

## 農薬評価書

# ピリフルキナゾン

2009年7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) 吸収.....	7
(2) 分布.....	7
(3) 代謝物同定・定量.....	9
(4) ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 <参考データ>.....	12
(5) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) トマト.....	13
(2) はつかだいこん.....	14
(3) レタス.....	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験.....	21

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 1年間慢性毒性試験及び6カ月間回復試験(イヌ)	26
(3) 1年間慢性毒性試験(ラット)	26
(4) 2年間発がん性試験(ラット)	27
(5) 18カ月間発がん性試験(マウス)	29
12. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	32
13. 遺伝毒性試験	32
14. その他の試験	34
(1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験	34
(2) ラットの甲状腺系ホルモン及び肝UDPGTに対する検討	34
(3) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験	35
(4) アンドロゲン受容体(AR)に対する影響(レポータージーンアッセイ)	35
(5) Hershberger試験による抗アンドロゲン作用の検討	36
(6) 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用に関する試験	36
(7) AR結合試験	37
(8) ARへの影響(Hershberger試験系)に関する検討	37
(9) ラット前立腺ARへの影響に関する検討	37
(10) ラットAR強制発現系を用いたレポータージーンアッセイ及びAR蛋白量への影響に関する検討	38
(11) エストロゲン受容体(ER)結合試験	39
(12) 幼若ラット子宮肥大試験	39
III. 食品健康影響評価	41
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	44
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・別紙4: 推定摂取量	53
・参照	54

### <審議の経緯>

- 2007年 11月 29日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、キャベツ等）
- 2007年 12月 18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1218002号）、関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）（参照49）
- 2008年 6月 13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照50）
- 2009年 2月 2日 追加資料受理（参照51～62）
- 2009年 2月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照63）
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照64）
- 2009年 4月 22日 第50回農薬専門調査会幹事会（参照65）
- 2009年 6月 4日 第288回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 4日 より7月3日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 7月 28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
- 2009年 7月 30日 第296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>

（2009年6月30日まで）

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

（2009年7月1日から）

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

\*：2009年7月9日から

### <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
臼井健二	津田修治	柳井徳磨

江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
西川秋佳

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年4月1日から)

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

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

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

## 要 約

キナゾリン環を有する殺虫剤「ピリフルキナゾン」(CAS No.337458-27-2)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)、植物体内運命(トマト、はつかだいこん及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、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(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣、肝臓及び血液に認められた。神経毒性、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。発がん性試験では、ラット及びマウスに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は本剤が有する抗アンドロゲン作用を介した二次的な影響によるものであり、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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び6カ月回復試験の0.5 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0.005 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

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピリフルキナゾン

英名：pyrifluquinazon (ISO 名申請中)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン

英名：1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-[(3-pyridylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]quinazolin-2-one

#### CAS (No. 337458-27-2)

和名：1-アセチル-3,4-ジヒドロ-3-[(3-ピリジニルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-2(1*H*)-キナゾリノン

英名：1-acetyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-2(1*H*)-quinazolinone

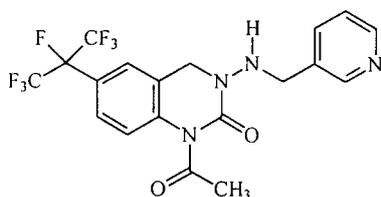
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

464.34

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ピリフルキナゾンは、日本農薬株式会社により開発されたキナゾリン環を有する殺虫剤である。本剤は害虫の摂食行動を制御する神経系または内分泌系へ作用すると推定され、アブラムシ類、コナジラミ類等のカメムシ目害虫に高い殺虫効果を示す。

2008年12月現在、登録申請または登録された国はなく、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：ばれいしょ、キャベツ等）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、ピリフルキナゾンのフェニル基炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン）及びピリジン環の2及び6位炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン）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リフルキナゾンに換算した。代謝物/分解物等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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを1 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）または100 mg/kg 体重（以下〔1.〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

経口投与された各標識体の吸収及び C<sub>max</sub> 到達後の減衰はいずれも概ね速やかであった。血中放射能濃度推移については、高投与量では T<sub>max</sub> の延長がみられた。また、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンは血漿中濃度に比べ、時間経過とともに高い血中/血漿中濃度比が観察され、血球中に蓄積されやすいことが考えられた。（参照2、3）

表1 血中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	1				100				
	雄		雌		雄		雌		
性別	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
試料	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン								
標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン								
T <sub>max</sub> (時間)	1	1	3	3	12	12	9	9	
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.518	0.414	0.397	0.337	30.6	23.6	31.1	26.4	
T <sub>1/2</sub> (時間)	α相*	0.64	0.63	0.85	0.68	0.75	0.94	0.90	1.08
	β相**	4.78	2.44	4.60	2.91	1.63	1.40	1.70	1.41
標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン								
T <sub>max</sub> (時間)	1	1	1	1	9	9	3	3	
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.376	0.183	0.353	0.171	18.1	10.4	16.9	11.2	
T <sub>1/2</sub> (時間)	α相*	2.57	0.95	3.18	0.98	2.01	0.90	1.94	0.96
	β相**	6.26	3.85	6.60	4.39	11.54	3.42	9.60	3.65

\* : T<sub>max</sub>~72 時間      \*\* : 72~168 時間

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (5) ②〕より得られた胆汁及び尿中排泄率ならびにと体の残存放射エネルギーの総和より、ピリフルキナゾンの吸収率は、63.1%と推定された。（参照4）

## (2) 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみに設定）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

両標識体投与群における残留放射能は、主に肝臓、腎臓及び副腎で比較的高濃度の放射能分布が認められた。[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では、投与 168 時間後において、これらの臓器を含めすべての臓器・組織中放射能濃度は大きく減衰し、特異的に放射能の貯留する臓器・組織は認められなかった。一方、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群における減衰は緩やかであり、投与 168 時間後においてもほぼすべての臓器・組織で有意な放射能が検出された。肝臓、腎臓、副腎、脳及び心臓においても比較的高濃度の放射能分布が認められ、これらの中で、心臓は放射能の減衰が最も緩徐であった。（参照 2、3）

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	3 時間後/9 時間後*	168 時間後
[phe- <sup>14</sup> C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(3.59)、副腎(3.25)、腎臓(2.15)、血液(0.43)、血漿(0.34)	肝臓(0.088)、副腎(0.084)、腎臓(0.033)、血液(0.026)、血漿(0.004)
		雌	副腎(3.59)、肝臓(3.31)、腎臓(1.96)、血液(0.37)、血漿(0.33)	肝臓(0.10)、副腎(0.099)、腎臓(0.056)、血液(0.045)、血漿(0.005)
	100	雄	肝臓(170.3)、腎臓(111)、副腎(110)、血液(24.8)、血漿(18.2)	肝臓(9.3)、腎臓(3.4)、副腎(3.2)、血液(0.9)、血漿(0.6)
		雌	肝臓(156)、副腎(111)、腎臓(103)、血液(19.5)、血漿(16.0)	肝臓(9.4)、腎臓(3.7)、副腎(3.4)、血液(1.3)、血漿(0.5)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピリフルキナゾン	1	雄	肝臓(9.30)、副腎(2.39)、腎臓(1.94)、心臓(0.58)、脳(0.30)、血液(0.23)、血漿(0.14)	心臓(0.48)、肝臓(0.40)、腎臓(0.36)、脳(0.26)、副腎(0.25)、血液(0.053)、血漿(0.005)
		雌	肝臓(6.86)、腎臓(1.65)、副腎(1.60)、心臓(0.55)、脳(0.39)、血液(0.24)、血漿(0.14)	心臓(0.38)、腎臓(0.31)、肝臓(0.30)、副腎、脳(0.23)、血液(0.04)、血漿(0.006)
	100	雄	肝臓(437)、腎臓(240)、副腎(93.6)、心臓(71.5)、脳(42.3)、血液(17.5)、血漿(11.6)	心臓(36.6)、肝臓(26.2)、腎臓(25.3)、脳(18.3)、副腎(14.9)、血液(4.4)、血漿(0.4)

\*：低用量群では 3 時間後、高用量群では 9 時間後に採取した試料を用いた。

### (3) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (5) ①]で得られた尿、糞及び血漿、さらには体内分布試験[1. (2)]で投与 168 時間後において比較的高濃度の放射能分布が認められた血液、脳、肝臓及び心臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び血漿中における代謝物は表 3 に、臓器、組織中等における代謝物は表 4 にそれぞれ示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群より得た尿中からは親化合物は検出されず、主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらず P 及び Q のグルクロン酸抱合体ならびに E が検出された。また、糞中における主要代謝物は、雌雄ともに C、P、G のグルクロン酸抱合体及び W の抱合体であった。高用量群ではこれらの代謝物の他に親化合物が検出された。さらに、血漿からは B、C、O 及び V が主要代謝物として検出され、親化合物は検出されなかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群より得た尿中からは親化合物は検出されず、主要代謝物として、投与量及び性別にかかわらず U が検出された。また、糞中における主要代謝物は、雌雄ともに C、G のグルクロン酸抱合体であった。高用量群ではこれらの代謝物の他に親化合物が検出された。

投与後 168 時間の血液、肝臓、脳及び心臓に残存する放射能のほとんどは脱離したピリジン環部分に由来する S 及び T から成るナイアシン（ビタミン B3）であった。

各投与群より得たいずれの試料中における代謝には性差及び投与量の違いによる顕著な差異は認められなかった。

ピリフルキナゾンはラット体内において、N 脱アセチル化、ピリジン環窒素の酸化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化、キナゾリノン環の水酸化、ピリジン環部分の脱離、さらには抱合化等により、広範かつ多様な代謝を受けると考えられた。また、ピリジン環部分はニコチンアルデヒド (R) を経て、ナイアシンに代謝され、生体内物質として、資化されることが考えられた。（参照 2、3）

表3 尿、糞及び血漿中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化 合物	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] ピリフルキナゾン	1	雄	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(9.3*)、E(3.4)、Q(2.4)、D、O(いずれも 1 未満)
			糞	—	W の抱合体(14.4)、C(11.3)、G のグルクロン酸抱合体(7.9)、P(5.3)、O(2.5)、F(1.9)、Q(1.5)、B(1.1)
		雌	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(11.5*)、E(3.0)、D 及び O、Q(いずれも 1 未満)
			糞	—	W の抱合体(17.4)、C(15.1)、G のグルクロン酸抱合体(5.3)、P(3.9)、O 及び B(2.5)、Q(0.8)
	100	雄	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(7.8*)、E(1.6)、D、O、Q(いずれも 1 未満)
			糞	11.1	C(12.0)、W の抱合体(10.4)、G のグルクロン酸抱合体(8.0)、B(7.6)、O(2.1)、Q、F(0.9)
			血漿 **	—	V(4.7)、O(3.7)、C(2.2)、B(1.9)、D、E、M、N、Q(いずれも 1 未満)
		雌	尿	—	P 及び Q のグルクロン酸抱合体(9.1*)、E(1.2)、D、O、Q(いずれも 1 未満)
			糞	6.3	C(17.4)、W の抱合体(12.0)、G のグルクロン酸抱合体(6.0)、B(5.9)、O(2.7)、P(0.9)
			血漿 **	—	V(3.8)、B(3.0)、C(2.3)、O(2.0)、M(1.3)、D、E、N、Q(いずれも 1 未満)
[pyr- <sup>14</sup> C] ピリフルキナゾン	1	雄	尿	—	U(20.5)、E(3.0)、S(2.6)、B、C、D、T(いずれも 1 未満)
			糞	—	C(9.0)、G のグルクロン酸抱合体(3.5)、F(1.1)、B(1.0)、E、S(いずれも 1 未満)
		雌	尿	—	U(17.6)、E(2.7)、S(1.7)、B、C、D、T(いずれも 1 未満)
			糞	—	C(8.5)、B(2.3)、G のグルクロン酸抱合体(1.6)、E、S(いずれも 1 未満)
	100	雄	尿	—	U(21.0)、E(3.7)、S(1.3)、T(1.1)、D(0.8)
			糞	2.2	C(10.5)、G のグルクロン酸抱合体(5.6)、B(3.8)、E、F、S、T(いずれも 1 未満)

— : 検出限界未満 \* : P 及び Q のグルクロン酸抱合体の含量値 \*\* : µg/g

表4 臓器、組織中等における代謝物 ([pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群、%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間	代謝物	
			雄	雌
1	血液	3	T(54.3)、R(2.8)、S(1.4)	T(52.4)、R、S(2.0)
		24	T(78.7)、S(1.0)	T(90.7)
		168	T(91.3)	T(91.3)
	肝臓	3	T(79.7)、R(2.4)、S(2.0)	T(72.4)、S(2.3)、R(1.7)
		24	T(86.0)、S(0.9)	T(86.8)、S(1.0)
		168	T(77.3)	T(88.3)
	脳	168	S(91.5)	S(91.6)
心臓	168	S(89.6)	S(93.1)	
100	血液	9	T(29.5)、R(2.4)、S(1.5)	/
		24	T(63.3)、R(1.7)	
		168	T(52.2)	
	肝臓	9	T(66.6)、R(1.3)、S(0.6)	
		24	T(76.6)	
		168	T(77.4)	
	脳	168	T(92.3)	
心臓	168	T(96.1)		

注) 血液は投与後3時間(1 mg/kg 体重投与群)、9時間(100 mg/kg 体重投与群)、24及び168時間までのものを、各臓器は投与3時間(1 mg/kg 体重投与群)、9時間(100 mg/kg 体重投与群)、24及び168時間後にそれぞれ採取した。

胆汁中排泄試験[1. (5)②]で、投与後72時間までに採取した胆汁、尿、糞及び消化管内容物を試料として、代謝物同定・定量が実施された。

各試料における代謝物は表5に示されている。

消化管から吸収されたピリフルキナゾンは、水酸化及び加水分解のみならず、キナゾリン環及び基本骨格の開裂等、広範に代謝され、さらにグルクロン酸抱合を受け、胆汁中に排泄されると考えられた。(参照4)

表5 各試料における代謝物 (%TAR)

試料	親化合物	代謝物
胆汁	—	Pのグルクロン酸抱合体(8.3)、Gのグルクロン酸抱合体(7.6)、W(6.8)、Q(1.5)、G(1.3)、C、E(いずれも1未満)
尿	—	D、E、Q(いずれも1未満)
糞	—	C(1.4)、B、O(いずれも1未満)
消化管内容物	4.8	B(3.8)、C(1.9)、O(1.2)

—: 検出限界未満

#### (4) ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験 <参考データ>

Fischer ラット (雄) 及びビーグル犬 (雄) 由来の肝ミクロソーム、SD ラット (雄) の鼻腔粘膜ミクロソーム及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 6 カ月間回復試験[11. (2)]で得られた鼻腔粘膜ミクロソームに、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを 0.2 μM となるように添加し、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各試料における代謝物は表 6 に示されている。

ピリフルキナゾンは供試したミクロソームにおいて速やかに代謝され、B、C 等が主要代謝物として検出された。

ピリフルキナゾンの *in vitro* 代謝に定性的な差異は認められず、イヌにおいて、ラットと同様の経路を経て代謝を受けるものと推察された。また、鼻腔粘膜における代謝についても肝臓での代謝と同質であった。(参照 53)

表 6 各試料における代謝物 (%TAR)

供試ミクロソーム	動物種	性別	親化合物	代謝物
肝	ラット	雄	—	B(30.6)、C(16.7)、G(4.2)、N(3.4)、D(2.3)、E(1.5)、微量未同定代謝物*** (38.9)
	イヌ	雄	—	B(31.7)、C(22.5)、E(6.2)、D(4.5)、G(3.4)、N(3.2)、微量未同定代謝物*** (28.6)
鼻腔粘膜	ラット	雄	—	B(26.9)、C(9.2)、N(4.3)、D(4.0)、G(3.2)、Q(2.6)、E(1.3)、微量未同定代謝物*** (46.4)
	イヌ	雄*	—	B(41.0)、C(13.7)、E 及び G(いずれも 3.0)、N(2.1)、D(0.7)、微量未同定代謝物*** (36.0)
		雌*	—	B(59.1)、C(17.1)、G(3.7)、E(2.8)、N(1.3)、D(1.0)、微量未同定代謝物*** (14.5)
		雄**	—	B(70.2)、G(5.0)、C(4.7)、微量未同定代謝物*** (19.9)
	雌**	—	B(69.7)、C(7.2)、G(4.3)、N(1.1)、D 及び E(いずれも 0.4)、微量未同定代謝物*** (16.5)	

— : 検出限界未満

\* : [11. (2)]における対照群 \*\* : [11. (2)]における 5 mg/kg 体重/日投与群 \*\*\* : 微量未同定代謝物の総和

#### (5) 排泄

##### ① 尿、糞及び呼気中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン高用量群については雄のみに設定) に[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿 (ケージ洗浄液を含む)、糞及び呼気中排泄率は表 7 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では投与量及び性別の違いにかかわらず投与後 168 時間で総投与放射能 (TAR) の 94.8~97.0%が糞尿中に排泄された。糞中に

は未吸収分も含まれていると推定されるが、後述の胆汁中排泄試験[1. (5)②]の結果も合わせると、主要排泄経路は雌雄とも糞中と考えられた。また、呼気中への排泄は認められなかった。

一方、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では投与後 168 時間で 52.4~71.8%TAR が糞尿中にほぼ均等に排泄され、呼気中への排泄がわずかに認められた。投与 168 時間後に採取したと体（消化管内容物を含む）には 18.0~30.9%TAR の放射能が残存していた。（参照 2、3）

表 7 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

性別	投与量 (mg/kg 体重)	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン	
		1	100	1	100
雄	尿*	20.4	14.7	31.1	32.7
	糞	75.3	80.9	27.9	39.3
	呼気	/	/	6.1	4.2
雌	尿*	20.8	16.6	28.9	/
	糞	76.2	78.3	23.7	/
	呼気	/	/	7.0	/

\*: ケージ洗浄液を含む /: 採取・分析せず

## ② 胆汁中排泄

胆管カニューレーション処理した Fischer ラット（雄 20 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを低用量で強制経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の排泄率は表 8 に示されている。（参照 4）

表 8 投与後 72 時間の排泄率 (%TAR)

排泄率			残存量	
胆汁	尿	糞	消化管内容物	と体
34.5	11.8	4.7	14.4	16.8

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは [pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンの 20% 製剤を蒸留水で希釈後、100 g ai/ha の用量で、ポットに定植したミニトマト（品種名：千果）に 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、果実及び葉を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後（収穫期）に、基部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

トマトの各採取部位における残留放射能分布は表 9 に示されている。

各処理区の果実及び葉における放射能濃度に顕著な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても果実及び葉における残留放射能は表面洗浄画分(果実：41.0～75.2%TRR、葉：60.3～80.2%TRR)及びアセトニトリル抽出画分(果実：15.0～35.3%TRR、葉：12.8～23.1%TRR)に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分は親化合物であり、主要代謝物として、親化合物の *N*-脱アセチル化により生成した B が検出された。その他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として 10%TRR を超過するものはなかった。(参照 5)

表 9 トマトの各採取部位における残留放射能分布

		標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				
総残留放射能 濃度 (mg/kg)		日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日	
		果実	0.608	0.763	0.612	0.514	0.346	0.628	0.411	0.650	
		葉	14.4	17.1	16.0	20.7	13.3	17.9	13.5	13.1	
		茎				1.30				0.670	
		根				0.160				0.051	
		標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				
部位		日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日	
親化合物	果実	mg/kg	0.435	0.548	0.409	0.245	0.211	0.393	0.172	0.323	
		%TRR	71.5	71.8	66.8	47.7	61.0	62.5	41.9	49.7	
	葉	mg/kg	9.61	10.5	8.06	9.40	8.96	12.8	9.16	8.81	
		%TRR	66.9	61.3	50.4	45.5	67.5	71.6	67.8	67.5	
	茎	mg/kg				0.540				0.388	
		%TRR				41.7				58.0	
	根	mg/kg				0.028				0.003	
		%TRR				17.4				6.5	
	代謝物 B	果実	mg/kg	0.015	0.018	0.020	0.023	0.039	0.033	0.015	0.022
			%TRR	2.4	2.4	3.2	4.4	11.4	5.2	3.6	3.4
		葉	mg/kg	1.13	0.844	0.361	0.228	1.30	0.932	0.369	0.333
			%TRR	7.9	4.9	2.3	1.1	9.8	5.2	2.7	2.6
茎		mg/kg				0.026				0.015	
		%TRR				2.0				2.2	
根		mg/kg				0.005				0.002	
		%TRR				3.34				4.8	

(2) はつかだいこん

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留

水で希釈し、播種 11 日後の未成熟はつかだいこん（品種名：チェリーメイト）に 1 株あたり 225 µg を 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、葉及び根を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後（収穫期）に採取した。

はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

各処理区の葉及び根における放射能濃度は経時的に減衰した。また、いずれの採取時期においても葉における残留放射能は表面洗浄画分（50.7～71.9%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（13.9～31.8%TRR）に回収された。一方、散布直後の根における残留放射能のほとんどがアセトニトリル抽出画分（66.8～74.1%TRR）に回収されたが、いずれの処理区においても経時的に回収率は減少した。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分は親化合物であり、収穫期の葉から 2.15～4.14 mg/kg（59.1～70.7%TRR）、根から 0.007 mg/kg（9.2～13.0%TRR）検出された。代謝物として、B、C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として処理 14 日後に 10%TRR を超過するものはなかった。（参照 6）

表 10 はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度（mg/kg）

最終処理 後日数	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン	
	葉	根	茎	根
0 日	14.4	0.113	10.8	0.158
1 日	14.8	0.128	10.9	0.174
7 日	10.9	0.094	5.84	0.128
14 日	5.86	0.058	3.64	0.076

### (3) レタス

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンの 20%製剤を蒸留水で希釈後、150 g ai/ha の用量で、播種 10 週後の未成熟レタス（品種名：シスコ）に 1 週間間隔で 3 回散布処理して、植物体内運命試験が実施された。試料として、結球及び葉を最終処理直後（0 日）、1、7 及び 14 日後に、芯部及び根部を 14 日後にそれぞれ採取した。

レタスの各採取部位における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

各処理区の結球及び葉における放射能濃度に経時的な減衰は認められなかった。また、いずれの採取時期においても結球及び葉における残留放射能は表面洗浄画分（結球：61.0～92.5%TRR、葉：47.5～87.5%TRR）及びアセトニトリル抽出画分（結球：4.3～28.8%TRR、葉：6.8～43.8%TRR）に回収された。

標識位置、試料採取時期及び採取部位にかかわらず主要成分は親化合物及び B であった。親化合物の経時的な減衰に伴い、B の残留量が増加する傾向にあった。そ

の他の代謝物として、各部位から C、D、E、H、J、K、L、N 及び O が検出されたが、個々の代謝物として、処理 14 日後に 10%TRR を超過するものはなかった。  
(参照 7)

表 11 レタスの各採取部位における残留放射能分布

		標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン			
		日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
総残留放射能 濃度 (mg/kg)	結球		2.93	0.590	0.555	1.42	1.82	2.32	0.867	0.568
	葉		21.4	23.7	24.9	24.1	19.2	24.0	17.2	16.8
	芯					0.304				0.233
	根					0.103				0.063
部位		標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン				[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン			
		日数	0日	1日	7日	14日	0日	1日	7日	14日
親化合物	結球	mg/kg	2.09	0.074	0.043	0.174	0.182	0.247	0.026	0.069
		%TRR	71.3	12.5	7.8	12.3	10.0	10.7	3.0	12.1
	葉	mg/kg	17.3	19.4	18.4	15.6	14.8	19.2	12.3	12.1
		%TRR	81.0	81.8	73.8	64.6	77.2	80.0	71.4	71.7
	芯	mg/kg				0.089				0.01
		%TRR				29.2				4.2
	根	mg/kg				<0.001				0.002
		%TRR				0.40				2.5
代謝物 B	結球	mg/kg	0.379	0.453	0.435	0.989	1.45	1.79	0.708	0.340
		%TRR	13.0	76.8	78.3	69.7	79.4	76.9	81.6	59.7
	葉	mg/kg	0.483	1.21	3.07	5.01	1.27	0.572	1.14	1.77
		%TRR	2.3	5.1	12.3	20.8	6.6	2.4	6.6	10.5
	芯	mg/kg				0.047				0.034
		%TRR				15.6				14.5
	根	mg/kg				0.006				0.006
		%TRR				5.7				9.4

以上の結果より、ピリフルキナゾンの植物体内における主要代謝経路は、N-脱アセチル化による B の生成であると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンのアセトニトリル溶液を軽埴土（高知）に乾土あたり 0.667 mg/kg の用量で添加し、20°C の暗条件下で 181 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。滅菌土壤は処理 181 日後のみ分析に供した。

好氣的土壤中の放射能の抽出画分における経時的推移は表 12 に、土壤中分解物の経時的推移は表 13 にそれぞれ示されている。

両標識体ともに溶媒抽出率は経時的に減少し、一方、非抽出（土壤残渣）画分に残存する放射能の割合が増大した。また、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン処理区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が経時的に増加した。

表 12 好氣的土壤中の放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン			[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン		
	抽出画分*	非抽出画分	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	抽出画分*	非抽出画分	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>
0 日	95.7	0.8		109.0	0.6	
7 日	84.0	13.0	<0.1	91.6	13.4	1.1
28 日	61.5	32.4	<0.1	44.0	45.4	11.2
181 日	37.2	58.6	<0.1	15.9	41.6	28.8
181 日(滅菌)	80.5	19.8		77.8	29.7	

\*: アセトニトリル/水 (4:1) 及びアセトニトリル/1M 塩酸 (4:1) 抽出画分の総和

土壤処理されたピリフルキナゾンは速やかに減衰した。主要分解物は B 及び C であり、処理 7 日後に最大濃度を示したが、これらの分解物も速やかに減衰した。滅菌土壤中におけるピリフルキナゾンの減衰は、非滅菌土壤に比して緩やかであり、主要分解物として B が検出された。土壤中分解物は腐植画分に取り込まれ、特にピリジン環部分は最終的には無機化されたと考えられた。

ピリフルキナゾン、B 及び C の推定半減期はそれぞれ 1.8、7.8 及び 44 日であった。(参照 8)

表 13 好氣的土壤中における土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

経過日数	[phe- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン		[pyr- <sup>14</sup> C]ピリフルキナゾン	
	ピリフルキナゾン	分解物	ピリフルキナゾン	分解物
0日	88.9	B(1.6)、C、J(いずれも<1)	101.5	B、J、L(いずれも<3)
7日	6.1	C(25.9)、B(18.1)、G、H、I、 J、O、Q、X、Y(いずれも<9)	5.5	C(29.3)、B(20.2)、G、H、I、 K、X(いずれも<10)
28日	2.2	C(15.8)、B、G、H、I、J、N、 O、Q、X、Y(いずれも<6)	2.1	C(14.7)、B、G、H、I、J、K、 X、Y、Z(いずれも<7)
181日	0.4	O(12.7)、B、C、H、J、N、Q、 X、Y、Z(いずれも<3)	0.7	B、C、G、H、I、J、K、X、Y、 Z(いずれも<3)
181日 (滅菌)	3.3	B(41.3)、C、G、H、N、O(い ずれも<4)	20.6	B(40.3)、C、G、H、K、L(い ずれも<3)

