

水質汚濁に係る農薬登録保留基準として
環境大臣の定める基準の設定に関する資料
(案)

資料目次

	農薬名	基準設定	ページ
1	オキシ銅（有機銅）	既登録	1
2	ピロキサスルホン	新規	5
3	フルプロパネートナトリウム塩 （テトラピオン）	既登録	9
4	プロパルギット（BPPS）	既登録	13

平成26年3月18日

環境省水・大気環境局土壌環境課農薬環境管理室

評価農薬基準値（案）一覧

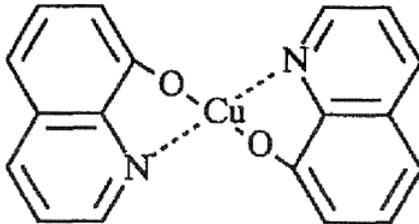
農薬名	基準値案 (mg/L)
1 オキシシン銅（有機銅）	0.02 mg/L
2 ピロキサスルホン	0.05 mg/L
3 フルプロパネートナトリウム塩 （テトラピオン）	0.01 mg/L
4 プロパルギット（BPFS）	0.026 mg/L

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

オキシシン銅（有機銅）

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	ビス（キノリン-8-オラト）銅				
分子式	C ₁₈ H ₁₂ CuN ₂ O ₂	分子量	351.8	CAS NO.	10380-28-6
構造式					

2. 作用機構等

オキシシン銅は、銅イオンがオキシシン（8-キノリノール）とキレート結合した構造の殺菌剤であり、その作用機構は、脱水素酵素のSH基の阻害である。

本邦での初回登録は1964年である。

製剤は粒剤、水和剤、塗布剤が、適用農作物等は麦、果樹、野菜、いも、花き、樹木、芝等がある。

原体の国内生産量は、263.8 t（平成22年度*）、345.5 t（平成23年度）、360.7 t（平成24年度）、であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧・2013・（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性等

外観・臭気	暗黄緑色粉末個体、無臭	土壌吸着係数	土壌への吸着性が強いいため測定不能
融点	>300℃	オクタノール ／水分配係数	logPow = 2.46 (25℃)
沸点	熱分解のため測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	4.60 × 10 ⁻⁸ Pa (25℃)	密度	1.7 g/cm ³ (20℃)
加水分解性	半減期 1 年以上 (pH5、7 及び 9 ; 25℃)	水溶解度	1.04 mg/L (20℃)
水中光分解性	半減期 9.2 日 (東京春季太陽光換算 50 日) (滅菌蒸留水、pH5.77、25℃、535.2 W/m ² 、300–800 nm) 7.9 日 (東京春季太陽光換算 43 日) (滅菌自然水、pH6.91、25℃、535.2 W/m ² 、300–800 nm) 1 日 (滅菌自然水、25℃、870 W/m ² 、300–800 nm) 14 日 (滅菌蒸留水、25℃、870 W/m ² 、300–800 nm) 2 日 (自然水、25℃、870 W/m ² 、300–800 nm)		

II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.01 mg/kg 体重/日
食品安全委員会は、平成 25 年 4 月 22 日付けで、オキシシン銅の ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。 なお、この値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験及び 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量 1 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除して設定された。	

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	①80 %水和剤 ②80 %水和剤	I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	①64,000 ②40,000
使用方法	散 布	N_{app} : 総使用回数（回）	5
適用農作物等	芝	A_p : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	①2,000 L/10a ¹⁾ ②1,000 L/10a ²⁾		
総使用回数	①3 回 ②2 回		
地上防除/航空防除	地 上		

¹⁾ 希釈液（希釈倍数 250 倍）として。

²⁾ 希釈液（希釈倍数 200 倍）として。

※オキシシン銅を含む農薬の総使用回数が 5 回以内となっているが、①の剤の最大使用回数が 3 回であるため、②の剤を 2 回使用したとして PEC を算出した。

2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時(Tier1)	0.004105 …
うち地表流出寄与分	0.004089 …
うち河川ドリフト寄与分	0.000016 …
合 計 ¹⁾	0.004105 … ≒ <u>0.0041 (mg/L)</u>

¹⁾ 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

IV. 総合評価

1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

登録保留基準値	0.02 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
0.01 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.0266...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 1 桁（ADI の有効数字桁数）とし、2 桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 ¹⁾	なし
水質要監視項目 ²⁾	0.04 mg/L
水質管理目標設定項目 ³⁾	0.04 mg/L
ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾	0.4 mg/L
WHO 飲料水水質ガイドライン ⁵⁾	なし

¹⁾ 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

²⁾ 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値（対象農薬）。

⁴⁾ 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

⁵⁾ Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 PEC = 0.0041 (mg/L)であり、登録保留基準値（案）0.02 (mg/L)を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬推定一日摂取量と対 ADI 比¹⁾

農薬推定一日摂取量(mg/人/日)	対 ADI 比 (%) ²⁾
0.16	31

¹⁾ 食品経由の農薬推定一日摂取量と対 ADI 比の出自は、平成 26 年 2 月 20 日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料(有効数字 2 桁)

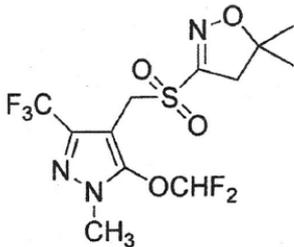
²⁾ 国民平均の数値

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

ピロキサスルホン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	3- [5- (ジフルオロメトキシ) - 1-メチル- 3- (トリフルオロメチル) ピラゾール- 4-イルメチルスルホニル] - 4, 5-ジヒドロ- 5, 5-ジメチル- 1, 2-オキサゾール				
分子式	C ₁₂ H ₁₄ F ₅ N ₃ O ₄ S	分子量	391.3	CAS NO.	447399-55-5
構造式					

2. 作用機構等

ピロキサスルホンは、イソキサゾリン環を有する除草剤であり、その作用機構は、植物のワックス層（クチクラ）等の構造を構成する成分である超長鎖脂肪酸の合成阻害と考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用農作物等は芝として、登録申請されている。

3. 各種物性等

外観・臭気	白色固体（結晶）、わずかな特異臭	土壌吸着係数	$K_{pads_{OC}} = 38 - 66$ (25°C ; 日本土壌) $K_{pads_{OC}} = 57 - 110$ (25°C ; 米国土壌)
融点	130.7°C	オクタノール／水分配係数	$\log Pow = 2.39$ (25°C、pH8.7)
沸点	362.4°C	生物濃縮性	—
蒸気圧	2.4×10^{-6} Pa (25°C)	密度	1.6 g/cm ³ (21°C)
加水分解性	半減期 1 年以上(pH5、7 及び 9 ; 25°C)	水溶解度	3.49 mg/L (20°C)
水中光分解性	半減期 124 日 (滅菌緩衝液、pH7、25°C、296.2—378.6 W/m ² 、300—800 nm) 1,155—1,386 時間 (東京春季太陽光換算 276—332 日) (滅菌自然水、pH7.9、25°C、44.64 W/m ² 、300—400 nm)		

II. 安全性評価

非食用農薬許容一日摂取量（非食用農薬 ADI）	0.02 mg/kg 体重/日
<p>ピロキサスルホンの各種試験成績の評価結果に基づき、ピロキサスルホンの非食用農薬 ADI（案）を 0.02 mg/kg 体重/日と設定する。¹⁾</p> <p>なお、この値はイヌを用いた90日間及び1年間反復経口投与毒性試験における無毒性量 2 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して設定された。</p>	

¹⁾ 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI（案）を設定した（資料5-1参照）。

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	85 %水和剤	I : 単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	850
使用方法	全面土壌散布	N_{app} : 総使用回数（回）	1
適用農作物等	芝	A_p : 農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	100 g/10a		
総使用回数	1 回		
地上防除/航空防除	地 上		

2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 (Tier1)	0.00001872 …
うち地表流出寄与分	0.00001867 …
うち河川ドリフト寄与分	0.00000005 …
合 計 ¹⁾	0.00001872 … ÷ <u>0.000019 (mg/L)</u>

¹⁾ 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

IV. 総合評価

1. 水質汚濁に係る登録保留基準値（案）

登録保留基準値	0.05 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.02 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ / } 2 \text{ (L/人/日)} = 0.0533 \text{ (mg/L)}$	
非食用農薬 ADI	平均体重 10 %配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 1 桁（ADI の有効数字桁数）とし、2 桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 ¹⁾	なし
水質要監視項目 ²⁾	なし
水質管理目標設定項目 ³⁾	なし
ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾	なし
WHO 飲料水水質ガイドライン ⁵⁾	なし

¹⁾ 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」（昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号）第 4 号に基づき設定された基準値。

²⁾ 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

⁴⁾ 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」（平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知）において設定された指針値。

⁵⁾ Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 PEC = 0.000019 (mg/L)であり、登録保留基準値（案）0.05 (mg/L)を超えないことを確認した。

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料
フルプロパネートナトリウム塩 (テトラピオン)

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸ナトリウム				
分子式	C ₃ HF ₄ NaO ₂	分子量	168.0	CAS NO.	22898-01-7
構造式	$ \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{COONa} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array} $				

2. 作用機構等

フルプロパネートナトリウム塩は、フッ素を含む有機酸の除草剤であり、その作用機構は、イネ科植物の発芽時に L-アスパラギン酸 α 脱炭酸酵素の反応を阻害することによるものと考えられている。本邦での初回登録は 1969 年である。

製剤は粒剤、粉粒剤及び液剤が、適用農作物等は樹木類がある。

原体の輸入量は、60.0 t (平成 22 年度*)、60.0 t (平成 24 年度) であった。

※年度は農薬年度 (前年10月～当該年9月)、出典：農薬要覧・2013・(社)日本植物防疫協会)

3. 各種物性等

外観・臭気	白色結晶、無臭	土壌吸着係数	土壌吸着性なし（21℃）
融点	183.1–183.7℃	オクタノール ／水分配係数	< -1.9
沸点	260℃以上で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	< 3.6×10^{-6} Pa（25℃）	密度	2.0 g/cm ³ （20℃）
加水分解性	半減期 ≥ 1 年（pH4、7、9；25℃）	水溶解度	> 1.37×10^6 mg/L（25℃）
水中光分解性	半減期 7 日間安定 （滅菌緩衝液、pH5、7、9、20℃、250 W/m ² 、290–800 nm） 14 日間安定 （滅菌自然水、25℃、36.5–400 W/m ² 、300–800 nm）		

II. 安全性評価

非食用農薬許容一日摂取量（非食用農薬 ADI）	0.005 mg/kg 体重/日
<p>フルプロパネートナトリウム塩の各種試験成績の評価結果に基づき、フルプロパネートナトリウム塩の非食用農薬 ADI（案）を 0.005 mg/kg 体重/日と設定する。¹⁾</p> <p>なお、この値はラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験における無毒性量 5 mg/kg 体重/日を安全係数1,000で除して設定された。</p>	

¹⁾ 本剤は、食用農作物への適用が申請されておらず、登録申請に伴う食品安全委員会による食品健康影響評価は行われていない。このため、非食用農作物専用農薬安全性評価検討会において非食用農薬 ADI（案）を設定した（資料5-2参照）。

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度（水濁 PEC）

1. 非水田使用時の水濁 PEC（Tier1）

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	①10%粒剤 ②30%液剤	I ：単回の農薬使用量（有効成分 g /ha）	①20,000 ②15,000
使用方法	①全面均一散布 ②雑草茎葉散布 又は全面土壌散布	N_{app} ：総使用回数（回）	① 1 ② 1
適用農作物等	樹木等	A_p ：農薬使用面積（ha）	37.5
農薬使用量	①20 kg/10a ②5 L/10a		
総使用回数	① 1 回 ② 1 回		
地上防除/航空防除	地 上		

2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時（Tier1）	0.0006199 …
うち地表流出寄与分	0.0006190 …
うち河川ドリフト寄与分	0.0000009 …
合 計 ¹⁾	0.0006199 … ÷ <u>0.00062 (mg/L)</u>

¹⁾ 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

IV. 総合評価

1. 水質汚濁に係る登録保留基準値 (案)

登録保留基準値	0.01 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
$0.005 \text{ (mg/kg 体重/日)} \times 53.3 \text{ (kg)} \times 0.1 \text{ (10\% 配分)} \div 2 \text{ (L/人/日)} = 0.0133\dots \text{ (mg/L)}$	
非食用農薬 ADI	平均体重 10%配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準値は有効数字 1 桁 (ADI の有効数字桁数) とし、2 桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 ¹⁾	なし
水質要監視項目 ²⁾	なし
水質管理目標設定項目 ³⁾	なし
ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾	なし
WHO 飲料水水質ガイドライン ⁵⁾	なし

¹⁾ 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」(昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号) 第 4 号に基づき設定された基準値。

²⁾ 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値。

⁴⁾ 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」(平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知)において設定された指針値。

⁵⁾ Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

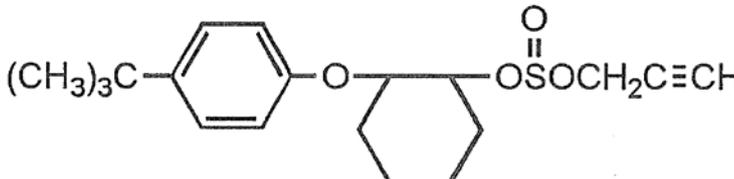
水濁 PEC = 0.00062 (mg/L)であり、登録保留基準値 (案) 0.01(mg/L)を超えないことを確認した。

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する資料

プロパルギット（BPPS）

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	2-（4-ターシャリーブチルフェノキシ）シクロヘキシル=プロパー-2-イニル=スルフィト				
分子式	C ₁₉ H ₂₆ O ₄ S	分子量	350.5	CAS NO.	2312-35-8
構造式					

2. 作用機構等

プロパルギット（BPPS）は、亜硫酸エステル構造を持つ殺ダニ剤であり、その作用機構は、ミトコンドリアのATPアーゼ阻害及びモノアミン酸化酵素阻害である。本邦での初回登録は1967年である。

製剤は水和剤、乳剤が、適用農作物等は果樹等がある。

原体の輸入量は9.0 t（平成22年度*）、13.1 t（平成23年度）、22.3 t（平成24年度）であった。

※年度は農薬年度（前年10月～当該年9月）、出典：農薬要覧・2013・（社）日本植物防疫協会

3. 各種物性等

外観・臭気	黄褐色粘稠な油状液体、甘味臭	土壌吸着係数	試験溶液への溶解が検出限界値より低いため、測定不能
融点	0℃ (流動点)	オクタノール／水分配係数	logPow = 5.70
沸点	210℃で分解のため測定不能	生物濃縮性	BCF _{ss} = 775 (3.1 µg/L)
蒸気圧	< 4.04 × 10 ⁻⁵ Pa (20℃)	密度	1.1 g/cm ³ (20℃)
加水分解性	半減期 17-18 日 (pH3、25℃) 331 日 (pH6、25℃) 1 日 (pH9、25℃) 120-702 日 (pH5、25℃) 48-78 日 (pH7、25℃) 2-3 日 (pH9、25℃) 2.5 日 (pH3、45℃) 54 日 (pH6、45℃) <1 日 (pH9、45℃)	水溶解度	0.63 mg/L (25℃)
水中光分解性	半減期 134-140 日 (滅菌緩衝液、pH5、25℃、720-800 W/m ² 、290-800 nm) 9.06 日 (滅菌自然水、pH 7、25℃、62.2-107.7 W/m ² 、280-800 nm) 4 日 (東京春季太陽光換算 22 日) (滅菌自然水、pH 7.69、25℃、534.2 W/m ² 、300-800 nm)		

II. 安全性評価

許容一日摂取量 (ADI)	0.0098 mg/kg 体重/日
<p>食品安全委員会は、平成 24 年 10 月 29 日付けで、プロパルギット (BPPS) の ADI を 0.0098 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価の結果を厚生労働省に通知した。</p> <p>なお、この値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における最小毒性量 2.95 mg/kg 体重/日を安全係数 300 で除して設定された。</p>	

Ⅲ. 水質汚濁予測濃度 (水濁 PEC)

1. 非水田使用時の PEC (Tier1)

使用方法		各パラメーターの値	
剤 型	30%水和剤	I : 単回の農薬使用量 (有効成分 g /ha)	2,800
使用方法	散 布	N_{app} : 総使用回数 (回)	2
適用農作物等	果樹	A_p : 農薬使用面積 (ha)	37.5
農薬使用量	700 L/10a ¹⁾		
総使用回数	2 回		
地上防除/航空防除	地 上		

¹⁾ 希釈液 (希釈倍数 750 倍) とした。

2. 水濁 PEC 算出結果

使用場面	水濁 PEC (mg/L)
水田使用時	適用なし
非水田使用時 (Tier1)	0.0001045 …
うち地表流出寄与分	0.0000950 …
うち河川ドリフト寄与分	0.0000095 …
合 計 ¹⁾	0.0001045 … ≒ <u>0.00010 (mg/L)</u>

¹⁾ 水濁 PEC の値は有効数字 2 桁とし、3 桁目を四捨五入して算出した。

IV. 総合評価

1. 水質汚濁に係る登録保留基準値 (案)

登録保留基準値	0.026 mg/L
以下の算出式により登録保留基準値を算出した。 ¹⁾	
0.0098 (mg/kg 体重/日) ADI	× 53.3 (kg) × 0.1 / 2 (L/人/日) = 0.02611...(mg/L) 平均体重 10%配分 飲料水摂取量

¹⁾ 登録保留基準は有効数字 2 桁 (ADI の有効数字桁数) とし、3 桁目を切り捨てて算出した。

<参考> 水質に関する基準値等

(旧)水質汚濁に係る農薬登録保留基準 ¹⁾	なし
水質要監視項目 ²⁾	なし
水質管理目標設定項目 ³⁾	0.02 mg/L
ゴルフ場暫定指導指針 ⁴⁾	なし
WHO 飲料水水質ガイドライン ⁵⁾	なし

¹⁾ 平成 17 年 8 月 3 日改正前の「農薬取締法第 3 条第 1 項第 4 号から第 7 号までに掲げる場合に該当するかどうかの基準を定める等の件」(昭和 46 年 3 月 2 日農林省告示 346 号) 第 4 号に基づき設定された基準値。

²⁾ 水質汚濁に係る要監視項目として、直ちに環境基準とはせず、引き続き知見の集積に努めるべきとされた物質に係る指針値。

³⁾ 水道法に基づく水質基準とするには至らないが、水道水質管理上留意すべき項目として設定された物質に係る目標値 (その他農薬)。

⁴⁾ 「ゴルフ場で使用される農薬による水質汚濁の防止に係る暫定指導指針の一部改定について」(平成 22 年 9 月 29 日付け環水大土第 100929001 号環境省水・大気環境局長通知) において設定された指針値。

⁵⁾ Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda

2. リスク評価

水濁 PEC = 0.00010 (mg/L) であり、登録保留基準値 (案) 0.026 (mg/L) を超えないことを確認した。

(参考) 食品経由の農薬推定一日摂取量と対 ADI 比¹⁾

農薬推定一日摂取量(mg/人/日)	対 ADI 比 (%) ²⁾
0.076	15

¹⁾ 食品経由の農薬推定一日摂取量と対 ADI 比の出典は、平成 26 年 2 月 20 日開催の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料(有効数字 2 桁)

²⁾ 平均体重 53.3 kg で計算

安全性評価資料

ピロキサスルホン

2014年2月

非食用農作物専用農薬安全性評価検討会

目次

頁

I. 評価対象農薬の概要	1
1. 物質概要	1
2. 作用機序等	1
3. 各種物性	2
II. 試験結果概要	2
1. 動物体内運命試験	2
(1) 単回経口投与（ラット）	2
①吸収	2
②体内分布	5
③代謝	7
④排泄	9
(2) 反復経口投与（ラット）	11
①吸収	11
②体内分布	12
③代謝	13
④排泄	14
(3) 単回経口投与（イヌ）	15
①吸収	15
②体内分布	16
③尿中代謝物	16
④排泄	17
(4) 単回経口投与（マウス）	17
①全身オートラジオグラフィ	17
②体内分布	18
③代謝	18
④排泄	18
2. 環境中運命試験	19
3. 土壌残留性試験	21
4. 毒性試験	22
(1) 一般薬理試験	22
(2) 急性毒性試験	22
①急性毒性試験	22
②急性神経毒性試験	23
(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23

(4) 亜急性毒性試験	24
①90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) ①	24
②90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) ②	25
③90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) ①	27
④90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) ②	28
⑤90 日間反復経口投与毒性試験 (イヌ) ①	29
⑥90 日間反復経口投与毒性試験 (イヌ) ②	30
⑦28 日間反復経皮投与毒性試験 (ラット)	31
⑧28 日間反復吸入毒性試験 (ラット)	32
⑨90 日間反復経口投与神経毒性試験 (ラット)	32
(5) 慢性毒性及び発がん性試験	33
①1 年間反復経口投与毒性試験 (イヌ)	33
②1 年間反復経口投与毒性試験 (ラット)	34
③2 年間発がん性試験 (ラット)	35
④18 ヶ月発がん性試験 (マウス)	36
(6) 生殖発生毒性試験	38
①2 世代繁殖試験 (ラット)	38
②発生毒性試験 (ラット)	40
③発生毒性試験 (ウサギ)	41
④発達神経毒性試験 (ラット)	41
⑤発達神経毒性試験 児動物脳重量及び脳形態計測に関する再検討及び考察	42
(7) 遺伝毒性試験	44
(8) その他の試験	45
①28 日間免疫毒性試験 (マウス)	45
②28 日間免疫毒性試験 (ラット)	45
③腎臓病理ピアレビュー (マウス)	45
④腎臓病理ワーキンググループピアレビュー (マウス)	46
⑤腎臓催腫瘍性に関する試験 (マウス) ①	46
⑥腎臓催腫瘍性に関する試験 (マウス) ②	47
⑦膀胱病理ピアレビュー (ラット)	47
⑧催腫瘍性の考察 (ラット)	47
⑨膀胱催腫瘍性に関する試験 (ラット) ①	48
⑩膀胱催腫瘍性に関する試験 (ラット) ②	48
⑪膀胱催腫瘍性に関する試験 (ラット) ③	49
⑫膀胱催腫瘍性に関する試験 (ラット) ④	49
⑬心臓への影響試験 (ラット)	50

Ⅲ. 総合評価----- 51

<別紙 1> 代謝物略称----- 56

<別紙 2> 検査値等略称----- 58

<検討経緯>

2013 年 9 月 4 日 平成 25 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 1 回）

2013 年 11 月 20 日 平成 25 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 2 回）

