

(案)

# 農薬評価書

# ホルペット

2016年11月30日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

	頁
1	
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..... 11
7	
8	I. 評価対象農薬の概要..... 13
9	1. 用途..... 13
10	2. 有効成分の一般名..... 13
11	3. 化学名..... 13
12	4. 分子式..... 13
13	5. 分子量..... 13
14	6. 構造式..... 13
15	7. 開発の経緯..... 13
16	
17	II. 安全性に係る試験の概要..... 14
18	1. 動物体内運命試験..... 14
19	(1) ラット [1974 年、非 GLP]..... 14
20	(2) ラット及びマウス [1991 年、GLP]..... 18
21	(3) ヤギ..... 21
22	2. 植物体内運命試験..... 22
23	(1) トマト [1980 年、非 GLP]..... 22
24	(2) ばれいしょ [1999 年、GLP]..... 23
25	(3) ぶどう [1994 年、GLP]..... 24
26	(4) アボカド [1994 年、GLP]..... 24
27	(5) 小麦 [1995 年、GLP]..... 25
28	(6) キャベツ [2004 年、GLP]..... 26
29	3. 土壌中運命試験..... 27
30	(1) 好氣的土壌中運命試験① [1976 年、非 GLP]..... 27
31	(2) 好氣的土壌中運命試験② [1991 年、GLP]..... 27
32	(3) 嫌氣的土壌中運命試験 [1980 年、非 GLP]..... 27
33	(4) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験 [1991 年、GLP]..... 28
34	4. 水中運命試験..... 28
35	(1) 加水分解試験① [1988 年、GLP]..... 28
36	(2) 加水分解試験② [1992 年、GLP]..... 29
37	(3) 水中光分解試験① [1989 年、GLP]..... 29
38	(4) 水中光分解試験② [2004 年、GLP]..... 29

1	5. 土壌残留試験 .....	30
2	6. 作物残留試験 .....	30
3	7. 一般薬理試験 [2002 年、GLP] .....	31
4	8. 急性毒性試験 .....	31
5	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1992、1993 年、GLP] .....	32
6	10. 亜急性毒性試験 .....	32
7	(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ① [1982 年、非 GLP] .....	32
8	(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② [1981 年、GLP] <参考資料> .....	33
9	(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [2004 年、GLP] .....	34
10	(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) [1988 年、GLP] .....	35
11	(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) [1982 年、GLP] .....	36
12	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	37
13	(1) 2 年間慢性毒性試験 (ラット) [1989 年、GLP] .....	37
14	(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ① [1988 年、GLP] .....	37
15	(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② [1986 年、GLP] .....	38
16	(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1985 年、GLP] .....	39
17	(5) 2 年間発がん性試験 (ラット) [1985 年、非 GLP] .....	39
18	(6) 2 年間発がん性試験 (マウス) ① [1985 年、非 GLP] .....	40
19	(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ② [1982 年、非 GLP] .....	42
20	(8) 2 年間発がん性試験 (マウス) ③ [1994 年、GLP] .....	44
21	12. 生殖発生毒性試験 .....	45
22	(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ① [1985 年、GLP] .....	45
23	(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ② [1986 年、GLP] .....	46
24	(3) 発生毒性試験 (ラット) ① [1983 年、GLP] .....	47
25	(4) 発生毒性試験 (ラット) ② [1985 年、非 GLP] .....	48
26	(5) 発生毒性試験 (ラット) ③ [2003 年、GLP] .....	50
27	(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ① [1985 年、非 GLP] .....	50
28	(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ② [1984 年、GLP] .....	51
29	(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (パルス投与) [1985 年、GLP] .....	54
30	13. 遺伝毒性試験 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">審議済</span> .....	56
31	14. その他の試験 .....	58
32	(1) 十二指腸への影響検討試験 (マウス) .....	58
33	(2) 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) [1991、1997 年、	
34	GLP] .....	61
35	(3) マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考察 ..	67
36	(4) ホルペットの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度 (MIC) [2005 年、GLP] ..	67
37		
38	III. 食品健康影響評価 .....	69

1		
2	・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称 .....	83
3	・別紙2：検査値等略称 .....	86
4	・別紙3：作物残留試験成績 .....	88
5	・参照 .....	89
6		

## 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	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:トマト、ぶどう等)
2005年	12月	13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)
2006年	7月	18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追加要請(厚生労働省発食安第0718035号)、関係書類の接受(参照80)
2006年	7月	20日	第153回食品安全委員会(要請事項説明)
2006年	12月	25日	第2回農薬専門調査会確認評価第一部会
2007年	6月	20日	第21回農薬専門調査会幹事会
2009年	10月	14日	第56回農薬専門調査会幹事会
2009年	11月	12日	第309回食品安全委員会(報告)
2009年	11月	13日	第57回農薬専門調査会幹事会
2010年	11月	1日	関係書類の接受(参照81、82)
2012年	8月	22日	第19回農薬専門調査会第三評価部会
2013年	12月	3日	関係書類の接受(参照83、84)
2013年	12月	17日	第32回農薬専門調査会第三評価部会
2016年	10月	31日	第141回農薬専門調査会幹事会
2016年	11月	30日	第142回農薬専門調査会幹事会

## 2 <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

## 3

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
---------------	----------------	----------------

小泉直子 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村一正	野村一正	三森国敏 (委員長代理)
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常	村田容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

1

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

2

### 3 <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

4

(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	

1

(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

2

(2010年3月31日まで)

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

小林裕子	根岸友恵	* : 2009年1月19日まで
三枝順三***	根本信雄	** : 2009年4月10日から
		*** : 2009年4月28日から

1

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		* : 2011年3月1日まで
		** : 2011年3月1日から
		*** : 2011年6月23日から

2

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	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)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

1

(2016年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
-----------	------	------

長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

1

(2016年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充
小野 敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)	桑形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

2

3 <第 32 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

太田敏博	高木篤也	西川秋佳
------	------	------

4

5 <第 141 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀	永田 清	松本清司
上路雅子		

6

1 <第 142 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

赤池昭紀

永田 清

松本清司

上路雅子

2

## 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、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス及びヤギ)、植物体内運命(トマト、ぶどう等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は、主に消化管(前胃の角化亢進:ラット、十二指腸粘膜過形成:マウス)に認められた。神経毒性及び繁殖能に対する影響は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは *in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。また、高用量のホルペット投与により十二指腸陰窩細胞の増殖及び幹細胞の過形成が増加し、継続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が十二指腸の腺腫及び癌を引き起こすと考えられ、ホルペット又は代謝物が十二指腸の標的細胞において DNA 損傷性を示すとは考え難いことから、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、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。西川専門委員修文

ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で水頭症(側脳室拡張)、口蓋裂及び胃又は肺の異常が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められなかった。ラットにおいては催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をホルペット(親化合物のみ)と設定した。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験②、ラットを用いた発生毒性試験①並びにウサギを用いた発生毒性試験①及び②の10 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 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

<案①>

ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の10 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の奇形(水頭症)であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全

1 係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホル  
2 ルペットの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったた  
3 め、ARfD は設定する必要がないと判断した。

4  
5 <案②>

6 ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒  
7 性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の20 mg/kg体重/日であり、  
8 認められた所見は胎児の奇形（水頭症）であったことから、妊婦又は妊娠してい  
9 る可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全  
10 係数100で除した0.2 mg/kg体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホル  
11 ペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量の  
12 うち最小値はラットを用いた発生毒性試験②の550 mg/kg体重/日であり、カット  
13 オフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）は設  
14 定する必要がないと判断した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ホルペット

7 英名：folpet (ISO 名)

8

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

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

15 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

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

17

18 **4. 分子式**

19  $C_9H_4Cl_3NO_2S$

20

21 **5. 分子量**

22 296.6

23

24 **6. 構造式**

25

26

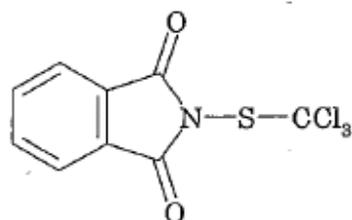
27

28

29

30

31



32

32 **7. 開発の経緯**

33

34

35

ホルペットは、Standard Oil Development 社により導入されたフタルイミド環を有する殺菌剤であり、クエン酸回路における SH 基の阻害により、殺菌効果を示すと考えられている。現在約 60 か国で登録されている。

36

37

38

39

日本においては 1969 年に登録され、1985 年に失効したが、2005 年に農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：トマト、ぶどう等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

2 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均一に  $^{14}\text{C}$  で標識  
3 したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]ホルペット」という。）、フタルイミド環の 1 及び 3  
4 位のカルボニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[car- $^{14}\text{C}$ ]ホルペット」と  
5 いう。）及びトリクロロメチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[tri- $^{14}\text{C}$ ]ホ  
6 ルペット」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  
7 断りがない場合は比放射能（質量放射能）からホルペットの濃度（mg/kg 又は  
8  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

9 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 に示されている。

10

### 11 1. 動物体内運命試験

#### 12 (1) ラット [1974 年、非 GLP]

##### 13 ① 吸収

14 SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に[car- $^{14}\text{C}$ ]ホルペットを 75 mg/kg 体重（以下  
15 [1.(1)]において「中用量」という。）で単回経口投与、又は中用量の非標識  
16 ホルペットを 7 日間反復経口投与後、8 日目に[car- $^{14}\text{C}$ ]ホルペットを中用量で単  
17 回経口投与（以下 [1.(1)]において「7 日間反復投与」という。）し、血中濃  
18 度推移について検討された。

19 各投与群における全血中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

20 最終投与 24 時間後の全血中放射能濃度推移に単回投与及び反復投与で顕著な  
21 違いは認められなかった。

22 反復投与群の全血中放射能の薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。  
23 (参照 3、81)

24

(抄録：323~329)

25

26

表 1 各投与群における全血中放射能濃度推移 (%TAR/mL)

投与群 採取時間 (投与後時間 <sup>a</sup> )	単回		反復	
	雄	雌	雄	雌
0.5	0.042	0.036	0.056	0.088
3	0.011	0.012	0.026	0.048
6	0.016	0.031	0.018	0.018
24	0.006	0.005	0.011	0.003

27 <sup>a</sup> : 反復投与群は最終投与後

28

29

1

表 2 全血中放射能の薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	0.5
C <sub>max</sub> (%TAR/mL)	0.056	0.088
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.5	7
AUC (hr・%TAR / mL)	0.337	0.418

2

## ② 分布

## a. 単回投与 [1980 年、非 GLP]

SD ラット（一群雌 1 匹）に[car-<sup>14</sup>C]ホルペットを 15 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。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、81）

8

(抄録 : 331~332)

9

10

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与後採取時間		
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)

11

## b. 単回及び反復投与 [1991 年、GLP]

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 500 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与、又は低用量のホルペットを 14 日間反復経口投与後、15 日目に[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「14 日間反復投与」という。）し、体内分布試験が実施された。

投与 120 時間後の単回投与群では、高用量群雌の消化管が最も高く 2.16 μg/g (0.029%TAR) であった。消化管及び胃以外の組織・臓器中においてはいずれも検出限界未満であった。

14 日間反復投与群では、投与 120 時間後に認められた残留放射能は、雌雄の平均で消化管が 0.024 μg/g (0.015%TAR)、腎臓が 0.005 μg/g (0.001%TAR) であった。（参照 5、81）

25

(抄録 : 337~346)

26

## c. 反復投与-1 [1974 年、非 GLP]

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[car-<sup>14</sup>C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

29

1 主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。  
 2 残留放射能は消化管、腎臓及び肝臓で高く、特に消化管には投与 72 時間後で  
 3 も残留放射能が認められたが、投与 8 日後にはいずれの組織においても放射能  
 4 は検出限界未満であった。(参照 3、81)

5 (抄録：323～327)

7 表 4 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与後採取時間		
T <sub>max</sub> 付近*	24 時間後	72 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)	消化管(3.2)、血液(<0.2)

8 注) 数値は 4 匹 (雌雄各 2 匹) の平均値

9 \*: 投与 30 分後

#### 11 d. 反復投与-2 [1974 年、非 GLP]

12 SD ラット (一群雄 1 匹) に[car-<sup>14</sup>C]ホルペットを中用量で 7 日間反復経口投  
 13 与し、最終投与 72 時間後まで全身オートラジオグラフィーが実施された。

14 残留放射能は投与 24 時間後に消化管、肝臓、腎臓及び血液中に、投与 72 時  
 15 間後では消化管のみに検出された。(参照 3、81)

16 (抄録：323～327)

### 18 ③ 代謝

#### 19 a. 尿、糞及び組織 [1980 年、非 GLP]

20 [car-<sup>14</sup>C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1) ②a] で採取された尿、糞及び  
 21 組織を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

22 投与後 96 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及  
 23 び D が認められた。主要成分は代謝物 C であり、約 80%TRR であった。

24 投与後 24 時間の糞中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B が抽  
 25 出相の約 45%TRR、C が約 50%TRR が認められたほか、微量の代謝物 D が認  
 26 められた。

27 肝臓、心臓及び消化管中に未変化のホルペットは認められず、主要成分は代  
 28 謝物 B が心臓及び消化管でそれぞれ 1.67 及び 43.7 µg/g であり、代謝物 C が肝  
 29 臓及び心臓でそれぞれ 2.18 及び 6.33 µg/g であった。

30 血液、脳、腎、筋肉及びカーカス<sup>1</sup>中には未変化のホルペットは認められず、  
 31 代謝物 B、C、D、F 及び G が検出されたが、いずれも僅かであった。

32 ラット体内における代謝反応は、①トリクロロメチルチオ基の脱離加水分解  
 33 による代謝物 B の生成、中島専門委員修文②代謝物 B から C への加水分解、③

1 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。)

1 代謝物 C から D への酸化、と考えられた。また、推定中間体生成物事務局修文  
2 として代謝物 L が生成されると考えられた。(参照 4、81)

3 (抄録：331～335)

4  
5 **b. 尿及び糞 [1991 年、GLP]**

6 [phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②b] で採取された尿及び糞を  
7 用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

8 投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、主要成分は代謝  
9 物 C の 95.4%TRR～102%TRR であった。

10 低用量群及び 14 日間反復投与群では投与後 48 時間の糞中には未変化のホル  
11 ペット並びに代謝物 B、C 及び E が認められ、主要成分は代謝物 C (糞中放射  
12 能の 42%TRR～70%TRR) であった。高用量群では投与後 48 時間の糞中には  
13 未変化のホルペットが糞中放射能の 91%TRR～92%TRR 認められたほか、代謝  
14 物 B が認められた。(参照 5、81)

15 (抄録：344～346)

16  
17 **c. 尿 [1974 年、非 GLP]**

18 [car-<sup>14</sup>C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②c] で採取された尿を用いた  
19 代謝物同定・定量試験が実施された。

20 投与後 24 時間の尿中には未変化のホルペットは認められず、代謝物 B、C 及  
21 び D が検出された。主要成分は代謝物 C であり、83.8%TRR～95.2%TRR であ  
22 った。(参照 3、81)

23 (抄録：323～328)

24  
25 **④ 排泄**

26 **a. 単回投与 [1980 年、非 GLP]**

27 [car-<sup>14</sup>C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②a] で採取された尿及び糞か  
28 ら排泄率が算出された。

29 放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間で 84.4%TAR～97.1%TAR が尿及  
30 び糞中へ排泄された。(参照 4、81)

31 (抄録：331～332)

32  
33 **b. 単回及び反復投与 [1991 年、GLP]**

34 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを低用量若しくは高用  
35 量で単回経口投与、又は低用量で 14 日間反復経口投与し、排泄試験が実施され  
36 た。

37 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

38 放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間で 92.3%TAR～97.0%TAR が尿及

1 び糞中に排泄され、低用量の単回及び反復投与群では投与後 24 時間で  
2 88.8%TAR~94.4%TAR、高用量の単回投与群では少なくとも 66%TAR が排泄  
3 された。主に尿中に排泄された。(参照 5、81)

4 (抄録 : 337~342)

5 表 5 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	10				500				10			
	単回								反復			
投与群	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
採取時間 <sup>a</sup>	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
0~24	89.8	4.5	90.9	3.5	47.2	23.2	46.2	20.4	88.3	4.4	84.0	4.8
24~48	0.9	1.8	1.2	1.1	8.4	16.8	12.1	15.3	0.7	3.0	1.2	2.3
合計 (0~48)	90.7	6.3	92.1	4.6	55.6	40.0	58.3	35.7	89.0	7.4	85.2	7.1

7 <sup>a</sup> : 反復投与群は最終投与後

8  
9 **c. 反復投与 [1974 年、非 GLP]**

10 [car-<sup>14</sup>C]ホルペットを用いた分布試験 [1. (1)②c] で採取された試料を用い  
11 て尿及び糞中排泄率が算出された。

12 最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

13 いずれの投与群においても放射能の排泄は速やかであり、最終投与後 48 時間  
14 で 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、大部分が最終投与後 24 時間で排泄  
15 された。主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で呼気中へ 2.0%TAR が排出さ  
16 れた。(参照 3、81)

17 (抄録 : 323~325)

18  
19 表 6 最終投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料採取時間	尿	糞	呼気
0~24	62.6~63.8	8.2~16.6	2.0
24~48	4.0~6.6	7.0~12.6	-
合計 (0~48)	66.6~70.4	20.8~23.6	2.0

20 注) 数値は 4 匹 (雌雄各 2 匹) の平均値

21 -: 分析せず

22  
23 **(2) ラット及びマウス [1991 年、GLP]**

24 **①吸収率**

25 ラット及びマウスの排泄試験[1. (2)③a]の投与後 120 時間の尿、呼気、消化

管組織、肝臓、腎臓及びカーカスの放射能から推定した雄ラットの吸収率は、  
少なくとも 89%であった。(参照 72、73、81)

(抄録：278～281、296～298)

## ②分布及び代謝（消化管）

SD ラット（一群雄 3 匹）又は ICR マウス（一群雄 3 匹）に非標識ホルペット（原体：50 及び 5,000 ppm）を 21 日間混餌投与した後、[tri-<sup>14</sup>C]ホルペットを単回強制経口投与<sup>2</sup>し、消化管における分布試験が実施された。