## (2) 土壤吸着試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを用いて、4種類の国内土壤 [砂土 (宮崎)、壤土 (埼玉及び栃木) 及びシルト質壤土 (埼玉)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 3.24~28.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 445~692 であった。

以上の結果から、ピリフルキナゾンは中程度の移行性を有すると考えられた。(参照 9)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

非標識ピリフルキナゾンを pH 1.2 及び 4.0 (酢酸ナトリウム)、pH 7.0 (リン酸)、pH 9.0 (ホウ酸) の各緩衝液に 5 mg/L となるように添加した後、表 14 に示す条件に基づき、加水分解試験が実施された。

推定半減期及び試験終了時における残存放射能は表 14 に示されている。

ピリフルキナゾンはアルカリ性条件下では極めて速やかに加水分解を受けるものの、弱酸性~中性条件下では比較的安定であった。主要分解物として B が検出された。(参照 10)

表 14 試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能

pH	1.2	4.0	7.0	9.0
試験温度 (°C)	37	25	25	25
インキュベーション時間 (日)	4	30	41	1.5
推定半減期 (日)	1.98	179	34.9	0.78
ピリフルキナゾン (%TAR)	24.9	86.2	42.0	22.8
分解物 B (%TAR)	78.0	13.7	51.7	67.8

## (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンを pH 5.0～5.1 の滅菌酢酸ナトリウム緩衝液または滅菌自然水 (pH 7.2～7.4、河川水、大阪) に 5 mg/L となるように添加した後、25°C で 6 日間 (緩衝液) または 4 日間 (自然水)、キセノンアークランプ照射 (光強度: 636～669 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 250～850 nm) する水中光分解試験が実施された。

両水試料において、いずれの標識体を用いた場合も、ピリフルキナゾンの分解は緩慢であり、照射 6 及び 4 日後に残存していたピリフルキナゾンは 87.2～87.8 及び 77.4～85.6% TAR であった。主要分解物として B が緩衝液中から 1.9～2.4% TAR、自然水から 8.8～10.4% TAR が検出された他、痕跡量の多くの分解物が検出された。

ピリフルキナゾンの推定半減期は 37.5 日 (緩衝液) 及び 13.8 日 (自然水) と算出された。(参照 11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壌土 (高知) を用いて、ピリフルキナゾン及び分解物 (B、C 及び O) を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 12)

表 15 土壌残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期 (日)	
			ピリフルキナゾン	ピリフルキナゾン +分解物 B、C、O
容器内試験 (畑地状態)	0.4 mg/kg*	火山灰土・軽埴土	0.3	1.6
		沖積土・埴壌土	0.6	1.0
圃場試験 (畑地状態)	300 g ai/ha*	火山灰土・軽埴土	1.5	8.4
		沖積土・埴壌土	18.5	26.9

\*: 容器内試験では純品 (純度 99.1%)、圃場試験では 20% 顆粒水和剤 (2,000 倍希釈液) を使用

## 6. 作物残留試験

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B 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。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 8.77 及び 5.70 mg/kg であった。(参照 13)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 16 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からピリフルキナゾン及び代謝物 B が最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請されたすべての適用作物 (ばれい

しよ、キャベツ、レタス、非結球レタス、トマト、ミニトマト、ピーマン、なす、きゅうり、いちご、かんきつ、りんご、なす、もも、ネクタリン、ぶどう、かき及び茶)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もとに行った。

表 16 食品中から摂取されるピリフルキナゾン及び代謝物 B の推定摂取量

	国民平均 (体重:53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:15.8 kg)	妊婦 (体重:55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	91	46	92	92

### 7. 一般薬理試験

ラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 14)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与方法)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	概要
中枢神経系	一般状態 (FOB)	Fischer ラット	0.5、50、500 (経口)	5	50	50 mg/kg 体重以上投与群で立毛、移動性低下、筋緊張度低下 500 mg/kg 体重投与群で姿勢異常、呼吸異常、動物の取り出し及び扱いが容易、眼瞼下垂、流涙、流涎、体温低下、歩行失調、爪先立ち歩行または歩行不能、覚醒状態低下、反射・反応性低下または消失、握力低下、散瞳、尿失禁及び血色不良 500 mg/kg 体重投与群で 2 例死亡
						自発運動量
	ヘキサフルオロ誘発睡眠	ICR マウス		雌 8	5	50
循環器系	血圧、心拍数	Fischer ラット	雌 5	50	500	心拍数及び収縮期血圧低下
腎機能	尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧	Fischer ラット	雌 5	500	—	影響なし

注) 検体はすべて 0.5%CMC-Na 水溶液に懸濁して用いられた。 — : 最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ピリフルキナゾン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 15～17）

表 18 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌 3 匹	/		瀕死、伏臥、横臥、うずくまり姿勢、自発運動低下、自発運動消失、歩行異常、呼吸数低下、体温低下、立毛、流涙、尿失禁、被毛汚染 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		平伏位、腹・横臥位、円背位、低体温、立毛、血様流涙、眼周囲の赤色の汚れ、眼瞼下垂、眼の暗調化、努力呼吸、緩徐呼吸、削瘦、嗜眠、蒼白、協調運動失調、間代性痙攣、褐色または黄色の被毛汚染 1.2 mg/L 以上で死亡例
		1.2~1.4	1.2~1.4	

代謝物 K 及び原体混在物 AQW を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 19 に示されている。（参照 18、19）

表 19 急性毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
			雌	
K	経口	SD ラット 雌 3 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
AQW	経口	SD ラット 雌 3 匹	300~ 2,000	よろめき歩行、腹臥、横臥、呼吸数減少、体重減少 (2,000 mg/kg 体重投与群) 2,000 mg/kg 体重で死亡例

### (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 5 または 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、30、100、300、500 mg/kg 体重、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与による急性神経毒性試

験が実施された。

300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で切迫と殺例が発生した。これらの死亡発現用量では、機能観察総合評価 (FOB) による検査で顕著な変化、自発運動量低下、体重及び摂餌量減少が認められた。これらの変化は切迫と殺が認められなかった 100 mg/kg 体重以下の投与群では観察されなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 100 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 20)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

Hartley モルモット (Maximization 法) を用いた皮膚感作性試験が実施された結果、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 21~23)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、500 及び 2,500 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。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.89	5.74	29.3	155
	雌	3.21	6.44	33.0	159

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で網状赤血球増加、雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.74 mg/kg 体重/日、雌 : 6.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 24)

(甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 21 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
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両側性赤色眼脂</li> <li>・自発運動量増加</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・Ht、Hb、MCV、MCH、MCHC、WBC 及び Lym 減少</li> <li>・ALP、AST 及び GGT 増加、T.Chol、TG、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少</li> <li>・尿蛋白増加</li> <li>・下垂体、甲状腺、副腎、心及び脾絶対及び比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・腎絶対重量及び肺比重量増加</li> <li>・精巢上体絶対及び比重量減少</li> <li>・肝小葉像明瞭化、甲状腺肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加</li> <li>・尿細管好塩基性化</li> <li>・膵単細胞性外分泌細胞壊死及び外分泌細胞チモーゲン顆粒減少</li> <li>・下垂体前葉好塩基性細胞肥大</li> <li>・副腎皮質束状帯細胞肥大</li> <li>・脾髄外造血亢進</li> <li>・精細管萎縮、精巢上体管腔内変性細胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・両側性赤色眼脂</li> <li>・自発運動量減少、前肢握力低値</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・Ht、Hb、RBC、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・AST、ALT、GGT 及び T.Bil 増加、TP、Alb、カルシウム、ナトリウム及びクロール減少</li> <li>・尿蛋白、Bil 及び尿量増加</li> <li>・甲状腺、心及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肺及び脾比重量増加</li> <li>・下垂体、副腎、胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・甲状腺肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死、小葉周辺性肝細胞脂肪化及び胆管過形成</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びろ胞数増加</li> <li>・尿細管好塩基性化及び糸球体メサンギウム肥厚</li> <li>・膵単細胞性外分泌細胞壊死</li> <li>・下垂体前葉好塩基性細胞肥大</li> <li>・副腎皮質束状帯細胞肥大</li> <li>・眼球網膜萎縮</li> <li>・脾うっ血、充血及び髄外造血亢進</li> <li>・卵巣及び子宮萎縮、膣粘液貯留上皮細胞増加</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・網状赤血球数増加</li> <li>・肝絶対及び比重量、腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

(2) 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 (原体: 0、60、750 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.58	102	206
	雌	9.13	119	202

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 7.58 mg/kg 体重/日、雌: 9.13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb、RBC 及び Eos 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・ ALP、GGT 及び T.Bil 増加、Glu 減少</li> <li>・ 脾及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤</li> <li>・ 副腎び慢性皮質空胞化及び被膜下細胞過形成</li> <li>・ 脾うっ血及び髓外造血亢進</li> <li>・ 精巣間細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量低下</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ AST、ALT、GGT、T.Bil 及び無機リン増加、Glu 及び TG 減少</li> <li>・ 甲状腺及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 限局性肝細胞壊死及び細胞浸潤</li> <li>・ 卵巣萎縮</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC 及び Lym 減少</li> <li>・ AST 及び ALT 増加、TP、Alb、Glob 及びカルシウム減少</li> <li>・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (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)を用いたカプセル経口(原体:0、2、5及び30 mg/kg 体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表24に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でALP増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照26)

表24 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 増加、Alb、A/G 比及びカルシウム減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>[・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、前立腺萎縮]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び ALT 増加、Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>[・甲状腺絶対及び比重量増加傾向]</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> </ul>	[・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大]
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[ ]: 有意差が認められなかった所見

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いたカプセル経口(原体:0、1.5、5及び15 mg/kg 体重/日)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

本試験において、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照28)

(鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (3)]を参照)

表26 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
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・甲状腺及び肝臓比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日		
1.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻腔嗅部単核細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻腔嗅部単核細胞浸潤</li> </ul>

## (2) 1年間慢性毒性試験及び6カ月間回復試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.15、0.5及び5 mg/kg 体重/日）投与による1年間慢性毒性試験及び6カ月間回復試験が実施された。なお、本試験はイヌを用いた1年間慢性毒性試験[11. (1)]で認められた鼻腔病変の再現性を確認するとともに、その変化の免疫学的意義[14. (3)]を検討するために実施された。

5 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度（2例）、雌で中等度（1例）の鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められた。この変化は、6カ月間の休薬期間を設けることにより、いずれの個体においても同様の鼻腔病変は観察されなかったことから、本病変が可逆性である可能性が高いことが示唆された。

本試験において、5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で鼻腔嗅部単核細胞浸潤が認められたので、無毒性量は雌雄とも0.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照54）（鼻腔病変の発生機序に関しては[14. (3)]を参照）

## (3) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（原体：0、100、350及び1,300 ppm：平均検体摂取量は表25参照）投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表25 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.08	14.4	56.5
	雌	4.97	18.0	65.6

各投与群で認められた毒性所見は表26に示されている。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雄でMCV及びMCH減少等が、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも100 ppm（雄：4.08 mg/kg 体重/日、雌：4.97 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照27）

（甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大の発生機序に関しては[14. (2)]を、生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照）

表 26 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 及び Hb 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・T.Chol 及びクロール減少</li> <li>・尿量及び尿中蛋白質増加</li> <li>・心絶対及び比重量増加</li> <li>・肝、腎及び副腎絶対重量増加</li> <li>・脳絶対重量減少、精巣上体比重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・精細管萎縮、間細胞過形成、精巣上体管腔内変性細胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立ち上がり姿勢増加</li> <li>・前肢及び後肢握力低下</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・GGT 増加、TG 及びカルシウム減少</li> <li>・甲状腺、肝絶対及び比重量増加、心絶対重量増加、脾比重量増加、</li> <li>・子宮絶対及び比重量減少、脳絶対重量減少</li> <li>・小葉周辺性肝細胞脂肪化、単細胞性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大及び胆管過形成</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・脾臓間質增生</li> <li>・副腎皮質束状帯細胞肥大</li> <li>・眼球網膜萎縮</li> </ul>
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCV 及び MCH 減少、骨髓有核細胞数増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・水腫性変化を伴う下垂体前葉好塩基性細胞増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・クロール減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加、心比重量増加</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、350 及び 1,300 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 27 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.53	12.5	48.5
	雌	4.51	16.4	60.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 28 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 29 に示されている。

腫瘍性病変として、350 ppm 以上投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加（350 ppm：49/50、1,300 ppm：47/49）が認められた。

本試験において、350 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、

無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.53 mg/kg 体重/日、雌 : 4.51 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 28 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・Lym 減少</li> <li>・腎絶対及び比重量増加、肝絶対重量増加、心及び副腎比重量増加</li> <li>・眼球白濁、精巣上体軟化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺小型ろ胞増加及びろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・副腎束状帯及び網状帯細胞肥大</li> <li>・網膜萎縮</li> <li>・下腿筋横紋筋線維萎縮</li> <li>・鼻腔鼻炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁</li> <li>・肝、腎、心及び甲状腺比重量増加</li> <li>・眼球白濁、子宮腔拡張</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大及びび慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・甲状腺小型小胞増加及び小胞上皮細胞肥大</li> <li>・副腎束状帯及び網状帯細胞肥大</li> <li>・白内障</li> <li>・膝外分泌細胞空胞化、脂肪浸潤、限局性外分泌細胞萎縮及び変異細胞巢</li> <li>・卵巣及び乳腺萎縮</li> <li>・子宮角内膜腺過形成、子宮頸部腺腔拡張</li> </ul>
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝及び腎比重量増加、精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・精巣腫瘍</li> <li>・白内障</li> <li>・精巣、精巣上体、凝固腺及び前立腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・胆管過形成</li> <li>・尿細管好塩基性化</li> <li>・網膜萎縮</li> <li>・膝チモーゲン顆粒減少</li> <li>・子宮角内膜腺腔拡張</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 29 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	100	350	1,300
検査動物数	50	50	50	49
精巣間細胞腫	41	38	49*	47**

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

(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体:0、60、250 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 30 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	250 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.25	27.1	122
	雌	5.82	25.0	120

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 31 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 32 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄において、精巣間細胞腫の増加 (12/52) が認められた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で子宮角内膜過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄:6.25 mg/kg 体重/日、雌:5.82 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4)]を参照)

表 31 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹部膨満、被毛湿潤</li> <li>・肝比重量増加、精巣上体絶対重量減少</li> <li>・精巣斑/点及び腫瘤</li> <li>・腹部及び外陰部被毛汚染</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死及び限局性肝細胞壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体及び嗅上皮細胞質内好酸性小体増加</li> <li>・精巣間細胞過形成及び精細管萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛脱毛、触毛脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、甲状腺及び腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大及び単細胞性肝細胞壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・鼻腔呼吸上皮細胞質内好酸性小体増加</li> <li>・膝び慢性外分泌細胞萎縮</li> <li>・乳腺腺上皮過形成</li> </ul>
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・触毛脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・副腎被膜下細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・子宮角内膜過形成</li> </ul>
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 精巣における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	0	60	250	1,000
検査動物数	51	52	52	52
精巣間細胞腫	0	0	0	12*

Fisher の直接確率計算法、\* : P<0.01

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、150 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	150 ppm	750 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.79	8.94	45.5
		雌	2.72	13.8	67.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.94	9.66	48.8
		雌	2.77	14.1	69.0

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、一般毒性に関して、親動物では、750 ppm 投与群の P 雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等、150 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が、児動物では、750 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物及び 150 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 150 ppm (P 雄 : 8.94 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.66 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (P 雌 : 2.72 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.77 mg/kg 体重/日)、児動物で 30 ppm (P 雄 : 1.79 mg/kg 体重/日、P 雌 : 2.72 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1.94 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 2.77 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

繁殖能に関して、親動物では、750 ppm 投与群の雄で包皮分離遅延及び正常形態精子出現率低下が、雌で妊娠期間延長が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 150 ppm (P 雄 : 8.94 mg/kg 体重/日、P 雌 : 13.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.66 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 14.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

(生殖器系に認められた毒性変化の発生機序に関しては[14. (4) 及び(5)]を参照)

表 34 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・正常形態精子出現率低下</li> <li>・精巣絶対及び比重量増加</li> <li>・肝及び腎及び甲状腺比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2例）</li> <li>・体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少</li> <li>・妊娠期間延長</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・腎及び下垂体比重量増加</li> <li>・肝暗調化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺小胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2例）</li> <li>・包皮分離遅延</li> <li>・正常形態精子出現率低下</li> <li>・副腎及び精巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1例）</li> <li>・体重増加抑制、低体重及び摂餌量減少</li> <li>・妊娠期間延長</li> <li>・肝及び子宮絶対及び比重量増加、副腎比重量増加</li> <li>・腎盂拡張</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺小胞上皮細胞肥大</li> </ul>
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	150 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎*及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>
	30 ppm				毒性所見なし
児動物	750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳頭残遺及び尿道下裂</li> <li>・産児数低下</li> <li>・低体重</li> <li>・肛門生殖突起間距離減少</li> <li>・脳、胸腺及び脾絶対重量減少</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・乳頭残遺</li> <li>・産児数低下</li> <li>・肛門生殖突起間距離減少</li> <li>・脳及び胸腺絶対重量減少</li> </ul>	
	150 ppm 以上	150 ppm 以下 毒性所見なし		<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>	
	30 ppm			毒性所見なし	

\*：腎絶対重量増加は 150 ppm 投与群のみの所見

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 50 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で、低体重、体重増加抑制、摂餌量減少及び妊娠子宮重量低値が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重及び胎盤重量の低値、腰仙移行椎高値が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄胎児の肛門生殖突起間距離の有意な短縮が認められた他、過剰肋骨から成る骨格変異の出現頻度の出現率の高値が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 32)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、5、10 及び 20 mg/kg 体重/日、1% CMC 水溶液に懸濁) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で投与の影響は認められなかった。

ただし、用量設定試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で、体重及び摂餌量の著しい減少ならびに死亡及び流産が、50 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び摂餌量減少ならびに流産が、20 mg/kg 体重/日で、妊娠 21 日以降の体重増加抑制が認められた。したがって、生存胎児が十分得られることが予想される 20 mg/kg 体重/日が、最高用量として選択された。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 20 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 33)

## 1.3. 遺伝毒性試験

ピリフルキナゾン (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卵巣 (CHO) 由来培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されており、*in vivo* 試験では、細菌を用いた復帰変異試験ではいずれの菌株も陰性であったが、CHO 細胞を用いた染色体異常試験で陽性を示した。しかし、この陽性は染色体構造異常ではなく、数的異常の誘発によるものであった。また、*in vivo* 小核試験でも陰性であった。これらを総合して考えると、ピリフルキナゾン (原体) の DNA への影響は考えにくく、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 34~36)

表 35 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	15.4~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 由来培養細胞	① 20~80 µg/mL (-S9) 100~115 µg/mL (+S9) (6 時間処理) ② 9.8~80 µg/mL (-S9) (22 及び 44 時間処理) : 20~80 µg/mL (-S9)	陽性 <sup>2)</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄 5 匹)	0、125、250、500 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 代謝活性化系存在下及び非存在下でいずれの菌株を用いた場合も 417 µg/プレート以上で析出。TA1537 株では 417 µg/プレート以上、他の菌株では 2,150 µg/プレートで生育阻害が認められた。

<sup>2)</sup> 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。

原体混在物 (BR、AQW、RFPDQ、AQR、RFPAQ、AQA 及び QUA) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 36 に示されているとおりすべて陰性であった。(参照 37~43)

表 36 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
BR	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	9.77~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>1)</sup>	陰性
AQW			39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>2)</sup>	陰性
RFPDQ			78.1~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>3)</sup>	陰性
AQR		<i>E. coli</i> (WP2P <i>uvrA</i> 株)	1.22~1,250 µg/プレート (-S9) <sup>4)</sup>	陰性
RFPAQ			2.44~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>5)</sup>	陰性
AQA			2.44~1,250 µg/プレート (+/-S9) <sup>6)</sup>	陰性
QUA			9.77~5,000 µg/プレート (+/-S9) <sup>7)</sup>	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

<sup>1)</sup> 菌株によっては、+/-S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害が観察されるものがあった。

<sup>2)</sup> 菌株によっては、+/-S9 の 625 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

<sup>3)</sup> +/-S9 の 625 µg/プレートで結晶析出が観察された。

<sup>4)</sup> 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。

<sup>5)</sup> 菌株によっては、-S9 の 78.1 µg/プレート以上で、+S9 の 313 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに、-S9 の 313 µg/プレート以上で、+S9 の 2,500 µg/プレートで結晶析出が観察された。

<sup>6)</sup> 菌株によっては、-S9 の 625 µg/プレート以上で、+S9 の 78.1 µg/プレート以上で生育阻害を示すものがあった。さらに、1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

<sup>7)</sup> 菌株によっては、-S9 の 1,250 µg/プレートで、+S9 の 156 µg/プレート以上で生育阻害を示した。さらに、-S9 の 1,250 µg/プレートで結晶析出も観察された。

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 肝薬物代謝能への影響に関する試験

ピリフルキナゾンによるマウスを用いたヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験[7.]の結果、睡眠時間延長が認められたことから、ピリフルキナゾン及び代謝物Bの肝薬物代謝酵素に対する影響及びヘキソバルビタール代謝への影響が検討された。

ピリフルキナゾン及び代謝物BはEROD活性を阻害し、さらにマウスのヘキソバルビタール誘発睡眠時間への影響試験に準じた投与条件で、マウス肝におけるヘキソバルビタール代謝を低下させた。以上の結果から、睡眠時間延長作用は、肝薬物代謝酵素阻害に基づいたものであることが示唆された。(参照 44)

##### (2) ラットの甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (1)]及び 1 年間慢性毒性試験[11. (3)]において甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大が認められた。その原因を検討するため、血清中甲状腺ホルモン濃度、それに影響を及ぼす要因である血清 TSH 濃度及び肝 UDPGT 活性に対するピリフルキナゾンの影響について、Fischer ラット (一群雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、350 及び 1,300 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与により試験が実施された。

表 37 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	350 ppm	1,300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	9.22	31.87	116.48

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

甲状腺に対するホルモン刺激及び甲状腺ホルモンの代謝亢進が示唆された。したがって、ピリフルキナゾンの甲状腺に対する一連の影響は、肝の UDPGT 誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進とそれに伴うフィードバック機構の働きで、甲状腺が刺激されたことによると考えられた。(参照 45)

表 38 甲状腺系ホルモン及び肝 UDPGT に対する検討試験で認められた関連所見

投与群	雄
1,300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び甲状腺比重量増加、[肝及び甲状腺絶対重量増加傾向]</li> <li>[・ 小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺小胞上皮細胞肥大]</li> <li>・ UDPGT 活性上昇</li> <li>・ T<sub>3</sub>減少 (投与 7 日後)、T<sub>4</sub>増加</li> <li>[・ TSH 増加傾向 (投与 14 日後、対照群対比 153%) ]</li> </ul>
350 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T<sub>3</sub>増加 (投与 14 日後)</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし

[ ]: 有意差が認められなかった所見

### (3) イヌ末梢血及びリンパ節を用いた免疫学的試験

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験[11. (1)]ならびに 1 年間慢性毒性試験及び 6 カ月間回復試験[11. (2)]において鼻腔病変が認められたため、その発現機序を解明するために免疫学的試験が実施された。

末梢血リンパ球サブセット解析、血漿免疫グロブリン検査及びリンパ節のリンパ球サブセット解析のいずれにおいても、ピリフルキナゾンの免疫学的影響は認められなかった。(参照 55)

### (4) 生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験

#### ① アンドロゲン受容体 (AR) に対する影響 (レポーター遺伝子アッセイ)

ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたので、ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) (被験物質濃度: 0.03~100 µM) についてジヒドロテストステロンの存在または非存在下でレポーター遺伝子アッセイにより AR に対する影響の有無が検討された。

ピリフルキナゾンと代謝物 B は 10~100 µM で用量相関的にジヒドロテストステ

ロン誘発性のレポーター遺伝活性を抑制し、高濃度で AR とジヒドロテストステロンの結合を拮抗的に抑制することが明らかになった。他の代謝物は高濃度において軽度のアゴニスト活性を示した。(参照 46)

## ② Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討

ラット及びマウス雄の生殖器系に認められた毒性変化が抗アンドロゲン作用により生じた可能性が考えられたので、精巣を摘出した SD ラット (一群雄各 6 匹) にプロピオン酸テストステロンまたはジヒドロテストステロンを外因性に与えながら被験物質 (0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) を強制経口投与する Hershberger 試験が実施された。対照薬として 5 $\alpha$ -還元酵素阻害物質のフィナステリドと AR のアンタゴニストであるフルタミドを被験物質の代わりに用いた。

ピリフルキナゾン 100 mg/kg 体重/日以上投与群では、去勢ラットのプロピオン酸テストステロンまたはジヒドロテストステロンによる副生殖器の重量増加作用を、20~80%の回復に留めた。この回復抑制作用はプロピオン酸テストステロンによる方がジヒドロテストステロンによる場合より大きかった。フィナステリドはプロピオン酸テストステロンによる回復作用を 40~90%に留めたが、ジヒドロテストステロンの回復作用について、低濃度では全く示さず、高濃度でかえって増強した。フルタミドはプロピオン酸テストステロンの回復作用は阻害したが、ジヒドロテストステロンの回復作用は部分的にしか阻害しなかった。これらの結果からピリフルキナゾンは AR とテストステロンの阻害を通じて作用し、一部テストステロンからジヒドロテストステロンに 5 $\alpha$ -還元酵素による変換過程にも影響すると考えられた。

ピリフルキナゾンのラット 2 世代繁殖試験[12. (1)]で認められた包皮分離遅延、肛門生殖突起間距離減少等、ラット及びマウスの各種毒性試験[10. (1)~(2)、11. (3)~(5)]で精巣に認められた精細管萎縮、間細胞過形成及び間細胞腫の増加等の毒性変化は、AR を介する抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。また、2 世代繁殖試験で認められた尿道下裂は 5 $\alpha$ -還元酵素阻害剤により生じることが知られていることから、本剤には同酵素の阻害作用もあると考えられた。(参照 47)

(5 $\alpha$ -還元酵素に対する阻害作用に関しては[14. (6)]を参照)

## ③ 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用に関する試験

Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討[14. (5)]において 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用が示唆されたことから、ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) (被験物質濃度: 10 及び 100  $\mu$ M) について、前立腺ミクロソーム中の 5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用が *in vitro* で検討された。