2014 年 2 月 12 日 平成 25 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 3 回）

<非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿>

（2013 年 11 月 20 日から）

吉田 緑（座長）

浅野 哲（座長代理）

石井 邦雄

上路 雅子

太田 敏博

長尾 哲二

平塚 明

平林 容子

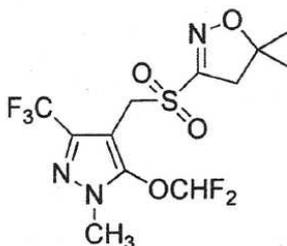
鰐淵 英機

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

ピロキサスルホン

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	3 - [5 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール - 4 - イルメチルスルホニル] - 4, 5 - ジヒドロ - 5, 5 - ジメチル - 1, 2 - オキサゾール				
分子式	C ₁₂ H ₁₄ F ₅ N ₃ O ₄ S	分子量	391.3	CAS No.	447399-55-5
構造式					

2. 作用機序等

ピロキサスルホンは、イソキサゾール環とピラゾール環を有する除草剤であり、その作用機構は、植物のワックス層(クチクラ)などの構造を構成する成分である超長鎖脂肪酸の複数の合成酵素 VLCFAE (超長鎖脂肪酸合成酵素) の阻害であると考えられている。本邦では未登録である。

製剤は水和剤が、適用農作物等は芝として、登録申請されている。

3. 各種物性

ピロキサスルホンの各種物性を表 1 に示した。

表 1 ピロキサスルホンの物理化学的性状

外観・臭気	白色固体（結晶）、わずかな特異臭	土壌吸着係数	$K_{F^{ads}_{OC}} = 38-66$ (25°C ; 日本土壌) $K_{F^{ads}_{OC}} = 57-110$ (25°C ; 米国土壌)
融点	130.7°C	オクタノール／水分配係数	$\log Pow = 2.39(25^\circ C, pH 8.7)$
沸点	362.4°C	生物濃縮性	—
蒸気圧	$2.4 \times 10^{-6} Pa (25^\circ C)$	密度	1.6 g/cm ³ (21°C)
加水分解性	半減期 1 年以上 (pH5、7 及び 9 ; 25°C)	水溶解度	3.49 mg/L (20°C)
水中光分解性	半減期 124 日 (滅菌緩衝液、pH7、25°C、296.2-378.6 W/m ² 、300-800 nm) 1,155-1,386 時間 (東京春季太陽光換算 276-332 日) (滅菌河川水、pH7.9、25°C、44.64 W/m ² 、300-400 nm)		

II. 試験結果概要

ピロキサスルホンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称は別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラット、イヌ及びマウスを用いてピロキサスルホンのピラゾール環-5 位を ¹⁴C で標識したもの（以下「ピラゾール環標識体」という。）、イソキサゾール環-3 位を ¹⁴C で標識したもの（以下「イソキサゾール環標識体」という。）又は非標識体ピロキサスルホン（以下「非標識体」という。）を、ラットを用いた試験では単回又は反復経口投与、イヌ及びマウスを用いた試験では単回経口投与を行い、動物体内運命試験が実施された。

(1) 単回経口投与（ラット）

①吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）にピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体を、10 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）又は 700 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）で単回経口投与し、血中動態試験が実施された。

全血及び血漿^{しょう}中放射能濃度の推移、血中動態パラメータは表 2 及び表 3 のとおりである。

低用量群では、血漿及び全血ともに両標識体の T_{max} に雌雄間で大きな差はなく、放射能濃度は経時的に緩やかに減少した。雌の全血では C_{max} 及び T_{max}

ともにイソキサゾール環標識体のほうが高値であった。半減期は総じてイソキサゾール環標識体で長く、AUCは血漿及び全血ともにピラゾール環標識体よりも明らかに大きな値を示した。

高用量群では、血漿及び全血ともに両標識体のTmaxに雌雄間で大きな差はなく、放射能濃度は経時的に緩やかに減少した。雌の全血ではCmax及びTmaxともにイソキサゾール環標識体のほうが幾分高値であった。半減期は総じてイソキサゾール環標識体で長い傾向を示した。AUCはピラゾール環標識体の雌雄間で差はなかったが、血漿及び全血ともにイソキサゾール環標識体で明らかに大きい値を示した。

低用量群及び高用量群ともに、経時的な血漿中放射能濃度の低下に比べて全血中ではそれほど低下しなかったため、全血及び血漿中の濃度比は時間の経過とともに増大した。この濃度比の変化は、イソキサゾール環標識体を投与した雌で顕著に大きかった。全血/血漿放射能濃度の比率の増大は、親化合物あるいは代謝物の放射性成分が血球画分に取り込まれ残存した結果と考えられた。

表2 全血及び血漿中放射能濃度の推移（低用量群）

投与群 性別 パラメータ	ピラゾール環標識体						イソキサゾール環標識体						
	雄			雌			雄			雌			
	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	
Tmax (時間)	1.8	2.3*		1.1	1.9		3.8	5.3		2.0	7.0		
Cmax (µg/g)	3.71	2.30		3.40	2.19		3.63	4.58		3.62	5.83		
T _{1/2} (時間)、elim	27.6	50.7		65.6**	77.5		54.3	93.8		53.9	131		
AUC _{0-t} (µg·hr/g)	26.3	23.6		25.7	26.4		162	304		78.5	423		
AUC _{0-∞} (µg·hr/g)	27.6	30.5		31.7	37.7		213	588		105	1,080		
血中濃度 (µg Eq/g)													
経過時間	ピラゾール環標識体						イソキサゾール環標識体						
	雄			雌			雄			雌			
	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	
	0.5時間	2.90	1.79	0.63	3.08	1.94	0.63	2.29	1.78	0.77	2.28	2.17	0.95
	1時間	3.50	2.20	0.63	3.22	2.05	0.64	3.10	2.70	0.87	2.85	3.04	1.07
	2時間	3.22	2.09	0.65	3.15	2.08	0.66	3.45	3.79	1.08	3.62	5.10	1.39
	3時間	2.16	1.47	0.69	2.36	1.48	0.61	3.51	4.10	1.16	2.68	5.27	1.95
	4時間	2.13	1.41	0.66	2.00	1.41	0.71	3.42	4.35	1.27	2.47	5.62	2.26
	6時間	1.37	0.96	0.71	1.07	0.87	0.80	3.20	4.57	1.43	2.07	5.77	2.78
	9時間	0.68	0.55	0.86	0.60	0.46	0.78	2.55	4.30	1.69	1.49	5.78	3.92
	15時間	0.24	0.24	1.02	0.27	0.25	0.93	1.91	3.75	1.96	1.04	5.34	5.08
	24時間	0.11	0.21	2.04	0.14	0.17	1.21	1.88	3.42	1.92	0.83	4.89	5.86
	30時間	0.13	0.17	1.37	0.14	0.17	1.25	1.55	3.39	2.19	0.83	5.00	5.99
	48時間	0.14	0.12	1.33	0.07	0.17	2.75	1.72	3.31	2.21	0.68	4.41	6.50
72時間	0.03	0.08	2.69	0.07	0.24	3.10	0.89	2.33	2.63	0.48	3.76	7.75	
96時間	0.04	0.10	2.85	0.05	0.09	2.27	0.66	2.08	3.17	0.34	3.46	10.2	

* 1例がTmax6時間、他の3例はすべてTmax1時間

** 個体別T_{1/2}は、24.2、32.0、89.6、116.6時間であり、雄に比べて変動幅が大きい。

比率：全血中濃度/血漿中濃度の比率

表 3 全血及び血漿中放射能濃度の推移（高用量群）

投与群 性別 パラメータ	ピラゾール環標識体						イソキサゾール環標識体						
	雄			雌			雄			雌			
	血漿	全血		血漿	全血		血漿	全血		血漿	全血		
T _{max} (時間)	10.3	17.3		10.8	10.8		11.3	11.3		7.0	15.8		
C _{max} (µg/g)	39.1	28.7		30.4	23.1		60.2	80.9		32.5	69.7		
T _{1/2} (時間)、elim	14.6	23.0		33.6	69.0		54.1	127		42.8	173		
AUC _{0-t} (µg·hr/g)	1,280	1,070		735	676		1,950	4,640		970	4,670		
AUC _{0-∞} (µg·hr/g)	1,310	1,160		783	889		2,420	10,900		1,100	14,400		
血中濃度 (µg Eq/g)													
経過 時間		ピラゾール環標識体						イソキサゾール環標識体					
		雄			雌			雄			雌		
		血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率	血漿	全血	比率
	0.5 時間	17.7	10.9	0.62	14.1	8.88	0.62	15.1	13.5	0.89	13.3	13.1	0.99
	1 時間	22.2	13.7	0.62	16.8	9.98	0.59	22.4	20.8	0.91	17.6	19.7	1.12
	2 時間	25.0	16.3	0.65	18.0	11.9	0.67	32.4	33.6	1.04	23.9	29.9	1.25
	3 時間	34.8	23.4	0.67	21.2	13.5	0.63	37.0	41.5	1.12	25.6	35.2	1.38
	4 時間	35.2	22.8	0.65	22.7	15.5	0.68	40.4	49.4	1.23	27.9	46.9	1.68
	6 時間	30.1	23.0	0.76	21.1	15.7	0.74	50.9	60.3	1.28	27.2	52.6	1.94
	9 時間	21.9	15.2	0.69	22.8	17.1	0.74	53.2	69.4	1.31	30.4	62.8	2.07
	15 時間	17.6	12.7	0.73	28.0	20.4	0.73	52.9	79.2	1.52	22.8	67.7	3.00
	24 時間	21.3	15.1	0.70	16.6	14.3	0.82	29.6	62.7	2.16	18.0	62.6	3.79
	30 時間	28.7	22.7	0.79	9.43	9.85	1.09	26.0	60.3	2.38	9.76	56.6	6.19
	48 時間	13.1	12.5	1.05	1.63	2.90	1.77	16.6	46.2	3.99	8.69	48.9	8.85
72 時間	4.76	5.00	1.23	1.02	2.26	2.19	6.52	35.8	5.65	2.80	39.7	14.2	
96 時間	1.45	2.81	2.01	1.05	2.11	2.62	5.08	34.1	7.74	2.05	39.1	19.2	

比率：全血中濃度/血漿中濃度の比率

b. 吸収率

単回経口投与後のピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体の尿中と胆汁中に排泄された放射能から算出した吸収率（尿中及び胆汁中の排泄割合（平均値）の合計）（表 9）は、76%TAR 以上であった。

② 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 9 匹）にピラゾール環標識体を低及び高用量、イソキサゾール環標識体を低用量で単回経口投与し、低用量群は投与後 3、54 及び 96 時間後、高用量群は投与後 9、54 及び 96 時間後の体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 4 及び表 5 のとおりである。

投与後放射性成分は速やかに組織中に分布した後、54 時間までに特にピラゾール環標識体の低用量群では非常に低濃度にまで減少した。イソキサゾール環標識体の投与では、胃及び胃内容物中で、高濃度となった。これは投与後、放射性成分が胃内へ活発な分泌を起こしている可能性を示唆している。各標識体を投与後、

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第39回）ピロキサスルホン資料
 いずれの組織においても放射性成分の蓄積は認められなかった。

表4 主要組織における残留放射能濃度（低用量群）（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）

臓器・組織	ピラゾール環標識体						イソキサゾール環標識体					
	雄			雌			雄			雌		
	3時間	54時間	96時間	3時間	54時間	96時間	3時間	54時間	96時間	3時間	54時間	96時間
副腎	5.38	0.02	0.02	1.24	0.03	0.01	3.32	0.53	0.41	2.47	0.33	0.72
膀胱	245	0.11	0.05	11.5	0.04	0.03	227	0.79	0.42	18.8	0.39	0.43
血液	3.58	0.11	0.09	1.65	0.10	0.08	6.05	2.67	2.49	4.64	2.28	4.58
腎臓	9.94	0.23	0.13	5.66	0.16	0.10	15.3	1.22	0.71	9.30	0.66	1.02
肝臓	6.11	0.14	0.08	3.22	0.10	0.07	7.67	1.29	0.75	8.98	1.64	2.09
血漿	5.57	0.05	0.02	2.47	0.04	0.02	5.30	0.95	0.49	2.83	0.39	0.63
前立腺	42.8	0.03	0.01	--	--	--	16.0	0.51	0.24	--	--	--
子宮	--	--	--	2.80	0.02	0.02	--	--	--	3.27	0.21	0.39
カーカス	1.45	0.05	0.05	1.07	0.05	0.06	2.71	0.72	0.39	2.26	0.29	0.43
十二指腸	5.95	0.04	0.02	5.90	0.02	0.02	9.26	0.69	0.43	6.78	0.32	0.47
十二指腸内容物	5.59	0.03	0.00	6.48	<LOQ	<LOQ	11.1	0.14	0.47	4.62	0.14	0.15
大腸	11.4	0.15	0.05	9.40	0.05	0.03	10.6	0.32	0.19	8.54	0.18	0.22
大腸内容物	31.6	0.46	0.08	42.2	0.11	0.05	26.7	0.71	0.21	55.3	0.36	0.41
小腸	14.6	0.07	0.03	7.62	0.03	0.02	9.43	0.72	0.40	8.00	0.34	0.33
小腸内容物	64.7	0.22	0.04	27.2	0.06	0.04	27.0	1.49	0.71	25.6	0.83	0.56
胃	16.7	0.09	0.02	48.3	0.03	0.02	10.7	4.10	2.28	14.2	2.43	2.19
胃内容物	18.9	0.18	<LOQ	56.6	0.02	0.02	22.2	5.33	2.79	28.0	4.39	2.74

1群3匹の平均値、1又は2匹が<LOQの場合は0として平均値を計算

表 5 主要組織における残留放射能濃度（高用量群）（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）

臓器・組織	ピラゾール環標識体					
	雄			雌		
	3 時間	54 時間	96 時間	3 時間	54 時間	96 時間
副腎	9.45	<LOQ	<LOQ	13.5	<LOQ	<LOQ
膀胱	362	1.15	<LOQ	179	0.83	0.12
血液	16.9	1.24	1.10	16.2	1.55	1.08
腎臓	40.6	1.81	1.30	42.4	2.19	0.96
肝臓	24.6	1.10	<LOQ	27.4	0.46	<LOQ
血漿	25.4	0.55	0.30	22.4	0.79	0.32
前立腺	47.4	0.47	<LOQ	--	--	--
カーカス	28.8	1.11	0.98	76.6	1.76	1.86
十二指腸	30.8	0.17	<LOQ	23.5	0.37	<LOQ
十二指腸内容物	35.1	<LOQ	<LOQ	28.7	<LOQ	<LOQ
大腸	620	1.33	<LOQ	1,020	1.12	<LOQ
大腸内容物	7,760	3.49	<LOQ	10,300	3.32	0.31
小腸	81.7	0.59	<LOQ	115	0.61	<LOQ
小腸内容物	416	3.29	<LOQ	680	1.49	<LOQ
胃	25.3	0.23	<LOQ	51.8	0.66	<LOQ
胃内容物	16.2	0.63	<LOQ	75.5	0.55	<LOQ

1 群 3 匹の平均値

③ 代謝

a. 尿中及び糞中代謝物

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）にピラゾール環標識体の低及び高用量を単回強制経口投与後 48 時間後又はイソキサゾール環標識体の低用量を単回強制経口投与後 72 時間後までに採取した尿中及び糞中代謝物の定量分析が実施された。各投与群における尿中及び糞中代謝物の定量分析結果は表 6 のとおりである。

ピロキサスルホンは、投与後体内で代謝され、その代謝に性差はみられなかった。尿中では、ピラゾール環標識体投与で 10 種の代謝物が、イソキサゾール環標識体で 5 種の代謝物がそれぞれ同定され、10%TAR を超えるものは M-3、M-7、M-13、M-16 であった。尿中に親化合物はほとんど存在しなかった。M-13（イソキサゾール環モノメチル基のカルボン酸型代謝物）は両標識体共通の代謝物で、低用量群では 13%~26%TAR となった。イソキサゾール環由来の M-16（システイン抱合体 M-26 のアセチル化体）は、最大 19%TAR を示した。この他の主要代謝物として、低用量群では M-3 及び M-7 が 11%~17%TAR を示し、M-7 は高用量群で最大 9.8%TAR であった。イソキサゾール環由来の他の代謝物は、高極性物質で多数の成分を含み、正確な定量に至らなかった。

糞中では、親化合物が低用量群で最大 10%TAR を示し、高用量群では 61%~77%TAR と多量に確認され、吸収されずにそのまま排泄されることが判明した。代謝物としては、ピラゾール環標識体投与の場合は 6 種が同定され、M-13

が最大 2.2%TAR であり、イソキサゾール環標識体の場合は 3 種が同定され、同じく M-13 が最大 2.3%TAR を示した。

ピロキサスルホンのラット体内における代謝経路は、①スルホンブリッジの開裂に続く、ピラゾール基スルホニルグループの一連の酸化反応、②グルタチオン抱合化及びイソキサゾール基の加水分解、③親化合物の一連の酸化反応で進行すると考えられた。

表 6 尿、糞代謝物の定量分析結果 (単位：%TAR)

試料	代謝物	ピラゾール環標識体				イソキサゾール環標識体	
		低用量		高用量		低用量	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿*	M-1	2.42	2.41	0.24	0.48	--	--
	M-3	11.9	11.2	2.70	2.21	--	--
	M-7	12.1	16.5	5.96	9.83	--	--
	M-8	0.80	2.11	0	0	--	--
	M-9	2.80	1.40	3.09	1.78	--	--
	M-12	1.88	3.05	0	0.56	--	--
	M-13	13.1	25.5	2.86	3.52	13.1	20.0
	水酸化 M-13	0.35	0	0	0	0	0
	水酸化ピロキサスルホン硫酸抱合体	2.72	1.23	1.52	0.47	0	0
	M-16(M-26 の N-アセチル化体)	--	--	--	--	17.2	18.5
	M-26	--	--	--	--	2.53	6.39
ピロキサスルホン	0	0	0	0.28	0	0	
糞*	M-3	0.11	0.28	0	0	--	--
	M-6	0.54	0.08	0.14	0	0.74	0
	M-10	0.26	0.23	0	0	--	--
	M-11	0.61	0.22	0	0	0	0
	M-13	2.18	1.71	0.19	0.17	2.25	1.70
	水酸化 M-13	0.65	0.37	0	0	0.94	0.37
	ピロキサスルホン	10.3	3.55	60.9	77.1	6.62	6.13
合計	66.8	72.1	78.6	96.9	76.7	75.8	

-- 該当なし

* ピラゾール環標識体では 0-48 時間のプール試料、イソキサゾール環標識体では 0-72 時間のプール試料

b. 胆汁中代謝物

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）にピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体の低用量を単回強制経口投与後 48 時間後までに採取した尿中及び 24 時間後までに採取した胆汁中代謝物の定量分析が実施された。各投与群における尿中及び胆汁中代謝物の定量分析結果は表 7 のとおりである。

胆汁中の主要代謝物は、M-26(最大 9.8%TAR)の他に親化合物の水酸化体の硫酸抱合体及び M-13 のグルクロン酸抱合体であり、それぞれ最大 7%TAR 及

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第39回）ピロキサスルホン資料
 び2.8%TARを示した。M-13は最大2.3%TARであった。尿中の主要代謝物
 M-16は、胆汁中では0.3%TAR未満であった。

表7 胆汁中代謝物の定量分析結果 (単位：%TAR)

試料	代謝物	ピラゾール環標識体		イソキサゾール環標識体	
		低用量		低用量	
		雄	雌	雄	雌
尿 0-48時間 プール試料	M-1	2.26	2.01	--	--
	M-3	12.4	5.27	--	--
	M-7	16.4	22.8	--	--
	M-8	0.65	0.57	--	--
	M-9	5.17	0.80	--	--
	M-12	2.29	2.37	--	--
	M-13	9.55	18.8	10.2	15.7
	水酸化ピロキサスルホン 硫酸抱合体	2.94	1.34	0	0
	M-16(M-26のN-アセチル化体)	--	--	10.1	12.1
	M-26	--	--	1.06	2.24
胆汁 0-24時間 プール試料	M-1	1.52	0.61	--	--
	M-3	0.24	0.15	--	--
	M-7	0.42	1.41	--	--
	M-8	0.06	0.10	--	--
	M-9	0.31	0.09	--	--
	M-11	0.54	0.19	0.50	0.92
	M-12	0.75	0.35	--	--
	M-13	0.58	2.27	1.48	2.10
	M-16(M-26の N-アセチル化体)	--	----	0.25	0.10
	M-26	--	--	9.76	6.52
イソキサゾール環システイン、 グルタミン酸抱合体	--	--	3.10	3.22	
水酸化ピロキサスルホン 硫酸抱合体	3.04	2.95	5.31	7.00	
M-13グルクロン酸抱合体	2.63	1.20	2.78	1.35	
合計	63.6	65.3	62.0	62.2	

-- 該当なし

④ 排泄

SDラット（一群雌雄各4匹）にピラゾール環標識体の低及び高用量又はイソキサゾール環標識体の低用量を単回強制経口投与し、投与後96時間後までの排泄試験が実施された。

a. 尿中及び糞中排泄

各投与群における投与後96時間後までの放射能の尿・糞中累積排泄率及び総回収率は表8のとおりである。

呼気中排泄はごく少量であった。投与した放射能は尿糞中に速やかに排泄され、48 時間までの合計排泄量は、両標識体の低用量群では 86%~90%TAR、ピラゾール環標識体の高用量群では 90%~101%TAR であった。表 8 のとおり、投与 96 時間までの排泄量は、低用量群の尿中で最大 76%TAR、糞中で最大 29%TAR を示し、主な排泄経路は尿であった。高用量群の糞中では最大 80%TAR を示し、吸収が飽和に達したことから糞中への排泄量が多くなった。標識体あるいは雌雄間で、排泄経路及び排泄速度に大きな差はなかった。放射能の回収率は、96%TAR 以上と良好であった。

