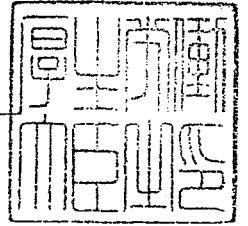




厚生労働省発食安第0123006号
平成 2 0 年 1 月 2 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の
事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

シエノピラフェン

平成 20 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 1 月 23 日厚生労働省発食安第 0123006 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくシエノピラフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

シエノピラフェン

1. 品目名：シエノピラフェン (Cyenopyrafen)

2. 用途：殺虫剤

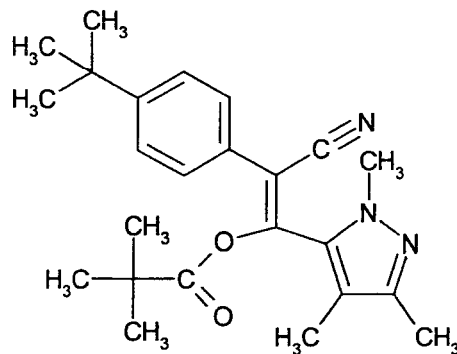
プロペンニトリル骨格を有する殺ダニ剤である。作用機構として、代謝生成物がミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱに結合し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを阻害することにより作用すると考えられている。

3. 化学名：

(*E*)-2-(4-tert-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl
2,2-dimethylpropionate (IUPAC)

(1*E*)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-1H-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{24}H_{31}N_3O_2$

分子量 393.52

水溶解度 0.30mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=5.6$ (カラム温度 40°C)

(メーカー提出資料より)

5. 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。

30%シエノピラフェンフロアブル

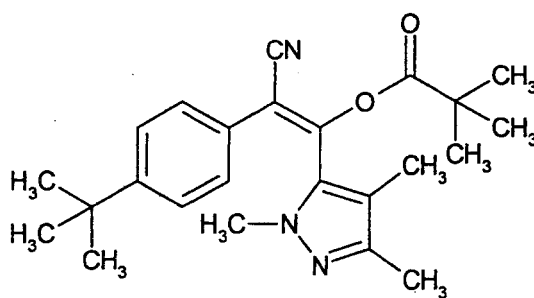
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シエノピラフェンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ミカンハダニ	2000～3000倍	200～700L/10a	収穫7日前まで	1回	散布	1回
りんご	ハダニ類	2000倍		100～300L/10a			
なし							
もも							
おうとう							
いちご							
すいか							
なす							
茶	カンザワハダニ	200～400L/10a	200～400L/10a	摘採7日前まで			

6. 作物残留試験

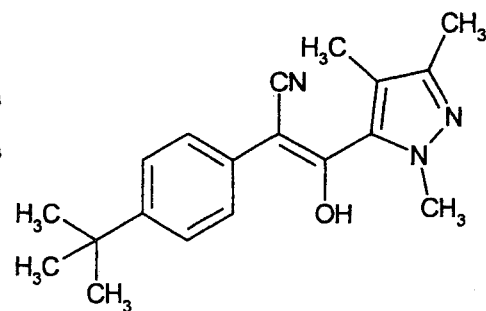
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

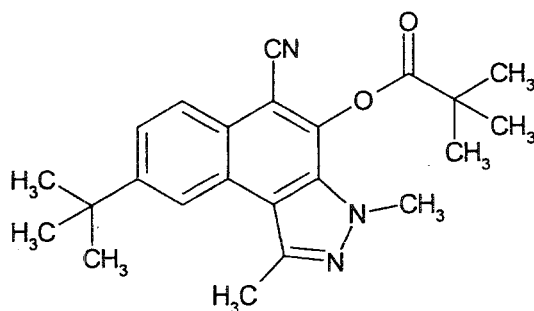
- ・ シエノピラフェン
- ・ (Z)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート (代謝物 BP2)
- ・ (E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-3-ヒドロキシ-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロプ-2-エンニトリル (代謝物 BP3)
- ・ 8-(tert-ブチル)-5-シアノ-1,3-ジメチル-ベンゾ[e]1H-インダゾール-4-イル=2,2-ジメチルプロピオナート (代謝物 BP4)
- ・ (E)-3-ヒドロキシ-2-[4-(2-ヒドロキシ-tert-ブチル)フェニル]-3-(1,3,4-トリメチルピラゾール-5-イル)プロプ-2-エンニトリル (代謝物 BP5)



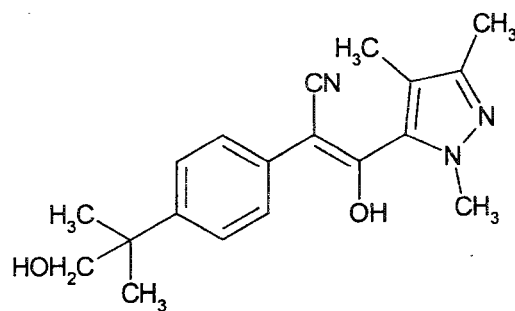
代謝物 BP2



代謝物 BP3



代謝物 BP4



代謝物 BP5

② 分析法の概要

シエノピラフェン

試料をリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出し、C₁₈ ミニカラム、アルミナ（酸性）ミニカラム、シリカゲルミニカラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ（NPD^注）又は高速液体クロマトグラフ／質量分析計で定量する。

注）NPD: Nitrogen Phosphorus Detector(窒素リン検出器)

代謝物 BP2、代謝物 BP3、代謝物 BP4 及び代謝物 BP5

試料をリン酸酸性下含水アセトニトリルで抽出する。代謝物 BP2、代謝物 BP3 及び代謝物 BP4 については、C₁₈ ミニカラム、アルミナ（酸性）ミニカラム、シリカゲルミニカラム等を用いて精製した後、それぞれガスクロマトグラフ（NPD）または高速液体クロマトグラフ／質量分析計、高速液体クロマトグラフ（UV）、ガスクロマトグラフ（NPD）で定量する。代謝物 BP5 については、塩酸条件下で抱合体を加水分解し、ヘキサン／ジエチルエーテル混液に転溶後、グラファイトカーボンミニカラム等を用いて精製し、高速液体クロマトグラフ／質量分析計で定量する。分析値については、いずれの代謝物もシエノピラフェンに換算した値で示している。

定量限界 シエノピラフェン及び代謝物 BP2 : 0.01~0.1 ppm

代謝物 BP3 及び代謝物 BP5 : 0.013~0.13 ppm

代謝物 BP4 : 0.011~0.11 ppm

(2) 作物残留試験結果

① なす

なす（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（250L/10a）したところ、散布後1~7日の最大残留量^{注1}は以下のとおりであった。

シエノピラフェン : 0.08、0.22 ppm

代謝物 BP2 : <0.01、0.02 ppm

代謝物 BP3 : <0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4: <0.011、<0.011 ppm

代謝物 BP5: <0.013、<0.013 ppm

②すいか

すいか（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（200L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 BP2: <0.01、<0.01 ppm

代謝物 BP3: <0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4: <0.011、<0.011 ppm

代謝物 BP5: <0.013、<0.013 ppm

③みかん

みかん（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（500, 744L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 BP2: <0.01、<0.01 ppm

代謝物 BP3: <0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4: <0.011、<0.011 ppm

代謝物 BP5: <0.013、<0.013 ppm

みかん（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（500, 744L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：4.14、2.38 ppm

代謝物 BP2: 0.18、0.11 ppm

代謝物 BP3: 0.10、<0.07 ppm

代謝物 BP4: 0.08、0.06 ppm

代謝物 BP5: <0.07、0.10 ppm

④なつみかん

なつみかん（果実^{註2)}）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（600L/10a）したところ、散布後7～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.70、0.32 ppm

代謝物 BP2: 0.02、0.01 ppm

代謝物 BP3: <0.026、<0.039 ppm

代謝物 BP4: <0.021、<0.032 ppm

代謝物 BP5: <0.025、<0.037 ppm

⑤すだち

すだち（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（500L/10a）したところ、散布後7～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.13 ppm

代謝物 BP2:0.01 ppm

代謝物 BP3:<0.013 ppm

代謝物 BP4:<0.011 ppm

代謝物 BP5:0.024 ppm

⑥かぼす

かぼす（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（640L/10a）したところ、散布後6^{註3)}～56日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.22 ppm

代謝物 BP2:0.02 ppm

代謝物 BP3:<0.013 ppm

代謝物 BP4:0.021 ppm

代謝物 BP5:0.024 ppm

⑦りんご

りんご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（600, 500L/10a）したところ、散布後1～21日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.38、0.76 ppm

代謝物 BP2:0.02、0.06 ppm

代謝物 BP3: <0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4:0.036、0.052 ppm

代謝物 BP5:<0.013、<0.013 ppm

⑧日本なし

日本なし（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（700, 500L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.72、0.15 ppm

代謝物 BP2:0.05、0.02 ppm

代謝物 BP3:<0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4:0.011、<0.011 ppm

代謝物 BP5:<0.013、<0.013 ppm

⑨もも

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400, 700L/10a）したところ、散布後1~14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.02、0.02 ppm

代謝物 BP2：<0.01、<0.01 ppm

代謝物 BP3：<0.013、<0.013 ppm

代謝物 BP4：<0.011、<0.011 ppm

代謝物 BP5：<0.013、<0.013 ppm

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400, 700L/10a）したところ、散布後1~14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：6.01、5.12 ppm

代謝物 BP2：0.80、0.50 ppm

代謝物 BP3：0.16、0.13 ppm

代謝物 BP4：0.28、0.10 ppm

代謝物 BP5：<0.07、<0.07 ppm

⑩おうとう

おうとう（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（500, 600L/10a）したところ、散布後1~14日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.36、0.53 ppm

代謝物 BP2：0.02、0.03 ppm

代謝物 BP3 及び代謝物 BP4：未実施

代謝物 BP5：<0.013、<0.013 ppm

⑪いちご

いちご（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（250L/10a）したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

シエノピラフェン：0.92、0.56 ppm

代謝物 BP2：0.04、0.06 ppm

代謝物 BP3：0.025、0.038 ppm

代謝物 BP4：0.021、0.021 ppm

代謝物 BP5：0.024、<0.013 ppm

⑫茶

茶（荒茶）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7~21日の最大残留量は以

下のおりであった。

シエノピラフェン：48.8、5.0 ppm

代謝物 BP2:2.4、0.4 ppm

代謝物 BP3:4.95、1.34 ppm

代謝物 BP4:1.25、0.31 ppm

代謝物 BP5:1.57、3.39 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は以下のおりであった。

シエノピラフェン：<0.1、<0.1 ppm

代謝物 BP2:<0.1、<0.1 ppm

代謝物 BP3:2.29、0.64 ppm

代謝物 BP4:<0.11、<0.11 ppm

代謝物 BP5:1.09、3.08 ppm

茶（荒茶）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～22日の最大残留量は以下のおりであった。

シエノピラフェン：14.0、15.4 ppm

代謝物 BP2:1.2、1.0 ppm

代謝物 BP3:2.86、1.40 ppm

代謝物 BP4:1.09、1.20 ppm

代謝物 BP5:1.63、0.85 ppm

茶（浸出液）を用いた作物残留試験（2例）において、30%フロアブルの2,000倍希釈液を1回散布（400L/10a）したところ、散布後7～22日の最大残留量は以下のおりであった。

シエノピラフェン：<0.1、<0.1 ppm

代謝物 BP2:<0.1、<0.1 ppm

代謝物 BP3:1.20、0.96 ppm

代謝物 BP4:<0.11、<0.11 ppm

代謝物 BP5:0.85、0.48 ppm

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」）

注2) なつみかんについては、2分析機関の一方の値は、果肉と果皮に分けて分析した結果を果実当たりに換算して算出している。

注3) 経過日数6日の試験については、本来最大使用条件下として定められた7日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を残留基準値の検討を行う際の参考としている。

7. 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3月5日付け厚生労働省発食安第0305002号により食品安全委員会あて意見を求めたシエノピラフェ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。

（その1）無毒性量：5.1 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
（その2）無毒性量：5 mg/kg 体重/day	
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口投与
（試験の種類）	発生毒性試験
（期間）	23日間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

8. 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。

9. 基準値案

（1）残留の規制対象

シエノピラフェン本体

作物残留試験において、シエノピラフェンの他、代謝物BP2、代謝物BP3、代謝物BP4及び代謝物BP5について分析が行われているが、一部の作物を除きいずれの代謝物もシエノピラフェンと比較して十分に低い残留量であることから、規制対象として代謝物BP2、代謝物BP3、代謝物BP4及び代謝物BP5を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、暴露評価対象物質としてシエノピラフェンを設定している。

（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又は作物残留試験成績等のデータから推定さ

れる量のシエノピラフェン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。

	TMDI / ADI (%) ^{注)}
国民平均	10.2
幼小児 (1~6歳)	21.9
妊婦	10.6
高齢者 (65歳以上)	13.0

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

シエノピラフェ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 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす※ (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.08 圃場B:0.22
すいか (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
みかん (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
みかん (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 744L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:4.14 圃場B:2.38
なつみかん (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A:0.70 圃場B:0.32
すだち (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 500L/10a	1回	7, 14, 28, 56日	圃場A:0.13
かぼす (果実)	1	30%フロアブル	2000倍散布 640L/10a	1回	6, 14, 28, 56日	圃場A:0.22(1回、6日)
りんご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 600, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 21日	圃場A:0.38 圃場B:0.76
日本なし※ (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 700, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.72 圃場B:0.15
もも (果肉)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.02 圃場B:0.02
もも (果皮)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400, 700L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:6.01 圃場B:5.12
おうとう※ (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 500, 600L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A:0.36(1回、3日) 圃場B:0.53(1回、7日)
いちご (果実)	2	30%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A:0.92 圃場B:0.56
茶※ (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:48.8 圃場B:5.0
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1
茶※ (荒茶)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:14.0 圃場B:15.4
茶 (浸出液)	2	30%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A:<0.1 圃場B:<0.1

(※) 印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用
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。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「シエノピラフェン」に記載されている作物残留試験成績
は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであ
り、上記の最大残留量の定義と異なっている。

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	
なす	0.7		申			0.08, 0.22(\$)
すいか	0.05		申			<0.01, <0.01
みかん	0.05		申			<0.01, <0.01
なつみかんの果実全体	2		申			0.70, 0.32
レモン	2		申			
オレンジ	2		申			
グレープフルーツ	2		申			
ライム	2		申			
その他のかんきつ類果実	2		申			0.13(すだち)、0.22(かぼす)
りんご	2		申			0.38, 0.76
日本なし	2		申			0.72(\$), 0.15
西洋なし	2		申			
もも	0.1		申			0.02, 0.02
おうとう	2		申			0.36, 0.53(\$)
いちご	2		申			0.92, 0.56
茶	60		申			48.8(\$), 5.0, 14.0, 15.4
その他のスパイス	10		申			4.14, 2.38(みかんの果皮)

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

シエノピラフェン推定摂取量 (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
なす	0.7	2.8	0.6	2.3	4.0
すいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	2	0.2	0.2	0.2	0.2
レモン	2	0.6	0.4	0.6	0.6
オレンジ	2	0.8	1.2	1.6	0.4
グレープフルーツ	2	2.4	0.8	4.2	1.6
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	0.8	0.2	0.2	1.2
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	0.2	0.2	0.2	0.2
もも	0.1	0.1	0.1	0.4	0.0
おうとう	2	0.2	0.2	0.2	0.2
いちご	2	0.6	0.8	0.2	0.2
茶	60	180.0	84.0	210.0	258.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	1.0
計		272.7	172.9	294.2	351.3
ADI比 (%)		10.2	21.9	10.6	13.0

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19年 2月23日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡（かんきつ、りんご、なし等に係る新規登録申請）
- 平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全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 5月18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19年11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19年12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会
- 平成19年12月13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 1月17日 食品安全委員会（報告）
- 平成20年 1月17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20年 1月23日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成20年 1月30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 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○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 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人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 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 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 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 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)

シエノピラフェン

食品名	残留基準値
	ppm
なす	0.7
すいか	0.05
みかん	0.05
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実(注1)	2
りんご	2
日本なし	2
西洋なし	2
もも	0.1
おうとう	2
いちご	2
茶	60
その他のスパイス(注2)	10

(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。

シエノピラフェンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（食品中の農薬シエノピラフェンの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 20 年 3 月 18 日～平成 20 年 4 月 16 日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

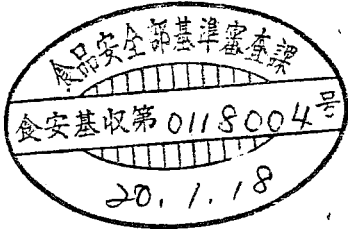
- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成 20 年 3 月 31 日～平成 20 年 5 月 29 日

2. 現在までに寄せられた意見数

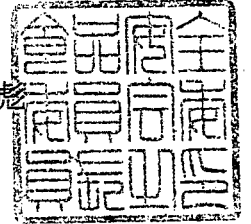
なし



府 食 第 6 0 号
平成 20 年 1 月 17 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305002 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたシエノピラフェンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シエノピラフェンの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