ピリフルキナゾンには明らかな 5 $\alpha$ -還元酵素阻害作用は認められなかったが、代謝物 B は非拮抗的に 5 $\alpha$ -還元酵素を阻害 (IC<sub>50</sub> = 5.7  $\mu$ M) することが明らかとなった。標的臓器または組織中で、5 $\alpha$ -還元酵素の阻害に働き得る蛋白非結合型の代謝物 B の濃度は不明であるが、5 $\alpha$ -還元酵素阻害が何らかの関与をする可能性が示唆

された。(参照 56)

#### ④ AR 結合試験

ピリフルキナゾン及び主要代謝物 (B、C、O 及び V) が AR に対するアンドロゲンの結合に対し、影響を与える可能性を検討するために、AR 結合試験が実施された。

ピリフルキナゾン及び代謝物 B が高濃度 (30  $\mu$ M 以上) でアンドロゲンの結合を部分的に阻害することが明らかとなった。しかし、その作用は極めて弱く、生体内において影響する可能性は低いと考えられた。(参照 57)

#### ⑤ AR への影響 (Hershberger 試験系) に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用の機序として、AR の発現量に対する影響を検討するため、ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用が確認されている Hershberger 試験条件下で、前立腺における AR 蛋白に対する本剤投与の影響が検討された。

試験は精巣摘出 7 日後の SD ラット (一群雄各 4 匹) にプロピオン酸テストステロン (0.4 mg/kg 体重/日) を投与しながら、ピリフルキナゾン (200 mg/kg 体重/日)、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド (いずれも 5 mg/kg 体重/日) を強制経口投与して実施された。

各検査項目で有意な変化が認められた結果は表 39 に示されている。

表 39 各検査項目で有意な変化が認められた結果

被験物質	ピリフルキナゾン	フルタミド	フィナステリド*
投与量 (mg/kg 体重/日)	200	5	5
臓器重量	前立腺 (腹葉)	↓*	↓*
	精囊凝固腺	↓*	↓*
	LABC**	↓*	影響なし
AR 蛋白量	↓*	↓*	低下傾向

\* :  $p \leq 0.01$  (Dunnett の多重比較法) \*\* : 肛門挙筋+球海綿体筋

以上の結果から、ピリフルキナゾンは Hershberger 試験条件下において、AR 量を減少させることが明らかとなり、これがピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機序の一つであると考えられた。(参照 58)

#### ⑥ ラット前立腺 AR への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、AR の発現量に対する影響を検討するため、ラット前立腺における AR 蛋白発現ならびに AR をコードする RNA (ARmRNA) 量に対するピリフルキナゾン投与の影響について検討

された。

試験はSD ラット(一群雄 4 匹)にピリフルキナゾン(100 及び 200 mg/kg 体重)、対照薬としてフルタミド及びフィナステリド(いずれも 5 mg/kg 体重)を強制単回経口投与して実施された。

各投与群における AR 発現量及び ARmRNA 量の変化は表 40 に示されている。

表 40 各投与群における AR 蛋白発現量及び ARmRNA 量の変化

被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	AR 蛋白発現量			ARmRNA 量		
		6 時間後	12 時間後	24 時間後	6 時間後	12 時間後	24 時間後
ピリフルキナゾン	100	56*	51**	97	100	118(128)	130
	200	40***	47**	48**	97	115(132)	135
フルタミド	5	63*	81	104	159	160*	183*
フィナステリド	5	83	67*	129	146	123	104

注) 表中の数値は溶媒対照群を 100 とした場合の相対値、()内の数値はノザンプロット法の測定値の溶媒対照群を 100 とした場合の相対値

\* :  $p \leq 0.1$ , \*\* :  $p \leq 0.01$ , \*\*\* :  $p \leq 0.001$  (Dunnnett の多重比較法)

以上の結果から、ピリフルキナゾンは前立腺中 AR 蛋白発現量を用量依存的に減少させ、この影響は臓器重量に影響を及ぼす以前に生じていることが明らかとなった。一方、ARmRNA 量は AR 蛋白量と相関した減少を示さず、むしろ増加する傾向にあったことから、ピリフルキナゾンは AR 遺伝子の転写後の過程に何らかの影響を与え、AR 蛋白量を減少させたものと推察された。

したがって、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、副生殖器官に発現する AR 蛋白レベルの低下に因ると考えられた。(参照 59)

#### ⑦ ラット AR 強制発現系を用いたレポーター遺伝子アッセイ及び AR 蛋白量への影響に関する検討

ピリフルキナゾンの抗アンドロゲン作用機構解析を目的として、ラット AR の強制発現系を作成し、レポーター遺伝子アッセイならびにウエスタンブロットを実施し、AR を介した転写誘導活性ならびに細胞中 AR 発現量に対するピリフルキナゾンの影響について検討された。

ピリフルキナゾンはラット AR 活性を明らかに抑制した。また、ラット AR 強制発現細胞の AR 蛋白量を減少させたが、ヒト乳癌由来細胞の AR 蛋白量は低下させなかった。これらの結果ならびに AR に対する影響(レポーター遺伝子アッセイ)[14. (4)]を併せて考察すると、ピリフルキナゾンはラット AR を介した転写誘導活性を選択的に阻害するものと考えられ、この影響は AR 蛋白の低下傾向と相関することから、ピリフルキナゾンにより惹起される抗アンドロゲン作用は、ラットに対し選択性を有する AR 蛋白量の低下作用に起因すると考えられた。(参照 60)

## ⑧ エストロゲン受容体 (ER) 結合試験

ピリフルキナゾンのラット及びマウスにおける各種毒性試験で雌性生殖器系に認められた変化の原因を明らかにするために、ピリフルキナゾン、主要代謝物 (B、C、O 及び V) を用いた ER 結合試験が実施された。

代謝物 V は高濃度で ER ( $\alpha$  及び  $\beta$ ) に対して阻害作用 (ER- $\alpha$  :  $IC_{50} = 1.43 \times 10^{-4}$  M, ER- $\beta$  :  $IC_{50} = 8.81 \times 10^{-5}$  M) を示したが、他の被験物質ではいずれも阻害作用は認められなかった。(参照 61)

## ⑨ 幼若ラット子宮肥大試験

ピリフルキナゾンのエストロゲン/抗エストロゲン作用を確認するために、幼若ラットを用いた子宮肥大試験 (uterotropic assay) が実施された。

試験は SD ラット (一群雌各 6~8 匹) にピリフルキナゾン (50、100、150 及び 200 mg/kg 体重/日)、対照薬として  $17\beta$ -エストラジオール (0.003 及び 0.01 mg/kg 体重/日) を強制経口投与 (エストロゲン作用検討) またはエチニルエストラジオール (3 mg/kg 体重/日) の皮下投与と同時に、ピリフルキナゾン (100 及び 200 mg/kg 体重/日)、対照薬として抗エストロゲン物質である ICI 182,780 (0.05 及び 0.2 mg/kg 体重/日) を強制経口投与 (抗エストロゲン作用検討) して実施された。

ピリフルキナゾンはエストロゲン作用を示さないが、体重低下を生じるほどの高用量では、弱い抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。(参照 62)

## ⑩ ピリフルキナゾン投与による生殖器に観察された毒性変化の発生機序に関する考察

本項①から⑨に記載したように、ピリフルキナゾンのホルモン様作用機序に関して、多くの詳細なメカニズム試験が行われた結果、抗アンドロゲン作用を有することが明らかとなった。また、高用量投与により、弱いながら抗エストロゲン作用を示す可能性が考えられた。

このことから、ラットまたはマウスを用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、繁殖試験及び発生毒性試験に観察された生殖器への影響は、それぞれ以下の機序によるものと考察された。また観察されたこれらの毒性変化にはすべて明確な閾値が存在した。

ラットまたはマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1) 及び (2)]、及びラットを用いた 1 年間慢性毒性試験 [11. (3)] で観察された精巣重量減少、精細管萎縮及び精巣上体管腔内変性細胞増加等、精細管萎縮に関連する変化は本剤の抗アンドロゲン作用による直接作用であると考えられた。また、ラット用いた 1 年間慢性毒性試験ならびにラット及びマウスを用いた発がん性試験 [11. (4) 及び (5)] で増加した精巣間細胞過形成及び精巣間細胞腫は、テストステロンの低下がもたらすネガティブフィードバック機構により、下垂体からの LH が増加した結果、間細胞過形成が惹起され、精巣間細胞が増殖し、腫瘍の発生が増加した二次的影響によるものと考

えられた。さらに、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄に観察された下垂体の塩基性細胞肥大も、本剤の抗アンドロゲン作用に関連する変化と考えられた。

ラット及びマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験、ならびに発がん性試験で観察された卵巣及び子宮重量の減少、また、マウスの発がん性試験で観察された子宮内膜過形成の増加も、本剤の抗アンドロゲン作用または抗エストロゲン作用が関連している可能性が示唆されたが、これらには明確な閾値が存在した。

2 世代繁殖毒性試験[12. (1)]の 750 ppm 投与群の児動物 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) 及びラットを用いた発生毒性試験[12. (2)]の 10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌化を示唆する乳頭残遺、尿道下裂あるいは肛門生殖突起間距離減少が認められた。これらの所見は、本剤の持つ抗アンドロゲン作用によるものと考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ピリフルキナゾン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、[phe-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では、その吸収及び排泄は速やかであり、主たる排泄経路は糞中であつた。また、臓器及び組織への残留性は認められなかつた。一方、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾン投与群では、血液からの消失が緩慢で、臓器及び組織、特に血球、肝臓、脳等で放射能の残存が認められた。残存放射能の大部分がビタミン B3 であり、ピリジン環部分が生体内物質として資化されることが考えられた。ピリフルキナゾンはラット体内において、*N*脱アセチル化、ピリジルメチルアミノ基のイミノ化等により、広範かつ多様な代謝を受けると考えられた。

トマト、はつかだいこん及びレタスを用いた植物体内運命試験において、いずれの作物でも代謝パターンは類似していると考えられた。各農作物中の主要成分は親化合物であり、レタスでは親化合物の減衰に伴い、親化合物の *N*脱アセチル化体である B が増加した。

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 8.77 及び 5.70 mg/kg であつた。

各種毒性試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣、肝臓及び血液に認められた。神経毒性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

発生毒性試験において、ラットでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められなかつた。ウサギでは胎児に影響は認められなかつた。これらのことから、ピリフルキナゾンに催奇形性はないと考えられた。

ラット及びマウスで精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、各種メカニズム試験の結果から、ピリフルキナゾンの持つ抗アンドロゲン作用による二次的なものであると考えられた。また、遺伝毒性試験の結果から、ラット及びマウスにおいて認められた腫瘍の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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をピリフルキナゾン（親化合物）及び代謝物 B と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 41 に示されている。

表 41 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 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：5.74 雌：6.44	雄：29.3 雌：33.0	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：4.08 雌：4.97	雄：14.4 雌：18.0	雄：MCV 及び MCH 減少等 雌：腎絶対及び比重量増加等
	2 年間 発がん性試験	雄：3.53 雌：4.51	雄：12.5 雌：16.4	雌雄：体重増加抑制等 (350 ppm 以上の雄で精巣間細胞腫増加)
	2 世代 繁殖試験	一般毒性 親動物 P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：2.72 F <sub>1</sub> 雌：2.77 児動物 P 雄：1.79 F <sub>1</sub> 雄：1.94 P 雌：2.72 F <sub>1</sub> 雌：2.77  繁殖能 P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1	一般毒性 親動物 P 雄：45.5 F <sub>1</sub> 雄：48.8 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1 児動物 P 雄：8.94 F <sub>1</sub> 雄：9.66 P 雌：13.8 F <sub>1</sub> 雌：14.1	親動物 雄：小葉中心性肝細胞肥大等 雌：甲状腺絶対及び比重量増加等 児動物 雌雄：低体重 繁殖能 雄：包皮分離遅延及び正常形態 精子出現率低下 雌：妊娠期間延長
	発生毒性試験	母動物：10 胎児：5	母動物：50 胎児：10	母動物：体重増加抑制等 胎児：肛門生殖突起間距離短縮 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：7.58 雌：9.13	雄：102 雌：119	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18 カ月間 発がん性試験	雄：6.25 雌：5.82	雄：27.1 雌：25.0	雄：体重増加抑制等 雌：子宮角内膜過形成 (1,000 ppm の雄で精巣間細胞腫増加)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物及び胎児：20	母動物及び胎児：—	母動物及び胎児：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	雄：2 雌：2	雄：5 雌：5	雌雄：ALP 増加等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：— 雌：—	雄：1.5 雌：1.5	雄：鼻腔嗅部単核細胞浸潤 雌：ALP 増加等
	1 年間慢性 毒性試験 及び 6 カ月間 回復試験	雄：0.5 雌：0.5	雄：5 雌：5	雌雄：鼻腔嗅部単核細胞浸潤

<sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。 —：無毒性量は設定できなかった。

イヌを用いた1年間慢性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、イヌを用いた1年間慢性毒性及び6カ月間回復試験の無毒性量は、0.5 mg/kg 体重/日であったことから、イヌにおける無毒性量は設定できると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び6カ月回復試験の0.5 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0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
B	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
C	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
D	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[3-(1-オキシヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
E	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[3-(1-オキシヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
F	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -8-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
G	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -4-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
H	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2,4-ジ <sup>o</sup> オン
I	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -4-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
J	1-アセチル-1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[(3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチレン)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
K	<i>N</i> [2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>o</sup> ヒト <sup>o</sup> -2 <i>H</i> キナゾ <sup>o</sup> リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アセトアミド <sup>o</sup>
L	<i>N</i> [1-アセチル-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>o</sup> ヒト <sup>o</sup> -2 <i>H</i> キナゾ <sup>o</sup> リン-3-イル]- <i>N</i> (3-ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ルメチル)アセトアミド <sup>o</sup>
M	3-アミノ-1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
N	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
O	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2,4-ジ <sup>o</sup> オン
P	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -8-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2,4-ジ <sup>o</sup> オン
Q	2-アミノ-5-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]安息香酸
R	ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-カルボ <sup>o</sup> キシアルデ <sup>o</sup> ヒド <sup>o</sup>
S	ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-カルボ <sup>o</sup> ン酸
T	ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-カルボ <sup>o</sup> キシアミド <sup>o</sup>
U	3-カルバ <sup>o</sup> モイル-1-メチルヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ニウム
V	<i>N</i> {2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>o</sup> ヒト <sup>o</sup> -2 <i>H</i> キナゾ <sup>o</sup> リン-3-イル}アセトアミド <sup>o</sup>
W	<i>N</i> {4-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-2-オキソ-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]-1,4-ジ <sup>o</sup> ヒト <sup>o</sup> -2 <i>H</i> キナゾ <sup>o</sup> リン-3-イル}アセトアミド <sup>o</sup>
X	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[ <i>N</i> -ニトロソ- <i>N</i> (ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2-オン
Y	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -4-ヒト <sup>o</sup> ロキシ-3-[ <i>N</i> -ニトロソ- <i>N</i> (ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2,4-ジ <sup>o</sup> オン
Z	1,2,3,4-テトラヒド <sup>o</sup> -3-[ <i>N</i> -ニトロソ- <i>N</i> (ヒ <sup>o</sup> リジ <sup>o</sup> ン-3-イルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾ <sup>o</sup> リン-2,4-ジ <sup>o</sup> オン

略称	名称	化学名
AQA	NNI-0101-アミノキゾリリン-1-Ac	(原体混在物)
AQR	NNI-0101-アミノキゾリリン-N-Ac	(原体混在物)
AQW	NNI-0101-アミノキゾリリン-1,N-diAc	(原体混在物)
BR	NNI-0101-1H-N-Ac	(原体混在物)
QUA	NNI-0101-キゾリリン-1-Ac	(原体混在物)
RFPAQ	NNI-0101-イミノ	(原体混在物)
RFPDQ	NNI-0101-1H-イミノ	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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) ]
AR	アンドロゲン受容体
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
ER	エストロゲン受容体
EROD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合評価
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ [= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) ]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン

T <sub>4</sub>	サイロキシシン
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 <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2005年度	2	75~150	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011
キャベツ [露地] (葉球) 2005年度	2	134~201	3	1	0.10	0.055	0.07	0.04	0.033	0.022*	0.044	0.028	0.08	0.07
			3	3	0.08	0.045*	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.06*	0.025*
			3	14	0.07	0.04	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.055*	<0.03
レタス [施設] (茎葉) 2005年度	2	134	3	1	1.05	0.545	0.52	0.27	0.121	0.061	0.176	0.094*	0.605	0.365
			3	3	1.11	0.585	0.85	0.47	0.077	0.044*	0.110	0.061	0.63	0.53
			3	14	0.16	0.09	0.26	0.17	0.011	0.011*	0.033	0.016*	0.1	0.185
レタス [施設] (茎葉) 2006年度	2	100.5~134	3	1	/	/	0.40	0.22	/	/	0.154	0.082*	/	0.3
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011*	/	0.03
サラダ菜 [施設] (茎葉) 2005年度	2	33.5~201	3	1	6.77	4.24	/	/	0.594	0.528	/	/	4.76	/
			3	3	8.21	4.85	/	/	1.83	0.97	/	/	5.82	/
			3	7	2.98	1.69	/	/	1.25	0.674	/	/	2.36	/
			3	14	0.25	0.17	/	/	0.198	0.132	/	/	0.305	/
リーフレタス [露地] (茎葉) 2005年度		100.5~134	3	1	4.06	2.82	/	/	0.440	3.25	/	/	3.25	/
			3	3	3.95	2.47	/	/	0.242	2.7	/	/	2.7	/
			3	7	0.34	0.21	/	/	0.099	0.28	/	/	0.28	/
			3	14	0.01	0.01	/	/	<0.011	0.025	/	/	0.025	/

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
ミニトマト [施設] (果実) 2005年度	2	150	3	1	0.24	0.24	0.37	0.31	0.022	0.016*	0.044	0.033	0.25	0.34
			3	3	0.21	0.17	0.19	0.18	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.18	0.19
			3	14	0.15	0.12	0.20	0.15	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.12	0.16
ピーマン [施設] (果実) 2006年度	2	100~125	2	1	0.19	0.16	0.30	0.21	0.033	0.028	0.132	0.099	0.18	0.31
			2	3	0.08	0.065	0.09	0.09	0.055	0.033	0.132	0.116	0.1	0.21
			2	7	0.06	0.055	0.08	0.055	0.011	0.011*	0.055	0.050	0.065	0.11
なす [施設] (果実) 2005年度	2	65~100	3	1	0.07	0.04	0.06	0.04	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.055	0.05
			3	3	0.05	0.03*	0.05	0.03*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.045*	0.045*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
きゅうり [施設] (果実) 2005年度	2	110~150	3	1	0.02	0.015	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果肉) 2004年度	2	500	3	1	0.01	0.01*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	0.011	0.011*	0.03*	0.03
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
			3	10~14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	<0.03	<0.03
みかん [施設] (果皮) 2004年度	2	500	3	1	1.59	1.46	1.42	1.20	0.154	0.154	0.418	0.258	1.6	1.45
			3	3	1.33	1.26	1.33	1.08	0.176	0.165	0.110	0.099	1.45	1.15
			3	10~14	0.57	0.32	0.45	0.25*	0.110	0.082	0.066	0.066	0.45	0.35

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
なつみかん [露地] (果実全体) 2004年度	2	500~1,224**	3	1	0.30	0.21	0.48	0.31	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.32
			3	3	0.29	0.21	0.32	0.22	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.22	0.22
			3	28	0.03	0.02*	0.07	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.035*	0.065
すだち [露地] (果実全体) 2004年度	1	500	3	1	/	/	0.15	0.15	/	/	0.022	0.022	/	0.17
			3	3	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
かぼす [露地] (果実全体) 2004年度	1	600	3	1	/	/	0.29	0.29	/	/	<0.011	<0.011	/	0.30
			3	3	/	/	0.02	0.02	/	/	0.011	0.011	/	0.03
			3	14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	<0.011	<0.011	/	<0.03
りんご [露地] (果実) 2005年度	2	335~389	3	1	0.15	0.09	0.08	0.055	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.1	0.065
			3	3	0.11	0.065	0.10	0.065	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.075	0.075
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
なし [露地] (果実) 2004年度	2	500~700	3	1	0.31	0.23	0.27	0.25	0.011	0.011	0.044	0.028	0.24	0.28
			3	3	0.30	0.2	0.19	0.16	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.21	0.17
			3	14	0.14	0.08	0.11	0.07	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.09	0.08
もも [露地] (果肉) 2004年度	2	400~800**	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.044	0.028*	0.011	0.011*	0.04*	0.03*
			3	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.03*	0.03*
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
もも [露地] (果皮) 2004年度	2	400~800**	3	1	2.55	2.1	1.35	1.22	0.935	0.682	0.748	0.583	2.8	1.85
			3	3	2.43	1.6	0.51	0.42	0.737	0.600	0.781	0.534	2.2	0.95
			3	14	0.40	0.32	0.38	0.27	0.143	0.099	0.187	0.154	0.4	0.45
ネクタリン [露地] (果皮) 2006年度	2	400~500**	3	1	0.22	0.14	/	/	0.033	0.028	/	/	0.16	/
			3	3	0.24	0.16	/	/	0.055	0.038	/	/	0.2	/
			3	7	0.18	0.11	/	/	0.044	0.033	/	/	0.14	/
いちご [施設] (果実) 2005年度	2	134~168	3	1	0.36	0.31	0.31	0.26	0.616	0.341	0.572	0.319	0.655	0.575
			3	3	0.22	0.19	0.23	0.21	0.088	0.066	0.121	0.077	0.255	0.285
			3	14	0.06	0.045	0.05	0.045	0.055	0.033*	0.033	0.022*	0.08	0.065
ぶどう [施設] (果実) 2005年度	2	134~335	3	1	1.01	0.595	0.91	0.645	0.033	0.022*	0.022	0.016*	0.615	0.66
			3	3	0.73	0.47	1.09	0.6	0.011	0.011*	0.011	0.011*	0.48	0.61
			3	14	0.89	0.515	0.92	0.565	0.011	0.011*	0.011	0.011	0.525	0.58
かき [露地] (果実) 2004年度	2	240~300	3	1	0.16	0.125	0.17	0.125	0.022	0.016*	<0.011	<0.011	0.14	0.14
			3	3	0.10	0.09	0.09	0.07	0.011	0.011*	<0.011	<0.011	0.1	0.08
			3	14	0.02	0.015*	0.01	0.01*	<0.011	<0.011	<0.011	<0.011	0.03*	0.03*
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2004年度	2	134~670	2	7	1.92	1.08	2.23	1.23	1.10	0.721	1.14	0.72	1.8	1.95
			2	14	0.51	0.29	0.47	0.28	0.418	0.253	0.31	0.21	0.55	1.0
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2004年度	2	134~670	2	7	/	/	0.78	0.41	/	/	0.33	0.2	/	0.65
			2	14			0.13	0.085			0.07	0.065*		0.2*

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)									
					ピリフルキナゾン				代謝物 B				合計値	
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		公的	社内
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	平均値	平均値
茶 [露地・被覆] (荒茶) 2006年度	2	200~1,000	2	7	8.77	5.32	7.58	4.98	5.70	4.2	5.12	4.16	9.55	9.15
	2		2	14	0.16	0.11	0.11	0.09	0.385	0.264	0.264	0.192	0.35	0.3
茶 [露地・被覆] (浸出液) 2006年度	2	200~1,000	2	7	/	/	1.35	0.83	/	/	0.660	0.462	/	1.3
	2		2	14	/	/	0.08	0.065	/	/	0.066	0.061*	/	0.2*

- ・散布には顆粒水和剤（有効成分量 20%）を用いた。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・すべてのデータが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
- ・農薬の使用方法が申請された使用方法と異なる場合には\*\*を付した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児(1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:54.2 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)
キャベツ	0.08	22.8	1.82	9.8	0.78	22.9	1.83	19.9	1.59
レタス (含ワカ菜、 リーフレタス)	5.82	6.1	35.50	2.5	14.55	6.4	37.25	4.2	24.44
(ミニ)トマト	0.34	24.3	8.26	16.9	5.75	24.5	8.33	18.9	6.43
ピーマン	0.31	4.4	1.36	2	0.62	1.9	0.59	3.7	1.15
なす	0.055	4	0.22	0.9	0.05	3.3	0.18	5.7	0.31
きゅうり	0.03	16.3	0.49	8.2	0.25	10.1	0.30	16.6	0.50
みかん	0.03	41.6	1.25	35.4	1.06	45.8	1.37	42.6	1.28
なつみかんの の果実全体	0.32	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他の かんきつ	0.3	0.4	0.12	0.1	0.03	0.1	0.03	0.6	0.18
りんご	0.1	35.3	3.53	36.2	3.62	30	3.00	35.6	3.56
日本なし	0.28	5.1	1.43	4.4	1.23	5.3	1.48	5.1	1.43
もも	0.04	0.5	0.02	0.7	0.03	4	0.16	0.1	0.00
ネクタリン	0.2	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02	0.1	0.02
いちご	0.655	0.3	0.20	0.4	0.26	0.1	0.07	0.1	0.07
ぶどう	0.615	5.8	3.57	4.4	2.71	1.6	0.98	3.8	2.34
かき	0.14	31.4	4.40	8	1.12	21.5	3.01	49.6	6.94
茶	9.55	3	28.65	1.4	13.37	3.5	33.43	4.3	41.07
みかんの皮	1.6	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
合計			91.03		45.64		92.23		91.49

- ・ 残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。
- ・ ff:平成10~12年の国民栄養調査(参照 66~68)の結果に基づく農産物摂取量(g/人日)
- ・ 摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたピリフルキナゾン及び代謝物Bの推定摂取量(μg/人日)
- ・ ばれいしょ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用いなかった。
- ・ レタスについては、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・ みかん、なつみかん以外のかんきつ類については、すだち及びかぼすのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録ピリフルキナゾン（殺虫剤）（平成20年12月25日改訂）：日本農薬株式会社、2007年、一部公表予定
- 2 [キナゾリノン-フェニル環-<sup>14</sup>C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 3 [ピリジン環-2,6-<sup>14</sup>C]ピリフルキナゾンのラットにおける単回経口投与代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 4 [キナゾリノン-フェニル環-<sup>14</sup>C(U)]ピリフルキナゾンのラットにおける胆汁中排泄試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 5 トマトにおける代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 6 ラディッシュにおける代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 7 レタスにおける代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 8 好氣的土壌代謝試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 9 土壌吸着性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 10 加水分解運命試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2005年、未公表
- 11 水中光分解運命試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 12 土壌残留：
- 13 作物残留性試験：
- 14 生体機能への影響に関する試験（GLP対応）：日精バイリス（株）、2006年、未公表
- 15 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 16 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 17 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP対応）：NOTOX B.V.（オランダ）、2005年、未公表
- 18 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 19 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 20 ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験（GLP対応）：Charles River Laboratories, Inc.（米国）、2006年、未公表
- 21 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 22 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 23 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP対応）：日本農薬（株）、2006年、未公表
- 24 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）：（財）残留農薬研究所、2004年、未公表
- 25 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）：（財）残留農薬研究所、2005年、未公表
- 26 イヌを用いたカプセル投与による90日反復経口投与毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2005年、未公表
- 27 ラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験（GLP対応）：（財）残留農薬研究所、2006年、

