（案）

農薬評価書

ピラスルホトール

２００８年１０月

食品安全委員会農薬専門調査会

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専門調査会専門委員名簿 3
○ 要約 5

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

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要 7
1. 動物体内運命試験 7
(1)動物体内運命試験(ラット、高用量) 7
① 血中濃度推移 7
② 排泄 7
③ 体内分布 8
④ 代謝物同定・定量 8
(2)動物体内運命試験(ラット、低用量) 8
① 排泄試験 8
② 体内分布 9
③ 代謝物同定・定量 9
(3)動物体内運命試験(ヤギ) 10
① 乳汁への排泄及び可食部における残留量 10
② 可食部中の代謝物同定・定量 11
2. 植物体内運命試験 11
(1)小麦 11
(2)薬害軽減剤の影響試験 12
3. 土壌中運命試験 13
(1)好気的土壌中運命試験 13
(2)嫌気的土壌中運命試験 14
4. 水中運命試験 15
(1)加水分解試験 15

（2）水中光分解試験 15
５．土壌残留試験 16
６．作物残留試験 16
７．家畜残留試験 17
８．一般薬理試験 18
９．急性毒性試験 18
（1）急性毒性試験 18
（2）急性神経毒性試験 18
１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 19
１１．亜急性毒性試験 19
（1）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 19
（2）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 20
（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 21
（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 21
（5）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M5、ラット） 22
１２．慢性毒性試験及び発がん性試験 22
（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 22
（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 23
（3）18 カ月間発がん性試験（マウス） 24
１３．生殖発生毒性試験 25
（1）2 世代繁殖試験（ラット） 25
（2）発生毒性試験（ラット） 27
（3）発生毒性試験（ウサギ） 27
（4）発達神経毒性試験（ラット） 28
（5）発生毒性試験（代謝物 M5、ラット） 29
１４．遺伝毒性試験 29
１５．その他の試験 30
（1）チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差 30
（2）チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差 30
（3）ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響 31
（4）チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響 32

Ⅲ．食品健康影響評価 33

・ 別紙 1：代謝物/分解物略称 36
・ 別紙 2：検査値等略称 37
・ 参照 38

＜審議の経緯＞

2007年	8月	17日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
2007年	8月	28日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0828003号）、関係書類の接受（参照1～50）
2007年	8月	30日	第204回食品安全委員会（要請事項説明）（参照51）
2008年	5月	9日	第15回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照52）
2008年	9月	30日	第43回農薬専門調査会幹事会（参照53）
2008年	10月	16日	第258回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

＜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）	三枝順三	布柴達男
林　　真（座長代理）	佐々木有	根岸友惠
赤池昭紀	代田眞理子	平塚　明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉　啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬　眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷　浩	中澤憲一	吉田　緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗　忍
小林裕子	西川秋佳	

（2008 年 4 月 1 日から）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	根本信雄
林　　真（座長代理）	代田眞理子	平塚　明
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
石井康雄	田村廣人	堀本政夫
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	本間正充
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	中澤憲一	山崎浩史
太田敏博	永田　清	山手丈至
大谷　浩	納屋聖人	與語靖洋
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	

要　約

広葉雑草用除草剤「ピラスルホトール」(CAS No.365400-11-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びヤギ)、植物体内運命(小麦)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、家畜残留、急性毒性(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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピラスルホトール投与による影響は、主に角膜及び尿路系に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラットで角膜に扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、マウスで膀胱に移行上皮乳頭腫及び移行上皮細胞癌、前立腺部尿道に移行上皮細胞癌が低頻度に発生したが、いずれも発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.0 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ピラスルホトール

英名：pyrasulfotole（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：(5-ヒドロキシ-1,3-ジメチルピラゾール-4-イル)(α,α,α-トリフルオロ-2-メシル-*p*-トリル)メタノン

英名：(5-hydroxy-1,3-dimethylpyrazole-4-yl)(α,α,α-trifluoro-2-mesyl-*p*-tolyl)methanone

CAS（No.365400-11-9）

和名：(5-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1*H*-ピラゾル-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

英名：(5-hydroxy-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)[2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone

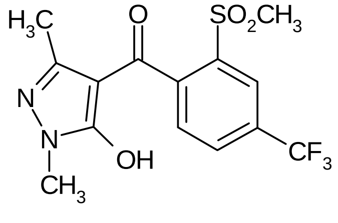
４．分子式

$C_{14}H_{13}F_3N_2O_4S$

５．分子量

362.3

６．構造式



７．開発の経緯

ピラスルホトールは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発された麦類の広葉雑草用除草剤である。作用機構は、植物体のプラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4-HPPDase)の阻害である。我が国での農薬登録申請はないが、海外では米国、カナダ及び豪州において登録されている。今回、バイエルクロップサイエンス株式会社からインポートトレランス申請(小麦、大麦等)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、ピラスルホトールのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの([phe-^{14}C]ピラスルホトール)及びピラゾール環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの([pyr-^{14}C]ピラスルホトール)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ピラスルホトールに換算した。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）動物体内運命試験（ラット、高用量）

① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールを高用量（100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

血中放射能の最高濃度到達時間（T_{max}）は 0.5 時間、消失半減期（$T_{1/2}$）は 4.2～6.3 時間と短く、放射能の初期消失は速やかであった。雌雄いずれにおいても、血中放射能濃度は投与 1 時間後には最高濃度（C_{max}）の約 1/2 に減少した。（参照 2）

表 1　血中放射能濃度推移

パラメーター	雄	雌
T_{max}（時間）	0.5	0.5
C_{max}（μg/mL）	75.5	56.8
$T_{1/2}$（時間）	4.24	6.28

② 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

雌雄いずれにおいても、投与後 72 時間で投与放射能はほぼ完全に尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 72 時間における尿中排泄量は、雄で総投与放射能（TAR）の約 75%、雌で約 85%TAR、糞中排泄量は雄で約 12%TAR、雌で約 8%TAR であった。尿及び糞中排泄はいずれも速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄された。呼気への排泄は認められなかった。投与 72 時間後の臓器及び組織中における残留放射能は 0.4%TAR 未満であった。（参照 2）

表 2　尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料		雄	雌
投与後 24 時間	尿	69.5	79.5
	糞	11.1	7.0

投与後 72 時間	尿	74.7	84.4
	糞	11.6	8.0

③　体内分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与 72 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、血液（心臓）、血漿（心血）、脳、脂肪、精巣、卵巣及び筋肉から放射能は検出されなかった。放射能の体内分布は雌雄で類似し、残留放射能濃度は雌雄とも肝臓で最も高く（1.34～1.59 μg/g）、次いで腎臓で高かった（0.42～0.84 μg/g）。（参照 2）

表 3　主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

投与量	標識体	性別	投与 72 時間後
高用量	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	雄	肝臓（1.34）、腎臓（0.42）、胃腸管（0.23）、カーカス（0.22）
		雌	肝臓（1.59）、腎臓（0.84）、カーカス（0.31）、胃腸管（0.23）

④　代謝物同定・定量

排泄試験[1.(1)②]において投与後 48 時間で得られた尿及び投与後 24 時間に得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 4 に示されている。

尿及び糞中放射能の主要成分は親化合物であり、雌雄いずれにおいても 99%TAR 以上を占めた。代謝物として M1（脱メチル）、M4（ヒドロキシメチル）及び M5（カルボン酸）が少量検出された。（参照 2）

表 4　尿及び糞中の代謝物(%TAR)

