

(案)

農薬評価書

ペンディメタリン

(第2版)

2012年7月24日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	6
○ 要約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット（経口投与）	12
(2) ラット（経皮投与）＜参考資料＞	16
(3) ヤギ①	17
(4) ヤギ②[1990 年、GLP] ＜今回追加された試験＞	17
(5) ヤギ③[1990 年、GLP] ＜今回追加された試験＞	18
(6) ヤギ④[2002 年、GLP] ＜今回追加された試験＞	18
(7) ニワトリ[1992 年、GLP] ＜今回追加された試験＞	18
2. 植物体内運命試験	18
(1) とうもろこし①	18
(2) とうもろこし②	19
(3) 水稻	19
(4) ばれいしょ	20
(5) なたね	21
(6) たまねぎ	21
(7) らっかせい①	21
(8) らっかせい②	22
(9) 後作物における代謝試験（わた及びだいず）	23
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験①	23
(2) 好氣的土壌中運命試験②	24

1	(3) 土壤中運命試験 (好氣的及び嫌氣的土壤)	24
2	(4) 土壤中運命試験 (滅菌及び非滅菌土壤)	25
3	(5) 好氣的土壤中運命試験	25
4	(6) 土壤吸着試験	25
5	4. 水中運命試験	25
6	(1) 加水分解試験	25
7	(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	25
8	(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	26
9	5. 土壤残留試験	27
10	(1) 土壤残留試験	27
11	6. 作物等残留試験	28
12	(1) 作物残留試験	28
13	(2) 後作物等残留試験	28
14	(3) ヤギ[1974 年、非 GLP] <今回追加された試験>	28
15	(4) 乳牛[2005 年、GLP] <今回追加された試験>	29
16	(5) ブタ、ブロイラー、ニワトリ[2002 年、非 GLP] <今回追加された試験>	29
17	(6) 乳汁移行試験[2005 年、非 GLP] <今回追加された試験>	29
18	(7) 魚介類における最大推定残留値	29
19	7. 一般薬理試験	30
20	8. 急性毒性試験	30
21	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	32
22	10. 亜急性毒性試験	32
23	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	32
24	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	32
25	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	33
26	(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	33
27	(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)	34
28	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
29	(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
30	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① <参考資料>	35
31	(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②	35
32	(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	37
33	12. 生殖発生毒性試験	37
34	(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>	37
35	(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)	38
36	(3) 発生毒性試験 (ラット)	38
37	(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
38	13. 遺伝毒性試験	39

1	1 4. その他の試験	41
2	(1) ラットを用いた 2 年間混餌投与による甲状腺への影響試験	41
3	(2) ラットを用いた 92 日間甲状腺機能試験	42
4	(3) ラットを用いた 28 日間甲状腺機能試験	43
5	(4) ラットを用いた 14 日間胆汁中排泄及び肝 T ₄ 代謝影響試験.....	43
6		
7	Ⅲ. 食品健康影響評価	45
8		
9	・ 別紙 1：代謝物/分解物等略称	50
10	・ 別紙 2：検査値等略称	51
11	・ 別紙 3：作物残留試験	52
12	・ 参照	57
13		
14		

1 <審議の経緯>

2 ー清涼飲料水関連ー

- 1983 年 3 月 29 日 初回農薬登録
- 2003 年 7 月 1 日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号)
- 2003 年 7 月 3 日 関係書類の接受(参照1)
- 2003 年 7 月 18 日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003 年 10 月 8 日 追加資料受理(参照2)
(ペンディメタリンを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003 年 10 月 27 日 第1回農薬専門調査会
- 2004 年 1 月 28 日 第6回農薬専門調査会
- 2005 年 1 月 12 日 第22回農薬専門調査会

3

4 ー魚介類の残留基準値設定及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2008 年 3 月 25 日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 2008 年 6 月 2 日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0602006号)
- 2008 年 6 月 3 日 関係書類の接受(参照4~8)
- 2008 年 6 月 5 日 第241回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008 年 12 月 17 日 第21回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010 年 2 月 9 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:かぼちゃ、パセリ)
- 2010 年 2 月 16 日 厚生労働省から追加資料受理(参照9)
- 2010 年 3 月 3 日 第31回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010 年 6 月 28 日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010 年 7 月 8 日 第339回食品安全委員会(報告)
- 2010 年 7 月 8 日 から8月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010 年 9 月 1 日 第66回農薬専門調査会幹事会
- 2010 年 10 月 4 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
- 2010 年 10 月 7 日 第350回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)(参照10)

5

6 ー第2版ー

- 2011 年 1 月 14 日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(22消安第7912号)
- 2011 年 1 月 17 日 関係書類の接受(参照11~14)
- 2011 年 1 月 20 日 第363回食品安全委員会(要請事項説明)

2011 年	11 月	1 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び 基準設定依頼（適用拡大：そば、しょうが）
2012 年	1 月	19 日	厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価につ いて追加要請（厚生労働省発食安 0119 第 6 号）
2012 年	1 月	23 日	関係書類の接受（参照 15～17）
2012 年	1 月	26 日	第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年	7 月	24 日	第 84 回農薬専門調査会幹事会

1
2
3
4

＜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

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2009 年 7 月 9 日から

*：2011 年 1 月 13 日から

5
6
7
8

1 <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	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

*: 2005年10月1日から

2

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
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	

3

(2008年3月31日まで)

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

1

(2010 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで
 ** : 2009 年 4 月 10 日から
 *** : 2009 年 4 月 28 日から

2

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

根岸友恵
根本信雄
八田稔久

義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011 年 3 月 1 日まで

** : 2011 年 3 月 1 日から

*** : 2011 年 6 月 23 日から

1

(2012 年 4 月 1 日から)

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲

泉 啓介

上路雅子

小野 敦

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

永田 清

長野嘉介

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一

松本清司

森田 健

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

2

3 <第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

4

5

要 約

ジニトロアニリン系除草剤であるペンディメタリン (CAS No. 40487-42-1) について、農薬抄録及び各種資料 (米国及び豪州) を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜代謝試験 (ヤギ及びニワトリ)、家畜残留試験 (ヤギ、ブタ等) 及び作物残留試験 (そば及びしょうが) が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット及びヤギ)、家畜代謝 (ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (とうもろこし、水稻等)、作物等残留、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、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、ペンディメタリン投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等) 及び甲状腺 (ろ胞上皮細胞過形成等) に認められた。神経毒性、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。発がん性試験において、ラットで甲状腺濾胞上皮腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた吉田専門委員修文。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 12.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペンディメタリン

英名：pendimethalin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

英名：*N*-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylidine

CAS (No. 40487-42-1)

和名：*N*-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロベンゼンアミン

英名：*N*-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine

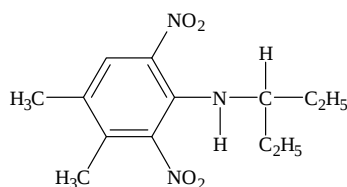
4. 分子式

$C_{13}H_{19}N_3O_4$

5. 分子量

281.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ペンディメタリンは、アメリカン・サイアナミッド社（現 BASF アグロ社）が開発したジニトロアニリン系除草剤であり、はくさい、ばれいしょ、とうもろこし、陸稲等の一年生雑草に防除効果を示す。作用機構は、雑草の発芽又は発生時に、幼根又は幼芽部に作用し、生長点の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、生長を抑制し枯死させる。海外においては、北米、南米、ヨーロッパ、アフリカ等で登録されている。

我が国では 1983 年 3 月に食用作物に対し初回農薬登録が取得された。今回、

1 飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（そば、し
2 ょうが）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が
3 設定されている。
4

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録並びに米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 4～7）

各種運命試験[II. 1～4]は、表 1 に示す標識体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、ペンディメタリンに換算した。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。

表 1 標識体の略号及び標識位置

	略称	標識位置
①	^{14}C -ペンディメタリン	ペンディメタリン（標識位置不明）を ^{14}C で標識したもの
②	[3me- ^{14}C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの 3 位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
③	[4me- ^{14}C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの 4 位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
④	[met- ^{14}C]ペンディメタリン	3 位及び 4 位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの
⑤	[phe- ^{14}C]ペンディメタリン	フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの
⑥	[2pe- ^{14}C]ペンディメタリン	ペンチル基の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの
⑦	[3pe- ^{14}C]ペンディメタリン	ペンチル基の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの
⑧	^{13}C -ペンディメタリン	ペンディメタリンの 4 位のメチル基の炭素を ^{13}C で標識したもの
⑨	[3me- ^{13}C]ペンディメタリン	ペンディメタリンの 3 位のメチル基の炭素を ^{13}C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット（経口投与）

① 吸収

a. 血中濃度推移

CrI:WI(Han)ラット（一群雌各 12 匹）に非標識のペンディメタリンを 7.3 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 37 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中濃度推移は表 2 に示されている。いずれの投与群においても親化合物は検出されなかったため、主要代謝物 E 及び K の血中濃度推移が測定された。

親化合物が検出されなかった理由は、ペンディメタリンは肝臓での初回通過効果を受け、速やかに代謝されたためと考えられた。（参照 4）

表 2 血中濃度推移

投与方法	単回経口			
測定対象化合物	代謝物 E		代謝物 K	
ペンディメタリン 投与量(mg/kg 体重)	7.3	37	7.3	37
T _{max} (hr)	8	8	8	8
C _{max} (μg/g)	61.2	393.6	27.2	135.3
T _{1/2} (hr)	2.6	2.6	3.1	2.7
AUC ₀₋₈ (hr・μg/mL)	0.779	4.87	0.351	1.74

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における尿、胆汁及びケージ洗浄液中の放射能の合計より、少なくとも 57%と算出された。

② 分布

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた各組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 6、24 及び 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

