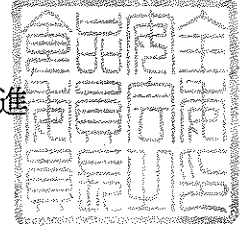




府食第 326 号  
平成 26 年 4 月 22 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 6 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたペンチオピラドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

ペンチオピラドの一日摂取許容量を 0.081 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

# 農薬評価書

## ペンチオピラド (第4版)

2014年4月  
食品安全委員会

## 目 次

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

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 1 0. 亜急性毒性試験                       | 26 |
| (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)             | 26 |
| (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)             | 27 |
| (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)              | 28 |
| (4) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 A-5、ラット)     | 29 |
| (5) 90 日間亜急性毒性試験 (代謝物 A-4、ラット)     | 29 |
| (6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)           | 30 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験                | 30 |
| (1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット)               | 30 |
| (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)                | 32 |
| (3) 2 年間発がん性試験 (ラット)               | 32 |
| (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)             | 34 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験                      | 35 |
| (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)                 | 35 |
| (2) 発生毒性試験 (ラット)                   | 37 |
| (3) 発生毒性試験 (ウサギ)                   | 37 |
| (4) 発達神経毒性試験 (ラット)                 | 37 |
| 1 3. 遺伝毒性試験                        | 38 |
| 1 4. その他の試験                        | 42 |
| (1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験             | 42 |
| (2) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験 (ラット)     | 43 |
| (3) 14 日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験 (マウス) | 44 |
| (4) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)              | 44 |
| (5) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)              | 45 |
| <br>                               |    |
| Ⅲ. 食品健康影響評価                        | 46 |
| <br>                               |    |
| ・別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称            | 50 |
| ・別紙 2 : 検査値等略称                     | 53 |
| ・別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内)              | 55 |
| ・別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外)              | 59 |
| ・別紙 5 : 推定摂取量                      | 68 |
| ・参照                                | 70 |

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2007年 5月 15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：キャベツ、レタス、たまねぎ等）
- 2007年 5月 22日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0522003号）
- 2007年 5月 22日 関係書類接受（参照1～53）
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 7月 4日 第13回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2007年 8月 1日 第24回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 8月 23日 第203回食品安全委員会（報告）
- 2007年 8月 23日 から9月21日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 10月 2日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 10月 4日 第209回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照54）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照55）
- 2008年 7月 23日 初回農薬登録

### －第2版関係－

- 2011年 3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（適用拡大：非結球レタス、ねぎ等）
- 2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0608第8号）
- 2011年 6月 10日 関係書類接受（参照56～82）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 3月 2日 第81回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 18日 第82回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 5月 8日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 5月 10日 第430回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照83）
- 2013年 5月 15日 残留農薬基準告示（参照84）

### －第3版関係－

- 2012年 8月 30日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
- 2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第5号）、関係書類接受（参照85～88）
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 4月 9日 第92回農薬専門調査会幹事会  
 2013年 4月 16日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
 2013年 4月 22日 第472回食品安全委員会（報告）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 89）

－第4版関係－

2013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（適用拡大：かんきつ、にら等）  
 2014年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0130 第6号）  
 2014年 2月 3日 関係書類の接受（参照 90～92）  
 2014年 2月 17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2014年 3月 10日 追加資料受理（参照 93）  
 2014年 4月 22日 第512回食品安全委員会（審議）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

|                  |                  |               |
|------------------|------------------|---------------|
| (2009年6月30日まで)   | (2012年6月30日まで)   | (2012年7月1日から) |
| 見上 彪 (委員長)       | 小泉直子 (委員長)       | 熊谷 進 (委員長)    |
| 小泉直子 (委員長代理*)    | 熊谷 進 (委員長代理*)    | 佐藤 洋 (委員長代理)  |
| 長尾 拓             | 長尾 拓             | 山添 康 (委員長代理)  |
| 野村一正             | 野村一正             | 三森国敏 (委員長代理)  |
| 畑江敬子             | 畑江敬子             | 石井克枝          |
| 廣瀬雅雄**           | 廣瀬雅雄             | 上安平冽子         |
| 本間清一             | 村田容常             | 村田容常          |
| * : 2007年2月1日から  | * : 2011年1月13日から |               |
| ** : 2007年4月1日から |                  |               |

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

|                |           |        |
|----------------|-----------|--------|
| (2008年3月31日まで) |           |        |
| 鈴木勝士 (座長)      | 三枝順三      | 西川秋佳** |
| 林 真 (座長代理*)    | 佐々木有      | 布柴達男   |
| 赤池昭紀           | 代田真理子**** | 根岸友恵   |
| 石井康雄           | 高木篤也      | 平塚 明   |
| 泉 啓介           | 玉井郁巳      | 藤本成明   |
| 上路雅子           | 田村廣人      | 細川正清   |
| 臼井健二           | 津田修治      | 松本清司   |
| 江馬 眞           | 津田洋幸      | 柳井徳磨   |

