資料 3－2

農薬専門調査会における審議状況について

１．審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたトルフェンピラドに係る食品健康影響評価（平成 18 年 10 月 23 日付け厚生労働省発食安第 1023007 号及び平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223007 号）については、平成 19 年 3 月 14 日に開催された第 13 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．トルフェンピラドに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

農薬専門調査会の審議結果（案）を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。その際、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）も合わせて公開する。

１）募集期間

平成 19 年 4 月 12 日（木）開催の食品安全委員会（第 186 回会合）終了後、平成 19 年 5 月 11 日（金）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

トルフェンピラドに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成18年10月23日付け厚生労働省発食安第1023007号及び平成19年2月23日付け厚生労働省発食安第0223007号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトルフェンピラドに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

記

トルフェンピラドの一日摂取許容量を0.0056 mg/kg 体重/日 mg/kg 体重/日と設定する。

（案）

農薬評価書

トルフェンピラド

（第２版）

２００７年４月

食品安全委員会農薬専門調査会

目　次

・目　次 …… － 1 －
・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 …… － 4 －
・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. 試験結果概要 …… － 7 －
1. 動物体内運命試験 …… － 7 －
(1)ラットにおける動物体内運命試験(単回投与) …… － 7 －
(2)ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率 …… － 8 －
(3)ラットにおける動物体内運命試験(反復投与) …… － 9 －
(4)ラットにおける胎盤透過性及び乳汁中移行性試験 …… － 10 －
(5)ラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験 …… － 10 －
2. 植物体内運命試験 …… － 10 －
(1)なす …… － 10 －
(2)キャベツ …… － 11 －
(3)もも …… － 12 －
3. 土壌中運命試験 …… － 13 －
(1)土壌中運命試験(好気的条件、嫌気的条件、滅菌条件) …… － 13 －
(2)土壌吸着試験 …… － 14 －
4. 水中運命試験 …… － 14 －
(1)加水分解試験 …… － 14 －
(2)水中光分解試験(精製水及び河川水) …… － 14 －
5. 土壌残留試験 …… － 14 －
6. 作物残留試験 …… － 15 －
7. 急性毒性試験 …… － 15 －
8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 …… － 16 －
9. 亜急性毒性試験 …… － 17 －
(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット) …… － 17 －
(2)14 日間亜急性毒性試験-ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響-(ラット) …… － 18 －

(3)90 日間亜急性毒性試験(マウス) - 18 -
(4)90 日間亜急性毒性試験(イヌ) - 19 -
(5)90 日間亜急性毒性試験(追加)(イヌ) - 19 -
(6)90 日間亜急性神経毒性試験(ラット) - 19 -
(7)トルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験(ラット) - 20 -
10. 慢性毒性試験及び発がん性試験 - 21 -
(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ) - 21 -
(2)2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット) - 21 -
(3)18 ヶ月間発がん性試験(マウス) - 22 -
11. 生殖発生毒性試験 - 23 -
(1)2世代繁殖試験(ラット) - 23 -
(2)2世代繁殖試験 -次世代免疫毒性検討試験-(ラット) - 24 -
(3)発生毒性試験(ラット) - 24 -
(4)発生毒性試験(ウサギ) - 25 -
12. 遺伝毒性試験 - 25 -
13. その他の毒性試験 - 26 -
(1)動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害 - 26 -
①ラット肝ミトコンドリア系(電子伝達系)を用いた呼吸阻害の検討 - 26 -
②ウシ心筋ミトコンドリア Complex I 呼吸阻害の検討 - 27 -
(2)ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害 - *in vivo* 下における定性的検討 - 27 -
①ラットを用いた単回経口投与後の肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定(投与後短時間の測定) - 27 -
②ラットの肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用 *in vivo* / *in vitro* 及び *in vitro* 下での検討 - 27 -

Ⅲ. 総合評価 - 28 -

・別紙 1:代謝物/分解物略称 - 31 -
・別紙 2:検査値等略称 - 32 -
・別紙 3:作物残留試験成績 - 33 -
・別紙 4:推定摂取量 - 36 -
・参照 - 37 -

＜審議の経緯＞

第１版関係

2002年　4月　24日　初回農薬登録

2004年　6月　25日　農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：レタス、もも、ねぎ、かぶ、ブロッコリー）

2004年　7月　12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0712003号）（参照1~80）、同接受

2004年　7月　15日　食品安全委員会第54回会合（要請事項説明）（参照81）

2004年　7月　21日　農薬専門調査会第14回会合（参照82）

2004年　9月　2日　食品安全委員会第60回会合（報告）

2004年　9月　2日　より2004年9月29日　国民からの意見聴取

2004年　10月　6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

2004年　10月　7日　食品健康影響評価の結果の通知について（参照83）

2005年　4月　27日　残留農薬基準告示（参照84）

第２版関係

2005年　11月　29日　残留農薬基準告示（参照85）

2006年　10月　12日　農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：非結球レタス、ネクタリン、さやえんどう等）

2006年　10月　23日　厚生労働大臣より残留基準設定（暫定基準）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1023007号）（参照86~88）、同接受

2006年　10月　26日　食品安全委員会第165回会合（要請事項説明）（参照89）

2007年　2月　23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0223007号）（参照90）

2007年　2月　27日　同接受

2007年　3月　8日　食品安全委員会第181回会合（要項事項説明）

2007年　3月　14日　農薬専門調査会幹事会第13回会合（参照91）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上　彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾　拓
坂本元子	長尾　拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上　彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	高木篤也	林　　真
廣瀬雅雄（座長代理）	武田明治	平塚　明
石井康雄	津田修治*	吉田　緑
江馬　眞	津田洋幸	*：2005年10月から
太田敏博	出川雅邦	
小澤正吾	長尾哲二	

(2006年4月1日から)

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友惠
廣瀬雅雄（座長代理）**	佐々木有	林　　真
赤池昭紀	高木篤也	平塚　明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉　啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬　眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	吉田　緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗　忍
小林裕子	布柴達男	**：2007年3月31日まで

要　約

ピラゾール環を有する殺虫剤である「トルフェンピラド」（IUPAC：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-［4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル］ピラゾール-5-カルボキサミド）について、各種毒性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（なす、キャベツ、もも）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット、マウス）、亜急性毒性（ラット、マウス、イヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性（ラット）、発がん性（マウス）、２世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、ウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた２年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.56mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056mg/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：トルフェンピラド

英名：tollfenpyrrad（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-［4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル］ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-［4-(*p*-tollyloxy)benzyl］pyrrazole-5-carboxamide

CAS(No.129558-76-5)

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メチル]-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-[[4-(4-methylphenoxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrrazole-5-carboxamide

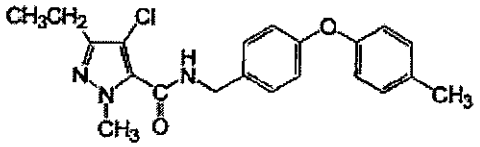
4. 分子式

$C_{21}H_{22}ClN_3O_2$

5. 分子量

383.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

トルフェンピラドは、1991 年に三菱化学株式会社により開発されたピラゾール環を有する殺虫剤であり、その作用機構は主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられる。トルフェンピラドは、海外ではいずれの国においても登録されていない。我が国では 2002 年 4 月 24 日に野菜、茶等を対象に初めて登録され、原体ベースで 28 トン（平成 14 農薬年度）生産されている。（参照 1）

また、2006 年 1 月に日本農薬株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：非結球レタス、ネクタリン、さやえんどう等）がなされ、参照 86,87 の資料が提出されている。

Ⅱ．試験結果概要

各種運命試験（Ⅱ-1～4）は、トルフェンピラドのピラゾール環の3位炭素を ^{14}C で標識したもの（pyr-^{14}C-トルフェンピラド）及びトリル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（tol-^{14}C-トルフェンピラド）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トルフェンピラドに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1．動物体内運命試験

（1）ラットにおける動物体内運命試験（単回投与）

Fischer ラット（一群雌雄 4~5 匹）に pyr-^{14}C-トルフェンピラド 1mg/kg 体重（低用量）、20mg/kg 体重（高用量）又は tol-^{14}C-トルフェンピラドを 1mg/kg 体重（低用量）[1]の用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

全血中放射能濃度の推移は表1に示されている。

表1　全血中放射能濃度推移

投与量	低用量（1mg/kg 体重）		高用量（20mg/kg 体重）	
性別	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	2	4～6	6～8	4～12
C_{max} (μg /mL)	0.268～0.304	0.253～0.284	1.93～2.22	2.23～2.37
$T_{1/2}$ (hr)	12.1～16.4	11.0～27.6	12.6～16.3	11.5～14.2

トルフェンピラドは投与後 72 時間以内に総処理放射能（TAR）の 80%以上が排出された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 88.2～93.2%TAR、尿中排泄率は 1.7～3.0%TAR であり、呼気中排出率は 0.1%TAR 未満であった。pyr-^{14}C-トルフェンピラド投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 51.3～69.5%TAR であった。主要な組織の残留放射能は表2に示されている。(参照 3)

