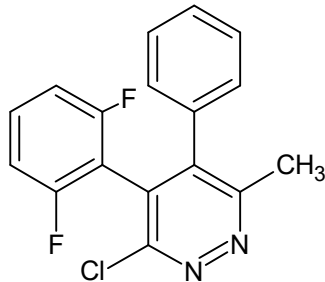


ピリダクロメチル

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名	化学名	構造式	含有濃度
ピリダクロメチル	3-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチル-5-フェニルピリダジン		930 g/kg 以上

農薬原体中のピリダクロメチルの分析法

ピリダクロメチルの農薬原体を内部標準溶液及びアセトニトリル/0.1 %リン酸水溶液で溶解し、C18 カラムを用いて高速液体クロマトグラフ（HPLC）によりアセトニトリル/0.1 %リン酸水溶液で分離し、紫外吸収（UV）検出器（検出波長：260 nm）によりピリダクロメチルを検出及び定量する。定量には内部標準法を用いる。

II. ピリダクロメチルの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

住友化学株式会社

2. 有効成分の基本情報

(資料 2-1)

2.1 登録名

ピリダクロメチル

3-クロロ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-メチル-5-フェニルピリダジン

2.2 一般名

pyridachlometyl (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名 : 3-chloro-4-(2,6-difluorophenyl)-6-methyl-5-phenylpyridazine

CAS 名 : 3-chloro-4-(2,6-difluorophenyl)-6-methyl-5-phenylpyridazine
(CAS No. 1358061-55-8)

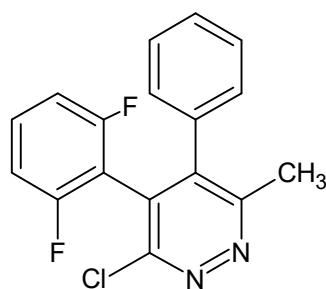
2.4 コード番号

S-2190

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式 $C_{17}H_{11}ClF_2N_2$

構造式



分子量 316.73

3. 有効成分の物理的・化学的性状

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度(%)	試験方法	試験結果	資料
蒸気圧			99.9	OECD 104 Knudsen滲出法	1.31 × 10 ⁻⁶ Pa (20 °C) 2.68 × 10 ⁻⁶ Pa (25 °C)	3-1
融点			99.9	OECD 102 キャピラリー法	174 °C	3-2
沸点			99.9	OECD 103 Siwoloboff法	測定不能(230 °Cで分解)	3-3
熱安定性			99.9	OECD 113 DSC法	150 °Cまで安定	3-4
溶解度	水		99.9	OECD 105 カラム溶出法	0.76 mg/L (20 °C、脱イオン水)	3-5
	有機溶媒	アセトン	93.4	OECD 105 フラスコ法	136 g/L (20 °C)	3-6
		ジクロロメタン			360 g/L (20 °C)	
		酢酸エチル			91.6 g/L (20 °C)	
		ヘプタン			1.26 g/L (20 °C)	
		メタノール			35.2 g/L (20 °C)	
		n-オクタノール			9.88 g/L (20 °C)	
		トルエン			77.6 g/L (20 °C)	
酸解離定数 (pKa)		試験省略 (酸性～アルカリ性において紫外可視吸収スペクトルに変化が認められないため)				
1-オクタノール／水分配係数 (log P _{ow})		99.9	OECD 107 フラスコ振とう法	4.10 (20.5 °C、pH 7)	3-7	
加水分解性		99.9	OECD111	安定 (50 °C、5日、pH 4、pH 7及びpH 9)	3-8	
水中光分解性		99.9	OECD316	半減期18.3日(pH 7緩衝液、25 °C、22.50 W/m ² 、300～400 nm)	3-9	
		99.4	OECD316	半減期15.2日(pH 7緩衝液、25 °C、24.43 W/m ² 、300～400 nm)		
		>99.9	OECD316	半減期16.1日(pH 7緩衝液、25 °C、23.81 W/m ² 、300～400 nm)		
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル		99.9	極大吸収波長 (nm)		モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	3-10
			中性			
			214	16277		
			265	5878		
			酸性			
			214	16917		
			265	5854		
			アルカリ性			
			220	11873		
			267	5919		

4. 農薬原体の組成分析

ピリダクロメチルの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、ピリダクロメチル及び1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は997～1002 g/kg であった。

