



府 食 第 96 号
平成 23 年 2 月 8 日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

農薬専門調査会

座 長 納屋 聖人

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 22 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 1 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、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

トルフェンピラド

(第3版)

2011年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
 I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
 II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラットにおける動物体内運命試験.....	10
(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.....	14
(3) ラットにおける胎盤通過性及び乳汁中移行性試験.....	14
(4) ラット肝臓 S-9 <i>in vitro</i> 系における代謝試験.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) なす.....	15
(2) キャベツ.....	16
(3) もも.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 土壌中運命試験（好氣的、嫌氣的及び滅菌条件）.....	18
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（精製水及び河川水）.....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	20
7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	22
(1) 急性毒性試験.....	22
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	23

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②	26
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	27
(6) トルフェンピラド、PT-CA及びOH-PTの28日間亜急性毒性試験(ラット)	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 2世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ラット)	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	35
(1) ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響の検討(14日間混餌投与試験)	35
(2) 動物細胞ミトコンドリア系を用いた <i>in vitro</i> 呼吸阻害	36
(3) ラット肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害－ <i>in vivo</i> における定性的検討	36
(4) CHL細胞を用いた <i>in vitro</i> 細胞周期の解析	37
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1：代謝物/分解物略称	41
・別紙2：検査値等略称	42
・別紙3：作物残留試験成績	44
・別紙4：推定摂取量	48
・参照	49

＜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 農林水産省から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、かぶ及びブロッコリー）
- 2004 年 7 月 12 日 厚生労働大臣から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）、関係書類の接受（参照 1～82）
- 2004 年 7 月 15 日 第 54 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004 年 7 月 21 日 第 14 回農薬専門調査会
- 2004 年 9 月 2 日 第 60 回食品安全委員会（報告）
- 2004 年 9 月 2 日 から 9 月 29 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2004 年 10 月 6 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004 年 10 月 7 日 第 64 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）
- 2005 年 4 月 27 日 残留農薬基準告示（参照 83）

－第 2 版関係－

- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示（参照 84）
- 2006 年 10 月 12 日 農林水産省から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 厚生労働大臣から残留基準設定（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）、関係書類の接受（参照 85～87）
- 2006 年 10 月 26 日 第 165 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 2 月 23 日 厚生労働大臣から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）
- 2007 年 2 月 27 日 関係書類の接受（参照 88）
- 2007 年 3 月 8 日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 3 月 14 日 第 13 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 4 月 12 日 から 5 月 11 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007 年 5 月 29 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年 5 月 31 日 食品安全委員会第 192 回会合（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）
- 2007 年 12 月 12 日 残留農薬基準告示（参照 89）

－第3版関係－

2010年 2月 12日 農林水産省から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：はくさい、いちご等）
 2010年 2月 22日 厚生労働大臣から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 0222 第1号）
 2010年 2月 23日 関係書類の接受（参照 90～96）
 2010年 2月 25日 第321回食品安全委員会（要請事項説明）
 2010年 12月 15日 第69回農薬専門調査会幹事会
 2011年 2月 8日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜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)	(2009年6月30日まで)
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

(2010年1月6日まで)	(2010年1月7日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
村田容常	村田容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13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）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二

石井康雄
江馬 眞
太田敏博

武田明治
津田修治*
津田洋幸

林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
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
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (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
本間正充
松本清司
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
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
永田 清
長野嘉介
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久
平塚 明

福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
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

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」(CAS No. 129558-76-5)は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(なす、キャベツ及びもも)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トルフェンピラド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(近位尿細管上皮肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られたの無毒性量のうち最小値は、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/日であったので、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：tolfenpyrad (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*-tolylloxy)benzyl]
pyrazole-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*-pyrazole-5-carboxamide

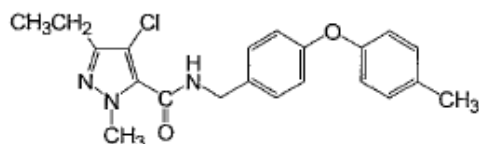
4. 分子式

C₂₁H₂₂ClN₃O₂

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。我が国では、2002年4月24日に野菜、茶等を対象に初めて農薬登録され、原体ベースで28トン(平成14年度)生産されている(参照1)。

海外では、ドミニカ共和国、タイ、アラブ首長国連邦等で登録されている。

今回、はくさい、いちご等への適用拡大申請に伴う基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II.1~4]は、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（以下「[pyr- ^{14}C]トルフェンピラド」という。）及びトリル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[tol- ^{14}C]トルフェンピラド」という。）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

① 吸収

a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄 4~5 匹）に[pyr- ^{14}C]トルフェンピラド若しくは[tol- ^{14}C]トルフェンピラドを1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは20 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、又は[pyr- ^{14}C]トルフェンピラド若しくは[tol- ^{14}C]トルフェンピラドを低用量で14日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照3、6）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口投与								反復経口投与		
標識体	[pyr- ^{14}C]トルフェンピラド				[tol- ^{14}C]トルフェンピラド				[pyr- ^{14}C]トルフェンピラド	[tol- ^{14}C]トルフェンピラド	
投与量 (mg/kg 体重)	1		20		1		20		1	1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
T _{max} (時間)	2	6	8	12	2	4	6	4	8	12	8
C _{max} (μg/mL)	0.304	0.253	1.93	2.23	0.268	0.284	2.22	2.37	0.26	0.51	0.30
T _{1/2} (時間)	16.4	27.6	16.3	14.2	12.1	11.0	12.6	11.5	20.7	45.8	18.6
AUC (μg・hr/mL)	3.1	2.8	44.5	52.4	3.0	3.4	62.7	70.8			