ラットに吸収された放射能は体全体に分布し、肝臓、腎臓及び脂肪では筋肉より多く、血液中放射能はそれらの中間であった。（参照 4～6）

表 3 投与 6、24 及び 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量	性別	6 時間	24 時間	96 時間
7.3 mg/kg/体重	雄	腎(5.9)、肝(4.4)、 脂肪(1.1)、筋肉 (0.4)、 血液(0.2)	脂肪(0.8)、肝(0.4)、 腎(0.3)、血液(0.2)、 筋肉(0.1)	—
37 mg/kg/体重	雄	肝(29.8)、腎(16.9)、 脂肪(12.2)、血液 (5.4)、筋肉(1.3)	脂肪(4.9)、肝(1.6)、 腎(1.3)、血液(0.4)、 筋肉(0.2)	脂肪(0.9)、肝(0.3)、 腎(0.3)、血液(0.1)、 筋肉(0.05)

—：測定せず

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量-1

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で得られた尿及び各組織を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

各組織における代謝物の割合は、表 4 に示されている。なお、数値は、各組織中残留放射能を 100%とした場合の割合で示されている。

尿中では K、筋肉及び血液では E、脂肪では親化合物の割合が最も高かった。肝臓及び腎臓では、カルボン酸誘導体含有すると推測される 10 種類以上の未同定代謝物の割合が非常に高かった。

ペンディメタリンはラット体内において主に 4-メチル基の酸化及び N 置換ジニトロアニリン化合物のアルキル側鎖の酸化を通して代謝されたと考えられた。（参照 4～6）

表 4 各組織における代謝物の割合 (%)

代謝物	尿	抽出液中割合(%)				
		筋肉	血液	脂肪	腎臓	肝臓
ペンディメタリン	0.4	28.5	2.8	80.9	8.8	0.3
E	2.0	32.2	41.0	5.3	5.4	0.6
F	0.3	—	—	0.8	—	—
J	14.4	1.2	2.2	—	1.1	—
K	30.0	23.5	25.2	—	6.0	5.0
N	1.0	—	—	—	—	—
O	1.0	—	—	—	—	—
P	0.3	4.3	2.7	4.2	1.1	0.4
未同定展開物質	50.6	6.1	22.2	—	29.8	65.8
未同定非展開物質	—	4.2	3.9	—	47.8	27.9
合計	100	100	100	91.2	100	100

—：検出せず

b. 代謝物同定・定量-2

SD ラット（雄、匹数不明）に、[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 35.6mg/kg 体重又は[2pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 30mg/kg 体重で単回経口投与し、肝臓、腎臓及び尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。体内分布試験[1. (1) ②]より、投与 6 時間後に肝臓及び腎臓の残留放射能が最大値を示したことから、本試験でも投与 6 時間後に組織が採取された。

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 5 に示されている。

いずれの標識体においても、検出された代謝物はほぼ同様であった。

各試料中の残留放射能は、尿中で 3%TAR、肝臓で 30%TAR、腎臓で 17%TAR であった。（参照 4）

表 5 尿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TRR)

試料	ペンディメタリン	代謝物*
尿	0.1	K(16.5)、J(10.1)、F (5.1) 、O(2.2)、Q(1.4)、M(1.3)、E(1.0)、N(1.0)、I (0.9)、P(0.1)、未同定(29.4)
肝臓	1.2	M(18.1)、R(16.9)、K(14.9)、E(8.9)、P(1.7)、L(1.3)、J(1.1)、未同定(9.1)
腎臓	8.8	M(15.4)、R(7.1)、K(6.0)、E(5.4)、J(1.1)、P(1.1)、Q(0.5)、未同定(47.8)

注) * : 値は TLC 分析での各スポットの割合として示した。

c. 代謝物同定・定量-3

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中排泄の代謝物の大半がグルクロン酸抱合体であったが、尿中主要代謝物にはグルクロン酸抱合体は認められなかった。糞中には、親化合物（糞中総残留放射の 52.2%）及び 2 種類の代謝物（33.9%）が検出された。この糞中代謝物は腸内細菌によるものと考えられた。

ペンディメタリンの主要代謝経路として、水酸化、酸化、還元及びアセチル化の後に閉環し、水酸化及び酸化した代謝物はさらにグルクロン酸抱合を受け胆汁中に排泄されると考えられた。（参照 4）

代謝物同定・定量-1 [1. (1)③a.]及び代謝物同定・定量-2 [1. (1)③b.]において認められ、代謝物同定・定量-3 [1.(1)③c.]では検出されなかった尿中代謝物 1 種（未同定）は、腸肝循環により生じたものと推定された。ただし、腸肝循環する量は少ないと考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット（一群雄各 5 匹）に[met-¹⁴C]ペンディメタリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

主要排泄経路は糞中であつた。（参照 4～6）

表 6 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 試料	7.3 mg/kg 体重		37 mg/kg 体重	
	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	21.8	78.0	19.7	70.6

投与後 48 時間	—	—	20.6	74.3
-----------	---	---	------	------

—：測定せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した SD ラット（雌 4 匹）に[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、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 7 に示されている。（参照 4）

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	37 mg/kg 体重		
試料	胆汁	尿	糞
投与後 48 時間	50.0	7.2	39.4

注）尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

（２）ラット（経皮投与）＜参考資料＞

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 5 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重で、背中部分の総体表面積の約 10%に塗布し、血中濃度推移及び排泄について検討された。

血中放射能濃度は表 8 に、塗布開始後 24 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

皮膚の塗布部位における残留放射能は、皮膚表面の洗浄液中及び洗浄後の皮膚残渣中の合計で、投与後 0.5 時間において、低用量で 36 及び 53%TAR、高用量で 86 及び 4%TAR であった。

皮膚から吸収された放射能は、5 及び 50 mg/kg 体重投与群の間に大きな差はなく、5 mg/kg 体重がほぼ飽和量であると推定された。（参照 4）

表 8 血中放射能濃度

塗布開始後時間 (時間)	放射能濃度(μg/g)	
	5 mg/kg 体重	50 mg/kg 体重
0.5	0.020	ND
1	ND	ND
2	ND	ND
4	ND	ND
10	ND	ND
24	0.061	ND

注）ND：検出限界未満

表 9 塗布開始後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重	
試料	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	3.0	4.5	0.95	1.4

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(3) ヤギ① 上路専門委員修文

泌乳ヤギ (匹数不明) に ^{14}C -ペンディメタリンを 0.675、2.025 又は 6.75 mg/kg 体重で 10 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中最大排泄率は投与 6 日後、糞中最大排泄率は投与 5 日後であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、6.75 mg/kg 体重投与群で 0.01 ~~mg/kg $\mu\text{g/g}$~~ であった。肝臓中の残留放射能濃度は、0.675、2.025 及び 6.75 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 0.03、0.04 及び 0.25 ~~mg/kg $\mu\text{g/g}$~~ 、腎臓中では、0.01、0.04 及び 0.09 ~~mg/kg $\mu\text{g/g}$~~ であった。

投与後 10 日の尿中排泄率は 11.4%TAR、糞中排泄率は 59.4%TAR で、その他、腸管に 4.8%TAR、ルーメンに 13.2%TAR の未吸収の残留放射能が認められた。(参照 5)

(4) ヤギ② [1990 年、GLP] <今回追加された試験> 上路専門委員修文

泌乳ヤギ (品種：不明、2 頭) に [phe- ^{14}C] ペンディメタリンを 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重 (2.1 又は 6.3 ppm 飼料相当量) で 7 日間カプセル投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液中の残留放射能濃度は、0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.05 mg/kg 未満、乳汁中の残留放射能濃度は 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.01mg/kg 未満であった。

臓器及び組織中の最大残留放射濃度は 0.33 mg/kg 体重投与群での肝臓中で 0.197 mg/kg であった。

0.12 及び 0.33 mg/kg 体重投与群における尿及び糞中排泄率の合計は 72.7%TAR 及び 68.8%TAR であった。(参照 12)

【小澤専門参考人より】

7 日間カプセル投与し、投与終了時点で動物体内運命試験が実施された、のだと思いますが、血液中の残留放射能が検出されない、のは、単に投与量が低いから、ということですか？ (5) との比較で、飼料中濃度は (4) と (5) ではあまり差はありませんが、投与した絶対量は (4) が (5) の 10 分の 1 を下回ります。古い試験ですし、詳細が不明であれば仕方ないでしょう。

【永田専門委員より】

追加されたヤギの試験には投与後何時間に屠殺したかの記載がありません。

【事務局より】

各試験の屠殺までの投与後時間は以下のとおりです。

- (4) ヤギ②：最終投与 20 時間後
- (5) ヤギ③：最終投与 20 時間後
- (6) ヤギ④：最終投与 22 時間後
- (7) ニワトリ：最終投与 21 時間後

(5) ヤギ③[1990 年、GLP] <今回追加された試験>

泌乳ヤギ（品種：不明、2 頭）に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 18.3 mg/頭/日（6.5 ppm 飼料相当）で 7 日間カプセル投与し、動物体内運命試験が実施された。

肝臓中の残留放射能濃度は 0.077 mg/kg であり、多数の微量成分が認められ、7%TAR を超える成分は検出されなかった。（参照 12）

(6) ヤギ④[2002 年、GLP] <今回追加された試験>

泌乳ヤギ（品種：不明、1 頭）に[3me-¹³C]ペンディメタリンと[phe-¹⁴C]ペンディメタリンの混合物を 34.5 mg/頭/日（15.4 ppm 飼料相当）で 5 日間カプセル投与し、動物体内運命試験が実施された。

残留は主に肝臓及び腎臓に認められた。肝臓中の残留放射能濃度は 0.317 mg/kg であり、代謝物 U が 0.0429 mg/kg（13.5%TRR）認められたが、親化合物を含めほかに 10%TAR を超えるものは認められなかった。

腎臓中の残留放射能濃度は 0.0421 mg/kg であり、10%~~TAR~~TRR を超える代謝物は認められなかった永田専門委員修文。（参照 12）

(7) ニワトリ[1992 年、GLP] <今回追加された試験>

産卵鶏（品種：白色レグホン、1 群 5 羽）に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.06 mg/羽/日又は 1.2 mg/羽/日（0.5 又は 10 ppm 飼料相当）で 7 日間カプセル投与し、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は 1.2 mg 投与群 7 日間投与後の卵で 0.035 mg/kg、血液で 0.141 mg/kg、肝臓で 0.205 mg/kg、皮下脂肪を含む皮膚で 0.035 mg/kg であり、卵で親化合物が僅かに認められたほかに、同定された代謝物はなかった。