シエノピラフェン

2008年1月
食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	3
○要 約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄・分布（低用量）	8
(3) 排泄・分布（高用量）	8
(4) 胆汁排泄	9
(5) 体内分布	9
(6) 代謝物同定・定量（尿及び糞中）	10
(7) 代謝物同定・定量（胆汁中）	11
(8) 代謝物同定・定量（肝臓及び血漿中）	12
(9) ラットにおける腸肝循環	13
(10) シエノピラフェン及び代謝物 B の比較代謝試験	14
2. 植物体内運命試験	15
(1) みかん	15
(2) ナス	16
(3) イチゴ	17
3. 土壌中運命試験	18
(1) 好氣的土壌中運命試験	18
(2) 土壌表面光分解試験	18
(3) 土壌吸着試験	19
4. 水中運命試験	19
(1) 加水分解試験	19
(2) 水中光分解試験	19
5. 土壌残留試験	20

6. 作物残留試験	21
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 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:ラット子宮における催腫瘍性に関する検討	34
Ⅲ. 食品健康影響評価	37
<別紙1:代謝物/分解物等略称>	40
<別紙2:検査値等略称>	41
<別紙3:作物残留試験成績>	42
<別紙4:推定摂取量>	44
<参照>	45

<審議の経緯>

- 2007年 2月 23日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：かんきつ、りんご、なし等）
- 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0305002号）（参照1～56）
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）（参照57）
- 2007年 5月 18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照58）
- 2007年 8月 23日 追加資料受理（参照59）
- 2007年 11月 9日 第17回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照60）
- 2007年 12月 5日 第32回農薬専門調査会幹事会（参照61）
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
- 2007年 12月 13日 より2008年1月11日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 1月 15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 1月 17日 第222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）	大谷 浩	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	小澤正吾	長尾哲二
赤池昭紀	小林裕子	中澤憲一
石井康雄	三枝順三	納屋聖人
泉 啓介	佐々木有	成瀬一郎
上路雅子	高木篤也	布柴達男
臼井健二	玉井郁巳	根岸友恵
江馬 眞	田村廣人	林 眞
大澤貫寿	津田修治	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	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

要 約

ピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である「シエノピラフェン」（CAS No. 560121-52-0）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（みかん、ナス及びイチゴ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びマウス）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで子宮腺癌の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における 5.1 及び 5 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として、最小値である 5 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.05 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：シエノピラフェン

英名：cyenopyrafen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-2-(4-tert-ブチルフェニル)-2-シアノ-1-(1,3,4-トリメチル
ピラゾール-5-イル)ビニル=2,2-ジメチルプロピオナート

英名：(E)-2-(4-tert-butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethyl-
pyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate

CAS(No. 560121-52-0)

和名：(1E)-2-シアノ-2-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]-1-(1,3,4-トリメチル
-1H-ピラゾール-5-イル)エテニル=2,2-ジメチルプロパノアート

英名：(1E)-2-cyano-2-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]-1-(1,3,4-trimethyl-
-1H-pyrazol-5-yl)ethenyl 2,2-dimethylpropanoate

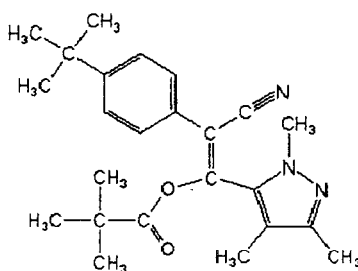
4. 分子式

$C_{24}H_{31}N_3O_2$

5. 分子量

393.52

6. 構造式



7. 開発の経緯

シエノピラフェンは、1998年に日産化学工業（株）により開発されたピラゾール系殺虫剤（殺ダニ剤）である。本剤の作用機構は既存の殺ダニ剤と異なり、生体内で代謝により生成するシエノピラフェンの加水分解物がミトコンドリア電子伝達系複合体IIに作用し、コハク酸からコエンザイムQへの電子の流れを非拮抗的に阻害することにより、ハダニ類の細胞内呼吸を強く攪乱すると考えられた。

日産化学工業（株）より農薬取締法に基づく登録申請（新規：かんきつ、りんご、なし等）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、シエノピラフェンのベンゼン環の炭素を ^{14}C で標識したものの ([ben- ^{14}C]シエノピラフェン)、ピラゾール環の炭素を ^{14}C で標識したものの ([pyr- ^{14}C]シエノピラフェン) 及び代謝物 B (Z-異性体) のベンゼン環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものの ([ben- ^{14}C]B) 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シエノピラフェンに換算した。代謝物/分解物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) 薬物動態

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に [pyr- ^{14}C]シエノピラフェンまたは [ben- ^{14}C]シエノピラフェンをそれぞれ低用量 (10 mg/kg 体重) または高用量 (1,000 mg/kg 体重) で単回強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿及び全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。血漿中において、低用量群では投与 1~4 時間後に最高濃度 (C_{\max} , 1.00~1.14 $\mu\text{g/g}$) に達し、消失半減期 ($T_{1/2}$) は 3.1~5.2 時間であった。高用量群では投与 3~6 時間後に C_{\max} (11.9~20.5 $\mu\text{g/g}$) に達し、 $T_{1/2}$ は 5.8~9.9 時間であった。一方、全血中では、低用量投与 2~4 時間後、高用量投与 1~6 時間後で C_{\max} (0.58~0.70 $\mu\text{g/g}$ 及び 6.72~10.7 $\mu\text{g/g}$) に達した。血漿中の平均放射能濃度は全血中の濃度よりも高かった。標識位置及び雌雄による差は認められなかった。(参照 2)

表 1 血漿及び全血中放射能濃度推移

投与量	性別	試料	[pyr- ^{14}C]シエノピラフェン			[ben- ^{14}C]シエノピラフェン		
			T_{\max}	C_{\max}	$T_{1/2}$	T_{\max}	C_{\max}	$T_{1/2}$
低用量	雄	血漿	2	1.05	3.1	1	1.14	4.4
		全血	2	0.58	4.0	2	0.70	11.4*
	雌	血漿	4	1.07	5.2*	2	1.00	4.7
		全血	4	0.60	5.0	2	0.65	19.2*
高用量	雄	血漿	4	11.9	9.9	3	16.0	5.9*
		全血	3	6.72	8.4	3	8.62	4.9*
	雌	血漿	6	13.5	—	6	20.5	5.8
		全血	1	7.63	8.7*	6	10.7	—

※ 各パラメーターの単位は、 T_{\max} : 時間、 C_{\max} : $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$: 時間。

* : 各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲基準に適合していない。

— : 算出不可。

(2) 排泄・分布 (低用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンまたは [ben-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量で単回強制経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかつた。

表 2 尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24 時間	2.6	63.5	4.3	60.8	4.0	81.1	3.5	80.4
0~48 時間	3.1	89.4	5.0	86.4	4.3	93.3	4.2	94.1
0~120 時間	3.2	92.1	5.1	89.6	4.5	93.8	4.4	94.8

投与 120 時間後における組織分布は表 3 に示されている。総残留率は総投与放射能 (TAR) の 0.02~0.11%以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であつた。(参照 2)

表 3 主要組織の残留放射能濃度 (120 時間後、µg/g)

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	消化管(0.011),脂肪(0.010),心臓(0.006),肝臓(0.005),腎臓(0.002)
	雌	脂肪(0.013),肝臓(0.012),消化管(0.011)
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	肝臓(0.031),骨(0.027),皮膚(0.014),脂肪(0.011),腎臓(0.009),消化管(0.005),血球(0.005),全血(0.002)
	雌	血球(0.149),全血(0.055),肝臓(0.047),皮膚(0.023),脂肪(0.013),腎臓(0.011),消化管(0.008),膵臓(0.004)

※消化管は内容物を含む

(3) 排泄・分布 (高用量)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンまたは [ben-¹⁴C] シエノピラフェンを高用量で単回強制経口投与し、排泄・分布試験が実施された。

投与後 24、48 及び 120 時間 (試験終了時) の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

尿及び糞中放射能の大部分は投与後 48 時間に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。標識位置及び雌雄による差は認められなかつた。

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]シエノピラフェン				[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24 時間	0.63	87.0	1.1	90.1	0.75	83.8	1.4	69.2
0~48 時間	0.78	96.7	1.3	98.7	1.1	97.1	2.1	91.8
0~120 時間	0.84	98.5	1.3	99.2	1.2	98.9	2.2	93.5

投与 120 時間後における組織分布は表 5 に示されている。総残留率は 0.07%TAR 以下と低く、表に示した組織以外では定量限界未満であった。(参照 2)

表 5 主要組織の残留放射能濃度 (120 時間後、 $\mu\text{g/g}$)

[pyr- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	全て定量限界未満
	雌	全て定量限界未満
[ben- ¹⁴ C] シエノピラフェン	雄	皮膚(1.57),肝臓(0.625),消化管(0.308),屍体(0.255)
	雌	肝臓(3.18),皮膚(2.40),消化管(0.159)

※消化管は内容物を含む

(4) 胆汁排泄

胆管カニューレーション処理した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量または高用量で単回強制経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。低用量群における胆汁排泄率は 51.5~64.1%TAR であった。高用量群における胆汁排泄率は雌雄ともに低用量群より低く (8.4~9.2%TAR)、主に糞中 (87.0~89.8%TAR) に排泄された。(参照 2)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	64.1	51.5	8.4	9.2
尿	1.8	4.7	0.6	0.9
糞	33.5	41.7	87.0	89.8

(5) 体内分布

Wistar ラット (一群雌雄各 6 匹) に [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを低用量ま

たは高用量で単回強制経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織内の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

低用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球及び腎臓のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は減衰したが、消化管、肝臓、腎臓、脂肪、カーカス及び骨中の放射能濃度が高かった。

高用量群の T_{max} 付近では、血漿より高い濃度を示す組織は消化管、肝臓、血球のみであった。投与 24 時間後には放射能濃度は概ね減衰したが、消化管、肝臓及びカーカス中の放射能濃度が高かった。

組織中の放射能濃度は、いずれの用量及び性別においても、内容物を含む消化管を除き、肝臓が最も高かった。標識位置及び性別による差は認められなかった。(参照 2)

表 7 主要組織内の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与群	性別	T_{max} 付近*	投与 24 時間後
低用量	雄	消化管 (80.7), 肝臓 (11.8), 血漿 (1.18)	消化管 (5.19), 肝臓 (0.70), 腎臓 (0.14), 脂肪 (0.09), 甲状腺 (0.06), カーカス (0.05), 精巢上体 (0.03), 血漿 (0.03)
	雌	消化管 (103), 肝臓 (7.54), 腎臓 (0.61), 血漿 (0.50)	消化管 (3.60), 肝臓 (0.57), カーカス (0.08), 骨 (0.07), 腎臓 (0.06), 脂肪 (0.06), 脾臓 (0.03), 血漿 (0.02)
高用量	雄	消化管 (8,480), 肝臓 (70.4), 血漿 (15.5)	消化管 (236), 肝臓 (15.8), 腎臓 (3.39), 脂肪 (3.05), 血漿 (1.46)
	雌	消化管 (10,300), 肝臓 (94.4), 血漿 (17.1)	消化管 (498), 肝臓 (29.5), カーカス (5.99), 腎臓 (3.08), 血漿 (2.35)

*: 低用量群では雄 2 時間後、雌 4 時間後、高用量群では雄 4 時間後、雌 6 時間後。

※消化管は内容物を含む。

(6) 代謝物同定・定量 (尿及び糞中)

排泄・分布試験[1. (2) 及び (3)]における尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞における代謝物は表 8 に示されている。

尿中の主要代謝物は E (0.1~2.3% TAR) であり、その他に F、G 及び R が 0.6% TAR 以下で検出された。糞中からは、低用量群では未変化のシエノピラフェンが 24.7~38.1% TAR 検出され、主要代謝物は R (42.9~44.7% TAR)、P (17.4~20.6% TAR)、O (12.0~12.2% TAR) 及び T (9.5~12.9% TAR) であった。高用量群では、ほとんどが未変化のシエノピラフェン (85.0~91.6% TAR) であり、低用量群で検出された代謝物が 6.0% TAR 以下で検出された。尿及び糞中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも

質的に類似しており、性差は認められなかった。(参照 2)

表 8 尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	試料	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	低用量	尿	—	E(0.6~2.3),R(0.4~0.6),G(0.3~0.4), F(<0.1~0.2),未知代謝物(1.1~1.2)
		糞	24.7~28.6	R(42.9~44.7),T(9.5~12.9),E(1.0~2.4), F(0.8), G(0.8),未知代謝物(0.1~3.4)
	高用量	尿	—	E(0.1~0.6),R(0.2~0.3), 未知代謝物(0.2~0.3)
		糞	88.6~91.6	R(5.0~6.0),E(<1.0~1.4), 未知代謝物(0.4~0.5)
[ben- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	低用量	尿	—	E(0.9~1.9),G(0.3~0.5),F(0.2~0.4), 未知代謝物(1.2~2.1)
		糞	32.5~38.1	P(17.4~20.6),O(12.0~12.2),E(2.0~4.8), G(4.0~4.1),未知代謝物(16.3~19.0)
	高用量	尿	—	E(0.2~0.7),G(0.1),未知代謝物(0.4~0.5)
		糞	85.0~90.2	P(2.0~2.9),O(1.6~2.5), 未知代謝物(0.6~2.0)

(7) 代謝物同定・定量 (胆汁中)

胆汁排泄試験[1. (4)]における投与後 48 時間の胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。また、それらについて酵素処理 (β-グルクロニターゼ/スルファターゼ) による影響についても検討された。

胆汁中における代謝物は表 9 に示されている。

胆汁中の代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。低用量群における主要代謝物は成分 5 (11.0~20.0%TAR) 及び成分 11 (14.9~18.6%TAR) であり、これらは酵素あるいは酵素+阻害剤処理によって、成分 5 は E 抱合体 (V)、成分 11 は C 抱合体 (U) として同定された。その他に E、F、G 及び R が 4.3%TAR 以下で検出された。高用量群における主要代謝物は成分 11 (4.2~5.0%TAR) 及び成分 5 (1.5~2.2%TAR) であり、その他に E 及び G が 0.8%TAR 以下で検出された。(参照 2)

表9 胆汁中における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	酵素 処理	シエノ ピラフェン	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] シエノ ピラフェン	低用量	無	—	V(11.0~20.0),U(14.9~18.6),G(4.3), E(1.2~2.9),R(0.9),F(0.4)
		有	—	E(17.2~26.5),C(11.8~18.4),G(3.5~4.9), F(3.8~4.7),R(2.0~3.2)
	高用量	無	—	U(4.2~5.0),V(1.5~2.2),G(0.6~0.8), E(0.2)
		有	—	U(1.7~4.2),C(0.7~2.4),V(0.9~1.7), E(0.8~1.6),G(0.2~0.5),F(0.2),R(0.1)

(8) 代謝物同定・定量 (肝臓及び血漿中)

体内分布試験[1. (5)]における T_{max} 付近の肝臓及び血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓及び血漿中における代謝物は表 10 に示されている。

肝臓及び血漿中ともに、代謝物プロファイルはいずれの用量でも質的に類似しており、親化合物は検出されず、性差は認められなかった。

肝臓中では、低用量群における主要代謝物は R (総残留放射能 TRR、55.6~72.1%) であり、その他に C (8.4~17.5%TRR)、E (8.7~14.7%TRR)、F、T 及び G (いずれも 4.3%TRR 以下) が検出された。高用量群における主要代謝物は R (16.6~49.4%TRR)、C (17.5~54.9%TRR) 及び E (9.8~23.1%TRR) であった。

血漿中では、低用量群における主要代謝物は C (61.3~74.4%TRR) であり、その他に E (6.5~11.9%TRR)、F、G 及び R (いずれも 3.7%TRR 以下) で検出された。高用量群における主要代謝物は C (79.8~82.6%TRR) であり、他に E が検出された。

シエノピラフェンのラット体内における代謝経路として①エステル加水分解 (C の生成)、②ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E の生成)、ピラゾール環 3 位メチル基の水酸化 (F の生成)、*tert*-ブチル基とメチル基の両方の水酸化 (G の生成)、③両環架橋の開裂 (O、P、R 及び T の生成)、④グルクロン酸抱合化 (U 及び V の生成) が考えられた。(参照 2)

表 10 肝臓及び血漿中における代謝物 (肝臓又は血漿中放射能に対する割合、%TRR)

標識体	投与量	試料	シエノ ピラフェン	代謝物 (T _{max} 付近 ¹⁾)
[pyr- ¹⁴ C] シエノ	低用量	肝臓	—	R(55.6~72.1),C(8.4~17.5),E(8.7~14.7),F(0.5~0.7), T(1.9~4.3),G(0.5),未知代謝物(4.3~9.0)

ピラフェン		血漿	—	C(61.3~74.4),E(6.5~11.9),F(<1.6~3.7), G(1.4),R(1.4),未知代謝物(<1.6~5.4)
	高用量	肝臓	—	R(16.6~49.4),C(17.5~54.9),E(9.8~23.1), T(2.4),F(1.5),未知代謝物(1.9~18.1)
		血漿	—	C(79.8~82.6),E(5.6~7.1)