投与終了 2、4 及び 6 時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射能は表 7 に示されている。

消化管壁に検出された放射能は僅かであった。

消化管内容物中の残留放射能のうち、胃内容物中に未変化のホルペットが認められた。その他の各消化管及び胃以外の消化管内容物の抽出性放射能中に同定された代謝物は存在しなかった。(参照 72、73、81)

(抄録：276～278、294～296)

表 7 投与終了 2、4 及び 6 時間後の消化管壁並びに消化管内容物中の残留放射能 (%TAR)

動物	投与量 (ppm)	採取時間 (投与終了後時間)	組織					消化管内容物 (合計)
			胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	
ラット	50	2	1.36	0.75	0.62	0.30	0.06	25.6
		4	1.15	0.37	0.31	0.19	0.24	17.8
		6	1.01	0.32	0.19	0.12	0.36	14.0
	5,000	2	0.18	0.24	0.38	0.49	0.02	61.2
		4	0.23	0.26	0.34	0.32	0.09	31.6
		6	0.23	0.21	0.21	0.19	0.11	22.8
マウス	50	2	0.60	0.45	0.38	0.39	0.13	15.6
		4	0.49	0.31	0.29	0.28	0.11	9.7
		6	0.25	0.19	0.22	0.18	0.07	4.0
	5,000	2	0.23	0.26	0.78	0.57	0.69	45.6
		4	0.20	0.16	0.36	0.45	0.51	26.2
		6	0.09	0.10	0.21	0.26	0.32	11.7

## ③代謝及び排泄

### a. 尿、糞及び呼気

非標識ホルペット（原体：50 及び 5,000 ppm）を SD ラット（一群雄 6 匹）又は ICR マウス（一群雄 3 匹）に 21 日間混餌投与した後、投与 18、19 及び

<sup>2</sup> ラットへは混餌投与の 1 日平均検体摂取量の約 10%が投与された。マウスへの投与量は記載がなく不明。

20 日後に[tri-<sup>14</sup>C]ホルペットを強制経口投与<sup>3</sup>し、排泄試験が実施された。

投与終了後 120 時間の尿、呼気及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

放射能は、主に尿及び呼気中に排泄された。投与 120 時間後の組織中の残留放射能は僅かであった。

また、採取した尿中には未変化のホルペットが検出され、ほかにチアゾリン-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、同定されなかった。

(参照 72、73、81)

(抄録：278～281、296～298)

表 8 投与終了後 120 時間の尿、呼気及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		マウス	
	50	5,000	50	5,000
投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
尿	43.8	53.1	53.2	46.3
呼気	41.3	32.5	27.9	24.2
糞	11.2	13.6	13.4	17.4
消化管組織	0.1	0.1	0.1	<0.1
肝臓及び腎臓	0.3	0.2	0.2	0.1
カーカス	1.8	1.5	0.9	0.5
合計	98.5	101	95.7	88.5

## b. 胆汁

非標識ホルペット（原体：50 及び 5,000 ppm）を SD ラット（一群雄 6 匹）又は ICR マウス（一群雄 3 匹）に 21 日間混餌投与し、胆管カニューレを挿入した後に[tri-<sup>14</sup>C]ホルペットを強制経口投与<sup>4</sup>し、投与後 48 時間の胆汁を試料として、胆汁中排泄試験が実施された。

投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率は表 9 に示されている。

胆汁中への排泄は僅かであった。（参照 72、73、81）

(抄録：278～280、296～298)

表 9 投与終了後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		マウス	
	50	5,000	50	5,000
投与量(ppm)	50	5,000	50	5,000
胆汁	2.43	1.67	<0.1	<0.1

<sup>3</sup> ラットでは、50 ppm 投与群では混餌投与による 1 日平均検体摂取量の約 20%、5,000 ppm 投与群ではその約 10%が投与された。マウスでは、50 ppm 投与群では混餌投与による 1 日平均検体摂取量の約 20%～25%、5,000 ppm 投与群ではその約 10%が投与された。

<sup>4</sup> [tri-<sup>14</sup>C]ホルペットの投与量は [1. (2)③a] と同様であった。

## 1 (3) ヤギ

## 2 a. ヤギ①[1997年、GLP]

3 泌乳ヤギ (Pygmy 種、雌 1 頭) に[tri-<sup>14</sup>C]ホルペットを 3 日間反復強制経口  
4 (原体 : 20 mg/kg 飼料/日) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

5 最終投与 23 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝臓で 0.34 µg/g (0.5%TAR)、  
6 腎臓で 0.26 µg/g (0.1%TAR)、筋肉で 0.04 µg/g (0.2%TAR)、脂肪で 0.01  
7 µg/g (0.1%TAR 未満) であった。最終投与後 23 時間までの乳汁中の放射能濃  
8 度は 0.23~0.38 µg/g (0.2%TAR~0.4%TAR) で推移した。

9 最終投与後 23 時間で尿中へ 10.2%TAR、糞中へ 41.9%TAR 排泄され、呼気  
10 中への排出は 31.4%TAR であった。(参照 6、81)

11 (抄録 : 347~348)

12  
13 b. ヤギ②[1997年、GLP]

14 泌乳ヤギ (ザーネン種、雌各 1 頭) に[tri-<sup>14</sup>C]ホルペット又は[phe-<sup>14</sup>C]ホル  
15 ペットを 6 日間反復強制経口 (原体 : 24 又は 14 mg/kg 飼料/日) 投与し、動物  
16 体内運命試験が実施された。

17 [tri-<sup>14</sup>C]ホルペット投与群における最終投与 23 時間後の組織中残留放射能濃  
18 度は、肝臓で 0.254 µg/g (0.2%TAR)、腎臓で 0.162 µg/g (0.1%TAR 未満)、  
19 筋肉で 0.027 µg/g (0.1%TAR 未満) 及び脂肪で 0.010 µg/g (0.1%TAR 未満)  
20 であった。試験 2~6 日の乳汁中の平均放射能濃度は 0.181 µg/g であった。

21 組織及び乳汁中の残留放射能中に未変化のホルペットは検出されず、肝、腎、  
22 乳汁及び筋中において、脂肪、アミノ酸、ラクトース等の生体成分とともに約  
23 20%TRR~50%TRR が分離されたことから、一部が生体成分に取り込まれるこ  
24 とが示唆された。

25 [tri-<sup>14</sup>C]ホルペット投与群では、最終投与後 23 時間で尿中へ 4.8%TAR、糞  
26 中へ 34.9%TAR が排泄されており、尿中には代謝物 I が 17.4%TRR、糞中には  
27 未変化のホルペットが 8.0%TRR、代謝物 I が 2.9%TRR 認められた。

28 [phe-<sup>14</sup>C]ホルペット投与群における肝臓、腎臓及び乳汁中の主要代謝物は表  
29 10 に示されている。未変化のホルペットは検出されず、10%TRR を超えて検出  
30 された成分は、代謝物 C 並びに C、D 及び E の混合物であった。

31 [phe-<sup>14</sup>C]ホルペット投与群では、最終投与後 23 時間で尿中へ 58.4%TAR、  
32 糞中へ 34.9%TAR が排泄されており、尿中には代謝物 C が 84.8%TRR、糞中  
33 には未変化のホルペットが 0.9%TRR、代謝物 B が 26.4%TRR 認められた。

34 ヤギ体内における代謝反応は、①トリクロロメチル基の脱離による代謝  
35 物 B の生成、②代謝物 B から C への加水分解、トリクロロメチル基の炭素 1 個  
36 を消失することによる①代謝物 B 及び C の生成、②③代謝物 I 及び L (推定中  
37 間体) の生成、③④CO<sub>2</sub> への排出や生体成分への取り込みと考えられた。中島

38 専門委員修文、網掛け部：事務局修文 (参照 7、81)

(抄録：349～358)

【中島専門委員より】

16 頁と表現を統一させてはいかがでしょうか。

表 10 [phe-<sup>14</sup>C]ホルペット投与群における肝臓、腎臓及び乳汁中の主要代謝物

試料	残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	ホルペット (%TRR)	代謝物 (%TRR)
肝臓	0.022	ND	C(27.8)、B(2.6)
腎臓	0.052	ND	C/D/E(44.3)、C(24.8)、B(0.7)
乳汁	0.006	ND	C/D/E(7.2)、B(5.8)

ND：検出されず

## 2. 植物体内運命試験

## (1) トマト [1980 年、非 GLP]

トマト（品種：Bonny Best）の根部に、Hoagland 栄養液を用いて 4 mg/L に調製した[car-<sup>14</sup>C]ホルペットを 25 ml 処理し、処理 1、4、7 及び 11 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 11 日後の地上部及び根部の総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

地上部の残留放射能中では未変化のホルペットは定量限界未満であり、主な成分は代謝物 C 及び D で少なくとも 63.4%TRR～93.0%TRR 検出された。

また、芳香環が水酸化されたと推定される未同定代謝物 X<sub>1</sub> 及び X<sub>3</sub> が処理 11 日後の地上部でそれぞれ 10.5%TRR 及び 14.1%TRR 検出された。（参照 8、81）

(抄録：364～366)

表 11 処理 11 日後の地上部及び根部の総残留放射能及び代謝物

採取時期 (処理後日数)	試料	総残留放射能	ホルペット	代謝物
		%TAR	%TRR	%TRR
1	地上部	52.9	<0.1	C/D(75.5)、X <sub>1</sub> (8.2)、B(5.9)、 X <sub>2</sub> (4.1)、X <sub>1</sub> (2.9)
	根部	32.6	0.2	C/D (92.7)、B(1.7)
4	地上部	68.9	<0.1	C/D(66.5)、X <sub>1</sub> (10.5)、X <sub>2</sub> (7.3)、 X <sub>1</sub> (6.7)、B(5.4)
	根部	15.2	0.1	C/D (93.0)、B(2.1)、X <sub>3</sub> (1.4)
7	地上部	77.3	<0.1	C/D (68.0)、X <sub>1</sub> (11.1)、X <sub>3</sub> (9.0)、 X <sub>2</sub> (6.1)、B(2.9)
	根部	11.2	<0.1	C/D (92.8)、B(1.9)、X <sub>3</sub> (1.7)
11	地上部	84.0	<0.1	C/D (63.4)、X <sub>3</sub> (14.1)、X <sub>1</sub> (10.5)、 X <sub>2</sub> (5.8)、B(3.4)
	根部	9.0	<0.1	C/D (91.0)、X <sub>3</sub> (3.8)、B(1.4)

注：X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub> 及び X<sub>3</sub> は未同定の極性代謝物

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16**(2) ばれいしょ [1999 年、GLP]**

ばれいしょ（品種：Maris Piper）を屋外で 1 か月生育させた後、[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを顆粒水和剤として 2,000 g ai/ha で 20 日間隔で 5 回散布処理し、1、3 及び 5 回目散布後（収穫 77、37 及び 7 日前）、収穫 3 日前及び収穫時の塊茎及び茎葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょにおける放射能分布は表 12 に、5 回目散布後、収穫 3 日前及び収穫時の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

残留放射能は茎葉部では大部分が表面洗浄液に認められた。茎葉部の主な成分は未変化のホルペットであった。また、代謝物 B、C 及び D のほかに酸抱合体並びに未同定代謝物がそれぞれ 3%TRR 未満検出された。塊茎部では未変化のホルペットは 0.1%TRR と僅かであり、代謝物 C 及び D が 10%TRR を超えて認められた。また、酸抱合体が 4%TRR 未満検出された。（参照 9、81）

（抄録：367～377）

表 12 ばれいしょにおける放射能分布

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 5 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	合計	100	107	100	64.4	100	103	100	57.0	100	110
	表面 洗浄液	98.3	105	91.4	58.8	89.0	91.3	85.2	48.6	89.8	99.0
	抽出性 放射能	1.2	1.3	7.1	4.6	11.0	11.3	14.6	8.3	10.2	11.2
	非抽出性 放射能	0.2	0.2	0.8	0.5	1.0	1.1	1.2	0.7	0.9	1.0
塊茎	合計	/	/	100	0.56	100	0.86	100	0.71	100	1.10
	抽出性 放射能	/	/	87.1	0.49	92.7	0.80	85.9	0.61	92.6	1.02
	非抽出性 放射能	/	/	17.2	0.10	16.6	0.14	22.2	0.16	14.7	0.16

/: データなし

17  
18  
19

表 13 5 回目散布後、収穫 3 日前及び収穫時の試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	採取時期	総残留 放射能濃度	ホルペット		代謝物
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR <sup>a</sup>
茎葉	5 回目散布後 (収穫 7 日前)	103	92.8	90.5	B(3.1)、D(1.3)、C(0.3)
	収穫前 3 日	57	49.8	87.5	B(4.0)、D(2.0)、C(0.2)
	収穫時	110	100	90.6	B(2.5)、D(1.1)、C(0.2)

塊茎	5回目散布後 (収穫7日前)	0.86	0.001	0.1	D(43.3)、C(32.4)、B(0.6)
	収穫前3日	0.71	0.001	0.1	D(46.7)、C(28.7)、B(0.4)
	収穫時	1.10	0.001	0.1	D(55.1)、C(24.5)、B(0.5)

a: 加水分解及び酵素処理画分を含む

### (3) ぶどう [1994年、GLP]

ぶどう (品種: Thompson Seedless) の果実着粒期、肥大期及び登熟期に、  
[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを水和剤として 1,500 g ai/ha で3回散布処理し、最終処理  
23日後に果実及び葉を採取し、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 23 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

果実では、残留放射能は主に抽出性放射能中に存在し、未変化のホルペット、  
代謝物 B、D 及び D の抱合体が検出され、B が 10.6%TRR、D の抱合体が  
42.8%TRR であったほかは 10%TRR を超えて存在した代謝物は認められなかつ  
た。

葉では、残留放射能は主に表面洗浄液中に存在し、未変化のホルペットが主  
要成分であり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 10、81)

(抄録: 378~384)

表 14 最終処理 23 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物 上路専門参考人修正

試料	分布	総残留放射能濃度		ホルペット		代謝物
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	%TRR
果実	表面洗浄液	2.0	25.7	1.05	13.9	B(9.74)、D(2.10)
	抽出性放射能 <sup>a</sup>	5.5	72.8	0.97	12.8	Dの抱合体(42.8)、 D(3.72)、B(0.86)
	非抽出性放射能	0.1	1.5			
葉	表面洗浄液	258	87.8	251	85.4	B(2.44)
	抽出性放射能 <sup>a</sup>	32.5	11.1	15.3	5.19	D(2.38)、 <u>BC</u> (0.55)
	非抽出性放射能	3.2	1.1			

a: 有機抽出画分及び水溶性画分を含む

### (4) アボカド [1994年、GLP]

アボカド (品種: Zutano) の果実生長期中に、[phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを水和  
剤として 3,400~3,440 g ai/ha を 3 週間間隔で合計 3 回散布処理し、最終処理  
21 日後に未成熟果実及び葉、最終処理 97 日後に成熟果実及び葉を採取し、植  
物体内運命試験が実施された。

最終処理 21 及び 97 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 15 に示さ  
れている。

残留放射能中には未変化のホルペット、代謝物 B 及び D が認められ、最終処  
理 21 及び 97 日後の果実中には代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて認められ  
た。(参照 11、81)

(抄録 : 386~394)

表 15 最終処理 21 及び 97 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物

採取 時期 (処理後 日数)	試 料	分布	総残留放 射能濃度	ホルペット		代謝物	
			mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	
21	果 実	表面洗浄液 <sup>a</sup>	0.62	0.29	46.9	B(33.0)、D(12.6)	
		抽出性放射能	7.66	0.23	3.1	D(83.8)、B(5.5)	
		非抽出性放射能					
	葉	アセトニトリル/水/酢酸抽出	1.40	ND	ND	D(54.9)、B(8.0)	
		塩酸/メタノール抽出	0.10	0.01	11.7	D(34.5)、B(13.7)	
		表面洗浄液 <sup>a</sup>	41.3	23.6	57.1	B(25.1)、D(9.7)	
97	果 実	抽出性放射能	63.9	53.3	83.4	B(1.7)、D(0.5)	
		非抽出性放射能					
		アセトニトリル/リン酸抽出	11.7	0.32	2.7	D(94.6)、B(0.5)	
97	果 実	表面洗浄液 <sup>a</sup>	0.013	0.004	26.7	B(20.7)、D(5.6)	
		抽出性放射能	果皮	0.74	0.008	1.1	D(71.7)、B(14.7)
			果肉	4.08	ND	ND	D(94.2)、B(1.6)
		非抽出性放射能					
		果 皮	アセトニトリル/水/酢酸抽出	0.216	0.013	5.7	D(50.6)、B(17.6)
			塩酸還流抽出	0.005	0.001	14.8	D(49.9)
	果 肉	アセトニトリル/水/酢酸抽出	0.413	ND	ND	D(91.9)	
		塩酸還流抽出	0.024	0.004	17.2	D(9.7)、B(3.9)	
	葉	表面洗浄液 <sup>a</sup>	18.5	11.3	60.9	B(26.1)、D(2.6)	
		抽出性放射能	30.2	26.7	88.5	D(3.3)、B(1.1)	
非抽出性放射能							
アセトニトリル/水/酢酸抽出		13.2	1.31	9.9	D(13.1)		
		塩酸還流抽出	0.63	ND	ND	D(33.3)	

<sup>a</sup> : 2 回実施された表面洗浄のうち表中には 1 回目の洗浄液について記載

ND : 検出されず

### (5) 小麦 [1995 年、GLP]

小麦 (品種 : Marcia) をポットに播種し、十進発育ステージ 49 (DC49) 及び 69 (DC69) に顆粒水和剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを 1,600 g ai/ha で 2 回散布処理し、1 回目散布 1 日後、2 回目散布 1 日後、DC83 及び 92 (収穫時) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

根部の残留放射能は、DC92 で最も高く 0.74 mg/kg であった。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

