

## (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0, 100, 1000, 2000 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験において、2000ppm投与群の雌雄で総コレステロールの増加、心比重量の増加、肝臓の暗調化、小葉中心性肝細胞肥大が、雄でクレアチニンホスホキナーゼの減少、アルブミン/グロブリン比の増加、肝及び腎比重量の増加が、雌で卵巣間質腺細胞の細胞質空胞化が、雌で死亡(1例、肝細胞壊死)、 $\gamma$ -GTPの増加、肝細胞単細胞壊死、副腎網状帯細胞の細胞質空胞化の増加傾向(有意差なし)が、1000ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肺における泡沫細胞の集簇の増加傾向(有意差なし)が、雄で摂餌量の減少、脳及び肺比重量の増加が、雌で肝及び腎比重量の増加が認められた。腫瘍性病変は認められなかった。

副腎及び卵巣の病理組織学的変化については、下記(3)の高純度品を用いた試験でコルチコステロンに有意な変化が認められなかったこと及び「14.その他の毒性試験」のラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験で血中ホルモン濃度に何ら影響が認められなかったことから、血中ホルモン濃度に影響しない程度の変化であると考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で100ppm(雄:5.56mg/kg体重/日、雌:6.45mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照25)

## (3) 90日間亜急性毒性試験(ラット、高純度品を用いた試験)

SDラット(一群雌雄各10匹、ただしホルモン測定群、対照群及び最高用量群のみ一群雌雄各6匹)を用いた混餌(高純度品:0, 70, 700, 2000, 3500ppm)投与による90日間亜急性毒性試験において、3500ppm投与群の雌雄で腎及び副腎比重量の増加、副腎網状帯空胞化、肺の泡沫細胞/好酸性細胞の集簇の増加(雌)及び増加傾向(雄)が、雄で平均赤血球色素量の増加、テストステロンの減少が、雌でエストラジオールの減少、肺比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎束状帯空胞化、副腎球状帯空胞減少、コリンエステラーゼの低値が、2000ppm以上投与群の雌雄で摂餌量の低下、リンパ球数の増加、リン脂質の増加が、雄で小葉中心性肝細胞肥大、平均赤血球容積の増加、 $\gamma$ -GTPの増加、肝、肺及び甲状腺比重量の増加が、雌で血小板数の増加、総コレステロールの増加、肝及び卵巣比重量の増加、卵巣間質腺細胞空胞化が、700ppm以上投与群の雌雄で平均体重の抑制、体重増加量の抑制が、雄で色素量及びヘマトクリット値の増加、アルブミン/グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の増加、肝細胞単細胞壊死病変の増加傾向、小葉周辺性肝細胞空胞化(700ppm投与群のみ)が、雌で白血球数の増加、 $\gamma$ -GTPの増加、肝細胞単細胞壊死、単核細胞浸潤が認められた。

本試験の3500ppm投与群でエストラジオール(雌のみ測定)及びテストステロン(雄のみ測定)の減少が認められたことについては、高用量における軽微な変化であり、内分泌系への影響は重篤なものではないと考えられる。また、70ppm及び700ppm投与群で認められたコリンエステラーゼの低値については、用量相関性が乏しいことから毒性学的な意義はないものと考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で70ppm(雄:4.68mg/kg体重/日、雌:5.37mg/kg体重/日)であると考えられる。(参照26)

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 12ヶ月間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0, 1.5, 5, 20, 80mg/kg 体重/日）投与による12ヶ月間慢性毒性試験において、80mg/kg 体重投与群の雌雄で平均赤血球ヘモグロビン量の減少が、雄で血糖値の増加が、雌で血小板の増加、肝比重量の増加が認められた。病理組織学的検査については、投与に関連した変化は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で20mg/kg 体重/日であると考えられる。（参照27）

