な増加が認められたほかは、いずれの投与群でも対照群と同等であった。また、1,000 ppm (72.1 mg/kg 体重/日) 以上投与群で体重増加抑制が認められた。(参照 7、13)

(3) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験[11. (3)]において、肝細胞肥大、肝腫瘍等が認められたので、ピメトロジンの肝への影響を明らかにするために、Tif : MAGF マウス (一群雄 6 匹) にピメトロジンを 14 日間混餌 (原体 : 0、10、100、500、2,000 及び 5,000 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。対照群及び 5,000 ppm 投与群は、別に 1 群ずつ設け、14 日間混餌投与後、28 日間の回復期間が置かれた。

5,000 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対重量増加並びに GST 活性及びラウリン酸 11-ヒドロキシラーゼ活性増加が、2,000 ppm 以上投与群で肝比重量増加、Cyp、Cyp1a2、EROD 活性及び 1-ナフトール UDPGT 活性増加並びに Cyp3a タンパク誘導が、それぞれ認められた。

また、電子顕微鏡による観察において、5,000 ppm 投与群の肝細胞で、滑面小胞体に中等度の増殖及びグリコーゲン顆粒の沈着が認められた。(参照 7、13)

(4) 肝臓及び甲状腺中期発がん性試験 (ラット)

ピメトロジンの発がん促進作用の有無を検討するために、Fischer ラット (一群雄 8~16 匹) にイニシエーション物質を投与⁵した後、ピメトロジンを混餌 (原体 : 0、25、50、100 及び 1,000 ppm) 投与し、20 週間の発がん性試験が実施された。また、同様にイニシエーション物質を投与した後、PB を混餌 (500 ppm)

⁵ DEN を 100 mg/kg 体重で腹腔内投与し、また、DHPN を 0.1% で飲料水に混ぜ、2 週間飲水投与した。

投与した群と、イニシエーション物質を投与せず、ピメトロジン（原体：0 及び 1,000 ppm）又は PB（500 ppm）を混餌投与した群が設けられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

死亡例はなく、体重及び摂餌量にピメトロジン投与の影響は認められなかった。

肝 GST-P 陽性細胞数は、イニシエーション処置群の全群（対照群を含む）で認められたが、ピメトロジン投与群では、GST-P 陽性細胞数及び陽性細胞巣面積は対照群と同等であった。

以上の結果、本実験条件下では、ピメトロジンは、ラットの肝臓に対して発がん促進作用を示さなかったが、投与量が低かった可能性が示唆された。甲状腺に対しては、弱い発がん促進作用を有すると考えられた。（参照 7、13）

表 42 肝及び甲状腺中期発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	イニシエーション処置群		イニシエーション非処置群	
	ピメトロジン	PB	ピメトロジン	PB
1,000 ppm (PB : 500 ppm)	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 甲状腺ろ胞上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 肝 GST-P 陽性細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加 肝絶対及び比重量増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝比重量増加 甲状腺ろ胞上皮腺腫（100 ppm でのみ有意に増加） 	/	/	/
50 ppm 以下	毒性所見なし	/	/	/

斜線：試験実施せず

（5）精巣に対する影響（ラット）

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、毒性所見とは認められなかったものの、精巣比重量増加、精細管萎縮の減少及びライディッヒ細胞過形成増加が認められたことから、ピメトロジンの精巣への影響を明らかにするために、SD ラット（一群雄 6 匹）にピメトロジンを 4 週間混餌（原体：0、100、1,000、3,000 及び 5,000 ppm）投与し、血中ホルモン濃度及び精巣に対する影響が検討された。

5,000 ppm 投与群で血中テストステロン、DHT 及び LH 減少、T₄ 増加並びに肝の暗調化が、3,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少、肝比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が、それぞれ認められた。

精子形成サイクル・ステージVIIを示す精細管における各精細胞の数を測定したところ、5,000 ppm 投与群でプレレプトテン期精母細胞数及びパキテン期精母細胞数の減少が認められた。

本試験において、3,000 ppm (163 mg/kg 体重/日) 以上投与群で体重増加抑制等が認められた。精巣に対する影響としては、5,000 ppm (255 mg/kg 体重/日) 投与群で LH 減少を伴うテストステロン及び DHT の減少等が認められた。(参照 7、13)

(6) 精巣及び甲状腺に対する影響 (イヌ)

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (3)]において、精巣絶対重量減少、精細管萎縮等が認められたことから、ピメトロジンの精巣への影響を明らかにするために、ビーグル犬 (一群雄 6 匹) にピメトロジンを 4 週間混餌 (原体 : 0、100、500 及び 2,000 ppm) 投与し、精巣に対する影響が検討された。また、ラットにおける肝薬物代謝酵素誘導並びに TSH 及び甲状腺ホルモンに対する影響と比較するために、イヌにおける肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺への影響も検討された。

2,000 ppm 投与群で ALP 増加、肝絶対及び比重量増加、UDPGT 活性増加、肝炎症性細胞浸潤、精巣巨細胞形成、精巣上体精子減少並びに変性造精細胞増加が認められた。

2,000 ppm 投与群では、DHT が検出限界値に近い値を示した個体が 5 例認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、2,000 ppm (61.0 mg/kg 体重/日) 投与群において DHT 減少及び精巣巨細胞形成等が認められた。甲状腺に対する影響は最高用量である 2,000 ppm (61.0 mg/kg 体重/日) でも認められなかった。(参照 13)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ピメトロジン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、28 日間亜急性毒性試験（ラット）、発達神経毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