投与量	標識体	性別	試料	親化合物	代謝物
高用量	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	雄	尿	72.8	M1（1.3）、M4（0.2）、M5（0.2）
			糞	9.5	M1（0.8）、M5（0.5）、M4（0.2）
			ケージ洗浄液	17.1	M1（0.4）
			合計	99.4	M1（2.5）、M5（0.7）、M4（0.4）
		雌	尿	83.3	M1（0.8）
			糞	6.3	M5（0.4）、M1（0.3）、M4（0.1）
			ケージ洗浄液	9.7	M1（0.3）
			合計	99.3	M1（1.3）、M5（0.4）M4（0.1）

（２）動物体内運命試験（ラット、低用量）

①　排泄

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを、低用量（10 mg/kg 体重）で単回経口投与または静脈内投

与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

標識体及び投与経路によらず、投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿及び糞中に排泄された。主要排泄経路は尿中であり、投与後 48 時間における尿中排泄量は経口投与で 73～75%TAR、静脈内投与で約 87～91%TAR、糞中排泄量は経口投与で約 31～32%TAR、静脈内投与で約 8～10%TAR であった。尿及び糞中排泄はいずれも速やかであり、尿では投与後 6 時間、糞では投与後 24 時間で大部分が排泄された。呼気への排泄は認められなかった。投与 48 時間後の臓器及び組織またはカーカス中における残留放射能は 1.0%TAR 以下であった。(参照 3)

表 5　尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料		経口投与		静脈内投与	
		[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール
投与後 6 時間	尿	62.4	56.8	82.7	84.1
投与後 24 時間	糞	30.0	31.1	9.6	7.4
投与後 48 時間	尿	73.0	75.0	86.7	90.7
	糞	31.2	31.9	10.4	8.0

② 体内分布

Wistar ラット（一群雄 5 匹）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを、低用量で単回経口投与または静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

投与 48 時間後（[phe-^{14}C]標識体の経口投与群のみ 52 時間後）の臓器及び組織中残留放射能濃度は 2%TAR 以下であった。いずれの投与群においても、残留放射能濃度は肝臓で最も高く（1.54～1.79 μg/g）、次いで腎臓で高かった（0.33～0.41 μg/g）が、その他の臓器・組織における濃度は 0.2 μg/g 未満であった。（参照 3）

表 6　主要組織における残留放射能濃度(μg/g)

投与群	標識体	投与 48 時間後
経口投与 [a]	[phe-^{14}C]ﾋﾟﾗｽﾙﾎﾄｰﾙ	肝臓(1.77)、腎臓(0.33)、その他はすべて 0.2 μg/g 未満
	[pyr-^{14}C]ﾋﾟﾗｽﾙﾎﾄｰﾙ	肝臓(1.79)、腎臓(0.41)、その他はすべて 0.2 μg/g 未満
静脈内投与	[phe-^{14}C]ﾋﾟﾗｽﾙﾎﾄｰﾙ	肝臓(1.54)、腎臓(0.35)、その他はすべて 0.2 μg/g 未満
	[pyr-^{14}C]ﾋﾟﾗｽﾙﾎﾄｰﾙ	肝臓(1.66)、腎臓(0.35)、その他はすべて 0.2 μg/g 未満

a：[phe-^{14}C]標識体の経口投与群のみ、投与 52 時間後にと殺

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1.(2)①]において投与後 48～52 時間で得られた尿及び投与後 24 時間

に得られた糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 7 に示されている。

いずれの投与経路においても、尿及び糞中放射能の主要成分は親化合物であり、約 87～95%TAR を占めた。代謝物として、M1 が経口投与で約 8%TAR、静脈内投与で約 6%TAR と親化合物に次いで多く認められた。その他に M4 及び M5（[phe-^{14}C]標識体のみ）が少量検出された。糞中における親化合物の割合は、経口投与群の方が静脈内投与群に比して高かったが、これは未吸収の割合が高かったためと考えられた。（参照 3）

表 7　尿及び糞中の代謝物(%TAR)

投与群	標識体	試料	親化合物	代謝物
経口投与	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	尿	66.7	M1（4.4）、M4（1.4）、M5（0.6）
		糞	22.9	M1（3.7）、M5（0.9）、M4（0.6）
		合計	89.7	M1（8.1）、M4（2.0）、M5（1.4）
	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	尿	67.9	M1（4.5）、M4（1.4）
		糞	27.4	M1（3.6）、M4（0.9）
		合計	95.4	M1（8.0）、M4（2.3）
静脈内投与	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	尿	80.9	M1（3.7）、M5（1.1）、M4（1.0）
		糞	5.84	M1（2.7）、M4（0.5）、M5（0.4）
		合計	86.7	M1（6.4）、M4（1.5）、M5（1.4）
	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	尿	85.5	M1（4.1）、M4（1.1）
		糞	4.48	M1（2.2）、M4（0.3）
		合計	90.0	M1（6.2）、M4（1.4）

（３）動物体内運命試験（ヤギ）

①　乳汁への排泄及び可食部における残留量

Saanen 種泌乳期ヤギ（一群 2 頭）に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールを 0.93 mg/kg 体重/日、または[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを 1.24 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。乳汁試料は投与後毎日 2 回採取し、午後に採取した試料と翌日の午前に採取した試料を混合した。最終投与 23 時間後にと殺し、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料を採取した。

乳汁及び可食部における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、乳汁中では、投与直後に少量の放射能が検出され（0.016～0.039 μg/g）、その濃度は 3 日間の連続投与でもほとんど変化しなかった。可食部については、と殺時の肝臓から最高濃度の放射能が検出され（約 1.5～1.7 μg/g）、次いで腎臓における残留濃度が高かった（約 0.3～0.5 μg/g）。筋肉及び脂肪における残留濃度は低かった（0.007～0.011 μg/g）。（参照 4、5）

表８　乳汁及び可食部における残留放射能濃度

試料	投与日数	残留値（µg/g）	
		[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール
乳汁	1	0.016	0.039
	2	0.017	0.031
	3	0.017	0.044
筋肉	3	0.011	0.007
脂肪	3	0.010	0.008
腎臓	3	0.533	0.269
肝臓	3	1.480	1.720

②　可食部中の代謝物同定・定量

前述の試験[1.(3)①]で得られた乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

いずれの標識体投与群においても、乳汁及び可食部中の総残留放射能（TRR）の主要成分は親化合物であった。

[phe-^{14}C]ピラスルホトール投与群では、乳汁中に M1 及び M4 が、筋肉中に M4 が認められた。肝臓及び腎臓から代謝物は検出されなかった。脂肪からの抽出放射能量は微量であったことから、代謝物は同定されなかった。

[pyr-^{14}C]ピラスルホトール投与群では、乳汁中に未同定物質 3 成分が認められ、肝臓からは M1 及び未同定物質 1 成分が認められた。脂肪及び筋肉からの抽出放射能量は微量であったことから、代謝物の同定は実施されなかった。腎臓では、抽出液から親化合物が同定されたが、その他の成分は検出されなかった。（参照 4、5）

表９　乳汁、筋肉、腎臓及び肝臓中の代謝物(%TRR)

標識体	試料	親化合物	代謝物
[phe-^{14}C]ピラスルホトール	乳汁	82.7	M1（11.7）、M4（4.4）
	筋肉	80.2	M4（8.3）
	腎臓	99.6	－
	肝臓	95.5	－
[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	乳汁	38.3	未同定物質 3 成分合計（29.4）
	腎臓	92.4	－
	肝臓	93.3	M1（1.4）、未同定物質（1.7）

－：検出されず

２．植物体内運命試験

（１）小麦

春蒔き小麦（品種：Triso）の分げつ期に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを 100 g ai/ha（通常量）の用量で散布処理し、植物

体内運命試験が実施された。試料として、処理直後（処理溶液が乾いた後）、処理 27 または 28 日後及び 49 または 50 日後に茎葉部を、処理 89 または 90 日後に麦わら及び玄麦を採取した。