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(1)④ b.]で得られた胆汁中排泄率、尿中排泄率、ケージ洗浄液及び消化管を除く体内残存率の合計から、経口投与後48時間における消化管吸収率は、57.9~77.8%と算出された。（参照3）

② 分布

Fischer ラット（一群雌雄 4~5 匹）に[pyr- ^{14}C]トルフェンピラドを低用量若

しくは高用量で、若しくは[$\text{tol-}^{14}\text{C}$]トルフェンピラドを低用量で単回経口投与し、又は[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$]トルフェンピラド若しくは[$\text{tol-}^{14}\text{C}$]トルフェンピラドを低用量で14日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表2、反復投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表3に示されている。

単回投与における残留放射能濃度は、肝臓、腎臓及び褐色脂肪等で高かったが、いずれの組織においても減衰は速やかで、残留性は認められなかった。反復投与においても単回投与時と類似した分布傾向がみられた。（参照3、6）

表2 単回投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近※	投与 168 時間後
[$\text{pyr-}^{14}\text{C}$] トルフェン ピラド	1	雄	肝臓(5.40)、胃(1.92)、小腸(1.68)、腎臓(1.35)、心臓(0.795)、血漿(0.425)	すべての組織で 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)	すべての組織で 0.08 以下
	20	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)
[$\text{tol-}^{14}\text{C}$] トルフェン ピラド	1	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)	すべての組織で 0.08 以下
		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)	すべての組織で 0.08 以下

※ 1 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後、20 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後

表 3 反復投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近※	投与 168 時間後
[pyr- ¹⁴ C] トルフェン ピラド	1	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 ピラド	1	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)、脾臓(0.324)、血漿(0.311)	脂肪(0.95)、骨髄(0.63)、皮膚(0.55)

※ 投与 12 時間後

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験及び胆汁中排泄試験 [1. (1) ④ a. 及び b.] において得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験 [1. (1) ②] で得られた血漿、肝、腎及び白色脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与群では、尿中にトルフェンピラドは認められず、代謝物はすべて 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、5.3～11.7 及び 6.4～12.9%TAR 認められた。胆汁中ではトルフェンピラドは 0.7%TAR 以下、代謝物として PT-CA-TA、PT-CA-GA 及び PT-CA が合計で 31.3～42.9%TAR、Sul-OH-PT-CA 及び CO-PT がそれぞれ 4.7～7.7 及び 3.7～7.4%TAR 認められた。

血漿、肝、腎及び白色脂肪中には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。

14 日間反復投与群においても、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物はすべて 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、12.5～16.4 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。尿及び糞中の代謝物のパターン及び分布割合については、反復投与と単回投与の間でほとんど差は認められなかった。14 日間反復投与後の血漿中にはト

ルフェンピラドは検出されず、ほとんどが PT-CA であった。

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、7)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット（一群雌雄 4～5 匹）に[pyr-¹⁴C]トルフェンピラドを低用量若しくは高用量で、若しくは[tol-¹⁴C]トルフェンピラドを低用量で単回経口投与し、又は[pyr-¹⁴C]トルフェンピラド若しくは[tol-¹⁴C]トルフェンピラドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞排泄率は表 4 に示されている。

トルフェンピラドは投与後 72 時間以内に 80%TAR 以上が排出された。主要排泄経路は糞中であつた。呼気中への排泄は認められなかった。(参照 3、6)

表 4 投与後 168 時間^aの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口						反復経口		
標識体	[pyr- ¹⁴ C] トルフェンピラド				[tol- ¹⁴ C] トルフェンピラド		[pyr- ¹⁴ C] トルフェン ピラド	[tol- ¹⁴ C] トルフェン ピラド	
投与量 (mg/kg 体重)	1		20		1		1	1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
尿	2.5	2.1	3.0	2.4	2.1	1.7	3.4	2.5	2.2
糞	89.4	91.3	88.2	90.4	92.0	93.2	92.1	94.9	93.1
ケージ洗浄液	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	0.1	0.2
合計	91.9	93.4	91.3	92.8	94.1	94.9	95.8	97.5	95.5

^a: 反復経口投与群では、最終投与後 168 時間

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄 4～5 匹）に、[pyr-¹⁴C]トルフェンピラドを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

50～70%TAR が胆汁中に排泄され、消化吸收を受けた放射能の主要排泄経路が胆汁中であることが示された。(参照 3)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)		1		20	
性別		雄	雌	雄	雌
胆汁		63.6	54.7	69.5	51.3
尿		2.5	3.0	2.3	0.7
糞		7.6	6.3	8.3	3.5
ケージ洗浄液		0.6	0.8	0.5	0.2
体内残存	消化管	15.4	21.9	13.5	36.5
	その他	6.1	10.9	5.5	5.7