1) : 低用量群では雄 2 時間後、雌 4 時間後、高用量群では雄 4 時間後、雌 6 時間後。

(9) ラットにおける腸肝循環

ラットにおける主要排泄経路が胆汁であったため、腸肝循環試験が実施された。胆管カニュレーション処理した Wistar ラット (雄 2 匹) に [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンを低用量で強制経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を、胆管カニュレーション処理した Wistar ラット (雄 3 匹) の十二指腸内にそれぞれ約 1g 注入して再吸収を検討した。

投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率は表 11 に示されている。投与後 24 時間までの胆汁中に 25.2%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 7.1%TAR 及び 26.4%TAR が排泄された。胆汁中及び尿中排泄、肝臓及びカーカス中残存の合計より、消化管からの [pyr-¹⁴C] シエノピラフェンの再吸収率は 35.9%TAR と計算された。

表 11 投与後 24 時間の排泄率及び投与 24 時間後の残存率 (%TAR)

試料	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
排泄率/残存率	25.2	7.1	26.4	0.6	39.6	3.0

胆汁、尿及び消化管における代謝物は表 12 に示されている。再吸収後の胆汁中に検出された代謝物は F、U、G 及び V であり、シエノピラフェン投与後の胆汁とほぼ同様であった。尿中からは E、G 及び R、消化管からは C、G、R、T、U 及び V が検出された。

ラットに経口投与されたシエノピラフェンは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に U 及び V (ともにグルクロン酸抱合体) として排泄されるが、その約 36% が消化管より再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねシエノピラフェン投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、C よりも代謝が進んだと考えられる成分 (E、G 等) の比率が増加していた。

(参照 3)

表 12 胆汁、尿及び消化管中における代謝物 (%TAR)

試料	胆汁		尿	消化管
	シエノピラフェン 投与時	再吸収時		
代謝物	V(11.9),U(8.9),G(4.9),	V(12.2),G(6.8),	R(4.8),G(0.8),	V(15.6),U(11.3),R(6.2),

	F(1.0)	U(3.2),F(0.8)	E(0.4)	G(5.4),C(0.6),T(0.6)
--	--------	---------------	--------	----------------------

※尿：3匹の平均値、消化管：代表的な1匹の値

(10) シエノピラフェン及び代謝物Bの比較代謝試験

Wistar ラット（一群雄 2~3 匹）に [ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは [ben-¹⁴C]B を低用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 13 に示されている。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン投与では、投与 1 時間後に C_{max} (1.3 µg/g) に達し、T_{1/2} は 3.1 時間であった。[ben-¹⁴C]B 投与では、投与 3 時間後に C_{max} (0.72 µg/g) となり、T_{1/2} は 3.4 時間であった。

表 13 血漿中放射能濃度推移

検体	T _{max}	C _{max}	T _{1/2}
[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	1.0	1.3	3.1
[ben- ¹⁴ C]B	3.0	0.72	3.4

※各パラメーターの単位は、T_{max}：時間、C_{max}：µg/g、T_{1/2}：時間。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 14 に示されている。主要排泄経路はともに糞中であり、[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[ben-¹⁴C]B 投与の排泄プロファイルに大きな違いは認められなかった。

表 14 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

検体	[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン		[ben- ¹⁴ C]B	
	尿	糞	尿	糞
0~24 時間	2.7	84.4	1.5	87.8
0~48 時間	3.1	93.4	1.8	97.1
0~72 時間	3.2	94.6	1.9	97.7

投与 72 時間後における主要組織内の残留放射能濃度は表 15 に示されている。両検体とも投与 72 時間後における各組織の放射能レベルは低く、特異的な組織残留性は認められなかった。

表 15 投与 72 時間後における主要組織内の残留放射能濃度 (µg/g)

[ben- ¹⁴ C]シエノピラフェン	[ben- ¹⁴ C]B
肝臓(0.08),膀胱(0.06),腎臓(0.02),他は定量限界未満	腎臓(0.02),他は定量限界未満

尿及び糞中における代謝物は表 16 に示されている。尿中の主要代謝物は両検体ともに E であった。糞中から最も多く検出された化合物は、両検体と

もに親化合物（シエノピラフェン及び B）であった。糞中の主要代謝物は、 $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン投与では E (20.0%TAR)、P (14.0%TAR)、 $[ben-^{14}C]$ B 投与では E (12.9%TAR) であった。糞及び尿中代謝物のプロファイルは、両検体で質的には類似しており、化合物による違いは認められなかった。

表 16 投与後 24 時間の尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

$[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン		$[ben-^{14}C]$ B	
尿	糞	尿	糞
E(1.8),G(0.2), F(0.1)	シエノピラフェン (24.0),E(20.0),P(14.0),O(6.9), C(6.3),G(4.8),F(3.3)	E(0.8), G(0.1)	B(65.7),E(12.9), C(3.1),P(1.1),G(1.0), O(0.3),F(0.2)

胆管カニューレション処理したラット（雄 2 匹）を用いた胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率は表 17 に示されている。 $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン投与後 48 時間の胆汁中への排泄率は 49.7%TAR であり、胆汁、尿、肝臓及びカーカス中の放射能を基に計算した吸収率は 53.2%TAR であった。 $[ben-^{14}C]$ B 投与後 48 時間の胆汁中への排泄率及び吸収率はともに $[ben-^{14}C]$ シエノピラフェンに比べて低く、それぞれ 31.0%TAR 及び 32.9%TAR であった。また、主要成分は両検体とも、胆汁中では U 及び V、糞及び消化管中ではともに親化合物（シエノピラフェン及び B）であった。

表 17 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率及び体内残存率 (%TAR)

検体	胆汁	尿	糞	肝臓	消化管	カーカス
$[ben-^{14}C]$ シエノピラフェン	49.7	3.4	46.7	<0.1	1.7	<0.1
$[ben-^{14}C]$ B	31.0	1.9	66.5	<0.1	2.5	<0.1

以上の結果から、ラットにおけるシエノピラフェン及び B の代謝プロファイルは、吸収率の違いはあるものの、両化合物に代謝の違いは認められず、エステル結合が加水分解されて C となり、その後、水酸化反応を中心とした代謝を受けると推定された。（参照 4）

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

$[ben-^{14}C]$ シエノピラフェンまたは $[pyr-^{14}C]$ シエノピラフェンを含む 30% フロアブル製剤を水で希釈し 150 ppm 処理液 (1,050 g ai/ha に相当) を調製し、みかん（品種：青島温州）の果実及び葉に 1 回塗布した。一部の果実及び葉試料については処理時にビニール袋で被覆保護し非処理試料とした。

処理 0、7、14 及び 28 日後 ([pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理は 28 日後のみ) に果実及び葉を採取した。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日の果実全体の残留放射能濃度は 0.289 mg/kg、表面洗浄液中に 98.4%TRR 及び果実内に 1.6%TRR の放射能が分布した。収穫期 (処理 28 日後) の果実全体の残留放射能濃度は 0.164 mg/kg に減少し、その分布は表面洗浄液に 61.3%TRR 及び果実内に 38.7%TRR であった。果実内の残留放射能は果皮部に残留し、果肉中からは放射能は検出されなかった。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日の葉の残留放射能濃度は 18.3 mg/kg、その分布は表面洗浄液中に 98.7%TRR、葉内に 1.3%TRR であった。処理 28 日後 (果実収穫期) の葉の残留放射能濃度は 14.9 mg/kg、その分布は表面洗浄液に 76.7%、葉内部に 23.4%TRR であった。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理当日果実中の親化合物は 98.5%TRR を占め、28 日後には 68.6%TRR に減少した。薬剤処理後 7~28 日の間に代謝物 B が最大 4.4%TRR 検出されたほか、D 及び I が合計 0.4~1.6%TRR 検出された。処理 28 日後の果実から V (E の糖抱合体) 及び W (P の糖抱合体) がそれぞれ 6.9%TRR 及び 0.2%TRR 検出された。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理葉中の親化合物及び代謝物の様相 (種類及び存在割合) は果実の場合と類似していた。

[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを処理した果実及び葉の処理 28 日後の残留放射能濃度は 0.394 mg/kg 及び 19.1 mg/kg を示し、それぞれ 87.1%TRR 及び 90.6%TRR が表面洗浄液中から検出された。親化合物がそれぞれ約 90%TRR を占め、代謝物は B、D 及び I が合計でそれぞれ 4.0%TRR 及び 4.1%TRR 検出された。

処理時に被覆しておいた果実及び葉からは放射能は検出されなかった。

シエノピラフェンは、光分解による異性化により B が、B の環化により D が、B の分子内転位とそれに引き続く酸化開裂により I が生成した。別の経路として親化合物あるいは B のエステルの加水分解により C (非検出) を経て末端が水酸化されて E が生成し、E の抱合化により V が生成した。また、E の両環の架橋部分が開裂して P となり、P の抱合化により W が生成した。(参照 5)

(2) ナス

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは [pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30% フロアブル製剤を水で希釈し 150 ppm 散布液を調製し、噴霧散布器を用いて人工照明付生育チャンバー内で栽培したナス (品種: Moneymaker) の植物全体に散布した。散布量は 300 g ai/ha とした。一部の果実については散布前にビニール袋で被覆保護し非処理試料とした。処理 0、7 及び 14 日後に果実及び葉を採取した。

散布当日の[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンは果実全体からいずれも約 0.05 mg/kg が検出された。その 94%TRR 以上が表面洗浄液中に、果皮及び果肉には合わせて約 6%TRR が分布した。親化合物は 91%TRR であった。14 日後には残留放射能濃度はそれぞれ 0.065 及び 0.085 mg/kg が検出された。表面洗浄液からそれぞれ約 75%TRR 及び 48%TRR の残留放射能が検出された。[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で果皮及び果肉から 17%TRR 及び 8%TRR、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理区で 24%TRR 及び 29%TRR が検出された。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを散布した果実の 14 日後の残留放射能のうち、親化合物がそれぞれ 76.4%TRR (0.050 mg/kg) 及び 52.1%TRR (0.044 mg/kg) を占めた。代謝物は B、C、D、I が最大 2%TRR 検出された。葉においても薬剤処理 14 日後の約 70%TRR が親化合物であった。果実と同じ代謝物が検出された。

薬剤処理 7 日及び 14 日後の果皮、果肉及び葉の抽出液の水溶性画分から約 10~20%TRR の残留放射能が検出された。これらの果皮、果肉及び葉の水溶性画分の酵素及び酸加水分解物から少量の親化合物 (1~6%TRR) のほか微量(<1.5%TRR)の代謝物 B、C 及び I が検出された。親化合物及びこれらの代謝物は抱合体として存在していたのではなく抽出成分に付着していたと考えられる。なお、これらの測定値は上記のそれぞれの分析値に加算された。

散布時に被覆しておいた果実から散布 14 日後に 0.003~0.010 mg/kg の残留放射能が検出され、本剤及びその代謝物の移行性は少なかった。

シエノピラフェンは加水分解による C の生成以外に、直接表面上の光分解によって B (異性化反応)、D (環化反応) 及び I (環化/開裂/転位等) を生成後、多数の極性代謝物に代謝されると考えられた。(参照 6)

(3) イチゴ

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンを含む 30%フロアブル製剤を水で希釈し 150 ppm 処理液 (450 g ai/ha 相当) を調製し、温室内で栽培したイチゴ (品種: さちのか) の果実及び葉に塗布した。一部の果実については散布前にビニール袋で被覆保護し非処理試料とした。処理 0、1、7 及び 14 日後に果実を、処理 0 及び 14 日後に葉を採取した。

果実の残留放射能濃度は散布当日 2.62 mg/kg、その 97.7%TRR が表面洗浄液中に回収され、果実中に 2.3%TRR が分布した。全残留放射能のうち 98.5%TRR が親化合物であった。14 日後、果実全体から 2.84 mg/kg の残留放射能が検出された。表面洗浄液中に 93.1%TRR が、果実中に 6.9%TRR が分布した。全残留放射能のうち 95.1%TRR が親化合物で、代謝物として B、C、D、E 及び I が最大 1.7%TRR、合計約 3%TRR 検出された。

葉の残留放射能は散布当日約 80.7 mg/kg、そのほぼ全量が洗浄液中に回

収され、98.8%TRR が親化合物であった。14 日後、38.0 mg/kg の残留放射能が検出され、96.8% TRR が親化合物であった。代謝物として B、D、E 及び I が合計 2%TRR 以下検出された。

シエノピラフェンは、異性化 (B)、環化 (D)、転位とそれに続く酸化開裂 (I)、エステルの加水分解 (C) 及び *tert*-ブチル基の水酸化 (E) により代謝されると考えられた。(参照 7)

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha)となるように添加し、25±2°Cの暗条件下で 189 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。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン及び[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理 189 日後ではそれぞれ 40.8%TAR 及び 33.2%TAR に減少した。

[ben-¹⁴C]シエノピラフェン処理土壌では 189 日後に二酸化炭素が累積 26.0%TAR、非抽出画分が 25.3%TAR に達した。代謝物として C が 2.1%TAR、O が 3.0%TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理土壌では 189 日後の累積二酸化炭素量が 12.9%TAR、抽出残渣が 19.3%TAR に達した。代謝物として S が 8.3%TAR、R が 1.3%TAR、C が 0.3%TAR 検出された。[pyr-¹⁴C]シエノピラフェン処理土壌から 4 種類の未同定代謝物が 1.8~8.6%TAR、合計約 20%TAR 検出された。

シエノピラフェンの土壌中における推定半減期は 123~154 日(平均 138 日)、90%が分解するのに要した日数は 409~511 日(平均 460 日)であった。

シエノピラフェンは、エステル加水分解により C へ変換され、C は更に O 及び R に変換され、R は一部がメチル化により S へと変換された。これらの分解物は両環ともに二酸化炭素へ無機化された。(参照 8)

(2) 土壌表面光分解試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをガラス製容器に入れた軽埴土(静岡)に 1.0 mg/kg (1,050 g ai/ha)となるように添加し、25±2°Cでキセノンランプ(光強度: 300 W/m²、測定波長: 300~800nm)を 10 日間にわたり照射し、土壌表面光分解試験が実施された。

処理 10 日後のシエノピラフェンの残存量は光照射区で 63.2~71.8%TAR、暗所区で 87.0~93.3%TAR であった。光照射区の分解物として B(最大 5.3% TAR)、C(1.4%TAR)、O(1.6%TAR)、R(1.0%TAR) 及び二酸化炭素(3.4% TAR)が検出された。一方、暗所区の分解物として B、C、R 及び二酸化炭素が検出されたが、いずれも 1%TAR を超えることはなかった。

シエノピラフェンの推定半減期及び 90%が分解するのに要した日数は、光照射区でそれぞれ 23.4 日及び 77.7 日、暗所区でそれぞれ 91.2 日及び 303

日であった。

シエノピラフェンは土壌表面にて光分解を受け、その一部が異性化し、Bが生成した。シエノピラフェン及びBはエステルの加水分解によりCへと変換され、Cは更にO及びRへと変換された。これらの分解物は両環ともに二酸化炭素へ無機化された。(参照9)

(3) 土壌吸着試験

4種類の土壌[壤土(埼玉県)、砂壤土(米国)、シルト質埴土(埼玉県)及び砂土(英国)]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84.6~462、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は4,730~16,900であった。シエノピラフェンはシルト質埴土中では微移動性であったが、その他の土壌中では非移動性を示した。(参照10)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンをpH4(酢酸緩衝液)、pH7(リン酸緩衝液)及びpH9(ホウ酸緩衝液)の各緩衝液に0.05 mg/Lとなるように添加した後、暗条件下25°Cで30日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

30日後のpH4、7及び9の各緩衝液におけるシエノピラフェンの残存率は、[ben-¹⁴C]シエノピラフェンにおいてはそれぞれ85.4、42.0及び0.1% TARであり、[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンにおいてはそれぞれ89.7、41.8及び<0.1% TARであった。シエノピラフェンの加水分解速度はpHに依存し、推定半減期はpH4、7及び9の緩衝液において、それぞれ166日、25.7日及び0.9日でpHの上昇とともに分解速度が速くなった。全てのpHの緩衝液で10% TAR以上検出された分解物はCのみであった。Cの最大量は、pH4で10.6~11.1% TAR、pH7で53.8~56.9% TAR、pH9で98.9~101% TARであった。また、Q及びRが最大でそれぞれ6.2% TAR及び5.1% TAR(pH9、処理30日後)検出された。その他の分解物は1.6% TAR以下であった。

全てのpHの緩衝液中で、エステルの加水分解により生成したCが主要な分解物であった。Cは比較的安定であったが、徐々に分解し、二重結合の開裂に伴いQ及びRが生成した。(参照11)