散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

[phe-^{14}C]ピラスルホトールを散布した小麦試料中の残留放射能は、処理直後に 25%TRR が洗浄液から、74%TRR が抽出液から回収された。処理 28 日から 90 日後の茎葉部からは洗浄による放射能の回収はなく、83～89%TRR が有機溶媒により抽出された。処理 90 日後に収穫した玄麦中からは 95%TRR が抽出された。

[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを散布した小麦の場合は、散布直後は洗浄液から 22%TRR が回収され、77%TRR が有機溶媒で抽出された。処理 27 日後の茎葉部からは 82%TRR が抽出されたが、その後は残留放射能の抽出率は低下し、89 日後のわらでは 52%TRR が抽出された。処理 89 日後に収穫した玄麦中からは 23%TRR が抽出された。

いずれの標識体処理区においても、処理後残留放射能濃度は経時的に減少し、親化合物は処理直後の試料のみから検出された。代謝物としては、[phe-^{14}C]ピラスルホトール処理区から M5 及び M2 が、[pyr-^{14}C]ピラスルホトール処理区から M2 が検出された。

主要代謝経路は、①脱メチル化による M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。（参照 6、7）

表 10　散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物

標識体	[phe-^{14}C]ピラスルホトール					[pyr-^{14}C]ピラスルホトール				
処理後日数	0 日	28 日	50 日	90 日		0 日	27 日	49 日	89 日	
試料	茎葉部			わら	玄麦	茎葉部			わら	玄麦
総残留放射能濃度 (mg/kg)	11.0	0.44	0.18	0.55	0.30	11.5	0.47	0.06	0.38	0.03
ピラスルホトール (%TRR)	84.8	ND	ND	ND	ND	86.2	ND	ND	ND	ND
M2 (%TRR)	0.8	34.2	10.4	5.1	-	0.9	43.4	25.4	21.7	0.7
M5 (%TRR)	11.5	26.1	61.8	66.0	89.5	/	/	/	/	/
未抽出残留物 (%TRR)	1.1	1.6	11.5	1.7	4.8	1.1	1.8	34.8	4.1	20.0

ND：検出されず

（２）薬害軽減剤の影響試験

ピラスルホトールは、薬害軽減剤であるメフェンピルジエチルとの混合剤での使用が計画されているため、本試験は、薬害軽減剤の存在下での代謝を調べるこ

とを目的として実施された。

春蒔き小麦（品種：Triso）の分げつ期に、[phe-^{14}C]ピラスルホトール（110 g ai/ha）と非標識のメフェンピルジエチルを1.6対1の割合で混合して散布処理し、植物体内運命試験が実施された。試料として、処理直後（処理溶液が乾いた後）、処理21日に青刈り茎葉部を、処理44日後に飼料用茎葉部を、処理79日後に麦わら及び玄麦を採取した。

散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物は表11に示されている。

小麦試料中の総残留放射能濃度および同定された代謝物の種類には、いずれの時点においても薬害軽減剤添加による影響は認められなかったが、茎葉部における親化合物及びM2及びM5の残留値には、薬害軽減剤の添加区で低下が認められた。

玄麦から親化合物は検出されず、玄麦における唯一の成分は代謝物M5であった。茎葉部及びわらにおける同定された主要残留成分は親化合物、代謝物M2及びM5であり、日数が経過するに従いM5の割合が増加した。

主要代謝経路は、①脱メチルによるM1の生成、その後のグルコースとの抱合化によるM2の生成、②M1のグルタチオン抱合を経由したM3の生成、③ピラゾール環-カルボニル結合の開裂によるM5の生成であると考えられた。(参照8)

表11　散布処理後の小麦試料における総残留放射能濃度及び代謝物

処理後日数		21日		44日		79日			
試料		青刈り茎葉部		飼料用茎葉部		わら		玄麦	
薬害軽減剤の有無		有	無	有	無	有	無	有	無
総残留放射能濃度	mg/kg	2.40	2.44	3.14	3.12	2.90	2.80	0.16	0.24
ピラスルホトール	mg/kg	0.18	0.71	0.14	0.37	0.13	0.21	ND	ND
	%TRR	7.3	28.7	4.4	12.1	4.6	7.5	ND	ND
M2	mg/kg	1.04	0.74	1.16	0.80	0.81	0.55	ND	ND
	%TRR	43.5	30.2	36.7	25.7	27.9	19.6	ND	ND
M3	mg/kg	0.19	0.0	0.28	0.17	0.28	0.16	ND	ND
	%TRR	7.8	3.8	8.9	5.4	9.6	5.7	ND	ND
M5	mg/kg	0.39	0.49	0.78	1.06	0.88	1.04	0.15	0.23
	%TRR	16.3	20.1	24.9	33.6	30.5	37.2	97.6	97.7
未抽出残留物	mg/kg	0.06	0.08	0.16	0.21	0.19	0.22	0.004	0.005
	%TRR	2.5	3.5	5.2	6.7	6.4	7.7	2.4	2.3

ND：検出されず

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを、壌質砂土（米国ノースカロライナ州）、シルト質壌土（米国ノースダコタ州）及び砂壌土（ド

イツモンハイム）に、0.13～0.14 mg/kg となるように添加し、25℃の暗条件下で最長 358 日間インキュベートし、好気的土壌中運命試験が実施された。

好気的土壌における放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの土壌においても、親化合物は試験終了時には総処理放射能（TAR）の 17～25%までに減少した。抽出放射能は経時的に減少し、試験終了時には 19～39%TAR となった。それに伴い、未抽出（結合性）残留物が 30～62%TAR に達し、二酸化炭素が 16～41%TAR に達した。揮発性有機物はほとんど生成されなかった。いずれの土壌においても、[phe-^{14}C]ピラスルホトール処理区では分解物 M5 が同定され、その量は壌質砂土で最大 12.2%TAR（処理 7 日後）、シルト質壌土で最大 3.8%TAR（処理 30 日後）、砂壌土で最大 8.9%TAR（処理 14 日後）であった。

未抽出残留物を腐植の画分化法に従い分画したところ、壌質砂土及び砂壌土ではフルボ酸画分に、シルト質壌土ではヒューミン画分に最も多くの放射能が分画された。

好気的土壌における主要分解物は二酸化炭素及び M5 であり、主要分解経路は、ピラゾール環の開裂による M5 の生成であると考えられた。ピラスルホトールの推定半減期は、壌質砂土で 11 日、シルト質壌土で 72 日、砂壌土で 32 日と算出された。（参照 9、10、11）

表 12　好気的土壌における放射能分布(%TAR)

土壌	壌質砂土 （処理 358 日後）		シルト質壌土 （処理 358 日後）		砂壌土 （処理 120 日後）	
標識体	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール	[phe-^{14}C]ピラスルホトール	[pyr-^{14}C]ピラスルホトール
総抽出放射能	38.5	36.2	29.3	26.6	23.3	19.0
ピラスルホトール	20.2	22.8	24.9	22	18.9	17.3
M5	4.2		1		2.3	
未同定物質合計	14.1	13.3	3.5	4.6	2.1	1.7
二酸化炭素	17.3	18.6	40.5	33.5	16.3	18.0
揮発性有機物	0.2	0.3	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
未抽出残留物	43.2	44.8	30.1	30.7	60.1	62.1

（２）嫌気的土壌中運命試験

[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを、壌質砂土（米国ノースカロライナ州）に 0.07 mg/kg となるように添加し、好気条件で 30 日間静置した。好気条件 30 日後に湛水して嫌気条件とし、20℃の暗条件下で 120 日間インキュベートして嫌気的土壌中運命試験が実施された。

