

(案)

## 農薬評価書

# ペンチオピラド (第3版)

2013年4月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

|                                  | 頁  |
|----------------------------------|----|
| 1                                |    |
| 2 審議の経緯.....                     | 3  |
| 3 食品安全委員会委員名簿.....               | 4  |
| 4 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....      | 4  |
| 5 要約.....                        | 7  |
| 6                                |    |
| 7 . 評価対象農薬の概要.....               | 8  |
| 8 1 . 用途.....                    | 8  |
| 9 2 . 有効成分の一般名.....              | 8  |
| 10 3 . 化学名.....                  | 8  |
| 11 4 . 分子式.....                  | 8  |
| 12 5 . 分子量.....                  | 8  |
| 13 6 . 構造式.....                  | 8  |
| 14 7 . 開発の経緯.....                | 9  |
| 15                               |    |
| 16 . 安全性に関する試験の概要.....           | 10 |
| 17 1 . 動物体内運命試験.....             | 10 |
| 18 ( 1 ) 吸収.....                 | 10 |
| 19 ( 2 ) 体内分布.....               | 11 |
| 20 ( 3 ) 代謝物同定・定量.....           | 12 |
| 21 ( 4 ) 排泄.....                 | 17 |
| 22 2 . 植物体内運命試験.....             | 19 |
| 23 ( 1 ) ブドウ.....                | 19 |
| 24 ( 2 ) トマト.....                | 19 |
| 25 ( 3 ) キャベツ.....               | 20 |
| 26 3 . 土壌中運命試験.....              | 21 |
| 27 ( 1 ) 好氣的土壌中運命試験.....         | 21 |
| 28 ( 2 ) 土壌吸着試験.....             | 21 |
| 29 4 . 水中運命試験.....               | 21 |
| 30 ( 1 ) 加水分解試験.....             | 21 |
| 31 ( 2 ) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....  | 21 |
| 32 5 . 土壌残留試験.....               | 22 |
| 33 6 . 作物残留試験.....               | 22 |
| 34 7 . 一般薬理試験.....               | 23 |
| 35 8 . 急性毒性試験.....               | 24 |
| 36 ( 1 ) 急性毒性試験.....             | 24 |
| 37 ( 2 ) 急性神経毒性試験（ラット）.....      | 25 |
| 38 9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 25 |

|    |  |    |
|----|--|----|
| 1  | 1 0 . 亜急性毒性試験 . . . . .                          | 25 |
| 2  | ( 1 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( ラット ) . . . . .             | 25 |
| 3  | ( 2 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( マウス ) . . . . .             | 27 |
| 4  | ( 3 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( イヌ ) . . . . .              | 28 |
| 5  | ( 4 ) 28 日間亜急性毒性試験 ( 代謝物 A-5、ラット ) . . . . .     | 28 |
| 6  | ( 5 ) 90 日間亜急性毒性試験 ( 代謝物 A-4、ラット ) . . . . .     | 29 |
| 7  | ( 6 ) 90 日間亜急性神経毒性試験 ( ラット ) . . . . .           | 29 |
| 8  | 1 1 . 慢性毒性試験及び発がん性試験 . . . . .                   | 30 |
| 9  | ( 1 ) 1 年間慢性毒性試験 ( ラット ) . . . . .               | 30 |
| 10 | ( 2 ) 1 年間慢性毒性試験 ( イヌ ) . . . . .                | 31 |
| 11 | ( 3 ) 2 年間発がん性試験 ( ラット ) . . . . .               | 32 |
| 12 | ( 4 ) 18 か月間発がん性試験 ( マウス ) . . . . .             | 33 |
| 13 | 1 2 . 生殖発生毒性試験 . . . . .                         | 35 |
| 14 | ( 1 ) 2 世代繁殖試験 ( ラット ) . . . . .                 | 35 |
| 15 | ( 2 ) 発生毒性試験 ( ラット ) . . . . .                   | 36 |
| 16 | ( 3 ) 発生毒性試験 ( ウサギ ) . . . . .                   | 36 |
| 17 | ( 4 ) 発達神経毒性試験 ( ラット ) . . . . .                 | 37 |
| 18 | 1 3 . 遺伝毒性試験 . . . . .                           | 37 |
| 19 | 1 4 . その他の試験 . . . . .                           | 41 |
| 20 | ( 1 ) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験 . . . . .               | 41 |
| 21 | ( 2 ) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験 ( ラット ) . . . . .     | 42 |
| 22 | ( 3 ) 14 日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験 ( マウス ) . . . . . | 43 |
| 23 | ( 4 ) 28 日間免疫毒性試験 ( ラット ) . . . . .              | 44 |
| 24 | ( 5 ) 28 日間免疫毒性試験 ( マウス ) . . . . .              | 44 |
| 25 |  |    |
| 26 | . 食品健康影響評価 . . . . .                             | 46 |
| 27 |  |    |
| 28 | • 別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称 . . . . .               | 50 |
| 29 | • 別紙 2 : 検査値等略称 . . . . .                        | 53 |
| 30 | • 別紙 3 : 作物残留試験成績 ( 国内 ) . . . . .               | 55 |
| 31 | • 別紙 4 : 作物残留試験成績 ( 海外 ) . . . . .               | 58 |
| 32 | • 別紙 5 : 推定摂取量 . . . . .                         | 67 |
| 33 | • 参照 . . . . .                                   | 68 |
| 34 |  |    |
| 35 |  |    |

1 <審議の経緯>

2 ー第 1 版関係ー

- 2007 年 5 月 15 日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（新規：キャベツ、レタス、たまねぎ等）
- 2007 年 5 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（厚生労働省発食安第 0522003 号）
- 2007 年 5 月 22 日 関係書類接受（参照 1～53）
- 2007 年 5 月 24 日 第 191 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007 年 7 月 4 日 第 13 回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007 年 8 月 1 日 第 24 回農薬専門調査会幹事会
- 2007 年 8 月 23 日 第 203 回食品安全委員会（報告）
- 2007 年 8 月 23 日 から 9 月 21 日まで国民からの御意見・情報の募集
- 2007 年 10 月 2 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 10 月 4 日 第 209 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 54）
- 2008 年 6 月 30 日 残留農薬基準告示（参照 55）
- 2008 年 7 月 23 日 初回農薬登録

3

4 ー第 2 版関係ー

- 2011 年 3 月 2 日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：非結球レタス、ねぎ等）
- 2011 年 6 月 8 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 0608 第 8 号）
- 2011 年 6 月 10 日 関係書類接受（参照 56～82）
- 2011 年 6 月 16 日 第 386 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012 年 3 月 2 日 第 81 回農薬専門調査会幹事会
- 2012 年 4 月 18 日 第 82 回農薬専門調査会幹事会
- 2012 年 5 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
- 2012 年 5 月 10 日 第 430 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 86）

5

6 ー第 3 版関係ー

- 2012 年 8 月 30 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
- 2013 年 1 月 30 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 0130 第 5 号）、関係書類接受（参照 87～90）
- 2013 年 2 月 4 日 第 462 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013 年 4 月 9 日 第 92 回農薬専門調査会幹事会

1  
2  
3

**< 食品安全委員会委員名簿 >**

| (2009年6月30日まで) | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|----------------|---------------|
| 見上 彪 (委員長)     | 小泉直子 (委員長)     | 熊谷 進 (委員長)    |
| 小泉直子 (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         |
| 本間清一           | 村田容常           | 村田容常          |

\* : 2007年2月1日から \* : 2011年1月13日から  
\*\* : 2007年4月1日から

4  
5

**< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >**

(2008年3月31日まで)

|             |           |        |
|-------------|-----------|--------|
| 鈴木勝士 (座長)   | 三枝順三      | 西川秋佳** |
| 林 真 (座長代理*) | 佐々木有      | 布柴達男   |
| 赤池昭紀        | 代田真理子**** | 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

6

(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) | 代田真理子 | 福井義浩 |

相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
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  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

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

藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
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

\* : 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)

・幹事会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 納屋聖人 (座長)   | 三枝順三 | 松本清司 |
| 西川秋佳 (座長代理) | 永田 清 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀        | 長野嘉介 |      |
| 上路雅子        | 本間正充 |      |

・評価第一部会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 上路雅子 (座長)   | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀 (座長代理) | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏        | 堀本政夫 | 若栗 忍 |

・評価第二部会

|             |       |      |
|-------------|-------|------|
| 吉田 緑 (座長)   | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
| 松本清司 (座長代理) | 腰岡政二  | 細川正清 |
| 泉 啓介        | 根岸友恵  | 本間正充 |

・評価第三部会

|             |      |      |
|-------------|------|------|
| 三枝順三 (座長)   | 小野 敦 | 永田 清 |
| 納屋聖人 (座長代理) | 佐々木有 | 八田稔久 |
| 浅野 哲        | 田村廣人 | 増村健一 |

・評価第四部会

|             |       |      |
|-------------|-------|------|
| 西川秋佳 (座長)   | 代田眞理子 | 森田 健 |
| 長野嘉介 (座長代理) | 玉井郁巳  | 山手丈至 |
| 川口博明        | 根本信雄  | 與語靖洋 |

1

2 < 第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾 林 真

3

4 < 第 92 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾 林 真

5

## 要 約

ピラゾール系殺菌剤である「ペンチオピラド」(CAS No. 183675-82-3) 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。なお、今回、遺伝毒性試験、作物残留試験（小麦、大麦等）の成績等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）、植物体内運命（ブドウ、トマト等）、作物残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発達神経毒性（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、免疫毒性（ラット及びマウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ペンチオピラド投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、重量増加等）、血液（貧血等）及び甲状腺（甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。発達神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度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難いことから、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

マウス免疫毒性試験において、抗原に対する特異抗体産生能の低下が認められたが、ラットにおいては免疫毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 8.10 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 0.081 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

1 . 評価対象農薬の概要

2 1 . 用途

3 殺菌剤

5 2 . 有効成分の一般名

6 和名：ペンチオピラド

7 英名：penthioapyrad

9 3 . 化学名

10 IUPAC

11 和名：(RS)-N[2-(1,3-ジメチルブチル)-3-チエニル]-1-メチル-3-(トリフルオロ

12 メチル)-1Hピラゾール-4-カルボキサミド

13 英名：(RS)-N[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)

14 -1Hpyrazole-4-carboxamide

15 CAS (183675-82-3)

16 和名：N[2-(1,3-ジメチルブチル)-3-チエニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチ

17 ル)-1Hピラゾール-4-カルボキサミド

18 英名：N[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-

19 1Hpyrazole-4-carboxamide

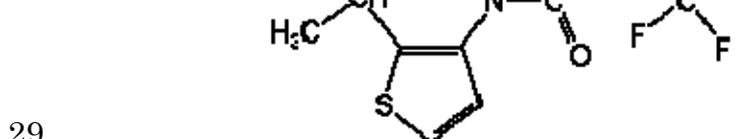
21 4 . 分子式

22  $C_{16}H_{20}F_3N_3OS$

24 5 . 分子量

25 359.42

27 6 . 構造式



29  
30  
31

1 **7 . 開発の経緯**

2 ペンチオピラドは、三井化学株式会社により開発されたピラゾール系殺菌剤であ  
3 る。カルボン酸アニリド系化合物をリード化合物として従来の殺菌スペクトラムと  
4 は異なる新規殺菌剤の探索により、1995 年に見出された。本剤の作用機構は、ミ  
5 トコンドリア電子伝達系複合体 II の阻害作用により呼吸エネルギー代謝を妨げ、  
6 ATP 合成を阻害するものと考えられている。

7 我が国では、2008 年 7 月に初回農薬登録された。

8 今回、インポートトレランス設定の要請(小麦、大麦等)がなされている。  
9

## 1 . 安全性に関する試験の概要

農薬抄録(2007年)、追加提出資料(安全性試験成績及び作物残留試験成績等)等をもとに毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1~85、87~90)

各種運命試験[II. 1~4]は、ペンチオピラドのピラゾール環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド」という。)及びチオフエン環の 4 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド」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は比放射能(質量放射能)からペンチオピラドに換算した値(mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ )を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

### 1 . 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### 血中濃度推移

Wistar (Hannover GALAS) ラット(一群雌雄各 4 匹)に[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド及び[thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラドを 10 mg/kg 体重(以下[1.]において「低用量」という。)若しくは 100 mg/kg 体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与又は[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラドを Wistar (Hannover GALAS) ラット(一群雌雄各 3 匹)に低用量で 4 若しくは 7 日間反復経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中においては、低用量及び高用量で暴露量は投与量に比例し、一相性の減衰を示した。また、標識化合物間の相違は認められなかった。雌雄を比較すると雌の血漿中濃度の方がやや高かった。

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

| 標識体  | [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド |      |              |      | [thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド |      |              |      |
|--|--------------------------------|------|--------------|------|--------------------------------|------|--------------|------|
|  | 10 mg/kg 体重                    |      | 100 mg/kg 体重 |      | 10 mg/kg 体重                    |      | 100 mg/kg 体重 |      |
| 性別   | 雄                              | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                              | 雌    | 雄            | 雌    |
| $T_{\max}(\text{hr})$                          | 0.4                            | 0.4  | 1.1          | 1.3  | 0.5                            | 0.4  | 1.0          | 1.3  |
| $C_{\max}(\mu\text{g/g})$                      | 1.6                            | 3.3  | 15.2         | 28.4 | 1.5                            | 3.4  | 14.3         | 31.9 |
| $T_{1/2}(\text{hr})$                           | 15.0                           | 13.6 | 16.1         | 16.8 | 20.0                           | 14.1 | 21.4         | 17.7 |
| $AUC_{0-\infty}$<br>(hr $\cdot\mu\text{g/g}$ ) | 21.9                           | 27.8 | 229          | 322  | 21.4                           | 27.4 | 225          | 324  |

##### 吸収率

胆汁排泄試験[1.(4)]の結果から算出された吸収率は、低用量投与群で 83.9~86.6%、高用量投与群で 86.3~91.9%であると推定された。

1 (2) 体内分布

2 Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 3 匹) に[pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオ  
3 ピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は  
4 [pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 3  
5 匹) に低用量で 4 若しくは 7 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

6 主要組織における残留放射能濃度は表 2 及び表 3 に示されている。

7 単回投与試験においては、いずれの投与群においても、残留放射能濃度は全て  
8 の組織で投与 1 時間後に最高濃度となり、以後は全血及び血球を除いて速やかに  
9 減衰した。投与 72 時間後にはほとんどの組織中濃度が血漿中濃度と同等かそれ  
10 以下となった。この中で最も濃度が高い組織は肝臓及び血球であった。

11 性別又は標識位置の違いによって、組織の残留放射能濃度やその半減期に顕著  
12 な差は認められなかった。

13 反復投与試験においては、多くの組織中の残留放射能濃度が単回投与より僅か  
14 に増加し、投与終了後減少した。血漿中の残留放射能は、7 日間投与群の最終投  
15 与 72 時間後には認められなかった。(参照 2、80)

16 表 2 主要組織の残留放射能濃度 (単回投与、 $\mu\text{g/g}$ )

| 標識体  | 投与量         | 性別 | 投与 1 時間後  | 投与 72 時間後  |
|--|-------------|----|---|--|
| [pyr- <sup>14</sup> C]<br>-ペンチ<br>オピラ<br>ド | 低<br>用<br>量 | 雄  | 腸管 (54.8)、腸内容物 (27.7)、胃 (22.9)、<br>肝 (10.7)、脂肪 (5.54)、胃内容物 (4.31)、<br>膀胱 (2.60)、リンパ腺 (3.50)、腎 (1.98)、<br>血漿 (1.16)                                | 血球 (0.24)、肝 (0.23)、全血 (0.13)、<br>血漿 (0.06)   |
|  |             | 雌  | 腸管 (32.8)、腸内容物 (17.2)、肝 (15.5)、<br>胃 (13.3)、脂肪 (5.83)、リンパ腺 (5.51)、<br>腎 (4.27)、副腎 (3.52)、子宮 (3.32)、<br>卵巣 (3.23)、脾 (3.14)、膀胱 (2.84)、<br>血漿 (2.80) | 血球 (0.25)、全血 (0.15)、肝 (0.14)、<br>腸内容物 (0.06)、卵巣 (0.06)、<br>副腎 (0.05)、心 (0.05)、血漿 (0.05)  |
|  | 高<br>用<br>量 | 雄  | 胃 (544)、腸管 (290)、胃内容物 (280)、<br>腸内容物 (265)、肝 (139)、脂肪 (127)、<br>膀胱 (82.2)、リンパ腺 (68.8)、脾 (32.6)、<br>前立腺 (24.8)、腎 (19.7)、副腎 (18.3)、<br>血漿 (13.6)    | 血球 (2.67)、肝 (1.43)、全血 (1.42)、<br>血漿 (0.70)   |
|  |             | 雌  | 胃 (409)、脂肪 (255)、腸内容物 (251)、<br>リンパ腺 (173)、腸管 (167)、肝 (141)、<br>副腎 (66.7)、脾 (62.9)、胃内容物 (54.7)、<br>卵巣 (53.7)、子宮 (44.5)、腎 (40.6)、<br>血漿 (29.7)     | 血球 (3.44)、全血 (1.82)、肝 (1.13)、<br>血漿 (0.63)   |
| [thi- <sup>14</sup> C]<br>-ペンチ<br>オピラ<br>ド | 低<br>用<br>量 | 雄  | 腸管 (51.3)、腸内容物 (42.1)、胃 (30.0)、<br>肝 (15.4)、膀胱 (12.6)、胃内容物 (8.54)、<br>副腎 (6.10)、リンパ腺 (2.98)、脂肪<br>(2.23)、血漿 (1.39)                                | 肝 (0.32)、血球 (0.24)、全血 (0.14)、<br>腎 (0.09)、腸内容物 (0.08)、肺<br>(0.06)、骨 (0.05)、脾 (0.05)、<br>腸管 (0.05)、副腎 (0.05)、胃 (0.05)、<br>甲状腺 (0.05)、リンパ腺 (0.04)、 |

|             |   |   |  |
|-------------|---|---|--|
| 高<br>用<br>量 | 雌 |   | 心 (0.04)、膀胱 (0.04)、血漿 (0.04)   |
|             |   | 腸内容物 (42.1)、腸管 (35.5)、肝 (21.6)、<br>胃 (13.7)、膀胱 (9.55)、腎 (6.48)、<br>リンパ腺 (4.60)、胃内容物 (4.50)、<br>脂肪 (3.88)、血漿 (3.04)                  | 血球 (0.30)、肝 (0.29)、腸内容<br>物 (0.17)、全血 (0.17)、卵巣 (0.11)、<br>腎 (0.11)、肺 (0.09)、腸管 (0.08)、<br>甲状腺 (0.07)、副腎 (0.07)、脾<br>(0.07)、心 (0.06)、骨 (0.06)、<br>胃 (0.05)、リンパ腺 (0.05)、血<br>漿 (0.05) |
|             | 雄 | 胃 (555)、腸管 (339)、腸内容物 (238)、<br>胃内容物 (217)、肝 (142)、脂肪 (61.2)、<br>リンパ腺 (44.3)、膀胱 (32.2)、腎 (25.7)、<br>副腎 (14.2)、血漿 (11.7)             | 肝 (3.62)、血球 (3.01)、全血 (1.83)、<br>腎 (1.00)、血漿 (0.79)  |
|             | 雌 | 胃 (755)、腸内容物 (284)、胃内容<br>物 (259)、腸管 (244)、肝 (165)、<br>リンパ腺 (97.8)、脂肪 (80.0)、副腎<br>(63.9)、腎 (61.7)、卵巣 (53.6)、<br>脾 (44.5)、血漿 (36.5) | 血球 (3.58)、肝 (2.82)、全血 (1.68)、<br>腎 (1.02)、肺 (0.82)、脾 (0.68)、<br>心 (0.66)、副腎 (0.65)、血漿 (0.64)   |