未公表

- 28 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 29 ラットを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 30 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 31 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 32 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2006年、未公表
- 33 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2005年、未公表
- 34 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2005年、未公表
- 35 チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 日本農薬 (株)、2006年、未公表
- 36 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntington Life Science Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 37 原体混在物 NNI-0101-1H-Ac(BR)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 38 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1,N-diAc(AQW)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 39 原体混在物 NNI-0101-1H-イミノ(RFPDQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 40 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-N-Ac(AQR)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 41 原体混在物 NNI-0101-イミノ(RFPAQ)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 42 原体混在物 NNI-0101-アミノキナゾリノン-1-Ac(AQA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 43 原体混在物 NNI-0101-キナゾリノン-1-Ac(QUA)の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2006年、未公表
- 44 肝の薬物代謝能への影響に関する試験 : 日本農薬 (株)、2006年、未公表
- 45 ラットの血中甲状腺系ホルモンおよび肝UDP-GTに対する影響 : 日本農薬 (株)、2006年、未公表
- 46 レポータージーンアッセイ : 名城大学農学部生物環境科学科環境微生物学研究室、2005年、未公表
- 47 ラットを用いたHershberger試験 : 日本農薬 (株)、2006年、未公表
- 48 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-pyrifluquinazon-191218.pdf>)
- 49 第220回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 50 第13回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会

(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai13/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai13/index.html))

- 51 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：日本農薬株式会社、2008年、未公表
- 52 ピリフルキナゾンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出 追加試験成績：日本農薬株式会社、2008年、未公表
- 53 ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 54 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験（GLP対応）：日生研株式会社、2008年、未公表
- 55 イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験および6ヶ月間回復試験 免疫学的試験：（財）残留農薬研究所、2008年、未公表
- 56 ステロイド5 $\alpha$ -還元酵素活性に対する阻害作用：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 57 アンドロゲン受容体結合アッセイ：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 58 アンドロゲン受容体に対する影響(Hershberger試験系)：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 59 ラットの前立腺アンドロゲン受容体への影響：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 60 ラットアンドロゲン受容体強制発現系を用いたレポータージーンアッセイおよびアンドロゲン受容体タンパク量への影響：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 61 エストロゲンレセプターバインディングアッセイ：（財）残留農薬研究所、2007年、未公表
- 62 幼弱ラット子宮肥大試験：日本農薬（株）、2008年、未公表
- 63 第19回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai19/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai19/index.html))
- 64 第49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\\_dai49/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai49/index.html))
- 65 第50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\\_dai50/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai50/index.html))
- 66 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 67 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 68 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年

## ピリフルキナゾン (案)

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ピリフルキナゾン [ Pyrifluquinazon (ISO) ]

(2) 用途：殺虫剤

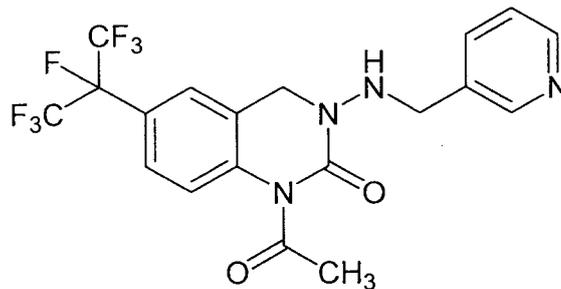
キナゾリン環を有する殺虫剤である。アブラムシ類、コナジラミ類等のカメムシ目害虫に高い殺虫効果を示す。害虫の摂食行動を制御する神経系又は内分泌系へ作用すると考えられている。

(3) 化学名：

1-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-3-[(3-pyridylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]quinazolin-2-one (IUPAC)

1-acetyl-3,4-dihydro-3-[(3-pyridinylmethyl)amino]-6-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl]-2(1H)-quinazolinone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{19}H_{15}F_7N_4O_2$

分子量 464.34

水溶解度 0.0121g/L (pH5.91, 20°C)

分配係数  $\log_{10}Pow = 3.12$  (pH6.31, 25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

20%ピリフルキナゾン顆粒水和剤

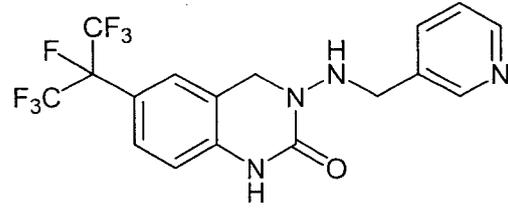
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	散布液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ピリフルキナゾンを含む農薬の総使用回数					
かんきつ	アブラムシ類	4,000倍	200～700 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内					
	チャノキイロアザミウマ コナカイガラムシ類	3,000倍										
	ヤノネカイガラムシ	2,000～3,000倍										
	アカマルカイガラムシ	2,000倍										
りんご	アブラムシ類	3,000～4,000倍										
なし		4,000倍										
	クワコナカイガラムシ	3,000～4,000倍										
もも ネクタリン	アブラムシ類	4,000倍										
かき	フジコナカイガラムシ	2,000～3,000倍										
ぶどう	コナカイガラムシ類 チャノキイロアザミウマ	3,000倍										
茶	クワシロカイガラムシ	2,000～3,000倍	1,000 L/10a	摘採 7日前まで	2回以内	散布	2回以内					
	チャノミドリヒメヨコバイ チャノキイロアザミウマ		200～400 L/10a									
ばれいしょ	アブラムシ類	4,000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内					
いちご								3,000～4,000倍				
		コナジラミ類										
トマト ミニトマト なす	アブラムシ類 コナジラミ類	4,000倍										
ピーマン	コナジラミ類											
きゅうり	アブラムシ類	3,000～4,000倍							収穫 7日前まで	3回以内	散布	3回以内
キャベツ												
レタス 非結球レタス												

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・ピリフルキナゾン
- ・1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナゾリン-2-オン (以下、代謝物Bという。)



【 代謝物B 】

##### ② 分析法の概要

試料をアセトニトリル/水で抽出し、ポリマー系ミニカラム及びODSミニカラムで精製したのち、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS)を用いて定量した。

以下、代謝物Bについては、換算係数1.10を用いてピリフルキナゾンに換算した値を示す。

定量限界：ピリフルキナゾン：0.01 ppm ~ 0.05 ppm  
代謝物B：0.011 ppm ~ 0.06 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙1を参照。

### 4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年12月18日付け厚生労働省発食安第1218002号により食品安全委員会あて意見を求めたピリフルキナゾンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.5 mg/kg 体重/日  
(動物種) イヌ  
(投与方法) カプセル経口  
(試験の種類) 慢性毒性  
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI : 0.005 mg/kg 体重/day

## 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ピリフルキナゾン本体及び代謝物B

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてピリフルキナゾン（親化合物）及び代謝物Bと設定されている。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

平成10年8月7日付け「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」を踏まえ、各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のピリフルキナゾンが残留していると仮定した場合に、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（推定一日摂取量（EDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下におこなった。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	18.5
幼小児（1～6歳）	35.6
妊婦	16.6
高齢者（65歳以上）	16.5

注) 作物残留試験成績等がある食品についてEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

## ピリフルキナゾン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>注)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ピリフルキナゾン本体/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ばれいしょ (塊茎)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 300, 150L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:<0.03	圃場A:<0.01/<0.011
						圃場B:<0.03	圃場B:<0.01/<0.011
キャベツ (葉球)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 250-300, 200L/10a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.03	圃場A:0.01/0.011
						圃場B:0.13	圃場B:0.10/0.033
レタス (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 200L/10 a	3回	3, 14日	圃場A:1.18 (3回、3日) (#)	圃場A:1.10/0.077 (3回、3日) (#)
						圃場B:0.11 (3回、3日) (#)	圃場B:0.10/0.011 (3回、3日) (#)
レタス (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 150, 200L/10 a	3回	3日	圃場A:0.03 (3回、3日) (#)	圃場A:0.02/0.011 (3回、3日) (#)
						圃場B:0.03 (3回、3日) (#)	圃場B:0.02/<0.011 (3回、3日) (#)
サラダ菜 (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 300, 50-150L/10 a	3回	7, 14日	圃場A:4.23	圃場A:2.98/1.25
						圃場B:0.50	圃場B:0.40/0.099
リーフレタス (茎葉)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 200, 150-200L/10 a	3回	7, 14日	圃場A:0.44	圃場A:0.34/0.099
						圃場B:0.12	圃場B:0.08/0.044
ミニトマト (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 300L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.39	圃場A:0.37/0.022
						圃場B:0.28	圃場B:0.24/0.044
ピーマン (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 250, 200L/10 a	2回	1, 3, 7日	圃場A:0.37	圃場A:0.30/0.066
						圃場B:0.24	圃場B:0.11/0.132
なす (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 200, 130-150L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.03	圃場A:0.02/0.011
						圃場B:0.08	圃場B:0.07/<0.011
きゅうり (果実)	2	20%顆粒水和剤	4000倍散布 300, 220L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.03	圃場A:0.01/<0.011
						圃場B:0.03	圃場B:0.02/<0.011
みかん (果肉)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 500L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.03	圃場A:0.01/<0.011
						圃場B:0.03	圃場B:<0.01/0.011
みかん (果皮)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 500L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:1.5	圃場A:1.38/0.099
						圃場B:1.7	圃場B:1.58/0.154
なつみかん (果実全体)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 816-1224, 500L/10a	3回	1, 3, 28日	圃場A:0.49 (#)	圃場A:0.48/<0.011 (3回、1日) (#)
						圃場B:0.15	圃場B:0.14/<0.011
すだち (果実全体)	1	20%顆粒水和剤	2000倍散布 500L/10a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.17	圃場A:0.15/0.022
かぼす (果実全体)	1	20%顆粒水和剤	2000倍散布 600L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.30	圃場A:0.29/<0.011

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>注)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【ピリフルキナゾン本体/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
りんご (果実)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 580, 500L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.16 圃場B:0.04	圃場A:0.15/<0.011 圃場B:0.03/<0.011
なし (果実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 700L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.32 (3回、1日)(#) 圃場B:0.28 (3回、1日)(#)	圃場A:0.31/0.011 (3回、1日)(#) 圃場B:0.24/0.044 (3回、1日)(#)
もも (果肉)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 444L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.05 (3回、1日)(#) 圃場B:<0.03 (3回、1日)(#)	圃場A:<0.01/0.044 (3回、1日)(#) 圃場B:<0.01/<0.011 (3回、1日)(#)
もも (果皮)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 444L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:2.7 (3回、1日)(#) 圃場B:2.9 (3回、1日)(#)	圃場A:1.74/0.924 (3回、1日)(#) 圃場B:2.46/0.440 (3回、1日)(#)
ネクタリン (果実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 500L/10 a	3回	1, 3, 7日	圃場A:0.27 (3回、3日)(#) 圃場B:0.13 (3回、3日)(#)	圃場A:0.23/0.044 (3回、3日)(#) 圃場B:0.10/0.033 (3回、3日)(#)
いちご (果実)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 200-250, 200L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.37 圃場B:0.98	圃場A:0.30/0.066 圃場B:0.36/0.616
ぶどう (果実)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 200, 500L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.39 圃場B:1.09 (3回、3日)	圃場A:0.38/<0.011 圃場B:1.08/0.011 (3回、3日)
かき (果実)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 300, 240L/10 a	3回	1, 3, 14日	圃場A:0.18 圃場B:0.10	圃場A:0.16/0.022 圃場B:0.09/<0.011
茶 (荒茶)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 1000-200L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:0.62 圃場B:3.3	圃場A:0.27/0.352 圃場B:2.20/1.12
茶 (浸出液)	2	20%顆粒水和剤	3000倍散布 1000-200L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:0.15 圃場B:1.1	圃場A:0.06/0.09 圃場B:0.75/0.31
茶 (荒茶)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 1000-400, 1000-200L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:14.4 圃場B:5.6	圃場A:8.72/5.65 圃場B:2.40/3.21
茶 (浸出液)	2	20%顆粒水和剤	2000倍散布 1000-400, 1000-200L/10 a	2回	7, 14日	圃場A:2.0 圃場B:0.58	圃場A:1.34/0.660 圃場B:0.32/0.264

注) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

最大残留量欄に記載した残留値は、ピリフルキナゾン本体及び代謝物Bをピリフルキナゾンに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
ばれいしよ	0.2		申			<0.03,<0.03
キャベツ	0.5		申			0.03,0.13(\$)
レタス	10		申			1.18(#),0.11(#)/ 0.03(#),0.03(#)(レタス) 4.23(\$),0.50(サラダ菜) 0.44,0.12(リーフレタス)
トマト	1		申			0.39,0.28(ミニトマト)
ピーマン	1		申			0.37,0.24
なす	0.3		申			0.03,0.08
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2		申			0.03,0.03
みかん	0.2		申			0.03,0.03(果肉)
なつみかんの果実全体	1		申			0.49(#),0.15
レモン	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
りんご	0.5		申			0.16(\$),0.04
日本なし	1		申			0.32(#)(\$),0.28(#)
西洋なし	1		申			(日本なし参照)
もも	0.2		申			0.05(#),<0.03(#)(果肉)
ネクタリン	0.7		申			2.7(#),2.9(#)(果皮) 0.27(#)(\$),0.13(#)
いちご	2		申			0.37,0.98
ぶどう	3		申			0.39,1.09(\$)
かき	0.5		申			0.18,0.10
茶	20		申			0.62,3.3/14.4(\$),5.6(荒茶) 0.15,1.1/2.0,0.58(浸出液)
その他のスパイス	5		申			1.5,1.7(みかんの果皮)

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

ピリフルキナゾン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしよ	0.2	0.03	7.3	1.1	4.3	0.6	8.0	1.2	5.4	0.8
キャベツ	0.5	0.08	11.4	1.8	4.9	0.8	11.5	1.8	10.0	1.6
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10	2.365	61.0	14.4	25.0	5.9	64.0	15.1	42.0	9.9
トマト	1	0.335	24.3	8.1	16.9	5.7	24.5	8.2	18.9	6.3
ピーマン	1	0.305	4.4	1.3	2.0	0.6	1.9	0.6	3.7	1.1
なす	0.3	0.055	1.2	0.2	0.3	0.0	1.0	0.2	1.7	0.3
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.03	3.3	0.5	1.6	0.2	2.0	0.3	3.3	0.5
みかん	0.2	0.03	8.3	1.2	7.1	1.1	9.2	1.4	8.5	1.3
なつみかんの果実全体	1	0.32	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
レモン	1	●	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	●	0.4	0.4	0.6	0.6	0.8	0.8	0.2	0.2
グレープフルーツ	1	●	1.2	1.2	0.4	0.4	2.1	2.1	0.8	0.8
ライム	1	●	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	●	0.4	0.4	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	0.6
りんご	0.5	0.10	17.7	3.5	18.1	3.6	15.0	3.0	17.8	3.6
日本なし	1	0.30	5.1	1.5	4.4	1.3	5.3	1.6	5.1	1.5
西洋なし	1	●	0.10	0.1	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.1
もも	0.2	0.04	0.1	0.0	0.1	0.0	0.8	0.2	0.0	0.0
ネクタリン	0.7	0.20	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
いちご	2	0.675	0.6	0.2	0.8	0.3	0.2	0.1	0.2	0.1
ぶどう	3	0.74	17.4	4.3	13.2	3.3	4.8	1.2	11.4	2.8
かき	0.5	0.14	15.7	4.4	4.0	1.1	10.8	3.0	24.8	6.9
茶	20	1.3	60.0	3.9	28.0	1.8	70.0	4.6	86.0	5.6
その他のスパイス	5	1.6	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2
計			240.9	49.4	132.9	28.1	233.0	46.1	241.6	44.7
ADI比(%)			90.4	18.5	168.2	35.6	83.8	16.6	89.1	16.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値(案)の数値を用いた。

(参考)

### これまでの経緯

- 平成19年11月29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼  
(新規：ばれいしょ、キャベツ等)
- 平成19年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年12月20日 食品安全委員会(要請事項説明)
- 平成20年6月13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 平成21年2月3日 第19回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 平成21年3月30日 第49回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年4月22日 第50回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年6月4日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 平成21年7月30日 食品安全委員会(報告)
- 平成21年7月30日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年1月15日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成22年1月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

### ●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

#### [委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
- 鱧淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ピリフルキナゾン

食品名	残留基準値
	ppm
ばれいしよ	0.2
キャベツ	0.5
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10
トマト	1
ピーマン	1
なす	0.3
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2
みかん	0.2
なつみかんの果実全体	1
レモン	1
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1
グレープフルーツ	1
ライム	1
その他のかんきつ類果実 <sup>注1)</sup>	1
りんご	0.5
日本なし	1
西洋なし	1
もも	0.2
ネクタリン	0.7
いちご	2
ぶどう	3
かき	0.5
茶	20
その他のスパイス <sup>注2)</sup>	5

※ 今回残留基準を設定するピリフルキナゾンとは、ピリフルキナゾン及び代謝物B[1,2,3,4-テトラヒドロ-3-[(3-ピリジルメチル)アミノ]-6-[1,2,2,2-テトラフルオロ-1-(トリフルオロメチル)エチル]キナズリン-2-オン]をピリフルキナゾン含量に換算したものの和をいう。

注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

# 農薬評価書

# イプロベンホス

2009年4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) ラット .....	7
(2) マウス .....	9
2. 植物体内運命試験 .....	10
3. 土壌中運命試験 .....	11
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....	11
(2) 土壌吸着試験 .....	12
4. 水中運命試験 .....	12
(1) 加水分解試験 .....	12
(2) 水中光分解試験 .....	12
5. 土壌残留試験 .....	13
6. 作物等残留試験 .....	13
(1) 作物残留試験 .....	13
(2) 魚介類における最大推定残留値 .....	13
7. 乳汁移行試験 .....	13
8. 一般薬理試験 .....	14
9. 急性毒性試験 .....	14
(1) 急性毒性試験 .....	14
(2) 急性遅発性神経毒性試験 .....	17
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	17
11. 亜急性毒性試験 .....	18

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	18
(2) 90日間亜急性毒性試験/回復試験(ラット)	18
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	18
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	19
(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	19
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	20
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	20
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	21
13. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖/発生毒性併合試験(ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット)	22
(3) 発生毒性試験(ラット)	23
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	23
14. 遺伝毒性試験	23
15. その他の試験	26
(1) <i>in vitro</i> におけるChE活性阻害試験	26
(2) ChE活性測定試験(ヒト)	27
III. 食品健康影響評価	28
・別紙1: 代謝物/分解物略称	31
・別紙2: 検査値等略称	32
・別紙3: 作物残留試験成績	33
・参照	35

### <審議の経緯>

- 1967年 3月 7日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
2007年 12月 18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 1218001 号）、関係書類の接受（参照 2~3）  
2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）  
2008年 1月 28日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照 6）  
2009年 2月 24日 第 48 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）  
2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会（報告）  
2009年 3月 12日 より 4月 10日 国民からの御意見・情報の募集  
2009年 4月 21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  
2009年 4月 23日 第 283 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	西川秋佳
林 真（座長代理）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
白井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎	若栗 忍

(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

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

## 要 約

有機リン系殺菌剤である「イプロベンホス」(CAS No. 26087-47-8)について、農薬抄録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(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びヒヒ)、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、イプロベンホス投与による影響は主に ChE 活性阻害及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

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3.54 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0.035 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

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イプロベンホス

英名：iprobenfos (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：S-ベンジル O,O-ジイソプロピル ホスホロチオエート

英名：S-benzyl O,O-diisopropyl phosphorothioate

CAS (No. 26087-47-8)

和名：O,O-ビス(1-メチルエチル)-S-(フェニルメチル)ホスホロチオエート

英名：O,O-bis(1-methylethyl)-S-(phenylmethyl)phosphorothioate

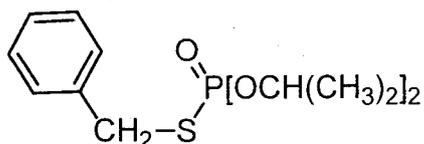
### 4. 分子式

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>PS

### 5. 分子量

288.34

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

イプロベンホスは、クミアイ化学工業株式会社により開発された浸透移行性の有機リン系殺菌剤であり、稲のいもち病等に効果を示す。作用機構はリン脂質生合成阻害と考えられている。2007年までにインド等8カ国で登録が取得されている。

日本では1967年3月7日に初回農薬登録された。今回、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。  
（参照 2）

各種運命試験（II.1~4）は、イプロベンホスの硫黄を  $^{35}\text{S}$  で標識したものの（ $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス）、ベンゼン環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[ben- $^{14}\text{C}$ ]イプロベンホス）及び片方のイソプロピル基の2位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[iso- $^{14}\text{C}$ ]イプロベンホス）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イプロベンホスに換算した。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) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重<sup>1</sup>で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

イプロベンホスの吸収は速やかであり、血漿中放射能は投与 6 時間後に最高濃度（ $C_{\max}$ ）に達し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 12 時間以内であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	50
$T_{\max}$ (時間)	6
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	48.8*
$T_{1/2}$ (時間)	12 以内

\*：計算値

##### b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]より得られた投与後 24 時間の尿中排泄率が総投与放射能 (TAR) の 85%であったことから、吸収率は 85%以上であると考えられた。（参照 2）

<sup>1</sup> [1. (1)]において 50 mg/kg 体重は、 $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス 78 mg 及び非標識イプロベンホス 222 mg をオリーブ油 30 mL に混合し、その 1 mL (50 mg/kg 体重相当) がラットに投与された。

## ② 分布

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 3 時間後において放射能は、肝臓 (1.0% TAR)、血漿 (0.5% TAR)、腎臓 (0.3% TAR)、精巣 (0.07% TAR)、肺 (0.06% TAR)、脳 (0.05% TAR) 等に多く分布した。残留放射能濃度は投与 3 または 6 時間後に最大値を示し、血漿中濃度の減少とともに経時的に減少した。(参照 2)

## ③ 代謝物同定・定量

Wistar ラット（一群雄 3 匹） $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与放射能の大部分は尿中に排泄されるので、尿を試料として試験が実施された。尿中に排泄された放射能のうち、水溶性画分からは総残留放射能 (TRR) の 99%、トルエン可溶性画分中からは 1% TRR 認められた。水溶性画分中残留放射能の 54.0% が B、21.1% が D、14.3% が E であった。また、トルエン可溶性画分中残留放射能の 31.7% が親化合物、その他に数種類の未同定代謝物が認められた。

イプロベンホスの主要代謝経路は、ベンジル基の脱離による B、イソプロピル基の脱離による D 及びリン酸の分解による E の生成であると推定された。(参照 2)

## ④ 排泄

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、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。

排泄は投与後 24 時間でほぼ完了し、放射能の大部分は尿中に排泄された。(参照 2)

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		50 mg/kg 体重
投与後 6 時間	尿	40
	糞	2
投与後 24 時間	尿	85
	糞	9

## (2) マウス

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

ddY マウス (一群雄 3 匹) に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重<sup>2</sup>で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

マウスにおける血漿中放射能濃度推移は表 3 に示されている。

イプロベンホスの吸収は速やかであり、血漿中放射能は投与 3 時間後に最高濃度に達し、 $T_{1/2}$  は 8 時間以内と推定された。(参照 2)

表 3 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)	200
$T_{\max}$ (時間)	3
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	1.2*
$T_{1/2}$ (時間)	8 以内

\* : 計算値

#### b. 吸収率

排泄試験 [1. (2) ③] より得られた投与後 24 時間の尿中排泄率が 67% TAR であったことから、吸収率は 67%以上であると考えられた。(参照 2)

### ② 分布

ddY マウス (一群雄 3 匹) に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 3 時間後において放射能は、腎臓 (0.4% TAR)、肝臓 (0.39% TAR)、肺 (0.04% TAR)、血漿 (0.03% TAR)、精巣 (0.02% TAR) に分布し、その他の臓器では低かった。(参照 2)

### ③ 排泄

ddY マウス (一群雄 3 匹) に  $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス及び非標識イプロベンホスを混合して 200 mg/kg 体重で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

<sup>2</sup> [1. (2)]において 200 mg/kg 体重は、 $^{35}\text{S}$ -イプロベンホス 78 mg 及び非標識イプロベンホス 42 mg をオリーブ油 15 mL に混合し、その 0.5 mL (200 mg/kg 体重相当) がマウスに投与された。

排泄は 24 時間でほぼ完了し、放射能の大部分は尿中に排泄され、糞中への排泄はわずかであった。(参照 2)

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量		200 mg/kg 体重
投与後 6 時間	尿	40
	糞	12
投与後 24 時間	尿	67
	糞	12

## 2. 植物体内運命試験

[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホスまたは[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホスを粒剤として混合調製し、8.6 kg ai/ha となるように水稻（系統：Japonica）の出穂 7 日前に水面施用、もしくは[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホスを DL 粉剤として混合調製し、1.2 kg ai/ha となるように慣行収穫期 21 日前に水稻体に散布し、イプロベンホスの水稻における植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中の放射能濃度は表 5、水稻試料中の代謝物は表 6 に示されている<sup>3</sup>。

[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス及び[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホス粒剤処理区では、処理 21 日後の全放射能濃度は茎葉部と根部で類似していたが、登熟期の稲わら以外の試料中残留放射能は、[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス粒剤処理区の方が低かった。DL 粉剤処理区における放射能濃度は、いずれの試料も粒剤処理区試料から得られた値よりもはるかに低かった。残留放射能は主に稲わらで多く検出された。

可食部となる玄米中からは、[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス粒剤処理区では G、[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では親化合物、[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では C が最も多く認められた。茎葉部及び根部からは親化合物が最も多く認められ、稲わら及びもみ殻からは親化合物、分子量が 182 の未同定代謝物 MW182、C 等が多く認められた。

イプロベンホスの水稻中における主要代謝経路は、*S*-ベンジル基メチレンの酸化により不安定な中間体が生成され、中間体が B 及び F に開裂後、B の酸化により C が生成、F の水酸化により G が生成される経路であると推定された。(参照 2)

<sup>3</sup> 表 5 及び 6 共通：玄米、稲わら及びもみ殻は、[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス粒剤及び[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホス粒剤処理区では処理 69 日後、[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホス DL 粉剤処理区では処理 21 日後に収穫された。茎葉部及び根部はいずれの処理区においても処理 21 日後に収穫された。

表 5 水稻試料中の放射能濃度 (mg/kg)