排泄物中の残留放射能は 85%TAR 以上であった。（参照 12）

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

温室栽培のとうもろこし（品種名：Golden Cross Bantam）に、アセトンに溶解した[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,690 g ai/ha 又は[3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,790 g ai/ha の用量で、播種直後に土壌表面処理し、植物体

内運命試験が実施された。

処理 1 か月後には植物体全体、2 か月及び 81 日後（収穫期）には地上部を茎葉と穂に分け採取した。

処理 81 日後における残留放射濃度は、茎葉部で 0.03 mg/kg、穀粒及び穂軸では 0.01 mg/kg 未満であった。茎葉部の主要成分は、親化合物及び代謝物 P であった。（参照 4）

（2）とうもろこし②

とうもろこし（品種名：Jubilee）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、2,240 g ai/ha の用量で、発芽前又は播種 14 日後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料採取時期及び採取部位は、表 10 に示されている。

表 10 試料採取時期及び採取部位

試料	処理時期	試料採取時期	採取部位
とうもろこし	播種前	処理 30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 91 日後（収穫期）	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
	播種 14 日後	処理 14、30 及び 60 日後	茎葉部
		処理 81 日後（収穫期）	茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒
土壌	播種前	処理前、処理直後及び処理 91 日後	処理直後は約 30 cm(12 インチ)、その他は約 46 cm (18 インチ) の深さで採取
	播種 14 日後	処理前、処理直後及び処理 81 日後	

植物体に取り込まれた放射能は少なく、発芽前処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.42 及び 0.18 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.26 及び 0.02 mg/kg であり、発芽後処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.32 及び 0.21 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.22 及び 0.018 mg/kg であった。

茎葉部で同定された代謝物は、親化合物（発芽前処理：0.002 mg/kg、発芽後処理：0.03 mg/kg）のみであり、穂軸と穀粒では抽出放射能が 0.01 mg/kg であったため、代謝物の同定は行われなかった。土壌における残留放射能の分布は、各処理区で同様であり、大部分が表層約 15 cm（6 インチ）までに分布していた。（参照 4）

（3）水稻

水稻 [IR-22（インディカ種）] に、顆粒製剤に調製した[4me-¹⁴C]ペンデ

イメタリン又は[3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを、3,360 g ai/ha の用量で播種 5 日後に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 4、8 及び 20 週後（収穫期）に、水面から約 5 cm（2 インチ）上で稲を切断し、20 週後試料は、茎葉部、穀粒及びもみ殻に分け採取した。また、田面水を処理 8 及び 12 週後に、土壌を処理 7 か月後（処理 4 か月後に落水）に表層から採取した。

水稻の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

茎葉部の可溶性放射能濃度は両標識体共に 0.14mg/kg であり、主要成分は、親化合物及び代謝物 E で、可溶性放射能のそれぞれ 30%であった。

田面水の残留放射能濃度は、両標識体試料において処理 8 週後に約 0.10 mg/kg、12 週後に約 0.01 mg/kg であった。田面水の主代謝物は E であり、その他、微量の親化合物及び 2 種の未同定代謝物が検出された。

土壌の主要成分は、親化合物であり、その他、E 及び数種の未同定分解物が検出された。（参照 4）

表 11 水稻の残留放射能濃度 (mg/kg)

	処理後日数		
	4 週	8 週	20 週
	[4me- ¹⁴ C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.17	0.21	—
茎葉部	—	—	0.36
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.02
	[3pe- ¹⁴ C]ペンディメタリン		
地上部全体	0.21	0.25	—
茎葉部	—	—	0.39
穀粒	—	—	0.04
もみ殻	—	—	0.03

注) 穀粒及びもみ殻は抽出処理を行わず、そのまま燃焼した。

—：分析未実施

(4) ばれいしょ

ばれいしょ（品種名：White Rose）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、植え付け 30 日後に 1,680 g ai/ha の用量で茎葉及び土壌に全面散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理当日に地上部植物体を、処理 109 日後（収穫期）に塊茎を採取した。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 109 日後に、45.7 cm の土壌柱として採取した。

処理当日の地上部植物体及び収穫期の塊茎の残留放射能濃度は、それぞれ 60.0 及び 0.062 mg/kg であった。塊茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、2.8%TRR) で、その他 12 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 0.007 mg/kg 以下であった。

土壌の残留放射能は、散布当日の深度 0～7.6 cm で最も高く 0.66 mg/kg、収穫期では深度 0～7.6 cm で 0.12 mg/kg であった。（参照 4）

（５）なたね

なたね（品種名：Legend）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、播種前日に 1,750 g ai/ha の用量で土壌混和处理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 111 日後（成熟期）に、各植物体の最も低い位置のさやより上を刈取り、14 日間風乾後、種子を採取し、植物体内運命試験が実施された。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 112 日後に、45.7 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の種子中の残留放射濃度は 0.01 mg/kg であった。

土壌の残留放射能は、地表から 7.6 cm までに検出され、散布当日及び処理 112 日後に、それぞれ 0.72 及び 1.04 mg/kg であった。（参照 4）

（６）たまねぎ

たまねぎ（品種名：Granex 33 Hybrid）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、発芽（ループ期）2～3 日後に 3,050 g ai/ha の用量及び成長期の第 2 本葉期（初回処理 21 日後）に 3,110 g ai/ha の用量で、2 回茎葉及び土壌に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

初回処理 77 日後（成熟期）に鱗茎を採取した。

また、土壌を、初回処理前日及び当日並びに 2 回目処理前及び当日に、30.5 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の鱗茎中の残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であった。鱗茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、7.7%TRR) で、その他 10%TRR を超えるものはなかった。

土壌の残留放射能は、初回処理当日、2 回目処理前及び 2 回目処理当日で、それぞれ 3.5、2.1 及び 4.4 mg/kg であった。（参照 4）

（７）らっかせい①

乳剤に調製した[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、841 g ai/ha を土壌処理後、

らっかせい（品種名：NC-2 North Carolina）を深度 3.8～5.1 cm に播種し、温室内で栽培し、植物体内運命試験が実施された。

播種 4、8 及び 14 週（収穫期）に、植物体を採取し、14 週後試料は茎葉部と莢実に分け試料とした。

らっかせいの残留放射能濃度は表 12 に示されている。

茎葉及び莢実の主要成分は、親化合物〔茎葉（0.02 mg/kg、18.5%TRR）、莢実（0.09 mg/kg、5.7%TRR）〕、P〔茎葉（0.01 mg/kg、6.8%TRR）、莢実（0.06 mg/kg、3.4%TRR）〕あった。その他 10%TRR を超える未同定代謝物が 3 種、8.9%TRR のものが 1 種類あった。（参照 4）

表 12 らっかせいの残留放射能濃度（mg/kg）

	播種後日数		
	4 週	8 週	14 週
地上部全体*	0.13	0.10	—
茎葉部**	—	—	0.21
さや**	—	—	1.65
子実**	—	—	0.16

注）*：生重量を用いて算出

**：乾燥重量を用いて算出

（8）らっかせい②

本試験は、らっかせい①[2.(7)]で検出された莢中の 4 種の未同定代謝物の同定（試験-a）、排水条件の違いが莢実中代謝物のプロファイルへ及ぼす影響（試験-b）及び発芽後処理における代謝物の同定・定量（試験-c）を行うため、らっかせい（品種名：Florunner）を用いて試験が実施された。

試験設計は表 13 に示されている。

表 13 らっかせいを用いた植物運命試験の試験設計

	標識体	処理量	処理方法	処理時期	試料採取時期	試料
試験 a	[met- ¹⁴ C] ペンディ メタリン	840 g ai/ha	土壌処理後混和 （圃場栽培）	播種前	テキサス： 播種 4 か月後 ノースカロライナ： 播種 6 か月後	成熟らっかせいを乾燥後、子実と莢に分け分析
試験 b	[4me- ¹⁴ C] ペンディ メタリン		ポット（排水穴有り又は無し）に詰めた土壌表面 5 cm に混和（温室栽培）	播種前	播種 4 か月半後	
試験 c	[met- ¹⁴ C] ペンディ メタリン		植物体周辺の土壌にピペットで滴下（温室栽培）	播種 3 か月後	播種 6 か月後（処理 3 か月後）	

試験-a：テキサス及びノースカロライナの落花生莢中の残留放射能は 5.2 及び 0.43 mg/kg であった。らっかせい①では 1.65 mg/kg が検出された。らっかせい①で検出された 4 種類の未同定代謝物は、本試験においても定性的に検出された。残留濃度の高かったテキサス試料を分析した結果、親化合物、E、F、G、H、J、K、P 及び T が検出され、主要成分は親化合物、H、K 及び P であった。

試験-b：排水穴の有無による残留濃度相違がわずかに観察され、1.21 mg/kg 及び 2.48 mg/kg の残留放射能が観察された。排水穴無し試料の代謝物プロファイルは、らっかせい①（温室栽培）とほとんど同じであった。

試験-c：収穫期に近い未成熟莢が形成された時期に、ペンディメタリンを処理すると莢中の残留放射能は増加し、7.2～8.4 mg/kg が検出された。発芽後処理における代謝物として、E、J、K 及び T が検出された。（参照 4）

一般に、収穫期における親化合物の残留量又は割合は低く、水溶性及び未同定化合物並びに非抽出残渣が多いが、主要代謝経路は、ベンゼン環のメチル基及び *N*-エチルプロピル基の酸化によるアルコール及び酸の生成とそれに続く抱合体の生成と考えられる。

（9）後作物における代謝試験（わた及びだいず）

[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、砂壤土を入れたステンレス製円筒に 9,169 g ai/ha 相当を混合し、4 か月保存後、わた（smooth leaf 系）又はだいず（品種名：aldelphia）を播種し、植物体内運命試験が実施された。

わたにおける残留放射能は、播種 32 日後に最大値 0.145 mg/kg に達し、62 日後には 0.061 mg/kg まで減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.016 mg/kg であった。

だいずにおける放射能は、播種 16 日後に最大値 0.337 mg/kg を示し、62 日後には 0.087 mg/kg に減少した。収穫期の子実に含まれる放射能は 0.060 mg/kg であった。