嫌気的土壌における放射能分布は表 13 に示されている。

ピラスルホトールは、好気的条件下では処理 30 日後に 66～68%TAR まで減少

したが、その後嫌気的条件としてからはほとんど分解せず、嫌気条件 120 日後においても 62～64%TAR 残存していた。嫌気的条件下ではピラスルホトールの分解はほとんど進行せず、嫌気的条件下に特有の分解物は認められなかった。好気的条件下で生成した分解物として M5 が同定されたが、M5 も嫌気的条件下ではほとんど分解せず、試験期間を通じてその量はほぼ一定であった。推定半減期は >120 日と算出された。（参照 12）

表 13　嫌気的土壌における放射能分布(%TAR)

標識体		[phe-^{14}C]ピラスルホトール			[pyr-^{14}C]ピラスルホトール		
培養条件		好気条件	嫌気条件		好気条件	嫌気条件	
経過日数		0 日	0 日[1)]	120 日	0 日	0 日[1)]	120 日
総抽出放射能	水	NA	4.4	13.0	NA	3.1	7.2
	土壌	99.2	74.5	62.8	98.0	62.8	55.0
	計	99.2	78.8	75.8	98.0	65.9	62.2
ピラスル ホトール	水	NA	2.4	7.6	NA	3.1	7.2
	土壌	97.3	66.0	56.5	93.5	62.8	55.0
	計	97.3	68.4	64.1	93.5	65.9	62.2
M5	水	NA	1.6	4.1			
	土壌	NA	7.7	5.1			
	計	NA	9.3	9.1			
未同定物質 合計	水	NA	0.3	1.3			
	土壌	NA	0.8	1.2			
	計	NA	1.1	2.6			
二酸化炭素		0.0	1.3	2.2	0.0	5.5	6.6
揮発性有機物		0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1
未抽出残留物		0.8	18.1	22.5	2.0	23.8	24.9

1)：好気条件 30 日後、NA：分析せず

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（トリス緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを 0.14 µg/mL となるように添加した後、25℃の暗条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5～9 の各緩衝液中で、ピラスルホトールは 30 日間の試験期間中ほとんど分解せず、加水分解に対して安定であった。2%TAR を超える分解物は認められなかった。（参照 13）

（２）水中光分解試験

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に、[phe-^{14}C]ピラスルホトールまたは[pyr-^{14}C]ピラスルホトールを 1 µg/mL となるように添加した後、25℃で 9 日間キセノン光（光強度：680 W/m^2、波長：300~800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ピラスルホトールは水中光分解を受けなかった。（参照 14）

５．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

６．作物残留試験

小麦、大麦及びえん麦を用いて、ピラスルホトール、代謝物 M1 及び M5 を分析対象化合物とした作物残留試験が、米国及びカナダにおいて実施された。

結果は表 14 に示されている。なお、代謝物 M5 については、各国における評価において毒性の懸念がなく、食品及び飼料における規制対象とする必要がないと評価されていることから、分析結果を省略した。

小麦及び大麦におけるピラスルホトール及び M1 の残留値は、すべて定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。えん麦からはピラスルホトール及び M1 が、それぞれ最大 0.13 及び 0.09 mg/kg 検出された。ピラスルホトールと M1 の合計の最大値は 0.2 mg/kg であった。（参照 15）

表 14　作物残留試験成績

作物名 分析部位 実施年	例数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）					
					ピラスルホトール		M1		合計	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 （玄麦） 2004~2005 年	80	37~51 EC	1	40~69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
小麦 （玄麦） 2004~2005 年	76	49~53 SE	1	40~69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大麦 （種子） 2004~2005 年	80	35~80 EC	1	34~70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
大麦 （種子） 2004~2005 年	60	48~102 SE	1	34~70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
えん麦 （種子） 2004~2005 年	64	35~40 EC	1	24~65	0.13	0.02*	0.09	0.01*	0.20	<0.03*
えん麦 （種子） 2004~2005 年	66	41~52 SE	1	24~65	0.09	0.02*	0.08	0.01*	0.17	<0.03*

注）EC：乳剤、SE：サスポエマルション製剤

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・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。

7．家畜残留試験

乳牛（処理群各 3 頭、無処理群 1 頭）に、ピラスルホトールを飼料中濃度 3、9 及び 30 ppm に相当する用量で 29 日間カプセル経口投与し、投与開始 0、1、3、7、10、14、17、21、24、26 及び 28 日後に乳汁試料を、29 日後に筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓試料を採取して残留試験が実施された。なお、泌乳ヤギを用いた代謝試験において、10%を超える代謝物が検出されなかったことから、分析対象化合物はピラスルホトールのみとした。

乳汁中残留放射能濃度の経時的推移は表 15 に、臓器・組織中残留放射能濃度は表 16 に示されている。

乳汁からは 30 ppm 投与群でのみピラスルホトールが検出され、最大残留値は投与開始 3 日後の 0.013 mg/kg であった。9 ppm 投与群ではすべての試料で定量限界未満（<0.005 mg/kg）であった。

筋肉ではすべての試料で定量限界未満（<0.010 mg/kg）であった。

脂肪では 30 ppm 投与群でのみピラスルホトールが検出され、最大残留値は 0.014 mg/kg であった。9 ppm 以下投与群の試料ではすべて定量限界未満（<0.010 mgk/g）であった。

腎臓及び肝臓からはいずれの投与群でもピラスルホトールが検出され、最大残留値はそれぞれ 0.414 及び 1.94 mg/kg であった。（参照 16）

表 15　乳汁中残留放射能濃度の経時的推移

投与日数	9 ppm 投与群		30 ppm 投与群	
	残留値（mg/kg）		残留値（mg/kg）	
	最大値	平均値	最大値	平均値
0	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	<0.005	<0.005	0.011	0.007
3	<0.005	<0.005	0.013	0.011
7	<0.005	<0.005	0.011	0.010
10	<0.005	<0.005	0.012	0.010
14	<0.005	<0.005	0.011	0.009
17	<0.005	<0.005	0.012	0.009
21	<0.005	<0.005	0.012	0.011
24	<0.005	<0.005	0.011	0.009
26	<0.005	<0.005	0.011	0.010
28	<0.005	<0.005	0.012	0.010

表 16　臓器・組織中残留放射能濃度

臓器・組織	投与量	残留値（mg/kg）	
		最大値	平均値
筋肉	3 ppm	<0.010	<0.010
	9 ppm	<0.010	<0.010
	30 ppm	<0.010	<0.010
脂肪	3 ppm	<0.010	<0.010
	9 ppm	<0.010	<0.010

	30 ppm	0.014	0.011
腎臓	3 ppm	0.222	0.198
	9 ppm	0.424	0.263
	30 ppm	0.414	0.391
肝臓	3 ppm	1.23	1.15
	9 ppm	1.59	1.29
	30 ppm	1.94	1.79

８．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

９．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

ピラスルホトールの原体のラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験、代謝物 M5 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。（参照 17～20）

表 17　急性毒性試験概要(原体及び代謝物)

被験物質	投与経路	動物種	LD50（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Wistar ラット 雌 3 匹		>2,000	症状及び死亡例なし
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC50（mg/L）		粗毛、立毛 死亡例なし
			>5.03	>5.03	
M5 （代謝物）	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、立毛、流涎、運動性低下、粗毛 死亡例なし

（２）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、500 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄において、投与日に自発運動量及び移動運動量の減少が認められた。しかし、神経毒性を疑わせるその他の臨床症状や神経組織の形態学的な変化はみられなかったことから、運動量の減少については神経毒性作用を示唆するものではないと考えられた。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄に運動量減少が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 500 mg/kg 体重と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 21）

１０．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 22、23）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 24）