(2) 水中光分解試験

[ben-¹⁴C]シエノピラフェンまたは[pyr-¹⁴C]シエノピラフェンを滅菌した蒸留水または自然水(小貝川、茨城県)にそれぞれ0.05 mg/Lとなるように加えた後、25±1°Cで10日間キセノンランプ照射(光強度:300 W/m²、測定波長:300~800nm)する、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水中においてシエノピラフェンは光照射により速やかに減衰し、照射 240 分後の残存率は 1% TAR 未満 (0.4~0.8% TAR) であった。主要分解物として、B (最大 19.6% TAR)、J (10.1% TAR)、K (24.9% TAR)、L (28.6% TAR)、M (17.5% TAR)、N (12.7% TAR) 及び F69 (J 及び K の構造異性体、14.6% TAR) が検出されたが、光照射 10 日後には全て 4% TAR 未満まで減少した。これら以外に、C、O 及び R を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区におけるシエノピラフェンの分解速度は光照射区と比べると緩慢であり、10 日後にシエノピラフェンは 70~90% TAR が残存し、主要分解物として C が最大 22.3% TAR 検出された。

シエノピラフェンは光照射により、滅菌自然水中において滅菌蒸留水中より速やかに減衰し、照射 1 日後の残存率は 0.1~0.6% TAR であった。主要分解物として B (17.9% TAR) 及び F24 (未同定分解物、22.3% TAR) が検出されたが、光照射 10 日後にはそれぞれ 0.1% TAR 未満及び 19.0% TAR に減少した。これら以外に C、J、K、L、M、N、O、R 及び F69 を含む多くの分解物が検出された。一方、暗所区では 10 日後にシエノピラフェンは 2% TAR 以下に減衰し、主要分解物として C が最大 95.0% TAR 検出された。

シエノピラフェンの緩衝液における実験条件下での推定半減期及び 90% が分解するのに要した日数は、0.02 日 (24.4 分) 及び 0.06 日 (80.9 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.05 日 (74.0 分) であった。また、自然水における実験条件下での推定半減期及び 90% が分解するのに要した日数は、0.02 日 (31.8 分) 及び 0.07 日 (105.8 分) であり、春季東京 (北緯 35°) の太陽光下で換算した推定半減期は 0.07 日 (96.5 分) であった。

シエノピラフェンは光により異性化し B へ変換された後、次の異なる二通りの光環化反応を受けた。一つは J、K 及び F69 への変換後、L へ変換される経路で、もう一つは N への変換後、M へ変換される経路であった。上記環化物以外にシエノピラフェンのエステルの加水分解により C が生成し、これは O 及び R へと変換された。生成した光分解物の消失は速く、最終的には極性化合物及び二酸化炭素へ変換された。(参照 12)

5. 土壌残留試験

沖積・埴壌土 (高知) 及び火山灰・軽埴土 (熊本) を用い、シエノピラフェン及び分解物 C 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。結果は表 18 に示されており、推定半減期は、シエノピラフェンとして 2~5 日、シエノピラフェンと分解物 C の含量として 2~8 日であった。(参照 13)

表 18 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期	
				シエノピラフェン	シエノピラフェン+分解物 C
圃場試験	畑地状態	300 g ai/ha	沖積・埴壤土	5 日	5 日
			火山灰・軽埴土	2~4 日	2~4 日
容器内試験	畑地条件	1.0 mg/kg	沖積・埴壤土	3 日	8 日
			火山灰・軽埴土	5 日	5 日

1) 圃場試験で 30%フロアブル剤、容器内試験で純品を使用

6. 作物残留試験

果物、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E 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 に示されており、シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 50.5 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。(参照 14)

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、シエノピラフェンを暴露評価対象化合物として食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている (別紙 4)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からシエノピラフェンが最大の残留を示す使用条件で、申請された全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定のもとに行った。

表 19 食品中より摂取されるシエノピラフェンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 15.8kg)	妊婦 (体重: 55.6kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2kg)
摂取量 (µg/人/日)	205	156	224	231

7. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 15)

表 20 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) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
呼吸・ 循環 器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグ ル犬	雄 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし

8. 急性毒性試験

シエノピラフェンの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 16~18)

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌 3 匹	—	>5,000	雌：立毛
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：分泌物 (色素涙、赤色鼻汁)、被 毛の濡れ及び汚れ (白色)
		>5.01	>5.01	

代謝物 B、C、D、E 及び I の SD ラットまたは ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 22 に示されている。(参照 19~23)

表 22 急性毒性試験結果概要 (代謝物)

投与 経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
経口	B	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状なし

経口	C	SD ラット 雌 6 匹	約 2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で 3/6 匹死亡、円背位、嗜眠、運動失調、呼吸数減少、呼吸困難、立毛、四肢蒼白及び下痢
経口	D	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状なし
経口	E	SD ラット 雌 6 匹	>2,500	症状なし
経口	I*	ICR マウス 雌 5 匹	>300	症状なし

*: 本化合物は光分解物の中でも合成が極めて困難であり、マウスで急性毒性を検討したが、限界投与量 2,000 mg/kg 体重での試験を実施できるほどの検体量は確保できなかった。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、皮膚刺激性は認められなかったが、軽度の眼刺激性が認められた。(参照 24、25)

Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 26)

CBA/Ca マウス (雌) を用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験が実施された。その結果、皮膚感作性は陽性と判断された。(参照 27)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、5,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.5	409	1,660
	雌	46.2	465	1,820

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

血液生化学的検査において、雌の全投与群で Glu が減少したが、500 ppm 投与群においては背景データを下回るものは 1 例のみであり、本群の平均値は背景データの平均値と類似していたことから、検体投与による影響とは考

えられなかった。雌の全投与群で認められたカリウムの増加も、背景データ内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査において、雌の全投与群で尿 pH が低下したが、5,000 及び 500 ppm 投与群では、変化は軽微であり、用量相関が認められなかったので、検体投与による影響とは考えられなかった。また、雌の 20,000 ppm 投与群で尿蛋白が減少したが、この変化と関連する病理組織学的所見が認められなかったため検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、20,000 ppm 投与群で認められた雄の心比重量¹の増加及び雌の脳、卵巣及び脾絶対重量の減少は、いずれも最終体重の減少による二次的变化と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄に肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加、雌に体重増加抑制、肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：39.5 mg/kg 体重/日、雌：46.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 24 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 (2 週目まで) ・ 食餌効率低下 ・ Glu 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加、甲状腺/上皮小体絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 摂餌量減少 ・ 食餌効率低下 ・ TG 減少、リン増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 腎比重量増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glu、T.Chol、カルシウム減少 ・ 肝比重量増加 ・ 腎尿細管褐色色素 (リポフスチン) 沈着
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、10、100 及び 300 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。

雌雄の全投与群において、投与 1 週時に体重増加抑制が認められた (雌では有意) が、2 週時以降は対照群と同等に増加したので、この変化に毒性学的意

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

義はないと考えられた。摂餌量において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与 2 週時まで減少傾向が認められたが、3 週時以降は対照群と同等であった。従って、13 週間の平均摂餌量はやや低値を示したが、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、統計学的有意差の見られた項目が認められたが、用量相関がないこと、投与前の傾向を反映していること、または一過性の変化であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。

300 mg/kg 体重/日投与群雌で、胸腺の比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。また、病理組織学的検査において、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群雄で胸腺の濾胞明瞭化が有意に増加したが、胸腺の毒性を示唆する血液学的変化は認められなかった。従って、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、雌雄の全投与群に毒性変化は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 29)

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 6 匹) を用いた閉塞貼付 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/1 回/日) による 21 日間亜急性経皮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 25 に示されている。

投与部位の皮膚の刺激性変化を観察したが、検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄の投与部位皮膚に、痂皮、過角化症、表皮過形成等が認められたが、これらの変化は対照群にも認められたことから、投与方法に起因した変化であり、検体による毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制及び食餌効率減少が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 30)

表 25 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率減少	毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日 以下	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）を用いたゼラチンカプセル経口（原体：0、2、20、200 及び 400 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。

血液生化学的検査において、400 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で Glu の増加及び T.Chol の減少、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿素の減少が認められたが、これらに対応する病理組織学的変化または検査時期で一貫性が認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、尿比重の増加が 400 mg/kg 体重/日投与群雌雄で、尿蛋白の減少が 400 mg/kg 体重/日投与群雌雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群雌で、尿 pH の上昇が 400 mg/kg 体重/日投与群雌で認められたが、腎毒性を示唆する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体または代謝物の排泄に対する腎臓の適応性応答と考えられた。

臓器重量測定において、400 mg/kg 体重/日投与群で雄の心臓及び雌の甲状腺、400 及び 200 mg/kg 体重/日投与群で雌の腎臓の比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えられた。400 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌で下垂体絶対重量が増加したが、比重量に変化はなかったため、生物学的変動と考えられた。

剖検所見及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄では検体投与の影響が認められず、雌では体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 400 mg/kg 体重/日、雌で 200mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 31）

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
400 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、Hb、RBC 減少
200 mg/kg 体重/日 以下		毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 70 匹：発がん性群雌雄各 50 匹、慢性毒性群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100（慢性毒性群のみ）、2,000、10,000（発がん性群のみ）及び 20,000ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投

与による 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。

表 27 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与量		20 ppm	100 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
慢性毒性群 (1-52 週)	雄	1.0	5.1	104	—	1,050
	雌	1.3	6.9	140	—	1,390
発がん性群 (1-104 週)	雄	0.92	—	91	460	967
	雌	1.2	—	124	641	1,540

検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

血液学的検査において、20,000 及び 2,000 ppm 投与群雌では投与 13 週時に APTT が短縮し、投与 26 週時にも 100 ppm 以上の投与群雄で同様の変化が認められたが、雌雄で一貫性がないこと及び投与 52 週時に同様の変化が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。その他に認められた、Hb、MCH、MCHC、WBC、Neu、Lym 等の変化も、用量との関連が認められず、雌雄及び検査時期で一貫性が認められないことから、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査において、TG が投与 52 週時に雌の全投与群で有意に低い値を示したが、投与 26 週時では認められず、また、いずれの動物の個体別値にも異常が認められなかったので、投与に起因するものとは考えられず、対照群の雌 2 匹で個体別値が高値を示したことが一因と考えられた。カルシウムに関しては、投与 26 週時に 20,000 ppm 投与群雌で、投与 52 週時に 20,000 ppm 投与群雌雄及び 2,000 ppm 投与群雌に認められた低値以外にも、投与 26 及び 52 週時に有意な低値が認められたが、上記群では背景データの範囲を外れる低値が認められたのに対し、その他の群ではいずれも範囲内の軽微な変動であったので、毒性学的意義のない変化と考えられた。

尿検査において、尿蛋白の減少が 2,000 ppm 以上の投与群の雄（投与 25 及び 51 週時）及び 100 ppm 以上の投与群の雌（投与 25 及び 51 週時）で認められたが、これらの変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変について、10,000 ppm 以上の投与群雌において、子宮内膜腺癌の発生頻度が増加し、背景データ (0~8.3%) の範囲を超えていた (表 29)。これらの群では子宮内膜腺腫が各 2 例認められ、子宮内膜腺腫及び腺癌の発生頻度の合計が、10,000 ppm 以上の投与群で有意に高かった。また前腫瘍性病変と考えられる子宮内膜過形成の発生頻度が 10,000 ppm 以上の投与群で有意に増加した。

上記の腫瘍以外に、20,000 ppm 投与群雄において甲状腺の C 細胞腺腫の

発生頻度が有意に増加したが、背景データ（4.0~13.6%）の範囲内であり、また、10,000 ppm 投与群雌では子宮内膜間質ポリープが有意に増加したが、用量相関性が認められなかったことから検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄に TG 減少、腎及び肝比重量増加等、雌に T.Chol 減少、甲状腺濾胞上皮細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5.1 mg/kg 体重/日、雌：6.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 32）

表 28 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）

試験群	投与群	雄	雌
慢性毒性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Chol、カルシウム、TP、Alb 減少 ・尿 pH 低下 ・び慢性肝細胞肥大 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・甲状腺濾胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・尿 pH、尿比重 ・腎比重量増加、肝比重量増加、甲状腺絶対重量増加 ・子宮嚢胞 ・び慢性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大(2匹) ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 ・子宮腺腔拡張
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・腎及び肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・PT 延長 ・T.Chol、カルシウム減少 ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞過形成
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
発がん性群	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・腎暗調化、子宮腔内液貯留、子宮腺癌腹腔内転移巣、 ・膣及び子宮頸部粘液細胞層減少
	10,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎、肝及び甲状腺比重量増加、子宮絶対及び比重量増加 ・子宮腫瘤増加 ・子宮内膜過形成 ・眼球網膜萎縮 ・腎皮質尿細管褐色色素沈着

2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
-----------------	--------	--------

表 29 子宮内膜過形成、腺腫及び腺癌の発生頻度

投与群 (ppm)	0	20	2,000	10,000	20,000
検査動物数	50	50	50	50	50
子宮内膜過形成	3	6	6	12 ↑	16 ↑
子宮内膜腺腫	0	0	0	2	2
子宮内膜腺癌	1	1	4	5	16 ↑*
子宮内膜腺腫及 び腺癌の合計	1	1	4	7 ↑*	18 ↑*

Fisher 直接確率法 ; ↑ : p<0.05、↑ : p<0.01、Peto 検定 ; ↑* : p<0.05、↑* : p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、80、800、4,000 及び 8,000 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		80 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.3	92.5	465	938
	雌	11.9	110	581	1,230

各投与群とも検体投与に起因する死亡率の増加を示さなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

血液塗沫検査 (0 及び 8,000 ppm 投与群のみ実施) において、8,000 ppm 投与群雌雄で投与 52 週時に認められた Neu 比の減少及び Lym 比の増加は、78 週時には同様の変化が認められず、また、同群雄で認められた Eos 比率の増加は、雌では認められなかったため、いずれも偶発的変化と考えられた。

臓器重量測定において、8,000 ppm 投与群の雌で腎比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加はなく、腎重量の変化に関連すると思われる病理組織学的所見が腎臓に認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

検体投与に関連して増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等、8,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雄で 800 ppm (92.5 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (581 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

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

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝門脈周囲性炎症/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・脾髄外造血
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 1 週) ・肝絶対及び比重量増加 ・腸間膜リンパ節うっ血 ・唾液腺線条部上皮過形成 	4,000 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm 以下	毒性所見なし	

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 28(P)/24(F₁)匹）を用いた混餌（原体：0、60、300、1,500 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm
P 世代	雄	4.9	24.2	122	620
	雌	5.4	27.4	138	697
F ₁ 世代	雄	5.8	28.4	147	—
	雌	6.2	30.9	155	—

—：算出せず。

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 33 に示されている。

親動物では、7,500 ppm 投与群で交尾までの日数が長い雌が多かった。剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

1,500 ppm 以下の投与群においては、いずれの世代においても、臨床症状、体重、摂餌量、繁殖能、剖検及び病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

7,500 ppm 投与群の P 世代では、F₁ 動物の離乳後成長障害、重篤な臨床

症状及び体重増加量の著明な減少が認められたため、F₁ 動物を途中殺した。そのため、7,500 ppm 投与群の F₁ 世代以降の評価はできなかった。

1,500 ppm 以下の投与群では、F₁ 及び F₂ 動物とも、その成長及び発育に検体投与の影響は認められなかった。1,500 ppm 投与群 F₁ 雌において、胸腺の比重量が対照群と比較して低値であったが、F₂ 世代で同様の所見が再現さ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、親動物では 7,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (P)、摂餌量減少 (P) 等が、1,500 ppm 投与群の雌で副腎の絶対及び比重量増加 (P) が認められ、児動物では 7,500 ppm 投与群で同腹児数減少 (F₁)、体重増加抑制 (F₁) 等が認められたことから、無毒性量は親動物の P 世代雄及び F₁ 世代雌雄で 1,500 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 155 mg/kg 体重/日)、P 世代雌で 300 ppm (27.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,500 ppm (P 雄 : 122 mg/kg 体重/日、P 雌 : 138 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 147 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 155 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 34)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脱毛 ・妊娠期間短縮 ・着床数減少 ・卵巣絶対及び比重量減少 		
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	副腎絶対及び比重量増加	1,500 ppm 以下毒性所見なし	1,500 ppm 以下毒性所見なし
	300 ppm 以下		毒性所見なし		
児動物	7,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・同腹児数減少 ・出生時低体重 ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・同腹児数減少 ・出生時低体重 ・体重増加抑制 		
	1,500 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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 22 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: 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、いずれの投与群においても、死亡、検体投与に起因する症状、体重及び摂餌量の変化は認められなかった。剖検においても検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄の胎児体重が有意に低かった胎児の形態学的検査では、胎児の外表、内臓及び骨格所見に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に検体投与による影響は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重/日投与群で雄胎児に低体重がみられたので、無毒性量は母動物で 1,000 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 35)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、5、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 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/日以上投与群において、体重増加量が妊娠 6~29 日で減少した。妊娠子宮重量による体重増加の補正值は 100 mg/kg 体重/日投与群で低かった。

胎児において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、50mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加抑制が認められたが、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 5 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 36)

1.3. 遺伝毒性試験

シエノピラフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウスを用いた小核試験、ラット子宮及び肝細胞を用いたコメットアッセイが実施された。結果は表 34 に示されているとおり、全て陰性であったことから、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 37~42)