いずれも種子における残留放射能は極めて低く、代謝物分析を行うことはできなかった。（参照 4）

3. 土壌中運命試験

（1）好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、砂壤土（米国）に 2 mg/kg で添加し、25℃ の暗条件下で 360 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ペンディメタリン及び分解物の残留放射能は表 14 に示されている。

本試験条件下でペンディメタリンは安定であり、推定半減期は 1,322 日と算出された。（参照 4、5）

表 14 ペンディメタリン及び分解物の残留放射能（%TAR）

	処理 0 日後	処理 365 日後
ペンディメタリン	98.7(1.8)	83.1 (1.5)
分解物 A	0.0(0.0)	2.2(0.04)
分解物 P	0.6(0.01)	0.0(0.0)
揮発性物質	0.0(0.0)	4.3*(0.08)

注) () : 残留放射濃度(mg/kg)

* : うち $^{14}\text{CO}_2$ が 3.2%TAR

(2) 好氣的土壤中運命試験②

[phe- ^{14}C]ペンディメタリン及び ^{13}C -ペンディメタリンの 1:1 混合物を、砂壤土（米国、ノースカロライナ）、壤土（米国、ルイジアナ）又は埴壤土（米国、ミシシッピ）に 2,400 g ai/ha で土壤に添加し、20℃の暗条件下で 120 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

各土壤におけるペンディメタリンの推定半減期は表 15 に示されている。

親化合物は全土壤において時間の経過とともに減少し、120 日後には砂壤土、壤土及び埴壤土で、それぞれ 59.3%TAR(1.76 mg/kg)、74.7%TAR(2.22 mg/kg)及び 74.1%TAR(2.20 mg/kg)であった。このほか、容器及び配管の壁面から 3~7%の親化合物が検出された。120 日間の試験期間中の $^{14}\text{CO}_2$ の累積発生率は両土壤共に 2%TAR 前後であった。（参照 4）

表 15 ペンディメタリン推定半減期(日)

	砂壤土	壤土	埴壤土
推定半減期	174	331	328

(3) 土壤中運命試験（好氣的及び嫌氣的土壤）

[phe- ^{14}C]ペンディメタリンを、砂壤土（採取地不明）に乾土あたり 2 mg/kg で土壤に添加し、25℃の暗条件下で、試験開始後 30 日間を好氣的条件で、その後 60 日間を嫌氣的条件でインキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

試験終了時において抽出性残留放射能のほとんど（98%TAR）が親化合物であったため、推定半減期は計算しなかった。分解物として A、E 及び P が同定されたが、いずれも 1.5%TAR 以下であった。（参照 4）

1 (4) 土壤中運命試験 (滅菌及び非滅菌土壌)

2 [4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、滅菌又は非滅菌のシルト質壤土 (米国、
3 pH7) に乾土あたり 0.07 mg/kg で添加し、暗条件下で 30 日間インキュベ
4 ートし、土壌中運命試験が実施された。

5 滅菌及び非滅菌土壌において親化合物以外の分解物は検出されなかった
6 ことから、土壌微生物は、ペンディメタリンの分解に重要な役割を果たして
7 いないと考えられた。(参照 4)

9 (5) 好氣的土壌中運命試験

10 直径 15cm、長さ 30cm のステンレススチール製の管を土壌に埋め込み、
11 土壌の表層に[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.012 g ai/ha 処理し、480 日間
12 放射能の動態を観察した。

13 処理放射能は、180 及び 480 日後に 84% TAR 及び 72% TAR が回収された。
14 180 及び 480 日後の表層の 7.5cm に 70% TAR 及び 52% TAR の残留放射能
15 が認められた。このうち親化合物はそれぞれ 65% 及び 39% TAR を占めた。
16 代謝分解物として A、E、F 及び P が検出されたが、いずれも 2% TAR 以内
17 であった。(参照 4)

19 (6) 土壌吸着試験

20 4 種類の土壌 [砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知)、砂土 (宮崎)、埴
21 壤土 (北海道)] を用いて土壌吸脱着試験が実施された。

22 Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 61~285、有機炭素含率により補正した吸着
23 係数 K_{oc} は 4,067~25,395 であった。(参照 4)

25 4. 水中運命試験

26 (1) 加水分解試験

27 pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (クエン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ
28 酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に非標識のペンディメタリンを 50~100 mg/L と
29 なるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解
30 試験が実施された。

31 その結果、ペンディメタリンはいずれの緩衝液中においてもほとんど分解
32 せず、安定であった (93.8~94.9% TAR)。(参照 4)

34 (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

35 [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを pH 7 (リン酸緩衝液) に 0.1 mg/L の用量で
36 添加し、22℃で 15 日間キセノンランプ光 (光強度: 30 W/m²、測定波長:
37 290 nm 以下をフィルターでカット) を連続照射する水中光分解試験が実施
38 された。

分解物の残留放射能は表 16 に示されている。

ペンディメタリンの推定半減期は 5 日であり、北緯 35 度（東京）で正午の春季太陽光では 19.3 日と算出された。（参照 4）

表 16 親化合物親化合物及び分解物の残留放射能 （上段：%TAR、下段：mg/L）

処理後 日数	0 日後	1 日後	3 日後	7 日後	9 日後	11 日後	15 日後
ペンディ メタリン	100	96.7	90.7	42.6	34.6	9.9	7.8
	0.1	0.1	0.09	0.04	0.03	0.01	0.01
A	ND	ND	ND	5.6	7.1	8.2	8.3
				0.01	0.01	0.01	0.01
D	ND	ND	ND	ND	1.2	ND	2.5
					0.00		0.00
C	ND	ND	ND	0.3	1.0	ND	ND
				0.00	0.00		
J	ND	ND	ND	ND	ND	0.8	ND
						0.00	
S	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	ND
						0.00	
¹⁴ CO ₂	NA	1.7	6.3	19.1	24.4	25.6	25.5
		0.00	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03

注）ND：検出限界未満、NA：未分析

（３）水中光分解試験（滅菌自然水）

[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを滅菌自然水（ドイツの池水、pH 8）に 0.1 mg/L の用量で添加し、22℃で 15 日間キセノンランプ光（光強度：30 W/m²、測定波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を連続照射する水中光分解試験が実施された。

分解物の残留放射能は表 17 に示されている。

ペンディメタリン及び分解物 A の推定半減期は 3.4 及び 6.6 日であり、北緯 35 度（東京）で正午の春季太陽光では、ペンディメタリンで 13.1 日と算出された。

ペンディメタリンは主として A に分解された後、さらに極性の高い化合物に分解され、CO₂ に無機化されると想定された。その他、若干ではあるが、4-メチル基及び 1-エチルプロピル基の酸化による J の生成、ニトロ基又は 1-エチルプロピルアミノ基の脱離による D 又は C の生成等が想定された。（参照 4）

表 17 親化合物及び分解物の残留放射能 （上段：%TAR、下段：mg/L）

処理後	0 日後	1 日後	3 日後	7 日後	9 日後	11 日後	15 日後
-----	------	------	------	------	------	-------	-------

日数							
ペンディ メタリン	100	112.9	67.6	28.1	5.6	5.5	7.3
	0.1	0.11	0.0)	0.03	0.01	0.01	0.01
A	ND	ND	5.9	11.6	8.0	7.1	4.8
			0.01	0.01	0.01	0.01	0.00
D	ND	ND	ND	ND	1.1	ND	1.1
					0.00		0.00
B	ND	ND	ND	0.6	1.3	0.7	ND
				0.00	0.00	0.00	
J	ND	ND	ND	ND	ND	5.4	ND
						0.00	
S	ND	ND	ND	1.7	0.6	ND	ND
				0.00	0.00		
¹⁴ CO ₂	NA	0.6	6.7	11.3	12.7	25.6	25.1
		0.00	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03

注) ND : 検出限界未満、NA : 未分析

5. 土壌残留試験

(1) 土壌残留試験

各種土壌（採取場所は表 18 参照）を用い、ペンディメタリン、分解物 A 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場試験）が実施された。

推定半減期は表 18 に示されている。（参照 4）

表 18 土壌残留試験成績（推定半減期）

	試験	濃度*	土壌	採取 場所	推定半減期（日）		
					ペンディ メタリン	ペンディ メタリン ＋分解物 E	ペンディ メタリン ＋分解物 A
容器内試験	畑地 条件	0.61 mg/kg	火山灰土・埴壌土	三重	119		
		0.56 mg/kg	洪積土・埴壌土	大阪	90		
		1 mg/kg	沖積土・壤土	香川	—	140	
			火山灰洪積土・壤土	山梨	—	240	
		1.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	茨城	56.6		
			沖積土・埴壌土	高知	97.5		
		4 mg/kg	火山灰土・軽埴土	茨城	—		約 60
			沖積土・埴壌土	高知	—		約 60
	水田 条件	1 mg/kg	沖積土・壤土	大阪	3	**	
			火山灰土・壤土	千葉	3	**	
圃場	畑地 条件	2,400 g ai/ha ^{EC}	火山灰土・埴壌土	三重	17		
			洪積土・埴壌土	北海道	9		

試験	試験	濃度*	土壌	採取場所	推定半減期（日）		
					ペンディメタリン	ペンディメタリン＋分解物 E	ペンディメタリン＋分解物 A
試験		1,800 g ai/ha ^{EC}	火山灰土・砂壤土	北海道	—	50	
			火山灰洪積土・壤土	山梨	—	110	
		1,200 g ai/ha ^D	火山灰土・軽埴土	茨城	29.3		
			沖積土・埴壤土	高知	13.5		
		4,000 g ai/ha ^{G1} (2 回処理)	火山灰土・軽埴土	茨城	—		約 20
			沖積土・埴壤土	高知	—		約 20
	水田条件	1,200 g ai/ha ^{G3}	沖積土・壤土	大阪	3	**	
			火山灰土・壤土	千葉	7	**	