1  
2表 3 主要組織の残留放射能濃度 (反復投与、 $\mu\text{g/g}$ )

| 性<br>別 | 試験 5 日<br>(4 日間投与 24 時間後)                                 | 試験 8 日<br>(7 日間投与 24 時間後)  | 試験 10 日<br>(7 日間投与 72 時間後)                            |
|--------|---|--|---|
| 雄      | 肝 (1.68)、血球 (1.04)、腎<br>(0.862)、全血 (0.810)、血漿<br>(0.514)  | 肝 (2.91)、血球 (1.48)、全血<br>(1.22)、腎 (1.09)、血漿 (0.565)                | 肝 (1.13)、血球 (1.12)、全血<br>(0.812)、腎 (0.373)、肺 (0.237)  |
| 雌      | 肝 (3.00)、腎 (0.837)、血球<br>(0.786)、全血 (0.736)、血漿<br>(0.536) | 肝 (2.26)、血球 (1.27)、全血<br>(1.04)、腎 (0.575)、肺 (0.548)、<br>血漿 (0.545) | 血球 (1.10)、肝 (0.939)、全血<br>(0.675)、腎 (0.364)、肺 (0.246) |

3  
4**(3) 代謝物同定・定量**

5

**単回投与**

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド及び[thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラドを用いた排泄試験 [1.(4)] で得られた Wistar (Hannover GALAS) ラットの投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド若しくは[thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラドを用いた胆汁中排泄試験 [1.(4)] で得られた Wistar (Hannover GALAS) ラットの投与後 24 時間の胆汁、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド及び[thi- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラドを用いた体内分布試験 [1.(2)] で得られた Wistar (Hannover GALAS) ラットの血球、血漿及び肝臓を試料として、ペンチオピラドの代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与における尿、糞及び胆汁における代謝物は表 4 に示されている。

尿中において、未変化のペンチオピラドはほとんど検出されなかった。代謝物として、ピラゾール環を持つ A-2、A-3、A-4、A-5 等が [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド投与群でみられたが、いずれも 10% TAR 未満であった。両標識体投与群における共通の代謝物として A-6、A-7、A-8 等がみられたが、これらも微量であった。

1 糞中の主要代謝物として A-6 及び A-8 が 2.3~13.0%TAR 検出された。  
 2 胆汁中では B-3 のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であった。2 種類の B-3 抱  
 3 合体が推定され、B-3 抱合体①が 2.1~9.9%TAR、②が 2.7~8.5%TAR 検出され  
 4 た。

5 血球、血漿及び肝臓中では、糞・尿中でみられた主要代謝物が検出された。

6 ラットにおける推定代謝経路は、ペンチオピラドのチオフェン環の酸化(A-12、  
 7 A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解(A-2、  
 8 A-3、A-4、A-5 の生成)、チオフェン環側鎖アルキル基の酸化やピラゾール環メ  
 9 チル基の脱離(A-6、A-7、A-8、A-9、A-10、A-11、A-14 の生成)とそれに続く  
 10 抱合化が考えられた。(参照 2)

11 表 4 単回投与における尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

| 標識体                                    | 投与量             | 性別 | 試料 | ペンチオピラド | 代謝物   |
|--|-----------------|----|----|---------|---|
| [pyr- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄  | 尿  | 0.01    | A-5(2.1)、A-9+A-10(1.1)、A-2(0.95)、<br>A-3(0.9)、A-8(0.7)、A-6(0.4)、A-7(0.2)、<br>その他 <sup>1)</sup> (1.04)   |
|  |                 |    | 糞  | 8.06    | A-8(9.8)、A-6(8.4)、A-3(6.6)、A-9+A-10<br>(5.7)、B-2(3.31)、A-11(3.0)、A-5(2.5)、<br>A-2(2.2)、A-14(2.1)、A-13(1.7)、<br>A-4(1.3)、B-3(1.1)、その他 <sup>1)</sup> (7.9)              |
|  |                 | 雌  | 尿  | <0.005  | A-9+A-10(3.1)、A-8(2.5)、A-6(2.4)、A-5(2.2)、<br>A-3(1.5)、A-2(1.3)、A-7(0.3)、その他 <sup>1)</sup> (3.8)   |
|  |                 |    | 糞  | 3.11    | A-6(12.5)、A-7(9.0)、B-3(7.1)、<br>A-3(4.9)、A-9+A-10(3.9)、A-8(3.6)、<br>A-11(2.2)、A-14(2.0)、B-2(1.6)、<br>A-13(1.5)、A-5(0.8)、A-2(0.2)、<br>A-4(0.2)、その他 <sup>1)</sup> (5.5) |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雄  | 尿  | <0.005  | A-5(1.8)、A-2(1.5)、A-3(1.2)、A-9+A-10<br>(1.2)、A-4(0.5)、A-8(0.4)、A-6(0.3)、その<br>他 <sup>1)</sup> (1.3)   |
|  |                 |    | 糞  | 20.7    | A-6(6.7)、A-9+A-10(5.9)、A-3(5.7)、<br>A-11(5.4)、A-8(5.1)、B-2(4.5)、<br>A-14(3.1)、A-13(1.9)、A-7(1.5)、<br>A-5(0.7)、A-4(0.5)、A-2(0.4)、その他 <sup>1)</sup><br>(7.5)            |
|  |                 | 雌  | 尿  | <0.005  | A-9+A-10(3.2)、A-8(2.5)、A-3(1.7)、A-6<br>(1.1)、A-5(0.8)、A-2(0.7)、A-7(0.4)、その<br>他 <sup>1)</sup> (3.5)   |
|  |                 |    | 糞  | 12.3    | A-6(8.4)、A-3(6.2)、A-7(5.8)、B-3(4.7)、<br>A-5(4.2)、A-11(4.1)、A-14(3.3)、A-8<br>(2.3)、A-13(2.0)、B-2(1.6)、A-9+A-10<br>(1.6)、A-2(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (5.3)               |
| [thi- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ        | 10 mg/kg        | 雄  | 尿  | <0.005  | A-9+A-10(2.3)、A-8(2.1)、A-6(1.3)、A-7<br>(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.9)  |

|  |                 |    |      |  |  |
|--|-----------------|----|------|--|--|
| ピラド                                    | 体重              |    | 糞    | 7.55   | A-6(13.0)、A-8(13.0)、A-9+A-10(8.1)、A-14(3.6)、B-3(3.3)、A-11(3.0)、A-13(2.9)、B-2(2.7)、A-7(1.3)、その他 <sup>1)</sup> (9.6)   |
|  |                 |    | 尿    | <0.005   | A-8(3.5)、A-6(3.0)、A-9+A-10(2.4)、A-7(0.3)、その他 <sup>1)</sup> (4.0)   |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雌  | 糞    | 4.07   | A-8(12.7)、A-6(12.6)、B-3(6.0)、A-9+A-10(4.0)、B-2(3.7)、A-11(2.5)、A-14(2.0)、A-13(1.8)、その他 <sup>1)</sup> (10.2)   |
|  |                 |    | 尿    | <0.005   | A-9+A-10(1.7)、A-8(0.7)、A-7(0.4)、A-6(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.6)   |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雄  | 糞    | 30.4   | A-6(7.4)、A-11(5.9)、A-9+A-10(5.8)、A-8(4.8)、A-14(3.6)、A-13(2.7)、B-2(1.6)、A-7(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (10.5)   |
|  |                 |    | 尿    | <0.005   | A-9+A-10(4.0)、A-8(3.2)、A-6(1.6)、A-7(0.6)、その他 <sup>1)</sup> (4.2)   |
| 100 mg/kg<br>体重                        | 雌               | 糞  | 15.8 | A-6(7.9)、A-11(7.0)、A-8(6.4)、A-9+A-10(5.8)、B-3(4.2)、A-14(4.0)、A-13(1.8)、B-2(1.1)、その他 <sup>1)</sup> (8.7)  |  |
|  |                 | 胆汁 | 0.17 | B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (5.2)、A-7(4.2)、A-11(4.1)、A-9+A-10(3.8)、A-6(2.1)、A-8(1.5)、A-3(0.4)、A-2(0.3)、A-14(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (21.9) |  |
| [pyr- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雌  | 胆汁   | 0.10   | B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (8.9)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (7.8)、B-4(2.9)、A-11(2.6)、A-8(2.4)、A-7(2.3)、A-6(2.1)、A-9+A-10(1.9)、B-5(1.4)、A-2(0.3)、A-3(0.2)、A-14(0.2)、A-5(0.2)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (28.2)           |
|  |                 |    | 胆汁   | 0.16   | A-9+A-10(7.4)、A-8(5.2)、B-4(3.5)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (3.3)、A-7(3.1)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (2.7)、B-5(2.1)、A-11(1.9)、A-6(1.0)、A-3(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.04)、その他 <sup>1)</sup> (39.2) |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雌  | 胆汁   | 0.19   | B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (5.4)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (5.0)、A-6(4.8)、A-8(3.7)、B-4(2.6)、A-9+A-10(2.0)、A-11(1.8)、B-5(1.5)、A-7(1.0)、A-3(0.2)、A-13(0.1)、A-5(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.03)、その他 <sup>1)</sup> (32.3) |
|  |                 |    | 胆汁   | 0.02   | A-11(6.8)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (6.2)、A-8(6.0)、B-4(4.7)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (4.2)、A-9+A-10(3.9)、B-5(2.5)、A-6(2.0)、A-7(1.1)、A-13(0.2)、A-14(0.2)、その他 <sup>1)</sup> (27.5)                                      |
| [thi- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雌  | 胆汁   | 0.16   | B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (9.9)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (8.5)、A-11(4.0)、B-5(3.2)、A-9+A-10(2.7)、A-8(2.2)、B-4(2.2)、A-7(1.0)、A-13(0.3)、A-14(0.3)、A-6(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (36.1)                                      |
|  |                 |    | 胆汁   | 0.02   | A-11(6.8)、B-3 抱合体 <sup>2)</sup> <sup>2)</sup> (6.2)、A-8(6.0)、B-4(4.7)、B-3 抱合体 <sup>1)</sup> <sup>2)</sup> (4.2)、A-9+A-10(3.9)、B-5(2.5)、A-6(2.0)、A-7(1.1)、A-13(0.2)、A-14(0.2)、その他 <sup>1)</sup> (27.5)                                      |

|                 |   |    |      |   |
|-----------------|---|----|------|---|
| 100 mg/kg<br>体重 | 雄 | 胆汁 | 0.05 | A-9+A-10(7.1)、B-5(5.9)、B-4(5.1)、A-6(4.3)、A-7(3.7)、B-3 抱合体 ② <sup>2)</sup> (3.4)、A-11(2.8)、A-8(2.5)、B-3 抱合体 ① <sup>2)</sup> (2.1)、A-13(0.2)、A-14(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (35.7)   |
|                 | 雌 | 胆汁 | 0.13 | B-3 抱合体 ① <sup>2)</sup> (4.4)、B-3 抱合体 ② <sup>2)</sup> (4.3)、A-9+A-10(4.3)、B-4(2.9)、A-11(2.8)、A-8(2.8)、A-6(2.6)、B-5(1.4)、A-7(1.4)、A-13(0.04)、A-14(0.04)、その他 <sup>1)</sup> (26.0) |

1) : 尿及び糞中代謝物では 7~9 成分の合計、低用量投与群雄の胆汁中試料では 15~26 成分の合計、低用量投与群雌の胆汁中試料では 10~32 成分の合計、高用量投与群雄の胆汁中試料では 16~25 成分の合計、高用量投与群雌の胆汁中試料では 15~28 成分の合計

2) : B-3 のグルクロン酸抱合体

### 反復投与

[pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを用いた反復投与排泄試験 [ 1.(4) ] で得られた Wistar (Hannover GALAS) ラットを用いた 7 日間投与試験における試験 2、5 及び 8 日 (最終投与 24 時間後) に採取された尿、糞及び血漿を試料として、ペンチオピラドの代謝物同定・定量試験が実施された。

反復投与における尿及び糞中の代謝物は表 5 に示されている。

尿及び糞中の代謝物は単回投与と同等であった。未変化のペンチオピラドは尿中では認められず、糞中に 0.85~9.12%TAR 認められた。血漿中には A-5 が検出されなかったが、他の代謝物は単回投与試験と同様であった。

反復投与における推定代謝経路は、単回投与と同じであった。(参照 80)

表 5 反復投与における尿、糞における代謝物 (%TAR)

| 性別 | 試料 | 試料採取時期 | ペンチオピラド | 代謝物  |
|----|----|--------|---------|--|
| 雄  | 尿  | 2 日    | ND      | A-5(3.07)、A-3(2.82)、A2(1.23)、A9(1.20)、A-8(0.57) A-6(0.24)、A-7(0.22)、その他 (1.77) <sup>1)</sup>                                 |
|    |    | 5 日    | ND      | A-3(3.40)、A-2(2.58)、A-4(1.59)、A-9 (1.41)、A-5(0.99)、A-8(0.87)、A-6(0.27)、A-7(0.26)、その他(3.31) <sup>1)</sup>                     |
|    |    | 8 日    | ND      | A-3(8.51)、A-2(1.94)、A-9(1.63)、A-8(0.87)、A-5(0.48)、A-7(0.44)、A-6(0.37)、その他(2.48) <sup>1)</sup>                                |
|    | 糞  | 2 日    | 2.23    | A-9+A-10(8.52)、A3(6.92)、A-6(4.80)、A-8(4.50)、A-5(3.44)、A-11(3.01)、A7(2.38)、A-2(2.14)、A-4(1.32)、その他(6.34) <sup>1)</sup>        |
|    |    | 5 日    | 9.12    | A-9+A-10(9.54)、A-6(7.50)、A-3(6.23)、A-8(5.62)、A11(4.29)、PTU+A-14(2.45)、A-5(2.29)、A-7(2.19)、A-13(1.20)、その他(4.66) <sup>1)</sup> |
|    |    | 8 日    | 5.15    | A9+A10(9.22)、A-3(7.34)、A-6(6.27)、A-8(6.24)、A-11(4.38)、A-5(2.87)、A-7(2.05)、PTU+A-14(1.54)、A13(0.93)、その他(9.14) <sup>1)</sup>   |

|   |   |     |      |   |
|---|---|-----|------|---|
| 雌 | 尿 | 2 日 | ND   | A-3(2.93)、A-8(2.90)、A-2(2.63)、A-6(2.13)、A-9(1.78)、A-4(1.04)、A-5(0.64)、A-7(0.29)、その他(5.08) <sup>1)</sup>           |
|   |   | 5 日 | ND   | A-3(4.07)、A-2(2.75)、A-8(2.63)、A-9(2.21)、A-6(1.94)、A-4(1.71)、A-7(0.26)、その他(6.11) <sup>1)</sup>                     |
|   |   | 8 日 | ND   | A-3(3.90)、A-8(2.80)、A-9(2.39)、A-2(2.19)、A-6(2.00)、A-5(1.55)、A-7(0.21)、その他(7.37) <sup>1)</sup>                     |
|   | 糞 | 2 日 | 0.85 | A-7(4.71)、A-6(4.54)、A-8(3.71)、A-9+A-10(2.91)、A-11(1.23)、A-3(0.99)、A-5(0.72)、A-4(0.36)、その他(4.81) <sup>1)</sup>     |
|   |   | 5 日 | 4.76 | A-6(9.61)、A-7(6.46)、A-8(5.92)、A-9+A-10(5.25)、A-11(2.08)、A-3(2.05)、A-5(1.81)、PTU+A14(1.52)、その他(8.61) <sup>1)</sup> |
|   |   | 8 日 | 1.54 | A-6(12.6)、A-8(7.28)、A-7(7.04)、A-9+A-10(6.65)、A-3(4.40)、A-11(2.65)、A-5(1.65)、A-4(1.00)、その他(10.5) <sup>1)</sup>     |

1) : 尿中代謝物では 2~6 成分の合計、糞中代謝物では 3~4 成分の合計を示す。

### 胆汁中代謝物の同定

胆管カニューレを挿入した Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雄 2 匹) に [thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中代謝物の同定が行われた。

投与後 0~6 時間の胆汁試料中の構造群別代謝物について表 6 に示されている。

胆汁中への排泄は主要な排泄経路で、投与後 6 時間以内に 58.5%TAR、12 時間までに 75.8%TAR が排泄された。

投与後 0~6 時間の胆汁中に少なくとも 67 個の代謝物が検出された。これらの代謝物のほとんどは数個の不斉中心がペンチオピラドに導入されたために生じた構造異性体、あるいはジアステレオマーであると考えられた。最も多量の GSH 由来代謝物は [A-12] のシステイン-グルタミン酸抱合体 (13.1%TAR) 及び [A-12] のシステイン抱合体 (9.1%) であり他にグルタチオン由来の抱合体が 19 個存在し、多数の構造異性体とともに存在した。

遊離の代謝物は少なく 0.8%TAR 認められ、胆汁中の未変化のペンチオピラドは 0.1%TAR であった。(参照 79)

表 6 0~6 時間胆汁試料中の構造群別代謝物 (%TAR)

| 構造群別代謝物の帰属         | 異性体合計 | 群合計  |
|--------------------|-------|------|
| GSH-F-DO           | 0.8   | 3.2  |
| ヒドロキシ-GSH-F-DO     | 0.1   |      |
| ジヒドロキシ-GSH-F-DO    | 1.8   |      |
| デヒドロ-GSH-F-DO      | 0.5   |      |
| Cys-Glu-F-DO       | 13.1  | 19.6 |
| ヒドロキシ-Cys-Glu-F-DO | 4.4   |      |

|                          |       |      |
|--------------------------|-------|------|
| Cys-Gly-F-DO             | 1.1   |      |
| デヒドロ-Cys-Gly-F-DO        | 0.8   |      |
| デヒドロ-Gly-N-アセチル-Cys-F-DO | 0.2   |      |
| Cys-F-DO                 | 9.1   | 15.7 |
| デヒドロ-Cys-F-DO            | 0.5   |      |
| ヒドロキシ-Cys-F-DO           | 2.7   |      |
| DM-Cys-F-DO              | 1.4   |      |
| ヒドロキシ-DM-Cys-F-DO        | 0.3   |      |
| N-アセチル-Cys-F-DO          | 1.1   |      |
| ヒドロキシ-N-アセチル-Cys-F-DO    | 0.6   |      |
| GSH-T-DO                 | 3.1   | 3.5  |
| ヒドロキシ-Cys-T-DO           | 0.4   |      |
| DM-ヒドロキシ-MTF-753 グルクロナイド | 1.0   | 2.3  |
| ヒドロキシ-MTF-753 グルクロナイド    | 1.3   |      |
| DM-A-COOH                | 0.5   | 0.8  |
| 753-A-COOH               | 0.3   |      |
| 753-A-OH                 | <<0.2 | —    |
| 753-F-DO                 | <<0.1 |      |
| ペンチオピラド                  | 0.1   | 0.1  |

— : 該当なし

#### (4) 排泄

##### 尿及び糞中排泄

Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] ペンチオピラド若しくは [thi-<sup>14</sup>C] ペンチオピラドを低用量又は高用量単回経口投与又は Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 3 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] ペンチオピラドを低用量で 7 日間反復経口投与し、排泄試験が実施された。