(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

SD ラット (一群雄各 5 匹) に [pyr-¹⁴C] トルフェンピラドを 160 又は 320 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、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、160 mg/kg 体重投与群で 4.08~8.34 µg/mL (7 時間後に死亡した 1 例の 16.7 µg/mL を除く)、320 mg/kg 体重投与群で 5.18~6.97 µg/mL (死亡動物を除く) であった。160 mg/kg 体重投与群では 72 時間後には 10.3~18.0 µg/mL となり、168 時間後でも顕著な低下は認められなかった。320 mg/kg 体重投与群では 168 時間後で 11.8~19.1 µg/mL となった。

168 時間後の胃内容物中の放射能残存率は、160 mg/kg 体重投与群では 0.2~29.7%TAR とばらつきが大きく、320 mg/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) ラットにおける胎盤通過性及び乳汁中移行性試験

SD ラット (一群妊娠雌 4 匹) に [pyr-¹⁴C] トルフェンピラドを 3 mg/kg 体重で単回経口投与して、胎盤通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 12 時間後で最高濃度に達し、母体血漿で 2.90 µg/mL、胎児ホモジネートで 0.87 µg/g であり、母体血漿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 12 時間後で最高濃度に達し、母体血漿で 0.82 µg/mL、乳汁で 23.2 µg/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、投与 12 時間後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）

（４）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、4 mL）に [pyr-¹⁴C] トルフェンピラドを 0.1 mg 若しくは 1 mg、[tol-¹⁴C] トルフェンピラドを 0.1 mg、又は非標識体を 1 mg 加え、37℃で 3 時間インキュベートして、*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、13.4～16.2 及び 9.3～13.2% TAR 検出された。その他に 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

なす（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とおりであった。

標識体	[tol- ¹⁴ C] トルフェンピラド		[tol- ¹⁴ C]又は[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	1 µg/mL	7.5 mg/mL	750 µg/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 (132～206 mg/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、いずれも 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-¹⁴C]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 0.2%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、いずれも 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 以下であった。[tol-¹⁴C]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)、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)、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-¹⁴C]トルフェンピラド又は[pyr-¹⁴C]トルフェンピラドを含む処理溶液 (0.5 mg/mL) を結球肥大期のキャベツ (品種：秋徳) に 1 ポット当たり 8 mL で地上部全面に散布し、処理直後、7、14 及び 28 日後 ([pyr-¹⁴C]トルフェンピラドは 28 日後のみ) に採取し、植物体内運命試験が実施された。

[tol-¹⁴C]トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能は処理直後で 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 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 未満であった。

[pyr-¹⁴C]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 7.9 %TRR (0.75 mg/kg)、3.4%TRR (0.32 mg/kg)、2.9%TRR (0.27 mg/kg) 及び 2.1%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 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 0.4%TRR

(0.034 mg/kg) が認められ、代謝物はいずれも 0.2%TRR 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分解及びアミド結合の加水分解 (T-AM)、並びに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-¹⁴C]トルフェンピラド又は[pyr-¹⁴C]トルフェンピラドを含む処理溶液 (1.0 mg/mL) を、もも (品種:紅清水) の果実が着果した一枝全面に 4 mL 散布し、[tol-¹⁴C]トルフェンピラド処理区では処理直後、14、28 及び 56 日後に葉、茎及び果実を、[pyr-¹⁴C]トルフェンピラド処理区では 56 日後に葉と茎、53 日後に果実をそれぞれ採取し、植物体内運命試験が実施された。

[tol-¹⁴C]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%TRR、56 日後で 32.8%TRR 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、7.5 及び 9.3%TRR であり、果実に残留する放射能の約 95%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 24.1%TRR (12.4 mg/kg)、主要代謝物として PT-CA (抱合体を含む。)、CA-T-CA (抱合体を含む。) 及び T-CA (抱合体を含む。) がそれぞれ 11.0%TRR (5.6 mg/kg)、11.0%TRR (5.7 mg/kg) 及び 6.1%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 2.4%TRR 以下であった。56 日後の果皮ではトルフェンピラドが 77.4%TRR (34.8 mg/kg)、代謝物として T-AM が 1.1%TRR (0.5 mg/kg) 認められた。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 2.2%TRR (0.02 mg/kg) 認められた。

[pyr-¹⁴C]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%TRR 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、7.3 及び 6.6%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 32.6%TRR (21.1 mg/kg)、主要代謝物として PT-CA (抱合体を含む)、OH-PAM (抱合体を含む)、PT-OH (抱合体を含む) 及び OH-PT-CA がそれぞれ 17.0%TRR (11.0 mg/kg)、9.0%TRR (5.82 mg/kg)、4.4 %TRR (2.83 mg/kg) 及び 3.2%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 2.2%TRR 以下であった。果皮ではトルフェンピラドが 64.7%TRR (8.24 mg/kg) 認められ、同定された代謝物はいずれも 0.9%TRR 以下であった。果肉ではトルフェンピラドが 0.3%TRR (0.003 mg/kg) とわずかしこ認められず、代謝物として OH-PAM が 3.9%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 0.3%TRR 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)、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) 並びに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 (好氣的、嫌氣的及び滅菌条件)

