

令和4年8月22日

食品安全委員会

委員長 山本 茂貴 殿

農薬第二専門調査会

座長 堀本 政夫

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4年3月23日付け厚生労働省発生食0323第2号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリダクロメチ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

ピリダクロメチル

令和4年（2022年）8月

食品安全委員会農薬第二専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	5
7. 物理的・化学的性状.....	6
8. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 土壌中動態試験.....	7
(1) 好氣的土壌中動態試験.....	7
(2) 嫌氣的湛水土壌中動態試験（代謝物 E）.....	7
(3) 土壌表面光分解試験.....	8
(4) 土壌吸脱着試験.....	8
2. 水中動態試験.....	8
(1) 加水分解試験.....	8
(2) 水中光分解試験.....	9
3. 土壌残留試験.....	9
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	10
(1) 植物代謝試験.....	10
(2) 作物残留試験.....	12
(3) 家畜代謝試験.....	12
(4) 畜産物残留試験.....	16
(5) 推定摂取量.....	17
5. 動物体内動態試験.....	17
(1) ラット.....	17
6. 急性毒性試験等.....	24
(1) 急性毒性試験（経口投与）.....	24
7. 亜急性毒性試験.....	24

(1) 90日間亜急性毒性試験①(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験②(ラット)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	35
9. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	37
(2) 発生毒性試験(ラット)	38
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	38
10. 遺伝毒性試験	39
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験	40
(1) 急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)	40
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	40
12. その他の試験	40
(1) 肝臓及び甲状腺に対する経時的影響試験(ラット)	40
(2) 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験(ラット)	42
(3) 甲状腺に対する影響の用量反応性及び回復性試験(ラット)	44
(4) パークロレイト放出試験(ラット)	46
(5) 肝臓及び甲状腺に対する経時影響試験(マウス)	47
(6) 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験(マウス)	49
(7) キメラマウスにおけるヒト肝細胞増殖試験	51
(8) CAR/PXR ノックアウトマウスにおける肝細胞増殖に対する影響	51
III. 食品健康影響評価	54
・別紙1: 代謝物/分解物略称	58
・別紙2: 検査値等略称	59
・別紙3: 作物残留試験	61
・別紙4: 畜産物残留試験成績	68
・別紙5: 推定摂取量	74
・参照	75

＜審議の経緯＞

- 2021年 12月 16日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：だいず、トマト等）並びに畜産物への基準値設定依頼
- 2022年 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0323 第2号）、関係書類の接受（参照 1～63）
- 2022年 3月 29日 第853回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 5月 19日 第20回農薬第二専門調査会
- 2022年 6月 28日 第864回食品安全委員会（報告）
- 2022年 6月 29日 から7月 28日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2022年 8月 22日 農薬第二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＞

（2021年7月1日から）

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永 和紀
吉田 充

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2022年3月31日まで）

浅野 哲*（座長）	篠原厚子	野村崇人
赤池昭紀（座長**）	清家伸康	藤本成明
平塚 明（座長代理）	田中徹也	森田 健
稲見圭子	豊田武士	*：2021年6月30日まで
佐藤順子***	中塚敏夫	**：2021年7月5日から
		***：2021年8月4日から

（2022年4月1日から）

堀本政夫（座長）	清家伸康
平塚 明（座長代理 第一順位）	田中徹也
豊田武士（座長代理 第二順位）	中塚敏夫
稲見圭子	野村崇人
佐藤順子	藤本成明
篠原厚子	森田 健

要 約

ピリダジン骨格を有する殺菌剤「ピリダクロメチル」(CAS No. 1358061-55-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(小麦、てんさい等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、ピリダクロメチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、甲状腺(重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等:ラット及びマウス)、肝臓(重量増加、細胞肥大等)に認められた。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。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌、肝細胞腺腫/肝細胞癌及び子宮内膜間質ポリープの発生頻度、マウスを用いた18か月間発がん性試験において肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。子宮内膜間質ポリープについては、げっ歯類の同腫瘍は形態学的及び病態学的にヒトと異なることから、ヒトへの外挿性は低いものと結論した。また、発生機序検討試験の結果から、ピリダクロメチルによる肝細胞腫瘍及び甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をピリダクロメチル(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8 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0.08 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、ピリダクロメチ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は認められなかったことから、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

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリダクロメチル

英名：pyridachlometyl

3. 化学名

IUPAC

和名：3-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチル-5-フェニルピリダジン

英名：3-chloro-4-(2,6-difluorophenyl)-6-methyl-5-phenylpyridazine

CAS (No.1358061-55-8)

和名：3-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチル-5-フェニルピリダジン

英名：3-chloro-4-(2,6-difluorophenyl)-6-methyl-5-phenylpyridazine

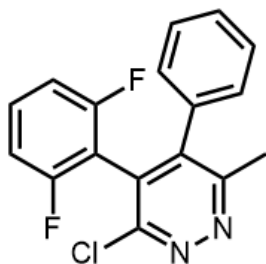
4. 分子式

$C_{17}H_{11}ClF_2N_2$

5. 分子量

316.73

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 174°C
沸点	: 熱分解により測定困難
密度	: 1.38 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 1.31 × 10 ⁻⁶ Pa (20°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 白色結晶(固体)、無臭
水溶解度	: 0.76 mg/L (19.9~20.1°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 4.10 (20.5 ± 1.0°C)
解離定数	: 測定せず

8. 開発の経緯

ピリダクロメチルは、住友化学株式会社により開発されたピリダジン骨格を有する殺菌剤である。本剤は、植物病原菌の菌糸育成阻害活性を有し、孢子形成を阻害することにより効果を発揮すると考えられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(新規: だいず、トマト等)及び畜産物への基準値設定依頼がなされている。海外では登録されていない。

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、ピリダクロメチルのピリダジン環3位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル」という。）、フェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]ピリダクロメチル」という。）及びジフルオロフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[dfp-¹⁴C]ピリダクロメチル」という。）並びに代謝物Eのピリダジン環6位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]代謝物E」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からピリダクロメチルの濃度（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. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験

[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル及び[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを用いて、好氣的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2、3）

表1 好氣的土壌中動態試験の概要及び結果

標識化合物	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[pyr- ¹⁴ C] ピリダクロメチル	0.27 mg/kg 乾土 (200 g ai/ha 相当)、土壌水分量ほ 場容水量(pF 2.0) 相当)、20±2℃、 暗所、121日間イ ンキュベート	砂壤土(ドイツ)	D、E、 ¹⁴ CO ₂	273日
		埴壤土(英国)	D、E、 ¹⁴ CO ₂	1,230日
		壤土(英国)	D、E、 ¹⁴ CO ₂	679日
		シルト質壤土(英国)	D、E、 ¹⁴ CO ₂	1,450日
[phe- ¹⁴ C] ピリダクロメチル		砂壤土(ドイツ)	D、E、 ¹⁴ CO ₂	397日

(2) 嫌氣的湛水土壌中動態試験（代謝物E）

[pyr-¹⁴C]代謝物Eを用いて、嫌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2、4）

表2 嫌氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.22 mg/kg 乾土(200 g ai/ha 相当)、25℃、暗所、 窒素ガス通気後 182 日間 インキュベート	埴壤土(茨城)	—	346日

—：該当なし

(3) 土壌表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル及び[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを用いて、土壌表面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 3 に示されている。(参照 2、5)

表 3 土壌表面光分解試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 ^a
ほ場使用量として約 200 g ai/ha 相当、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2°C、キセノンランプ(光強度：24.3～25.7 W/m ²)、30 日間照射	砂壤土 (ドイツ)	E、 ¹⁴ CO ₂	133 日(427 日)

・暗所対照区では、分解物として E が認められ、推定半減期は 333 日であった。

^a：括弧内は東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算

(4) 土壌吸脱着試験

[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

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 2、6)

表 4 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 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の脱着係数 K_{des}	有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des_{oc}}$
国内の土壌 [砂壤土(茨城)]	50.9	1,960	92.5	3,560
海外の土壌 [シルト質壤土(英国)、 埴壤土(英国)、埴質砂土(英国)、 砂壤土(英国)]	41.4～82.1	1,520～3,450	64.4～104	1,810～5,360

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを用いて、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 5 に示されている。(参照 2、7)

表5 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
0.2 mg/L、50°C、暗所、 5日間インキュベート	pH 5(フタル酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 7(リン酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	— ^a	— ^b

a : 該当なし

b : 分解しなかったことから、算出されなかった。

(2) 水中光分解試験

[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル、[phe-¹⁴C]ピリダクロメチル及び[dfp-¹⁴C]ピリダクロメチルを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表6に示されている。(参照2、8)

表6 水中光分解試験の概要及び結果

標識化合物	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a	
				ピリダクロメチル	分解物 A
[pyr- ¹⁴ C]ピリダクロメチル	0.2 mg/L、25 ± 2°C、キセノンランプ(光強度：22.5～24.4 W/m ²)、30日間照射	pH 7 リン酸緩衝液	A、C、 ¹⁴ CO ₂	18.3日 (52.7日)	2.1日 (6.0日)
[phe- ¹⁴ C]ピリダクロメチル			A、B、C、 ¹⁴ CO ₂	15.2日 (47.6日)	2.2日 (6.9日)
[dfp- ¹⁴ C]ピリダクロメチル			A、B、C、 ¹⁴ CO ₂	16.1日 (49.1日)	1.7日 (5.2日)

・暗所対照区ではピリダクロメチルの分解は認められなかった。

a : 括弧内は東京(北緯35度)の春季自然太陽光換算

3. 土壌残留試験

ピリダクロメチル及び分解物 E 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7に示されている。(参照2、9)

表7 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	土壌深度	推定半減期	
				ピリダクロメチル	分解物 E
ほ場試験	畑地状態 1,200 g ai/ha	火山灰土・壤土 (茨城)	0～10 cm	48.0日	—
			0～20 cm	48.8日	—
		沖積土・壤土 (高知)	0～10 cm	33.2日	—
			0～20 cm	33.6日	—

— : 生成量が僅かであったことから、算出されなかった。

a : 35%フロアブル製剤が使用された。

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小麦

屋外でコンテナ栽培した小麦（品種：WB Patron Wheat）に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル又は[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを 125 g ai/ha（通常処理量）又は 625 g ai/ha（5 倍処理量）の用量で BBCH30～31（茎伸長初期）、BBCH45～47（穂ばらみ後期）及び BBCH71～72（乳熟初期）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、1 回目処理 7 日後に採取した青刈り、2 回目処理 7 日後に採取し 5 日間乾燥させた干し草、3 回目処理 21 日後に採取したわら及び穀粒を試料¹として、植物代謝試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は干し草又はわらで高く、次いで青刈り、穀粒の順であった。試料の表面洗浄液中の放射能は青刈りで 55.4%TRR～56.8%TRR、干し草で 16.2%TRR～24.0%TRR 及びわらで 19.3%TRR～21.4%TRR であった。

小麦試料における主要成分は未変化のピリダクロメチルであり、青刈りで 82.3%TRR～91.0%TRR、干し草で 63.7%TRR～67.3%TRR、わらで 42.8%TRR～44.0%TRR、穀粒で 58.4%TRR～75.1%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。わらでは、代謝物 D のマロニルグルコース抱合体と推定される成分が 3.84%TRR～4.06%TRR 認められた。ほかに 13～15 のピークから成る未同定代謝物が認められたが、個々の成分は最大でも 5.31%TRR であった。（参照 2、10）

表 8 小麦試料における残留放射能分布（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗浄液	抽出画分	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] ピリダクロ メチル	青刈り	1.61	55.4(0.89)	39.8(0.64)	0.80(0.01)
	干し草	6.38	24.0(1.53)	59.1(3.77)	1.15(0.07)
	わら	5.11	21.4(1.09)	70.7(3.61)	1.36(0.07)
	穀粒	0.16		99.2(0.16)	4.06(0.01)
[phe- ¹⁴ C] ピリダクロ メチル	青刈り	0.57	56.8(0.32)	49.1(0.28)	3.44(0.02)
	干し草	5.93	16.2(0.96)	64.3(3.82)	1.26(0.07)
	わら	8.44	19.3(1.63)	80.5(6.79)	0.14(0.01)
	穀粒	0.19		77.1(0.15)	2.91(0.01)

(): mg/kg、/ : 実施されず

^a: 青刈り、干し草及びわらは、表面洗浄液及び洗浄後試料中の放射能の合計。穀粒は燃焼法による測定値。

¹ 通常処理量で代謝物分析に十分な量の放射性物質が得られたため、5 倍処理区の試料は使用しなかった。

②てんさい

温室内でポット栽培したてんさい（品種不明：ただし米国市販品種）に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル又は[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを 600 g ai/ha の用量で最終収穫 28、21 及び 14 日前にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 14 日後に採取した葉部及び根部を試料として、植物代謝試験が実施された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 9 に示されている。

残留放射能濃度は葉部で高く、根部では低かった。試料の葉部の洗浄液中の放射能は 11.9%TRR～20.6%TRR であった。

根部における主要成分は未変化のピリダクロメチルであり、82.3%TRR～103%TRR 認められた。そのほかに同定された代謝物は認められなかった。

葉部において未変化のピリダクロメチルが 15.8%～28.4%TRR 認められ、主要代謝物として D のグルコース硫酸抱合体が 29.6%TRR～37.5%TRR 認められたほか、8 成分以上から成る未同定代謝物が認められたが、個々の成分は最大でも 7.9%TRR であった。（参照 2、11）

表 9 てんさい試料における残留放射能分布 (%TRR)

標識体	試料	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗浄液	抽出画分	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] ピリダクロメチル	葉部	5.01	11.9(0.597)	80.7(4.05)	4.01(0.201)
	根部	0.759		82.3(0.625)	3.32(0.0252)
[phe- ¹⁴ C] ピリダクロメチル	葉部	6.95	20.6(1.43)	80.7(5.61)	3.19(0.222)
	根部	0.364		103(0.376)	3.35(0.0122)

(): mg/kg、/ : 実施されず

^a : 葉部は表面洗浄液及び洗浄後試料の放射能の合計。根部は抽出前の放射能濃度

③トマト

温室内でポット栽培されたトマト（品種：Celebrity）に、乳剤に調製した[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチル又は[phe-¹⁴C]ピリダクロメチルを 300 g ai/ha の用量で BBCH51（第 1 花序出現期）、BBCH71～79（果実生育期）及び BBCH89（完熟期）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 1 及び 7 日後に採取した成熟果実を試料として、植物代謝試験が実施された。

トマト成熟果実試料における残留放射能分布は表 10 に示されている。

表面洗浄液中の放射能は、最終処理 1 日後で 15.3%TRR～21.3%TRR 及び最終処理 7 日後で 8.2%TRR～23.4%TRR であった。

トマト成熟果実試料における主要成分は未変化のピリダクロメチルであり、最終処理 1 日後で 81.4%TRR、7 日後で 79.1%TRR～92.9%TRR 認められたほか、

代謝物 D のマロニルグルコース抱合体が 3.28%TRR～11.0%TRR (0.0032～0.0083 mg/kg) 認められた。ほかに未同定代謝物が 4.52%TRR～7.71%TRR 認められた。(参照 2、12)

表 10 トマト成熟果実試料における残留放射能分布 (%TRR)