大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*\*

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\*: 2007年6月30日まで

\*\*\*\*: 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一\*\*  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\*: 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

津田修治  
福井義浩

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

山崎浩史  
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*;<br>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<br>** : 2013年10月1日から |

**<第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾                      林 真

**<第 92 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>**

小澤正吾                      林 真



## 要 約

ピラゾール系殺菌剤である「ペンチオピラド」(CAS No. 183675-82-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(なつみかん、にら等)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ブドウ、トマト等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット及びマウス)、遺伝毒性等の試験成績である。

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

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

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

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

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の8.10 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.081 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ペンチオピラド

英名：penthiopyrad

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：(RS)-N[2-(1,3-ジメチルブチル)-3-チエニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾール-4-カルボキサミド

英名：(RS)-N[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

#### CAS (183675-82-3)

和名：N[2-(1,3-ジメチルブチル)-3-チエニル]-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1Hピラゾール-4-カルボキサミド

英名：N[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide

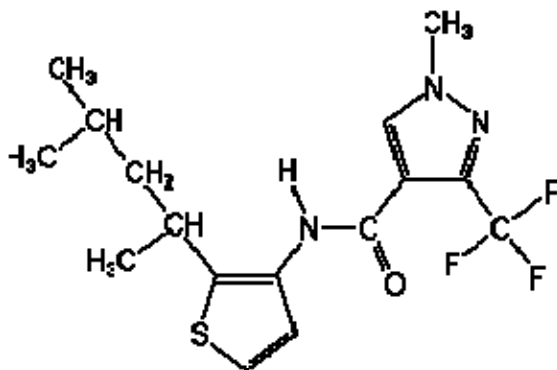
### 4. 分子式

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS

### 5. 分子量

359.42

### 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

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

我が国では、2008 年 7 月に初回農薬登録された。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ、にら等）がなされている。

## II. 安全性に関する試験の概要

農薬抄録（2007年）、追加提出資料（安全性試験成績及び作物残留試験成績等）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1～52、56～81、85～87、91～93）

各種運命試験[II. 1～4]は、ペンチオピラドのピラゾール環の5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[pyr-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド」という。）及びチオフェン環の4位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[thi-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からペンチオピラドに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

| 標識体                            | [pyr- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |              |      | [thi- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |              |      |
|--------------------------------|-------------------------------|------|--------------|------|-------------------------------|------|--------------|------|
|                                | 10 mg/kg 体重                   |      | 100 mg/kg 体重 |      | 10 mg/kg 体重                   |      | 100 mg/kg 体重 |      |
| 性別                             | 雄                             | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                             | 雌    | 雄            | 雌    |
| T <sub>max</sub> (hr)          | 0.4                           | 0.4  | 1.1          | 1.3  | 0.5                           | 0.4  | 1.0          | 1.3  |
| C <sub>max</sub> (µg/g)        | 1.6                           | 3.3  | 15.2         | 28.4 | 1.5                           | 3.4  | 14.3         | 31.9 |
| T <sub>1/2</sub> (hr)          | 15.0                          | 13.6 | 16.1         | 16.8 | 20.0                          | 14.1 | 21.4         | 17.7 |
| AUC <sub>0∞</sub><br>(hr・µg/g) | 21.9                          | 27.8 | 229          | 322  | 21.4                          | 27.4 | 225          | 324  |

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4) ②]の結果から算出された吸収率は、低用量投与群で83.9～86.6%、高用量投与群で86.3～91.9%であると推定された。

## (2) 体内分布

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

主要組織における残留放射能濃度は表 2 及び表 3 に示されている。

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

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

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

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (単回投与、 $\mu\text{g/g}$ )

| 標識体                                   | 投与量<br>(mg/kg 体重) | 性別 | 投与 1 時間後  | 投与 72 時間後   |
|---------------------------------------|-------------------|----|---|---|
| [pyr- <sup>14</sup> C]<br>ペンチオ<br>ピラド | 10                | 雄  | 腸管 (54.8)、腸内容物 (27.7)、胃 (22.9)、肝 (10.7)、脂肪 (5.54)、胃内容物 (4.31)、膀胱 (2.60)、リンパ腺 (3.50)、腎 (1.98)、血漿 (1.16)                            | 血球 (0.24)、肝 (0.23)、全血 (0.13)、血漿 (0.06)  |
|                                       |                   | 雌  | 腸管 (32.8)、腸内容物 (17.2)、肝 (15.5)、胃 (13.3)、脂肪 (5.83)、リンパ腺 (5.51)、腎 (4.27)、副腎 (3.52)、子宮 (3.32)、卵巣 (3.23)、膵 (3.14)、膀胱 (2.84)、血漿 (2.80) | 血球 (0.25)、全血 (0.15)、肝 (0.14)、腸内容物 (0.06)、卵巣 (0.06)、副腎 (0.05)、心 (0.05)、血漿 (0.05) |
|                                       | 100               | 雄  | 胃 (544)、腸管 (290)、胃内容物 (280)、腸内容物 (265)、肝 (139)、脂肪 (127)、膀胱 (82.2)、リンパ腺 (68.8)、膵 (32.6)、前立腺 (24.8)、腎 (19.7)、副腎 (18.3)、血漿 (13.6)    | 血球 (2.67)、肝 (1.43)、全血 (1.42)、血漿 (0.70)  |
|                                       |                   | 雌  | 胃 (409)、脂肪 (255)、腸内容物 (251)、リンパ腺 (173)、腸管 (167)、肝 (141)、副腎 (66.7)、膵 (62.9)、胃内容物 (54.7)、卵巣 (53.7)、子宮 (44.5)、腎 (40.6)、血漿 (29.7)     | 血球 (3.44)、全血 (1.82)、肝 (1.13)、血漿 (0.63)  |