[pyr-¹⁴C]トルフェンピラド又は[tol-¹⁴C]トルフェンピラドを、軽埴土 (茨城及び高知) に乾土あたり 0.75 mg/kg となるように混和し、好氣的条件下で、茨城土壌で 91 日間、高知土壌で 183 日間、嫌氣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、推定半減期は好氣的条件下で 3～5 日、90%減衰期間は 29～34 日、嫌氣的条件下での推定半減期は 127～179 日であった。

好氣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 ¹⁴CO₂ 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-¹⁴C]標識体が[tol-¹⁴C]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。

嫌氣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 CO₂ に分解されるものと考えられる。土壌中での分解には好氣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)、埴壤土 (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_{ads} は 722～1520 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は $15.1 \times 10^3 \sim 149 \times 10^3$ (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 0.04 mg/L となるように加えた後、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$ 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。

推定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 (ろ過滅菌水道水) 及び河川水 (茨城、pH 6.8) に濃度 20 $\mu\text{g/L}$ となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 58 時間キセノン光照射 (300~800 nm の範囲で $765 \text{ W/m}^2 \pm 10\%$) 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-NH₂ が 23.2~23.3%TAR、その他の分解物として PT-OH 及び PT-CHO がいずれも 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、推定半減期は精製水で 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 及び 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-NH₂ 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 (茨城) 及び沖積・埴壤土 (高知) を用いて、トルフェンピラド、分解物 PT-CA 及び PCA 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 6 に示されている。(参照 25)

表 6 土壌残留試験成績

試験	濃度 ※	土壌	推定半減期 (日)	
			トルフェンピラド	トルフェンピラド +PT-CA+PCA
容器内 試験	0.3 mg/kg	火山灰・軽埴土	6	9
		沖積・埴壤土	34	47
圃場試験	300 g ai/ha	火山灰・軽埴土	5	10
		沖積・埴壤土	3	3

※ 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（きゅうり、トマト、なす、キャベツ及びはくさいで分析）、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、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。可食部では、最終散布 7 日後に収穫したかぶ（葉部）の 19.7 mg/kg であった。PT-CA はきゅうりのみから 0.03 mg/kg 以下検出された。PT-CA 以外の代謝物はすべての条件下で検出されなかった。（参照 22～24、86、95）

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 7 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、今回申請されたいちご、はくさい、セルリー、アスパラガス、すもも、ばれいしょ、にがうり及びにらを含むすべ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の仮定の下に行った。

表 7 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：53.3 kg)	小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	138	63.0	126	149

7. 一般薬理試験

トルフェンピラドのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。（参照 26、27）

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体 重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、200 (経口)	50	200	意識低下、運動性 低下、運動協調性 低下等 死亡：200 mg/kg 体重で 3/3
	睡眠時間 (ヘキソバルビタ ール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	睡眠時間延長 死亡：150 mg/kg 体重で 2/8
	自発運動量	ICR マウス	雄 18	0、10、 50、150 (経口)	10	50	自発運動量低下 死亡：50 mg/kg 体 重で 4/18、150 mg/kg 体 重 で 17/18
	鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	50	150	鎮痛作用閾値の上 昇あり 死亡：150 mg/kg 体重で 3/6
	正常体温 (直腸温)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	体温低下あり 死亡：150 mg/kg 体重で 3/6
	自発脳波	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、150 (経口)	150	—	自発脳波への影響 なし 死亡：150 mg/kg 体重で 1/3
	血漿 ChE 及び AChE への作用	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	自発脳波への作用 なし
・呼吸 循環器 系	呼吸、血圧、 心拍数、心電図 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、2、10、50 (十二指腸内)	50	—	呼吸数、呼吸換気 量、血圧、心拍数 及び心電図波形へ の作用なし
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	散瞳作用あり 死亡：150 mg/kg 体重で 4/6

試験の種類		動物種	動物数 ／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用 量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体 重)	結果の概要
消化器系	腸管輸送能 炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	—	腸管輸送能への作用なし 死亡：50 mg/kg 体重以上で8/8
		Wistar ラット	雄 10	0、10、 50、150 (経口)	150	—	腸管輸送能への作用なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	筋弛緩作用あり
腎機能	尿量及び 尿中電解質	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	尿量、尿中電解質、 尿 pH、浸透圧に は影響なし
	PSP 排泄能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	PSP 排泄能への 影響なし
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	血液凝固能(PT、 APTT)への作用 なし 死亡：150 mg/kg 体重で1/6
	溶血	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	溶血作用なし 死亡：150 mg/kg 体重で5/6
肝機能	ICG 代謝能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	ICG 代謝能への 作用なし

注) すべての試験において溶媒は 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されない。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

トルフェンピラド原体の SD ラット及び ICR マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 9 に示されている。症状として、消瘦、活動性又は自発運動低下、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 28～34)

表 9 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	溶媒	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
経口	ラット	CMC-Na 水溶液	260~386	113~150
		オリーブ油	86	75
	マウス	CMC-Na 水溶液	114	107
		オリーブ油	80~100	50~80
経皮	ラット	蒸留水	>2,000	>3,000
吸入	ラット		LC ₅₀ (mg/L)	
			2.21	1.50

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 10 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 35~44）