表 8 ラット単回投与による尿、糞中排泄率及び総回収率（単位：%TAR）

試料	経過時間 (時間)	ピラゾール環標識体				イソキサゾール環標識体	
		低用量		高用量		低用量	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	6	27.7	39.3	3.2	4.1	30.6	39.5
	12	22.1	20.1	3.8	3.4	29.0	26.4
	24	9.4	12.2	5.4	5.5	9.0	6.2
	48	3.0	2.9	10.6	8.4	1.9	2.0
	72	0.3	0.8	2.9	0.4	1.0	0.9
	96	0.1	0.2	0.2	0.1	0.6	0.5
	計	62.7	75.5	25.9	21.9	72.1	75.6
糞	24	25.9	9.7	48.7	76.3	15.1	10.9
	48	2.3	3.0	18.3	3.5	1.7	1.1
	72	0.4	0.9	2.6	0.5	1.0	0.5
	96	0.1	0.2	0.1	0.1	0.6	0.3
	計	28.7	13.8	69.7	80.4	18.4	12.9
ケージ 洗浄液	24	4.8	5.0	2.2	1.5	0.9	3.1
	48	1.2	0.7	0.7	0.6	0.3	0.5
	72	0.2	0.4	1.1	0.1	0.1	0.1
	96	0.1	0.3	0.4	0.0	0.1	0.2
	計	6.3	6.4	4.4	2.3	1.5	3.9
呼気排泄		測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	0.16	0.15
ケージ中固形物		0.19	0.07	0.19	0.02	0.02	0.08
カーカス		0.27	0.69	0.25	0.17	4.25	2.75
摘出組織		0.08	0.10	0.04	0.03	2.47	1.58
総回収率		98.2	96.5	101	105	98.9	97.0

b. 胆汁排泄

胆管カニューレを装着した SD ラット（一群雌雄各 4 匹）にピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体の低用量を単回強制経口投与し、投与後 48 時間までの胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は表 9 のとおりである。

胆汁中への排泄量は、ピラゾール環標識体では 13~16%TAR であったが、イソキサゾール環標識体の場合は 33~37%TAR を示したことは、特に後者の標識体では胆汁中に排泄された放射能の一部が再吸収され、特異的に尿中に再排泄されたことを示唆していると考えられた。

表 9 胆汁中排泄率 (単位：%TAR)

試料	採取時間 (時間)	ピラゾール環標識体		イソキサゾール環標識体	
		低用量		低用量	
		雄	雌	雄	雌
胆汁	0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	2	1.64	4.53	12.1	18.1
	4	8.85	5.15	13.3	10.4
	6	2.69	1.92	6.04	2.83
	12	2.34	1.26	4.26	1.22
	24	0.32	0.18	0.57	0.30
	48	0.12	0.04	0.39	0.22
	計	15.9	13.1	36.6	33.1
尿	24	60.0	62.0	42.0	48.1
	48	1.69	1.13	2.16	1.84
	計	61.7	63.1	44.1	50.0
糞	24	5.40	9.94	5.72	0.80
	48	0.58	0.33	0.40	0.45
	計	5.98	10.3	6.13	1.26
ケージ 洗浄液	24	5.70	5.76	4.44	7.06
	48	1.10	0.57	1.20	1.57
	計	6.81	6.33	5.64	8.62
ケージ中固形物		0.29	0.69	1.25	0.65
カーカス		0.47	0.38	6.33	5.06
合計		91.2	93.8	100	98.6
吸収率 (%) *		77.6	76.2	80.8	83.1

* 尿中及び胆汁中の排泄割合を合した値

(2) 反復経口投与

①吸収

SD ラット（一群雌各 4 匹）にピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体を 10 mg/kg 体重（単回投与の低用量と同一）で 14 日間、1 日 1 回強制経口投与するか、または低用量で非標識体を 7 日間反復経口投与後、8 日目に各標識体をそれぞれ単回経口投与し血中動態試験が実施された。なお、7 日間の場合は、非標識体を 7 日間毎日投与、最後に各標識体を 1 回投与した。

全血及び血漿中放射能濃度の推移、7 日間投与後の血中動態パラメータは表 10 及び表 11 のとおりである。

血漿及び全血中放射能濃度は、反復投与 7 日間で定常状態に達した。

血漿中の Cmax 及び Tmax に両標識体の投与群で差はなかったが、T_{1/2} はイソキサゾール環標識体の方が高値を示し、大きな AUC となった。

全血では、イソキサゾール環標識体投与群で各薬物動態パラメータに顕著な変動がみられ、Tmax、T_{1/2}、AUC ともピラゾール環標識体より大きな値を示した。血漿における AUC_{0-t} が AUC_{0-∞} の 80~99% を示したことは、血漿中から放射性成分がほぼ完全に排泄されたことを示し、これはピラゾール環標識体でより大きい傾向であった。

全血/血漿濃度比は、イソキサゾール環標識体で時間の経過に伴ってより大幅に増加したが、これはイソキサゾール環由来の代謝物が血球画分と結合した結果と考えられた。

表 10 ピラゾール環標識体の血中放射能濃度の推移（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）

	血漿	全血
2 日	3.91	2.54
4 日	3.57	2.48
7 日	4.33	3.46
14 日	4.46	3.74

1 群 4 匹の平均値

表 11 血中放射能濃度の推移（7 日間投与後）

パラメータ	ピラゾール環標識体		イソキサゾール環標識体				
	血漿	全血	血漿	全血			
Tmax（時間）	1.0	0.9	1.5	7.5			
Cmax（ $\mu\text{g/g}$ ）	3.19	2.06	2.70	4.72			
T _{1/2} （時間）、elim	16.8	112	60.9	302			
AUC _{0-t} （ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ ）	28.2	36.5	82.8	554			
AUC _{0-∞} （ $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ ）	30.4	46.9	94.2	1,750			
血中濃度（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）							
経過時間		ピラゾール環標識体			イソキサゾール環標識体		
		血漿	全血	比率	血漿	全血	比率
	0.5 時間	3.13	1.96	0.63	2.03	1.81	0.89
	1 時間	3.06	2.04	0.67	2.44	2.82	1.15
	2 時間	3.07	1.89	0.62	2.59	3.60	1.39
	3 時間	試料なし	1.55	該当なし	2.01	3.77	1.52
	6 時間	1.10	0.94	0.60	1.59	4.27	2.72
	12 時間	0.40	0.40	1.03	1.02	4.20	4.18
	24 時間	0.11	0.16*	7.37*	0.79	3.88	5.36
	48 時間	0.15	0.21	2.16	0.51	3.62	7.27
	72 時間	0.05**	0.11	1.84	0.45	3.33	7.63
	96 時間	<LOQ	0.16	該当なし	0.29	3.12	8.52
168 時間	<LOQ	0.06	該当なし	0.13	2.69	20.8	

* 1 例異常高値のため除外

** 2 例が<LOQ

比率：全血中濃度/血漿中濃度の比率

② 体内分布

SD ラット（一群雌各 12 匹）に非標識体を低用量で 7 日間反復経口投与した後、ピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体をそれぞれ低用量で単回強制経口投与し、ピラゾール環標識体投与群は投与後 1、20、48 及び 72 時間、イソキサゾール環標識体投与群は投与後 2、65、168 及び 288 時間の体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 12 のとおりである。

投与後放射性成分は 1～2 時間で組織中に分布した後、20 時間又は 65 時間後までに顕著に減少した。イソキサゾール環標識体の投与では、胃及び胃内容物中濃度が高く、胃内への放射性成分の活発な分泌を起こしている可能性が示唆された。いずれの組織にも放射性成分の蓄積はみられなかった。

表 12 主要組織における残留放射能濃度（ラット）（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）

臓器・組織	ピラゾール環標識体				イソキサゾール環標識体			
	1 時間	20 時間	48 時間	72 時間	2 時間	65 時間	168 時間	288 時間
膀胱	20.7	0.41	0.05	0.05	135	0.28	0.14	0.05
血液	1.48	0.12	0.07	0.06	3.51	2.47	3.00	1.86
カーカス	0.99	0.16	0.08	0.06	1.44	0.24	0.24	0.11
十二指腸内容物	2.39	0.05	0.00	<LOQ	14.8	0.06	0.02	<LOQ
十二指腸	5.49	0.04	0.04	<LOQ	7.65	0.32	0.17	0.02
赤血球	0.65	0.14	0.11	0.11	4.47	4.04	5.82	3.34
脂肪	2.26	0.04	<LOQ	<LOQ	1.32	0.24	0.14	0.03
腎臓	6.70	0.26	0.15	0.07	9.59	0.52	0.40	0.15
肝臓	4.65	0.15	0.09	0.08	6.63	0.79	0.45	0.17
卵巣	3.01	0.07	0.02	0.01	2.06	0.20	0.14	0.07
脾臓	2.93	0.03	<LOQ	<LOQ	2.21	0.22	0.21	0.08
下垂体	3.44	0.22	<LOQ	<LOQ	5.70	0.36	0.37	0.57
血漿	2.40	0.09	0.03	0.02	2.64	0.38	0.16	0.03
小腸	18.8	0.18	0.03	0.01	17.9	0.89	0.11	0.04
小腸内容物	367	0.62	0.05	0.03	459	0.32	0.08	0.01
胃	42.3	0.05	0.04	<LOQ	96.1	1.10	0.73	0.10
胃内容物	368	0.03	0.02	0.01	154	1.21	1.29	0.09

*1 例を除き<LOQ

③ 代謝

SD ラット（一群雌各 4 匹）に非標識体を低用量で 7 日間反復経口投与した後、ピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体をそれぞれ低用量で単回強制経口投与し、投与 96 時間後までに採取した尿中及び 48 時間後までに採取した糞中代謝物の定量分析が実施された。各投与群における尿中及び糞中代謝物の定量分析結果は表 13 のとおりである。

尿中の主要代謝物は、ピラゾール環標識体投与では M-7 及び M-13、イソキサゾール環標識体では M-13、M-16 及び代謝物 A で、これらは基本的にラット単回経口投与（表 6）でみられた結果と同じであった。

糞中では、親化合物が 10%～19%TAR を示し、M-13 及びその水酸化体はわずかであった。

表 13 尿、糞代謝物の定量分析結果（ラット）（単位：%TAR）

試料	代謝物	ピラゾール環標識体	イソキサゾール環標識体
尿	M-1	1.66	--
	M-3	8.22	--
	M-7	20.8	--
	M-8	2.36	--
	M-12	4.59	--
	M-13	19.2	18.2
	M-16	--	15.4
	水酸化ピロキサスルホン硫酸抱合体	1.73	
糞	M-13	2.00	0.92
	水酸化 M-13	0.44	0.17
	ピロキサスルホン	18.7	10.1
合計		79.7	68.0

-- 該当なし

④ 排泄

．尿中及び糞中排泄

SD ラット（一群雌各 4 匹）に非標識体を低用量で 7 日間反復経口投与した後、ピラゾール環標識体又はイソキサゾール環標識体をそれぞれ低用量で単回強制経口投与し、投与後 96 時間までの排泄試験が実施された。

各投与群における投与後 96 時間までの放射能の尿・糞中累積排泄率及び総回収率は表 14 のとおりである。

投与した放射性成分は尿糞中に速やかに排泄され、投与 96 時間までの排泄量は、尿中に約 69%TAR、糞中に 16～27%TAR で、主な排泄経路は尿中であつた。標識体間で排泄経路及び排泄速度に差はなかつた。

表 14 尿、糞中排泄率及び総回収率（ラット）（単位：%TAR）

試料	経過時間 hr	ピラゾール環標識体	イソキサゾール環標識体
尿	6	47.7	32.7
	12	15.5	25.0
	24	4.35	8.90
	48	1.29	1.72
	72	0.27	0.55
	96	0.19	0.42
	計	69.3	69.3
糞	24	25.2	14.5
	48	0.86	0.80
	72	0.26	0.61
	96	0.09	0.32
	計	26.5	16.3
ケージ 洗浄液	24	2.68	2.15
	48	0.33	0.34
	72	0.07	0.21
	96	0.25	0.21
	計	3.32	2.91
ケージ中固形物		0.06	0.02
カーカス		0.38	2.46
摘出組織		0.08	1.48
総回収率		99.6	92.4

1 群 4 匹の平均値

(3) 単回経口投与（イヌ）

①吸収

ビーグル犬（雌 1 匹）にピラゾール環 - 5 位の ^{14}C 標識体（10.5mg）又は ^{13}C 標識体（40mg）及び非標識体（70mg）の混合物を 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、血中動態試験が実施された。

血漿及び全血中放射能濃度の推移、血中動態パラメータは表 15 のとおりである。

血漿中濃度は、はじめ全血中より高値であったが、その減衰は全血中より速やかであった。

全血/血漿中濃度比は、1 時間後で 0.52 であったが、48 時間後ではほぼ 1 : 1 になり、120 時間後では約 1.90 となった。血漿中 AUC_{0-t} は $\text{AUC}_{0-\infty}$ の 92% であった。

表 15 血中放射能濃度推移

		血漿	全血
Tmax (時間)		8	8
Cmax (μg Eq/g)		3.95	2.12
T _{1/2} (時間)、elim		40.8	89.6
AUC _{0-t} (μg·hr/g)		112	85.3
AUC _{0-∞} (μg·hr/g)		122	128
血中濃度 (μg Eq/g)			
経過 時間	1 時間	0.82	0.43
	2 時間	2.13	1.17
	4 時間	2.73	1.52
	8 時間	3.95	2.12
	12 時間	3.10	1.76
	24 時間	1.75	1.15
	48 時間	0.62	0.57
	72 時間	0.33	0.43
	96 時間	0.26	0.36
	120 時間	0.17	0.33

② 体内分布

ビーグル犬（雌 1 匹）にピラゾール環 - 5 位の ¹⁴C 又は ¹³C 標識体及び非標識体の混合液を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 120 時間後の肝臓、腎臓及び心臓での体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 16 のとおりである。

表 16 組織における残留放射能濃度 (単位: μg Eq/g)

組織	全血	血漿	カーカス	心臓	腎臓	肝臓
濃度	0.33	0.17	0.00	0.11	0.24	0.33

③ 尿中代謝物

ビーグル犬（雌 1 匹）にピラゾール環 - 5 位の ¹⁴C 又は ¹³C 標識体及び非標識体の混合液を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 6-24 時間の尿中代謝物の定量分析が実施された。尿中代謝物の定量分析結果は表 17 のとおりである。

糞中には未変化体のみが検出された。尿中では、M-3、M-8、M-12、脱メチル M-8 のグルコース抱合体及び 2 つのグルクロン酸抱合体が存在した。尿試料を酵素処理した結果、HPLC 保持時間 18 分及び 35.6 分の代謝物が加水分解を受け、グルクロン酸抱合体と推定された。酵素処理により脱抱合化した尿試料を別の条件で HPLC 分析した結果、5 つの成分が検出された。

ピロキサスルホンは、①イソキサゾール環のメチル基、②スルホン基、③ピラゾール環の N-メチル基の 3 つの部位で代謝されると考えられた。尿中に親化合物は検出されなかった。

表17 尿中代謝物

成分/代謝物	%TAR
M-3	1.7
M-7	8.2
M-8	1.1
M-8のN-脱メチル体	5.7
M-13	12.0

④ 排泄

ビーグル犬（雌1匹）にピラゾール環-5位の¹⁴C又は¹³C標識体及び非標識体の混合液を10 mg/kg体重で単回経口投与し、投与後120時間までの排泄試験が実施された。

各投与群における投与後120時間までの放射能の尿・糞中累積排泄率及び総回収率は表18のとおりである。

はじめの24時間以内で合計77%TARが排泄され、120時間までの尿及び糞中への排泄量は、ほぼ同等量(50%TARと45%TAR)であった。臓器及びカーカス中の残存割合は1.3%TARで、投与放射能は実質的に完全に排泄された。

表18 尿、糞中排泄率及び総回収率 (単位:%TAR)

試料	時間	0-	6-	24-	48-	72-	96-	0-120	
		6	24	48	72	96	120		
尿	検出せず		43.4	4.86	1.20	0.30	0.09	49.8	
糞		-	-	-	-	0.21	0.06	0.27	45.1
糞抽出物			30.5	8.07	2.24	-	-	40.8	
糞残渣			2.32	1.37	0.30	-	-	3.99	
ケージ洗液	検出せず		0.72	0.43	0.24	0.06	0.10	1.54	
試料及び残存割合(%TAR)									
最終洗液		ケージ固形物	ケージ拭き取り		カーカス	心臓	腎臓	肝臓	
	0.07	0.23	0.39		1.18	0.01	0.01	0.10	
総回収率 98.4(%TAR)									

(4) 単回経口投与 (マウス)

① 全身オートラジオグラフィ

ICRマウス（雌4匹）を用い、ピラゾール環標識体の10 mg/kgを単回経口投与した後、2、6、24、48時間後に検査した。

投与2時間後では、消化管から吸収され組織中に広く分布し、ほとんどの組織で最高濃度を示した。肝臓及び胆嚢中の高い濃度は、肝臓からの放射性成分の消失や胆汁排泄によるものであった。24時間後では、ほとんどの組織でほぼ背景値と同等となった。

②体内分布

ICR マウス（雌 12 匹）にピラゾール環標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 2、6、24 及び 48 時間の肝臓及び心臓での分布試験が実施された。

各組織における残留放射能濃度は表 19 のとおりである。

いずれの臓器も 2 時間が最高濃度で、48 時間後には肝臓及び心臓でそれぞれ約 1/7 及び 1/20 に低下した。

表 19 組織における残留放射能濃度（単位：μg Eq/g）

臓器	2 時間	6 時間	24 時間	48 時間
肝臓	3.19	1.64	0.56	0.43
心臓	0.60	0.20	0.05	0.03

③代謝

ICR マウス（雌 3 匹）にピラゾール環標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与後 120 時間採取した尿中代謝物の定量分析が実施された。尿中代謝物の定量分析結果は表 20 のとおりである。

ピロキサスルホンは広範囲に代謝され、15 の代謝物が検出された。HPLC コクロマトグラフィーで一致した代謝物は、M-1、M-3、及び M-13 であった。

未同定代謝物 UR9 を酵素処理した結果、グルクロン酸抱合体あるいは硫酸抱合体と考えられた。親化合物は残存しなかった。

表 20 尿中代謝物（マウス）（単位：%TAR）

成分/代謝物	放射性成分の割合		備考
	酵素未処理	酵素処理	
M-1	6.6	6.5	HPLC、TLC で標準品と一致
M-3	11.1	11.7	
M-13	5.0	5.0	
UR9	3.8	検出せず	未同定、グルクロン酸又は硫酸抱合体
UR6	11.6	12.8	
UR11	6.9	7.1	酵素処理で変化なし、未同定
上記以外の成分	20.2	21.3	
その他	12.5	13.4	酵素処理で変化なし、放射性成分を含まず

④排泄

ICR マウス（雌 3 匹）にピラゾール環標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与後 120 時間までの排泄試験が実施された。

各投与群における投与後 120 時間までの放射能の尿・糞中累積排泄率及び総回収率は表 21 のとおりである。

放射性成分は、速やかに吸収・代謝され、排泄された。120 時間以内に投与量の約 78%TAR が尿中に排泄され、同じく投与量の約 73%TAR は 24 時間以内に排泄された。糞中排泄は約 7%TAR で、これもほとんどは 24 時間以内に排泄された。カーカス中の残留はごく少量であった。

表 21 尿、糞中排泄率及び総回収率（マウス）（単位：%TAR）

試料\時間	0-6	6-24	24-48	48-72	72-96	96-120	0-120
尿	38.5	34.3	1.03	0.87	2.92	0.30	77.9
糞	5.41		0.86	0.42	0.23	0.15	7.07
ケージ洗液	3.22		0.76	1.15	0.52	0.20	5.85
小計	81.4		2.65	2.44	3.67	0.65	90.8
カーカス							0.23
総回収率							91.1

3匹の平均値

2. 環境中運命試験

ピロキサスルホンについて、各種の環境中運命試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 22 のとおりである。

ピロキサスルホンは好氣的及び嫌氣的土壌条件下において代謝分解が緩慢であった。水中ではいずれの pH 条件下でも加水分解に対して安定であったが、光照射下においては、緩やかに分解した。

表 22 ピロキサスルホンの環境中運命試験概要

試験項目	試験条件			DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壤中 運命試験	ピラゾール環標識体	イリノイ シルト質埴壤 土	25±1℃ 暗条件 365 日間	142 日	M-1 : 49.0%TAR (365 日後)
	イソキサゾール環 標識体			148 日	M-6 : 2.2%TAR (61、90 日後)
好氣的土壤中 運命試験	ピラゾール環標識体	カリフォルニア 砂壤土	25±1℃ 暗条件 365 日間	347 日	M-1 : 42.3%TAR (181 日後)
		イリノイ シルト質埴壤土		330 日	M-1 : 27.5%TAR (365 日後)
		ニューヨーク 砂質埴壤土		347 日	M-1 : 35.9%TAR (365 日後)
		ジョージア 砂質埴壤土		1 年以上	M-1 : 27.6%TAR (365 日後)
	イソキサゾール環 標識体	カリフォルニア 砂壤土		1 年以上	M-6 : 1.2%TAR (181 日後)
		イリノイシル ト質埴壤土		1 年	M-6 : 1.6%TAR (365 日後)
		ニューヨーク 砂質埴壤土		1 年以上	M-6 : 1.0%TAR (181、365 日後)
		ジョージア 砂質埴壤土		1 年以上	M-6 : 1.0%TAR (120 日後)
嫌氣的土壤中 運命試験	ピラゾール環標識体	イリノイシル ト質埴壤土	25±1℃ 嫌氣的・暗条件 365 日間	156 日	M-1 : 46.3%TAR (365 日後)
	イソキサゾール環 標識体			145 日	M-6 : 2.2%TAR (30 日後)
代謝物 M-1 の 好氣的土壤中 運命試験	ピラゾール環標識体	カリフォルニア 砂壤土	25±1℃ 暗条件 365 日間	1 年以上	M25 : 3.1%TAR (365 日後)
		イリノイ シルト質埴壤土		1 年以上	M-25 : 0.3%TAR (61、365 日後)
		ニューヨーク 埴壤土		1 年以上	M-3 : 16.3%TAR (14 日後)
		ジョージア 砂壤土		1 年以上	M-3 : 0.4%TAR (14 日後)
土壤表面光分解 運命試験	ピラゾール環標識体	イリノイ シルト質 埴壤土	25℃ 平均光強度 : 25.13 W/m ² /日 波長 300~400 nm 30 日間	--	M-5 及び M-6 : 0.2% TAR (30 日後)
	イソキサゾール環 標識体			--	M-5 及び M-6 : 0.3% TAR (21 日後)
加水分解 運命試験	ピラゾール環標識体	25℃、暗条件 緩衝液 30 日間	pH 5 (クエン酸緩衝液) pH 7 (リン酸緩衝液) pH 9 (ホウ酸緩衝液)	1 年以上 1 年以上 1 年以上	--
水中光分解 運命試験	ピラゾール環標識体	滅菌 リン酸緩 衝液 pH 7	光源 : キセノンランプ 25℃ 光強度 : 296.2~378.6 W/m ² 波長 300~800 nm 12 時間明暗サイクル 30 日間	124 日	M-1、M-7 : 4.8%TAR (30 日後)
水中光分解 運命試験	ピラゾール環標識体	滅菌 河川水 pH7.9	光源 : キセノンランプ 25℃ 平均光強度 : 44.64W/m ² 波長 300~400 nm 168 時間	1,155 時間 (276 日 ²⁾)	M-24 : 4.3%TAR (168 時間後)
	イソキサゾール環 標識体			1,386 時間 (332 日 ²⁾)	M-1 : 9.6%TAR (120 時間後)