|                                       |     |   |   |  |
|---------------------------------------|-----|---|---|--|
| [thi- <sup>14</sup> C]<br>ペンチオ<br>ピラド | 10  | 雄 | 腸管 (51.3)、腸内容物 (42.1)、<br>胃 (30.0)、肝 (15.4)、膀胱 (12.6)、<br>胃内容物 (8.54)、副腎 (6.10)、<br>リンパ腺 (2.98)、脂肪 (2.23)、<br>血漿 (1.39)                 | 肝 (0.32)、血球 (0.24)、全血 (0.14)、<br>腎 (0.09)、腸内容物 (0.08)、肺<br>(0.06)、骨 (0.05)、脾 (0.05)、<br>腸管 (0.05)、副腎 (0.05)、胃 (0.05)、<br>甲状腺 (0.05)、リンパ腺 (0.04)、<br>心 (0.04)、膀胱 (0.04)、血漿 (0.04)     |
|                                       |     | 雌 | 腸内容物 (42.1)、腸管 (35.5)、<br>肝 (21.6)、胃 (13.7)、膀胱 (9.55)、<br>腎 (6.48)、リンパ腺 (4.60)、<br>胃内容物 (4.50)、脂肪 (3.88)、<br>血漿 (3.04)                  | 血球 (0.30)、肝 (0.29)、腸内容<br>物 (0.17)、全血 (0.17)、卵巣 (0.11)、<br>腎 (0.11)、肺 (0.09)、腸管 (0.08)、<br>甲状腺 (0.07)、副腎 (0.07)、脾<br>(0.07)、心 (0.06)、骨 (0.06)、<br>胃 (0.05)、リンパ腺 (0.05)、血<br>漿 (0.05) |
|                                       | 100 | 雄 | 胃 (555)、腸管 (339)、腸内<br>内容物 (238)、胃内容物 (217)、<br>肝 (142)、脂肪 (61.2)、リン<br>パ腺 (44.3)、膀胱 (32.2)、腎<br>(25.7)、副腎 (14.2)、血漿 (11.7)             | 肝 (3.62)、血球 (3.01)、全血 (1.83)、<br>腎 (1.00)、血漿 (0.79)  |
|                                       |     | 雌 | 胃 (755)、腸内容物 (284)、<br>胃内容物 (259)、腸管 (244)、<br>肝 (165)、リンパ腺 (97.8)、<br>脂肪 (80.0)、副腎 (63.9)、腎<br>(61.7)、卵巣 (53.6)、膾 (44.5)、<br>血漿 (36.5) | 血球 (3.58)、肝 (2.82)、全血 (1.68)、<br>腎 (1.02)、肺 (0.82)、脾 (0.68)、<br>心 (0.66)、副腎 (0.65)、血漿 (0.64)   |

表 3 主要組織における残留放射能濃度 (反復投与、 $\mu\text{g/g}$ )

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

### (3) 代謝物同定・定量

#### ① 単回投与

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

尿、糞及び胆汁における代謝物は表 4 に示されている。

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

糞中の主要代謝物として A-6 及び A-8 が 2.3~13.0%TAR 検出された。

胆汁中では B-3 のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であった。2 種類の B-3 抱合体が推定され、B-3 抱合体①が 2.1~9.9%TAR、B-3 抱合体②が 2.7~8.5%TAR 検出された。