単回投与後 96 時間の糞及び尿中排泄率は表 7 に、反復投与試験 11 日の糞及び尿中排泄率は表 8 に示されている。

単回投与群において、低用量投与群では、投与後 96 時間で 91.5~93.2%TAR が糞尿中に排泄された。投与 96 時間後の胃腸管と内容物中に残存する放射能はそれぞれ 0.1%TAR 以下であった。

また、高用量投与群では、投与後 96 時間で 91.1~94.7%TAR が糞尿中に排泄された。投与 96 時間後の胃腸管と内容物中に残存する放射能はそれぞれ 0.1%TAR 以下であった。

反復経口投与群において、90.9%TAR 以上が試験 11 日 (7 日間投与投与後 96 時間) の糞尿中に排泄された。

全ての投与群において投与放射能の回収率は 91%以上であり、ペンチオピラドの排泄は速やかであった。主要排泄経路は糞中であり、投与量、性別及び標識位置の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。(参照 2、80)

1  
2

表 7 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量          | [pyr- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |      |      |              |      |      |      | [thi- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |      |      |              |     |      |      |
|--------------|-------------------------------|------|------|------|--------------|------|------|------|-------------------------------|------|------|------|--------------|-----|------|------|
|              | 10 mg/kg 体重                   |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |      |      |      | 10 mg/kg 体重                   |      |      |      | 100 mg/kg 体重 |     |      |      |
| 性別           | 雄                             |      | 雌    |      | 雄            |      | 雌    |      | 雄                             |      | 雌    |      | 雄            |     | 雌    |      |
| 試料           | 糞                             | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿    | 糞    | 尿    | 糞                             | 尿    | 糞    | 尿    | 糞            | 尿   | 糞    | 尿    |
| 投与後<br>96 時間 | 77.1                          | 14.5 | 69.6 | 23.6 | 82.0         | 12.7 | 73.7 | 20.9 | 79.0                          | 13.3 | 72.0 | 19.6 | 84.3         | 9.0 | 72.3 | 18.8 |

3 ※：尿の値はケージ洗浄液を含む。

4  
5

表 8 試験 11 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量     | [pyr- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |                 |      |                 |
|---------|-------------------------------|-----------------|------|-----------------|
|         | 雄                             |                 | 雌    |                 |
| 試料      | 糞                             | 尿 <sup>1)</sup> | 糞    | 尿 <sup>1)</sup> |
| 試験 11 日 | 71.8                          | 19.4            | 65.0 | 25.9            |

6 1)：尿の値はケージ洗浄液を含む。

7  
8**胆汁中排泄**

9 胆管カニューレを挿入した Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各  
10 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド若しくは [thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを低用量又は  
11 高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

12 単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。投与後  
13 72 時間での胆汁排泄は、低用量投与群の雄で 66.6~70.9%TAR、雌で 65.7~  
14 74.3%TAR、高用量投与群の雄で 74.6~81.1%TAR、雌で 62.8~65.7%TAR で  
15 あり、いずれの標識体及び投与量においても顕著な性差は認められず、ペンチオ  
16 ピラドは消化管より高い割合で吸収され、主に胆汁を經由して速やかに体外へ排  
17 泄されると考えられた。(参照 2)

18  
19

表 9 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量                | [pyr- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |                  |      | [thi- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |                  |      |
|--------------------|-------------------------------|------|------------------|------|-------------------------------|------|------------------|------|
|                    | 10 mg/kg 体<br>重               |      | 100 mg/kg 体<br>重 |      | 10 mg/kg 体<br>重               |      | 100 mg/kg 体<br>重 |      |
| 性別                 | 雄                             | 雌    | 雄                | 雌    | 雄                             | 雌    | 雄                | 雌    |
| 胆汁                 | 66.6                          | 65.7 | 74.6             | 65.7 | 70.9                          | 74.3 | 81.1             | 62.8 |
| 尿 <sup>1)</sup>    | 16.0                          | 20.2 | 16.9             | 21.3 | 14.8                          | 11.1 | 7.3              | 22.8 |
| 糞                  | 12.2                          | 13.3 | 9.7              | 12.9 | 8.3                           | 10.2 | 8.0              | 11.2 |
| カーカス <sup>1)</sup> | 1.20                          | 0.22 | 0.35             | 0.84 | 0.82                          | 0.61 | 0.52             | 0.73 |

20 1)：ケージ洗浄液を含む。

21

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

## 2 . 植物体内運命試験

### ( 1 ) ブドウ

[pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを 400 g ai/ha の用量で、ブドウ (品種 : Thompson Seedless) の植物全体に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 30 日後及び 60 日後に成熟した果実、葉、茎及び根を採取した。

果実試料を 2 つのグループ (I、II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II はワインやジュース製造などの加工過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能は表 10 に示されている。

果実における主要成分は未変化のペンチオピラドであった。果実中のペンチオピラドの残存量は、散布 30 日後で総残留放射能 (TRR) の 20.6% (0.042 mg/kg)、60 日後で 4.8%TRR (0.004 mg/kg) であり、散布後の時間の経過とともに減少した。果汁にペンチオピラドが含まれなかったことから、ペンチオピラドはブドウ果皮を透過しないか、又は代謝が速やかで蓄積しないものと考えられた。主要代謝物として A-11 抱合体が 20.1~28.9%TRR (0.024~0.041mg/kg)、A-3 が 8.8~13.3%TRR (0.011~0.018 mg/kg) 検出された。

葉においても未変化のペンチオピラドが主要成分であり、散布 30 日後に 16.8%TRR (0.858 mg/kg)、60 日後に 5.0%TRR (0.169 mg/kg) 残存した。主要代謝物として A-3 が 11.7~14.1%TRR (0.473~0.599 mg/kg)、A-5 が 6.4~10.8%TRR (0.327~0.363 mg/kg)、A-11 抱合体が 6.1~10.4%TRR (0.314~0.349 mg/kg) 検出された。なお、高極性成分を加水分解後に分析した結果、A-2、A-14 及び PTU が 0.1~0.9%TRR 検出されたが、PTU は加水分解過程で A-11 の脱水により生成したと考えられた。(参照 3)

表 10 散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能 ( mg/kg )

| グループ | 散布 30 日後 |      |      |      | 散布 60 日後 |      |      |      |
|------|----------|------|------|------|----------|------|------|------|
|      | 果実部      | 葉部   | 茎部   | 根部   | 果実部      | 葉部   | 茎部   | 根部   |
| I    | 0.20     | 5.11 | 0.17 | 0.01 | 0.08     | 3.35 | 0.13 | 0.02 |
| II   | 0.24     | /    | /    | /    | 0.21     | /    | /    | /    |

/ : 試料採取せず

### ( 2 ) トマト

[pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを 300 g ai/ha (慣行量散布区) 及び 1,500 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でトマト (品種 : ACE 55VF) の植物全体に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 14 日後に成熟した果実、21 日後に成熟した果実、葉、茎及び根を採取した。

果実試料を 2 つのグループ (I、II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II はワインやジュース製造などの加工過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。散布 14 日後及び 21 日後の各部における総残留放射能は表 11 に示されている。

1 得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II  
2 は加工食品製造過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗  
3 浄をせずに抽出を行った。慣行量散布区及び 5 倍量散布区の各部における総残留  
4 放射能は表 11 に示されている。

5 果実中の主要成分は未変化のペンチオピラドであり、散布 21 日後の未変化の  
6 ペンチオピラドの残存量は 22.7~38.4%TRR (0.005~0.108 mg/kg) であった。  
7 代謝物として A-3、A-5、A-11、A-12、A-13 及び A-11 抱合体が検出されたが、  
8 いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 4)

10 表 11 各部における総残留放射能 (mg/kg)

| グループ | 用量   | 散布 14 日後 | 散布 21 日後 |      |      |      |
|------|------|----------|----------|------|------|------|
|      |      | 果実部      | 果実部      | 葉部   | 茎部   | 根部   |
| I    | 慣行量  | 0.01     | 0.02     | 0.65 | 0.25 | 0.01 |
|      | 5 倍量 | 0.46     | 0.28     | 4.84 | 1.17 | 0.05 |
| II   | 慣行量  | 0.02     | 0.02     | /    | /    | /    |
|      | 5 倍量 | 0.29     | 0.10     | /    | /    | /    |

11 / : 試料採取せず

### 13 (3) キャベツ

14 [pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを 200 g ai/ha (慣行量散  
15 布区) 及び 1,000 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でキャベツ (品種 : Dutch Round  
16 cabbage) に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 21 日後に  
17 地上部及び根部を採取した。

18 慣行量散布区及び 5 倍量散布区の各部における総残留放射能は表 12 に示され  
19 ている。

20 キャベツの地上部での主要成分は未変化のペンチオピラドであり、20.4~  
21 34.0%TRR (0.10~0.88mg/kg) 検出された。主要代謝物として A-11 抱合体が  
22 11.0~14.1%TRR (0.07~0.28 mg/kg) 、A-3 が 10.4~10.7%TRR (0.05~0.27  
23 mg/kg) 、A-5 が 4.6~9.9%TRR (0.05 ~0.12 mg/kg) 検出された。根部では、  
24 未変化のペンチオピラドの残存量は 10%TRR 未満であり、主要代謝物として A-5  
25 が 26.3~30.0%TRR (0.01~0.04mg/kg) 、A-11 抱合体が 4.2~10.5%TRR (0.002  
26 ~0.005 mg/kg) 検出された。(参照 5)

28 表 12 各部における総残留放射能 (mg/kg)

| 慣行量散布区 |      |      |      | 5 倍量散布区 |      |      |      |
|--------|------|------|------|---------|------|------|------|
| 地上部*   | 外葉部  | 結球部  | 根部   | 地上部*    | 外葉部  | 結球部  | 根部   |
| 0.48   | 1.41 | 0.05 | 0.02 | 2.58    | 7.93 | 0.16 | 0.12 |

29 \* : 外葉部+結球部重量に対するペンチオピラド換算濃度

1 植物におけるペンチオピラドの主要代謝経路はペンチオピラドの側鎖アルキ  
2 ル基の酸化(A-11の生成)、それに続く抱合化、チオフェン環の酸化(A-12、A-13  
3 の生成)及びチオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解(A-3、  
4 A-5、A-2の生成)が考えられた。(参照3、4、5)

### 6 3. 土壌中運命試験

#### 7 (1) 好氣的土壌中運命試験

8 [pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラドを、埴壤土(畑土壌:長  
9 野)に1.49 mg/kg 乾土(最大有効成分投下量1,500 g ai/ha相当量)となるよう  
10 に添加し、25°Cの恒温器内(暗所)で196日間インキュベートする好氣的土壌中  
11 運命試験が実施された。

12 ペンチオピラドは好氣的畑条件下で比較的緩やかに分解され、推定半減期は  
13 130~139日であった。主要分解物はA-3、A-4、A-12及びA-13であった。二酸  
14 化炭素が処理後196日で15.7~19.2% TAR生成した。その他に10% TARを超え  
15 る分解代謝物は無く、A-4が最大で7.16% TAR(処理140日後)に達したが、そ  
16 の後減少した。上路専門委員修文

17 ペンチオピラドの好氣的土壌における主要分解経路としては、チオフェン環の  
18 酸化(A-12、A13の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加  
19 水分解(A-3、A-5の生成)、ピラゾール環のメチル基の脱離(A-4の生成)、  
20 最終的には二酸化炭素等の揮発性成分に分解する経路が考えられた。(参照6)

#### 22 (2) 土壌吸着試験

23 4種類の国内土壌(砂丘未熟土:宮崎、黒ボク土:埼玉及び茨城、灰色低地土:  
24 栃木)を用いて土壌吸着試験が実施された。

25 ペンチオピラドの土壌における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.56~20.5、有  
26 機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 371~522 であった。(参照7)

### 28 4. 水中運命試験

#### 29 (1) 加水分解試験

30 ペンチオピラドを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホ  
31 ウ酸緩衝液) の各緩衝液に 25 mg/L となるように加えた後、50±0.5°C で 5 日間  
32 インキュベートして加水分解試験が実施された。

33 ペンチオピラドの 5 日後の加水分解は 10% 未満であり、代表的な環境条件  
34 (25°C) での半減期は 1 年以上になると推定された。ペンチオピラドは本条件下  
35 で安定と考えられた。(参照8)

#### 37 (2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水)

38 ペンチオピラドを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2.02 mg/L となるように加えた  
39 後、25°C で 15 日間キセノン光照射(測定波長:300~400 nm、光強度:19.3 W/m<sup>2</sup>)

1 を行い、緩衝液中の光分解試験が実施された。また、ペンチオピラドを滅菌自然  
2 水（河川水：福岡）に 50 mg/L となるように加えた後、25℃で 14 日間キセノン  
3 光照射（測定波長：300～400 nm、光強度：38.4 W/m<sup>2</sup>）を行い、自然水中の光  
4 分解試験も実施された。

5 pH 7 の緩衝液中及び自然水中のいずれにおいても、ペンチオピラドの初期濃  
6 度からの減衰は認められなかった。ペンチオピラドは緩衝液中及び自然水中で安  
7 定であり、光分解性は認められなかった。（参照 9、10）

## 8 5 . 土壌残留試験

9 火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・軽埴土（愛知）を用いて、ペンチオピラ  
10 ド及び分解物 A-4 を分析対象化合物とした畑地状態における土壌残留試験（容器内  
11 及び圃場）が実施された。

12 結果は表 13 に示されている。推定半減期は、ペンチオピラドとして 6～85 日、  
13 ペンチオピラドと分解物の合計としては、6～190 日であった。（参照 11）

14 表 13 土壌残留試験成績（推定半減期）

| 試験    | 濃度*          | 土壌       | ペンチオピラド | ペンチオピラド+分解物 |
|-------|--------------|----------|---------|-------------|
| 容器内試験 | 1.5 mg/kg    | 火山灰土・軽埴土 | 85 日    | 190 日       |
|       |              | 洪積土・軽埴土  | 14 日    | 60 日        |
| 圃場試験  | 1.4 kg ai/ha | 火山灰土・軽埴土 | 63 日    | 74 日        |
|       |              | 洪積土・軽埴土  | 6 日     | 6 日         |

15 ※：容器内試験で純品、圃場試験で水和剤を使用

## 16 6 . 作物残留試験

17 穀類、野菜及び果実等を用いて、ペンチオピラド、代謝物 A-3、A-5 及び A-11  
18 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

19 国内での試験結果については別紙 3、海外での試験結果については別紙 4 に示さ  
20 れている。上路専門委員修文

21 国内での可食部におけるペンチオピラドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫  
22 したリーフレタス（茎葉）の 13.8 mg/kg であった。可食部における各代謝物の最  
23 大残留値は、A-3 では最終散布 14 日後のおうとう（果実）の 0.05 mg/kg、A-5 で  
24 最終散布 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では最終散布 21 日後のブドウ  
25 （果実）の 0.11 mg/kg であった。（参照 12、81）

26 海外でのペンチオピラドの最大残留値は、最終散布当日に収穫したからしな（茎  
27 葉）の 30 mg/kg であった。（参照 90）

28 別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、ペンチオピラド（親化合物のみ）を暴露評  
29 価対象化合物とした農産物からの推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 5 参照）。  
30 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ペンチ  
31

1 オピラドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理  
2 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。

3  
4  
5

表 14 食品中より摂取されるペンチオピラドの推定摂取量

|  | 国民平均<br>(体重：53.3 kg) | 小児<br>(体重：15.8 kg) | 妊婦<br>(体重：55.6 kg) | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重：54.2 kg) |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| 摂取量<br>( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) | 149                  | 82.6               | 128                | 137                         |

6  
7  
8  
9  
10  
11

## 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 15 に示されて  
いる。(参照 13)

表 15 一般薬理試験概要

| 試験の種類         | 動物種                     | 動物数<br>匹/群 | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)* | 無作用量<br>(mg/kg 体重)          | 作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要         |  |
|---------------|-------------------------|------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|--|
| 中枢<br>神経<br>系 | 一般状態<br>(Irwin 法)       | マウス        | 雄 3<br>雌 3                   | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 雄：2,000<br>雌：600  | 雄：—<br>雌：2000 | 雌の2,000 mg/kg<br>体重で軽度な沈<br>静化、歩行失調及<br>び体温低下感覚            |
|               | 一般状態<br>(機能観察総<br>合評価法) | ラット        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 600               | 2,000         | 2,000 mg/kg 体重<br>で覚醒状態の軽<br>度低下、移動性の<br>軽度減少及び体<br>温の低下傾向 |
|               | 自発運動量                   | ラット        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 2,000             | —             | 投与による影響なし  |
|               | 電撃痙攣                    | マウス        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 2,000             | —             | 投与による影響なし  |
| 循環<br>器系      | 血圧、心拍数                  | ラット        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 600               | 2,000         | 2,000 mg/kg 体重<br>で心拍数減少                                   |
| 腎機<br>能       | 尿量、尿中<br>電解質、<br>尿浸透圧   | ラット        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口) | 2,000             | —             | 投与による影響なし  |
| 血液<br>系       | 血液凝固、<br>溶血             | ラット        | 雄 5                          | 0、200、<br>600、2,000         | 2,000             | —             | 投与による影響なし  |

|  |  |  |  |      |  |  |  |
|--|--|--|--|------|--|--|--|
|  |  |  |  | (経口) |  |  |  |
|--|--|--|--|------|--|--|--|

\*: 溶媒として 0.5%CMC (カルボキシメチルセルロース) 水溶液を用いた。

-: 作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ペンチオピラド原体のラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験、並びに代謝物及び原体混在物のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 16 及び 17 に示されている。(参照 14~24)

表 16 急性毒性試験概要(原体)

| 動物種                   | 投与経路 | LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                          |
|-----------------------|------|-----------------------------|--------|----------------------------------|
|                       |      | 雄                           | 雌      |                                  |
| Wistar ラット<br>雌雄各 3 匹 | 経口   | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                        |
| Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | 経皮   | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                        |
| Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | 吸入   | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 自発運動低下、円背位、被毛粗剛、脱毛、体重減少<br>死亡例なし |
|                       |      | >5.67                       | >5.67  |                                  |

表 17 急性毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

| 代謝物及び<br>原体混在物 | 動物種             | 投与経路 | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg 体重) | 観察された症状                                      |
|----------------|-----------------|------|--------------------------------|--|
| A-3<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2,000 | 自発運動低下、振戦、間代性痙攣、腹臥、横臥<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡 |
| A-4<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| A-5<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| A-11<br>(代謝物)  | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| 原体混在物②         | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2,000 | 自発運動低下、腹臥、横臥<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡          |
| 原体混在物③         | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 自発運動低下<br>死亡例なし                              |
| 原体混在物④         | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| 原体混在物⑤         | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 自発運動低下<br>死亡例なし                              |

1 (2) 急性神経毒性試験（ラット）

2 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、125、500 及び  
3 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

4 2,000 mg/kg 体重投与群において体重増加抑制が認められたが、統計学的な有  
5 意差はなかった。

6 ハンドリング時観察において、2,000 mg/kg 体重投与群雄及び 500 mg/kg 体重  
7 以上投与群雌に体幹筋緊張低下及び取扱いに対する反応低下が認められた。

8 オープンフィールド内観察において、2,000 mg/kg 体重投与群雄及び 500  
9 mg/kg 体重以上投与群雌に歩行の異常、500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に円背位、  
10 2,000 mg/kg 体重投与群雌に振戦及び咀嚼行動が、2,000 mg/kg 体重投与群雌に  
11 緩徐呼吸が認められた。