残留放射能中には未変化のホルペットのほか、代謝物 B 及び D が 10%TRR を超えて認められた。非抽出性放射能が 10%TRR を超えていた DC92 の茎葉では、酸加水分解後に代謝物 B (0.2%TRR) 及び D (7.0%TRR) が検出され、

1 茎葉部の結合残留物はフタル酸の抱合体と考えられた。(参照 12、81)

2 (抄録：395～403)

3  
4 表 16 試料中の総残留放射能及び代謝物

試料採取	試料	総残留放射能濃度	ホルペット		代謝物	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	%TRR
1 回目散布 1 日後	茎葉	4.50	3.46	76.9	B(9.2)	12.5
	穀粒	3.18	1.82	57.1	B(25.0)	17.3
2 回目散布 1 日後	茎葉	9.42	4.73	50.2	B(10.4)	26.8
	穀粒	7.50	4.76	63.4	B(15.6)	17.3
DC83	茎葉	13.3	6.91	51.9	B(5.7)、D(4.5)	46.7
	穀粒	10.3	4.74	46.2	B(9.5)、D(5.6)	39.5
DC92 (収穫時)	茎葉	15.1	4.09	27.2	D(34.0)、B(9.5)	50.0
	穀粒	23.9	8.56	35.8	D(31.6)、B(11.2)	33.7

5  
6 (6) キャベツ [2004 年、GLP]

7 キャベツ (品種：Stonehead F1) の苗をコンテナに移植し、BBCH の生育ス  
8 テージ 45 及び 47 に顆粒水和剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]ホルペットを 2,670 g ai/ha  
9 で約 2 週間間隔で 2 回散布処理し、2 回目散布直後、2 回目散布 7 日後及び収穫  
10 時に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

11 表面洗浄液中の残留放射能は茎葉部では、2 回目散布直後に 30.0 mg/kg  
12 (70.2%TRR) であったが、収穫時には 1.23 mg/kg (16.5%TRR) に減少して  
13 いた。主要成分は未変化のホルペットで、代謝物 B 及び C が僅かに認められた。

14 茎葉及び根部の総残留放射能及び代謝物は表 17 に示されている。

15 表面洗浄液以外の収穫時の茎葉の残留放射能中には未変化のホルペットのほ  
16 か、代謝物 C 及び D が 10%TRR を超えて認められた。収穫時の茎葉の抽出性  
17 放射能の水溶性画分の 40℃、4 日間の処理後に代謝物 D が 23.6%TRR、代謝物  
18 C が 3.1%TRR 及び代謝物 B が 1.4%TRR 遊離したことから、代謝物 C 及び D  
19 の抱合体が存在すると考えられた。(参照 13、81)

20 (抄録：404～413)

21  
22 表 17 茎葉及び根部の総残留放射能及び代謝物

試料採取	試料	総残留放射能濃度	ホルペット		代謝物	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR	%TRR
2 回目散布 直後	茎葉	42.8	8.54	20.0	C(3.3)、B(3.1)、D(2.5)	0.8
	根	1.20	0.39	32.6	C(31.4)、D(1.8)、B(1.7)	32.4
収穫時 <sup>a</sup>	茎葉	7.40	2.76	37.3	C(15.6)、D(10.6)、B(4.5)	3.3
	根	2.38	0.28	11.7	C(37.8)、B(0.5)、D(0.2)	48.3

23 <sup>a</sup>：有機抽出画分及び水溶性画分を含む。



1 インキュベーション後に [car-<sup>14</sup>C]ホルペットを 5.33 mg/kg 土壌で混和し、  
2 25℃の暗所で嫌氣的に 1 年間インキュベートする嫌氣的土壌中運命試験が実施  
3 された。

4 処理後 12 か月の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 78.8%TAR であった。

5 抽出性放射能中に未変化のホルペットは認められず、主要分解物は D であり、  
6 ほかに分解物 B、C 及び H が検出された。分解物 D の最大値は処理 187 日後の  
7 42.3%TAR であった。

8 嫌氣的条件下でのホルペットの推定分解経路は、加水分解により分解物 B 又  
9 は H が生成し、さらに分解物 C 及び D を経て最終的に CO<sub>2</sub> に無機化されるも  
10 のと考えられた。(参照 16、81)

11 (抄録 : 425~429)

#### 13 (4) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験 [1991 年、GLP]

14 砂壤土 (米国) の土壌水分量をほ場容水量の約 50%に調整し、25±1℃で好  
15 氣的に 5 日間プレインキュベートした後に[pheben-<sup>14</sup>C]ホルペットを 10 mg/kg  
16 土壌 (1,680~3,360 g ai/ha) で処理後混和し、脱イオン水をほ場容水用の 75%  
17 まで加え、25±1℃の暗所で好氣的に 4 日間プレインキュベーション後、窒素を  
18 通気する嫌氣条件に変換し 60 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的土壌中運  
19 命試験が実施された。與語専門委員修正

20 好氣的条件下において、ホルペットは、処理後 4 日で 6.0%TAR が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> に  
21 分解された。抽出性放射能は、処理後 4 日で 90.7%TAR であり、未変化のホル  
22 ペットは試験開始日の 88.0%TAR から処理 4 日後の 28.1%TAR まで減少した。  
23 分解物 B 及び D は経時的に増加し、処理 4 日後に 46.4%TAR 及び 4.9%TAR 認  
24 められた。

25 嫌氣的条件下において、嫌氣条件転換後 60 日に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 26.3%TAR 認めら  
26 れた。抽出性放射能中の未変化のホルペットは嫌氣条件に転換した日の  
27 27.6%TAR が最大値であり、60 日後に 3.6%TAR まで減少した。ほかに分解物  
28 B 及び D が認められ、嫌氣条件に転換した日の 50.6%TAR 及び 5.0%TAR が最  
29 大値であり、それぞれ経時的に減少が認められた。

30 ホルペットの推定半減期は、好氣的条件下では 2.3 日、嫌氣的条件下では  
31 14.6 日であった。(参照 17、81)

32 (抄録 : 430~434)

## 34 4. 水中運命試験

### 35 (1) 加水分解試験① [1988 年、GLP]

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

1 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、  
2 1.1 時間及び 67 秒であった。分解物 B 及び C が生成されたが、これらは水中で  
3 さらに分解物 D へと加水分解された。(参照 18、81)

4 (抄録：436～441)

#### 6 (2) 加水分解試験② [1992 年、GLP]

7 pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の  
8 各滅菌緩衝液に[tri-<sup>14</sup>C]ホルペットを約 1 mg/L 加え、19～23 °C、暗条件でイ  
9 ンキュベートし、処理 1 及び 24 時間後に試料を採取する加水分解試験が実施さ  
10 れた。

11 処理 1 時間後に pH 5 及び 7 の緩衝液中では、未変化のホルペットが  
12 47%TAR～52%TAR 検出され、推定半減期は約 1 時間と考えられた。pH 9 の  
13 緩衝液中には未変化のホルペットは検出されなかったことから、推定半減期は  
14 1 時間未満と考えられた。

15 ホルペットの推定加水分解経路は、ホルペットから分解物 J 及び K を生じた  
16 後、推定分解物 L を経て、最終的に COS (硫化カルボニル)、CO<sub>2</sub> 及び硫化水  
17 素に分解されると考えられた。(参照 19、81)

18 (抄録：442～446)

#### 20 (3) 水中光分解試験① [1989 年、GLP]

21 pH 3 の滅菌緩衝液 (酢酸) に[car-<sup>14</sup>C]ホルペットを 0.95 mg/L 添加し、約  
22 25°C で太陽光 (132 W/m<sup>2</sup>、波長：太陽光スペクトル) 又は約 30°C で紫外光  
23 (92 W/m<sup>2</sup>、波長不明) をいずれも 8 時間照射して、水中光分解試験が実施さ  
24 れた。

25 放射能の回収率は太陽光区で 102%TAR、紫外光区で 99.4%TAR であったこ  
26 とから、揮発性物質の顕著な生成はないと考えられた。両照射区で暗対照区と  
27 の間に分解様式に顕著な差は認められず、照射 8 時間後に、未変化のホルペッ  
28 トは全試験区で 15.3%TAR～38.4%TAR 認められ、ほかに分解物 B が  
29 54.0%TAR～75.4%TAR、C 及び D が 1.3%TAR～2.6%TAR 検出された。両照  
30 射区ともに光分解は遅く、加水分解反応が主要であると考えられた。(参照 20、  
31 81)

32 (抄録：447～449)

#### 34 (4) 水中光分解試験② [2004 年、GLP]

35 pH4 の滅菌緩衝液 (クエン酸又は及びフミン酸) にホルペットを 0.4 mg/L 添  
36 加し、25±1°C で最長 16 時間キセノン光 (48.4 W/m<sup>2</sup>、波長 300～800nm) を  
37 照射して水中光分解試験が実施された。興語専門委員修正

38 ホルペット及び分解物 B の推定半減期は表 18 に示されている。

1 いずれの溶液中でも光照射区では暗所対照区に比較して分解速度が増加した。  
2 加水分解試験[4. (1)及び(2)]において、pH が高いほどホルペットは急速に加水  
3 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  
4 示唆された。

5 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、  
6 フミン酸物質による分解の抑制のためであることが示唆された。(参照 21、  
7 81)

8 (抄録：450～455)

9  
10 表 18 ホルペット及び分解物 B の推定半減期 (時間)

	処理区	クエン酸		フミン酸	
		キセノン光	太陽光換算	キセノン光	太陽光換算
ホルペット	照射区	1.8	11.2	1.4	8.7
	暗所対照区	6.5		5.2	
分解物 B	照射区	10.2	63.4	29.1	181

11 \*: 北緯 37.5 度、春の太陽換算値

## 12 13 5. 土壌残留試験 審議済

14 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  
15 及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施さ  
16 れた。

17 結果は表 19 に示されている。(参照 22、81)

18 (抄録：31～32)

19  
20 表 19 土壌残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期	
			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	5 時間	8 時間
		沖積土・埴壤土	8 時間	12 時間
ほ場試験	2.7 kg ai/ha	火山灰土・軽埴土	約 7 日	約 6 日
		沖積土・埴壤土	約 3 日	約 3 日

21 注) \*: 容器内試験では純品、ほ場試験では 80%水和剤を使用

## 22 23 6. 作物残留試験 審議済

24 野菜・果実等を用いて、ホルペット及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物  
25 残留試験が実施された。

26 結果は別紙 3 に示されている。ホルペットの最大残留値は、最終散布 45 日後に  
27 収穫されたぶどうの 4.75 mg/kg であった。また、代謝物 B の最大残留値は最終散  
28 布 60 日後に収穫されたぶどうの 0.29 mg/kg であった。(参照 23、24、81)

29 (抄録：26～30)

1

<p>【事務局より】 毒性試験について、ARfD を設定いただくにあたり毒性所見の発生時期、用量等を追記しました。</p>
<p>【三枝専門委員より】 毒性部分の事務局のご提案に賛同します。その他にコメント等はありません</p>
<p>【赤池専門参考人より】 修正等のコメントはありません。</p>

2 **7. 一般薬理試験 [2002 年、GLP]**

3 マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されて  
4 いる。(参照 25、26、27、81)

5 (抄録：247～251)

6

7

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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 6	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

8 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。

9 —：設定できず

10

11 **8. 急性毒性試験**

12 ホルペット (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。

13 各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 28～32、74、77、78、81)

14 (抄録：43～48、JMPR1995：10、EPA1999RED：11、EFSA2006：48)

15

16

表 21 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット (雌雄各 5 匹) [1992 年、 GLP]	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

	(雌雄各 5 匹) [1992 年、 GLP]			
	NZW ウサギ (雌雄各 5 匹) [1982 年、非 GLP]	>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) [1983 年、非 GLP]	40.0	36.0	体重増加抑制、腹痛の諸症状、強直性 間代性痙攣、よろめき、呼吸困難、協 調運動障害、鎮静、昏睡、腸管の充 血、肝の斑点及び硬化 雌雄：30 mg/kg 体重以上投与群で死 亡例
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹) [1993 年、 GLP]	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重増加抑制、体重減少、不整呼吸、 呼吸数減少、浅呼吸、呼吸困難、深呼 吸、ラッセル音、閉眼、腹臥位、円背 位、自発運動低下、立毛、被毛の汚 染、奇声 雌雄：1.60 mg/L 以上投与群で死亡例 死亡例で気管内粘液貯留、肺の虚脱及 び暗色又は淡色化、肺絶対重量増加傾 向
		1.89		
	ラット (系統及び匹数 不明) [1988 年]	0.34	1.00	雌雄合算の LC <sub>50</sub> : 0.48 mg/L
	ラット (系統及び匹数 不明) [1991 年]	0.39	0.43	詳細不明

1

2 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 [1992、1993 年、GLP]**3 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。眼粘膜に  
4 対して中等度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。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、  
6 皮膚感作性が認められた。(参照 32~35、77、78、81)

7 (抄録：49~56、EPA1999：11、EFSA2006：48)

8

9 **10. 亜急性毒性試験**10 **(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ① [1982 年、非 GLP]**11 Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた、混餌 (原体：0、2,000、  
12 4,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急  
13 性毒性試験が実施された。

表 22 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
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	116	233	456
	雌	126	252	482

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：116 mg/kg 体重/日未満、雌：126 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 36、74、78、81）

（抄録：59～64、JMPR1995：10、EFSA2006：10）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		・体重増加抑制（ <u>投与 1 週以降</u> ）及び摂餌量減少（ <u>投与 1 週以降</u> ）
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制（ <u>投与 1 週以降</u> ）及び摂餌量減少（ <u>投与 1 週以降</u> ） ・BUN 及び Cre 増加 ・食道のび慢性角化亢進 ・前胃の棘細胞乳頭間隆起の伸長 ・腎臓の限局性好塩基性尿細管萎縮	
2,000 ppm 以上	・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生	・食道のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性角化亢進 ・前胃のび慢性棘細胞増生

## （2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② [1981 年、GLP] <参考資料><sup>5</sup>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹、2 週間回復群雌雄各 10 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 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 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
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.8	56.4	169	614
	雌	20.9	67.4	206	718

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において 10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で前

<sup>5</sup> 病理組織学的検査が十分に実施されていなかったことから、参考資料とした。

1 胃の棘細胞増生等が認められた。なお、2 週間回復群の雌雄ではこれらの所見  
 2 は認められなかった。(参照 37、74、78、81)  
 3 (抄録：65～70、JMPR1995：11、EFSA2006：10)

5 表 25 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"> <li>・体重増加抑制 <u>(投与 1～13 週)</u></li> <li>・TP、Alb 及び Glob 減少</li> <li>・前胃の棘細胞増生<sup>#</sup>、角化亢進<sup>#</sup>、粘膜下浮腫<sup>#</sup>、炎症性多形核細胞浸潤<sup>#</sup>、限局性びらん<sup>#</sup>及び限局性潰瘍(1/10 例)<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 <u>(投与 1～13 週)</u></li> <li>・TP、Alb 及び Glob 減少</li> <li>・前胃の角化亢進<sup>#</sup>及び限局性潰瘍(2/10 例)<sup>#</sup></li> </ul>
3,000 ppm 以上	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前胃の棘細胞増生<sup>#</sup>、粘膜下浮腫<sup>#</sup>、炎症性多形核細胞浸潤<sup>#</sup>及び限局性びらん<sup>#</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

6 <sup>#</sup>：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

8 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [2004 年、GLP]

9 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  
 10 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。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

12 本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞空胞  
 13 化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日未満であると考え  
 14 られた。(参照 38、81)

15 (抄録：71～75)

17 表 26 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

18 長野専門委員のコメントを踏まえ事務局修正

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐<sup>#</sup>、<del>退色便<sup>#</sup></del>、<del>歯肉からの赤色分泌物<sup>#</sup></del></li> <li>・体重減少<sup>#</sup></li> <li>・TG 増加<sup>a</sup></li> <li>・肝絶対重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐<sup>#</sup>、<del>退色便<sup>#</sup></del>、<del>歯肉からの赤色分泌物<sup>#</sup></del></li> <li>・体重減少<sup>#</sup></li> <li>・TG 増加<sup>b</sup></li> </ul>
50 mg/kg 体重/日		
20 mg/kg 体重/日以上	・小葉中心性肝細胞空胞化 <sup>§</sup>	・小葉中心性肝細胞空胞化 <sup>§</sup>

19 <sup>#</sup>：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

20 <sup>§</sup>：20 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが投与の影響と判断した。

21 <sup>a</sup>：投与 13 週間後のみ

22 <sup>b</sup>：投与 6 週間後のみ

23 【事務局より】

500 mg/kg 体重/日投与群で認められた嘔吐、退色便、歯肉からの赤色分泌物は、投与 1 週から観察されたものもありますが、試験期間を通して散発的に観察されておりましたので、急性参照用量のエンドポイントとはしませんでした。ご検討下さい。（報告書（個別別資料）：87～91 頁）

【小野専門委員より】  
事務局案に同意します。

【長野専門委員より】  
事務局案（急性参照用量のエンドポイントとしない）に同意します（理由：個体表を見ると、退色便と歯肉からの赤色分泌物は多くの動物に投与 1 週目に観察されており被験物質の短期間の投与により発生した所見と推定してよいと思います。しかし、歯肉からの赤色分泌物は刺激性による所見の可能性が高く、また、退色便は毒性所見としなくてよい所見と思います。従って、両所見とも急性参照用量のエンドポイントとしないほうが妥当と考えます）。

【松本専門参考人より】  
エンドポイントとしないということで良いと思います。

【浅野専門委員より】  
事務局案に同意します。

1  
2 **(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） [1988 年、GLP]**

3 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  
4 30/20 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 回/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性  
5 試験が実施された。

6 投与群のうち、30 mg/kg 体重/日投与群は雌雄各 2 群ずつ設けられたが、皮  
7 膚刺激性の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 群は投与  
8 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。別の雄 1 群は投与 6 日  
9 目に投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止された。

10 各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

11 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、  
12 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等が認められたので、一般毒性に関する  
13 無毒性量は雄で 1 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。  
14 1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚刺激性が認められたことから、皮膚に  
15 対する無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照  
16 39、78、81）