表2　単回投与における主な組織の残留放射能（μg /g 臓器）

投与条件		T_{max} 付近※	投与 168 時間後
pyr-^{14}C-ﾄﾙﾌｪﾝﾋﾟﾗﾄﾞ（低用量）	雄	肝臓(5.40)，胃(1.92)，小腸(1.68)，腎臓(1.35)，心臓(0.795)，血漿(0.425)	全ての組織で 0.08 以下
	雌	肝臓(5.70)，胃(1.96)，小腸(1.46)，腎臓(1.38)，褐色脂肪(1.11)，心臓(0.877)，血漿(0.580)	全ての組織で 0.08 以下
tol-^{14}C-ﾄﾙﾌｪﾝﾋﾟﾗﾄﾞ（低用量）	雄	肝臓(5.56)，胃(2.47)，小腸(1.84)，腎臓(1.65)，褐色脂肪(0.928)，心臓(0.890)，血漿(0.459)	全ての組織で 0.08 以下

[1] 全血中放射能濃度推移試験においては 20mg/kg 体重（高用量）投与群も実施された。

	雌	肝臓(5.74),胃(2.08), 小腸(1.48), 腎臓(1.41),褐色脂肪(1.39),心臓(0.883), 血漿(0.647)	
pyr-^{14}C-トルフェンピラド (高用量)	雄	胃(25.2), 肝臓(18.6),小腸(13.4),大腸(5.85), 腎臓(4.88),血漿(4.14), 褐色脂肪(3.12),心臓 (2.79)	骨髄(1.6) ,脂肪(1.27),褐色脂肪 (1.11) ,皮膚(0.99)
	雌	胃 (22.0) , 肝臓(20.0),小腸(12.7), 大腸(6.92), 血漿 (5.50) , 褐色脂肪(5.17),腎臓(4.95),心臓 (3.06)	骨髄(2.6), 皮膚(1.64),脂肪(1.42)

※低用量：投与 4 時間後、高用量：投与 6 時間後

投与後 48 時間までの尿及び糞への排泄において、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%TAR 以下であった。糞中ではトルフェンピラドが 4.1～15.1%TAR、代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA がそれぞれ 23.9～48.9%TAR、5.3～11.7%TAR 及び 6.4～12.9%TAR 認められた。投与後 48 時間までの胆汁中には、トルフェンピラドが N.D.～0.7%TAR 認められ、代謝物として PT-CA-TA、PT-CA-GA、PT-CA（それぞれの代謝物の合計）、Sul-OH-PT-CA 及び CO-PT がそれぞれ 31.3～42.9%TAR、4.7～7.7%TAR 及び 3.7～7.4%TAR 認められた。

pyr-^{14}C-トルフェンピラドを低用量又は高用量投与し、血漿、肝、腎及び白色脂肪中の代謝物濃度測定の結果、トルフェンピラドはほとんど認められず、主要代謝物は PT-CA であり、検出された代謝物量の約 90%を占めていた。用量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は認められなかった。

トルフェンピラドの主要代謝経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化（PT-CA）及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化（OH-PT-CA）、抱合（Sul-OH-PT-CA）であり、ベンジルアミン部分の C-N 結合の開裂はわずかであると考えられた。（参照 4）

（２）ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率

SD ラット（一群雄各 5 匹）に pyr-^{14}C-トルフェンピラドを単回強制経口（160, 320 mg/kg 体重）投与し、トルフェンピラドの高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率が測定された。

投与 6 時間後の血漿中濃度は、160mg/kg 体重投与群で 4.08～8.34μg/mL（7 時間後に死亡した 1 例 16.7μg/mL を除く）、320mg/kg 体重投与群で 5.18～6.97μg/mL（死亡動物を除く）であった。160mg/kg 体重投与群では 72 時間後には 10.3～18.0μg /mL となり、168 時間後でも顕著な低下は認められなかった。320mg/kg 体重投与群では 168 時間後で 11.8～19.1μg/mL となった。

168 時間後の胃内容物中の放射能残存率は、160mg/kg 体重投与群では 0.2～29.7% TAR とばらつきが大きく、320mg/kg 体重投与群では 48.4～53.5%TAR であった。小腸内容物中の放射能残存率は両投与群で 1.9～4.8%TAR であった。

胃内からの放射能排泄が遅れた理由として、本試験の胃内容物中残存放射能は生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、消化管壁に固着されているのではなく内容物中に混在していると考えられることと、小腸内容物中残存率が約 3%と少ないことから、トルフェンピラドの致死量投与により胃の運動が抑制されることによるものと考えられた。（参照 5）

（3）ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に pyr-^{14}C-トルフェンピラド又は tol-^{14}C-トルフェンピラド（雄のみ）を、1mg/kg 体重/日の用量で 14 日間反復強制経口投与する、動物体内運命試験が実施された。

14 日間反復投与後の全血中における T_{max} 、C_{max} 及び $T_{1/2}$ は雄でそれぞれ 8 時間、0.26～0.30μg /mL 及び 18.6～20.7 時間であり、雌で 12 時間、0.51μg /mL 及び 45.8 時間であった。

最終投与後 168 時間での糞中排泄率は 92.1～94.9%TAR、尿中排泄率は 2.2～3.4%TAR であった。主要な組織の残留放射能は表 3 に示されており、単回投与時と類似した分布傾向であった。（参照 6）

表 3　反復投与における主な組織の残留放射能（μg /g 臓器）

投与条件		T_{max} 付近※	投与 168 時間後
pyr-^{14}C-ﾄﾙﾌｪﾝﾋﾟﾗﾄﾞ	雄	肝臓(7.77)，腎臓(2.98)，褐色脂肪(3.01)，大腸(1.87)，小腸(1.86)，脂肪(1.38)，骨髄(1.48)，心臓(0.951)，皮膚(0.748)，胃(0.602)，副腎(0.55)，血漿(0.516)	脂肪（0.89），骨髄(0.76)，皮膚(0.57)
	雌	肝臓(11.3)，褐色脂肪(7.27)，骨髄(3.06)，腎臓(2.88)，大腸(2.16)，脂肪(1.66)，小腸(1.35)，心臓(0.906)，副腎(0.91)，皮膚(0.888)，甲状腺(0.72)，血漿(0.710)	骨髄(1.20)，脂肪（0.86），皮膚(0.62)
tol-^{14}C-ﾄﾙﾌｪﾝﾋﾟﾗﾄﾞ	雄	肝臓(8.88)，腎臓(3.55)，褐色脂肪(3.02)，大腸(1.75)，小腸(1.39)，骨髄(1.28)，脂肪（1.40），皮膚（0.803），心臓(0.731)，胃(0.368)，膵臓(0.324)，血漿(0.311)	脂肪（0.95），骨髄(0.63)，皮膚（0.55）

※投与 12 時間後

14 日間反復投与後 24 時間以内における尿及び糞への排泄において、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%TAR 以下であった。糞中ではトルフェンピラドが 0.6～1.1%TAR、代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA

がそれぞれ 57.2～65.2%TAR、12.5～16.4%TAR 及び 11.1～13.8%TAR 認められ、その他はいずれも 2%TAR 未満であった。

pyr-^{14}C-トルフェンピラドを 14 日間反復投与後、血漿中にはトルフェンピラドは認められず、ほとんどが PT-CA であった。

尿中、糞中の代謝物のパターン及び分布割合については、反復経口投与と単回経口投与の間でほとんど差は認められなかった。(参照 7)

（4）ラットにおける胎盤透過性及び乳汁中移行性試験

SD ラット雌（妊娠、一群各 4 匹）に pyr-^{14}C-トルフェンピラドを 3mg/kg 体重単回経口投与し、胎盤透過性及び乳汁移行性試験（投与 24 時間後まで測定）が実施された。

母体血漿及び胎児中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 2.90μg /mL、胎児ホモジネートで 0.87μg /g であり、母体血漿中及び胎児ホモジネート中の代謝物の大部分は PT-CA であった。

乳汁中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 0.82μg /mL、乳汁で 23.2μg /mL であった。乳汁中の代謝物の大部分は、PT-CA のメチルエステル体（PT-CA-Me）であった。

乳児血漿中の放射能は経時的に上昇し、母動物に pyr-^{14}C-トルフェンピラドを投与後 12 時間以降は母体血漿濃度を上回った。乳児血漿中の代謝物の大部分は PT-CA であった。（参照 8～11）

（5）ラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験

in vitro 代謝系（ラット肝 S-9、4mL）に pyr-^{14}C-トルフェンピラド 0.1mg 又は 1mg 、tol-^{14}C-トルフェンピラド 0.1mg 及び非標識体 1mg を加え、37℃で 3 時間インキュベーションし、*in vitro* 代謝試験が実施された。

トルフェンピラドが 10.2～12.4%TAR 検出され、主要代謝物として OH-PT-CA 、PT-CA 及び CO-PT-CA がそれぞれ 24.5～32.4%TAR、13.4～16.2%TAR 及び 9.3～13.2%TAR 検出された。その他、12 種類の代謝物が検出及び同定されたが、いずれも 8%TAR 以下であった。

トルフェンピラドの肝 *in vitro* 代謝系での主要代謝経路は、ピラゾール環のエチル基のω-1 位の酸化及びトリルオキシ環のメチル基の酸化であり、その他、ベンジルアミン部分の開裂、*N*-メチル部分の脱メチル化、ピラゾール環のエチル基のビニル基への変換であると考えられた。（参照 12）