動物体内運命試験の結果、ピメトロジンは速やかに吸収、排泄され、体内では肝臓、腎臓への分布が多く認められた。主要代謝物は D、E、F 及び M であった。主に尿中に排泄された。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要代謝物として C が認められたほか、ヤギでは E（抱合体を含む）が、ニワトリでは IA6 が認められた。

植物体内運命試験の結果、散布したピメトロジンは植物体内に浸透、移行することが示唆された。主要代謝物として J、K、M（配糖体を含む）及び N（配糖体を含む）が 10%TRR を超えて認められた。

ピメトロジンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。可食部における最大残留値は、いちご（果実）の 1.00 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ピメトロジン投与による影響は、主に肝臓、甲状腺及び血液に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

また、発生毒性試験において、骨格変異の増加が認められたが、いずれも奇形に分類される所見ではないことから、ピメトロジンには催奇形性はないと考えられた。

ラットを用いた発達神経毒性試験において、発達神経毒性は認められなかったが、分娩時に母毒性が認められ、出生児の死亡率が増加した。

発がん性試験において、雌ラット及び雌雄マウスで肝腫瘍の発生増加が認められた。発がんメカニズム試験が実施され、肝中期発がん性試験ではプロモーション作用が示されなかったものの、本試験条件下では結論を得るには至らなかった。酵素誘導は認められたが、発がんメカニズムを解明するには至らなかった。また、甲状腺中期発がん性試験の結果、甲状腺に対して弱い発がん促進作用を有すると考えられた。ただし、遺伝毒性試験では全て陰性であり、発がんメカニズムに遺伝毒性が関与しているとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として J、K 及び M（配糖体を含む）が認められたが、いずれもラットにおいて検出される代謝物であること、作物残留試験の結果からピメトロジン処理による残留は少量であることが示唆されたことから、農産物中の暴露評価対象物質をピメトロジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 43 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 44 に示されている。

食品安全委員会は、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 世代繁殖試験の 1.30 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 0.013 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ピメトロジンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.013 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR、2014 年>

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間及び 1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 7～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EPA、2017年>

cRfD	0.0081 mg/kg 体重/日
aRfD	0.0081 mg/kg 体重
(cRfD 及び aRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6 日～哺育 21 日
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	8.1 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100
(FQPA ⁶ 安全係数)	10 (無毒性量が得られないため不確実係数 10 が追加された)

<豪州、2000年>

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無作用量)	0.57 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<EFSA、2014年>

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	亜急性毒性試験及び慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間及び 1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験／亜急性毒性試験
(動物種)	ウサギ／ラット
(期間)	妊娠 7～19 日／28 日間

⁶ Food Quality Protection Act (米国食品品質保護法) による係数

(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日 (ウサギ) 10 mg/kg 体重/日 (ラット)
(安全係数)	100

表 43 各試験における無毒性量の比較

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	豪州	EFSA	食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、600	10 胸腺萎縮、 白脾髄過形成	/	/	10	雌雄：10 雌雄：白脾髄過形成 等	雄雌：10 雌雄：肝細胞肥 大、白脾髄過形 成等
	90日間 亜急性 毒性試験	0、5、500、 5,000 ppm 雄：0、3.42、32.5、 360 雌：0、3.63、33.9、 370	33 胸腺萎縮、肝細 胞肥大、腎石灰 化	雄：32.5 雌：33.9 体重増加抑制、 小葉中心性肝細 胞肥大(雄)、ビリ ルビン尿 (雌)、尿量減少 (雄)、肝及び脾 比重量増加、腎 石灰化(雄)、胸 腺萎縮	33 雌雄：体重増加 抑制等	33 肝重量増加、肝 細胞肥大、血液 生化学的パラメ ータの変化等	雄：32.5 雌：33.9 雌雄：体重増加抑制 等	雄：32.5 雌：33.9 雌雄：体重増加 抑制等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、1,000、 3,000 ppm 雄：0、35、68、201 雌：0、41、81、224	神経毒性及び 一般毒性：68 常同行動（頭を 絶えず動かす）、 異常歩行、体重 増加抑制	雄雌：68 雄：体重増加抑 制及び常同行動 (頭を絶えず動か す、過度におい を嗅ぐ) 雌：爪先歩行	/	68 体重増加抑制、 摂餌量減少	一般毒性 雄：68 雌：81 雌雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 神経毒性 雄：68 雌：81 雄：常同行動 雌：爪先歩行	一般毒性 雄：68 雌：81 雌雄：体重増加 抑制及び摂餌量 減少 神経毒性 雄：68 雌：81 雄：常同行動 雌：爪先歩行