17 （抄録：76～81、EFSA2006：48）

18  
19 **表 27 21 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 mg/kg 体重/日 <sup>a</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Seg 増加、Lym 減少</li> <li>・ TG 及び BUN 増加、T.Chol 減少</li> </ul>

		・皮膚（投与部位）の潰瘍
30/20 mg/kg 体重/日 <sup>b</sup>		
10 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・皮膚（投与部位）の角化亢進 ・皮膚（投与部位以外）の棘細胞増生及び角化亢進
1 mg/kg 体重/日以上	・皮膚（投与部位）の棘細胞増生 <sup>§</sup> 、痂皮性浸出物 <sup>§</sup> 及び角化亢進 <sup>#</sup>	・皮膚（投与部位）の棘細胞増生及び痂皮性浸出物

- 1 /：試験せず  
 2 注) 病理組織学的検査結果は有意差検定されていないが、投与の影響と判断した。  
 3 a：雄のみ投与 13 日目に投与が中止され、投与 15 日目にと殺された。  
 4 b：雄のみ投与 6 日目に検体投与量が 20 mg/kg 体重/日に減量され、投与 13 日目に投与が中止され  
 5 た。  
 6 §：1 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。  
 7 #：1、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で投与の影響と判断した。

8  
 9 (5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） [1982 年、GLP]

10 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  
 11 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性  
 12 試験が実施された。

13  
 14 表 28 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

15 各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

16 本試験において 5,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm の投与群の雌で  
 17 体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 2,500 ppm (181 mg/kg 体  
 18 重/日)、雌で 5,000 ppm (397 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神  
 19 経毒性は認められなかった。(参照 40、81)

20 (抄録：82～86)

21  
 22  
 23 表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・散在性嚢胞状尿細管拡張 <sup>§</sup>	・体重増加抑制 (投与 1 及び 2 週 並びに 5 週以降) 及び摂餌量減 少 (投与 1 週) <sup>#</sup>
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週) <sup>#</sup> ・限局性好塩基性尿細管萎縮 <sup>§</sup>	5,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,500 ppm	毒性所見なし	

24 §：有意差はないが投与の影響と判断した。

# : 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性試験（ラット） [1989年、GLP]

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 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.4	83.2	296
	雌	15.7	104	359

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で前胃のび慢性角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：12.4 mg/kg 体重/日、雌：15.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 41、74、77、78、81）

（抄録：100～114、JMPR1995：18、EPA1999：17、EFSA2006：49）

表 31 2 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）、摂餌量（投与 1 週以降）及び飲水量減少</li> <li>・ T.Chol 及び ALP 減少</li> <li>・ 変異肝細胞巢（好塩基性）</li> <li>・ 食道のび慢性角化亢進</li> <li>・ 前胃のび慢性（扁平）過形成<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）、摂餌量（投与 1 週以降）及び飲水量減少</li> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ T.Chol 及び ALP 減少</li> <li>・ 食道のび慢性角化亢進</li> <li>・ 前胃のび慢性（扁平）過形成<sup>#</sup></li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前胃のび慢性角化亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前胃のび慢性角化亢進</li> </ul>
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。

# : 雌雄の合計で増加傾向が認められた。

### (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）① [1988年、GLP]

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 32 に示されている。

本試験において、325 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TP 減少等、650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 325 mg/kg 体重/日未満、雌で 325 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 42、81）

(抄録 : 157~163)

表 32 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"> <li>・ 摂餌量減少 (<u>投与 4 週以降</u>)</li> <li>・ T.Chol<sup>a</sup> 及び Glob(<math>\alpha</math>2)<sup>a</sup> 減少</li> <li>・ 尿 pH 低下</li> <li>・ 精巣絶対重量減少</li> <li>・ 精巣上体の精子の消失を伴う精細管変性<sup>#</sup>、前立腺萎縮<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少 (<u>投与 4 週以降</u>)</li> <li>・ Glob (<math>\alpha</math>2 及び<math>\beta</math>) 減少<sup>c</sup></li> </ul>
650 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐 (<u>投与 1 週以降</u>)<sup>#</sup> 及び下痢 (<u>投与 1 週以降</u>)<sup>#</sup></li> <li>・ 体重増加抑制 (<u>投与 8 週以降</u>)<sup>d</sup></li> <li>・ カルシウム<sup>b</sup> 及び Glob (<math>\gamma</math>)<sup>c</sup> 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐 (<u>投与 1 週以降</u>)<sup>#</sup> 及び下痢 (<u>投与 1 週以降</u>)<sup>#</sup></li> <li>・ 体重増加抑制 (<u>投与 11 週以降</u>)<sup>##</sup></li> </ul>
325 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu<sup>c</sup>、TP<sup>c</sup> 及び Glob<sup>c</sup> (<math>\alpha</math>1 及び<math>\beta</math>) 減少</li> </ul>	325 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

<sup>#</sup> : 有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。<sup>##</sup> : 1,300 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められないが、投与の影響と判断した。<sup>a</sup> : 投与 13 及び 51 週後<sup>b</sup> : 650 mg/kg 体重/日は投与 51 週後のみ<sup>c</sup> : 投与 51 週後のみ<sup>d</sup> : 1,300 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週以降**(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② [1986 年、GLP]**

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<sup>6</sup>) 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 33 に示されている。

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 43、74、77、81)

(抄録 : 164~167、JMPR1995 : 27、JMPR1995Report : 119、EFSA2009 : 50)

表 33 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		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol<sup>a</sup>、TP<sup>b</sup> 及び Alb<sup>a</sup> 減少</li> </ul>
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (<u>投与 1~52 週</u>)<sup>§</sup> 及び摂餌量減少</li> <li>・ TP、Alb 及び Glob 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (<u>投与 1~52 週</u>)<sup>§</sup></li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 有意差はないが投与の影響と判断した。<sup>a</sup> : 投与 2 か月後のみ<sup>b</sup> : 投与 2 及び 3 か月後のみ

<sup>6</sup> 10 mg/kg 体重投与群では投与 1 日目のみ 20 mg/kg 体重/日、120 mg/kg 体重/日投与群では投与 49 日目まで 140 mg/kg 体重/日が投与された。

1  
2 **(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1985年、GLP]**

3 SD ラット (慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄  
4 各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、800 及び 3,200 ppm、平均検体摂取  
5 量は表 34 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。  
6

7 **表 34 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量**

投与群		200 ppm	800 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.93	40.0	161
	雌	12.5	50.5	207

8 各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

9 検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

10 本試験において、3,200 ppm 投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び棘細胞増生  
11 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄：40.0 mg/kg 体重/日、  
12 雌：50.5 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。  
13 (参照 44、74、77、78、81)

14 (抄録：88～99、JMPR1995：17、EPA1999：17、EFSA2006：49)

15  
16  
17 **表 35 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
3,200 ppm	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup> 及び棘細胞増生 <sup>#</sup> ・前胃のびらん及び潰瘍 <sup>#</sup>	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup> 及び棘細胞増生 <sup>#</sup> ・前胃のびらん及び潰瘍 <sup>#</sup>
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

18 <sup>#</sup>：統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

19  
20 **(5) 2年間発がん性試験 (ラット) [1985年、非 GLP]**

21 Fischer ラット (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体：0、500、1,000 及  
22 び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が  
23 実施された。  
24

25 **表 36 2年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量**

投与群		500 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.6	54.8	108
	雌	33.5	66.5	133

26 各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 37 に、腫瘍の発生頻度  
27 は表 38 に示されている。  
28

29 2,000 ppm 投与群の雌で、乳腺における良性線維上皮性腫瘍及び甲状腺 C 細

1 胞腺腫の発生頻度に増加傾向が認められたが、この系統における自然発生頻度<sup>7</sup>  
 2 (乳腺良性線維上皮腫：24.1%、甲状腺 C 細胞腺腫：6～14%) の範囲内であっ  
 3 た。

4 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃上皮の角化亢進等が認  
 5 められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：27.6 mg/kg 体重/日、雌：  
 6 33.5 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  
 7 照 45、74、77、78、81)

8 (抄録：115～121、JMPR1995：17～187～8 西川専門委員修正、EPA1999：17、  
 9 EFSA2006：49)

11 表 37 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・食道のび慢性角化亢進 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・精嚢の嚢胞	・心絶対及び比重量減少 ・食道のび慢性角化亢進 ・乳腺の小葉 (腺房細胞) 過形成
1,000 ppm 以上	・限局性又は広汎性肝細胞変性 (好塩基性) ・前胃上皮の角化亢進	・前胃上皮の角化亢進
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12 注) 病理組織学的所見は Peto 検定で対照群よりも多くの所見が認められた用量を影響とした。

14 表 38 乳腺良性線維上皮性腫瘍及び甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度

性別		雄					雌					雌雄 合計
投与群(ppm)		0	500	1,000	2,000	傾向 検定	0	500	1,000	2,000	傾向 検定	傾向 検定
検査動物数		60	60	60	60		60	60	60	60		
乳腺	線維上皮 性腫瘍	2	1	3	3		7	5	8	12	a	a
甲状腺	C 細胞 腺腫	6	2	2	2		4	0	2	8	a	

15 a : p<0.05、Peto ら (1980 年) の方法による。

16 【西川専門委員より】

表 38：発がん性なしが結論なので、表 38 は削除してもよいのでは。

17  
 18 (6) 2 年間発がん性試験 (マウス) ① [1985 年、非 GLP]

19 B6C3F1 マウス (一群雌雄各 52 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、3,500  
 20 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量<sup>8</sup>は表 39 参照) 投与による 2 年間発がん性試  
 21 験が実施された。試験開始時には投与量を 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm

<sup>7</sup> J. K. Haseman *et al.*, J. Natl. Cancer Inst.,75:975-984, 1985

<sup>8</sup> 3,500 及び 7,000 ppm 投与群の検体摂取量は、投与 21 週目までの数値も加味した。

1 と設定したが、10,000 ppm 投与群の状態が悪化したため、試験 22 週目から  
 2 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  
 3 に変更した。

5 表 39 2 年間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	123	564	1,260
	雌	141	608	1,300

6  
 7 各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 40 に、腫瘍の発生頻度  
 8 は表 41 に示されている。

9 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃粘膜のび慢性角化亢進  
 10 等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満 (雄 : 123 mg/kg 体  
 11 重/日未満、雌 : 141 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。

12 腫瘍性病変として、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の癌並びに腺腫  
 13 及び癌の合計、雌では前胃粘膜の乳頭腫並びに乳頭腫及び癌の合計の発生頻度  
 14 の増加が認められた。雌では多臓器リンパ腫に増加傾向が認められたが偶発的  
 15 であると考えられた。また、7,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例で空腸に癌が認め  
 16 られた。(参照 46、74、77、78、81)

17 (抄録 : 122~138、JMPR1995 : ~~13~146~~~7 西川専門委員修正、  
 18 EPA1999 : 16~17、EFSA2006 : 49)

20 表 40 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"> <li>皮膚乾性剥離<sup>#</sup>、紅斑<sup>#</sup>、被毛の赤色変色<sup>#</sup>、皮膚のびらん<sup>#</sup></li> <li>皮膚 (腹部) の潰瘍性皮膚炎<sup>#</sup></li> <li>十二指腸の限局性慢性活動性腹漿膜炎<sup>#</sup><span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">西川専門委員修正</span></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚乾性剥離<sup>#</sup>、紅斑<sup>#</sup>、被毛の赤色変色<sup>#</sup>、皮膚のびらん<sup>#</sup></li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (<u>投与 1 週以降</u>) 及び摂餌量減少 (<u>投与 1 週以降</u>)</li> <li>腺胃粘膜散在性出血性潰瘍<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (<u>投与 1 週以降</u>) 及び摂餌量減少 (<u>投与 1 週以降</u>)</li> <li>皮膚 (顎部) の表皮毛包萎縮 (散発性脱毛を伴う) <sup>#</sup></li> <li>食道のび慢性角化亢進<sup>#</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚 (背部、頭部、頸部及び腹部) のび慢性棘細胞増生<sup>#</sup>及び角化亢進<sup>#</sup></li> <li>皮膚 (顎部) の表皮毛包萎縮 (散発性脱毛を伴う) <sup>#</sup></li> <li>食道のび慢性角化亢進<sup>#</sup></li> <li>前胃粘膜のび慢性角化亢進<sup>#</sup></li> <li>十二指腸の粘膜腺異型過形成及び増生 (限局性、広汎性、び慢性) <sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚 (背部、頭部、頸部及び腹部) のび慢性棘細胞増生<sup>#</sup>及び角化亢進<sup>#</sup></li> <li>前胃粘膜のび慢性角化亢進<sup>#</sup></li> <li>十二指腸の限局性慢性活動性腹漿膜炎<sup>#</sup><span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">西川専門委員修正</span></li> <li>十二指腸の粘膜腺異型過形成及び増生 (限局性、広汎性、び慢性) <sup>#</sup> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">西川専門委員修正</span></li> </ul>

	西川専門委員修正	
--	----------	--

# : 有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

表 41 腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌					雌雄 合計	
	0	1,000	3,500	7,000	傾向 検定	0	1,000	3,500	7,000	傾向 検定	傾向 検定	
投与群 (ppm)	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			
多 臓 器	悪性 リンパ 腫	13	11	12	9		16	17	17	26	b	a
前 胃 粘 膜	乳頭腫	0	2	3	2		2	1	5	7	b	b
	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	2	5	7	a	b
十 二 指 腸	腺腫	0	1	0	2		1	1	5	1		
	癌	0	3	17	23	c	0	1	5	18	c	c
	腺腫 及び癌 の合計	0	4	17	25	c	1	2	10	19	c	c
空 腸	癌	0	0	0	1		0	0	0	1		

\* : 自己融解した 1 例を評価から除外した。

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

【西川専門委員より】  
波下線 (39 頁 16~17 行) : 根拠を示すべきであり、それが難しいのであれば、表 41 の該  
当箇所を含めて削除しては如何ですか。

(7) 2 年間発がん性試験 (マウス) ② [1982 年、非 GLP]

ICR マウス (対照群 : 一群雌雄各 104 匹、投与群 : 一群雌雄各 80 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 42  
参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 42 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)	雄	93.0	502	1,280
	雌	95.5	515	1,280

1 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 43 に、腫瘍の発生頻度  
2 は表 44 に示されている。

3 腫瘍性病変として、5,000 ppm 以上の雌雄で十二指腸の腺癌、腺腫及び腫瘍  
4 の合計の発生頻度が用量依存的に増加、12,000 ppm 群においては、雄で空腸の  
5 腺癌、雌で空腸の腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に増加が認められた。

6 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で十二指腸の粘膜過形成が認  
7 められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：93.0 mg/kg 体重/日  
8 未満、雌：95.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 47、74、77、  
9 78、81）

10 （抄録：139～151、JMPR1995：135 西川専門委員修文、EPA1999：16、  
11 EFSA2006：49）

13 表 43 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"> <li>・眼周囲の脱毛 <u>（投与 4 週）</u> #</li> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCHC 減少、MCV 及び MCH 増加</li> <li>・空腸及び回腸の粘膜過形成</li> <li>・皮膚の棘細胞増生及び角化亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼周囲の脱毛 <u>（投与 4 週）</u> #並びに脱毛#及び皮膚刺激性増加#</li> <li>・RBC 減少、MCV 及び MCH 増加</li> <li>・空腸粘膜過形成</li> <li>・脾臓の髓外造血増加</li> <li>・皮膚の角化亢進</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 <u>（投与 1 週以降）</u></li> <li>・脾臓の髓外造血増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 <u>（投与 1 週以降）</u>及び摂餌量減少 <u>（投与 1 週以降）</u></li> <li>・骨髓線維症</li> <li>・骨過形成</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・十二指腸の粘膜過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・十二指腸の粘膜過形成</li> </ul>

14 #：有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

15 表 44 腫瘍の発生頻度

性別	投与群 (ppm)	雄				雌			
		0	1,000	5,000	12,000	0	1,000	5,000	12,000
十二指腸	検査動物数	87	61	67	75	88	63	67	74
	腺癌	0	1	7**	34**	0	0	5*	29**
	腺腫	1	1	2	10**	0	1	3	13**
	腫瘍合計 <sup>a</sup>	1	2	8*	38**	0	1	7**	38**
空腸	検査動物数	94	62	62	64	97	61	66	68
	腺癌	0	1	0	7**	0	0	0	3
	腺腫	0	0	1	1	0	0	0	2
	腫瘍合計 <sup>b</sup>	0	1	1	8	0	1	0	5*

17 カイ二乗検定又は Fisher の直接検定 \*：p<0.05 \*\*：p<0.01

18 a：腫瘍性病変（腺癌、腺腫、平滑筋肉腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

b: 腫瘍性病変（腺癌、腺腫、リンパ肉腫）が認められた動物数

(8) 2年間発がん性試験（マウス）③ [1994年、GLP]

ICR マウス（対照群：一群雌雄各 100 匹、投与群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌（原体：0、150、450 及び 1,350 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 2 年間発がん性試験<sup>9</sup>が実施された。

表 45 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

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 46 に、消化管腫瘍の発生頻度は表 47 に示されている。

腫瘍性病変として、1,350 ppm 投与群の雌で胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度が増加した。

1,350 ppm 投与群の雌雄で認められた十二指腸及び空回腸の過形成は検体投与による影響と考えられた。

本試験において、1,350 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で胃の角化棘細胞増生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、雌：51.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 48、74、78、81）

（抄録：152～156、JMPR1995：715～16 西川専門委員修文、EFSA2006：49）

表 46 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）

西川専門委員修正

投与群	雄	雌
1,350 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 <u>（投与 1～70 週）</u><sup>#</sup></li> <li>・ 肝絶対及び比重量減少</li> <li>・ 十二指腸の粘膜固有層過形成<sup>§</sup></li> <li>・ 空腸の絨毛融合<sup>§</sup>、粘膜固有層過形成<sup>§</sup>、粘膜異型性<sup>§</sup>及びパネート細胞過形成<sup>§</sup></li> <li>・ 回腸の絨毛融合<sup>§</sup>、粘膜固有層過形成<sup>§</sup>、粘膜異型性<sup>§</sup>及びパネート細胞過形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 十二指腸の絨毛過形成及び融合<sup>§</sup></li> <li>・ 胃の角化棘細胞増生</li> </ul>
450 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>#</sup>：有意差検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>9</sup> 投与期間は、雄が 98 週間、雌が 104 週間であった。