### (2) 24ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（原体：0, 30, 100, 500, 1000ppm）投与による24ヶ月間慢性毒性／発がん性併合試験において、1000ppm 投与群の雌雄で自発運動量の増加が、雄でヘマトクリット値、血色素濃度及び赤血球数の減少、精巣比重量の増加が、雌で立ち上がり頻度の増加が、500ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で肝実重量の減少が、雌で脾褐色色素沈着が認められた。腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められるものはなかった。

本試験での無毒性量は雌雄で100ppm（雄3.40mg/kg 体重/日、雌4.10mg/kg 体重/日）であると考えられる。発がん性は認められない。（参照28）

### (3) 78週間発がん性試験（マウス）

ICRマウス（一群雌雄各52匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 50, 1000, 2500ppm）投与による78週間発がん性試験において、2500ppm 投与群の雄で精巣比重量の増加、雌で肝及び腎比重量の増加が、1000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。腫瘍性病変については対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。

2500ppm 投与群の雄で認められた精巣比重量の増加は対照群のデータが低いことにより有意差が認められたものであり、偶発的であると考えられる。

本試験での無毒性量は雌雄で50ppm（雄5.04mg/kg 体重/日、雌4.78mg/kg 体重/日）であると考えられる。発がん性は認められない。（参照29）

## 12. 繁殖毒性及び催奇形性試験

### (1) 繁殖試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各24匹）を用いた混餌（原体：0, 40, 200, 1000ppm）投与による2世代繁殖試験において、親動物では1000ppm 投与群で体重の減少（P雌、F<sub>1</sub>雄）、体重増加抑制（P雌、F<sub>1</sub>雌雄）、摂餌量（F<sub>1</sub>雄）の減少、脳（P雄）、甲状腺（P雌、F<sub>1</sub>雄）、卵巣（P）、肺（P雌）、腎臓（P雄、F<sub>1</sub>雄）、精巣（P）、精巣上体（P）及び精囊（F<sub>1</sub>）比重量の増加、脳（F<sub>1</sub>雌）、肝臓（P雄）及び脾臓（P雄、F<sub>1</sub>雄）の実重量減少、甲状腺の小型濾胞の増加（P雌、F<sub>1</sub>雌）、卵巣の間質腺細胞空砲化（F<sub>1</sub>）が、200ppm 投与群以上のP雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、F<sub>1</sub>雄で精巣比重量の増加が、F<sub>1</sub>雌で卵巣比重量の増加が認められた。また、膈開口の遅延がF<sub>1</sub>の200ppm 以上投与群及びF<sub>2</sub>の1000ppm 投与群で認められた。

児動物ではF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>ともに200ppm 投与群以上で体重増加抑制が認められた。

本試験の親動物の一般毒性、繁殖毒性及び児動物に対する無毒性量は、親動物及び児動物雌雄で 40ppm (P 雄 : 2.80mg/kg 体重/日、P 雌 : 3.11mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 3.40、F<sub>1</sub> 雌 : 3.62mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 30)

### (2) 催奇形性試験 (ラット)

妊娠 SD ラット (一群雌 24 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 10, 50, 250mg/kg 体重) 投与による催奇形性試験において、母動物では 250mg/kg 体重投与群で投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量の低下が、50mg/kg 体重投与群で投与期間中の体重増加抑制が認められた。胎児動物ではいずれの投与群においても、生存胎児数、胚・胎児死亡率、胎児体重、胎盤重量及び性比に影響は認められず、生存胎児における奇形及び変異の出現頻度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 10mg/kg 体重/日、胎児動物で 250mg/kg 体重/日であると考えられる。胚・胎児致死作用及び催奇形性は認められない。(参照 31)

### (3) 催奇形性試験 (ウサギ)

妊娠日本白色ウサギ (一群雌 25 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0, 15, 50, 150mg/kg 体重) 投与による催奇形性試験において、母動物では 150mg/kg 体重投与群で妊娠 15 日以降において体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、母動物の死亡 1 例、流産又は早産 4 例が観察されたが、これは摂餌量の著しい減少と体重減少に関連するものと考えられる。胎児動物では 150mg/kg 体重投与群の雌で胎児体重の低値が認められた。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児動物で 50mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 32)

