

（案）

農薬評価書

ホルペット

2009年10月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯	4
4	○ 食品安全委員会委員名簿	4
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
6	○ 要約	7
7		
8	I. 評価対象農薬の概要	8
9	1. 用途	8
10	2. 有効成分の一般名	8
11	3. 化学名	8
12	4. 分子式	8
13	5. 分子量	8
14	6. 構造式	8
15	7. 開発の経緯	8
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要	9
18	1. 動物体内運命試験	9
19	(1) ラット	9
20	(2) ヤギ	14
21	2. 植物体内運命試験	16
22	(1) トマト	16
23	(2) ばれいしょ	16
24	(3) ぶどう	17
25	(4) アボカド	18
26	(5) 小麦	18
27	(6) キャベツ	19
28	3. 土壌中運命試験	20
29	(1) 好氣的土壌中運命試験①	20
30	(2) 好氣的土壌中運命試験②	21
31	(3) 嫌氣的土壌中運命試験①	21
32	(4) 嫌氣的土壌中運命試験②	22
33	4. 水中運命試験	22
34	(1) 加水分解試験①	22
35	(2) 加水分解試験②	22
36	(3) 水中光分解試験①	23
37	(4) 水中光分解試験②	23

1	5. 土壌残留試験	24
2	6. 作物残留試験	24
3	7. 一般薬理試験	24
4	8. 急性毒性試験	25
5	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
6	10. 亜急性毒性試験	26
7	(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	26
8	(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	27
9	(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	28
10	(4) 28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	29
11	(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	29
12	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
13	(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）①	30
14	(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②	30
15	(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①	31
16	(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②	32
17	(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③	33
18	(6) 2年間発がん性試験（マウス）①	34
19	(7) 2年間発がん性試験（マウス）②	37
20	(8) 2年間発がん性試験（マウス）③	39
21	12. 生殖発生毒性試験	40
22	(1) 2世代繁殖試験（ラット）①	40
23	(2) 2世代繁殖試験（ラット）②	41
24	(3) 発生毒性試験（ラット）①	42
25	(4) 発生毒性試験（ラット）②	42
26	(5) 発生毒性試験（ラット）③	43
27	(6) 発生毒性試験（ウサギ）①	44
28	(7) 発生毒性試験（ウサギ）②	44
29	13. 遺伝毒性試験	46
30	14. その他の試験	47
31	(1) 21日間混餌投与試験（マウス：上部消化管への影響）	47
32	(2) 28日間混餌投与試験（マウス：十二指腸への影響）	48
33	(3) 28日間混餌投与・28日間回復試験（マウス：十二指腸への影響）	48
34	(4) 28日間混餌投与試験（マウス：十二指腸増殖性変化）	49
35	(5) 腫瘍発生メカニズム解明試験（ラット及びマウスの比較試験）	50
36		
37	III. 食品健康影響評価	59
38		

1	・別紙1：代謝物記号、略称	69
2	・別紙2：検査値等略称	70
3	・別紙3：作物残留試験成績	72
4	・参照	73
5		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2005年 12月 2日 農林水産省より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：小豆、きゅうり等）
2005年 12月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1213002号）
2006年 5月 9日 関係書類の接受（参照2～79）
2006年 5月 18日 第143回食品安全委員会（要請事項説明）（参照80）
2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請、関係書類の接受（厚生労働省発食安第0718035号）（参照81）
2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）（参照82）
2006年 12月 25日 第2回農薬専門調査会確認評価第一部会（参照83）
2007年 6月 20日 第21回農薬専門調査会幹事会（参照84）
2009年 9月 11日 第55回農薬専門調査会幹事会（参照85）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2009年7月1日から)

小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*：2009年7月9日から

4

1 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2006年3月31日まで）

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

*：2005年10月1日から

（2007年3月31日まで）

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

（2008年3月31日まで）

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

*：2007年4月11日から

**：2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで
**** : 2007年7月1日から

(2008年4月1日から)

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

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

要 約

フタルイミド環を有する殺菌剤である「ホルペット」（CAS No.133-07-3）について、農薬抄録及び各種資料（JMPPR、米国等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価書等における試験成績は、動物体内運命（ラット及びヤギ）、植物体内運命（トマト、ばれいしょ、ぶどう、アボカド、小麦及びキャベツ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

各種毒性試験結果から、ホルペット投与による影響は、主に胃及び消化管（前胃過角化症：ラット、十二指腸粘膜過形成：マウス、等）に認められた。（西川専門委員より：「胃及び」削除しました。胃も消化管の一部です。）催奇形性及び繁殖に対する影響は認められなかった。マウスで胃乳頭腫及び十二指腸腺癌等が認められたが、発生機序は非遺伝毒性メカニズムであり、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験ならびにラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

【事務局より】食品健康影響評価に合わせて、所見を追記しました。

1 **I. 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：ホルペット

7 英名：folpet（ISO 名）

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：*N*(トリクロロメチルチオ)フタルイミド

12 英名：*N*(trichloromethylthio)phthalimide

13 *N*(trichloromethanesulfonyl)phthalimide

15 **CAS (No.133-07-3)**

16 和名：2-[(トリクロロメチル)チオ]-1*H*-イソインドール-1,3 (2*H*) -ジオン

17 英名：2-[(trichloromethyl)thio]-1*H*- isoindole-1,3(2*H*)-dione

18

21

19 **4. 分子式**

20 C₉H₄Cl₃NO₂S

22

5. 分子量

23

296.6

24

25 **6. 構造式**

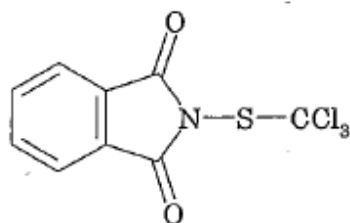
26

27

28

29

30



31 **7. 開発の経緯**

32 ホルペットはフタルイミド環の構造を有する殺菌剤である。1952 年、
33 A.R.Kittleson によって開発されて以来、適用病害、適用作物の範囲が広く薬剤耐性
34 菌の発生の可能性が低い薬剤として世界各国で使用されており、現在約 60 カ国で登
35 録されている。

36 ホルペットは日本において 1969 年に登録され、1985 年に失効した農薬の有効成
37 分であるが、今回アリスライフサイエンス社はマクテシム ケミカル ワークス社
38 からホルペットを導入し、開発を行った。2005 年 2 月農薬取締法に基づく登録申請
39 (新規：小豆、きゅうり等) がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に
40 伴う暫定基準値が設定されている。

1 **II. 安全性に係る試験の概要**

2 農薬抄録、JMPR 資料（1995 年）、米国資料（2003 及び 2004 年）、欧州資料
3（2006 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

4
5 各種運命試験〔II.1~4〕は、ホルペットのベンゼン環の炭素を ¹⁴C で標識したもの
6（〔ben-¹⁴C〕ホルペット）、カルボニル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの（〔car-¹⁴C〕ホル
7 ペット）及びトリクロロメチル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの（〔tri-¹⁴C〕ホルペッ
8 ト）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ホル
9 ペットに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示した。

10
11 **1. 動物体内運命試験**

【事務局より】

前回の審議より時間が経過しておりますので、今回、最近の評価書の書きぶりに
合わせ、記載順序、項目等を訂正し、また吸収率の記載を追加しました。

12 **(1) ラット**

13 **① 吸収**

14 **a. 血中濃度推移（単回投与）**

15 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に〔car-¹⁴C〕ホルペットを 75 mg/kg 体重で単回経
16 口投与し、血中濃度について検討された。

17 血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

18 血中濃度は投与後 45 分で雌雄とも最大値に達した後、投与 3 時間後まで減少し
19 たが、6 時間後に第 2 番目のピークがみられ、再び 24 時間まで減少した。2 番目
20 のピークの原因は不明であった。（参照 3）

21
22 **表 1 血中放射能濃度の推移（%TAR/mL）**

投与後時間	雄	雌
45 分	0.047	0.043
3 時間	0.011	0.012
6	0.016	0.031
24	0.006	0.005

23 注) TAR：総投与放射能

24
25 **b. 血中濃度推移（反復投与）**

26 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に〔car-¹⁴C〕ホルペットを 75 mg/kg 体重で反復経
27 口投与（非標識ホルペット 75 mg/kg 体重を 1 日 1 回 7 日間投与後、8 日目に標識
28 ホルペットを投与）し、血中濃度推移が検討された。

29 血中放射能濃度推移は表 2 に示されている。

30 反復投与したラットでは単回投与に比べ最高濃度（C_{max}）が高く、早期に到達

1 した。投与 24 時間後の血中濃度は雌雄それぞれ 0.001 及び 0.003%TAR/mL であ
2 った。（参照 3）

4 表 2 血中放射能濃度推移

性別	雄	雌
T _{max} (時間)	0.5	0.5
C _{max} (%TAR/mL)	0.056	0.072
T _{1/2} (時間)	4.5	7

5
6 **c. 吸収**

7 ラット及びマウスを比較した腫瘍発生メカニズム試験として実施された胆汁排泄
8 試験[14. (5) ⑦]で測定された、雄ラットの尿、呼気中排泄、消化管その他の残留放
9 射能及び胆汁中排泄の合計より、雄ラットにおける吸収率は 89.2～89.8%と算出さ
10 れた。（参照 3、72）

11
12 **② 分布**

13 **a. 単回経口投与-1**

14 SD ラット（雌 4 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 14.6～16.4 mg/kg 体重で単回経
15 口投与し、体内分布試験が実施された。

16 主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。（参照 4）

17
18 表 3 主要組織における残留放射能濃度（単回投与、μg/g）

2 時間後	6 時間後	24 時間後
消化管(58.8)、肝臓(3.04)、 血液(1.03)	消化管(74.3)、腎臓(1.03)、 脳(0.88)、肝臓(0.47)、 血液(0.20)	消化管(2.23)、肝臓(0.46)、 腎臓(0.10)、心臓(0.03)、 筋肉(0.03)、血液(0.03)

19
20 **b. 単回経口投与-2**

21 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ホルペットを 10 または 500 mg/kg 体
22 重で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

23 投与 120 時間後には、一部の個体で消化管、胃及び腎において最大 2.16 μg/g
24 (0.03%TAR) の放射能が検出された以外、投与量、性別にかかわらず、血液及び
25 いずれの組織においても放射能は検出限界（0.001%TAR）未満であった。

26 (参照 5)

27
28 **c. 反復経口投与-1**

29 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 75 mg/kg 体重で反復経
30 口投与（非標識体を 1 日 1 回 7 日間投与後、8 日目に標識体を投与）し、体内分布
31 試験が実施された。

1 主要組織における残留放射能濃度は、表 6 に示されている。
 2 標識体投与 30 分後には、検査したすべての組織（消化管、腎臓、肝臓、血液、
 3 脳、筋肉及び脂肪）において放射能が検出されたが、脳、筋肉及び脂肪組織中放射
 4 能濃度は血中濃度より低く、ホルペットは、吸収性は高いものの組織には広く分布
 5 しないことが示された。このことは[car-¹⁴C]ホルペット 75 mg/kg 体重を反復経口
 6 投与したラットを用いた全身オートラジオグラフィでも確認された。投与 24 時
 7 間後には 75%TAR 以上が排泄され、放射能は消化管、肝、腎及び血液にのみ検出
 8 された。3 日後には消化管にのみ放射能が検出され、8 日後にはいずれの組織にも
 9 検出されなかった。したがってホルペット、あるいはホルペットの代謝物は、ラッ
 10 トにおいて蓄積されず、特異的な取り込みもないと考えられた。（参照 3）

11
 12 表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

T _{max} 付近*	24 時間後
消化管(689)、腎臓(32.6)、 肝臓(25.5)、血液(7.2)	消化管(124)、腎臓(3.93)、 肝臓(3.1)、血液(0.93)

13 注) *: 投与 30 分後

14 15 d. 反復経口投与-2

16 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ホルペットを 10 mg/kg 体重で反復経
 17 口投与（非標識体を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に標識体を投与）し、体内分
 18 布試験が実施された。

19 投与 120 時間後に、腎臓及び消化管に最大で 0.04 µg/g (0.03%TAR) の放射能
 20 が検出されたが、その他の組織及び血液では検出限界 (0.001%TAR) 付近または
 21 それ以下であった。（参照 5）

22 23 ③ 代謝

24 [ben-¹⁴C]ホルペット及び[car-¹⁴C]ホルペットを用いた排泄試験[1. (1)④a. ~c.]
 25 における投与後 24 時間の尿及び糞を試料として、代謝物の同定・定量試験が実施
 26 された。

27 尿及び糞における代謝物は表 7 に示されている。

28 [ben-¹⁴C]ホルペット投与試験では尿中で同定された成分は代謝物 C のみであっ
 29 た。糞中成分で、低用量群及び反復投与群で最も多かったのは代謝物 C であつた
 30 が、高用量群では未吸収のホルペットが総残留放射能 (TRR) の 90%以上を占め
 31 た。

32 [car-¹⁴C]ホルペット反復投与群の尿中ではフタルアミド酸置換体が 80%TRR 以
 33 上を占めた。その他代謝物 D、C 及び B が少量 (5%TRR 未満) 存在した。

1 表 7 尿及び糞における代謝物（%TAR）

標識体	投与量・投与方法	試料	親化合物	代謝物
[ben- ¹⁴ C] ホルペット	10 mg/kg 体重 単回投与	尿	—	C(89.8~90.9)
		糞	0.68~0.95	C(1.47~2.16)、B(0.49~0.63)、 E(0.11~0.18)
	500 mg/kg 体重 単回投与	尿	—	C(46.2~47.2)
		糞	19.0~21.8	B(1.02~1.16)、C(<0.2)、E(<0.2)
	10 mg/kg 体重 反復投与	尿	—	C(84.0~88.2)
		糞	0.79~0.82	C(1.85~2.78)、B(0.34~0.62)、 E(0.19~0.22)
[car- ¹⁴ C] ホルペット	75 mg/kg 体重 反復投与	尿	—	フタルアミド酸置換体(52.5~74.8) D(0.9~2.8)、B(0.6~2.1)、 C(0.3~1.5)

2 注) 尿及び糞は、いずれも標識体投与後 24 時間の試料を用いた。

3
4 また、[car-¹⁴C]ホルペットを用いた体内分布試験 [1. (1)②a.] において、尿及
5 び糞中代謝物及び投与 2、6 及び 24 時間後にと殺したラットの各組織中の代謝物
6 の同定・定量が実施された。

7 尿中では、代謝物 C が 80%TRR を占めた。代謝物 C 以外には代謝物 B、D、F
8 (暫定) 及び G (暫定) が検出された。親化合物は検出されなかった。

9 糞中では、約 50%TRR は代謝物 C、約 45%TRR は代謝物 B と同定された。代
10 謝物 D (1%TRR) も検出されたが、親化合物及び *N*-OH フタルイミド (代謝物 F
11 及び G) は検出されなかった。

12 組織中では、いずれの組織においても代謝物 C 及び B の合計が 80~90%TRR
13 を占めた。投与 2 及び 6 時間後の消化管及び脳においては、最も多く存在したの
14 は代謝物 B であったが、その他の組織ではいずれの時点でも代謝物 C が最も多か
15 った。また、いずれの組織でも代謝物 D が検出され、0.1~5.9%TRR を占めた。
16 親化合物はいずれの組織でも検出されなかった。代謝物 F 及び G は検出されたが、
17 いずれも組織中で 3.4%TRR 以下であったことから、フタルイミド環の水酸化はラ
18 ットにおけるホルペットの重要な代謝経路ではないことが示唆された。

19 以上から、ホルペットのラットにおける推定代謝系路は、①ホルペットがチオー
20 ルと反応、またはフタルイミド (代謝物 B) への加水分解、②加水分解酵素による
21 代謝物 B のフタルアミド酸 (代謝物 C) への代謝、③代謝物 C は極めて安定で、
22 ごく一部がフタル酸 (代謝物 D) に代謝される、と考えられた。また中間生成物
23 としてチオホスゲン (代謝物 L) が生成されると考えられた。

24 (参照 3~5、74、75)

【事務局より】チオホスゲンは、動物代謝試験で明確に検出されているわけではあり
ませんが、類似化合物であるキャプタンの代謝研究から、推定されています。

JMPR では、ラット及びマウスにホルペットを混餌投与した試験[14.(5)⑥]で消化管壁抽出物中にチオホスゲンが存在した、と記載してありますが、抄録及び報告書では、明確に同定はできなかった、としています。

④ 排泄

a. 単回経口投与-1

SD ラット（雌 4 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 14.6～16.4 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 6 時間で 15～29%TAR、24 時間で 84～97%TAR であった。（参照 3）

b. 単回経口投与-2

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ホルペットを 10 または 500 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

主要排泄経路はいずれの投与群も尿中であつた。

10 mg/kg 体重投与群における放射能の尿中排泄率は投与後 120 時間で 91.7～92.7%TAR であり、そのうち 82～86%が投与後 6 時間以内に排泄された。500 mg/kg 体重投与群における投与後 120 時間の尿中排泄は 56.5～60.5%TAR であり、そのうち 61.7～72.4%が投与後 6～24 時間に排泄された。

投与後 120 時間の糞中排泄率は 10 mg/kg 体重投与群で 5.1～6.4%TAR、500 mg/kg 体重投与群で 39.6～41.3%TAR であつたが、500 mg/kg 体重投与群の投与後 48 時間の糞中放射能の約 90%（約 35%TAR）が親化合物であつたことから、10 mg/kg 体重投与群に比して糞中排泄率が高い理由は、未吸収の親化合物が存在するためと考えられた。（参照 5）