12 試験 1 日目の機能検査において、500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に体温低下が  
13 認められたほか 500 mg/kg 体重以上投与群雄に着地開脚幅の有意な増加が、同群  
14 雌で増加傾向が認められた。

15 500 mg/kg 体重以上投与群雄及び 2,000 mg/kg 体重投与群雌に接近及び接触反  
16 応に対する無反応が、2,000 mg/kg 体重雄に尾ばさみ反応に対する反応低下が認  
17 められた。

18 500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で有意な自発運動量の低下が認められた。

19 本試験において 500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に円背位、体温低下及び自発運  
20 動量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考え  
21 られた。（参照 57）

22  
23 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

24 NZW ウサギ（雌）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼  
25 に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

26 Hartley モルモット（雌）を用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施  
27 された。皮膚感作性は陰性であった。（参照 25～27）

28  
29 10. 亜急性毒性試験

30 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

31 Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群と最高用量投与群は一群雌雄各 20  
32 匹）を用いた混餌（原体：0、40、100、250 及び 625 mg/kg 体重/日：平均検体  
33 摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

34 また、投与 13 週時に全動物を対象として、Irwin screen test の変法により機  
35 能観察総合検査が実施された。対照群及び最高用量投与群の一群雌雄各 10 匹に  
36 ついては、90 日間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。

37  
38 表 18 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日) | 40 | 100 | 250 | 625 |
|-----------------|----|-----|-----|-----|
|                 |    |     |     |     |

|                         |   |      |      |     |     |
|-------------------------|---|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 39.8 | 99.9 | 248 | 660 |
|                         | 雌 | 39.7 | 99.8 | 250 | 663 |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

625 mg/kg 体重/日投与群の雄では、試験期間を通して体重増加抑制がみられ、試験 91 日に 1 例が死亡した。死亡した雄には死亡発見前に非協調運動、努力性呼吸、被毛粗剛及び状態不良が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量<sup>2</sup>増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日（雄：39.8 mg/kg 体重/日、雌：39.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 19 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見 松本専門委員修正

| 投与群                     | 雄   | 雌  |
|-------------------------|---|--|
| 625<br>mg/kg 体重/日       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 1 例（投与終了後）</li> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び MCH 減少、PT 延長</li> <li>・T.Chol、GGT 及び ALP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・脾絶対重量減少及び</li> <li>・対脳重比<sup>3</sup>減少</li> <li>・腎、精巣、精巣上体比重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化、肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・GGT、TG 及び ALP 増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対重量、及び比重量及び減少</li> <li>・対脳重比減少</li> <li>・肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul> |
| 250<br>mg/kg 体重/日<br>以上 |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、APTT 延長</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化</li> </ul>   |
| 100<br>mg/kg 体重/日<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCHC 減少、APTT 延長</li> <li>・リン脂質増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>  |
| 40<br>mg/kg 体重/日        | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

【松本専門委員より】

「・対脳重量比減少」について、「・」があるので独立した所見に見受け、臓器が不明瞭に思いました。内容的には、脾臓なので、「・脾絶対重量及び対脳重比減少」としてはどうでしょうか。これまでこの書き方でしたらスルーしてください。

【事務局より】

松本先生のご意見を踏まえ、修正しました。

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

<sup>3</sup> 脳重量に比した重量を対脳重比という（以下同じ）。

1  
2 **(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）**

3 ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び  
4 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性  
5 毒性試験が実施された。

6  
7 **表 20 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量**

| 投与群 (mg/kg 体重/日)        |   | 30   | 100 | 300 | 1,000 |
|-------------------------|---|------|-----|-----|-------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 29.5 | 100 | 299 | 997   |
|                         | 雌 | 30.7 | 102 | 306 | 1,030 |

8 各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

9 100 mg/kg 体重/日以上投与群において、雄の平均体重が投与期間を通じて低  
10 く、検体投与に関連する可能性が示唆されたが、統計学的有意差は認められな  
11 かったことから毒性学的意義のある影響とは考えられなかった。

12 血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC、雌で RBC 及  
13 び Hb の有意な減少がみられ、この貧血所見は検体投与に起因する変化と考えら  
14 れた。

15 血液生化学的検査において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、尿素窒素  
16 の有意な増加が観察されたが、用量相関性がみられず、腎臓に尿素窒素増加の原  
17 因とみなされる組織学的変化がみられなかったことから、これは偶発所見と考え  
18 られた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、Alb 減少と Glob 増加の傾向がみ  
19 られ、A/G 比が有意に低下した。この変化は用量設定試験の 300 及び 1,000  
20 mg/kg 体重/日投与群で観察された血漿中蛋白の変化と類似するため、検体投与  
21 に起因する変化と考えられた。

22 本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量増加が認め  
23 られたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日（雄：100 mg/kg 体重/日、  
24 雌：102 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 29）

25  
26 **表 21 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見**

| 投与群              | 雄  | 雌   |
|------------------|--|---|
| 1,000 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>  |
| 100 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

1  
2 **( 3 ) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**

3 ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 30,000  
4 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施さ  
5 れた。

6  
7 表 22 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 300 ppm | 3,000 ppm | 30,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 8.01    | 76.7      | 811        |
|                         | 雌 | 8.18    | 80.9      | 864        |

8  
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。

10 血液学的検査において、投与 7 週時に 30,000 ppm 投与群の雌雄及び 3,000  
11 ppm 投与群の雌で APTT の短縮がみられ、検体投与に起因する変化である可能  
12 性が考えられたが、一般に APTT 短縮のもつ毒性学的意義は不明である。また、  
13 投与 7 週及び 13 週時に 30,000 ppm 投与群の雌で MCHC の低下がみられたが、  
14 Ht、Hb、RBC には変化がみられず、毒性学的意義は小さいと考えられた。

15 血液生化学的検査において、30,000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil 及び ALP の有  
16 意な増加、T.Chol の増加傾向、さらに雄では TG の増加傾向、雌では TG 及び  
17 GGT の有意な増加が認められた。同群では肝絶対・比重量増加及びび慢性肝細  
18 胞肥大が確認されていることから、これらの検査項目の変化は肝機能障害を反映  
19 しているものと考えられた。さらに A/G 比低下（雌では低下傾向）を伴う Alb  
20 減少も認められた。

21 本試験において、30,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認めら  
22 れたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：76.7 mg/kg 体重/日、雌：80.9  
23 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

24  
25 表 23 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄   | 雌  |
|--------------|---|--|
| 30,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ T.Bil 及び ALP 増加</li> <li>・ Alb 減少、A/G 比低下</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ T.Bil、ALP、TG 及び GGT 増加</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> </ul> |
| 3,000 ppm 以下 | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

26  
27 **( 4 ) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 A-5、ラット）**

28 Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：0、100、300 及  
29 び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 その結果、いずれの投与群においても検体投与の影響と考えられる毒性所見は  
2 認められなかったため、本試験における無毒性量は、雌雄とも、本試験の最高投  
3 与量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 64)

#### 5 (5) 90 日間亜急性毒性試験(代謝物 A-4、ラット)

6 Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、1,000、4,000 及  
7 び 16,000 ppm:平均検体摂取量は表 24 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試  
8 験が実施された。

11 表 24 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群(ppm)                |   | 1,000 | 4,000 | 16,000 |
|-------------------------|---|-------|-------|--------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 66.4  | 258   | 1,040  |
|                         | 雌 | 76.9  | 306   | 1,200  |

12 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

13 本試験において、16,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で前肢握力  
14 低下等が認められたため、無毒性量は、雌雄とも 4,000 ppm(雄:258 mg/kg 体  
15 重/日、雌:306 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 65)

18 表 25 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群             | 雄  | 雌   |
|-----------------|--|---|
| 16,000 ppm      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下<sup>§</sup></li> <li>・Ht、網状赤血球、総白血球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び大型非染色球数減少</li> <li>・ALP 及び AST 増加</li> <li>・尿タンパク質増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・前肢握力低下</li> <li>・Ht 低下</li> </ul> |
| 4,000 ppm<br>以下 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

19 <sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

#### 21 (6) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

22 SD ラット(一群雌雄 10 匹)を用いた混餌(原体:0、10、40、160 及び 640  
23 mg/kg 体重/日:平均検体摂取量は表 26 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒  
24 性試験が実施された。

26 表 26 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日) |   | 10   | 40   | 160 | 640 |
|-----------------|---|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量         | 雄 | 11.0 | 43.8 | 177 | 712 |

|              |   |      |      |     |     |
|--------------|---|------|------|-----|-----|
| (mg/kg 体重/日) | 雌 | 10.7 | 42.5 | 170 | 686 |
|--------------|---|------|------|-----|-----|

640 mg/kg 体重/日投与群雄で有意な体重増加抑制、160 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制傾向が認められた。

本試験において、640 mg/kg 体重/日投与群雄及び 160 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 160 mg/kg 体重/日 (177 mg/kg 体重/日)、雌で 40 mg/kg 体重/日 (42.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 58)

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体:0、6.25、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日:平均検体摂取量は表 27 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日)         |   | 6.25 | 25   | 100  | 400 |
|-------------------------|---|------|------|------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 6.21 | 24.9 | 98.8 | 397 |
|                         | 雌 | 6.26 | 24.9 | 100  | 401 |

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄のみに、体重増加抑制及び相対摂餌量<sup>4</sup>の増加が認められた。検体投与による摂餌量への影響は認められず、この相対摂餌量の増加は体重増加量の減少を反映したものと考えられた。血液学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に好酸球数及び単球数の有意な増加がみられたが、WBC 及び白血球百分比への影響がなかったことから、これらの変化は毒性学的意義に乏しいと考えられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日 (24.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 28 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群            | 雄  | 雌  |
|----------------|--|--|
| 400 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 相対摂餌量増加</li> <li>・ APTT 延長、PT 延長(26 週)</li> <li>・ PT 短縮(52 週)、Retic 減少</li> <li>・ Hb、MCV、MCH、MCHC 減少</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT、PT 延長</li> <li>・ MCV、MCH 減少</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ GGT 増加、Glc 減少</li> <li>・ 副腎び漫性球状帯肥大</li> </ul> |

<sup>4</sup> 相対摂餌量(g/kg)={摂餌量(g)/体重(g)}×1000

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
|                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol、リン脂質、ALP 増加</li> <li>・GGT 増加、Glc 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化、腫大、単細胞壊死</li> <li>・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞肥大</li> </ul>   |
| 100 mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・HDW 増加</li> <li>・T.Chol、リン脂質増加</li> <li>・TP、Glob 増加</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・副腎皮質（束状帯）脂肪空胞化</li> <li>・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大</li> </ul> |
| 25 mg/kg 体重/日 以下  | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

## (2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、310、2,150 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

| 投与群                     |   | 310 ppm | 2,150 ppm | 15,000 ppm |
|-------------------------|---|---------|-----------|------------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 7.91    | 54.4      | 461        |
|                         | 雌 | 8.10    | 56.6      | 445        |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

いずれの群でも死亡例は認められなかった。

15,000 ppm 投与群の雌では、体重増加抑制傾向及び肝絶対・比重量の増加傾向が認められた。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、2,150 ppm 以上投与群の雌で ALP の増加が認められたので、無毒性量は雄で 2,150 ppm (54.4 mg/kg 体重/日)、雌で 310 ppm (8.10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 32）

表 30 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

| 投与群        | 雄   | 雌   |
|------------|---|---|
| 15,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・ALP、GGT、T.Chol、TG 増加</li> <li>・ALT 増加（1 例）</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・ALT 増加（1 例）</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul> |

|           |   |  |
|-----------|---|--|
|           | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 肝、副腎絶対・比重量増加</li> <li>・ 腹水 (2 例)</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成 (3 例)</li> <li>・ 胆嚢炎 (1 例)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・ 胆嚢炎 (1 例)</li> </ul> |
| 2,150 ppm | 毒性所見なし  | ・ ALP 増加 (1 例)   |
| 310 ppm   |   | 毒性所見なし   |

1

## 2 (3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

3 Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、9、27、83 及び  
4 250 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間発がん性試  
5 験が実施された。

6

7

表 31 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群 (mg/kg 体重/日)        |   | 9    | 27   | 83   | 250 |
|-------------------------|---|------|------|------|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 9.06 | 27.0 | 83.4 | 252 |
|                         | 雌 | 9.11 | 27.4 | 83.2 | 253 |

8

9 各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 32、甲状腺濾胞細胞腺  
10 腫及び濾胞細胞癌の発生頻度は表 33 に示されている。

11 検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

12 9 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄において、慢性腎症の発生頻度が有意に  
13 増加した。慢性腎症と関連のある病変として、尿細管好塩基性化、間質性線維症、  
14 腎盂炎又は糸球体硬化症が全投与群の雄に認められたが、これら全ての病変の発  
15 生頻度に有意な増加がみられたのは 250 mg/kg 体重/日投与群のみであった。

16 腫瘍性病変として、250 mg/kg 体重/日投与群の最終計画殺動物の雄において、  
17 甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。同群の全雄動物における発生  
18 頻度 (18.4%) には有意差はみられず、前がん病変の増加も観察されなかったが、  
19 雄の Wistar ラットの背景データ (濾胞細胞腺腫 : 0~14.3%、濾胞細胞癌 : 0~  
20 6%) を上回っており、投与の影響と考えられた。同群の雄では肝比重量増加及  
21 び肝細胞肥大が認められ、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。したがって、250  
22 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、UDPGT  
23 が誘導され [14. (1)]、甲状腺ホルモンが低下したことに対するネガティブフィー  
24 ドバックによる二次的な影響と考えられた。本試験において、83 mg/kg 体重/  
25 日以上投与群の雄に門脈周囲性肝細胞脂肪変性が、雌に体重増加抑制が認められ  
26 たので、無毒性量は雌雄とも 27 mg/kg 体重/日 (雄 : 27.0 mg/kg 体重/日、雌 :  
27 27.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本検体は雄ラットにおいて 250 mg/kg  
28 体重/日の用量で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた。(参

照 33)

表 32 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

| 投与群             | 雄   | 雌  |
|-----------------|---|--|
| 250 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝比重量増加</li> <li>肝小葉像明瞭、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>慢性腎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>副腎限局性脂肪化</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、脂肪化</li> <li>肺間質性炎症</li> </ul> |
| 83 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>門脈周囲性肝細胞脂肪変性</li> </ul>                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>   |
| 27 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし  | 毒性所見なし   |

表 33 甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度

| 性別                  |        | 雄  |    |    |    |     | 雌  |    |    |    |     |
|---------------------|--------|----|----|----|----|-----|----|----|----|----|-----|
| 投与群 (mg/kg 体重/日)    |        | 0  | 9  | 27 | 83 | 250 | 0  | 9  | 27 | 83 | 250 |
| 最終<br>計画<br>殺<br>動物 | 検査動物数  | 37 | 41 | 37 | 34 | 34  | 38 | 35 | 39 | 43 | 37  |
|                     | 濾胞細胞腺腫 | 3  | 1  | 5  | 2  | 9*  | 3  | 1  | 2  | 0  | 0   |
|                     | 濾胞細胞癌  | 2  | 1  | 0  | 0  | 3   | 0  | 0  | 1  | 0  | 1   |
|                     | 腺腫+癌   | 5  | 2  | 5  | 2  | 10  | 3  | 1  | 3  | 0  | 1   |
| 全<br>動物             | 検査動物数  | 50 | 50 | 48 | 49 | 49  | 50 | 50 | 49 | 50 | 48  |
|                     | 濾胞細胞腺腫 | 3  | 1  | 6  | 2  | 9   | 3  | 1  | 2  | 0  | 0   |
|                     | 濾胞細胞癌  | 2  | 1  | 0  | 0  | 3   | 0  | 0  | 1  | 0  | 1   |
|                     | 腺腫+癌   | 5  | 2  | 6  | 2  | 10  | 3  | 1  | 3  | 0  | 1   |

Fisher の直接確率計算法、\* : p<0.05

( 4 ) 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、20、60、200 及び 600 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 34 参照 ) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 マウス 18 か月間発がん性試験の平均検体摂取量

| 投与群 (mg/kg 体重/日)        |   | 20   | 60   | 200 | 600 |
|-------------------------|---|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 19.9 | 59.8 | 200 | 602 |
|                         | 雌 | 20.0 | 60.3 | 201 | 604 |

各投与群で認められた毒性所見 ( 非腫瘍性病変 ) は表 35、肝細胞腺腫及び肝

1 細胞癌の発生頻度は表 36 に示されている。  
 2 検体投与による死亡数の増加は認められなかった。  
 3 腫瘍性病変として、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、肝細胞腺腫  
 4 の発生頻度が増加した。  
 5 本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺濾胞上皮細胞  
 6 肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日(雄: 59.8 mg/kg  
 7 体重/日、雌: 60.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本検体は雄マウスにお  
 8 いて 200 mg/kg 体重/日以上の用量で肝臓に対する発がん性を有するものと考え  
 9 られた。(参照 34)

10 表 35 マウス 18 か月間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

| 投与群              | 雄   | 雌   |
|------------------|---|---|
| 600 mg/kg 体重/日   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺コロイド変性、濾胞上皮細胞褐色色素沈着</li> <li>・肺胞内泡沫細胞集簇</li> </ul> |
| 200 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大、コロイド変性</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>  |
| 60 mg/kg 体重/日以下  | 毒性所見なし  | 毒性所見なし  |

11

12 表 36 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

| 性別               |       | 雄  |    |    |     |     | 雌  |    |    |     |     |
|------------------|-------|----|----|----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|
| 投与群 (mg/kg 体重/日) |       | 0  | 20 | 60 | 200 | 600 | 0  | 20 | 60 | 200 | 600 |
| 最終計<br>画殺<br>動物  | 検査動物数 | 36 | 32 | 34 | 31  | 34  | 42 | 42 | 41 | 40  | 42  |
|                  | 肝細胞腺腫 | 5  | 8  | 7  | 11* | 12* | 4  | 2  | 2  | 4   | 2   |
|                  | 肝細胞癌  | 1  | 1  | 1  | 4   | 2   | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   |
|                  | 腺腫+癌  | 6  | 9  | 8  | 13* | 13* | 4  | 2  | 2  | 4   | 2   |
| 全動物              | 検査動物数 | 52 | 52 | 52 | 52  | 52  | 52 | 52 | 52 | 52  | 52  |
|                  | 肝細胞腺腫 | 7  | 13 | 10 | 13  | 15* | 4  | 2  | 2  | 4   | 2   |
|                  | 肝細胞癌  | 2  | 1  | 1  | 5   | 6   | 0  | 0  | 0  | 0   | 0   |
|                  | 腺腫+癌  | 9  | 14 | 11 | 15  | 19* | 4  | 2  | 2  | 4   | 2   |

13 Fisher の直接確率計算法、\* :  $p \leq 0.05$

14

## 1 12 . 生殖発生毒性試験

## 2 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

3 Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び  
4 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施さ  
5 れた。

6 7 8 9 10 表 37 ラット繁殖試験の平均検体摂取量

| 投与群                       |                | 200 ppm | 1,000 ppm | 5,000 ppm |     |
|---------------------------|----------------|---------|-----------|-----------|-----|
| 検体摂取量<br>(mg/kg 体重/<br>日) | P              | 雄       | 11.0      | 54.0      | 278 |
|                           |                | 雌       | 18.1      | 90.5      | 439 |
|                           | F <sub>1</sub> | 雄       | 12.8      | 64.2      | 340 |
|                           |                | 雌       | 19.0      | 95.6      | 480 |