5. 有効成分の毒性

ピリダクロメチルのピリダジン環3位の¹⁴C 標識体を用いた動物代謝試験、ピリダクロメチルの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖・発生毒性試験及びその他（メカニズム等）の結果概要を表5-1に示す。

表5-1：有効成分の毒性試験の結果概要

動物代謝 GLP（資料5-1、5-2）
単回経口投与ラットにおいては、1 mg/kg 体重投与（低用量）では、投与168時間後までに、総投与放射性物質（TAR）の86～94%が糞中、2.4～9.7%が尿中に排泄され、300 mg/kg 体重投与（高用量）では、投与168時間後までに、95～100%が糞中、0.4～1.2%が尿中に排泄された。 14日間の低用量反復経口投与ラットにおいては、最終投与24時間後までに、77～110%TARが糞中、2.0～6.9%TARが尿中に排泄された。 低用量単回経口投与胆管カニューレ挿入ラットにおいては、投与72時間後までに、7.7～9.1%TARが糞中、9.8～11%TARが尿中、80～85%TARが胆汁中に排泄された。 胆汁、尿、ケージ洗浄液、消化管及びカーカス中の放射物質濃度の合計から、単回経口投与後72時間の吸収率は、雄で少なくとも97%、雌で少なくとも93%であった。 臓器及び組織中の放射性物質濃度は、T_{max}付近で、盲腸（高用量：880～1100 mg/kg、低用量：7.9～8.4 mg/kg）、大腸（高用量：260～470 mg/kg、低用量：2.5～2.6 mg/kg）、小腸（高用量：130～190 mg/kg、低用量：3.9～4.6 mg/kg）、胃（高用量：16～86 mg/kg、低用量：0.4～0.8 mg/kg）、肝臓（高用量：24～26 mg/kg、低用量：0.3～0.4 mg/kg）で高く、低用量投与群の投与120時間後及び高用量投与群の投与72時間後では血球（高用量：4.9～9.7 mg/kg、低用量：0.05～0.15 mg/kg）、肺（高用量：4.4～6.5 mg/kg、低用量：0.03～0.10 mg/kg）、血液（高用量：4.9～9.7 mg/kg、低用量：0.025～0.076 mg/kg）、肝臓（高用量：2.4～2.8 mg/kg、低用量：0.01 mg/kg）、脾臓（高用量：2.7～3.6 mg/kg、低用量：0.01～0.03 mg/kg）等で高い残留が認められた。残留放射性物質濃度は雄に比べて雌のほうが高い傾向にあった。 低用量で14日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。低用量反復経口投与群の最終投与168時間後の臓器及び組織における残留放射性物質濃度は、単回経口投与群と同様の傾向が認められた。 単回経口投与ラットにおいて、糞中のピリダクロメチルは、高用量で9.4～50%TAR、低用量で3.2～18%TARであり、主要な代謝物は、代謝物D（高用量：8.3～26%TAR、低用量：15～25%TAR）、代謝物Dシステイン抱合体（高用量：1.8～3.8%TAR、低用量：4.4～4.5%TAR）及び代謝物G（高用量：0.1～0.4%TAR、低用量：2.5～2.8%TAR）であった。 尿中にピリダクロメチルは認められず、主要な代謝物は、代謝物D（高用量：0.1%TAR、低用量：0.5%TAR）、及び代謝物G（高用量：0.1%TAR、低用量：0.1～1.2%TAR）であった。 低用量単回経口投与ラットの胆汁中にピリダクロメチルは認められず、代謝物Dグルクロン酸抱合体（31～35%TAR）、代謝物D（1.6～4.3%TAR）及び代謝物F（0.3～1.4%TAR）であった。 低用量反復経口投与ラットにおいて、糞中のピリダクロメチルは、0.5～0.9%TARであり、主要な代謝物は、代謝物D（21～25%TAR）、代謝物D硫酸抱合体（8.2～13%TAR）、代謝物D脱塩素化誘導体（8.0～11%TAR）、代謝物E（1.7%TAR）及び代謝物F（3.7～4.0%TAR）であった。 尿中にピリダクロメチルは認められず、主要な代謝物は、代謝物D（0.46～1.7%TAR）であった。