標識体	試料採取日	総残留放射能 ^a (mg/kg)	表面洗淨液	抽出画分	ピリダクロメチル	Dマロニルグルコース抱合体	未同定	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] ピリダクロメチル	最終処理 1日後	0.0752	21.3 (0.0160)	75.6 (0.0569)	81.4 (0.0612)	11.0 (0.0083)	4.52 (0.0034)	3.1 (0.00237)
	最終処理 7日後	0.0973	23.4 (0.0228)	72.8 (0.0708)	92.9 (0.0904)	3.28 (0.0032)	ND	3.8 (0.00371)
[phe- ¹⁴ C] ピリダクロメチル	最終処理 1日後	0.0805	15.3 (0.0123)	81.8 (0.0659)	81.4 (0.0656)	7.94 (0.0064)	7.71 (0.0062)	2.9 (0.00235)
	最終処理 7日後	0.0897	8.2 (0.0073)	87.1 (0.0781)	79.1 (0.0709)	8.67 (0.0078)	7.54 (0.0068)	4.7 (0.00425)

(): mg/kg、ND : 検出されず

a : 表面洗淨液、抽出液及び抽出残渣中の放射能の合計

植物におけるピリダクロメチルの主要代謝経路は、ピリダジン環におけるメチル基の水酸化による代謝物 D の生成と、それに続く抱合体の生成であると考えられた。

(2) 作物残留試験

だいで、トマト等を用いて、ピリダクロメチル及び代謝物 D (抱合体を含む。) 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。

ピリダクロメチルの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したいちご (果実) で認められた 1.64 mg/kg、代謝物 D (抱合体を含む。) の最大残留値は、最終散布 14 及び 21 日後に収穫したメロン (果実) で認められた 0.20 mg/kg であった。(参照 2、13～30)

(3) 家畜代謝試験

①ヤギ

泌乳ヤギ (ブリティッシュザーネン種、雌 1 頭) に [pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを 15.4 mg/kg 飼料相当の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 1 回、血液は試験期間

中経時的に、臓器及び組織は最終投与約 8 時間後に、それぞれ採取された。

無脂肪乳及び乳脂肪中の残留放射能濃度は表 11 に、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表 12 に示されている。

投与放射能は主に糞中に排泄され、尿中に 13.7%TAR、糞中に 48.7%TAR、ケージ洗浄液中に 10.1%TAR 排出された。乳汁及び組織中の残留放射能は、無脂肪乳中で 0.02%TAR、肝臓で 0.68%TAR、腎臓で 0.02%TAR 認められた。

無脂肪乳及び乳脂肪における残留放射能濃度は、投与 4 日以降定常状態となり、投与 7 日の午後に最大値を示したが、いずれも 0.01 µg/g 未満であった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓で高く認められ、筋肉及び脂肪ではいずれも 0.01 µg/g 未満であった。

肝臓において未変化のピリダクロメチル並びに代謝物 D 及び E が認められたほか、未同定代謝物が多数認められたが、各成分は 3.1%TRR 以下であった。腎臓では未変化のピリダクロメチルは認められず、代謝物として D 及び E が認められたほか、未同定代謝物が多数認められたが、各成分は 4.7%TRR 以下であった。

尿及び糞中の代謝物として G 及び H が同定され、ほかに LC/MS による分析の結果、ピリダクロメチルのジヒドロキシ体、ジヒドロキシジヒドロ体、代謝物 D のジヒドロキシ体と推定される成分が認められた。(参照 2、31)

表 11 無脂肪乳及び乳脂肪中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取日	残留放射能濃度 ^a			
	無脂肪乳		乳脂肪	
	午後	午前 ^b	午後	午前 ^b
投与 1 日	0.00237	0.00281	0.00244	0.00363
投与 2 日	0.00209	0.00357	0.00359	0.00478
投与 3 日	0.00270	0.00356	0.00390	0.00507
投与 4 日	0.00456	0.00311	0.00726	0.00366
投与 5 日	0.00401	0.00317	0.00539	0.00322
投与 6 日	0.00240	0.00402	0.00387	0.00481
投与 7 日	0.00500		0.00771	

/: 実施されず

a: ピリダクロメチル換算値

b: 試料採取日の次の日の朝

表 12 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

試料	総残留放射能濃度 ^a	抽出液			抽出残渣
			ピリダクロメチル	代謝物	
乳脂肪 ^b	0.0077	0.0064 [83.5]			0.0013 [16.3]
血液 ^b	0.0982				
血漿 ^b	0.128				
肝臓	1.10	0.510 [46.4]	0.0067 [0.6]	D[0.4]、E[0.3]、 未同定 ^c [63.9]	0.592 [53.9]
腎臓	0.235	0.160 [68.1]	ND	E[0.5]、D[0.3]、 未同定 ^d [64.5]	0.0562 [23.9]
筋肉(脇腹)	0.00929	0.002 ^e [16.4]			0.0098 ^e [78.8]
筋肉(腰部)	0.00927				
脂肪(皮下)	0.00982	0.0042 ^f [43.1]			0.0065 ^f [66.7]
脂肪(腎周囲)	0.00727				
脂肪(大網)	0.00812				

[] : %TRR、ND : 検出されず、/ : 実施されず

a : ピリダクロメチル換算値

b : 投与 7 日に採取

c : 各成分は 3.1%TRR 以下であった。

d : 各成分は 4.7%TRR 以下であった。

e : 脇腹及び腰部筋肉のプール試料

f : 皮下、腎周囲及び大網脂肪のプール試料

②ニワトリ

産卵鶏 (イサブラウン、雌 10 羽) に、[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを 17.1 mg/kg 体重/日 (15.1 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、血液は試験期間中経時的に、臓器及び組織は最終投与約 6 時間後に採取された。

卵中の残留放射能濃度は表 13、臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 89.3%TAR、ケージ洗浄液に 0.74%TAR 排出された。全卵中に 0.11%TAR、臓器及び組織中に 0.24%TAR 認められた。

卵中の残留放射能濃度は、卵白で投与 4 日、卵黄で投与 14 日 (午後) に最大値を示した。投与 1 日の全血及び血漿中放射能濃度は、いずれも投与 0.5 時間後に全血で 0.353 µg/g、血漿で 0.469 µg/g の最大値を示し、その後全血では 7.92 時間、血漿では 6.43 時間の半減期で減少した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓でもっとも高く、次いで脂肪 (腹膜)、皮膚 (皮下脂肪含む) の順であった。

未変化のピリダクロメチルは卵中並びに臓器及び組織中のいずれにおいても

検出された。主要代謝物として、卵、肝臓、筋肉（胸部及び脚部）及び皮膚（皮下脂肪を含む。）にはD及びEが、脂肪（腹膜）にはDが認められたほか、各試料中に未同定代謝物が認められたが、いずれも10%TRR未満であった。

LC/MS分析の結果、排泄物中の代謝物としてDのヒドロキシシステイン抱合体、Dのジヒドロキシジヒドロ体、Eのヒドロキシシステイン抱合体及び代謝物Eのジヒドロキシジヒドロ体が認められた。（参照2、32）

表 13 卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

試料採取日	残留放射能濃度 ^a		
	全卵	卵白	卵黄
投与 2 日	0.00208	0.00256	0.000937
投与 3 日	0.00775	0.0046	0.0168
投与 4 日	0.0221	0.0170	0.0364
投与 5 日	0.0314	0.0118	0.0886
投与 6 日	0.0468	0.0143	0.130
投与 7 日	0.0580	0.0168	0.166
投与 8 日	0.0621	0.0140	0.199
投与 9 日	0.0617	0.00922	0.209
投与 10 日	0.0684	0.0150	0.218
投与 11 日	0.0625	0.00785	0.217
投与 12 日	0.0698	0.0159	0.221
投与 13 日	0.0696	0.0167	0.215
投与 14 日午前	0.0664	0.00936	0.221
投与 14 日午後	0.0676	0.00861	0.234

・卵は各採取日の午後と次の日の午前に採取したものを合わせて試料とした。

^a : ピリダクロルメチル換算値

表 14 臓器及び組織中の残留放射能濃度及び代謝物 (µg/g)

試料	総残留放射能濃度 ^a	抽出液	ピリダクロメチル	代謝物	抽出残渣
卵 ^b	0.0751	0.0452 [60.2]	0.0154 [20.5]	D[7.8]、E[6.8]、 未同定 ^c	0.0246 [32.7]
肝臓	1.44	0.495 [34.4]	0.0487 [3.4]	E[1.3]、D[0.6]、 未同定 ^d	0.870 [60.4]
筋肉(胸部)	0.0181	0.0058 [31.9]	0.0002 [0.9]	E[7.2]、D[0.8]、 未同定 ^e	0.0111 [61.2]
筋肉(脚部)	0.0381	0.0221 [58.0]	0.0111 [29.3]	D[2.1]、E[2.1]、 未同定 ^f	0.0155 [40.7]
脂肪(腹膜)	0.288	0.261 [90.8]	0.206 [71.7]	D[3.3]、未同定 ^g	0.0109 [3.8]
皮膚(皮下脂肪含む)	0.157	0.136 [86.5]	0.0702 [44.8]	D[2.9]、E[2.2]、 未同定 ^h	0.0318 [20.3]

[] : %TRR

a : ピリダクロメチル換算値

b : 投与 12 日の午前に採取

・各成分の最大値は、c : 3.1%TRR、d : 7.2%TRR、e : 0.7%TRR、f : 3.3%TRR、g : 4.8%TRR 及び h : 4.6%TRR であった。

(4) 畜産物残留試験

①ウシ

泌乳牛 [ホルスタイン種、対照群 : 雌 2 頭、投与群 : 一群雌 3 頭 (20 mg/kg 飼料相当投与群のみ 6 頭、うち 3 頭は休薬期間設定群)] に、ピリダクロメチルを 0.07、0.18 及び 0.62 mg/kg 体重/日 (それぞれ 2、6 及び 20 mg/kg 飼料相当) の用量²で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与し、ピリダクロメチルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。休薬期間設定群については、最終投与後 3~14 日間の休薬期間が設けられた。

結果は、別紙 4-①に示されている。

乳汁、無脂肪乳、クリーム、筋肉 (脇腹及び腰部)、肝臓、腎臓及び脂肪 (皮下、腎周囲及び大網) において、ピリダクロメチルの残留値はいずれの試料においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 2、33)

②ニワトリ

産卵鶏 [ハイラインブラウン種、対照群 : 雌 12 羽、投与群 : 一群雌 12 羽 (10 mg/kg 飼料相当投与群のみ雌 24 羽、うち 12 羽は休薬期間設定群) (いずれも 4

² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量 (0.273 mg/kg 飼料) と比較して高かった。

羽で1サブグループを構成)] に、ピリダクロメチルを1、3及び10 mg/kg 飼料の用量³で1日1回、28日間カプセル経口投与し、ピリダクロメチルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。なお、休薬期間設定群については、最終投与後3～15日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙4-②に示されている。

全卵、卵黄及び卵白中におけるピリダクロメチルの残留値は、全て定量限界(0.01 µg/g)未満であった。

臓器及び組織中におけるピリダクロメチルの最大残留値は、脂肪(皮下及び腹部)で0.047 µg/g、筋肉(大腿及び胸部)で0.019 µg/g、肝臓で0.012 µg/g(いずれも10 mg/kg 飼料相当投与群)であった。最終投与後3日のピリダクロメチルの残留値は、いずれの臓器及び組織においても定量限界(0.01 µg/g)未満であった。(参照2、34)

(5) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験及び別紙4の畜産物残留試験の分析値に基づき、ピリダクロメチルをばく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15に示されている(別紙5参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリダクロメチルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表15 食品中から摂取されるピリダクロメチルの推定摂取量

	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)	70.9	43.5	68.8	83.3

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各4匹)に、[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを1 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「低用量」という。)若しくは300 mg/kg 体重(以下[5.(1)]において「高用量」という。)の用量で単回経口投与又はWistar Hannover ラット(一群雌雄各5匹)に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを

³ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量(0.027 mg/kg 飼料)と比較して高かった。

低用量で14日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表16に示されている。

単回経口投与における放射能濃度は、低用量投与群では全血中に比べて血漿中のほうが短時間で C_{max} に達し、速やかに消失した。高用量投与群では、 C_{max} に達するまでの時間に全血中と血漿中で差が認められなかったが、消失は血漿中のほうが速やかであった。全血及び血漿中の $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} は、用量比に応じた増加は認められなかった。全血及び血漿中の C_{max} 並びに $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} は、雄より雌で高い傾向にあった。

反復投与群においては、低用量単回投与群に比べ全血中で C_{max} は8.75~9.95倍、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} は9.64~10.8倍、血漿中で C_{max} は2.10~2.58倍、 $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} は2.99~4.36倍高く、低用量単回投与時と比べ、血液/血漿中濃度比が高く、また雄より雌で高い傾向を示した。 $T_{1/2}$ は、単回投与時と近似した値であった。(参照2、35、36)

表16 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口							
	全血				血漿			
試料	1 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
投与量	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	12	9.50	7	12	4	5.25	7	12
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.0447	0.0882	3.72	7.08	0.0424	0.0570	2.42	4.18
$T_{1/2}$ (hr)	140	131	106	95.7	35.9	40.3	26.0	38.4
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	7.74	15.8	536	979	1.49	2.02	103	193
AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	3.37	7.21	299	566	1.35	1.74	86.1	165
投与方法	反復経口							
試料	全血				血漿			
投与量	1 mg/kg 体重/日							
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	0.25	0.25	2	1				
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.391	0.878	0.0891	0.147				
$T_{1/2}$ (hr)	152	141	46.2	53.4				
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	83.5	155	4.79	8.81				
AUC_{0-t} ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	36.1	69.5	4.03	7.02				

$AUC_{0-\infty}$: 投与時から無限時間まで外挿した AUC

AUC_{0-t} : 投与時から濃度定量可能最終採取時点までの AUC

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5.(1)④b.] において胆汁、尿、ケージ洗浄液、消化管及

びカーカス⁴中放射能の合計から、単回経口投与後 72 時間の吸収率は、雄で少なくとも 96.6%、雌で少なくとも 92.9%であった。（参照 35、36）

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 17 に示されている。

単回経口投与群では、 T_{max} 付近の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、低用量投与群及び高用量投与群で消化管のほか肝臓で高く、低用量投与群の投与 120 時間後及び高用量投与群の投与 72 時間後では血球、肺、血液、肝臓、脾臓等で高い残留が認められた。残留放射能濃度は雄に比べて雌のほうが高い傾向にあった。

反復経口投与群の最終投与 168 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度は、単回経口投与群と同様の傾向が認められた。（参照 2、35、36）