1  
2

表 47 消化管腫瘍の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		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
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

3 Fisher 検定 \* : p&lt;0.05

4  
5

## 1 2. 生殖発生毒性試験

## 6 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ① [1985 年、GLP]

7 SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800 及び  
8 3,600 ppm、平均検体摂取量は表 48 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施さ  
9 れた。P 世代親動物は 1 回の出産後 (児動物 : F<sub>1a</sub>)、2 週間休息後、再び交配、  
10 出産させた (児動物 : F<sub>1b</sub>)。F<sub>1b</sub> を F<sub>1</sub> 世代の親動物とし、P 世代と同様 2 回交  
11 配、出産させた (児動物 : F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)。混餌による検体投与は P 世代、F<sub>1</sub> 世代  
12 とも親動物が 2 回目の出産による児動物を離乳するまで行われた。

13  
14

表 48 2 世代繁殖試験 (ラット) ①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	14.4	59.1	263
		雌	18.1	73.2	315
	F <sub>1b</sub>	雄	22.0	90.6	421
		雌	23.4	94.8	434

15  
16

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

17 本試験において、親動物では 3,600 ppm 投与群の雌雄で、児動物では 3,600  
18 ppm で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で  
19 800 ppm (P 雄 : 59.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 73.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 90.6  
20 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 94.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対  
21 する影響は認められなかった。(参照 49、74、78、81)

22 (抄録 : 176~182、JMPR1995 : 19、EFSA2006 : 10~11、49)

23  
24

表 49 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 <sub>1</sub>		親 : F <sub>1b</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,600 ppm	・体重増加抑制 ( <u>生育期間 : 投与 1 週以降</u> )	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	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ② [1986 年、GLP]

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 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 50 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群			250 ppm	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	18.9	112	370
		雌	22.5	133	436
	F <sub>1</sub> 世代	雄	25.2	150	520
		雌	28.4	168	565

8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

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の角化亢進等が認められ、児動物では 1,500 ppm 以上で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 250 ppm (P 雄 : 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 22.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 25.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 28.4 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、78、81)

(抄録 : 168~175、JMPR1995 : 18~19、EFSA2006 : 10~11、49)

表 51 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 <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 <u>(投与 1 日)</u> ・腎尿細管好塩基性細胞巢 <sup>#</sup>	・体重増加抑制 <u>(投与 1 日)</u> 及び摂餌量減少	・体重増加抑制 及び摂餌量減少	・体重増加抑制 及び摂餌量減少
	1,500 ppm 以上	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup>	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup>	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup>	・前胃の角化亢進 <sup>#</sup> ・食道の角化亢進 <sup>#</sup>

	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			

1 # : 有意差検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。  
2

<p>【事務局より】 P 世代の親動物は投与 1 日に有意な体重増加抑制が認められましたが、摂餌量減少も投与初期のみ認められた（雄では毒性所見とされていませんが、投与 0～2 日に減少）ため、ARfD のエンドポイントとしませんでした。（報告書：19、I7-1～I8-4 頁） 御検討ください。</p> <p>【納屋専門委員より】 了解です。</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

3

4 **(3) 発生毒性試験（ラット）① [1983 年、GLP]**

5 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  
6 び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）投与して、  
7 発生毒性試験が実施された。

8 各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

9 母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹が死亡し、60 mg/kg 体重/日以上  
10 投与群でラッセル音（異常呼吸音）及び体重増加抑制が認められた。

11 胎児では 360 mg/kg 体重/日投与群で索状尾及び側脳室の軽度拡張が各 1 例、  
12 60 mg/kg 体重/日以上投与群で無顎症、腎盂拡張、肝臓の分葉異常及び心血管の  
13 変位が各 1 例に認められたが、いずれも偶発的であり、検体投与による影響と  
14 は考えられなかった。また、骨格検査では頭骨、肋骨、椎骨、恥骨又は坐骨に  
15 種々の変異が観察されたが発生頻度に用量相関性は認められず、検体投与によ  
16 る影響とは考えられなかった。

17 本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認  
18 められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められな  
19 かったので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用  
20 量 360 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  
21 照 51、74、78、81）

22 （抄録：192～197、JMPR1995：19～20、JMPR2004 毒性：87～88、91  
23 ～93、EFSA2006：10～11）

24

25 **表 52 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見**

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	・ 死亡 <u>(妊娠 12 及び 17 日)</u> ・ 流涎過多、鼻孔からの着色液分泌、	360 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし

	自発運動の低下、軟便又は液状便、呼吸困難	
60 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 <u>(妊娠 6~20 日) <sup>a</sup></u> ・ラッセル音 <sup>§</sup>	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§ : 60 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。

a : 360 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~15 日以降

【事務局より】

①360 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた一般症状は妊娠 11~19 日に散発的に認められていたことから急性参照用量のエンドポイントとしませんでした。(報告書 : A-1~A-8 頁)。

②母動物の体重増加抑制について、60 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じて認められ、360 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6~15 日の変化量に有意差がありましたが、対照群+42.2 g に対して+26.7 g と僅かな変化と考えられたため、ARfD のエンドポイントとしませんでした(報告書 : IV-3、A-12 頁)。

御検討ください。

【納屋専門委員より】

了解です。

【代田専門委員より】

①同意します。

②確かに 9 日間の変化量としては対照群と大きな差はありませんが、投与直後の急激な減少を否定するものでもありません。妊娠 6~15 日の変化量のみでは ARfD 設定のエンドポイントとしては不十分なので、除外してはいかがでしょうか？

(4) 発生毒性試験(ラット) ② [1985 年、非 GLP]

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%CMC 溶液)投与し、発生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 53 に示されている。

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、同群の 1 匹が妊娠 16 日に死亡した。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/日投与群で体重が低下した。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 未満又は同腹児平均より 0.5 g 下回る胎児)の出現頻度が有意に増加した。550 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で頭蓋骨、胸骨分節、恥骨、中手骨及び中足骨の骨化遅延が認められた。

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、胎児に骨化遅延の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 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、74、78、81)

(抄録 : 187~191、JMPR1995 : 20~21、JMPR2004 毒性 : 88~89、91)

表 53 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡<sup>§</sup>（1例、<u>妊娠 16 日</u>、胃粘膜の多発性出血性潰瘍形成）</li> <li>・軟便（<u>妊娠 7 日以降</u>）、被毛の汚れ（<u>妊娠 6 日以降</u>）及び肛門周囲の汚れ（<u>妊娠 8 日以降</u>）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・無尾、鎖肛(1例)<sup>§</sup></li> <li>・異所性精巢、尿管欠損(1例)<sup>§</sup></li> <li>・肝臓の変色/淡色化</li> <li>・片側性小眼球症(1例)<sup>§</sup></li> <li>・椎骨、肋骨又は第 3、4、5 胸骨分節又は剣状突起未骨化</li> </ul>
550 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（<u>妊娠 17 日以降</u>）<sup>b</sup>及び摂餌量減少（<u>妊娠 7～9 日</u>）<sup>c</sup></li> <li>・妊娠子宮重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小型化<sup>#</sup></li> <li>・大泉門拡張、骨化遅延（上後頭骨、頭頂骨、頭頂間骨、側頭骨鱗部、恥骨）</li> <li>・未骨化（第 1～4 胸骨分節、中手骨、両側性第 5 中足骨）</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>#</sup>：体重 3 g 未満又は同腹児の平均体重より 0.5 g 下回る個体をいう。

<sup>b</sup>：2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8～11 日に体重減少が認められた。

<sup>c</sup>：2,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7～9 日以降

【事務局より】

①2,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、妊娠 6～8 日以降に軟便等の一般状態の変化、妊娠 8～11 日に体重減少が認められましたが、体重の変化の程度は妊娠 8～9 日では対照群+4.4 g に対して-4.5 g、妊娠 9～10 日では対照群+5.3 g に対して-1.2 g と特に投与初日で大きく、ホルペット投与による消化管粘膜への刺激性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしませんでした。

②550 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で認められた所見について、母動物で毒性の認められる用量のため ARfD のエンドポイントとしませんでした。

御検討ください。

【納屋専門委員より】

了解です。

【代田専門委員より】

①中等度の刺激性が報告され、摂餌量の減少が認められているので、体重低下に剤の刺激性が関与しているとの判断に同意します。一般状態の変化については、単回胃内投与試験で 668 mg/kg 投与によって上部腸管内 GSH 濃度の上昇も認められているので、必ずしも刺激性による変化ではないかもしれません。

（追加コメント）肛門周囲や被毛の汚染は下痢あるいは軟便によるものではなかったでしょうか？その原因として刺激性があげられていると理解しましたが、GSH が上昇しているので、GSH 変動を伴う生体影響を介した下痢／軟便との解釈も可能ではないかという考察です。その可能性がなければ、事務局のご提案を了承します。委員会でご検討頂ければ幸いです。

②同意します。

1  
2 **(5) 発生毒性試験 (ラット) ③ [2003 年、GLP]**

3 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  
4 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液) 投与して、  
5 発生毒性試験が実施された。

6 母動物では、800 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~7 日以降)  
7 及び摂餌量減少 (妊娠 6~8 及び 15~17 日) が認められた。

8 胎児では、検体投与による影響は認められなかった。

9 本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最  
10 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。

11 (参照 53、74、78、81)

12 (抄録 : 183~186、JMPR2004 毒性 : 89、91~93、EFSA2006 : 10~11)

13  
14 **【事務局より】**

800 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制は妊娠 6~7 日以降に認め  
られましたが、変化の程度が対照群+4 g に対して+1 g と僅かであったことから、ARfD の  
エンドポイントとしませんでした (報告書 : 21、23 頁)。  
御検討ください。

15 **【納屋専門委員より】**

了解です。

16 **【代田専門委員より】**

同意します。摂餌量の低下も認められているので、刺激性が考えられるかもしれません。

17  
18 **(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ① [1985 年、非 GLP]**

19 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  
20 及び 160 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 溶液) 投与して、発生毒性試験が実  
21 施された。

22 各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

23 母動物では 160 mg/kg 体重/日投与群で軟便、排便量の減少又は無排便等が  
24 認められ、着床後胚吸収が増加した。40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加  
25 抑制が認められた。

26 胎児では 40 mg/kg 体重/日以上投与群において尾椎などの骨化遅延等が認め  
27 られ、第 13 肋骨 (腰肋) 等の発現が対照群に比べ有意に増加した。なお、160  
28 mg/kg 体重/日投与群の 2 母体の胎児 3 例で胃壁肥厚が観察された。

29 本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日と考えら  
30 れた。催奇形性は認められなかった。(参照 54、74、77、78、81)

(抄録 : 198~202、JMPR1995 : 21~22、JMPR1995Report : 119、  
JMPR2004 毒性 : 90、91~93、EFSA2006 : 10~11、EFSA2006 : 49)

1 表 54 発生毒性試験（ウサギ）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
160 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便、排便量減少又は無排便</li> <li>・体重減少（<u>妊娠 8～11 日</u>）及び摂餌量低下（<u>妊娠 7～10 日以降</u>）</li> <li>・着床後胚損失率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小型化<sup>§</sup></li> <li>・長骨骨端不完全骨化</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（<u>妊娠 7～19 日</u>）<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・仙椎前椎骨数 27 を伴う第 13 肋骨、骨化した尾椎、両側性第 13 肋骨、第 1～4 胸骨分節の不完全不整骨化</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

2 <sup>§</sup> : 40 mg/kg 体重/日投与群では有意差は認められなかったが、投与の影響と判断した。160 mg/kg  
3 体重/日投与群では有意差が認められた。

4 <sup>§</sup> : 体重 30 g 未満の低体重児の出現頻度

5

【事務局より】

160 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で投与初期に体重減少が認められますが（減少の程度は妊娠 7～8 日に対照群+0 kg に対して-0.12 kg）、ホルペット投与による消化管粘膜への刺激性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしませんでした。

【納屋専門委員より】

了解です。

【代田専門委員より】

160 mg/kg 投与群では早期後期ともに吸収胚が増加して、胚損失率が有意に増加しています。投与直後の時期の死亡と考えられる早期吸収胚の割合の増加も寄与しているようですので、こちらはエンドポイントとしてはいかがでしょうか。

6

7 (7) 発生毒性試験（ウサギ）② [1984 年、GLP]

8 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  
9 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%Tween80 添加 0.7%CMC 溶液）投与して、  
10 発生毒性試験が実施された。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

12 各群に 20 匹の人工授精雌動物を振り分けたが、妊娠しなかった動物が対照群  
13 で 1 例、10 及び 20 mg/kg 体重投与群で各 4 例、60 mg/kg 体重/日投与群で 6  
14 例であった。また 10 及び 60 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が死亡し、10 及び  
15 60 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が流産、対照群と 60 mg/kg 体重/日投与群の  
16 1 例が分娩した。その結果、妊娠 29 日に開腹して胎児の検査ができた母動物数  
17 は、対照群で 18 例、10 mg/kg 体重投与群で 14 例、20 mg/kg 体重投与群で各  
18 16 例、60 mg/kg 体重/日投与群で 11 例であった。10 mg/kg 体重投与群の死亡、  
19 各群で散見された流産や分娩は検体投与には関連しないと考えられた。

20 母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少  
21 が認められた。

1 胎児では 20 mg/kg 体重以上投与群で低体重等が認められた。胎児の奇形に  
 2 関する検査では水頭症（外表観察でドーム型の頭部、内臓観察で側脳室拡張と  
 3 して認められている）が 20 mg/kg 体重投与群で 1 例並びに 60 mg/kg 体重投  
 4 与群（2 母体）で生存胎児 2 例及び死亡胎児 1 例に認められた。試験を実施し  
 5 た施設における同系ウサギの水頭症の自然発生出現頻度は 1,000 母体中 1 母体、  
 6 334,919 胎児中 10 胎児であり、この試験で認められた水頭症は検体投与の影響  
 7 と考えられた。

8  
 9 <代田専門委員修文案>（波線部について）

10 60 mg/kg 体重/日投与群で 1 例が死亡した。流産又は早産が 20 mg/kg 体重/  
 11 日投与群を除く各群に散見されたが、用量に依存した変化ではなかった  
 12 母動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重減少/増加抑制及び摂餌量減少  
 13 が認められた。

14 胎児では 20 mg/kg 体重以上投与群で低体重等が認められた。また、水頭症  
 15 が 20 mg/kg 以上体重/日投与群で認められ、60 mg/kg 体重/日投与群で有意差  
 16 が認められた。これらの投与群における水頭症の発生頻度は試験実施施設にお  
 17 ける同系ウサギの水頭症の自然発生出現頻度を上回っていたことから、この試  
 18 験で認められた水頭症は検体投与の影響と考えられた。

19 **【代田専門委員より】**

- 発生毒性試験では、不妊動物の記載は不要です。
- 誤投与による死亡は追記する必要はないのでは。
- 記載された所見について、影響を否定する判断を下した理由が抄録にはありませんが、用量依存性が不明です。

20 本試験における無毒性量は母動物、胎児ともに 10 mg/kg 体重/日と考えられ  
 21 た。（参照 55、74、78、81）

22 （抄録：203～208、JMPR1995：21、JMPR2004 毒性：89、91～93、  
 23 EFSA2006：10～11、49）

24  
 25 表 55 発生毒性試験（ウサギ）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	• 死亡（1 例） <sup>§</sup> <u>（妊娠 27 日）</u>	• ドーム頭（2 例） <sup>§</sup> • 水頭症（側脳室拡張）、胃不完全拡張及び水に浮かない肺 <u>代田専門委員修正</u>
20 mg/kg 体重/日以上	• 体重減少 <u>（妊娠 6～9）</u> /増加抑制 <u>（妊娠 9～12 日以降）</u> 及び 摂餌量減少 <u>（妊娠 6 日以降）</u>	• 低体重 <sup>§</sup> • 泉門不正及び泉門拡大 • <u>口蓋裂（1 例）<sup>†</sup></u> <u>代田専門委員修正</u>
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

26 <sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

1 † : 20 mg/kg 体重/日投与群のみ。有意差なし。

2

【代田専門委員より】

表 55 について

- ・水に浮かぬ肺：呼吸しなかったことを意味する所見です。奇形ではありません。帝王切開しているの、異常とした理由が不明です。特に蘇生をしなければ、呼吸しない胎児もいるので、削除しました。
- ・口蓋裂：60mg/kg 群では観察されていないので、削除しました。

3

【事務局より】

- ①20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で投与初期に体重減少が認められますが、減少の程度は 60 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 6～9 日に対照群+0.02 kg に対して-0.07 kg と僅かであったことから急性参照用量のエンドポイントとしませんでした。御検討ください。
- ②60 mg/kg 体重/日投与群の胎児で水頭症、泉門不正等が認められ、パルス投与試験 [12(8)] でも 60 mg/kg 体重/日の妊娠 13～15 日の投与で影響が認められることから ARfD のエンドポイントとし、単回投与による毒性影響の無毒性量を 20 mg/kg 体重/日としましたが、母動物で毒性の認められる用量であること、泉門不正及び泉門拡大は 20 mg/kg 体重/日でも認められていることから、扱いについて御検討ください。

【納屋専門委員より】

- ①了解です。
- ②急性参照用量のエンドポイントにしてよいと考えます。

【西川専門委員より】

20 mg/kg 体重投与群で 1 例：これを ARfD 設定に係る毒性所見としなかった理由をどこかに記載すべきでは？

【代田専門委員より】

- ①同意します。
- ②重版ですが、記載を整理させていただきました。20 mg/kg の水頭症も背景値を大きく超えていませんか？1 例のみなので影響かどうか疑問です。リッターユニットを一般的な手法で統計解析をし直した方がよいと思います。泉門の異常も同様です。