2．植物体内運命試験

（1）なす

ナス（品種：千両 2 号）を用いて、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いられた試験設計概要は以下の通りであった。

標識体	tol-^{14}C-トルフェンピラド		tol または pyr-^{14}C-トルフェンピラド
試験区分	①	②	③
処理方法	水耕液処理	葉面に塗布処理	果実及び葉に塗布処理
処理時の植物体ステージ	播種 3 週間後	播種 10 週間後	播種 10 週間後
処理部位	根部からの吸収	葉中央部の主葉脈に対して直交させて帯状に塗布	果実及び着果部位直下の葉の裏表
検体採取日	処理後 1、2、4 日	塗布直後、塗布後 7、28 日	塗布後 3、7、14、28 日
投与濃度	1μg/mL	7.5mg/mL	750μg/mL

試験①では、植物体への放射能の移行は経時的に増加したものの根から茎及び葉への移行は少なく、4 日後に 53.9%TAR が根で、0.4%TAR が葉で、0.2%TAR が茎で認められた。

試験②で葉の中央に塗布された放射能は葉脈沿いに移行し、28 日後では葉の先端方向の全面に分布したが、基部の方向への移行はほとんど認められなかった。

試験③では、処理葉及び果実とも表面に放射能が残留しており、28 日後で 87.1～91.8% TAR が表面に分布していた。非処理の葉及び果実における分布は 0.1%TAR 未満であり、非処理部位への移行は認められなかった。

葉ではトルフェンピラドが 89.5～93.6%TAR(132～206mg/kg)、主要代謝物として PT-OH、OH-PT、PT-CA 及び DM-PT が認められたが 0.2～0.3%TAR(0.3～0.7 mg/kg)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも 0.2%TAR(0.4 mg/kg)以下であった。

tol-^{14}C-トルフェンピラド特有の代謝物として T-AM が認められたが、28 日後で 0.4% TAR(0.4 mg/kg)であった。果実ではトルフェンピラドが 92.2～93.6%TAR(0.76～0.80 mg/kg)、主要代謝物として PT-OH、OH-PT、PT-CA 及び CO-PT が認められたが 0.2～0.4%TAR(0.002～0.003 mg/kg)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも 0.3%TAR(0.002 mg/kg)以下であった。tol-^{14}C-トルフェンピラド特有の代謝物として T-AM が認められたが、28 日後で 0.1%TAR(0.001 mg/kg)であった。

トルフェンピラドはなすにおいてはほとんど代謝されないが、代謝経路は、トリル環メチル基の水酸化（PT-OH）及びピラゾール環のエチル基のω-1 位の水酸化（OH-PT）及び酸化（CO-PT）、その他、ベンジルアミン部分の C-N 結合の開裂（T-AM）及びピラゾール環 1 位の脱メチル化（DM-PT）と考えられた。（参照 13）

（2）キャベツ

tol-^{14}C-トルフェンピラド又は pyr-^{14}C-トルフェンピラドを含む処理溶液（0.5mg/mL）を結球肥大期のキャベツ（品種：秋徳）に 1 ポット当たり 8mL で地上部全面に散布し、処理直後、7、14、28 日後(pyr-^{14}C-トルフェンピラドは 28 日後のみ)に採取し、キャベツにおける植物体内運命試験が実施された。

tol-^{14}C-トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能（TRR）は処理直後で80.0%TARであったが、28日後には58.9%TARに減少した。植物体中における分布は、処理直後では外葉に90.6%TRR、結球に9.4%TRRであり、28日後では外葉に99.7%TRR、結球に0.3%TRRであった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが55.0%TRR(4.63 mg/kg)、主要代謝物としてOH-PT、OH-T-CA、OH-T-OH及びCA-T-AMがそれぞれ6.4%TRR(0.54 mg/kg)、3.9%TRR(0.33 mg/kg)、3.7%TRR(0.31 mg/kg)及び2.4%TRR (0.20 mg/kg)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.9%TRR(0.16 mg/kg)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラド及び代謝物はいずれも0.1%TRR (0.03 mg/kg)未満であった。

pyr-^{14}C-トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能は28日後で89.4%TARであった。植物体中における分布は外葉に97.2%TRR、結球に2.8%TRRであった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが49.8%TRR(4.71 mg/kg)、主要代謝物としてOH-PT、OH-PT-OH、OH-PT-CA及びPCAがそれぞれ7.89%TRR(0.75 mg/kg)、3.40%TRR (0.32 mg/kg)、2.93%TRR(0.27 mg/kg)及び2.11%TRR(0.20 mg/kg)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.6%TRR(0.15 mg/kg)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラドが0.41%TRR(0.034 mg/kg)が認められ、代謝物はいずれも0.16% TRR(0.018 mg/kg)未満であった。

トルフェンピラドはキャベツでは比較的容易に吸収され、多くの代謝物に分解されるが、結球への移行性は低く、代謝経路は、ピラゾール環のエチル基のω-1位の水酸化（OH-PT）、ピラゾール環及びトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解（T-AM）、開裂の結果生じるトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化（T-CA）であると考えられた。（参照14～15）

（3）もも

tol-^{14}C-トルフェンピラド又はpyr-^{14}C-トルフェンピラドを含む処理溶液（1.0mg/mL）を、もも（品種：紅清水）の果実が着果した一枝全面に4mL散布し、tol-^{14}C-トルフェンピラド処理では処理直後、14、28、56日後に葉、茎、果実を、pyr-^{14}C-トルフェンピラド処理では56日後に葉と茎、53日後に果実を、それぞれ採取し、ももにおける植物体内運命試験が実施された。

tol-^{14}C-トルフェンピラドのももにおける総残留放射能は、処理直後で32.6%TAR、56日後で32.8%TARであり経時的な変化は少なかった。56日後の植物体中における分布は、処理葉、茎及び果実でそれぞれ83.1%TRR、7.5%TRR及び9.3%TRRであり、果実に残留する放射能の95%以上は果皮に存在した。非処理葉への分布は0.1%未満であった。

処理56日後の葉ではトルフェンピラドが20.0%TRR(12.4 mg/kg)、主要代謝物としてPT-CA、CA-T-CA及びT-CAがそれぞれ9.1%TRR(5.6 mg/kg)（抱合体を含む。以下同様）、9.1%TRR(5.7 mg/kg)及び5.1%TRR(3.2 mg/kg)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも2.0%TRR(1.2 mg/kg)以下であった。56日後の果実には1.02 mg/kgの残留放射能が認められ、そのうちトルフェンピラドが0.79 mg/kg残留し、その他の代謝物は0.02 mg/kg以下であった。処理56日後の果肉ではトルフェンピラ

ドは認められず、代謝物として CA-T-CA の抱合体が 0.2%TRR(0.02 mg/kg)認められた。

pyr-^{14}C-トルフェンピラドのももにおける総残留放射能は、処理 56 日後で 23.5%TAR であった。植物体中における分布は処理葉、茎及び果実でそれぞれ 86.1%TRR、7.28%TRR 及び 6.62%TRR であり、果実に残留する放射能のうち 86.4%は果皮に存在していた。葉ではトルフェンピラドが 28.1%TRR(21.1 mg/kg)、主要代謝物として PT-CA、OH-PAM、PT-OH 及び OH-PT-CA がそれぞれ 14.6%TRR(11.0 mg/kg)（抱合体を含む。以下同じ）、7.8%TRR(5.82 mg/kg)、3.8%TRR(2.83 mg/kg)及び 2.8%TRR(2.06 mg/kg)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 1.87%TRR(1.40 mg/kg)以下であった。果皮ではトルフェンピラドが 4.28%TRR(8.24 mg/kg)認められ、同定された代謝物はいずれも 0.06%TRR(0.12 mg/kg)以下であった。果肉ではトルフェンピラドが 0.02%TRR (0.003 mg/kg)とわずかしか認められず、代謝物として OH-PAM が 0.26%TRR(0.035 mg/kg)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 0.02%TRR(0.003 mg/kg)以下であった。

トルフェンピラドのももにおける主要代謝経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化(PT-CA)と、ピラゾール環とトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解(OH-PAM)、開裂して生成するトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化（CA-T-CA）であると考えられた。（参照 16～17）

3．土壌中運命試験

（1）土壌中運命試験（好気的条件、嫌気的条件、滅菌条件）

pyr-^{14}C-トルフェンピラド又は tol-^{14}C-トルフェンピラドを、軽埴土（茨城土壌・高知土壌）に乾土あたり 0.75 mg/kg となるように混和し、好気的条件下で、茨城土壌で 91 日間、高知土壌で 183 日間、嫌気的条件下及び滅菌条件下では 28 日間、30℃でインキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