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	豪州	EFSA			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0,10,100,1,000, 3,000 ppm ----- 雄：0,0.357, 3.73,39.3,128 雌：0,0.43,4.45, 47.1,154	3.7 臓器重量の変 化、肝細胞肥 大、甲状腺過形 成 (雌で肝細胞線 腫の増加)	雄：38.5 雌：46.3 (雌で肝腫瘍増 加)	雄：3.73 雌：4.45 雌雄：肝細胞肥 大等 (雌で肝腫瘍増 加)	3.7 肝重量増加、肝 肥大、体重増加 抑制、脾及び腎 重量増加 (雌で肝腫瘍増 加)	雄：3.73 雌：4.45 雌雄：肝細胞肥大等 (雌で肝細胞腺腫増 加)	雄：3.73 雌：4.45 雌雄：肝細胞肥 大等 (雌で肝細胞腺 腫増加)	
	2世代 繁殖試験	0,20,200,2,000 ppm ----- P雄：0,1.30, 12.9,128 P雌：0,1.59, 16.0,152 F ₁ 雄：0,1.51, 15.2,159 F ₁ 雌：0,1.82, 17.1,186	親動物及び児童 物：14 親動物：体重増 加抑制、病理組 織学的所見（肝 臓、脾臓、脳下 垂体） 児動物：低体 重、眼瞼開裂遅 延 (繁殖能に対す る影響は認めら れない。)	親動物 雄：13.9 雌：16.0 児動物 雄：13.9 雌：16.0 親動物：体重減 少、体重増加抑 制、摂餌量減 少、肝重量の増 加、肝細胞肥大 児動物：低体 重、眼瞼開裂遅 延 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雄：1.4 雌：1.9 児動物 雄：14 雌：19 親動物 雌雄：肝細胞肥 大 児動物 眼瞼開裂遅延、 低体重 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雄：13.9 雌：16.0 児動物 雄：13.9 雌：16.0 親動物： 体重増加抑制、 病理組織学的所 見（肝臓、脾 臓、下垂体） 児動物： 低体重、眼瞼開 裂遅延 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物及び 児動物 P雄：1.30 P雌：1.59 F ₁ 雄：1.51 F ₁ 雌：1.82 児動物 P雄：12.9 P雌：16.0 F ₁ 雄：15.2 F ₁ 雌：17.1 親動物 雄：肝細胞肥大 雌：副腎絶対及び比 重量増加 児動物：低体重等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物及び 児動物 P雄：1.30 P雌：1.59 F ₁ 雄：1.51 F ₁ 雌：1.82 児動物 P雄：12.9 P雌：16.0 F ₁ 雄：15.2 F ₁ 雌：17.1 親動物 雄：肝細胞肥大 雌：副腎絶対及 及び比重量増加 児動物：低体重 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⁾					食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	豪州	EFSA			
	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物及び 胎児：100 母動物：体重減 少、体重増加抑 制 胎児：骨格変異	母動物：300 胎児：100 母動物： 毒性 所見なし 胎児：骨化遅 延、骨格変異	母動物：30 胎児：100 母動物：体重増 加抑制、摂餌量 減少 胎児：恥骨変 異、坐骨肥厚等	母動物及び 胎児：30 母動物：体重増 加抑制 胎児：恥骨変 異、骨化遅延	母動物及び 胎児：30 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少 胎児：骨化遅延及び 骨格変異	母動物及び 胎児：30 母動物：体重増 加抑制、摂餌量 減少 胎児：骨化遅延 及び骨格変異	
	発生毒性 試験 (追加試 験)	0、3、30	/	/	/	/	母動物及び 胎児：30 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物及び 胎児：30 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	
	発達神経 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm (2,500 ppm は妊 娠期間のみ) 妊娠期間：0、 8.1、38.7、173 哺育期間：0、 16.8、82.6	/	母動物：8.1 児動物：－ 母動物： 胎児数減少 児動物： 100 ppm(8.1 mg/kg 体重/日) で脳の形態学的 変化	/	/	母動物及び児動物： 8.1 母動物： 体重増加抑制、摂餌 量減少、全児死亡腹 数増加 児動物： 死亡率増加 (発達神経毒性は認 められない)	母動物：8.1 児動物：16.8 母動物： 全児死亡腹数増 加、摂餌量減少 等 児動物： 死亡率増加 (発達神経毒性 は認められない)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	豪州	EFSA			
マウス	18 か月 間 発がん性 試験	0、10、100、2,000、 5,000 ppm 雄：0、1.24、12.0、 254、678 雌：0、1.17、11.4、 243、673	11 肝肥大、脾へモ ジデリン沈着、 脾髄外造血亢 進、臓器重量の 変化(腎臓、脾 臓、肝臓)等 (雄：肝細胞癌の 発生率増加、 雌：肺腺腫及び 癌の発生率増加)	雌雄：12 雌雄：肝重量増 加、肝細胞肥 大、へジデリン 沈着、髄外造血 亢進 (雌雄：肝腫瘍増 加)	雌雄：12 雌雄：肝細胞肥 大等 (雌雄：肝腫瘍増 加)	11.4 脾臓髄外造血亢 進、胃炎症及び 過形成 (肝腫瘍増加、 肺腫瘍増加)	雄：12.0 雌：11.4 雌雄：体重増加抑制 等 (雌雄：肝腫瘍増 加)	雄：12.0 雌：11.4 雌雄：体重増加 抑制等 (雌雄：肝腫瘍 増加)	
ウサギ	発生毒性 試験	0、10、75、125	母動物及び 胎児：10 母動物：体重減 少及び摂餌量減 少 胎児：過剰肋 骨、恥骨低形成	母動物：125 胎児：10 母動物：毒性所 見なし 胎児：過剰肋 骨、胸骨分節癒 合、指骨骨化遅 延(指骨)	母動物及び 胎児：10 母動物：体重増 加抑制、摂餌量 減少 胎児：恥骨低形 成等	母動物及び 胎児：10 母動物：体重増 加抑制 胎児：恥骨低形 成、胸骨分節癒 合、骨化遅延	母動物及び 胎児：10 母動物：体重増加抑 制、摂餌量減少等 胎児：恥骨低形成等	母動物及び 胎児：10 母動物：体重増 加抑制、摂餌量 減少等 胎児：恥骨低形 成等	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾					食品安全委員会 農薬第五専門調査会	参考資料 (農薬抄録)
			JMPR	EPA	豪州	EFSA			
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、2,500 ppm 雄：0、3.12、13.9、 53.4 雌：0、3.24、14.5、 60.2	3.1 胸腺萎縮、精巣 精細管萎縮、精 巣精子形成減 少、肝細胞壊 死、複数臓器の 炎症性変化	3.12 肝胆管造生(雌 雄)、肝細胞壊死 (雌)、骨格筋萎 縮、複数組織に おけるリンパ球 浸潤	雌雄：3.2 雌雄：肝絶対及 び比重量増加等	3	雄：3.12 雌：3.24 雌雄：肝炎症性細胞 浸潤及び胆管増生等	雄：3.12 雌：3.24 雌雄：肝炎症性 細胞浸潤及び胆 管増生等	
	1年間 慢性毒性 試験	0、20、200、 1,000 ppm 雄：0、0.57、5.33、 27.9 雌：0、0.57、5.03、 27.4	0.57 精巣重量減少、 T.Chol 増加、 Hb 減少	雌雄：5.33 ミオパチー及び 貧血、肝炎症性 細胞浸潤(雄)、 T.Chol 増加、 PL 増加、ヘモ ジゲリン沈着、 精巣重量減少、 肝重量増加	雌雄：0.57 雌雄：軽度の貧 血、PT 延長、 T.Chol 及び PL 増加	0.57 肝重量増加、肝 炎症性変化、貧 血、血液生化学 的パラメータの 変化、精巣重量 減少等	雄：5.33 雌：5.03 雄：RBC、Hb、Ht 減 少、PT 延長等 雌：体重増加抑制等	雄：5.33 雌：5.03 雄：RBC、Hb、 Ht 減少、PT 延 長等 雌：体重増加抑 制等	
ADI (cRfD)			NOAEL：3.1 SF：100 ADI：0-0.03	LOAEL：8.1 UF：1,000 cRfD：0.0081	NOEL：0.57 SF：100 ADI：0.006	NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：1.30 SF：100 ADI：0.013	NOAEL：1.30 SF：100 ADI：0.013	
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜 急性毒性試験及 び 1 年間慢性毒 性試験の総合評 価	ラット発達神経 毒性試験	イヌ慢性毒性試 験	イヌ 90 日間亜 急性毒性試験及 び 1 年間慢性毒 性試験の総合評 価	ラット 2 世代繁殖試 験	ラット 2 世代繁 殖試験	