１１．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2、30、1,000、7,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18　90 日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		2	30	1,000	7,000	12,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.13	1.96	66	454	830 [a]
	雌	0.15	2.32	77	537	956

a：試験 10 週まで

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雄において、試験 10 週までに 10 例中 6 例に死亡または切迫殺がみられたため、試験 72 日に同群の残りの動物全てがと殺された。これらの動物には尿路系器官に共通した異常が認められ、腎盂及び膀胱内に黄色の砂状内容物が結石を伴って存在した。これに関連して、腎臓退色、腎盂拡張、膀胱膨化が観察され、さらに数例に肝腫大が認められた。7,000 ppm 投与群の雄では、10 例中 3 例が死亡または切迫殺された。このうち 2 例の尿路系器官には 12,000 ppm 投与群と同様の所見が認められた。他 1 例の切迫殺は口腔の血腫に起因したもので、投与との関連は示唆されなかった。12,000 ppm 投与群の雌 1 例に切迫殺がみられたが、外表の汚れ及び削痩以外の所見は認められなかった。

1,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 以上投与群の雌において、黄色尿及びこれによる局部の汚れが観察されたが、これは本検体が尿中に析出したことに起因するものと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に尿 pH 低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：1.96 mg/kg 体重/日、雌：2.32 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

表 19　90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,000 ppm	・死亡または切迫殺（6 例） （試験 72 日に残り 4 例と殺）	・切迫殺（1 例） ・T.Chol 増加 ・尿中上皮細胞増加 ・胸腺絶対・比重量[1]・対脳重量比[2]減少
7,000 ppm 以上	・死亡または切迫殺（3 例） ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿潜血反応陽性 ・尿中白血球増加 ・尿中赤血球、上皮細胞増加傾向 ・角膜混濁（スノーフレーク様） ・腎絶対・比重量・対脳重量比増加 ・尿路系黄色砂状内容物 ・尿路系上皮過形成 ・腎乳頭部拡張 ・腎尿細管拡張	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・尿潜血反応陽性 ・尿中赤血球、白血球、上皮細胞増加傾向 ・腎比重量・対脳重量比増加 ・尿路系黄色砂状内容物 ・尿路系上皮過形成 ・腎乳頭部拡張 ・門脈周囲肝細胞空胞化
1,000 ppm 以上	・T.Chol、TG 増加 ・尿 pH 低下 ・尿ケトン体増加傾向 ・肝絶対・比重量・対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・甲状腺コロイド減少	・尿 pH 低下 ・尿ケトン体増加 ・角膜混濁（スノーフレーク様） ・肝比重量・対脳重量比増加
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験(マウス)

C57BL マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、750、1,500 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、本試験では血液学的検査及び眼科的検査は実施されなかった。

表 20　90 日間亜急性毒性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	750	1,500	3,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	16.5	124	259	500
	雌	19.7	152	326	617

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：500 mg/kg 体重/日、雌：617 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26）

[1] 体重比重量を比重量という（以下同じ）。
[2] 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ）。

（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 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

なお、本試験は再試験として実施されたものである。当初、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験は 0、1,500、9,000 及び 18,000 ppm の用量で実施されたが、試験 28 日までに 9,000 ppm 以上投与群で多くを切迫殺したため、その時点で全例がと殺された。切迫殺したイヌにはいずれも尿路系に結石が存在し、1,500 ppm 投与群の雄でも血尿がみられたことから、本再試験では高用量は 1,000 ppm に設定された。

表 21　90 日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	500	1,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3	17	40
	雌	3	17	33

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：40 mg/kg 体重/日、雌：33 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

（４）90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 22　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（ppm）		500	2,500	5,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	32.3	166	345
	雌	41.9	216	416

5,000 ppm 投与群の雌雄の多数例、2,500 ppm 投与群の雌 2 例及び 500 ppm 投与群の雄 2 例に黄色尿または黄褐色尿が観察されたが、この尿色調の変化は本検体そのものの排泄に由来しており、その他尿路系に異常は認められなかったことから、この所見を毒性とは考えなかった。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：345 mg/kg 体重/日、雌：416 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 28）

（５）90 日間亜急性毒性試験(代謝物 M5、ラット)

植物体における主要代謝物である M5 の Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（0、1,200、4,800 及び 12,000 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(代謝物 M5、ラット)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		1,200	4,800	12,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	73.2	306	769
	雌	93.1	371	952

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 12,000 ppm（雄：769 mg/kg 体重/日、雌：952 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

１２．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、250、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24　１年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		250	1,000	3,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	7	34	101
	雌	9	33	93

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

全投与群において着色尿（褐色または赤褐色）が認められたが、検体そのものの尿排泄によるもので、この所見自体を毒性とは考えなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄に尿細管拡張が、3,000 ppm 投与群の雌に肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 250 ppm（7 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（33 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 25　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
3,000 ppm	・肝絶対・比重量増加 ・腎絶対・比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大	・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性/中間帯肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・尿細管拡張	毒性所見なし
250 ppm	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)

Wistar ラット（主群：一群雌雄各 55 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 26 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 26　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		25	250	1,000	2,500
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.0	10	41	104
	雌	1.4	14	57	140

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27 に示されている。

全投与群の雌雄において、甲状腺ろ胞細胞の褐色色素沈着の発生頻度が有意に増加した。これは通常の加齢ラットでもみられるリポフスチンであった。

腫瘍性病変として、2,500 ppm 投与群の雄において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が各 1 例観察された。角膜の腫瘍は自然発生として極めて珍しいこと、高用量投与群のみにみられたこと、また角膜においては、肉眼的には混濁として、組織学的には持続的な角膜炎症やそれに続く再生過程としての過形成が高頻度にみられたことから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものであると考えられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：1.0 mg/kg 体重/日、雌：1.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31、32）

表 27　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,500 ppm	・死亡率増加 ・甲状腺比重量増加	・T.Chol、TG 増加
1,000 ppm 以上	・腎表面粗、退色、腫大 ・腎集合管過形成 ・膵臓腺房び漫性変性/萎縮	・尿ケトン体増加 ・角膜混濁 ・角膜浮腫 ・角膜炎症 ・角膜過形成（再生）
250 ppm 以上	・体重増加抑制 ・T.Chol 増加 ・尿 pH 低下 ・尿ケトン体増加 ・尿蛋白増加 ・肝絶対・比重量・対脳重量比増加 ・腎絶対・比重量・対脳重量比増加 ・角膜混濁 ・角膜浮腫 ・スノーフレーク様角膜混濁 ・角膜炎症	・体重増加抑制傾向 ・尿 pH 低下 ・スノーフレーク様角膜混濁 ・角膜血管新生 ・限局性網膜萎縮 ・甲状腺コロイド変化

	・角膜過形成（再生） ・角膜血管新生 ・角膜萎縮 ・限局性網膜萎縮 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺コロイド変化 ・甲状腺ろ胞細胞肥大/過形成	
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）18 カ月間発がん性試験(マウス)

C57BL マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。なお、雌の高用量を当初 6,000 ppm として試験が開始されたが、10 週時に死亡率が 12%に達したため、試験 71 日以降、雄と同じ用量の 4,000 ppm に下げて試験が継続された。

表 28　18 カ月間発がん性併合試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	1,000	4,000 [a]
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	13.6	161	643
	雌	16.7	168	713

[a]：雌は試験 70 日までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雌雄の腎臓及び膀胱において、検体の尿中析出による結石形成、それに起因した上皮過形成、線維化、炎症性細胞浸潤が高頻度にみられた。また、前立腺部尿道及び尿管においても低頻度ながら同様の所見が認められた。4,000 ppm 投与群における死亡率の増加は、尿路系の障害によるものと考えられた。