トルフェンピラドの土壌中での消失速度は土壌の種類による影響は少なく、半減期は好気的条件下で 3~5 日、90%減衰期間は 29～34 日、嫌気的条件下での半減期は 127～179 日であった。好気的条件における主要分解物は PT-CA であり、茨城土壌では 7～14 日後に 29.5～31.9%TAR(0.22～0.24 mg/kg)、高知土壌では 3 日後に 14.9～15.1%TAR(0.114～0.468 mg/kg)で最大となった。 その他、PCA、PT(A)-4OH が、それぞれ最高値で 12.5～15.8%TAR(0.094～0.119 mg/kg)、4.5～4.6%TAR(0.034～0.035 mg/kg)認められ、その他の分解物はいずれも 2%TAR(0.015 mg/kg)以下であった。揮発性物質として CO_2 が試験終了時に茨城土壌で 12.9～42.1%TAR、高知土壌で 39.8～72.2%TAR 認められた。揮発性有機物の発生は認められなかった。非抽出残留物は pyr 標識体が tol 標識体よりも多く、茨城土壌で 91 日後に 30.7～50.9%TAR、高知土壌で 183 日後に 14.6～32.6%TAR であった。

嫌気的条件における主要分解物は PT-CA であり、 28 日後に 2.3～7.5%TAR 認められた。滅菌土壌ではトルフェンピラドのみが認められた。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化(PT-CA)、それに続くトリル環の開裂(PT-OH)及びアミド結合の開裂(PCA, PAM)であり、最終的

に CO_2 に分解されるものと考えられる。土壌中での分解には好気的微生物が関与していると考えられた。（参照 18）

（２）土壌吸着試験

４種類の国内土壌（軽埴土：石川、高知及び茨城、埴壌土：北海道）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K は 722～1520 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 Koc は 15.1×10^3～149×10^3（平均 63.3×10^3）であった。（参照 19）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

非標識のトルフェンピラドをクエン酸緩衝液（pH4）、リン酸緩衝液（pH7）及びホウ酸緩衝液（pH9）の各緩衝液に濃度 0.04mg/L となるように加えた後、50±1℃で 5 日間インキュベーションし、トルフェンピラドの加水分解試験が実施された。

半減期は、各条件下でいずれも１年以上でありトルフェンピラドは加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 20）

（２）水中光分解試験（精製水及び河川水）

tol-^{14}C-トルフェンピラドを精製水、河川水に濃度 20μg/L となるように加えた後、25±1℃で 58 時間キセノン光照射（300～800nm の範囲で 765W/㎡±10%）し、水中光分解試験が実施された。

58 時間後の精製水及び河川水ではトルフェンピラドが 30～31%TAR、主要分解物として CA-T-NH_2 が 23.2～23.3%TAR、その他の分解物として PT-OH、PT-CHO が 5%TAR 以下認められた。暗条件下では精製水及び河川水で 58 時間後でも 87.3～89.1%TAR がトルフェンピラドとして残留しており、ほとんど分解が認められなかった。

トルフェンピラドは光分解され、半減期は精製水で 35.2 時間、河川水で 35.0 時間であり、春期における東京（北緯 35° ）の太陽光換算でそれぞれ、11.4 日、11.3 日であった。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化による PT-OH、PT-CHO 及び PT-CA の生成と、それに続く PT-CA のアミド結合の開裂による CA-T-NH_2 の生成であると考えられた。（参照 21）

５．土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積埴壌土を用いて、トルフェンピラド及び各種分解物を対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

推定半減期は各条件で表 4 に示されており、トルフェンピラドとしては 3～34 日、トルフェンピラドと分解物 PT-CA、PCA との合計では 3～47 日であった。（参照 25）

表 4　土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度※	土壌	トルフェンピラド	トルフェンピラド＋分解物 PT-CA, PCA
容器内試験	0.3mg/kg	火山灰軽埴土	6 日	9 日
		沖積埴壌土	34 日	47 日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰軽埴土	5 日	10 日
		沖積埴壌土	3 日	3 日

※容器内試験で純品、圃場試験でフロアブルを使用

6．作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド及び 6 種類の代謝物（PT-CA、OH-PT 及び T-CA（キュウリ、トマト、なす、キャベツ、はくさいで分析）、OH-PAM、OH-T-CA 及び CA-T-CA（なすで分析））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。トルフェンピラドの最高値は、525～600g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 1 日後に収穫したもも（果皮）の 22.8 mg/kg であったが、3 日後及び 7 日後には、それぞれ 16.0 mg/kg 及び 8.84 mg/kg と減衰した。PT-CA はきゅうりのみから 0.03mg/kg 以下検出された。PT-CA 以外の代謝物は全ての条件下で検出されなかった。（参照 22～24、88）

作物残留試験成績に基づき、トルフェンピラド（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表 5 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からトルフェンピラドが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された非結球レタス（リーフレタス、サラダ菜）、ネクタリン、さやえんどう、茶、ピーマン、ミニトマトを含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないと仮定の下に行った。

表 5　食品中より摂取されるトルフェンピラドの推定摂取量

	国民平均（体重：53.3kg）	小児(1~6 歳)（体重：15.8kg）	妊婦（体重：55.6kg）	高齢者(65 歳以上)（体重：54.2kg）
摂取量（μg/人/日）	128	59	128	136

7．急性毒性試験

トルフェンピラドの SD ラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、ICR マウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。症状として、削痩、活動性または自発運動低下、歩行失調、円背位、腹臥位、横臥位、呼吸不整、泌尿生殖器及び肛門周囲の汚れ等が認められた。（参照 26~32）

表 6　急性毒性試験結果概要（原体）

動物種	投与経路	溶媒	LD_{50}(mg/kg 体重)	
			雄	雌
ラット	経口	CMC-Na 水溶液	260～386	113～150
		オリーブ油	86	75
	経皮	蒸留水	>2000	>3000
	吸入		(LC_{50}) 2.21 mg/L	(LC_{50}) 1.50 mg/L
マウス	経口	CMC-Na 水溶液	114	107
		オリーブ油	80～100	50～80

８種類の代謝物についてＳＤラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 7 に示されている。T-AM 以外の代謝物では症状として、自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥、呼吸困難、体温低下、下痢、肛門周囲の汚れ等が認められた。（参照 33～42）

表 7　急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	溶媒	LD_{50}(mg/kg/体重)	
		雄	雌
PT-CA	CMC-Na 水溶液	27.4	15.4
	オリーブ油	62	54
OH-PT	CMC-Na 水溶液	70.8	35.5
	オリーブ油	30~60	30~60
T-CA	CMC-Na 水溶液	600~2000	>2000
T-AM		>2000	>2000
CA-T-CA		>2000	>2000
OH-T-CA		2020	>2000
OH-PAM		1100	1100
PCA		>2000	>2000

８．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 43,44）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。（参照 45）

9．亜急性毒性試験

（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischerラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 80, 160ppm：検体摂取量は表8参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表8　ラット90日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	80ppm	160ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	0.91	4.78	9.33
	雌	1.01	5.17	9.32

各投与群で認められた主な所見は表9に示されている。

本試験において、15ppm以上投与群雄で肝比重量増加、雌で腎比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄で15ppm未満（雄：0.91mg/kg体重/日未満、雌：1.01mg/kg体重/日未満）であると考えられた。（参照46,47,11）

表9　ラット90日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
160ppm	・摂餌量減少 ・P増加 ・MCV、MCH及びRetic増加 ・TG減少 ・脳、心、脾、副腎及び精巣絶対・比重量[2]増加 ・肝暗褐色化 ・膵び漫性腺房細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮の硝子滴 ・ハーダー腺分泌亢進及び褐色化	・血小板減少 ・γ-GTP、P及びBUN増加 ・卵巣絶対・比重量低下 ・顎下腺腺房細胞肥大 ・膵び漫性腺房細胞肥大 ・大腿骨及び胸骨骨髄造血細胞減少 ・卵巣及び子宮の萎縮 ・ハーダー腺の褐色化
80ppm以上	・体重増加抑制 ・K増加 ・肺及び腎絶対・比重量増加 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・び漫性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC減少 ・MCV、ALP、Glu及びK増加 ・TG、TP及びAlb減少 ・脳、心、脾及び肺比重量増加 ・肝絶対・比重量増加 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・び漫性肝細胞肥大 ・腎近位尿細管上皮の肥大 ・ハーダー腺分泌亢進
15ppm以上	・肝比重量増加	・腎比重量増加

[2] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

（2）14 日間亜急性毒性試験-ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響-（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 100, 200ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10　ラット 14 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	100ppm	200ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.32	8.07	13.6
	雌	1.27	7.81	13.4

各投与群で認められた主な所見は表 11 に示されている。本試験で認められた全血中 L-乳酸濃度の上昇、肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因すると考えられた。

本試験において、100ppm 以上投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15ppm（雄：1.32mg/kg 体重/日、雌：1.27mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48, 10）

表 11　ラット 14 日間亜急性毒性試験で認められた所見

投与群	雄	雌
200ppm	・ 肝細胞肥大 ・ 肝ミトコンドリア増生	・ 全血中 L-乳酸濃度の上昇 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝ミトコンドリア増生
100ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少傾向 ・ 肝比重量の増加傾向 ・ 全血中 L-乳酸濃度の上昇	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量の減少傾向 ・ 肝比重量の増加傾向
15ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 100, 300ppm：検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

表 12　マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	100ppm	300ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	15.9	46.2
	雌	3.0	20.2	57.9