11 各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

12 親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、肝及び副腎の病理  
13 組織学的変化を伴う重量増加が認められた。5,000 ppm 投与群の雌雄で性成熟  
14 （包皮分離及び膈開口）完了日齢の遅延がみられ、F<sub>1</sub> 雄の包皮分離完了の平均日  
15 齢に有意差が認められた。しかし、いずれの性においても性成熟が完了した時点  
16 での体重に差はみられず、性成熟完了日齢の遅延は、この群の投与開始時におけ  
17 る低体重と密接に関連していることが示唆された。

18 児動物では、5,000 ppm 投与群において哺育 0 日（出生時）の平均体重は対照  
19 群の値と同様であったが、哺育期間中の体重増加量が雌雄ともに減少し、哺育 4  
20 日又は 14 日以降の平均体重は有意に低かった。

21 本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等  
22 が、児動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄に低体重が認められたので、無毒性量  
23 は親動物の雌雄で 200 ppm（P 雄：11.0 mg/kg 体重/日、P 雌：18.1 mg/kg 体重  
24 /日、F<sub>1</sub> 雄：12.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：19.0 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で  
25 1,000 ppm（P 雄：54.0 mg/kg 体重/日、P 雌：90.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：64.2  
26 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：95.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対す  
27 る影響は認められなかった。（参照 35）  
28  
29

30 表 38 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

| 投与群    |              | 親：P、児：F <sub>1</sub>  |                      | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub> |                 |
|--------|--------------|-----------------------|----------------------|------------------------------------|-----------------|
|        |              | 雄                     | 雌                    | 雄                                  | 雌               |
| 親<br>動 | 5,000<br>ppm | ・肝、副腎、甲状腺<br>絶対・比重量増加 | ・肝絶対重量増加<br>・副腎及び甲状腺 | ・包皮分離日齢遅延<br>・肝、副腎比重量              | ・肝、副腎絶対重量<br>増加 |

|     |              |                             |  |                                     |   |
|-----|--------------|-----------------------------|--|-------------------------------------|---|
| 物   |              | ・小葉中心性肝細胞肥大<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | 絶対・比重量増加<br>・小葉中心性肝細胞肥大<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大<br>・副腎皮質細胞肥大 | 増加<br>・精巣、精巣上体比重量増加<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 | ・甲状腺絶対・比重量増加<br>・小葉中心性肝細胞肥大<br>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 |
|     | 1,000 ppm 以上 | ・体重増加抑制                     | ・体重増加抑制<br>・肝比重量増加                                   | ・体重増加抑制                             | ・体重増加抑制<br>・肝、副腎比重量増加<br>・副腎皮質細胞肥大          |
|     | 200 ppm      | 毒性所見なし                      |  |                                     |   |
| 児動物 | 5,000 ppm    | ・低体重(哺育 4 日以降)              | ・低体重(哺育 4 日以降)                                       | ・低体重(哺育 14 日以降)                     | ・低体重(哺育 14 日以降)                             |
|     | 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし                      |  |                                     |   |

1

2 **( 2 ) 発生毒性試験 ( ラット )**

3 Wistar ラット ( 一群雌 22 匹 ) の妊娠 6~19 日に強制経口 ( 原体 : 0、62.5、  
4 250 及び 1,000 mg/kg 体重/日 ) 投与して発生毒性試験が実施された。

5 1,000 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に妊娠初期の体重増加抑制及び摂餌量の  
6 減少、妊娠子宮重量の減少が、胎児に着床後胚・胎児死亡数の増加、生存胎児数  
7 ( 雌 ) の減少が認められた。

8 全ての検体投与群において軽度内臓異常を示す胎児の発生頻度が有意に高か  
9 ったが、これらの頻度は背景データの範囲内あるいは近傍であり、用量相関性も  
10 みられなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

11 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎  
12 児に着床後胚・胎児死亡数の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎  
13 児とも 250 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。

14 ( 参照 36 )

15

16 **( 3 ) 発生毒性試験 ( ウサギ )**

17 NZW ウサギ ( 一群雌 24 匹 ) の妊娠 6~28 日に強制経口 ( 原体 : 0、25、75  
18 及び 225 mg/kg 体重/日 ) 投与して発生毒性試験が実施された。

19 225 mg/kg 体重/日投与群で、母動物 1 例が顕著な摂餌量の減少及び体重減少  
20 を示した後、妊娠 26 日に流産したため切迫と殺された。胎児には低体重 ( 雌で  
21 12.1%減、雄で 7.8%減 ) が認められた。

22 本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流産等が、胎児に低体  
23 重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 75 mg/kg 体重/日と考えら

れた。催奇形性は認められなかった。(参照 37)

#### (4) 発達神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 22 匹)の母動物には交配 6 日後から哺育 6 日まで、児動物には 7 日齢から 20 又は 21 日齢まで強制経口(原体:0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日)投与し、発達神経毒性試験が実施された。

児動物においては、250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群で肛門周囲部の黄色/褐色/赤色の汚れが認められた。出生後 4 日目まで、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制が認められた。

機能観察総合検査(FOB)において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦が 21 日齢の検査時に認められたが、35 日齢では認められなかった。250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌において自発運動量に軽度の増加が 17 日齢に認められたが、その他の観察時期では認められなかった。

Morris 水迷路試験及び病理組織学的検査における検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量低下が認められ、250 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で肛門周囲部の汚れが認められたので、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 63)

### 13. 遺伝毒性試験

ペンチオピラド(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肺線維芽細胞(CHL)を用いた *in vitro* 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、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験が実施された。試験結果は表 39 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られた。しかし、この染色体異常は強い細胞毒性がみられる濃度(細胞増殖抑制率が 50%以上の濃度)でのみ増加しており、マウスの小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

表 39 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<br>(参照 39) | <i>B. subtilis</i><br>H-17、M-45 株                       | 177~22,650 µg/ディスク(-S9)<br>88.5~11,325 µg/ディスク<br>(+S9) | 陰性 |
|                 | 復帰突然変異試験<br>(参照 38) | <i>S. typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株 | 2.34~600 µg/プレート<br>(+/-S9)                             | 陰性 |

|                          |                            |   |  |    |
|--------------------------|----------------------------|---|--|----|
|                          |                            | <i>E.coli</i> WP2uvrA 株                     | 37.5~1,200 µg/プレート (+/-S9)                     | 陰性 |
|                          | 染色体異常試験 (参照 40)            | チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL)                     | 52.4~160 µg/mL (-S9)<br>81.9~250 µg/mL (+S9)   | 陽性 |
|                          | 遺伝子突然変異試験 (参照 41)          | マウスリンフォーマ細胞 L5178Y tk <sup>+/+</sup> 3.7.2C | 6.18~75.0 µg/mL (-S9)<br>4.32~52.5 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo/ in vitro</i> | 不定期 DNA 合成 (UDS)試験 (参照 43) | SD ラット (一群雄 3~4 匹) 肝細胞                      | 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)                 | 陰性 |
| <i>in vivo</i>           | 小核試験 (参照 42)               | BDF <sub>1</sub> マウス (一群雄 5~6 匹) 骨髄細胞       | 500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)  | 陰性 |

注) +/-S9 : 謝活性化系存在下及び非存在下

1  
2  
3 原体混在物②、③、④及び⑤、主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 A-3 及  
4 び A-13、動物及び土壌由来の A-4 並びに動物及び植物由来の A-5 及び A-11 の細  
5 菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色  
6 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、若しくはラ  
7 ットを用いた腺胃及び肝臓での及びコメント試験アッセイが実施された。結果は表  
8 40 に示されている。本間専門委員修文

9 染色体異常試験において、代謝物 A-3 に代謝活性化系非存在下で陽性の結果が認め  
10 られ、遺伝子突然変異試験において、24 時間連続処理により代謝物 A-3 及び A-5  
11 に弱い陽性の結果が認められたが、小核試験において代謝物 A-3 及び A-5 はともに  
12 陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考え  
13 られた。(参照 44~51、66~78、88、89)

15 表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物) 本間専門委員修正

|                 | 代謝物及び<br>原体混在物 | 試験                      | 対象   | 処理濃度・投与量   | 結果 |
|-----------------|----------------|-------------------------|--|--|----|
| <i>in vitro</i> | A-3<br>(代謝物)   | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 49) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98, TA100,<br>TA1535,<br>TA1537 株<br><i>E.coli</i><br>WP2uvrA 株 | 313~5,000 µg/プレ-<br>ート (+/-S9)   | 陰性 |
|                 |                | 染色体異常試<br>験 (参照 69)     | チャイニーズハ<br>ムスター肺由来<br>線維芽細胞株<br>(CHL/IU 細<br>胞)  | 483~1,931 µg/mL<br>(+/-S9)<br>483~1,931 µg/mL<br>(-S9)<br>989~1,931 µg/mL<br>(-S9 ; 24 時間処理) | 陽性 |

|                 |              |                              |   |  |     |
|-----------------|--------------|------------------------------|---|--|-----|
|                 |              | 遺伝子突然変異試験 (参照 74)            | マウスリンフォーマ細胞<br>L5178Y <i>T#k<sup>+/+</sup></i><br>3.7.2C                            | 3.77~1,931 µg/mL (+/-S9)<br>3.77~1,931 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)                                       | 弱陽性 |
| <i>in vivo</i>  | A-3<br>(代謝物) | 小核試験 (参照 78)                 | BDF <sub>1</sub> マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~7 匹)   | 雄 : 125、250、500 mg/kg 体重<br>雌 : 250、500、1,000 mg/kg 体重<br>(強錐経口投与)<br>(24時間間隔で2回経口投与、最終投与24時間後に採取) | 陰性  |
|                 |              | コメット試験<br>子ッセイ<br>(参照 88、89) | SD ラット (腺胃及び肝臓) (一群雌雄各 5 匹)   | 125、187.5、375 mg/kg 体重<br>(2回強錐経口投与)   | 陰性  |
| <i>in vitro</i> | A-4<br>(代謝物) | 復帰突然変異試験 (参照 50)             | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 株<br><i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)  | 陰性  |
|                 |              | 染色体異常試験 (参照 68)              | チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞)  | 450~1,800 µg/mL (+/-S9)<br>450~1,800 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)   | 陰性  |
|                 |              | 遺伝子突然変異試験 (参照 73)            | マウスリンフォーマ細胞<br>L5178Y <i>T#k<sup>+/+</sup></i><br>3.7.2C                            | 1.76~1,800 µg/mL (+/-S9)<br>1.76~1,800 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)                                       | 陰性  |
| <i>in vitro</i> | A-5<br>(代謝物) | 復帰突然変異試験 (参照 44)             | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 株<br><i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株 | 156~5,000 µg/プレート (+/-S9)  | 陰性  |
|                 |              | 染色体異常試験 (参照 67)              | チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (V79 細胞)   | 500~2,000 µg/mL (+/-S9)<br>500~2,000 µg/mL (+/-S9)<br>500~2,000 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)              | 陰性  |
|                 |              | 遺伝子突然変異試験 (参照)               | マウスリンフォーマ細胞   | 3.79~1,941 µg/mL (+/-S9)   | 弱陽性 |

|                 |               |                         |   |   |  |
|-----------------|---------------|-------------------------|---|---|--|
|                 |               | 72)                     | L5178Y <i>T#k</i> <sup>+/+</sup><br>3.7.2C                            | 3.79~1,941 µg/mL<br>(-S9; 18 及び 28 時間<br>処理)  |  |
| <i>in vivo</i>  | A-5<br>(代謝物)  | 小核試験<br>(参照 77)         | BDF <sub>1</sub> マウス<br>(骨髄細胞)<br>(一群雄 5~6<br>匹)                      | 500、1,000、2,000<br>mg/kg 体重<br>(経口投与)<br>(24時間間隔で2回経口投<br>与、最終投与24時間後に<br>採取)                 | 陰性   |
| <i>in vitro</i> | A-11<br>(代謝物) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 51) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株 | 39~1250 µg/プレー<br>ト (+/-S9)   | 陰性   |
|                 |               |                         | <i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株                                    | 313~5,000 µg/プレー<br>ト (+/-S9)   |  |
|                 |               | 染色体異常試<br>験 (参照 70)     | チャイニーズハ<br>ムスター肺由来<br>細胞株<br>(CHL 細胞)                                 | 50~200 µg/mL<br>(+/-S9)<br>6.25~200 µg/mL<br>(-S9; 20 時間処理)<br>100~200 µg/mL<br>(+S9)         | 陰性   |
|                 |               |                         | 遺伝子突然変<br>異試験 (参照<br>75)  | マウスリンフォー<br>マ細胞<br>L5178Y <i>T#k</i> <sup>+/+</sup><br>3.7.2C                                 | 25~150 µg/mL (-S9)<br>25~250 µg/mL(-S9)<br>10~80 µg/mL (-S9;<br>24 時間処理)<br>10~250 µg/mL (+S9) |
| <i>in vitro</i> | A-13<br>(代謝物) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 66) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株 | 0.32~1,000 µg/プレー<br>ート (+/-S9)   | 陰性   |
|                 |               |                         | <i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株                                    | 31.3~1,000 µg/プレー<br>ート (+/-S9)   |  |
|                 |               | 染色体異常試<br>験 (参照 71)     | チャイニーズハ<br>ムスター肺由来<br>細胞株<br>(CHL 細胞)                                 | 10~45 µg/mL (-S9)<br>60~90 µg/mL (+S9)<br>2.5~15 µg/mL (-S9;<br>20 時間処理)<br>20~75 µg/mL (+S9) | 陰性   |
|                 |               |                         | 遺伝子突然変  | マウスリンフォー  | 10~70 µg/mL (-S9)  |

|                 |              |                         |  |  |    |
|-----------------|--------------|-------------------------|--|--|----|
|                 |              | 異試験 (参照 76)             | マ細胞<br>L5178Y <i>Tk<sup>+</sup></i><br>3.7.2C  | 10~90 µg/mL (+S9)<br>5~35 µg/mL (-S9;<br>24 時間処理)<br>10~100 µg/mL (+S9)                        |    |
| <i>in vitro</i> | (原体混在物<br>②) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 45) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株<br>-----<br><i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株 | 10~313 µg/プレート<br>(-S9)<br>39~1,250 µg/プレ<br>ート (+S9)<br>-----<br>39~1,250 µg/プレ<br>ート (+/-S9) | 陰性 |
|                 | (原体混在物<br>③) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 46) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株<br>-----<br><i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株 | 10~313 µg/プレート<br>(+/-S9)<br>-----<br>313~5,000 µg/プレ<br>ート (+/-S9)                            | 陰性 |
|                 | (原体混在物<br>④) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 47) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株<br>-----<br><i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株 | 10~313 µg/プレート<br>(+/-S9)<br>-----<br>313~5,000 µg/プレ<br>ート (+/-S9)                            | 陰性 |
|                 | (原体混在物<br>⑤) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 48) | <i>S.</i><br><i>typhimurium</i><br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株<br><i>E.coli</i><br>WP2 <i>uvrA</i> 株          | 156~5,000 µg/プレ<br>ート (+/-S9)  | 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) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

本試験は、ペンチオピラドの標的臓器は肝臓であることが推測されたため、本剤の肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞増殖能を検討する目的で実施された。

雄の Wistar ラット (一群 18 匹) にペンチオピラド (原体) を 0、100、1,000 及び 10,000 ppm (平均検体摂取量 : 0、6.47、66.7 及び 632 mg/kg 体重/日) の濃度で飼料に混入し、3、7 又は 14 日間にわたって混餌投与した。陽性対照として PB 1,000 ppm 及び CF 3,000 ppm 投与群を設け、同様の投与を行った。

10,000 ppm 投与群で、肝比重量の増加、肝臓の肥大及び暗調化が認められた。肝薬物代謝酵素測定では、いずれの投与群にもペルオキシソーム酵素活性には変

1 化はみられなかったが、10,000 ppm 投与群で PROD 及び UDPGT の上昇、  
 2 CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 蛋白含量の増加が認められた。1,000 ppm 投  
 3 与群においても、CYP2B1 及び CYP3A2 蛋白含量は増加傾向にあり、CYP4A1  
 4 蛋白含量は有意に増加した。細胞増殖活性検査では、10,000 ppm 投与群の投与  
 5 7 日後における PCNA 標識率が増加した。肝細胞間連絡蛋白測定として、肝臓の  
 6 凍結切片に肝細胞間のギャップ結合蛋白であるコネクシン 32 (Cx32) の免疫染  
 7 色を施し、Cx32 スポット数を計測した結果、対照群及び 10,000 ppm 投与群の  
 8 間で有意差は認められなかった。病理組織学的検査では、10,000 ppm 投与群で  
 9 投与 3、7 及び 14 日後の計画殺動物全例に小葉肝細胞肥大が観察され、滑面小胞  
 10 体の増生が確認された。

11 以上の結果から、ペンチオピラドは PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導剤であ  
 12 ること、雄ラットに混餌投与した場合、投与初期において肝細胞の増殖活性を亢  
 13 進することが示唆された。また、100 ppm 投与群では投与に関連した変化がみら  
 14 れなかったことから、ペンチオピラドの酵素誘導及び細胞増殖作用には閾値が存  
 15 在することが確認された。

16 (参照 52)

## 18 (2) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験(ラット)

19 ラットを用いた 2 年間発がん性試験において甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫の増加  
 20 が認められたため、ペンチオピラドの甲状腺機能への影響を評価し、投与後の回  
 21 復性について検討する目的で実施された。

22 Wistar ラット(一群雄 6 匹、回復群: 一群雄 6 匹)にペンチオピラドを 7 又  
 23 は 14 日間、混餌(原体: 0、400、4,000 及び 16,000 ppm: 平均検体摂取量は表  
 24 41 参照)投与し、甲状腺機能に対する作用及び回復試験が実施された。回復試  
 25 験においては、ペンチオピラドが 14 日間投与され、投与終了後 28 日間の回復期  
 26 間が設けられ、回復期間中は基礎飼料のみ与えられた。

27  
 28 表 41 甲状腺機能に対する影響及び回復試験における平均検体摂取量

| 投与群(ppm)                |     | 400  | 4,000 | 16,000 |
|-------------------------|-----|------|-------|--------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 投与群 | 37.5 | 374   | 1,450  |
|                         | 回復群 | 38.1 | 368   | 1,460  |

29  
 30 16,000 ppm 投与群に有意な体重減少が認められ、回復期間の 1 週間目まで持  
 31 続した。また、投与 7 日目に同群において有意な摂餌量の低下が認められ、回復  
 32 群では低下傾向が認められた。

33 16,000 ppm 投与群において、血清中 T4 の有意な低値が認められ、試験 7 日  
 34 目に TSH の有意な高値が認められ、同群では投与終了時にも高値傾向が認めら  
 35 れた。4,000 ppm 投与群においても TSH の高値傾向が認められた。回復群では、  
 36 16,000 ppm 投与群で TSH が高値傾向であったが、統計学的に有意な差は認めら

1 れなかった。

2 16,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量の増加が、4,000 ppm 投与群において  
3 肝比重量の増加が認められた。

4 試験 7 日及び 14 日目に、4,000 ppm 以上投与群におけるシトクロム P450 含  
5 量及び UDPGT 活性の有意な上昇が認められた。この上昇は回復した。

6 試験 7 日目において、4,000 ppm 以上投与群に PCNA 標識率の増加が認めら  
7 れた。試験 14 日目及び回復群では有意な変化は認められなかった。