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]イプロベンホス		[iso- <sup>14</sup> C]イプロベンホス
	8.6 kg ai/ha (粒剤)	1.2 kg ai/ha (DL 粉剤)	8.6 kg ai/ha (粒剤)
茎葉部	39.3		33.9
根部	9.77		7.54
玄米	2.67	0.09	14.0
稲わら	54.5	5.55	61.7
もみ殻	17.1	1.14	51.0

表 6 水稻試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	[ben- <sup>14</sup> C]イプロベンホス		[iso- <sup>14</sup> C]イプロベンホス
	8.6 kg ai/ha (粒剤)	1.2 kg ai/ha (DL 粉剤)	8.6 kg ai/ha (粒剤)
茎葉部	親化合物 (30.8)、F (13.9)、 MW182 (6.6)、D (6.5)、 E (6.0)、G (3.9)		親化合物 (35.7)、C (29.7)、 B (9.8)、D (1.7)
根部	親化合物 (34.4)、F (12.4)、 MW182 (3.9)、D (6.1)、 E (1.0)		親化合物 (73.2)、C (3.8)、 B (3.4)、D (0.7)
玄米	G (25.1)、D (6.4)、親化 合物 (0.7)	親化合物 (33.3)、G (22.2)、 F (11.1)、E (7.8)	C (79.4)、B (9.4)、親化 合物 (2.2)
稲わら	親化合物 (16.3)、MW182 (21.8)、F (8.0)、D (7.2)、	親化合物 (27.4)、D (6.1)、 G (5.2)、F (4.1)	C (19.3)、親化合物 (13.2)、 D (2.5)、B (2.1)
もみ殻	MW182 (10.5)、親化合物 (7.3)、G (5.8)、D (5.6)、 F (4.0)	親化合物 (39.4)、F (5.3)、 G (3.5)、D (2.6)、E (2.6)	C (73.7)、親化合物 (1.4)、 B (0.7)、D (0.5)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホスまたは[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホスをシルト質埴土（静岡）に乾土あたり 8.5 mg/kg (8.5 kg ai/ha 相当量) となるようにそれぞれ添加し、約 25℃の暗条件下で 6 カ月間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

イプロベンホスは好氣的湛水条件下で比較的緩やかに分解され、2 種類の速度式で算出された推定半減期は 165~201 日（一次速度式）及び 160~189 日（Gustafson 式）であった。主要分解物は J であり、処理 90 日後で総処理放射能 (TAR) の 17.2%、184 日後で 18.2% 検出された。その他に処理 184 日後で C が 2.9% TAR、D 及び I が 1% TAR 未満検出された。結合性残留物が比較的多く、処理 184 日後の [ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホ

ス処理区で 26.8% TAR、[iso-<sup>14</sup>C]イプロベンホス処理区で 11.5% TAR 検出された。その大部分はフミン画分に分布していた。

好氣的湛水土壌中におけるイプロベンホスの主要分解経路は、ベンジルエステルの加水分解により生じたイソプロピルチオリン酸から J の生成、また、ベンジルラジカルの開裂及びアルキル基の分解により最終的には CO<sub>2</sub> にまで分解される経路であると推定された。(参照 2)

## (2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [砂壤土 (群馬)、埴壤土 (茨城及び静岡) 及び壤質砂土 (静岡)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 1.18~10.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 247~580 であった。(参照 2)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホスを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 5 mg/L となるように添加し、25°C で 32 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。各緩衝液中におけるイプロベンホスの残存率は、処理 32 日後で 90.1~91.3% TAR であり、推定半減期は 207~209 日であった。分解物として D が 8.9~9.7% TAR 生成し、pH による差はほとんど認められなかった。

イプロベンホスの加水分解経路は、リン酸部分のエステル基が水分子 (あるいは水酸化物イオン) で求核的に置換されて D を生成するが、本条件下では大部分が安定と考えられた。(参照 2)

### (2) 水中光分解試験

[ben-<sup>14</sup>C]イプロベンホスを滅菌蒸留水 (pH 5.7) 及び滅菌自然水 (河川水、静岡、pH 7.8) に 5 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノンアークランプ光 (光強度: 51.5 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~400 nm) を 120 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

イプロベンホスの推定半減期は、滅菌蒸留水で 770 時間、滅菌自然水では 154 時間、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 213 日及び 42.4 日であった。分解物として、120 時間後に K が 4.6~7.8% TAR、その他 L、M、N 及び O がいずれも 2.3% TAR 未満検出された。

イプロベンホスの水中光分解経路は、C-S 結合の開裂により K が生成した後、ベンゼン環の水酸化またはアルコール部位の酸化を受けると推

定された。(参照 2)

## 5. 土壤残留試験

沖積土・埴壤土①及び②（静岡）、沖積土・壤土（兵庫）、火山灰土・軽埴土（茨城）ならびに沖積土・砂質埴土（高知）を用いた土壤残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。(参照 2)

表 7 土壤残留試験成績（推定半減期）

試験（水田状態）	濃度	土壌	推定半減期（日）
圃場試験	8.5 kg ai/ha 2回散布	沖積土・埴壤土①	15
		沖積土・壤土	15
		火山灰土・軽埴土	<7
		沖積土・砂質埴土	<7
容器内試験	51 mg/kg	沖積土・埴壤土②	28
	10.0 mg/kg	沖積土・砂質埴土	≥90
		火山灰土・軽埴土	14~30

※容器内試験で純品、圃場試験では粒剤（17.0%）を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いてイプロベンホス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。イプロベンホスの玄米における最高値は、粒剤施用区の最終散布 27 日後に収穫した試料の 0.165 mg/kg、稲わらにおける最高値は、最終処理 30 日後（箱施用 1 回及び田面水施用 2 回処理後）に収穫した試料の 32.0 mg/kg であった。(参照 2)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

イプロベンホスの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イプロベンホスの水産 PEC は 4.2 µg/L、BCF は 14（試験魚種：コイ）、魚介類における最大推定残留値は 0.29 mg/kg であった。(参照 4)

## 7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種乳牛（1 群 2 頭）にイプロベンホスを 14 日間混餌（0、52.5 及び 525 mg/頭/日）投与し、乳汁移行試験が実施された。投与開始 0、1、3、7 及び 14 日、投与終了 3 及び 7 日後の乳汁が分析された。

投与開始日から投与終了 7 日後まで、搾乳した試料中イプロベンホスはすべて定量限界未満（0.0025 mg/kg 未満）であった。(参照 2)

## 8. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	100、300、1,000 (経口)	300	1,000	よろめき歩行、流涎 (投与後 30 分には回復)
	自発運動量	ICR マウス	雄 10	100、300、1,000 (経口)	300	1,000	10 分後に有意な低下、140 分後に有意な上昇がみられた。
呼吸器系	呼吸数 呼吸振幅 血压 心拍数 心電図 上記項目に対する ACh 及び Adr の影響	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0.2、1、5、25 (静脈内注射)	0.2	1	呼吸数：1 mg/kg 体重投与群で一過性増加、5 mg/kg 体重以上投与群で増加。  呼吸振幅：5 mg/kg 体重以上投与群で一過性減少、25 mg/kg 体重投与群で減少。  血压：5 mg/kg 体重投与群で一過性下降、25 mg/kg 体重投与群で下降後上昇し、その後回復。  心拍数：5 mg/kg 体重以上投与群で一過性減少。  心電図：25 mg/kg 体重投与群で徐脈を伴うわずかな R-R 間の延長。  ACh 及び Adr 反応への影響なし。
平滑筋	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5~6	$1 \times 10^{-6}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-6}$ g/mL	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	ACh 及び His による収縮へ抑制的に作用。
	摘出子宮	Wistar ラット	雌 5~6	$1 \times 10^{-6}$ ~ $3 \times 10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-6}$ g/mL	$1 \times 10^{-5}$ g/mL	ACh 及び His による収縮へ抑制的に作用。
肝機能	BSP 排泄能	Wistar ラット	雄 10	30、100、300 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重投与群で BSP 排泄抑制がみられた。

※投与溶媒は 0.5%CMC 生理食塩水液を用いた。

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

イプロベンホス (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 2)

表9 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	790	680	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 4 日には回復）  518 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 622 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,280	1,140	振戦、沈静、脱水様症状（症状はすべて投与後 2 日には回復）  1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 900 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	2,780	3,200	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 4 日には回復）  雌雄とも 2,200 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	2,860	2,600	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 6 日には回復）  1,690 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,800	3,450	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 6 日には回復）  1,690 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 2,200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	C3H/He マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,950	動作緩慢、腹臥、呼吸促迫、挙尾、痙攣、眼球周囲出血、流涙を伴う眼瞼閉鎖、立毛（症状はすべて投与後 3 日には回復）  769 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で死亡例
	ビーグル犬 雌雄各 1 匹	>800	>800	800 mg/kg 体重投与群の雄及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雌で低体重全投与群の雌雄で血清及び血漿 ChE 活性が投与 1 時間後に大きく阻害された。24 時間後以降回復傾向がみられたが、96 時間でも全快はしなかった。  死亡例なし

	ヒヒ 雌雄各 1 匹	>200	>200	血清及び血漿 ChE 活性が投与後に大きく阻害されたが 7 日以内に正常値まで回復した。 200 mg/kg 体重投与群の雌雄で嘔吐（投与後 18 時間には回復） 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	立毛、眼脂、眼瞼出血（症状はすべて投与後 4 日には回復） 死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>4,000	>4,000	症状及び死亡例なし
腹腔	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	594	220	痙攣、立毛、牙関緊急様相（症状はすべて投与後 3 日には回復） 220 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
	ddY-S マウス 雌雄各 10 匹	390	335	痙攣、チェンストーク呼吸、立毛（症状はすべて投与後 1 日には回復） 286 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	769	525	脱力、自発運動低下、沈鬱、間欠的痙攣（症状はすべて投与後 2 日には回復） 769 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 591 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例
	ddY-S マウス 雌雄各 10 匹	1,760	1,590	立毛、流涙、呼吸促迫（症状はすべて投与後 2 日には回復） 1,300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
吸入 (全身)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸抑制、睡眠/昏睡、運動低下、立毛、行動抑制、弓なり姿勢、被毛のみだれ、うずくまり、振戦、衰弱、あえぎ（症状はすべて投与後 13 日には回復） 0.51 mg/L 以上暴露群の雄で死亡例、雌では死亡例なし
		1.12	0.34	
吸入 (鼻部)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		自発運動低下、鼻汁、流涎、ラッセル音（症状はすべて投与後 6 日には回復） 死亡例なし
		>5.15	>5.15	

イプロベンホスの代謝物 B、C、D、E、G 及び J を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 2）

表 10 急性毒性試験概要（代謝物）

検体	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
B	経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>2,000	うずくまり、自発運動低下、 立毛、呼吸促迫、下痢、鼻出 血、削瘦（症状の消失時間不 明）  1,000 mg/kg 体重以上投与群 の雌雄で死亡例
C		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	自発運動低下、つま先歩行、 よろめき歩行、半眼、閉眼、 流涙、体温低下、立毛、円背 位、緩徐呼吸、会陰部の汚れ、 軟便  2,000 mg/kg 体重投与群で死 亡例
D		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	自発運動低下（投与後 1 時間 には回復）  死亡例なし
E		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>1,000	>1,000	うずくまり（投与後 1 時間 には回復）  死亡例なし
G		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	軟便  死亡例なし
J		SD ラット 雌 3 匹	/	>300	立毛、不規則呼吸、浅速呼吸、 自発運動低下、振戦、痙攣、 瞳孔反射消失、鼻汁、横臥位、 流涙、口周囲の汚れ、体温下 降  2,000 mg/kg 体重投与群で死 亡例

(2) 急性遅発性神経毒性試験

ニワトリ（一群雌 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、80、160 及び 320 mg/kg 体重、投与 21 日後の生存動物には、再度同じ用量で投与を実施）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

本試験において、320 mg/kg 体重投与群で嗜眠、意気消沈、流涎及び汚褥、160 mg/kg 体重以上投与群で体重増加抑制が認められたが、急性遅発性神経毒性に関連した毒性所見は認められなかった。（参照 2）

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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。眼粘膜に対し、ごく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 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、中程度の皮膚感作性が認められた。(参照 2)

## 1 1. 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 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100 及び 500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 500 ppm (雄: 47.5 mg/kg 体重/日、雌: 54.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験/回復試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また投与期間終了後、各群の雌雄 10 匹について 4 週間休薬させ、回復試験も併せて実施された。

200 ppm 以上投与群の雌で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、回復試験終了後には、対照群と同等の値にまで回復した。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で ALT 増加、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (4.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ddY-S マウス (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

50 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 38.7 mg/kg 体重/日、雌: 37.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 11 90 日間亜急性毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・腎蛋白円柱</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着</li> <li>・副腎髄質周辺細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・肝細胞空胞化</li> <li>・腎蛋白円柱</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着</li> <li>・副腎髄質周辺細胞空胞化</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、5、10、50、200 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

200 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で Hb 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：33.7 mg/kg 体重/日、雌：29.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 12 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、RBC 減少傾向</li> <li>・AST 増加</li> <li>・尿 pH 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少</li> <li>・AST 増加</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、0.05、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 1,000 ppm）投与による 90 日間亜急性神経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 13 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められ

たことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15 mg/kg 体重/日、雌：17 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 13 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・ 総運動量、漸近的総運動量及び歩行運動量減少</li> <li>・ 驚愕反射亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量及び食餌効率低下</li> <li>・ 驚愕反射亢進傾向</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 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、0.1、1.0 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 56 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 1,000 ppm）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。

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

10 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.54 mg/kg 体重/日、雌：4.35 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 14 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・BUN増加</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 56 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、100 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間発がん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 15 に示されている。

10 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌雄で血漿 ChE 活性阻害が認められたが、明らかな毒性を示すものではなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で赤血球及び脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：10.9 mg/kg 体重/日、雌：9.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 15 2年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Ht、Hb 減少</li> <li>・ALT、AST 増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・肝、脳及び脳下垂体絶対及び比重量<sup>4</sup>増加</li> <li>・小葉周辺性肝細胞肥大及び核肥大、間質の黄褐色色素沈着増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・TP 減少</li> <li>・赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・脳絶対及び比重量増加、肝及び腎比重量増加</li> <li>・小葉周辺性肝細胞肥大及び核肥大、間質の黄褐色色素沈着増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 13. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖/発生毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 48 匹）を用いた混餌（原体：0、5 及び 300 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。本試験では、両世代の一部雌動物（各世代一群 8~10 匹）を妊娠 20 日に帝王切開し、胎児に及

<sup>4</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

ばす影響も検討された。

本試験において、親動物では 300 ppm 投与群 P 世代の雌雄及び F<sub>1</sub> 世代の雌で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) が認められた。また、児動物では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物で 5 ppm (P 雄: 6.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 4.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 7.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 5.3 mg/kg 体重/日)、児動物で本試験の最高用量 300 ppm (P 雄: 359 mg/kg 体重/日、P 雌: 256 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 461 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 315 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。

発生毒性試験では、母動物及び胎児で投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 300 ppm (256 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)

## (2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄雌各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、15、150 及び 1,500 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、親動物及び児動物の 1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 150 ppm (P 雄: 10.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 11.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 15.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 16.0 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)

表 16 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 <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝門脈静脈硬化、線維化、肝細胞空胞化、明細胞変異巣、肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
	150 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
児動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・陰茎包皮分離遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・膻開口遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
	150 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

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC Na 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、100 mg/kg 体重/日投与群母動物で流産ならびに肝絶対及び比重量増加が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 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)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 14~17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児では着床後胚死亡が増加したことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 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)

## 1.4. 遺伝毒性試験

イプロベンホス (原体) について、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及び肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が GLP 下で実施されている。

結果は表 17 に示されているとおり、染色体異常試験において代謝活性化系存在下でのみ陽性が認められたが、同じ指標となる *in vivo* の小核試験において、最大耐量付近まで試験が実施されており、結果は陰性であった。また、復帰突然変異試験で陰性であり、非 GLP 下であるが、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスまたはラットを用いた宿主経路試験が行われており、すべて陰性であった点を総合的に評価すると、イプロベンホスには生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 17 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	1~100% v/v、0.02 mL/7 <sup>°</sup> イスク	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	10~10,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク	陰性
	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	10~10,000 µg/7 <sup>°</sup> イスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)  <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	①20~1,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (-S9) ②20~500 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、 TA1536、TA1537、 TA1538 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> <sup>+</sup> 、 WP2 <i>hcr</i> 株)	10、1,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	10~3,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (-S9) 10~1,000 µg/7 <sup>°</sup> レト (+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	5~500 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535、 TA1537 株)  <i>S. typhimurium</i> (TA98 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	12.5~400 µg/7 <sup>°</sup> レト (-S9) 12.5~800 µg/7 <sup>°</sup> レト (+S9)	陰性
			12.5~800 µg/7 <sup>°</sup> レト (+/-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 (CHO-K1B4)	12.5~100 µg/ml (-S9) 6.25~50 µg/ml (+S9)	-S9 : 陰性 +S9 : 陽性
	染色体異常 試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	直接法 : 50~200 µg/mL (24 時 間)、25~200 µg/mL (48 時間)  -S9 : 12.5~400 µg/mL +S9 : 62.5~250 µg/mL  [確認試験] +S9 : 150~350 µg/mL	直接法 : 陰性 -S9 : 陰性 +S9 : 陽性

<i>in vitro/ in vivo</i>	宿主經由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	100、300 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与  2 日目投与後 G46 株を腹腔内投与  3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	宿主經由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	経口：500 mg/kg 体重、 筋肉内：750 mg/kg 体重、 各経路 1 時間間隔で 3 回投与  1 回目投与後 G46 株を腹腔内投与  30 分後に復帰変異菌数及び総菌数を測定  試験は 2 連制で実施	陰性
	宿主經由試験	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	100、500 mg/kg 体重/日 2 日間強制経口投与  2 日目投与後 G46 株を腹腔内投与  3 時間後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定	陰性
	宿主經由試験	SD ラット <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	経口：200 mg/kg 体重 筋肉内：600 mg/kg 体重 1 時間間隔で各経路 3 回投与  1 回目投与後 G46 株を腹腔内投与  30 分後に復帰変異菌数及び生存菌数を測定  試験は 2 連制で実施	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF1 マウス (骨髓細胞)	250、500、1,000 mg/kg 体重/日 (2 日間強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 C、G 及び J について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 18 に示されており、陰性であったので、C、G 及び J に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 18 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	312.5~2,500 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性
代謝物 G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性
代謝物 J	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)  <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~2,500 $\mu\text{g}/7^\circ\text{V}$ -t (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) *in vitro*における ChE 活性阻害試験

イプロベンホス、代謝物 B、D 及び E による各種 ChE（ウシ由来の赤血球ならびに雌ラット由来の赤血球、血漿、脳及び肝）活性阻害試験が実施された。

イプロベンホス及び各種代謝物による ChE 活性阻害試験結果は表 19 に示されている。

各代謝物の ChE 阻害活性は、イプロベンホスと比較して弱いか、ほとんど阻害活性を持たないことが明らかとなり、動物体内での代謝により毒性が低下する方向に進むことが確認された。（参照 2）

表 19 イプロベンホス及び各種代謝物による ChE 活性阻害試験結果

酵素	50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> : M)			
	イプロベンホス	B	D	E
ウシ赤血球	3.80×10 <sup>-5</sup>	5.58×10 <sup>-4</sup>	1.30×10 <sup>-2</sup>	0%
ラット赤血球	6.03×10 <sup>-5</sup>	2.63×10 <sup>-3</sup>	0%	0%
ラット血漿	1.86×10 <sup>-5</sup>	2.95×10 <sup>-3</sup>	5.20×10 <sup>-3</sup>	0%
ラット脳	3.92×10 <sup>-5</sup>	7.00×10 <sup>-4</sup>	18%	0%
ラット肝	1.82×10 <sup>-5</sup>	4.09×10 <sup>-3</sup>	2.12×10 <sup>-3</sup>	2%

## (2) ChE 活性測定試験 (ヒト)

ヒト (各群 6 人: 男性 25 人、女性 5 人) を用いた単回経口 (0、0.01、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg 体重) 投与による ChE 活性測定試験が実施された。血漿、血清、全血及び赤血球の ChE を投与前、投与 1、2、4、7、10、14 及び 21 日後に測定し、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を投与 0、7 及び 21 日後に実施した。

0.3 mg/kg 体重/日投与群では、全血及び赤血球 ChE 活性に異常はみられなかった。0.1 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿 ChE 活性阻害傾向、0.3 mg/kg 体重/日投与群で血清 ChE 活性阻害傾向が認められたが、阻害程度は軽度であり、毒性所見とは考えられなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に異常はみられなかった。(参照 2)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イプロベンホス」の食品健康影響評価を実施した。

ラット及びマウスに投与されたイプロベンホスは投与 3~6 時間後に  $C_{max}$  に達した。血漿中  $T_{max}$  付近での残留放射能は、肝臓、腎臓、肺等で比較的高濃度に認められ、主要排泄経路は尿であった。

イプロベンホスの水稲における残留性は低く、玄米における最高値は、最終散布 27 日後に収穫した試料の 0.165 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.29 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、イプロベンホス投与による影響は主に ChE 活性阻害及び肝臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をイプロベンホス（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等の比較は表 20 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.54 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 0.035 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.035 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）	3.54 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 20 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、100、500 ppm	雄：47.5 雌：54.6
		雄：0、4.9、8.8、47.5 雌：0、5.5、10.8、54.6	毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験/ 回復試験	0、5、10、50、200、1,000 ppm	雄：4.4 雌：17.2
		雄：0、0.4、0.8、4.4、16.7、88.6 雌：0、0.4、0.8、4.2、17.2、82.0	雄：ALT 増加 雌：体重増加抑制
	90日間 亜急性 神経 毒性試験	0、50、200、1,000 ppm	雄：15 雌：17
		雄：0、4、15、70 雌：0、4、17、80	雌雄：体重増加抑制等  (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	0、1、10、100、1,000 ppm	雄：3.54 雌：4.35
雄：0、0.036、0.36、3.54、36.8 雌：0、0.041、0.45、4.35、45.5		雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等  (発がん性は認められない)	
2世代 繁殖試験/ 発生毒性 併合試験	0、5、300 ppm	2世代繁殖試験	
	P雄：0、6.2、359 P雌：0、4.3、256 F <sub>1</sub> 雄：0、7.8、461 F <sub>1</sub> 雌：0、5.3、315	親動物 P雄：6.2 P雌：4.3 F <sub>1</sub> 雄：7.8 F <sub>1</sub> 雌：5.3 児動物及び繁殖能 P雄：359 P雌：256 F <sub>1</sub> 雄：461 F <sub>1</sub> 雌：315  親動物 雌雄：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 児動物：毒性所見なし (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：256 胎児：256  毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
2世代 繁殖試験	0、15、150、1,500 ppm	親動物及び児動物	
	P雄：0、1.10、10.2、101 P雌：0、1.20、11.5、112 F <sub>1</sub> 雄：0、1.50、15.1、154 F <sub>1</sub> 雌：0、1.60、16.0、167	P雄：10.2 F <sub>1</sub> 雄：15.1 P雌：11.5 F <sub>1</sub> 雌：16.0  親動物及び児動物：体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)	

	発生毒性試験	0、1、10、100	母動物：10 胎児：100  母動物：流涎、肝絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験①	0、5、10、50、200、1,000 ppm 雄：0、1.0、3.2、9.7、 38.7、200 雌：0、1.1、3.7、11.1、 37.0、185	雄：38.7 雌：37.0  雌雄：脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、5、10、50、200、1,000 ppm 雄：0、0.8、1.6、8.5、 33.7、163 雌：0、0.9、1.6、9.2、 29.4、183	雄：33.7 雌：29.4  雌雄：Hb 減少等
	2年間 発がん性 試験	0、1、10、100、3,000 ppm 雄：0、0.106、1.09、10.9、 380 雌：0、0.097、0.92、9.6、 339	雄：10.9 雌：9.6  雌雄：赤血球及び脳 ChE 活性阻害 (20%以上) 等  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、5、20、80	母動物：20 胎児：20  母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後胚死亡増加  (催奇形性は認められない)
イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、0.05、0.1、1.0、10	雌雄：10  毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	0、0.1、1.0、10	雌雄：10  毒性所見なし
ADI			NOAEL：3.54 SF：100 ADI：0.035
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

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
B	<i>O,O</i> diisopropyl hydrogen phosphorothioate
C	<i>O,O</i> diisopropyl hydrogen phosphate
D	<i>S</i> benzyl <i>O</i> isopropyl phosphorothioate
E	benzyl sulfonic acid (toluene- $\alpha$ -sulfonic acid)
F	benzoic acid
G	2,4-dihydroxy benzoic acid
I	<i>S</i> benzyl <i>O</i> isopropyl <i>O</i> (2-hydroxymethyl) ethyl phosphorothioate
J	<i>O,O</i> diisopropyl <i>O</i> methyl phosphorothioate
K	benzyl alcohol
L	Benzaldehyde
M	2-hydroxybenzyl alcohol
N	3-hydroxybenzyl alcohol
O	4-hydroxybenzyl alcohol
MW182	未同定代謝物