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				500 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0-6 時間*	75.6	45.6**	79.4	3.5**	6.3	23.2**	8.9	20.4**
6-24	14.2		11.5		40.9		37.3	
24-48	0.9	1.8	1.2	1.1	8.4	16.8	12.1	15.3
48-120	0.9	0.1	0.7	0.5	0.9	1.2	2.2	3.9
合計	91.7	6.4	92.7	5.1	56.5	41.3	60.5	39.6

注) * : 投与後の経過時間 ** : 投与後 0-24 時間の合計

c. 反復経口投与

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）に[car-¹⁴C]ホルペットを 75 mg/kg 体重で反復経口投与（非標識体を 1 日 1 回 7 日間投与後、8 日目に標識体を投与）し、また、SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[ben-¹⁴C]ホルペットを 10 mg/kg 体重で反復経口投与（非標識体を 1 日 1 回 14 日間投与後、15 日目に標識体を投与）して、排泄試験が実施された。なお、[car-¹⁴C]ホルペット投与群は、標識体投与 3 日後にと殺した群及び 8 日後にと殺した群の 2 群で測定された。

尿及び糞中の排泄率は、表 5 に示されている。

放射能は速やかに吸収された。主要排泄経路は尿中であり、67～88%TAR が尿中に排出された。（参照 3、5）

表 5 反復投与における尿及び糞中の排泄率（%TAR、雌雄合計）

標識体	[car- ¹⁴ C]ホルペット				[ben- ¹⁴ C]ホルペット		
	3 日目と殺		8 日目と殺		尿	糞	
	尿	糞	尿	糞			
0-24 時間*	63.8	8.2	62.6	16.6	0-6 時間	70.3	4.6
					6-24	15.9	
24-48	6.6	12.6	4.0	7.0	24-48	0.9	2.7
48-72	0.8	0.8	0.6	2.2	48-72	0.3	0.3
					72-96	0.2	0.1
					96-120	0.2	<0.1
0-72	71.2	21.6	67.2	25.8	0-72	—	—
0-120			—	—	0-120	87.8	7.7
0-192			68.4	26.4	0-192	—	—

注) *：標識体投与後の経過時間 斜線：試験実施せず —：データなし

(2) ヤギ

泌乳期ザーネン種ヤギ（一群一頭）に[tri-¹⁴C]ホルペットを 12 mg/頭/日で連続 3 日間または 22 mg/頭/日で連続 6 日間、また、[ben-¹⁴C]ホルペット 17 mg/頭/日で連続 6 日間、カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与した放射能の回収率は表 8 に示されている。[tri-¹⁴C]ホルペット 22 mg 投与群では呼気中の放射能は測定されなかった。試料採取期間中の乳汁中の放射能は[tri-¹⁴C]ホルペット 12 mg 投与群で 0.2～0.4%TAR、[tri-¹⁴C]ホルペット 22 mg 投与群及び[ben-¹⁴C]ホルペット投与群では 0.1%TAR またはそれ以下であった。呼気中の放射能は ¹⁴CO₂ であることが確認された。

1

表 8 放射能の回収率 (%TAR)

排泄箇所	実験条件*		
	[tri- ¹⁴ C]ホルペット 12 mg	[tri- ¹⁴ C]ホルペット 22 mg	[ben- ¹⁴ C]ホルペット 17 mg
尿	10.2	4.8	58.3
糞	41.9	34.9	34.9
呼気	31.4	—	—
乳汁	1.0	0.5	<0.1
ケージ洗液	0.2	0.2	2.1
消化管内容物	16.9	—	—
組織臓器	0.8	0.2	<0.1
合計（総回収率）	102.4	40.6	95.3

2

注) 各試料中放射能は、[tri-¹⁴C]ホルペット 12 mg 投与では投与後 71 時間、
3 他の試験では投与後 143 時間の合計 — : データなし

3

4

5

6

7

8

9

尿中では、[tri-¹⁴C]ホルペット 22 mg 投与群では、代謝物 I が 0.8%TAR、[ben-¹⁴C]ホルペット投与群では代謝物 C が 49.4%TAR 存在した。糞中の成分については、[tri-¹⁴C]ホルペット 22 mg 投与群では親化合物 (2.8%TAR) 及び代謝物 I (1.0%TAR) が、[ben-¹⁴C]ホルペット投与群では親化合物 (0.3%TAR) 及び代謝物 B (9.2%TAR) が存在した。

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

[tri-¹⁴C]ホルペット 22 mg 投与群では、肝、腎、乳汁及び筋中において、脂肪、アミノ酸及びラクトースなどの生体成分とともに分離される成分が、総残留放射能 (TRR) の約 20~50%を占め、また、未変化の親化合物は検出されなかったことから、ホルペットがすべて代謝され、一部が生体成分に取り込まれることが示唆された。[ben-¹⁴C]ホルペット投与群では、肝、腎で代謝物 C が、肝、腎、乳汁中で代謝物 B が検出された。親化合物は検出されず、すべて代謝されたと考えられた。

以上より、ホルペットはヤギにおいて、トリクロロメチル基の炭素一個を消失することにより速やかに代謝され、標識された炭素がチアゾリジン (代謝物 I) 及び生体成分に取り込まれることが示された。ホルペット分子の残りのベンゼン環標識部分は主として代謝物 B 及び C に代謝されることが示された。(参照 6、7)

1 **2. 植物体内運命試験**

2 **(1) トマト**

3 [car-¹⁴C]ホルペットを Hoagland 栄養液 25 ml に 4 mg/L となるように溶解し、
4 トマト（品種：Bonny Best）の根部に処理した。処理 1、4、7 及び 11 日後に根
5 部及び地上部に分けて採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施され
6 た。

7 処理 1 日後には栄養液中の総処理放射能（TAR）の約 85%が植物体に吸収され、
8 そのうちの 60%（53%TAR）が地上部へ移行した。処理 11 日後には栄養液中の放
9 射能の 93%TAR が植物体に移行した。

10 各試料における放射能分布は、親化合物が 0.1 未満～0.2%TRR であり、代謝物
11 D 及び C の合計が 63.4～93.0%TRR であった。その他代謝物 B が 1.4～5.9%TRR
12 認められた。

13 栄養液から回収された代謝物は C が最も多く、B も認められた。このことから
14 トマトにおけるホルペットの代謝経路は、加水分解による代謝物 B の生成を経て
15 C に代謝され、そのうち少量がさらに代謝物 D に代謝されるものと考えられた。

16 (参照 8)

17
18 **(2) ばれいしょ**

19 顆粒水和剤に調製した [ben-¹⁴C]ホルペットを、ばれいしょ（品種：Maris
20 Piper）に 2.0 kg ai/ha の用量で 5 回散布した。第 1 回（収穫前 77 日）及び第 3
21 回散布日（収穫前 37 日）、第 5 回散布日（収穫前 7 日）、中間日（収穫前 3 日）
22 及び収穫日に植物体を茎葉部と塊茎部に分けて採取した植物体を試料として、植物
23 体内運命試験が実施された。

24 ばれいしょ試料中放射能分布は表 9 に示されている。

25 茎葉部の洗浄液中の放射能は第 1 回散布後採取時には 98.3%TRR、収穫時には
26 89.8%TRR であった。洗浄液中の放射性成分はいずれの散布時も親化合物が 84.9
27 ～97.9%TRR（48.4～104.3 mg/kg）存在した。第 3 回散布後に代謝物 B が
28 3.0%TRR（1.9 mg/kg）が検出された以外、同定された成分は親化合物のみであっ
29 た。茎葉部の抽出成分には親化合物及び代謝物 B が検出され、それぞれ第 1 回散
30 布後の試料では 0.1 及び 0.5%TRR、中間収穫時にはそれぞれ 2.6 及び 4.0%TRR
31 であった。抽出成分にはその他代謝物 C、D、2 種の代謝物 D の抱合体及び 1 種の
32 未同定物質が見いだされた。

33 塊茎部では、代謝物 C（24.5～32.4%TRR、0.270～0.279 mg/kg）及び D
34（43.3～55.1%TRR、0.374～0.605 mg/kg）とその抱合体（3.5～6.9%TRR、
35 0.039～0.059 mg/kg）が同定された。代謝物 B（0.4～0.6%TRR、0.003～0.005
36 mg/kg）及び親化合物（0.1%TRR、0.001 mg/kg）も存在した。（参照 9）
37

1 表 9 ばれいしょ試料中放射能分布

分析部位		試料採取時									
		第 1 回散布後 (収穫前 77 日)		第 2 回散布後 (収穫前 37 日)		第 3 回散布後 (収穫前 7 日)		中間収穫時 (収穫前 3 日)		収穫時	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
茎葉部	合計	100	107	100	64.4	100	103	100	57.0	100	110
	洗液	98.3	105	91.4	58.8	89.0	91.3	85.2	48.6	89.8	99.0
	抽出液	1.2	1.3	7.1	4.6	11.0	11.3	14.6	8.3	10.2	11.2
	残渣	0.2	0.2	0.8	0.5	1.0	1.1	1.2	0.7	0.9	1.0
塊茎部	合計			100	0.56	100	0.86	100	0.71	100	1.10
	抽出液			87.1	0.49	92.7	0.80	85.9	0.61	92.6	1.02
	残渣			17.2	0.10	16.6	0.14	22.2	0.16	14.7	0.16

2 注) 斜線：データなし

3

4 (3) ぶどう

5 水和剤に調製した [ben-¹⁴C]ホルペットを、ぶどう樹（品種：Thompson
6 Seedless）に 28～32 日間隔で計 3 回散布した。第 1～3 回散布後及び第 3 回散布
7 23 日後（最終収穫時）に採取した果実及び葉部を試料として、植物体内運命試験
8 が実施された。

9 最終収穫時のぶどう試料中放射能分布は表 10 に示されている。

10 果実の洗液中の代謝物を同定したところ、親化合物（13.9%TRR）、代謝物 B
11 （9.7%TRR）及び D（2.1%TRR）が同定された。果実の抽出液からはホルペット
12 （12.8%TRR）、代謝物 B（0.9%TRR）及び D（3.7%TRR）が認められた。抽出
13 液中には 42.8%TRR の代謝物 D の抱合体が確認された。

14 葉部では洗液に親化合物及び代謝物 B がそれぞれ 85.4 及び 2.4%TRR 存在する
15 ことが示された。葉の抽出液には、親化合物、代謝物 B 及び D がそれぞれ 5.2、
16 0.6、及び 2.4%TRR 存在した。未同定物質も 2 種認められたが、少量であったため
17 同定しなかった。（参照 10）

18

19

表 10 最終収穫時のぶどう試料中放射能分布

	果実		葉部	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
合計（総残留放射能）	100	7.6	100	294
洗液	25.7	2.0	87.8	258
抽出液	72.8	5.5	11.1	32.5
残渣	1.5	0.1	1.1	3.2

20

1 (4) アボカド

2 水和剤に調製した[ben-¹⁴C]ホルペットを、アボカド（品種：Zutano）の生育期
3 間中、3 週間間隔で 3 回散布した。総散布量は 3.40～3.44 kg ai/ha であった。最
4 終散布 21 日後に果実（未成熟果実）及び葉部を、また最終散布 97 日後に果実
5 （成熟果実）及び葉部を採取して、試料とした。

6 アボカド試料中放射能分布は表 11 に示されている。

7 最終散布 21 日後の果実及び葉では洗液中の成分として親化合物、代謝物 B 及び
8 D が検出され、これらの合計が洗液中の約 93%TRR を占めた。最終散布 21 日後
9 の果実及び葉の抽出液からはホルペット、代謝物 B、D 及び未同定化合物が検出
10 されたが、果実では代謝物 D が同定化合物の 91%、葉では親化合物が 81%を占め
11 たことから、果実では容易に加水分解されることが示唆された。

12 最終散布 97 日後の果実洗液からは親化合物、代謝物 B、D 及びその他の成分が
13 検出されたが、いずれも 0.01 mg/kg 未満であった。葉部の洗液では親化合物が同
14 定化合物の 60.9%を占めた他、代謝物 B（同定化合物の 26.1%）、D（同 2.6%）
15 及び極性物質（同 6.8%）が存在した。最終散布 97 日後の果実の抽出物中には代
16 謝物 D（同定化合物の 81.9%）、B（同 3.9%）及び親化合物（同 0.5%）が存在し
17 た。

18 ホルペットのアボカドにおける推定代謝経路は、加水分解による代謝物 B の生
19 成を経て代謝物 D が生成されるものと考えられた。（参照 11）

21 表 11 アボカド試料中放射能分布 (mg/kg)

	最終散布 21 日後		最終散布 97 日後		
	果実	葉部	果皮	果肉	葉部
合計	10.9	136	25.1		73.6
洗液	0.70	47.5	0.01		20.9
抽出液+残渣	10.2	88.1	16.9	8.20	52.7

23 (5) 小麦

24 顆粒水和剤に調製した[ben-¹⁴C]ホルペットを、小麦（品種：Marcia）の発育ス
25 テージ 49（DC49 日）及び 69（DC69 日）の 2 回散布し、初回散布翌日
26 （DC49+1 日）、第 2 回散布翌日（DC69+1 日）、発育ステージ 83（DC83 日）
27 及び 92（DC92 日：収穫時）に茎葉部、穀粒及び根部に分けて採取した植物体を
28 試料として、植物体内運命試験が実施された。

29 総散布量は 1 回目が 1.4～1.6 kg ai/ha、2 回目が 1.0～1.2 kg ai/ha であった。

30 小麦試料中放射能分布は表 12 に示されている。

31 根部に分布した放射能は、いずれの試料採取時期も 0.8 mg/kg 未満であったが、
32 茎葉部には 4.5～15.1 mg/kg、穀粒には 3.18～23.9 mg/kg の放射能が分布してい
33 た。

1 植物体中には、DC69+1 日まではホルペット及び代謝物 B が検出され、ホルペ
 2 ットが 50.2~76.9%TRR を占めた。DC83 日及び DC92 日の試料ではホルペット、
 3 代謝物 B 及び D が検出された。茎葉部及び穀粒の代謝物 B 及び D の濃度は DC83
 4 日より DC92 日で増加し、植物体内でホルペットが継続して代謝されているこ
 5 とが示された。

6 ホルペットの小麦における推定代謝経路は、加水分解による代謝物 B の生成を
 7 経て代謝物 D が生成されるものと考えられた。（参照 12）

8

9

表 12 小麦試料中放射能分布 (mg/kg)

	DC49+1 日		DC69+1 日		DC83 日		DC92 日	
	茎葉部	穀粒	茎葉部	穀粒	茎葉部	穀粒	茎葉部	穀粒
総残留放射能	4.50	3.18	9.42	7.50	13.3	10.3	15.1	23.9
同定化合物								
ホルペット	3.46	1.82	4.73	4.76	6.91	4.74	4.09	8.56
代謝物 B	0.41	0.80	0.98	1.17	0.76	0.98	1.43	2.67
代謝物 D	ND	ND	ND	ND	0.60	0.57	5.11	7.56
未同定物質	ND	ND	ND	ND	ND	0.29		
極性物質	ND	ND	ND	ND	0.43	0.49		
結合性残留物								
代謝物 B							0.03*	
代謝物 D							1.05*	

10 注) ND : 検出されず

11 DC49+1,DC69+1,DC83 は HPLC による分析値、DC92 は HPLC 及び TLC の分析値の平均

12 * : TLC 分析の結果 (HPLC の分析値はでない)

13

14

(6) キャベツ

15

16

17

18

19

顆粒水和剤に調製した [ben-¹⁴C]ホルペットを、キャベツ（品種：Stonehead
 F1）の生育中に 2 回散布した。散布の間隔は 2 週間とし、第 2 回散布から収穫
 時までは 14 日間の間隔を設けた。第 2 回散布直後、第 2 回散布 7 日後及び収穫時
 に茎葉部と根部に分けて採取した植物体を試料として、植物体内運命試験が実施さ
 れた。

20

21

散布量は、1 及び 2 回めの散布時に、それぞれ 2,760 及び 2,510 g ai/ha であつ
 た。

22

キャベツ試料中放射能分布は表 13 に示されている。

23

24

収穫時の放射能残留量は、第 2 回散布直後に比べ茎葉部では減少し、根部では
 増加が認められた。

25

26

27

28

第 2 散布直後に採取した試料では放射能の 70%TRR 以上は茎葉部の洗液中に検
 出されたが、収穫時には表面洗浄液中の放射能は減少した。第 2 回散布直後表面
 洗液中に検出されたのは親化合物のみであったが、収穫時の表面洗液中にはホルペ
 ット (16.4%TRR、1.22 mg/kg) の他代謝物 B 及び C (両者の合計で 0.2%TRR

1 未満、0.008 mg/kg) が検出された。

2 両試料採取時期に茎葉部抽出液中に最も多く検出された成分は親化合物（第 2
3 回散布直後 20.0%TRR、収穫時 36.9%TRR）であった。第 2 回散布直後の抽出液
4 中には代謝物 C（3.3%TRR）、D（2.5%TRR）及び B（3.1%TRR）が認められた。
5 収穫時には代謝物 C が 15.7%TRR、D が 10.6%TRR 及び B が 4.5%TRR 存在した。
6 その他 10 種の未同定化合物が 0.3～3.1%TRR の範囲で存在した。

7 根部の第 2 回散布直後及び収穫時の代謝物を分析したところ、第 2 回散布直後
8 の抽出物には親化合物（32.6%TRR）、代謝物 C（31.4%TRR）、D（1.8%TRR）
9 及び B（1.7%TRR）が認められた。収穫時には親化合物が 11.7%TRR、代謝物 D
10 は 0.2%TRR、B は 0.5%TRR、C は 37.8%TRR であった。収穫時にはその他 2 種
11 の未同定化合物が 0.5～1.0%TRR の範囲で認められた。