1) : 炭酸ガス (CO₂) を除く。

2) : 北緯 35 度 (東京)、春 (4 月~6 月) の太陽光下における推定半減期。

3. 土壌残留性試験

火山灰壤土、火山灰軽埴土及び洪積埴壤土を用いて、顆粒水和剤について土壌残留試験が実施された。推定半減期は表23のとおりである。

表23 土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
圃場試験 顆粒水和剤（85%） 2,000倍希釈液 200 L/10a 1回施用	火山灰壤土（茨城）	ピロキサスルホン	4.1日
		ピロキサスルホン+ M-1+M-3	5.1日
	洪積埴壤土（広島）	ピロキサスルホン	19.2日
		ピロキサスルホン+ M-1+M-3	27.5日
圃場試験 顆粒水和剤（50%） 5,000倍希釈液 100 L/10a 1回施用	火山灰軽埴土（北海道）	ピロキサスルホン	19日
		ピロキサスルホン+ M-1+M-3	23日
	洪積埴壤土（福島）	ピロキサスルホン	19日
		ピロキサスルホン+ M-1+M-3	30日

4. 毒性試験

(1) 一般薬理試験

ピロキサスルホン原体について、ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 24 のとおりである。

表 24 ピロキサスルホンの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与経路	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢神経系	一般状態 (Irwin の多次元 観察法)	Wistar ラット (一群雄 5 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	一般状態	ビーグル犬 (一群雄 3 匹)	経口	600 (2,000)	流涎、自発運動低下、縮瞳傾向、四肢屈曲時の反応低下・ 正向反射低下、体温低下、嘔吐、死亡 (2/3 例)
呼吸・循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット (一群雄 5 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	呼吸数	Wistar ラット (一群雄 5 匹)	経口	2,000 (-)	検体投与による影響なし
	呼吸数、血圧、 心拍数、心電図	ビーグル犬 (一群雄 3 匹)	経口	600 (2,000)	血圧下降の傾向 死亡 (1/3 例、投与後 2 日後)

(2) 急性毒性試験

① 急性毒性試験

ピロキサスルホン原体、原体混在物 3 種、代謝物 4 種 (M-1、M-3、M-25、M-28)、製剤について、ラットを用いた急性毒性試験 (経口、経皮、吸入) が実施された。

本試験の結果は、表 25 のとおりである。

表 25 ピロキサスルホンの急性毒性試験概要

検体 種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入(ダスト)/14 日間/6.56 mg/L	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>6.56 mg/L	>6.56 mg/L
製剤 (85%顆粒 水和剤)	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
	経皮/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入(ダスト)/14 日間/5.8 mg/L	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5.8 mg/L	>5.8 mg/L
代謝物 M-1	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
代謝物 M-3	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
代謝物 M-25	経口/14 日間/2,000	Wistar ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
代謝物 M-28	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 3 匹 2 群)	-	>2,000
混在物 I-3	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 4 匹)	-	>2,000
混在物 I-4	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 4 匹)	-	>2,000
混在物 I-5	経口/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌 4 匹)	-	>2,000

② 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。観察期間は 14 日間であった。本試験の結果、いずれの投与群の雌雄ともに投与に関連する影響は認められなかった。

（毒性所見以外の所見）

200 及び/又は 2,000 mg/kg 体重投与群の雄又は雌に、統計学的に有意な変化として後肢握力の増加、体温（直腸温）の上昇、平均運動時間減少が認められたが、投与 13 日目のみに認められた軽度な変化であることから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

（まとめ）

本試験においては、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。

（3）皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ピロキサスルホン（原体、製剤）について、ウサギを用いた眼刺激性試験、皮膚刺激性試験、マウス及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 26 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体で刺激性は認められなかったが、製剤では軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、原体で軽度、製剤で中等度の刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体で実施されたマウスを用いた LLNA 法では、皮膚

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第39回）ピロキサスルホン資料
 感作性は認められなかった。製剤で実施されたモルモットを用いた Buehler 法では、皮膚感作性はないものと判断された。

表 26 ピロキサスルホンの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類/期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性 /72時間観察	NZW ウサギ (雌3匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性 /72時間観察	NZW ウサギ (一群雄1匹、雌2匹)	点眼/86 mg/眼	軽度の刺激性
	皮膚感作性 /72時間投与	CBA マウス (雌一群5匹)	LLNA 法/ 50、250、500、1,000 mg/mL 濃度 25 µL を 3 日間連続塗布 投与開始 5 日後 ³ H 標識・チミジン (20 µCi/匹) を尾静脈内 投与、5 時間後屠殺	皮膚感作性なし
製剤 (85%顆粒 水和剤)	皮膚刺激性 /72時間観察	NZW ウサギ (雄1匹、雌2匹)	貼付/0.5 g	軽度の刺激性
	眼刺激性 /7日間観察	NZW ウサギ (雄1匹、雌2匹)	点眼/0.1 g/眼	中等度刺激性
	皮膚感作性 /惹起適用 終了後 48 時間 観察	Hartley モルモット (感作群：雌 20 匹 非感作群；雌 10 匹)	Beuhler 法/ 感作：50%、0.2 mL 惹起：10%、0.2 mL	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

ピロキサスルホン原体について、マウス、ラット及びイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験、ラットを用いた 28 日間反復経皮及び吸入毒性試験、ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験(マウス)①

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000、5,000 及び 10,000/7,500 ppm；平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 27 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		500	1,000	5,000	10,000/7,500*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	103	206	1,420	2,490
	雌	96	202	1,230	1,940

* 10,000 ppm 投与群では投与第 2 週に一般状態が悪化し、雄 3 例が死亡したことから、第 15 日以降投与量を 7,500 ppm に減じた（以下 10,000/7,500 ppm 投与群とする）。

各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

(毒性以外の所見)

1,000 および 500ppm 投与群の雌で投与初期に認められた体重増加量の減少は

投与開始時の対照群の体重が低かったことに起因すると考えられるため、毒性ではないと判断した。

（まとめ）

本試験において、最低用量である500 ppm投与群の雌雄でT-Bilの増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに500 ppm（雄：103 mg/kg体重/日、雌：96 mg/kg体重/日）未満であると考えられた。

表28 90日間反復経口投与毒性試験（マウス）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
10,000/ 7,500 ppm以上*	<ul style="list-style-type: none"> 好中球の増加 リンパ球の減少、Hb、の減少 T-Choの減少 肝臓重量(相対)の増加 脾臓重量の減少(絶対) 胸腺、精巣及び精巣上体重量の減少(絶対・相対) 肝臓の卵円形細胞増生(門脈周辺部位) 肝臓色素沈着(茶褐色) 肺泡沫状組織球の集簇(胸膜下肺胞腔) <p>(以下途中死亡、切迫屠殺所見:加えて、肝細胞グリコーゲン空胞、胃の角化亢進、脾臓髓外造血亢進、ハーダー腺皮膚及び皮下組織、腭臓、脂肪組織にび慢性萎縮)</p>	<ul style="list-style-type: none"> HDWの増加 好中球の増加 PLTの減少 副腎、卵巣重量の減少(絶対) 脾臓、胸腺重量の減少(絶対・相対) 心臓、脳重量の減少(絶対)・増加(相対) 全身削瘦 卵円形細胞増生(門脈周辺部位) 肝臓色素沈着(茶褐色) 肝細胞壊死・アポトーシス、グリコーゲン空胞 肺泡沫状組織球の集簇(胸膜下肺胞腔)
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 顕著な体重増加抑制 MPVの増加 RBCの減少 ALP、Na、Clの増加 尿比重の低下 尿潜血、ケトン体陽性 肝臓重量の増加(絶対・相対) 脾臓、胸腺重量の減少(絶対)、 腎臓、精巣及び精巣上体重量の減少(絶対・相対) 心臓、脳重量の減少(絶対)・増加(相対) 肝細胞肥大/空胞化 心筋変性/線維化 血液リンパ網内系、雄性生殖器、副腎、筋肉、唾液腺にび慢性萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 顕著な体重増加抑制 摂餌量減少 MPVの増加 ALP、Na、Cl、T-Choの増加 尿潜血、ケトン体陽性 尿量の減少 肝臓重量の増加(絶対・相対) 脾臓、卵巣重量の減少(絶対・相対) 胸腺重量の減少(絶対) 脳、腎臓、心臓重量の減少(絶対)・増加(相対) 子宮粘膜の菲薄化 肝細胞肥大/空胞化 性周期不全(子宮) 心筋変性及び線維化 血液リンパ網内系、雌性生殖器、副腎、筋肉、乳腺、唾液腺にび慢性萎縮
1,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> %Retic、ReticABS、HDW、RDWの増加 肝臓重量の増加(相対) 腎臓重量の減少(絶対・相対) 肝細胞肥大/空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> %Retic、ReticABS、HDW、好中球の増加 肝臓重量の増加(相対) 肝臓グリコーゲン空胞
500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> MCV、PCTの増加 TGの減少 T-Bilの増加 心臓重量の増加(相対) 腎臓重量の減少(絶対) 	<ul style="list-style-type: none"> 好中球の増加 リンパ球の減少 T-Bilの増加

*投与15日目に投与量を減じた

② 90日間反復経口投与毒性試験(マウス) ②

B6C3F1マウスを用いた試験((4)①)で無毒性量を設定できなかったため、投与量を下げてICRマウス(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、25、250及び2,500 ppm;平均検体摂取量は表29参照)投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 29 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	250	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	39.8	394
	雌	5.4	51.2	531

各投与群において認められた毒性所見は表 30 のとおりである。
(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、2,500 ppm 投与群の雄で白血球数及びリンパ球数の減少が認められたが、対照群の値が試験実施機関の背景データの平均値より高いためと考えられることから投与の影響ではないと考えられた。また、2,500 ppm 投与群の雄に MCHC の減少、250 及び 2,500 ppm 投与群の雌に MCH の減少が認められたが、他の項目に変化はなく、実施試験機関における背景データとほぼ同じであったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量検査において、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の相対重量に有意な増加が見られたが、肝臓への影響を示唆する血液生化学的項目および病理組織学的変化が認められなかったため、検体投与による影響ではあるが適応反応であると考えられた。2,500 ppm 投与群の雄の腎臓の絶対重量が有意に減少したが、相対重量に有意差は認められず、雄には腎臓への影響を示唆するその他の変化が認められなかったことから、この重量増加は毒性学的意義は低いと考えられた。
(毒性所見)

2,500 ppm 投与群の雌において腎臓の慢性進行性腎症が増加した。同病変は、マウス 18 ヶ月発がん性試験で実施した腎臓病理ピアレビューの結果、慢性腎症と診断された頻度には、尿中血症および結石の生成に起因して生ずる逆行性腎障害(RGN)が含まれていたと再診断された病変と同病変と考えられた。本検討会は、マウス 90 日間反復経口投与毒性試験で認められた慢性進行性腎症には RGN が含まれているとして評価することが妥当であると判断した。したがって、2,500 ppm 投与群の雌では検体投与により腎臓の慢性進行性腎症および RGN が増加し、これらを毒性所見と判断した。

(まとめ)

本試験において、雄ではいずれの投与群でも毒性影響は認められず、雌において腎臓の慢性進行性腎症および RGN が増加したことから、無毒性量は雄では 2,500 ppm (雄 394 mg/kg 体重/日)、雌では 250ppm(51.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

表 30 90 日間反復経口投与毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
2,500ppm	・毒性所見なし	・慢性進行性腎症 ・RGN の増加
250 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

①②の結果を総合し、マウス 90 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄とも 250ppm(雄 39.8 mg/kg 体重/日、雌 51.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

③ 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500 及び 5,000 ppm；平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、対照群及び 5,000 ppm 投与群（雌雄各 5 匹）については、投与期間終了後 4 週間の回復試験群を設けた。

表 31 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	500	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.9	43.9	221	451
	雌	10.2	48.9	256	514

各投与群において認められた毒性所見は表 32 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、回復期間終了時に 5,000 ppm 投与群の雄に MCV の有意な増加が認められたが、投与期間終了時に変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、2,500 ppm 以上の投与群の雄、500 ppm 以上の投与群の雌に認められた T-Bil の減少に、関連する小球性低色素性貧血等の所見が認められないことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

臓器重量検査において、5,000 ppm 投与群の雌雄の脳の相対重量に有意な増加が認められたが、体重減少に伴った変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で心筋変性/壊死 AST の増加等が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 500ppm（雄：43.9 mg/kg 体重/日、雌：48.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 32 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）① で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量の低下 ・PLT、PCT の増加 ・尿量増加、尿比重低下 ・肝臓肥大、暗色化、斑点 ・骨格筋ミオパチー 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量の低下 ・%Retic、ReticABS、PLT、PCT の増加 ・尿量の増加 ・腎臓重量の増加（相対） ・肝臓重量の増加（絶対） ・小葉中心性好酸性肝細胞肥大 ・肝臓の斑点、蒼白 ・肝細胞空胞化 ・骨格筋ミオパチー ・腓臓脱顆粒
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・CRE の減少 ・腎臓重量の増加（相対） ・肝臓重量の増加（絶対） ・肝臓重量の増加（相対） ・小葉中心性好酸性肝細胞肥大 ・心筋変性/壊死* ・AST の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST の増加 ・肝臓重量の増加（相対） ・心筋変性/壊死*
500 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

*心筋の組織像はラットで一般的に観察される自然発生性変化と同様の形態像を示した。

④ 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②

Wistar ラットを用いた試験（（4）③）で低用量群に認められた所見を確認するため、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、250 及び 2,500 ppm；平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 33 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量（ppm）		25	250	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	16.4	171
	雌	2.0	20.6	205

各投与群において認められた毒性所見は表 34 のとおりである。
(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、2,500 ppm 投与群の雌雄で MCV、MCHC、RDW など赤血球関連項目の変化が認められたが、その他の赤血球関連項目の変動がなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、2,500 ppm 投与群の雄で SDH の減少が認められたが、本酵素は肝障害の指標として血中での増加に毒性学的意義があることから、この変化は毒性的影響とは考えられなかった。2,500 ppm 投与群の雌雄で認められた BUN の有意な増加は、雌において最終解剖時の値が途中採血の数値より低く、また雄では対照群と比較して有意な増加が認められなかったこと、さらに病理組織学的検査で腎臓重量及び組織学的な影響が全く認められていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。2,500 ppm 投与群の雌の Alb の増加は、尿浸透圧、BUN との関係性が認められないことから毒性学的意義は低いものと考えられた。同群雌に認められた T-Bil の減少は、毒性学的意義がないもの

平成 26 年 3 月 18 日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第 39 回）ピロキサスルホン資料
考えられた。

（まとめ）

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌雄で心筋線維変性や AST、CK 及び LDH の増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 250 ppm（雄：16.4mg/kg 体重/日、雌：20.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 34 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）② で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球の増加 ・単球・大型非染色性白血球の増加 ・AST の増加 ・ALT の増加（投与第 39 日） ・CK の増加 ・LDH の増加（投与第 39 日） ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・心筋線維変性* ・膀胱のび慢性粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、LDH の増加 ・CK の増加 ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・心筋線維変性* ・膀胱のび慢性粘膜上皮過形成
250 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

*心筋の組織像はラットで一般的に観察される自然発生性変化と同様の形態像を示した。

①②の試験を総合し、ラットの 90 日間反復経口毒性試験における無毒性量は、雌雄ともに 500 ppm（雄：43.9 mg/kg 体重/日、雌：48.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

⑤ 90 日間反復経口投与毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、0.2、2 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 35 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、投与第 6 週及び第 13 週の検査時に 10 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCV の増加及び MCHC の減少が認められたが、その他の赤血球系項目に変動が認められなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。また、同群雄で第 6 週に PT の有意な短縮が認められたが、投与前から同様な傾向が認められていたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、投与第 6 週時検査で、2 mg/kg 体重/日投与群以上の雌に LDH の減少、10 mg/kg 体重/日投与群の雌に T-Cho の増加及び Na の減少、投与第 13 週時の検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌に Glu 及び PL の増加が認められたが、投与第 6 週時及び第 13 週時検査結果ともに、いずれの検査項目も増加又は減少などの一定の傾向を持って変動する項目はなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。投与第 6 及び第 13 週時における血清電気泳動検査において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で α -2 グロブリン分画比率の有意な低下がみられたが、投与開始前の検査でも対照群に比べ低値で

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。

臓器重量検査において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌の左甲状腺の絶対重量が対照群と比較して有意に増加したが、右甲状腺重量及び相対重量に変化はなく、肉眼所見及び病理組織学的所見にも異常が認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で横隔膜筋の筋線維変性等が認められ、雌では投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は雄で2 mg/kg 体重/日、雌で10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 35 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・横隔膜筋の軽度な筋線維変性* ・骨格筋の衛星細胞増生* ・坐骨神経線維変性* 	・毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

*1例のみに観察された変化ではあるが、イヌの慢性毒性試験でも同様の変化が毒性として観察されていることから、投与による影響と判断した。

⑥ 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（原体：0、15 mg/kg 体重/日）投与による90日間反復経口投与毒性試験が実施された。なお、本試験は先に実施した試験（(4)⑤）の成績からイヌ1年間慢性毒性試験の投与量を設定するために実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表36のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

神経行動学的観察において、雌雄数例に瞳孔径又は瞳孔反射の変化が認められたが、いずれも軽度な変化で、また、投与期間中の散発的な発生で変化に一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査において、雌のMCV及びMCHCの有意な変化は、いずれも一過性であり、他の赤血球関連の値に影響が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。雄のGlb減少について、イヌ慢性毒性試験（(5)①）で低グロブリン血症を示唆するような変化は認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、雌雄ともに投与群の坐骨神経の軸索/髄鞘の変性、骨格筋の変性、壊死、炎症反応等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに15 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

表 36 90日間反復経口投与毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
15 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・姿勢及び四肢の位置異常 ・軽度の後肢歩行障害 ・四肢緊張の低下 ・運動活性の低下 ・立ち上がり回数の減少 ・自発運動の低下 ・常同性行動の増加 ・体重増加抑制 ・食餌効率の低下 ・AST、CK の増加 ・坐骨神経の軸索/髄鞘変性 ・骨格筋の変性、壊死、炎症反応* 	<ul style="list-style-type: none"> ・異常姿勢 ・自発運動の低下 ・常同性行動の増加 ・AST、CK の増加 ・坐骨神経の軸索/髄鞘変性 ・骨格筋の変性、壊死、炎症反応

*骨格筋組織の病理組織像は神経原性の影響で観察される骨格筋の形態像とは異なっていた。

①②の試験を総合し、イヌの90日間反復経口毒性試験における無毒性量は、雄で2mg/kg 体重/日、雌で10 mg/kg 体重/日であると考えられた。

⑦ 28日間反復経皮投与毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた経皮（原体：0、20、100及び1,000 mg/kg 体重/日）投与による28日間反復経皮投与毒性試験が実施された。投与は検体を脱イオン水でペースト状とし、毛刈りした背部皮膚（体表の約10%相当）に薄く均一な層になる様に塗布し、閉塞適用（約6時間/日、7日/週、29日間）した。

各投与群において認められた毒性所見は表37のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液生化学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でALTの減少及びBUNの増加が認められたが、一般的にALT減少に毒性学的意義があるとは考えられなかった。また、BUNの増加は同群の1例の測定値に起因しており、この1例には病理組織学的検査で重篤な多発性嚢胞腎、慢性進行性腎症が認められたことから、このBUNの変動は検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎の対脳重量比が対照群と比較して有意に増加したが、副腎絶対重量が10%増加、脳絶対重量が3%減少したことによるもの（これらは対照群に比べ統計的に有意ではない）であり、副腎絶対重量の一般的な変動の程度であると考えられ、また病理組織学的所見もないことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に炎症を伴う多巣性心筋変性が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに100 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 37 28 日間反復経皮投与毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・炎症を伴う多巣性心筋変性 ・適用皮膚部位の筋線維に炎症を伴う多巣性変性	・炎症を伴う多巣性心筋変性
100 mg/kg 体重/日 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

⑧ 28 日間反復吸入毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた鼻部暴露 (原体 : 0、10、40 及び 200 mg/m³) による 28 日間反復吸入毒性試験が実施された。投与は、ダスト発生装置を用いて粉末状に検体を発生させ、1 日 6 時間、4 週間中 20 回にわたり動物に鼻部暴露させた。暴露空気をグラスファイバーフィルターにより捕集し、重量法により実測濃度を求めた。対照群には検体を含まない空気のみを同様に鼻部暴露させた。

検体暴露量及び暴露各指標は表 38 のとおりである。

表 38 28 日間反復吸入毒性試験 (ラット) の検体暴露量及び暴露各指標

項目	設定濃度 (mg/m ³)			
	10	40	200	
実測濃度 (mg/L)	9.4	40	200	
チャンバー内気温範囲 (°C)	20~24	21~24	21~24	
チャンバー内相対湿度範囲 (%)	28~45	35~44	34~42	
粒径分布* (%) (累積)	<1 µm	6.3	52	95
	<3 µm	6	45	87.5
	<10 µm	5.5	46.5	93.5
空気力学的質量中位径 (µm)	2.9	3.3	3.3	
幾何学的標準偏差*	1.7	1.8	1.8	

* : 2 回測定における平均値

(毒性所見以外の所見)

血液生化学的検査において、200 mg/m³ 投与群の雄で T-Bil の減少が認められ、暴露との関連が疑われたが、一般的に T-Bil 減少に毒性学的意義があるとは考えられなかった。また、雌で Na の減少が認められたが、対照比 99%であり、この変動は検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、雌雄のいずれの投与群にも毒性影響が認められなかったことから、本試験における無毒性濃度は雌雄ともに 200 mg/m³/日 (無毒性量は 52.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

⑨ 90 日間反復経口投与神経毒性試験(ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、25、250 及び 2,500 ppm ; 平均検体摂取量は表 39 参照) による 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

表 39 90日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	250	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.56	15.9	161
	雌	1.92	19.6	200

(毒性所見以外の所見)

平均体重増加量において、2,500 ppm 投与群の雄で一時的に有意な減少が認められたが、投与開始から終了までの累積体重増加量に有意な減少がなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、25ppm 群でも有意な体重増加抑制が認められたが、用量相関がないことから、これについても関連影響とは考えなかった。

自発運動について、2,500 ppm 投与群の雌で一時的に減少したが、平均運動回数に影響が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。

