

農薬評価書

ピラスルホトール

2008年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農業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）	9
① 排泄試験	9
② 体内分布	9
③ 代謝物同定・定量	10
(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	12
(1) 小麦	12
(2) 葉害軽減剤の影響試験	13
3. 土壌中運命試験	14
(1) 好氣的土壌中運命試験	14
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	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	16
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)	28
(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	30
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	31
(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	32
(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)
2008年 10月 16日 より 11月 14日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 11月 19日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 11月 20日 第 263 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<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	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	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
白井健二	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)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

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

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

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

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

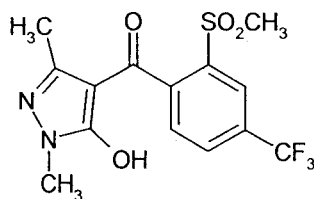
4. 分子式

$C_{14}H_{13}F_3N_2O_4S$

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基の炭素を ^{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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	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-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]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-¹⁴C]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]ピラ 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]ピラ 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]ピラ 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]ピラ 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-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]ピラスルホトールを 0.93 mg/kg 体重/日、または[pyr-¹⁴C]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	1.48	1.72

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-¹⁴C]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-¹⁴C]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）の分けつ期に、[phe-¹⁴C]ピラズルホトールまたは [pyr-¹⁴C]ピラズルホトールを 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-¹⁴C]ピラズ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-¹⁴C]ピラズ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-¹⁴C]ピラズルホトール処理区から M5 及び M2 が、[pyr-¹⁴C]ピラズ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]ピラズルホトール					[pyr- ¹⁴ C]ピラズルホトール				
	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
ピラズルホトール (%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）の分けつ期に、[phe-¹⁴C]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
	%TRR	7.3	28.7	4.4	12.1	4.6	7.5	ND	ND
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. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピラسلホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラسلホトールを、壤質砂土（米国ノースカロライナ州）、シルト質壤土（米国ノースダコタ州）及び砂壤土（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、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの土壤においても、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、CO₂ 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。いずれの土壤においても、[phe-¹⁴C]ピラسلホトール処理区では分解物 M5 が同定され、その量は壤質砂土で最大 12.2%TAR（処理 7 日後）、シルト質壤土で最大 3.8%TAR（処理 30 日後）、砂壤土で最大 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、壤質砂土及び砂壤土ではフルボ酸画分に、シルト質壤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。

好氣的土壤における主要分解物は CO₂ 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سلホトールの推定半減期は、壤質砂土で 11 日、シルト質壤土で 72 日、砂壤土で 32 日と算出された。（参照 9~11）

表 12 好氣的土壤における放射能分布（%TAR）

土壤	壤質砂土 (処理 358 日後)		シルト質壤土 (処理 358 日後)		砂壤土 (処理 120 日後)	
	[phe- ¹⁴ C] ピラسل ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラセル ホトール	[phe- ¹⁴ C] ピラセル ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラセル ホトール	[phe- ¹⁴ C] ピラセル ホトール	[pyr- ¹⁴ C] ピラセル ホトール
総抽出放射能	38.5	36.2	29.3	26.6	23.3	19.0
ピラセルホトール	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
CO ₂	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) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピラセルホトールまたは[pyr-¹⁴C]ピラセルホトールを、壤質砂土（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、好氣的条件で 30 日間静置した。好氣的条件 30 日後に湛水して嫌氣的条件とし、20℃の暗条件下で

120 日間インキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的土壤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、好氣的条件下では処理 30 日後に 66~68%TAR まで減少したが、その後嫌氣的条件としてからはほとんど分解せず、嫌氣的条件 120 日後においても 62~64%TAR 残存していた。嫌氣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、嫌氣的条件下に特有の分解物は認められなかった。好氣的条件下で生成した分解物として M5 が同定されたが、M5 も嫌氣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 嫌氣的土壤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		
		好氣的条件	嫌氣的条件		好氣的条件	嫌氣的条件	
培養条件		好氣的条件	嫌氣的条件		好氣的条件	嫌氣的条件	
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
	土壤	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
	土壤	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	/	/	/
	土壤	NA	7.7	5.1			
	計	NA	9.3	9.1			
未同定物質合計	水	NA	0.3	1.3	/	/	/
	土壤	NA	0.8	1.2			
	計	NA	1.1	2.6			
CO ₂		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⁾: 好氣的条件 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-¹⁴C]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°C 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-¹⁴C]ピラスルホトールまたは[pyr-¹⁴C]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/m²、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: サスポエマルジョン製剤

- ・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。
- ・すべ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 mg/kg) 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

ピラスルホトール原体及び代謝物 M5 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 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	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹			>2,000
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (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 ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚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すべてがと殺された。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、外表の汚れ及び削瘦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所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	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡または切迫殺（6 例） （試験 72 日に残り 4 例と殺） 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫殺（1 例） ・T.Chol 増加 ・尿中上皮細胞増加 ・胸腺絶対及び比重量¹、対脳重量比²減少
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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） ・腎絶対及び比重量、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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol、TG 増加 ・尿 pH 低下 ・尿ケトン体増加傾向 ・肝絶対及び比重量、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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

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）。