12 ホルペットのキャベツにおける代謝経路は、加水分解により代謝物 B が生成し、
13 さらに N-C(O)の開裂により代謝物 C が生成され、代謝物 D へと代謝されるもの
14 と考えられた。また、代謝物 C 及び D は一部抱合体が形成されると考えられた。

15 (参照 13)

16 表 13 キャベツ試料中放射能の分布

試料採取時期	第 2 回散布直後				収穫時			
	茎葉部		根部		茎葉部		根部	
採取部位	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
合計	100	42.8	100	1.20	100	7.40	100	2.38
表面洗浄液	70.2	30.0	—	—	16.5	1.23	—	—
酸性抽出液	29.0	12.4	67.6	0.81	80.2	5.93	51.7	1.23
未抽出残渣	0.8	0.36	32.4	0.39	3.3	0.25	48.3	1.15

17 3. 土壌中運命試験

18 (1) 好氣的土壌中運命試験①

19 [car-¹⁴C]ホルペットを、砂壤土（米国）に乾土あたり 5.92 mg/kg となるように
20 添加し、暗条件、室温、好氣的条件下で 1 年間インキュベートする好氣的土壌中
21 運命試験が実施された。

22 放射能の揮発成分への変化は迅速で、揮発成分としては ¹⁴CO₂ のみが検出され
23 た。処理 7 日後には 59%¹⁴C が ¹⁴CO₂ として発生し、34 日後には 91.5%¹⁴C が、
24 1 年後には約 98%¹⁴C が ¹⁴CO₂ として遊離した。処理直後は土壌抽出物中の放射
25 能は 97.5%¹⁴C であったが、59 日までに 1%¹⁴C 未満へと減少した。

26 土壌抽出物中の親化合物は処理当日には 96.8%¹⁴C であったが、7 日後には
27 9.9%¹⁴C、1 年後には 0.28%¹⁴C であった。分解物 B は、試験期間中常に抽出物
28 中に 0.06～1.98%¹⁴C 存在した。処理後 7～34 日には分解物 D（0.13～
29 1.76%¹⁴C）が、処理後 7～59 日には分解物 C（0.05～1.09%¹⁴C）が認められた。

30 土壌中におけるホルペットの分解経路は、分解物 B が生成され、分解物 C 及び
31

1 D を経て最終的に CO₂ へと無機化されるものと考えられた。

2 また、本試験におけるホルペットの推定半減期は約 2 日と算出された。

3 (参照 14)

5 (2) 好氣的土壤中運命試験②

6 [ben-¹⁴C]ホルペットを、砂壤土（米国）に乾土あたり 10 mg/kg となるように添
7 加し、好氣的条件、25±1℃、暗条件で 12 カ月間インキュベートする好氣的土壤
8 中運命試験が実施された。

9 揮発性物質は、試験終了時まで、累積で 69.8%TAR 発生し、その大部分
10 (99.9%) が ¹⁴CO₂ であった。土壤抽出性放射能の合計は、試験開始 5 日後までほ
11 ぼ 100%TAR であったが、その後減少し続け、試験終了時には 16.1%TAR であ
12 った。

13 土壤抽出物中のホルペットは、試験 0 日には 86.9%TAR であったが、試験終了
14 時には 2.0%TAR となった。分解物として、B が 0 日には 7.7%TAR、5 日後には
15 最大値 64.9%TAR に達し、試験終了時には 1.3%TAR となった。また、分解物 D
16 は 5 日後に最大値 5.7%TAR に達し、試験終了時には 1.4%TAR となった。

17 以上から、ホルペットは好氣的土壤条件では土壤に結合するが、速やかに CO₂
18 にまで無機化されると考えられた。

19 本試験において、開始後の 14 日間におけるホルペットの推定半減期は 4.3 日と
20 算出された。14 日から 12 カ月後までは分解が緩やかとなり、この期間における
21 推定半減期は 164 日と算出された。12 カ月間を通しての推定半減期は 75.4 日と
22 算出された。（参照 15）

24 (3) 嫌氣的土壤中運命試験①

25 [car-¹⁴C]ホルペットを、壤質砂土（米国、加湿土壤）に 5.33 mg/kg となるよう
26 に添加し、25℃、暗条件で 1 年間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実
27 施された。

28 1 年間に約 80%TAR が揮発性物質として遊離した。¹⁴CO₂ が唯一の揮発性分解
29 物であった。

30 試験 7 日後から終了時まで土壤抽出物中に親化合物は確認されず、7 日後までに
31 完全に分解された。分解物としては分解物 D 及び C が合計で 18.6~44.6%TAR、
32 B が 0.2~1.2%TAR、H が 0.1~7.5%TAR 存在した。嫌氣的条件ではフタルイミ
33 ド環または窒素の水酸化は起こらず、トリクロロメチルチオ基部分またはその一部
34 を有する分解物は検出されなかった。

35 嫌氣的条件下でのホルペットの推定分解経路は、分解物 B または H が生成され、
36 両者から生成された分解物 C が D を経て最終的に CO₂ に無機化されるものと考え
37 られた。（参照 16）

1 (4) 嫌氣的土壤中運命試験②

2 [ben-¹⁴C]ホルペットを、砂壤土（米国、50%の水分を有する）に乾土あたり 10
3 mg/kg となるように添加し、25±1℃、暗条件でインキュベートする嫌氣的土壤
4 中運命試験が実施された。土壤は、4 日間好氣的条件に維持された後、60 日間嫌
5 氣状態でインキュベートされた。微生物活性は試験終了時まで維持された。

6 好氣的条件下で、揮発性物質は好氣状態 4 日には累積で 6.1%TAR であり、その
7 99%が ¹⁴CO₂であった。土壤抽出性放射能は 4 日には 90.7%TAR であった。続く
8 嫌氣的条件下では、揮発性物質は試験終了時に 26.3%TAR となり、このうちの
9 99.7%が ¹⁴CO₂であった。土壤抽出性放射能は嫌氣状態 0 日で 89.5%TAR であ
10 ったが試験終了時（嫌氣状態 60 日）には 63.5%TAR であった。

11 好氣的条件下の土壤抽出物からは親化合物が 88.0（0 日）～28.0%TAR（4 日）
12 回収された。分解物としては B が 0 日に 8.7%TAR、4 日には 46.4%TAR 回収さ
13 れた。その他の分解物として分解物 D が最大約 5%TAR 認められた。

14 嫌氣的条件においても、ホルペットは分解されることが示された。親化合物は嫌
15 氣状態 0 日には 27.6%TAR であったが、60 日には 3.6%TAR まで減少した。分解
16 物 B は 50.6%TAR（0 日）から 36.3%TAR（60 日）に減少した。D は 0 日の
17 5.0%から 60 日の 13.3%TAR へ増加した。

18 以上の結果、ホルペットは好氣的土壤条件下において速やかに微生物分解され、
19 嫌氣的土壤条件で引き続き分解することが明らかとなった。ホルペットは土壤に結
20 合するが、最終的に CO₂にまで分解された。嫌氣的土壤条件における推定半減期
21 は 14.6 日と算出された。（参照 17）

22 4. 水中運命試験

23 (1) 加水分解試験①

24 [car-¹⁴C]ホルペットを、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）、pH 9
25 （ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液にそれぞれ 1.01～1.20 mg/L 加え、25±1℃、暗
26 条件でインキュベートする加水分解試験が実施された。

27 ホルペットの pH 5、7 及び 9 の緩衝液中での推定半減期はそれぞれ 2.6 時間、
28 1.1 時間及び 67 秒と算出された。分解物 B 及び C が生成されたが、これらは水中
29 でさらに分解物 D へと加水分解された。（参照 18）

30 (2) 加水分解試験②

31 [tri-¹⁴C]ホルペットを、pH 5（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）、pH 9
32 （ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液にそれぞれ約 1 mg/L 加え、19～23℃、暗条件
33 でインキュベートする加水分解試験が実施された。それぞれの pH 条件下で処理後
34 1 時間及び 24 時間後に試料を採取した。

35 pH 5 及び 7 では、処理後 1 時間に 47～52%TAR がホルペットとして回収され
36 た。pH 9 ではホルペットは検出されなかったが、これは半減期が短いためと考え
37
38

1 られた。処理後 24 時間では pH 5 及び 7 の緩衝液中でそれぞれ 14.9 及び
2 1.1%TAR のホルペットが検出された。pH 7 及び 9 の緩衝液中では $^{14}\text{CO}_2$ が主な
3 分解物であった。

4 処理後 1 時間に、ホルペットの他に未同定化合物 1 及び 2 が認められた。未同
5 定化合物 1 は一次分解物であり、pH の変化及び処理時間の経過により未同定化合
6 物 2 及び揮発性物質を生成すると考えられた。 $[\text{car-}^{14}\text{C}]$ ホルペットでは未知分解物
7 が生成されないことから、未同定化合物 1 及び 2 はトリクロロメチルチオ基から
8 生成されたと考えられた。

9 未同定化合物 1 及び 2 については同定できなかったが、それぞれ分解物 J 及び
10 K と推定された。これらはチオホスゲン（代謝物 L）、COS（硫化カルボニル）
11 に分解され、最終的に CO_2 を生成すると考えられた。（参照 19）

12 13 (3) 水中光分解試験①

14 $[\text{car-}^{14}\text{C}]$ ホルペットを滅菌酢酸緩衝液（pH 3）に 0.95 mg/L 加えた後、太陽光
15 及び紫外光（光強度：92 W/m²、測定波長：200～700 nm）を 8 時間照射する水
16 中光分解試験が実施された。なお、太陽光及び紫外光照射における温度条件は、そ
17 れぞれ約 25 及び 30℃であった。

18 光照射区と暗対照区との間でホルペットの分解程度に顕著な差は認められな
19 かったため、太陽光及び紫外光照射下における主な反応は加水分解によるものと考え
20 られた。

21 試験終了時ホルペットは全試験区で 15.3～38.4%TAR 残存していた。分解物と
22 しては B が 56.3～75.4%TAR、D 及び C が 1.3～2.6%TAR 存在した。

23 (参照 20)

24 25 (4) 水中光分解試験②

26 非標識ホルペットを、滅菌クエン酸緩衝液（pH 4）及び滅菌フミン酸緩衝溶液
27 （pH 4）に 0.4 mg/L 加えた後、25±1℃で、最大 16 時間キセノン光（光強度：
28 48.4 W/m²、測定波長：300～400nm）を照射し、ホルペットの水中光分解試験が
29 実施された。

30 ホルペットの推定半減期は、クエン酸緩衝液中で 1.8 時間、フミン酸溶液中で
31 1.4 時間、東京（北緯 35 度）の春における太陽光照射に換算した推定半減期はク
32 エン酸緩衝液中及びフミン酸溶液中でそれぞれ 11.2 時間及び 8.7 時間と算出され
33 た。

34 分解物 B の推定半減期は、クエン酸緩衝液中で 10.2 時間、フミン酸溶液中で
35 29.1 時間と算出され、太陽光下に換算するとそれぞれ 63.4 及び 181 時間と算出さ
36 れた。

37 いずれの溶液中でも光照射区では暗対照区に比較して分解速度が増加した。加
38 水分解試験[4. (1) 及び(2)]において、高い pH 値においてホルペットは急速に加水

1 分解することから、多くの環境条件下において、加水分解が優勢に作用すると示唆
 2 された。しかし、ホルペットの主な加水分解物である、分解物 B の環境中での分
 3 解に、光が寄与することも示された。

4 フミン酸溶液中光照射区において、分解物 B の分解が軽度に遅延したのは、フ
 5 ミン酸物質によって分解が妨害された可能性が示唆された。（参照 21）

7 5. 土壌残留試験

8 火山灰土・軽埴土（茨城）及び沖積土・埴壤土（高知）を用いて、ホルペット及
 9 び分解物 B を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

10 推定半減期は表 14 に示されている。（参照 22）

11
12 表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期（日）	
			ホルペット	ホルペット+B
容器内試験	2.8 mg/kg	火山灰土・軽埴土	<1	<1
		沖積土・埴壤土	<1	<1
圃場試験	2.7 kg ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	6
		沖積土・埴壤土	3	3

13 注）*：容器内試験で純品、圃場試験で 80%水和剤を使用

14 6. 作物残留試験

15 野菜、果実及び豆類を用いて、ホルペットを分析対象化合物とした作物残留試験
 16 が実施された。また、一部の作物については代謝物Bを分析対象とした作物残留試験
 17 が実施された。

18 その結果は別紙3に示されている。ホルペットの最高値は、最終散布45日後に収穫
 19 されたぶどうの4.75 mg/kgであった。また、代謝物Bの最高値は最終散布60日後に収
 20 穫されたぶどうの0.29 mg/kgであった。（参照23、24）

21 7. 一般薬理試験

22
23 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
 24 る。（参照 25～27）

1

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経系	一般 状態	ICR マウス	雄 5	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし。
呼吸 循環器 系	呼吸 機能	SD ラット	雄 6	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし。
	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 6	500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし。

2 注) 検体はホルペット原体を 1.0%Tween80 添加 0.7%CMC 水溶液に懸濁した

3

4 **8. 急性毒性試験**

5 ホルペットを用いた急性毒性試験が実施された。

6 各試験の結果は表 16 に示されている。（参照 28～32、74、75、78）

7

8

表 16 急性毒性試験結果概要

投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔 内	Wistar ラット (雌雄各 10 匹)	40.0	36.0	体重増加抑制、腹痛症候群、強直性間代性 痙攣、よろめき、呼吸困難、調和運動障 害、鎮静、昏睡、腸管の充血、肝の斑点及 び硬化、死亡例で頭蓋腔及び胸腔の炎症、 腸管の充血、
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重増加抑制、体重減少、不整呼吸、呼吸 数の変化、浅呼吸、呼吸困難、緩徐呼吸、 深呼吸、ラ音、呼吸困難、閉眼、腹臥位、 立毛、被毛の汚染、奇声、気管内粘液貯 留、肺の虚脱及び暗色あるいは淡色化 死亡例では肺絶対重量増加傾向
		1.89		
		0.39	0.43	(詳細不明)
		0.34	1.00	雌雄合計で LC ₅₀ =0.43 mg/L

9

1 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

2 NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。ホルペット
3 には眼に対する中等度の刺激性があると判断されたが、皮膚刺激性は認められな
4 かった。

5 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。
6 ホルペットには皮膚感作性が認められた。（参照 33～35、74、75）

8 **10. 亜急性毒性試験**

9 **【事務局より】**

10 前回の審議より時間が経過しておりますので、最近の評価書の書きぶり異なる表現が
11 あります。最近の議論から見て、不要と思われる表現、所見の取り方が不適切な部分等あ
12 りましたら、ご指摘下さい。

13 **(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①**

14 Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、4,000 及
15 び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験
16 が実施された。

17 **表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量**

投与群		2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
実際の投与濃度		1,700 ppm	3,450 ppm	6,850 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	103	207	406
	雌	112	226	426

18 各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。血清中の酵素活性値に
19 顕著な影響が認められた。~~8,000 ppm 投与群の雌雄及び 2,000 ppm 投与群雌の心、~~
20 ~~8,000 ppm 投与群の雄の肝及び腎、4,000 ppm 以上投与群の雄の脾及び精巣、~~
21 ~~4,000 ppm 以上投与群の雌の副腎について、絶対重量の減少が認められた。しか~~
22 ~~し、これらの変動ならびに各種臓器の比重量における若干の変動は投与動物におけ~~
23 ~~る体重増加抑制に起因するものと考えられた。（西川専門委員より：削除可）~~病理
24 組織学的検査では、検体投与に関連する変化が食道及び前胃を中心に認められた。

25 以上の結果より ~~4,000 ppm 以上投与群の雌雄で、血液生化学検査値ならびに食~~
26 ~~道及び前胃に影響が認められた。4,000 ppm 以上投与群においては検体投与によ~~
27 ~~り食道及び胃が損傷され、2,000 ppm がラットの最大耐用量と考えられた。（西~~
28 ~~川専門委員より：削除可）~~

29 本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で、前胃び慢性過角化症等が認められ
たので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：103 mg/kg 体重/日未満、雌：

112 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。

（参照 36、74）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> LDH 減少 腎比重量¹増加 食道び慢性中等度過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 TP 減少 腎及び脾比重量増加 食道び慢性中等度過角化症
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 BUN、クロール増加 TP 減少（4,000 ppm のみ） 食道び慢性軽度過角化症 前胃び慢性中等度棘細胞増生 前胃棘細胞乳頭間隆起の伸長 限局性好塩基性尿細管萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎絶対重量減少 食道び慢性軽度過角化症 前胃び慢性中等度棘細胞増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 減少 前胃び慢性軽～中等度過角化症 前胃び慢性軽度棘細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 減少 Alb 減少（2,000 及び 8,000 ppm） 前胃び慢性中等度過角化症 前胃び慢性軽～中等度棘細胞増生 前胃棘細胞乳頭間隆起の伸長

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で試験開始後 6 週及び 13 週に各群 10 匹ずつ採血し、血液検査を行った。13 週後には全投与群で 10 匹ずつと殺し、残り 10 匹は検体を投与せず 15 週まで飼育した（回復試験）。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
実際の投与濃度		286 ppm	971 ppm	3,080 ppm	10,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	56.2	179	641
	雌	20.3	66.7	215	743

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において 3,000 ppm 以上投与群の雄で脳絶対重量減少が、雌で前胃棘細胞増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：56.2 mg/kg 体重/日、