／：記載なし

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量

¹⁾：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 44 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌雄：4,000、5,000、 6,000、6,500、7,000	雌雄：－ 雄：自発運動低下等 雌：顔面被毛の汚れ
	急性神経毒性 試験	雌雄：0、125、500、 2,000	雌雄：125 雌雄：覚醒状態の低下、自発運動量 減少等
	発生毒性試験	0、30、100、300	母動物：100 母動物：体重増加抑制
マウス	急性毒性試験	雄：0、800、1,500、 2,000、5,000 雌：0、800、2,000、 3,500、5,000	雌雄：800 雌雄：自発運動低下
ウサギ	発生毒性試験	0、10、75、125	母動物：10 母動物：初期胚吸収、体重増加抑制 及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ー：無毒性量は設定できない

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CGA 300407	ピリジン-3-カルバルデヒド
C	CGA 180778	3-ピリジンカルボキシアミド
D	5U IA2	4,5-ジヒドロ-6-カルボキシ-4-[(3-ピリジニルメチレン)アミノ]-1,2,4-トリアジン-3(2 <i>H</i>)-オン
E	CGA313124 3U	4,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシメチル-4-[(3-ピリジニルメチレン)アミノ]-1,2,4-トリアジン-3(2 <i>H</i>)-オン
F	CGA359009 2U MB1	5-ヒドロ-6-メチル-4-[(ピリジン-3-イルメチレン)アミノ]-4,5-ジヒドロ-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3-オン
G	CGA 215525	4-アミノ-6-メチル-4,5-ジヒドロ-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3-オン
H	CGA 249257	6-メチル-4,5-ジヒドロ-2 <i>H</i> -[1,2,4]トリアジン-3-オン
I	CGA 294849 MB2	4-アミノ-6-メチル-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
J	GS 23199	6-メチル-4,5-ジヒドロ-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
K	CGA 96956	1-メチル-3-ピリジンカルボン酸 又はトリゴネリン
L	CGA 319251	1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジンカルボン酸 又は6-ヒドロキシニコチン酸
M	CGA 180777	3-ピリジンカルボン酸 又はニコチン酸
N	CGA 128632	ピリジン-3-イル-メタノール
O	MB4 M4	6-メチル-4-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチレン)アミノ]-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
P	CGA363431 MB5 M5	5-ヒドロキシ-6-メチル-4-[(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチレン)アミノ]-4,5-ジヒドロ-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3-オン
Q	CGA 323584 MB12	6-メチル-4-[(ピリジン-3-イルメチレン)アミノ]-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
R	CGA 259168	<i>N</i> -(6-メチル-オキソ-2,5-ジヒドロ-3 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-4-イル)-アセトアミド
S	4bU	1,6-ジヒドロ-1-メチル-6-オキソ-3-ピリジンカルボキシアミド
T		4,6-ジメチル-2 <i>H</i> [1,2,4]トリアジン-3,5-ジオン
IA6		4,5-dihydro-6-methyl-4-[3-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridinylmethylene)-amino]-1,2,4-triazine-3(2 <i>H</i>)-one
IA7		1,2,4-triazine-4(3 <i>H</i> -yl)-acetamide
RF-1		未同定代謝物
RF-4		未同定代謝物