(まとめ)

本試験において、雌雄いずれの投与群にも毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに 2,500 ppm (雄：161 mg/kg 体重/日、雌：200 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

(5) 慢性毒性及び発がん性試験

ピロキサスルホン原体について、ラット、イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験、マウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験及びラットを用いた 2 年間発がん性試験が実施された。

① 1 年間反復経口投与毒性試験(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、0.2、2 及び 10 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 40 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌の投与第 13 週に RBC、Hb 及び Ht の減少、第 26 週に好酸球数の減少、そして血液生化学的検査において 10 mg/kg 体重/日投与群の雌の投与第 13 週に T-Bil の減少、投与 39 週に TG の減少が認められた。同様に各投与群の雄の投与第 13 週に IP の減少が見られた。これらは、一過性的な変化であり、個体別測定値は投与前の測定値範囲にほぼ入っており、同施設で実施したイヌの 90 日間反復投与毒性試験（(4) ⑥）で同様の変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に後肢機能の不具合、四肢筋弛緩、及び脊髄・坐骨神経の軸索/髄鞘変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 40 1 年間反復経口投与毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢機能の不具合 ・振戦 ・筋痙攣 ・運動失調 ・四肢筋弛緩 ・歩行・移動性異常 ・四肢の位置異常 ・痙攣(間代性・強直性) ・体重増加抑制 ・CK、AST の増加 ・膵臓重量の増加(絶対・相対) ・脊髄(頸部、腰部、胸部)、坐骨神経の軸索/髄鞘変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢機能の不具合 ・後肢の脱力 ・四肢筋弛緩 ・四肢の位置異常 ・歩行・移動性異常 ・痙攣(間代性・強直性) ・IP、CK、AST の増加 ・脊髄(頸部、腰部、胸部)、坐骨神経の軸索/髄鞘変性
2 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

② 1 年間反復経口投与毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた混餌投与(原体: 0、5、50、1,000 及び 2,000 ppm; 平均検体摂取量は表 41 参照)による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 41 1 年間反復経口投与毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		5	50	1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.22	2.22	46.2	91.9
	雌	0.30	3.12	60.8	121.3

各投与群において認められた毒性所見は表 42 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、2,000 ppm 投与群の雌の投与第 97 日及び投与終了時の検査で、単球の有意な増加が認められたが、炎症に関連する白血球及び好中球などの変化が認められなかったため、毒性学的意義はないもの考えられた。

血液生化学的検査において、2,000 ppm 投与群の雌で Na の増加が認められたが、他の電解質の変化は認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、1,000 ppm 以上の投与群の雄で体重増加抑制、膀胱粘膜過形成、雌で心筋症の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄: 2.22 mg/kg 体重/日、雌: 3.12 mg/kg 体重/日)と考えられた。

表 42 1 年間反復経口投与毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・陰茎からの赤色分泌物 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝臓重量の増加（相対） 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST 増加 ・膀胱粘膜過形成 ・腎臓重量の増加（絶対・相対）
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率の減少 ・膀胱粘膜過形成 ・Cl の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・心筋症の増加*
50 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

*組織像はラットで一般的に観察される自然発生性変化と同様の形態像を示した。

③ 2 年間発がん性試験(ラット)

SD ラット（一群雌雄各 70 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、50、1,000 及び 2,000 ppm；平均検体摂取量は表 43 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 43 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		5	50	1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	2.05	42.6	84.6
	雌	0.28	2.69	54.3	106.7

各投与群において認められた毒性所見は表 44 のとおりである。
(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、2,000 ppm 投与群の雌の未熟単球の増加が認められたが、個体別数値が対照群の測定値範囲と類似しており、他の白血球分画に変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、腫瘍性病変として 1,000 ppm 投与群の雄 1 例の膀胱に移行上皮性がん(悪性)が認められたが、腫瘍の専門家によるピアレビュー((8)⑦)により乳頭腫症及び乳頭腫を伴った憩室であると再診断され、偶発的なもので検体投与に関連したものではないと考えられた。1,000 ppm 投与群以上の雌の副腎に皮質腺腫の発生頻度の増加が認められたが、背景データ(1.43~12%)の範囲内(3/70又は3/69、約4.3%)であったことから検体投与に関連したものではないと考えられた。2,000 ppm 投与群の雄の甲状腺に濾胞細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、背景データ(1.7~12%)の範囲内(4/70、約6%)であったことから検体投与に関連したものではないと考えられた。1,000 ppm 投与群以上の雌で乳腺がんの発生頻度が 1,000 ppm 投与群で 24%、2,000 ppm 投与群で 20%と有意な増加が認められたが、実験動物の供給元の背景データでは、試験別の乳腺がんの腫瘍発生率の平均値は 22%で背景データとほぼ同等であったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、1,000 ppm 以上の投与群の雄で心筋症、膀胱粘膜過形成等が、雌では体重増加抑制、摂餌量減少、心筋症が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄：2.05 mg/kg 体重/日、雌：2.69 mg/kg 体重/日)と考えられ

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第39回）ピロキサスルホン資料
た。また、発がん性は認められなかった。

（膀胱病理ピアレビュー、催腫瘍性の考察・試験に関しては、本評価書Ⅱ．4．（8）
⑦～⑫を参照。）

表 44 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率の減少 ・膀胱粘膜の過形成、炎症 ・膀胱移行上皮性乳頭腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎褐色細胞腫 ・坐骨神経の軸索/髓鞘変性
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・陰茎からの赤色分泌物 ・心筋症* ・膀胱粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・心筋症*
50 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

*組織像はラットで一般的に観察される自然発生性変化と同様の形態像を示した。

表 45 2年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌					
	0	5	150	1,000	2,000	0	5	150	1,000	2,000	
投与量 (ppm)											
甲状腺	検査動物数	70	70	70	70	70	70	53	47	37	70
	濾胞細胞腺腫 良性	1	0	0	1	4#	0	0	0	0	0
副腎	検査動物数	70	70	70	70	69	70	69	69	70	69
	褐色細胞腫 良性	4	14*	10	7	7	0	3	0	0	6*
	皮質腺腫 良性	1	1	1	0	1	0	0	0	3#	3#
膀胱	検査動物数	70	69	70	70	70	70	69	70	69	70
	移行上皮性乳頭腫 良性	1	0	0	3	5#	0	0	1	0	0
乳腺	検査動物数	1	1	1	6	1	70	61	61	53	69
	腺がん 悪性	0	0	0	2	0	5	9	4	11*#	13*#

* : P < 0.05 (Fisher 正確確率検定)

: P < 0.01 (Cochran-Armitage 傾向検定)

④ 18ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹、52 週中間屠殺群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、5、150 及び 2,000* ppm；平均検体摂取量は表 46 参照）による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

* 2,000 ppm 投与群は、投与第 427 日に一般状態及び体重推移を考慮し、試験期間内の生存動物数確保のため、投与用量を雄は 1,000 ppm、雌は 500 ppm に変更した。2,000 ppm の投与は第 413 日まで行い、投与用量の変更に際し 2 週間の休薬期間を設け、供試動物の状態の回復を促した。

表 46 18 ヶ月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与量 (ppm)		5	150	2,000/1,000
	雄	第 0~413 日	0.62	18.3	255.3
		第 427 日以降	0.61	18.6	131.3
	投与量 (ppm)		5	150	2,000/500
	雌	第 0~413 日	0.88	26.3	371.6
		第 427 日以降	0.71	22.4	76.5

各投与群において認められた毒性所見は表 47 のとおりである。
(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、投与終了時に 2,000/1,000 ppm 投与群の雄で単球及び反応性リンパ球が対照群に比べ減少していたが、対照群動物における変動幅内であり、各々の動物個体による変動に起因するものと考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として 2,000/1,000 ppm 投与群の雄の腎臓に認められた尿細管内沈殿物は組成及び由来は不明であった。尿細管腎症の所見は、後述するピアレビュー ((8) ③) の結果、主な腎臓の変化は逆行性腎症 (RGN) と診断され、その発生機序として腎臓に認められた変化は検体の尿細管に対する直接的な影響ではなく、固形物及び尿路での沈殿物生成に伴って尿管下部から広がった妨害、圧迫、刺激による尿細管への二次的な変化であり、検体投与による尿細管への直接影響ではないと結論された。

腫瘍性病変として 2,000/1,000 ppm 投与群の雄で、腎臓の尿細管腺腫(発生頻度 3/50 例) が背景データ (0~4%) を上回る頻度で認められた。また同群の雄では尿細管の過形成も増加した。腎臓のピアレビュー ((8) ③) の結果では、本試験で認められた腺腫は自然発生性で、検体投与による影響ではないと結論された、過形成についてもマウス腎臓腫瘍の前がん病変と考えられている異型性過形成ではないと結論された。本検討会は、これらのピアレビュー結果を妥当であると評価した。

(まとめ)

本試験において、2,000/1,000 ppm 投与群の雄及び 2,000/500ppm 投与群の雌で体重増加抑制、坐骨神経・脊髄後索における軸索/髄鞘の変性等が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 150 ppm (雄: 18.3 mg/kg 体重/日、雌: 22.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、発がん性は認められなかった。

(腎臓病理ピアレビュー、腎臓催腫瘍性に関する試験に関しては、本評価書 II. 4. (8) ③~⑥を参照。)

表 47 18ヶ月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
2,000/1,000 ppm (雄) 2,000/500 ppm (雌)	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢の異常歩行 ・後肢の異常肢位 (扇状) ・足先の湾曲 ・低位姿勢 ・体重増加抑制 ・食餌効率の減少 ・腎臓重量の減少(絶対・相対) ・肝臓重量の増加(相対) ・脾臓重量の減少(絶対) ・腎臓形態異常 ・坐骨神経の軸索/髄鞘変性 ・脊髄後索の軸索/髄鞘変性 ・三叉神経鼻部の軸索/髄鞘変性 ・逆行性腎症(RGN)* ・尿細管過形成** 	<ul style="list-style-type: none"> ・後肢の異常歩行 ・後肢の伸張 ・後肢の異常肢位 (扇状) ・足先の湾曲 ・低位姿勢 ・体重増加抑制 ・食餌効率の減少 ・腎臓、子宮重量の減少(絶対・相対) ・脳重量の減少(絶対)・増加(相対) ・肝臓重量の増加(相対) ・肝細胞肥大(相対) ・子宮拡張又は肥厚 ・逆行性腎症(RGN)* ・子宮嚢胞状内膜過形成の頻度・程度の減少 ・坐骨神経の軸索/髄鞘変性 ・脊髄後索の軸索/髄鞘変性 ・三叉神経鼻部の軸索/髄鞘変性 ・三叉神経路脳の軸索/髄鞘変性
150 ppm 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

*報告書では慢性進行性腎症（程度の増加）と診断されたが、ピアレビューの結果、逆行性腎症(RGN)と診断された。本検討会ではピアレビュー結果を妥当な評価と判断した。

**単純性過形成であり、マウスの腎臓腫瘍の前がん病変と考えられている異型性過形成でないピアレビュー報告書に記載されている。本検討会は、同レビュー結果を妥当な評価と判断した。

表 48 発がん性試験(マウス)で増加した腫瘍性病変

性別	雄				雌				
投与量 (ppm)	0	5	150	2,000/1,000	0	5	150	2,000/500	
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
腎臓	腺腫	良性	0	1	0	3	0	0	0

* : Cochran-Armitage trend test、 $p < 0.05$

(6) 生殖発生毒性試験

ピロキサスルホン原体について、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験及びラットを用いた発達神経毒性試験が実施された。

① 2世代繁殖試験(ラット)

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、100 及び 2,000 ppm；平均検体摂取量は表 49 参照）投与による2世代繁殖毒性試験が実施された。P 世代、F1 世代ともに交配は1回行い、親動物の交配能力及び児動物について検査した。

表 49 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)				5	100	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	交配前	0.29	5.75	114
		雌	交配前	0.36	6.94	135
			妊娠期間	0.32	6.12	119
			哺育期間	0.65	11.8	242
	F1 世代	雄	交配前	0.43	8.72	173
		雌	交配前	0.48	9.93	195
			妊娠期間	0.33	6.71	133
			哺育期間	0.55	11.0	230

各投与群で認められた毒性所見は表 50 のとおりである。

(まとめ)

本試験において、P 及び F1 世代の雌雄ともに 2,000 ppm 投与群で膀胱のび慢性粘膜過形成が認められたことから、一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも 100 ppm (P 世代雄: 5.75 mg/kg 体重/日、雌: 6.94 mg/kg 体重/日、F1 世代雄: 8.72 mg/kg 体重/日、雌: 9.93 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、児動物では、F1 及び F2 世代の雌雄ともに 2,000 ppm 投与群で離乳児の体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 100 ppm (F1 世代: 6.12 mg/kg 体重/日、F2 世代: 6.71 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

繁殖能に対する影響は認められなかった。

表 50 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	2,000	<ul style="list-style-type: none"> ・交配前の体重増加抑制 ・交配前の摂餌量の減少 ・肝臓・腎臓重量の増加（相対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膀胱のび慢性粘膜過形成及び粘膜炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠期間の体重増加抑制 ・交配前・哺育期の摂餌量の減少 ・肝臓・腎臓重量の増加（相対） ・心臓・脳重量の減少（絶対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・心筋症 ・膀胱のび慢性粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・交配前の体重増加抑制 ・交配前の摂餌量の減少 ・肝臓・腎臓・副腎重量の増加（相対） ・心臓・脳・精巣上体重量の減少（絶対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膀胱のび慢性粘膜過形成及び粘膜炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓・腎臓重量の増加（相対） ・脾臓重量の減少（絶対・相対） ・心臓・脳・卵巣・子宮重量の減少（絶対） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・心筋変性 ・膀胱のび慢性粘膜過形成
	100 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
児動物	2,000	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳児の体重増加抑制 ・離乳児の肝臓重量の増加（相対）* 	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳児の体重増加抑制 ・離乳児の肝臓重量の増加（相対） 	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳児の体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳児の体重増加抑制*
	100 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

*対照群との有意差はないが、雌又は雄児と同様な傾向を示すことから毒性所見としている。

② 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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 51 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の妊娠期間中に体重増加量の一時的な減少がみられたが、胎児の発生に対しては検体投与に関連した毒性はいずれも認められなかったことから、母動物及び胎児の発生毒性に関する無毒性量は、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

表 51 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 ・摂餌量の減少*	・毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

*投与に関係があると思われたので毒性所見とした。

③ 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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 52 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産が認められ、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値及び吸収胚・早期胚吸収の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物、胎児のいずれも 500 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。

表 52 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	・流産（2 例；妊娠 22 日、28 日）	・胚及び早期胚吸収発現率の増加 ・体重の低値
500 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

④ 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌各 24 匹）の妊娠 6 日から哺育 7 日まで及び、児動物の生後 7 日齢から 20～21 日齢の間、強制経口（原体：0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日）投与し、児動物の神経発達影響を調べた発達神経毒性試験が実施された。

膈開口完了の日齢は、検体投与群の雌児動物では対照群と比べて有意に早期化し、膈開口時の体重に低値が認められたが、投与群の膈開口完了の日齢は、背景データの範囲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。

自発運動量測定において、13 及び 17 日齢の検査ではすべての投与群の雄児動物で自発運動量が増加し、興奮性を示している一方で、雌児動物ではすべての投与群の 17 日齢において減少が認められ、抑制性を示す結果であった。検体の自発運動量への影響が興奮性か抑制性かは不明である。

感覚機能検査において、全ての投与群の雄児動物の 23/24 日齢で聴覚性驚愕反^{がく}応の反応ピークまでの潜時が対照群に比べ有意に延長したが、背景データの範囲内であった。

学習及び記憶に関する検査で実施したモリス型水迷路において、61 日齢の 900 mg/kg 体重/日投与群の雌で、対照群と比較して検査第 1 日の試行時間の有意な延長が認められ、第 2 日では試行時間が有意に延長し、かつ他領域への進入回数に有意

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第39回）ピロキサスルホン資料
な増加が認められたが、各々の該当する検査日の対照群の値は全て背景データ下限
値以下であり、投与群の値は背景データの範囲内であったことから、この有意な変動は
検体投与による影響ではないものと考えられた。

神経病理学及び病理組織学的検査の脳重量検査の結果、21日齢では900 mg/kg
体重/日投与群の雄及び300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌で脳絶対重量の有意な
減少が認められ、66日齢でも同様な傾向が認められた。

脳における形態計測の結果は、21日齢では雌雄ともに900 mg/kg 体重/日投与群
で海馬の厚さが有意に減少し、脳梁の厚さは300 mg/kg 体重/日投与群以上の雌、又
全ての投与群の雌で小脳(椎体葉)の厚さが有意に減少した。66日齢では海馬の厚さ
が900 mg/kg 体重/日投与群の雌で有意に減少した。

海馬の厚さの減少が認められたにもかかわらず、学習/記憶には影響が認められな
かったことから、海馬の厚さの減少は、脳絶対重量の減少に関連するものではないかと
考えられた。別に実施された児動物脳重量及び脳形態計測に関する再検討及び考察
((6)⑤)の結果、いずれの群にも検体投与による悪影響を示唆する差は認められな
かったため、これらの変化の毒性学的意義は低いものと考えられた。

(まとめ)

本試験における母動物に関する無毒性量は900 mg/kg 体重/日、児動物の発達
神経毒性に関する無毒性量は、13及び17日齢における100 mg/kg 体重/日投与
群と対照群との間の自発運動量の違いを考慮すると100 mg/kg 体重/日以下とな
り正確には求められなかったが、((6)⑤)の結果により、いずれも検体投与による影
響とは考えられなかったため、900 mg/kg 体重/日と推定された。

⑤ 発達神経毒性試験 児動物脳重量及び脳形態計測に関する再検討及び考察 [参 考]

2011年9月に最終化された豪州毒性評価書において、発達神経毒性試験結果
に基づいて検体の繁殖毒性区分が区分1B(GHS)に分類されたことに対して反
論するため、背景データとの比較、専門家の知見に基づく計測、得られたデー
タの適切な統計解析を実施し、再検討及び考察を行った。

((6)④)では、無毒性量は母動物で900 mg/kg、児動物の発達では、13及び17
日齢における100 mg/kg 体重/日以上以上の投与群と対照群との間の自発運動量の違
いを考慮すると、100 mg/kg 体重/日以下となり正確には求められなかったと結
論された。また、児動物の脳重量、海馬の厚さ、小脳の椎体葉の厚さ、脳梁の厚
さに変化がみられたと結論している。脳重量については、21日及び66日齢につ
いて全投与群における脳絶対重量の測定値は背景データの範囲内にあり、脳の相
対重量には有意差が認められなかった。体重と脳重量の減少は相関的であると考
えられたことから、対照群と投与群との間で脳重量に認められた差異は神経に対
する本検体の毒性を示すものではないと考えられた。したがって、児動物の脳重
量に対する無影響量は900 mg/kg 体重/日以上であると考えられた。

脳形態計測については、脳重量又は体重にて正規化した場合には差異がなくな
る程度の減少であった。さらに、再測定の結果、計測値には統計学的有意差はみ
られなかった。

当該試験において感覚運動反応、自発運動量、行動、記憶及び学習の評価時に
影響が認められなかったことから、これらの差異に生物学的意義は考えられず、

脳の計測時に認められた変化は、投与終了後には回復が認められたことから、全身毒性を示唆するものであって、神経毒性を示唆するものではないと考えられた。

(まとめ)

本考察の結果、本試験における 300 mg/kg 体重/日投与群には投与に関連する影響はなかったと考えられた。900 mg/kg 体重/日投与群では、脳絶対重量が減少しているが、脳重量は児動物の大きさの影響を受けた結果と考えられた。本検体が発生毒性物質として作用していたのであれば、児動物の脳に対する影響は個体の成長につれて悪化することが予想されるが、成長に伴って悪化はしておらず、脳絶対重量及び形態計測に認められた軽度の影響は、本検体の発達神経毒性を示すものではないと考えられた。

(7) 遺伝毒性試験

ピロキサスルホン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CHO細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ試験、及び、マウスを用いた小核試験が実施された。また、4種の代謝物（M-1、M-3、M-25、M-28）及び混在物3種の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。本試験の結果は表53のとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、ピロキサスルホンに遺伝毒性はないと考えられた。

表53 遺伝毒性試験の概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果		
<i>in vitro</i>	原体	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)	15.8~5,000 µg/plate (+/-S9-Mix)	陰性	
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO)	105~500 µg/mL (+/-S9-Mix)	陰性	
		マウスリンフォーマ試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y 株	5~1,207 µg/mL (+/-S9-Mix)	陰性	
	代謝物 M-1	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)	50~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	代謝物 M-3	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)	50~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	代謝物 M-25	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)	3~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	代謝物 M-28	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> /pKM101 株)	5~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	混在物 I-3	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)	15~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	混在物 I-4	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)	50~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
	混在物 I-5	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)	50~5,000 µg/ plate (+/-S9-Mix)	陰性	
<i>in vivo</i>	原体	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 10 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性	

注) +/-S9 : 代謝活性化存在下及び非存在下

(8) その他の試験

ピロキサスルホンのその他の試験として、以下の試験が実施された。

1) ラット及びマウスの免疫毒性試験（①及び②）

① 28日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、40、400及び4,000 ppm；平均検体摂取量は表54参照）投与による28日間免疫毒性試験が実施された。

表54 28日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		40	400	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	61	633
	雌	8	77	791

検体投与による影響として4,000 ppm 投与群雄に体重及び食餌効率の減少が認められたのみであった。

本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。

② 28日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、25、250及び7,500 ppm；平均検体摂取量は表55参照）投与による28日間免疫毒性試験が実施された。

表55 28日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	250	7,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	18	529
	雌	2	19	570

検体投与による影響として7,500 ppm 投与群雌雄の体重増加抑制、食餌効率低下、同群雄の摂餌量の減少が認められたのみであった。

本試験条件では免疫毒性は認められなかった。

2) マウス発がん性試験における2,000 ppm 投与群の雄で見られた腎臓の尿細管腺腫の発生頻度の増加について調べるためのピアレビュー（③及び④）

③ 腎臓病理ピアレビュー（マウス）

マウスを用いた18ヶ月間発がん性試験（(5) ④）で発生した雄マウスの腎臓腺腫が検体起因性であるとした米国EPAによる発がん性評価（米国EPA発がん性評価書2010年5月付け）に対応するため、雄の高用量群に生じた腎臓腺腫の発生に関する作用機序を、新しい毒性病理概念の観点から明らかにすることを目的とし、雄マウスを用いた14日間混餌投与試験（(8) ⑤）の全投与群、雌雄マウスを用いた90日間混餌投与試験の投与用量（(4) ②）の0、2,500 ppm 投与群及びマウスを用いた18ヶ月間発がん性試験の全投与群で作製された腎臓病理標本について検鏡が実施された。