全投与群の雌雄において胆石の出現頻度が増加した。この胆石はコレステロール由来のものであると報告されている。本試験に用いたマウスの系統（C57BL）は、高コレステロール食などで胆石を形成しやすいことで知られていることから、検体投与によってコレステロールの胆汁中排泄が亢進した可能性が考えられた。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌雄に、膀胱の移行上皮細胞癌（雄：8/50、雌：2/49）及び移行上皮乳頭腫（雄：3/50、雌：2/49）が、同群の雄に前立腺部尿道の移行上皮細胞癌（1/50）が認められた。いずれの腫瘍とも低頻度ではあるが通常はみられないものであること、高用量投与群のみにみられたこと、同群において尿路系の結石により誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度にみられていることから、これらの腫瘍は検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄に胆石が認められたので、無毒性

量は得られなかった。（参照 33）

表 29　18 カ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
4,000 ppm [a]	・死亡率増加 ・被毛汚れ、活動性低下 ・腹部膨満 ・RBC 減少 ・Hb、Ht 減少傾向 ・腎絶対・比重量・対脳重量比増加 ・肝臓グリソン氏鞘周囲細胞浸潤 ・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髄質の萎縮/線維化/瘢痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン嚢拡張、尿細管拡張、動脈炎 ・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、脈管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤 ・前立腺部尿道上皮過形成	・死亡率増加 ・被毛汚れ、活動性低下 ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・腎臓：腎盂結石、腎盂拡張、腎盂上皮過形成、集合管過形成、集合管凝集物、乳頭部線維化/萎縮、皮質/髄質の萎縮/線維化/瘢痕、尿路上皮下細胞浸潤、間質内出血、ボーマン嚢拡張、尿細管拡張、動脈炎 ・膀胱：結石、尿路上皮過形成、膨満、筋性出血/壊死、脈管うっ血、間質性浮腫、筋層内炎症性細胞浸潤、間質細胞浸潤、漿膜細胞浸潤
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm 以上	・胆石	・胆石

[a]：雌は試験 70 日までは 6,000 ppm、それ以降は 4,000 ppm

１３．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30　2 世代繁殖試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.56	26.3	272
		雌	3.09	32.6	346
	F_1 世代	雄	3.68	34.1	354
		雌	4.18	38.9	393

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

P 及び F_1 両世代の全投与群において、甲状腺のコロイド変化及び色素沈着の発生頻度が増加し、特に雄で顕著であった。これらの変化については、いずれも

ラットに特異的なものであり、ろ胞細胞肥大との関連性がみられないことから、毒性変化ではないと考えられた。

F_2 児動物について出生日に実施された肛門生殖突起間距離の測定では、300 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で有意な増加がみられたが、その差の程度が小さいこと、明らかな用量相関性がみられないこと、出生時体重がいずれも対照群に比してやや大きい傾向にあったことから、本所見の毒性学的意義は乏しいと考えられた。

F_1 児動物における性成熟の観察では、300 ppm 以上投与群の雄で包皮分離の遅延が、3,000 ppm 投与群の雌で膣開口の遅延がみられた。包皮分離の遅延については、分離日の体重が増加傾向にあるものの、明らかな用量相関性がみられないこと、内分泌への影響がみられないこと、精子検査や繁殖成績にも明らかな影響がみられないことから、一般発育の遅延に関連した変化によるものと考えられた。膣開口の遅延ついては、開口日における各群の体重に差がみられなかったことから、発育遅延に伴った変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の親動物（P 及び F_1 雌雄）及び児動物（F_1 及び F_2 児動物）に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 30 ppm（P 雄 : 2.56 mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.09 mg/kg 体重/日、F_1 雄 : 3.68 mg/kg 体重/日、F_1 雌 : 4.18 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 34）

表 31　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	3,000 ppm	・肝絶対重量増加 ・腎絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・肝細胞肥大	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・腎比重量増加 ・副腎絶対・比重量増加
	300 ppm 以上	・び漫性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・下垂体好酸性封入体増加 ・肝細胞質変化	・び漫性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生	・び漫性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生 ・肝比重量増加 ・腎絶対・比重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・下垂体好酸性封入体増加 ・肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・び漫性角膜混濁 ・網状角膜混濁 ・角膜炎 ・角膜上皮過形成 ・角膜血管新生

				・肝細胞質変化	
	30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	・皮膚温降下 ・低体重 ・膣開口遅延		・死産児数増加 ・生存率（生後 4 日）低下 ・低体重	
	300 ppm 以上	・角膜混濁 ・角膜血管新生 ・包皮分離遅延		・角膜混濁 ・角膜血管新生	
	30 ppm	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 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に低体重及び骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 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 35）

表 32　発生毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	・膣分泌物、肛門・会陰部汚れ ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・腎黄色沈着物 ・膀胱内砂状内容物	・低体重（雌） ・第 14 胸椎過剰骨化点付着 ・第 5 中手骨不完全骨化
100 mg/kg 体重/日 以上	・流涎 ・体重増加抑制	・低体重（雄） ・第 7 頸椎体未骨化 ・第 5/6 胸骨分節の不完全骨化 ・第 14 肋骨（短小）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（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（原体：0、10、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において、黄色またはベージュ色尿が観察されたが、この尿の着色については本検体そのものに由来しているものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、母動物では 250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が、

胎児では75 mg/kg体重/日以上投与群で骨格変異の発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物で75 mg/kg体重/日、胎児で10 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36)

表33　発生毒性試験(ウサギ)で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg体重/日	・軟便 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・肝小葉構造明瞭	・低体重 ・矮小児 ・恥骨不完全骨化
75 mg/kg体重/日以上	75 mg/kg体重/日以下 毒性所見なし	・第13肋骨を伴う第27前仙椎骨 ・環椎体未骨化 ・環椎骨・軸椎骨間過剰骨化
10 mg/kg体重/日		毒性所見なし

(4) 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、45、450及び4,500 ppm:平均検体摂取量は表34参照)投与して、発達神経毒性試験が実施された。

表34　発達神経毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	45 ppm	450 ppm	4,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	3.8	37.1	354

各投与群で認められた毒性所見は表35に示されている。

4,500 ppm投与群で児動物の雄に包皮分離の遅延が認められ、450 ppm投与群でもその傾向がみられた。この変化は低体重にみられる発育遅延による二次的影響であると考えられた。また、450 ppm以上投与群の児動物では、脳絶対重量の減少や脳形態測定値(大脳及び小脳全長、頭頂葉及び海馬回の厚さ、小脳高)の減少が認められたが、いずれも低体重に伴った二次的な変化であると考えられた。

本試験において、450 ppm以上投与群の母動物及び児動物に角膜混濁等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物で45 ppm(3.8 mg/kg体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照37)

表 35　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	児動物
4,500 ppm		・角膜混濁（雄） ・網膜変性（雄） ・包皮分離遅延（雄） ・脳絶対重量減少（雄） ・受動的回避の試行回数増加、保持試行潜時減少（雄）
450 ppm 以上	・角膜混濁	・角膜混濁（雌） ・網膜変性（雌） ・低体重 ・脳絶対重量減少（雌） ・脳形態計測値減少
45 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（５）発生毒性試験(代謝物 M5、ラット)

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に、代謝物 M5 を強制経口（0、75、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に流涎、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児で 750 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 38）

１４．遺伝毒性試験

ピラスルホトール（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線維芽細胞（V79）を用いた染色体異常試験、遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 36 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 39～42）

表 36　遺伝毒性試験概要(原体及び代謝物 M5)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）	500~2,000 µg/mL (-S9、4 時間処理) 500~2,500 µg/mL (+S9、4 時間処理) 200~1,000 µg/mL(-S9、18 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HPRT 前進突然変異試験)	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（V79）	30~960 µg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	雄：0、125、250、500 mg/kg 体重 雌：0、250、500、1,000 mg/kg 体重	陰性