血球、血漿及び肝臓中では、糞及び尿中でみられた主要代謝物が検出された。

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

表 4 単回投与における尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

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

|                                       |                 |   |    |        |  |
|---------------------------------------|-----------------|---|----|--------|--|
|                                       |                 |   | 糞  | 12.3   | A-6(8.4)、A-3(6.2)、A-7(5.8)、B-3(4.7)、A-5(4.2)、A-11(4.1)、A-14(3.3)、A-8(2.3)、A-13(2.0)、B-2(1.6)、A-9+A-10(1.6)、A-2(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (5.3)  |
| [thi- <sup>14</sup> C]<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄 | 尿  | <0.005 | A-9+A-10(2.3)、A-8(2.1)、A-6(1.3)、A-7(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.9)   |
|                                       |                 |   | 糞  | 7.55   | A-6(13.0)、A-8(13.0)、A-9+A-10(8.1)、A-14(3.6)、B-3(3.3)、A-11(3.0)、A-13(2.9)、B-2(2.7)、A-7(1.3)、その他 <sup>1)</sup> (9.6)   |
|                                       |                 | 雌 | 尿  | <0.005 | A-8(3.5)、A-6(3.0)、A-9+A-10(2.4)、A-7(0.3)、その他 <sup>1)</sup> (4.0)   |
|                                       |                 |   | 糞  | 4.07   | A-8(12.7)、A-6(12.6)、B-3(6.0)、A-9+A-10(4.0)、B-2(3.7)、A-11(2.5)、A-14(2.0)、A-13(1.8)、その他 <sup>1)</sup> (10.2)   |
|                                       | 100 mg/kg<br>体重 | 雄 | 尿  | <0.005 | A-9+A-10(1.7)、A-8(0.7)、A-7(0.4)、A-6(0.4)、その他 <sup>1)</sup> (1.6)   |
|                                       |                 |   | 糞  | 30.4   | A-6(7.4)、A-11(5.9)、A-9+A-10(5.8)、A-8(4.8)、A-14(3.6)、A-13(2.7)、B-2(1.6)、A-7(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (10.5)   |
|                                       |                 | 雌 | 尿  | <0.005 | A-9+A-10(4.0)、A-8(3.2)、A-6(1.6)、A-7(0.6)、その他 <sup>1)</sup> (4.2)   |
|                                       |                 |   | 糞  | 15.8   | A-6(7.9)、A-11(7.0)、A-8(6.4)、A-9+A-10(5.8)、B-3(4.2)、A-14(4.0)、A-13(1.8)、B-2(1.1)、その他 <sup>1)</sup> (8.7)  |
| [pyr- <sup>14</sup> C]<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄 | 胆汁 | 0.17   | B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (5.2)、A-7(4.2)、A-11(4.1)、A-9+A-10(3.8)、A-6(2.1)、A-8(1.5)、A-3(0.4)、A-2(0.3)、A-14(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (21.9)           |
|                                       |                 | 雌 | 胆汁 | 0.10   | B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (8.9)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (7.8)、B-4(2.9)、A-11(2.6)、A-8(2.4)、A-7(2.3)、A-6(2.1)、A-9+A-10(1.9)、B-5(1.4)、A-2(0.3)、A-3(0.2)、A-14(0.2)、A-5(0.2)、A-13(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (28.2)           |
|                                       | 100 mg/kg<br>体重 | 雄 | 胆汁 | 0.16   | A-9+A-10(7.4)、A-8(5.2)、B-4(3.5)、B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (3.3)、A-7(3.1)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (2.7)、B-5(2.1)、A-11(1.9)、A-6(1.0)、A-3(0.2)、A-5(0.1)、A-13(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.04)、その他 <sup>1)</sup> (39.2) |
|                                       |                 | 雌 | 胆汁 | 0.19   | B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (5.4)、B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (5.0)、A-6(4.8)、A-8(3.7)、B-4(2.6)、A-9+A-10(2.0)、A-11(1.8)、B-5(1.5)、A-7(1.0)、A-3(0.2)、A-13(0.1)、A-5(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.03)、その他 <sup>1)</sup> (32.3) |
| [thi- <sup>14</sup> C]<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄 | 胆汁 | 0.02   | A-11(6.8)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (6.2)、A-8(6.0)、B-4(4.7)、B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (4.2)、A-9+A-10(3.9)、B-5(2.5)、A-6(2.0)、A-7(1.1)、A-13(0.2)、A-14(0.2)、その他 <sup>1)</sup> (27.5)                                      |



|                 |   |    |      |   |
|-----------------|---|----|------|---|
| 100 mg/kg<br>体重 | 雌 | 胆汁 | 0.16 | B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (9.9)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (8.5)、A-11(4.0)、B-5(3.2)、A-9+A-10(2.7)、A-8(2.2)、B-4(2.2)、A-7(1.0)、A-13(0.3)、A-14(0.3)、A-6(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (36.1)   |
|                 | 雄 | 胆汁 | 0.05 | A-9+A-10(7.1)、B-5(5.9)、B-4(5.1)、A-6(4.3)、A-7(3.7)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (3.4)、A-11(2.8)、A-8(2.5)、B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (2.1)、A-13(0.2)、A-14(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (35.7)   |
|                 | 雌 | 胆汁 | 0.13 | B-3 抱合体① <sup>2)</sup> (4.4)、B-3 抱合体② <sup>2)</sup> (4.3)、A-9+A-10(4.3)、B-4(2.9)、A-11(2.8)、A-8(2.8)、A-6(2.6)、B-5(1.4)、A-7(1.4)、A-13(0.04)、A-14(0.04)、その他 <sup>1)</sup> (26.0) |