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
CK	クレアチンキナーゼ
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
D.Bil	直接ビリルビン
DEN	<i>N</i> -ニトロソジエチルアミン
DHPN	ジヒドロキシ-ジ- <i>N</i> -プロピルニトロソアミン
DHT	ジハイドロテストステロン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EFSA	欧州食品安全機関
Eos	好酸球数
EPA	米国環境保護庁
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
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
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)]
GST	グルタチオン- <i>S</i> トランスフェラーゼ
GST-P	胎盤型グルタチオン- <i>S</i> トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量

略称	名称
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
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
Mon	単球数
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピメトロジン		ピメトロジン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1995年度	1	1.5 ^G g ai/育苗箱 + 250 ^{WP} ×2	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	1.5 ^G g ai/育苗箱	1	133	0.013	0.012	0.006	0.006
	21			0.005	0.005	<0.005	<0.005	
1	1.5 ^G g ai/育苗箱	1	120	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
水稲 (稲わら) 1995年度	1	1.5 ^G g ai/育苗箱 + 250 ^{WP} ×2	3	14	0.11	0.10	0.03	0.02
	21			0.08	0.08	0.03	0.02	
	1	1.5 ^G g ai/育苗箱	1	133	0.38	0.38	0.45	0.44
	21			0.11	0.10	0.11	0.10	
1	1.5 ^G g ai/育苗箱	1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
ばれいしょ (塊茎) 1995年度	1	150 ^{WP}	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	100 ^{WP}	3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	21			<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
ばれいしょ (塊茎) 2008年度	1	125 ^{WDG}	3	7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	125 ^{WDG}	3	7 ^a	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
14	<0.01			<0.01	<0.01	<0.01		
21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
トマト (果実) 1995年度	1	0.03 ^G g ai/株 + 375 ^{WP} ×2	3	1	0.038	0.038	0.050	0.048
	3			0.070	0.068	0.117	0.116	
	7	0.048	0.048	0.022	0.020			
	1	0.03 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×2	3	1	0.151	0.148	0.151	0.149
	3			0.118	0.116	0.162	0.162	
	7	0.157	0.154	0.088	0.084			
	1	0.03 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×2	3	1	0.028	0.028	0.112	0.108
	1			0.057	0.053	0.138	0.136	
1	0.03 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×3	4	1	0.033	0.032	0.029	0.029	
1			0.162	0.160	0.039	0.038		
1	0.03 ^G g ai/株	1	51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1			54	0.005	0.005	<0.005	<0.005	
ミニトマト (果実) 2004年度	1	0.06 ^G g ai/株 + 200 ^{WDG} ×3	4	1	0.35	0.33	0.28	0.27
	7			0.22	0.21	0.22	0.22	
	14			0.18	0.18	0.14	0.14	
	1	0.06 ^G g ai/株 + 200 ^{WDG} ×3	4	1	0.14	0.14	0.14	0.14
	7			0.19	0.18	0.15	0.14	
	14			0.14	0.14	0.15	0.14	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピメトロジン		ピメトロジン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (果実) 1996年度	1	0.06 ^G g ai/株	1	64	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			49	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP	2	1	0.017	0.016	0.026	0.026
	1			1	0.410	0.402	0.186	0.176
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP×2	3	1	0.053	0.052	0.026	0.024
	1			1	0.353	0.342	0.556	0.524
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP×3	4	1	0.037	0.036	0.170	0.166
	1			7	0.013	0.012	0.038	0.038
1	1	7	0.242	0.230	0.485	0.428		
1	7	0.062	0.061	0.155	0.150			
ピーマン (果実) 2005年度	1	0.03 ^G g ai/株 + 100WDG+ 120WDG+ 150WDG	4	1 3 7	0.4 0.4 0.1	0.4 0.4 0.1	0.3 0.2 <0.1	0.3 0.2 <0.1
	1	0.03 ^G g ai/株 + 220WDG+ 260WDG×2	4	1 3 7	0.5 0.7 0.4	0.5 0.6 0.4	0.5 0.4 0.3	0.5 0.4 0.3
なす (果実) 1997年度	1	0.06 ^G g ai/株	1	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			68	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP	2	1	0.064	0.061	0.075	0.074
	1			1	0.034	0.034	0.029	0.028
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP×2	3	1	0.100	0.100	0.083	0.078
	1			1	0.043	0.042	0.016	0.016
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167WP×3	4	1	0.157	0.156	0.167	0.160
	1			7	0.047	0.046	0.030	0.026
	1	1	7	0.054	0.054	0.051	0.046	
	1	7	0.013	0.013	0.006	0.006		
	1	0.06 ^G g ai/株 + 250WP×2	3	1	0.169	0.166	0.201	0.185
	1			1	0.099	0.098	0.089	0.089
1	0.06 ^G g ai/株 + 250WP×2	4	1	0.221	0.218	0.155	0.150	
1			1	0.067	0.066	0.032	0.032	
ししとう (果実) 2005年度	1	0.06 ^G g ai/株 + 300WDG×3	4	1 7 14	0.8 0.2 <0.1	0.8 0.2 <0.1		
	1	0.06 ^G g ai/株 + 200WDG×3	4	1 7 14	0.6 0.2 <0.1	0.6 0.2 <0.1		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピメトロジン		ピメトロジン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (果実) 2005年度	1	0.06 ^G g ai/株 + 200 ^{WDG} ×3	4	1 7 14	0.4 0.2 <0.1	0.4 0.2 <0.1		
	1	0.06 ^G g ai/株 + 100~150 ^{WDG} ×3	4	1 7 14	0.4 <0.1 <0.1	0.4 <0.1 <0.1		
きゅうり (果実) 1995年度	1	0.03 ^G g ai/株 + 375 ^{WP} ×2	3	1 3 7	0.011 0.005 <0.005	0.010 0.005 <0.005	0.021 0.007 <0.005	0.021 0.006 <0.005
	1	0.03 ^G g ai/株 + 500 ^{WP} ×2	3	1 3 7	0.116 0.040 0.011	0.112 0.040 0.010	0.118 0.034 0.006	0.116 0.033 0.006
	1	0.03 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×2	3	1	0.033	0.033	0.033	0.032
	1	0.03 ^G g ai/株 + 333 ^{WP} ×2	3	1	0.061	0.060	0.071	0.070
	1	0.03 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×3	4	1	0.009	0.009	0.023	0.022
	1	0.03 ^G g ai/株 + 333 ^{WP} ×3	4	1	0.205	0.200	0.128	0.120
	1	0.03 ^G g ai/株	1	39	0.034	0.033	0.013	0.013
	1			28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり (果実) 2005年度	1	0.03 ^G g ai/株 + 300 ^{WDG} ×3	4	1 3 7	0.08 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05	0.07 <0.05 <0.05	0.06 <0.05 <0.05
	1	0.03 ^G g ai/株 + 180 ^{WDG} + 200 ^{WDG} + 250 ^{WDG}	4	1 3 7	0.14 <0.05 <0.05	0.14 <0.05 <0.05	0.12 <0.05 <0.05	0.12 <0.05 <0.05
ズッキーニ (果実) 2006年度	1	250 ^{WP}	2	1 3 7	0.1 <0.1 <0.1	0.1 <0.1 <0.1		
	1	313 ^{WP}	2	1 3 7	0.1 <0.1 <0.1	0.1 <0.1 <0.1		
すいか (果肉) 1997年度	1	0.06 ^G g ai/株 + 167 ^{WP} ×4	5	3	0.008	0.006	0.016	0.014
	1			3	0.006	0.006	<0.005	<0.005
	1	0.06 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×4	5	3 7	0.009 <0.005	0.008 <0.005	0.008 <0.005	0.007 <0.005
	1			3 7	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	0.006 0.006	0.006 0.006