表 17 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与量	試料採取時間	雄	雌
1 mg/kg 体重 (単回経口)	T_{max} 付近 ^a	盲腸(8.44)、小腸(4.64)、大腸(2.57)、胃(0.385)、肝臓(0.381)、脂肪(0.172)、肺(0.167)、脾臓(0.124)、腎臓(0.120)、血球(0.0609)、副腎(0.0539)、血液(0.0454)、甲状腺(0.0426)、体毛及び皮膚(0.0318)、脾臓(0.0317)、坐骨神経(0.0296)、血漿(0.0293)	盲腸(7.89)、小腸(3.86)、大腸(2.53)、胃(0.782)、肺(0.363)、肝臓(0.292)、脾臓(0.245)、子宮(0.233)、脂肪(0.200)、卵巣(0.184)、腎臓(0.177)、血球(0.125)、血液(0.0870)、副腎(0.0627)、甲状腺(0.0620)、坐骨神経(0.0611)、脾臓(0.0595)、体毛及び皮膚(0.0591)、血漿(0.0483)
	投与 120 時間後	血球(0.0471)、肺(0.0291)、血液(0.0247)、脂肪(0.0238)、脾臓(0.0109)、脊髄(0.0108)、肝臓(0.00959)、腎臓(0.00889)、甲状腺(0.00846)、体毛及び皮膚(0.00631)、小腸(0.00602)、脾臓(0.00569)、心臓(0.00555)、大腸(0.00508)、盲腸(0.00431)、胸腺(0.00419)、胃(0.00356)、脳(0.00287)、顎下腺(0.00213)、副腎(0.00148)、筋肉(0.00113)、血漿(0.00089)	血球(0.148)、肺(0.103)、血液(0.0759)、甲状腺(0.0298)、脾臓(0.0265)、腎臓(0.0214)、心臓(0.0141)、肝臓(0.0126)、大腸(0.0124)、盲腸(0.0107)、脊髄(0.0105)、脾臓(0.00924)、小腸(0.00869)、副腎(0.00778)、胃(0.00662)、胸腺(0.00619)、体毛及び皮膚(0.00608)、血漿(0.00505)

⁴ 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。）。

投与量	試料採取時間	雄	雌
300 mg/kg 体重 (単回経口)	T _{max} 付近 ^a	盲腸(1,070)、大腸(260)、小腸(132)、肝臓(23.7)、胃(16.2)、脂肪(12.4)、肺(8.15)、腎臓(6.87)、膵臓(5.89)、血球(4.59)、血液(4.47)、血漿(3.34)	盲腸(881)、大腸(473)、小腸(192)、胃(86.4)、脂肪(57.2)、肝臓(26.1)、坐骨神経(23.7)、肺(16.1)、膵臓(16.1)、卵巣(15.4)、体毛及び皮膚(14.0)、子宮(13.3)、血球(11.8)、副腎(10.3)、腎臓(9.69)、血液(7.74)、胸腺(6.24)、脾臓(5.73)、甲状腺(5.68)、顎下腺(4.77)、心臓(3.50)、血漿(3.38)
	投与 72 時間後	脊髄(9.95)、小腸(6.34)、血球(4.87)、肺(4.35)、盲腸(3.56)、大腸(2.97)、脾臓(2.72)、血液(2.61)、肝臓(2.41)、胸腺(1.34)、腎臓(1.11)、胃(0.863)、心臓(0.728)、精巣(0.444)、顎下腺(0.371)、甲状腺(0.360)、膵臓(0.287)、筋肉(0.128)、血漿(ND)	脊髄(16.7)、血球(9.65)、肺(6.49)、血液(4.73)、胸腺(3.78)、脾臓(3.56)、盲腸(3.21)、大腸(2.81)、小腸(2.34)、肝臓(1.92)、心臓(1.72)、腎臓(1.49)、胃(1.17)、副腎(0.694)、子宮(0.463)、膵臓(0.460) ^b 、卵巣(0.456)、筋肉(0.277)、脳(0.256)、坐骨神経(0.149)、眼球(0.0884)、血漿(ND)
1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	最終投 与 168 時間後	血球(0.383)、血液(0.226)、肺(0.146)、脾臓(0.102)、甲状腺(0.0995)、肝臓(0.0938)、心臓(0.0579)、体毛及び皮膚(0.0377)、胸腺(0.0349)、小腸(0.0333)、盲腸(0.0295)、骨髄(0.0288)、大腸(0.0286)、脂肪(0.0245)、副腎(0.0228)、膵臓(0.0195)、顎下腺(0.0189)、腎臓(0.0187)、カーカス(0.0165)、脳(0.0151)、筋肉(0.0132)、血漿(0.00854)	血球(1.08)、血液(0.636)、肺(0.447)、脾臓(0.304)、心臓(0.136)、甲状腺(0.114)、肝臓(0.0975)、骨髄(0.0712)、副腎(0.0667)、体毛及び皮膚(0.0586)、胸腺(0.0586)、脂肪(0.0573)、膵臓(0.0424)、盲腸(0.0414)、下垂体(0.0406) ^c 、カーカス(0.0390)、大腸(0.0378)、顎下腺(0.0368)、小腸(0.0324)、腎臓(0.0321)、脳(0.0309)、卵巣(0.0309)、筋肉(0.0289)、子宮(0.0284)、胃(0.0205)、血漿(0.0182)

ND：検出されず

a：低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 12 時間後

b：3 匹の平均値

c：4 匹の平均値

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [5. (1)④a.] 並びに胆汁中排泄試験 [5. (1)④b.] で得られた尿、糞、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 18 に示されている。

単回経口投与群では、未変化のピリダクロメチルは尿及び胆汁中には認められず、糞中にも認められなかった。尿中における代謝物は、D (抱合体を含む。)、E、F (抱合体を含む。)、G 等が認められたが、いずれも 5%TAR 未満であった。糞中における主要代謝物として D が認められたほか、D の抱合体、E、F (抱合体を含む。)、G 等が認められた。胆汁中における主要代謝物として D のグルクロン酸抱合体が認められたほか、D (抱合体を含む。)、E、F (抱合体を含む。)

等が認められた。血漿、肝臓及び腎臓中では未変化のピリダクロメチル並びに代謝物 D（抱合体を含む。）及び F（抱合体を含む。）が認められたほか、血漿及び肝臓中で代謝物 G が認められた。

反復経口投与群では、単回経口投与群と同様に、尿中に未変化のピリダクロメチルは認められず、糞中にのみ認められた。尿及び糞中ともに主要代謝物として D が認められたほか、尿中に代謝物 F の水酸化体、糞中に代謝物 D の抱合体及び代謝物 D の酸化的脱塩素化誘導体、F 並びに E が認められた。

ラットにおけるピリダクロメチルの主要代謝経路は、①メチル基の水酸化による代謝物 D の生成とそれに続くカルボキシル化による代謝物 E の生成、②酸化的脱塩素化誘導体の生成、③クロロ基のグルタチオンによる置換後のグルタミン酸及びグリシンの脱離によるシステイン抱合体の生成と N-アセチル化による代謝物 F の生成、④S-メチル化による代謝物 G の生成、⑤各代謝物のグルクロン酸抱合体の生成であると考えられた。（参照 2、35、36）

表 18 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与量	性別	試料 (採取時間)	ピリダク ロメチル	代謝物
1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿 (0~72 hr)	ND	D-glu(0.13)、G(0.10)、D-cys・glu(0.07)、 D-glycylcys・glu(0.06)、F-glu(0.03)、その他 (0.15)
		糞 (0~72 hr)	17.6	D(15.4)、D-cys(4.40)、G(2.80)、F-glu(1.25)、 F(0.37)、D-glycylcys・glu(0.27)、その他(4.40)
	雌	尿 (0~72 hr)	ND	D-glu(1.97)、G(1.15)、D(0.47)、E(0.09)、 D-cys・glu(0.07)、F-glu(0.06)、その他(0.84)
		糞 (0~72 hr)	3.24	D(25.0)、D-cys(4.54)、G(2.54)、F-glu(1.74)、 F(0.43)、D-cys・glu(0.34)、E(0.32) D-glycylcys・glu(0.15)、D-glu(0.06)、その他 (3.41)
300 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿 (0~96 hr)	ND	その他(0.03)
		糞 (0~72 hr)	9.35	D(26.3)、D-cys(3.79)、G(0.37)、F-glu(0.28)、 D-cys・glu(0.04)、E(0.02)、D-glycylcys・ glu(0.02)、F(0.01)、その他(3.79)
	雌	尿 (0~96 hr)	ND	F(0.11)、G(0.08)、D(0.07)、D-glu(0.06)、 D-cys・glu(0.01)、F-glu(0.01)、その他(0.08)
		糞 (0~48 hr)	49.5	D(8.29)、D-cys(1.79)、G(0.08)、F-glu(0.05)、 D-cys・glu(0.04)、その他(2.84)
1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	胆汁 (0~12 hr)	ND	D-glu(35.3)、D-glycylcys・glu(7.66)、D-cys・ glu(6.50)、D(4.30)、F-glu(4.23)、F(1.36)、 E(0.60)、その他(2.07)
	雌	胆汁 (0~24 hr)	ND	D-glu(31.4)、F-glu(2.63)、D-glycylcys・ glu(1.98)、D(1.63)、D-cys(1.56)、E(0.35)、 F(0.28)、その他(4.40)
1 mg/kg 体重/日 (反復経口)	雄	尿 (0~96 hr) ^a	ND	D(0.46)、hyd-F(0.10)
		糞 (0~72 hr) ^a	0.89	D(25.4)、D-sul(13.2)、D-OH(10.5)、F(3.72)、 E(1.69)
	雌	尿 (0~72 hr) ^a	ND	D(1.70)、hyd-F(0.81)
		糞 (0~72 hr) ^a	0.50	D(20.9)、D-sul(8.21)、D-OH(8.02)、F(4.00)

注) その他の値は、単一成分での最大値

ND: 検出されず

D-glu: 代謝物 D のグルクロン酸抱合体

D-sul: 代謝物 D の硫酸抱合体

F-glu: 代謝物 F のグルクロン酸抱合体

D-cys: 代謝物 D のシステイン抱合体

D-cys・glu: 代謝物 D のシステイン・グルクロン酸抱合体

D-glycylcys・glu: 代謝物 D のグリシルシステイン・グルクロン酸抱合体

hyd-F: 代謝物 F の水酸化体

D-OH: 代謝物 D の酸化的脱塩素化誘導体

^a: 最終投与 (14 回目投与) 後の時間

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

単回経口投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 19 に、反復経口投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 20 に示されている。

単回経口投与では、投与量及び性別にかかわらず、投与後 72 時間に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。呼気中には放射能は排出されなかった。

反復経口投与後の尿及び糞中排泄率は、投与回数が多くなるに伴って増加した。（参照 2、35、36）

表 19 単回経口投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	2.37	9.70	0.39	1.19
糞	93.7	86.4	101	94.7
ケージ洗浄液	0.77	2.20	0.17	0.61
組織及びカーカス	0.37	0.62	0.04	0.21
総計	97.2	98.9	102	96.7

表 20 反復経口投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与日数	初回投与後 24 時間		7 日投与後 24 時間		14 日投与後 24 時間	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	1.26	6.16	1.40	5.60	1.96	6.86
糞	34.9	44.4	93.2	73.1	106	77.4
総計	36.2	50.6	94.6	78.7	108	84.3

注) 各投与日当たりの投与量に対する回収率

b. 胆汁中排泄試験

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）に[pyr-¹⁴C]ピリダクロメチルを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 21 に示されている。（参照 2、35）

表 21 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間(hr)	1 mg/kg 体重	
		雄	雌
胆汁	0~6	70.5	53.8
	0~24	83.9	77.4
	0~72	84.5	79.9
尿	0~6	3.01	1.30
	0~24	9.49	9.71
	0~72	9.83	10.5
糞	0~24	5.46	4.69
	0~72	7.74	9.09
ケージ洗浄液 ^a	0~72	1.53	1.21
消化管及びカーカス	72	0.78	1.32
合計	0~72	104	102

^a : 投与後 48 時間に採取したケージ洗浄液、投与 72 時間後に採取したケージごみ及び最終ケージ洗浄液の合計

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

ピリダクロメチル (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 22 に示されている。(参照 2、37)

表 22 急性毒性試験概要 (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 雌 6 匹 ^a	>2,000		投与量 : 2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

/: 実施されず

^a : 溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

<反復投与試験におけるピリダクロメチルの血中濃度について>

動物体内動態試験 [5.(1)] でもみられたように、投与量とピリダクロメチルの血漿中濃度に一貫した線形性は認められなかった。血漿中薬物動態学的パラメータについて、ラットでは雄に比べて雌で投与量当たりの C_{max} 及び AUC の高値が認められ、イヌでは顕著な性差は認められなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験① (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が

実施された。また、1,000、5,000 及び 20,000 ppm 投与群（一群雌雄各 4 匹）を設け、投与 2 日及び試験終了時に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 24 参照）。

表 23 90 日間亜急性毒性試験①（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56	291	1,190
	雌	72	351	1,330

表 24 ピリダクロメチルの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群	雄			雌		
		1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
投与 2 日	T _{max} (hr)	/	7.00	6.50	7.00	6.50	6.50
	C _{max} (ng/mL)	/	8.26	7.37	1.56	9.36	13.0
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	/	30.8	32.1	10.7	57.8	99.2
試験 終了時	T _{max} (hr)	6.00	8.50	8.00	6.00	6.00	8.00
	C _{max} (ng/mL)	0.605	2.67	4.58	1.90	8.37	11.0
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	4.04	13.4	25.2	16.1	76.1	89.2

/: 4 匹全ての結果が定量限界未満のため、算出できなかった
AUC_{0-t}: 投与時から濃度定量可能最終採取時点までの AUC

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量⁵増加並びに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。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：56 mg/kg 体重/日、雌：72 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、38）

⁵ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 25 90 日間亜急性毒性試験①（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ GGT、TP、Alb 及び T.Chol 増加	・ 体重増加抑制(投与 3 週以降累積) ・ GGT ^{§1} 、TP ^{§1} 、Alb 及び T.Chol 増加
5,000 ppm 以上	・ 甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ^{§1} ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§2}	・ 甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ^{§1} ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§2}
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1}：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

^{§2}：5,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験②（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、2,000、5,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

また、2,000、5,000、10,000 及び 20,000 ppm 投与群（一群雌雄各 4 匹）を設け、投与 2 又は 3 日、及び試験終了時に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された。血漿中のピリダクロメチルは、いずれの採血日においても雌に比べて雄のほうが低値であった。

表 26 90 日間亜急性毒性試験②（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	117	312	621	1,230
	雌	136	337	665	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm 未満（雄：117 mg/kg 体重/日未満）、雌で 2,000 ppm（136 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 39）

表 27 90 日間亜急性毒性試験②（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週及び投与 0～9 週以降累積)及び摂餌量減少(投与 1 週)^{§1} ・GGT 増加 ・肝細胞空胞化^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 ・肝細胞空胞化^{§1}
10,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・T. Chol 増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加^{§2} 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§3}及び比重量増加 ・肝細胞肥大^{§3} ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大^{§4} ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが検体投与による影響と考えられた。

§2：10,000 ppm 投与群においては統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§3：5,000 ppm 投与群においては統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§4：2,000 ppm 投与群においては統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

90 日間亜急性毒性試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は雄で 56 mg/kg 体重/日、雌で 72 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1,500、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

また、1,500、3,500 及び 7,000 ppm 投与群（一群雌雄各 16 匹）を設け、投与 2 及び試験終了時に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された。血漿中のピリダクロメチルは、いずれの採血日においても投与量に依存した増加を示した。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	216	517	995
	雌	252	650	1,150