8 下垂体遺伝子発現試験においては、試験 7 日目の 16,000 ppm 投与群に TSH  
9 関連遺伝子 Prop-1 の発現亢進が認められた。

10 病理組織学的検査において、4,000 ppm 以上投与群に軽度の甲状腺ろ胞上皮細  
11 胞肥大、16,000 ppm 投与群全例にび慢性肝細胞肥大が認められた。

12 ラットを用いた 2 年間発がん性試験において認められた甲状腺ろ胞上皮腺腫  
13 は、ペンチオピラドが肝臓中の薬物代謝酵素 UDPGT 活性を亢進し、血清中 T4  
14 の低下し、ネガフィブフィードバック機構により TSH 分泌が持続的に亢進した  
15 結果、誘発されたものと考えられた。甲状腺へのホルモンへの影響には回復性が  
16 示された。（参照 59）

### 18 (3) 14 日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験（マウス）

19 マウスを用いた 18 か月発がん性試験において雄に肝細胞腺腫の増加が認めら  
20 れたためペンチオピラドの肝ミクロソーム薬物代謝酵素誘導作用及び肝細胞増  
21 殖活性への影響を検討する目的で実施された。

22 ICR マウス（一群雄 18 匹）を用いて、3、7 又は 14 日間、混餌（原体：0、  
23 25、60、200 及び 600 mg/kg 体重：平均検体摂取量は表 42 参照）投与し、肝薬  
24 物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験が実施された。

26 表 42 肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験における平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日)         |     | 25   | 60   | 200 | 600 |
|-------------------------|-----|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 投与群 | 25.1 | 61.6 | 197 | 561 |

27  
28 600 mg/kg 体重/日投与群において、肝絶対及び比重量の増加が認められた。

29 200 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝シトクロム P450 含量、ECOD 及  
30 び PROD 活性並びに CYP1A、CYP2B 及び CYP3A 含量の有意な増加が認めら  
31 れた。

32 BrdU 標識率において、投与 3 日目に 600 mg/kg 体重/日投与群で対照群の 2.2  
33 倍となり、増加傾向を示した。BrdU 標識率のピークは 3 日目で、その後緩やか  
34 に低下した。

35 病理組織学的検査において、600 mg/kg 体重/日投与群で小葉中心性肝細胞肥  
36 大が認められ、試験 7 及び 14 日目では有意な増加が認められた。

ペンチオピラドはフェノバルビタール様の肝薬物代謝酵素誘導能を有し、投与初期において肝細胞の増殖活性を亢進すると考えられた。（参照 60）

#### （ 4 ） 28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10 匹）を用いて、混餌（原体：0、45、175 及び 700 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 43 28 日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日)         |     | 45 | 175 | 700 |
|-------------------------|-----|----|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 投与群 | 46 | 178 | 710 |

700 mg/kg 体重/日投与群で 0～4 日目に有意な体重減少、4～8 日目に有意な体重増加抑制が認められ、試験期間を通じた有意な体重増加抑制が認められた。

700 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の腫大が認められたが、肝臓に病理組織学的な変化は認められなかった。また、肝絶対及び比重量の増加並びに脾絶対及び比重量の減少が認められた。

免疫学的検査においては、700 mg/kg 体重/日投与群において、脾臓細胞数の減少が認められたが、対照群と比較して脾臓当たりの PFC 数及び脾臓細胞数 10<sup>6</sup> 個当たり PFC 数に差は認められず、この脾臓細胞数の減少は脾臓重量低下の影響と考えられた。

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められたので、無毒性量は 175 mg/kg 体重/日（178 mg/kg 体重/日）と考えられた。免疫毒性は認められなかった。（参照 61）（農薬抄録：268～273 頁）

#### （ 5 ） 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雄 10 匹）を用いて、混餌（原体：0、62.5、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 44 28 日間免疫毒性試験（マウス）における平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日)         |     | 62.5 | 250 | 1,000 |
|-------------------------|-----|------|-----|-------|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 投与群 | 74.9 | 301 | 1,140 |

臓器重量検査において、250 mg/kg 体重/日以上投与群において肝補正重量<sup>5</sup>の有意な増加が認められた。病理組織学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投

<sup>5</sup> 体重差の影響を排除するため、最終体重を共分散として調整した値

1 与群に赤脾髄における軽度の髄外造血の発現及び動脈周囲リンパ鞘における細  
2 胞数増加の頻度が上昇した。  
3 免疫学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較  
4 して脾臓当たりの PFC 数及び脾臓細胞数  $10^6$  個当たりの PFC 数の有意な減少が  
5 認められ、抗原に対する特異抗体の産生能の低下が考えられた。  
6 本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群で赤脾髄における軽度の髄外造血  
7 の発現等が認められたことから一般毒性に対する無毒性量は、250 mg/kg 体重/  
8 日（301 mg/kg 体重/日）であり、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓当たりの PFC  
9 数の減少等が認められたことから、免疫毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重  
10 /日（301 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 62）  
11  
12

## 1 . 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ペンチオピラド」の食品健康影響評価を実施し  
3 た。なお、今回、遺伝毒性試験、作物残留試験（小麦、大麦等）の成績等が新たに  
4 提出された。

5 ラットにおける動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血漿中濃度は投与  
6 0.4～1.3 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 13.6～21.4 時間であった。吸収率は 83.9～  
7 91.9% で、主要排泄経路は胆汁を介した糞中であり、投与後 96 時間で糞中に 69.6  
8 ～84.3% TAR が排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、全ての組織で投与 1  
9 時間後に最高濃度となり、以後は全血及び血球を除いて速やかに減衰した。尿中  
10 には未変化のペンチオピラドは認められず、10% TAR を超える代謝物もみられな  
11 かった。糞中の主要代謝物は A-6 及び A-8 であり、投与後 24 時間の胆汁中では B-3  
12 のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であり、投与後 6 時間の胆汁中では Cys-[A-12]  
13 及び Cys-Glu-[A-12] が主要代謝物であった。

14 反復経口投与後に 90.9% TAR 以上が糞尿中に排泄された。尿、糞及び血漿中代  
15 謝物は、単回投与群と同様で、主要代謝経路も同様と考えられた。

16 植物体内運命試験の結果、可食部における主要成分は未変化のペンチオピラドで  
17 あった。10% TRR を超える主要代謝物として A-11 抱合体及び A-3 が検出された。

18 ペンチオピラド、代謝物 A-3、A-5 及び A-11 を分析対象化合物とした作物残留  
19 試験が実施された。国内での最大残留値は、ペンチオピラドで 13.8 mg/kg（リー  
20 フレタス）、代謝物 A-3 で 0.05 mg/kg（おうとう果実）、A-5 で 0.11 mg/kg（キ  
21 ャベツ）、A-11 で 0.11 mg/kg（ぶどう果実）であった。海外でのペンチオピラド  
22 の最大残留値は、~~—~~で 30 mg/kg（からしな）であった。上路専門委員修文

23 各種毒性試験結果から、ペンチオピラド投与による影響は主に体重（増加抑制）、  
24 肝臓（小葉中心性肝細胞肥大、重量増加等）、血液（貧血等）及び甲状腺（甲状腺  
25 ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。発達神経毒性、繁殖能に対する影響及び催奇  
26 形性は認められなかった。

27 発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫  
28 の発生頻度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難く、  
29 本試験評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

30 マウス免疫毒性試験において、抗原に対する特異抗体産生能の低下が認められた  
31 が、ラットにおいては免疫毒性は認められなかった。

32 遺伝毒性試験において、*in vitro* での染色体異常試験において原体及び一部の代  
33 謝物に陽性の結果が得られたが、マウスの小核試験の結果が陰性であったことから、  
34 生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

35 各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をペンチオピラド（親化合物の  
36 み）と設定した。

37 各試験における無毒性量等は表 45 に示されている。

38 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値はイヌを用い  
39 た 1 年間慢性毒性試験の 8.10 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安

1 全係数 100 で除した 0.081 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

2

|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.081 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）         | 1 年間             |
| （投与方法）       | 混餌               |
| （無毒性量）       | 8.10 mg/kg 体重/日  |
| （安全係数）       | 100              |

3

4

1

表45 各試験における無毒性量等

| 動物種 | 試験            | 投与量<br>(mg/kg 体重/日)   | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)  | 備考 <sup>1)</sup>                                     |
|-----|---------------|---|--|--|--|
| ラット | 90日間亜急性毒性試験   | 0、40、100、250、625<br>雄：0、39.8、99.9、248、660<br>雌：0、39.7、99.8、250、663  | 雄：39.8<br>雌：39.7   | 雄：99.9<br>雌：99.8   | 雌雄：肝比重量増加、肝細胞肥大等                                     |
|     | 90日間亜急性神経毒性試験 | 0、10、40、160、640<br>雄：0、11.0、43.8、177、711.8<br>雌：0、10.7、42.5、170.4、686.2   | 一般毒性：<br>雄：177<br>雌：42.5<br>神経毒性：<br>雄：712<br>雌：686  | 一般毒性：<br>雄：712<br>雌：170<br>神経毒性：<br>雄：－<br>雌：－   | 一般毒性：<br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>神経毒性は認められない               |
|     | 1年間慢性毒性試験     | 0、6.25、25、100、400<br>雄：0、6.21、24.9、98.8、397<br>雌：0、6.26、24.9、100、401  | 雄：24.9<br>雌：24.9   | 雄：98.8<br>雌：100  | 雌雄：肝比重量増加等   |
|     | 2年間発がん性試験     | 0、9、27、83、250<br>雄：0、9.06、27.0、83.4、252<br>雌：0、9.11、27.4、83.2、253   | 雄：27.0<br>雌：27.4   | 雄：83.4<br>雌：83.2   | 雄：門脈周囲性肝細胞脂肪変性<br>雌：体重増加抑制<br><br>(雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫増加)    |
|     | 2世代繁殖試験       | 0、200、1,000、5,000 ppm<br>P雄：0、11.0、54.0、278<br>P雌：0、18.1、90.5、439<br>F <sub>1</sub> 雄：0、12.8、64.2、340<br>F <sub>1</sub> 雌：0、19.0、95.6、480 | 親動物<br>P雄：11.0<br>P雌：18.1<br>F <sub>1</sub> 雄：12.8<br>F <sub>1</sub> 雌：19.0<br>児動物<br>P雄：54.0<br>P雌：90.5<br>F <sub>1</sub> 雄：64.2<br>F <sub>1</sub> 雌：95.6 | 親動物<br>P雄：54.0<br>P雌：90.5<br>F <sub>1</sub> 雄：64.2<br>F <sub>1</sub> 雌：95.6<br>児動物<br>P雄：278<br>P雌：439<br>F <sub>1</sub> 雄：340<br>F <sub>1</sub> 雌：480 | 親動物：体重増加抑制等<br>児動物：低体重<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない)     |
|     | 発生毒性試験        | 0、62.5、250、1,000  | 母動物：250<br>胎児：250  | 母動物：1000<br>胎児：1000  | 母動物：体重増加抑制等<br>胎児：着床後胚・胎児死亡数増加等<br><br>(催奇形性は認められない) |

|     |             |  |                       |                        |   |
|-----|-------------|--|-----------------------|------------------------|---|
|     | 発達神経毒性試験    | 0、100、250、500  | 母動物：100<br>児動物：100    | 母動物：250<br>児動物：250     | 母動物：摂餌量低下<br>児動物：肛門周囲の汚れ<br><br>発達神経毒性は認められない |
|     | 免疫毒性試験      | 0、45、175、700<br>雄：0、46、178、710                                       | 一般毒性：178<br>免疫毒性：710  | 一般毒性：710<br>免疫毒性：-     | 一般毒性：体重減少等<br>免疫毒性は認められない。                    |
| マウス | 90日間亜急性毒性試験 | 0、30、100、300、1,000<br>雄：0、29.5、100、299、997<br>雌：0、30.7、102、306、1,030 | 雄：100<br>雌：102        | 雄：299<br>雌：306         | 雌雄：肝比重量増加                                     |
|     | 18か月間発がん性試験 | 0、20、60、200、600<br>雄：0、19.9、59.8、200、602<br>雌：0、20.0、60.3、201、604    | 雄：59.8<br>雌：60.3      | 雄：200<br>雌：201         | 雌雄：甲状腺濾胞上皮細胞肥大等<br><br>(雄：肝細胞腺腫増加)            |
|     | 免疫毒性試験      | 0、62.5、250、1,000<br>雄：0、74.9、301、1,140                               | 一般毒性：74.9<br>免疫毒性：301 | 一般毒性：301<br>免疫毒性：1,140 | 一般毒性：肝重量増加等<br>免疫毒性：PFC/脾臓の減少等                |
| イヌ  | 90日間亜急性毒性試験 | 0、300、3,000、30,000 ppm<br>雄：0、8.01、76.7、811<br>雌：0、8.18、80.9、864     | 雄：76.7<br>雌：80.9      | 雄：811<br>雌：864         | 雌雄：肝絶対・比重量増加等                                 |
|     | 1年間慢性毒性試験   | 0、310、2,150、15,000 ppm<br>雄：0、7.91、54.4、461<br>雌：0、8.10、56.6、461     | 雄：54.4<br>雌：8.10      | 雄：461<br>雌：56.6        | 雄：体重増加抑制等<br>雌：ALP増加                          |
| ウサギ | 発生毒性試験      | 0、25、75、225  | 母動物：75<br>胎児：75       | 母動物：225<br>胎児：225      | 母動物：流産等<br>胎児：低体重<br><br>(催奇形性は認められない)        |

- 1 -：最小毒性量は設定できなかった。  
 2 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。  
 3  
 4  
 5

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称&gt;

| 記号   | 略称          | 化学名   |
|------|-------------|---|
| A-2  | DM-PAM      | 3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| A-3  | PAM         | 1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| A-4  | DM-PCA      | 3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid  |
| A-5  | PCA         | 1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid   |
| A-6  | DM-A-COOHa  | 2-methyl-4-{3-[(3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid  |
| A-7  | 753-A-COOHa | 2-methyl-4-{3-[(1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid   |
| A-8  | DM-A-COOHb  | 2-methyl-4-{3-[(3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid (A-6 のジアステレオマー)  |
| A-9  | 753-A-COOHb | 2-methyl-4-{3-[(1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid (A-7 のジアステレオマー)   |
| A-10 | DM-A-OH     | <i>N</i> [2-(3-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| A-11 | 753-A-OH    | <i>N</i> [2-(3-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| A-12 | 753-F-DO    | <i>N</i> [5-hydroxy-5-(1,3-dimethylbutyl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| A-13 | 753-T-DO    | <i>N</i> [5-hydroxy-5-(1,3-dimethylbutyl)-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-4-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| A-14 | DM-753      | <i>N</i> [2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| B-1  | PDA         | penta-2,4-dienoic acid  |
| B-2  | 753-A-diOH  | <i>N</i> [2-(3,4-dihydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| B-3  | DM-A-OHI    | <i>N</i> [2-(4-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| B-4  | 753-A-OHI   | <i>N</i> [2-(4-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| B-5  | 753-A-US    | <i>N</i> [2-(1,3-dimethyl-2-butenyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| B-6  | DM-A-triOH  | <i>N</i> [2-(3,4-dihydroxy-1-hydroxymethyl-3-methylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| —    | PTU         | <i>N</i> [2-(1,3-dimethyl-1-butenyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide<br>及び<br><i>N</i> [2-[1-(2-methylpropyl)vinyl]thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide<br>の混在物 |

|   |  |   |
|---|--|---|
| — | DM-hydroxy<br>-F-DO                              | N-[5-hydroxy-5-(1,3-dimethyl-1-hydroxybutyl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl]-3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxamide |
| — | GSH-F-DO   | A-12GSH 抱合体   |
| — | DM-hydroxy<br>-GSH-F-DO                          | A-12 由来代謝物の GSH 抱合体   |
| — | DM-Cys-F-<br>DO                                  | A-12 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | Hydroxy-D<br>M-cys-F-DO                          | A-12 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | Dehydro-GS<br>H-F-DO                             | A-12 由来代謝物の GSH 抱合体   |
| — | GSH-T-DO   | A-13GSH 抱合体   |
| — | Hydroxy-cys<br>-T-DO                             | A-13 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | Hydroxy-cys<br>-F-DO                             | A-12 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | N-Ac-cys-T-<br>DO                                | A-13 由来代謝物の <i>N</i> -アセチル cys 抱合体  |
| — | Cys-glu-F-<br>DO                                 | A-12 由来代謝物の cys-glu 酸抱合体  |
| — | Cys-gly-F-<br>DO                                 | A-12 由来代謝物の cys-gly 抱合体   |
| — | Cys-F-DO   | A-12cys 抱合体   |
| — | Dehydro-cys<br>-F-DO                             | A-12 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | DM-cys-F-<br>DO                                  | A-12 由来代謝物の cys 抱合体   |
| — | N-Ac-cys-F-<br>DO                                | A-12 由来代謝物の <i>N</i> -アセチル cys 抱合体  |
| — | Dehydro- <i>N</i> -<br>Ac-cys-gly-F<br>-DO       | A-12 由来代謝物の <i>N</i> -アセチル cys-gly 抱合体  |
| — | Dehydro-cys<br>-gly-F-DO                         | A-12 由来代謝物の cys-gly 抱合体   |
| — | Hydroxy-GS<br>H-F-DO<br>(Dihydroxy-<br>GSH-F-DO) | A-12 由来代謝物の GSH 抱合体   |
| — | Hydroxy-cys<br>-glu-F-DO                         | A-12 由来代謝物の cys-glu 抱合体   |

| —          | Hydroxy- <i>N</i> -<br>Ac-cys-F·DO | A-12 由来代謝物の <i>N</i> -アセチル cys 抱合体 |
|------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 原体混<br>在物① | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物② | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物③ | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物④ | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物⑤ | —                                  | —                                  |

1

## 1 &lt;別紙 2 : 検査値等略称&gt;

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比                                       |
| ai               | 有効成分量  |
| Alb              | アルブミン  |
| ALP              | アルカリホスファターゼ  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=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                                   |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積  |
| CF               | クロフィブレート   |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度   |
| CMC              | カルボキシメチルセルロース                                      |
| CYP              | チトクローム P-450                                       |
| Cys (cys)        | システイン  |
| ECOD             | エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素                                 |
| 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) )     |
| Glc              | グルコース (血糖)   |
| Glob             | グロブリン  |
| Glu              | グルタミン酸   |
| Gly              | グリシン   |
| GSH              | グルタチオン   |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)                                      |
| HDW              | ヘモグロビン濃度分布幅  |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 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  |
| PB               | フェノバルビタール  |
| PCNA             | 増殖性細胞核抗原   |
| PFC              | plaque-forming cell                                |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                      |
| PLT              | 血小板数   |
| PROD             | ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ (～デペンチラーゼ)                  |
| PT               | プロトロンビン時間  |
| RBC              | 赤血球数   |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期  |
| TAR              | 総投与 (処理) 放射能                                       |
| T.Bil            | 総ビリルビン   |
| T.Chol           | 総コレステロール   |

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| TG               | トリグリセリド                            |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                           |
| TP               | 総蛋白質                               |
| TRR              | 総残留放射能                             |
| UDPGT            | ビリルビン抱合酵素（ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ） |
| WBC              | 白血球数                               |