## 13. 遺伝毒性試験

本剤の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来 CHO-K1-BH4 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、染色体異常試験以外は陰性であった (表 3)。CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、S9mix 存在下において、構造異常及び数的異常が認められたが、1) 出現頻度は 10%未満の低いものであること、2) 細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、3) *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び特に染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。(参照 33~37)

表 3 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験		対象	投与量 (mg/kg 体重)	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験(±S9)	TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株		陰性

	染色体異常試験(±S9)	チャイニーズ・ハムスター肺由来培養細胞 (CHL/IU)		弱陽性 (+S9)
	遺伝子突然変異試験(±S9)	チャイニーズ・ハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)		陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1(ICR)マウス 1 群雄 5 匹	500, 1000, 2000 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成試験	CD(SD)IGS BR ラット 1 群雄 4 匹	500, 1000, 2000 (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、+S9 : 代謝活性化系存在下

本剤の原体混在物である脱塩酸体については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、細菌を用いた復帰突然変異試験以外は陰性であった(表 4)。復帰突然変異試験で陽性と判定されているデータに関しては、TA1535 株の S9mix 存在下において、1500 µg/プレートの用量でのみ認められた反応であり、溶媒対照値の 2 倍程度で、用量相関性も再現性も明確でない。また V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験における陰性反応とマウスを用いた小核試験における陰性反応を考えあわせると、生体にとって特段問題となるものではないと考える。(参照 38~40)

表 4 遺伝毒性試験結果概要 (脱塩酸体)

試験		対象	投与量(mg/kg 体重)	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験(±S9)	TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株		弱陽性 TA1535(+S9)
	遺伝子突然変異試験(±S9)	チャイニーズ・ハムスター肺由来細胞 (V79)		陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	CD-1(ICR)マウス 1 群雄 5 匹	500, 1000, 2000 (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、+S9 : 代謝活性化系存在下

本剤の代謝分解物 (S-1812-DP) については細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、試験結果は陰性であった(表 5)。(参照 41)

表 5 遺伝毒性試験結果概要 (代謝分解物)

被験物質	試験	対象	結果
代謝分解物 S-1812-DP	復帰突然変異試験 (±S9)	TA100, TA98, TA1535, TA1537, WP2uvrA 株	陰性

注) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. 生体機能影響試験

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）を用いた経口（原体：600, 2000mg/kg 体重）投与による一般薬理試験において、本剤投与による一般症状及び行動に対する影響は認められなかった。また、ビーグル犬（一群雄 4 匹）を用いた十二指腸内（80, 400, 2000mg/kg 体重）投与による一般薬理試験においては、400mg/kg 体重投与群以上で呼吸数及び血圧に影響を及ぼす可能性が示された。（参照 42）

#### 15. その他の毒性試験

本剤の各種ホルモンレセプター（エストロゲン、アンドロゲン及び甲状腺ホルモンレセプター）に対する直接作用があるかどうか調べる目的で、ER $\alpha$ 、AR 及び TR $\alpha$ を用いたレポータージーンアッセイ試験を行った。試験結果から、本剤の ER $\alpha$ 、AR 及び TR $\alpha$ レセプターに対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用は陰性と判定した。（参照 43）

本剤のステロイド合成系への影響を検討するため、ラット性ホルモン生合成系に対する影響検討試験を行った。試験結果から、本剤は 3 $\mu$ M 以上で精巣の性ホルモン生合成過程に影響を与え、その作用は非常に弱い 17 $\beta$ -HSD 活性阻害を介したテストステロン合成阻害であることが明らかとなった。（参照 44）