¹体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

1 雌：66.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 37）

2

3

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TP、Alb、Glob 減少 ・腎比重量増加 ・前胃の棘細胞増生、過角化症、粘膜下浮腫及び炎症性多細胞浸潤、散発性限局性びらん、潰瘍 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb、Glob 減少
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脳絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃棘細胞増生、過角化症、粘膜下浮腫及び炎症性多細胞浸潤、散発性限局性びらん、潰瘍
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

4

5

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

6

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、50 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

8

各投与群に認められた毒性所見は表 21 に示されている。

9

各投与群で、試験開始後数週間歯肉の発赤が認められたが、用量相関性は明らかでなく、所見は持続しなかったため、毒性学的に重要ではないと考えられた。

11

全投与群の雌雄で、肝細胞空胞化が認められたが、壊死のような他の所見を伴わなかったため、毒性を示すものと考えられなかった。（西川専門委員より：OK ですか？）500 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹で肝腫大が認められたが、これは血中 TG 値が高いこと及び肝細胞空胞化の両方と一致する所見であった。

13

15

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 38）

18

19

表 21 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、退色便、歯肉からの赤色分泌物 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血中 TG 増加 ・肝絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、退色便、歯肉からの赤色分泌物 ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・血中 TG 増加 ・尿中総蛋白減少
50 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

20

1 (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

2 SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮（原体：0、1、10、30 及び 30/20
3 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 回/週）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実
4 施された。

5 試験群のうち、30 mg/kg 体重/日投与群は雌雄 2 群ずつ設けたが、皮膚刺激性の
6 発現頻度及び程度が雌より雄で顕著であったため、雄の 1 群は試験 13 日に投与を
7 中止し、別の雄 1 群は試験 6 日に検体投与量を 20 mg/kg 体重/日に減量し、13 日
8 に投与を中止した（回復試験）。

9 各投与群に認められた毒性所見は表 22 に示されている。

10 30 mg/kg 体重/日投与群の雌に認められた分葉好中球の増加及びリンパ球の減少
11 は、重度の皮膚刺激性に起因したものと考えられた。また、同群の雌で認められた
12 血中カリウム、BUN、Cre 及び BUN/Cre 比の増加は、皮膚刺激性に関連する軽
13 度の脱水作用の結果と考えられ、投与に直接関連する影響ではないと考えられた。

14 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められ、
15 雌では全身性の影響はみられなかったため、一般毒性に関する無毒性量は雄で 1
16 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。皮
17 膚刺激性はすべての投与群で認められた。（参照 39）

18
19 表 22 28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30 g/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> ・分葉好中球の増加、リンパ球の減少 ・T.Chol の減少
30/20 mg/kg 体重/日		
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の重度の紅斑、 ・皮膚過角化症増加
1 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の重度の紅斑、皮膚の乾燥、鱗片化 ・皮膚の棘細胞増生、焼痂性浸出物、過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚の軽微な紅斑、皮膚の乾燥、鱗片化 ・皮膚の棘細胞増生、焼痂性浸出物

20 注) 30 mg/kg 体重/日投与群は雌雄とも 2 群ずつ設けたが、雄で皮膚の変化が重篤であったので、1
21 群は試験 13 日に投与を中止し（30 mg/kg 体重/日投与群）、別の 1 群は試験 6 日に 20 mg/kg
22 体重/日に投与量を下げた（30/20 mg/kg 体重/日投与群）。

23
24 (5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

25 SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2,500、5,000 及び
26 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試
27 験が実施された。

表 23 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	181	363	701
	雌	201	397	790

5,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm の投与群の雌で、体重増加抑制が認められた。また、全投与群の雄で、用量相関性に摂餌量が減少した。一般状態、機能検査、神経病理組織学的検査で検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 2,500 ppm (181 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (397 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 40)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、325、650 及び 1,300 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 325 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 41、74)

表 24 1 年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・食欲抑制、食欲喪失 ・T.Chol 減少 ・精巣絶対重量減少 ・精巣上体における精細管変性、前立腺萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・食欲抑制 ・尿 pH 低下（試験 13 週のみ）
650 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・尿 pH 低下 ・嘔吐、下痢 ・TP、Glu 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・嘔吐、下痢 ・Hb、RBC、MCV 減少、PT 短縮 ・TP 減少 ・尿量減少（試験 13 週のみ）
325 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、60 及び 120 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。なお、10 mg/kg 体重/日投与群は試験 1 日のみ 20 mg/kg 体重/日で、120 mg/kg 体重/日投与群は試験 50 日まで 140 mg/kg 体重/日で投与された。

1 各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。
 2 60 mg/kg 体重/日投与群の雌で、摂餌量の減少が認められたが、投与との関連性
 3 は不明で、用量相関性も認められなかった。
 4 本試験において 60 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認めら
 5 れたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 42、
 6 74～77）

8 表 25 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
120 mg/kg 体重/日		・ T.Chol、TP、Alb 減少
60 mg/kg 体重/日 以上	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Alb 減少	・ 体重増加抑制
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

9
 10 (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

11 SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,200
 12 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試
 13 験が実施された。

14
 15 表 26 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.92	40.0	161
	雌	12.5	50.5	207

16 検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

17 各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。全投与群の雌雄で、腎
 18 の微小結石及び移行上皮過形成が検体の投与に関連して減少したが、これら所見
 19 の意義は不明である。

20 腫瘍性病変の発生頻度に、検体投与の影響は認められなかった。

21 本試験において 3,200ppm 投与群の雌雄で前胃粘膜過角化症等が認められたの
 22 で、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：40.0 mg/kg 体重/日、雌：50.5 mg/kg 体
 23 重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 43、74）

24
 25
 26 表 27 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・ 前胃粘膜過角化症、肥厚、びらん、潰瘍	・ 前胃粘膜過角化症、肥厚、びらん、潰瘍
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

27

1 (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

2 Fischer ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,500 及び
3 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併
4 合試験が実施された。

6 表 28 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
実際の投与濃度 (ppm)		190	1,290	4,530
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.4	83.2	296
	雌	15.7	104	359

7
8 検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

9 各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

10 各投与群の雌雄で BUN、ALT、GGT、T.Chol、TP 及びリンで有意差を認めた
11 が、これらの変動は検体投与に関連する基礎メカニズム及び毒性学的な意義は明
12 らかではなかった。

13 <下線部、西川専門委員より：削除?>

14
15 <下線部、吉田専門委員修文案>

16 各投与群の雌雄で ALT で有意差な減少を認めたが、低下であることから毒性と
17 は判断しなかった。

18
19 以下の所見は投与群の雌雄で有意に高い頻度で認められたが、検体投与との関
20 連性は不明であった：肝の巣状または広汎性細胞変性、肝葉新生、軽度亜慢性肝
21 炎、亜慢性胆管周囲炎、甲状腺ろ胞細胞の過形成、網膜の萎縮及び腎尿細管上皮
22 細胞の色素沈着。（西川専門委員より：OK?、吉田専門委員より：削除）

23 腫瘍性病変の発生頻度に、検体投与の影響は認められなかった。

24 本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃び慢性過角化症等が認め
25 られたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：12.4 mg/kg 体重/日、雌：15.7
26 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。

27 (参照 44、74～77)

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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量、飲水量減少 ・体重増加抑制 ・TP、T.Chol、ALP、GGT 減少 ・食道軽度～中等度び慢性過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量、飲水量減少 ・体重増加抑制 ・TP、T.Chol、ALP 減少、リン増加 ・食道軽度～中等度び慢性過角化症
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・BUN、リン増加 ・前胃軽度～中等度び慢性過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃軽度～中等度び慢性過角化症
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

2

3

(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③

4

Fischer ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

5

6

7

8

表 30 2 年間慢性毒性発がん性/併合試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
実際の投与濃度		399 ppm	876 ppm	1,700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.0	45.9	87.9
	雌	26.0	56.7	110

9

10

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

11

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

12

13

14

1,000 ppm 以上投与群の雄では、精巣絶対及び比重量増加が有意に認められたが、この臓器では腫瘍が高頻度で発生するため、この所見の毒性学的意義は疑わしいと考えられた。

15

<下線部、西川専門委員より：OK?>

<下線部、吉田専門委員より修正案>

18

19

20

21

1,000 ppm 以上投与群の雄では、精巣絶対及び比重量増加が有意に認められたが、本腫瘍の発生頻度には差が認められず、この系統のラットでは本腫瘍が高頻度で発生することから、この増加の毒性学的意義は疑わしいと考えられた。（吉田専門委員より：修正しました。）

22

23

24

25

26

27

前胃の潰瘍形成は、全投与群の雌雄で増加の傾向が認められたが、統計学的有意差が認められたのは 2,000 ppm 投与群の雌のみであった。投与群の雄の肝臓で、限局性広汎性細胞変性の発生頻度が有意に増加したが、本試験では肝腫瘍増加の証拠は認められなかった。したがって、これらの病変は肝細胞腫瘍の前段階とは考えられなかった。（西川専門委員より：削除？）

腫瘍性病変に関しては、表 32 に示されている。2000 ppm 投与群の雌で、乳腺における良性線維上皮腫及び甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度が有意に増加したが、この系統における自然発生頻度（甲状腺 C 細胞腺腫：6～14%、乳腺良性線維上皮腫：24.1%）の範囲内であることから、投与に関連した増加とは考えられなかった。（吉田専門委員：修正しました。）

本試験において、1,000ppm 以上投与群の雌雄で前胃過角化症が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：21.0 mg/kg 体重/日、雌：26.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 45、74）

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 心絶対重量減少 肝限局性または広汎性細胞変性（好塩基性細胞型） 食道び慢性軽度過角化症 前胃中等度過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> 脳絶対重量増加、心絶対及び比重量減少 前胃潰瘍形成 食道び慢性軽度過角化症 前胃中等度過角化症
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 前胃軽度過角化症 	<ul style="list-style-type: none"> 前胃軽度過角化症
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 32 乳腺良性線維上皮腫瘍及び甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度

投与群 (ppm)	雄				雌				雌雄合計*
	0	500	1,000	2,000	0	500	1,000	2,000	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
乳腺良性線維上皮腫瘍	2	1	3	3	7	5	8	12a	a
甲状腺 C 細胞腺腫	6	2	2	2	4	0	2	8a	

Peto ら (1980) の方法 a : P<0.05

* : 雌雄合計で傾向検定を実施した結果

(6) 2 年間発がん性試験（マウス）①

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

なお、試験開始時には投与量を 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm と設定したが、10,000 ppm 投与群の状態が悪化したので、試験 22 週より 5,000 及び 10,000 ppm 投与群における投与量をそれぞれ 3,500 及び 7,000 ppm に変更した。

1

表 33 2 年間発がん性試験（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		1,000ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	95.8	424	997
	雌	111	459	1,020

2

3 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 3,500 ppm 以上投与群の雌で死亡率の増加傾向
4 が認められたが、対照群との差は有意ではなかった。

5 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 34 に、腫瘍性病変につい
6 ては、表 35 及び 36 に示されている。

7 各投与群における脳、心、肺、肝、腎及び精巣の比重量増加は投与群の動物の低
8 体重を反映していると考えられた。

9 全投与群で認められた十二指腸癌及び腺腫は、明らかな用量相関性が認められた。
10 7,000 ppm 投与群の雌 1 例で、空腸に癌が認められた。

11 胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 7,000
12 ppm 投与群の雌で、対照群に比べ高頻度に認められた。

13 検体投与によって、致死的な腫瘍の発生率が増加した結果、平均余命が短縮し
14 たと考えられた。（西川専門委員より：削除？）

15 肉眼的に観察された胃の腫瘍及び十二指腸の閉塞には相関性が認められた。す
16 なわち、胃に癌が認められた雄 4 匹には、部分的な十二指腸の閉塞が認められ、
17 胃の乳頭腫が観察された 7,000 ppm 投与群の雌 7 匹中 5 匹は、十二指腸管腔の部
18 分的な閉塞が認められた。他の組織には毒性及び発がん性を示す所見は認められ
19 なかった。十二指腸の部分的な閉塞は胃腸管内容物の正常な流れを乱し、胃の粘
20 膜の変化を悪化させた可能性があると考えられた。

【西川専門委員より】下線部、削除？

【事務局より】この部分は、審議の中で消化管の腫瘍の発生機序について、
JMPR の資料の文を引用して記載する、として追記した部分です。

21 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で食道及び前胃の過角化症が認
22 められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：95.8 mg/kg 体重/日未満、
23 雌：111 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 46、74、75）

24

25

1 表 34 2 年間発がん性試験（マウス）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚の乾性剥離、紅斑、被毛の赤色変色、皮膚のびらん 心及び脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚の乾性剥離、紅斑、被毛の赤色変色、皮膚のびらん 肺比重量増加
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制、摂餌量減少 脳、肝及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 心、肝、腎比重量増加 空腸壁の退縮・肥厚
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肺、精巣比重量増加 前胃粘膜の結節 十二指腸壁の退縮・肥厚、管腔の膨満、肥厚または拡張、管腔内の結節 空腸壁の退縮・肥厚 皮膚過角化症 食道及び前胃の過角化症 十二指腸粘膜異型過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 脳絶対重量、脳比重量増加 前胃粘膜の結節 十二指腸壁の退縮・肥厚、管腔の膨満、肥厚または拡張、管腔内の結節 皮膚過角化症 食道及び前胃の過角化症 十二指腸粘膜異型過形成

2

3

表 35 対照群より発生頻度が増加した腫瘍及び傾向検定の結果

臓器	腫瘍所見	雄	雌	雌雄合計
多臓器	悪性リンパ腫		b	a
胃	乳頭腫		b	b
	乳頭腫及び癌の合計		b	b
十二指腸	癌	c	c	c
	腺腫及び癌の合計	c	c	c

4

注) a : p<0.05, b : p<0.01, c : p<0.001 Petoら（1980年）の方法による。

5

6

表 36 胃乳頭腫及び癌、十二指腸癌及び腺腫の発生頻度

投与群 (ppm)	検査動物数	雄				雌			
		0	1,000	3,500	7,000	0	1,000	3,500	7,000
胃	前胃粘膜乳頭腫	0	2	3	2	2	1	5	7
	前胃粘膜扁平上皮癌細胞	0	0	3	1	0	1	0	0
	乳頭腫及び癌の合計	0	2	6	3	2	2	5	7
	腺腫	0	1	0	2	1	1	5	1
十二指腸	癌	0	3	16	24	0	1	5	18
	腺腫及び癌の合計	0	4	16	26	1	2	10	19

7

【吉田専門委員より】頻度と傾向検定を同じ表にさせていただくと大変見やすいのですが【事務局より】次に表を作成しました。ご検討下さい。

表 36 悪性リンパ腫、胃乳頭腫及び癌、十二指腸癌及び腺腫の発生頻度

投与群 (ppm)	雄				雌				合計*
	0	1,000	3,500	7,000	0	1,000	3,500	7,000	
検査動物数	52	52	52	52	51	52	52	52	
悪性リンパ腫	13	11	12	9	16 ^b	16	19	26	a
前胃粘膜乳頭腫	0	2	3	2	2 ^b	1	5	7	b
前胃粘膜扁平上皮癌	0	0	3	1	0	1	0	0	
乳頭腫及び癌の合計	0	2	6	3	2 ^a	2	5	7	b
十二指腸腺腫	0	1	0	2	1	1	5	1	
十二指腸癌	0 ^c	3	16	24	0 ^c	1	5	18	c
腺腫及び癌の合計	0 ^c	4	16	26	1 ^c	2	10	19	c

注) * : 雌雄合計で傾向検定を実施した結果

a : p<0.05、b : p<0.01、c : p<0.001 Petoら (1980年) の方法による。

(7) 2年間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (投与群 : 一群雌雄各 80 匹、対照群 : 一群雌雄各 104 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、5,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 37 2 年間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群	1,000 ppm	5,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	93.0	502	1,280
雄	93.0	502	1,280
雌	95.5	515	1,280

検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

12,000 ppm 投与群の雌雄で眼周辺の脱毛が認められ、12,000 ppm 投与群の雌で脱毛及び皮膚の刺激性炎症が増加した。用量相関性に増加した変化としては、雌雄で腹部膨満、衰弱及び被毛の乱れ、雄で浮腫及び眼の暗色化/淡色化、雌で嗜眠が認められた。

試験終了時の検査で、12,000 ppm 投与群の雌雄において、RBC 及び MCHC の平均値が対照群より低い値を示し、MCV 及び MCH の平均値は対照群よりも高い値を示した。12,000 ppm 投与群の雄ではさらに Hb 及び Ht 値が対照群より低い値であった。これらの変化は大球性貧血の可能性を示唆したが、マウスが高齢であったことから、この所見を投与と関連づけて解釈することは困難と考えられた。

(西川専門委員より : OK?)