1

1 <別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) >

| 作物名<br>実施年度                     | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha)                                    | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |         |       |         |       |          |       |
|---------------------------------|---------------|--|---------------|------------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                                 |               |  |               |            | ペンチオピラド     |       | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|                                 |               |  |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
| キャベツ<br>(葉球)<br>2004-2005<br>年度 | 2             | 200~<br>220  | 3             | 1          | 0.22        | 0.13  | <0.02   | <0.02 | 0.05    | 0.03* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.09        | 0.06  | <0.02   | <0.02 | 0.05    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.07        | 0.04  | 0.02    | 0.02* | 0.07    | 0.04* | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.02        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 | 2             | 150~<br>200  | 4             | 1          | 0.13        | 0.08  | <0.02   | <0.02 | 0.09    | 0.05* | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.03        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04  | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 7          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 14         | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.11    | 0.06  | <0.02    | <0.02 |
| レタス<br>(施設)(茎葉)<br>2004 年度      | 2             | 200~<br>202  | 3             | 1          | 1.46        | 0.66  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.28        | 0.10* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.05        | 0.03  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.20        | 0.10* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| リーフレタス<br>(施設)(茎葉)<br>2004 年度   | 2             | 200 又は<br>50~150                                       | 3             | 1          | 13.8        | 9.74  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 7.87        | 6.32  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 7          | 1.79        | 1.16  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.83        | 0.45  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| サラダ菜<br>(施設)(茎葉)<br>2006 年度     | 2             | 200 又は<br>30~100                                       | 3             | 1          | 12.8        | 7.19  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 13.1        | 7.06  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 7          | 4.52        | 2.51  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.68        | 0.39  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| たまねぎ<br>(鱗茎)<br>2005 年度         | 2             | 200~<br>300  | 4             | 1          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 13-14      | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
| ねぎ<br>(茎葉)<br>2008 年度           | 2             | 2 回目まで<br>2,000<br>株元灌注<br>3 回目から<br>150~<br>200<br>散布 | 4             | 1          | 1.05        | 0.57  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.21        | 0.14  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.08        | 0.05* | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               |            |             |       |         |       |         |       |          |       |
| アスパラガス<br>(施設)(茎)<br>2007 年度    | 2             | 300  | 4             | 1          | 0.06        | 0.04* | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 7          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 14         | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| トマト<br>(施設)(果実)<br>2004 年度      | 2             | 200~<br>225  | 3             | 1          | 0.49        | 0.34  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.58        | 0.30  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.41        | 0.27  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.16        | 0.12  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.03* | <0.02    | <0.02 |
| ピーマン<br>(施設)(果実)<br>2005 年度     | 2             | 150~<br>200  | 5             | 1          | 1.00        | 0.88  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.78        | 0.61  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.42        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               |            |             |       |         |       |         |       |          |       |
| ナス<br>(施設)(果実)<br>2004 年度       | 2             | 202~<br>250  | 3             | 1          | 0.47        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.43        | 0.28  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.03  | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.16        | 0.06  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02  | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               |            |             |       |         |       |         |       |          |       |

| 作物名<br>実施年度                     | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |         |       |         |       |          |       |
|---------------------------------|---------------|---------------------|---------------|------------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                                 |               |                     |               |            | ペンチオピラド     |       | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|                                 |               |                     |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
| きゅうり<br>(施設)果実<br>2004年度        | 2             | 150~<br>225         | 5             | 1          | 0.17        | 0.16  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.12        | 0.10  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.02        | 0.02  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               |            |             |       |         |       |         |       |          |       |
| すいか<br>(施設)果実<br>2007年度         | 2             | 200~<br>300         | 5             | 1          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.01        | 0.01* | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 7          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 14         | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| メロン<br>(施設)無袋<br>(果実)<br>2004年度 | 2             | 250~<br>300         | 5             | 1          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 14         | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| みかん<br>(施設)果肉<br>2008年度         | 3             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 0.07        | 0.05  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.17        | 0.06  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.07        | 0.03  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 14         | 0.1         | 0.04  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| みかん<br>(施設)果皮<br>2008年度         | 3             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 9.23        | 6.36  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 3          | 9.28        | 6.86  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 7          | 8.07        | 5.28  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 14         | 6.95        | 4.73  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| りんご<br>(無袋)果実<br>2004年度         | 2             | 600                 | 3             | 1          | 0.64        | 0.60  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.61        | 0.46  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.46        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 14         | 0.29        | 0.22  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| なし<br>(無袋)果実<br>2004年度          | 2             | 350~<br>450         | 3             | 1          | 1.26        | 0.98  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | 0.03     | 0.02* |
|                                 |               |                     |               | 3          | 1.24        | 1.09  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | 0.04     | 0.03* |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.87        | 0.77  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | 0.04     | 0.03* |
|                                 |               |                     |               | 13-14      | 0.50        | 0.32  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | 0.06     | 0.04* |
| もも<br>(無袋)果肉<br>2005年度          | 2             | 400~<br>600         | 3             | 1          | 0.04        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.05        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.05        | 0.02  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |                     |               | 14         | 0.02        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| もも<br>(無袋)果皮<br>2005年度          | 2             | 400~<br>600         | 3             | 1          | 10.9        | 6.26  | <0.05   | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.15     | 0.10  |
|                                 |               |                     |               | 3          | 12.4        | 6.26  | <0.05   | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.19     | 0.10  |
|                                 |               |                     |               | 7          | 8.94        | 4.86  | 0.05    | 0.04* | 0.07    | 0.04* | 0.27     | 0.16  |
|                                 |               |                     |               | 14         | 3.69        | 2.50  | <0.05   | 0.04* | 0.08    | 0.04* | 0.19     | 0.13  |
| ネクタリン<br>(果実)<br>2007年度         | 2             | 430~<br>500         | 3             | 1          | 0.94        | 0.85  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 3          | 0.83        | 0.65  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 7          | 0.48        | 0.45  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |                     |               | 14         | 0.4         | 0.28  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| おうとう<br>(施設)果実<br>2005年度        | 2             | 400~<br>500         | 3             | 1          | 2.20        | 1.60  | 0.03    | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.06     | 0.05  |
|                                 |               |                     |               | 3          | 2.19        | 1.51  | 0.03    | 0.02* | 0.03    | 0.02* | 0.07     | 0.06  |
|                                 |               |                     |               | 7          | 1.63        | 1.40  | 0.03    | 0.02  | 0.03    | 0.02* | 0.07     | 0.06  |
|                                 |               |                     |               | 14         | 1.86        | 1.36  | 0.05    | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.06     | 0.04  |

| 作物名<br>実施年度                              | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |      |         |       |         |       |          |       |
|--|---------------|---------------------|---------------|------------|-------------|------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|  |               |                     |               |            | ペンチオピラド     |      | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|  |               |                     |               |            | 最高値         | 平均値  | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
| イチゴ<br>(施設)(果実)<br>2004年度                | 2             | 200                 | 3             | 1          | 0.90        | 0.79 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 3          | 0.70        | 0.64 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 7          | 0.44        | 0.40 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 14         | 0.31        | 0.20 | 0.02    | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| ブドウ<br>(施設)<br>(無袋傘かけ)<br>(果実)<br>2004年度 | 2             | 300~<br>500         | 3             | 7          | 3.57        | 2.17 | 0.03    | 0.02* | 0.04    | 0.03* | 0.05     | 0.03  |
|  |               |                     |               | 14         | 3.77        | 2.26 | 0.03    | 0.02* | 0.05    | 0.03* | 0.08     | 0.05  |
|  |               |                     |               | 21         | 3.68        | 2.07 | 0.03    | 0.02* | 0.03    | 0.02* | 0.11     | 0.08  |
| かき<br>(果実)<br>2008年度                     | 2             | 400                 | 3             | 1          | 1.21        | 0.64 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 0.73        | 0.5  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 0.66        | 0.34 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 0.52        | 0.29 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |

- 1 注)・散布には水和剤を使用した。
- 2 ・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、定量限界を検出したものとして計算し、
- 3 \*印を付した。
- 4 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
- 5

## 1 &lt;別紙 4：作物残留試験成績（海外）&gt;

| 作物名   | 試験圃場数 | 使用量<br>使用方法                                 | 回数 | PHI（日） | 最大残留値<br>(mg/kg) |
|---|-------|---|----|--------|------------------|
| ラッカセイ<br>(生鮮(殻を除去))                             | 13    | 105~260 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.8~46.8L/10a | 3  | 14     | 0.034            |
| ラッカセイ<br>(生鮮(加工用))                              | 2     | 21~26 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.6~23.4L/10a   | 3  | 14     | 0.11             |
| ラッカセイ<br>(粗挽き)                                  | 2     | 21~26 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.6~23.4L/10a   | 3  | 14     | 0.040            |
| ラッカセイ<br>(製油)                                   | 2     | 21~26 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.6~23.4L/10a   | 3  | 14     | 0.19             |
| なたね<br>(種子)                                     | 18    | 85~137 倍散布 <sup>SC</sup><br>12.8~20.6L/10a  | 2  | 21     | 0.41             |
| なたね<br>(種子(鞘含む))                                | 2     | 112~133 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.8~20.5L/10a | 2  | 14     | 1.8              |
| なたね<br>(種子)                                     | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 0.63             |
| なたね<br>(Presscake)                              | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 0.93             |
| なたね<br>(Crude Oil<br>mechanically<br>extracted) | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 1.6              |
| なたね<br>(Crude Oil<br>solvent extracted)         | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 1.5              |
| なたね<br>(Refined Oil)                            | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 1.6              |
| なたね<br>(Solvent<br>Extracted Meal)              | 3     | 24~28 倍散布 <sup>SC</sup><br>17.6~20L/10a     | 2  | 21     | 0.73             |
| ひまわり<br>(種子)                                    | 9     | 20~123 倍散布 <sup>SC</sup><br>4.7~28.1L/10a   | 2  | 14     | 0.80             |

2

1

|                          |    |   |   |    |        |
|--------------------------|----|---|---|----|--------|
| りんご<br>(果実)              | 14 | 364~1176 倍<br>散布 <sup>SC</sup><br>54.8~181.1L/10a | 3 | 28 | 0.23   |
| りんご<br>(果実)              | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 0.23   |
| りんご<br>(果実 (洗浄))         | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 0.12   |
| りんご<br>(Wet pomace)      | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 1.5    |
| りんご<br>(Dry pomace)      | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 2.7    |
| りんご<br>(ジュース)            | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 0.010  |
| りんご<br>(果実 (缶詰))         | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | <0.003 |
| りんご<br>(果実 (冷凍スライ<br>ス)) | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | <0.003 |
| りんご<br>(ソース)             | 3  | 602~613 倍散布 <sup>SC</sup><br>90.7~93.5L/10a       | 3 | 28 | 0.003  |
| なし<br>(果実)               | 10 | 455~870 倍散布 <sup>SC</sup><br>70~133.6L/10a        | 3 | 28 | 0.25   |
| スモモ<br>(果実 (種を除く))       | 2  | 485~944 倍散布 <sup>SC</sup><br>73~140.6L/10a        | 3 | 0  | 0.12   |
| スモモ<br>(果実 (全体))         | 10 | 379~947 倍散布 <sup>SC</sup><br>57.5~141.2L/10a      | 3 | 0  | 0.77   |
| スモモ<br>(果実 (全体))         | 2  | 485~944 倍散布 <sup>SC</sup><br>73~140.6L/10a        | 3 | 0  | 0.12   |
| スモモ<br>(乾燥果実 (種を除<br>く)) | 2  | 485~944 倍散布 <sup>SC</sup><br>73~140.6L/10a        | 3 | 0  | 0.18   |
| おうとう<br>(果実 (種を除く))      | 9  | 453~1328 倍<br>散布 <sup>SC</sup><br>70.6~200L/10a   | 3 | 0  | 1.9    |

|  |    |  |   |    |       |
|--|----|--|---|----|-------|
| おうとう<br>(果実(全体))   | 9  | 453~1328倍<br>散布 <sup>SC</sup><br>70.6~200L/10a | 3 | 0  | 1.7   |
| えんどうまめ<br>(乾燥種子)   | 11 | 112~136倍散布 <sup>SC</sup><br>17~20.5L/10a       | 2 | 21 | 0.088 |
| えんどうまめ<br>(乾燥種子)   | 3  | 122~154倍散布 <sup>SC</sup><br>18.5~23L/10a       | 2 | 21 | 0.034 |
| えんどうまめ<br>(乾燥種子)   | 3  | 122~148倍散布 <sup>EC</sup><br>18.6~23L/10a       | 2 | 21 | 0.016 |
| beans<br>(乾燥種子)  | 11 | 86~133倍散布 <sup>SC</sup><br>13.2~20.8L/10a      | 2 | 21 | 0.20  |
| beans<br>(乾燥種子)  | 3  | 88~139倍散布 <sup>SC</sup><br>14~20L/10a          | 2 | 21 | 0.005 |
| beans<br>(乾燥種子)  | 3  | 88~140倍散布 <sup>EC</sup><br>14~20L/10a          | 2 | 21 | 0.007 |
| さや付未成熟豆類<br>(可食部)  | 8  | 21~1250倍散布 <sup>SC</sup><br>4.7~93.5L/10a      | 3 | 0  | 1.5   |
| さや付未成熟豆類<br>(podded bean<br>prepared for<br>consumption) | 3  | 63~357倍散布 <sup>SC</sup><br>14.2~28.5L/10a      | 3 | 0  | 0.86  |
| さや付えんどうまめ<br>(さや)  | 4  | 63~256倍散布 <sup>SC</sup><br>14.2~20.3L/10a      | 3 | 0  | 1.5   |
| さや付えんどうまめ<br>(podded pea<br>prepared for<br>consumption) | 3  | 63~256倍散布 <sup>SC</sup><br>14.2~20.3L/10a      | 3 | 0  | 1.2   |
| Shelled bean<br>(豆)                                      | 7  | 27~1176倍散布 <sup>SC</sup><br>4.7~93.5L/10a      | 3 | 0  | 0.24  |
| Shelled bean<br>(豆)                                      | 7  | 21~1176倍散布 <sup>SC</sup><br>4.3~93.5L/10a      | 3 | 0  | 0.14  |
| 大豆<br>(種子)   | 21 | 21~123倍散布 <sup>EC</sup><br>4.6~28.1L/10a       | 2 | 14 | 0.21  |

|                      |    |   |   |    |        |
|----------------------|----|---|---|----|--------|
| 大豆<br>(種子)           | 2  | 14~25 倍散布 <sup>EC</sup><br>15.5~28.1L/10a         | 2 | 14 | 0.057  |
| 大豆<br>(種子)           | 2  | 14~25 倍散布 <sup>EC</sup><br>15.5~28.1L/10a         | 2 | 14 | <0.003 |
| 大豆<br>(製油)           | 2  | 14~25 倍散布 <sup>EC</sup><br>15.5~28.1L/10a         | 2 | 14 | 0.11   |
| アーモンド<br>(果実(外皮を除去)) | 6  | 379~919 倍散布 <sup>SC</sup><br>57.6~139.6L/10a      | 3 | 14 | 0.036  |
| ペカン<br>(果実(外皮を除去))   | 6  | 592~1006 倍<br>散布 <sup>SC</sup><br>93.5~151.5L/10a | 3 | 14 | 0.006  |
| トマト<br>(果実)          | 20 | 92~541 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.4~94.5L/10a        | 3 | 0  | 1.4    |
| トマト<br>(果実)          | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.20   |
| トマト<br>(洗浄果実)        | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.24   |
| トマト<br>(ジュース)        | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.094  |
| トマト<br>(Wet pomace)  | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 1.1    |
| トマト<br>(Dry pomace)  | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 8.5    |
| トマト<br>(ピューレー)       | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.43   |
| トマト<br>(ペースト)        | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.76   |
| トマト<br>(ケチャップ)       | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.38   |
| トマト<br>(缶詰)          | 3  | 500 倍散布 <sup>SC</sup><br>50~150L/10a              | 2 | 0  | 0.071  |
| ピーマン<br>(果実)         | 11 | 103~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>19.4~94.1L/10a       | 3 | 0  | 0.77   |

|  |    |   |   |   |      |
|--|----|---|---|---|------|
| とうがらし・ししとう<br>(果実)                             | 9  | 105~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>20~94.7L/10a   | 3 | 0 | 1.5  |
| セロリ<br>(茎葉)                                    | 11 | 90~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.5~94L/10a    | 3 | 3 | 8.7  |
| セロリ<br>(Stalks prepared<br>for consumption)    | 3  | 111~215 倍散布 <sup>SC</sup><br>20~37.3L/10a   | 3 | 3 | 7.3  |
| レタス<br>(茎葉)                                    | 12 | 104~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.2~95.3L/10a | 3 | 3 | 3.4  |
| レタス<br>(Heads prepared<br>for consumption)     | 3  | 110~260 倍散布 <sup>SC</sup><br>20~46.8L/10a   | 3 | 3 | 0.95 |
| リーフレタス<br>(茎葉)                                 | 12 | 104~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.7~95.2L/10a | 3 | 3 | 7.4  |
| リーフレタス<br>(Leaves prepared<br>for consumption) | 3  | 109~260 倍散布 <sup>SC</sup><br>20~46.8L/10a   | 3 | 3 | 2.5  |
| ほうれんそう<br>(茎葉)                                 | 10 | 104~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>18.5~95.3L/10a | 3 | 3 | 15   |
| ほうれんそう<br>(Leaves prepared<br>for consumption) | 3  | 112~157 倍散布 <sup>SC</sup><br>20~28.1L/10a   | 3 | 3 | 2.6  |
| ブロッコリー<br>(花蕾)                                 | 7  | 71~1250 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.3~93.5L/10a | 3 | 0 | 2.3  |
| ブロッコリー<br>(Heads prepared<br>for consumption)  | 3  | 71~351 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.3~28.1L/10a  | 3 | 0 | 1.7  |
| カリフラワー<br>(花蕾)                                 | 3  | 21~385 倍散布 <sup>SC</sup><br>4.6~29.9L/10a   | 3 | 0 | 0.50 |
| キャベツ<br>(葉球)                                   | 10 | 21~1176 倍散布 <sup>SC</sup><br>4.5~93.5L/10a  | 3 | 0 | 2.2  |
| キャベツ<br>(Heads prepared<br>for consumption)    | 3  | 70~351 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.1~28.1L/10a  | 3 | 0 | 0.21 |
| からしな<br>(茎葉)                                   | 9  | 20~1333 倍散布 <sup>SC</sup><br>4.7~101.7L/10a | 3 | 0 | 30   |

|  |    |   |   |    |         |
|--|----|---|---|----|---------|
| からしな<br>(Leaves prepared<br>for consumption) | 3  | 70~370 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.5~28.8L/10a    | 3 | 0  | 16      |
| 大麦<br>(種子)                                   | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.13    |
| 大麦<br>(cleaned grain)                        | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.21    |
| 大麦<br>(offal)                                | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.55    |
| 大麦<br>(麦芽(乾燥))                               | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.15    |
| 大麦<br>(Pot barley)                           | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.10    |
| 大麦<br>(Abrasion)                             | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | 0.47    |
| 大麦<br>(ビール)                                  | 3  | 125~126 倍散布 <sup>SC</sup><br>25.1~25.5L/10a   | 2 | 30 | <0.0033 |
| 大麦<br>(種子)                                   | 19 | 26~157 倍散布 <sup>EC</sup><br>4.7~28.1L/10a     | 2 | 30 | 0.23    |
| 小麦<br>(種子)                                   | 26 | 26~143 倍散布 <sup>EC</sup><br>4.7~22.4L/10a     | 2 | 30 | 0.034   |
| 小麦<br>(種子)                                   | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a | 2 | 30 | 0.091   |
| 小麦<br>(糠)                                    | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a | 2 | 30 | 0.16    |
| 小麦<br>(小麦粉)                                  | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a | 2 | 30 | 0.024   |
| 小麦<br>(中力粉)                                  | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a | 2 | 30 | 0.060   |
| 小麦<br>(Shorts)                               | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a | 2 | 30 | 0.11    |