注) * : 容器内試験では標準品、圃場試験では EC ; 30%乳剤、D ; 2%粉剤、G1 ; 1%粒剤、G3 ; 3%粒剤を使用

** : 分解物 E はすべて検出限界(0.01)未満

斜線 : 分析未実施

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

ペンディメタリン及び代謝物 E（一部の作物で測定）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。

可食部におけるペンディメタリンの最高値は、最終散布 299 日後に収穫したみしまさいこの 0.48 mg/kg であった。また、E はいずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。（参照 4、16、17）

(2) 後作物等残留試験

ペンディメタリンを分析対象化合物とした、キャベツ、だいこん及びはくさいによる後作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。残留値はすべて定量限界未満であった。（参照 4）

(3) ヤギ[1974 年、非 GLP] <今回追加された試験>

泌乳ヤギ（品種：不明、4 頭）に[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.5、1.5 又は 20 ppm で 10 日間経口投与し、ペンディメタリンを分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

乳汁中の最大残留放射能濃度は、20 ppm 投与群での 0.01ppm であった。組織及び臓器中の残留放射能濃度は、肝臓中で 0.03～0.25 mg/kg、腎臓で 0.01～0.09 mg/kg、心臓で<0.01～0.01 mg/kg、大網脂肪で<0.01～0.03 mg/kg であった。脳、脚筋、大腰筋及び背部脂肪ではすべて検出限界未満であった。（参照 12）

(4) 乳牛[2005 年、GLP] <今回追加された試験>

乳牛(品種:ホルスタイン、18 頭)に ^{14}C -ペンディメタリンを 10.4、28.8、及び 99.1 mg/kg/日 (10、30 及び 100 ppm 飼料相当) で 29 日間経口投与し、ペンディメタリン、P 及び U を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

乳汁、組織及び臓器中の残留放射能濃度は、すべて定量限界未満であった。(参照 12)

(5) ブタ、ブロイラー、ニワトリ[2002 年、非 GLP] <今回追加された試験>

ブタ(品種: LW・D、1 群 3 頭)、ブロイラー(品種: チャンキー、1 群 12 羽) 及び産卵鶏(品種: ハイラインローラ、1 群 10 羽) を用い、ペンディメタリンを分析対象とした家畜残留試験が実施された。結果は表 19 に示されている。

ブロイラー及び産卵鶏では、いずれの投与群においてもペンディメタリンは検出されなかった(検出限界: 0.01 mg/kg)。

ブタにおいて、肝臓では、いずれの投与群においてもペンディメタリンは検出されず(検出限界: 0.01 mg/kg)、筋肉では、10 ppm 投与群で 0.01 mg/kg、脂肪では 2 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 0.01 及び 0.13 mg/kg 認められた。

(参照 14)

表 19 臓器、組織及び卵黄へのペンディメタリンの移行量 (mg/kg)

投与量 (ppm)	ブタ			ブロイラー			産卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0.1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
0.5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
2	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
10	<0.01	0.01	0.13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

(6) 乳汁移行試験[2005 年、非 GLP] <今回追加された試験>

乳牛(品種:ホルスタイン、3 頭)に、ペンディメタリンを 2 ppm の濃度で 4 週間混餌投与して乳汁移行試験が実施された。

投与開始時から投与 28 日まで、いずれの採取時点においても乳汁試料のペンディメタリンは検出限界 (0.005mg/kg) 未満であった。(参照 13)

(7) 魚介類における最大推定残留値

ペンディメタリンの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出さ

れた。

ペンディメタリンの水産 PEC は 0.032 µg/L、BCF は 3,458（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.55 mg/kg であった。（参照 5）

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 4）

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹／群	投与量 (mg/kg体重) (投与方法)*	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小 作用量 (mg/kg体重)	結果概要
中枢 神経 系	運動協調性 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雄11	0、300、1,000、 3,000 (経口)	1,000	3,000	3,000 mg/kg で回転棒 からの落下が有意に 増加
	筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	3,000	—	影響なし
	ヘキソバル ビタール麻 酔	ICR マウス	雄12	0、300、1,000、 3,000 (経口)	300	1,000	1,000、3,000 mg/kg 体重で睡眠時間延長
骨 格 筋	坐骨神経 — 腓腹筋 標本	Wistar ラット	雄3	3,000 (腹腔内)	—	3,000	3,000 mg/kg体重で筋 収縮抑制

注) *: 溶媒として コーン油を用いた。

—: 最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

ペンディメタリン原体及び代謝物を用いた急性毒性試験が実施された。原体の結果は表 21、代謝物の結果は表 22 に示されている。（参照 4）

表 21 急性毒性試験結果概要（原体）

被験 物質	投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,670	5,000	流涎、行動不活発、尿の変色、 虚脱、尿量増加 死亡例あり
	経口 ²⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>12,000	>12,000	自発運動低下 死亡例なし

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	血涙（1 例）、尿の変色及び被毛の黄色着染（全投与群） 死亡例なし
		Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>2,500	>2,500	症状及び死亡例なし
	腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>3,750	>3,750	自発運動低下、運動低下、脱力腹臥姿勢 死亡例なし
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	>6,250	>6,250	自発運動低下、運動低下、脱力腹臥姿勢 死亡例なし
	皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	軽度体重抑制 死亡例なし
		SD マウス 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		
			>6.73	>6.73	呼吸困難、流涙、あえぎ呼吸、湿潤ラ音 死亡例あり
		アルビノラット 雌雄各 5 匹	>320	>320	苛立ち、不活発、嗜眠、過度の興奮 死亡例なし

注）溶媒として 1）：コーン油、2）：0.5%CMC を用いた。

表 22 急性毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 A	経口 ¹⁾	CF 系アルビノ マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 E 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)		1,440	詳細不明
代謝物 J 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)		>5,000	詳細不明
代謝物 K 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)		1,650	詳細不明
代謝物 O 【参考】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)		2,330	詳細不明

代謝物 P 【参考*】	経口	マウス 雌 (系統及び匹数不明)		2,140	詳細不明
----------------	----	---------------------	--	-------	------

注) 溶媒として 1) : コーン油を用いた。

* : 試験の詳細が不明なため、参考データとした。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対しては、軽度から中等度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 4、5)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、2,500 及び 12,500 ppm) 投与による 90 日間亜急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 23 に示されている。

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄 : 227 mg/kg 体重/日、雌 : 252 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4)

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下、飲水量減少 ・ T.Chol 増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下、飲水量減少 ・ T.Chol 増加
2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急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 24 に示されている。

100 ppm 投与群雌の 1 例が試験開始 13 日目に死亡した。本動物の病理組織学的に急性の腎盂腎炎膿瘍 (acute pyelonephritis abscess) が認められたため、感染症によるもので検体に関連したものではないと判断した。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量¹増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 39.2 mg/kg 体重/日、雌 : 41.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

¹ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・低体重 ・摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・Hb、Ht 減少 ・甲状腺の暗赤色化 ・び慢性肝細胞肥大及び細胞質同心円層状封入物（myelin figures）増加	・低体重 ・摂餌量低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺の暗赤色化 ・び慢性肝細胞肥大
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口又は混餌²（原体：0、62.5、250、及び 1,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

投与開始 3 週時に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が、投与時の誤操作によって死亡したため、別の動物で置き換えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 62.5 mg/kg 体重/日及び雌で 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4～6）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日		・体重増加抑制
250 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加	250 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
62.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、600、1,800、及び 5,400 ppm）投与による 90 日間亜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 26 に示されている。

² 62.5 mg/kg 体重/日投与群には、検体を飼料に混入し随時摂食させ、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群は、50%水懸濁液を週 5 日、強制経口投与した。対照群には基礎飼料のみを与えた。

本試験において、5,400 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等及び 1,800 ppm 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 1,800 ppm（雄：127 mg/kg 体重/日）、雌で 600 ppm（雌：50.1 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 4）

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,400 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ GGT、Chol、TP、Alb 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加	・ 摂餌量減少 ・ GGT、Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,800 ppm 以上	1,800 ppm 以下毒性所見なし	・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、Ht 減少
600 ppm		毒性所見なし

（５）21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群 3～4 匹）を用いた経皮（原体：250、500 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

死亡率、摂餌量、飲水量、血液学的検査、尿検査、肉眼及び病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4、6）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）2 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、12.5、50、200 mg/kg 体重/日）投与による 2 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 27 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝慢性炎症、胆汁うっ滞増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4～6）

表 27 2 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
200 mg/kg 体重/日	・ 胆管過形成	
50 mg/kg 体重/日以上	・ ALP 増加 ・ 肝慢性炎症及び胆汁うっ滞増加	・ 肝慢性炎症、胆汁うっ滞及び胆管過形成、肝細胞壊死
12.5 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)① <参考資料>

Long-Evans ラット(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:100、500、2,500/5,000 ppm³)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。なお、本試験は試験開始6か月後から、原体純度に変更されたため参考データとし、評価には用いないこととした。

各投与群で認められた毒性所見は表28に示されている。

2,500/5,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌が増加したが、本腫瘍は Long-Evans ラットにおいて加齢に伴い自然発生する腫瘍であること、また、対照群の死亡率が、2,500/5,000 ppm 投与群に比べ高く、死亡率で補正(Kaplan-Meier)した統計学的解析(Breslow's Chisquare)において、有意差は認められなかったことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で門脈周囲肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも100 ppm 未満(雄:4.3 mg/kg 体重/日未満、雌:5.4 mg/kg 体重/日未満)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照4、6)

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500/5,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝結節性過形成	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 肝絶対及び比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝結節性過形成
500 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 同心性層状細胞形質体 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加	・ 同心性層状細胞形質体 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞の分泌顆粒増加
100 ppm 以上	・ 門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性	・ 門脈周囲肝細胞肥大、肝細胞のすりガラス細胞質変性及び脂肪変性

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

SD ラット(一群雌雄各 65 匹、うち各 10 匹を25か月時に中間と殺)を用いた混餌(原体:100、500、5,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん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29、発生頻度が増加した腫瘍性病変は表30に示されている。