表 34 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
----	----	----------	----

<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98,TA100,TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	5~65 µg/mL (-S9) 10~125 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	51.5~250 µg/mL (-/+S9) 1.89~30.0 µg/mL (-S9) 18.9~300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	SD ラット・肝細胞 (一群雄 4 匹)	600、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	Wistar ラット (子宮細胞) (一群雌 4 匹)	500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	コメットアッセイ	Wistar ラット (肝細胞) (一群雌 4 匹)	500、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 (B、C、D、E 及び I) の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスの小核試験が実施されており、いずれの試験結果も陰性であった (表 35)。
(参照 43~51)

表 35 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
B	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)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
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)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	350、700、1400 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
D	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)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
E	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)	50~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (一群雄 7 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
I	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)	1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験：ラット子宮における催腫瘍性に関する検討

ラットの子宮において認められた催腫瘍性の作用機序解明のため、以下の試験を追加実施し考察した。

1) 遺伝子傷害性に関する検討試験：ラット肝臓及び子宮を用いたコメットアッセイ (13. 遺伝毒性試験参照)

追加実施したコメットアッセイで陰性であり、その他の変異原性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。

2) 非遺伝子傷害性に関する検討試験：子宮肥大試験、ホルモン測定、肝及び子宮薬物代謝酵素誘導試験 (試験概要は表 36 参照)

子宮肥大試験においてエストロゲン作用は認められず、28 日間投与試験では性ホルモンへの影響も認められなかった。一方、肝薬物代謝酵素誘導試験において各種 CYP の誘導が認められ、これに起因すると思われるエストラジオール水酸化活性の有意な増加が認められた。子宮には、CYP1B1 誘導能及びエストラジオール水酸化活性は認められなかった。

以上の結果から、本剤には遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホルモンへの影響が認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝

酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認されたが、子宮における薬物代謝酵素誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加は認められなかった。特に、エストラジオールの4位水酸化により生成され、エストラジオールよりも強い発がん物質である4-水酸化エストラジオールの増加が認められたことから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝臓におけるエストロゲン代謝活性の亢進、特に4-水酸化エストラジオールの関与が示唆された。(参照 52~55)

表 36 非遺伝子傷害性に関する検討試験概要

試験の種類 (期間・投与方法)	供試動物 (1群当たり 匹数)	投与量 (mg/kg 体重)	試験成績及び 無毒性量(mg/kg 体重)
子宮肥大 (3日間・経口)	Wistar ラット (雌 6)	0、250、500、 1,000	1,000 mg/kg 体重/日群で体重増加抑制。 子宮内膜上皮及び膣粘膜上皮細胞丈、子宮内膜上皮細胞増殖活性 (RDS 誘発率) (抗 PCNA 抗体免疫染色標本にて観察) に影響なし。 子宮肥大作用(エストロゲン作用)なし。
ホルモン測定 (28日間・混餌)	Wistar ラット (雌 8)	0、20,000 ppm 0、1,685	20,000 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下。 エストラジオール及びプロジェステロン、プロラクチン濃度、エストラジオール/プロジェステロン比、検体投与による影響なし。
肝薬物代謝酵素誘導 (28日間・混餌)	Wistar ラット (雌 4)	0、100、 20,000 ppm 0、9.65、 1,810	20,000 ppm 投与群で、脱毛 (2匹)、体重増加抑制及び摂餌量減少。肝臓及び子宮の絶対重量減少。 エストラジオール水酸化活性(2位及び4位)、EROD (CYP1A1/1A2/1B1)、PROD (CYP2B)、MROD(CYP1A2)及びT-6-OH (CYP3A)活性増加。CYP1A1 及び CYP1B1 mRNA 発現率の増加。 NOAEL : 9.65
子宮薬物代謝酵素誘導 (28日間・混餌)	Wistar ラット (雌 20)	0、20,000 ppm	20,000 ppm 投与群において、死亡 (1匹：削瘦及び鼻汁が認められた)、削瘦(2匹)及び脱毛(1匹)、体重減少及び摂餌量

		0、1,160	減少、肝臓の絶対重量、卵巣及び子宮の絶対及び比重量の減少。子宮エストロジオール水酸化活性(2位及び4位)及びCYP1B1 mRNA 誘導なし。
--	--	---------	---

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「シエノピラフェン」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、血漿中濃度は低用量単回投与群で投与 1~4 時間後、高用量単回投与群で投与 3~6 時間後に最高濃度に達した。主要排泄経路は糞中であり、投与 48 時間までに低用量群で 86% TAR 以上、高用量群で 91% TAR 以上が排泄された。また、腸肝循環が示唆され、胆汁中への排泄率は、8.4~64.1 TAR、再吸収率は約 36% TAR であった。組織中の放射能濃度は消化管を除き、いずれの性及び用量でも概して肝臓と腎臓で高かった。組織蓄積性は低く、投与 120 時間後の総残留率は 0.11% 以下であった。組織分布に性差及び標識間の差は認められなかった。代謝物として、尿から E、F、G、R 及び T が検出された(いずれも 2.3% TAR 以下)。糞からは、低用量投与群で、親化合物が 25~38% TAR、主要代謝物として O (12% TAR)、P (17~21% TAR)、R (約 44% TAR) 及び T (10~13% TAR) が検出された。高用量投与群では親化合物が 85~92% TAR 検出された。シエノピラフェンの代謝経路は、エステル加水分解 (C)、ベンゼン環 *tert*-ブチル基の水酸化 (E)、ピラゾール環 3-メチル基の水酸化 (F) 及び *tert*-ブチル基とメチル基の水酸化 (G)、両環架橋の開裂 (O、P、R、T) 及びグルクロン酸抱合化 (U 及び V) と考えられた。代謝物プロファイルはいずれの用量でも同様であり、性差は認められなかった。

みかん、ナス及びイチゴを用いた植物体内運命試験において、果実及び葉に処理された放射能の多くは表面に残留 (48% TRR 以上) し、経時的に抽出画分中放射能の増加がみられたが、処理部位から非処理部位への移行性はほとんどみられなかった。果実及び葉中の主要放射能成分は親化合物であり、その他に B、C、D、E、I、V 及び W が、果実中に認められ、そのうち V が最大で 6.9% TRR 検出された。シエノピラフェンの主要代謝経路は、加水分解、光分解 (異性化/開裂/転移) 及び酵素反応 (水酸化/抱合化) であった。

果実、野菜及び茶を用いて、シエノピラフェン、代謝物 B、C、D 及び E を分析対象化合物として、作物残留試験を実施した。シエノピラフェンの最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 50.5 mg/kg であったが、最終散布 21 日後には 0.2 mg/kg に減少した。代謝物の最高値は、最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) における C の 5.33 mg/kg であったが、散布 21 日後には 0.18 mg/kg に減少した。

各種毒性試験結果から、シエノピラフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓、子宮及び網膜に認められた。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、10,000 ppm 以上の投与群の雌で子宮の腺癌の発生頻度増加が認められた。そのため、催腫瘍性の機序解明のため、ラットの子宮及び肝臓を用いたコメットアッセイ、子宮肥大試験、ホルモン測定試験、肝及び子宮薬物代謝酵素誘導試験が実施された。その結果、本剤には子宮での遺伝子傷害性、直接的なエストロゲン作用及び性ホ

ルモンへの影響は認められなかった。一方、反復投与により肝薬物代謝酵素の誘導及びエストラジオール水酸化活性の増加が確認された。エストラジオールの4位水酸化により生成される4-水酸化エストラジオールはエストラジオールよりも強い発がん物質であることから、腫瘍発現メカニズムの一要因として肝におけるエストロゲンの代謝活性亢進による4-水酸化エストラジオール増加が示唆された。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、本剤による発がん発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、閾値が設定できると判断された。

各種試験結果から農産物中の暴露評価対象物質をシエノピラフェン（親化合物のみ）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37に示されている。

表37 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 ²
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：39.5 雌：46.2	雄：409 雌：465	雄：肝及び甲状腺/上皮小体比重量増加 雌：体重増加抑制、肝比重量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：5.1 雌：6.9	雄：104 雌：140	雄：TG減少、腎及び肝比重量増加等 雌：T.Chol減少、甲状腺濾胞上皮細胞過形成等
	2世代 繁殖毒性 試験	親動物 P雄：122 P雌：27.4 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：155 児動物 P雄：122 P雌：138 F ₁ 雄：147 F ₁ 雌：155	親動物 P雄：620 P雌：138 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：— 児動物 P雄：620 P雌：697 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：同腹児数減少、体重増加抑制等
	発生毒性 試験	母動物：1,000 胎児：100	母動物：— 胎児：1,000	母動物：毒性所見なし 胎児：雄の低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	18カ月間 発がん性	雄：92.5 雌：581	雄：465 雌：1,230	雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等

²：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

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 ²
	試験			雌：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：5 胎児：100	母動物：50 胎児：-	母動物：体重増加抑制 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：300 雌：300	雄：- 雌：-	雌雄：毒性所見なし
	1年間 慢性毒性 試験	雄：400 雌：200	雄：- 雌：400	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の低値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における5.1及び5 mg/kg 体重/日であったことから、これらを根拠として*、最小値である5 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性/発がん性併合
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性
(動物種)	ウサギ
(期間)	23日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

* 発生毒性試験のみでも、ADIの設定根拠となるが、本剤に関しては、慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量の最小値と発生毒性試験で得られた無毒性量の最小値がほとんど一緒であった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

略称	化学名
B	(<i>Z</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-cyano-1-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)vinyl 2,2-dimethylpropionate
C	(<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile
D	8-(<i>tert</i> -butyl)-5-cyano-1,3-dimethyl-benzo[e]1 <i>H</i> -indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
E	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile
F	(<i>E</i>)-2-[4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-hydroxy-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile
G	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(3-hydroxymethyl-1,4-dimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile
I	4- <i>tert</i> -butyl-2-(1,3,4-trimethyl-5-oxo-2-pyrazolin-4-yl)benzoic acid
J	(5 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3 <i>a</i> -hydroxy-1,3,9 <i>b</i> -trimethyl-4,5,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
K	(4 <i>S</i> *,5 <i>S</i> *)-8- <i>tert</i> -butyl-5-cyano-3 <i>a</i> -hydroxy-1,3,9 <i>b</i> -trimethyl-4,5,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -tetrahydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazol-4-yl 2,2-dimethylpropionate
L	8- <i>tert</i> -butyl-1,4-dihydroxy-3,3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -trimethyl-3 <i>a</i> ,9 <i>b</i> -dihydro-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
M	8- <i>tert</i> -butyl-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
N	8- <i>tert</i> -butyl-4-hydroxy-1,3-dimethyl-3 <i>H</i> -benzo[e]indazole-5-carbonitrile
O	4- <i>tert</i> -butylbenzoic acid
P	4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid
Q	2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)ethanenitrile
R	1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylic acid
S	Methyl 1,3,4-trimethylpyrazole-5-carboxylate
T	3-(hydroxymethyl)-1,4-dimethylpyrazole-5-carboxylic acid
U	(<i>E</i>)-2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-3-hydroxy-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile, <i>O</i> -conjugate
V	(<i>E</i>)-3-hydroxy-2-[4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)phenyl]-3-(1,3,4-trimethylpyrazol-5-yl)prop-2-enitrile, <i>O</i> -conjugate
W	4-(2-hydroxy- <i>tert</i> -butyl)benzoic acid, <i>O</i> -conjugate
F24	未同定

<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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
C _{max}	最高濃度
CYP	チロクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン・O-デエチラーゼ
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MROD	メトキシレゾルフィン・O-デメチラーゼ
Neu	好中球数
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン・O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
T _{1/2}	消失半減期
T-6-OH	テストステロン・6β-水酸化
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高血中薬物濃度到達時間
TP	総タンパク
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<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	回 数 (回)	PHI (日)	シエノピラフェン		B		E		C		D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ナス (施設) 果実 2005年	2	375 g ai/ha	1	1	0.22	0.14	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	0.23	0.11	0.02	0.012*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
スイカ (施設) 果実 2005年	2	30 g ai/ha	1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
みかん (施設) 果皮 2004年	2	1,116 ~ 750 g ai/ha	1	7	4.17	2.96	0.18	0.132	<0.07	<0.07	0.10	0.085	0.06	0.06
			1	14	3.84	2.32	0.16	0.102	0.10	0.078*	0.08	0.07*	0.07	0.06*
			1	21	2.48	1.68	0.13	0.078*	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.08	0.07*
みかん (施設) 果肉 2004年	2	1,116 ~750 g ai/ha	1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
なつ みかん (露地) 果実 2004年	2	900 g ai/ha	1	7	0.34	0.405	<0.03	0.022*	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	14	0.33	0.282	0.02	0.02*	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	28	0.18	0.120	<0.03	<0.018	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
			1	56	0.20	0.108	<0.03	<0.018	<0.037	<0.031	<0.039	<0.032	<0.032	<0.022
すだち (露地) 果実 2004年	1	750 g ai/ha	1	7	0.13	0.13	0.01	0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	14	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
かぼす (露地) 果実 2004年	1	960 g ai/ha	1	6	0.23	0.22	0.02	0.02	0.024	0.024	<0.013	<0.013	0.021	0.021
			1	14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.024	0.024	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
			1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.013	0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
りんご (露地) 果実 2004年	2	900~ 750 g ai/ha	1	1	0.76	0.505	0.06	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.042	0.024
			1	3	0.41	0.255	0.03	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.021	0.016
			1	7	0.22	0.122	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	0.052	0.032
			1	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011

作物名 実施年	試験圃 場数	使用 量	回 数 (回)	PHI (日)	シエノピラフェン		B		E		C		D	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地) 果実 2005年	2	1,050	1	1	0.72	0.385	0.05	0.035	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		~750	1	3	0.34	0.192	0.04	0.018*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		g	1	7	0.33	0.175	0.04	0.025*	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		ai/ha	1	14	0.08	0.068	0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
もも (露地) 果皮 2005年	2	1,050	1	1	6.04	5.05	0.62	0.518	<0.07	<0.07	0.11	0.105	0.09	0.09
		~600	1	3	5.00	3.52	0.81	0.522	<0.07	<0.07	0.16	0.145	0.29	0.19
		g	1	7	2.02	1.10	0.43	0.238	<0.07	<0.07	0.09	0.08*	0.28	0.17
		ai/ha	1	14	0.56	0.298	0.14	0.088	<0.07	<0.07	<0.07	<0.07	0.23	0.165
もも (露地) 果肉 2005年	2	1,050	1	1	0.02	0.015	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		~600	1	3	0.02	0.012	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		g	1	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
		ai/ha	1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.013	<0.013	<0.013	<0.013	<0.011	<0.011
おうとう (施設) 果実 2005年	2	900~	1	1	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
		750 g	1	3	0.36	0.35	0.02	0.02	<0.013	<0.013				
		ai/ha	1	7	0.54	0.425	0.03	0.02	<0.013	<0.013				
			1	14	0.20	0.175	0.01	0.01*	<0.013	<0.013				
イチゴ (施設) 果実 2004年	2	375 g	1	1	0.92	0.72	0.06	0.045	<0.013	<0.013	0.038	0.032	0.011	0.011*
		ai/ha	1	3	0.65	0.482	0.05	0.035	0.024	0.014*	0.038	0.032	0.021	0.016
			1	7	0.36	0.29	0.04	0.022	0.024	0.016	0.038	0.026	0.021	0.021
茶 (露地) 荒茶 2004- 2005年	4	600 g	1	7	50.5	19.6	2.6	1.18	3.51	1.71	5.33	2.64	1.25	0.962
		ai/ha	1	14	2.9	1.1	0.2	0.138	0.85	0.40	0.38	0.222*	0.42	0.212*
			1	21-22	0.2	0.125	<0.1	<0.1	0.48	0.18*	<0.13	<0.13	0.11	0.11*
茶 (露地) 浸出液 2004- 2005年	4	600 g	1	7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.15	1.37	2.29	1.27	<0.11	<0.11
		ai/ha	1	14	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.48	0.30	0.25	0.16*	<0.11	<0.11
			1	21	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.24	0.158*	<0.13	<0.13	<0.11	<0.11

注) ・散布には30%フロアブル剤を使用した。

- ・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、*印を付した。
- ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を用いた。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児（1~6歳） (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
ナス	0.14	4.0	0.056	0.9	0.126	3.3	0.462	5.7	0.789
みかん	2.96	41.6	123	35.4	105	45.8	136	42.6	126
なつみかん	0.405	0.1	0.040	0.1	0.040	0.1	0.040	0.1	0.040
その他のかん きつ	0.22	0.4	0.088	0.6	0.132	0.1	0.022	0.1	0.022
りんご	0.505	35.3	17.8	36.2	18.3	30.0	15.1	35.6	18.0
なし	0.385	5.2	2.00	4.5	1.73	5.4	2.08	3.2	1.23
もも	5.05	0.5	2.52	0.7	3.54	4.0	2.02	0.1	0.50
おうとう	0.425	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042	0.1	0.042
イチゴ	0.72	0.3	0.216	0.4	0.288	0.1	0.072	0.1	0.072
茶	19.6	3.0	58.8	1.4	27.4	3.5	68.6	4.3	84.3
合計			205		156		224		231