|  |    |   |   |    |        |
|--|----|---|---|----|--------|
| 小麦<br>(Germ)                             | 2  | 15.7~47.7 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>16~48L/10a     | 2 | 30 | 0.19   |
| ソルガム<br>(種子)                             | 9  | 27.1~113.6 倍<br>散布 <sup>EC</sup><br>4.7~19.5L/10a | 2 | 30 | 0.42   |
| とうもろこし<br>(種子)                           | 16 | 25.6~160 倍散布 <sup>EC</sup><br>4.7~28.6L/10a       | 2 | 7  | 0.006  |
| とうもろこし<br>(種子)                           | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.011  |
| とうもろこし<br>(スターチ)                         | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | <0.003 |
| とうもろこし<br>(粗挽)                           | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.004  |
| とうもろこし<br>(粉末)                           | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.023  |
| とうもろこし<br>(Meal)                         | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.016  |
| とうもろこし<br>(Wet-milling<br>refined oil)   | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.062  |
| とうもろこし<br>(Dried-milling<br>refined oil) | 2  | 16~18 倍散布 <sup>EC</sup><br>14~15.9L/10a           | 2 | 7  | 0.049  |
| ばれいしょ<br>(塊茎)                            | 22 | 86~526 倍散布 <sup>SC</sup><br>15.1~93.4L/10a        | 3 | 7  | 0.033  |
| ばれいしょ<br>(塊茎)                            | 21 | 34~541 倍散布 <sup>SC</sup><br>6~94.3L/10a           | 3 | 7  | 0.052  |
| ばれいしょ<br>(塊茎)                            | 5  | 93~317 倍散布 <sup>SC</sup><br>16.5~57.3L/10a        | 3 | 7  | 0.025  |
| ばれいしょ<br>(塊茎)                            | 2  | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a        | 3 | 7  | 0.075  |
| ばれいしょ<br>(塊茎)                            | 2  | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a        | 3 | 7  | 0.037  |

|  |   |   |   |   |        |
|--|---|---|---|---|--------|
| ばれいしょ<br>(Cull Tubers)                             | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.042  |
| ばれいしょ<br>(蒸したものの(皮を除去))                            | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | <0.003 |
| ばれいしょ<br>(Trim Waster/Wet Peel (Steam Peeling))    | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.32   |
| ばれいしょ<br>(Abrasion- Peeled Tubers)                 | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.005  |
| ばれいしょ<br>(Trim Waster/Wet Peel (Abrasion Peeling)) | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.16   |
| ばれいしょ<br>(フレーク)                                    | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.006  |
| ばれいしょ<br>(チップス)                                    | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.006  |
| ばれいしょ<br>(フライドポテト(皮付き))                            | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.023  |
| ばれいしょ<br>(フライドポテト(皮を除去))                           | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | <0.003 |
| ばれいしょ<br>(茹でたもの(皮付き))                              | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.021  |
| ばれいしょ<br>(茹でたもの(皮を除去))                             | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.004  |
| ばれいしょ<br>(電子レンジ調理(皮付き))                            | 2 | 16~31 倍散布 <sup>EC,SC</sup><br>14~28.2L/10a  | 3 | 7 | 0.039  |
| いちご<br>(果実)  | 9 | 132~523 倍散布 <sup>SC</sup><br>23.8~91.7L/10a | 3 | 0 | 2.0    |

|  |   |   |   |   |     |
|--|---|---|---|---|-----|
| いちご<br>(Fruit prepared for<br>consumption) | 3 | 157~224 倍散布 <sup>SC</sup><br>28~47.1L/10a | 3 | 0 | 1.6 |
|--|---|---|---|---|-----|

注)

- ・ PHI : 最終使用から収穫までの日数
- ・ 試験には、SC : フロアブル剤、EC : 乳剤が用いられた。

1  
2  
3  
4

## 1 &lt;別紙 5 : 推定摂取量&gt;

| 作物名     | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重 : 53.3 kg) |                | 小児<br>(体重 : 15.8 kg) |                | 妊婦<br>(体重 : 55.6 kg) |                | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重 : 54.2 kg) |                |
|---------|----------------|------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------|-------------------------------|----------------|
|         |                | ff<br>(g/人日)           | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)         | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)         | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)                  | 摂取量<br>(μg/人日) |
| キャベツ    | 0.13           | 22.8                   | 2.96           | 9.8                  | 1.27           | 22.9                 | 2.98           | 19.9                          | 2.59           |
| レタス     | 9.74           | 6.1                    | 59.4           | 2.5                  | 24.4           | 6.4                  | 62.3           | 4.2                           | 40.9           |
| たまねぎ    | 0.01           | 30.3                   | 0.30           | 18.5                 | 0.19           | 33.1                 | 0.33           | 22.6                          | 0.23           |
| ねぎ      | 0.57           | 11.3                   | 6.44           | 4.5                  | 2.57           | 8.2                  | 4.67           | 13.5                          | 7.70           |
| アスパラガス  | 0.04           | 0.9                    | 0.04           | 0.3                  | 0.01           | 0.4                  | 0.02           | 0.7                           | 0.03           |
| トマト     | 0.34           | 24.3                   | 8.26           | 16.9                 | 5.75           | 24.5                 | 8.33           | 18.9                          | 6.43           |
| ピーマン    | 0.88           | 4.4                    | 3.87           | 2                    | 1.76           | 1.9                  | 1.67           | 3.7                           | 3.26           |
| ナス      | 0.33           | 4                      | 1.32           | 0.9                  | 0.30           | 3.3                  | 1.09           | 5.7                           | 1.88           |
| きゅうり    | 0.16           | 16.3                   | 2.61           | 8.2                  | 1.31           | 10.1                 | 1.62           | 16.6                          | 2.66           |
| すいか     | 0.01           | 0.1                    | 0.00           | 0.1                  | 0.00           | 0.1                  | 0.00           | 0.1                           | 0.00           |
| メロン類    | 0.01           | 0.4                    | 0.00           | 0.3                  | 0.00           | 0.1                  | 0.00           | 0.3                           | 0.00           |
| みかん(果肉) | 0.06           | 41.6                   | 2.50           | 35.4                 | 2.12           | 45.8                 | 2.75           | 42.6                          | 2.56           |
| りんご     | 0.60           | 35.3                   | 21.2           | 36.2                 | 21.7           | 30                   | 18.0           | 35.6                          | 21.4           |
| 日本なし    | 1.09           | 5.1                    | 5.56           | 4.4                  | 4.80           | 5.3                  | 5.78           | 5.1                           | 5.56           |
| 西洋なし    | 1.09           | 0.1                    | 0.11           | 0.1                  | 0.11           | 0.11                 | 0.11           | 0.1                           | 0.11           |
| もも(果肉)  | 0.02           | 0.5                    | 0.01           | 0.7                  | 0.01           | 4                    | 0.08           | 0.1                           | 0.00           |
| ネクタリン   | 0.85           | 0.1                    | 0.09           | 0.1                  | 0.09           | 0.1                  | 0.09           | 0.1                           | 0.09           |
| おうとう    | 1.60           | 0.1                    | 0.16           | 0.1                  | 0.16           | 0.1                  | 0.16           | 0.1                           | 0.16           |
| イチゴ     | 0.79           | 0.3                    | 0.24           | 0.4                  | 0.32           | 0.1                  | 0.08           | 0.1                           | 0.08           |
| ブドウ     | 2.26           | 5.8                    | 13.1           | 4.4                  | 9.94           | 1.6                  | 3.62           | 3.8                           | 8.59           |
| かき      | 0.64           | 31.4                   | 20.1           | 8                    | 5.12           | 21.5                 | 13.8           | 49.6                          | 31.7           |
| みかんの皮   | 6.86           | 0.1                    | 0.69           | 0.1                  | 0.69           | 0.1                  | 0.69           | 0.1                           | 0.69           |
| 合計      |                |                        | 149            |                      | 82.6           |                      | 128            |                               | 137            |

- 注) ・残留値は、登録又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値のうち、ペンチオピラドの最大値を用いた(参照 別紙 3)。  
 ・ff : 平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 83~85)の結果に基づく農産物摂取量(μg/人日)  
 ・摂取量 : 残留値及び農産物残留量から求めたペンチオピラドの推定摂取量(μg/人日)  
 ・レタスについては、レタス、リーフレタス、サラダ菜のうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。  
 ・西洋なしについては、日本なしの残留値を用いた。

- 1 <参照>
- 2 1 農薬抄録ペンチオピラド(殺菌剤)(平成 19 年 4 月 3 日改訂):三井化学株式会  
3 社、2007 年、一部公表
- 4 2 ラット体内における代謝試験(GLP 対応):Ricerca Biosciences, LLC(米国)、  
5 2005 年、未公表
- 6 3 ぶどうにおける代謝試験(GLP 対応):PTRL-West, Inc.(米国)、2005 年、未  
7 公表
- 8 4 トマトにおける代謝試験(GLP 対応):PTRL-West, Inc.(米国)、2005 年、未  
9 公表
- 10 5 キャベツにおける代謝試験(GLP 対応):PTRL-West, Inc.(米国)、2006 年、  
11 未公表
- 12 6 好氣的土壌代謝試験(GLP 対応):残留農薬研究所、2005 年、未公表
- 13 7 土壌吸着性試験(GLP 対応):(財)化学物質評価研究機構、2006 年、未公表
- 14 8 加水分解性試験(GLP 対応):RCC Ltd.(スイス)、1999 年、未公表
- 15 9 水中光分解性試験(緩衝液 pH 7)(GLP 対応):RCC Ltd.(スイス)、1999 年、  
16 未公表
- 17 10 水中光分解性試験(自然水中)(GLP 対応):(財)化学物質評価研究機構、2006  
18 年、未公表
- 19 11 土壌残留試験成績:三井化学株式会社、2004 年、未公表
- 20 12 作物残留試験成績:三井化学株式会社、2007 年、未公表
- 21 13 ペンチオピラド原体の薬理試験(GLP 対応):日精バイリス株式会社、2006 年、  
22 未公表
- 23 14 ペンチオピラド原体のラットにおける急性経口毒性試験(GLP 対応):RCC Ltd.  
24 (スイス)、2000 年、未公表
- 25 15 ペンチオピラド原体のラットにおける急性経皮毒性試験(GLP 対応):RCC Ltd.  
26 (スイス)、2001 年、未公表
- 27 16 ペンチオピラド原体のラットにおける急性吸入毒性試験(GLP 対応):RCC Ltd.  
28 (スイス)、2001 年、未公表
- 29 17 代謝分解物(動物、植物)A-5 PCA のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対  
30 応):ボゾリサーチセンター、2005 年、未公表
- 31 18 Me-753 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):ボゾリサーチセンタ  
32 ー、2005 年、未公表
- 33 19 PTU のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):ボゾリサーチセンター、  
34 2005 年、未公表
- 35 20 THT のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):ボゾリサーチセンター、  
36 2005 年、未公表
- 37 21 5-753 のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP 対応):ボゾリサーチセンター、  
38 2005 年、未公表
- 39 22 代謝分解物(動物、植物)A-3 PAM のラットを用いた急性経口毒性試験(GLP

- 1 対応）：ボゾリサーチセンター、2005 年、未公表
- 2 23 代謝分解物（動物、土壌）A-4 DM-PCA のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP
- 3 対応）：ボゾリサーチセンター、2005 年、未公表
- 4 24 代謝分解物（動物、植物）A-11 753-A-OH のラットを用いた急性経口毒性試験
- 5 （GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2005 年、未公表
- 6 25 ペンチオピラド原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：財団法人残
- 7 留農薬研究所、2001 年、未公表
- 8 26 ペンチオピラド原体のウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：財団法人残留
- 9 農薬研究所、2001 年、未公表
- 10 27 ペンチオピラド原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：財団法
- 11 人残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 12 28 ペンチオピラド原体のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性
- 13 試験（GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2005 年、未公表
- 14 29 ペンチオピラド原体のマウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性
- 15 試験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 16 30 ペンチオピラド原体のイヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試
- 17 験（GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2001 年、未公表
- 18 31 ペンチオピラド原体のラットを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験
- 19 （GLP 対応）：RCC Ltd.（スイス）、2006 年、未公表
- 20 32 ペンチオピラド原体のイヌを用いた混餌投与による 52 週間反慢性毒性試験
- 21 （GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 22 33 ペンチオピラド原体のラットを用いた 104 週間発がん性試験（GLP 対応）：RCC
- 23 Ltd.（スイス）、2006 年、未公表
- 24 34 ペンチオピラド原体のマウスを用いたに混餌投与による 78 週間発がん性試験
- 25 （GLP 対応）：財団法人残留農薬研究所、2006 年、未公表
- 26 35 ペンチオピラド原体のラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人残留
- 27 農薬研究所、2005 年、未公表
- 28 36 ペンチオピラド原体のラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon
- 29 Life Sciences（英国）、2006 年、未公表
- 30 37 ペンチオピラド原体のウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon
- 31 Life Sciences（英国）、2006 年、未公表
- 32 38 ペンチオピラド原体の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：食品農医薬
- 33 品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 34 39 ペンチオピラド原体の細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：食品農医薬品
- 35 安全性評価センター、2000 年、未公表
- 36 40 ペンチオピラド原体の CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：
- 37 食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表
- 38 41 ペンチオピラド原体のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験
- 39 （GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公表

- 1 42 ペンチオピラド原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全  
2 性評価センター、2000 年、未公表
- 3 43 ペンチオピラド原体のラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成  
4 (UDS) 試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2000 年、未公  
5 表
- 6 44 代謝分解物 (動物、植物) A-5 PCA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対  
7 応) : ボゾリサーチセンター、2005 年、未公表
- 8 45 Me-753 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2005  
9 年、未公表
- 10 46 PTU の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2005  
11 年、未公表
- 12 47 THT の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ビー・エム・エル、2006  
13 年、未公表
- 14 48 5-753 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、  
15 2005 年、未公表
- 16 49 代謝分解物 (動物、植物) A-3 PAM の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対  
17 応) : ビー・エム・エル、2005 年、未公表
- 18 50 代謝分解物 (動物、土壌) A-4 DM-PCA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP  
19 対応) : ビー・エム・エル、2005 年、未公表
- 20 51 代謝分解物 (動物、植物) A-11753-A-OH の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP  
21 対応) : ビー・エム・エル、2006 年、未公表
- 22 52 ペンチオピラド原体のラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験  
23 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2002 年、未公表
- 24 53 食品健康影響評価について (平成 19 年 5 月 22 日付け厚生労働省発食安第  
25 0522003 号)
- 26 54 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 19 年 10 月 4 日付け府食第 971  
27 号)
- 28 55 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件  
29 件 (平成 20 年 6 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 370 号)
- 30 56 農薬抄録ペンチオピラド (殺菌剤) (平成 22 年 7 月 22 日改訂) : 三井化学アグ  
31 ロ株式会社、2010 年、一部公表予定
- 32 57 ペンチオピラド原体のラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) :  
33 Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2008 年、未公表
- 34 58 ペンチオピラド原体のラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (GLP  
35 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2008 年、未公表
- 36 59 ペンチオピラド原体のラット甲状腺機能に対する作用およびその回復性試験  
37 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2008 年、未公表
- 38 60 ペンチオピラド原体のマウスを用いた 2 週間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖  
39 能試験 (GLP 対応) : 財団法人残留農薬研究所、2009 年、未公表

- 1 61 ペンチオピラド原体のラットを用いた混餌投与による 4 週間免疫毒性試験 (GLP  
2 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 3 62 ペンチオピラド原体のマウスを用いた混餌投与による 4 週間免疫毒性試験 (GLP  
4 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 5 63 ペンチオピラド原体の妊娠ラットを用いた強制経口投与による発達神経毒性試  
6 験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 7 64 PCA のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : RCC Ltd.  
8 (スイス)、2008 年、未公表
- 9 65 代謝分解物 DM-PCA のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性  
10 試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 11 66 代謝分解物 (動物、植物、土壌) A-13 753-T-DO の細菌を用いた復帰突然変異試  
12 験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (英国)、2009 年、未公表
- 13 67 代謝分解物 (動物、植物) A-5 PCA のチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた  
14 *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research (ドイツ)、  
15 2008 年、未公表
- 16 68 代謝分解物 (動物、植物) A-4 DM-PCA のほ乳類培養細胞を用いた *in vitro* 染色  
17 体異常試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2007 年、未公表
- 18 69 代謝分解物 (動物、植物、土壌) A-3 PAM のほ乳類培養細胞を用いた *in vitro*  
19 染色体異常試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未  
20 公表
- 21 70 代謝分解物 (動物、植物) A-11 753-A-OH のチャイニーズハムスター肺由来細胞  
22 株 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.  
23 (英国)、2009 年、未公表
- 24 71 代謝分解物 (動物、植物、土壌) A-13 753-T-DO のチャイニーズハムスター肺由  
25 来細胞株 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance  
26 Laboratories Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 27 72 代謝分解物 (動物、植物) A-5 PCA のマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突  
28 然変異試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 29 73 代謝分解物 (動物、植物) A-4 DM-PCA のマウスリンフォーマ TK 試験 (MLA)  
30 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2007 年、未公表
- 31 74 代謝分解物 (動物、植物、土壌) A-3 PAM のマウスリンフォーマ細胞を用いた  
32 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、  
33 未公表
- 34 75 代謝分解物 (動物、植物) A-11 753-A-OH のマウスリンフォーマ L5178Y 細胞  
35 を用いた遺伝子突然変異試験 (MLA) (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc.  
36 (英国)、2009 年、未公表
- 37 76 代謝分解物 (動物、植物、土壌) A-13 753-T-DO のマウスリンフォーマ L5178Y  
38 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (MLA) (GLP 対応) : Covance Laboratories  
39 Inc. (英国)、2009 年、未公表

- 1 77 代謝分解物(動物、植物) A-5 PCA のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) :  
2 食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 3 78 代謝分解物(動物、植物、土壌) A-3 PAM のマウスを用いた小核試験 (GLP 対  
4 応) : 食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 5 79 ラット胆汁中代謝物の同定試験 (GLP 対応) : Pacific Biolabs (米国)、PTRL West  
6 Inc. (米国)、2009 年、未公表
- 7 80 ラットを用いた複数回投与代謝試験 (GLP 対応) : Ricerca Biosciences LLC (米  
8 国)、2009 年、未公表
- 9 81 ペンチオピラドの作物残留性試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、2008 年、未  
10 公表
- 11 82 食品健康影響評価について (平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 8  
12 号)
- 13 83 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  
14 年
- 15 84 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  
16 年
- 17 85 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  
18 年
- 19 86 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 5 月 10 日付け府食第 493 号)
- 20 87 食品健康影響評価について (平成 25 年 1 月 30 日付け平成 25 年厚生労働省発食  
21 安 0130 第 5 号)
- 22 88 農薬抄録ペンチオピラド (殺菌剤) (平成 24 年 7 月 30 日改訂) : 三井化学アグ  
23 ロ株式会社、2012 年、一部公表予定
- 24 89 ペンチオピラド代謝物毒性試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、2012 年、未公表
- 25 90 作物残留試験成績 : 三井化学アグロ株式会社、2012 年、未公表

26  
27  
28