1,500 ppm 投与群の雌で肝比重量の増加が、1,500 ppm 投与群の雄及び 3,500 ppm 投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量増加が、3,500 ppm 投与群の雌で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。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、7,000 ppm 投与群の雌で T.Chol 増加、肝臓の絶対及び比重量増加、

肝細胞肥大並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 1,500 ppm (216 mg/kg 体重/日)、雌で 3,500 ppm (650 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 40)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口投与 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、投与 1 日及び試験終了時に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された (血漿中薬物動態学的パラメータは表 29 参照)。

表 29 ピリダクロメチルの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群	雄			雌		
		100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日
投与 1 日	T _{max} (hr)	4.0	4.0	4.0	3.0	4.5	3.0
	C _{max} (ng/mL)	5.50	68.9	786	6.13	77.4	375
	AUC _{0-t} (hr・ ng/mL)	19.2	218	5,500	16.5	298	2,300
試験 終了時	T _{max} (hr)	8.5	2.0	2.0	9.5	7.0	10
	C _{max} (ng/mL)	14.2	21.8	67.2	17.7	33.7	84.2
	AUC _{0-t} (hr・ ng/mL)	153	238	809	124	484	1,010

AUC_{0-t} : 投与時から濃度定量可能最終採取時点までの AUC

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で GGT 増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2、41)

表 30 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ T.Bil 増加	・ 体重増加抑制(投与期間中の累積) ^{§1}
300 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制(投与期間中の累積) ^{§1} ・ ALT ^{§1} 及び TG 増加 ・ Alb 及び A/G 比 ^{§2} 減少	・ ALT ^{§1} 、ALP 及び T.Bil 増加
100 mg/kg 体重/日以上	・ ALP 及び GGT 増加 ・ 肝絶対 ^{§3} 及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§4}	・ GGT 及び TG 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ^{§3}

§1：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：300 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§3：100 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§4：100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

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）を用いたカプセル経口投与（原体：0、10、50 及び 300 mg/kg 体重/日）による 1 年間慢性毒性試験が実施された。また、投与 1、181 及び 358 日に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された（血漿中薬物動態学的パラメータは表 31 参照）。

表 31 ピリダクロメチルの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群	雄			雌		
		10 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	50 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日
1	T _{max} (hr)	1.3	3.8	2.5	2.3	1.5	2.5
	C _{max} (ng/mL)	1.96	4.33	253	0.839	6.31	244
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	4.94	16.1	752	3.78	33.5	1,000
181	T _{max} (hr)	2.8	2.8	5.0	2.8	3.8	2.5
	C _{max} (ng/mL)	1.34	11.0	25.8	1.14	2.73	9.64
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	17.1	86.2	351	4.17	7.67	86.3
358	T _{max} (hr)	3.5	4.8	7.00	1.0	3.3	4.5
	C _{max} (ng/mL)	0.559	5.34	12.8	0.521	2.11	22.7
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	5.42	60.9	182	2.46	25.3	380

AUC_{0-t}：投与時から濃度定量可能最終採取時点までの AUC

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量の増加、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。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALT 及び ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、42)

表 32 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 25 週以降) ・ TG 増加 ・ Alb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT^{§1} 増加 ・ Alb 及び A/G 比減少
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob、ALT^{§2} 及び ALP^{§2} 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT^{§2}、ALP^{§2} 及び TG^{§1} 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加^{§2} ・ 小葉中心性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1: 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2: 50 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (発がん性試験群: 一群雌雄各 65 匹、52 週と殺群: 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌投与 (原体: 0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 33 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。また、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm 投与群 (一群雌雄各 5 匹) を設け、投与 1、183 及び 364 日に採血して、ピリダクロメチルの血漿中濃度が測定された (血漿中薬物動態学的パラメータは表 34 参照)。

表 33 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		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性試験群	雄	8	87	451	916
		雌	10	99	516	1,060
	52 週と殺群	雄	9	92	488	976
		雌	11	111	576	1,190

表 34 ピリダクロメチルの血漿中薬物動態学的パラメータ

採取日	投与群	雄			雌		
		2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
1	T _{max} (hr)	14.0	7.60	6.50	6.00	6.00	6.40
	C _{max} (ng/mL)	3.27	8.03	9.73	6.54	18.1	19.2
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	29.4	69.2	86.9	56.1	141	155
183	T _{max} (hr)	/	8.00	9.00	10.0	9.60	10.0
	C _{max} (ng/mL)	/	3.69	7.38	5.25	8.84	12.7
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	/	30.5	46.5	43.8	81.4	120
364	T _{max} (hr)	/	6.00	14.0	6.40	11.0	9.60
	C _{max} (ng/mL)	/	3.95	5.72	7.98	11.2	12.5
	AUC _{0-t} (hr・ng/mL)	/	34.7	46.2	66.6	94.9	116

/: 算出せず

AUC_{0-t}: 投与時から濃度定量可能最終採取時点までの AUC

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 35 に、甲状腺、肝臓、腎臓及び子宮における腫瘍の発生頻度は表 36 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の有意な増加が、同投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫並びに甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の合計の発生頻度の増加傾向が認められた。

20,000 ppm 投与群の雌で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の増加傾向が認められた。いずれも統計学的有意差はなかったものの、試験実施施設の背景データの上限又はそれを超えて認められたこと、10,000 ppm 以上投与群の雌で前がん病変である非再生性肝細胞過形成の発生頻度増加が認められたことから、検体投与による影響と考えられた。

20,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜間質ポリープの発生頻度増加が認められ、試験実施施設の背景データ範囲の上限を超えており、検体投与の影響と考えられた。しかし、げっ歯類の子宮内膜間質ポリープは形態学的及び病態学的にヒトとは異なり⁶、ヒトへの外挿性は低いと考えられた。

20,000 ppm 投与群の雄で腎脂肪肉腫の発生頻度増加が認められ、試験実施施設の背景データの範囲の上限を超えていた。腎臓における脂肪肉腫は、一般的に加齢に伴って認められ^{7, 8}、また、脂肪腫の発生も認められなかったことから、腎脂肪肉腫の増加は偶発的なものと考えられた。

⁶ Davis B.: Endometrial stromal polyps in rodents: biology, etiology, and relevance to disease in women. Toxicol Pathol 2012; 40(3): 419-424.

⁷ Gordon LR.: Spontaneous lipomatous tumors in the kidney of the Crl:CD(SD) Rat. Toxicol Pathol 1986; 14(2): 175-182.

⁸ Greaves P. "Urinary Tract". Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation. 4th ed., Academic Press 2012; p.537-584.

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で GGT 増加、汎小葉性肝細胞肥大等、雌で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺コロイド変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 200 ppm（雄：8 mg/kg 体重/日、雌：10 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、43）

（ラットの甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌及び肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生メカニズムに関しては [12. (1)～(4)] を参照。）

表 35-1 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
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ Glob 増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成^{§1}
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 及び TP 増加 ・ 体重増加抑制(投与 3 週以降) ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大 ・ 肝のう胞状変性 ・ び慢性肝細胞脂肪変性 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Alb 及び GGT^{§1} 増加 ・ 体重増加抑制(投与 6 週以降) ・ 甲状腺比重量増加 ・ 非再生性肝細胞過形成^{§1} ・ 甲状腺ろ胞のう胞 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加^{§2} ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 汎小葉性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 及び TP 増加 ・ 肝絶対^{§2} 及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺コロイド変性
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：2,000 ppm 投与群において統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 35-2 52 週と殺群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0～11 週累積) ・Glob 増加 ・甲状腺絶対重量増加
10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 及び TP 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・び慢性肝細胞脂肪変性 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb 及び GGT^{§1} 増加 ・甲状腺比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・甲状腺コロイド減少及び変性
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加^{§2} ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 及び TP 増加 ・肝絶対^{§2} 及び比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：2,000 ppm 投与群において統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 36 甲状腺、肝臓、腎臓及び子宮における腫瘍の発生頻度

臓器	性別	所見	投与量(ppm)					背景データ
			0	200	2,000	10,000	20,000	
甲状腺	雄	検査動物数	63	65	64	65	64	9 対照群 557 例 (2011～2015 年)
		ろ胞細胞腺腫	4 (6.3%)	2 (3.1%)	3 (4.7%)	3 (4.6%)	8 (12.5%)	(1.7%～9.2%)
		多発性ろ胞細胞腺腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.1%)	
		ろ胞細胞癌	1 (1.6%)	1 (1.5%)	6 (9.4%)	7 (10.8%)	3 (4.7%)	(0%～5%)
		合計 ^a	5 (7.9%)	3 (4.6%)	9 (14.1%)	10 (15.4%)	13 (20.3%)	(3%～9.2%)
	雌	検査動物数	65	65	65	65	65	9 対照群 561 例 (2011～2015 年)
		ろ胞細胞腺腫	0 (0%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	9* [#] (13.8%)	(0%～4.7%)
		多発性ろ胞細胞腺腫	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0 (0%)	
		ろ胞細胞癌	2 (4.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0 (0%)	(0%～1.6%)
		合計 ^a	2 (4.6%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	9 (13.8%)	(0%～6.3%)

臓器	性別	所見	投与量(ppm)					背景データ
			0	200	2,000	10,000	20,000	
肝臓	雄	検査動物数	65	65	64	65	65	
		肝細胞腺腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	
		肝細胞癌	0 (0%)	2 (3.1%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	
		多発性肝細胞癌	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	
		合計 ^b	1 (1.5%)	3 (4.6%)	1 (1.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	
	雌	検査動物数	65	65	65	65	65	9 対照群 562 例 (2011~2015 年)
		肝細胞腺腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	(0%~3.1%)
		肝細胞癌	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	(0%)
		多発性肝細胞癌	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
		合計 ^b	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	(0%~3.1%)
腎臓	雄	検査動物数	65	65	65	65	65	
		脂肪肉腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 [#] (4.6%)	(0%)
	雌	検査動物数	65	65	65	65	65	
		脂肪肉腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
子宮	雌	検査動物数	65	65	65	65	64	9 対照群 562 例 (2011~2015 年)
		子宮内膜間質ポリープ	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	10 ^{*#} (15.6%)	(0%~11.7%)
		多発性子宮内膜間質ポリープ	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	
		子宮内膜間質肉腫	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	
		合計 ^c	2 (3.1%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	6 (9.2%)	10 (15.6%)	

/: データなし、()内は発生頻度

a: 甲状腺ろ胞細胞腺腫、多発性ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の発生頻度の合計

b: 肝細胞腺腫、肝細胞癌及び多発性肝細胞癌の発生頻度の合計

c: 子宮内膜間質ポリープ、多発性子宮内膜間質ポリープ及び子宮内膜間質肉腫の発生頻度の合計

*: p<0.05 [群間検定(Peto 検定)]

#: p<0.025 [傾向検定(Peto 検定)]

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、700、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照) による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群			700 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性試験群	雄	83	242	848
		雌	114	317	1,110
	52 週と殺群	雄	84	238	866
		雌	122	299	1,070

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 38 に、肝臓、肺及びハーダー腺における腫瘍の発生頻度は表 39 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雄で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の増加が、7,000 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の増加傾向が認められた。このうち、肝細胞腺腫及び肝細胞癌のいずれにおいても統計学的有意差は認められなかったが、試験実施施設の背景データの範囲の上限を超えて認められたこと、用量依存性が認められたこと及び前がん病変である好酸性変異肝細胞巢の発生頻度の増加傾向が認められたことから、検体投与による影響と考えられた。

700 ppm 投与群の雄で肺細気管支・肺胞上皮腺腫、2,000 ppm 以上投与群の雄で肺細気管支・肺胞上皮腺腫、2,000 ppm 投与群の雄で肺細気管支・肺胞上皮腺腫並びに肺細気管支・肺胞上皮腺腫及び肺細気管支・肺胞上皮腺腫の合計の発生頻度が試験実施施設の背景データの上限を超えて認められたが、統計学的有意差がなかったこと及び用量依存性が認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

2,000 ppm 以上投与群の雄でハーダー腺腺腫の発生頻度が試験実施施設の背景データの上限を超えて認められたが、用量依存性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

52 週と殺群において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、700 ppm 投与群の雌で肝比重量の増加、発がん性試験群において 700 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、700 ppm 投与群の雄で肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する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⁹。

⁹ 本試験において血液生化学的検査は行われていないが、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7. (3)] において、3,500 ppm 以下投与群で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化は認められず、7,000 ppm 投与群で認められた T.Chol 増加の程度は軽度であった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 700 ppm (雄：83 mg/kg 体重/日、雌：114 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、44) (マウスの肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生メカニズムに関しては [12.(5)~(8)] を参照。)

表 38-1 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺/上皮小体比重量増加 ・小葉中心性肝細胞変性[§] ・肝細胞色素沈着 ・甲状腺コロイド変性 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・好酸性変異肝細胞巣[§] ・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成[§]
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
700 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 38-2 52 週と殺群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・甲状腺コロイド変性[§]
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 39 肝臓、肺及びハーダー腺における腫瘍の発生頻度

臓器	性別	所見	投与量(ppm)				背景データ
			0	700	2,000	7,000	
肝臓	雄	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		肝細胞腺腫	1(2%)	3(6%)	7(14%)	7(14%)	(3.33%~8%)
		肝細胞癌	0(0%)	1(2%)	1(2%)	3(6%)	(0%~4%)
		合計 ^a	1(2%)	4(8%)	8*(16%)	10*(20%)	(2%~10%)
	雌	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		肝細胞腺腫	0(0%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	(0%~2%)
		肝細胞癌	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
		合計 ^a	0(0%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	

臓器	性別	所見	投与量(ppm)				背景データ
			0	700	2,000	7,000	
肺	雄	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		細気管支・肺胞 上皮腺腫	4(8%)	12(24%)	9(18%)	8(16%)	(2%~8.1%)
		細気管支・肺胞 上皮腺癌	3(6%)	1(2%)	8(16%)	4(8%)	(2%~6%)
		合計 ^b	7(14%)	12(24%)	14(28%)	12(24%)	(8%~24%)
	雌	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		細気管支・肺胞 上皮腺腫	3(6%)	5(10%)	9(18%)	6(12%)	(1.67%~14%)
		細気管支・肺胞 上皮腺癌	3(6%)	1(2%)	1(2%)	1(2%)	(2%~6%)
		合計 ^b	5(10%)	6(12%)	10(20%)	7(14%)	(6%~22%)
ハーダー腺	雄	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		腺腫	1(2%)	4(8%)	8*(16%)	6(12%)	(2%~6%)
		腺癌	1(2%)	1(2%)	0(0%)	0(0%)	0%
		合計 ^c	2(4%)	4(8%)	8(16%)	6(12%)	
	雌	検査動物数	50	50	50	50	5 対照群 260 例 (2000~2016 年)
		腺腫	0(0%)	0(0%)	2(4%)	2(4%)	(1.67%~6%)
		腺癌	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0%
		合計 ^c	0(0%)	0(0%)	2(4%)	2(4%)	

/: 記載なし、()内は発生頻度

a: 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度の合計

b: 細気管支・肺胞上皮腺腫及び細気管支・肺胞上皮腺癌の発生頻度の合計

c: ハーダー腺腺腫及びハーダー腺腺癌の発生頻度の合計

*: p<0.05 [群間検定(Peto 検定)]