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピメトロジン		ピメトロジン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (果肉) 1997年度	1	0.06 ^G g ai/株 + 250 ^{WP} ×4	5 ^a	3	0.007	0.006	<0.005	<0.005
	1			3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	0.06 ^G g ai/株 + 167 ^{WP} ×4	5 ^a	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1			7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
漬物用メロン (果実) 2011年度	1	134 ^{WP}	2	1 3 7			0.18 0.17 0.06	0.18 0.17 0.06
	1	139 ^{WP}	2	1 3 7			0.10 0.07 0.03	0.10 0.06 0.03
しろうり (果実) 2011年度	1	144 ^{WP}	2	1 3 7			0.08 0.07 0.02	0.08 0.07 0.02
	1	150 ^{WP}	2	1 3 7			0.07 0.02 0.03	0.07 0.02 0.03
みょうが (花穂) 2014年度	1	175 ^{WP}	2	1 3 7			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1		2	1 3 7			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
オクラ (果実) 2002年度	1	208 ^{WP}	3	1 3 7	0.22 0.04 <0.02	0.22 0.04 <0.02	0.13 <0.05 <0.05	0.13 <0.05 <0.05
	1			1 3 7	0.07 <0.02 <0.02	0.06 <0.02 <0.02	0.08 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05
なし (果実) 1995年度	1	375 ^{WP}	2	14 21 42	0.012 0.007 <0.005	0.012 0.006 <0.005	0.012 0.010 <0.005	0.012 0.008 <0.005
	1			14 21 42	0.011 0.008 <0.005	0.010 0.008 <0.005	0.008 <0.005 <0.005	0.008 <0.005 <0.005
もも (果肉) 2002年度	1	375 ^{WP}	2	14 21 42	0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
	1			14 21 42	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
もも (果皮) 2002年度	1	375 ^{WP}	2	14 21 42	0.104 0.045 <0.005	0.100 0.044 <0.005	0.056 0.050 <0.005	0.055 0.045 <0.005
	1			14 21 42	0.445 0.100 0.027	0.444 0.100 0.027	0.102 0.094 0.010	0.091 0.081 0.009

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					ピメトロジン		ピメトロジン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (果実) 1997年度	1	333WP	2	30	0.027	0.025	0.012	0.012
	1	416WP	2	30	0.006	0.006	<0.005	<0.005
	1	500WP	2	21 30	0.233 0.017	0.232 0.016	0.196 0.028	0.196 0.025
	1	625WP	2	21 30	0.034 0.021	0.030 0.018	0.008 <0.005	0.007 <0.005
いちご (果実) 1997年度	1	250WP	3	1	0.133	0.130	0.175	0.175
	1		3	1	1.00	0.969	0.961	0.938
	1	167WP	1	1	0.201	0.198	0.090	0.084
	1			1	0.135	0.129	0.166	0.162
	1	167WP	2	1	0.100	0.100	0.148	0.146
	1			1	0.240	0.234	0.190	0.180
	1	167WP	3	1	0.132	0.126	0.106	0.106
	7			0.063	0.062	0.052	0.051	
1	167WP	3	1	0.430	0.410	0.436	0.412	
7			0.149	0.148	0.127	0.126		

- ・ G : 粒剤、WP : 水和剤、WDG : 顆粒水和剤
- ・ 農薬の使用回数又は使用時期 (PHI) が登録された使用方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に^aを付した。
- ・ 定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