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

2): B-3 のグルクロン酸抱合体

## ② 反復投与

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

反復投与における尿及び糞中における代謝物は表 5 に示されている。

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

反復投与における推定代謝経路は、単回投与と同じであった。(参照 80)

表 5 反復投与における尿及び糞中における代謝物 (%TAR)

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

|   |   |    |      |  |
|---|---|----|------|--|
|   |   | 8日 | 5.15 | A9+A10(9.22)、A-3(7.34)、A-6(6.27)、A-8(6.24)、A-11(4.38)、A-5(2.87)、A-7(2.05)、PTU+A-14(1.54)、A13(0.93)、その他(9.14) <sup>1)</sup> |
| 雌 | 尿 | 2日 | ND   | A-3(2.93)、A-8(2.90)、A-2(2.63)、A-6(2.13)、A-9(1.78)、A-4(1.04)、A-5(0.64)、A-7(0.29)、その他(5.08) <sup>1)</sup>                    |
|   |   | 5日 | ND   | A-3(4.07)、A-2(2.75)、A-8(2.63)、A-9(2.21)、A-6(1.94)、A-4(1.71)、A-7(0.26)、その他(6.11) <sup>1)</sup>                              |
|   |   | 8日 | ND   | A-3(3.90)、A-8(2.80)、A-9(2.39)、A-2(2.19)、A-6(2.00)、A-5(1.55)、A-7(0.21)、その他(7.37) <sup>1)</sup>                              |
|   | 糞 | 2日 | 0.85 | A-7(4.71)、A-6(4.54)、A-8(3.71)、A-9+A-10(2.91)、A-11(1.23)、A-3(0.99)、A-5(0.72)、A-4(0.36)、その他(4.81) <sup>1)</sup>              |
|   |   | 5日 | 4.76 | A-6(9.61)、A-7(6.46)、A-8(5.92)、A9+A-10(5.25)、A-11(2.08)、A-3(2.05)、A-5(1.81)、PTU+A14(1.52)、その他(8.61) <sup>1)</sup>           |
|   |   | 8日 | 1.54 | A-6(12.6)、A-8(7.28)、A-7(7.04)、A-9+A-10(6.65)、A-3(4.40)、A-11(2.65)、A-5(1.65)、A-4(1.00)、その他(10.5) <sup>1)</sup>              |

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

ND：検出されず。

### ③ 胆汁中代謝物の同定

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

投与後 0～6 時間の胆汁試料中の構造群別代謝物は表 6 に示されている。

胆汁中へ投与後 6 時間以内に 58.5% TAR、12 時間までに 75.8% TAR が排泄された。

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

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

表 6 投与後 0～6 時間の胆汁試料中の構造群別代謝物 (%TAR)

| 構造群別代謝物の帰属               | 異性体合計 | 群合計  |
|--------------------------|-------|------|
| GSH-F-DO                 | 0.8   | 3.2  |
| ヒドロキシ-GSH-F-DO           | 0.1   |      |
| ジヒドロキシ-GSH-F-DO          | 1.8   |      |
| デヒドロ-GSH-F-DO            | 0.5   |      |
| Cys-Glu-F-DO             | 13.1  | 19.6 |
| ヒドロキシ-Cys-Glu-F-DO       | 4.4   |      |
| Cys-Gly-F-DO             | 1.1   |      |
| デヒドロ-Cys-Gly-F-DO        | 0.8   |      |
| デヒドロ-Gly-N-アセチル-Cys-F-DO | 0.2   |      |
| Cys-F-DO                 | 9.1   | 15.7 |
| デヒドロ-Cys-F-DO            | 0.5   |      |
| ヒドロキシ-Cys-F-DO           | 2.7   |      |
| DM-Cys-F-DO              | 1.4   |      |
| ヒドロキシ-DM-Cys-F-DO        | 0.3   |      |
| N-アセチル-Cys-F-DO          | 1.1   |      |
| ヒドロキシ-N-アセチル-Cys-F-DO    | 0.6   |      |
| GSH-T-DO                 | 3.1   | 3.5  |
| ヒドロキシ-Cys-T-DO           | 0.4   |      |
| DM-ヒドロキシ-MTF-753 グルクロナイド | 1.0   | 2.3  |
| ヒドロキシ-MTF-753 グルクロナイド    | 1.3   |      |
| DM-A-COOH                | 0.5   | 0.8  |
| 753-A-COOH               | 0.3   |      |
| 753-A-OH                 | <<0.2 | -    |
| 753-F-DO                 | <<0.1 |      |
| ペンチオピラド                  | 0.1   | 0.1  |