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数シエノピラフェンの平均残留値のうち最大のものをを用いた(参照 別紙 3)。
 ・ff：平成10年~12年の国民栄養調査(参照 62~64)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シエノピラフェンの推定摂取量(μ g/人/日)
 ・スイカは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計量はしていない。
 ・その他のかんきつにはかぼすの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録シエノピラフェン：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 2 ラット体内における代謝試験（単回投与試験）（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 3 ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 4 シエノピラフェン及びBP2の比較代謝試験：日産化学工業株式会社、2006年、未公表
- 5 温州みかんにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 6 なすにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2005年、未公表
- 7 いちごにおける代謝試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 9 土壌表面光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 10 シエノピラフェンの土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 11 加水分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2005年、未公表
- 12 水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2006年、未公表
- 13 土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 14 作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、生物科学研究所、2004、2005年、未公表
- 15 ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 16 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 17 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2003年、未公表
- 18 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntington Life Sciences Ltd.、2004年、未公表
- 19 代謝物Bのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005年、未公表
- 20 代謝物Cのラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.、2005年、未公表

- 21 代謝物 D のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 22 代謝物 E のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
- 23 代謝物 I のマウスを用いた急性経口毒性試験: 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
- 24 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 25 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 26 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株)ボゾリサーチセンター、2004 年、未公表
- 27 マウスを用いた局所リンパ節による皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 28 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 29 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
- 30 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 31 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 32 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 33 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 34 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2006 年、未公表
- 35 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 36 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
- 37 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
- 38 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
- 40 ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成(UDS)試験 (GLP 対応) :

- Huntingdon Life Sciences、2006 年、未公表
- 41 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences、2004 年、未公表
 - 42 ラットを用いたコメットアッセイ-子宮、肝臓- : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 - 43 代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 44 代謝物 C の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 45 代謝物 D の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 46 代謝物 E の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 47 代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
 - 48 代謝物 B のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 49 代謝物 C のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 50 代謝物 D のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 51 代謝物 E のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Safeparm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
 - 52 ラットを用いた子宮肥大確認試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 - 53 ラットを用いたホルモン測定試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 - 54 ラットを用いた 4 週間反復投与による肝酵素活性影響試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 - 55 ラットを用いた 4 週間反復投与による子宮酵素活性影響試験 : 日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
 - 56 食品健康影響評価について : 第 181 回食品安全委員会資料 1-1 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryoul-1.pdf>)
 - 57 「シエノピラフェン」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 181 回会合資料 1-2 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryoul-2.pdf>)
 - 58 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai11/index.htm)
 - 59 シエノピラフェンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について : 日産化学工業株式会社、2007 年、未公表
 - 60 第 17 回食品安全委員会農薬調査会総合評価第二部会 (URL :

http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai17/index.htm)

61 第 32 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/kannjikai_dai32/index.htm)

62 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

63 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、
2001 年

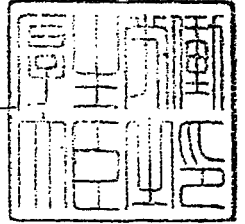
64 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、
2002 年



厚生労働省発食安第1206005号
平成 19 年 1 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ジチオピル

平成 20 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 12 月 6 日厚生労働省発食安第 1206005 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくジチオピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

ジチオピル

1. 品目名：ジチオピル (Dithiopyr)

2. 用途：除草剤

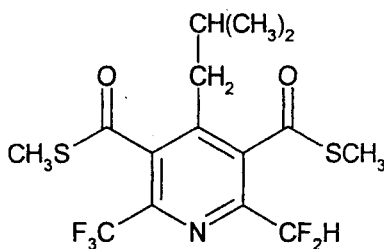
ピリジン系除草剤である。作用機構として、雑草の幼芽部や根部の生長点での細胞分裂を阻害することにより作用すると考えられている。

3. 化学名：

S, S'-dimethyl 2-difluoromethyl-4-isobutyl-6-trifluoromethylpyridine-3,5-dicarbothioate (IUPAC)

S, S'-dimethyl 2-(difluoromethyl)-4-(2-methylpropyl)-6-(trifluoromethyl)-3,5-pyridinedicarbothioate (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{15}H_{16}F_5NO_2S_2$

分子量 401.4

水溶解度 0.505mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10}Pow=4.43$ (18.5°C)

(メーカー提出資料より)

5. 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。

0.60%ジチオピル・1.5%シハロホップブチル・0.30%ピラゾスルフロンエチル粒剤

作物名	適用雑草名・病変名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) セリ ヒルムシロ (北陸、九州の普通期を除く) アオミドロ、藻類による表層はく離	移植後 5～20日 (ノビエ2.5葉期まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/日以下 但し、壤土は減水深 1.5cm/日以下)	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道
		移植後 5～20日 (ノビエ3葉期まで)	壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				東北
		移植後 5～15日 (ノビエ2.5葉期まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				関東・東山・東海の 普通期栽培地帯
			埴壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				関東・東山・東海の 早期栽培地帯
			埴壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				北陸
			壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				近畿・中国・四国の 普通期栽培地帯
			埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				九州の早期 栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				九州の普通期 栽培地帯

ジチオピルを含む農薬の総使用回数：1回

シハロホップブチルを含む農薬の総使用回数：3回以内

ピラゾスルフロンエチルを含む農薬の総使用回数：1回

6. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ジチオピル
- ・ 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3,5-ピリジンジカルボン酸 (代謝物ジアシッドIV)

② 分析法の概要

ジチオピル

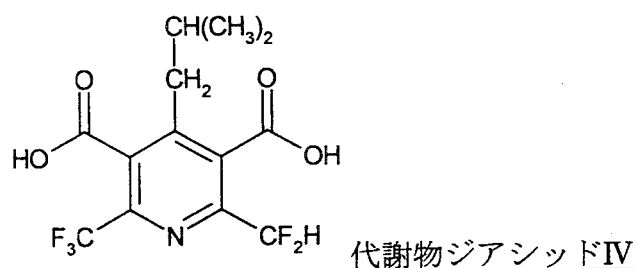
試料を水蒸気蒸留にかけた後、留液をヘキサンで抽出濃縮後、アルミナ/フロリジルカラム (2:1) にて精製し、ガスクロマトグラフィー (ECD) で定量する。

注) ECD: Electron Capture Detector (電子捕獲検出器)

代謝物ジアシッドIV

試料を HCl/アセトニトリルに一晩浸漬した後、振とう抽出、濃縮、酢酸エチルにて抽出後、NaOH 層に転溶後、酸性下で再び酢酸エチルにて抽出する。濃縮後、ジアゾメタンにてメチル化、アルミナ/フロリジル (2:1) カラムにて精製、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 0.002~0.005 ppm



(2) 作物残留試験結果

水稻

水稻 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.4% 粒剤を計 1 回散布 (6kg/10a) したところ、散布後 107~113 日の最大残留量^{注)}は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ジチオピル : <0.002、<0.002 ppm

代謝物ジアシッドIV : <0.002、<0.002 ppm

水稻 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.4% 粒剤を計 1 回散布 (6kg/10a) したところ、散布後 107~113 日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

ジチオピル : 0.008、0.018 ppm

代謝物ジアシッドIV : <0.005、0.006 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

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」)

7. 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^{注1)}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

本農薬が非食用作物として芝への適用があり、水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田PECTier2^{註2)}及び非水田PECTier1^{註3)}について算出したところ、水田PECTier2 は0.017ppb、非水田PECTier1 は0.0038ppb となったことから、水田PECTier2 の0.017ppb を採用した。

(2) 魚類濃縮性試験

本農薬について魚類濃縮性試験は、次のとおり2種類の魚種を用いて実施されている。

①ブルーギル

ピリジン環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したジチオピル (0.0062ppm) を用いた35日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。¹⁴C-放射能濃度分析及び代謝物の定性定量を実施した結果、魚体全身中の総残留放射能 (TRR) が90%平衡に達する推定時間は8.6日と算出された。試験水中および魚体全身中のTRRに占めるジチオピルの割合はそれぞれ72.7~98.0% (平均81.75%) 及び69.5~76.8% (平均73.2%) であった。本試験から求められるTRRとしてのBCFは、BCF_{ss}^{註4)} =760、BCF_k^{註5)} =780と算出された。これらの値はTRRに基づいて算出され、全ての代謝物を含むことから、試験水中および魚体全身のTRRに占めるジチオピルの割合を考慮し、ジチオピルとしてのBCFは、

$$\text{BCF}_{ss} \times \left\{ \frac{\text{(魚体全身中のジチオピルの平均\%)} }{\text{(試験水中のジチオピルの平均\%)}} \right\} \\ 760 \times (73.2\%/81.75\%) = 681 \text{ と算出された。}$$

②コイ

ピリジン環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したジチオピル (第1濃度区 : 0.0043ppm、第2濃度区 : 0.00044ppm) を用いた56日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したコイの魚類濃縮性試験が実施された。¹⁴C-放射能濃度分析及び代謝物の定性定量を実施した結果、TRRの90%平衡状態に達する推定時間は第1濃度区で5.8日、第2濃度区で9.6日であり、第1濃度区7~56日での試験水中および魚体全身中のTRRに占めるジチオピルの割合はそれぞれ84.4~89.7% (平均87.8%)、及び53.3~85.6% (平均68.3%) であった。同様に第2濃度区では、57.0%及び69.9%であった。本試験から求められるTRRとしてのBCFは、BCF_{ss} =790 (第1濃度区 : 7~56日)、1100 (第2濃度区 : 14~56日)、BCF_k =800 (第1濃度区)、1100 (第2濃度区) であった。

これらの値はTRRに基づき算出され、全ての代謝物を含むことから、水中および全身のTRRに占めるジチオピルの割合を考慮し、ジチオピルとしてのBCFは、

$$\text{BCF}_{ss} \times \left\{ \frac{\text{(魚体全身中のジチオピルの平均\%)} }{\text{(試験水中のジチオピルの平均\%)}} \right\} \\ \text{第1濃度区 : } 790 \times (68.3\%/87.8\%) = 615 \\ \text{第2濃度区 : } 1100 \times (69.9\%/57.0\%) = 1349 \text{ と算出された。}$$

なお、①及び②において、今回求められたBCF_kについては、排泄期間における代

謝物の経時的な定性・定量が実施されていないことから、ジチオピルとしてのBCF_kは算出しなかった。

(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：0.017ppb、BCF：1349 とした。

$$\text{推定残留量} = 0.017\text{ppb} \times (1349 \times 5) = 114.7 \text{ ppb} = 0.1147 \text{ ppm}$$

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) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品安心・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)

注4) BCF_{ss}：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

注5) BCF_k：被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF

9. 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号及び同法第24条第2項の規定に基づき、平成19年9月13日付け厚生労働省発食安第0913005号により食品安全委員会あて意見を求めたジチオピル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：0.362 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（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：0.0036 mg/kg 体重/day

10. 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。

11. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジチオピル本体のみ

作物残留試験において、ジチオピル及び代謝物ジアシッドIVの分析が行われているが、代謝物ジアシッドIVについては、玄米中において定量限界未満であることから、農産物の規制対象として規制対象として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、暴露評価対象物質としてジチオピルを設定している。

(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又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のジチオピル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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	10.8
幼小児 (1~6歳)	16.8
妊婦	10.1
高齢者 (65歳以上)	10.6

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。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。

ジチオピル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 (ppm) 【ジチオピル/代謝物ジアシッドIV】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.4%粒剤	6kg/10a散布	1回	113日	圃場A:<0.002/<0.002 圃場B:<0.002/<0.002
					107日	
水稻 (稲わら)	2	0.4%粒剤	6kg/10a散布	1回	113日	圃場A:0.008/<0.005 圃場B:0.018/0.006
					107日	

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「ジチオピル」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

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	0.01	0.1	○			<0.002(#), <0.002(#)
魚介類	0.2					

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、申請の範囲内で試験が行われていない。

ジチオピル推定摂取量 (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	0.01	1.9	1.0	1.4	1.9
魚介類	0.2	18.8	8.6	18.8	18.8
計		20.7	9.5	20.2	20.7
ADI比 (%)		10.8	16.8	10.1	10.6

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

高齢者及び妊婦については畜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。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 3年 4月 1日 初回農薬登録（芝）
平成12年 3月13日 食用作物初回登録（水稻）
平成17年11月29日 残留基準の告示
平成19年 8月31日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
平成19年 9月13日 厚生労働大臣から食品安全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 9月20日 食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年 9月25日 第9回農薬専門調査会確認評価第一部会
平成19年11月 9日 第31回農薬専門調査会幹事会
平成19年11月22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19年12月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 1月10日 食品安全委員会（報告）
平成20年 1月10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20年 1月30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 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○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 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人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 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 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 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 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)

ジチオピル

食品名	残留基準値 ppm
米	0.01
魚介類	0.2

ジチオピルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定に
対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の農薬ジチオピルの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成20年3月18日～平成20年4月16日

2. 現在までに寄せられた意見数

なし

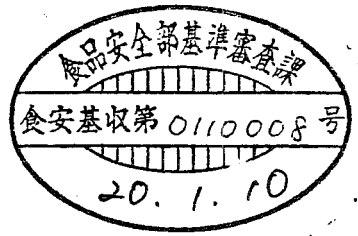
- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）
に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成20年3月31日～平成20年5月29日

2. 現在までに寄せられた意見数

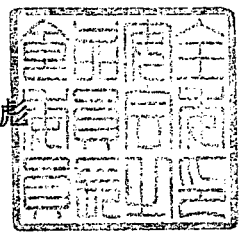
なし



府 食 第 29 号
平成 20 年 1 月 10 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913005 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたジチオピルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。
なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジチオピルの一日摂取許容量を 0.0036 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

ジチオピル

2008年1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	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) 薬物動態	6
(2) 排泄	6
(3) 胆汁排泄	7
(4) 体内分布	7
(5) 代謝物同定・定量	8
(6) ラット肝を用いた <i>in vitro</i> 代謝試験	8
2. 植物体内運命試験	9
(1) 水稻(土壌処理)	9
(2) 水稻(水耕処理)	9
(3) 土壌処理によるにんじん、きゅうり、小麦への吸収移行	10
3. 土壌中運命試験	10
(1) 好氣的土壌中運命試験(畑地土壌)	10
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	10
(3) 土壌表面光分解試験	11
(4) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び水田水)	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物残留試験	12
(1) 作物残留試験	12
(2) 魚介類における最大推定残留値	13
7. 一般薬理試験	13

8.	急性毒性試験	13
9.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
10.	亜急性毒性試験	14
	(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
	(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	15
	(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	16
11.	慢性毒性試験及び発がん性試験	16
	(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	16
	(2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)	16
	(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)①	16
12.	生殖発生毒性試験	17
	(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	17
	(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	17
	(3) 発生毒性試験(ラット)	18
	(4) 発生毒性試験(ウサギ)	19
13.	遺伝毒性試験	19
III.	食品健康影響評価	21
	・ 別紙1:代謝物/分解物略称	24
	・ 別紙2:検査値等略称	25
	・ 参照	26

<審議の経緯>

1991年	4月	1日	初回農薬登録（芝）
2000年	3月	13日	食用作物初回登録（水稻）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2007年	8月	31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	9月	13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0913005号）、 関係書類の接受（参照2~4）
2007年	9月	20日	第207回食品安全委員会（要請事項説明）（参照5）
2007年	9月	25日	第9回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照6）
2007年	11月	9日	第31回農薬専門調査会幹事会（参照7）
2007年	11月	22日	第216回食品安全委員会（報告）
2007年	11月	22日	より12月21日 国民からの御意見・情報の募集
2008年	1月	8日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年	1月	10日	第221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>

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	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

要 約

ピリジン系除草剤である「ジチオピル」(CAS No. 97886-45-8)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)、植物体内運命(水稻、にんじん、きゅうり及び小麦)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、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、ジチオピル投与による影響は主に肝臓に認められた。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0.362 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0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジチオピル

英名：dithiopyr (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S,S-ジメチル 2-ジフルオロメチル-4-イソブチル

-6-トリフルオロメチルピリジン-3,5-ジカルボチオエート

英名：S,S-dimethyl 2-difluoromethyl-4-isobutyl

-6-trifluoromethylpyridine-3,5-dicarbothioate

CAS (No. 97886-45-8)

和名：S,S-ジメチル 2-(ジフルオロメチル) -4-(2-メチルプロピル)-6-

(トリフルオロメチル) -3,5-ピリジンジカルボチオエート

英名：S,S-dimethyl 2-(difluoromethyl)-4-(2-methylpropyl)-6-

(trifluoromethyl)-3,5-pyridinedicarbothioate

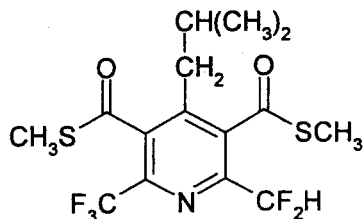
4. 分子式

$C_{15}H_{16}F_5NO_2S_2$

5. 分子量

401.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジチオピルは、ダウ・ケミカル日本株式会社により開発されたピリジン系除草剤であり、植物の幼芽部や根部の生長点での細胞分裂を阻害することによって作用する。日本においては1991年4月1日に非食用作物（芝）に初めて農薬登録され、2000年3月13日には食用作物（水稻）に対する登録を取得した。海外では米国、オーストラリア、韓国等において登録が取得されている。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。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