検体を混餌投与したマウスの高用量群において尿路下部で尿中に発生した固形物質（沈殿物）に起因する二次的な逆行性の腎臓障害の発生が認められた。検体により尿細管への直接的な細胞傷害及び細胞増殖活性は誘発されず、細胞毒性や再生性の反応がないこと、また群間にばらつきがある腫瘍発生頻度であったこと

平成26年3月18日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会(第39回)ピロキサスルホン資料から、マウス発がん性試験で発生した腎臓腺腫は、検体投与に起因するものではなく自然発生性であると考えられ、マウス腎臓に対して発がん性を有さないものと結論された。

④ 腎臓病理ワーキンググループピアレビュー(マウス)

腎臓病理ピアレビュー((8)③)の結果に対する米国EPAの要求により、米国毒性病理ワーキンググループを参集した確認作業が、マウス発がん性試験における腎臓腺腫の発生に関して、その原因及び観察された変化の投与との関連を確認することを目的として、ピアレビューを実施した同じ試験で作製された腎臓病理標本を用いて実施された。

14日間～18ヶ月間にわたる試験及び15,000 ppmまでの濃度を投与した各種試験において、細胞毒性(変性あるいは細胞壊死)は認められず、15,000 ppmまで異型性尿細管過形成のような前がん病変は認められなかった。慢性毒性試験において、自然発生性CPNの検体投与に関連する増悪は認められず、投与群間における腫瘍発生の分布に投与用量との明確な相関は認められなかった。発生した腫瘍の多くは投与の早期で終了又は投与用量を低減する必要が生じた最大耐量(MTD)を超えた高用量群で観察された。腎尿細管腫瘍の発生頻度に統計的有意差は認められず、投与群で観察された腎尿細管腫瘍の発生頻度は、ICRマウスの供給者の背景データとほぼ同等であったことから、検体はマウス腎臓に対して発がん性を有しないものと結論された。

本検討会は、③④いずれのピアレビュー結果も妥当であると判断し、これらの結果を基に評価を行った。

3) マウス発がん性試験における腎臓催腫瘍性に関する試験(⑤及び⑥)

⑤ 腎臓催腫瘍性に関する試験(マウス)①

マウス発がん性試験((5)④)の2,000 ppm投与群における腎臓の尿細管腺腫の発生頻度の増加に関連して、腎臓に及ぼす検体の影響を調べるため、ICRマウス(一群雄各8匹)を用いた混餌(原体:0、2,000及び15,000 ppm;平均検体摂取量は表56参照)投与による14日間反復投与毒性試験を実施し、腎臓における細胞増殖活性及び酸化ストレスについて検討した。

表56 腎臓催腫瘍性に関する試験(マウス)①の平均検体摂取量

投与量(ppm)		2,000	15,000
平均検体摂取量(mg/kg体重/日)	雄	292	2,199

各投与群において認められた所見は表57のとおりである。

本試験条件下では、腎臓における検体の細胞増殖活性及び腫瘍発生の一要因と想定された酸化ストレス作用は認められなかったことから、酸化ストレス作用は、本試験条件下では認められていない。

表 57 腎臓催腫瘍性に関する試験（マウス）①で認められた所見

投与量	雄
15,000 ppm	・Ca 濃度、総排泄量の増加 ・肝臓重量の増加(絶対)
2,000 ppm 以上	・肝臓重量の増加(相対)

⑥ 腎臓催腫瘍性に関する試験（マウス）②

マウス発がん性試験（(5) ④）における 1,000 及び 2,000 ppm 投与群で腎臓の尿細管腺腫の発生頻度の増加に関連して、腎臓に及ぼす検体の影響を調べるため、ICR マウス（一群雄各 6 匹、2,000 mg/kg 体重/日投与群 9 匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日を 2 回（初回投与 21 時間後））投与によるマウス腎臓及び肝臓を用いた *in vivo* コメット(SCGE)試験が実施された。

その結果、腎臓では 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群でコメット像の増加が認められた。初期 DNA 損傷を誘発させることが示唆されるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験の結果がすべて陰性であったことから、総合的に判断して遺伝毒性は有さないと考えられる。

4) ラット発がん性試験における 1,000 及び 2,000 ppm 投与群で膀胱に見られた移行上皮過形成及び移行上皮性乳頭腫の発生頻度の増加に関連して膀胱粘膜上皮細胞に及ぼす検体の影響を調べるためのピアレビュー（⑦及び⑧）及び膀胱催腫瘍性に関する試験（⑨～⑫）

⑦ 膀胱病理ピアレビュー（ラット）

雄ラットの膀胱腫瘍の発生を検体起因性であるとした米国 EPA の発がん性評価に対応するため、ラット発がん性試験（(5) ③）の雄の膀胱について、その鑑別診断の妥当性を確認することを目的として膀胱病理の専門家によるピアレビューを行い、再度催腫瘍性について考察した。

ラット発がん性試験で膀胱移行上皮性乳頭腫 8 例、膀胱がん 1 例及び 4 例の乳頭に広範な増殖性障害がみられると診断されたが、これらの病理標本のピアレビューの結果、膀胱の移行上皮がんと診断された 1,000 ppm 投与群の 1 例を除き鑑別診断は妥当であったと結論された。

移行上皮がんと診断された標本を詳細に観察した結果、悪性腫瘍による侵襲よりもむしろ憩室を示しており、この組織像はヒト結腸においてみられる憩室症の像と類似していることから、良性腫瘍であると考えられた。

⑧ 催腫瘍性の考察（ラット）

米国 EPA の発がん性評価に活用することを目的として、検体の催腫瘍性メカニズムの考察を各種試験データに基づいてまとめた。

14 日間試験（(8) ⑩）、90 日間試験（(4) ③）、1 年間試験（(5) ②）、2 年間試験（(5) ④）の雄ラット標本の評価及び遺伝毒性試験（(7)）で遺伝毒性活性を有さないと考えられたことから、検体により誘発された腫瘍は、非遺伝毒性メカニズムに基づくものであり、閾値を設定することが可能であると考えられた。

⑨ 膀胱癌腫瘍性に関する試験（ラット）①

ラット発がん性試験（(5)④）の1,000及び2,000 ppm 投与群において、膀胱に移行上皮過形成及び移行上皮性乳頭腫の発生頻度が増加したことに関連して、膀胱粘膜上皮細胞に及ぼす検体の影響を調べるため、SD ラット（一群雄各8匹）を用いた混餌（原体：0、2,000及び20,000 ppm；平均検体摂取量は表58参照）投与による14日間反復投与毒性試験を実施し、膀胱における細胞増殖活性及び酸化ストレスについて検討した。

表58 膀胱癌腫瘍性に関する試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		2,000	20,000
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	160	1,632

各投与群において認められた毒性所見は表59のとおりである。

2,000 ppm 以上の投与群において、検体投与に関連する膀胱上皮過形成が認められ、膀胱における細胞増殖活性が認められたことから、検体は膀胱上皮細胞に対する増殖促進作用を有することが示唆された。一方、腫瘍発生の一要因と想定された酸化ストレス作用は本試験条件下では認められなかったことから、その関与の可能性は低いもの考えられた。

表59 膀胱癌腫瘍性に関する試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与量	雄
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・K 濃度の減少 ・Cl 濃度の増加 ・肝臓重量の増加(絶対・相対) ・腎臓重量の増加(相対)
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・膀胱移行上皮過形成 ・Ki-67 陽性細胞率の増加

⑩膀胱癌腫瘍性に関する試験（ラット）②

ラット発がん性試験（(5)④）の1,000及び2,000 ppm 投与群において、膀胱に移行上皮過形成及び移行上皮性乳頭腫の発生頻度が増加したこととの関連を調べるため、SD ラット（一群雄各5匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000及び20,000 ppm；平均検体摂取量は表60参照）投与による14日間反復投与毒性試験を実施し、走査型電子顕微鏡（SEM）を用いて膀胱の移行上皮性に及ぼす影響について検討した。

表60 膀胱癌腫瘍性に関する試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		500	2,000	20,000
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	44	177	1,765

各投与群において認められた所見は表61のとおりである。

2,000 ppm 以上の投与群の数例に膀胱上皮の表面に巣状の凹みが認められ、この病変は検体投与によって生じた細胞毒性と推察された。SEM 検査によって検体の過形成生成作用と細胞毒性の発現が観察されたが、膀胱上皮表面に微小結晶はなく、尿検査において検体投与に関連する変化は認められなかったことから、

膀胱の上皮細胞過形成の主因が膀胱表面への微小結晶等の長期的物理的刺激によるものであるという可能性は低いものと推定された。しかし、14日間の投与では既に上皮過形成が成立しており、細胞傷害はこれ以前に起こっていると考えられたことから7日間投与試験（(8)⑩）を実施した結果、膀胱上皮過形成は、検体投与に関連する壊死等の細胞毒性に対する再生性の反応と考えられ、催腫瘍性の考察（(8)⑧）から、尿中結晶及び結石の生成に起因する可能性が考えられた。

表 61 膀胱催腫瘍性に関する試験（ラット）②で認められた所見

投与量	雄
2,000 ppm 以上	・膀胱上皮の巣状凹み ・尿路上皮の表面細胞層に巣状小型円形細胞
500 ppm	・毒性所見なし

⑩ 膀胱催腫瘍性に関する試験（ラット）③

ラット発がん性試験（(5)④）の1,000及び2,000 ppm 投与群において、膀胱に移行上皮過形成及び移行上皮性乳頭腫の発生頻度が増加したことの関連を調べるため、検体の細胞毒性発現及び壊死を検出し、これらの発生機序を明らかにすることを目的としてSEMを用いて膀胱の移行上皮性に及ぼす検体の影響について検討するため、SDラット（一群雄各18匹：投与1、3及び7日に6匹ずつ屠殺）を用いた混餌（原体：0、50、1,000及び2,000 ppm；ラット発がん性試験と同用量に設定）投与による7日間反復投与毒性試験が実施された。

その結果、光学顕微鏡検査により膀胱に過形成、SEMにより細胞毒性と壊死が認められ、2,000 ppm 投与群でBrdU標識率が増加し、検体投与による雄ラット膀胱粘膜上皮における細胞増殖の亢進が示唆された。雄ラットの膀胱粘膜上皮における細胞増殖は、検体投与による壊死などの細胞毒性によるものと考えられ、これは尿中結晶及び結石の生成に起因する可能性が考えられた。

⑫ 膀胱催腫瘍性に関する試験（ラット）④

ラット発がん性試験（(5)④）の1,000及び2,000 ppm 投与群において、膀胱に移行上皮過形成及び移行上皮性乳頭腫の発生頻度が増加したことの関連を調べるため、SDラット（一群雄各6匹、2,000 mg/kg 体重/日投与群9匹）を用いた強制経口（原体：0、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重/日）投与によるラット膀胱及び肝臓を用いた*in vivo* コメット(SCGE)試験が実施された。

その結果、コメット像の増加が、膀胱では1,000 mg/kg 体重/日以上及び、肝臓では2,000 mg/kg 体重/日で認められた。初期DNA損傷を誘発させることが示唆されるが、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験の結果がすべて陰性であったことから、総合的に判断して遺伝毒性は有さないと考えられた。

2年間ラット発がん性試験（5）③において、1,000 ppm 以上の雄の膀胱で移行上皮性乳頭腫の発生頻度の増加が認められたことから、雄で催腫瘍性があるものと考えられたが、本検討会は、膀胱病理ピアレビュー（(8)⑦）及び催腫瘍性の考察（(8)⑧）、催腫瘍性に関する試験（(8)⑨から⑫）より、細胞毒性を発現せず、再生性の細胞増殖を誘発しない用量では、ヒトに腫瘍を発生させる

5) ラットの反復投与による心筋への影響を調べるための試験 (13)

⑬ 心臓への影響試験 (ラット)

検体投与によりイヌ、ラット及びマウスの骨格筋及び心筋への影響が認められた。メカニズムは不明であるが、発現様式から骨格筋及び心筋の影響は、検体投与により生じた末梢神経への影響とは独立して生ずる可能性が高いと考えられた。そこで、心臓への影響の特徴、投与用量との関連及びその影響の推移を明らかにするため、影響の指標となる血液生化学的検査(AST、ALT、CK 等)を経時的に行い、また病理組織学的検査を行うため、Wistar ラット (主群：一群雌雄各5匹、サテライト群：一群雌各6匹以上) を用いた混餌 (原体：0、100、1,000、5,000 及び 20,000 ppm；平均検体摂取量は表 62 参照) 投与による28日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 62 心臓毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	1,000	5,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.3	75.4	367	1,360
	雌	8.3	84.4	388	1,680

各投与群において認められた毒性所見は表 63 のとおりである。

本試験における血液生化学的検査において、主群、サテライト群で心臓と肝臓への影響を示す反応が認められた。肝臓及び心臓における病理組織学的検査では、肝臓では検体投与による影響が認められなかったが、心筋では変性/壊死、空胞化及び線維化が認められた。これらの変化は、投与用量に依存するものの、投与時期が進むに伴って発現頻度が増加し、その程度が進行していると考えられたが、本試験ではその程度は軽微～軽度の範囲に留まった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄に心筋の変性、壊死等が認められたことから、28日間投与による心臓毒性に対する無毒性量は雌雄ともに100 ppm (雄：7.3 mg/kg 体重/日、雌：8.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 63 心臓毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・心筋線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・CK-mb の増加 ・心筋線維化
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・LDH の増加 ・CK、CK-mb の増加 ・心筋空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・LDH の増加 ・CK の増加 ・肝臓重量の増加 ・心筋空胞化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量の増加 ・肝臓の大型化、斑点及び蒼白化 ・心筋変性/壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の大型化、斑点及び蒼白化 ・心筋変性/壊死
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

Ⅲ. 総合評価

ピロキサスルホンのピラゾール環標識体及びイソキサゾール環標識体のラット、マウス及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、両標識体、両用量群を通じて血漿 T_{max} に雌雄差はなく、放射能濃度は経時的に緩やかに減少した。半減期は総じてイソキサゾール標識体で長かった。両標識体ともに、雌雄いずれも全血／血漿放射能濃度比は経時的に増大し、イソキサゾール標識体で大きく、特に雌で顕著であった。投与された放射能は速やかに排泄され、主な排泄経路は尿中であった。標識体あるいは雌雄間で排泄経路及び排泄速度に大きな差はなかった。低用量投与による胆汁排泄はイソキサゾール標識体で大きく、胆汁中に排泄された放射能の一部が再吸収され、特異的に尿中に再排泄された。体内分布では、蓄積性はみられなかった。ピロキサスルホンは投与後、親化合物あるいは代謝物として速やかに排泄されるが、イソキサゾール環由来の代謝物が血球画分と結合し、その排泄が遅くなる傾向にあった。

各種毒性試験の結果から、ピロキサスルホンの反復投与による影響は、主に中枢および末梢神経、心臓（心筋変性/壊死）、肝臓、腎臓、膀胱に認められた。免疫毒性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ラット発がん性試験で、膀胱腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性が陰性であることから非遺伝毒性機序によるものと判断され、閾値を設けることは可能であると考えられた。

各試験における無毒性量、最小毒性量及び最小毒性量で認められた所見を表 64 に示す。

表 64 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（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた主な毒性所見	国外での評価 無毒性量 （最小毒性量） (mg/kg 体重/日)
ラット Wistar *1	90 日間反復経口 投与毒性試験① +28 日間回復	雄：43.9(221) 雌：48.9 (256) 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：AST の増加	PMRA 44/49 (221/256)
ラット SD*1	90 日間反復経口 投与毒性試験②	雄：16.4 (171) 雌：20.6 (205) 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：AST の増加	
ラット	28 日間反復経皮 投与毒性試験	雄：100 (1,000) 雌：100 (1,000) 雌雄：炎症を伴う多巣性心筋変性	PMRA 100/100 (1,000/1,000) APVMA 100/100
ラット	28 日間反復吸入 毒性試験	雄：52.2 (-) 雌：52.2 (-) 雌雄：-	PMRA 40.8/50.5 (-/-)

動物種	試験	無毒性量(最小毒性量)(mg/kg体重/日)及び 最小毒性量で認められた主な毒性所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg体重/日)
ラット	90日間反復経口 投与神経毒性試験	雄：161(-) 雌：200(-) 雌雄：-	PMRA 15.9/19.6(162/200) APVMA 161/200(-/-)
ラット	1年間反復経口 投与毒性試験	雄：2.22(46.2) 雌：3.12(60.8) 雄：体重増加抑制、膀胱粘膜過形成 雌：心筋症の増加	PMRA 2.22/3.12 (46.2/60.8) APVMA 2/2
ラット	2年間反復経口 投与発がん性試験	雄：2.05(42.6) 雌：2.69(54.3) 雄：心筋症、膀胱粘膜過形成 雌：体重増加抑制、摂餌量減少、心筋症	PMRA 2.05/2.69 (42.6/54.3) APVMA 2/2
ラット	2世代繁殖毒性 試験	親動物 P雄：5.75(114) P雌：6.94(135) F1雄：8.72(173) F1雌：9.93(195) 児動物 F1雄：6.12(119) F1雌：6.12(119) F2雄：6.71(133) F2雌：6.71(133) 親動物 P及びF1雌雄：膀胱のび慢性粘膜過形成 児動物 F1及びF2雌雄：離乳児の体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	PMRA 親動物/全身毒性 5.75/6.94(114/135) 児動物毒性 5.75/6.94(114/135) 繁殖毒性 114/135(-/-)
ラット	発生毒性試験	母動物：500(1,000) 胎児：1,000(-) 母動物：体重増加抑制 胎児：- (催奇形性は認められない)	PMRA 母動物 1,000(-) 児動物 1,000(-)

動物種	試験	無毒性量(最小毒性量)(mg/kg 体重/日)及び 最小毒性量で認められた主な毒性所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日)
ラット	発達神経毒性試験	母動物：900(-) 児動物：900(-) (発達神経毒性は認められない)	PMRA 全身毒性 900(-) 神経毒性 100(300) APVMA 100(300)
ラット	28日間反復経口 投与毒性試験 (心筋への影響)	雄：7.3(75.4) 雌：8.3(84.4) 雌雄：心筋の変性/壊死	
ラット	28日間免疫毒性 試験	雄：18(529) 雌：19(570) 雄：体重増加抑制、食餌効率の低下、摂餌量の減少 雌：体重増加抑制、食餌効率の低下 (免疫毒性は認められない)	PMRA 全身毒性 18/19(529/570) 免疫毒性 529/570(-/-) APVMA 529/570(-/-)
マウス B6C3F1 ※2	90日間反復経口 投与毒性試験①	雄：-(103) 雌：-(96) 雌雄：T-Bilの増加	PMRA 206/202 (1,420/1,230)
マウス ICR※2	90日間反復経口 投与毒性試験②	雄：394(-) 雌：51.2(531) 雄：- 雌：腎臓の慢性進行性腎症の増加	PMRA 394/51.2(-/531)
マウス ICR	18ヶ月間反復経口 投与発がん性試験	雄：18.3(131.3) 雌：22.4(76.5) 雌雄：体重増加抑制、坐骨神経・脊髄後索における軸索/髄鞘変性、	PMRA 18.6/22.4 (131.3/76.5)
マウス ICR	28日間免疫毒性 試験	雄：61(633) 雌：77(791) 雄：体重及び食餌効率の減少 (免疫毒性は認められない)	PMRA 全身毒性 61/77 (633/791) 免疫毒性 633/791 (-/-) APVMA 633/791(-/-)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：500(1,000) 胎児：500(1,000) 母動物：流産 胎児：吸収胚・早期胚吸収の増加、体重の低値 (催奇形性は認められない)	PMRA 母動物 500(1,000) 児動物 500(1,000)

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた主な毒性所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日)
イヌ ^{※3}	90 日間反復経口 投与毒性試験②	雄：－ (15) 雌：－ (15) 雌雄：坐骨神経の軸索/髄鞘変性、骨格筋の変性、 壊死、炎症反応	
イヌ ^{※3}	90 日間反復経口 投与毒性試験①	雄：2 (10) 雌：10 (－) 雄：横隔膜筋の筋線維変性 雌：－	PMRA 2/10 (10/－)
イヌ	1 年間反復経口 投与毒性試験	雄：2 (10) 雌：2 (10) 雌雄：後肢機能の不具合、四肢筋弛緩、脊髄・坐 骨神経の軸索/髄鞘変性	PMRA -/ (15/15) APVMA 2/2

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

※1 ①②の結果を総合し、ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄とも 500ppm(雄 43.9 mg/kg 体重/日、雌 48.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

※2 ①②の結果を総合し、マウス 90 日間反復経口投与毒性試験の無毒性量は雌雄とも 250ppm(雄 39.8 mg/kg 体重/日、雌 51.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。

※3 ①②の試験を総合し、イヌの 90 日間反復経口毒性試験における無毒性量は、雄で 2mg/kg 体重/日、雌で 10mg/kg 体重/日であると考えられた。

APVMA: Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (オーストラリア農業動物用医薬品局)

PMRA : Pest Management Regulatory Agency of Health Canada (カナダ保健省有害生物管理局)

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた90日間及び1年間反復経口投与毒性試験の2 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬 ADI）の根拠とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、ピロキサスルホンに対する非食用農薬 ADI（案）を次のように評価する。

非食用農薬 ADI	0.02 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間及び 1 年間反復経口投与毒性試験
動物種	イヌ
期間	90 日間及び 1 年間
投与方法	強制経口
無毒性量	2 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個体差 10

なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
豪州	APVMA (2011)	CRfD	0.002 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：2 mg/kg 体重/日 最小毒性量：10 mg/kg 体重/日 イヌ 1 年間慢性毒性試験 安全係数：1,000
加国 (US EPA・豪州との Global Joint Review)	PMRA (2012)	CRfD 設定根拠	0.02 mg/kg 体重/日 無毒性量：2 mg/kg 体重/日 最小毒性量：10 mg/kg 体重/日 イヌ 1 年間慢性毒性試験 安全係数：100