表 10 急性毒性試験概要（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	600~2,000	>2,000
T-AM		>2,000	>2,000
CA-T-CA		>2,000	>2,000
OH-T-CA		2,020	>2,000
OH-PAM		1,100	1,100
PCA		>2,000	>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）を用いた単回強制経口（雄：0、20、40 及び 60 mg/kg 体重、雌：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重、溶媒：コーン油）投与による急性神経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 11 に示されている。

自発運動量の測定及び神経病理学的検査において、検体投与に関連した変化は

認められなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 20 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌で 10 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 91）

表 11 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重	・脱水、糞量減少、軟便、 液状便、着色鼻汁 ・摂餌量減少 ・FOB：異常姿勢（低位姿勢）、 体温低下	
40 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制	・死亡 ・腹部被毛尿汚染、脱水
20 mg/kg 体重以上	20 mg/kg 体重で 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・FOB：体温低下
10 mg/kg 体重		毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚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 45、46）

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 47）

10. 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 及び 160 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	80 ppm	160 ppm
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毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄で肝比重量¹増加、雌で腎比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：0.91mg/kg 体重/日、雌：1.01 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 11、48、49）

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
160 ppm	・ 摂餌量減少 ・ 無機リン増加 ・ MCV、MCH 及び網状赤血球数増加 ・ TG 減少 ・ 脳、心、脾、副腎並びに精巣絶対及び比重量増加 ・ 肝暗褐色化 ・ 脾び慢性腺房細胞肥大 ・ 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 ・ GGT、無機リン及び BUN 増加 ・ 卵巣絶対及び比重量低下 ・ 顎下腺腺房細胞肥大 ・ 脾び慢性腺房細胞肥大 ・ 大腿骨及び胸骨骨髓造血細胞減少 ・ 卵巣及び子宮の萎縮 ・ ハーダー腺の褐色化
80 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ カリウム増加 ・ 肺並びに腎絶対及び比重量増加 ・ 腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・ び慢性肝細胞肥大	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ WBC 減少 ・ MCV、ALP、Glu 及びカリウム増加 ・ TG、TP 及び Alb 減少 ・ 脳、心、脾及び肺比重量増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腸間膜リンパ節の肥満細胞増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 腎近位尿細管上皮の肥大 ・ ハーダー腺分泌亢進
15 ppm 以上	・ 肝比重量増加	・ 腎比重量増加

（2）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 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	300 ppm
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、300 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雄で摂餌量減少、

¹ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ）。

AST 増加、心比重量増加、雌で MCHC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm（雄：15.9 mg/kg 体重/日、雌：20.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 50）

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）①

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 及び 10 mg/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。

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

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 51）

（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②

本試験に先立って実施された 4 週間の用量設定試験の 10 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び摂餌量減少、肝及び腎の組織変化がみられたが、90 日間亜急性毒性試験①〔10. (4)〕ではそれらの変化は認められなかったため、本試験は検体の毒性徴候を確認するための追加試験として実施された。

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 及び 100 mg/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。ただし、100 mg/kg 体重/日投与では投与 41 日の時点で 5/8 例が死亡又は瀕死のためと殺され、生存中の 3/8 例についても無排便や消瘦、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 日でと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。（参照 52）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	・ 死亡（1 例） ・ 瀕死期と殺（1 例） ・ 体重低下、摂餌量減少 ・ Seg 比増加、Eos 比減少	・ 死亡（2 例） ・ 瀕死期と殺（1 例） ・ 血清中遊離脂肪酸増加 ・ 脾重量減少 ・ 胸腺萎縮 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化
30 mg/kg 体重/日 以上	・ 死亡（1 例） ・ ALT 及び BUN 増加又は増加傾向 ・ 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
10 mg/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

（５）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 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）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	1.0	2.7	5.4
	雌	1.2	3.2	6.0

本試験において、80 ppm 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ので、無毒性量は雌雄で 40 ppm（雄：2.7 mg/kg 体重/日、雌：3.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 53）

（６）トルフェンピラド、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 及び 100 ppm（トルフェンピラドは 3 ppm 投与群を除く。）：平均検体摂取量は表 17 参照] 投与によるトルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
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 18 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 10 ppm（雌雄：0.9 mg/kg 体重/日）、PT-CA は雌雄で 10 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）、OH-PT は雄で 30 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 54）

表 18 28 日間亜急性毒性試験（ラット）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
100 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP 減少 ・脳比重量増加 ・腎尿細管上皮硝子滴	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・膵腺房細胞肥大		・体重増加抑制 ・脳及び腎比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大	・腎比重量増加	毒性所見なし
30 ppm以上	・肝及び腎比重量増加	・肝比重量増加	・腎比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	30ppm 以下 毒性所見なし	
10 ppm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		

1 1. 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 及び 20/10²mg/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 19 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol 及びリン脂質減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 55）

² 20 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、死亡例がみられたため、投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20/10 mg/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、軟便 ・ 肝細胞及びクッパー細胞色素沈着
5 mg/kg 体重/日以上	・ 流涎、嘔吐 ・ T.Chol 及びリン脂質減少	・ 流涎 ・ T.Chol 及びリン脂質減少 ・ A/G 比及び Alb 増加
1 mg/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（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 20 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 20 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	40 ppm	80 ppm
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 21 に示されている。

本試験において、40 ppm 以上投与群の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ので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：0.56 mg/kg 体重/日、雌：0.69 mg/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 11、56）