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、ジチオピルのピリジン環の4位の炭素を¹⁴Cまたは¹³Cで標識したもの（¹⁴C-ジチオピルまたは¹³C-ジチオピル）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合ジチオピルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 薬物動態

Fischer ラット（一群雌雄各3匹）に¹⁴C-ジチオピル及び¹³C-ジチオピルの混合物を単回経口投与（1、5、100及び1,000 mg/kg 体重）、単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）及び反復経口投与（5 mg/kg 体重、14日間連続）し、薬物動態試験が実施された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

単回経口投与時は、雄より雌で最高血中濃度が低い傾向があった。また用量が低い方が吸収、分布が早いことが示唆された。単回静脈内投与でも血中放射能濃度の減衰は2相性を示したが、反復経口投与時は1相性の減衰を示した。（参照2）

表1 血中放射能濃度推移

投与方法	単回経口							
	1		5		100		1000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間) *	6	4	8	4	6	6	12	8
C _{max} (µg/g) *	0.314	0.213	1.39	0.748	22.4	19.2	104	66.5
T _{1/2} (α) (時間)	4.1	2.9	7.3	3.4	4.8	4.2	11.6	10.6
T _{1/2} (β) (時間)	84	77	162	164	111	166	136	121
投与方法	反復経口**							
投与量(mg/kg 体重)	5							
性別	雄	雌						
T _{max} (時間) *	4	4						
C _{max} (µg/g) *	2.22	2.69						
T _{1/2} (時間)	65.4	71.2						

注) *: T_{max}はコンピューターフィッティングによる最適値として見積もった。

C_{max}は実測値での最高濃度

** : 反復経口投与における血中濃度推移は最終投与後の値である。

(2) 排泄

Fischer ラット（一群雌雄各2~3匹）に¹⁴C-ジチオピル及び¹³C-ジチオピルの混合物を単回経口投与（1、5、100及び1,000 mg/kg 体重）、単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）及び反復経口投与（5 mg/kg 体重、14日間連続）し、排泄試験が実施された。

尿中及び糞中の投与後240時間の排泄は表2に示されている。単回経口投与群ではいずれの用量群も排泄量が約90%TARに達するのに48~120時間を要した。（参照2）

表 2 投与後 240 時間の尿中及び糞中への排泄 (%TAR)

投与法	単回経口							
	1		5		100		1000	
投与量(mg/kg 体重)								
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	30.6	39.0	30.6	38.4	24.6	46.2	25.7	34.6
糞	70.2	62.3	67.4	60.0	67.3	55.9	67.0	58.1
投与法	単回静脈内				反復経口*			
投与量(mg/kg 体重)	5				5			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	37.5	50.4	32.3	43.0				
糞	53.7	43.7	56.0	46.5				

注) TAR : 総投与放射能 * : 反復経口では最終投与後 240 時間の排泄

(3) 胆汁排泄

胆管カニューレを装着した Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を、単回経口投与 (5 mg/kg 体重) 及び単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) し、胆汁排泄試験が実施された。

単回経口投与群では投与後 48 時間に 35.7~38.0%TAR が胆汁中に排泄された。尿中及び糞中への排泄はそれぞれ 4.7~6.7%TAR 及び 24.5~32.6%TAR であった。尿中排泄は、胆管カニューレを装着しない排泄試験[1. (2)]での尿中排泄 (27.7~34.0%TAR) と比べて少量であり、腸肝循環の存在が示唆された。

単回静脈内投与群では、胆汁試料のみ採取した。投与後 6 時間に 18.0~42.1%TAR が胆汁中に排泄された。(参照 2)

(4) 体内分布

Fischer ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に ^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を単回経口投与 (5 及び 1,000 mg/kg 体重)、単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 及び反復経口投与 (5 mg/kg 体重、14 日間連続) し、体内分布試験が実施された。

5 mg/kg 体重単回経口投与群では、投与 4 時間後には消化管を除くと肝 (5.3~6.3 $\mu\text{g/g}$) に次いで脂肪 (1.4~1.6 $\mu\text{g/g}$) に放射能濃度が高かった。肝の放射能濃度は時間とともに減少したが、脂肪では雌雄とも投与 24 時間後に最高値 (3.0~4.0 $\mu\text{g/g}$) に達し、その後減衰した。投与 168 時間後には脂肪に 0.2~1.3 $\mu\text{g/g}$ の放射能が検出された。

1,000 mg/kg 体重単回経口投与群でも脂肪への残留が見られ、投与 168 時間後の脂肪組織には 51.1~134 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

単回静脈内投与群では組織中の放射能濃度が最も高かったのはいずれの時点でも脂肪組織であった。投与 8 時間後に最高値 9.2~13.4 $\mu\text{g/g}$ となり、投与 168 時間後に 0.8~3.1 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

反復経口投与群の最終投与後の組織中の放射能濃度は、消化管を除くと脂肪組織で最も高く、最終投与 4~8 時間後に最高濃度 (9.0~13.9 $\mu\text{g/g}$) に達し、最終投与 168 時間後に 1.4~3.1 $\mu\text{g/g}$ の放射能が存在した。

いずれの投与群も、投与 168 時間後に脂肪組織以外の組織に有意な残留は見られ

なかった。

また排泄試験[1. (2)]において、投与48時間後あるいは240時間後の組織中放射能を測定した。48時間後には脂肪組織及び肝で放射能濃度が高く、投与240時間後には残留放射能が最も多かったのは脂肪組織 (0.1~3.6% TAR) であった。

(参照2)

(5) 代謝物同定・定量

体内分布試験[1. (4)]における尿、糞、血漿及び組織及び胆汁排泄試験[1. (3)]における胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には親化合物及び 19 種類の代謝物が同定された。親化合物は 0.8~2.3% TAR 存在した。全投与群で共通して認められたのは代謝物 B (II)、D (IV) 及び E (V) であった。各投与群の雌では代謝物 B が最も多く、13.2~19.2% TAR 存在したが、雄では代謝物 D 及び E が多く存在した。

糞中には親化合物及び 18 種類の代謝物が同定された。親化合物の存在量は投与群によって著しく異なり、最小値が単回静脈内投与群の雄で 1.5 % TAR、最大値が 1,000 mg/kg 体重単回経口投与群の雄で 44.5% TAR であった。全投与群に共通して認められたのは代謝物 B、C (III)、E、I (XXII) 及び J (XXIII) であったが、最も多かったのは代謝物 E で、7.7~16.2% TAR 検出された。

各組織に認められた主要成分は、血漿中で代謝物 B、脂肪で親化合物、肝で親化合物と代謝物 B、腎で代謝物 B であった。

胆汁中には、いずれの投与群でも親化合物は存在しなかった。主要代謝物は I 及び J であり、それぞれ 4.1~11.2% TAR 及び 7.8~20.5% TAR 存在した。また代謝物 K 及び L (XXXV 及び XXXVI) が同定され、これらは代謝物 I 及び J がさらに代謝されたものと考えられた。(参照 2)

(6) ラット肝を用いた *in vitro* 代謝試験

¹⁴C-ジチオピル及び ¹³C-ジチオピルの混合物、代謝物 B (II)、I (XXII) 及び J (XXIII) を SD ラット (雌雄) の肝細胞とともに培養し、*in vitro* 代謝試験が実施された。肝細胞を 24 時間培養した後の培地中には親化合物、代謝物 B、I 及び J が存在した。48 時間培養後には親化合物は減少し、代謝物 I 及び J の他、代謝物 C (III)、H (XII) など計 19 種類の代謝物が検出された。

グルタチオン及び NADPH 生成系存在下における雄ラット肝ホモジネートを用いた *in vitro* 代謝試験を実施したところ、1 時間で約 84.5% TAR のジチオピルが代謝され、代謝物 B、C、I 及び J が生成した。これらの代謝物の生成は酸化代謝に依存する酵素的反応と推定された。

ジチオピルのラットにおける推定代謝経路は、最初にチオメチル基が酸化されて生成したスルホキシド中間体からグルタチオン抱合を受けて代謝物 I 及び J を生じ、またスルホキシド中間体からモノアシッド (代謝物 B 及び C) が生じるものと考えられた。また代謝物 I 及び J のチオメチル基の酸化または加水分解的開裂により代謝物 K (XXXV) 及び L (XXXVI) が生じると考えられた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻 (田面水処理)

2.5~3 葉期の水稻 (品種: 米国 S-201) をポットに移植後、¹⁴C-ジチオピル及び¹³C-ジチオピルの混合物を 250 g ai/ha の用量で田面水に処理し、湛水条件で栽培して植物体内運命試験が実施された。

水稻試料中放射能濃度は表 3 に示されている。

表 3 水稻試料中放射能濃度

	残留放射能濃度 (mg/kg)			
	茎葉部	根部	田面水	籾
1 日後	1.65 (0.08)	0.149(0.009)	(4.77)	
14 日後	0.089(0.07)	0.064(0.02)	(0.165)	
出穂期	0.020(0.8)	0.043(0.9)	(0.004)	0.0009(0.003)
成熟期	0.025(0.7)	0.033(0.8)	(0.006)	—

注) 斜線: データなし —: 検出限界未満 () 内: %TAR

茎葉部及び根部に認められた主要成分は親化合物であった。処理 14 日後、出穂期及び成熟期に存在した親化合物は、茎葉部ではそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 31.5%、25.8%及び 8.9%、根部ではそれぞれ 75.6%、41.1%及び 26.1%であった。茎葉部及び根部では代謝物 B (II)、C (III) 及び D (IV) も同定されたが、いずれも 9.0%TRR 以下であった。

茎葉部において、代謝物 B 及び C は処理 14 日後にそれぞれ 6.2 及び 3.7%TRR 存在したが、成熟期にはそれぞれ 2.7 及び 1.9%TRR であった。一方、代謝物 D は処理 14 日後の 2.7%TRR から成熟期の 9.0%TRR に増加しており、ジチオピルが代謝物 B 及び C に代謝され、さらにこれらが代謝物 D に変換されることが示唆された。(参照 2)

(2) 水稻 (水耕処理)

¹⁴C-ジチオピルを 0.03、0.08、0.4 及び 0.8 mg/L で添加した培養液で 2.5 葉期の水稻 (品種: 米国 S-201) を水耕栽培し、植物体内運命試験が実施された。処理後の各試料中放射能分布は表 4 に示されている。

表 4 各試料中放射能分布 (%TAR)

処理量 (mg/L)	0.03				0.08				0.4				0.8			
	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部	栓	培養液	茎葉部	根部
処理 30 分後	17	69	0	31	22	61	0	29	7	67	0	23	5	61	0	28
6 時間後	19	60	0	69	18	51	0	53	11	55	0	61	8	57	0	59
1 日後	10	45	0	35	10	45	0	31	6	51	0	33	6	52	0	30
7 日後	44	20	3	54	33	12	2	42	23	22	2	34	28	19	1	34

注) 栓=ポリウレタンフォーム栓、揮発性物質捕集用

オートラジオグラフィを実施した結果と併せ、放射能の根部から茎葉部への移行性は極めて小さいことが示された。(参照 2)

(3) 土壌処理によるにんじん、きゅうり、小麦への吸収移行

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物をシルト質壤土に土壌混和処理し、2週間放置した後、にんじん及び小麦を播種、またはきゅうりを移植し、土壌中から作物への吸収移行試験が実施された。ジチオピルの処理量はにんじん及びきゅうりで 120 g ai/ha、小麦で 75 g ai/ha とした。

にんじんでは収穫期(播種 92 日後)の根部及び茎葉部に存在した放射能はそれぞれ 0.052 mg/kg 及び 0.022 mg/kg であった。根部及び茎葉部の主要成分は親化合物であり、それぞれ 87.0% 及び 51.6%TRR であった。

きゅうりでは収穫期(移植 55~76 日後)の果実中の放射能濃度は 0.001~0.002 mg/kg であった。

小麦では収穫期(播種 91~115 日後)に根部、茎葉部、籾殻及び種子中の放射能濃度がそれぞれ 0.262 mg/kg、0.093 mg/kg、0.040 mg/kg 及び 0.002 mg/kg であった。茎葉中には親化合物(8.3%TRR)、代謝物 B (II)、C (III)(合計で 8.2%TRR) 及び D (IV)(19.5%TRR) が存在した。

以上より、処理土壌から地上部へのジチオピルの移行はごく少量であると考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験(畑地土壌)

^{14}C -ジチオピルを 3 種類の海外土壌(砂壤土、シルト質壤土、埴土)及び 2 種類の国内土壌[火山灰・壤土(茨城)、水田及び畑地土壌]に 1.0 mg/kg の濃度で添加し、25°C、暗条件で好氣的畑地条件下における土壌中運命試験が実施された。

本試験条件下での推定半減期は砂壤土、シルト質壤土及び埴土でそれぞれ 625 日、523 日及び 639 日、茨城水田土壌及び畑地土壌でそれぞれ 2,300 日及び 1,130 日と算出された。

試験終了時(12 ヶ月後)における CO_2 発生量は最大で茨城水田土壌の 1.33% TAR であった。それ以外の揮発物質は 7.4~25.9% TAR と、土壌によって生成量が異なった。土壌における揮発物質は親化合物と分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) であったが、各分解物は 6% TAR 未満であり、親化合物が大部分を占めた。試験終了時で親化合物が 53.0~72.9% TAR 存在したほか、分解物 B、C 及び D が存在したが、分解物 D の 5.1% TAR が最大であった。(参照 2)

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

^{14}C -ジチオピルを海外土壌(埴土)及び国内土壌[火山灰・壤土(茨城県)、水田土壌]に 1.0 mg/kg の濃度で処理し、25°C、暗条件で好氣的湛水条件下における土壌中運命試験が実施された。

本試験条件下での推定半減期は埴土で 490 日、茨城水田土壌で 390 日と算出された。

試験終了時(9 ヶ月後)に生じた CO_2 は両土壌で 0.1% TAR 未満であった。 CO_2 以外に埴土及び壤土で生じた揮発物質は親化合物であり、それぞれ 29.4 及び

24.1% TAR であった。土壌中には試験終了時に親化合物が 49.2~50.9% TAR 存在したほか、分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) が存在したが、分解物 B の 3.3% TAR が最大であった。(参照 2)

(3) 土壌表面光分解試験

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を 1mm の厚さのシルト質壤土に滴下し、キセノンランプ光 (光強度: $1,980 \text{ W/m}^2$ 、測定波長: 300~750 nm) を連続照射して土壌表面光分解試験が実施された。

光分解はほとんど起こらず、分解物 B が 5% TAR 生成したのにとどまった。ジチオピルの推定半減期は 444 日と算出された。(参照 2)

(4) 土壌吸着試験

ジチオピルの 6 種類の土壌[埴土、砂壤土、壤土 (2 種類) 及びシルト質壤土 (2 種類)]を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.59~64.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 614~1,460 であった。

ジチオピルの分解物 B (II)、C (III) 及び D (IV) の土壌吸着試験がそれぞれ 4 種類の土壌[埴土、砂壤土、シルト質壤土 (2 種類)]を用いて実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は、分解物 B 及び C でそれぞれ 0~0.197 及び 0.064~0.196、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は分解物 B 及び C でそれぞれ 0~24.3 及び 4.1~26.5 であった。分解物 D は土壌に吸着されず、 K_{ads} 及び K_{oc} は 0 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を用い、pH 5.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液、滅菌脱イオン水及び滅菌水田水 (米国、pH 7.8) に約 1.0 mg/L となるように添加し、 25°C 、暗所条件下における加水分解試験が実施された。

試験期間中 (30 日間) に、pH 5.0 及び 7.0 の緩衝液、脱イオン水及び水田水中でジチオピルの分解は起こらなかった。pH 9.0 の緩衝液中では試験開始 30 日後に 2.0% TAR の分解物 B (II) が検出された。pH 9.0 における推定半減期は 1,050 日 (2.9 年) と算出された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び水田水)

^{14}C -ジチオピル及び ^{13}C -ジチオピルの混合物を滅菌リン酸緩衝液、フミン酸添加滅菌リン酸緩衝液及び滅菌水田水 (米国、pH 7.8) に 0.7 mg/L の濃度で添加し、 25°C においてキセノンランプ光 (光強度: $1,980 \text{ W/m}^2$ 、測定波長: 300~750 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

各試験区で、試験終了時 (照射約 5 日後) にジチオピルは 22.4~33.0% TAR 存在し、フミン酸添加及び非添加の緩衝液の間に有意な差はなかった。分解物として B (II) が 24.1~31.3% TAR、C (III) が 14.2~17.4% TAR、D (IV) が 4.4~11.9% TAR 及び F (VI) または G (VII) が 2.5~7.9% TAR 存在した。フミン酸非添加リン酸緩衝液中にのみ分解物 E (V) が検出 (4.7% TAR) された。