本試験において、300ppm 投与群雌雄で肝比重量増加、雄で摂餌量減少、AST 増加、心比重量増加、雌で MCHC 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄で 100ppm（雄：15.9mg/kg 体重/日、雌：20.2mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0, 1, 5, 10mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10mg/kg 体重/日投与群雌で軟便及び粘液便、K 増加、5mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で嘔吐、雌で尿量減少、雄で軟便及び粘液便（5mg/kg 体重/日のみ）が認められた。

本試験において、5mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で嘔吐等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 50）

（5）90 日間亜急性毒性試験（追加）（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0, 10, 30, 100mg/kg 体重/日）投与による、毒性所見を確認するための 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ただし、100mg/kg 体重/日投与群は投与 41 日の時点で 5/8 例が死亡ないし瀕死期殺され、生存中の 3/8 例も無排便や削痩、体重低下及び摂餌量減少が認められたため、それ以降の投与は困難と判断され投与 49 日で屠殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。（参照 51）

表 13　イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100mg/kg 体重/日	・死亡（1 例） ・瀕死期解剖（1 例） ・体重低下、摂餌量減少 ・Seg 比の増加、Eos 比の減少	・死亡（2 例） ・瀕死期解剖（1 例） ・血清中遊離脂肪酸の増加 ・脾重量減少 ・胸腺萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化
30mg/kg 体重/日以上	・死亡（1 例） ・ALT 及び BUN 増加または増加傾向 ・尿量減少 ・精巣重量減少 ・精細管及び胸腺の萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞質の好酸性増加	・肝細胞質の好酸性増加
10mg/kg 体重/日以上	・嘔吐 ・軟便、粘液便 ・流涎	・嘔吐 ・軟便、粘液便 ・流涎 ・WBC 減少 ・T.Chol、TG 及びリン脂質減少

（6）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 40, 80ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 14　ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	40ppm	80ppm
平均検体摂取量	雄	1.0	2.7	5.4
(mg/kg 体重/日)	雌	1.2	3.2	6.0

80ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量減少が認められた。神経毒性は認められなかった。

一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40ppm(雄：2.7mg/kg 体重/日、雌：3.2mg/kg 体重/日)であると考えられた。（参照 52）

（7）トルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌（0, 3, 10, 30, 100ppm[トルフェンピラドは 3ppm 投与群を除く]：平均検体摂取量は表 15 参照）投与によるトルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15　ラット 28 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		3ppm	10ppm	30ppm	100ppm
トルフェンピラド	雄		0.9	2.5	8.0
	雌		0.9	2.6	8.2
PT-CA	雄	0.3	0.8	2.5	8.1
	雌	0.3	0.9	2.7	8.5
OH-PT	雄	0.2	0.9	2.5	8.4
	雌	0.3	0.9	2.7	8.8

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10ppm(雌雄:0.9mg/kg 体重/日)、PT-CA は雌雄で 10ppm（雄：0.8mg/kg 体重/日、雌：0.9mg/kg 体重/日）、OH-PT は雄で 30ppm（2.5mg/kg 体重/日）、雌で 100ppm（8.8mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 53）

表 16　ラット 28 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	トルフェンピラド		PT-CA		OH-PT	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP 減少 ・脳比重量増加 ・腎尿細管上皮の硝子滴	・体重増加抑制 ・摂餌量減少・肝絶対重量増加 ・び漫性肝細胞肥大 ・膵腺房細胞肥大	(30ppm と同じ)	・体重増加抑制 ・脳及び腎比重量増加 ・び漫性肝細胞肥大	・腎比重量増加	毒性所見なし

30ppm 以上	・肝及び腎比重量増加	・肝比重量増加	・腎比重量増加	・肝絶対・比重量増加	30ppm 以下毒性所見なし	
10ppm 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		

１０．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各４匹）を用いたカプセル経口（原体：0, 1, 5, 10[投与開始から５週までは 20]mg/kg 体重/日）投与による１年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、5mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で T.Chol 及びリン脂質減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 54）

表 17　イヌ１年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10mg/kg 体重/日	・ 死亡（1 例） ・ 体重及び摂餌量減少 ・ 肝細胞質の好酸性増加	・ 死亡（1 例） ・ 体重及び摂餌量減少 ・ 肝細胞質の好酸性増加 ・ 嘔吐及び軟便 ・ 肝細胞・クッパー細胞色素沈着
5mg/kg 体重/日以上	・ 流涎 ・ T.Chol 及びリン脂質減少 ・ 嘔吐	・ 流涎 ・ T.Chol 及びリン脂質減少 ・ A/G 比及び Alb の増加
1mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）２年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 50 匹, 中間屠殺群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 40, 80 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による２年間慢性毒性／発がん性併合試験が実施された。

表 18　ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	40ppm	80ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.56	1.50	3.07
	雌	0.69	1.85	3.79

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。本試験において、40ppm 以上投与群雄で肝及び腎比重量増加等、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15ppm（雄：0.56mg/kg 体重/日、雌：0.69mg/kg 体重/日）であ

ると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 55, 11）

表 19　ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・脳、肺及び心比重量増加 ・ハーダー腺分泌亢進 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症 ・腎近位尿細管上皮の肥大	・脳、肺、心、肝、腎及び副腎比重量の増加 ・ハーダー腺分泌亢進
40ppm 以上	・肝及び腎比重量増加 ・腎近位尿細管上皮の硝子滴	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・ハーダー腺の褐色化 ・腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・好塩基性肝細胞小増殖巣の増加 ・腎近位尿細管上皮の肥大
15ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）18 ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0, 15, 150, 500/400/300※ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された。

表 20　マウス 18 ヶ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		15ppm	150ppm	500/400/300ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	20.8	60.9
	雌	2.8	27.1	75.9

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、150ppm 以上投与群雌雄で摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15ppm（雄：2.2mg/kg 体重/日、雌：2.8mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 56）

※最高用量の 500/400/300 の表記は、500ppm で試験を開始した群で雌雄とも体重増加抑制、摂餌量の減少ならびに重篤な症状が認められたことから、用量を投与 13 週時に 400ppm に減じ、その後も症状が継続して認められたことから、投与 20 週時には 300ppm に減じたことを意味する。

表 21　マウス 18 ヶ月間発がん性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/400/300ppm	・ 脳、肝及び副腎比重量増加 ・ 精巣及び精巣上体絶対・比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加 ・ 卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮
150ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 脾絶対・比重量減少	・ 摂餌量減少
15ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１１．生殖発生毒性試験

（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, 0.75, 1.5, 3mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。親動物の P 世代で認められた分娩異常は、F_1 世代や同種の別試験では認められないことから、母動物の内分泌系、神経系あるいは子宮筋へ及ぼす直接的な影響による可能性は低く、交配前から妊娠期間を通じた長期投与によって、摂餌量の減少及び低体重が示唆する一般毒性学的な影響に分娩時の出血等の負荷が加わった衰弱状態により、二次的に発生したものと考えられた。

0.75mg/kg 体重/日以上投与群児動物で胸腺比重量の減少が認められたが、次世代免疫毒性検討試験(１１．**生殖発生毒性試験**（２）参照)において F_1 及び F_2 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代も成獣においては液性・細胞性免疫機能に異常が認められなかったことから、毒性学的に影響の少ない変化と考えられた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は、雌雄とも 0.75mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 57, 10）

表 22　ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・ 3 例死亡（難産死 2、瀕死殺 1） ・ 摂餌量減少 ・ 妊娠期間延長 ・ 分娩異常 ・ 出産率低下	・摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 着床数低下
	1.5mg/kg 体重/日以上	1.5mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・ 体重増加抑制	1.5mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・ 摂餌量減少
児	3mg/kg	・ 平面正向反射	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 小腸への暗緑色

動物	体重/日	遅延 ・ 耳介展開の遅延 ・ 出産生存児数減少 ・ 脳比重量増加 ・ 胸腺絶対・比重量減少	・ 耳介展開及び眼瞼開裂の遅延 ・ 出産生存児数減少 ・ 脾絶対重量減少 ・ 脳比重量増加 ・ 胸腺絶対・比重量減少	・ 耳介展開及び眼瞼開裂の遅延 ・ 小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化	内容物貯留による腹腔内黒色化 ・ 耳介展開の遅延 ・ 体重増加抑制
	1.5mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化	1.5mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	
	0.75mg/kg 体重/日	毒性所見なし			

（2）２世代繁殖試験 -次世代免疫毒性検討試験-（ラット）

SD ラット（一群雌（妊娠）各 15 匹）を用い、妊娠・哺乳期間から F_2 動物の成熟期まで混餌（原体：0, 0.75, 3mg/kg 体重/日）投与し、次世代免疫毒性検討試験が実施された。

親動物では、3mg/kg 体重/日投与群の P 世代で体重増加抑制及び摂餌量減少、F_1 世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量減少、F_2 世代体では摂餌量減少、脾比重量減少が認められた。

児動物では、3mg/kg 体重/日投与群の F_1 世代で体重増加抑制、胸腺絶対・比重量低下（生後４日の雄では 0.75mg/kg 体重/日投与群でも低下）、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色、F_2 世代では摂餌量減少、胸腺絶対・比重量低下、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化、胸腺及び脾臓細胞数の減少、生後４日の脾臓の CD3-/CD45RA+細胞率の上昇、生後 21 日目における脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率及び CD4+/CD8-細胞率の低下、生後 10 週の脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率の低下といったリンパ球サブセットの変化が認められた。