— : 該当なし

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄

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

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

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

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

反復経口投与群において、90.9%TAR 以上が試験開始後 11 日（7 日間投与後 96 時間）で糞及び尿中に排泄された。

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

表 7 単回投与後 96 時間の糞及び尿中排泄率 (%TAR)

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

※：尿の値はケージ洗浄液を含む。

表 8 反復投与試験 11 日の糞及び尿中排泄率 (%TAR)

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

※：尿の値はケージ洗浄液を含む

## ② 胆汁中排泄

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

単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

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

表 9 単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

1) : ケージ洗浄液を含む。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ブドウ

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

果実試料は 2 つのグループ（I 及び II）に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水（7/3）による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II はワイン又はジュース製造などの加工過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。

散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能は表 10 に示されている。

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

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

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

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

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

/ : 試料採取せず

## (2) トマト

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

果実試料は 2 つのグループ (I 及び II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II は加工食品製造過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。

慣行量散布区及び 5 倍量散布区の各部における総残留放射能は表 11 に示されている。

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

表 11 各部における総残留放射能 (mg/kg)

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

/ : 試料採取せず

## (3) キャベツ

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

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

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

表 12 各部における総残留放射能 (mg/kg)

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

\*：外葉部+結球部重量に対するペンチオピラド換算濃度

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

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

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

ペンチオピラドは好氣的条件下で比較的緩やかに分解され、推定半減期は 130～139 日であった。主要分解物は A-3、A-4、A-12 及び A-13 であった。二酸化炭素が処理後 196 日で 15.7～19.2%TAR 生成した。そのほかに 10%TAR を超える分解物は無く、A-4 が最大で 7.16%TAR (処理 140 日後) に達したが、その後減少した。

ペンチオピラドの好氣的土壌における主要分解経路は、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解及びアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成)、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-4 の生成) を経て最終的に二酸化炭素等の揮発性成分に分解する経路が考えられた。(参照 6)

#### (2) 土壌吸着試験

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

ペンチオピラドの土壌における Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.56～20.5、有

機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 371～522 であった。（参照 7）

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

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

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

##### (2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

ペンチオピラドを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2.02 mg/L となるように加えた後、 $25^\circ\text{C}$  で 15 日間キセノン光照射（測定波長：300～400 nm、光強度： $19.3 \text{ W/m}^2$ ）を行い、緩衝液中の光分解試験が実施された。また、ペンチオピラドを滅菌自然水（河川水：福岡）に 50 mg/L となるように加えた後、 $25^\circ\text{C}$  で 14 日間キセノン光照射（測定波長：300～400 nm、光強度： $38.4 \text{ W/m}^2$ ）を行い、自然水中の光分解試験も実施された。

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

#### 5. 土壌残留試験

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

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

表 13 土壌残留試験成績（推定半減期）

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

※：容器内試験で純品、ほ場試験で水和剤を使用

#### 6. 作物残留試験

穀類、野菜及び果実等を用いて、ペンチオピラド並びに代謝物 A-3、A-5 及び A-11



を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果については別紙 3、海外での試験結果については別紙 4 に示されている。

国内での可食部におけるペンチオピラドの最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したにら（茎葉）の 14.8 mg/kg であった。可食部における各代謝物の最大残留値は、A-3 では最終散布 14 日後のおうとう（果実）の 0.05 mg/kg、A-5 では最終散布 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では最終散布 21 日後のブドウ（果実）の 0.11 mg/kg であった。（参照 12、81、92、93）

海外でのペンチオピラドの最大残留値は、最終散布当日に収穫したからしな（茎葉）の 30 mg/kg であった。（参照 88）

別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、ペンチオピラド（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした農産物からの推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 5 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からペンチオピラドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中より摂取されるペンチオピラドの推定摂取量

|                 | 国民平均<br>(体重：55.1 kg) | 小児<br>(体重：16.5 kg) | 妊婦<br>(体重：58.5 kg) | 高齢者（65歳以上）<br>(体重：56.1 kg) |
|-----------------|----------------------|--------------------|--------------------|----------------------------|
| 摂取量<br>(µg/人/日) | 251                  | 144                | 279                | 276                        |

## 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。（参照 13）

表 15 一般薬理試験概要

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

\*：溶媒として 0.5%CMC 水溶液を用いた。

－：最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

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

表 16 急性毒性試験概要（原体）

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

表 17 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

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

## （2）急性神経毒性試験（ラット）

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

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

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

オープンフィールド内観察において、2,000 mg/kg 体重投与群雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群雌に歩行の異常、500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に円背位、2,000 mg/kg 体重投与群雌に振戦及び咀嚼行動、2,000 mg/kg 体重投与群雄に緩

徐呼吸が認められた。

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

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

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

本試験において 500 mg/kg 体重以上投与群雌雄に円背位、体温低下、自発運動量低下等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 125 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 57）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