＜別紙1＞ 代謝物略称

名称(記号)	由来	名 称
ピロキサスルホン	親化合物	3-[5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-4-イルメチルスルホニル]-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1,2-オキサゾール
水酸化ピロキサスルホン	動物	ヒドロキシ- [5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1,2-オキサゾール]
水酸化ピロキサスルホン硫酸抱合体	動物	ヒドロキシ- [5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメチルスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1,2-オキサゾール]硫酸塩
M-1	動物 土壌 光分解	(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メタンスルホン酸
M-3	動物 土壌	5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸
M-5	動物 光分解	3-(5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1,2-オキサゾール
M-6	動物 土壌 光分解	3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5,5-ジメチル-1,2-オキサゾール-4-オール
M-7	動物 光分解	(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メタンスルフィン酸
M-8	動物 土壌	(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メタノール
M-8グルクロン酸抱合体	動物 (イヌ)	M-8 グルクロン酸抱合体
M-9	動物 土壌	5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸
M-9グルコース抱合体	動物 (イヌ)	グルコシル 5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸塩
M-10	動物 土壌	5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルバルデヒド
M-11	動物	[3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-1,2-オキサゾール-5-オール]メタノール
M-12	動物	(5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)-メタノール

名称(記号)	由来	名 称
M-13	動物 土壌	3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸
水酸化 M-13	動物	ヒドロキシ-[3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸]
M-13 グルクロン 酸抱合体	動物	[3-(5-ジフルオロメトキシ-1-メチル-3-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-イルメタンスルホニル)-4,5-ジヒドロ-5-メチル-1,2-オキサゾール-5-カルボン酸], グルクロン酸
M-15	動物	2-アミノ-5-[1-(カルボキシメチルアミノ)-3-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イルチオ)-1-オキソプロパン-2-イルアミノ]-5-イソペンタン酸
M-16	動物	2-アセチルアミノ-3-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イルチオ)プロパン酸
M-24	光分解	3-ヒドロキシ-3-メチルブチロニトリル
M-25	動物 土壌	(5-ジフルオロメトキシ-3-トリフルオロメチル-1 H-ピラゾール-4-イル)メタンスルホン酸
M-26	動物	2-アミノ-3-(4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イルチオ)プロパン酸
M-30	動物	3-シアノ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
MIC	動物	5-メチル-5-イソキサゾールカルボン酸
CyGm	動物	2-アミノ-5-[1-カルボキシ-2-(5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イルチオ)5-オキソペンタン酸

＜別紙 2＞ 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
A/G	アルブミン/グロブリン比
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
CRfD	Chronic Reference Dose (for humans)
AST	アスパギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
Cmax	最高血中濃度
CK	クレアチンホスホキナーゼ
CK-mb	クレアチンホスホキナーゼの mb 分画
CPN	Chronic progressive nephropathy (慢性進行性腎症)
CRE	クレアチニン
DT ₅₀	土壌中半減期
GLP	Good Laboratory Practice
Glb	グロブリン
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン量
HDW	血色素濃度分布幅
Ht	ヘマトクリット
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _p ^{ads} _{oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LLNA	Local lymph node assay (局所リンパ節増殖試験)
LogPow	オクタノール/水分配係数
LOQ	limit of quantitation (定量下限)
MCH	平均赤血球色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MPV	平均血小板容積
MTD	最大耐量
NZW	New Zealand White
PCT	血小板濃度
PDW	血小板分布幅
PLT	血小板数
ppm	Parts per million
RBC	赤血球数
RDW	赤血球濃度分布幅
%Retic	網状赤血球率
ReticABS	網状赤血球数
SCGE	single cell gel electrophoresis assay (コメット試験)
SD	Sprague-Dawley
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T-Bil	総ビリルビン
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T-Cho	総コレステロール
TG	トリグリセライド
Tmax	最高血中濃度到達時間

参考2-2

安全性評価資料

フルプロパネートナトリウム塩

2014年2月

非食用農作物専用農薬安全性評価検討会

目次

頁

I. 評価対象農薬の概要	1
1. 物質概要	1
2. 作用機序等	1
3. 各種物性	2
II. 試験結果概要	3
1. 動物体内運命試験	3
(1) 吸収	3
①血中濃度推移	3
②吸収率	3
(2) 体内分布	3
(3) 代謝	5
(4) 排泄	5
①尿中及び糞中排泄	5
2. 環境中運命試験	7
3. 土壌残留性試験	8
4. 毒性試験	8
(1) 一般薬理試験	8
(2) 急性毒性試験	8
①急性毒性試験	8
(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
(4) 亜急性毒性試験	10
①90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）①	10
②90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②	12
③90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①低用量群	13
④90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①高用量群	14
⑤90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）②	15
⑥21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）	15
⑦90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）	16
(5) 慢性毒性試験	17
① 1 年間反復経口投与毒性試験（マウス）	17
(6) 生殖発生毒性試験	18
①繁殖試験（雌ラット）	18
②発生毒性試験（ラット）	19
③発生毒性試験（マウス）	19
④発生毒性試験（ウサギ）	19

（7）遺伝毒性試験-----	20
Ⅲ．総合評価-----	21
<別紙>検査値等略称-----	23

<検討経緯>

2013 年 11 月 20 日 平成 25 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 2 回）

2014 年 2 月 12 日 平成 25 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 3 回）

<非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿>

（2013 年 11 月 20 日から）

吉田 緑（座長）

浅野 哲（座長代理）

石井 邦雄

上路 雅子

太田 敏博

長尾 哲二

平塚 明

平林 容子

鰐淵 英機

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

フルプロパネートナトリウム塩 (テトラピオン)

I. 評価対象農薬の概要

1. 物質概要

化学名	2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピオン酸ナトリウム				
分子式	C ₃ HF ₄ NaO ₂	分子量	168.0	CAS No.	22898-01-7
構造式	$ \begin{array}{c} \text{F} \quad \text{F} \\ \quad \\ \text{H}-\text{C}-\text{C}-\text{COONa} \\ \quad \\ \text{F} \quad \text{F} \end{array} $				

2. 作用機構等

フルプロパネートナトリウム塩は、フッ素を含む有機酸の除草剤であり、その作用機構は、イネ科植物の発芽時に L-アスパラギン酸 α 脱炭酸酵素の反応を阻害することによるものと考えられている。本邦での初回登録は 1969 年である。

製剤は粒剤、粉粒剤及び液剤が、適用農作物等は樹木類がある。

原体の輸入量は、50.0 t (21 年度※)、60.0 t (22 年度) であった。

※年度は農薬年度 (前年10月～当該年9月)、出典：農薬要覧-2012- ((社) 日本植物防疫協会)

3. 各種物性

フルプロパネートナトリウム塩の各種物性を表 1 に示した。

表 1 フルプロパネートナトリウム塩の物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶、無臭	土壌吸着係数	土壌吸着性なし（21℃）
融点	183.1–183.7℃	オクタノール／ 水分配係数	< -1.9
沸点	260℃以上で分解のため 測定不能	生物濃縮性	—
蒸気圧	< 3.6×10^{-6} Pa（25℃）	密度	2.0 g/cm ³ （20℃）
加水分解性	半減期 ≥ 1 年（pH4、7、9；25℃）	水溶解度	> 1.37×10^6 mg/L（25℃）
水中光分解性	半減期 7 日間安定 （滅菌緩衝液、pH5、7、9、20℃、250 W/m ² 、290–800 nm） 14 日間安定（滅菌自然水、25℃、400 W/m ² 、300–800 nm）		

II. 試験結果概要

フルプロパネートナトリウム塩の農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。検査値等の略称は別紙に示した。

1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、フルプロパネートナトリウム塩の 1 位を ^{14}C で標識したもの（以下「標識体」という。）を、単回又は反復（3 日間）経口投与を行い、血中動態、組織分布、代謝並びに尿、糞及び呼気中排泄に係る動物体内運命試験が実施された。

(1) 吸収

① 血中濃度推移

Wistar ラット雌 3 匹に標識体を 10 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、血中動態試験が実施された。

血中放射能濃度の推移、血中動態パラメータは表 2 のとおりである。血中濃度は 6 時間以内に最高に達し、28.8 時間の半減期で減少した。

表 2 血中放射能濃度の推移

投与群	10 mg/kg 体重
性別	雌
Tmax (hr)	6
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	16.6
T _{1/2} (hr)	28.8
AUC (hr $\cdot\mu\text{g/mL}$)	766

② 吸収率（推定）

Wistar ラット雌雄各 3 匹に 10 mg/kg 体重又は雌 2 匹に 100 mg/kg 体重を単回投与後のフルプロパネートナトリウム塩の吸収率は、農薬テストガイドラインに例示されている吸収率を算定できないことから、尿及び糞の数値から求めた。吸収率を下表に示す。

表 3 糞及び尿中への排泄率及び吸収率（単位：%TAR）

投与量	性	尿中排泄率	糞中排泄率	吸収率
10 mg/kg 体重 ¹⁾	雄	62.0	31.0	62.0
	雌	71.7	21.0	71.7
100 mg/kg 体重 ²⁾	雌	76.0	23.5	76.0

1) 投与 14 日後のデータより算出

2) 投与 8 日後のデータより算出

(2) 体内分布

Wistar ラット（雌 3 匹）に標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 1 及び 6 時間、1、2、4、8、9 及び 14 日間及び、雌雄各 2 匹に 10 mg/kg 体重で 3 日間反復経口投与後 14 日間の体内分布試験が実施された。各投与群の主要組織に

における残留放射能濃度は表 4 のとおりである。

単回投与では、各組織の残留放射能濃度は投与後 6 時間以内に最高に達し、以降漸減した。血液で最も残留期間が長く、投与後 14 日でも 1/3 例に極めて微量であるが残留が認められた。脾臓、脂肪及び胃腸で最も消失が速く、投与後 8 日で検出限界以下となった。その他の臓器・組織では投与 9 日後に極微量が検出されたものの、14 日後にはすべて検出限界以下となった。

3 日間反復投与動物（雌雄各 2 匹）では投与後 14 日に雌 1 例が死亡した。生存動物について投与終了後 14 日に分析した結果、血中濃度は雄 1 例で 0.032 $\mu\text{g/g}$ 、雌 1 例で 0.024 $\mu\text{g/g}$ 検出されたのみで、その他の臓器・組織中濃度はすべて検出限界以下であった。

投与後 1 時間（2 匹）及び 2 日（3 匹）の血液を血漿^{しょう}と血球に分離し、放射能の割合をみると、投与後 1 時間で血漿が 95.3%に対して血球は 4.8%であった。投与後 2 日では血漿 95%に対して血球 7.0%であった。組織・臓器中の放射能濃度は血液が最も高く、次いで腎臓、肝臓及び心臓の順であった。脂肪の濃度は最も低かった。

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単位： $\mu\text{g Eq/g}$ ）

臓器・組織	単回経口投与 ¹								3 日間反復経口投与 ³	
	雌								雄	雌
	1 時間	6 時間	1 日	2 日	4 日	8 日 ²	9 日	14 日	14 日	
血液	16.2 (血漿 95.3% 血球 4.8%)	16.6	9.82	5.28 (血漿 95% 血球 7.0%)	0.91	0.12	0.04	0.008 <0.008 <0.008	<0.008 0.032	0.024
肝臓	8.07	8.55	4.85	2.64	0.60	0.05	<0.01 0.01 0.02	<0.01	<0.01	<0.01
腎臓	12.4	11.6	6.49	3.71	0.57	0.09	0.05	<0.04	<0.04	<0.04
脳	4.36	5.21	2.85	1.31	0.26	0.02	<0.01 0.01 0.01	<0.01	<0.01	<0.01
肺	5.76	5.34	2.08	1.67	0.65	0.06	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
脾臓	4.16	4.64	2.57	1.79	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
筋肉	5.75	5.28	2.92	1.30	0.46	0.04	0.01 0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	1.18	0.65	0.90	0.11	0.04 <0.04 <0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
卵巣	7.19	6.49	2.66	1.93	0.50	0.03	0.03	<0.03	—	<0.03
心臓	8.34	7.75	3.82	2.39	0.49	0.05	0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01
胃腸	4.31	5.27	2.61	0.50	0.30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

1：1 群 3 匹の平均値、2：第 8 日は 2 匹の平均値、3：雄 2 匹の平均値及び雌 1 匹の値

（3）代謝

Wistar 雌雄ラット（一群雌雄各 3 匹（10 mg/kg 体重）又は一群雌 2 匹（100 mg/kg 体重））に標識体を 10 mg/kg 体重での投与群は投与後 3 日までの尿及び糞を薄層クロマトグラフィー（TLC）で、100 mg/kg 体重投与群は投与後 10 日までの尿及び糞を TLC 及びガスクロマトグラフィー（GC）で分析した。尿及び糞中の放射性物質は TLC 分析では供試化合物と同じ Rf 値を示し、その他のスポットは認められなかった。ヨウ素による発色スポットと放射能ピークならびにラジオーGCにおける放射能ピークの保持時間も供試化合物と一致し、排泄物中に代謝物は認められず、フルプロパネートナトリウム塩のみであった。

（4）排泄

① 尿中及び糞中排泄

Wistar ラット雌雄各 3 匹に標識体を 10 mg/kg 体重で単回経口投与して投与 14 日後まで、雌 2 匹に 100 mg/kg 体重で単回経口投与して投与 8 日後までの排泄バランス試験が実施された。雌雄各 2 匹に 10 mg/kg 体重を単回経口投与後 1 日の呼気中排泄率を測定した。また、雌雄各 2 匹に 10 mg/kg 体重で 3 日間、1 日 1 回反復経口投与し、投与後 8 日までの排泄試験も実施された。各投与群における放射能の尿及び糞中累積排泄率、呼気中排泄率及び総回収率は表 5 のとおりである。

10 及び 100 mg/kg 体重を単回経口投与、10 mg/kg 体重を 3 日間反復経口投与した結果、投与量の 93～100%が排泄され、そのうち 21～31%が糞から排泄された。雌が雄より速やかに排泄するが、最終的な排泄率に性差はほとんど認められなかった。

半減期は 24～53 時間で、90%排泄に要する日数は 10 mg/kg 体重で 7～10 日、100 mg/kg 体重で 3～4 日であった。単回及び反復経口投与による排泄率にはほとんど差が認められなかった。呼気中への排泄はほとんどなく、痕跡程度であった。

表 5 ラット単回及び反復経口投与による尿、糞中排泄率及び総排泄率

(単位： %TAR)

試料	経過時間 (日)	単回投与			反復投与	
		10 mg/kg		100 mg/kg	10 mg/kg	
		雄	雌	雌	雄	雌
糞	1	3.3	4.8	8	18.0	7.0
	2	9.4	7.2	15	27.0	18.0
	3	13.9	13.0	19.5		
	4	18.6	16.4	21.5	29.0	19.0
	5	22.5	18.0	22.5		
	6	24.4	19.1	23	31.0	20.0
	7			23.5		
	8	27.7	19.3	23.5	31.2	20.0
	9	28.2	20.1	—		
	10			—		
	11	31.0	21.0	—	31.3	20.0
	12			—		
	13	31.0	21.0	—		
	14			—		
尿	1	12.0	26.0	41.0	40.0	53.0
	2	21.9	43.5	59.5	56.0	72.0
	3	41.0	54.5	68.0		
	4	45.4	59.6	71.0	64.0	73.0
	5	50.8	62.6	74.0		
	6	55.2	67.1	75.0	65.0	74.0
	7			76.0		
	8	55.7	68.4	76.0	65.6	74.5
	9	57.9	69.1	—		
	10	58.3	69.9	—	66.0	75.0
	11	60.4	70.4	—		
	12	62.0	70.9	—		
	13			—		
	14	62.0	71.7	—		
糞尿合計		93.0	92.7	99.5	97.3	95.0
呼気 (第 1 日) *		0.02	0.07	—	—	—
排泄率		93.0	92.8	99.5	97.3	95.0

糞尿の数値は累積排泄率

— 試料なし

* 雌雄各 2 匹の平均値

2. 環境中運命試験

フルプロパネートナトリウム塩について、各種の環境中運命試験が実施された。本試験の結果の概要は表 6 のとおりである。

フルプロパネートナトリウム塩は好氣的湛水条件でわずかに分解が認められたが、非殺菌及び滅菌土壌いずれも分解は認められなかった。嫌氣的湛水条件においても、180 日後でも顕著な分解は生じなかった。加水分解に対して、酸性からアルカリ性条件下で安定であり、光照射下においても分解は確認されなかった。

表 6 フルプロパネートナトリウム塩の環境中運命試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量	
好氣的湛水土壤中 動態試験	標識体	畑地土壌（有機質 10.8%、粘土 35%）（滋賀県）	30℃、湛水、殺菌・非殺菌条件 203 日間	-	203 日後でも非滅菌で約 95%残存し、顕著な分解は生じなかった。
好氣的土壌中 動態試験	非標識体	シルト壤土（茨城県）	25±2℃ 暗条件 180 日間	-	滅菌、非滅菌土壌いずれにおいても分解は認められなかった。
嫌氣的湛水土壤中 動態試験	非標識体	シルト壤土（茨城県）	25±2℃ 暗条件 180 日間	-	180 日後にも 92%以上残存し、顕著な分解は生じなかった。
加水分解 運命試験	非標識体	50±0.5℃ 120 時間 暗条件	pH 4（フタル酸緩衝液）	25℃で 1 年以上に 相当	120 時間後の加水分解率は 10%以下であった。
			pH 7（リン酸緩衝液）		
			pH 9（ホウ酸緩衝液）		
水中光分解 運命試験 （滅菌緩衝液）	非標識体	光強度： 250 W/m ² 波長（測定範囲）： 290～800 nm	光源：キセノンランプ 19.9±0.7℃（pH5、7、9）、7 日間	-	分解物の生成は確認されず、光分解することはないと考えられた。
水中光分解 運命試験 （滅菌自然水）	非標識体	光強度： 36.7 W/m ² 波長（測定範囲）： 300～400 nm 光強度：400 W/m ² 波長（測定範囲）： 300～800 nm 自然水（埼玉県河川水、pH8.4）	光源：キセノンランプ 25±2℃ 照射期間：14 日間	1 年 以上	自然水中で 14 日間は光分解はなかった。

3. 土壤残留性試験

フルプロパネートナトリウム塩について、畑地土壤（火山灰壤土、洪積壤土、火成岩残積土埴壤土、洪積埴壤土）を用いて、標準品又は 10%粒剤について土壤残留試験が実施された。

推定半減期は表 7 のとおりである。

表 7 フルプロパネートナトリウム塩の土壤残留性試験概要

土壤条件と分析対象物				推定半減期
試験形態	土壤		分析対象	
容器内 試験	乾土に対して 7.22 ppm 温度：25℃	火山灰壤土（埼玉県）	フルプロパネートナ トリウム塩	181 日以上
	乾土に対して 6.77 ppm 温度：25℃	洪積壤土（大阪府）	フルプロパネートナ トリウム塩	181 日以上
圃場 試験	粒剤（10%） 10 kg/10 a 散布	火成岩残積土埴壤土（長崎県）	フルプロパネートナ トリウム塩	約 16.8 日
		洪積埴壤土（大阪府）	フルプロパネートナ トリウム塩	約 15.8 日

4. 毒性試験

（1）一般薬理試験

フルプロパネートナトリウム塩原体について、マウスを用いた一般薬理試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 8 のとおりである。

表 8 フルプロパネートナトリウム塩の一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	投与 経路	無作用量 （作用量） （mg/kg 体重）	観察された作用
中枢 神経 系	CD-1 マウス （一群雄 4 匹）	経口	3 （10）	呼吸亢進、触反応の増加

（2）急性毒性試験

① 急性毒性試験

フルプロパネートナトリウム塩原体及び製剤（10%粒剤及び 30%液剤）について、ラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験（経口、経皮、吸入、皮下、腹腔内及び静脈内）が実施された。

本試験の結果の概要は表 9 のとおりである。

表 9 フルプロパネートナトリウム塩の急性毒性試験概要

検体 種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L) (括弧内は 95%信頼限界)	
			雄	雌
原体	経口/7 日間/8,300、10,000、12,000、 14,400、17,300	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	12,000 (10,900~13,200)	10,600 (9,500~11,700)
	経口/14 日間/11,300、12,000、 12,800、13,500	アルビノラット (一群雌雄各 5 匹)	11,900 (10,800~13,100)	11,900 (10,800~13,100)
	経口/7 日間 /雄: 5,800、6,900、8,300、10,000、 12,000 雌: 8,200、9,000、9,900、10,900、 12,000、13,200、14,500	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	9,600 (8,700~10,900)	11,100 (10,500~11,900)
	経口/7 日間 /雄: 5,760、6,912、8,290、9,020、 9,950、10,945、11,900、13,090 雌: 6,912、8,290、9,020、9,950、 10,945、11,900、13,090	dd マウス (一群雄 5~20 匹、 雌 10~20 匹)	9,236	9,816
	経皮/7 日間/1,000、3,000、5,000	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/4,000	NZW ウサギ (擦傷群及び非擦傷 群各雄 2 匹、雌 1 匹)	>4,000	>4,000
	吸入(エアロゾル)/14 日間/1.74 mg/L	Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹)	>1.74	>1.74
	皮下/7 日間 /雄: 6,000、6,300、6,600、6,930、 7,270 雌: 6,000、6,600、7,270、8,000、 8,790	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	6,940 (6,590~7,290)	6,670 (6,500~6,850)
	皮下/7 日間 /雄: 5,700、6,300、6,800、7,500 雌: 5,600、6,200、6,800、7,500	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	6,600 (6,300~6,900)	6,400 (6,200~6,700)
	腹腔内/14 日間/5,500、6,000、 6,500、7,000、7,500	アルビノラット (一群雌雄各 5 匹)	5,700 (5,000~6,300)	5,700 (5,000~6,300)
	静脈内/7 日間/900、1,250、1,750、 2,500	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	1,687 (1,447~1,990)	1,437 (1,213~1,704)
	静脈内/7 日間 /雄: 1,340、1,608、1,929、2,315、 2,778 雌: 1,340、1,468、1,608、1,762、 1,929	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	1,801 (1,617~1,989)	1,638 (1,548~1,740)
	製剤 (10%粒剤)	経口/14 日間/5,000	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>5,000
経口/14 日間/5,000		ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
経皮/14 日間/2,000		SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2,000	>2,000
製剤 (30%液剤)	経口/14 日間/5,000	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2,000	>2,000

(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルプロパネートナトリウム塩原体及び製剤(10%粒剤及び30%液剤)について、ウサギを用いた眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 10 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体で軽度の刺激性が認められたが、製剤では刺激性は認められなかった。