SD ラット（一群雄各 8 匹、雌 16 匹）を用いた混餌（原体：0, 100, 500, 1000, 2000ppm）投与によるホルモン検討試験において、2000ppm 投与群の雌雄で肝比重量の高値、雄で前立腺（背側葉）比重量の低値、雌で卵巣間質腺細胞空胞化が認められたが、血中ホルモン（雄：コルチコステロン、テストステロン、雌：エストラジオール、プロゲステロン）やその他の関連器官には影響が認められず、内分泌系へ重篤な影響を及ぼさないと考えられる。また、500ppm 以上投与群の雄及び 1000ppm 以上投与群の雌で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 100ppm (5.5mg/kg 体重)、雌で 500ppm (29.5mg/kg 体重) と考えられる。（参照 45）

### Ⅲ. 総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「ピリダリル」の評価を実施した。

代謝試験は、本剤のフェニル環部分を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (P 環標識体)、プロペニル基部分を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (Pro 標識体) 及びピリジル基部分を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (Pyr 標識体) を用いて実施されている。

ラットを用いた動物代謝試験において、血漿中濃度は単回投与 6~24 時間後に最高に達した。主な排泄経路は糞中であつたが、Pro 標識体では呼気中から 11~12%排泄された。組織中の濃度は、脂肪中、副腎中において比較的高濃度であつた。組織中放射能の消失半減期は、P 環標識体ではほとんどの組織で 1~3 日、Pro 標識体では P 環標識体より長く、いずれの標識体でも性差は認められなかつた。糞中から検出された主要代謝物は S-1812-DP であつた。主要代謝経路は、ジクロロプロペニル基の酸化及び脱離であり、他にピリジル基 3 位の水酸化、エーテル結合の開裂、ピリジル基 N-メチル化、グルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化が認められた。Pro 標識体の組織残留濃度が P 環標識体より高かつたが、その理由は、プロペニル基の酸化開裂生成物が最終的にはアミノ酸等の生体成分となり生体組織に分布したためであると考えられた。

はくさい、トマト及びイチゴを用いた植物体内運命試験を実施したところ、植物体内でほとんど代謝を受けないものと考えられた。また、イチゴ処理葉・果実から非処理葉・果実への移行は認められなかつた。

土壌中運命試験を実施したところ、土壌中半減期は 93.3 日~174.3 日であつた。

水中光分解試験を実施したところ、北緯 35 度、春における自然太陽光下の半減期は、3.5~9.1 日であつた。

キャベツ、はくさい、レタス、だいこん、ねぎ、なす、トマト、ピーマン及びいちごを用いて、ピリダリルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されている。その結果、最高値は、150g a.i./ha で 1 回散布し、最終散布後 3 日目に収穫したレタスの 6.77ppm であつたが、7 日目、14 日目にはそれぞれ 1.64ppm、0.40ppm と減衰した。また、だいこんの葉部では各使用条件で 0.24~4.22ppm が検出されたが、根部ではほとんど検出限界以下であり、移行性はないものと考えられた。

火山灰埴壤土、未固結堆積岩埴壤土及び未固結堆物地質埴壤土を用いて、ピリダリル及び 2 種類の代謝物を分析対象化合物として土壌残留試験 (容器内及び圃場) を実施したところ、推定半減期は、ピリダリルとして 78~361 日、ピリダリルと代謝物の合量として 82~361 日以上であつた。

本剤の急性経口  $\text{LD}_{50}$  及び経皮  $\text{LD}_{50}$  はラット  $>5,000\text{mg/kg}$  体重、吸入  $\text{LC}_{50}$  はラットで  $>2.01\text{mg/L}$  であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで  $4.68\text{mg/kg}$  体重/日、イヌで  $10\text{mg/kg}$  体重/日であつた。

ラット及びイヌを用いた試験で認められた肺毒性の発生 (肺動脈の肥厚など) については、本剤投与による血管内皮への傷害性作用により、血液透過性が亢進したことが原因となり、水腫や浮腫が認められたと考えられる。