ラットにおけるピリダクロメチルの主要代謝経路は、①メチル基の水酸化による代謝物 D の生成とそれに続くカルボキシル化による代謝物 E の生成、②酸化的脱塩素化誘導体の生成、③クロロ基のグルタチオンによる置換後のグルタミン酸及びグリシンの脱離によるシステイン抱合体の生成と N-アセチル化による代謝物 F の生成、④S-メチル化による代謝物 G の生成、⑤各代謝物のグルクロン酸抱合体の生成であると考えられた。			
急性毒性			
試験	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状	
急性経口毒性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-3)	LD ₅₀ 雌：>2000 mg/kg 体重	2000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	
急性経皮毒性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-4)	LD ₅₀ 雌雄：>2000 mg/kg 体重	2000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし	
急性吸入毒性（ダスト） ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-5)	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>5.45 mg/L	症状及び死亡例なし	
試験	結果		
皮膚刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-6)	軽度の刺激性が認められた。		
眼刺激性 ウサギ 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-7)	軽度の刺激性が認められた。		
皮膚感作性 (Maximization 法) モルモット 農薬原体 Lot. TG-150831G, 純度 93.4% GLP (資料 5-8)	陽性		
短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90 日間 反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP (資料 5-9)	0、1000、5000、20000 ppm 雄：0、56、291、1190 雌：0、72、351、1330	雄：56 雌：72	20000 ppm 雌雄：GGT、TP、Alb 及び T.Chol 増加 等 5000 ppm 以上 雌雄：甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、小葉中心性肝細胞肥大

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
90日間 反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.CR304-7172-7-A 純度 98.5% GLP（資料 5-10）	0、2000、5000、 10000、20000 ppm 雄：0、117、312、 621、1230 雌：0、136、337、 665、1440	雄：117 雌：136	20000 ppm 雄：GGT 増加、肝細胞空胞化 等 雌：甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加、 肝細胞空胞化 10000 ppm 以上 雌：T. Chol 増加 5000 ppm 以上 雄：肝絶対重量増加 雌：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、甲 状腺ろ胞上皮細胞肥大 2000 ppm 以上 雄：肝比重量増加、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大 雌：毒性所見なし
90日間 反復経口投与毒性 マウス 農薬原体 Lot.251-121204-1 純度 99.7% GLP（資料 5-11）	0、1500、3500、 7000 ppm 雄：0、216、517、 995 雌：0、252、650、 1150	雄：216 雌：650	7000 ppm 雌：T.Chol 増加、肝臓の絶対及び比重量増 加、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大 3500 ppm 以上 雄：肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 雌：毒性所見なし
90日間 反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-12）	雌雄：0、100、 300、1000	雌雄：100	1000 mg/kg 体重/日 雄：T.Bil 増加 雌：体重増加抑制 300 mg/kg 体重/日以上 雄：体重増加抑制、ALT 及び TG 増加 等 雌：ALT、ALP 及び T.Bil 増加 100 mg/kg 体重/日以上 雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大 等
1年間反復経口投与 イヌ 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-13）	雌雄：0、10、50、 300	雌雄：10	300 mg/kg 体重/日 雄：体重増加抑制、TG 増加、Alb 減少 雌：GGT 増加、Alb 及び A/G 比減少 50 mg/kg 体重/日以上 雌雄：ALT 及び ALP 増加、肝絶対及び比重 量増加、小葉中心性肝細胞肥大 等
遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異（Ames） 農薬原体 Lot. TG-150831G、純度 93.4% GLP（資料 5-14）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
染色体異常 農薬原体 Lot. TG-150831G、純度 93.4% GLP（資料 5-15）	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	6 時間処理： 0.938～7.50 µg/mL(-S9) 6 時間処理： 30.0～50.0 µg/mL(+S9)	陽性
小核 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-16）	ICR マウス(骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	500、1000、2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) 2000 mg/kg 体重： 投与 24 及び 48 時間後に標本作成 500、1000 mg/kg 体重：	陰性