³ 試験開始6週間後に高用量群に死亡例がなく、体重増加抑制傾向も顕著でないことから用量を2,500 ppm から5,000 ppm に上げた。

5,000 ppm 投与群の雌雄において甲状腺腺腫の有意な増加が認められた。
 本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm
 (雄：19 mg/kg 体重/日、雌：24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)② で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・T.Chol、GGT 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加 ・甲状腺び慢性暗色化 ・脂肪細胞の黄色化及び暗色化 ・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色	・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・T.Chol、GGT 増加 ・肝比及び脳比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量並びに脳比重量増加 ・甲状腺び慢性暗色化 ・脂肪細胞の黄色化及び暗色化 ・甲状腺ろ胞細胞内色素沈着及びコロイド変色
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 30 ラット甲状腺腫瘍及び増殖性病変発生頻度

性別	雄				傾向	雌				傾向
用量群(ppm)	0	100	500	5,000	分析	0	100	500	5,000	分析
ろ胞細胞過形成										
12 か月	0/10	0/10	0/10	1/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	4/19	4/21	4/22	6/15		2/23	1/28	3/24	6/31	
死亡・切迫	3/36	3/34	0/33	4/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	7/65	7/65	4/65	11/65		2/65	1/65	3/65	8/65	*
ろ胞細胞腺腫										
12 か月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	5/40		0/32	0/27	0/34	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	8/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	*
ろ胞細胞癌										
12 か月	0/10	0/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	0/19	0/21	0/22	0/15		0/23	0/28	0/24	0/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	0/33	1/40		0/32	0/27	0/31	0/24	
総計	0/65	0/65	0/65	1/65		0/65	0/65	0/65	0/65	
ろ胞細胞腺腫＋癌										
12 か月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	6/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	9/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	

○/○：所見を有する動物数/検査動物数、
統計検定：Cochran-Amitage and Fisher (↑↓；p<0.05, 対対照、*；p<0.05, 傾向)
Logisric Prevalence (↑↓；p<0.05, 対対照、#；p<0.05, 傾向)
記号のついていない数値は発現率に有意差なし。空欄は有意傾向なし。

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体：0、100、500 及び 5,000 ppm) 投与による 18 か月間発がん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 31 に示されている。

検体投与による腫瘍性の発生増加は認められなかった。

5,000 mg/kg 体重投与群の雄において、複数の臓器にアミロイドーシス増加が認められたが、これはマウスに通常みられる加齢性病変であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：69.4 mg/kg 体重/日、雌：87.0 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 4、5)

表 31 18 か月発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	- 肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加 - 肝細胞肥大	- 死亡率増加 - 体重増加抑制 - 肝 (胆嚢を含む) 絶対及び比重量、脳比重量増加 - 甲状腺/上皮小体絶対、比及び脳比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>

SD ラット (一群雌 10 匹、雄 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、500 及び 5,000 ppm) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験は 1 世代あたり 1 交配を行う計画であったが、5,000 ppm 投与群において、児動物の生後生存率及び体重に強い影響が認められたので、追加交配が行われた。さらに 5,000 ppm 投与群では、P 世代の F_{1b} 及び F_{1c}、F₁ 世代の F_{2b} 並びに F₂ 世代の F_{3a} 及び F_{3b} の哺育期間中には基礎飼料のみを与え、検体投与を中断し、肉眼的病理検査は、F₃ 離乳児動物についてのみ実施されたため、参考データとした。

5,000 ppm 投与群において、親動物では体重増加抑制傾向、児動物では体

重増加抑制が認められた。

児動物において認められた 5,000 ppm 投与群の精巢小型化(3/113 例)、軽度の腎盂拡張及び膀胱結石並びに 500 ppm 群で中等度の右腎盂拡張 (1/113 例)は、この系統のラットに自然発生的に認められるものと考えられた。

したがって、無毒性量は親動物及び児動物で 500 ppm であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4～6)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹、ただし F₁ : 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、2,500 及び 5,000 ppm) 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 32 に示されている。

親動物においては、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、児動物においては、2,500 ppm 以上投与群で体重低下が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 500 ppm (P 雄 : 25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 25 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 35 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 500 ppm (P 雄 : 25 mg/kg 体重/日、P 雌 : 35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 25 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 35 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 4、6)

表 32 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	5,000 ppm				
	2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・ 新生同腹児数減少		・ 新生同腹児数減少	
	2,500 ppm 以上	・ 体重低下		・ 体重低下	
	500 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 32～34 匹) の妊娠 6～15 日に強制経口 (原体 : 0、125、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児において投与の影響は認められなかった。

ただし、用量設定試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡及び妊娠率の低下、500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び吸収胚の増加が認められたことから、500 mg/kg 体重/日は最大耐量であると考えられた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 4～6）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、15、30 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重/日において摂餌量及び飲水量低下並びに体重増加抑制が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 60 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 4、5）

1 3．遺伝毒性試験

ペンディメタリン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター Don 細胞を用いた染色体異常試験、CHO を用いた前進突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウスを用いた小核試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、ラットを用いた優性致死試験及びラットを用いた DNA/DNA・DNA/蛋白クロスリンク試験が実施された。

試験結果は表 33 に示されている。復帰突然変異試験において一部の試験で認められた陽性反応には再現性が認められず、使用した代謝活性化系に依存しているものもあると考えられたことから、総合的に陰性と判断した。また、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験ではすべて陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。（参照 4、5）

表 33 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	20～2,000 µg/ディスク (+S9)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復 帰 突 然 変 異 試 験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i>)	10～5,000 µg/プレート (-S9) 10～1,000 µg/プレート (+S9)	陽性*
	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50～750 µg/プレート (± S9)	陰性
	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50～5,000 µg/プレート (± S9)	陽性**
	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	50～5,000 µg/プレート (± S9)	陰性
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)	5 時間処理 : 12.5～100 µg/mL (+/-S9) 8 時間処理 : 5～25 µg/mL (-S9) 19 時間処理 5～25 µg/mL (-S9)	陰性
		5 時間処理 : 10～100 µg/mL (+ S9) 8 時間処理 : 7.5～75 µg/mL (-S9) 19 時間処理 7.5～75 µg/mL (-S9)	陰性
		チャイニーズハムスターDon細胞 24 時間処理 : 0.1～30 µg/mL (-S9)	陰性
	前 進 (<i>Hprt</i> 遺伝子) 突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO) 1～20 µg/mL (-S9) 10～100 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 15～1,500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹) 313、625、1,250 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	Wister ラット骨髓細胞 (一群雄 5 匹) 単回 : 300、1,000 mg/kg 体重 反復(5 回) : 300、1,000 mg/kg 体重	陰性
	優性致死試験	アルビノラット (一群雄 15 匹) 500、2,500 ppm (60 日間混餌投与)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
DNA/DNA・DNA/蛋白クロスリンク試験	Fischer ラット (一群雄 3 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重（単回腹腔内投与）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系非存在下及び存在下

*：TA98、TA100、TA1537 及び TA1538 に-S9 で陽性

**：TA98 及び TA1538 に+S9 で陽性

14. その他の試験

(1) ラットを用いた 2 年間混餌投与による甲状腺への影響試験

SD ラット（一群雄 125 匹）に 2 年間混餌（原体：0、1,250、2,500、3,750 及び 5,000 ppm）投与し、甲状腺への影響が検討された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に、甲状腺ホルモン測定結果は表 35 に、甲状腺腫瘍発生頻度は表 36 に示されている。

5,000 ppm 群において甲状腺ろ胞細胞腺腫が対照群に比して有意な増加を示した。ろ胞細胞癌はいずれも有意な増加ではなかったが、腺腫及び癌の合計では対照群と比して有意な増加を示した。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は 1,250 ppm（43 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 4、5）

表 34 2 年間混餌投与による甲状腺への影響試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	・ TSH 増加 ・ GGT 増加
3,750 ppm 以上	・ T.Chol 増加 ・ 門脈周囲性肝細胞空胞化 ・ 肝好酸性細胞質内封入体
2,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大、肝好塩基性細胞変化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞色素沈着 ・ 甲状腺ろ胞細胞過形成 ・ C 細胞過形成(5,000 ppm は所見なし)
1,250 ppm	毒性所見なし

表 35 甲状腺ホルモン濃度測定結果

用量群(ppm)	対照	1,250	2,500	3,750	5,000
検査時期（週）	T ₃ (ng/dL)				
1	78.5	93.3 ↑	83.5	92.6	93.8
14	77.7	91.0	86.8	103.4 ↑	93.7

27	85.8	93.6	89.3	109.3 ↑	102.2 ↑
40	67.1	79.3	73.4	91.8	81.9 ↑
53	98.9	94.5	97.6	104.5	104.1
検査時期 (週)	rT ₃ (ng/dL)				
1	108.2	76.2 ↓	77.4 ↓	82.4 ↓	59.7 ↓
14	80.7	51.2 ↓	61.3	59.8 ↓	42.5 ↓
27	70.8	70.2	58.3	85.3 ↑	64.1
40	88.4	45.9 ↓	53.1 ↓	63.2 ↓	43.8 ↓
53	77.8	84.3	66.5	64.2	87.7
検査時期 (週)	T ₄ (μg/dL)				
1	6.2	6.5	5.9	6.0	5.4
14	6.4	6.1	6.2	6.9	5.9
27	5.7	5.6	5.6	6.8 ↑	5.8
40	4.2	3.9	3.3 ↓	4.7	3.6
53	4.6	3.8	3.7 ↓	4.0	3.7 ↓

統計検定 : Dunnett's test (↑ ↓ ; p<0.05)

表 36 2 年間混餌投与による甲状腺への影響試験で認められた
甲状腺腫瘍発生頻度

用量群(ppm)	発現率 (腫瘍／検査例数)				
	0	1,250	2,500	3,750	5,000
途中死亡・切迫と殺＋最終と殺					
ろ胞細胞腺腫(B)	3/45	5/41	6/44	5/45	11/44 ↑
ろ胞細胞癌(M)	1/45	1/41	4/44	3/45	2/44
ろ胞細胞腺腫＋ろ胞細胞癌	4/45	6/41	10/44	8/45	13/44 ↑
中間屠殺					
27 週 ろ胞細胞腺腫	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15
40 週 ろ胞細胞腺腫	0/15	0/15	1/15	1/15	2/15
53 週 ろ胞細胞腺腫	0/15	2/15	0/15	0/15	2/15
全動物					
ろ胞細胞腺腫(B)	4/90	7/86	7/89	6/90	15/89 ↑
ろ胞細胞癌(M)	1/90	1/86	4/89	3/90	2/89
ろ胞細胞腺腫＋ろ胞細胞癌	5/90	8/86	11/89	9/90	17/89 ↑