9. 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)を用いた混餌投与(原体: 0、600、4,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 40 参照)による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 40 2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	36	242	1,270
		雌	39	257	1,320
	F ₁ 世代	雄	46	311	1,670
		雌	47	321	1,730

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、親動物では 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められ、児動物では 20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は親動物で 600 ppm (P 雄 : 36 mg/kg 体重/日、P 雌 : 39 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 46 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 47 mg/kg 体重/日)、児動物で 4,000 ppm (P 雄 : 242 mg/kg 体重/日、P 雌 : 257 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 311 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 321 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 2、45)

表 41 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	20,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・肝絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・甲状腺絶対及び比重量増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・甲状腺絶対及び比重量増加
	4,000 ppm 以上	・甲状腺絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・汎小葉性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・小葉中心性 [§] 及び汎小葉性肝細胞肥大	・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大
	600 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	4,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 20,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口投与 (原体 : 0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、46)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口投与 (原体 : 0、250、

500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液) して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 500 mg/kg 体重/日以上投与群で排糞減少 (500 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 15 日以降、1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 13 日以降) 及び摂餌量減少 (500 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 14 日以降、1,000 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 8 日以降) が、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 16~17 日) が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、47)

10. 遺伝毒性試験

ピリダクロメチル (原体) 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肺由来細胞 (CHL/IU) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 42 に示されている。

CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性の結果が認められた。しかし、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及び細菌を用いた復帰突然変異試験の結果が陰性であったことから、ピリダクロメチルに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 2、48~50)

表 42 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<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)	156~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性 ^a
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	0.938~7.50 µg/mL(-S9) (6時間処理) 30.0~50.0 µg/mL(+S9) (6時間処理)	陽性 ^b
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (2,000 mg/kg 体重投与群は投与 24 及び 48 時間後、500 及び 1,000 mg/kg 体重投与群は投与 24 時間後に標本作成)	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

^a：-S9 の 156 µg/プレート以上及び+S9 の 313 µg/プレート以上で沈殿がみられた。

^b：染色体構造異常は示さないが、数的異常の誘発が認められた。

1 1. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

ピリダクロメチル（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 43 に示されている。（参照 2、51、52）

表 43 急性毒性試験概要（経皮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 ^a	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 3 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		5.45	5.45	

^a : 24 時間閉塞塗布

^b : 4 時間ばく露（ダスト）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験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軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陽性であった。（参照 2、53～55）

1 2. その他の試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8. (2)] において、甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌及び肝細胞腺腫/肝細胞癌が、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験 [8. (3)] において、肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度増加が認められたことから、甲状腺及び肝臓に対するピリダクロメチルの作用機序検討試験が実施された。

(1) 肝臓及び甲状腺に対する経時的影響試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）にピリダクロメチルを 7、14 及び 28 日間混餌投与（原体：0 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照）して、肝臓及び甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する経時的な影響が検討された。

表 44 肝臓及び甲状腺に対する経時的影響試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 ^a		7日間投与群	14日間投与群	28日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,100	1,090	1,040
	雌	1,120	1,250	1,200

a : 投与量はいずれの投与群も 20,000 ppm

各投与群で認められた影響は表 45 に示されている。

ほとんどの検査項目は、7日間投与群でほぼ最大値を示し、投与期間に依存した影響は雄における小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度増加のみであった。肝細胞増殖率は、7日間投与群の雌雄で対照群に比べて 3.8~4.6 倍に増加したが、14日間投与群では影響は認められず、一過性の変化であった。（参照 2、56）

表 45 各投与群で認められた影響

検査項目		性別	7日間投与群	14日間投与群	28日間投与群
体重 増加量	投与 0~2 日	雄	73**	118	78
	投与 0~7 日		86	96	75
	投与 0~14 日		—	96	71*
	投与 0~28 日		—	—	76*
	投与 0~2 日	雌	35**	-171	-31
	投与 0~7 日		62**	67	66
	投与 0~14 日		—	80	69
	投与 0~28 日		—	—	65**
摂餌量	投与 2 日	雄	87	88**	84**
	投与 5、6 又は 7 日		109(投与 6 日)	104(投与 5 日)	97(投与 7 日)
	投与 13 日		—	102	—
	投与 28 日		—	—	96
	投与 2 日	雌	64*	79	70**
	投与 5、6 又は 7 日		107(投与 6 日)	103(投与 5 日)	95(投与 7 日)
	投与 13 日		—	102	—
	投与 28 日		—	—	97
血清中 ホルモン 濃度	TSH	雄	171*	160*	195**
	総 T ₃		83*	100	83*
	総 T ₄		105	102	80*
	TSH	雌	158*	181**	188**
	総 T ₃		88	89*	88*
	総 T ₄		106	93	103
臓器重量	肝絶対重量	雄	123**	136**	121**
	肝比重量		123	138**	129**
	肝絶対重量	雌	117**	129**	121**
	肝比重量		119**	131**	129**
病理組織学 的所見	小葉中心性肝細胞肥大	雄	1/10 例	4/10 例#	7/9 例##
	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大		8/10 例##	8/10 例##	5/9 例##
	小葉中心性肝細胞肥大	雌	2/10 例	6/10 例##	4/10 例#
	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大		8/10 例##	7/10 例##	9/10 例##

検査項目		性別	7日間投与群	14日間投与群	28日間投与群
細胞増殖率	肝細胞 BrdU 標識率	雄	383**	69	—
	甲状腺ろ胞上皮細胞 BrdU 標識率		—	146*	110
	肝細胞 BrdU 標識率	雌	460**	156	—
	甲状腺ろ胞上皮細胞 BrdU 標識率		—	242**	290**
肝遺伝子発現	CYP1A1	雄	176	626**	1,400*
	CYP2B/2		32,800**	33,600**	37,300**
	CYP3A1		290**	380**	305**
	CYP3A2		173	218*	270**
	CYP4A1		93	68	84
	UGT1A1		218**	199**	271**
	UGT1A6		315**	359**	449**
	UGT2B1		958**	710**	1,020**
	CYP1A1	雌	142	131	580
	CYP2B/2		19,500*	14,700**	18,700*
	CYP3A1		2,170**	1,550**	2,100**
	CYP3A2		287**	71	193
	CYP4A1		92	77	89
	UGT1A1		275**	194**	267**
UGT1A6	305**		353*	381**	
UGT2B1	632**		411**	516**	

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

— : 検査されず

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

: $p < 0.05$ 、## : $p < 0.01$ (Wilcoxon 順位和検定)

(2) 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) にピリダクロメチルを 7 日間混餌投与 (原体 : 0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照) して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照として PB (1,000 ppm) が 7 日間混餌投与された。なお、20,000 ppm 投与群には、7 日間の回復群 (一群雌雄各 6 匹) が設けられた。

表 46 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (ラット) の平均検体摂取量

検体		ピリダクロメチル					PB
投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	20,000 ppm 回復群	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.3	100	481	949	1,060	52.4
	雌	12.6	125	566	1,080	1,240	65.1

各投与群で認められた影響は表 47 に示されている。

各投与群において、用量依存的な肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇、細胞増殖率の上昇、mRNA 発現の亢進及び代謝酵素活性の亢進が認められた。

最高用量 20,000 ppm 投与群で認められた体重増加抑制、肝臓の絶対及び比重量増加並びに各種 CYP 遺伝子 mRNA 発現の亢進は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。(参照 2、57)

表 47 各投与群で認められた影響

検査項目		性別	ピリダクロメチル				PB
			200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	1,000 ppm
体重増加量	投与 0～2 日	雄	107	105	74	55*	128*
	投与 0～7 日		107	118	112	98	102
	投与 0～2 日	雌	92	105	72	53**	134**
	投与 0～7 日		102	96	72	74	103
摂餌量	投与 2 日	雄	97	93	82**	76**	104
	投与 7 日		97	98	99	102	98
	投与 2 日	雌	106	104	84	78*	121**
	投与 7 日		104	105	101	100	102
臓器重量	肝絶対重量	雄	98	104	121**	119**	120**
	肝比重量		98	103	121**	119**	119**
	肝絶対重量	雌	102	106	110*	120**	118**
	肝比重量		101	106	113**	122**	117**
病理組織学的所見	小葉中心性肝細胞肥大	雄	0/10 例	0/10 例	3/10 例	8/10 例##	10/10 例##
	肝細胞滑面小胞体増生		—	—	—	2/2 例	1/2 例
	肝細胞滑面小胞体拡張		—	—	—	1/2 例	0/2 例
	小葉中心性肝細胞肥大	雌	0/10	2/10 例	3/10 例	6/10 例##	9/10 例##
肝細胞滑面小胞体増生	—		—	—	1/2 例	1/2 例	
肝細胞滑面小胞体拡張	—		—	—	1/2 例	0/2 例	
肝細胞増殖率	BrdU 標識率	雄	104	120	217	244*	619**
		雌	164**	174**	265**	403**	374*
肝遺伝子発現	CYP2B1/2	雄	661*	4,580*	15,000*	24,100*	32,600**
	CYP3A1		107	137	219*	262*	579**
	CYP3A2		129	236*	220*	256**	306**
	CYP2B1/2	雌	626*	5,430*	13,300*	18,200*	16,500**
	CYP3A1		145	437*	1,460*	1,820*	1,160**
	CYP3A2		386*	1,970*	4,170*	8,390*	12,200*
肝代謝酵素活性	PROD	雄	131	210	817*	1,020*	1,800**
	BROD		186	455*	1,960*	2,430*	5,090**
	PROD	雌	133	589*	1,030*	1,090*	1,840**
	BROD		133	422*	706*	656*	1,430**

検査項目		性別	ピリダクロメチル				PB
			200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	1,000 ppm
血漿中濃度 (ng/mL)	ピリダクロメチル	雄	<LOQ ^a	5.2±1.22	9.3±2.03	18.8±12.2	—
		雌	23.0±6.68	21.8±11.6	44.8±8.72	36.6±15.6	—
	代謝物 D	雄	<LOQ ^a	1.0±0.59	2.1±1.33	1.6±0.50	—
		雌	<LOQ ^a	0.6±0.46	2.2±1.58	2.3±1.23	—
	代謝物 E	雄	<LOQ ^b	<LOQ ^b	69.2±25.8	49.3±27.8	—
		雌	<LOQ ^b	<LOQ ^b	<LOQ ^b	<LOQ ^b	—

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見及び血漿中濃度を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

— : 検査されず

<LOQ : 定量限界未満 (a : <0.1 ng/mL、b : <10 ng/mL)

* : p<0.05、** : p<0.01 (Bartlett 検定/Dunnett 又は Steel 検定、F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (Wilcoxon 順位和検定)

(3) 甲状腺に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) にピリダクロメチルを 14 日間混餌投与 (原体 : 0、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照) して、甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照として PB (1,000 ppm) が雌雄各 20 匹に 14 日間混餌投与された。なお、20,000 ppm 投与群には、14 日間回復群 (一群雌雄各 10 匹) が設けられた。

表 48 甲状腺に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (ラット) の平均検体摂取量

検体		ピリダクロメチル					PB	
投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	20,000 ppm 回復群	1,000 ppm	1,000 ppm 回復群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	107	525	1,060	1,080	51.0	53.6
	雌	12.7	125	590	1,210	1,250	65.9	70.3

各投与群で認められた影響は表 49 に示されている。

各投与群において、用量依存的な病理組織学的所見の頻度上昇、肝臓での各種 UGT 遺伝子 mRNA 発現の亢進等が認められた。

最高用量 20,000 ppm 投与群で認められた肝臓の絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖率増加及び肝遺伝子 mRNA 発現量増加は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。(参照 2、58)

表 49 各投与群で認められた影響

検査項目		性別	ピリダクロメチル				PB
			200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm	1,000 ppm
体重増加量	投与 0~2 日	雄	104	97	87	87	218**
	投与 0~7 日		98	114	91	91	93
	投与 0~14 日		99	105	94	95	94
	投与 0~2 日	雌	140	63	123	31	383**
	投与 0~7 日		102	94	100	70	198**
	投与 0~14 日		113	98	102	84	104
摂餌量	投与 2 日	雄	100	97	91	93	104
	投与 7 日		98	101	99	101	92
	投与 14 日		97	102	101	101	94
	投与 2 日	雌	99	94	81**	85*	123**
	投与 7 日		102	99	97	101	108
	投与 14 日		103	99	101	99	99
血清中 ホルモン濃度	TSH	雄	82	109	226*	181	179*
	総 T ₃		120	100	120	120	100
	総 T ₄		95	93	97	91	90
	TSH	雌	126	179*	229**	252**	212*
	総 T ₃		100	88	88*	75**	88
	総 T ₄		103	117	86	104	90
臓器重量	甲状腺絶対重量	雄	109	109	109	109	114
	甲状腺比重量		109	113	113	113	117
	肝絶対重量		98	109	116**	128**	129**
	肝比重量		99	109*	119**	130**	131**
	甲状腺絶対重量	雌	106	100	106	124	106
	甲状腺比重量		108	102	109	123*	109
	肝絶対重量		106	110	120**	131**	132**
	肝比重量		105	110*	121**	133**	130**
病理組織学的 所見	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	雄	0/10 例	1/10 例	6/10 例##	7/10 例##	7/10 例##
	小葉中心性肝細胞肥大		0/10 例	0/10 例	2/10 例	8/10 例##	10/10 例##
	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	雌	0/10 例	1/10 例	3/10 例	7/10 例##	7/10 例##
	小葉中心性肝細胞肥大		0/10 例	1/10 例	5/10 例#	7/10 例##	10/10 例##
甲状腺ろ胞 上皮細胞増殖率	BrdU 標識率	雄	100	70	56	80	96
		雌	178	315**	235**	227**	401**
肝遺伝子発現	UGT1A1	雄	93	137	139	189**	138
	UGT1A6		115	190*	275*	463*	283**
	UGT2B1		397*	690*	878*	1,410*	1,140**
	UGT1A1	雌	86	156	160	172	125
	UGT1A6		91	116	257*	454*	296**
	UGT2B1		186*	338*	516*	416*	431**
肝代謝酵素 活性	T ₄ -UGT	雄	143	214**	350**	286**	329**
		雌	140	200**	220**	210**	100

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発現頻度で表されている。

* : p<0.05、** : p<0.01 (Bartlett 検定/Dunnett 又は Steel 検定、F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (Wilcoxon 順位和検定)

(4) パークロレイト放出試験（ラット）

SD ラット（一群雄 16 匹）にピリダクロメチルを 30～32 日間混餌投与（原体：0、2,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照）して、パークロレイト放出試験が実施された。陽性対照として、TPO 又は NIS 阻害作用を有し、甲状腺ホルモン合成に直接作用する PTU（2,000 ppm）及び肝臓の薬物代謝酵素を介して間接的に作用する PB（1,000 ppm）が混餌投与された。最終投与後に、全ての動物に Na¹²⁵I を腹腔内投与した。Na¹²⁵I 投与 6 時間後に生理食塩液又は過塩素酸カリウム液（10 mg/kg 体重）を各 6 匹に腹腔内投与し、血液、甲状腺及び肝臓を採取して、重量当たりの甲状腺放射線量を重量当たりの血液中放射線量で除して、放射線量比が算出された。

表 50 パークロレイト放出試験（ラット）の平均検体摂取量

検体		ピリダクロメチル		PTU	PB
投与群		2,000 ppm	20,000 ppm	2,000 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	104	1,030	69.8	52.5