表 21 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・ 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、腎及び副腎比重量増加 ・ ハーダー腺分泌亢進
40 ppm 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増加 ・ 腎近位尿細管上皮肥大
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）18 か月間発がん性試験（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 及び 500/400/300³ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	500/400/300 ppm
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 23 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：2.2 mg/kg 体重/日、雌：2.8 mg/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 57）

³ 500 ppm で投与を開始したが、雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少及び重篤な症状が認められたため、投与 13 週より用量が 400ppm に引き下げられ、その後も症状が継続して認められたため、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

表 23 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

12. 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 及び 3 mg/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 24 に示されている。

親動物では、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡、摂餌量減少、分娩異常等が観察された。

P 世代で認められた分娩異常は、F₁ 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、神経系又は子宮筋に対する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。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で胸腺絶対及び比重量の減少が認められたが、次世代免疫毒性検討試験 [12. (2)] において F₁ 及び F₂ 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代でも成獣においては液性免疫及び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 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10、58）

表 24 2 世代繁殖試験（ラット）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	3 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・死亡（難産死 2 例、 瀕死殺 1 例） ・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 ・着床数減少
	1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	・摂餌量減少
児動物	3 mg/kg 体重/日	・平面正向反射遅延 ・耳介展開遅延 ・出産生存児数減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延 ・出産生存児数減少 ・脾絶対重量減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延 ・小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化	・小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化 ・耳介展開遅延 ・体重増加抑制
	1.5 mg/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	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	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（一群妊娠雌 15 匹）を用い、P 世代の妊娠及び哺乳期間から F₂ 動物の成熟期（10 週齢）まで混餌（原体：0、0.75 及び 3 mg/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、3 mg/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、F₁ 世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量減少、F₂ 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、3 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量低下（生後 4 日の雄では 0.75 mg/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、F₂ 世代では摂餌量減少、胸腺絶対及び比重量低下、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かかわらず、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 10、59）

（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 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、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、4.5 mg/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 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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。（参照 10、60）

（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 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、6 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、早産（1 例）及び全胚死亡（1 例）、3 mg/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 6 mg/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、3 mg/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、脾臓萎縮などの循環障害、低栄養又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 3 mg/kg 体重/日投与群で全身状態の悪化による死亡等が認められ、胎児では検体投与による悪影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 6 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。（参照 10、61）

13. 遺伝毒性試験

トルフェンピラド (原体) 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肺細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 25 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で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 62~66、92、93)

(染色体の数的異常の頻度増加に関する検討試験は [14. (4)] を参照)

表 25 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	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,250~20,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①8~5,000 mg/プレート (+/-S9) ②62.5~1,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia Coli</i> (WP2uvrA-株)	156~5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ^{+/+} -3.7.2C 株)	0.005~10 μg/mL (-S9) 0.01~25 μg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター胎児肺由来細胞 (CHL)	0~85.8 μg/mL (+/-S9)	-S9 で陽性
in vivo	小核試験	ddY マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 6 匹)	雄：0、3、6、12、24 mg/kg 体重 雌：0、1.8、3.5、7、14 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5~8 匹)	0、5、10、20、50 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

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、PT-CA 及び OH-PT のチャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びにラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 26 に示されているとおり、いずれも陰性であった。(参照 67~78)

表 26 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
PT-CA	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <u>uvrA</u> 株)	0~5,000 µg/7° レート (+/-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
PT-CA	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞 (CHL/IU)	0~1,250 µg/mL (+/-S9)	陰性
OH-PT				陰性
PT-CA	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 6~10 匹)	0、5、10、20 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回 強制経口投与)	陰性
OH-PT				陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響の検討（14 日間混餌投与試験）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）にトルフェンピラドを 0、15、100 及び 200 ppm（平均検体摂取量は表 27 参照）の用量で 14 日間混餌投与して、*in vivo* におけるミトコンドリアの機能及び形態への影響について検討された。

表 27 14 日間混餌投与試験における平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	200 ppm
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毒性所見は表 28 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、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：1.32 mg/kg 体重/日、雌：1.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、79）

表 28 14 日間混餌投与試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・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
100 ppm 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
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験の結果から、ラット、マウス及びイヌにおいて本剤投与により観察された肝細胞肥大及び肝細胞質の好酸性増加は、ミトコンドリア増生に関連している可能性が考えられた。

(2) 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）呼吸阻害について検討された。

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（ $IC_{50}=0.0078 \mu\text{g/mL}$ ）。主要な作用点は Complex I と考えられた。（参照 80）

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 呼吸阻害について検討された。

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（ $IC_{50}=0.003 \mu\text{g/mL}$ ）。代謝物 PT-CA の阻害はきわめて弱かった。（参照 80）

(3) ラット肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害—*in vivo*における定性的検討

① 単回経口投与後の肝及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定

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

肝及び全血中ともトルフェンピラドが投与 5 分後から認められ、投与 30 分後では最高値（肝： $0.80 \mu\text{g/g}$ 、全血中： $0.030 \mu\text{g/mL}$ ）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 10、81）

② 肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用

SD ラット（一群雄 2 匹）に単回強制経口（原体：0、160 mg/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検討された。