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
ai	有効成分量
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) )
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) )
BCF	生物濃縮係数
BSP	プロモサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Epi	エピネフリン
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
PAM	プラリドキシム
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					イプロベンホス				
					最高値	平均値			
水稲 (玄米) 1969年度	1	8,500 <sup>G</sup> (散布)	2	68	0.002	0.002			
			4	68	0.008	0.007			
			2	69	0.003	0.003			
			4	61	0.003	0.003			
			2	50	0.003	0.003			
			4	50	0.010	0.009			
			2	53	0.013	0.011			
			4	53	0.028	0.024			
			2	78	0.019	0.019			
			4	78	0.021	0.020			
			水稲 (玄米) 1970年度	1	8,500 <sup>G</sup> (散布)	2	57	0.008	0.007
						4	57	0.042	0.042
2	51	0.084				0.080			
3	40	0.138				0.130			
3	97	0.009				0.009			
2	36	0.035				0.035			
3	27	0.165				0.163			
3	73	0.010				0.010			
水稲 (玄米) 1976年度	1	8,500 <sup>G</sup> (散布)				2	48	0.003	0.002
						2	67	0.003	0.003
			2	76	0.004	0.004			
			2	88	0.003	0.002			
			2	43	0.011	0.010			
			2	53	0.009	0.008			
			2	63	0.010	0.010			
			2	73	0.010	0.009			
			2	47	0.013	0.012			
			2	58	0.011	0.010			
			2	68	0.010	0.010			
			2	77	0.008	0.008			
			2	52	0.038	0.034			
			2	62	0.017	0.016			
			2	72	0.018	0.018			
			2	82	0.023	0.022			
水稲 (稲わら) 1981年度	1	8,500 <sup>G</sup> (散布)	2	48	0.69	0.65			
			2	67	0.33	0.28			
			2	76	0.75	0.70			
			2	88	0.02	0.02			
			2	43	1.56	1.27			
			2	53	0.93	0.79			
			2	63	1.58	1.14			
			2	73	0.98	0.79			
			2	47	3.60	3.15			
			2	58	4.12	3.40			
			2	68	3.56	2.65			
			2	77	1.42	0.82			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					イプロベンホス	
					最高値	平均値
			2	52	5.58	3.81
			2	62	2.92	2.39
			2	72	2.80	2.26
			2	82	3.48	2.75
水稲 (玄米) 1977年	1	3回散布区 <sup>G</sup> ①10,200 ②8,500 ③8,500	3	35	0.010	0.010
			4	35	0.011	0.011
	1	4回散布区 <sup>G</sup> ①10,200 ②10,200	3	41	0.007	0.006
			4	41	0.014	0.014
	1	③10,200 ④8,500	3	49	<0.005	<0.005
			4	49	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1977年	1	3回散布区 <sup>G</sup> ①10,200 ②8,500 ③8,500	3	35	2.60	2.24
			4	35	3.75	2.95
	1	4回散布区 <sup>G</sup> ①10,200 ②10,200	3	41	3.58	3.16
			4	41	10.4	9.01
	1	③10,200 ④8,500	3	49	0.29	0.25
			4	49	0.24	0.18
水稲 (玄米) 1977年	1	1,200 <sup>D</sup> (散布)	4	14	0.056	0.054
			4	21	0.042	0.042
	1		4	14	0.025	0.024
			4	22	0.018	0.018
水稲 (稲わら) 1977年	1	1,200 <sup>D</sup> (散布)	4	14	3.0	2.66
			4	21	0.38	0.28
	1		4	14	0.83	0.80
			4	22	0.73	0.63
水稲 (玄米) 1973年	1	①13.6 g ai/m <sup>2</sup> (箱) <sup>D</sup>	2	30	0.088	0.087
			3	30	0.120	0.120
	1	②または③ 8,500 <sup>D</sup>	2	34	0.040	0.039
			3	34	0.037	0.034
水稲 (稲わら) 1973年	1	①13.6 g ai/m <sup>2</sup> (箱) <sup>D</sup>	2	30	17.3	15.0
			3	30	32.0	24.2
	1	②または③ 8,500 <sup>D</sup>	2	34	9.30	8.13
			3	34	24.4	17.6

・ G : 粒剤、D : 粉剤

・ 定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録イプロベンホス（IBP）（殺菌剤）（平成 19 年 11 月 1 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-iprobenfos-191218.pdf>)
- 4 イプロベンホスの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 第 220 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 6 第 11 回農薬専門調査会確認評価第三部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3\\_dai11/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai11/index.html))
- 7 第 48 回農薬専門調査会幹事会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai48/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai48/index.html))

## イプロベンホス (案)

今般の残留基準の検討については、農林水産省より魚介類への基準値設定依頼がなされたことに伴い、食品中のポジティブリスト導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1)品目名：イプロベンホス [Iprobenfos (ISO)]

(2)用途：殺菌剤、スクミリンゴガイ駆除剤

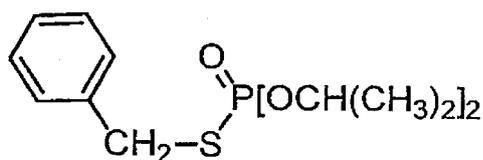
有機リン系殺菌剤である。いもち病原菌等のリン脂質合成系を阻害することにより細胞膜を損傷させることで殺菌効果を示すと考えられている。また、本剤はスクミリンゴガイに対しても防除効果を発揮する。

(3)化学名：

*S*-benzyl *O,O*-diisopropyl phosphorothioate (IUPAC)

*O,O*-bis(1-methylethyl)-*S*-(phenylmethyl)phosphorothioate (CAS)

(4)構造式及び物性



分子式  $C_{13}H_{21}O_3PS$

分子量 288.34

水溶解度 0.54 g/L (20°C)

分配係数  $\log_{10}Pow = 3.37$  (20°C、pH7.1)

(メーカー提出資料より)

2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 17%イプロベンホス粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イプロベンホスを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~5 kg/10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	2回以内	散布	3回以内 (粒剤は2回以内)
	紋枯病 小粒菌核病		出穂7~20日前			
	スクミリンゴガイ		本田初期			

(2) 3%イプロベンホス粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イプロベンホスを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg /10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	3回以内	散布	3回以内 (粒剤は2回以内)

(3) 2%イプロベンホス粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イプロベンホスを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg /10a	葉いもちに対しては 初発7日前~初発時 穂いもちに対しては 出穂7~20日前	3回以内	散布	3回以内 (粒剤は2回以内)

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

イプロベンホス

##### ② 分析法の概要

試料をアセトニトリルまたは含水アセトン等で抽出する。n-ヘキサンへの転溶後、場合によってはn-ヘキサン/アセトニトリル混合溶媒によるアセトニトリルへの分配を行い、フロリジルカラムで精製後、GC-FTD（またはFPD）で定量する。

定量限界：0.001～0.03 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

### 4. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

#### (1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田で使用されることから、水田 PECtier2<sup>注2)</sup>を算出したところ、4.2 ppb となった。

#### (2) 生物濃縮係数

イプロベンホス（低濃度区：0.944 μg/L、高濃度区：9.44 μg/L）を用い、28日間の取り込み期間を設定したコイの濃縮性試験が実施された。イプロベンホスの分析の結果から、BCF<sub>ss</sub><sup>注3)</sup> = 14（低濃度区）、11（高濃度区）と算出された。

#### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、水産動植物被害予測濃度：4.2 ppb、BCF：14 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 4.2 \text{ ppb} \times (14 \times 5) = 294 \text{ ppb} \approx 0.29 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠。

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) BCF<sub>ss</sub>：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。

(参考：平成19年厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

## 5. ADI評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び同条第2項の規定に基づき、平成19年12月18日付厚生労働省発食安第1218001号により食品安全委員会あて意見を求めたイプロベンホスに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3.54 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.035 mg/kg 体重/day

## 6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

イプロベンホス本体のみ

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質をイプロベンホス（親化合物のみ）と設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までイプロベンホスが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全く無いとの仮定の下におこなった。

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	3.5
幼小児 (1~6 歳)	5.9
妊婦	2.9
高齢者 (65 歳以上)	3.5

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

また、高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## イプロベンホス作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>(注)</sup> (ppm) 【イプロベンホス】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	5	17%粒剤	5kg/10a 散布	2回	68	圃場A:0.002
					69	圃場B:0.003
					50	圃場C:0.003
					53	圃場D:0.011
					78	圃場E:0.019
水稲 (玄米)	5	17%粒剤	5kg/10a 散布	4回	68	圃場A:0.007 (#)
					61	圃場B:0.003 (#)
					50	圃場C:0.009 (#)
					53	圃場D:0.024 (#)
					78	圃場E:0.020 (#)
水稲 (玄米)	3	17%粒剤	5kg/10a 散布	2回	57	圃場A:0.007
					51	圃場B:0.080
					36	圃場C:0.035 (#)
水稲 (玄米)	2	17%粒剤	5kg/10a 散布	3回	40, 97	圃場A:0.130 (3回, 40日) (#)
					73	圃場B:0.010 (#)
水稲 (玄米)	1	17%粒剤	5kg/10a 散布	4回	57	圃場A:0.042 (#)
水稲 (玄米)	4	17%粒剤	5kg/10a 散布	2回	48, 67, 76, 88	圃場A:0.004 (2回, 76日)
					43, 53, 63, 73	圃場B:0.010 (2回, 43日)
					47, 58, 68, 77	圃場C:0.012 (2回, 47日)
					52, 62, 72, 82	圃場D:0.034 (2回, 52日)
水稲 (稲わら)	4	17%粒剤	5kg/10a 散布	2回	48, 67, 76, 88	圃場A:0.72 (2回, 76日)
					43, 53, 63, 73	圃場B:1.50 (2回, 63日)
					47, 58, 68, 77	圃場C:3.98 (2回, 58日)
					52, 62, 72, 82	圃場D:5.40 (2回, 52日)
水稲 (玄米)	3	17%粒剤	6kg/10a + 5kg/10a 散布	2+1回	35	圃場A:0.010 (#)
					41	圃場B:0.006 (#)
					49	圃場C:<0.005 (#)
水稲 (玄米)	3	17%粒剤	6kg/10a + 5kg/10a 散布	3+1回	35	圃場A:0.011 (#)
					41	圃場B:0.014 (#)
					49	圃場C:<0.005 (#)
水稲 (稲わら)	3	17%粒剤	6kg/10a + 5kg/10a 散布	2+1回	35	圃場A:2.54 (#)
					41	圃場B:3.52 (#)
					49	圃場C:0.26 (#)
水稲 (稲わら)	3	17%粒剤	6kg/10a + 5kg/10a 散布	3+1回	35	圃場A:3.56 (#)
					41	圃場B:10.0 (#)
					49	圃場C:0.230 (#)
水稲 (玄米)	2	3%粉剤	4kg/10a 散布	4回	21	圃場A:0.036 (#)
					22	圃場B:0.012 (#)
水稲 (稲わら)	2	3%粉剤	4kg/10a 散布	4回	21	圃場A:0.36 (#)
					22	圃場B:0.726 (#)
水稲 (玄米)	2	17%粒剤	80g/m <sup>2</sup> (箱処理) + 5kg/10a散布	1+1回	30	圃場A:0.087 (#)
					34	圃場B:0.039 (#)
水稲 (玄米)	2	17%粒剤	80g/m <sup>2</sup> (箱処理) + 5kg/10a散布	1+2回	30	圃場A:0.120 (#)
					34	圃場B:0.034 (#)
水稲 (稲わら)	2	17%粒剤	80g/m <sup>2</sup> (箱処理) + 5kg/10a散布	1+1回	30	圃場A:17.10 (#)
					34	圃場B:8.20 (#)
水稲 (稲わら)	2	17%粒剤	80g/m <sup>2</sup> (箱処理) + 5kg/10a散布	1+2回	30	圃場A:31.4 (#)
					34	圃場B:23.4 (#)

注)最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。  
(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米	0.2	0.2	○			0.002,0.003,0.003,0.011,0.019/ 0.007(#),0.003(#),0.009(#),0.024 (#),0.020(#)/ 0.007,0.08,0.035(#)/ 0.130(#),0.010(#)/ 0.042(#)/ 0.004,0.010,0.012,0.034(\$)/ 0.010(#),0.006(#),<0.005(#)/ 0.011(#),0.014(#),<0.005(#)/ 0.036(#),0.012(#)/ 0.087(#),0.039(#),0.120(#),0.034 (#)
魚介類	0.3					

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

イプロベンホス推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.2	37.0	19.5	27.9	37.8
魚介類	0.3	28.2	12.8	28.2	28.2
計		65.3	32.4	56.2	66.0
ADI比 (%)		3.5	5.9	2.9	3.5

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和42年 3月 7日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ魚介類に係る基準値設定依頼  
平成19年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成19年12月20日 食品安全委員会（要請事項説明）  
平成20年 1月28日 第11回農薬専門調査会確認評価第三部会  
平成21年 2月24日 第48回農薬専門調査会幹事会  
平成21年 3月12日 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表  
平成21年 4月23日 食品安全委員会（報告）  
平成21年 4月23日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成21年11月26日 薬事・食品衛生審議会への諮問  
平成22年 1月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

イプロベンホス

食品名	残留基準値 ppm
米	0.2
魚介類	0.3

## 農薬評価書

# フルアクリピリム

2008年10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) 血中濃度推移	7
(2) 排泄(単回経口)	7
(3) 胆汁中排泄	8
(4) 体内分布	8
(5) 代謝物同定・定量	9
2. 植物体内運命試験	9
(1) みかん	9
(2) りんご	11
3. 土壌中運命試験	12
(1) 土壌中運命試験(好氣的条件)①	12
(2) 土壌中運命試験(好氣的条件)②	12
(3) 土壌吸着試験	13
4. 水中運命試験	13
(1) 加水分解試験(緩衝液)	13
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)	13
5. 土壌残留試験	13
6. 作物残留試験	14
7. 一般薬理試験	14
8. 急性毒性試験	15
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	16
10. 亜急性毒性試験	16
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	16

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	17
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	17
(4) 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	17
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	18
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	18
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	18
(3) 80 週間発がん性試験 (マウス) .....	19
1 2. 生殖発生毒性試験 .....	20
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	20
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	21
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	21
1 3. 遺伝毒性試験 .....	22
1 4. その他の試験 .....	24
(1) マウスを用いた発がん性試験の盲腸リポフスチン沈着と アポトーシスの関連についての検討 .....	24
(2) ラットを用いた中期肝発がん性試験及び肝細胞増殖活性の検討 .....	24
(3) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 .....	25
(4) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験 .....	25
(5) マウスを用いた胃酸分泌試験 .....	26
(6) マウスの小腸及び肝臓に対する細胞増殖活性及びアポトーシスへの影響 .....	26
(7) [pyr- <sup>14</sup> C]フルアクリピリムのラット及びマウスにおける消化管内代謝物の比較 ...	26
(8) CHL 細胞を用いた細胞毒性試験 .....	26
(9) 肝ミクロゾームを用いたスーパーオキシドの発生について .....	27
(10) 脂質過酸化に及ぼすフルアクリピリムの影響 .....	27
(11) マウスの盲腸粘膜上皮細胞の増殖及びアポトーシスに及ぼす影響 .....	28
(12) まとめ .....	28
III. 食品健康影響評価 .....	29
・別紙 1: 代謝物/分解物等略称 .....	32
・別紙 2: 検査値等略称 .....	34
・別紙 3: 作物残留試験成績 .....	35
・参照 .....	36

### <審議の経緯>

- 2001年 12月 20日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 3月 5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 0305022 号）  
2007年 3月 6日 関係書類の接受（参照 2、3）  
2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 4）  
2007年 7月 9日 第 6 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 5）  
2008年 8月 19日 第 42 回農薬専門調査会幹事会（参照 6）  
2008年 9月 4日 第 253 回食品安全委員会（報告）  
2008年 9月 4日 より 10月 3日 国民からの御意見・情報の募集  
2008年 10月 14日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2008年 10月 16日 第 258 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

\*：2007年 4月 1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年 3月 31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2007年4月1日から)

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

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

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

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(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

殺虫剤（殺ダニ剤）である「フルアクリピリム」(CAS No.178813-81-5) について、農薬抄録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）、植物体内運命（みかん、りんご）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス）、亜急性毒性（ラット、マウス、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、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、フルアクリピリム投与による毒性影響は、主に肝臓に認められ、マウスのみ小腸及び盲腸に認められた。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。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄ラットに皮膚組織球肉腫、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各試験の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5.9 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0.059 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

殺虫剤（殺ダニ剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルアクリピリム

英名：fluacrypyrim (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：メチル＝(*E*)-2- $\{\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- $\sigma$ トリル}-3-メトキシアクリラート

英名：methyl (*E*)-2- $\{\alpha$ -[2-isopropoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yloxy]- $\sigma$ tolyl}-3-methoxyacrylate

#### CAS (No.178813-81-5)

和名：ベンゼンアセティックアシッド,  $\alpha$ -(メトキシメチレン)-2-[[[2-(1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)-4-ピリミジニル]オキシ]メチル]-メチルエステル

英名：benzeneacetic acid,  $\alpha$ -(methoxymethylene)-2-[[[2-(1-methylethoxy)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]oxy]methyl]-methyl ester

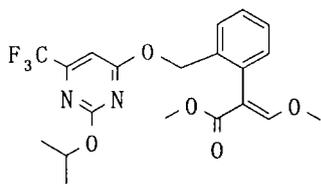
### 4. 分子式

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

### 5. 分子量

426.39

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルアクリピリムは、独国 BASF 社により開発された新規殺虫剤（殺ダニ剤）であり、その後、日本曹達（株）に継承された。本剤は各種ハダニに対して殺ダニ活性を示す。作用機構はミトコンドリアにおける電子伝達系酵素複合体Ⅲの阻害による呼吸阻害作用と推察される。

2001年12月に日本において農薬登録を取得している。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2）

各種運命試験（II. 1~4）は、フルアクリピリムのピリミジン環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム）及びフェニル環の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム）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、フルアクリピリムに換算した。代謝物/分解物等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) 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹、雌 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（500 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。

各投与群における血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

赤血球中の放射能濃度は、低用量群で雌雄ともいずれの時点においても血漿中濃度と比べ 1/7~1/2 と低かった。赤血球中での  $T_{1/2}$  は雄で 25 時間、雌で 21 時間であり、投与 72 時間後に放射能濃度は検出限界未満となった。高用量群では赤血球中の放射能濃度は検出限界レベル前後で推移したため、吸収及び消失速度等のパラメーターを算出することはできなかった。（参照 2）

表 1 血中放射能濃度推移

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (時間)	8	6	12	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.73	1.02	6.65	9.81
$T_{1/2}$ (時間)	13.0	14.3	10.5	18.2

#### (2) 排泄（単回経口）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムまたは [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム投与群の雌雄では、用量にかかわらず投与後 96 時間以内で総投与放射能（TAR）の 91.7~104% が回収された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群では 55.0~66.8% TAR、高用量群では 91.5~94.8% TAR が排泄された。尿中への排泄は投与後 96 時間に低用量群で 20.7~28.8% TAR、高用量群で 3.9~4.8% TAR と糞中排泄に比べて少なかった。用量及び性別による顕著な差は認められなかった。

[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアクリピリム投与群の雌雄において、投与後 96 時間の回収率は 91.4~97.4% TAR であった。主要排泄経路は糞中であり、投与後 48 時間に低用量群では 62.1~74.0% TAR、高用量群では 88.3~90.2% TAR が排泄された。尿中

への排泄は投与後 96 時間に低用量群で 15.6~24.1%TAR、高用量群では 2.4% TAR が排泄された。投与後 96 時間に各組織内に残っている放射能は 1%TAR 以下であった。用量及び性差による顕著な差は認められなかったが、高用量群では尿への排泄が低下し、糞中への排泄が増加した。標識位置の違いによる排泄パターン及び主排泄経路に顕著な差は認められなかった。(参照 2)

### (3) 胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット (一群各雄 3 匹、雌 3~4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間以内に、低用量群では約 60~67%TAR、高用量群では約 5~7% TAR が胆汁中に排泄された。2 用量ともに、経口投与ラットの尿中排泄率と比較して胆管カニューレ装着ラットの方が尿中排泄率が少なく、糞中排泄率が多いことより、本剤が腸肝循環を受ける可能性が示された。推定消化管吸収率 (胆汁・尿中排泄率と体内残存率 (消化管を除く) の合計値) は、低用量群の雄で 76% TAR、雌で 79%TAR、高用量群の雄で 8%TAR、雌で 7%TAR であり、雌雄間では同等であったが、高用量投与群では低用量投与群より極めて低かった。(参照 2)

### (4) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量投与群の投与 6 時間後 ( $T_{max}$ ) では、消化管 (内容物を含む) 及びカーカスを除くと肝臓 (3.86~5.06  $\mu\text{g/g}$ 、3.2~4.0%TAR) での放射能濃度が最も高く、血漿、腎臓、血液がこれに次いで高かった。高用量投与群の投与 24 時間後 ( $T_{max}$ ) においても、肝臓 (19.9~24.8  $\mu\text{g/g}$ 、0.2%TAR) での放射能が最も高く、次いで下垂体、脂肪、甲状腺、血漿、腎臓で高かった。 $C_{max}$  時点での臓器内の放射能濃度に雌雄間の顕著な差は認められなかった。いずれの用量群とも、その後経時的に減少し、投与 96 時間後には各臓器・組織中の放射能は全て 0.1%TAR 未満となり、放射能の蓄積は認められなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量の投与 6 時間後 ( $T_{max}$ ) では、消化管 (内容物を含む) 及びカーカスを除くと肝臓 (4.05~4.55  $\mu\text{g/g}$ 、3.0~3.9%TAR) での放射能濃度が最も高く、腎臓、血漿、脂肪がこれに次いで高かった。投与 96 時間後では肝臓で 0.2~0.3%TAR が残存し、その他の臓器・組織中の放射能は全て 0.1%TAR 未満となった。[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム低用量投与において、雌雄に係わりなく顕著な蓄積性を示す臓器・組織は認められなかった。

各臓器・組織ともに [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの方が [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムに比べてやや高い濃度を示し、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムに固有の組織親和性の高い代謝物が存在する可能性が示唆された。(参照 2)

## (5) 代謝物同定・定量

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または及び高用量で単回経口投与し、投与後 96 時間までに採取した尿及び糞[1.(2)], ならびに胆管カニューレを装着した SD ラット (一群各雄 3 匹、雌 3~4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量または高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間まで採取した胆汁[1.(3)]を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。また、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを低用量投与した雌雄及び高用量投与した雌の脂肪組織中代謝物[1.(4)]についても同定・定量した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム投与群の尿中からは、D (低・高用量で <0.2% TAR) 及び F (検出されず) のグルクロン酸抱合体 M (低用量では 10~11% TAR、高用量では 2% TAR) が主要代謝物として検出された。

糞中からは、親化合物 (低用量では 6~10% TAR、高用量では 82~88% TAR) の他は、K (低用量では 14~15% TAR、高用量では 2~3% TAR)、G (低用量では 6~9% TAR、高用量では 1~3% TAR)、H (低用量では 2~5% TAR、高用量では 1% TAR) が主要代謝物として検出され、その他の代謝物は 5% TAR 以下であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム投与群の尿中からは、HPLC 上で多くのピークが検出されたが、参照物質と一致する代謝物は認められなかった。

糞中からは、親化合物の他は、K (低用量では 14~18% TAR、高用量では 1~2% TAR) 及び G (低用量では 4~10% TAR、高用量では 1.0~1.3% TAR) が主要代謝物として検出され、その他は 4% TAR 以下であった。

胆汁中からは、遊離の代謝物として K (低用量では 8~10% TAR、高用量では 0.6~0.9% TAR) が、抱合体として、N (低用量では 9~15% TAR、高用量では 0.8~1.5% TAR)、R (低用量では 7~12% TAR、高用量では 1.0~1.1% TAR) 及び Q (低用量では 7~9% TAR、高用量では 0.5~0.7% TAR) が主要代謝物として検出された。

主要代謝経路は、フェニル環の水酸化 (G)、メトキシアクリラートの 2 重結合の還元と水酸化 (H、L)、メチルエステルの加水分解 (E)、アクリラート基の 2 重結合の酸化的開裂 (J、D)、メトキシアクリラート基の脱メチル (K)、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化 (I)、エーテル結合の開裂 (F) 及び *O*-グルクロン酸抱合化 (M、N、O、P、Q、R) であった。

排泄及び代謝様式に、標識位置の違いの差及び性差はないと考えられた。

脂肪組織中からは親化合物のみが同定され、投与 6 時間後で 0.19~0.32 µg/g (43.0~56.0% TAR)、投与 24 時間後で 3.14 µg/g (51.3% TAR : 雌) であった。

(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) みかん

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの 500 g ai/ha 相当量を、温室内で生育させた鉢植えのみかん (品種 : 青島) の木に 1 回または 2 回散布 (1 回散布 21 日後) し、84 日後まで葉及び果実を定期的に採取して植物

体内運命試験が実施された。[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回散布後における果実及び葉中の各代謝物等残留量を表 2 及び 3 に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物等残留量を表 4 に示した。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回散布後の葉及び果実表面に付着した放射能は、時間の経過と共に組織内にわずかに浸透した。表面洗浄により除去された放射能は葉で総残留放射能 (TRR) の 85~99.5%、果実で 65~97%TRR であった。表面洗浄後の果実内の残留放射能は果肉に浸透し、果皮に 6~34%TRR が、果肉には 0.1~1.4%TRR が分布した。

移行性を検討するために、中位葉に [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを 1 回塗布し、処理 14、28 日後に上位葉、中位葉 (処理部) 及び下位葉を採取し、放射能を測定した。上位葉及び下位葉での放射能は 0.1%TRR 以下であり、フルアクリピリムは移行しなかった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回及び 2 回処理区における処理 84 日後 (果実成熟期) の果実及び葉中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムであった。微量代謝物として E 及び D が存在した。その他未知代謝物で 10%TRR を超えるものはなかった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム散布区における洗浄液中の放射能は葉で 80%TRR 以上、果実で 78%TRR 以上であった。葉及び果実表面に付着した放射能は、時間の経過と共に組織内にわずかに浸透し、表面洗浄後の果実内の残留放射能は果皮に 0.7~22%TRR が、果肉には 0.01%TRR 未満~0.8%TRR が分布した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム散布区における処理 84 日後の果実及び葉中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムであった。主要代謝物として B が、微量代謝物として D が、未知代謝物は 4 種類存在した。

以上、みかんに散布したフルアクリピリムの大部分は表面に留まり、果実及び葉内部への浸透移行性は少なく、フルアクリピリムが主要成分として残留した。主要代謝経路は、フルアクリピリムのアクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生成し、その後アクリレート基の 2 重結合の酸化的開裂と酸化により D を生成すると推定された。(参照 2)

表 2 [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物等残留量

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
	果実				葉			
	0 日		84 日		0 日		84 日	
処理後日数	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	95.4	0.387	75.7	0.140	99.5	17.2	88.4	7.20
E		n.d.	2.1	0.004		n.d.	0.99	0.080
D	1.4	0.006	3.4	0.006		n.d.	2.0	0.165

n.d. : 検出されず。

表3 [phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 2 回散布後の各代謝物等残留量

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
部位	果実				葉			
投与後日数	0 日		63 日		0 日		63 日	
	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	98.0	0.689	81.5	0.282	98.9	26.8	94.2	19.55
E		n.d.		n.d.	0.11	0.031	0.21	0.043
D		n.d.	2.5	0.009	0.03	0.007	1.7	0.347

n.d. : 検出されず。

表4 [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム 1 回散布後の各代謝物残留量

標識体	[pyr- <sup>14</sup> C]フルアクリピリム							
部位	果実				葉			
投与後日数	0 日		84 日		0 日		84 日	
	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg	% TRR	mg/kg
フルアクリピリム	98.3	0.6991	80.1	0.1113	98.1	15.3949	80.3	4.9749
B	0.10	0.0009	5.1	0.0070	0.17	0.0270	4.9	0.3075
D	0.01	0.0001	0.50	0.0007	0.01	0.0016	1.2	0.0735

## (2) りんご

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを 750 g ai/ha 相当量を、鉢植えのりんご（品種：フジ（晩生種））の木に散布し、その後ファイトトロンで生育させ、処理 84 日後まで定期的に葉及び果実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