上記で認められた変化にも関わらず、成熟動物では液性免疫及び細胞性免疫機能に影響が認められなかったことから、トルフェンピラドの次世代に対する免疫毒性は認められないと考えられた。（参照 58, 10）

（3）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0, 1, 3, 4.5mg/kg 体重/日）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、3mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、4.5mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋の発生率上昇が認められた。腰肋は、大部分が奇形性の指標としては意義に乏しい短小過剰肋骨であり、さらに腰椎数にも変化がないことから、本変化はトルフェンピラドの催奇形性を示唆する変化で

はないと考えられた。

本試験において、母動物では3mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では4.5mg/kg体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で1mg/kg体重/日、胎児で3mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照59, 10）

（4）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌16匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0, 1, 3, 6mg/kg体重/日）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、6mg/kg体重/日投与群で摂餌量の減少、早産（1例）及び全胚死亡（1例）、3mg/kg体重/日投与群で死亡（1例）が認められた。

胎児では1及び6mg/kg体重/日投与群で骨格変異（腰肋、過剰胸骨分節）を有する胎児の発生率の上昇が認められたが、過剰胸骨分節については用量に依存する変化が認められないこと、腰肋については腰椎数にも変化がないこと及び背景データの範囲内であることから投与による影響ではないと考えられた。

なお、3mg/kg体重/日投与群の1例の母動物の死亡については、病理組織検査の結果、肺のうっ血、肝臓及び腎臓の脂肪化、脾臓の萎縮などの循環障害、低栄養または衰弱による変化がみられたことから、死因は体重減少、無摂餌あるいは摂餌抑制の状態が持続し、母体の全身状態が悪化したためと考えられた。

本試験において、母動物では3mg/kg体重/日投与群で全身状態の悪化による死亡が認められ、胎児では検体投与による悪影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で1mg/kg体重/日、胎児で6mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照60, 10）

１２．遺伝毒性試験

トルフェンピラドの細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められた。その他の試験はすべて陰性であった(表23)。

染色体異常試験では数的異常である倍数体の誘発が認められたが染色体の構造異常誘発性は認められず、十分高用量まで検討された*in vivo*小核試験で陰性であったことから、トルフェンピラドは生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。（参照61～65）

表 23　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*B. subtilis* H17, M45 株	0~20000 μg/disc（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA98,TA100,TA102,TA1535, TA1537 株 *E.coli* WP2*uvrA* 株	0~5000 μg/plate（+/-S9）	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株(CHL)	0~85.8 μg/mL（+/-S9）	S9mix 非存在下で陽性
in vivo	小核試験	ddY マウス（一群雌雄各 6 匹）	雄：0, 3, 6, 12, 24mg/kg 体重 雌：0, 1.8, 3.5, 7, 14 mg/kg 体重 (2 日間連続腹腔内投与)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下、-S9：代謝活性下系非存在下

トルフェンピラドの代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、OH-T-CA、OH-PAM 及び PCA の細菌を用いた復帰突然変異試験は、いずれも陰性であった。PT-CA 及び OH-PT のチャイニーズハムスター培養細胞(CHL/IU)を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験はいずれも陰性であった。(表 24)（参照 66～77）

表 24　遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

試験	被験物質（代謝物）	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	PT-CA	*S.typhimurium* TA98,TA100, TA1535, TA1537 株 *E.coli* WP2*uvrA* 株	0~5000 μg/plate（+/-S9）	陰性
	OH-PT			陰性
	T-CA			陰性
	T-AM			陰性
	CA-T-CA			陰性
	OH-T-CA			陰性
	OH-PAM			陰性
	PCA			陰性
染色体異常試験	PT-CA	チャイニーズハムスター肺由来培養細胞株(CHL/IU)	0~1250 μg/mL（+/-S9）	陰性
	OH-PT			陰性
小核試験（*in vivo*）	PT-CA	SD ラット（一群雌雄各 6 匹※）	0, 5, 10, 20mg/kg 体重 2 日間連続強制経口投与	陰性
	OH-PT			陰性

※高用量群のみ 10 匹投与

１３．その他の毒性試験

（１）動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害

①ラット肝ミトコンドリア系（電子伝達系）を用いた呼吸阻害の検討

ラット肝を用いてトルフェンピラドの *in vitro* におけるミトコンドリア系（電子伝達系）呼吸阻害の検討が実施された。

トルフェンピラドはラット肝ミトコンドリア系の呼吸を強く阻害した（IC_{50}=0.0078μg/mL）。主要な作用点は Complex I と考えられた。（参照 78）

②ウシ心筋ミトコンドリア Complex I 呼吸阻害の検討

ウシ心筋を用いてトルフェンピラド及び代謝物 PT-CA のミトコンドリア Complex I 呼吸阻害についての検討が実施された。

トルフェンピラドはミトコンドリアの電子伝達系 Complex I を強く阻害した（IC_{50}=0.003μg/mL）。代謝物 PT-CA の阻害はきわめて弱かった。（参照 78）

（２）ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害 - *in vivo* 下における定性的検討

①ラットを用いた単回経口投与後の肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定（投与後短時間の測定）

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に単回経口（原体：0, 160mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、5, 15 及び 30 分後に肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定が実施された。

肝及び全血中ともトルフェンピラドが投与後 5 分から認められ、投与後 30 分では最高値（肝：0.80μg/g、全血中：0.030μg/mL）となった。本試験で認められた肝及び全血中の濃度は、それ自体が各種の組織・器官のミトコンドリア内濃度を示すものではないが、ミトコンドリア呼吸阻害を引き起こすのに十分なトルフェンピラドがミトコンドリア内に存在すると考えられた。（参照 79, 10）

②ラットの肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用 *in vivo*/*in vitro* 及び *in vitro* 下での検討

SD ラット（一群雄 2 匹）に単回強制経口（原体：0, 160mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、30 分後に肝臓を採取して肝ミトコンドリアのショ糖浮遊液を調製し、ラットのミトコンドリア呼吸系に対する作用についての検討が実施された。

トルフェンピラドを投与したラットでは、酸素消費に関する比率（NADH-state3 / Succinate-state3）は 0.27 であり、無処置群 0.42 に対して明らかに減少した。無処置群との比較から、阻害度は 41.7%であり、ラット *in vivo* においてミトコンドリア呼吸阻害作用が発現していると考えられた。（参照 79, 10）

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「トルフェンピラド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の全血中濃度は低用量群の雄で2時間後、雌で4~6時間後に、高用量群で4~12時間後に最高に達した。組織内ではT_{max}付近で肝臓、腎臓、褐色脂肪及び心臓で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞中であった。尿中からはトルフェンピラドは認められず、代謝物も処理放射能の1.0%以下であった。糞中からはトルフェンピラド及び主要代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA が認められた。胆汁中からはトルフェンピラドがわずかに認められ、主要代謝物として PT-CA-TA、PT-CA-GA、PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び CO-PT が認められた。主要代謝経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化、抱合であると考えられた。

なす、キャベツ及びももを用いた植物体内運命試験が実施されており、トルフェンピラド、代謝物として PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA,、PCA、OH-T-CA 及び OH-PAM などが認められた。

土壌中運命試験が実施されており、土壌中半減期は好気的条件下で 3～5 日、嫌気的条件下で 127～179 日であり、主要分解物は PT-CA であった。滅菌土壌では分解物は認められなかった。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、加水分解性は認められず、光分解試験では光分解され、半減期は 35.0～35.2 時間で、春期における東京（北緯 35° ）の太陽光換算で 11.3～11.4 日であった。

火山灰軽埴土及び沖積埴壌土を用い、トルフェンピラド及び各種分解物を対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施されており、半減期はトルフェンピラドで 3～34 日、トルフェンピラドと分解物 PT-CA 及び PCA との合計で 3～47 日であった。

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド及び 6 種類の代謝物（PT-CA、OH-PT 及び T-CA（キュウリ、トマト、なす、キャベツ、はくさいで分析）、OH-PAM、OH-T-CA 及び CA-T-CA(なすで分析)）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、トルフェンピラドの最高値は、525～600g ai/ha で 2 回散布し、最終散布 1 日後に収穫したもも（果皮）の 22.8 mg/kg であったが、3 日後及び 7 日後には、それぞれ 16.0 mg/kg 及び 8.84 mg/kg と減衰した。PT-CA はきゅうりのみから 0.03mg/kg 以下検出された。PT-CA 以外の代謝物は全ての条件下で検出されなかった。

トルフェンピラドの急性経口 LD_{50} はラットの雄で 86mg/kg 体重（オリーブ油）、雌で 75mg/kg 体重（オリーブ油）、マウスの雄で 80～100mg/kg 体重（オリーブ油）、雌で 50～80 mg/kg 体重（オリーブ油）、経皮 LD_{50} はラットの雄で 2000mg/kg 体重超、雌で 3000mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} はラットの雄で 2.21mg/L、雌で 1.50mg/L であった。