統計検定 : Fisher 検定 (↑ ; p<0.05)

(2) ラットを用いた 92 日間甲状腺機能試験

SD ラット (一群雄 80 匹) に 92 日間混餌 (原体 : 0、100 及び 5,000 ppm) 投与する甲状腺機能試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

100 ppm 群では試験初期の T₃ 及び試験後期に T₄ の低下が認められたが、組織学的変化が認められなかった。本試験において、5,000 ppm 投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は 100 ppm (5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、5)

表 37 92 日間混餌投与による甲状腺機能試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	・ 体重低下、摂餌量低下 ・ TSH 増加、T₃ 及び T₄ 低下 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし

(3) ラットを用いた 28 日間甲状腺機能試験

SD ラット（一群雄 90～110 匹）に 28 日間混餌⁴（原体：0、500 及び 5,000 ppm）投与する甲状腺機能試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

500 ppm 投与群では、5,000 ppm 投与群より影響は弱く、T₄ の低下及び形態学的変化がわずかにみられた程度で、その他はほとんど対照群と同等であった。

本試験において、500 ppm 投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞の高さ増加等が認められたので、無毒性量は 500 ppm 未満（31 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 4、5）

表 38 28 日間混餌投与による甲状腺機能試験で認められた毒性所見

投与群	雄
5,000 ppm	・ 体重低下、摂餌量低下 ・ TSH 増加（有意差なし） ・ rT₃ 及び rT₄ 低下 ・ f-T₃ 及び f-T₄ 増加 ・ 総 f-T₄ 増加、総 f-T₃ 増加（有意差なし） ・ 甲状腺絶対及び比重量増加
500 ppm 以上	・ T₄ 低下 ・ 甲状腺ろ胞細胞の高さ増加 ・ コロイド領域の減少

(4) ラットを用いた 14 日間胆汁中排泄及び肝 T₄ 代謝影響試験

SD ラット（一群雄 10 匹）に 14 日間混餌（原体：0、100 及び 5,000 ppm）投与し、又は胆管カニューレを挿入したラットに ¹²⁵I-T₄ を投与する肝チロシン代謝への影響試験が実施された。

カニューレ挿入後 4 時間の胆汁総排泄量は、5,000 ppm 投与群で有意に増加した。

また、5,000 ppm 投与群では、胆汁中の ¹²⁵I-T₄ 排泄量及び T₄-グルクロン酸抱合体増加（約 1.6 倍）並びに肝重量あたりの ¹²⁵I-T₄ 増加（約 1.1 倍）が

⁴ 28 日間の投与終了後、28 日間の休薬期間を設けた。

1 認められた。

2 以上の結果から、ペンディメタリンの投与により、 T_4 のグルクロニル抱合
3 の促進及び排泄の増加により T_4 及び T_3 が低下し、フィードバックによる
4 TSH 増加のメカニズムが説明された。このメカニズムより甲状腺のろ胞細胞
5 過形成、さらには腺腫になると考えられた。（参照 4、5）
6

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ペンディメタリン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、家畜残留試験（ヤギ、ブタ等）及び作物残留試験（そば及びしょうが）が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験において、ペンディメタリンは、体内に吸収された後、肝臓、腎臓及び脂肪等に分布し、その後、糞中を介して速やかに排泄された。吸収率は少なくとも 57%と算出された。尿中では、親化合物のほか、代謝物 E、F、J、K、N、O 及び P が認められ、主要代謝物は K であった。糞中では親化合物が認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた家畜代謝試験において、ヤギで代謝物 U が 13.5%TRR (0.0429 mg/kg) 認められ、ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

植物体内運命試験が実施された結果、残留放射能の可食部への移行はわずかであった。

野菜、果樹、麦類、とうもろこし及び水稻を用い、ペンディメタリン（麦類、とうもろこし及び水稻においては、ペンディメタリン及び代謝物 E）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、ペンディメタリンの可食部における最大残留値は、散布 299 日後に収穫したみしまさいこの 0.48 mg/kg であり、E は、いずれも検出限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。

ヤギ、ブタ等を用い、ペンディメタリン、代謝物 P 及び U を分析対象化合物とした、家畜残留試験が実施され、ペンディメタリンの最大値はヤギの肝臓で認められた 0.25 mg/kg であった。代謝物 P 及び U は定量限界未満であった。

また、魚介類における最大推定残留値は 0.55 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、ペンディメタリン投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成等）に認められた。神経毒性、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。発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

一部の植物体内運命試験において検出された代謝物 E は、作物残留試験において検出限界未満であったこと及び一部の家畜代謝試験において検出された代謝物 U は、家畜残留試験において定量限界未満であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をペンディメタリン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の 12.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除

した 0.12 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.12 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	12.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 39 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験①	0、500、2,500、 12,500 ppm ----- 雄：0、44.4、227、 1,140 雌：0、48.8、252、 1,160			雄：227 雌：252 雌雄：体重増加 抑制等	雄：227.03 雌：252.05 雌雄：体重増加 抑制等
	90 日間 亜急性 毒性試験②	0、100、500、 5,000 ppm ----- 雄：0、7.6、39.2、 382 雌：0、8.2、41.3、 396	雌雄：50 (500 ppm) 雌雄：体重増加 抑制等		雄：39.2 雌：41.3 雌雄：肝絶対及 び比重量増加	雄：39.2 雌：41.3 雌雄：肝絶対及 び比重量増加
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、600、1,800、 5,400 ppm ----- 雄：0、42.0、127、 387 雌：0、50.1、152、 423			雄：127 雌：50.1 雌雄：体重増加 抑制等 (神経毒性は認められない)	雄：126.5 雌：50.1 雌雄：体重増加 抑制等 (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②	0、100、500、 5,000 ppm ----- 雄：0、3.8、19、 195 雌：0、4.7、24、 260	雌雄：250 (500ppm) 雌雄：甲状腺腫瘍増加		雄：19 雌：24 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：19 雌：24 雌雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 (肝及び甲状腺腫瘍増加)
	2 世代 繁殖試験	0、500、2,500、 5,000 ppm ----- 雄：(P)0、25、 125、250 (F ₁)0、25、125、 250 雌：(P)25、175、 350 (F ₁)25、175、 350	親動物 無影響量設定 できず 繁殖能 雄：172 雌：216 体重増加抑制		親動物 P 雄：25 F ₁ 雄：25 P 雌：35 F ₁ 雌：35 児動物 F ₁ 雄：25 F ₂ 雄：25 F ₁ 雌：35 F ₂ 雌：35 親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 P 雄：25 F ₁ 雄：25 P 雌：35 F ₁ 雌：35 児動物 F ₁ 雄：25 F ₂ 雄：25 F ₁ 雌：35 F ₂ 雌：35 親動物 雌雄：体重増加 抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	ラットを用いた 14日間胆汁排泄 及び肝 T ₄ 代謝試験	0、100、5,000 ppm	雄：10 mg/kg (100ppm) 甲状腺に対する影響			
	発生毒性試験	0、125、250、500	母動物：500 胎児：500 母動物、児動物 検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：250 胎児：250 500 mg/kg で 1 例に骨格変異	母動物：500 胎児：500 母動物、胎児検 体投与による影響なし (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：500 母動物、児動物 検体投与による影響なし (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月 間 発がん性 試験	0、100、500、 5,000 ppm 雄：0、13.6、69.4、 691 雌：0、17.0、87.0、 906	雄：62.3 雌：78.3 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量 増加等		雄：69.4 雌：87.0 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量増 加等 (発がん性は認められない)	雄：69.4 雌：87.0 雌雄：肝胆囊絶対及び比重量増 加等 (発がん性は認められない)
	18 か月 間 発がん性 試験	0、100、500、 2,500/5,000 ppm		雄：69.85 雌：75.80 雌雄：副腎及び甲状腺比重量増加 等		
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、62.5、250、 1,000	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加 抑制等	雌雄：1,000 mg/kg (LOAEL) 雌雄：体重増加抑 制等	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加 抑制等	雄：62.5 雌：250 雌雄：体重増加 抑制等
	2年間 慢性毒性 試験	0、12.5、50、200	雌雄：200 毒性所見なし	雌雄：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞増 加等	雄：12.5 雌：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞 増加等	雌雄：12.5 雌雄：肝慢性炎症、胆汁うっ滞 増加等
ウサギ	発生毒性 試験	0、15、30、60	母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等		母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等	母動物：30 胎児：60 親動物 体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			児動物 検体投与の 影響なし (催奇形性は認められない)		胎児 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)	児動物 検体投与の影響なし (催奇形性は認められない)
ADI(cRfD)			NOAEL : 10 UF : 100 cRfD : 0.1	NOAEL : 12 SF : 100 ADI : 0.1	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12	NOAEL : 12.5 SF : 100 ADI : 0.12
ADI(cRfD)設定根拠資料			甲状腺影響試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験	イヌ 2 年間慢性毒性試験