果実の総残留放射能濃度は散布直後の 0.54 mg/kg から 84 日後の 0.06 mg/kg へ、葉では 22.3 mg/kg から 9.3 mg/kg へ減少した。試験期間中の洗浄液中の放射能は、時間の経過と共に果実では散布直後の 99%TRR から 84 日後の 48%TRR、葉では散布直後の 99%TRR から 84 日後の 68%TRR へと減少した。果実中の放射能は散布直後の 1%TRR 未満から 84 日後の 52%TRR に増加した。葉では、同様に散布直後の 1%TRR から 84 日後の 32%TRR へ増加した。

処理 84 日後（果実成熟期）における果実中の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムで 53.3%TRR (0.034 mg/kg) であった。主要代謝物は B で、5.8%TRR (0.004 mg/kg) であった。その他の微量代謝物は 3 種類存在し、3.8%TRR 以下であった。残渣は、その大部分 (13.7%TRR、0.0084 mg/kg) が植物体構成成分に緩やかに結合した可溶性成分であった。

処理 84 日後の葉の主要残留物は未変化体のフルアクリピリムで 75.8%TRR (7.06 mg/kg) であった。主要代謝物は B で、8.7%TRR (0.813 mg/kg) であった。その他の微量代謝物は 3 種類存在し、2.7%TRR 以下であった。

以上、りんごに散布したフルアクリピリムの大部分は表面にとどまり、果実及び葉の内部への浸透移行性は少なく、フルアクリピリムが主要成分として残留した。主要代謝物として、植物体表面で異性化した B が検出されたが、その生成量

は少なかった。主要代謝経路は、フルアクリピリムが異性化により B を生成すると推定された。フルアクリピリムのピリミジン環とベンゼン環の間のエーテル結合が開裂した代謝物は認められなかった。(参照 2)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験 (好氣的条件) ①

[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを軽埴土 (高知) に乾土あたり 0.50 mg/kg の濃度で添加し、好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 274 日後の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は総処理放射能 (TAR) の 22.5% で、抽出された放射能は処理直後の 94.8% TAR から処理 274 日後に 51.4% TAR に減少した。

フルアクリピリムは経時的に減衰し、処理 274 日後には 15.4% TAR になった。フルアクリピリムの推定半減期は約 40 日と推定された。主要分解物は E であり最大で 33.7% TAR (処理 84 日後) 検出され、274 日後に 27.4% に減少した。他に少量の未知分解物が検出された。

フルアクリピリムは、そのアクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生成し、さらに種々の分解を経て二酸化炭素まで分解されるものと推察された。(参照 2)

#### (2) 土壌中運命試験 (好氣的条件) ②

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを火山灰埴壤土 (長野) に乾土あたり 0.767~0.752 mg/kg の濃度で添加し、好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 以外の揮発性物質の生成はみられなかった。処理 180 日後の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 発生量は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムで 11.8% TAR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムで 12.1% TAR であった。抽出された放射能は両標識体において、処理直後の 96.9~98.5% TAR から処理 180 日後に 51.0~53.7% TAR に減少した。土壌結合残渣は経時的に増加し、処理 180 日後に 26.1~29.1% TAR に達した。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムまたは[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを処理した土壌中で、フルアクリピリムは経時的に減衰し、処理 180 日後には、それぞれ 27.0% TAR 及び 30.4% TAR であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム及び[phe-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムの推定半減期はそれぞれ 108 及び 119 日と算出された。両標識体とも主要分解物は E であり、生成量は処理 180 日後で 18.8 及び 16.4% TAR とほぼ同等であった。なお、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリム処理土壌において、2 つの環の間のエーテル結合が開裂した F が最大で 3.11% TAR 検出された。

フルアクリピリムの主要代謝経路は、アクリル酸メチルエステル部分の加水分解により E を生じ、また 2 つの環の間のエーテル結合の開裂により F を生じ、さらに種々の分解を経て二酸化炭素まで分解されるものと推定された。(参照 2)

### (3) 土壌吸着試験

4種類の国内土壌（埴壤土（北海道）、重埴土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）、軽埴土（高知））を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着等温式による吸着係数  $K_{ads}$  は 13.3~31.4、有機炭素含量による補正吸着係数  $K_{oc}$  は 603~1,752 であった。（参照 2）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験（緩衝液）

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを用い、滅菌 0.1M Clark and Lubs 緩衝液（予備試験では pH 4、7 及び 9、本試験は pH 9）における加水分解試験が実施された。

予備試験の結果、pH 4 及び 7 において、50°C、5 日間の分解率は 2% TAR 以下であり、pH 9 では 18% TAR であった。本試験は pH 9 でのみ実施し、25 及び 35°C におけるフルアクリピリムの残存率は 30 日後でそれぞれ 86.4 及び 75.6% TAR であった。分解物として、B（pH 9 のみ）、F 及び E が検出された。25 及び 35°C におけるフルアクリピリムの推定半減期はそれぞれ 574 及び 131 日であった。（参照 2）

### (2) 水中光分解試験（蒸留水及び自然水）

[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを蒸留水（滅菌精製水）及び河川水（神奈川県、pH 7.86）に添加し、キセノンランプ光（光強度：600 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290~800 nm）を 25±1°C で 30 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

フルアクリピリムの半減期は、蒸留水及び河川水でそれぞれ 25.7 及び 22.4 日と算出された。自然太陽光 [北緯 35 度（東京）、春] 換算による推定半減期は、蒸留水及び河川水でそれぞれ 156 及び 136 日であった。光分解物として、B（最大約 22% TAR）、C（最大約 12% TAR）、F（最大約 16% TAR）が同定された。（参照 2）

## 5. 土壌残留試験

洪積・埴土（石川）及び火山灰・埴壤土（長野）を用い、フルアクリピリム及び分解物 E を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場及び容器内）が実施された。推定半減期は表 5 に示されている。（参照 2）

表 5 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			フルアクリピリム	フルアクリピリム +分解物
容器内試験	0.75 mg/kg	洪積・埴土	約 32 日	約 59 日
		火山灰・埴壤土	約 49 日	約 84 日
圃場試験	750 g ai/ha	洪積・埴土	約 7 日	約 7 日
		火山灰・埴壤土	約 19 日	約 29 日

\*) 圃場試験では 30%SC を使用。

また、水中光分解試験の主成分である異性体 B についても土壌残留試験を実施した。その結果、容器内試験及び圃場試験においても、B は定量限界未満であった。

## 6. 作物残留試験

果実を用いて、フルアクリピリム及び代謝物 B 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。

フルアクリピリムの最高値は最終散布 7 日後の温州みかん（果皮）における 3.00 mg/kg、代謝物 B の最高値は終散布 42 日後の温州みかん（果皮）における 0.06 mg/kg であった。（参照 2）

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 6 に示されている。（参照 2）

表 6 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 51.2, 128, 320, 800, 2,000 (腹腔内)	128	320	認知力、運動性、中枢興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に興奮性症状と抑制性症状が混在（用量依存性有）。800 mg/kg 体重以上で死亡。
	一般状態	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
	ヘキソバル ピタール 睡眠	ICR マウス	雄 8	0, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 (腹腔内)	51.2	128	睡眠時間の延長。
	体温	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
	小腸炭末 輸送	ICR マウス	雄 8	0, 8.19, 20.5, 51.2, 128, 320, 800 (腹腔内)	20.5	51.2	輸送能の抑制。

呼吸循環器系	血圧 心拍数	SD ラット	雄 5	0, 2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5	0, 800、 2,000、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。
尿	尿量、尿中電 解質排泄量、 浸透圧、pH、 潜血、蛋白質、 ケトン体、 グルコース量	SD ラット	雄 5	0, 2,000、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし。

## 8. 急性毒性試験

フルアクリピリム（原体）、代謝物及び原体混在物を用いた急性毒性試験が実施及び報告された。結果は表 7 に示されている。（参照 2）

表 7 急性毒性試験結果概要

検体	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下痢、肛門周囲の汚染
	経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口	ビーグル犬 雄 2 匹、雌 4 匹	>2,000	>2,000	嘔吐、下痢、軟便、被検物質混入便
	経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	鼻部周囲着色、肛門性器周囲の汚れ
	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		嗜眠、立毛
		>5.09	>5.09		
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 3~5 匹	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		反応性の低下、肛門周囲の汚染
			>5,000	>5,000	
代謝物 D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,790	1,590	間代性痙攣、よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、尿付着、眼周囲の赤色汚染、死亡（雌雄とも 1,250 mg/kg 体重以上）
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 F	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	1,250~ 2,000	よろめき歩行、脱力、後肢麻痺、昏睡、流涎、死亡（雌雄とも 1,250 mg/kg 体重以上）
原体混在物 ①	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	よろめき歩行、脱力、死亡（雄：500 mg/kg 体重以上、雌：2,000 mg/kg 体重以上）

原体混在物 ②	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ③	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	637	483	運動失調、下痢、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、爪先歩行、死亡(雄:707 mg/kg 体重以上、雌:500 mg/kg 体重以上)
原体混在物 ④	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、立毛
原体混在物 ⑤	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,356	909	運動失調、下痢、脱水症、利尿、四肢の蒼白、削瘦、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、眼、口及び鼻部周囲の汚染、振戦、開脚歩行及び爪先歩行、死亡(雄:1,000 mg/kg 体重以上、雌:707 mg/kg 体重以上)
原体混在物 ⑥	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり
原体混在物 ⑦	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	うずくまり、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、利尿、眼、口及び鼻部周囲の汚染、爪先歩行
原体混在物 ⑧	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 ⑨	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	運動失調、うずくまり、嗜眠、立毛、眼瞼下垂、呼吸数減少、呼吸困難、眼、口及び鼻部周囲の汚染、死亡(雄 1 例のみ)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対しわずかな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。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400、2,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

2,000 ppm 以上の投与群の雌で肝臓比重量<sup>1</sup>の増加が観察されたが、肝臓に関連する血液生化学的検査及び病理組織学的検査において変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (129 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (30.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 8 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・食餌効率低下 (投与 1 及び 28 日)</li> <li>・MCV 低下、PLT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少、食餌効率低下 (投与 1 及び 14 日)</li> </ul>
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>
400 ppm 以下		毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7,000 ppm 投与群雄では投与 2 週間までに体重増加抑制が、また投与第 1 週時に摂餌量の減少が認められたが、これらは、検体に対する忌避作用のためと推察された。7,000 ppm 投与群雌では無機リン及び T.Chol の増加が、雌雄では肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

3,000 ppm 投与群の雌雄においては肝比重量の増加が認められたが、血液生化学的検査項目、病理組織学的検査等において関連する変化が認められなかったため、投与の影響ではあるものの毒性変化ではないと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄において肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm (雄 : 500 mg/kg 体重/日、雌 : 640 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (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) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、20、150 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便、下痢及び嘔吐が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 9 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、下痢、嘔吐</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、下痢、嘔吐</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (4) 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 B : 0、200、2,000 及び 20,000 ppm) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 10 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄：163 mg/kg 体重/日、雌：162 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 10 代謝物 B を用いた 28 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日目)</li> <li>・ 甲状腺絶対重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 日目)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軟便、嘔吐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)

表 11 1 年間慢性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ OCT 及び ALP 増加</li> <li>・ T.Chol、PL、Alb 及びα 1 Glob 分画減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下痢</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ OCT 及び ALP 増加</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日 以上	・ 軟便、下痢、嘔吐	・ 軟便、嘔吐
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 70 匹：53 週投与群雌雄各 20 匹、105 週投与群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、125、1,000、8,000 (雄) /4,000 (雌) ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 12、雄ラットの肝臓に認められた変異肝細胞巣及び肝細胞腺腫/癌の発生頻度は表 13 に示されている。

その他の腫瘍性病変として、8,000 ppm 投与群の雄において血液組織球肉腫が有意に増加した [対照群 0/50、8,000 ppm 投与群 5/50 (10%)]. 同投与群における発生頻度は試験実施機関の背景データ [0~5/68 (7.4%)] をわずかに上回っている。

たことから、投与の影響による可能性は否定できないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で変異肝細胞巣（好塩基性）等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 125 ppm（雄：5.9 mg/kg 体重/日、雌：7.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 12 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
8,000(雄)/4,000(雌) ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・腎尿細管色素沈着*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全身蒼白</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、肝脳比重量増加</li> <li>・肝腫瘍</li> <li>・変異肝細胞巣(好塩基性)、変異肝細胞巣(好酸性/明細胞性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・変異肝細胞巣(好塩基性)**</li> </ul>
125 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：色素はリポフスチンと考えられる。

\*\*：1,000 ppm 投与群で有意差が認められたのは投与 53 週時剖検時のみ。

表 13 雄ラットで発生増加した腫瘍性・前腫瘍性病変の発生頻度

投与群		0 ppm	125 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
検査動物数		50	50	50	50
肝臓	変異肝細胞巣(好塩基性)	20	24	44↑	38↑
	変異肝細胞巣(好酸性/明細胞性)	23	32	41↑	35↑
	肝細胞腺腫	0	0	1	6↑
	肝細胞癌	1	0	5	7↑
血液	組織球肉腫	0	1	1	5↑

Fisher の直接確率法 ↑：p<0.05    ↑↑：p<0.01

### (3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,000 及び 7,000 ppm）投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14、十二指腸/空腸及び肝臓に認められた過形成及び腫瘍性病変の発生頻度は表 15 に示されている。

剖検所見で認められた盲腸粘膜における暗領域は、病理組織学的検査では盲腸粘膜の褐色色素沈着と同一のものと判断された。この褐色色素について、特殊染色を実施した結果、リポフスチンである可能性が高いと判断された。

表 15 の腫瘍が増加した結果、腫瘍総数が 7,000 ppm 投与群の雌雄で有意に増加し、雌においては、良性腫瘍数、良性腫瘍の担腫瘍動物数及び担腫瘍動物数が有意に増加した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸の色素沈着、十二指腸/空腸粘膜の過形成及び異形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄: 20 mg/kg 体重/日、雌: 30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 14 80 週間発がん性試験(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	・ 体重増加抑制 ・ 十二指腸肥厚、肝退色領域、肝腫瘍	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 十二指腸肥厚、肝隆起領域
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 盲腸暗領域 ・ 盲腸色素沈着 ・ 十二指腸/空腸粘膜過形成/異形成	・ 盲腸暗領域 ・ 盲腸色素沈着、十二指腸/空腸粘膜過形成/異形成
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 15 十二指腸/空腸及び肝臓に認められた過形成及び腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	150	1,000	7,000	0	150	1,000	7,000
投与群 (ppm)	0	150	1,000	7,000	0	150	1,000	7,000
検査動物数	50	50	49	49	50	50	50	50
十二指腸/空腸								
粘膜過形成/異形成	4	2	9	13↑	2	7	9↑	16↑
腺腫	0	0	0	3	0	0	0	0
腺癌	0	0	0	5↑	0	0	0	0
肝臓								
肝細胞腺腫	4	9	10	15↑	0	1	1	5↑
肝細胞癌	1	4	3	5	0	0	0	2

Fisher の直接確率法 ↑ : p<0.05   ↑↑ : p<0.01

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、125、1,000 及び 8,000 (雄) /4,000 (雌) ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 16 に示されている。

児動物において、1,000 ppm 以上の投与群で発育遅延 (膈開口の遅延等) が認められ、親動物への影響による新生児の体重増加抑制に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量増加等、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄で 125 ppm (P 雄: 8.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 9.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 9.9 mg/kg

体重/日、F<sub>1</sub>雌：11.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 16 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親への影響	4,000/8,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加		
	1,000 ppm 以上	・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝比重量増加
	125 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児への影響	4,000/8,000 ppm	・脳絶対重量減少	・眼瞼開裂遅延 ・脳絶対重量減少	・体重増加抑制(育成期間) ・脾及び胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制(育成期間) ・膈開口遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少	・体重増加抑制 ・膈開口遅延 ・脾及び胸腺絶対重量減少	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
	125 ppm	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 6~19 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1.0%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重投与群で肝絶対及び比重量増加、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。

胎児では胎児体重、生存率、性別及び外形、内臓及び骨格異常に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

### (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、30、100 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：1.0%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量及び摂餌量が対照群に比べ有意に減少した。同群においては胎児吸収の増加を反映して、妊娠子宮重量が有意に減少した。また、胎児致死率の増加がみられ、その結果として、胚吸収を

1 例でも有する母動物数、1 腹あたりの平均吸収数、一腹あたりの胎児の死亡または吸収胚の割合が有意に増加した。100 mg/kg 体重/日投与群においても、摂餌量が有意に減少した。

胎児では 250 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児数が減少した。

本試験の無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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)

### 1 3. 遺伝毒性試験

フルアクリピリム (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びコメットアッセイが実施された。試験結果は表 17 に示すとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 17 遺伝毒性試験概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	141~4,500 µg/disk (-S9) 70.3~2,250 µg/disk (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	200~5,000 µg/plate (+/-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 (CHL)	1~160 µg/mL(-S9) 40~160 µg/mL(+S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	ICR マウス (小腸 [十二指腸及び空腸]、粘膜上皮細胞)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	ICR マウス (肺、肝、盲腸)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物及び原体混在物の、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を用いたコメットアッセイ及びげっ歯類を用いた小核試験が実施された。試験結果は表 18 に示すとおり、一部の原体混在物 (①及び⑤) では、一部の菌株において復帰突然変異が陽性を示したが、限界用量まで試験されたほ乳類の培養細胞を用いたコメットアッセイ及びげっ歯類を用いた小核試験では陰性であったことから、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。その他の代謝物及び原体混在物における試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 18 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

検体	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	20~1,250 µg/plate (-S9) 10~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
代謝物 D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
代謝物 F	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ①	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	78.1~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9)	陽性 <sup>1)</sup>
		コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	15~300 µg/mL (-S9) 25~100 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	150、300、600、1,200 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
原体混在物 ②	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ③	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ④	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑤	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~5,000 µg/plate (+/-S9)	陽性 <sup>2)</sup>
		コメットアッセイ	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL/IU)	10~120 µg/mL (-S9) 30~120 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス骨髄細胞	100、200、400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

原体混在物 ⑥	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9)	陰性
原体混在物 ⑦	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑧	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性
原体混在物 ⑨	<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	39.1~1,250 µg/plate (+/-S9)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1): TA1537 株でのみ陽性 (代謝活性化系存在下及び非存在下)

2): TA98 株の代謝活性化系非存在下及び TA1537 株の代謝活性化系存在下で陽性

#### 1.4. その他の試験

##### (1) マウスを用いた発がん性試験の盲腸リポフスチン沈着とアポトーシスの関連についての検討

フルアクリピリムのマウスを用いた 80 週間発がん性試験[11. (3)]で見られた盲腸における色素沈着の機序を検討した。

同試験の投与 80 週時に計画と殺した動物のうち、各群 10 匹 (1,000 ppm 群は 9 匹) を選び、これらの動物の盲腸の ABC 法による免疫染色標本にて抗一本鎖 DNA (ssDNA) 抗体陽性細胞を、また、HE 染色標本を用いて分裂細胞核数を計数した。

その結果、いずれの投与群においても、抗 ssDNA 抗体陽性細胞及び細胞分裂指数に有意な差は認められなかった。したがって、盲腸粘膜上皮にアポトーシスの増加は認められず、同試験で観察された盲腸のリポフスチン沈着は本剤のアポトーシス促進を介した変化ではないと考えられた。(参照 2)

##### (2) ラットを用いた中期肝発がん性試験及び肝細胞増殖活性の検討

Fischer ラット (一群雄 10~15 匹) に DEN (200 mg/kg 体重) の腹腔内投与後、2 週間の回復期間後からフルアクリピリム (0, 125, 8,000 ppm) または PB (500 ppm) を 6 週間混餌投与、その間 DEN 投与 3 週後に肝部分切除を実施し、中期肝発がん性試験を実施した。陰性対照群として、DEN の投与をせずに、フルアクリピリムを 8,000 ppm で投与する群を設けた。

DEN 処置及び DEN 無処置後 8,000 ppm 投与群において、体重増加抑制が認められた。DEN 処置後フルアクリピリム投与群 (0, 125, 8,000 ppm) 及び PB 投与群において、肝臓の白色点が各群それぞれ 2~4 匹に認められた。DEN 処置後 8,000 ppm 投与群及び PB 投与群及び DEN 無処置後 8,000 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量が増加した。DEN 処置後 8,000 ppm 投与群及び PB 投

与群において、GST-P 陽性細胞巢の単位面積当たりの数及び面積とも有意に増加した。DEN 無処置群では GST-P 陽性細胞巢は認められなかった。また、DEN 処置後 8,000 ppm 投与群において、有意差はないものの BrdU 標識率の増加傾向が認められた。

以上より、フルアクリピリム混餌投与による中期肝発がん試験において、本剤が 8,000 ppm (648 mg/kg 体重/日) でラットの肝臓に対して発がんプロモーション作用を有することが判明した。また、無作用量は 125 ppm (8.58 mg/kg 体重/日) であった。(参照 2)

### (3) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

SD ラット (一群雄 7 匹) に 2 週間混餌 (0、125、1,000、8,000 ppm) 投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。同時に甲状腺ホルモン ( $T_3$  及び  $T_4$ ) 及び TSH も測定した。陽性対照群として PB (500 ppm) を同様に混餌投与する群を設けた。

8,000 ppm 投与群において、肝比重量が増加したが、甲状腺重量に影響は認められなかった、PB 投与群において、肝及び甲状腺の絶対及び比重量が増加した。

8,000 ppm 投与群において、P-450、APND 及び UDP-GT (基質: *p*-ニトロフェノール) 活性の有意な増加が認められ、EROD 及び STase 活性に変化は認められなかった。PB 投与群では P-450、APND 及び UDP-GT 活性が有意に増加した。

8,000 ppm 投与群において、有意でないものの  $T_4$  の減少傾向が認められた。PB 投与群では TSH の有意な増加が認められた。

甲状腺の病理組織学的検査において、PB 投与群でのみ、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大が 6 匹に認められた。

以上の結果から、本剤を 2 週間混餌投与した時、8,000 ppm で肝薬物代謝酵素を誘導した。したがって、無作用量は 1,000 ppm (61.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、フルアクリピリム 8,000 ppm 2 週間投与では、甲状腺に対し明らかな影響は認められなかった。(参照 2)

### (4) マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ICR マウス (一群雄 5 匹) に 2 週間混餌 (0、150、1,000、7,000 ppm) 投与し、各種の肝薬物代謝酵素を測定した。陽性対照群として PB (500 ppm) を同様に混餌投与する群を設けた。

7,000 ppm 投与群及び PB 投与群において、肝絶対及び比重量が有意に増加した。

7,000 ppm 投与群において、UDP-GT (基質: *p*-ニトロフェノール) 及び APND が有意に増加した。また、P-450 が有意差はないものの増加傾向を示した。PB 投与群では P-450、UDP-GT、APND 及び EROD が有意に増加した。

以上より、フルアクリピリムを 2 週間雄マウスに投与した時、7,000 ppm 以上で肝薬物代謝酵素を誘導し、その時の無作用量は 1,000 ppm (124 mg/kg 体重/

日)と考えられた。(参照 2)

#### (5) マウスを用いた胃酸分泌試験

ICR マウス (一群雄 5 匹) に、被験物質をイオン交換水で懸濁し、20 mg/kg 体重 (pH 5.46) 及び 1,000 mg/kg 体重 (pH 3.30) の投与量で単回強制経口投与し、胃内 pH 及び胃内容物を測定した。なお、1,000 mg/kg 体重投与群については pH 調整を行なった群 (pH 6.25) も設けた。対照群 (pH 6.22) にはイオン交換水を同様に投与した。

pH 調製後の 1,000 mg/kg 体重投与群において、胃内 pH の若干の低下と胃内容物の増加傾向が認められたが、いずれも有意差はなかった。

以上より、フルアクリピリムを雄マウスに単回強制経口投与した時、有意ではないが、若干の胃酸分泌亢進傾向が認められた。(参照 2)

#### (6) マウスの小腸及び肝臓に対する細胞増殖活性及びアポトーシスへの影響

ICR マウス (一群雄 30 匹) に、被験物質を 12 週間混餌 (0、150、1,000、7,000 ppm) 投与し、投与 2、4 及び 12 週後に小腸 (十二指腸) 及び肝臓における細胞増殖活性 (BrdU 陽性細胞数及び細胞分裂指数) 及びアポトーシス (抗 ssDNA 陽性細胞数) に対する影響を検討した。

7,000 ppm 投与群では、全ての検査時期で小腸及び肝臓における BrdU 陽性細胞が有意に増加した。また、7,000 及び 1,000 ppm 投与群において分裂細胞核数が有意に増加した。

また、アポトーシスに関しては、7,000 ppm 投与群で小腸の抗 ssDNA 陽性細胞数の減少傾向 (有意差なし) が認められた。

したがって、フルアクリピリムは、マウスの小腸粘膜上皮細胞並びに肝細胞に対し、高用量投与 (7,000 ppm 混餌投与) により細胞増殖活性を示すものと考えられた。また、無作用量は 1,000 ppm (139 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

#### (7) [pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムのラット及びマウスにおける消化管内代謝物の比較

SD ラット (一群雄 3 匹) 及び ICR マウス (一群雄 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアクリピリムを単回強制経口投与し、投与 24 時間後にと殺し、胃、小腸及び大腸内の代謝物を分析し、比較検討した。

マウス、ラット共に各消化管中の代謝物は、親化合物のフルアクリピリムのみが検出された。以上のことから、ラット、マウスの消化管中の代謝物に大きな差はないと考えられた。(参照 2)

#### (8) CHL 細胞を用いた細胞毒性試験

フルアクリピリム処理により CHL 細胞に生じた細胞毒性が、本剤由来の活性酸素による影響か否かの検討のため、哺乳類培養細胞を用いて細胞毒性試験を行った。

常法により細胞を用意し、処理前に培地交換を行った。フルアクリピリム添加 (3 µg/mL) 群と活性酸素除去剤存在下におけるフルアクリピリム添加群との比較を行った。活性酸素除去剤として SOD (最終濃度 3,000 U/mL) を、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 除去剤としてカタラーゼ (最終濃度 6,650 U/mL) を処理した群を各 6 例用意した。この他に、フルアクリピリムの溶媒である DMSO のみを添加した群、スカベンジャー (SOD 及びカタラーゼ) のみを添加した群を設けた。

溶媒対照群である DMSO 添加群で 100% の細胞増殖率が得られたのに対し、フルアクリピリム処理群では平均して 40% の細胞増殖率まで抑制された。フルアクリピリムとスカベンジャーとして SOD とカタラーゼを処理した場合には、44.5% まで抑制された。SOD とカタラーゼのみを処理した場合には 115% の細胞増殖率が得られた。