眼刺激性については、原体、製剤共に刺激性が認められた。

皮膚感作性については、原体及び製剤で実施されたモルモットを用いた Buehler 法で感作性は認められなかった。

表 10 フルプロパネートナトリウム塩の皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性 /8 日間	日本白色種ウサギ (雄 6 匹)	貼付/61.5%、0.5 mL	軽度の刺激性
	眼刺激性 /7 日間	アルビノウサギ (一群 6 匹)	点眼/純度不明、100 mg	刺激性あり
	眼刺激性 /7 日間	アルビノウサギ (一群 3 匹)	点眼/純度不明 80% (w/v) 0.1 mL	刺激性なし
	皮膚感作性 /48 時間	Hartley モルモット (雌雄各 5 匹)	Buehler 法/ 感作：61.5%、0.5 mL 惹起：61.5%、0.5 mL	感作性なし
製剤 (10%粒剤)	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (雌雄各 3 匹)	貼付/0.5 g	刺激性なし
	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (雄 6 匹)	点眼/95 mg	刺激性あり
	皮膚感作性 /72 時間	Hartley モルモット (雌 10 匹)	Buehler 法/ 感作：70% (w/v)、0.5 mL 惹起：70% (w/v)、0.5 mL	感作性なし
製剤 (30%液剤)	皮膚刺激性 /72 時間	NZW ウサギ (雌 6 匹)	貼付/0.5 mL	刺激性なし
	眼刺激性 /7 日間	NZW ウサギ (雄 6 匹)	点眼/0.1 mL	刺激性あり
	皮膚感作性 /72 時間	Hartley モルモット (雌 10 匹)	Buehler 法/ 感作：100%、0.5 mL 惹起：100%、0.5 mL	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

フルプロパネートナトリウム塩原体について、マウス及びラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験、ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験及びラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

① 90 日間反復経口投与毒性試験(ラット) ①

若齢 Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、10、30、100、

300 及び 1,000 ppm ; 平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 11 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	30	100	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	1.5	5	15	50
	雌	0.5	1.5	5	15	50

IPCS : Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in food (1990), Annex II で用いられている概算値、1 ppm =0.05 mg/kg 体重/日を用いて推定

各投与群において認められた毒性所見は表 12 のとおりである。300ppm 以上の投与群で観察された肝臓および腎臓の相対重量増加は、関連する検査項目の異常を伴うものでないため毒性影響ではない可能性も考えられたが、脂質代謝等の血液生化学的検査項目が不十分であることから情報が十分でないため、毒性所見と判断した。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、1,000 ppm 投与群の雄でヘモグロビン含量が有意に低値を示したが軽微(3%)であり、赤血球数及びヘマトクリット値に有意な変動がみられないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量検査において、1,000 ppm 投与群の雄で腎臓の相対重量が有意に増加したが、4%という軽微な増加でありその他の検査項目に腎毒性に関連する変化が認められなかったことから、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。

肝臓において投与量の増加とともにフッ素含量の増加が認められ、30ppm 以上で 10 倍以上であったが、肝臓中のフッ素量は日々摂取する検体に含まれるフッ素量の 1~4%に過ぎなかったため、検体は明らかに肝臓を通過するが、肝臓への蓄積はないものと考えられた。骨へのフッ素の増加は認められなかった。

(まとめ)

本試験において、1,000 ppm 投与群の雄で肝臓の相対重量の増加、300 ppm 投与群の雌で肝臓相対重量の増加が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (15 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。ただし、本試験では雄の一部について病理組織学検査は行われていない。

表 12 90 日間反復経口投与毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ 肝臓相対重量の増加	
300 ppm 以上	・ 毒性所見なし	・ 肝臓相対重量の増加 ・ 腎臓相対重量の増加
100 ppm 以下	・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし

② 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 30,000 ppm；平均検体摂取量は表 13 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。本試験では、投与 1 および 2 ヶ月目に一群雌雄各 4 匹、最終計画殺時に一群雌雄各 7 匹の動物を検査した。

表 13 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量（ppm）		300	3,000	30,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	15	150	1,500
	雌	15	150	1,500

IPCS：Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in food (1990), Annex II で用いられている概算値、1 ppm = 0.05 mg/kg 体重/日を用いて推定

各投与群において認められた毒性所見は表 14 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

摂餌量において、30,000 ppm 投与群の雄及びすべての投与群の雌で減少したが、嗜好性の低下に起因するもので、毒性学的意義は低いものと考えられた。

臓器重量検査において、30,000 ppm 投与群の雄の精巣絶対重量の低下及び同群の雌の子宮相対重量の増加、3,000 ppm 以上の投与群の雄の下垂体相対重量の増加は、ともに投与に関連した病理組織学的変化がみられていないことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

（まとめ）

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で腎臓の病理組織学的異常、雄で肝臓相対重量の増加、雌で体重増加抑制及び腎臓相対重量の増加が認められたことから、本試験における無毒性量は雌雄ともに 300 ppm（15 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。

表 14 90 日間反復経口投与毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 心筋の円形細胞浸潤及び出血 肝臓の円形細胞集簇及びうっ血 腎臓間質の円形細胞浸潤 胃粘膜増殖 	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量の低下 腎臓相対重量の増加 腎臓のうっ血 脾臓のヘモジデリン沈着の増加及びうっ血 脾濾胞動脈壁の硝子様変性 	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓相対重量の増加 腎臓のうっ血 脾臓のヘモジデリン沈着の増加及びうっ血 脾濾胞動脈壁の硝子様変性
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝臓相対重量の増加 腎臓の集合管管腔石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量の低下 腎臓相対重量の増加 腎臓の集合管管腔石灰化

①②の試験とも検査項目あるいは使用動物匹数の不足等が認められる試験であったが、①②の試験を総合し、ラット 90 日間反復投与毒試験の最小毒性量は雌雄とも 300ppm(15mg/kg 体重/日)、無毒性量は雌雄とも 100ppm(5mg/kg 体重/日)であると考えられた。

③ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①低用量群 【参考資料】

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、80、160 及び 320 ppm；平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。粉末飼料で同投与量での同様の試験が行われたが、摂餌量が測定できなかったため、粉末飼料で実施した試験は参考資料とした。

表 15 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①平均検体摂取量

投与量（ppm）		80	160	320
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.1～16.5	28.2～33.0	56.4～66.0
	雌	13.8～16.6	27.6～33.2	55.2～66.4

検体摂取量の概算値は、雄では 1 日平均飼料摂取量を 6～7 g、体重を 34 g とし、雌では 1 日平均飼料摂取量を 5～6 g、体重を 29 g として求めた。

各投与群において認められた毒性所見は、160 ppm 以上の投与群の雄での肝臓の相対重量の増加のみで、雌に所見は認められなかった。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、すべての投与群の雌雄に赤血球数の増加が認められた

が、(4) ④の高用量群試験で同様の変化が見られなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量検査において、すべての投与群の雄で腎臓の絶対重量に軽度の減少がみられたが、相対重量および病理組織学的変化が認められなかったことから、体重増加抑制に起因する変化であり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。320 ppm 投与群の雄で脾臓の相対重量の増加が認められたが、(4) ④の高用量群試験で同様の変化がみられなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、320 ppm 投与群の雌雄に脳グリア細胞浸潤が認められたが、(4) ④の高用量群試験で同様の変化がみられなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、明らかな毒性を把握できなかつたので、(4) ④の高用量試験を実施した。

④ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①高用量群

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、160、560 及び 1,960 ppm；平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 16 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①高用量群の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		160	560	1,960
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.2～33.0	98.7～115.5	346～404
	雌	27.6～33.2	96.6～116.2	338～407

検体摂取量の概算値は、雄では 1 日平均飼料摂取量を 6～7 g、体重を 34 g とし、雌では 1 日平均飼料摂取量を 5～6 g、体重を 29 g として求めた。

各投与群において認められた毒性所見は表 17 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

血液学的検査において、すべての投与群の雄で白血球数の増加が認められたが、白血球分類に検体投与の影響が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

(まとめ)

本試験において、560ppm 以上の投与群雄で肝臓及び腎臓の重量の増加（絶対・相対）等、160 ppm 以上の投与群の雌で腎臓の小円形細胞浸潤が認められた。

以上の結果及び(4) ③の低用量試験より、無毒性量は雄で 160ppm (28.2～33.0 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm (13.8～16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

表 17 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）①高用量群で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,960 ppm	・血清タンパク質の増加	・肝臓の巣状壊死
560 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓重量の増加（絶対・相対） ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・肝臓の巣状壊死 ・肝臓の小円形細胞浸潤 ・腎臓の尿細管管腔内硝子円柱 ・腎臓の小円形細胞浸潤 ・白血球数の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・肝臓の小円形細胞浸潤 ・脾臓のヘモジデリン沈着
160 ppm 以上	・毒性所見なし	・腎臓の小円形細胞浸潤

⑤ 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）②

dd 系マウス（一群雌各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、6.9、20.8、62.5 及び 187.5 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

各投与群において認められた毒性所見は表 18 のとおりである。

（まとめ）

本試験において、187.5 mg/kg 体重/日投与群で肝臓重量及び肝細胞の空胞変性、クッパー細胞の増加等の病理所見や尿細管の空胞変性等が認められたことから、本試験における無毒性量は 62.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 18 90 日間反復経口投与毒性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雌
187.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓、肝臓の黄褐色状変色 ・肝細胞腫大 ・肝細胞索間の充血 ・肝臓クッパー細胞の軽度増加 ・肝細胞の空胞変性 ・肝臓間質におけるリンパ球の増加 ・腎臓血管系の充血 ・糸球体の腫脹 ・尿細管の混濁腫脹 ・尿細管の空胞変性
62.5 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし

⑥ 21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 2 匹）を用いた経皮（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間反復経皮投与毒性試験が実施された。投与は検体を水で溶解し、毛刈りした背部皮膚に 2 mL/kg 体重の容量で塗布し、1 日 1

回、5 日/週（3 週間）、計 15 回適用した。雌雄各 1 例には毛刈り後皮膚に擦過傷処理を行った。

各投与群において認められた毒性所見は表 19 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群雌雄に摂餌量当たりの飲水量の増加傾向が認められたが、摂餌量の減少に起因したもので毒性学的意義は低いものと考えられた。

（まとめ）

本試験において、すべての投与群で投与部位皮膚の炎症を伴う障害（表皮肥厚、鱗屑、ひび割れ）が認められた。また全身への影響として、体重増加抑制、心臓相対重量の増加、心筋線維の細胞質腫大と核の膨化、腎ネフローゼ等が認められた。なお、これらの毒性発現に性差及び擦過傷処置の有無による差はみられなかった。

したがって、本試験における全身影響および投与部位に対する無毒性量は雌雄とも 500 mg/kg 体重/日未満と考えられた。

表 19 21 日間反復経皮投与毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重度のリンパ性胸郭 ・ 心室中隔の索状灰白変部 ・ 限局性心筋線維化 ・ 投与部位:皮膚の壊死、出血 ・ 腹腔内に水様性液体 ・ 心室中隔の限局性心筋線維化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心嚢水腫 ・ 投与部位:皮下組織の動脈炎/動脈周囲炎
1,000 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与部位:皮膚の錯角化症 ・ 投与部位:皮膚の不規則な基底層を伴う有棘細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹腔内に水様性液体
500 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与部位:皮膚の顕著な鱗屑及び軽度の紅斑 ・ 投与部位:皮膚の肥厚、鱗屑、ひび割れ ・ 摂餌量の減少 ・ 体重増加抑制 ・ 心臓の相対重量の増加 ・ 投与部位:皮膚の角化亢進 ・ 投与部位:皮膚のリンパ球/好酸球の浸潤 ・ 心筋細胞腫大と核の膨化 ・ 中毒性ネフローゼ 	

⑦ 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体:0、80、400 及び 2,000 ppm；平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても、全身毒性の兆候は認められず、神経毒性も観察さ

れなかった。

表 20 90 日間反復経口投与神経毒性試験（ラット）平均検体摂取量

投与量（ppm）		80	400	2,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	4.9	24.7	123
	雌	5.8	29.1	144

（毒性所見以外の所見）

臓器重量検査において、2,000 ppm 投与群の雄で肝臓、雌で腎臓の重量の増加がみられたが、肝臓では相対重量のみ、腎臓では絶対重量のみの変動であり、検体投与との関連性は明らかではなかった。

（まとめ）

本試験において、毒性を示唆する変化は認められず、一般毒性及び神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：123 mg/kg 体重/日、雌：144 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（5）慢性毒性試験

フルプロパネートナトリウム塩原体について、マウスを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

① 1 年間反復経口投与毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 24 匹、6 ヶ月時中間屠殺群雌雄各 4 匹を含む）を用いた混餌投与（原体：0、50、100、200 及び 400 ppm；平均検体摂取量は表 21 参照）による 1 年間反復経口投与毒性試験が実施された。

表 21 1 年間反復経口投与毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		50	100	200	400
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	7.5	15	30	60
	雌	7.5	15	30	60

IPCS：Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residues in food (1990), Annex II で用いられている概算値、1 ppm = 0.15 mg/kg 体重/日を用いて推定

各投与群において認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

血液学的検査において、200 ppm 以上の投与群の雌でヘモグロビン含量の低下がみられたが、赤血球数及びヘマトクリット値の変化を伴わないことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

臓器重量検査において、50 ppm 投与群の雌の肝臓及び腎臓の相対重量の増加は、この群の体重増加抑制に起因するもので、病理組織学的変化も伴わないので、検体投与による影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査において、400 ppm 投与群の雌の肝臓に巣状壊死が観察されたが、対照群にも認められた変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、100 ppm 以上の投与群の雄で総タンパク質の増加、ALP 活性の上昇、グルコースの増加、100 ppm 以上の投与群の雌で肝臓相対重量の増加、肝小型円形細胞浸潤が認められたことから、本試験における無毒性量は 50 ppm（雄：7.5 mg/kg 体重/日、雌：7.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 22 1 年間反復経口投与毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・白血球数の増加 ・胆管増殖 ・肝小型円形細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・クッパー細胞の肥大 ・肝細胞巣状壊死
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・肝細胞内胆汁うっ滞 	<ul style="list-style-type: none"> ・白血球数の増加 ・肝臓絶対重量の増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・総タンパク質の増加 ・ALP 活性の上昇 ・グルコースの増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓相対重量の増加 ・肝小型円形細胞浸潤
50ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

（6）生殖発生毒性試験【参考資料】

フルプロパネートナトリウム塩原体について、雌ラットを用いた繁殖試験及び、ラット、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

繁殖試験・発生毒性試験ともに、生殖発生毒性に対する感受期の投与が不十分であることから、本検討会は得られた結果から生殖発生毒性を評価することは困難と判断したため、これらの試験を参考資料とした。

① 繁殖試験（雌ラット）【参考資料】

SD ラット（一群雌各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による繁殖試験が実施された。試験群は以下の 4 群で構成され、それぞれの投与期間及び検査項目を図 1 に示す。

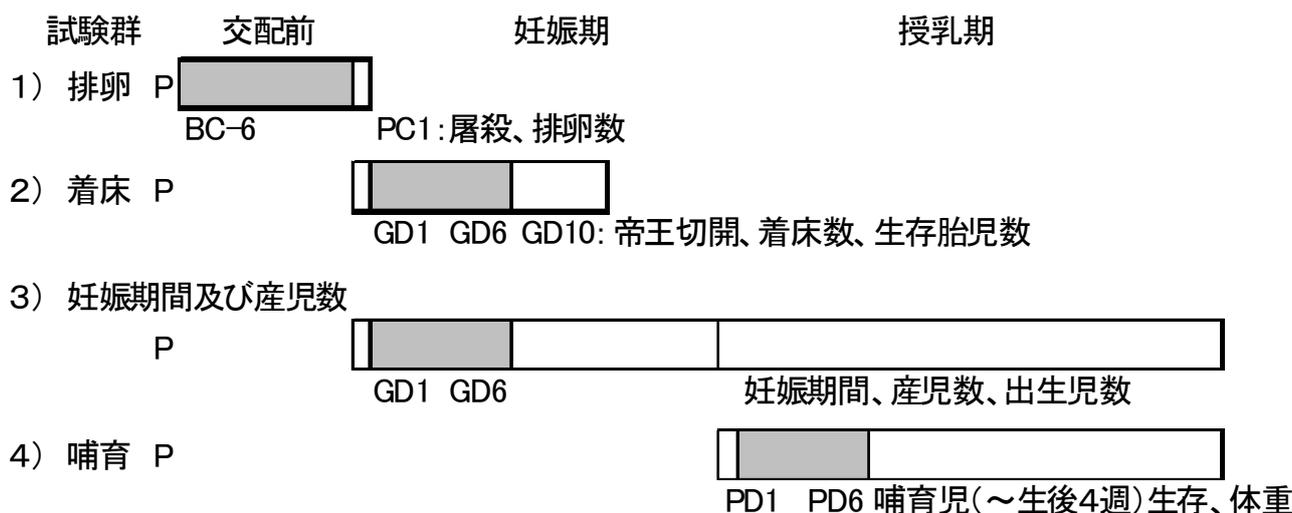


図1 繁殖毒性試験の投与期間及び検査項目

■ 投与期間 P:雌親ラット PC(BC):交配後(前) GD:妊娠日 PD:分娩後

本試験において、いずれの投与群にも母動物の排卵、着床、妊娠及び哺育及び、児動物の発育成長に検体投与による影響は認められなかった。

② 発生毒性試験（ラット）【参考資料】

SD ラット（一群雌 6 又は 15 匹）の妊娠 9～15 日に強制経口（原体：0、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物及び胎児いずれにも検体投与による影響は認められなかった。

③ 発生毒性試験（マウス）【参考資料】

RFVL マウス（一群雌 21 又は 22 匹）の妊娠 7～12 日に強制経口（原体：0、100、250、1,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児いずれにも検体投与による影響は認められなかった。

④ 発生毒性試験（ウサギ）【参考資料】

NZW ウサギ（一群雌 17～20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、50、150 及び 450 mg/kg 体重/日）投与による催奇形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 23 の通りである。

（毒性所見以外の所見）

450 mg/kg 投与群の胎児で奇形の発生頻度がわずかに高く（6 例、6.6%）、背景データの上限值（15 試験の平均腹当たりの奇形の発生率 0～4.6%）を超えていたが、各奇形の発生頻度は低く、対照群との間に統計学的有意差がなく、同系統のウサギでは自然発生性にみられる所見であることから、検体投与による影響

とは考えられなかった。

（まとめ）

本試験において、母動物ではすべての投与群で摂餌量の減少及び投与初期の体重の減少が認められ、胎児ではすべての投与群で平均同腹児体重の低値が認められた。

表 23 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日		
150 mg/kg 体重/日以上		
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 耳介温度低下 ・ 食欲不振/排糞量の減少 ・ 投与期間中摂餌量の減少 ・ 投与期間初期の体重の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 平均同腹児体重の低値

（7）遺伝毒性試験

フルプロパネートナトリウム塩原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、チャイニーズハムスターの CHO 細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 24 に示したとおりである。

いずれの試験においても陰性の結果であったことから、フルプロパネートナトリウム塩原体には生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

表 24 遺伝毒性試験の概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA 株)	300～10,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	
	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 株、M-45 株)	300～10,000 µg/disk	陰性
	染色体 異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 細胞 (CHO)	1,000～10,000 µg/mL (+S9) 415～4,150 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化存在下及び非存在下

Ⅲ. 総合評価

¹⁴C で標識したフルプロパネートナトリウム塩のラットを用いた動物体内運命試験の結果、ラットにおける吸収及び排泄は速やかであり、投与後 7 日以内に 80%以上が糞尿中に排泄された。雌の方が排泄が速やかであったが、最終的な排泄率に性差はほとんど認められなかった。雄で 60%以上、雌で 70%以上が尿中に排泄された。放射能濃度は血液中が最も高く、脂肪中は最も低かった。排泄物中に代謝物は認められず、フルプロパネートナトリウム塩のみであった。

各種毒性試験の結果から、フルプロパネートナトリウム塩の反復投与による影響は、ラット及びマウスでは主に肝臓及び腎臓、ウサギの反復経皮投与では皮膚、心臓、腎臓に認められた。

神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を表 25 に示す。

表 25 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（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見
ラット	90日間反復経口投与毒性試験	雄：15（50） 雌：5（15） 雄：肝臓相対重量の増加、腎臓相対重量の増加 雌：肝臓相対重量の増加
ラット	90日間反復経口投与毒性試験	雄：－（15） 雌：－（15） 雄：肝臓相対重量の増加、腎臓の集合管管腔石灰化 雌：体重増加抑制、摂餌量の低下、腎臓相対重量の増加、腎臓の集合管管腔石灰化
ラット	90日間反復経口投与神経毒性試験	雄：123（－） 雌：144（－） 雄：－ 雌：－
マウス	90日間反復経口投与毒性試験	雄：28.2～33.0（98.7～115.5） 雌：13.8～16.6（27.6～33.2） 雄：腎臓重量の増加（絶対・相対）、肝臓重量の増加（絶対・相対）、肝臓の巣状壊死、肝臓の小円形細胞浸潤、腎臓の尿細管管腔内硝子円柱、腎臓の小円形細胞浸潤 雌：腎臓の小円形細胞浸潤
マウス	90日間反復経口投与毒性試験	雌：62.5（187.5） 雌：腎臓・肝臓の黄褐色状変色、肝細胞腫大、肝細胞索間の充血、肝臓クッパー細胞の軽度増加、肝細胞の空胞変性、肝臓間質におけるリンパ球の増加、腎臓血管系の充血、糸球体の腫脹、尿細管の混濁腫脹、尿細管の空胞変性

動物種	試験	無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見
マウス	1 年間反復経口投与毒性試験	雄：7.5 (15) 雌：7.5 (15) 雄：総たん白質、ALP 活性、グルコースの増加 雌：肝臓の相対重量の増加、肝小型円形細胞浸潤
ウサギ	21 日間反復経皮投与毒性試験	雄：- (500) 雌：- (500) 雌雄：皮膚の顕著な鱗屑及び軽度の紅斑、皮膚の肥厚、鱗状、ひび割れ、体重増加抑制、摂餌量の減少、心臓の相対重量の増加、皮膚の角化亢進、皮膚のリンパ球/好酸球の浸潤、心筋細胞腫大と核の膨化、中毒性ネフローゼ

ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値はラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量 (非食用農薬 ADI) の根拠とすることが適当と考えられる。

以上の結果を踏まえ、フルプロパネートナトリウム塩に対する非食用農薬 ADI (案) を次のように評価する。

非食用農薬 ADI (案)	0.005 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	90 日間反復経口投与毒性試験
動物種	ラット
期間	90 日間
投与方法	混餌投与
無毒性量	5 mg/kg 体重/日
安全係数	1000 種間差 10、個体差 10、データ不足 10 (非げっ歯類における試験がない、発がん性試験がない、生殖発生毒性試験を十分評価できるデータがない、ガイドラインに準拠した試験が少ない)

＜別紙＞ 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
Cmax	最高血中濃度
DT ₅₀	土壌中半減期
GLP	Good Laboratory Practice
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
NZW	New Zealand White
ppm	Parts per million
SD	Sprague-Dawley
T _{1/2}	半減期
Tmax	最高血中濃度到達時間