			投与 24 時間後に標本作成	
長期毒性及び発がん性				
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見	
2 年間 発がん性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-17）	0、200、2000、 10000、20000 ppm 発がん性試験群 雄：0、8、87、451、 916 雌：0、10、99、 516、1060 52 週と殺群 雄：0、9、92、488、 976 雌：0、11、111、 576、1190	雄：8 雌：10	20000 ppm 雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫/ろ胞細胞癌の発生 頻度増加 雌：甲状腺ろ胞上皮細胞過形成、甲状腺ろ 胞細胞腺腫の発生頻度増加、肝細胞腺 腫/肝細胞癌の発生頻度増加、子宮内膜 間質ポリープの発生頻度増加 10000 ppm 以上 雄：甲状腺絶対及び比重量増加、小葉周辺 性肝細胞肥大、肝のう胞状変性、び漫 性肝細胞脂肪変性、甲状腺ろ胞上皮細 胞過形成、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 等 雌：甲状腺比重量増加、非再生性肝細胞過 形成、甲状腺ろ胞のう胞、甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大、甲状腺コロイド減少 等 2000 ppm 以上 雄：肝絶対及び比重量増加、汎小葉性肝細 胞肥大 等 雌：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝 細胞肥大、甲状腺コロイド変性 等	
18 か月間 発がん性 マウス 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-18）	0、700、2000、 7000 ppm 発がん性試験群 雄：0、83、242、 848 雌：0、114、317、 1110 52 週と殺群 雄：0、84、238、 866 雌：0、122、299、 1070	雄：83 雌：114	7000 ppm 雄：甲状腺/上皮小体比重量増加、小葉中心 性肝細胞変性、肝細胞色素沈着、甲状 腺コロイド変性、甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大、肝細胞癌の増加傾向 雌：好酸性変異肝細胞巣、甲状腺ろ胞上皮 細胞過形成 2000 ppm 以上 雄：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、好 酸性変異肝細胞巣、肝細胞腺腫の発生 頻度の増加、肝細胞腺腫/肝細胞癌の合 計の発生頻度の増加 雌：肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大、甲 状腺コロイド変性、甲状腺ろ胞上皮細 胞肥大	

生殖・発生毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見
二世世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-19）	0、600、4000、 20000 ppm P 世代 雄：0、36、242、 1270 雌：0、39、257、 1320 F1 世代 雄：0、46、311、 1670 雌：0、47、321、 1730	親動物 P 雄：36 P 雌：39 F1 雄：46 F1 雌：47 児動物 P 雄：242 P 雌：257 F1 雄：311 F1 雌：321	親動物 20000 ppm 雌雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量 増加、甲状腺絶対及び比重量増加 4000 ppm 以上 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、小葉中 心性肝細胞肥大 等 児動物 20000 ppm 雌雄：体重増加抑制 繁殖能に対する影響は認められない
発生毒性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-20）	0、250、500、1000 (妊娠 6～19 日投 与)	母動物及び胎 児：1000	母動物及び胎児 1000 mg/kg 体重/日 毒性所見なし 催奇形性は認められない
発生毒性 ウサギ 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-21）	0、250、500、1000 (妊娠 6～28 日投 与)	母動物：250 胎児：1000	母動物 1000 mg/kg 体重/日 体重増加抑制 500 mg/kg 体重/日以上 排糞減少、摂餌量減少 胎児 1000 mg/kg 体重/日 毒性所見なし 催奇形性は認められない
その他（メカニズム等）			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果	
肝臓及び甲状腺に 対する経時的影響 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-22）	0、20000 ppm 7 日間投与群 雄：0、1100 雌：0、1120 14 日間投与群 雄：0、1090 雌：0、1250 28 日間投与群 雄：0、1040 雌：0、1200	ピリダクロメチルを 7、14 及び 28 日間混餌投与して、肝臓及び 甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する経時的 な影響が検討された。 投与期間に依存した影響は雄における小葉中心性肝細胞肥大 の発生頻度増加のみであった。肝細胞増殖率は、7 日間投与群の雌 雄で対照群に比べて 3.8～4.6 倍に増加したが、14 日間投与群では 影響は認められず、一過性の変化であった。	