フルアクリピリム処理時にスカベンジャーを添加した条件では無添加と比べ、有意に細胞増殖率が増加した。しかし、対照として設けたスカベンジャーのみを添加した群においても無添加群と比較して有意に細胞増殖率が増加した。これらの条件で認められた細胞増殖は、スカベンジャーによって細胞由来の活性酸素が除去されたことにより、細胞に対するダメージが減ったために増殖率が増したものと考えられた。フルアクリピリム非存在下においても増殖率が上がったことから、これらの増殖はフルアクリピリム由来の活性酸素を除去したために生じたのではないと考えられた。

これらの結果より、本条件下においてフルアクリピリム処理時に見られた細胞毒性は、フルアクリピリム由来の活性酸素に起因するものではないと結論された。(参照 2)

#### (9) 肝ミクロゾームを用いたスーパーオキシドの発生について

部分的にスクシニル化した、チロクローム C と、肝ミクロゾーム (0.4 mg 蛋白/mL、無処置の ICR 雄マウス (8 週齢) から調製)、フルアクリピリム (最終濃度 1 mM) またはパラコート (0.002~1 mM) を反応させて、スーパーオキシドの生成を測定した。その後 SOD (300 ユニット/mL) を加えスーパーオキシドの生成が止まることを確認した。

その結果、フルアクリピリムによるスーパーオキシドの生成は認められなかった。パラコートは 0.02 mM 以上でスーパーオキシドの生成を亢進し、その生成は SOD で抑制された。(参照 2)

#### (10) 脂質過酸化に及ぼすフルアクリピリムの影響

ICR マウス (一群各雄 6 匹) にフルアクリピリムを 7 日間強制経口投与 (実験 A : 0、1,000 mg/kg 体重/日、実験 B : 0、30、1,000 mg/kg 体重/日) し、投与 8 日後に臓器を採取 (実験 A : 肺、肝、十二指腸、盲腸、実験 B : 盲腸) し、その臓器のホモジネート中の MDA を測定した。また、Cytochrome C 還元法でフルアクリピリムのスーパーオキシド産生能を *in vitro* で検討した。

その結果、1,000 mg/kg 体重/日の投与量で 7 日間強制経口投与しても、マウス

の肺、肝臓、十二指腸および盲腸に MDA の増加は認められなかった。また、*in vitro* でもスーパーオキシド産生能はみられなかった。したがって、フルアクリピリムには脂質を過酸化する能力はないか、または極めて乏しいと考えられた。(参照 2)

#### (11) マウスの盲腸粘膜上皮細胞の増殖及びアポトーシスに及ぼす影響

ICR マウス (一群雄 20 匹) に、被験物質を 4 週間混餌 (0、7,000 ppm) 投与し、投与 2 及び 4 週後に盲腸における細胞増殖活性 (BrdU 陽性細胞数及び細胞分裂指数) 及びアポトーシス (抗 ssDNA 陽性細胞数) に対する影響を検討した。

その結果、いずれの検査時期においても、投与群において抗 ssDNA 陽性細胞数、分裂細胞核数及び細胞分裂指数に変化は認められなかった。したがって、マウス発がん性試験でみられた盲腸のリポフスチン沈着はアポトーシスの亢進によるものとは異なる機序で形成されたことを示すものであった。また、本剤は盲腸粘膜上皮細胞の細胞増殖にも影響しないと考えられた。(参照 2)

#### (12) まとめ

##### ① ラット及びマウスにおける肝発がん機序

肝臓における催腫瘍性の機序を解明するために、上記に示したとおり種々の試験が実施された。フルアクリピリム投与による発がん性は、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、イニシエーション作用によるものではなく、プロモーション作用によるものと判断された。プロモーション作用を確認するため、肝中期発がん試験、肝薬物代謝酵素誘導試験、活性酸素による脂質過酸化増加の検討等の試験を実施した。その結果、高用量投与により肝臓の酵素誘導及び肝細胞の増殖活性が認められた。過酸化脂質およびアポトーシス誘導については投与による変化はなかったので、本剤による肝腫瘍発生の機序にこれらの関与は少ないものと判断された。したがって、フルアクリピリムの持続的な大量投与により、肝臓において薬物代謝酵素の誘導及び弱いながらも肝細胞の障害による細胞増殖をもたらし、その結果肝細胞腺腫・癌が発生したと考えられた。

##### ② マウスにおける小腸発がん機序

小腸における催腫瘍性の機序を解明するために、上記に示したとおり種々の試験が実施された。フルアクリピリム投与による発がんは、遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、イニシエーション作用によるものではないと判断された。プロモーション作用を検討するため、アポトーシス・細胞増殖活性検討試験等が実施された。その結果、高用量投与においてアポトーシス抑制傾向及び小腸粘膜上皮細胞の増殖亢進が認められ、その結果腺腫・腺癌が発生したと考えられた。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアクリピリム」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルアクリピリムは速やかに吸収、排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。主要代謝物は糞中では親化合物、K、L、H、G、尿中ではD及びOであつた。主要代謝経路として、フェニル環の水酸化(G)、メトキシアクリラートの2重結合の還元と水酸化(H、L)、メチルエステルの加水分解(E)、アクリラート基の2重結合の酸化的開裂(J、D)、メトキシアクリラート基の脱メチル(K)、ピリミジン環のイソプロポキシ基の酸化(I)、エーテル結合の開裂(F)及びO-グルクロン酸抱合化(M、N、O、P、Q、R)であつた。

みかん及びりんごにおける植物体内運命試験の結果、散布したフルアクリピリムの大部分は表面に留まり、果実及び葉内部への移行は少なかった。主要成分は親化合物であつた。

フルアクリピリム及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルアクリピリムの最高値は散布7日後の温州みかん(果皮)における3.00 mg/kg、代謝物Bの最高値は散布42日後の温州みかん(果皮)における0.06 mg/kgであつた。

各種毒性試験結果から、フルアクリピリム投与による影響は、主に肝臓に認められ、マウスのみ小腸及び盲腸に認められた。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。

発がん性試験において、雄ラット及び雌雄マウスに肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雄ラットに皮膚組織球肉腫、雄マウスに十二指腸腺腫及び腺癌の増加が認められたが、フルアクリピリムに遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルアクリピリム(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19に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.9 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.059 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.059 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)	5.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 19 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、400、2,000、10,000 ppm 雄：0、5.2、26.6、129、675 雌：0、6.2、30.2、152、740	雄：129 雌：30.2 雌雄：体重増加抑制等
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、125、1,000、 8,000(雄)/4,000(雌) ppm 雄：0、5.9、48.8、401 雌：0、7.8、61.7、249	雄：5.9 雌：7.8 雌雄：変異肝細胞巢(好塩基性)等 (雄：肝細胞腺腫・癌、皮膚組織球肉腫 増加)
	2世代 繁殖試験	0、125、1,000、 8,000(雄)/4,000(雌) ppm P雄：0、8.1、65.4、516 P雌：0、9.9、78.4、298 F <sub>1</sub> 雄：0、9.9、78.9、666 F <sub>1</sub> 雌：0、11.1、89.2、362	親動物及び児動物 P雄：8.1 F <sub>1</sub> 雄：9.9 P雌：9.9 F <sub>1</sub> 雌：11.1 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少、肝 絶対及び比重量増加等 児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物：肝絶対及び比重量増加、肝小葉 周辺性肝細胞肥大 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、300、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、50、170、500、1,140 雌：0、70、210、640、1,430	雄：500 雌：640 雌雄：肝絶対及び比重量増加
	80週間 発がん性 試験	0、150、1,000、7,000 ppm 雄：0、20、150、1,060 雌：0、30、190、1,320	雄：20 雌：30 雌雄：盲腸色素沈着、十二指腸/空腸粘 膜の過形成及び異形成等 (雌雄：肝細胞腺腫、雄：十二指腸/空腸 腺癌増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、250	母動物：30 胎児：100 母動物：摂餌量減少 胎児：平均生存胎児数減少 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、150、1,000	雄：20 雌：20 雌雄：軟便、下痢、嘔吐
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000	雄：10 雌：10 雌雄：軟便、下痢、嘔吐等
ADI			NOAEL：5.9 ADI：0.059 SF：100
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

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

・代謝物/分解物

略称	化学名
B (302-(Z)-PS)	(Z)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリル酸メチル
C (302-PH)	2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2-ヒドロキシ酢酸メチル
D (302-PB)	$\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル酸
E (302-PS1)	(E)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリル酸
F (302-P1)	2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチル-4-ヒドロキシピリミジン
G (302-PS7)	(E)-2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-メトキシアクリル酸メチル
H (302-PS12)	2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル
I (302-P4S16)	2-{ $\alpha$ -[2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2,3-ジヒドロキシプロピオン酸メチル
J (302-PS21)	2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2-ヒドロキシ酢酸
K (302-P5S16)	2-{ $\alpha$ -[2-(1-カルボキシエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-2,3-ジヒドロキシプロピオン酸メチル
L (302-PS14)	2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチル
M (302-P1-GlcUA)	2-イソプロポキシ-6-トリフルオロメチルピリミジン-4-イル- $\beta$ -D-グルクロン酸
N (302-PS1A-GlcUA)	(E)-[(Z)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}]-2-メトキシカルボニルビニル- $\beta$ -D-グルクロン酸
O (302-PS1-GlcUA)	(E)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- <i>o</i> -トリル}-3-メトキシアクリロイル- $\beta$ -D-グルクロン酸
P (302-P4S14-GlcUA)	2-{2-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシプロピオン酸メチルのグルクロン酸抱合体 ※グルクロン酸抱合位置未決定のため命名不可
Q (302-PS10-GlcUA)	(E)-2-{2-[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシメチル]-4-ヒドロキシフェニル}-3-ヒドロキシアクリル酸メチルのグルクロン酸抱合体 ※グルクロン酸抱合位置未決定のため命名不可
R (302-P-4-OH-S-GlcUA)	$\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]-4-[(Z)-1-メトキシカルボニル-2-メトキシビニル]- <i>m</i> -トリル- $\beta$ -D-グルクロン酸

· 原体混在物

略称	化学名
①	(原体混在物)
②	(原体混在物)
③	(原体混在物)
④	(原体混在物)
⑤	(原体混在物)
⑥	(原体混在物)
⑦	(原体混在物)
⑧	(原体混在物)
⑨	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APND	アミノピリン-N脱メチル酵素
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高濃度
DEN	ジエチルニトロソアミン
DMH	1,2-ジメチルヒドラジン
DMSO	ジメチルスルホキシド
EROD	7-エトキシレゾルフィン-O脱エチル酵素
GGT	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
GST-P	胎盤型グルタチオンS-トランスフェラーゼ
Glob	グロブリン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCV	平均赤血球容積
MDA	マロンジアルデヒド
MMS	メチルメタンスルホネート
OCT	オルニチン・カルバミル・トランスフェラーゼ
P-450	チトクローム P-450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
STase	スルホトランスフェラーゼ
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードチロシン
T <sub>4</sub>	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	UDP-グルクロン酸転移酵素

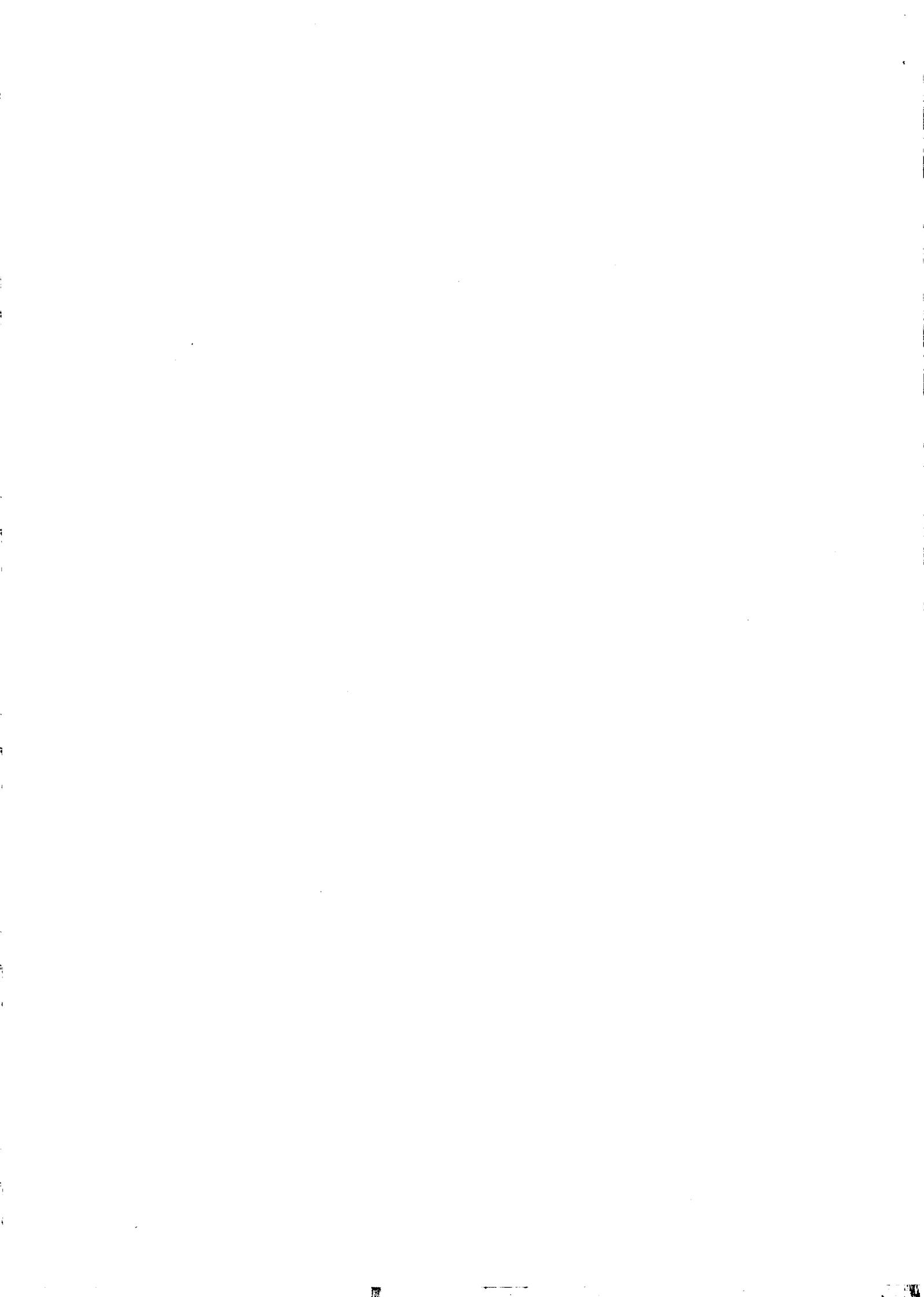
<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルアクリピリム		代謝物 B		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	平均値
りんご (果実) 1998年度	2	750	1	6-7	0.578	0.460	0.017	0.012	0.472
				13-14	0.372	0.246	0.029	0.014	0.260
				21	0.471	0.268	0.019	0.014	0.282
なし (果実) 1998年度	2	600	1	3	0.231	0.125	0.008	0.006*	0.131
				7	0.289	0.144	0.012	0.007*	0.151
				14	0.128	0.068	0.008	0.006*	0.074
なし (果実) 2002年度	1	600	1	1	0.26	0.25	<0.01	<0.01	0.26*
				7	0.22	0.18	<0.01	<0.01	0.19*
				14	0.25	0.17	0.01	0.01*	0.18*
なし (果実) 2001年度	1	600	1	1	0.68	0.52	<0.01	<0.01	0.53*
				7	0.40	0.32	0.01	0.01	0.33
				14	0.27	0.22	0.01	0.01	0.23
温州みかん (果肉) 1998年度	2	500	1	7	0.014	0.011	<0.005	<0.005	0.016*
				14	0.016	0.010	<0.005	<0.005	0.015*
				21	0.017	0.011	<0.005	<0.005	0.016*
温州みかん (果皮) 1998年度	2	500	1	7	3.00	1.78	0.02	0.01	1.79
				14	2.16	1.27	0.02	0.02	1.29
				21	2.23	1.65	0.02	0.01	1.66
温州みかん (果肉) 1999年度	2	500-1,250	1	21	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
温州みかん (果皮) 1999年度	2	500-1,250	1	21	1.57	0.81	0.02	0.02	0.83
				28	0.87	0.64	0.02	0.02	0.66
				42	1.49	0.88	0.06	0.04	0.92
夏みかん (全果実) 1998年度	2	500	1	7	/	0.12	<0.01	<0.01	0.13*
				14		0.15	<0.01	0.01*	0.16*
				21		0.12	<0.01	0.01*	0.13*
夏みかん (果肉) 1998年度	2	500	1	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.010
				21	0.007	0.006*	<0.005	<0.005	0.011*
夏みかん (果皮) 1998年度	2	500	1	7	0.70	0.43	<0.01	<0.01	0.44*
				14	0.71	0.55	0.01	0.01*	0.56*
				21	0.52	0.43	0.01	0.01*	0.44*
すだち (果実) 1998年度	1	500	1	7	0.160	0.159	0.006	0.006	0.165
				14	0.147	0.146	0.006	0.006	0.152
				21	0.059	0.059	<0.005	<0.005	0.064*
かぼす (果実) 1998年度	1	400	1	7	0.017	0.017	<0.005	<0.005	0.022*
				14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.021*
				21	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.014*

- ・処理方法は散布処理とし、30%水和剤（フロアブル）を用いた。栽培形態は露地栽培とした。
- ・複数の試験機関で定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した（例えば A 機関で 0.006 検出され、B 機関で <0.008 の場合、<0.008 とした）。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合の平均値は、定量限界値の平均に < を付して記載した。
- ・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、\* を付した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録フルアクリピリム、平成 19 年 3 月 6 日改訂：日本曹達株式会社
3. 食品健康影響評価について  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-fluacrypyrim-190306.pdf>)
4. 第 181 回食品安全委員会  
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
5. 第 6 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai6/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai6/index.html))
6. 第 42 回食品安全委員会幹事会  
(URL; [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai42/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai42/index.html))



## フルアクリピリム (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フルアクリピリム [ Fluacrypyrim (ISO) ]

(2) 用途：殺虫剤(殺ダニ剤)

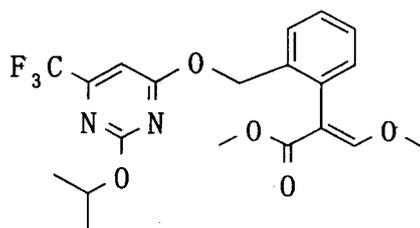
各種ハダニに対して殺ダニ活性を示す。ミトコンドリアにおける電子伝達系酵素複合体Ⅲの阻害による呼吸阻害作用であると考えられている。

(3) 化学名：

methyl (*E*)-2-{ $\alpha$ -[2-isopropoxy-6-(trifluoromethyl)pyrimidin-4-yloxy]-*o*-tolyl}-3-methoxyacrylate (IUPAC)

benzeneacetic acid,  $\alpha$ -(methoxymethylene)-2-[[[2-(1-methylethoxy)-6-(trifluoromethyl)-4-pyrimidinyl]oxy]methyl]-, methyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{20}H_{21}F_3N_2O_5$
分子量	426.39
水溶解度	$3.44 \times 10^{-4}$ g/L (pH 6.8、20°C)
	$3.21 \times 10^{-4}$ g/L (pH 6.8、10°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.64$ (pH 4.0、25°C)
	$\log_{10}Pow = 4.51$ (pH 6.8、25°C)
	$\log_{10}Pow = 4.54$ (pH 10.1、25°C)

(メーカー提出資料より)

## 2. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

### 30%フルアクリピリム フロアブル

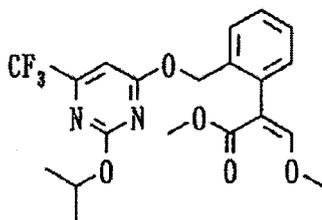
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルアクリピリムを含む農薬の総使用回数
りんご	ナミハダニ リンゴハダニ	2000 倍	200～700 L/10a	収穫7日前まで	1 回	散布	1 回
なし	ハダニ類			収穫前日まで			
かんきつ (露地栽培)	ミカンハダニ	3000 倍		収穫7日前まで			

## 3. 作物残留試験

### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

- ・フルアクリピリム
- ・メチル(2)-2-{ $\alpha$ -[2-イソプロポキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルオキシ]- $\alpha$ -トリル}-3-メトキシアクリレート (以下、代謝物Bという。)



代謝物B

#### ②分析法の概要

アセトニトリルで抽出し、アセトニトリル飽和ヘキサンで洗浄後、5%塩化ナトリウム水溶液とヘキサンを加えヘキサンに転溶する。NH<sub>2</sub>ミニカラムで精製後、ヘキサンに溶解しガスクロマトグラフ(ECD)で定量する。

#### 定量限界

フルアクリピリム:0.005～0.01 ppm

代謝物B: 0.005～0.01 ppm

### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要を、別紙1にまとめた。

#### 4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305022号により食品安全委員会あて意見を求めたフルアクリピリムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：5.9 mg/kg 体重/day

（動物種）         ラット

（投与方法）       混餌

（試験の種類）     慢性毒性／発がん性併合試験

（期間）           2年間

安全係数：100

ADI：0.059 mg/kg 体重/day

#### 5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

#### 6. 基準値案

##### （1）残留の規制対象

フルアクリピリム本体

代謝物Bについても作物残留試験が実施されているが、残留量が微量であったことから、代謝物Bは規制対象に含めないこととした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、食品中の暴露評価対象物質としてフルアクリピリム（親化合物のみ）と設定されている。

##### （2）基準値案

別紙2のとおりである。

##### （3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までフルアクリピリムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMD I / AD I (%) <sup>注)</sup>
国民平均	2.7
幼小児 (1~6 歳)	9.1
妊婦	2.3
高齢者 (65 歳以上)	2.7

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## フルアクリピリム作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 <sup>(注1)</sup> (ppm) 【フルアクリピリム/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
りんご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.435/0.012 <sup>*</sup> (*1回, 21日)
					6, 13, 21日	圃場B : 0.578 <sup>*</sup> /0.028 <sup>**</sup> (*1回, 6日, **1回, 13日) (#) <sup>(注2)</sup>
日本なし (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A : 0.286 <sup>*</sup> /0.010 <sup>*</sup> (*1回, 7日) 圃場B : 0.071 <sup>*</sup> / $<0.005^*$ (*1回, 3日)
日本なし (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A : 0.26/0.01 <sup>*</sup> (*1回, 14日)
日本なし (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14日	圃場A : 0.66/0.01 <sup>*</sup> (*1回, 7日)
温州みかん (果肉)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.012/ $<0.005$ 圃場B : 0.017 <sup>*</sup> / $<0.005^*$ (*1回, 21日)
					7, 14, 21日	圃場A : 1.30 <sup>*</sup> /0.02 <sup>**</sup> (*1回, 21日, **1回, 14日) 圃場B : 2.98/0.02
温州みかん (果皮)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 1.30 <sup>*</sup> /0.02 <sup>**</sup> (*1回, 21日, **1回, 14日) 圃場B : 2.98/0.02
温州みかん (果肉)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500~1250L/10a	1回	21, 28, 42日	圃場A : 0.005 <sup>*</sup> / $<0.005^*$ (*1回, 21日) (#) 圃場B : 0.008 <sup>*</sup> / $<0.005^*$ (*1回, 21日) (#)
					21, 28, 42日	圃場A : 1.48 <sup>*</sup> /0.06 <sup>*</sup> (*1回, 42日) (#) 圃場B : 1.52 <sup>*</sup> /0.03 <sup>**</sup> (*1回, 21日, **1回, 42日) (#)
温州みかん (果皮)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500~1250L/10a	1回	21, 28, 42日	圃場A : 1.48 <sup>*</sup> /0.06 <sup>*</sup> (*1回, 42日) (#) 圃場B : 1.52 <sup>*</sup> /0.03 <sup>**</sup> (*1回, 21日, **1回, 42日) (#)
夏みかん (全果実)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.20/0.006 <sup>*</sup> (*1回, 14日) 圃場B : 0.15/ $<0.01^*$ (*1回, 21日)
夏みかん (果肉)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.007/ $<0.005^*$ (*1回, 21日) 圃場B : $<0.005^*$ / $<0.005$
夏みかん (果皮)	2	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.71 <sup>*</sup> /0.01 <sup>*</sup> (*1回, 14日) 圃場B : 0.51/ $<0.01^*$ (*1回, 14日)
すだち (果実)	1	30%フロアブル	3000倍散布 500 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.159/0.006
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	3000倍散布 400 L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A : 0.017/ $<0.005$

(注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見書」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

(注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
みかん	0.05	0.1	○			0.012,0.017/ 0.005(#),0.008(#)
なつみかんの果実全体	0.5	0.5	○			0.20,0.15 (なつみかんの果実全体参照)
レモン	0.5	0.5	○			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.5	0.5	○			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	0.5	0.5	○			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	0.5	0.5	○			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	0.5	0.5	○			0.159(すだち), 0.017(かぼす) (なつみかんの果実全体参 照)
りんご	2	2	○			0.435,0.578(#)
日本なし	2	2	○			0.286,0.071/0.26/0.66(\$) (日本なし参照)
西洋なし	2	2	○			
マルメロ		2				
ネクタリン		2				
かき		2				
バナナ		2				
パパイヤ		2				
アボカド		2				
パイナップル		2				
グアバ		2				
マンゴー		2				
パッションフルーツ		2				
その他のスパイス	5	0.5	○			1.30,2.98/1.48(#), 1.52(#)(みかんの果皮)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

フルアクリピリム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
レモン	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.5	0.2	0.3	0.4	0.1
グレープフルーツ	0.5	0.6	0.2	1.1	0.4
ライム	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	0.5	0.2	0.1	0.1	0.3
りんご	2	70.6	72.4	60.0	71.2
日本なし	2	10.2	8.8	10.6	10.2
西洋なし	2	0.20	0.20	0.20	0.20
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	0.5
計		84.8	84.4	75.3	85.3
ADI比 (%)		2.7	9.1	2.3	2.7

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

平成13年12月20日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成19年 3月 8日 食品安全委員会(要請事項説明)  
平成19年 7月 9日 第6回農薬専門調査会確認評価第二部会  
平成20年 8月19日 第42回農薬専門調査会幹事会  
平成20年 9月 4日 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表  
平成20年10月16日 食品安全委員会(報告)  
平成20年10月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成22年 1月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成22年 1月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会  
[委員]

青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授  
生方 公子 北里大学北里生命科学研究科病原微生物分子疫学研究室教授  
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授  
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授  
佐々木 久美子 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長  
志賀 正和 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長  
豊田 正武 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授  
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
山内 明子 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長  
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授  
吉池 信男 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授  
由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申（案）

フルアクリピリム

食品名	残留基準値
	ppm
みかん	0.05
なつみかんの果実全体	0.5
レモン	0.5
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.5
グレープフルーツ	0.5
ライム	0.5
その他のかんきつ類果実 <sup>(注1)</sup>	0.5
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
その他のスパイス <sup>(注2)</sup>	5

(注1)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

(注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