腫瘍性病変に関しては表 39 に示されている。何らかの腫瘍性病変を示した動物

1 数は 12,000 ppm 投与群で、対照群より有意に増加した。これは、悪性腫瘍の発生
 2 頻度が増加したことによる。雄において、胃の扁平上皮乳頭腫が投与に関連して増
 3 加したが、有意差は認められず、また、雌では用量相関性の反応は認められなかつ
 4 た。腎の腫瘍性病変の総数が、投与群の雄で若干増加したが、統計学的有意差は認
 5 められず、雌では認められなかったことから、投与との関連は不明であった。（西
 6 川専門委員より：削除？）

7 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で、十二指腸粘膜過形成が認め
 8 られたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：93.0 mg/kg 体重/日未満、
 9 雌：95.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 47、74）

11 表 38 2 年間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 空腸及び回腸の粘膜過形成 脾臓髓外造血増加 	<ul style="list-style-type: none"> 空腸粘膜過形成 脾臓髓外造血増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 十二指腸の肥厚／腫瘍 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 十二指腸の肥厚／腫瘍
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 十二指腸粘膜過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 十二指腸粘膜過形成

13 表 39 十二指腸腺腫及び腺がん、空腸腺腫及び腺がん、腎の腫瘍及び胃乳頭腫の
 14 発生頻度

投与群 (ppm)	雄				雌			
	0	1,000	5,000	12,000	0	1,000	5,000	12,000
検査動物数	104	80	80	80	104	80	80	80
十二指腸腺癌	0	1	7**	34**	0	0	5*	29**
十二指腸腺腫	1	1	2	10**	0	1	3	13**
十二指腸腫瘍合計	1	2	8*	38**	0	1	7**	38**
空腸腺癌	0	1	0	7**	0	0	0	3
空腸腺腫	0	0	1	1	0	0	0	2
空腸腫瘍合計	0	1	1	8**	0	0	0	5*
腎腫瘍性病変合計	0	4	2	6	0	6	3	3
胃乳頭腫	1	1	5	6	0	0	0	0

15 Fisher の直接検定 * : P<0.05 ** : P<0.01

1 (8) 2年間発がん性試験（マウス）③

2 ICR マウス（投与群：一群雌雄各 52 匹、対照群：一群雌雄各 100 匹）を用いた
 3 混餌（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 40 参照）投与に
 4 よる 2 年間（雄 98 週、雌 104 週）発がん性試験が実施された。

5
6 表 40 2 年間発がん性試験（マウス）③の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	1,350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.2	46.7	151
	雌	16.0	51.3	154

7 検体投与による死亡率の増加は認められなかった。

8 各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

9 非腫瘍性病変は、主に消化管に認められた。対照群と発生頻度に有意差が認め
 10 られなかったが、450 ppm 投与群の雄 1 例で、十二指腸粘膜絨毛過形成が認めら
 11 れた。絨毛過形成は 450 ppm 投与群の雄 1 例で空腸にも認められた。十二指腸粘
 12 膜固有層の過形成が 1,350 ppm 投与群の雄 2 例で認められた。同群の別の雄 1 例
 13 では、空腸及び回腸でもこの変化が認められ、さらに空腸及び回腸での絨毛の融合、
 14 粘膜異形成及びパネート細胞の過形成が認められた。

15 腫瘍性病変に関しては表 42 に示されている。1,350 ppm 投与群の雌で胃の乳頭
 16 腫が増加した。さらに、同群の雌雄では各上部消化管に腫瘍性変化の前段階と考
 17 られる過形成が散在性に観察され、投与に関連した変化と考えられた。

18 本試験において、1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制傾向等が、雌で胃壁肥
 19 厚等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm（雄：46.7 mg/kg 体重/日、
 20 雌：51.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48）

21
22 表 41 2 年間発がん性試験（マウス）③で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制傾向 ・ 肝絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胃壁肥厚 ・ 十二指腸絨毛過形成 ・ 前胃角化棘細胞増生
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

24

1 表 42 十二指腸腺腫、肝の腫瘍、胃の腫瘍、悪性リンパ腫、顆粒球性白血病、
2 組織球性肉腫の発生頻度

投与群 (ppm)	雄				雌			
	0	150	450	1,350	0	150	450	1,350
検査動物数	100	52	52	52	100	52	52	52
十二指腸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
肝細胞癌	15	4	6	1	1	1	0	1
肝細胞腺腫	26	13	11	10	2	1	0	2
血管肉腫	3	6*	0	4	4	4	1	2
血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0
胃扁平上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	1	3*
平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫	1	0	2	2	5	2	4	3
顆粒球性白血病	1	0	0	0	3	0	2	1
組織球性肉腫	2	2	1	1	5	3	0	2

3 Fisher 検定 * : p<0.05

4
5 **12. 生殖発生毒性試験**

6 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①**

7 SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、250、1,500 及び
8 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施され
9 た。

10
11 **表 43 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量**

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm	
投与量 (分析濃度 : ppm)		201	1,360	4,680	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15	101	346
		雌	18	121	408
	F ₁ 世代	雄	20	136	487
		雌	23	152	528

12
13 親動物及び児動物における、各投与群で認められた毒性所見は、表 44 に示され
14 ている。

15 親動物では、5,000 ppm 投与群の雄 (P 世代) で尿細管好塩基性細胞巢の発現
16 頻度が増加したが、F₁ 世代では対照群と同等であった。これはと殺時の齢期が P
17 世代雄と異なるためと考えられた。5,000 ppm 投与群の雄 (P 世代) 1 例で前胃粘
18 膜の潰瘍が、同群の雌 (P 世代) 1 例で腹腔脂肪パッドの減少が認められ、これは
19 検体投与に関連した変化と考えられた。

20 本試験において、親動物では 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃過角化症等が
21 認められ、児動物では 1,500 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、

1 無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 250 ppm（P 雄：15 mg/kg 体重/日、P 雌：
2 18 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：20 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：23 mg/kg 体重/日）である
3 と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 49、74）

4

5

表 44 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 精巣比重量増加	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ 前胃粘膜潰瘍	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少
	1,500 ppm 以上	・ 前胃過角化症	・ 摂餌量減少 ・ 前胃過角化症	・ 前胃過角化症	・ 前胃過角化症
	250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm			・ 体重増加抑制	
	1,500 ppm 以上	・ 体重増加抑制		1,500 ppm 以下毒性所見なし	
	250 ppm	毒性所見なし			

6

7

（2）2 世代繁殖試験（ラット）②

8 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800 及び 3,600
9 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P
10 世代親は一回の出産後（児動物：F_{1a}）、2 週間休息後、再び交配、出産させた
11 （児動物：F_{1b}）。F_{1b} を F₁ 世代の親とし、P 世代と同様 2 回交配、出産させた
12 （児動物：F_{2a}、F_{2b}）。混餌による検体投与は P 世代、F₁ 世代とも親動物が 2 回
13 目の出産による児を離乳するまで行われた。

14

15

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量		200 ppm	800 ppm	3,600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	14.9	59.1	263
		雌	18.1	72.6	315
	F _{1b}	雄	22.3	90.6	421
		雌	23.4	94.3	434

16

17

各投与群で認められた毒性所見は、表 46 に示されている。

18

19

20

21

22

本試験において、親動物及び児動物で、3,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 800 ppm（P 雄：59.1 mg/kg 体重/日、P 雌：72.6 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雄：90.6 mg/kg 体重/日、F_{1b} 雌：94.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 50、74）

1
2

表 46 2 世代繁殖試験（ラット）②で認められた毒性所見

	投与群	親：P、児：F ₁		親：F _{1b} 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,600 ppm	・体重増加抑制	3,600 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物 (a)	3,600 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物 (b)	3,600 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制	
	800 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

3
4**(3) 発生毒性試験（ラット）①**

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、20、100 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 800 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 51）

15

(4) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、150、550 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%酢酸添加 0.5%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で軟便、被毛の汚れ及び肛門周囲の汚れが観察された。また、この群の 1 匹が妊娠 16 日に死亡した。剖検の結果、胃粘膜の多発性出血性潰瘍が認められ、これが死因と考えられた。この死亡は検体投与に起因すると考えられた。また、550 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制、摂餌量減少及び平均妊娠子宮重量減少が認められた。

胎児では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で、平均胎児体重が減少した。550 mg/kg 体重/日投与群でも、統計学的有意はなかったが、平均胎児体重が対照群より減少

26

1 した。550 mg/kg 体重/日以上投与群では、対照群に比べ小型胎児（3 g 未満または
2 同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児）の出現頻度が有意に増加した。平均胎児体重に
3 対する影響と、母動物体重との間に有意な相関性が認められたので、個々の胎児
4 に対する直接的な影響より、母動物に対する投与の影響の結果であることが示唆
5 された。

6 2,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例に、無尾・鎖肛等重度の多発性奇形が認
7 められた。この胎児では、椎骨、肋骨または第 3、4、5 胸骨分節及び剣状突起の
8 骨化が認められなかった。同群胎児の別の 1 例では、片側性小眼球症が認められ
9 た。

10 550 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児骨格において発育遅延に伴う変異として頭
11 蓋骨、胸骨分節、恥骨、中手骨及び中足骨の未骨化、屈曲肋骨が認められた。

12 本試験において、550 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等が認
13 められ、胎児に小型胎児の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児
14 で 150 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 52）

【事務局より】

2,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で、重度の奇形が 1 例認められています。抄録では、174 頁に「催奇形性はないと考えられる」との記載がありますが、そのように判断された理由は示されておりませんので、「催奇形性は認められなかった」は、削除しました。この評価書ではどのように記載すればよいでしょうか。

また、最近の評価書では未骨は変異と区別して書いていますが、抄録のような表現は適切でしょうか。

15
16 (5) 発生毒性試験（ラット）③

17 SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、60 及び
18 360 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）投与して、発生
19 毒性試験が実施された。

20 母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群の 3 匹が死亡したが、これらのうち 2 匹は
21 検体投与時の手技の失敗が死因と考えられた。他の 1 匹は、死亡前の一般状態の
22 変化及び剖検時の肉眼的病変は認められなかった。60 mg/kg 体重/日以上投与群に
23 体重増加抑制及びラッセル音、360 mg/kg 体重/日投与群に流涎過多、色素鼻汁、
24 自発運動の低下、軟便または液状便、呼吸困難、尿による腹部被毛汚染及び紅涙
25 及び摂餌量減少が認められた。

26 胎児では、検体投与の影響は認められなかった。化骨遅延による骨格変異が認
27 められたが、検体投与に起因するものではなかった。

28 本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では 360 mg/kg
29 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 53、74）

【事務局より】

抄録には、胎児の骨格変異について「骨格変異はいずれも化骨遅延で、検体投与に起因するものではなかった」との記述があります。181 頁の表を見ると、骨格変異の発生頻度に用量相関性はなく、その意味で検体投与に関連するものと考えられませんので、この評価書では「検体投与の影響は認められなかった」との表現でよいでしょうか。

また、最近の評価書では未骨は変異と区別して書いていますが、抄録のような表現は適切でしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

(6) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 14 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%酢酸添加 0.7%CMC 溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、160 mg/kg 体重/日投与群では、軟便、黄または橙色尿排出、排便量の減少または無排便、着床後胚吸収が、40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児動物では 40 mg/kg 体重/日以上投与群において、化骨遅延等の軽度の発達遅延が認められ、さらに第 13 肋骨（腰肋）、13 胸椎及び 13 胸肋の発現が対照群に比べ有意に増加した。なお、160 mg/kg 体重/日投与群の胎児 3 例で不規則な淡色の胃壁肥厚が観察されたが、この所見の催奇形性としての意義は不明であった。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 10 mg/kg 体重/日と考えられた。
(参照 54、74)

(7) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 60 mg/kg 体重、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液²）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、60 mg/kg 体重投与群の妊娠しなかった 1 例において、有色浸出物が観察され、検体投与に関連する変化と考えられた。

また、60 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡し、検体投与の影響と考えられた。

60 及び 10 mg/kg 体重/日投与群のそれぞれ 1 例が流産したが、これらは検体投与には関連しないと考えられた。これら 3 例の個体は、検体投与の期間中体重増加抑制が認められた。20 mg/kg 体重/日以上投与群では、摂餌量の減少と体重増加抑制がみとめられた。

胎児では、20 mg/kg 体重以上投与群で体重の減少傾向が認められたが、統計学的有意差は、20 mg/kg 体重/日投与群の雌でのみ認められた。また、水頭症胎児の

² 60 mg/kg 体重/日投与群のみ、1.0%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液を用いた。

1 発現頻度が、用量相関性に増加した。発現数は表 47 に示されている。

3 表 47 発生毒性試験（ウサギ）で認められた水頭症の発現数

投与量 (mg/kg 体重/日)	0 (対照群)	10	20	60
検査同腹胎児数	18	14	16	11
水頭症胎児数	0	0	1	3
水頭症発生率*	—	—	1/7	1/8、2/9

4 注) 水頭症を示した胎児数/同腹胎児数で示した。

6 また、この水頭症の発現と、母動物毒性との関連性を明らかにし、ホルペットの
7 催奇形性をより適切に評価するために、パルス投与による催奇形性試験が実施され
8 た。

9 NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠期間中、器官形成期の異なる 3 日間（妊娠
10 7～9 日、10～12 日、13～15 日または 16～18 日）に、ホルペットを 60 mg/kg 体
11 重/日で強制経口投与（溶媒：Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）した。

12 母動物では、7～9 日投与群の 1 例に死亡が認められたが、投与量が致死性であ
13 ることから、検体投与の影響と考えられた。この個体は、死亡前に胎児 1 匹を流
14 産した。10～12 日投与群の 1 例にも流産が認められた。これらの流産は、検体投
15 与に関連する可能性があると考えられた。検体投与群では、摂餌量減少及び体重増
16 加抑制がみとめられた。検体投与の影響は 10～12 日投与群よりも 13～15 日投与
17 群または 16～18 日投与群の方が重度であった。

18 胎児では、16～18 日投与群の後期吸収胚で、心血管系の奇形が認められ、小型
19 胎児の発現頻度が、対照群より有意に増加した。先に実施された発生毒性試験で認
20 められた水頭症は、10～12 日及び 16～18 日投与群でそれぞれ胎児 1 例に認めら
21 れたが、いずれも胃、肺及び口蓋に異常は認められず、水頭症はパルス投与によっ
22 て再現されなかった。13～15 日投与群の胎児で不整泉門の頻度が増加したが、こ
23 の所見はこの系統のウサギで、広く認められているものであった。

24 以上の結果より、発生毒性試験において、20 mg/kg 体重/日投与群母動物で体重
25 増加抑制等が、胎児で体重減少傾向が認められたので、無毒性量は母動物、胎児と
26 も 10 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。

27 (参照 55、56、74、77)

1 13. 遺伝毒性試験

2 ホルペットの遺伝毒性に関しては、標準的な試験の他に、実施年代が古く GLP 適
3 合でないものも含め、多数の試験が行われている。結果は、細菌を用いる復帰突然
4 変異試験において、代謝活性化系の存否にかかわらず陽性、哺乳類培養細胞を用い
5 る染色体異常試験においても、代謝活性化系の存否にかかわらず陽性が報告されて
6 いる。哺乳類培養細胞株を用いた遺伝子突然変異試験では、陽性と陰性の両結果が、
7 また、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験で、陰性結果が報告されている（最高
8 用量が不十分であると考えられる）。

9 *In vivo* 試験系については、腫瘍発生の標的組織であると考えられるマウス十二指
10 腸を用いての単細胞ゲル電気泳動試験（コメント試験）が、限界用量である 2000
11 mg/kg/日まで実施されており、結果は陰性であった。その他ラット、マウスを用い
12 た優性致死試験も実施されているが、陰性の結果であった。（表 48）

13 以上のように、ホルペットは *in vitro* において遺伝毒性を示すが、*in vivo* 試験の
14 結果から、それらが生体内で発現するとは考えがたく、生体にとって特段問題とな
15 る遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられる。

16 また、EFSA においても、ホルペットの遺伝毒性に関して、*in vitro* の試験で陽
17 性の結果を示したが *in vivo* の試験で DNA 損傷作用を示さなかったことから、遺伝
18 毒性の可能性はないと判断された。（参照 57～67、74、76、77）

19
20

表 48 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①1.58～500 µg/7° レート (+/-S9) ②0.653～500 µg/7° レート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異 試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	2.5～200 µg/7° レート (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異 試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	①ホルペット (PCMM*50 ppm 未 満) 2.5～250 µg/7° レート (+/-S9) ②ホルペット (PCMM 2,200 ppm) 2.5～250 µg/7° レート (+/-S9) ③PCMM 10～1000 µg/7° レート (+/-S9)	ホルペット： 陽性 PCMM： 陽性

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO) 細胞	0.08~75.0 µg/mL (-S9、10 時間処理)	陽性	
		0.03~75.0 µg/mL (-S9、20 時間処理)		
		0.1~77 µg/mL (+S9、10 時間処理)		
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0.1~77 µg/mL (+S9、10 時間処理)	陰性	
		1.0~3.0 µg/mL (+/-S9)		
HGPRT 遺伝子 突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来 (CHL) V79 細胞	0.125~2 µg/mL(-S9) 3.125~50.0 µg/mL(+S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	10、50、250 mg/kg 体重/日 単回強制経口投与	陰性
	細胞遺伝学的 試験	SD ラット (一群雌雄各 4 匹)	150、500、1,500、2,000 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与)	陰性
	体細胞突然変異 試験	雄：T 系統マウス 雌：C57Bl/6 マウス (一群雌約 140 匹)	100、1,500、5,000 ppm (混餌投与)	陰性
	優性致死試験	Osborne-Mendel ラット (一群雄 20 匹、雌 140 匹)	50、100、200 mg/kg 体重/日 (1 日 1 回、5 日間連続 強制経口投与)	陰性
	コメット アッセイ	ICR マウス十二指腸 (一群雌 8 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重/日 (強制経口投与)	陰性

1 注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

2 *：PCMM=ペリクロロメチルメルカプタン、ホルペット原体混在物

3 **【事務局より】**

4 優性致死試験について、雌の匹数及び投与方法を追記しました。

5

6 **14. その他の試験**

7 **(1) 21 日間混餌投与試験 (マウス：上部消化管への影響)**

8 ICR マウス (一群雄 30 匹) を用い、ホルペットを 21 日間混餌 (原体：0 及び
9 5,000 ppm、5,000 ppm 投与群の平均検体摂取量は 781 mg/kg 体重/日) 投与し、
10 上部消化管、特に十二指腸への影響を評価する試験が実施された。

