

農薬評価書

ピリフルキナゾン

2009年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 吸収.....	7
(2) 分布.....	7
(3) 代謝物同定・定量.....	9
(4) ミクロソームを用いた <i>in vitro</i> 代謝試験 <参考データ>.....	12
(5) 排泄.....	12
2. 植物体内運命試験.....	13
(1) トマト.....	13
(2) はつかだいこん.....	14
(3) レタス.....	15
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	20
8. 急性毒性試験.....	21
(1) 急性毒性試験.....	21
(2) 急性神経毒性試験.....	21

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

<審議の経緯>

- 2007年 11月 29日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：ばれいしょ、キャベツ等）
- 2007年 12月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1218002号）、関係書類の接受（参照1～48）
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）（参照49）
- 2008年 6月 13日 第13回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照50）
- 2009年 2月 2日 追加資料受理（参照51～62）
- 2009年 2月 3日 第19回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照63）
- 2009年 3月 30日 第49回農薬専門調査会幹事会（参照64）
- 2009年 4月 22日 第50回農薬専門調査会幹事会（参照65）
- 2009年 6月 4日 第288回食品安全委員会（報告）
- 2009年 6月 4日より7月3日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 7月 28日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 7月 30日 第296回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

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

（2009年7月1日から）

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

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2008年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨

江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

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

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

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

キナゾリン環を有する殺虫剤「ピリフルキナゾン」(CAS No.337458-27-2)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(トマト、はつかだいこん及びレタス)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ピリフルキナゾン投与による影響は、主に精巣、肝臓及び血液に認められた。神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、ラット及びマウスに精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は本剤が有する抗アンドロゲン作用を介した二次的な影響によるものであり、遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び6カ月回復試験の0.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：ピリフルキナゾン

英名：pyrifluquinazon (ISO 名申請中)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 337458-27-2)

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

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

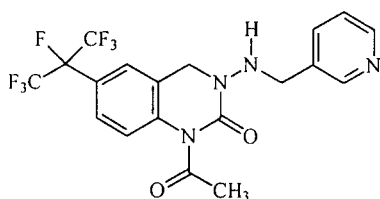
4. 分子式

C₁₉H₁₅F₇N₄O₂

5. 分子量

464.34

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

2008年12月現在、登録申請または登録された国はなく、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：ばれいしょ、キャベツ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II. 1~4〕は、ピリフルキナゾンのフェニル基炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾン）及びピリジン環の2及び6位炭素を¹⁴Cで標識したもの（[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリフルキナゾンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 吸収

① 血中濃度推移

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

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

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

表1 血中放射能濃度推移

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

* : T_{max}~72 時間 ** : 72~168 時間

② 吸収率

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

(2) 分布

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

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

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

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (μg/g)

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

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

(3) 代謝物同定・定量

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

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

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

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

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

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

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

表3 尿、糞及び血漿中における代謝物 (%TAR)

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

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

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

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

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

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

各試料における代謝物は表5に示されている。

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

表5 各試料における代謝物 (%TAR)

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

—: 検出限界未満

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

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

各試料における代謝物は表 6 に示されている。

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

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

表 6 各試料における代謝物 (%TAR)

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

— : 検出限界未満

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

(5) 排泄

① 尿、糞及び呼気中排泄

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

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

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

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

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

表 7 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

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

*: ケージ洗浄液を含む /: 採取・分析せず

② 胆汁中排泄

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

投与後 72 時間の排泄率は表 8 に示されている。（参照 4）

表 8 投与後 72 時間の排泄率 (%TAR)

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

2. 植物体内運命試験

(1) トマト

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

トマトの各採取部位における残留放射能分布は表 9 に示されている。

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

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

表 9 トマトの各採取部位における残留放射能分布

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

(2) はつかだいこん

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

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

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

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

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

表 10 はつかだいこんの各採取部位における残留放射能濃度（mg/kg）

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

(3) レタス

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

レタスの各採取部位における残留放射能濃度は表 11 に示されている。

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

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

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

表 11 レタスの各採取部位における残留放射能分布

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

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

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンのアセトニトリル溶液を軽埴土（高知）に乾土あたり 0.667 mg/kg の用量で添加し、20°C の暗条件下で 181 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。滅菌土壤は処理 181 日後のみ分析に供した。

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

両標識体ともに溶媒抽出率は経時的に減少し、一方、非抽出（土壤残渣）画分に残存する放射能の割合が増大した。また、[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾン処理区では ¹⁴CO₂ が経時的に増加した。

表 12 好氣的土壤中の放射能の抽出画分における経時的推移 (%TAR)

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

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

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

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

表 13 好氣的土壤中における土壤中分解物の経時的推移 (%TAR)

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

(2) 土壤吸着試験

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

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

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

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

推定半減期及び試験終了時における残存放射能は表 14 に示されている。

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

表 14 試験条件、推定半減期及び試験終了時における残存放射能

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

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]ピリフルキナゾンまたは[pyr-¹⁴C]ピリフルキナゾンを pH 5.0～5.1 の滅菌酢酸ナトリウム緩衝液または滅菌自然水 (pH 7.2～7.4、河川水、大阪) に 5 mg/L となるように添加した後、25°C で 6 日間 (緩衝液) または 4 日間 (自然水)、キセノンアークランプ照射 (光強度: 636～669 W/m²、波長範囲: 250～850 nm) する水中光分解試験が実施された。

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

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

5. 土壌残留試験

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

表 15 土壌残留試験成績

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

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

6. 作物残留試験

ばれいしょ、キャベツ等を用いて、ピリフルキナゾン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ピリフルキナゾン及び代謝物 B の最高値は、いずれも最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 8.77 及び 5.70 mg/kg であった。(参照 13)

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

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