試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果
肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-23）	0、200、2000、10000、20000、20000(回復群) ppm 雄：0、10.3、100、481、949、1,060 雌：0、12.6、125、566、1080、1240	ピリダクロメチルを7日間混餌投与して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照としてフェノバルビタール(PB) (1000 ppm) が7日間混餌投与された。 各投与群において、用量依存的な肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇、細胞増殖率の上昇、各種 CYP 遺伝子 mRNA 発現の亢進及び代謝酵素活性の亢進が認められた。 最高用量 20000 ppm 投与群で認められた体重増加抑制、肝臓の絶対及び比重量増加並びに各種 CYP 遺伝子 mRNA 発現の亢進は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。
甲状腺に対する影響の用量反応性及び回復性 ラット 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-24）	0、200、2000、10000、20000、20000(回復群) ppm 雄：0、10.5、107、525、1060、1080 雌：0、12.7、125、590、1210、1250	ピリダクロメチルを14日間混餌投与して、甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照として PB (1000 ppm) が雌雄各20匹に14日間混餌投与された。 各投与群において、用量依存的な病理組織学的所見の頻度上昇、肝臓での各種 UGT 遺伝子 mRNA 発現の亢進等が認められた。 最高用量 20000 ppm 投与群で認められた肝臓の絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞上皮細胞増殖率増加及び肝遺伝子 mRNA 発現量増加は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。
パークロレイト放出 ラット 農薬原体 Lot. 251-121204-1 純度 99.7% GLP（資料 5-25）	雄：0、2000、20000 ppm 雄：0、104、1030	ピリダクロメチルを30～32日間混餌投与して、パークロレイト放出試験が実施された。陽性対照として、TPO 又は NIS 阻害作用を有し、甲状腺ホルモン合成に直接作用する 6-プロピル-2-チオウラシル (PTU) (2000 ppm) 及び肝臓の薬物代謝酵素を介して間接的に作用する PB (1000 ppm) が混餌投与された。最終投与後に、全ての動物に Na¹²⁵I を腹腔内投与した。Na¹²⁵I 投与6時間後に生理食塩液又は過塩素酸カリウム液 (10 mg/kg 体重) を各6匹に腹腔内投与し、血液、甲状腺及び肝臓を採取して、重量当たりの甲状腺放射線量を重量当たりの血液中放射線量で除して、放射線量比が算出された。 検体及び PB 投与群では、体重及び摂餌量に影響はみられず、肝臓の絶対及び比重量増加が認められた。PTU 投与群では投与1～4週に体重及び摂餌量減少が認められた。甲状腺絶対及び比重量は、検体の 20000 ppm、PTU 及び PB 投与群で増加を示した。 検体投与群では、20000 ppm 投与群の生理食塩液処置動物で甲状腺への ¹²⁵I の取り込みが増加傾向を示し、この取り込みは過塩素酸カリウム液処置の影響を受けなかった。陽性対照の PB 投与群で、検体投与群と同様の傾向が認められたことから、ピリダクロメチルは、PB と同様に TPO 又は NIS 阻害作用がなく、甲状腺ホルモン合成には直接作用しないと考えられた。
肝臓及び甲状腺に対する経時影響 マウス 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-26）	0、7000 ppm 7日間投与群 雄：0、1020 雌：0、1180 15日間投与群 雄：0、1010 雌：0、1190 29日間投与群 雄：0、1040 雌：0、1180	ピリダクロメチルを7、15及び29日間混餌投与して、肝臓及び甲状腺の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する経時的な影響が検討された。 投与期間に依存した影響は認められなかった。 肝細胞増殖率は、7日間投与群の雌雄で対照群に比べて 5.6～13.1倍に増加したが、15日間投与群では雄で約2倍の増加を示したことから、一過性の変化と考えられた。

肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性 マウス 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-27）	0、700、2000、7000、7000(回復群) ppm 雄：0、90.0、253、948、989 雌：0、101、276、990、950	ピリダクロメチルを7日間混餌投与して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響の用量反応性及び回復性が検討された。陽性対照として PB（1000 ppm）が7日間混餌投与された。なお、7000 ppm 投与群には、7日間の回復群（一群雌雄各6匹）が設けられた。 肝臓の絶対及び比重量増加、病理組織学的所見の頻度上昇、細胞増殖率の上昇、mRNA 発現の亢進及び代謝酵素活性の亢進は投与量に依存して認められた。 最高用量 7000 ppm 投与群で認められた肝臓の絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに Cyp2b10 及び Cyp3a11 発現の亢進は、回復期間終了時には対照群とほぼ同レベルとなった。
試験	結果	
キメラマウスにおけるヒト肝細胞増殖 マウス 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-28）	uPA/SCID マウスにヒト肝細胞を移植した PXB マウスにピリダクロメチルを7日間混餌投与（0、7000 ppm（1540 mg/kg 体重/日））して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響が検討された。陽性対照群には基礎飼料を与え、解剖3日前から hEGF を 150 µg/kg 体重/回の用量で日中3時間おきに1日4回、3日間腹腔内投与された。 7000 ppm 投与群では、BrdU 及び Ki-67 標識率に影響は認められなかったことから、ピリダクロメチルはヒト肝細胞に対する増殖作用を有していないと考えられた。	
CAR/PXR ノックアウトマウスにおける肝細胞増殖に対する影響 マウス 農薬原体 Lot. TG-150831G 純度 93.4% GLP（資料 5-29）	CAR/PXR ノックアウトマウスにピリダクロメチルを7日間混餌投与（0、2000 ppm（300 mg/kg 体重/日））して、肝臓の重量、病理組織学的形態、細胞増殖率等に対する影響が検討された。陽性対照として PB（500 ppm）が7日間混餌投与された。 2000 ppm 投与群では、肝臓の絶対及び比重量増加（1.15 倍）、細胞増殖率増加（5.19 倍）等が認められた。この増加の程度は、マウス肝臓に対する影響の用量反応性及び回復性試験〔資料 9-27〕の 7000 ppm 投与群における肝臓の絶対及び比重量増加（1.4 倍）、細胞増殖率増加（10.7 倍）に比べて小さかった。本試験における検体の血漿中濃度（52.4 ng/mL）は、〔資料 5-27〕の試験における ICR マウスの血漿中濃度（7000 ppm 投与群：4.2 ng/mL）に比べて 12.5 倍高いにもかかわらず、肝重量及び細胞増殖率増加が小さかったことは、ICR マウスで認められた肝重量増加等は、主に CAR/PXR の活性化に起因したものであると考えられた。	

ピリダクロメチルは、食品安全委員会において評価（資料 5-30）がなされており、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の汎小葉性肝細胞肥大等に対する NOAEL 8 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.08 mg/kg 体重/日が許容一日摂取量（ADI）として設定されている。

また、ピリダクロメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断されている。

食品安全委員会による評価

（URL：<https://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20220323038&fileId=210>）

6. 不純物の毒性

農薬の製造に用いられるピリダクロメチルの農薬原体中に含有されている不純物には、考慮すべき毒性を有する不純物は認められなかった。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるピリダクロメチルの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
	2022	農薬原体の組成に係る審査報告書 ピリダクロメチル 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技術センター 未公表	—
3-1	2016	S-2190 PAI: Determination of Vapour Pressure Smithers Viscient (ESG)、3201114 GLP、未公表	住友化学(株)
3-2	2016	Melting Point of S-2190 PAI Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agroscience Services Ecotox GmbH、S15-04295 GLP、未公表	住友化学(株)
3-3	2016	Boiling Point of S-2190 PAI Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agroscience Services Ecotox GmbH、S15-04297 GLP、未公表	住友化学(株)
3-4	2017	S-2190 PAI: Determination of Thermal Stability by Differential Scanning Calorimetry (DSC) Smithers Viscient (ESG)、3201115 GLP、未公表	住友化学(株)
3-5	2015	Water Solubility of S-2190 PAI Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH、S15-04279 GLP、未公表	住友化学(株)
3-6	2016	Solubility of S-2190 TG in Organic Solvents (Flask method) Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agroscience Services Ecotox GmbH、S15-05723 GLP、未公表	住友化学(株)
3-7	2016	Partition Coefficient (n-octanol/water) of S-2190 PAI (Shake Flask Method) Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agroscience Services Ecotox GmbH、S15-04301 GLP、未公表	住友化学(株)
3-8	2016	[¹⁴ C]S-2190 : Hydrolytic Degradation Smithers Viscient (ESG)、3201043 GLP、未公表	住友化学(株)
3-9	2016	[¹⁴ C]S-2190 : Photodegradation and Quantum Yield in Sterile Aqueous Buffer Solution Smithers Viscient (ESG)、3201044 GLP、未公表	住友化学(株)
3-10	2016	UV/VIS Absorption Spectrum, Infrared Absorption Spectrum, and Mass Spectrum of S-2190 PAI Eurofins Agroscience Services EcoChem GmbH / Eurofins Agroscience Services Ecotox GmbH、S15-04300 GLP、未公表	住友化学(株)
3-11	2016	S-2190 A.S. - NMR Spectroscopic identity - Spectral Service AG、SSL02215 GLP、未公表	住友化学(株)
4-1	2019	Batch Analysis of S-2190 Technical Grade Sumika Chemical Analysis Service, Ltd.、GP18087 GLP、未公表	住友化学(株)
5-1	2019	[¹⁴ C]S-2190: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in the Rat following a Single Oral Dose	住友化学(株)