11 検体投与群では、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。十二指腸にお
12 けるサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 及び増殖細胞核抗原 (PCNA) を分析し
たところ、投与群では十二指腸の上部から 1.5 cm の部分において、CDK 及び
PCNA 値が対照群の約 2 倍に増加した。また、投与群の胃、空腸、回腸の病理組

1 織学的検査の結果、投与群に十二指腸の陰窩細胞過形成、絨毛上皮細胞肥大及び空
 2 腸の絨毛上皮細胞肥大が観察された。本試験より、今回実施した病理組織学的方法
 3 及び生化学的方法を用いて、ホルペットの上部消化管（特に十二指腸）への影響を
 4 評価しようと判断された。また、CDK 及び PCNA を指標に生化学的検査を実施
 5 するためには、十二指腸の上部 3 cm を用いることが推奨されると考えられた。

6 (参照 68、74)

7 (2) 28 日間混餌投与試験（マウス：十二指腸への影響）

9 ICR マウス（一群雄 6 匹）に、ホルペット及びホルペットの混在物である
 10 PCMM を 28 日間混餌（原体：0 及び 5,000 ppm、PCMM：11 及び 111 ppm、
 11 平均検体摂取量は表 49 参照）投与し、上部消化管への影響評価試験が実施された。
 12

13 表 49 28 日間混餌投与試験（マウス）の平均検体摂取量

検体	ホルペット	PCMM	
投与量 (ppm)	5,000	11	111
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	692	2	16

14
 15 ホルペット投与群では、1 例の死亡、体重増加抑制、摂餌量減少が認められた。

16 PCMM 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。CDK 及び
 17 PCNA の分析を行ったところ、ホルペット投与群では、十二指腸の上部 2.5 cm 及
 18 びこれに続く 3.5 cm の部分で、対照群に比べ約 2 倍の CDK 活性増加が観察され
 19 た。十二指腸上部の病理組織学的変化の観察及び PCNA 免疫染色を行ったところ、
 20 ホルペット投与群で、十二指腸に絨毛上皮細胞肥大が認められた。PCNA 陽性細
 21 胞は、対照群を含む全群に認められたが、ホルペット投与群ではより顕著な陽性反
 22 応を示し、CDK 活性測定の結果を裏付ける結果となった。（参照 69、74）
 23

24 (3) 28 日間混餌投与・28 日間回復試験（マウス：十二指腸への影響）

25 ICR マウス（一群各 6 グループ：陽性対照群のみ 3 グループ、1 グループ雄 12
 26 匹）に、28 日間ホルペット及び PCMM を混餌（原体：0 及び 5,000 ppm、原体
 27 5,000 ppm+PCMM：11 ppm、PCMM：11 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照、
 28 陽性対照群として 0.4 %過酸化水素飲水投与）投与し、さらに 28 日間回復期間を
 29 設け、ホルペット及び PCMM の上部消化管への影響評価試験が実施された。
 30

1 表 50 28 日間混餌投与・28 日間回復試験（マウス）の平均検体摂取量

検体	陽性対照 過酸化水素 (飲水投与)	ホルペット	ホルペット + PCMM	PCMM
投与量 (ppm)	(0.4%)	5,000	5,000+11	11
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	527	717	679+1.5	1.6

2

3 過酸化水素投与群で 1 例、ホルペット+PCMM 投与群で 3 例の死亡が観察され
4 た。過酸化水素投与群で、体重増加抑制が認められた。

5 病理組織学的検査及び PCNA 免疫染色を実施したところ、過酸化水素投与群、
6 ホルペット投与群、ホルペット+PCMM 投与群で、十二指腸上部の絨毛上皮細胞
7 肥大が認められ、ホルペット投与群及びホルペット+PCMM 投与群で、十二指腸
8 下部の絨毛上皮細胞肥大が認められた。PCNA 陽性細胞は全試験群で認められ、
9 試験群によって染色性の違いは認められなかった。

10 回復期間終了後は、いずれの投与群でも検体投与に関連する病理組織学的変化
11 及び PCNA 染色性の変化は認められなかった。

12 また、十二指腸における生化学的測定を行った結果、ホルペット投与群、ホルペ
13 ット+PCMM 投与群で、いずれも十二指腸粘膜上皮全体におけるタンパク質及び
14 非タンパク性チオール濃度が増加した。影響は十二指腸の前半 2.5 cm 部分で顕著
15 であったが、回復期間後には対照群との差は認められなかった。PCMM の単独投
16 与ではこの評価項目に影響は認められなかった。

17 ホルペット投与群、ホルペット+PCMM 投与群、陽性対照群いずれも十二指腸
18 の前半 2.5 cm 部分の CDK 濃度が増加した。28 日間の回復期間の後、投与群及び
19 対照群の CDK 濃度に顕著な差は認められなかった。

20 PCNA 濃度測定の結果、ホルペット投与群及びホルペット+PCMM 投与群で十
21 十二指腸の前半 2.5 cm 部分で PCNA 濃度の顕著な増加がみられ、CDK 反応が確認
22 された。しかし、十二指腸の後半 3.5cm でも PCNA 濃度が増加し、細胞増殖を示
23 した。この所見は CDK 反応と一致しなかった。また、28 日の回復期間後には
24 PCNA 濃度に対する検体投与の影響は認められなかった。PCMM の単独投与では
25 十二指腸の PCNA 濃度に関して明瞭な影響は認められなかった。（参照 70、74）

26

27 (4) 28 日間混餌投与試験（マウス：十二指腸増殖性変化）

28 ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いて、ホルペットを 28 日間混餌（原体：0、
29 150、450 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 51 参照）投与し、十二指腸過形
30 成への影響を評価する試験が実施された。試験 29 日に動物にブロモデオキシウリ
31 ジン（BrdU）を個体あたり 22 mg 単回腹腔内投与後と殺し、検査に供した。

32

1 表 51 マウス 28 日間混餌投与試験の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	450 ppm	5,000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.5	69.3	685.5
	雌	29.0	82.1	825.5

2
3 各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 52 に示されている。

4 また、BrdU 免疫染色を実施した結果、陰窩あたりの平均 BrdU 標識細胞数は
5 5,000 ppm 投与群の雌雄で有意に増加し、陰窩あたりの平均総陰窩細胞数は 5,000
6 ppm 投与群の雄及び 450 ppm 以上投与群の雌で増加が認められた。しかし、十二
7 指腸陰窩細胞の BrdU 標識率は、対照群及びホルペット投与群で差が認められな
8 かった。（CDK 及び PCNA を過剰細胞増殖性のマーカーとした場合にはホルペット
9 投与後に変化が認められたが）BrdU をマーカーとした場合に、十二指腸でホルペ
10 ット誘発性の増加が認められなかったことは、今回動物が若齢であったために対照
11 群マウスで S 期細胞が高率に認められたことに起因すると考えられた。

12 本試験より、ホルペット原体投与により誘発される十二指腸の細胞増殖性変化は
13 450 ppm 以上投与群の雌に認められたので、細胞増殖性に関する無影響量は 150
14 ppm（雄：22.5 mg/kg 体重/日、雌：29.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。
15 （参照 71、74）

16
17 表 52 28 日間混餌投与試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 十二指腸陰窩細胞過形成、絨毛高減少、絨毛固有層の炎症細胞の増加 ・ 十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 十二指腸壁肥厚 ・ 十二指腸絨毛高減少、絨毛癒着 ・ 空腸陰窩細胞過形成 ・ 十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 十二指腸壁肥厚 ・ 十二指腸絨毛癒着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 十二指腸陰窩細胞過形成
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

18
19 **（5）腫瘍発生メカニズム解明試験（ラット及びマウスの比較試験）**

20 ホルペットの発がん性試験において、マウスにおいては発がん性がみられ、ラ
21 ットでは発がん性がみられなかった。マウス十二指腸における腫瘍発生メカニ
22 ズムの解明を目的として、ホルペットの代謝及び生化学的影響に関する雄ラット及
23 び雄マウスを用いた比較試験が、以下に挙げる①～⑩の項目で実施された。

- 24
25 ①肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対するホルペットの影響
26 ②肝及び消化管各部位におけるグルタチオン（GSH）ペルオキシダーゼ活性に対
27 するホルペットの影響
28 ③血液、肝及び消化管各部位における GSH 濃度に対するホルペットの影響

- ④肝及び消化管各部位における基質 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンへのグルタチオン *S*-トランスフェラーゼ (GST) 活性に対するホルペットの影響
- ⑤肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対するホルペットの影響
- ⑥消化管における[tri-¹⁴C]ホルペットの分布及び代謝
- ⑦[tri-¹⁴C]ホルペット排泄の物質収支及び胆汁中排泄
- ⑧尿から抽出されたホルペットの放射活性代謝物の分析
- ⑨消化管内の pH 測定
- ⑩消化管各部位の粘膜 DNA への[³H]チミジンの取込み
- ⑪肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対するホルペットの影響：単回胃内投与試験

①～⑤、⑧～⑩の試験では SD ラット及び ICR マウスに非標識ホルペットを 21 日間混餌 (0、50 及び 5,000 ppm) 投与し、試験を行った。⑥及び⑦の試験ではホルペットのトリクロロメチル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの ([tri-¹⁴C]ホルペット) を用いた。

検体投与に関連する臨床症状または死亡は認められなかった。マウスでは、ラットより多量の飼料を摂取したため、マウスの平均検体摂取量は 50 及び 5,000 ppm 投与群でそれぞれ約 7 及び 700 mg/kg 体重/日であったのに対し、ラットの平均検体摂取量は、50 及び 5,000 ppm 投与群でそれぞれ約 3 及び 300 mg/kg 体重/日であった。また、各試験で、5,000 ppm 投与群に体重増加抑制 (マウスで最大 6%、ラットで最大 12%) が認められた。

① 肝及び消化管各部位における脂質過酸化に対する影響

ホルペットを混餌投与したラット (一群雄 8 匹) 及びマウス (一群 8 グループ : 1 グループ雄 3 匹) の肝及び消化管各部位において、組織中のミクロソームタンパク量、粘膜細胞の脂質過酸化状態の指標であるマロンジアルデヒド濃度、平均体重及び各組織の平均重量を測定した。結果は表 53～55 に示されている。ミクロソームタンパク量は対照群と投与群でラット、マウスとも差がみられなかったが、ホルペット投与群の動物ではマロンジアルデヒド濃度は対照群に対し十二指腸で減少した。臓器重量に関しては、5,000 ppm 投与群のラットで肝絶対重量減少、十二指腸絶対重量増加が認められ、5,000 ppm 投与群のマウスで胃及び十二指腸絶対重量増加が認められた。

1 表 53 ミクロソームタンパク量

投与群	ラット					マウス				
	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	96	88	109	114	95	94	91	152	131	105
5,000 ppm	102	111	131	105	104	97	87	145	113	103

2 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

3

4

表 54 マロンジアルデヒド濃度

投与群	ラット					マウス				
	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	94	78	60	65	108	78	90	83	78	101
5,000 ppm	98	67	30	74	80	110	81	44	72	92

5 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

6

7

表 55 体重及び臓器絶対重量

投与群	ラット						マウス					
	体重	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	体重	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	102	104	107	104	107	98	98	100	113	100	82	92
5,000 ppm	91	87*	107	139	128	91	95	93	125	120	131	100

8 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

9

10 ② 肝及び消化管各部位における GSH ペルオキシダーゼ活性に対する影響

11 ホルペットを混餌投与したラット（一群雄 8 匹）及びマウス（一群 8 グルー
12 プ：1 グループ雄 3 匹）の肝及び消化管各部位において、組織中のタンパク量及び
13 粘膜細胞中の GSH ペルオキシダーゼの活性が測定された。

14 結果は表 56 に示されている。ラットでは、総 GSH ペルオキシダーゼ活性（主
15 としてセレン（Se）依存性）に対する影響はみられなかった。5,000 ppm 投与群
16 の Se 依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が胃で低下し、同群で Se 非依存性 GSH
17 ペルオキシダーゼ活性が十二指腸及び空腸で有意に上昇した。マウスでは、5,000
18 ppm 投与群の Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が、空腸及び回腸で顕著に
19 上昇したため、回腸では総 GSH ペルオキシダーゼ活性の上昇も有意に認められた。

20

1 表 56 GSH ペルオキシダーゼ活性

		ラット					マウス				
		肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	Se 依存性	94	81	106	97	99	99	101	97	99	88
	Se 非依存性	70	364	78	167	7	111	83	100	500	0
	合計	89	87	106	100	95	104	93	94	100	88
5,000 ppm	Se 依存性	98	78	86	89	101	92	162	103	94	112
	Se 非依存性	65	307	411	1,120	264	121	74	308	1,770	1,070
	合計	93	85	118	114	109	104	127	110	107	130

2 注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した

3
4 **③ 血液、肝及び消化管各部位における GSH 濃度に対する影響**

5 ホルペットを混餌投与したラット（一群雄 8 匹）及びマウス（一群 8 グループ：1 グループ雄 3 匹）の血液、肝及び消化管各部位において、組織中の非タンパク性チオール（主として GSH）濃度を測定した。

8 GSH 濃度は表 57 に示されている。ラットでは、胃の組織における GSH 濃度は 9 5,000 ppm 投与群で顕著に減少した。一方、5,000 ppm 投与群における十二指腸、10 空腸及び回腸の GSH 濃度は有意に増加した。マウスでは、肝における GSH 濃度 11 は 5,000 ppm 投与群で顕著に減少したが、同群における十二指腸、空腸及び回腸 12 における GSH 濃度は有意に増加した。

13
14 表 57 GSH 濃度

投与群	ラット						マウス					
	血液	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	血液	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	96	99	93	116	108	96	116	98	96	117	109	93
5,000 ppm	111	98	76	218	216	152	94	75	102	261	272	199

15 注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した

16
17 **④ 肝及び消化管各部位における GST 活性に対する影響**

18 ホルペットを混餌投与したラット（一群雄 8 匹）及びマウス（一群 8 グループ：1 グループ雄 3 匹）の肝及び消化管各部位において、組織中タンパク質量、組織重量を測定した。また、1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンにより生成した S-(2,4)-ジニトロフェニルを指標として、GST の活性を測定した。

22 結果は表 58 に示されている。ラットでは、5,000 ppm 投与群で全臓器で有意な 23 増加を示した。マウスでは、5,000 ppm 投与群で肝を除く全臓器で有意な増加を 24 示した。

1 表 58 GST 活性

投与群	ラット					マウス				
	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸
50 ppm	111	113	95	108	97	110	99	131	115	108
5,000 ppm	121	128	563	448	155	119	147	317	466	224
	122	117	590	440	147	116	143	304	502	213

2 注)対照群を 100 とした比率 (%) で示した

3
4 **⑤ 肝及び消化管各部位におけるモノオキシゲナーゼ酵素系に対する影響**

5 ホルペットを混餌投与したラット（一群雄 16 匹）及びマウス（一群 16 グループ、1 グループ雄 5 匹）の肝及び消化管各部位において、組織中タンパク質量、チトクローム P450、アニリンヒドロキシゲナーゼ、ECOD（7-エトキシクマリンデエチラーゼ）活性を測定した。

6
7
8
9 ラット及びマウスにおける、各消化管部位のチトクローム P450 活性は、測定方法の感度が低く定量できなかつた。また、ラットの各消化管におけるアニリンヒドロキシゲナーゼ活性、胃、十二指腸及び回腸における ECOD 活性は低く、検出できなかつた。ラットで測定可能であった、肝及び空腸での ECOD 活性には、検体投与による明らかな影響はみられなかつた。マウスでは、5,000 ppm 投与群における肝ミクロソームアニリンヒドロキシゲナーゼ活性は有意に低かつた。消化管の酵素活性値は、検出限界以下のものが多かつたが、測定可能であった消化管組織についてのみ測定したところ、ホルペットを投与した群の、十二指腸及び空腸由来の粘膜細胞におけるミクロソーム酸化酵素活性は、上昇が示唆され、5,000 ppm 投与群で顕著であった。10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20 **⑥消化管における[tri-¹⁴C]ホルペットの分布及び代謝**21 非標識ホルペット（原体：0、50 及び 5,000 ppm）をラット（一群雄 18 匹）及びマウス（一群 18 グループ：1 グループ雄 3 匹）に 21 日間混餌投与した後、[tri-¹⁴C]ホルペットを単回経口投与した。投与 2、4 及び 6 時間後にと殺し、各消化管とその内容物を分離して、放射能を測定した。投与 6 時間後の、消化管における放射能分布は表 59 に示されている（消化管：胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸に検出された放射能の合計）。22
23
24
25
26
27 50 ppm 投与群における吸収量は、5,000 ppm 投与群に比較して多いことが明らかであった。また、いずれの投与群及びいずれの検査時においても、消化管壁に検出された放射能は少量であった。28
29
30 **胃内容物の大部分は親化合物であったが、胃以外の部位の内容物及び消化管壁抽出物中の代謝物は、同定できなかつた。**31 **【事務局より】 前回までの評価書に、代謝物の記述がなかつたのですが、JMPR 資**

料に記載されていること等から、代謝物に関する記述を追記しました。

表 59 投与群における消化管各部位における内容物の放射能分布 (%TAR)

投与群	ラット		マウス	
	消化管内容物	組織内	消化管内容物	組織内
50 ppm	14.0	1.99	4.0	0.92
5,000 ppm	22.8	0.94	11.7	0.97

⑦ [tri-¹⁴C]ホルペット排泄の物質収支及び胆汁中排泄

非標識ホルペット（原体：0、50 及び 5,000 ppm）をラット（一群雄 6 匹）及びマウス（一群 7 グループ：1 グループ雄 3 匹）に 21 日間混餌投与した後、[tri-¹⁴C]ホルペットを単回経口投与した。投与量は、50 ppm 投与群では混餌投与による 1 日平均ホルペット摂取量の 20%とし、5,000 ppm 投与群では 10%とした。