パークロレイト放出試験における放射線量比（甲状腺/血液）の結果は表 51 に示されている。

検体及び PB 投与群では、体重及び摂餌量に影響はみられず、肝臓の絶対及び比重量増加が認められた。PTU 投与群では投与 1～4 週に体重及び摂餌量減少が認められた。甲状腺絶対及び比重量は、検体の 20,000 ppm、PTU 及び PB 投与群で増加を示した。

検体投与群では、20,000 ppm 投与群の生理食塩液処置動物で甲状腺への ¹²⁵I の取り込みが増加傾向を示し、この取り込みは過塩素酸カリウム液処置の影響を受けなかった。陽性対照の PB 投与群で、検体投与群と同様の傾向が認められたことから、ピリダクロメチルは、PB と同様に TPO 又は NIS 阻害作用がなく、甲状腺ホルモン合成には直接作用しないと考えられた。（参照 2、59）

表 51 パークロレイト放出試験における放射線量比

検査項目		対照群	ピリダクロメチル		PTU	PB
			2,000 ppm	20,000 ppm	2,000 ppm	1,000 ppm
生理食塩液 処置 ^a	甲状腺(cpm)	—	127	162	24*	183*
	甲状腺(cpm/g)	—	109	117	9**	136
	血液(cpm/g)	—	97	94	167**	88
	放射線量比 (甲状腺/血液)	—	115	122	5**	152
過塩素酸 カリウム処置 ^b	甲状腺(cpm)	139	135	151	33**	78
	甲状腺(cpm/g)	140	129	160	25*	78
	血液(cpm/g)	104	108	103	105	97
	放射線量比 (甲状腺/血液)	131	115	155	31**	81

— : 検査されず

a : 各数値は、対照群の測定値を 100 としたときの値。

b : 各数値は、生理食塩液処置動物における測定値を 100 としたときの値。

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnett/Steel 又は Student t/Aspin Welch 検定)

(5) 肝臓及び甲状腺に対する経時影響試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) にピリダクロメチルを 7、15 及び 29 日間混餌投与 (原体 : 0 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 52 参照) して、肝臓及び甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する経時的な影響が検討された。

表 52 肝臓及び甲状腺に対する経時的影響試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 ^a		7 日間投与群	15 日間投与群	29 日間投与群
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,020	1,010	1,040
	雌	1,180	1,190	1,180

a : 投与量はいずれの投与群も 7,000 ppm

各投与群で認められた影響は表 53 に示されている。

ほとんどの検査項目は、7 日間投与群でほぼ最大値を示し、投与期間に依存した影響は認められなかった。

肝細胞増殖率は、7 日間投与群の雌雄で対照群に比べて 5.6~13.1 倍に増加したが、15 日間投与群では雄で約 2 倍の増加を示したことから、一過性の変化と考えられた。(参照 2、60)

表 53 各投与群で認められた影響

検査項目		性別	7日間投与群	15日間投与群	29日間投与群
体重増加量	投与 0～3 日	雄	92	100	133
	投与 0～7 日		107	162	86
	投与 0～15 日		—	91	67
	投与 0～29 日		—	—	89
	投与 0～2 日	雌	123*	217*	140
	投与 0～7 日		156**	209**	140
	投与 0～15 日		—	117	113
	投与 0～28 日		—	—	96
摂餌量	投与 2 日	雄	107	93	104
	投与 6 日		102	102	107
	投与 14 日		—	102	113
	投与 28 日		—	—	102
	投与 2 日	雌	105	124	121
	投与 6 日		140*	117*	114
	投与 14 日		—	113*	104
	投与 28 日		—	—	102
血清中 ホルモン濃度	TSH	雄	137	103	97
	T ₃		120*	140**	120**
	T ₄		130	118	100
	TSH	雌	100	93	88
	T ₃		117	100	117
	T ₄		95	92	75**
臓器重量	肝絶対重量	雄	139**	135**	141**
	肝比重量		138**	137**	141**
	肝絶対重量	雌	155**	154**	146**
	肝比重量		146**	152**	145**
病理組織学的 所見	小葉中心性肝細胞肥大	雄	4/10 例#	4/10 例#	3/10 例
	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大		0/10 例	0/10 例	0/10 例
	小葉中心性肝細胞肥大	雌	4/10 例#	2/10 例	3/10 例
	甲状腺ろ胞上皮細胞肥大		0/10 例	0/10 例	0/10 例
肝細胞増殖率	BrdU 標識率	雄	557**	193*	—
		雌	1,310**	61	—

検査項目		性別	7日間投与群	15日間投与群	29日間投与群
肝遺伝子発現	Cyp1a1	雄	329**	343**	292**
	Cyp2b10		45,500**	41,400**	4,980**
	Cyp3a11		1,040**	1,310**	915**
	Cyp4a10		39	59	18*
	Ugt1a1		212**	233**	195**
	Ugt1a6		175**	200**	262**
	Ugt2b1		173**	212**	256**
	Cyp1a1	雌	262	95	185
	Cyp2b10		411**	437**	602**
	Cyp3a11		291**	242**	445**
	Cyp4a10		54	45*	71
	Ugt1a1		204**	190**	355**
	Ugt1a6		247**	247**	352**
	Ugt2b1		193**	216**	367**

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見を除き、対照群の測定値を100としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

— : 検査されず

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (F検定/Student 又は Welch の t 検定)

: $p < 0.05$ (Fisher 直接確率検定)

(6) 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) にピリダクロメチルを 7 日間混餌投与 (原体 : 0、700、2,000 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 54 参照) して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照として PB (1,000 ppm) が 7 日間混餌投与された。なお、7,000 ppm 投与群には、7 日間の回復群 (一群雌雄各 6 匹) が設けられた。

表 54 肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験 (マウス) の平均検体摂取量

検体		ピリダクロメチル				PB
投与群		700 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	7,000 ppm 回復群	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90.0	253	948	989	134
	雌	101	276	990	950	148

各投与群で認められた影響は表 55 に示されている。

肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇、細胞増殖率の上昇、mRNA 発現の亢進及び代謝酵素活性の亢進は投与量に依存して認められた。

最高用量 7,000 ppm 投与群で認められた肝臓の絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに Cyp2b10 及び Cyp3a11 発現の亢進は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。(参照 2、61)

表 55 各投与群で認められた影響

検査項目		性別	ピリダクロメチル			PB
			700 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	1,000 ppm
体重増加量	投与 0~2 日	雄	88	38	-38	181**
	投与 0~7 日		96	92	83	167**
	投与 0~2 日	雌	117	122	111	150*
	投与 0~7 日		110	117	134**	117
摂餌量	投与 2 日	雄	98	87	87	116**
	投与 7 日		100	110**	120**	104
	投与 2 日	雌	93	91	87	104
	投与 7 日		98	98	104	96
臓器重量	肝絶対重量	雄	103	118**	142**	142**
	肝比重量		104	117**	143**	136**
	肝絶対重量	雌	114*	127**	161**	142**
	肝比重量		114**	128**	157**	141**
病理組織学的所見	小葉中心性肝細胞肥大 肝細胞滑面小胞体増生	雄	0/10 例 —	0/10 例 —	5/10 例# 1/2 例	10/10 例## 2/2 例
	小葉中心性肝細胞肥大 肝細胞滑面小胞体増生	雌	0/10 例 —	1/10 例 —	1/10 例 1/2 例	10/10 例## 1/2 例
肝細胞増殖率	BrdU 標識率	雄	62	316	1,070**	1,330**
		雌	314	324	1,290**	1,360**
肝遺伝子発現	Cyp2b10 Cyp3a11	雄	2,000* 236*	6,540* 511*	12,600* 954*	14,400** 797**
	Cyp2b10 Cyp3a11	雌	156* 104	236* 208*	351* 328**	381** 367**
肝代謝酵素活性	PROD BROD	雄	300 356**	727** 517**	1,510** 656**	4,330** 6,170**
	PROD BROD	雌	114 347*	314* 908*	564* 640*	1,470** 3,940**
血漿中濃度 (ng/mL)	ピリダクロメチル	雄	ND	<LOQ ^a	4.2±1.61	—
		雌	ND	<LOQ ^a	5.0±0.83	—
	代謝物 D	雄	2.6±0.90	8.2±1.64	16.2±8.76	—
		雌	1.7±0.63	4.5±1.51	16.3±3.79	—
	代謝物 E	雄	1,070± 206	2,120± 595	4,450± 1,080	—
		雌	5,380± 2,780	7,090± 899	8,390± 759	—

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見及び血漿中濃度を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

— : 検査されず

ND : 検出されず

<LOQ : 定量限界 (1 ng/mL) 未満

* : p<0.05、** : p<0.01 (Bartlett 検定/Dunnett 又は Steel 検定、F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

: p<0.05、## : p<0.01 (Wilcoxon 順位和検定)

(7) キメラマウスにおけるヒト肝細胞増殖試験

uPA/SCID マウスにヒト肝細胞を移植した PXB マウス（一群雄 7 匹）にピリダクロメチルを 7 日間混餌投与（原体：0 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量：1,540 mg/kg 体重/日）して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響が検討された。陽性対照群には基礎飼料を与え、解剖 3 日前から hEGF を 150 µg/kg 体重/回の用量で日中 3 時間おきに 1 日 4 回、3 日間腹腔内投与された。

各投与群で認められた影響は表 56 に示されている。

7,000 ppm 投与群では、BrdU 及び Ki-67 標識率に影響は認められなかったことから、ピリダクロメチルはヒト肝細胞に対する増殖作用を有していないと考えられた。（参照 2、62）

表 56 各投与群で認められた影響

検査項目		ピリダクロメチル 7,000 ppm	hEGF 1,000 ppm
臓器重量	肝絶対重量	116*	129**
	肝比重量	113**	123**
病理組織学的 所見	ヒト由来肝細胞領域(有糸分裂像増加)	0/7 例	4/6 例#
	マウス由来肝細胞領域(肝細胞肥大)	4/7 例#	0/6 例
細胞増殖率	ヒト肝細胞 BrdU 標識率	123	150
	ヒト肝細胞 Ki-67 標識率	74	561**
肝遺伝子発現	hCyp2b6	1,150**	108
	hCyp3a4	290**	29**
血漿中濃度 (ng/mL)	ピリダクロメチル	10.4±6.29	—
	代謝物 D	2.8±2.37	—
	代謝物 E	1,290±298	—

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見及び血漿中濃度を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

—：検査されず

*：p<0.05、**：p<0.01（F 検定/Student 又は Welch の t 検定）

#：p<0.05（Wilcoxon 順位和検定）

(8) CAR/PXR ノックアウトマウスにおける肝細胞増殖に対する影響

CAR/PXR ノックアウトマウス（一群雄 5 匹）にピリダクロメチルを 7 日間混餌投与（原体：0 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量：300 mg/kg 体重/日）して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響が検討された。陽性対照として PB（500 ppm）が 7 日間混餌投与された。

各投与群で認められた影響は表 57 に示されている。

2,000 ppm 投与群では、肝臓の絶対及び比重量増加（1.15 倍）、細胞増殖率増加（5.19 倍）等が認められた。この増加の程度は、マウス肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験 [12. (6)] の 7,000 ppm 投与群における肝臓の絶対及び比重量増加（1.4 倍）、細胞増殖率増加（10.7 倍）に比べて小さかった。本試

験における検体の血漿中濃度 (52.4 ng/mL) は、[12. (6)] の試験における ICR マウスの血漿中濃度 (7,000 ppm 投与群 : 4.2 ng/mL) に比べて 12.5 倍高いにもかかわらず、肝重量及び細胞増殖率増加が小さかったことは、ICR マウスで認められた肝重量増加等は、主に CAR/PXR の活性化に起因したものであると考えられた。(参照 2、63)

表 57 各投与群で認められた影響

検査項目		ピリダクロメチル 2,000 ppm	PB 500 ppm
臓器重量	肝絶対重量	115*	96
	肝比重量	115**	96
病理組織学的 所見	小葉中心性肝細胞肥大	4/5 例#	0/5 例
肝細胞増殖率	BrdU 標識率	519**	220*
肝細胞遺伝子 発現	Cyp1a1	171*	90
	Cyp2b10	2,980	394
	Cyp3a11	110	86
	Cyp4a10	296**	190
肝代謝酵素 活性	PROD	67*	88
	BROD	54**	94
血漿中濃度 (ng/mL)	ピリダクロメチル	52.4±45.4	—
	代謝物 D	79.9±30.6	—
	代謝物 E	1,560±342	—

注) 検体投与群の数値は、病理組織学的所見及び血漿中濃度を除き、対照群の測定値を 100 としたときの値。病理組織学的所見の結果は発生頻度で表されている。

— : 検査されず

* : p<0.05、** : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

: p<0.05 (Wilcoxon 順位和検定)

<ピリダクロメチル投与による肝細胞腺腫/肝細胞癌及び甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌発生機序に関するまとめ>

甲状腺及び肝臓に対するピリダクロメチルの作用機序検討試験 [12. (1)～(4)] の結果から、ラットで認められた肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度増加は、主に肝細胞核内受容体である CAR/PXR を介する PB に類似した作用機序によるものと考えられた。

甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌の発生頻度増加は、ピリダクロメチル投与により肝臓中の薬物代謝酵素 CYP 及び UGT の遺伝子発現が亢進し、ネガティブフィードバック機構により TSH 分泌が持続的に亢進した結果、誘発されたものと考えられた。

肝臓に対するピリダクロメチルの作用機序検討試験 [12. (5)～(8)] の結果から、ICR マウスで認められた肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度増加は、主に肝細胞核内受容体である CAR/PXR を介する作用機序によるものと考えられた。ヒ

ト肝キメラマウスにおいては、肝細胞増殖が認められなかった。

これらの結果を総合的に判断し、ピリダクロメチルによる肝細胞腺腫/肝細胞癌及び甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌の発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリダクロメチル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したピリダクロメチルを用いた植物代謝試験の結果、可食部における主要成分として未変化のピリダクロメチルのほか、10%TRR を超える代謝物として D のマロニルグルコース抱合体が認められた。

ピリダクロメチル及び代謝物 D (抱合体を含む。) を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ピリダクロメチルの最大残留値はいちご (果実) で認められた 1.64 mg/kg、代謝物 D (抱合体を含む。) の最大残留値はメロン (果実) で認められた 0.20 mg/kg であった。

^{14}C で標識したピリダクロメチルの畜産動物 (ヤギ及びニワトリ) を用いた家畜代謝試験の結果、可食部における主要成分は未変化のピリダクロメチルであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

ピリダクロメチルを分析対象化合物とした畜産物残留試験 (ウシ及びニワトリ) の結果、ピリダクロメチルはウシではいずれの試料においても定量限界未満であり、ニワトリでの最大残留値は 10 mg/kg 飼料相当投与群における 0.047 $\mu\text{g/g}$ [脂肪 (皮下及び腹部)] であった。