【事務局より】

腹当たりの統計検定の結果、水頭症、泉門不正及び泉門拡大のいずれについても統計学的有意差はありませんでした。（別添資料 1（抄録 208 頁））

【代田専門委員より】

20 mg/kg 群でもリッター単位では対照群との間に有意差はなかったとのことですので、背景値との違いの解釈になるかと思えます。評価書に書かれている施設の背景データから計算すると、1 母体当たりの生存胎児数は 334 匹になってしまいます。観察胎児数は観察腹数を反映しているのでしょうか？単純な比較はしない方がよさそうに思えます。最終判断は納屋先生に委ねたいと存じますが、統計解析からだけでは、エンドポイントにしなくてもよいように思えます。

【事務局より】

334,919 胎児中 10 胎児で認められたとの評価書案本文中の記載は、報告書収載の背景データ（別添資料 2）のとおりですが、これ以上の情報は得られませんでした。

【事務局より】

20 mg/kg 体重投与群の胎児 1 例で認められた水頭症について、

- ①毒性所見とするか
  - ②毒性所見とする場合、ARfD のエンドポイントとするか
- についてご検討ください。

【納屋専門委員より】

- ①毒性所見とした部会判断を支持。（申請資料中に検体投与の影響と判断した旨が記載されていた記憶あり）
- ②妊娠 6-28 日に投与した結果であり、単回投与の可能性かどうかは不明。ただし、臨界期投与による可能性は否定できないので、ARfD のエンドポイントとすることに異存はありません。

【代田専門委員より】

- ①しない
- ②しない

【事務局より】

背景データについて追記しました。

報告書 (R7) A-56 頁、表 12 に記載の背景データは、当該試験機関ではなく、試験動物の購入元である Dutchland Laboratory Animals, Inc. の背景データとなっており、当該ブリーダーにおける水頭症の発生率 (1974~1980 年) が 1,000 腹当たり 1 腹であり、全腹数 150,296 腹のうち 150 腹における胎児に水頭症が発症したということを示しております。なお、脚注 a は、表 12 の発生率 (1,000 腹当たり 1 腹) は、1979 年~1982 年 4 月に当該ブリーダーで生まれた総胎児数 334,919 匹のうち水頭症を発症していた胎児 10 匹を加算して算出したということを示しています。

【代田専門委員より】

ブリーダーでの成績ということで納得できました。データは pup です。Fetus ではありません。産児での頻度ですので、所見があっても発見されなかった胎児 (親が食べてしまった胎児) は数に入りません。従って、産児での頻度に基づくデータは発生毒性試験の背景データにはなりません。これは納屋先生も同意見ではないかと存じます。農薬抄録には正確な訳語が使われるようお願いしたいものです。

20 mg/kg 体重投与群での水頭症の発生は毒性所見としない、ARfD のエンドポイントとしない、ことでよろしいのではないのでしょうか？

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

**(8) 発生毒性試験 (ウサギ) (パルス投与) [1985 年、GLP]**

発生毒性試験 (ウサギ) ② [12. (7)] において水頭症が認められたことから、NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠期間中の器官形成期の各 3 日間 (妊娠 7~9 日、10~12 日、13~15 日又は 16~18 日) に強制経口投与 (原体 : 60 mg/kg 体重/日、溶媒 : Tween80 添加 0.7%CMC 溶液) し、パルス投与による水頭症の再現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 56 に示されている。

母動物ではそれぞれの投与期間中に摂餌量の減少が認められたが、投与終了後には対照群と差はなかった。体重推移についても 16~18 日投与群で投与期間

中に増加抑制がみられた以外にはほとんど変化はなかった。

胎児の水頭症は妊娠 10～12 日投与群及び妊娠 16～18 日投与群で各 1 例認められた。妊娠 13～15 日投与群の胎児で泉門不正が増加した。側脳室拡張は、妊娠 13～15 日投与群で 1 例（右側脳室拡張）認められた。本試験では、胃及び肺代田専門委員修文の異常又は口蓋裂は認められなかった。（参照 56、74、78、81）

（抄録：209～213、JMPR1995：22、JMPR2004 毒性：90～91、91～93、EFSA2006：10～11）

表 56 発生毒性試験（ウサギ）（パルス投与）で認められた毒性所見

投与期間	妊娠 7～9 日	妊娠 10～12 日	妊娠 13～15 日	妊娠 16～18 日
親動物	・死亡（1 例） <sup>§</sup> ・流産（1 例） <sup>§</sup> ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・流産（1 例） <sup>§</sup> ・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少
胎児	毒性所見なし	毒性所見なし	・泉門不正	毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

先の発生毒性試験（ウサギ）② [12. (7)]（妊娠 6～28 日の投与）で観察された水頭症を確認する目的で、短期間の分割投与試験が計画された。妊娠 6～28 日まで投与する場合には、母動物や胎児が死亡しない用量を最高用量とする。一方、短期間の分割投与実験では妊娠 6～28 日までの投与量よりもさらに高用量を短期間に分割投与して、臨界期を確認するための催奇形性実験が計画される。しかしながら、この試験では妊娠 6～28 日投与の最高用量である 60 mg/kg 体重を 3 日毎に分割投与している。食品安全委員会農薬専門調査会は、このような実験系では胎児に対する影響（奇形発現の臨界期、再現性等）を確認したことにはならないと判断した。

<代田専門委員修文案>（波線部について）

先の発生毒性試験（ウサギ）② [12. (7)]（妊娠 6～28 日の投与）で観察された水頭症を確認する目的で、妊娠 7 から 18 日までの期間を 4 期に分けて 3 日間投与する短期間の投与試験が計画された。この試験では妊娠 6～28 日投与の最高用量である 60 mg/kg 体重を投与しているが、水頭症の再現性を確認し、その臨界期を特定するためにはさらに高用量を設定することが望まれることから食品安全委員会農薬専門調査会は、本試験からは胎児に対する影響（奇形発現の臨界期、再現性等）は確認されないと判断した。

【西川専門委員より】

上記のパルス投与試験のことであれば、2 つ目と 3 つ目の文章は過去形にする必要はありません

せんか？

【代田専門委員より】  
重版ですが記載を整理させていただきました。

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

### 1 3. 遺伝毒性試験 審議済

ホルペットの細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由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験、マウスの骨髄細胞及び十二指腸細胞を用いた小核試験、ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウススポット試験並びにラット優性致死試験が実施された。

結果は表 57 に示されている。

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卵巣由来（CHO）細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性の結果が得られた。ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験の結果は陰性であったが、処理濃度が十分ではなかったと考えられた。*In vivo* 試験については、発がん標的臓器であるマウス十二指腸陰窩細胞を用いたコメット試験が行われ、十二指腸において腫瘍性病変として腺癌、腺腫及び腫瘍がみられた 5,000 ppm（雄：502 mg/kg 体重/日、雌：515 mg/kg 体重/日）を 4 倍近く上回る 2,000 mg/kg 体重/日の限界用量まで投与されたが、陰性の結果が得られている。他の *in vivo* 試験においても結果は全て陰性であった。

食品安全委員会農薬専門調査会は、これらを総合的に判断し、ホルペットは *in vitro* においては遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した。

また、EFSA においても、ホルペットの遺伝毒性に関して、*in vitro* の試験で陽性の結果が示されたが、*in vivo* の試験で DNA 損傷作用を示さなかったことから、遺伝毒性の可能性はないと判断されている。（参照 57～67、74、78、81、84）

（抄録：214～246、JMPR1995：23～25、EFSA2006：10、49）

#### 【事務局より】

- ①網掛け部について、キャプタン評価書案の記載にあわせて修正しました。
- ②波線部について、キャプタンの評価書案には記載がないため、削除してもよろしいでしょうか。

#### 【本間専門委員より】

変更箇所を確認致しました。特段コメントはございません。

#### 【太田専門委員より】

- ①確認しました。
- ②同意します。

1  
2

表 57 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	参照資料
<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)	本試験 1.81~300 µg/プレート (-S9) 8.40~500 µg/プレート (+S9) 追試験 0.653~300 µg/プレート (-S9) 8.40~500 µg/プレート (+S9)	陽性	[1998 年、GLP] (抄録 : 214~216、報告書 : 38~41)
	復帰突然変異試験② <i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	2.5~200 µg/プレート (+/-S9)	陽性	[1993 年、GLP] (抄録 : 217~219)
	復帰突然変異試験③ <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	2.5~250 µg <sup>a</sup> /プレート (+/-S9) 2.5~250 µg <sup>b</sup> /プレート (+/-S9)	陽性	[1993 年、GLP] (抄録 : 220~223)
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> 遺伝子座) チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	0.125~2 µg/mL (-S9) 3.13~50 µg/mL (+S9)	陰性	[1986 年、非 GLP] (抄録 : 230~231)
	染色体異常試験① チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	0.08~0.75 µg/mL (-S9、10 時間処理) 0.08~0.75 µg/mL (-S9、20 時間処理) 0.8~7.7 µg/mL (+S9、10 時間処理) 2.5~25.0 µg/mL (+S9、20 時間処理)	陽性	[1989 年、GLP] (抄録 : 224~226、報告書 : 17~24)
	染色体異常試験② ヒト末梢血リンパ球	1.0~3.0 µg/mL (+/-S9 で 2 時間処理後、-S9 で 22 時間処理) 3.0~5.0 µg/mL (+/-S9、2 時間処理)	判定不能	[1987 年、GLP] (抄録 : 227~229、報告書 : 18~33)
<i>in vivo</i>	コメット試験 ICR マウス (十二指腸陰窩細胞) (一群雌 8 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性	[2004 年、GLP] (抄録 : 245~246)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	参照資料
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 (単回強制経口投与) (250 mg/kg 群：投与 24、48 及び 72 時間後に採取、10 及 び 50 mg/kg 群：投与 24 時間 後に採取)	陰性	[1985 年、 非 GLP] (抄録： 232～233)
	ICR マウス (十二指腸細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体 重 (1 日 1 回、5 日間連続強制経 口投与)	陰性	[2001 年、 GLP] 参照 85)
染色体異常 試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 4 匹)	150、500、1,500、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性	[1983 年、 GLP] (抄録： 234～236)
マウス スポット 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 (4 日間混餌投与)	陰性	[1985 年、 GLP] (抄録： 237～240)
優性致死 試験	Osborne-Mendel ラット (一群雄 20 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	[1980 年、 非 GLP] (抄録： 241～244)

1 +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

2 a：ホルペット中の原体混在物 A は 50 ppm 未満

3 b：ホルペット中の原体混在物 A は 2,200 ppm

4

5 ホルペットの原体混在物 A を用いた復帰突然変異試験が実施された。

6 結果は表 58 に示されているとおり、陽性であった。(参照 59、81)

7 (抄録：220～223)

8

9 表 58 遺伝毒性試験概要 (原体混在物 A)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	参照資料
復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	10～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陽性	[1993 年、 GLP] (抄録：220 ～223)

10

11 14. その他の試験

12 (1) 十二指腸への影響検討試験 (マウス)

13 ①マウス-1 [1994 年、GLP]

14 ICR マウス (一群雄 30 匹) にホルペットを 21 日間混餌 (原体：0 及び  
15 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、  
16 投与終了後に十二指腸を採取し、CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検  
17 査が実施された。

5,000 ppm 投与群では、体重増加抑制が認められた。5,000 ppm 投与群の CDK 及び PCNA 活性は、十二指腸全体では変化は認められなかったが、十二指腸粘膜上皮の CDK 及び PCNA 活性は対照群の約 2 倍の有意な増加が認められた。また、胆管開口部、胃、空腸、回腸及び筋の病理組織学的検査では、十二指腸の陰窩腺過形成及び絨毛上皮細胞肥大並びに空腸の絨毛上皮細胞肥大が認められた。(参照 68、81)

(抄録：252～253)

## ②マウス-2 [1994 年、GLP]

ICR マウス (一群雄 51 匹<sup>10</sup>) に、ホルペット (原体：5,000 ppm、平均検体摂取量は表 59 参照) 又は原体混在物 A (11 及び 111 ppm、平均検体摂取量は表 59 参照) を 28 日間混餌投与し、上部消化管の CDK 及び PCNA 分析並びに病理組織学的検査が実施された。

表 59 十二指腸への影響検討試験②マウス-2 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物 A	
投与群	5,000 ppm	11 ppm	111 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	692	2	16

ホルペット投与群では、死亡 (1 例) 及び体重増加抑制が認められた。ホルペット投与群では、十二指腸全体 (上部 2.5 cm 及び下部 3.5 cm) で、対照群に比べ約 2 倍 (有意差あり) の CDK 活性増加が認められた。また、病理組織学的検査ではホルペット投与群で十二指腸全体 (上部及び下部) に絨毛上皮細胞肥大及び十二指腸上部に陰窩腺過形成が認められた。十二指腸における PCNA 陽性細胞は、対照群を含む全群に認められたが、ホルペット投与群のみに中等度の陽性細胞が認められ、CDK 活性増加と一致した結果が得られた。原体混在物 A 投与群では、検体投与による影響は認められなかった。(参照 69、81)

(抄録：254～256)

## ③マウス-3 [1995 年、GLP]

ICR マウス (一群雄 132 匹、陽性対照は 66 匹) に、ホルペット (原体 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 60 参照)、原体混在物 A 含有ホルペット (原体 5,000 ppm に原体混在物 A を 11 ppm 添加、平均検体摂取量は表 60 参照) 又は原体混在物 A (11 ppm、平均検体摂取量は表 60 参照) を混餌投与し、さらに 28 日間回復期間を設け、ホルペット及び原体混在物 A の十二指腸への影響が検討された。陽性対照群には、0.4 %過酸化水素が飲水投与された。

<sup>10</sup> 各群 6 匹が病理組織学的検査、45 匹が PCNA 分析に供された。

1  
2

表 60 十二指腸への影響検討試験③マウス-3 の平均検体摂取量

検体	ホルペット	原体混在物 A 含有ホルペット	原体混在物 A
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	717	ホルペット : 679 原体混在物 A : 1.5	1.6

3

4 陽性対照群で 1 例、原体混在物 A 含有ホルペット投与群で 3 例の死亡が観察  
5 された。陽性対照群で、体重増加抑制が認められた。十二指腸の病理組織学的  
6 検査では、陽性対照群、ホルペット投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投  
7 与群で、十二指腸上部 2.5 cm の絨毛上皮細胞肥大が認められ、ホルペット投与  
8 群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群で、十二指腸下部の絨毛上皮細胞肥  
9 大が認められた。PCNA の免疫染色は、試験群の間に明確な差は認められな  
10 かった。回復期間終了後は、検体投与に関連する病理組織学的変化及び PCNA 染  
11 色性の変化は認められなかった。

12 投与期間終了後のタンパク質及び非タンパク性チオール濃度は、ホルペット  
13 投与群及び原体混在物 A 含有ホルペット投与群の十二指腸全体で増加が認めら  
14 れた。回復期間後には対照群との差は認められなかった。原体混在物 A 投与群  
15 ではこの評価項目に影響は認められなかった。

16 投与期間終了後、ホルペット投与群、原体混在物 A 含有ホルペット投与群及  
17 び陽性対照群のいずれも十二指腸の上部 2.5 cm 部分の CDK 濃度が増加した。  
18 28 日間の回復期間の後、投与群及び対照群の CDK 濃度に顕著な差は認められ  
19 なかった。

20 投与期間終了後の PCNA 濃度測定の結果、ホルペット投与群及び原体混在物  
21 A 含有ホルペット投与群で十二指腸の上部 2.5 cm 部分で PCNA 濃度の顕著な  
22 増加がみられ、CDK の反応が確認された。しかし、十二指腸下部 3.5 cm でも  
23 PCNA 濃度が増加し、細胞増殖を示した。この所見は CDK の反応と一致しな  
24 かった。また、28 日の回復期間後には PCNA 濃度に対する検体投与の影響は認  
25 められなかった。原体混在物 A 投与群では十二指腸の PCNA 濃度に関して明瞭  
26 な影響は認められなかった。(参照 70、81)

(抄録 : 257~260)

27

28

29

## ④マウス-4 [1997 年、GLP]

30 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 :  
31 0、150、450 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 61 参照) 投与し、最終投  
32 与終了 1 日後に BrdU を単回腹腔内投与後と殺し、十二指腸増殖性変化が検討  
33 された。

34

1 表 61 十二指腸への影響検討試験④マウス-4 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	686
	雌	29.0	82.1	826

2  
3 各投与群で認められた毒性所見は表 62 に示されている。

4 BrdU 免疫染色の結果、陰窩当たりの平均 BrdU 標識細胞数は 5,000 ppm 投与  
5 群の雌雄で有意に増加し、陰窩当たりの平均総陰窩細胞数は 5,000 ppm 投与群の  
6 雄及び 450 ppm 以上投与群の雌で増加が認められた。

7 十二指腸陰窩細胞の BrdU 標識率は、対照群及びホルペット投与群の間で差が  
8 認められなかったが、これは、用いたマウスが若齢であったために S 期細胞が高  
9 率であったことに起因すると考えられた。(参照 71、81)

10 (抄録：261～263)

11 表 62 十二指腸への影響検討試験④マウス-4 で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・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</li> <li>・BrdU 標識細胞数/陰窩及び陰窩細胞数/陰窩の増加</li> <li>・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・十二指腸絨毛高減少、絨毛癒着</li> <li>・空腸陰窩細胞過形成</li> <li>・BrdU 標識細胞数/陰窩の増加</li> <li>・十二指腸絨毛高/陰窩高比の減少</li> </ul>
450 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・十二指腸絨毛癒着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・十二指腸陰窩細胞過形成</li> <li>・陰窩細胞数/陰窩増加</li> </ul>
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12  
13  
14 (2) 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) [1991、1997  
15 年、GLP]

16 ホルペットの発がん性試験 [11. (4)～(8)] において、マウスでは発がん性が  
17 認められた一方で、ラットでは発がん性が認められなかった。

18 マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズムの解明を目的として、雄ラット  
19 及び雄マウスを用いたホルペットの生化学的影響に関する比較試験 (①～⑧)  
20 が実施された。