ジチオピルのリン酸緩衝液（フミン酸非添加）中、フミン酸添加リン酸緩衝液中及び水田水中の推定半減期はそれぞれ 17.6 日、20.6 日及び 16.7 日であった。水田水中の推定半減期を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 36.8 日であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（①茨城、②岩手）、沖積・砂壤土（福岡）、沖積・埴壤土（①山形、②広島、③熊本、④茨城）、火山灰・軽埴土（茨城）、洪積・埴壤土（大阪）を用いて、ジチオピル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
圃場試験	水田 土壌	240 ^G g ai/ha	沖積・埴壤土①	17 日
			火山灰・軽埴土	3 日以内
			沖積・埴壤土②	2 日以内
			沖積・埴壤土③	2 日以内
	畑地 土壌	850 ^{EC} g ai/ha	火山灰・埴壤土①	47 日
			沖積・砂壤土	35 日
		1020 ^{EC} g ai/ha ×1	火山灰・埴壤土①	5 日
			沖積・砂壤土	4 日
1020 ^{EC} g ai/ha ×2	火山灰・埴壤土②	65 日		
	沖積・砂壤土	37 日		
容器内 試験 (水分難揮 発性条件)	水田 土壌	0.24 mg/kg	火山灰・埴壤土②	43 日
			沖積・埴壤土①	233 日
			沖積・埴壤土④	204 日
			洪積・埴壤土	5 日
	畑地 土壌	1.0 mg/kg	火山灰・埴壤土	140 日
			沖積・砂壤土	55 日
容器内 試験 (水分易揮 発性条件)	水田 土壌	0.24 mg/kg	火山灰・埴壤土②	4 日
			沖積・埴壤土①	88 日
			沖積・埴壤土④	47 日
			洪積・埴壤土	13 日
	畑地 土壌	1.0 mg/kg	火山灰・埴壤土①	47 日
			沖積・砂壤土	5 日

*圃場試験では G:粒剤、EC:乳剤、容器内試験では純品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ジチオピル及び代謝物 D (IV) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 6 に示されている。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 2）

表 6 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)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					ジチオピル				代謝物 D			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水 稻 (玄米) 1987 年度	1	240 ^G	1	113	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	107	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
水 稻 (稲わら) 1987 年度	1		1	113	0.007	0.007	0.008	0.008	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
	1		1	107	0.019	0.018	0.019	0.018	0.006	0.006	<0.005	<0.005

注) G: 粒剤

(2) 魚介類における最大推定残留値

ジチオピル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。

ジチオピルの水産 PEC は 0.017 ppb、BCF は 1,100 (試験魚種: コイ)、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm であった。(参照 4)

7. 一般薬理試験

マウス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 7 に示されている。(参照 2)

表 7 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	無作用量 (mg/kg 体重)	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 雌雄 3	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	78.1	313	自発運動、体幹筋緊張 及び自律神経症状の 軽度な低下、立ち直り 反射及び腹筋緊張等 の異常、最高用量群で 2 例死亡
	一般状態 (Irwin 法)	日本 白色種 ウサギ 雄 3	0、313、 1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
呼吸・血圧・ 心電図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ 雄 3	雄 3	0、1,250、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

—: 作用量を設定できなかった。

※: 検体は全て 1% Tween80 水溶液に懸濁して用いた。

8. 急性毒性試験

ジチオピル及び代謝物 D (IV) を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 8 及び表 9 に示されている。(参照 2)

表 8 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	死亡、剖検例で胸水
	ICR マウス (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
吸入	Fischer ラット (雌雄各 10 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		症状、死亡例なし
		>5.98	>5.98	

表 9 急性毒性試験結果概要 (代謝物 D)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	運動失調、死亡例なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ジチオピルは眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(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)

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100、1,000 及び 5,000 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 10 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で Ht 及び Hb の減少等が、100 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.03 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (0.662 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(参照 2)

表 10 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、MCV、MCH 減少 ・ ALP、GGT、BUN、T.Bil 増加、TG、Cre 減少 ・ 肝及び腎の暗調化 ・ 副腎白色化 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 肺泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Ht、Hb、MCV、MCH 減少 ・ ALP、GGT、BUN 増加、TG、Cre 減少 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝及び腎の腫大、肝及び腎の暗調化 ・ 胆管増生

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht、Hb 減少 ・T.Chol 増加 ・尿比重、尿タンパク増加 ・肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量¹増加 ・肝腫大 ・び慢性肝細胞腫大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・腎限局性尿細管萎縮、尿円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿比重、尿タンパク増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大 ・腎限局性尿細管萎縮、尿円柱
100 ppm 以上	100 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞腫大
10 ppm		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 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000 及び 5,000 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。

5,000 ppm 投与群雌雄に腹部膨満の軽度な発生頻度の増加が認められたが、これは肝の著しい腫大によるものであると考えられた。5,000 ppm 投与群の雄 1 例が切迫と殺されたが、肝及び腎に病理組織学的変化が認められ、検体投与に起因する死亡であると考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄でび慢性肝細胞腫大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 1.16 mg/kg 体重/日、雌: 1.48 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) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・削瘦、体型小型化 ・体重増加抑制 ・Hb、MCH 減少 ・尿比重、尿タンパク減少 ・副腎絶対及び比重量増加 ・腎近位尿細管上皮細胞好酸性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦、体型小型化 ・体重増加抑制、摂餌効率低下 ・Ht、Hb、MCH 減少 ・T.Chol 増加 ・尿比重減少 ・腎絶対重量増加 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・腎近位尿細管上皮細胞好酸性化 ・副腎リポフスチン沈着
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌効率低下 ・ALT、AST、ALP、BUN 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・肝細胞空胞化、肝単細胞壊死、クッパー細胞内褐色色素沈着、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST、ALP、BUN 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・肝腫大 ・肝細胞空胞化、肝細胞壊死、クッパー細胞内褐色色素沈着、胆管増生

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)

100 ppm 以上	・肝暗調化 ・び慢性肝細胞腫大	・肝暗調化 ・び慢性肝細胞腫大
10 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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、1、10 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 12 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で肝の胆汁色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg であると考えられた。(参照 2)

表 12 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	・AST、ALP 増加、Alb、T.Chol 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胆汁うっ滞	・AST、ALP 増加、Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・胆汁うっ滞
10 mg/kg 体重/日以上	・肝暗調化 ・クッパー細胞及び毛細胆管内色素沈着	・肝暗調化 ・クッパー細胞及び毛細胆管内色素沈着
1 mg/kg 体重/日	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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、0.5、5 及び 25 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。

25 mg/kg 体重/日投与群雌雄に ALP の増加、肝絶対及び比重量の増加、肝腫大、胆嚢膨満、腎褐色色素沈着、胆嚢粘膜粘液分泌亢進が認められた。同群雄に肝暗調化が、同群雌に腎比重量増加が認められた。5 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄に肝褐色色素沈着が認められ、25 mg/kg 体重/日投与群では雌雄ともほぼ全動物に認められた。同群雌に肝暗調化が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝の胆汁色素沈着が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 90 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、100 及び 300 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 13 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。変異肝細胞巢の発生頻度の増加が認められたが、本試験において肝細胞腺腫及び肝癌の発生頻度の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 投与群の雌で慢性腎症が、100 ppm 以上投与群の雌雄で Alb、T.Chol の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄 : 0.362 mg/kg 体重/日、雌 : 0.433 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 13 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
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST、TP、A/G比、BUN、Ca、ALP増加、TG減少 ・肝及び腎絶対重量増加 ・変異肝細胞巣、巣状肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、BUN、Ca増加、TG減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・巣状肝細胞壊死 ・慢性腎症
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、T.Chol増加 ・肝及び腎比重量増加 ・肝スポンジ様のう胞化 ・慢性腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・Alb、T.Chol、ALT、TP、A/G比、P増加 ・尿タンパク増加 ・胆管増生
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18ヵ月間発がん性試験(マウス)

ICRマウス(一群雌雄各70匹)を用いた混餌(原体:0、3、30及び300 ppm)投与による18ヵ月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14に示されている。

30 ppm投与群の雌雄でも肝比重量の増加が認められたが、絶対重量の増加が認められず、また試験13週にのみ認められたことから一過性の変化であり、この用量では毒性影響と認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、300 ppm以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも30 ppm(雄:3.27 mg/kg体重/日、雌:3.77 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 マウス18ヵ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝暗調化、腫大及び表面の斑点 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝褐色色素沈着 ・胆管増生 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量増加 ・肝暗調化、腫大 ・小葉中心性及びび慢性肝細胞肥大 ・肝褐色色素沈着 ・副腎皮髄境界部褐色色素沈着
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)①

SDラット(一群雌雄各24匹)を用いた混餌(原体:0、25、250及び2,500 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15に示されている。

哺育0~4日に死亡または淘汰された児動物の剖検で、25 ppm以上投与群雌雄

(F₂の雄のみ 250 ppm 以上投与群) で肝の白色斑が認められた。25 ppm 投与群では対照群と発生頻度に有意差は認められなかったが、用量相関性が認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、親動物では 250 ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 25 ppm 以上投与群雌雄で肝白色斑が認められたので、無毒性量は親動物で 25 ppm (P 雄: 1.70 mg/kg 体重/日、P 雌: 1.91 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 2.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 2.26 mg/kg 体重/日)、児動物では 25 ppm 未満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 15 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

	投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・腎絶対重量増加 ・肝調化及び腫大 ・び慢性及び巣状肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・腎絶対重量増加 ・肝調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎絶対重量増加 ・肝調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対重量増加 ・肝調化及び腫大 ・び慢性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・限局性尿細管萎縮 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大
	250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝白色斑 ・び慢性肝細胞壊死 ・肝線維化、石灰沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞壊死 ・肝線維化、石灰沈着
	25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝白色斑 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝白色斑 	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝白色斑

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

児動物における無毒性量を知るために、SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、3 及び 10 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。

児動物では 3 ppm 投与群雌 (F₁) の 1 例で軽微な肝の白色斑が認められ、巣状肝細胞壊死であることが判明したが、10 ppm 投与群においては肝の異常は全く観察されなかったため、検体投与の影響と認められなかった。

本試験において、児動物に検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は児動物の雌雄で 10 ppm (P 雄: 0.66 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.749 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.815 mg/kg 体重、F₁ 雌: 0.868 mg/kg 体重) 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)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~16 日に強制経口 (原体: 0、30、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1 %カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児に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/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、30、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群で下痢、軟便あるいは白色ゼリー状糞の排泄及び摂餌量減少が 4 匹に認められた。これらのうち 1 匹が死亡し、1 匹が流産した。

胎児に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 150 mg/kg 体重/日、胎児で 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1.3. 遺伝毒性試験

ジチオピルの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた HGPRT 遺伝子座突然変異試験、染色体異常試験及び不定期 DNA 合成 (UDS) 試験及びげっ歯類を用いた小核試験が実施された。結果は表 16 に示されており、全て陰性であったことから、ジチオピルに遺伝毒性はないものと考えられた。

(参照 2)

表 16 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> DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17,M45 株)	200~20,000 µg/disk (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~5,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
		1~1,000 µg/7°レト (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	30~3,110 µg/7°レト (+/-S9)	陰性

	HGPRT 遺伝子座突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO) 細胞	10~300 µg/mL (-S9) 3~30 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) 細胞	1.0×10 ⁻⁵ ~1.0×10 ⁻³ M (-S9,24 時間及び 48 時間後に細胞採取) 1.0×10 ⁻⁵ ~1.0×10 ⁻³ M (+S9,12 時間及び 18 時間後に細胞採取)	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	Fischer ラット初代培養 肝細胞	①0.1~1,000 µg/mL ②10~1,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (一群雄 5 匹)	500,1,000,2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 時間後と殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ジチオピル」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、ジチオピルは脂肪に多く分布した。尿中及び糞中に同程度排泄され、尿中排泄には胆汁排泄を通じた腸肝循環の関与が示唆された。主要代謝物は B、C 及び D であった。

植物体内運命試験の結果、植物体内の主要成分は親化合物であり、代謝物は B、C 及び D も存在したがいずれも 10%TRR 未満であった。

ジチオピル及び代謝物 D を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。可食部（玄米）における残留値はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.094 ppm であった。

各種毒性試験結果から、ジチオピル投与による影響は主に肝臓に認められた。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ジチオピル（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 17 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 0.362 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 0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0036 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)	0.362 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 17 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、0.606、6.03、60.6、362 雌：0、0.662、6.62、67.0、379	雄：6.03 雌：0.662 雄：Ht 及び Hb の減少等 雌：T.Chol 増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、3、10、100、300 ppm 雄：0、0.109、0.362、3.63、 11.1 雌：0、0.129、0.433、4.33、 13.2	雄：0.362 雌：0.433 雌雄：Alb 及び T.Chol の増加等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験①	0、25、250、2,500 ppm P 雄：0、1.70、16.4、170 P 雌：0、1.91、18.6、187 F ₁ 雄：0、2.0、19.9、218 F ₁ 雌：0、2.26、22.5、230	親動物 P 雄：1.70 F ₁ 雄：2.0 P 雌：1.91 F ₁ 雌：2.26 児動物：25ppm 未満 親動物：体重増加抑制等 児動物：肝白色斑 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代 繁殖試験②	0、1、3、10 ppm P 雄：0、0.0654、0.201、0.66 P 雌：0、0.0741、0.223、0.749 F ₁ 雄：0、0.0787、0.237、 0.815 F ₁ 雌：0、0.0867、0.255、 0.868	児動物 P 雄：0.66 F ₁ 雄：0.815 P 雌：0.749 F ₁ 雌：0.868 親動物：毒性所見なし 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	0、30、300、1,000	母動物：300 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 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、10、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、1.16、11.8、116、611 雌：0、1.48、14.2、153、813	雄：1.16 雌：1.48 雌雄：び慢性肝細胞腫大等
	18ヵ月間 発がん性 試験	0、3、30、300 ppm 雄：0、0.314、3.27、32.2 雌：0、0.373、3.77、38.4	雄：3.27 雌：3.77 雌雄：肝絶対及び比重量増加 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、150、750	母動物：150 胎児：750 母動物：下痢、軟便等 胎児：毒性所見なし

			(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、30	雌雄：1 雌雄：肝胆汁色素沈着等
	1年間 慢性毒性試験	0、0.5、5、25	雌雄：0.5 雌雄：肝胆汁色素沈着
ADI			NOAEL：0.362 ADI：0.0036 SF：100
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性試験

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	(略称)	化学名
B	II (モノアジッド)	2-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-5-メチルチオカルボニル-6-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸
C	III (モノアジッド)	6-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-5-メチルチオカルボニル-2-トリフルオロメチル-3-ピリジンカルボン酸
D	IV (ジアジッド)	2-ジフルオロメチル-4-(2-メチルプロピル)-6-トリフルオロメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸
E	V (混合型ジアジッド)	3-ピリジンカルボン酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-(チオカルボキシ)-6-(トリフルオロメチル)
F	VI	3-ピリジンカルボン酸, 5,5'-(ジチオジカルボニル)ビス [2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)]
G	VII	3-ピリジンカルボン酸, 5-[[(2-アミノ-2-カルボキシエチル)チオ]カルボニル]-6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)
H	X II (チオアジッド X II)	3,5-ピリジンジカルボチオ酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-5-S-メチルエステル
I	XX II (グルタチオン抱合体 XX II)	グルタミン, N-[2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-[[[6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-[(メチルチオ)カルボニル]-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルボニル]チオ]メチル]-2-オキシエチル]
J	XX III (グルタチオン抱合体 XX III)	グルタミン, N-[2-[(カルボキシエチル)アミノ]-1-[[[2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-[(メチルチオ)カルボニル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジン]カルボニル]チオ]-メチル]-2-オキシエチル]
K	XXX V または XXX VI	5-[[[2-[(4-アミノ-4-カルボキシ-1-オキソブチル)アミノ]-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル]チオ]カルボニル]-2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボン酸
L	(GSH 抱合体・モノアジッド)	5-[[[2-[(4-アミノ-4-カルボキシ-1-オキソブチル)アミノ]-3-[(カルボキシメチル)アミノ]-3-オキソプロピル]チオ]カルボニル]-6-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-2-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボン酸

<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)]
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
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (還元型)
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 _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<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 農薬抄録ジチオピル（除草剤）（平成 19 年 8 月 17 日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社
- 3 食品健康影響評価について：第 207 回食品安全委員会資料 1-1（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-1.pdf>）
- 4 ジチオピルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 「ジチオピル」、「プロモブチド」及び「ペンシクロン」の食品安全基本法第 24 条第 1 項及び第 2 項に基づく食品健康影響評価について：第 207 回食品安全委員会資料 1-3（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai207/dai207kai-siryou1-3.pdf>）
- 6 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会（URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai9/index.html）
- 7 第 31 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_dai31/index.html）