[tri-¹⁴C]ホルペット投与 120 時間後まで経時的に糞、尿、及び呼気を採取した後、と殺して肝、腎、血液及び血漿、消化管及びカーカスを採取して放射能を測定した。また、ラットでは胆管にカニューレを装着し、投与 48 時間後まで胆汁を採取して胆汁中の放射能を測定した。マウスでは投与後 48 時間後にと殺し、胆汁を採取して放射能を測定した。

投与後 120 時間における排泄率は表 60 に、投与後 48 時間に胆汁中に排泄された放射能は表 61 に示されている。

表 60 投与後 120 時間における排泄率 (%TAR)

投与群及び時間		ラット				マウス			
		尿	呼気	糞	消化管 その他	尿	呼気	糞	消化管 その他*
50 ppm	0-24 時間	42.3	41.2	5.6		59.1	27.0	12.9	
	0-120 時間	43.8	41.3	11.2	2.4	53.2	27.9	13.4	1.9
5,000 ppm	0-24 時間	50.9	31.9	12.3		44.3	23.7	16.7	
	0-120 時間	53.1	32.5	13.6	2.0	46.3	24.2	17.4	1.9

注) *：消化管組織、消化管内容物、肝及び腎、ケージ洗浄液、カーカスの合計。

0~120 時間の測定値のみ

斜線：測定値なし

表 61 胆汁中に排泄された放射能 (%TAR)

投与群	ラット	マウス
50 ppm	2.43	<0.1
5,000 ppm	1.67	<0.1

1 投与したホルペットは主に投与後 24 時間以内に、呼気、尿及び糞中に速やかに
2 排泄された。ラットに比較してマウスにおける排泄は速やかであった。

4 ⑧ 尿から抽出されたホルペットの放射活性代謝物の分析

5 胆汁中排泄試験[14. (5)⑦]の試験で採取された尿中の放射活性物質を TLC 分析
6 した。ラット、マウスいずれの場合も、ホルペット及び代謝物としてチアゾリン-
7 2-チオン-4-カルボン酸に類似するバンドが観察されたが、同定できなかった。

9 ⑨ 消化管内の pH 測定

10 非標識ホルペット（原体：0、50 及び 5,000 ppm）をラット（1 群雄 12 匹）及
11 びマウス（1 群雄 12 匹）に 21 日間混餌投与した後、消化管を摘出して各部位に
12 分割し、内部 pH を測定した。消化管内の pH は表 62 に示されている。

14 表 62 消化管内の pH

投与群	ラット				マウス			
	胃	十二指腸	空腸	回腸	胃	十二指腸	空腸	回腸
0 ppm	4.17	6.05	6.62	7.24	4.07	6.39	7.17	8.03
50 ppm	4.01	6.15	6.60	7.27	4.32	6.38	7.28	8.21
5,000 ppm	3.77	6.17	6.47**	7.22	3.69	6.08*	6.84**	8.00

15 *,**) Williams t 検定 * : p<0.05,**:p<0.01

16
17 ラットの 5,000 ppm 投与群における空腸、マウスの 5,000 ppm 投与群における十二
18 指腸及び空腸の pH は、有意に低下した。

20 ⑩ 消化管各部位の粘膜 DNA への³H]チミジンの取込み

21 非標識ホルペット（原体：0、50 及び 5,000 ppm）をラット（1 群雄 6 匹）及
22 びマウス（1 群雄 6 匹）に 21 日間混餌投与した後、試験 21 日に³H]チミジンを
23 腹腔内投与し、各群 2 匹を 1、3 及び 6 時間後にと殺した。肝、胃、十二指腸、空
24 腸及び回腸を採取し、各部位における³H]チミジンの取込みを測定した。投与 6
25 時間後の各部位における³H]チミジンの取込みは表 63、64 に示されている。

27 表 63 投与 6 時間後の各部位 DNA における³H]チミジンの取込み (dpm/μgDNA)

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝
0 ppm	230	468	489	616	34.7	561	1,300	866	1,860	31
50 ppm	131	522	596	494	25.6	487	1,240	643	1,360	23
5,000 ppm	147	222	447	431	22.8	431	1,340	637	1,190	21

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30表 64 投与 6 時間後の各部位 DNA における [³H]チミジンの取込み

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝
0 ppm	6.6	13.4	14.0	17.7	1	18.0	42.1	27.9	60.0	1
50 ppm	3.8	15.0	17.2	14.2	0.7	15.7	39.9	20.7	43.9	0.7
5,000 ppm	4.2	6.4	12.9	12.4	0.7	13.9	43.3	20.5	38.3	0.7

注) ラット及びマウスそれぞれで、対照群 (0 ppm) の肝の数値を 1 として示したもの

投与 1 及び 3 時間後における [³H]チミジンの取込みも、肝及び胃では少なく、下部消化管において多かった。これは正常な生理条件下において下部消化管の細胞回転率が高いことを示している。ホルペット投与による影響は認められなかった。

⑪ 肝及び消化管各部位の GSH 濃度に対する影響：単回胃内投与試験

非標識ホルペットを、ラット（一群雄 3 匹）及びマウス（一群雄 6 匹）に単回経口投与（マウス、ラットとも 0、7.6、72 及び 668 mg/kg 体重³）した後、0.5、1、2、6 及び 24 時間後における肝及び消化管各部位の GSH 濃度を測定した。また、陽性対照として、組織の GSH を欠乏させる薬剤、ジエチルマレイン酸 (DEMA) 600 mg/kg 体重投与群を設けた。

肝及び消化管各部位における投与 24 時間後の GSH 濃度は表 65 に示されている。

ラットでは 668 mg/kg 体重投与群の肝臓でホルペット投与 24 時間後に GSH 濃度の減少が認められた。十二指腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で投与直後には GSH 濃度が減少し、6 及び 24 時間後には増加が認められた。空腸では全投与群でホルペット投与 1 時間後まで GSH 濃度は減少し、投与 6 及び 12 時間後に 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で有意な増加が認められた。回腸では GSH 濃度の減少はみられなかったが、6 及び 24 時間後には GSH 濃度の増加が認められた。

マウスでは 668 mg/kg 体重/日投与群の肝臓でホルペット投与 24 時間後に GSH 濃度が減少した。十二指腸、空腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で、回腸では高用量群で、ホルペット投与直後には GSH 濃度が減少し、6 及び 24 時間後には上昇が認められた。

³ それぞれ、ラットにホルペットを 0、50、500 及び 5,000 ppm で混餌投与した場合の、ホルペット 1 日摂取量に相当する量

1 表 65 投与 24 時間後における GSH 濃度

投与量 (mg/kg 体重)	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝
7.6	89	100	96	98	105	101	102	103	92	105
72	95	129**	113*	106	108	101	130*	122*	110	86
668	103	164**	154**	177**	64**	92	178**	205**	157**	58**
600 (DEMA)	102	113	129*	101	50*	121	148**	116	120	84*

2 注) それぞれ対照群の GSH 濃度を 100 とした数値で示した。

3 *,**) Student t 及び Williams t 検定 *:p<0.05、**:p<0.01

4
5 ①～⑩の試験結果より、ホルペットの排泄経路は尿>呼気>糞の順であること、
6 また、GSH がホルペットの分解及び無毒化に関与している可能性が示された。

7 以上の結果より、ホルペット投与によりマウスに認められた十二指腸の発がん性
8 の機序は、以下のように推測された。(吉田専門委員修文)

9 ラット及びマウスを用いた①～⑩の試験結果から、ラットでは発がん性が認めら
10 れず、マウスでは十二指腸に発がん性が認められた理由は、以下の通りであると考
11 えられた。

- 12
- 13 1.マウスでは検体（ホルペット）摂取量が多く、その摂取量はがん発生の閾値を
- 14 超えていた。
- 15 2.ホルペットの両動物に対する生化学的影響の違い、及びホルペットの高用量投
- 16 与群における代謝の違い、すなわちマウスにおいてはホルペットの排泄にかか
- 17 わる GSH 供給が、投与されたホルペットを処理するのに不十分であったこと
- 18 が示唆された。また、マウスではラットよりも、ホルペットの解毒に必要な
- 19 GSH への依存度が高いことが考えられた。
- 20 3.ホルペットの過剰曝露に対する、GSH 及びそれに付随する GST の防御能力に
- 21 関して、マウスの標的組織においては生化学的な閾値があると考えられた。
- 22 4.マウスでは、解毒できない高濃度のホルペットの代謝物が、標的組織（消化
- 23 管）に対して局所的に影響を与えると考えられた。
- 24 5.さらに、標的組織において過剰の GSH が産生されることにより、細胞内酸化
- 25 還元反応のバランスが乱れ、マウスでは、遺伝子の発現機構に関して、腫瘍形
- 26 成につながるような影響があったと推察された。

27 (参照 72～75)

1 III. 食品健康影響評価

2 参照に挙げた資料を用いて農薬「ホルペット」の食品健康影響評価を実施した。

3 ¹⁴C で標識したホルペットのラットを用いた動物体内試験において、経口投与され
4 たホルペットの吸収率は 89.2～89.8%と算出された。排泄は速やかであり、最初の
5 24 時間以内に約 90%が尿中に、約 6%が糞中に排泄された。排泄率及び排泄経路に
6 雌雄差はみられなかった。血中濃度は単回投与で 45 分、反復投与で 30 分後に最大
7 濃度に達した後、速やかに減少した。各組織中の放射能濃度は検出限界未満となり、
8 組織中に残留しないことが認められた。用量にかかわらず尿中放射能のほとんどが
9 代謝物 C であり、その他微量の代謝物 B 及び D が認められたので、親化合物は完全
10 に代謝されて尿中に排泄されることが示唆された。

11 動物体内でホルペットはトリクロロメチル基の炭素 1 個を消失することにより、
12 速やかに代謝され、標識された炭素がチアゾリジン（代謝物 I）及び生体成分中に取り
13 込まれることが示された。ホルペット分子の残りのベンゼン環標識部分は主とし
14 て代謝物 B 及び C に代謝されることが示された。また、中間生成物としてチオホス
15 ゲン（代謝物 L）が生成されることが考えられた。

16 ¹⁴C で標識したホルペットの植物体内運命試験から、植物体内でもホルペットは動
17 物体内と同様に、加水分解が優先する経路で代謝されることが考えられた。

18 ホルペット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ホル
19 ペットの最高値は、最終散布 45 日後に収穫されたぶどうの 4.75 mg/kg であった。
20 また、代謝物 B の最高値は最終散布 60 日後に収穫されたブドウの 0.29 mg/kg であ
21 った。

22 各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は主に胃及び消化管（前胃
23 過角化症：ラット、十二指腸粘膜過形成：マウス、等）に認められた。繁殖能に対
24 する影響は認められなかった。

【吉田専門委員より】主な所見を加えて下さい。

【事務局より】追記しました。ご検討下さい。

25 発生毒性試験において、ラットの胎児で屈曲肋骨が、ウサギの胎児で第 13 肋骨等
26 が認められたが、母体毒性が認められた用量で発現しており、胎児への催奇形性を
27 示すものと考えられなかった。

28 ウサギの胎児で水頭症の発生が認められたが、追加試験としてホルペットのパル
29 ス投与による発生毒性試験を実施したところ、水頭症は再現されなかったため、ホル
30 ペットには催奇形性はないと判断された。

31 発がん性試験において、マウスの雌雄で胃及び十二指腸にがんが認められた。

32 ホルペットの細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターの卵巣
33 由来（CHO）細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、変異原性が認められた。し
34 かし、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺
35 （CHL）細胞 HGPRT 遺伝子突然変異試験の結果はいずれも陰性であり、また、*in*
36 *vivo* の試験、すなわちマウスの小核試験、ラットの細胞遺伝学的試験、マウスの体

1 細胞突然変異試験、ラットの優性致死試験及びマウスの十二指腸を用いたコメット
 2 アッセイの結果が陰性であったことから *in vitro* で認められた遺伝毒性が生体内で発
 3 現するとは考え難く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いも
 4 のと考えられた。したがって、マウスの消化管の腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性に
 5 よるものではないと考えられ、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考
 6 えられた。

7 ホルペットはマウスに発がん性を有し、ラットには発がん性を示さないことから、
 8 ラットとマウスを比較して発がん性のメカニズムを確認する試験が実施された。そ
 9 の結果、マウスではホルペット摂取量が多く、発がんの閾値を超えていたことが示
 10 唆され、また、マウスとラットで GSH 供給量、GSH 代謝酵素活性及びホルペット
 11 の解毒メカニズムが異なることが発がん性の違いと関連することが示唆された。

12 各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をホルペット（親化合物のみ）と
 13 設定した。

14 各試験における無毒性量は表 66 に示されている。

15 ラットでは、90 日間亜急性毒性試験①で無毒性量が設定できなかったが、より低
 16 い用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験②で無毒性量が得られている。マウスで
 17 は、2 年間発がん性試験①及び②で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で
 18 実施された 2 年間発がん性試験③で無毒性量が得られている。従って、ラット及び
 19 マウスで、各動物種における無毒性量の最小値は得られていると考えられた。

20 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌの 1
 21 年間慢性毒性試験①、ラット発生毒性試験③及びウサギ発生毒性試験①及び②の 10
 22 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1
 23 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）とした。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験①
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料②)	発生毒性試験③
(動物種)	ラット
(期間)	—
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料③)	発生毒性試験①及び②
(動物種)	ウサギ

(期間)	—
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

- 1
- 2 暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認する
- 3 こととする。

1

表 66 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0, 2,000, 4,000, 8,000 ppm 雄：0, 103, 207, 406 雌：0, 112, 226, 426	— 体重増加抑制等	/	/	雌雄：— 雌雄：前胃過角化 症等	雌雄：— 雌雄：前胃び慢性過 角化症等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0, 300, 1,000, 3,000, 10,000 ppm 雄：0, 16.4, 56.2, 179, 641 雌：0, 20.3, 66.7, 21, 743	300 体重減少	/	/	雄：56.2 雌：66.7 雌雄：胃棘細胞増 生等	雄：56.2 雌：66.7 雄：脳絶対重量減少 雌：前胃棘細胞増生 等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 2,500, 5,000, 10,000 ppm 雄：0, 181, 363, 701 雌：0, 201, 397, 790	/	/	/	雄：701 雌：790 (神経毒性は認め られない)	雄：181 雌：397 雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認めら れない)
	2年間 慢性毒性 / 発がん 性 併合試験 ①	0, 200, 800, 3,200 ppm 雄：0, 9.92, 40.0, 161 雌：0, 12.5, 50.5, 207	40 胃過角化症等 (発がん性は認め られない)	<1999> 雄：9 雌：11 甲状腺に腫瘍性 病変、胃の潰瘍/ びらん等 ----- <2003> 一般毒性：10 胃過角化症等 発がん性：— 甲状腺腫瘍性病 変等	/	雄：40.0 雌：50.5 胃過角化症等 (発がん性は認め られない)	雄：40.0 雌：50.5 雌雄：前胃粘膜過角 化症等 (発がん性は認めら れない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2年間慢性毒性 / 発がん性併合試験②	0、250、1,500、5,000 ppm 雄：0、12.4、83.2、296 雌：0、15.7、104、359	10 食道及び胃過角化症等 (発がん性は認められない)	雄：12 雌：15 食道及び胃過角化症等	/	雄：12.4 雌：15.7 食道及び胃過角化症等 (発がん性は認められない)	雄：12.4 雌：15.7 雌雄：前胃び慢性過角化症等 (発がん性は認められない)
	2年間慢性毒性 / 発がん性併合試験③	0、500、1,000、2,000 ppm 雄：0、21.0、45.9、87.9 雌：0、26.0、56.7、110	25 胃過角化症	25 甲状腺に腫瘍性病変	/	雄：21.0 雌：26.0 胃過角化症 (発がん性は認められない)	雄：21.0 雌：26.0 雌雄：前胃過角化症 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験①	0、250、1,500、5,000 ppm P雄：0、15、101、346 P雌：0、18、121、408 F ₁ 雄：0、20、136、487 F ₁ 雌：0、23、152、528	(無毒性量に言及していない) 親：胃の病変 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雄：19.1 雌：22.5 繁殖性 雄：370 雌：436 児動物 雄：112 雌：134 親：胃過角化症等 児：低体重	/	親動物及び児動物 P雄：15 P雌：18 F ₁ 雄：20 F ₁ 雌：23 親動物 雌雄：前胃過角化症等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：15 P雌：18 F ₁ 雄：20 F ₁ 雌：23 親動物 雌雄：前胃過角化症等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2世代 繁殖試験 ②	0、200、800、3,600 ppm P雄：0、14.9、59.1、 263 雌：0、18.1、72.6、 315 F _{1b} 雄：0、22.3、90.6、 421 雌：0、23.4、94.3、 434	40 体重増加抑制			親動物及び児動物 P雄：59.1 P雌：72.6 F _{1b} 雄：90.6 F _{1b} 雌：94.3 親動物及び児動物： 体重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：59.1 P雌：72.6 F _{1b} 雄：90.6 F _{1b} 雌：94.3 親動物及び児動物雌 雄：体重増加抑制 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	2世代 繁殖試験 ③	記載なし			親動物：14 児動物：14 繁殖毒性：180		
	発生毒性 試験①	0、20、100、800				母動物：100 胎児：800 母動物：体重増加 抑制等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母動物：100 胎児：800 母動物： 体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)