21 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

22 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  
23 対するホルペットの影響

24 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

25 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 GST 活  
26

- 1 性に対するホルペットの影響
- 2 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
- 3 の影響
- 4 ⑥消化管内の pH 測定
- 5 ⑦消化管各部位の粘膜 DNA への<sup>3</sup>H]チミジンの取り込み
- 6 ⑧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
- 7 験

8

9 ①～⑦ではラット及びマウスとも 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000

10 ppm）投与により実施された。平均検体摂取量は、50 及び 5,000 ppm 投与群の

11 ラットで約 3 及び 300 mg/kg 体重/日、マウスで約 7 及び 700 mg/kg 体重/日で

12 あった。

13

14 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

15 SD ラット（一群雄各 8 匹）及び ICR マウス（一群雄 8 匹）を用いた 21 日間

16 混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝並びに消化管各部位を用いて、

17 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

18 ロンジアルデヒド濃度、平均体重及び各臓器の平均重量が測定された。

19 結果は表 63～65 に示されている。

20 ミクロソームタンパク量は対照群と投与群でラット及びマウスとも差が認め

21 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

22 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

23 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

24 マウスで胃及び十二指腸絶対重量増加が認められた。（参照 72、73、81）

25 （抄録：268～270、286～288）

26 表 63 ミクロソームタンパク量

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	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

27 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

28 Williams t 検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

29

30 表 64 マロンジアルデヒド濃度

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	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

1 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

2 Williams t 検定 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01

3

4

表 65 体重及び臓器絶対重量

投与群	ラット						マウス					
	体重	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	体重	肝臓	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

5 注) 対照群の値を 100 とした比率 (%) で示した

6 Williams t 検定 \* : p<0.05

7

8

### 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

9 SD ラット (一群雄 8 匹) 及び ICR マウス (一群雄 8 匹) を用いた 21 日間混  
10 餌 (原体 : 0、50 及び 5,000 ppm) 投与後の肝及び消化管各部位を用いて、組  
11 織中のタンパク量及び粘膜細胞中の GSH ペルオキシダーゼの活性が測定された。

12 結果は表 66 に示されている。

13 ラットでは、総 GSH ペルオキシダーゼ活性 (主としてセレン (Se) 依存  
14 性) に対する影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の Se 依存性 GSH ペ  
15 ルオキシダーゼ活性が胃で低下し、同群で Se 非依存性 GSH ペルオキシダーゼ  
16 活性が十二指腸及び空腸で上昇した。マウスでは、5,000 ppm 投与群の Se 非依  
17 存性 GSH ペルオキシダーゼ活性が空腸及び回腸で上昇したため、回腸では総  
18 GSH ペルオキシダーゼ活性の上昇が認められた。(参照 72、73、81)

(抄録 : 271~272、288~290)

20

21

表 66 GSH ペルオキシダーゼ活性

		ラット					マウス				
		肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	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*

22 注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した

23 Williams t 検定 \* : p<0.05

24

25

### 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

26 SD ラット (一群雄 8 匹) 及び ICR マウス (一群雄 8 匹) を用いた 21 日間混  
27 餌 (原体 : 0、50 及び 5,000 ppm) 投与後の血液、肝及び消化管各部位を用い  
28 て、組織中の非タンパク性チオール (主として GSH) 濃度が測定された。

- 1 GSH 濃度は表 67 に示されている。  
 2 ラットでは、5,000 ppm 投与群で胃の組織中 GSH 濃度は減少し、十二指腸、  
 3 空腸及び回腸の組織中 GSH 濃度は増加した。  
 4 マウスでは、5,000 ppm 投与群で肝の組織中 GSH 濃度は減少し、十二指腸、  
 5 空腸及び回腸の組織中 GSH 濃度は増加した。(参照 72、73、81)  
 6 (抄録：272～273、290～291)  
 7  
 8

表 67 GSH 濃度

投与群	ラット						マウス					
	血液	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	血液	肝臓	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**

- 9 注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した  
 10 Williams t 検定 \*\* : p<0.01  
 11

#### ④ 肝及び消化管各部位における GST 活性に対する影響

- 12 SD ラット (一群雄 8 匹) 及び ICR マウス (一群雄 8 匹) を用いた 21 日間混  
 13 餌 (原体 : 0、50 及び 5,000 ppm) 投与後の肝及び消化管各部位において、組  
 14 織中タンパク質量、組織重量が測定された。また、1-クロロ-2,4-ジニトロベン  
 15 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 の活性が測  
 16 定された。  
 17

- 18 結果は表 68 に示されている。

- 19 ラットでは、5,000 ppm 投与群の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加  
 20 し、マウスでは、胃、十二指腸、空腸及び回腸で増加が認められた。(参照 72、  
 21 73、81)  
 22

(抄録：273～274、291～292)

23

表 68 GST 活性

投与群	ラット					マウス				
	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	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**)	-	(590**)	(440**)	(147**)	-	(143**)	(304**)	(502**)	(213**)

- 25 注) 対照群を 100 とした比率 (%) で示した。( ) は各組織中の総活性で、対照群を 100 とした比率 (%)  
 26 Williams t 検定 \*\* : p<0.01  
 27

## 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

SD ラット（一群雄 16 匹）及び ICR マウス（一群雄 80 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後の肝臓、胃、十二指腸、空腸及び回腸を用いて、組織中タンパク質量、P450、AH 及び ECOD 活性が測定された。

P450 については、ラット及びマウスとも肝臓以外の組織では測定方法の感度が低く定量できなかつた。肝臓では対照群との間に差は認められなかつた。

ラットの AH 活性については肝臓のみ、ECOD 活性については肝臓及び空腸で測定されたが、検体投与による影響は認められなかつた。それ以外の組織では検出限界未満であった。マウスの AH 及び ECOD 活性は、胃及び空腸以外の組織で測定可能で、5,000 ppm 投与群における十二指腸及び空腸で AH 及び ECOD 活性の増加が認められた一方、肝ミクロソームの AH 活性は有意に低かつた。

ラットでは検体投与によるモノオキシゲナーゼ酵素系への影響は認められなかつたのに対し、マウスでは検体投与による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の上昇が示唆された。（参照 72、73、81）

（抄録：275～276、292～294）

## ⑥ 消化管内の pH 測定

SD ラット（一群雄 12 匹）及び ICR マウス（一群雄 12 匹）を用いた 21 日間混餌（原体：0、50 及び 5,000 ppm）投与後、投与 21 日後に消化管各部位を用いて、内部 pH が測定された。

消化管内の pH は表 69 に示されている。

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指腸及び空腸の pH は、有意に低下した。（参照 72、73、81）

（抄録：281、298）

表 69 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

Williams t 検定 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

## ⑦ 消化管各部位の粘膜 DNA への<sup>[3]H</sup>チミジンの取り込み

SD ラット（一群雄 6 匹）及び ICR マウス（一群雄 6 匹）に 21 日間混餌（原

1 体：0、50 及び 5,000 ppm) 投与した後、投与 21 日後に<sup>[3H]</sup>チミジンを腹腔内  
2 投与し、投与 1、3 及び 6 時間後の肝、胃、十二指腸、空腸及び回腸を採取し  
3 (各群 2 匹)、消化管各部位の<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込みが測定された。

4 投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜における<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込みは表 70  
5 及び 71 に示されている。

6 対照群では、投与 1 及び 3 時間後の<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込みが、肝及び胃で  
7 少なく、下部消化管で高かったことから、正常な生理条件下において下部消化  
8 管の細胞回転率が高いことが考えられた。検体投与による消化管各部位への  
9 <sup>[3H]</sup>チミジンの取り込みに影響は認められなかった。(参照 72、73、81)

10 (抄録：281～282、299)

11  
12 表 70 投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込み  
13 (dpm/μgDNA)

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
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

14  
15 表 71 投与 6 時間後の消化管各部位の粘膜 DNA における<sup>[3H]</sup>チミジンの取り込み比

投与群	ラット					マウス				
	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓	胃	十二指腸	空腸	回腸	肝臓
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

16 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

17  
18 ⑧ 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

19 SD ラット (一群雄 15 匹) 及び ICR マウス (一群雄 30 匹) に非標識ホルペ  
20 ットを単回経口投与 (マウス、ラットとも 0、7.6、72 及び 668 mg/kg 体重<sup>11)</sup>  
21 した後、投与 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  
22 濃度が測定された。また、陽性対照として、組織の GSH を欠乏させる薬剤であ  
23 るジエチルマレイン酸 (DEMA) 600 mg/kg 体重投与群が設けられた。

24 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 72 に示されて  
25 いる。

26 ラットでは 668 mg/kg 体重投与群の肝臓で投与 24 時間後に GSH 濃度の減少

11 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  
ト一日検体摂取量に相当する量。

1 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 GSH  
 2 濃度が減少し、投与 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  
 3 で投与 1 時間後まで GSH 濃度は減少し、投与 6 及び 12 時間後に 72 並びに  
 4 668 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  
 5 認められなかったが、投与 6 及び 24 時間後には GSH 濃度の増加が認められた。

6 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  
 7 GSH 濃度が減少した。十二指腸及び空腸では 72 及び 668 mg/kg 体重投与群で、  
 8 回腸では 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  
 9 24 時間後には上昇が認められた。(参照 72、73、81)

10 (抄録：282～285、299～302)

11  
12 表 72 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	肝臓	胃	十二 指腸	空腸	回腸	肝臓
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**
陽性対照 (DEMA)	102	113	129*	101	50*	121	148**	116	120	84*

13 注) それぞれ対照群の GSH 濃度を 100 とした数値で示した。

14 Student t 及び Williams t 検定 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

15  
16 (3) マウスにおける十二指腸腺腫及び腺癌発現頻度増加の発生機序についての考  
17 察

18 その他の試験 [11. (2)] から、GSH がホルペットの分解及び無毒化に関与し  
 19 ている可能性が示された。ラット及びマウスの種差については明確にならな  
 20 かったが、腫瘍の発生機序については、ホルペットを高用量で投与した場合は、  
 21 十二指腸に到達したホルペット又は代謝物が、グルタチオン及び他のチオール  
 22 基と反応することにより小腸絨毛上皮細胞に損傷を与え、先端部分からの脱落  
 23 及び絨毛の短縮を促進し、陰窩細胞の増殖及び幹細胞の過形成を増加させ、継  
 24 続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大  
 25 し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が、十二指腸の腺腫及び癌  
 26 の発生頻度の増加を引き起こすと考えられている。農薬専門調査会はこの考察  
 27 を支持する。西川専門委員修文 (参照 86)

28  
29 (4) ホルペットの腸内微生物叢に対する最小発育阻止濃度 (MIC) [2005 年、  
30 GLP]

31 ホルペットのウサギの腸内微生物叢における代表的な嫌氣的細菌



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  
3 た。

4 <sup>14</sup>C で標識されたホルペットのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投  
5 与されたホルペットの雄ラットの吸収率は、少なくとも 89%であった。投与後 48  
6 時間で尿及び糞中へ 92.3%<sup>14</sup>C~97.0%<sup>14</sup>C が排泄され、主に尿中に排泄された。

7 <sup>14</sup>C で標識されたホルペットの畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結  
8 果、肝臓、腎臓及び乳汁中に未変化のホルペットは認められず、10%TRR を超え  
9 て認められた成分は、代謝物 C 並びに C、D 及び E の混合物であった。

10 <sup>14</sup>C で標識されたホルペットを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中に  
11 は未変化のホルペットが認められたほか、代謝物 B、C 及び D (抱合体を含む)  
12 が 10%TRR を超えて認められた。

【與語専門委員より】

代謝物 D 単独でも検出されている場合でも、括弧内の記述が必要でしょうか？

13

14 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の結果、ホルペ  
15 ットの最大残留値は、ぶどうの 4.75 mg/kg、代謝物 B の最大残留値は、ぶどうの  
16 0.29 mg/kg であった。

17 各種毒性試験の結果から、ホルペット投与による影響は、主に消化管（前胃角  
18 化亢進：ラット、十二指腸粘膜過形成：マウス）に認められた。神経毒性及び繁  
19 殖能に対する影響は認められなかった。

20 マウスを用いた発がん性試験において、十二指腸腺腫及び腺癌の発生頻度の増  
21 加が認められたが、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは  
22 *in vitro* では遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えら  
23 れた。~~また、高用量のホルペット投与により十二指腸陰窩細胞の増殖及び幹細胞~~  
24 ~~の過形成が増加し、継続的な過形成が DNA 修復能を上回った結果、形質転換細~~  
25 ~~胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性の DNA 損傷を有する細胞が十二指~~  
26 ~~腸の腺腫及び癌を引き起こすと考えられ、ホルペット又は代謝物が十二指腸の標~~  
27 ~~的細胞において DNA 損傷性を示すとは考え難いことから、腫瘍発生メカニズム~~  
28 ~~は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能で~~  
29 ~~あると考えられた。~~ 西川専門委員修文

【増村専門委員より】

食品健康影響評価[未審議]については幹事会で議論されるものと思いますが、網掛け部分については、個人的には旧版の評価書案たたき台（送付用）の表現の方がよいと思います。（腫瘍発生メカニズムについて US EPA の考察を引用したのですが、データの裏付けがない踏み込んだ内容と考えます。）

（旧版における記載：「マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く、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。」）

## 【本間専門委員より】

変更箇所を確認致しました。特段コメントはございません。

## 【太田専門委員より】

網掛け部分について：増村先生、浅野先生のご意見に同意しますが、これは次回幹事会での決定にお任せいたします。

1  
2       ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で水頭  
3 症（側脳室拡張）、口蓋裂及び胃又は肺の異常が認められたが、母動物に毒性が  
4 発現しない用量では胎児に影響は認められなかった。生殖発生毒性に関する無毒  
5 性量は 10 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた発生毒性試験においては催奇  
6 形性は認められなかった。

7       植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として代謝物 B、C 及び D  
8 (抱合体を含む) が認められたが、代謝物 B、C 及び D これらはラットにおいて  
9 も検出されることから、農産物中の暴露評価対象物質をホルペット（親化合物の  
10 み）と設定した。

## 【與語専門委員より】

代謝物 D 単独でも検出されている場合でも、括弧内の記述が必要でしょうか？

11  
12       各試験における無毒性量等は表 73 に、単回経口投与等により惹起されると考え  
13 られる毒性影響等は表 74 に示されている。

14       90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で無毒性量が設定できなかったが、より低  
15 い用量で実施された 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で無毒性量が得られてい  
16 る。2 年間発がん性試験（マウス）①及び②で無毒性量が設定できなかったが、  
17 より低い用量で実施された 2 年間発がん性試験（マウス）③で無毒性量が得られ  
18 ている。90 日亜急性毒性試験（イヌ）で無毒性量が設定できなかったが、より低  
19 い用量で実施された 1 年間慢性毒性試験（イヌ）②で無毒性量が得られている。  
20 したがって、これらの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  
21 れた。

22       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及び最小毒性量  
23 のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②、ラットを用いた発生毒性  
24 試験①並びにウサギを用いた発生毒性試験①及び②の 10 mg/kg 体重/日であった  
25 ことから、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  
26 取許容量（ADI）とした。

## &lt;案①&gt;

27  
28       ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒  
29 性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の 10 mg/kg 体重/日であり、  
30 認められた所見は胎児の奇形（水頭症）であったことから、妊婦又は妊娠してい

1 る可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全  
 2 係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホル  
 3 ペットの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったた  
 4 め、ARfD は設定する必要がないと判断した。

5  
6 <案②>

7 ホルペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒  
 8 性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験②の20 mg/kg体重/日であり、  
 9 認められた所見は胎児の奇形 (水頭症) であったことから、妊婦又は妊娠してい  
 10 る可能性のある女性に対する急性参照用量 (ARfD) は、これを根拠として、安全  
 11 係数100で除した0.2 mg/kg体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ホル  
 12 ペットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量の  
 13 うち最小値はラットを用いた発生毒性試験②の550 mg/kg体重/日であり、カット  
 14 オフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) は設  
 15 定する必要がないと判断した。

16

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験 (イヌ) ② 発生毒性試験 (ラット) ① 発生毒性試験 (ウサギ) ①及び②
(期間)	1 年間(イヌ) 妊娠 6~19 日 (ラット) 妊娠 6~28 日 (ウサギ)
(投与方法)	カプセル経口投与(イヌ) 強制経口投与 (ラット及びウサギ)
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

17  
18 <案①>

19 ※一般の集団

20 ARfD 設定の必要なし

21  
22 ※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

<u>ARfD</u>	<u>0.1 mg/kg 体重</u>
<u>(ARfD 設定根拠資料)</u>	<u>発生毒性試験②</u>
<u>(動物種)</u>	<u>ウサギ</u>
<u>(期間)</u>	<u>妊娠 6~28 日</u>
<u>(投与方法)</u>	<u>強制経口</u>
<u>(無毒性量)</u>	<u>10 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>100</u>

1  
2  
3  
4  
5  
6

<案②>

※一般の集団

ARfD

設定の必要なし

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD

0.2 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)

発生毒性試験②

(動物種)

ウサギ

(期間)

妊娠 6～28 日

(投与方法)

強制経口

(無毒性量)

20 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

7  
8  
9

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

10  
11

参考

12

<JMPR (1995 年、2004 年、2007 年) >

ADI

0.1 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料)

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験  
(ラット)

慢性毒性試験 (イヌ)

発生毒性試験(ラット及びウサギ)

(期間)

2 年間(ラット)

1 年間(イヌ)

妊娠 6～19 日 (ラット)

妊娠 6～28 日 (ウサギ)

(投与方法)

混餌投与(ラット)

カプセル経口投与(イヌ)

強制経口投与 (ラット及びウサギ)

(無毒性量)

10 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

13  
14

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD

0.2 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料)

発生毒性試験

(動物種)

ウサギ

(期間)

妊娠 6～28 日

(投与方法)