代謝物 PT-CA の急性経口 LD_{50} はラットの雄で 27.4mg/kg 体重(CMC-Na 水溶液)、雌で 15.4 mg/kg 体重(CMC-Na 水溶液)、代謝物 OH-PT の急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で 30～60mg/kg 体重（オリーブ油）であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで 15.9mg/kg 体重/日、ラットで 0.91mg/kg 体重/日未満、イヌで 1mg/kg 体重/日であった。神経毒性は認められなかった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.56mg/kg 体重/日、マ

ウスで 2.2mg/kg 体重/日、イヌで 1mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、ラットを用いた亜急性毒性試験では最低用量群で肝及び腎比重量増加が認められ、無毒性量は 0.91mg/kg 体重/日未満であり無毒性量が得られなかったが、より長期間で実施されたラット慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の値が得られていることから、ADI の設定にラット慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を用いることに特に問題はないと考えられた。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.75mg/kg 体重/日であると考えられた。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 3mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 6mg/kg 体重/日であると考えられた。いずれも催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験は細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められたが、その他の試験はすべて陰性であった。染色体異常試験での陽性反応は倍数体の誘発であり、構造異常の誘発は認められていない。また、十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、OH-T-CA、OH-PAM 及び PCA で細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれも陰性であった。PT-CA 及び OH-PT のチャイニーズハムスター培養細胞(CHL/IU)を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性であった。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をトルフェンピラド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 25 に示されている。

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 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1)]
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：－ 雌：－	雄：0.91 雌：1.01	雄：肝比重量増加 雌：腎比重量増加
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：2.7 雌：3.2	雄：5.4 雌：6.0	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	雄：0.56 雌：0.69	雄：1.50 雌：1.85	雄：肝及び腎比重量増加 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2 世代繁殖試験	親動物及び児動物 0.75	親動物及び児動物 1.5	親動物 雌雄：摂餌量減少 児動物 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性試験	母動物：1 胎　児：3	母動物：3 胎　児：4.5	母動物：体重増加抑制 胎　児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間亜急性 毒性試験	雄：15.9 雌：20.2	雄：46.2 雌：57.9	雌雄：肝比重量増加等
	18 ヶ月間 発がん性試験	雄：2.2 雌：2.8	雄：20.8 雌：27.1	雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	母動物：1 胎　児：6	母動物：3 胎　児：－	母動物：体重減少(のち死亡) 胎　児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：嘔吐等
	1 年間慢性 毒性試験	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：T.Chol 及びリン脂質 減少

1）備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。
－：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.56 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056 mg/kg 体重/日を一日摂取許容摂取量（ADI）と設定した。

ADI	0.0056mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.56mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
CA-T-AM	4-(4-カルバモイルフェノキシ)安息香酸
CA-T-CA	4, 4'-オキシジ安息香酸
CA-T-NH_2	4-[4-(アミノメチル)フェノキシ]安息香酸
CO-PT	3-アセチル-4-クロロ-1-メチル-*N*-[4-(*p*-トリオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
CO-PT-CA	4-[4-[(3-アセチル-4-クロロ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
DM-PT	4-クロロ-3-エチル- *N* -[4-(*p* -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT	4-クロロ-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル- *N* -[4-(*p* -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PAM	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
OH-PT-OH	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)- *N* -[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-T-CA	4-[4-(ﾋﾄﾞﾛｷｼﾒﾁﾙ)ﾌｪﾉｷｼ]安息香酸
OH-T-OH	ビス[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル
PCA	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸
PT-CA	4-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
PT-CA-GA	PT-CA のグルクロン酸抱合体
PT-CA-Me	4-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸メチル
PT-CA-TA	2-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]フェニルカルボニルアミノ]エタン-1-スルホン酸
PT-CHO	4-クロロ-3-エチル- *N* - [4-(4-ホルミルフェノキシ)ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT-OH	4-クロロ-3-エチル- *N*- [4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT(A)-4OH	4-クロロ-3-エチル- *N* -(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
T-AM	4-(*p* -トリルオキシ)ベンズアミド
T-CA	4-(*p* -トリルオキシ)安息香酸
Sul-OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-1-メチル-3-(1-スルフォキシエチル)ピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
Eos	好酸球数
Glu	血糖（グルコース）
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
P	無機リン
Retic	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
$T_{1/2}$	半減期
TAR	総処理放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数
γ-GTP	γ－グルタミルトランスペプチダーゼ

＜別紙３：作物残留試験成績＞

作物名 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						トルフェンピラド		代謝物PT-CA	
						最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地・根部) 1997年度	2	EC	300	2	14 21	0.03 0.03	0.02 0.01		
だいこん (露地・葉部) 1996-1997年度	3	EC	195～300	2	14 21	5.37 2.09	3.03 1.39		
かぶ (施設・根部) 2003年度	2	EC	300～375	2	7 14 21 28	0.29 0.18 0.11 0.07	0.18 0.13 0.05 0.03		
かぶ (施設・葉部) 2003年度	2	EC	300～375	2	7 14 21 28	19.7 5.83 1.89 0.50	13.1 4.79 0.84 0.22		
はくさい (露地・茎葉) 1997年度	2	EC	300～375	2	14 21	0.14 0.09	0.11 0.05	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
キャベツ (露地・葉球) 1997年度	2	EC	300	2	14 21	0.08 0.04	0.04 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
ブロッコリー (露地・花蕾) 2002年度	2	EC	300	2	3 7 14 21	0.51 0.27 0.16 0.11	0.44 0.21 0.09 0.05*		
レタス (施設・茎葉) 2002年度	2 2 2 2 1	EC	225～300	2	3 7 14 21 28	1.48 1.98 0.82 0.72 0.25	1.14 1.35 0.69 0.51 0.20		
リーフレタス (露地・茎葉) 2003年度	1	EC	120~225	2	14 21 28	5.39 1.83 0.88	5.14 1.62 0.76		
リーフレタス (露地・茎葉) 2005年度	2	EC	300	2	14 28	1.06 0.01	0.84 0.01*		
サラダ菜 (施設・茎葉) 2004年度	2	EC	225~300	2	7 14 21 28	8.55 2.31 0.69 0.06	5.96 1.87 0.25 0.03		
ねぎ (露地・茎葉) 2002年度	2	EC	225～300	2	3 7 14 21	1.77 0.86 0.39 0.18	1.25 0.55 0.28 0.10		
トマト (施設・果実) 1997年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.37 0.48 0.47	0.33 0.37 0.34	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
トマト (施設・果実) 2000-2001年度	2	EC	300～480	2	1 7 14 21 28	0.56 0.74 0.54 0.54 0.51	0.43 0.55 0.42 0.42 0.32		
ミニトマト (施設・果実) 2005年度	2	EC	150	2	1 7-8 14-15	1.1 1.03 1.1	0.73 0.55 0.50		
ミニトマト (施設・果実) 2006年度	2	EC	150	2	1 7 14	0.44 0.54 0.35	0.42 0.37 0.21		
ピーマン (施設・果実) 2002年度	2	EC	300~375	2	1 3 7	1.43 1.32 0.79	0.89 0.71 0.42		

なす (施設・果実) 1997年度	2	EC	300～450	2	1 3 7	0.68 0.58 0.16	0.58 0.45 0.14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
なす (施設・果実) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7 21	0.47 0.53 0.05 <0.05	0.26 0.22 0.05* <0.03		
きゅうり (施設・果実) 1996年度 1997年度[a]	3	EC	300	2	1 3 7	0.30 0.08 0.01	0.21 0.05 0.01*	0.02 0.03 <0.02	0.02* 0.02* <0.02
きゅうり (施設・果実) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7 21	0.31 0.14 0.04 <0.01	0.19 0.08 0.02* <0.01		
すいか (施設・果肉) 2001年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
すいか (施設・果肉) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
さやえんどう (施設・さや) 2004年度	2	SC	450	2	1 3 14	0.60 0.82 0.08	0.36 0.44 0.04*		
みかん (施設・果肉) 2001年度	2	SC	600～750	2	1 3 7	0.02 0.02 0.03	0.01* 0.01* 0.02*		
みかん (施設・果皮) 2001年度	2	SC	600～750	2	1 3 7	6.17 7.11 5.80	4.19 4.01 3.78		
温州みかん (施設・果肉) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
温州みかん (施設・果皮) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	3.32 4.08 3.53	2.97 3.49 3.08		
夏みかん (露地・果肉) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.06 0.06 0.07	0.04 0.04* 0.04		
夏みかん (露地・果皮) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	2.21 2.59 3.44	1.46 2.05 2.15		
夏みかん (露地・果実) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.78 0.93 1.09	0.53 0.62 0.69		
ゆず (露地・果実) 2001年度	1	SC	750	2	1 3 7	0.42 0.57 0.39	0.41 0.51 0.36		
かぼす (露地・果実) 2001年度	1	SC	960	2	1 3 7	0.61 0.59 0.03	0.56 0.47 0.03		
なし (露地・果実) 2000年度	2	SC	525～600	2	14 21	0.93 0.69	0.70 0.63		
もも (無袋・果肉) 2002年度	2	SC	525～600	2	1 3 7	0.04 0.03 0.02	0.02* 0.02* 0.01*		
もも (無袋・果皮) 2002年度	2	SC	525～600	2	1 3 7	22.75 16.01 8.84	9.56 7.46 5.39		
ネクタリン (果実) 2004年度	2	SC	450~600	2	1 3 7 14	1.56 1.49 1.11 1.02	0.98 1.01 0.78 0.83		