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

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

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

| 投与群(mg/kg 体重/日)         |   | 40   | 100  | 250 | 625 |
|-------------------------|---|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 39.8 | 99.9 | 248 | 660 |
|                         | 雌 | 39.7 | 99.8 | 250 | 663 |

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝比重量<sup>2</sup>増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日（雄：39.8

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

mg/kg 体重/日、雌：39.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 28）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

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

表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC 並びに雌で

<sup>3</sup> 脳重量に比した重量を対脳重比という（以下同じ。）。

RBC 及び Hb の有意な減少がみられ、この貧血所見は検体投与に起因する変化と考えられた。

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

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

表 21 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

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

### （3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

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

表 22 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

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

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

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

表 23 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

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

#### （４）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 A-5、ラット）

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

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

#### （５）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A-4、ラット）

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

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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、16,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で前肢握力低下等が認められたため、無毒性量は、雌雄とも 4,000 ppm（雄：258 mg/kg 体

重/日、雌：306 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 65）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

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

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

#### （6）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

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

表 26 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(mg/kg 体重/日)         |   | 10   | 40   | 160 | 640 |
|-------------------------|---|------|------|-----|-----|
| 平均検体摂取量<br>(mg/kg 体重/日) | 雄 | 11.0 | 43.8 | 177 | 712 |
|                         | 雌 | 10.7 | 42.5 | 170 | 686 |

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

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

### 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### （1）1 年間慢性毒性試験（ラット）

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



表 27 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

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

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

表 28 ラット1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群             | 雄  | 雌   |
|-----------------|--|---|
| 400 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・相対摂餌量増加</li> <li>・APTT 延長及び PT 延長(26 週)</li> <li>・PT 短縮(52 週)及び Retic 減少</li> <li>・Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・T.Chol、リン脂質及び ALP 増加</li> <li>・GGT 増加及び Glc 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化、腫大及び単細胞壊死</li> <li>・甲状腺び慢性ろ胞上皮肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT 及び PT 延長</li> <li>・MCV 及び MCH 減少</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・GGT 増加及び Glc 減少</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞肥大</li> </ul> |
| 100mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・HDW 増加</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・TP 及び Glob 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎皮質（束状帯）脂肪空胞化</li> <li>・甲状腺び慢性ろ胞上皮肥大</li> </ul>                  |
| 25mg/kg 体重/日以下  | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

<sup>4</sup> 相対摂餌量(g/kg) = {摂餌量(g)/体重(g)} × 1,000

## (2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）

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

表29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表30に示されている。

いずれの群でも死亡例は認められなかった。

15,000 ppm 投与群の雌では、体重増加抑制傾向並びに肝絶対及び比重量の増加傾向が認められた。

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

表30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

| 投与群          | 雄  | 雌   |
|--------------|--|---|
| 15,000 ppm   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Hb 及び MCHC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ ALP、GGT、T.Chol 及び TG 増加</li> <li>・ ALT 増加 (1例)</li> <li>・ Alb 減少及び Glob 増加</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 肝、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腹水 (2例)</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成 (3例)</li> <li>・ 胆嚢炎 (1例)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 及び GGT 増加</li> <li>・ ALT 増加 (1例)</li> <li>・ Alb 減少及び Glob 増加</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 副腎比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 副腎皮質細胞肥大</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・ 胆嚢炎 (1例)</li> </ul> |
| 2,150 ppm 以上 | 2,150 ppm 以下<br>毒性所見なし   | ・ ALP 増加 (1例)   |
| 310 ppm      |  | 毒性所見なし  |

## (3) 2年間発がん性試験（ラット）

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

験が実施された。

表 31 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

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

腫瘍性病変として、250 mg/kg 体重/日投与群の最終計画殺動物の雄において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。同群の全雄動物における発生頻度 (18.4%) には有意差はみられず、前がん病変の増加も観察されなかったが、雄の Wistar ラットの背景データ（ろ胞細胞腺腫：0～14.3%、ろ胞細胞癌：0～6%）を上回っており、投与の影響と考えられた。同群の雄では肝比重量増加及び肝細胞肥大が認められ、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。したがって、250 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加は、UDPGT が誘導され[14. (1)]、甲状腺ホルモンが低下したことに対するネガティブフィードバックによる二次的な影響と考えられた。

本試験において、83 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で門脈周囲性肝細胞脂肪変性が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 27 mg/kg 体重/日（雄：27.0 mg/kg 体重/日、雌：27.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本検体は雄ラットにおいて 250 mg/kg 体重/日の用量で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた。（参照 33）

表 32 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   |
|-----------------|--|---|
| 250 mg/kg 体重/日  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 肝小葉像明瞭及び小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 慢性腎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 副腎限局性脂肪化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大及び脂肪化</li> <li>・ 肺間質性炎症</li> </ul> |
| 83 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 門脈周囲性肝細胞脂肪変性</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>  |
| 27 mg/kg 体重/日以下 | 毒性所見なし   | 毒性所見なし  |