^{14}C で標識したピリダクロメチルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、単回経口投与後の吸収率は雄で少なくとも 96.6%、雌で少なくとも 92.9%と算出された。残留放射能濃度は消化管、肝臓、肺、血球、血液、脾臓に比較的高く認められた。反復投与後の臓器及び組織における残留放射能濃度は、単回投与後と同様の傾向であった。投与放射能は投与後 72 時間に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞中の主な成分として未変化のピリダクロメチル、代謝物 D、D のシステイン抱合体、G 等が認められた。尿及び胆汁中には未変化のピリダクロメチルは認められず、主な代謝物はいずれも D のグルクロン酸抱合体であった。

各種毒性試験結果から、ピリダクロメチル投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、甲状腺 (重量増加、ろ胞上皮細胞肥大等: ラット及びマウス)、肝臓 (重量増加、細胞肥大等) に認められた。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。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌、肝細胞腺腫/肝細胞癌及び子宮内膜間質ポリープの発生頻度、マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において肝細胞腺腫/肝細胞癌の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性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。子宮内膜間質ポリープについては、げっ歯類の同腫瘍は形態学的及び病態学的にヒトと異なることから、ヒトへの外挿性は低いものと結論した。また、発生機序検討試験の結果から、ピリダクロメチルによる肝細胞腫瘍及び甲状腺ろ胞細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物

として、植物で D のマロニルグルコース抱合体が認められた。代謝物 D（抱合体を含む。）は植物代謝試験におけるトマトの残留値は低い（0.0083 mg/kg）こと、作物残留試験における残留値がほとんどの作物で親化合物より低いこと、ラットにおいても認められることから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をピリダクロメチル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 58 に示されている。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より低用量で長期間実施されたイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られていることから、イヌにおける無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会農薬第二専門調査会は、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 8 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 0.08 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、ピリダクロメチ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は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.08 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）	8 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 58 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)	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①	0、1,000、5,000、 20,000 ppm	雄：56 雌：72	雄：291 雌：351	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大、小 葉中心性肝細胞 肥大等
		雄：0、56、291、 1,190 雌：0、72、351、 1,330			
	90 日間 亜急性毒性 試験②	0、2,000、5,000、 10,000、20,000 ppm	雄：— 雌：136	雄：117 雌：337	雌雄：肝細胞肥 大、甲状腺ろ胞上 皮細胞肥大等
		雄：0、117、312、 621、1,230 雌：0、136、337、 665、1,440			
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の 総合評価		雄：56 雌：72		
2 年間慢性 毒性/発がん性 併合試験	0、200、2,000、 10,000、20,000 ppm	雄：8 雌：10	雄：87 雌：99	雄：GGT 増加、 汎小葉性肝細胞 肥大等 雌：小葉中心性肝 細胞肥大、甲状腺 コロイド変性等 (雌雄：甲状腺ろ 胞細胞腺腫/ろ胞 細胞癌の発生頻 度増加、雌：肝細 胞腺腫/肝細胞癌 及び子宮内膜間 質ポリープの発 生頻度増加)	
	発がん性試験群 雄：0、8、87、451、 916 雌：0、10、99、516、 1,060 52 週と殺群 雄：0、9、92、488、 976 雌：0、11、111、 576、1,190				
2 世代繁殖 試験	0、600、4,000、 20,000 ppm	親動物 P 雄：36 P 雌：39 F ₁ 雄：46 F ₁ 雌：47 児動物 P 雄：242 P 雌：257 F ₁ 雄：311 F ₁ 雌：321	親動物 P 雄：242 P 雌：257 F ₁ 雄：311 F ₁ 雌：321 児動物 P 雄：1,270 P 雌：1,320 F ₁ 雄：1,670 F ₁ 雌：1,730	親動物 雄雌：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等 児動物 雌雄：体重増加抑 制 (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	
	P 世代 雄：0、36、242、 1,270 雌：0、39、257、 1,320 F ₁ 世代 雄：0、46、311、 1,670 雌：0、47、321、 1,730				

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⁾
	発生毒性試験	0、250、500、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,500、3,500、 7,000 ppm ----- 雄：0、216、517、 995 雌：0、252、650、 1,150	雄：216 雌：650	雄：517 雌：1,150	雄：肝細胞肥大及び 甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大 雌：T. Chol 増加、 甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大加等
	18か月間 発がん性試験	0、700、2,000、 7,000 ppm ----- 発がん性試験群 雄：0、83、242、 848 雌：0、114、317、 1,110 52週と殺群 雄：0、84、238、 866 雌：0、122、299、 1,070	雄：83 雌：114	雄：242 雌：317	雌雄：肝絶対及び 比重量増加、肝細胞 肥大等 (雄：肝細胞腺腫/ 肝細胞癌の発生頻度 増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、250、500、1,000	母動物：250 胎児：1,000	母動物：500 胎児：－	母動物：排糞減少 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雌雄：－	雌雄：100	雌雄：GGT 増加、 小葉中心性肝細胞 肥大等
	1年間 慢性毒性試験	0、10、50、300	雌雄：10	雌雄：50	雌雄：ALT 及び ALP 増加、小葉 中心性肝細胞肥大 等
ADI			NOAEL：8 SF：100 ADI：0.08		
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		

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。

/：該当なし

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	S-2190-Cyc	4-chloro-5-fluoro-1-methyldibenzo[<i>f,h</i>]phthalazine
B	S-2190-BPCA	2-(2-carboxyphenyl)-6-fluorobenzoic acid
C	3''-OH-S-2190	3-[6-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-3-methylpyridazin-4-yl]phenol
D	CH ₂ OH-S-2190	[6-chloro-5-(2,6-difluorophenyl)-4-phenylpyridazin-3-yl]methanol
E	COOH-S-2190	6-choloro-5-(2,6-difluorophenyl)-4-phenylpyridazine-3-carboxylic acid
F	CH ₂ OH-S-2190-MA	2-acetylamino-3- {[4-(2,6-difluorophenyl)-6-hydroxymethyl-5-phenylpyridazin-3-yl]sufanyl} propanoic acid
G	CH ₂ OH-S-2190-SM	[5(2,6-difluorophenyl)-6-methylsulfanyl-4-phenylpyridazin-3-yl]methanol

<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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン <i>O</i> -ベンジラーゼ
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語 (constitutively active receptor)
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
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)]
Glob	グロブリン
hEGF	ヒト上皮成長因子
LC ₅₀	半数致死濃度
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析計
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NIS	ヨードトランスポーター
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PTU	6-プロピル-2-チオウラシル
PXR	プレグナン X 受容体
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
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク
TPO	サイロペルオキシダーゼ

略称	名称
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
uPA/SCID	ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター-トランスジェニック/ 重度複合免疫不全

<別紙3：作物残留試験>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
小麦 [露地] (玄麦) 2016年	1	228	2	212	<0.01	<0.01
	1	182	2	200	<0.01	<0.01
小麦 [露地] (玄麦) 2017年	1	222	2	212	<0.01	<0.01
	1	233	2	213	<0.01	<0.01
	1	243	2	182	<0.01	<0.01
	1	222	2	197	<0.01	<0.01
大麦 [露地] (脱穀した種子) 2017年	1	219	2	212	<0.01	<0.01
	1	233	2	200	<0.01	<0.01
	1	175	2	212	<0.01	<0.01
だいず [露地] (乾燥子実) 2016年	1	213	3	1	0.06	<0.01
				3	0.02	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.01	<0.01
				21	0.01	<0.01
				28	0.02	<0.01
1	209	3	1	0.02	<0.01	
			3	0.02	<0.01	
			7	0.01	<0.01	
			14	<0.01	<0.01	
			21	<0.01	<0.01	
			28	0.01	<0.01	
だいず [露地] (乾燥子実) 2017年	1	206	3	1	0.02	<0.01
				3	0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
	1	212、216	3	1	0.06	<0.01
				3	0.07	<0.01
				7	0.04	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
				28	0.02	<0.01
1	212	3	1	0.03	<0.01	
			3	0.02	<0.01	
			7	0.01	<0.01	
			14	<0.01	<0.01	
			21	<0.01	<0.01	
			28	<0.01	<0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
だいず [露地] (乾燥子実) 2017年	1	224	3	1	0.04	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	0.02	<0.01
				14	0.05	<0.01
				21	0.07	0.01
				28	0.09	0.01
だいず [露地] (乾燥子実) 2018年	1	206	3	1	0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01
				35	<0.01	<0.01
	1	208	3	42	0.01	<0.01
				1	0.04	<0.01
				28	<0.01	<0.01
てんさい [露地] (根部) 2016年	1	350	3	35	0.02	<0.01
				42	0.04	<0.01
				1*	0.05	<0.01
				3*	0.08	<0.01
				7	0.05	<0.01
				14	0.05	<0.01
	1	315	3	21	0.04	<0.01
				28	0.06	<0.01
				1*	0.04	<0.01
				3*	0.05	<0.01
				7	0.05	<0.01
				14	0.02	<0.01
ミニトマト [施設] (果実) 2016年	1	280、327	4	21	0.03	<0.01
				28	0.02	<0.01
				1*	0.03	<0.01
				3*	0.04	<0.01
				7	0.05	<0.01
	1	350	4	14	0.05	<0.01
				21	0.05	<0.01
				28	0.04	<0.01
				1	0.48	0.01
				3	0.42	0.02
	1	290	4	7	0.28	0.02
				14	0.08	0.01
21				0.02	<0.01	
1				0.45	<0.01	
3				0.45	<0.01	
1	290	4	7	0.37	<0.01	
			14	0.40	<0.01	
			21	0.40	0.01	
			21	0.40	0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
ミニトマト [施設] (果実) 2017年	1	292	4	1	0.82	<0.01
				3	0.62	<0.01
				7	0.62	<0.01
				14	0.60	<0.01
				21	0.62	0.01
	1	266	4	1	0.88	<0.01
				3	0.84	<0.01
				7	0.88	<0.01
				14	0.86	<0.01
21				0.62	<0.01	
1	328	4	1	0.79	<0.01	
			3	0.54	<0.01	
			7	0.62	<0.01	
			14	0.38	<0.01	
			21	0.18	0.01	
ピーマン [施設] (果実) 2017年	1	267	4	1	1.42	0.08
				3	1.40	0.08
				7	0.90	0.07
				14	0.72	0.07
				21	0.16	0.04
	1	234、280、 328	4	1	1.06	0.05
				3	0.71	0.05
				7	0.52	0.06
				14	0.20	0.05
21				0.08	0.03	
1	234	4	1	0.45	<0.01	
			3	0.44	0.01	
			7	0.31	0.02	
			14	0.03	0.02	
			21	0.01	<0.01	
なす [施設] (果実) 2016年	1	324	4	1	0.40	<0.01
				3	0.24	<0.01
				7	0.13	<0.01
				14	0.02	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	265	4	1	0.26	<0.01
				3	0.16	<0.01
				7	0.10	<0.01
				14	0.03	<0.01
21				<0.01	<0.01	

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
なす [施設] (果実) 2017年	1	210、268	4	1	0.17	<0.01
				3	0.10	<0.01
				7	0.04	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	243	4	1	0.23	<0.01
				3	0.10	<0.01
				7	0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
	1	234、280、 329	4	1	0.25	<0.01
				3	0.17	<0.01
7				0.08	<0.01	
14				<0.01	<0.01	
21				<0.01	<0.01	
1	325、330	4	1	0.74	0.02	
			3	0.54	0.01	
			7	0.24	0.01	
			14	0.14	0.02	
			21	0.02	<0.01	
きゅうり [施設] (果実) 2016年	1	259	4	1	0.07	0.08
				3	0.04	0.08
				7	0.03	0.06
				14	0.01	0.04
				21	0.01	0.02
	1	324	4	1	0.09	0.08
				3	0.06	0.10
				7	0.04	0.06
				14	0.02	0.03
				21	<0.01	0.02
きゅうり [施設] (果実) 2017年	1	238、266、 290	4	1	0.29	0.11
				3	0.08	0.12
				7	0.02	0.07
				14	<0.01	0.03
				21	<0.01	0.02
	1	278	4	1	0.09	0.13
				3	0.06	0.16
				7	0.04	0.10
				14	0.03	0.08
				21	0.02	0.05
	1	255、293、 324	4	1	0.34	0.06
				3	0.13	0.06
				7	0.04	0.06
				14	0.02	0.04
				21	<0.01	0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
きゅうり [施設] (果実) 2017年	1	257、289	4	1	0.61	0.05
				3	0.34	0.06
				7	0.13	0.05
				14	0.06	0.04
				21	0.02	0.03
すいか [施設] (果肉) 2017年	1	190~292	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2017年	1	190~292	4	1	0.08	0.05
				3	0.11	0.05
				7	0.05	0.05
				14	<0.01	0.04
				21	<0.01	0.04
すいか [施設] (果肉) 2017年	1	278~329	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2017年	1	278~329	4	1	0.20	0.03
				3	0.14	0.04
				7	0.09	0.04
				14	0.07	0.03
				21	0.03	0.04
すいか [施設] (果肉) 2017年	1	324~325	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2017年	1	324~325	4	1	0.20	0.03
				3	0.24	0.03
				7	0.15	0.04
				14	0.12	0.04
				21	0.05	0.03
すいか [施設] (果肉) 2017年	1	184~294	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2017年	1	184~294	4	1	0.07	0.04
				3	0.07	0.05
				7	0.03	0.06
				14	0.02	0.04
				21	<0.01	0.03

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
すいか [施設] (果肉) 2018年	1	178~199	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2018年	1	178~199	4	1	0.09	0.06
				3	0.06	0.08
				7	0.04	0.09
				14	0.03	0.06
				21	0.01	0.08
すいか [施設] (果肉) 2018年	1	328~329	4	1	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01
すいか [施設] (果実) 2018年	1	328~329	4	1	0.05	0.05
				3	0.07	0.06
				7	0.03	0.06
				14	0.04	0.05
				21	0.02	0.06
メロン [施設] (果肉) 2017年	1	216、222	4	1	<0.01	0.08
				3	<0.01	0.08
				7	<0.01	0.08
				14	<0.01	0.09
				21	<0.01	0.08
メロン [施設] (果実) 2017年	1	216、222	4	1	0.20	0.09
				3	0.20	0.11
				7	0.15	0.11
				14	0.12	0.12
				21	0.07	0.12
メロン [施設] (果肉) 2017年	1	233、268	4	1	<0.01	0.10
				3	<0.01	0.11
				7	<0.01	0.13
				14	<0.01	0.12
				21	<0.01	0.14
メロン [施設] (果実) 2017年	1	233、268	4	1	0.24	0.14
				3	0.20	0.16
				7	0.16	0.19
				14	0.10	0.20
				21	0.08	0.20

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	平均残留値(mg/kg)	
					公的分析機関	
					ピリダクロ メチル	代謝物 D ^a
メロン [施設] (果肉) 2017年	1	325、328	4	1	<0.01	0.07
				3	<0.01	0.08
				7	<0.01	0.09
				14	<0.01	0.10
				21	<0.01	0.11
メロン [施設] (果実) 2017年	1	325、328	4	1	0.46	0.10
				3	0.34	0.11
				7	0.30	0.12
				14	0.22	0.16
				21	0.24	0.16
いちご [施設] (果実) 2017年	1	209	4	1	1.59	<0.01
				3	1.64	<0.01
				7	1.31	<0.01
				14	0.95	0.01
				21	0.62	0.02
	1	209	4	1	0.94	0.02
				3	0.98	0.04
				7	0.66	0.05
				14	0.34	0.06
				21	0.24	0.05
1	209、211	4	1	0.98	0.04	
			3	0.88	0.05	
			7	0.52	0.04	
			14	0.36	0.05	
			21	0.17	0.03	