茶 (覆下・荒茶) 1997年度	2	EC	300～450	1	14 21 30	7.17 0.83 0.18	5.67 0.72 0.14		
茶 (覆下・浸出液) 1997年度	2	EC	300～450	1	14 21 30	0.08 0.01 <0.01	0.08 0.01 <0.01		
茶 (覆下・荒茶) 2005年度	2	SC	600	1	14 28	13.9 0.21	7.92 0.12*		
茶 (覆下・浸出液) 2005年度	2	SC	600	1	14 28	0.49 <0.01	0.32 <0.01		

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用－収穫間隔日数、EC：乳剤、SC：フロアブル剤
・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。
・代謝物 PT-CA の分析値はトルフェンピラドに換算して記載した。
換算係数はトルフェンピラド/代謝物 PT-CA=383.9/413.9=0.93
a：代謝物については試験圃場数 2(1997 年度のみ)で実施。

＜別紙４：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
だいこん類(根)	0.02	45.0	0.9	18.7	0.37	28.7	0.57	58.5	1.17
だいこん類(葉)	3.03	2.2	6.67	0.5	1.52	0.9	2.73	3.4	10.3
かぶ類 (根)	0.18	2.6	0.47	0.7	0.13	0.7	0.13	4.2	0.76
かぶ類 (葉)	13.1	0.5	6.55	0.1	1.31	0.3	3.93	1.1	14.4
はくさい	0.11	29.4	3.23	10.3	1.13	21.9	2.41	29.9	3.29
きゃべつ	0.04	22.8	0.91	9.8	0.39	22.9	0.92	23.1	0.92
ブロッコリー	0.44	4.5	0.95	2.8	0.59	46.7	9.81	4.1	0.86
レタス	5.96	6.1	36.4	2.5	14.9	6.4	38.1	4.2	25.0
ねぎ	1.25	11.3	14.1	4.5	5.62	8.2	10.2	11.5	14.4
トマト	0.73	24.3	17.7	16.9	12.3	24.5	17.9	18.9	13.8
ピーマン	0.89	4.4	3.92	2	1.78	1.9	1.69	3.7	3.29
ナス	0.58	4.0	2.32	0.9	0.52	3.3	1.91	5.7	3.31
きゅうり	0.21	16.3	3.42	8.2	1.72	10.1	2.12	16.6	3.49
さやえんどう	0.44	0.6	0.264	0.2	0.088	0.7	0.308	0.6	0.264
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかん(果肉)	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
なつみかん(果皮)	2.15	0.1	0.215	0.1	0.215	0.1	0.215	0.1	0.215
なつみかんの果実全体	0.69	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069
その他のかんきつ	0.56	2.5	1.4	1.5	0.84	3.5	1.96	2.3	1.29
日本なし	0.70	5.1	3.57	4.4	3.08	5.3	3.71	5.1	3.57
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.014	4	0.08	0.1	0.002
ネクタリン	1.01	0.1	0.101	0.1	0.101	0.1	0.101	0.1	0.101
茶	7.92	3	23.8	1.4	11.1	3.5	27.7	4.3	34.0
みかんの皮	4.19	0.1	0.419	0.1	0.419	0.1	0.419	0.1	0.419
合計			128.22		58.92		127.91		135.77

・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうちトルフェンピラドの最大値を用いた（参照 別紙3）。
・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査（参照 92~94）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたトルフェンピラドの推定摂取量（μg/人/日）
・その他のかんきつにはゆず、かぼすが含まれるが、残留値の最も高かったかぼすの0.56mg/kgを用いた。
・レタスにはレタス、リーフレタス、サラダ菜が含まれるが、残留値の最も高かったサラダ菜の5.96mg/kgを用いた。
・トマトにはトマト、ミニトマトが含まれるが、残留値の最も高かったミニトマトの0.73mg/kgを用いた。
・スイカは全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。

＜参照＞

1 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年

2 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、2004 年、一部公表（URL；http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）

3 ^{14}C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

4 ^{14}C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

5 ^{14}C 標識トルフェンピラドのラット高用量経口投与時の血漿中濃度および消化管内残存率：（株）三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表

6 ^{14}C 標識トルフェンピラドの 14 日間反復投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

7 ^{14}C 標識トルフェンピラドを 14 日間反復投与したラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

8 ^{14}C 標識トルフェンピラドのラットにおける胎盤透過性および乳汁移行性：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

9 トルフェンピラドのラット乳汁中代謝物の構造解析：（株）新日本科学、2001 年、未公表

10 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001 年 7 月-：日本農薬株式会社、2001 年、未公表

11 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001 年 11 月-：日本農薬株式会社、2001 年、未公表

12 トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表

13 ^{14}C 標識トルフェンピラドのなすにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

14 ［TOL-^{14}C］トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

15 ［PYR-^{14}C］トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

16 ［TOL-^{14}C］トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

17 ［PYR-^{14}C］トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

18 ^{14}C 標識トルフェンピラドの好気・嫌気的土壌中運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

19 土壌吸着試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998 年、未公表

20 加水分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表

21 水中光分解運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表

22 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（株）三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表

23 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2003 年、未公表

24 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（財）大塚化学（株）、2003 年、未公表
25 トルフェンピラドの土壌残留試験：大塚化学（株）、1999 年、未公表
26 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Convance Laboratolries（米）、1997 年、未公表
27 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
28 ラットにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討)（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
29 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Convance Laboratolries（米）、1997 年、未公表
30 マウスにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討)：大塚化学、2000 年、未公表
31 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Corning Hazletoln（米）、1997 年、未公表
32 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratolries（英）、2000 年、未公表
33 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
34 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）のラットにおける急性経口毒性試験：大塚化学、2000 年、未公表
35 OH-PT（動物・植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
36 OH-PT（動物・植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：大塚化学、2000 年、未公表
37 T-CA（動物・植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
38 T-AM（植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
39 CA-T-CA（動物・植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
40 OH-T-CA（動物・植物代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
41 OH-PAM（動物・植物・土壌代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
42 PCA（植物・土壌代謝物）のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
43 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Corning Hazletoln（米）、1996 年、未公表
44 ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Corning Hazletoln（米）、1996 年、未公表

45 モルモットにおける皮膚感作性性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
46 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
47 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験-骨髄の病理組織学的追加検査：三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表
48 ラットを用いた混餌投与による 2 週間亜急性経口毒性試験－ミトコンドリアの機能および形態に及ぼす影響－：三菱東京製薬、2001 年、未公表
49 マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験：Convance Laboratolries（米）、1999 年、未公表
50 イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
51 イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験（追加）（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
52 ラットを用いた 13 週間混餌投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英）、2003 年、未公表
53 トルフェンピラド、PT-CA(動物・植物・土壌代謝物、光分解物)および OH-PT（動物・植物代謝物）のラットにおける 4 週間混餌投与による毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
54 イヌを用いたカプセル投与法による慢性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
55 ラットを用いた混餌法による慢性毒性・発がん性併合試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
56 マウスを用いた混餌法による発がん性試験（GLP 対応）：Convance Laboratolries（米）、1999 年、未公表
57 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
58 ラットを用いた次世代免疫毒性検討試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
59 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
60 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Convance Laboratolries（英）、1997 年、未公表
62 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2000 年、未公表
63 哺乳類動物培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：Convance Laboratolries（英）、1997 年、未公表
64 マウスを用いた小核試験：大塚化学、1997 年、未公表
65 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
66 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表

67 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
68 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：新日本科学、2000 年、未公表
69 OH-PT（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
70 OH-PT（動物・植物代謝物）の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
71 OH-PT（動物・植物代謝物）のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：新日本科学、2000 年、未公表
72 T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
73 T-AM（植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
74 CA-T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
75 OH-T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
76 OH-PAM（動物・植物・土壌代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
77 PCA（植物・土壌代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：日本油料検定協会綜合分析センター、1988 年、未公表
78 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害：三菱化学、2001 年、未公表
79 ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害-*in vivo* 下における定性的検討:三菱化学、2001 年、未公表
80 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 54 回会合資料 1－1
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai54/dai54kai-siryou1-1.pdf）
81 「シアゾファミド」及び「トルフェンピラド」の食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 54 回会合資料 1－2
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai54/dai54kai-siryou1-2.pdf）
82 第 14 回食品安全委員会農薬専門調査会会合
（URL；http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai14/index.html）
83 トルフェンピラドに係る食品健康影響評価の結果の通知について
（URL；http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunsyo-161007-tolfenpyrad.pdf）
84 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 4 月 27 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 230 号）
85 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
86 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、平成 18 年 8 月 31 日改訂、一

部公表予定（URL；http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02）
87 トルフェンピラドの作物残留試験成績：日本農薬株式会社、未公表
88 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 165 回会合資料 1－1
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai165/dai165kai-siryou1-1.pdf）
89 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第24条第2項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 165 回会合資料 1－2
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai165/dai165kai-siryou1-2.pdf）
90 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1－1
（URL；http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf）
91 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 13 回会合
（URL；http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai13/index.html）
92 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
93 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
94 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年