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 UF : 不確実係数

cRfD : 慢性参照用量

1) : 最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

— : 無毒性量は設定できなかった。

1 <別紙 1：代謝物/分解物等略称>

記号	名称	化学名
A	CL84846	2,6-dinitro-3,4-dimethylaniline
B	CL87891	1,2-dimethyl-4-nitrobenzene
C	CL87893	1,2-dimethyl-3,5-dinitrobenzene
D	CL94066	<i>N</i> -(1-ethylpropyl)-3,4-xylidine
E	CL99900	4-[[1-ethylpropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
F	CL113066	<i>N</i> -(1-ethyl-2-hydroxypropyl)-2,6-dinitro-3,4-dimethylaniline
G	CL113067	4-[(1-ethyl-2-hydroxypropyl)amino]-2-methyl-3,6-dinitrobenzyl alcohol
H	CL113068	4-[(1-ethyl-3-hydroxypropyl)amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzyl alcohol
I	CL113070	3- α 4-hydroxy-2,6-dinitro-3,4-xylidinovaleric acid
J	CL113071	4-[[1-(carboxymethyl)propyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
K	CL113072	4-[[1-ethyl-2-hydroxypropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
L	CL113529	1-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolemethanol
M	CL113530	1-(1-ethyl-2-hydroxypropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolecarboxylic acid
N	CL202078	4-amino-3,5-dinitro-2-methylbenzoic acid
O	CL202345	4-[[1-ethyl-3-hydroxypropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzoic acid
P	CL202347	4-[[1-ethylpropyl]amino]-2-methyl-3,5-dinitrobenzyl alcohol
Q	CL206923	5-acetamido-4-[(1-ethylpropyl)amino]-3-nitro- <i>o</i> -toluic acid
R	CL206925	1-(1-ethylpropyl)-2,6-dimethyl-7-nitro-5-benzimidazolecarboxylic acid
S	CL217132	<i>N</i> -(1-ethylpropyl)-5-methyl-2,4-dinitroaniline
T	CL217146	3-[(1-ethylpropyl)amino]-6-methyl-2,4-dinitrobenzyl alcohol
U	代謝物 6	1-(1-ethylpropyl)-5,6-dimethyl-7-nitro-1H-benzimidazole

2

3

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
BCF	生物濃縮係数
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
f-T ₃	遊離トリヨードサイロニン
f-T ₄	遊離サイロキシシン
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)]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
PEC	環境中予測濃度
RBC	赤血球数
rT ₃	リバーストリヨードサイロニン
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

2

3

1 <別紙3：作物残留試験>

2 残留試験結果

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (茎葉部) S61 年度	1,200 ^{EC}	1	61	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	66	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
キャベツ (茎葉部) S50 年度	1,800 ^{EC}	1	99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (茎葉部) S63 年度	1,200 ^{MG}	1	55	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	65	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
レタス (茎葉部) S49 年度	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,800 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1,800 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
にんじん (根部) S49 年度	1,200 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.008	0.008
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.020	0.018
	1,200 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.008	0.008
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.01	<0.01	0.020	0.018
にんじん* (根部) H2 年度	1,200 ^{EC}	1	77	0.010	0.010	0.04	0.04
		1	68	0.006	0.006	<0.01	<0.01
にんじん** (根部) H5 年度	1,200 ^{EC}	1	31			0.013	0.012
たまねぎ (塊茎) S49 年度	1,200 ^{EC}	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2,400 ^{EC}	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1,200 ^{EC}	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2,400 ^{EC}	1	124	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (鱗茎) H4 年度	1,200 ^{MG}	1	50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
たまねぎ (鱗茎) H5 年度	1,500 ^{EC}	1	60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ねぎ (茎葉部) S61 年度	1,500 ^{EC}	1	145	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	50	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
葉たまねぎ (葉・鱗茎) H15 年度	1,200 ^{EC}	1	165	<0.005	<0.005		
	1,500 ^{EC}	1	165	<0.005	<0.005		
	1,200 ^{EC}	1	126	<0.005	<0.005		
	1,500 ^{EC}	1	126	<0.005	<0.005		

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
にら (茎葉部) H15 年度	1,200 EC	1	183	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	139	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さといも (球茎) S63 年度	1,200 EC	1	233			<0.01	<0.01
		1	197			<0.01	<0.01
さといも (塊茎) H16 年度	1,200 EC	1	29	0.01	0.01	<0.01	<0.01
		1	45	0.02	0.02	<0.01	<0.01
		1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さといも (露地) (葉柄) H16 年度	1,200 EC	1	29	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぼいしょ (塊茎) S54 年度	1,200 EC	1	91	0.001	0.001	<0.005	<0.005
		1	131	0.001	<0.001	<0.005	<0.005
かぼちゃ (露地) (果実) H20 年度	1,200 EC	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			73	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	69	0.01	0.01	0.01	0.01
			76	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
こんにやく (塊茎) S54 年度	1,200 EC	1	134	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
		1	176	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005
やまのいも (塊根) H1 年度	1,500 EC	1	147	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	163	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
にんにく (鱗茎) S63 年度	1,500 EC	1	91	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	67	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
薬こんにく (葉・鱗茎) H16 年度	1,500 EC	1	132	<0.005	<0.005		
		0	111	<0.005	<0.005		
らっかい (乾燥子実) S61 年度	1,200 EC	1	151	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		1	130	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
陸稲 (玄米) H4 年度	1,200 EC	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
陸稲 (稲わら) H4 年度	1,200 EC	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
陸稲 (稲わら) H4 年度	1,200 ^{EC}	1	125	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	142	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
りんご (果実) H3 年度	1,500 ^{EC}	2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (果実) H3 年度	1,500 ^{EC}	2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	0.014	0.014	0.017	0.015
なし (果実) H4 年度	1,500 ^{EC}	2	24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2	20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (えだまめ) H3 年度	600 ^{EC}	1	76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
だいず (乾燥子実) H3 年度	1,200 ^{EC}	1	123	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	135	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小豆 S49 年度	1,200 ^{EC}	1	118	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	118	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	1,200 ^{EC}	1	120	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
	2,400 ^{EC}	1	120	<0.008	<0.008	<0.002	<0.002
小麦 (子実) H1 年度	1,500 ^{EC}	1	277	<0.004	<0.004	<0.01	<0.01
		1	163	<0.004	<0.004	<0.01	<0.01
ソルガム (青刈り茎葉部) S60 年度	1,200 ^{EC}	1	53	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ソルガム (青刈り茎葉部) S60 年度	1,200 ^{EC}	1	85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		1	81	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みしまさいこ (乾燥根部) H1 年度 [1 年子]	1,000 ^G	1	368	0.08	0.08		
		2	299	0.16	0.16		
		1	368	0.02	0.02		
		2	299	0.04	0.04		
みしまさいこ (乾燥根部) H1 年度 [2 年子]		2	368	0.30	0.30		
		4	299	0.48	0.47		
		2	369	0.18	0.18		
		4	300	0.41	0.40		

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (mg ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				ペンディメタリン			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
みしまさいこ (乾燥根部) H3 年度	900 ^{MG}	1	296	<0.02	<0.02		
	1,500 ^{MG}	1	296	<0.02	<0.02		
	900 ^{MG}	1	291	<0.02	<0.02		
	1,500 ^{MG}	1	291	0.03	0.03		
	900 ^{MG}	1	360	<0.02	<0.02		
	1,500 ^{MG}	1	360	<0.02	<0.02		
食用ぎく (花全体) H16 年度	1,200 ^{EC}	1	119	<0.02	<0.02		
		1	137	<0.02	<0.02		
パセリ (施設) (葉茎) H19 年度	1,000 ^G	1	62	0.03	0.03		
			69	0.02	0.02		
			76	0.02	0.02		
		1	64	0.02	0.02		
			71	0.02	0.02		
			78	0.01	0.01		
カブラワ (花蕾) H15 年度	1,200 ^{EC}	1	75	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
		1	109	<0.002	<0.002	<0.005	<0.005
アスパラガス (茎) H16 年度	1,200 ^{EC}	1	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
そば (脱穀種子) H22 年度	900 ^{EC}	1	21	<0.01	<0.01		
		1	30	<0.01	<0.01		
		1	45	<0.01	<0.01		
		1	19	0.02	0.02		
		1	29	<0.01	<0.01		
		1	44	<0.01	<0.01		
しょうが (塊茎) H21 年度	1,200 ^D	1	140	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	130	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

1 * : 間引き後処理、** : 7 葉期処理 (いずれも現行の登録内容にはない)

1

作物名 (分析部 位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
				ペンディメタリン		代謝物 E		ペンディメタリン		代謝物 E	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
				公的分析機関				社内分析機関			
大麦 (子実) S53 年度	1,500 ^{EC}	1	216	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
		1	189	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001		
大麦 (青刈) S53 年度	1,500 ^{EC}	1	154	0.009	0.007	<0.005	<0.005	0.020	0.020		
		1	155	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
とうもろこし (乾燥子 実) S53 年度	1,200 ^{EC}	1	119	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
		1	90	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
とうもろこし (子実) S53 年度	1,200 ^{EC}	1	89	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
		1	80	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001		
とうもろこし (茎葉) H8 年度	1,200 ^{EC}	1	98	<0.001	<0.001			<0.005	<0.005		
		1	93	<0.001	<0.001			<0.005	<0.005		
水稻 (玄米) S51 年度	1,200 ^G	1	115	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
		1	92	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
水稻 (稲わら) S51 年度	1,200 ^G	1	115	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
		1	92	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		

2

3

- 1 < 参照 >
- 2 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 3 2 7 月 1 日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正
- 4 について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 5 3 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
- 6 （平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 7 4 農薬抄録ペンディメタリン（除草剤）（平成 19 年 12 月 4 日改訂）：BASF アグロ
- 8 株式会社、一部公表
- 9 5 US EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) (1997)
- 10 6 Australia APVMA : AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR
- 11 PENDIMETHALIN
- 12 7 ペンディメタリンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 13 8 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 2 日付け厚生労働省発食安第 0602006
- 14 号）
- 15 9 ペンディメタリンの追加資料要求事項に対する回答書：BASF ジャパン(株)、2010
- 16 年、未公表
- 17 10 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 10 月 7 日付け府食第 783 号）
- 18 11 食品健康影響評価について（平成 23 年 1 月 14 日付け 22 消安第 7912 号）
- 19 12 ペンディメタリンの安全性評価資料（家畜代謝試験、家畜残留試験）：BASF ジャ
- 20 パン(株)、2011 年、未公表
- 21 13 飼料中有害物質の牛乳への移行調査報告書：社団法人 日本科学飼料協会、2005 年、
- 22 未公表
- 23 14 飼料安全性・環境改善対策事業（安全性対策事業）報告書：社団法人 日本科学飼料
- 24 協会、2002 年、未公表
- 25 15 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 6
- 26 号）
- 27 16 農薬抄録ペンディメタリン（除草剤）（平成 22 年 1 月 20 日改訂）：BASF ジャパ
- 28 ン(株)、一部公表予定
- 29 17 ペンディメタリンの作物残留試験成績（しょうが、そば）：BASF ジャパン(株)、
- 30 2009、2010 年、未公表