また、申請者は、ラットにおいて認められた肺における泡沫細胞及び好酸性細胞の集簇

については、血液透過性が亢進した結果、「ピリダリルあるいは代謝物が肺胞に浸出し、肺胞マクロファージに貪食され、組織学的に大型の泡沫細胞として観察される」と考察しているが、当専門調査会は、この現象は、高用量投与群のみに認められた反応であり閾値が想定できること、ピリダリル等が肺胞に浸出するとの直接的な根拠はなく、ラットは他の動物より肺の泡沫細胞等が集簇しやすいこと等の理由から、他の二次的な反応に起因する可能性があるものと考えられる。

ラットでは卵巣及び副腎の内分泌臓器に空胞化が認められたため、ホルモンレセプターに対する直接作用、ホルモンの生合成、性ホルモンの測定に関する試験が実施され、それらの結果、本剤の内分泌系の影響は重篤でないと考えられる。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 3.40mg/kg 体重/日、マウスで 4.78mg/kg 体重/日、イヌで 20mg/kg 体重/日であると考えられる。発がん性は認められない。

繁殖試験では 200ppm 以上投与群の雌で性成熟の遅延がみられたが、繁殖成績に本剤の影響は認められなかった。また、甲状腺の小型濾胞増加が経産雌ラットで認められたが、分娩後のラットでは、哺育期間中抑制されていた甲状腺機能が、離乳後急速に回復することが報告されており、このような生理的な変動が、本所見の発現頻度に影響している可能性があるかと推測された。本試験で得られた無毒性量は 2.80mg/kg 体重/日であると考えられる。

催奇形性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児動物で 250mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児動物で 50mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、染色体異常試験以外は陰性であった。染色体異常試験では、S9mix 存在下において、構造異常並びに数値異常が認められたが、1) 出現頻度は 10%未満の低いものであること、2) 細胞毒性が認められる濃度での陽性反応であること、3) *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験及び特に染色体異常を指標とするマウスを用いた小核試験の結果が陰性であることから、生体にとって特段問題となるものではないと考えられる。

脱塩酸体については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が行われており、細菌を用いた復帰突然変異試験以外は陰性であった。復帰突然変異試験で TA1535 株に認められた陽性反応は、用量相関性も再現性も明確でない。また、遺伝子突然変異試験における陰性反応と小核試験における陰性反応を考えあわせると、生体にとって特段問題となるものではないと考える。

代謝分解物 (S-1812-DP) の細菌を用いた復帰突然変異試験において、試験結果は陰性であった。

各試験における無毒性量は表 6 のとおりである。

表 6 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雄：10mg/kg 体重/日 雌：10mg/kg 体重/日	
	12 ヶ月間慢性毒性試験	雄：20mg/kg 体重/日 雌：20mg/kg 体重/日	
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄：5.56mg/kg 体重/日 雌：6.45mg/kg 体重/日	
	90 日間亜急性毒性試験 (高純度品)	雄：4.68mg/kg 体重/日 雌：5.37mg/kg 体重/日	
	24 ヶ月間慢性毒性／発がん性 併合試験	雄：3.40mg/kg 体重/日 雌：4.10mg/kg 体重/日	発がん性は 認められない
	繁殖試験	P 雄：2.80mg/kg 体重/日 P 雌：3.11mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雄：3.40mg/kg 体重/日 F <sub>1</sub> 雌：3.62mg/kg 体重/日	繁殖毒性は認 められない
	催奇形性試験	母動物：10 mg/kg 体重/日 胎児動物：250mg/kg 体重/日	催奇形性は 認められない
マウス	78 週間発がん性試験	雄：5.04mg/kg 体重/日 雌：4.78mg/kg 体重/日	発がん性は 認められない
ウサギ	催奇形性試験	母動物：50mg/kg 体重/日 胎児動物：50mg/kg 体重/日	催奇形性は 認められない

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日摂取許容量 (ADI) を設定した。

規制対象物質	ピリダリル本体
ADI	0.028mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.80mg/kg 体重/日
(安全係数)	100