			（腹腔内投与、24 時間間隔で 2 回）	

注）+/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M5 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細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 37 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 43～45）

表 37　遺伝毒性試験概要(代謝物 M5)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	100~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞	931~2,710 μg/mL (+/-S9、3 時間処理) 924~2,700 μg/mL(-S9、17.8 時間処理) 924~2,700 μg/mL(+S9、3 時間処理)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 （単回強制経口投与）	陰性

１５．その他の試験

（１）チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差

SD ラット、Brown Norway（BN）ラット及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に、L-チロシンを 14 日間混餌（0、2 及び 5%）投与して、眼科学的検査及び血中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症における種差及び性差について検討された。なお、血中チロシン濃度については、雄は全動物、雌は SD ラットのみを分析対象とした。

5%チロシン投与群では、SD ラットの雄全例に浮腫や血管新生を伴う角膜混濁が観察され、BN ラットの雄 1 例に軽度の角膜混濁が認められた。両系統ラットの雌及びマウスの雌雄には、角膜の変化は観察されなかった。

血中チロシン濃度については、SD ラットの雄では 2%投与群で 3 倍、5%投与群で 5 倍の増加がみられた。SD ラットの雌及び BN ラットの雄においても 5%投与群で同様の増加がみられたが、実測濃度は雄の SD ラットより低かった。雄マウスでは血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

以上のことから、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、またその程度に動物種差、系統差、性差があることが支持された。本試験では雄の SD ラットが最も感受性が高いことが示された。（参照 46）

（２）チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差

Wistar ラット（雄）、ICR マウス（雄）、ビーグル犬（雄）、NZW ウサギ（雄）及びヒト（女性）由来の各凍結肝細胞（Liverbeads™）の培養系を用いて、HPPDase 活性阻害の結果生じるチロシン代謝物 HPLA（4-ヒドロキシフェニル

乳酸）産生能の動物種差について検討された。培養液に HPPDase 阻害剤である NTBC（2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン）（30 μM）及びチロシン（100 mg/L）を単独または併用添加し、培養 0、2 及び 4 時間後に培養液中のチロシン濃度及び HPLA 濃度を測定することで、動物間の本酵素阻害時のチロシン代謝効率が比較された。試験群の構成は次のとおりであった。①基礎培養群、②基礎培養＋NTBC 群、③チロシン添加群、④チロシン添加＋NTBC 群。

培養液中のチロシン濃度は、マウスを除くいずれの動物種の試験群においてもほぼ一定であった。マウスでは、NTBC 非添加群（①及び③）で培養期間に比例してチロシン濃度の減少傾向がみられたが、NTBC 添加群（②及び④）では、この減少傾向はみられなかった。

HPLA 濃度については、ラット、イヌ及びウサギでは基礎培養に NTBC を添加（②群）しても HPLA は産生されなかったが、マウス及びヒトでは産生がみられ、培養 4 時間後にはマウスで培養開始時の 3.8 倍（0.69 μg/mg 蛋白）、ヒトで定量限界の 5.4 倍（0.54 μg/mg 蛋白）に増加した。

チロシンを過剰に負荷（③群）すると、マウスでは培養 4 時間後に開始時の 1.5 倍の HPLA が検出されたが、ヒトでは痕跡程度であり、他の動物では定量限界未満であった。

チロシン負荷に加え NTBC を添加（④群）すると、培養 4 時間後の HPLA 濃度はラットで定量限界の 2.3 倍、イヌで痕跡程度、ウサギで定量限界の 3.6 倍に増加したが、マウスでは培養開始時の約 11 倍に、ヒトでも定量限界の約 11 倍に増加した。

以上の結果から、HPLA 産生能については、マウス及びヒトのグループと、ラット、イヌ及びウサギのグループに分けられ、前者は HPPDase 活性阻害に対して HPLA 産生のバイパスが効果的に機能するが、後者はチロシンの負荷、非負荷にかかわらずその産生能が劣ることが示された。したがって、HPLA 産生のバイパス機能を有するヒトではチロシンが体内に蓄積しにくく、角膜混濁に代表される二次的変化が生じにくいことが示唆された。（参照 47）

（３）ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に、L-チロシン添加飼料（2%）を 4 週間摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、試験期間中毎日 NTBC（10 μg/kg 体重/日）を強制経口投与して、ラットの特定臓器（眼、腎臓、肝臓、膵臓及び甲状腺）に及ぼす影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、角膜炎（角膜混濁）（雄 5 例、雌 1 例）、血中チロシン濃度の増加（雄では溶媒対照の 24 倍、雌で 18 倍）、肝比重量増加（雌）、軽微～軽度の甲状腺ろ胞のコロイド変化（雄 3 例）、膵臓腺房細胞変性（雄 3 例、雌 5 例）が認められた。これらの結果はいずれも慢性毒性/発

がん性試験[12.(2)]でみられた結果と類似していた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの各種毒性試験でみられた甲状腺や膵臓の形態学的変化も、角膜変化と同様にチロシン濃度の増加に関連することが示唆された。したがって、チロシン蓄積が生じにくいヒトにおいては、ラットの長期試験でみられるこれらの所見の毒性学的意義は低いと考えられた。（参照48）

（４）チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響

SD ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6～21 日に、L-チロシン添加飼料（2%）を摂取させ、さらに十分に高い血中チロシン濃度を得るために、妊娠 6～20 日に NTBC（10 μg/kg 体重/日）を強制経口投与して、ラット胎児への影響について検討された。

チロシン添加飼料摂取下での NTBC 投与の結果、母動物では体重増加量及び摂餌量の減少傾向、血中チロシン濃度の増加（溶媒対照の約 63 倍）が、胎児では低体重及び骨格変異（第 7 頸椎体及び第 5 胸骨体の未骨化、第 14 胸椎の骨化点過剰）の有意な増加が認められた。

以上の結果から、ピラスルホトールのラットの発生毒性試験[13.(2)]においてみられた胎児の低体重や骨格変異の増加は、チロシン濃度の上昇に関連することが示唆された。したがって、チロシン濃度上昇が生じにくいヒトにおいて、ラット胎児と同様の影響が生ずる可能性は低いと考えられた。（参照 49）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピラスルホトール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに経口投与されたピラスルホトールの吸収及び排泄は速やかであり、投与後 72 時間でほぼ完全に糞尿中に排泄された。主要排泄経路は尿中であった。投与 72 時間後には殆どの臓器・組織で放射能は検出されず、蓄積性は認められなかった。尿及び糞中の主要成分は親化合物であり、代謝物として M1、M4 及び M5 が微量検出された。主要代謝経路は、脱メチルであると考えられた。

泌乳期ヤギを用いた動物体内運命試験において、乳汁中では投与直後に少量の放射能が検出されたが、その濃度は 3 日間の連続投与でもほとんど変化しなかった。残留放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓であり、筋肉及び脂肪では低かった。可食部における残留放射能の主要成分は親化合物であった。

小麦を用いた植物体内運命試験において、分げつ期に散布処理されたピラスルホトールは処理後速やかに減少し、親化合物は処理直後の試料のみから検出され、玄麦からは検出されなかった。玄麦及びわら中の主要代謝物は M5 及び M2 であり、主要代謝経路は、①脱メチル化による M1 の生成、その後のグルコースとの抱合化による M2 の生成、②ピラゾール環-カルボニル結合の開裂による M5 の生成であると考えられた。

ピラスルホトール及び M1 を分析対象化合物とした小麦、大麦及びえん麦における作物残留試験の結果、小麦及び大麦中のピラスルホトール及び M1 の残留値はいずれも定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。えん麦からはピラスルホトール及び M1 が合計で最大 0.2 mg/kg 検出された。