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-state 3）は 0.27 であり、無処置群の 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 10、81）

（4）CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析

CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [13.] において、代謝活性化系非存在下で染色体の数的異常の頻度増加が認められたため、本試験では、本剤の細胞周期への影響を検索し、数的異常の頻度増加との関連性について検討された。

CHL 細胞を用い、代謝活性化系非存在下、トルフェンピラドを 5.0～15 µg/mL の用量で 3、6 又は 24 時間処理し、1 細胞周期、2 細胞周期及び 3 細胞周期の比率並びに倍数体及び核内倍加の有無が検査された。

その結果、すべての処理時間で細胞周期の遅延が認められ、処理時間 6 及び 24 時間では、染色体の数的異常を示す倍数体及び核内倍加の出現頻度が増加した。したがって、トルフェンピラドによって惹起された染色体の数的異常は、遺伝子への作用に起因するのではなく、分裂装置の障害により細胞周期の遅延を伴った変化として誘発されたものであると考えられた。（参照 94）

Ⅲ. 食品健康影響評価

追加提出されたラットを用いた急性神経毒性試験、マウスを用いた小核試験等を含む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。

^{14}C で標識したトルフェンピラドのラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の全血中放射能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。経口投与後 48 時間における消化管吸収率は 57.9～77.8%と算出された。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。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。尿中からはトルフェンピラドは検出されず、代謝物も 1.0%TRR 以下であつた。糞中からは、トルフェンピラド並びに主要代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA が検出された。胆汁中で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。

^{14}C で標識したトルフェンピラドのなす、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 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、PCA、OH-T-CA、OH-PAM 等が認められたが、ももの葉における PT-CA（最大 17.0%TRR）及び CA-T-CA（11.0%TRR）を除き、10%TRR を超える代謝物はなかった。

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可食部における最高値は、最終散布 7 日後に収穫したかぶ（葉部）の 19.7 mg/kg であつた。PT-CA はきゅうりから 0.03 mg/kg 検出されたが、PT-CA 以外の代謝物はすべての条件下で定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、トルフェンピラド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（近位尿細管上皮肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

代謝物 PT-CA はトルフェンピラドと比較して、毒性は急性経口毒性試験では強く、ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験では同等であつたが、作物残留試験においてきゅうりで最大 0.03 mg/kg 検出されたのみであつたことから、農産物中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 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量	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	0、15、80、160 ppm 雄：0、0.91、478、9.33 雌：0、1.01、5.17、9.32	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	0、15、40、80 ppm 雄：0、1.0、2.7、5.4 雌：0、1.2、3.2、6.0	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	0、15、40、80 ppm 雄：0、0.56、150、3.07 雌：0、0.69、1.85、3.79	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	0、0.75、1.5、3	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	0、1、3、4.5	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	0、15、100、300 ppm 雄：0、2.4、15.9、46.2 雌：0、3.0、20.2、57.9	雄：15.9 雌：20.2	雄：46.2 雌：57.9	雌雄：肝比重量増加等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、15、150、 500/400/300 ²⁾ ppm 雄：0、2.2、20.8、60.9 雌：0、2.8、27.1、75.9	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	0、1、3、6	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	0、1、5、10	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：嘔吐等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、5、20/10 ³⁾	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：T.Chol 及びリン 脂質減少

－：無毒性量または最小毒性量は設定できなかった。

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。

²⁾ 投与 13 週より用量が 400 ppm に、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

³⁾ 投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.56 mg/kg 体重/日であったので、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 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- <i>N</i> -[4-(<i>p</i> -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- <i>N</i> -[4-(<i>p</i> -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- <i>N</i> -[4-(<i>p</i> -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)- <i>N</i> -[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-(ヒドロキシメチル)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
PAM	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
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- <i>N</i> -[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- <i>N</i> -[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- <i>N</i> -(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-(<i>p</i> -トリルオキシ)ベンズアミド
T-CA	4-(<i>p</i> -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
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	血糖 (グルコース)
ICG	インドシアニングリーン
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
PSP	フェノールスルホンフタレイン
PT	プロトロンビン時間
Seg	分葉核好中球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (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

<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
ばれいしょ (露地・塊茎) 2003年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
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
はくさい (露地・茎葉) 2005年度	2	SC	300~450	2	14 21	0.57 0.30	0.32 0.12*		
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
キャベツ (露地・葉球) 2005年度	2	SC	300~450	2	14 21	0.05 <0.01	0.03 0.01*		
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		
レタス (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	300	2	3 7 14 21	4.86 3.26 0.74 0.08	2.52 1.50 0.37* 0.03*		
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*		
リーフレタス (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	300	2	14 21	0.41 0.01	0.23 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		
サラダ菜 (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	225~300	2	14 21	5.10 1.28	3.72 0.91		
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		
にんにく (露地・鱗茎) 2007年度	2	EC	225	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にら (施設・茎葉) 2007年度	2	EC	300	2	14 21	4.32 1.95	2.13 0.97		
アスパラガス (施設・若茎) 2007年度	2	SC	450	2	1 3 7	0.30 0.09 0.02	0.20 0.04 0.02*		
セルリー (施設・茎葉) 2006年度	2	SC	225	2	14 28	1.31 1.44	0.83 0.69		
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) 2005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		
なす (施設・果実) 2006年度	2	EC	150	2	1 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05		
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		
にがうり (施設・果実) 2007年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.05 0.04 <0.04	0.04 0.04 0.03*		
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		
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		
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) 2001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) 2001年度	2	SC	750	2	1 3 7	2.12 2.59 3.44	1.46 2.05 2.15		
夏みかん (露地・果実) 2001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	22.8 16.0 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		
すもも (露地・果実) 2007年度	2	SC	300	2	7 14 29-30	0.71 0.20 0.38	0.49 0.13 0.22		