強制経口

	(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日	
	(安全係数)	100	
1			
2	※一般の集団に対して		
	ARfD	設定せず	
3			(JMPR2007 : 194 頁)
4			
5	<米国 (2004 年) >		
	cRfD	0.09 mg/kg 体重/日	
	(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験	
	(動物種)	ラット	
	(期間)	2 年間	
	(投与方法)	混餌	
	(無毒性量)	9 mg/kg 体重/日	
	(不確実係数)	100	
6			
7	※一般の集団に対して		
	aRfD	設定せず	
8			
9	※13~49 歳の女性に対して		
	aRfD	0.1 mg/kg 体重/日	
	(aRfD 設定根拠資料)	発生毒性試験	
	(動物種)	ウサギ	
	(期間)	妊娠 6~28 日	
	(投与方法)	強制経口	
	(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日	
	(安全係数)	100	
10			(Federal Register2004 : 52184 頁)
11			
12	<EFSA (2009 年) >		
	ADI	0.1 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)	カプセル経口投与	
	(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日	
	(安全係数)	100	
13			
	ARfD	0.2 mg/kg 体重	
	(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験	

(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6～28 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(EFSA2009、13 頁)

(参照 74～78、86～90)

1  
2  
3

表 73 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、2,000、4,000、8,000 ppm 雄：0、116、233、456 雌：0、126、252、482	雌雄：－  雌雄：角化亢進等	雌雄：160  雌雄：体重増加抑制		雌雄：－  雌雄：前胃のび慢性角化亢進等	雌雄：－  雌雄：前胃の過角化症等
	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：181 雌：397  雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認められない)	雄：181 雌：397  雌雄：体重増加抑制等  (亜急性神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性 試験	0、250、1,500、5,000 ppm 雄：0、12.4、83.2、296 雌：0、15.7、104、359	雌雄：10  雌雄：食道及び胃角化亢進等  (発がん性は認められない)	雄：12 雌：15  雌雄：食道及び胃角化亢進等		雄：12.4 雌：15.7  雌雄：前胃のび慢性角化亢進	雄：12.4 雌：15.7  雌雄：食道の過角化症等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200、800、3,200 ppm 雄：0、9.93、40.0、161 雌：0、12.5、50.5、207	雌雄：40  雌雄：角化亢進等  (発がん性は認められない)	雌雄：9  雌雄：胃角化亢進等  (発がん性は認められない)		雄：40.0 雌：50.5  雌雄：前胃の角化亢進、棘細胞増生等  (発がん性は認められない)	雄：40.0 雌：50.5  雌雄：胃粘膜の病変等  (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) <sup>1)</sup>				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 年間 発がん性 試験	0、500、1,000、2,000 ppm 雄：0、27.6、54.8、108 雌：0、33.5、66.5、133	雌雄：25  雌雄：胃角化亢進 等	雌雄：25  雌雄：胃角化亢進 等	/	雄：27.6 雌：33.5  雌雄：前胃上皮の角化 亢進等  (発がん性は認められ ない)	雄：27.6 雌：33.5  雌雄：前胃上皮の過角 化症等  (発がん性は認められ ない)
	2 世代 繁殖試験 ①	0、200、800、3,600 ppm P 雄：0、14.4、59.1、263 P 雌：0、18.1、73.2、315 F <sub>1b</sub> 雄：0、22.0、90.6、421 F <sub>1b</sub> 雌：0、23.4、94.8、434	親動物：40  親動物：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：35  繁殖性：35  親動物及び児動 物：体重増加抑制  繁殖性：雄で繁殖 能低下		親動物及び児動 物：18  繁殖能：180 以 上	親動物及び児動物 P 雄：59.1 P 雌：73.2 F <sub>1</sub> 雄：90.6 F <sub>1</sub> 雌：94.8  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)

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	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2 世代 繁殖試験 ②	0、250、1,500、5,000 ppm	(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  児動物 雄：112 雌：134  親動物 雌雄：胃角化亢進 等  児動物 雌雄：低体重  (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：18.9 P 雌：22.5 F <sub>1</sub> 雄：25.2 F <sub>1</sub> 雌：28.4  親動物 雌雄：前胃の角化亢進 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：18.9 P 雌：22.5 F <sub>1</sub> 雄：25.2 F <sub>1</sub> 雌：28.4  親動物 雌雄：前胃の過角化症 等等  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)
		P 雄：0、18.9、112、370 P 雌：0、22.5、133、436 F <sub>1</sub> 雄：0、25.2、150、520 F <sub>1</sub> 雌：0、28.4、168、565					
	発生毒性 試験①	0、10、60、360	母動物：10  母動物：体重増加 抑制	母動物：10 胎児：60  母動物：体重増加 抑制  胎児：恥骨、座骨 の未骨化		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)	母動物：10 胎児：360  母動物：体重増加抑制  胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験②	0、150、550、2,000	母動物及び胎児： —  胎児：骨格異常  (催奇形性が認め られた)	母動物：150 胎児：-  母動物：体重増加 抑制等  胎児：小型化等		母動物：150 胎児：150  母動物：体妊娠子宮重 量減少等  胎児：骨化遅延等  (催奇形性は認められ ない)	母動物：150 胎児：-  母動物：体妊娠子宮重 量減少等  胎児：頭頂間骨骨化遅 延等  (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験③	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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
マウス	2年間 発がん性 試験①	0, 1,000, 3,500, 7,000 ppm	雌雄：－  (十二指腸腺腫及 び腺癌増加)	雌雄：－  雌雄；前胃の角化 亢進等  (雌で悪性リンパ 腫発生)	雌雄：20  (十二指腸で腫 瘍が増加)	雌雄：－  雌雄：前胃粘膜のび漫 性角化亢進等  (雌雄で十二指腸の癌 並びに腺腫及び癌の合 計、雌で前胃粘膜乳頭 腫並びに乳頭腫及び癌 の合計が増加)	雌雄：－  雌雄：前胃粘膜のび漫 性過角化症等  (雌雄で十二指腸の癌 及び雌で前胃粘膜乳頭 腫が増加)
		雄：0, 123, 564, 1,260 雌：0, 141, 608, 1,300					
マウス	2年間 発がん性 試験②	0, 1,000, 5,000, 12,000 ppm	雌雄：－  十二指腸腺腫及び 腺癌、空腸腺癌発 生等	雄：93.0 雌：95.5  十二指腸腺癌発 生、貧血等		雌雄：－ <del>雌：－</del> 長野専門委員修正  雌雄：十二指腸粘膜過 形成  (雌雄で十二指腸の腺 癌、腺腫及び腺癌の合 計、雄で空腸の腺癌、 雌で空腸の腺腫及び腺 癌の合計が増加)	雄：－ 雌：－  雌雄：十二指腸粘膜過 形成  (雌雄で十二指腸の腺 癌及び腺腫、雄で空腸 の腺癌が増加)
		雄：0, 93.0, 502, 1,280 雌：0, 95.5, 515, 1,280					

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験③	0、150、450、1,350 ppm	雌雄：16  十二指腸過形成	/		雄：46.7 雌：51.3	雄：46.7 雌：51.3
		雄：0、16.2、46.7、151 雌：0、16.0、51.3、154				雄：体重増加抑制等 雌：胃の角化棘細胞増生等  (雌で胃の扁平上皮乳頭腫増加)	雄：体重増加抑制等 雌：胃の角化棘細胞増生等  (上部消化管に腫瘍増加)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、40、160	母動物、胎児及び 催奇形性：10	母動物：40 胎児：10  母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨	母動物及び胎児：10	母動物及び胎児：10  母動物：体重増加抑制 胎児：第13肋骨等  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：10  母動物：軽度の体重低下 胎児：軽度の骨格変異  (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、10、20、60	母動物及び胎児：10  催奇形性：29	母動物及び胎児：10  母動物：体重増加抑制等 胎児：水頭症等		母動物及び胎児：10  母動物：体重減少/増加抑制等 胎児：低体重等  (母動物に毒性の認められる用量で催奇形性が認められた)	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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)				参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、20、50、500	/	/	/	雌雄：－  雌雄：小葉中心性肝細胞空胞化	雌雄：50  雌雄：体重減少等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、325、650、1,300	/	/	/	雄：－ 雌：325 <span style="border: 1px solid red; padding: 2px;">長野専門委員、小野専門委員修正</span> 雄：TP減少等 雌：体重増加抑制等	雌雄：325  雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験②	0、10、60、120	雌雄：10  雌雄：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	雌雄：10  雌雄：体重増加抑制等	雌雄：10  雌雄：体重増加抑制等
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 併合試験 イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験①及び②	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験① 及び②	イヌ1年間 慢性毒性試験② ラット発生毒性試験① ウサギ発生毒性試験① 及び②

－：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

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。

**【小野専門委員コメント】**

網掛け部（1年間慢性毒性試験（イヌ）の EU での評価における無毒性量）について：試験②の評価ではないでしょうか。

**【事務局より】**

ご指摘のとおりでしたので、修正しました。

<案①>表 74 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性 試験②	0、10、20、60	胎児：10 胎児：水頭症
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験②

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

## &lt;案②&gt;

表 74-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性 試験②	0、150、550、2,000	母動物：550 母動物：軟便、被毛の汚れ、肛門周囲の汚れ
<u>ARfD</u>			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。表 74-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、40、160	母動物：40 母動物：着床後胚損失率増加
	発生毒性 試験②	0、10、20、60	胎児：20 胎児：水頭症
<u>ARfD</u>			<u>NOAEL：20</u> <u>SF：100</u> <u>ARfD：0.1</u>
<u>ARfD 設定根拠資料</u>			<u>ウサギ発生毒性試験②</u>

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

## &lt;別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称&gt;

記号	化学名
B	1 <i>H</i> -イソインドール-1,3-(2 <i>H</i> )-ジオン
C	2-カルバモイル-5-ヒドロキシー安息香酸
D	1,2-ベンゼンジカルボン酸
E	1,3-イソベンゾフランジオン
F	3-ヒドロキシフタルイミド
G	4-ヒドロキシフタルイミド
H	2-シアノ安息香酸
I	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
原体混在物 A	

## &lt;別紙 2 : 検査値等略称&gt;

略称	名称
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-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 <sub>max</sub>	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
BBCH	<b>B</b> iologische <b>B</b> undesanstalt <b>B</b> undessortenamt and <b>C</b> hemical industry 植物 成長の段階を表す
ECOD	エトキシクマリン <i>O</i> -デエチラーゼ
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン- <i>S</i> -トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
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
PCNA	増殖細胞核抗原
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
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

略称	名称
$T_{max}$	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
$T_{1/2}$	半減期
WBC	白血球数

## &lt;別紙 3 : 作物残留試験成績&gt;

作物名 (分析部位) 実施年度	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*

- ・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。
- ・剤型は全て 80%水和剤を用いた。
- ・全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。
- ・/: 該当なし

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示題 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示 499 号）
- 2 農薬抄録ホルペット（殺菌剤）：アリストライフサイエンス（株）、2009 年、未公表
- 3 [14C-カルボニル] ホルペットのラットにおける代謝運命：Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1974 年、未公表
- 4 [14C-カルボニル] ホルペットのラットにおける代謝運命：Chevron Chemical Co.（米）、1980 年、未公表
- 5 [14C-ベンゼン環] ホルペットのラットにおける代謝運命（GLP 対応）：Huntingdon Research Centre Ltd.（英）、1991 年、未公表
- 6 [14C-トリクロロメチル] ホルペットのヤギにおける代謝運命-1（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1997 年、未公表
- 7 [14C-トリクロロメチル] 及び [14C-ベンゼン環] ホルペットのヤギにおける代謝運命-2（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1997 年、未公表
- 8 [14C-カルボニル] ホルペットのトマトにおける代謝試験：Chevron Chemical Co.（米）、1980 年、未公表
- 9 [14C-ベンゼン環] ホルペットのばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、1999 年、未公表
- 10 [14C-ベンゼン環] ホルペットのぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Pharmaco Lsr Ltd.（英）、Landis International Inc.（米）、Research For Hire（米）、1994 年、未公表
- 11 [14C-ベンゼン環] ホルペットのアボカドにおける代謝試験（GLP 対応）：PTRL West Inc.（米）、Landis International Inc.（米）、1994 年、未公表
- 12 [14C-ベンゼン環] ホルペットの冬小麦における分布および代謝（GLP 対応）：Pharmaco Lsr Ltd.（英）、1995 年、未公表
- 13 [14C-ベンゼン環] ホルペットのキャベツにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd.（英）、2004 年、未公表
- 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.（米）、1976 年、未公表
- 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 Laboratories,Inc.（米）、1991 年、未公表
- 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.（米）、1980 年、未公表
- 17 [14C-ベンゼン環] ホルペットの好氣的/嫌氣的土壌中運命試験：ABC Laboratories,Inc.（米）、1991 年、未公表
- 18 [14C-カルボニル] ホルペットの加水分解試験（GLP 対応）：Pharmacology and Toxicology Research Laboratory（米）、1988 年、未公表

- 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. Inc. (米)、1992 年、未公表
- 20 [14C-カルボニル] ホルペットの水中光分解 (GLP 対応) : Pharmacology and Toxicology Research Laboratory (米)、1989 年、未公表
- 21 ホルペットの水中光分解試験 (GLP 対応) : PTRL-West. Inc. (米)、2004 年、未公表
- 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 年、未公表
- 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、未公表
- 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、未公表
- 25 マウスにおける一般状態及び行動に対する作用－ (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002 年、未公表
- 26 ラットの呼吸機能に及ぼす影響試験－ (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002 年、未公表
- 27 ラットの血圧及び心拍数に及ぼす影響－ (GLP 対応) : (株) パナファーム・ラボラトリーズ、2002 年、未公表
- 28 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992 年、未公表
- 29 ウサギを用いた急性経皮毒性試験 : Chevron Environmental Health Center (米)、1982 年、未公表
- 30 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (限界試験) (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992 年、未公表
- 31 ラットを用いた腹腔内投与急性毒性試験 (GLP 対応) : Pharmatox Forschung und Beratung GmbH (独)、1983 年、未公表
- 32 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993 年、未公表
- 33 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993 年、未公表
- 34 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Sefepharm Laboratories Limited (英)、1992 年、未公表
- 35 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR (英)、1993 年、未公表
- 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 Israel Ltd. (イスラエル国)、1982 年、未公表
- 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) : Hazleton Laboratories America, Inc. (米)、1981 年、未公表

- 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 Science Ltd. (英)、2004 年、未公表
- 39 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : Chevron Environmental Health Center (米)、1988 年、未公表
- 40 ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1982 年、未公表
- 41 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 Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1989 年、未公表
- 42 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1988 年、未公表
- 43 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bio/dynamics Inc. (米)、1986 年、未公表
- 44 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 (GLP 対応) : Hazleton Laboratories America Inc. (米)、1985 年、未公表
- 45 ラットを用いた発がん性毒性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 46 マウスを用いた発がん性試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 47 マウスを用いた発がん性毒性試験 : Chevron Environmental Health & Toxicology (米)、1982 年、未公表
- 48 マウスを用いた発がん性毒性試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1994 年、未公表
- 49 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Chevron Environmental Health Center (米)、1985 年、未公表
- 50 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1986 年、未公表
- 51 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1983 年、未公表
- 52 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 53 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Science Ltd. (英)、2003 年、未公表
- 54 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 55 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1984 年、未公表
- 56 ウサギを用いたパルス投与催奇形性試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories, Inc. (米)、1985 年、未公表

- 57 -1 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センター、1998 年、未公表
- 58 -2 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1993 年、未公表
- 59 -3 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英)、1993 年、未公表
- 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 対応) : Arthur D.Little,Inc. (米)、1989 年
- 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 Research Ltd. (英)、1987 年、未公表
- 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 遺伝子突然変異試験 : Life Science Research Ltd. (英)、1986 年、未公表
- 63 マウスを用いた小核試験 : Life Science Research Israel Ltd. (イスラエル国)、1985 年、未公表
- 64 ラットを用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験 (GLP 対応) : EG&G/Mason Research Institute (米)、1983 年、未公表
- 65 マウスを用いた体細胞突然変異試験 (GLP 対応) : Litton Bionetics,Inc. (米)、1985 年、未公表
- 66 ラットを用いた *in vivo* 優性致死試験 : Standard Oil Company California (米)、1980 年、未公表
- 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 Toxicology Laboratory (英)、2004 年、未公表
- 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) : Huntingdon Research Centre (英)、1994 年、未公表
- 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) : Huntingdon Research Centre (英)、1995 年、未公表
- 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) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre (英)、1994 年、未公表
- 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) : Central Toxicology Laboratory (英)、1997 年、未公表
- 72 マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズム解明試験 (ラットを用いた試験) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英)、1991 年、未公表
- 73 マウス十二指腸における腫瘍発生メカニズム解明試験 (マウスを用いた試験) (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英)、1991 年、未公表
- 74 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food-1995 Evaluations. Part II. Toxicology.
- 75 US EPA: Federal Register Vol.68, No.43 (2003)
- 76 US EPA: Federal Register Vol.69, No.164 (2004)
- 77 US EPA: Reregistration Eligibility Decision FOLPET (1999)

- 78 EFSA: Scientific Report (2006) 70,1-78, Conclusion on the peer review of folpet (2006)
- 79 食品健康影響評価について (平成 17 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安第 1213002 号)
- 80 食品健康影響評価について (平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718035 号)
- 81 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、未公表
- 82 ホルペット 食品健康影響評価に係る追加資料 : アリスタライフサイエンス (株) 、2010 年、未公表
- 83 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) 、2013 年、一部公表予定
- 84 ホルペットの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (回答) : アリスタライフサイエンス (株) 、未公表
- 85 Nuclear Aberration Test in the Mouse Duodenum (GLP) : BioReliance (2001)
- 86 US EPA: Folpet: Second Report of the Cancer Assessment Review Committee (2010)
- 87 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.96-98 (2004)
- 88 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2004. Evaluations. Part II. Toxicological. p.85-94 (2004)
- 89 JMPR: Folpet, Pesticide residues in food – 2007. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.194-198 (2007)
- 90 EFSA: Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance folpet(2009)