各種毒性試験結果から、ピラスルホトール投与による影響は主に角膜及び尿路系に認められた。特に角膜混濁は、本検体の HPPD 阻害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、ラットで感受性が高かった。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄ラットで角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌雄マウスで膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮細胞癌、雄マウスで前立腺部尿道の移行上皮細胞癌が低頻度に発生した。

ラットの角膜腫瘍については、角膜炎症とそれに続く再生過程としての過形成が、マウスの膀胱及び前立腺腫瘍については、尿路系の結石とそれによって誘発された二次的な炎症や過形成変化が高頻度にみられていること、一方で本検体の変異原性を示す結果が得られていないことから、これらの腫瘍は非遺伝性の増殖メカニズムの結果として生じたものと考えられた。したがって、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピラスルホトール（親化合物）及び代謝物 M1 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 38 に示されている。

表 38　各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	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	雄：1.96 雌：2.32	雄：66 雌：77	雌雄：尿 pH 低下等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：345 雌：416	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし （神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：1.0 雌：1.4	雄：10 雌：14	雌雄：体重増加抑制等 角膜の扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌（雄）
	2 世代 繁殖試験	親動物、児動物 P 雄：2.56　F_1 雄：3.68 P 雌：3.09　F_1 雌：4.18	親動物、児動物 P 雄：26.3　F_1 雄：34.1 P 雌：32.6　F_1 雌：38.9	親動物、児動物：角膜混濁等 （繁殖能に対する影響は認められない）
	発生毒性 試験	母動物：10 胎児：10	母動物：100 胎児：100	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 （催奇形性は認められない）
	発達神経 毒性試験	母動物：3.8 児動物：3.8	母動物：37.1 児動物：37.1	母動物、児動物：角膜混濁等 （神経毒性は認められない）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：500 雌：617	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし
	18 カ月間 発がん性 試験	雌雄：－	雄：13.6 雌：16.7	雌雄：胆石 膀胱の移行上皮細胞癌、移行上皮乳頭腫（雌雄） 前立腺部尿道の移行上皮細胞癌（雄）
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：75 胎　児：10	母動物：250 胎　児：75	母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異発生頻度増加 （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：40 雌：33	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：7 雌：33	雄：34 雌：93	雄：尿細管拡張 雌：肝絶対・比重量増加

[1)]：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。
－：無毒性量または最小毒性量が設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 1.0 mg/kg 体重/日であった。マウスを用いた発がん性試験では無毒性量を設定できなかったが、ラットに比してマウス及びヒトではチロシン蓄積が生じにくく、ヒトのリスクアセスメントの観点から、チロシン蓄積に対して感受性の高いラットで得られた無毒性量を ADI 設定の根拠にすることは、ヒトの安全性をより担保できると考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験で得られた無毒性量1.0 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	1.0 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
M1	脱メチル	(5-ヒドロキシ-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン
M2	脱メチルグルコシド	
M3	スルフィニル乳酸	
M4	ヒドロキシメチル	5-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-(2-メタンスルホニル-4-トリフルオロメチルフェニル)メタノン
M5	カルボン酸	2-メシル-4-トリフルオロメチル 安息香酸

＜別紙2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量
C_{max}	最高濃度
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-ジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

＜参照＞
1 ピラスルホトール（除草剤）　農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008 年、未公表
2 高用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝(ラット)（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2002 年、未公表
3 低用量単回投与後の吸収、排泄及び代謝(ラット)（GLP 対応）: Bayer CropScience（米国)、2005 年、未公表
4 家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）: Bayer CropScience（米国)、2006 年、未公表
5 家畜における代謝と分布－泌乳山羊における吸収、分布、排泄及び代謝（ピラゾール環標識）（GLP 対応）: Bayer CropScience（米国)、2006 年、未公表
6 小麦における代謝（ベンゼン環標識）（GLP 対応）: Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ)、2004 年、未公表
7 小麦における代謝（ピラゾール環標識）（GLP 対応）: Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ)、2004 年、未公表
8 小麦における代謝－薬害軽減剤の影響（ベンゼン環標識）（GLP 対応）: Bayer CropScience Monheim（ドイツ)、2004 年、未公表
9 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（壌質砂土）（GLP 対応）: Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ)、2004 年、未公表
10 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（シルト質壌土）（GLP 対応）: Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ)、2004 年、未公表
11 ピラスルホトールの好気土壌中における分解（砂壌土）（GLP 対応）: Bayer CropScience Frankfurt（ドイツ)、2005 年、未公表
12 ピラスルホトールの嫌気土壌中における分解（壌質砂土）（GLP 対応）: Bayer CropScience Stilwell（米国)、2005 年、未公表
13 滅菌緩衝液中における加水分解（GLP 対応）: Bayer CropScience Stilwell（米国)、2004 年、未公表
14 滅菌緩衝液中における水中分解（GLP 対応）: Bayer CropScience Stilwell（米国)、2005 年、未公表
15 作物残留試験：米国及びカナダ、2004～2005 年、未公表
16 乳牛における残留試験：Bayer CropScience（米国)、2006 年、未公表
17 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表
18 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表
19 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表
20 代謝物 M5 のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）: Rhone-Poulenc（フランス)、

1995 年、未公表
21 ラットにおける急性神経毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience LP（米国)、2005 年、未公表
22 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表
23 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）: Product Safety Laboratories（米国)、2006 年、未公表
24 モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表
25 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2003 年、未公表
26 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2003 年、未公表
27 イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience LP（米国)、2005 年、未公表
28 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience LP（米国)、2005 年、未公表
29 代謝物 M5 のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験(GLP 対応): Rhone-Poulenc（フランス)、1998 年、未公表
30 イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience LP（米国)、2006 年、未公表
31 ラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2006 年、未公表
32 ピアレビュー：ラット 1 年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験において甲状腺に生じた病理組織変化の再評価（GLP 対応）: 実験病理ラボラトリー社（米国)、2005 年、未公表
33 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2006 年、未公表
34 ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2005 年、未公表
35 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2006 年、未公表
36 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（フランス)、2006 年、未公表
37 ラットを用いた飼料混入投与による発達神経毒性試験（GLP 対応）: Bayer CropScience（米国)、2006 年、未公表
38 代謝物 M5 のラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）: Rhone-Poulenc（フランス)、1999 年、未公表
39 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）: Bayer HealthCare（ドイツ)、2004 年、未公表

40 チャイニーズハムスター由来 V79 培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2004 年、未公表
41 哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験（HPRT 前進突然変異試験）（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2004 年、未公表
42 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare（ドイツ）、2003 年、未公表
43 代謝物 M5 の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Rhone-Poulenc（フランス）、1994 年、未公表
44 代謝物 M5 のチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、1998 年、未公表
45 代謝物 M5 のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（米国）、1998 年、未公表
46 チロシン給餌による血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差・性差（GLP 対応）：Rhone-Poulenc（フランス）、1995 年、未公表
47 チロシン代謝における HPLA 産生能の動物種差（GLP 対応）：Bayer CropScience（フランス）、2006 年、未公表
48 ラットにおける特定臓器に及ぼすチロシン血症の影響（GLP 対応）：Bayer CropScience（フランス）、2006 年、未公表
49 チロシン血症下でのラット胎児発育に対する影響（GLP 対応）：Bayer CropScience（フランス）、2006 年、未公表
50 食品健康影響評価について
（URL; http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrasulfotole_190828.pdf）
51 第 204 回食品安全委員会
（URL;http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai204/index.html）
52 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
（URL;http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai15/index.html）
53 第 43 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
（URL;http://www.fsc.go.jp/ senmon/nouyaku/kanjikai_dai43/index.html）