^a: 抱合体を含む。

- ・試験ではフロアブル剤が散布された。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・農薬の使用時期 (PHI) が、申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に*を付した。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

①ウシ

・乳汁中残留値

投与群 (mg/kg 飼料相当)	ピリダクロメチル残留値(μg/g)											
	投与 1日	3日	7日	10日	14日	17日	21日	24日	28日	休薬 3日	7日	14日
2	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
6	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/
	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

/: 該当なし

- ・対照群 2 頭、2 及び 6 mg/kg 飼料相当投与群各 3 頭、20 mg/kg 飼料相当投与群 6 頭で実施された。
- ・対照群では全て定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。

・無脂肪乳及びクリーム中残留値

投与群 (mg/kg 飼料相当)	試料採取日 ^a	ピリダクロメチル残留値 (µg/g)	
		無脂肪乳	クリーム
2	投与 14 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
	投与 28 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
6	投与 14 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
	投与 28 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
20	投与 14 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
	投与 28 日	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01

^a : 投与開始からの日数

- ・対照群 1 頭、検体投与群各 3 頭で実施された。
- ・対照群では全て定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

・臓器及び組織中残留値

投与群 (mg/kg 飼料相当)	試料採取日	ピリダクロメチル残留値(μg/g)						
		筋肉		肝臓	腎臓	脂肪		
		脇腹	腰部			皮下	腎周囲	大網
2	投与 28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
6	投与 28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20	投与 28日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬3日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬7日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬14日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

- ・対照群2頭、2及び6 mg/kg 飼料相当投与群各3頭、20 mg/kg 飼料相当投与群6頭で実施された。
- ・対照群では全て定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。

②ニワトリ

・全卵中残留値

投与群 (mg/kg 飼料相 当)	サブ グル ープ	ピリダクロメチル残留値(μg/g)											
		投与 1日	3日	7日	10日	14日	17日	21日	24日	28日	休薬 3日	7日	14日
1	A	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	C	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
3	A	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	C	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
10	A	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	C	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	D	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	/	/
	E	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	/
	F	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01	/	<0.01	<0.01	<0.01

/: 該当なし

- ・対照群、1 及び 3 mg/kg 飼料相当投与群は各 3 サブグループ、10 mg/kg 飼料/日投与群は 6 サブグループで構成され、各サブグループは 4 羽から成る。
- ・対照群では全て定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。

・卵黄及び卵白中残留値

投与群 (mg/kg 飼料相当)	試料採取日	サブ グループ	ピリダクロメチル残留値(μg/g)	
			卵黄	卵白
1	投与 14 日	A	<0.01 ^a	<0.01
		B	<0.01 ^a	<0.01
		C	<0.01	<0.01
	投与 28 日	A	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01
3	投与 14 日	A	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01
	投与 28 日	A	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01
10	投与 14 日	A	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01
	投与 28 日	A	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01

・各投与群は 3 サブグループで構成され、各サブグループは 4 羽から成る。

・対照群では全て定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。

^a : 投与 15 日に試料採取された。

・臓器及び組織中残留値

投与群 (mg/kg 飼料/日)	試料採取日	サブグループ	ピリダクロメチル残留値(μg/g)		
			筋肉 (胸部及び 大腿部)	肝臓	脂肪 (皮下及び 腹部)
1	投与 28 日	A	<0.01	<0.01	<0.01
		B	<0.01	<0.01	<0.01
		C	<0.01	<0.01	<0.01
3	投与 28 日	A	<0.01	<0.01	0.020
		B	<0.01	<0.01	0.023
		C	<0.01	<0.01	0.017
10	投与 28 日	A	0.019	0.012	0.046
		B	<0.01	0.011	0.045
		C	<0.01	0.012	0.047
	休薬 4 日	D	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬 8 日	E	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬 15 日	F	<0.01	<0.01	<0.01

- ・ 対照群、1 及び 3 mg/kg 飼料/日投与群は各 3 サブグループ、10 mg/kg 飼料/日投与群は 6 サブグループで構成され、各サブグループは 4 羽から成る。
- ・ 対照群では全て定量限界 (0.01 μg/g) 未満であった。

<別紙5：推定摂取量>

農産物名	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)
大豆	0.09	39	3.51	20.4	1.84	31.3	2.82	46.1	4.15
てんさい	0.06	32.5	1.95	27.7	1.66	41.1	2.47	33.2	1.99
トマト	0.88	32.1	28.25	19	16.72	32	28.16	36.6	32.21
ピーマン	1.42	4.8	6.82	2.2	3.12	7.6	10.79	4.9	6.96
なす	0.74	12	8.88	2.1	1.55	10	7.40	17.1	12.65
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.61	20.7	12.63	9.6	5.86	14.2	8.66	25.6	15.62
いちご	1.64	5.4	8.86	7.8	12.79	5.2	8.53	5.9	9.68
合計			70.9		43.5		68.8		83.3

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数 of ピリダクロメチルの平均残留値のうち最大のものをを用いた。(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64)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたピリダクロメチルの推定摂取量(μg/人/日)
- ・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
- ・小麦、大麦、すいか(果肉)及びメロン(果肉)については、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・『牛・筋肉と脂肪』、『牛・肝臓』、『牛・腎臓』、『乳』、『鶏・筋肉と脂肪』、『鶏・肝臓』及び『鶏卵』については、飼料として利用される作物におけるピリダクロメチルの残留値を考慮して、泌乳牛の2 mg/kg 飼料相当投与群及び産卵鶏の1 mg/kg 飼料相当投与群における全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和4年3月23日付け厚生労働省発生食0323第2号）
- 2 ドシエ ピリダクロメチル（殺菌剤）（令和元年11月22日）：住友化学株式会社、一部公表
- 3 [¹⁴C]S-2190: Aerobic soil metabolism study (GLP 対応) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. 2016年、未公表
- 4 [pyridazinyl-¹⁴C]COOH-S2190: 嫌氣的土壤中動態試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所. 2017年、未公表
- 5 [¹⁴C]S-2190: Photodegradation on soil surface (GLP 対応) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. 2016年、未公表
- 6 [¹⁴C]S-2190: Absorption/desorption in soil (GLP 対応) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. 2016年、未公表
- 7 [¹⁴C]S-2190: Hydrolytic degradation (GLP 対応) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. 2016年、未公表
- 8 [¹⁴C]S-2190: Photodegradation and quantum yield in sterile aqueous buffer solution (GLP 対応) : Smithers Viscient (ESG) Ltd. 2016年、未公表
- 9 土壤残留試験報告書: 住友化学株式会社、2018年、未公表
- 10 Metabolism of [¹⁴C]S-2190 in wheat (GLP 対応) : Smithers Viscient. 2017年、未公表
- 11 Metabolism of [¹⁴C]S-2190 in sugar beat (GLP 対応) : Smithers Viscient. 2017年、未公表
- 12 Metabolism of [¹⁴C]S-2190 in tomato plant (GLP 対応) : Smithers Viscient. 2017年、未公表
- 13 S-2190 40SC: 小麦作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0005J)
- 14 S-2190 40SC: 小麦作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0017J)
- 15 S-2190 40SC: 大麦作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
- 16 S-2190 40SC: だいず作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表
- 17 S-2190 40SC: だいず作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 18 S-2190 40SC: だいず作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
- 19 S-2190 40SC: てんさい作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2019年、未公表
- 20 S-2190 40SC: ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表

- 21 S-2190 40SC: ミニトマト作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 22 S-2190 40SC: ピーマン作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 23 S-2190 40SC: なす作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0006J)
- 24 S-2190 40SC: なす作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0011J)
- 25 S-2190 40SC: きゅうり作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2017年、未公表
- 26 S-2190 40SC: きゅうり作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 27 S-2190 40SC: すいか作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0015J)
- 28 S-2190 40SC: すいか作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表 (Report No, TRR-0016J)
- 29 S-2190 40SC: メロン作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 30 S-2190 40SC: いちご作物残留試験 (GLP 対応): 一般社団法人日本植物防疫協会、2018年、未公表
- 31 [¹⁴C]S-2190: Absorption, distribution, metabolism and excretion in the lactating goat (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited. 2019年、未公表
- 32 [¹⁴C]S-2190: Absorption, distribution, metabolism and excretion in the laying hen (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited. 2019年、未公表
- 33 Method validation and determination of magnitude of residues of S-2190 in bovine tissue and milk from a 28-day feeding study (GLP 対応): EAG Laboratories-Hercules、2019年、未公表
- 34 Method validation and determination of magnitude of residues of S-2190 in laying hens tissue and eggs from a 28-day feeding study (GLP 対応): EAG Laboratories-Hercules、2019年、未公表
- 35 [¹⁴C]S-2190: Absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat following a single oral dose (GLP 対応): Covance Laboratories Limited. 2019年、未公表
- 36 [¹⁴C]S-2190: Absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat following repeat oral dose (GLP 対応) : Covance Laboratories Limited. 2019年、未公表
- 37 Acute oral toxicity study of S-2190 TG in rats (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 38 A 90-day oral (dietary) toxicity and toxicokinetic study of S-2190 TG in rats with functional observation battery and motor activity determinations (GLP 対

- 応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2017年、未公表
- 39 A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of S-2190 in Sprague Dawley Rats (GLP 対応): WIL Research、2016年、未公表
- 40 A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of S-2190 in CD-1 Mice (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2016年、未公表
- 41 A 90-day oral (capsule) toxicity and toxicokinetic study of S-2190 TG in beagle dogs (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2017年、未公表
- 42 A 12-month oral (capsule) toxicity and toxicokinetic study of S-2190 TG in beagle dogs (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2018年、未公表
- 43 A 2 year oral (dietary) combined chronic toxicity/carcinogenic study of S-2190 TG in Sprague Dawley rats (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2019年、未公表
- 44 An 18-months oral (dietary) carcinogenicity study of S-2190 TG in CD-1 mice (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2019年、未公表
- 45 A dietary two-generation reproductive toxicity study of S-2190 TG in rats (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2019年、未公表
- 46 An oral (gavage) prenatal development toxicity study of S-2190 TG in rats (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2016年、未公表
- 47 An oral (gavage) prenatal development toxicity study of S-2190 TG in rabbits (GLP 対応): Charles River Laboratories Ashland, LLC、2017年、未公表
- 48 Reverse mutation test of S-2190 TG in bacterial systems (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 49 *In vitro* chromosomal aberration test on S-2190 TG in Chinese hamster lung cells (GLP 対応): 住友化学株式会社、2016年、未公表
- 50 Micronucleus test on S-2190 TG in CD-1 mice (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 51 Acute dermal toxicity study of S-2190 TG in rats (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 52 Acute inhalation toxicity study of S-2190 TG in rats (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 53 Primary eye irritation test of S-2190 TG in rabbits (GLP 対応): 住友化学株式会社、2016年、未公表
- 54 Primary skin irritation test of S-2190 TG in rabbits (GLP 対応): 住友化学株式会社、2016年、未公表
- 55 Skin sensitization test of S-2190 TG in guinea pigs (Maximization test) (GLP 対応): 住友化学株式会社、2017年、未公表
- 56 A study for mode of action analysis for rat liver and thyroid findings induced by S-2190 TG- Time course: 住友化学株式会社、2019年、未公表

- 57 A study for mode of action analysis for rat liver findings induced by S-2190 TG- Dose response and recovery: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 58 A study for mode of action analysis for rat thyroid findings induced by S-2190 TG- Dose response and recovery: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 59 A perchlorate discharge test of S-2190 in rats: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 60 A study for mode of action analysis for mouse liver and thyroid findings induced by S-2190 TG- Time course: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 61 A study for mode of action analysis for mouse liver findings induced by S-2190 TG- Dose response and recovery: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 62 The effect of S-2190 TG on cell proliferation of human hepatocytes in chimeric mice: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 63 The effect of S-2190 TG on cell proliferation of hepatocyte in CAR/PXR KO mice: 住友化学株式会社、2019年、未公表
- 64 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014年2月20日）

**ピリダクロメチ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（案）**

1. 実施期間 令和4年6月29日～令和4年7月28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二専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第二専門調査会の 回答
<p>【意見1】</p> <p>① 承認農薬成分数約600種、添加物約830種、遺伝子組換え食品系400種、遺伝子組換え飼料100種、抗生物質、ホルモン剤、ゲノム編集成分など、全部合わせれば驚くべき数字。にも関わらず、審査の段階では単品の成分で影響を確認するにとどまっている。複合効果を検証しろと意見を出しても「複数の化合物への暴露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にある・・・。FAO/WHOでは、・・・複数の化合物への暴露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります」という「先送り」状態。「確立されていないからこそ、確立されるまで一律禁止」にすべきではないか？ 一律禁止ができないなら、既存の基準値もすべて安全係数を1,000に設定して基準を厳しくすべき。</p> <p>② また、審議の際に使った資料は64あるが、その殆どが申請者の提出したもので多くが非公表。これで公正な審議ができるわけがない。申請者は何度でも自分の都合の結果が出るように試験等を繰り返す事が可能だし、不都合なデータは出す必要もない。第三者が実施したもののみ審議に使うべき。</p>	<p>【回答1】</p> <p>①について ・食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取による人の健康への影響について評価を行っています。 複数の化合物へのばく露については、現段階では、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <p>②について ・参照資料は、「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日食品安全委員会決定）に基づき、原則として公開することとしています。公開することにより、個人の秘密、企業の知的財産等が開示され特定のものに不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある資料については、非公開としております。資料</p>

	<p>のうち、試験の概要を記載した農薬抄録等については、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意点について」（令和2年5月20日農薬第一専門調査会決定）に基づき、専門調査会での審議終了後に、申請者の知的財産に係る内容がマスキングされた閲覧用資料を事務局において公開しています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・評価に用いる資料に関しては、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針」（令和元年10月1日食品安全委員会決定）に基づき、評価に必要な資料を要請者がその責任において提出すること、資料の内容の信頼性を要請者が確保することを求めています。更に、信頼性確保に関しては、ガイドライン等で規定された試験方法によって実施された試験成績、適正に運営管理されていると認められる GLP (Good Laboratory Practice) に対応した試験施設等において実施された試験成績及び国際機関における評価書等の科学的に信頼できる資料を提出するよう求めています。 <p>また、食品安全委員会農薬第二専門調査会においては、個別の試験結果について、上記のほか、試験条件、試験結果等データの科学的な信頼性を確認しながら評価を行っています。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。
<p>【意見2】 現在日本で認可されている農薬、添加物は海外と比べてもものすごく多い（驚くべき数字）と聞く。 その理由は、審査の段階で単品の成分で影響を確認するにとどまっていることにもあるのではないかと。 せめて欧米の主要国並みに、認可基準を厳しくすべきと考える。 未来を担う日本の子供たちの健康のためにも、慎重な対応をよろしくお願ひしたい。</p>	<p>【回答2】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・複数の化合物へのばく露については、【回答1-①】でお答えしたとおりです。 ・農薬の登録及び残留基準に関するご意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたします。

※頂いたものをそのまま掲載しています。