いちご (施設・果実) 2006年度	2	SC	300	2	1 7 14	1.18 0.87 0.69	0.87 0.64 0.34		
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 : 最終使用から収穫までの日数、

EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<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	0.32	29.4	9.41	10.3	3.30	21.9	7.01	31.7	10.1
きゃべつ	0.04	22.8	0.91	9.8	0.39	22.9	0.92	19.9	0.80
ブロッコリー	0.44	4.5	1.98	2.8	1.23	4.7	2.07	4.1	1.80
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	5.63	8.2	10.2	13.5	16.9
にら	2.13	1.6	3.41	0.7	1.49	0.7	1.49	1.6	3.41
アスパラガス	0.2	0.9	0.18	0.3	0.06	0.4	0.08	0.7	0.14
セロリ	0.83	0.4	0.33	0.1	0.08	0.3	0.25	0.4	0.33
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
にがうり	0.04	0.5	0.02	0.1	0.004	2.3	0.09	0.7	0.03
さやえんどう	0.44	0.6	0.26	0.2	0.09	0.7	0.31	0.6	0.26
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	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22
なつみかんの 果実全体	0.69	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他の かんきつ	0.56	0.4	0.22	0.1	0.06	0.1	0.06	0.6	0.34
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	0.01	4	0.08	0.1	0.002
ネクタリン	1.01	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
スモモ	0.49	0.2	0.10	0.1	0.05	1.4	0.69	0.2	0.10
イチゴ	0.87	0.3	0.26	0.4	0.35	0.1	0.09	0.1	0.09
茶	7.92	3	23.8	1.4	11.1	3.5	27.7	4.3	34.1
みかんの皮	4.19	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42
合計			138		63.0		126		149

- ・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97～99）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。
- ・はかいしよ、スイカ及びこんにくは、全データが定量限界未満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
- 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・嫌氣的土壤中運命試験：（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：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 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 27 雄ラットにおける腸管輸送能試験：大塚化学（株）、1999 年、未公表
- 28 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、1997 年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 30 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）：（株）三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 31 マウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、1997 年、未公表
- 32 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（株）、2000 年、未公表
- 33 ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Corning Hazleton Inc.（米国）、1997 年、未公表
- 34 ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Safeparm Laboratories Ltd.（英国）、2000 年、未公表
- 35 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 36 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（株）、2000 年、未公表
- 37 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 38 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（株）、2000 年、未公表
- 39 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 40 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 41 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 42 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表

- 43 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 44 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 45 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Corning Hazleton Inc.（米国）、1996 年、未公表
- 46 ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Corning Hazleton Inc.（米国）、1996 年、未公表
- 47 モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 48 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）：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 49 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：（株）三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表
- 50 マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験：Covance Laboratories Inc.（米国）、1999 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（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 52 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 53 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 Ltd.（英国）、2003 年、未公表
- 54 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）：（株）ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 55 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 56 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
- 57 マウスを用いた混餌法による発がん性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、1999 年、未公表
- 58 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 59 ラットを用いた次世代免疫毒性検討試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 60 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 61 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表

未公表

- 62 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（英国）、1997 年、未公表
- 63 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2000 年、未公表
- 64 哺乳類動物培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（英国）、1997 年、未公表
- 65 マウスを用いた小核試験：大塚化学（株）、1997 年、未公表
- 66 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996 年、未公表
- 67 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 68 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）：（株）ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 69 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）：（株）新日本科学、2000 年、未公表
- 70 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 71 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）：（株）ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 72 OH-PT（動物・植物代謝物）のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：（株）新日本科学、2000 年、未公表
- 73 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 74 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 75 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 76 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 77 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）：（株）ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 78 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）：（社）日本油料検定協会総合分析センター、1988 年、未公表
- 79 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（株）、2001 年、未公表
- 80 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（株）、2001 年、未公表

- 81 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（株）、2001 年、未公表
- 82 食品健康影響評価について（平成 16 年 7 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0712003 号）
- 83 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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 230 号）
- 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 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 85 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
- 86 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
- 87 食品健康影響評価について（平成 18 年 10 月 23 日付け厚生労働省発食安第 1023007 号）
- 88 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223007 号）
- 89 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 19 年 12 月 12 日付け厚生労働省告示第 411 号）
- 90 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 21 年 12 月 22 日改訂、一部公表予定
- 91 ラット急性神経毒性試験（GLP 対応）：Charles River Laboratories、2008 年、未公表
- 92 マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc（米国）、2007 年、未公表
- 93 マウス *in vivo* 小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007 年、未公表
- 94 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007 年、未公表
- 95 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
- 96 食品健康影響評価について（平成 22 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 1 号）
- 97 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
- 98 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
- 99 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