◎参考 作物残留試験、分析対象：代謝物 K 及び M

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					社内分析機関			
					K		M	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1995 年度	1	1.5 ^G g ai /育苗箱 + 250 ^{WP} ×2	0	—	38	38	4	4
			3	14	41	41	2	2
	0		—	40	40	3	3	
	3		14	46	46	4	4	
ばれいしょ (塊茎) 1995 年度	1	150 ^{WP}	0	—	30	30	18	18
			3	14	27	27	11	11
	0		—	60	57	27	25	
	3		14	68	68	20	20	
トマト (果実) 1995 年度	1	0.03 ^G g ai /株 + 375 ^{WP} ×2	0	—	49	48	/	/
			3	1	59	59		
	0		—	49	46			
	3		1	55	52			
	1	0.03 ^G g ai /株 + 250 ^{WP} ×3	0	—	49	48		
			4	1	56	56		
	0		—	49	46			
	4		1	52	52			

・ G : 粒剤、WP : 水和剤

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米(玄米をいう)	0.012	164	1.97	85.7	1.03	105	1.26	180	2.16
トマト	0.33	32.1	10.6	19	6.27	32	10.6	36.6	12.1
ピーマン	0.6	4.8	2.88	2.2	1.32	7.6	4.56	4.9	2.94
なす	0.218	12	2.62	2.1	0.46	10	2.18	17.1	3.73
その他の なす科野菜	0.8	1.1	0.88	0.1	0.08	1.2	0.96	1.2	0.96
きゅうり (ガーキンを含む)	0.14	20.7	2.90	9.6	1.34	14.2	1.99	25.6	3.58
かぼちゃ (スカッシュを含む)	0.1	9.3	0.93	3.7	0.37	7.9	0.79	13	1.30
しろりり	0.08	0.5	0.04	0.1	0.01	0.1	0.01	0.9	0.07
すいか	0.014	7.6	0.11	5.5	0.08	14.4	0.20	11.3	0.16
その他の うり科野菜	0.18	2.7	0.49	1.2	0.22	0.6	0.11	3.4	0.61
オクラ	0.22	1.4	0.31	1.1	0.24	1.4	0.31	1.7	0.37
日本なし	0.012	6.4	0.08	3.4	0.04	9.1	0.11	7.8	0.09
もも	0.005	3.4	0.02	3.7	0.02	5.3	0.03	4.4	0.02
うめ	0.232	1.4	0.32	0.3	0.07	0.6	0.14	1.8	0.42
いちご	0.969	5.4	5.23	7.8	7.56	5.2	5.04	5.9	5.72
合計			29.4		19.1		28.2		34.2

- ・残留値は、登録されている使用時期・使用回数による各試験区のピメトロジンの平均残留値のうち最大値を用いた(参照 別紙3)。
- ・「ff」：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照35)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたピメトロジンの推定摂取量(μg/人/日)
- ・トマトの残留値には、ミニトマトの値を用いた。
- ・その他のなす科野菜の残留値には、ししとう及びとうがらしのうち、残留値の高いししとうの値を用いた。
- ・かぼちゃ(スカッシュを含む)の残留値には、ズッキーニの値を用いた。
- ・その他のうり科野菜の残留値には、漬物用メロンの値を用いた。
- ・ももの残留値には、ももの果肉の値を用いた。
- ・ばれいしょ及びその他のハーブ(みょうが)については、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録「ピメトロジン」（殺虫剤）（平成 19 年 4 月 28 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 3 US EPA①：Federal Register/Vol. 70, No. 143 ,43292～43298(2005)
- 4 US EPA②：Federal Register/Vol. 69, No. 111 ,32346～32351(2004)
- 5 US EPA③：Pesticide Fact Sheet Pymetrozine (2000)
- 6 Australia APVMA①：Evaluation Report/Trade Name:FULFILL Insecticide, Active Constituent:Pymetrozine (2002)
- 7 Australia APVMA②：PYMETROZINE (2000)
- 8 Australia APVMA③：Technical Assessment Report /Trade Name :CHESS 250 WP INSECTICIDE, Active Constituent : Pymetrozine (1999)
- 9 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325010 号）
- 10 ピメトロジンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：シンジェンタ ジャパン株式会社、2010 年、未公表
- 11 農薬抄録「ピメトロジン」（殺虫剤）（平成 20 年 11 月 20 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、未公表
- 12 ピメトロジンの食品健康影響評価に係る追加提出資料：シンジェンタ ジャパン株式会社、2010 年、未公表
- 13 農薬抄録「ピメトロジン」（殺虫剤）（平成 22 年 1 月 20 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
- 14 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 9 月 9 日付け府食第 707 号）
- 15 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 24 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 345 号）
- 16 食品健康評価について（令和元年 12 月 18 日付け厚生労働省発生食 1218 第 3 号）
- 17 農薬抄録「ピメトロジン」（殺虫剤）（平成 27 年 12 月 24 日改訂）：シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
- 18 CGA300407（代謝物 B）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1993 年、未公表
- 19 CGA215525（代謝物 G）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1993 年、未公表
- 20 ラットを用いた強制経口投与による 28 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1992 年、未公表
- 21 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社、1993 年、未公表
- 22 ラットを用いた混餌投与による発達神経毒性試験（GLP 対応）：セントラルトキシコロジーラボラトリー、2003 年、未公表
- 23 マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験（GLP 対応）：ノバルティスクロッププロテクション、1998 年、未公表
- 24 マウスを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：セントラルトキシコロ