		GLP、未公表	
5-2	2019	[14C]S-2190: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion in the Rat following Repeat Oral Dosing GLP、未公表	住友化学(株)
5-3	2017a	Acute Oral Toxicity Study of S-2190 TG in Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-4	2017	Acute Dermal Toxicity Study of S-2190TG in Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-5	2017	Acute Inhalation Toxicity Study of S-2190 TG in Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-6	2016	Primary skin irritation test of S-2190 TG in rabbits GLP、未公表	住友化学(株)
5-7	2016	Primary eye irritation test of S-2190 TG in rabbits GLP、未公表	住友化学(株)
5-8	2017	Skin sensitization test of S-2190 TG in guinea pigs (Maximization Test) GLP、未公表	住友化学(株)
5-9	2017	A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity and Toxicokinetic Study of S-2190 TG in Rats with Functional Observational Battery and Motor Activity Determinations GLP、未公表	住友化学(株)
5-10	2016	A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of S-2190 in Sprague Dawley Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-11	2016	A 90-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of S-2190 in CD-1 Mice GLP、未公表	住友化学(株)
5-12	2017	A 90-Day Oral (Capsule) Toxicity and Toxicokinetic Study of S-2190 TG in Beagle Dogs GLP、未公表	住友化学(株)
5-13	2018	A 12-Month Oral (Capsule) Toxicity and Toxicokinetic Study of S-2190 TG in Beagle Dogs GLP、未公表	住友化学(株)
5-14	2017	Reverse mutation test of S-2190 TG in bacterial systems GLP、未公表	住友化学(株)
5-15	2016	In vitro chromosomal aberration test on S-2190 TG in Chinese hamster lung cells (CHL/IU) GLP、未公表	住友化学(株)
5-16	2017	Micronucleus Test on S-2190 TG in CD-1 Mice GLP、未公表	住友化学(株)
5-17	2019	A 2 Year Oral (Dietary) Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study of S-2190 TG in Sprague Dawley Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-18	2019	An 18-Months Oral (Dietary) Carcinogenicity Study of S-2190 TG in CD-1 Mice GLP、未公表	住友化学(株)
5-19	2019	A Dietary Two-Generation Reproductive Toxicity Study of S-2190 TG in Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-20	2016	An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of S-2190 TG in Rats GLP、未公表	住友化学(株)
5-21	2017	An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of S-2190 TG in Rabbits GLP、未公表	住友化学(株)
5-22	2019	A Study for Mode of Action Analysis for Rat Liver and Thyroid findings induced by S-2190 TG - Time course - 未公表	住友化学(株)
5-23	2019	A Study for Mode of Action Analysis for Rat Liver Findings Induced by S-2190 TG - Dose Response and Recovery - 未公表	住友化学(株)

5-24	2019	A Study for Mode of Action Analysis for Rat Thyroid Findings Induced by S-2190 TG - Dose Response and Recovery - 未公表	住友化学(株)
5-25	2019	A Perchlorate Discharge Test of S-2190 in rats 未公表	住友化学(株)
5-26	2019	A Study for Mode of Action Analysis for Mouse Liver and Thyroid findings induced by S-2190 TG - Time course - 未公表	住友化学(株)
5-27	2019	A Study for Mode of Action Analysis for Mouse Liver findings induced by S-2190 TG - Dose response and recovery - 未公表	住友化学(株)
5-28	2019	The effect of S-2190TG on cell proliferation of human hepatocytes in chimeric mice 未公表	住友化学(株)
5-29	2019	The effect of S-2190TG on cell proliferation of hepatocytes in CAR/PXR KO mice 未公表	住友化学(株)
5-30	2022	農薬評価書 ピリダクロメチル 食品安全委員会 公表	—