2009/10/14 第56回農薬専門調査会幹事会ホルペット評価書(案)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	発生毒性 試験②	0、150、550、2,000	— (催奇形性あり) 骨格異常	母動物：150 児動物：150 未満 母動物：体重増加抑制等 児動物：小胎児、肋骨屈曲の増加等		母動物及び胎児： 150 母動物：体重増加抑制等 胎児：小型胎児の出現頻度の増加 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児： 150 母動物：体重増加抑制等 胎児：小型胎児の出現頻度の増加 (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験③	0、10、60、360	母：10	母動物：10 児動物：60 母動物：体重増加抑制 胎児：恥骨、座骨の未骨化		母動物：10 児動物：360 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：10 胎児：360 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	2年間 発がん性 試験①	0、1,000、3,500、7,000 ppm 雄：0、95.8、424、997 雌：0、111、459、1,020	雌雄：— 十二指腸腺腫及び腺がん発生	雌雄：— 悪性リンパ腫発生		雌雄：— 胃乳頭腫、十二指腸腺腫及びがん発生	雌雄：— 雌雄：食道及び胃の過角化症等 胃乳頭腫、十二指腸腺腫及びがん発生

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2年間 発がん性 試験②	0、1,000、5,000、12,000 ppm 雄：0、93.0、502、1,280 雌：0、95.5、515、1,280	雌雄：－ 十二指腸腺腫及び 腺がん、空腸腺が ん発生等	雄：93.0 雌：95.5 十二指腸腺がん発 生、貧血等		雄：93.0 雌：95.5 十二指腸、空腸腫 瘍発生等	雄：－ 雌：－ 雌雄：十二指腸粘膜 過形成 十二指腸、空腸腫瘍 発生等
	2年間 発がん性 試験③	0、150、450、1,350 ppm 雄：0、16.2、46.7、151 雌：0、16.0、51.3、154	雌雄：16 十二指腸過形成			雄：46.7 雌：51.3 雄：肝絶対重量の 減少等 雌：十二指腸腫瘤 発生頻度増加	雄：46.7 雌：51.3 雄：体重増加抑制傾 向等 雌：胃壁肥厚等
	2年間 発がん性 試験④	雄：0、1,000、5,000、 10,000 ppm	雌雄：－ 十二指腸腺腫及び 腺がん等発生				
	2年間 発がん性 試験⑤	記載なし			雄：20 雌：20 前胃、食道の過角 化症 十二指腸腺腫発生 等		

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、40、160	母動物及び胎児及び催奇形性の無毒性量：10	母動物：40 児動物：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化の遅れ等	/	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：軽度の発達遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制 胎児：軽度の発達遅延、第13肋骨等
	発生毒性試験②	0、10、20、60	催奇形性の無毒性量：20 ※パルス投与試験による催奇形性に関する無毒性量：60 mg/kg 体重/日	母動物及び児動物：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症の増加等	/	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少傾向 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：体重減少傾向 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験③	記載なし	/	/	母動物：10 胎児：10 化骨遅延等	/	/
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、20、50、500	/	/	/	雌雄：50 雌雄：体重減少等	雌雄：50 雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験①	0、325、650、1,300	325 体重増加抑制等	/	/	雌雄：325 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：325 雌雄：体重増加抑制等

2009/10/14 第56回農薬専門調査会幹事会ホルペット評価書(案)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU ²⁾	農薬抄録	食品安全委員会 農薬専門調査会
	1年間慢性毒性試験②	0、10、60、120	10 体重増加抑制等	10 体重増加抑制等	/	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等	雌雄：10 雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験③	記載なし	/	/	雄：10 雌：10 体重及び摂餌量減少	/	/
ADI (cRfD)			NOAEL:10 SF:100 ADI:0.1	NOAEL:9 UF:100 cRfD:0.09	NOAEL:10 SF:100 ADI:0.1	NOAEL:10 SF:100 ADI:0.1	NOAEL:10 SF:100 ADI:0.1
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性試験等	ラット2年間慢性毒性/発がん性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験等	イヌ1年間慢性毒性試験② ラット発生毒性試験③ ウサギ発生毒性試験①及び②

1 注) - : 無毒性量設定できず 斜線 : 試験記載なし SF : 安全係数 cRfD : 慢性参照用量

2 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

3 2) EU (EFSA) の資料は詳細が不明なため、他の資料に記載されている試験と同じものか、判断できなかった。そのため、EU の資料に記載され

4 ている試験は、他の資料に記載されているものと別の試験として表に記載されている。

1 <別紙1：代謝物記号、略称>

記号	略称	化学名
B	フタルイミド	1 <i>H</i> -イソインドール-1,3-(2 <i>H</i>)-ジオン
C	フタルアミド酸	
D	フタル酸	1,2-ベンゼンジカルボン酸
E	無水フタル酸	1,3-イソベンゾフランジオン
F	3-OH フタルイミド	3-ヒドロキシフタルイミド
G	4-OH フタルイミド	4-ヒドロキシフタルイミド
H	シアン化安息香酸	2-シアノ安息香酸
I	チアゾリジン	2-チオキソ-4-チアゾリジンカルボン酸
J	トリクロロメチルスルフェン酸	
K	トリクロロメチルメルカプタン	
L	チオホスゲン	

1 <別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BrdU	ブロモデオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
CDK	サイクリン依存性キナーゼ
C _{max}	血漿及び血漿中放射能最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DEMA	ジエチルマレイン酸
ECOD	チトクロム P450 依存性モノオキシゲナーゼ (7-エトキシクマリンデエチラーゼ)
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ペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	血色素量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
MC	メチルセルロース
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
PCMM	ペリクロロメチルメルカプタン
PCNA	増殖細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数

略称	名称
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	血液及び血漿中放射能最高濃度到達時間
TP	総蛋白
TRR	総残留放射能
T _{1/2}	半減期

1

1 <別紙3: 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (kg ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					ホルペット		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (乾燥子実) 2004年度	2	1.6	3	7	0.08	0.04	/	/
				14	0.09	0.04		
				21	0.01	0.01*		
たまねぎ (鱗茎) 2000年度	2	2.7	5	3	0.06	0.03*	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.01*	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (果実) 2002-2003 年度	4	2.7~4.0	3	1	2.50	1.10	/	/
				3	3.01	0.80		
				7	1.44	0.46		
				14	0.52	0.25		
きゅうり (果実) 2000-2004 年度	6	2.0~3.3	3	1	2.34	1.35	0.06	0.04
				3	1.44	0.74	0.03	0.02
				7	0.60	0.28	0.01	0.01*
				14	0.29	0.09	<0.01	<0.01
メロン (可食部) 2002年度	2	3.3~4.0	3	3	0.07	0.04*	/	/
				7	0.03	0.02*		
				14	0.04	0.02*		
ぶどう (果実) 2001年度	3	2.5~3.5	1	45	2.89	1.31	0.10	0.04*
				60	3.25	1.31	0.09	0.04*
			2	45	4.75	2.44	0.23	0.08*
				60	3.52	1.62	0.29	0.08*

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から試料採取までの日数

- ・一部に検出限界未満 (<0.01) を含むデータの平均値は 0.01 として計算し、*印を付した。
- ・剤型はすべて 80%水和剤を用いた。
- ・すべてのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

2
3
4
5
6

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示題370号）の一部を改正する
3 件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示499号）
- 4 2. 農薬抄録ホルペット（殺菌剤）：アリスタライフサイエンス（株）、2009年、
5 一部公表予定
- 6 3. ¹⁴C-ホルペットのラットにおける代謝運命：Huntingdon Research Centre Ltd.
7 （英）、1974年、未公表
- 8 4. ¹⁴C-ホルペットを用いたラットにおける代謝試験：Chevron Chemical Co.
9 （米）、1980年、未公表
- 10 5. ¹⁴C-ホルペットの Sprague-Dawley ラットにおける代謝運命（GLP 対応）：
11 Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1991年、未公表
- 12 6. ¹⁴C-ホルペットのヤギにおける代謝運命-1（GLP 対応）：Huntingdon Life
13 Science Ltd.（英）、1997年、未公表
- 14 7. ¹⁴C-ホルペットのヤギにおける代謝運命-2（GLP 対応）：Huntingdon Life
15 Science Ltd.（英）、1997年、未公表
- 16 8. ¹⁴C-標識ホルペットのトマトにおける代謝試験：Chevron Chemical Co.（米）、
17 1980年、未公表
- 18 9. ¹⁴C-標識ホルペットのばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：
19 Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1999年、未公表
- 20 10. ¹⁴C-標識ホルペットのぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Pharmaco LSR
21 Ltd.（英）、Landis International Inc.（米）、Research For Hire（米）、1994年、未
22 公表
- 23 11. ¹⁴C-ホルペットのアボカドにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL West
24 Inc.（米）、Landis International Inc.（米）、1994年、未公表
- 25 12. ¹⁴C-ホルペットの冬小麦における分布および代謝（GLP 対応）：Pharmaco
26 Lsr Ltd.（英）、1995年、未公表
- 27 13. ¹⁴C-ホルペットのキャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life
28 Science Ltd.（英）、2004年、未公表
- 29 14. [¹⁴C-カルボニル]ホルペットの好氣的土壌代謝試験：Chevron Chemical Co.
30 （米）、1976年、未公表
- 31 15. [¹⁴C-ベンゼン環]ホルペットの好氣的土壌中運命試験（GLP 対応）：ABC
32 Laboratories, Inc.（米）、1991年、未公表
- 33 16. [¹⁴C-カルボニル]ホルペットの嫌氣的土壌代謝試験：Chevron Chemical Co.
34 （米）、1980年、未公表
- 35 17. [¹⁴C-ベンゼン環]ホルペットの嫌氣的土壌中運命試験：ABC Laboratories, Inc.
36 （米）、1991年、未公表
- 37 18. [¹⁴C-カルボニル]ホルペットの加水分解試験（GLP 対応）：Pharmacology and
38 Toxicology Research Laboratory（米）、1988年、未公表

- 1 19. [¹⁴C-トリクロロメチル]ホルペットの加水分解試験（GLP 対応）：PTRL-West.
2 Inc.（米）、1992年、未公表
- 3 20. ¹⁴C-ホルペットの水中光分解（GLP 対応）：Pharmacology and Toxicology
4 Research Laboratory（米）、1989年、未公表
- 5 21. ホルペットの水中光分解試験（GLP 対応）：PTRL-West. Inc.（米）、2004年、
6 未公表
- 7 22. ホルペットの土壌残留試験成績：(株)化学分析コンサルタント、2000年～2001
8 年、未公表
- 9 23. ホルペットの作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所、2000年～2004年、未公
10 表
- 11 24. ホルペットの作物残留試験成績：日本エコテック(株)、2000年～2004年、未公
12 表
- 13 25. ホルペットの生体機能影響－マウスの一般性状及び行動に対する作用－（GLP
14 対応）：(株)パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 15 26. ホルペットの生体機能影響－ラットの呼吸機能に対する影響－（GLP 対応）：
16 (株)パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 17 27. ホルペットの生体機能影響－ラットを用いた血圧及び心拍数に対する影響－
18 (GLP 対応）：(株)パナファーム・ラボラトリーズ、2002年、未公表
- 19 28. ラットにおける急性経口毒性試験（限界試験）（GLP 対応）：Sefepharm
20 Laboratories Limited(英)、1992年、未公表
- 21 29. ウサギにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Chevron Environmental
22 Health Center（米）、1982年、未公表
- 23 30. ホルペット原体のラットにおける急性経皮毒性試験（限界試験）（GLP 対
24 応）：Sefepharm Laboratories Limited(英)、1992年、未公表
- 25 31. ホルペット原体のラットにおける腹腔内投与急性毒性試験（GLP 対応）：
26 Pharmatox Forschung und Beratung GmbH（独）、1983年、未公表
- 27 32. ホルペット原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco-
28 LSR（英）、1993年、未公表
- 29 33. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR（英）、1993
30 年、未公表
- 31 34. ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Sefepharm Laboratories
32 Limited(英)、1992年、未公表
- 33 35. モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR（英）、1993
34 年、未公表
- 35 36. ラットを用いた混餌による90日反復経口投与毒性試験：Life Science Research
36 Israel Ltd.（イスラエル国）、1982年、未公表
- 37 37. ラットを用いた混餌による90日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：
38 Hazleton Laboratories America, Inc.（米）、1981年、未公表

- 1 38. イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life
2 Science Ltd.（英）、2004 年、未公表
- 3 39. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：Chevron
4 Environmental Health Center（米）、1988 年、未公表
- 5 40. ラットにおける 13 週間反復経口投与神経毒性試験：Life Science Research
6 Israel Ltd.（イスラエル国）、1982 年、未公表
- 7 41. イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Life Science
8 Research Israel Ltd.（イスラエル国）、1988 年、未公表
- 9 42. イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験：Bio/dynamics Inc.（米）、1986 年、
10 未公表
- 11 43. ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験
12（GLP 対応）：Hazleton Laboratories America Inc.（米）、1985 年、未公表
- 13 44. ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Life Science
14 Research Israel Ltd.（イスラエル国）、1989 年、未公表
- 15 45. ラットを用いた発がん性毒性試験：Life Science Research Israel Ltd.（イスラ
16 エル国）、1985 年、未公表
- 17 46. マウスを用いた発がん性試験：Life Science Research Israel Ltd.（イスラエル
18 国）、1985 年、未公表
- 19 47. マウスを用いた発がん性毒性試験：Chevron Environmental Health &
20 Toxicology（米）、1982 年、未公表
- 21 48. マウスを用いた発がん性毒性試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（英）、
22 1994 年、未公表
- 23 49. ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Life Science Research Israel Ltd.
24（イスラエル国）、1986 年、未公表
- 25 50. ラットを用いた繁殖毒性試験（GLP 対応）：Chevron Environmental Health
26 Center（米）、1985 年、未公表
- 27 51. ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.
28（英）、2003 年、未公表
- 29 52. ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Life Science Research Israel Ltd.
30（イスラエル国）、1985 年、未公表
- 31 53. ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Argus Research Laboratories,Inc.
32（米）、1983 年、未公表
- 33 54. ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Life Science Research Israel Ltd.
34（イスラエル国）、1985 年、未公表
- 35 55. ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Argus Research Laboratories,Inc.
36（米）、1984 年、未公表
- 37 56. ウサギを用いたパルス投与催奇形性試験（GLP 対応）：Argus Research
38 Laboratories,Inc.（米）、1985 年、未公表

- 1 57. 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：（財）食品農医薬品安全性評価
2 センター、1998年、未公表
- 3 58. 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（英）、
4 1993年、未公表
- 5 59. 細菌を用いる復帰突然変異試験（GLP 対応）：Pharmaco-LSR Ltd.（英）、
6 1993年、未公表
- 7 60. チャイニーズハムスターの卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対
8 応）：Arthur D.Little,Inc.（米）、1989年
- 9 61. ヒトのリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Life Science
10 Research Ltd.（英）、1987年、未公表
- 11 62. チャイニーズハムスターの肺由来 V79 細胞を用いた *in vitro* HGPRT 遺伝子突
12 然変異試験：Life Science Research Ltd.（英）、1986年、未公表
- 13 63. マウスを用いた小核試験：Life Science Research Israel Ltd.（イスラエル国）、
14 1985年、未公表
- 15 64. ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験（GLP 対応）：EG&G/Mason
16 Research Institute（米）、1983年、未公表
- 17 65. マウスを用いた体細胞突然変異試験（GLP 対応）：Litton Bionetics,Inc.（米）、
18 1985年、未公表
- 19 66. ラットを用いた *in vivo* 優性致死試験：Chevron Environmental Health &
20 Toxicology（米）、1980年、未公表
- 21 67. マウス十二指腸を用いた *in vivo* コメットアッセイ試験（GLP 対応）：Central
22 Toxicology Laboratory（英）、2004年、未公表
- 23 68. マウスにおける 21 日間混餌投与試験（上部消化管への影響）（GLP 対応）：
24 Huntingdon Research Centre（英）、1994年、未公表
- 25 69. マウスにおける 28 日間混餌投与試験（十二指腸への影響）（GLP 対応）：
26 Huntingdon Research Centre（英）、1994年、未公表
- 27 70. マウスにおける 28 日間混餌投与・28 日間回復試験（十二指腸への影響）
28 （GLP 対応）：Huntingdon Research Centre（英）、1994年、未公表
- 29 71. マウスにおける 28 日間混餌投与試験（十二指腸増殖性変化）（GLP 対応）：
30 Central Toxicology Laboratory（英）、1997年、未公表
- 31 72. 雄ラットおよび雄マウスにおける一運命及び生化学的影響 I（GLP 対応）：
32 Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1991年、未公表
- 33 73. 雄ラットおよび雄マウスにおける比較代謝運命及び生化学的影響 II（GLP 対
34 応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1991年、未公表
- 35 74. JMPR：897. Folpet（JMPR Evaluations Part II Toxicological &
36 Environmental）（1995）
- 37 75. US EPA：Reregistration Eligibility Decision FOLPET（1999）
- 38 76. US EPA：Federal Register Vol.68,No.43（2003）

- 1 77. US EPA : Federal Register Vol.69,No.164 (2004)
- 2 78. EFSA : Scientific Report(2006) 70,1-78, Conclusion on the peer review of
- 3 folpet (2006)
- 4 79. 食品健康影響評価について
- 5 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-folpet-180509.pdf>)
- 6 80. 第 143 回食品安全委員会
- 7 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai143/index.html>)
- 8 81. 食品健康影響評価について
- 9 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-folpet-180718.pdf>)
- 10 82. 第 153 回食品安全委員会
- 11 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 12 83. 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
- 13 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai2/index.html)
- 14 84. 第 21 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 15 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai21/index.html)
- 16 85. 第 56 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 17 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai56/index.html)
- 18
- 19