- ジーラボラトリー、2006年、未公表
- 25 マウス肝臓を用いた *in vivo* コメットアッセイ (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2006年、未公表
 - 26 CGA300407 (代謝物 B) の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1993年、未公表
 - 27 CGA300407 (代謝物 B) のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2005年、未公表
 - 28 CGA300407 (代謝物 B) のチャイニーズハムスターの卵巣培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1993年、未公表
 - 29 CGA300407 (代謝物 B) のマウスを用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2006年、未公表
 - 30 CGA300407 (代謝物 B) のマウス肝臓を用いた *in vitro* コメットアッセイ (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2006年、未公表
 - 31 CGA300407 (代謝物 B) のマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験 (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2006年、未公表
 - 32 CGA300407 (代謝物 B) のマウス前胃を用いた *in vivo* コメットアッセイ (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2006年、未公表
 - 33 CGA215525 (代謝物 G) の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : チバガイギー社、1994年、未公表
 - 34 CGA215525 (代謝物 G) の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : セントラルトキシコロジーラボラトリー、2005年、未公表
 - 35 平成 17~19 年度食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)
 - 36 JMPR① : PYMETROZINE, Pesticide residues in food – 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, REPORT, p.311-336(2014)
 - 37 JMPR② : PYMETROZINE, Pesticide residues in food – 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, EVALUATIONS, Part I ,Residue, p.1603-1753 (2014)
 - 38 JMPR③ : PYMETROZINE, Pesticide residues in food – 2014, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, EVALUATIONS, Part II ,Toxicological, p.407-450 (2014)
 - 39 US EPA④ : Memorandum : Pymetrozine. Updated Aggregate Human Health Risk Assessment.(2010)
 - 40 US EPA ⑤ : Memorandum : Pymetrozine. Human Health Risk Assessment.Scoping Document in Support of Registration Review (2013)
 - 41 US EPA⑥ : Memorandum : Pymetrozine. Draft Human Health Risk Assessment for Registration Review (2017)
 - 42 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pymetrozine. EFSA journal 2014;12(9):3817(2014)

ピメトロジンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年3月25日～令和2年4月23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 2通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第五専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第五専門調査会の回答
<p>【意見 1】</p> <p>先日、PRTR 対象物質に関するパブリックコメントが行われ、その中で農薬についても GHS 分類結果案が出されている。農薬については食品安全委員会でも有害性評価を行っているが、食品安全委員会による評価結果と経済産業省による GHS 分類結果には矛盾がしばしば見られる。例えば食品安全委員会では変異原性なしと評価しているのに、GHS 分類では変異原性分類 1 などとされている。科学的な評価においては、科学的により適切と考えられる方法が採用されなければならないと考えるが、評価の根拠となる資料の充実度から考えて、GLP に基づいた試験成績を基に評価している食品安全委員会の評価が科学的にはより妥当であると考えられる。省庁間の矛盾した評価結果をなくし日本国として統一した見解を示すこと、また省庁間の重複する業務を減らすことを可能にするため、食品安全委員会の評価においては、GHS 分類も行い、その結果を評価書に記載してはいかがか。本記載結果を基に PRTR 分類がなされれば矛盾のない結果になると考えられる。</p> <p>また、省庁間の解釈の違いについては、厚生労働省による水道法関係も該当する。厚生労働省では水道法に基づき、飲料水中</p>	<p>【回答 1】</p> <p>食品安全委員会では、食品安全基本法第24条第1項又は第2項の規定に基づいた食品健康影響評価の要請を受け、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した残留農薬の摂取による人の健康への影響を評価しており、GHS 分類については実施することとされていません。なお、水道法に基づく水質基準については、食品安全基本法第24条第1項及び第2項の対象とされています。</p> <p>いただきましたGHS分類（物質及び混合物の健康、環境及び物理化学的危険有害性に応じた分類）に関する御意見は、GHS分類実施の作業等を行っている経済産業省、厚生労働省及び環境省に、また、水道水に関する御意見は、リスク管理に係るものと考えられることから、厚生労働省に情報提供いたします。</p>

<p>の農薬の規制対象物質を独自に策定している。業務の重複を避けるためにも、食品安全委員会においては、畜産物、農作物における規制対象物質だけでなく、水道水中の規制対象物質についても評価をお願いしたい。水道水は食品であることから、食品安全委員会で取り扱うべきではないか。</p>	
<p>【意見 2】</p> <p>「発がん性試験において、雌ラット及び雌雄マウスで肝腫瘍の発生増加が認められた。発がんメカニズム試験が実施され、肝中期発がん性試験ではプロモーション作用が示されなかったものの、本試験条件下では結論を得るには至らなかった。酵素誘導は認められたが、発がんメカニズムを解明するには至らなかった。また、甲状腺中期発がん性試験の結果、甲状腺に対して弱い発がん促進作用を有すると考えられた。」にも関わらず、「ただし、遺伝毒性試験では全て陰性であり、発がんメカニズムに遺伝毒性が関与しているとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。」と農薬承認を前提としか思えないような評価です。</p> <p>明らかでないものは、リスク回避の原則に立ち、禁止すべきです。</p>	<p>【回答 2】</p> <p>遺伝毒性試験の結果から生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断され、腫瘍の発生機序が遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難い場合、食品健康影響評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えます。</p> <p>食品安全委員会本専門調査会は、本剤で設定した許容一日摂取量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p> <p>農薬の登録に係る御意見は、リスク管理に関係するものと考えられることから、農林水産省に情報提供いたします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。