表 33 甲状腺ろ胞細胞腺腫及びろ胞細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、\* : p<0.05

#### (4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、60、200 及び 600 mg/kg 体重/日 : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 35、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 36 に示されている。

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

腫瘍性病変として、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 mg/kg 体重/日 (雄 : 59.8 mg/kg 体重/日、雌 : 60.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本検体は雄マウスにおいて 200 mg/kg 体重/日以上の用量で肝臓に対する発がん性を有するものと考えられた。(参照 34)

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

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

表 36 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、\* :  $p \leq 0.05$

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 37 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

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

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

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

表 38 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 |              | 親：P、児：F <sub>1</sub>   |  | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>   |  |
|-----|--------------|--|--|--|--|
|     |              | 雄  | 雌  | 雄  | 雌  |
| 親動物 | 5,000 ppm    | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝、副腎、甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>副腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>副腎皮質細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離日齢遅延</li> <li>肝及び副腎比重量増加</li> <li>精巣及び精巣上体比重量増加</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝及び副腎絶対重量増加</li> <li>甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul> |
|     | 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝及び副腎比重量増加</li> <li>副腎皮質細胞肥大</li> </ul>                               |
|     | 200 ppm      | 毒性所見なし   |  |  |  |

|     |              |                |                |                 |                 |
|-----|--------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 児動物 | 5,000 ppm    | ・低体重(哺育 4 日以降) | ・低体重(哺育 4 日以降) | ・低体重(哺育 14 日以降) | ・低体重(哺育 14 日以降) |
|     | 1,000 ppm 以下 | 毒性所見なし         |                |                 |                 |

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で妊娠初期の体重増加抑制及び摂餌量並びに妊娠子宮重量の減少が、胎児で着床後胚・胎児死亡数の増加及び生存胎児数 (雌) の減少が認められた。

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児で着床後胚・胎児死亡数の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 36)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等が、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 75 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 37)

## (4) 発達神経毒性試験 (ラット)

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

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

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

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

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

### 1 3. 遺伝毒性試験

ペンチオピラド（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた小核試験並びにラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験が実施された。試験結果は表 39 に示されている。

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

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験                           | 対象                       | 処理濃度・投与量   | 結果 |
|------------------------------|--------------------------|--|----|
| <i>in vitro</i>              | DNA 修復試験<br>(参照 39)      | <i>Bacillus subtilis</i><br>(H-17、M-45 株)<br>177~22,650 µg/ディスク (-S9)<br>88.5~11,325 µg/ディスク<br>(+S9)        | 陰性 |
|                              | 復帰突然変異試験<br>(参照 38)      | <i>Salmonella typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、TA1537 株)<br>2.34~600 µg/プレート<br>(+/-S9)             | 陰性 |
|                              |                          | <i>Escherichia Coli</i><br>(WP2uvrA 株)<br>37.5~1,200 µg/プレート<br>(+/-S9)                                      | 陰性 |
|                              | 染色体異常試験<br>(参照 40)       | チャイニーズハムスター<br>肺線維芽細胞 (CHL)<br>52.4~160 µg/mL (-S9)<br>81.9~250 µg/mL (+S9)                                  | 陽性 |
|                              | 遺伝子突然<br>変異試験<br>(参照 41) | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y <i>tk</i> <sup>+/+</sup><br>3.7.2C)<br>6.18~75.0 µg/mL (-S9)<br>4.32~52.5 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo/<br/>in vitro</i> | UDS 試験<br>(参照 43)        | SD ラット<br>(一群雄 3~4 匹)<br>肝細胞<br>1,000、2,000 mg/kg 体重<br>(単回経口投与)   | 陰性 |
| <i>in vivo</i>               | 小核試験<br>(参照 42)          | BDF <sub>1</sub> マウス<br>(一群雄 5~6 匹)<br>骨髓細胞<br>500、1,000、2,000<br>mg/kg 体重<br>(24 時間間隔で 2 回経口投与)             | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物②、③、④及び⑤、主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 A-3 及



び A-13、動物及び土壌由来の A-4 並びに動物及び植物由来の A-5 及び A-11 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた腺胃及び肝臓でのコメット試験が実施された。結果は表 40 に示されている。

染色体異常試験において、代謝物 A-3 に代謝活性化系非存在下で陽性の結果が認められ、遺伝子突然変異試験において、24 時間連続処理により代謝物 A-3 及び A-5 に弱い陽性の結果が認められたが、小核試験において代謝物 A-3 及び A-5 はともに陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 44～51、66～78、86、87)

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

|                 | 代謝物及び<br>原体混在物 | 試験                       | 対象   | 処理濃度・投与量  | 結果  |
|-----------------|----------------|--------------------------|--|---|-----|
| <i>in vitro</i> | A-3<br>(代謝物)   | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 49)  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313～5,000 µg/プレー<br>ト (+/-S9)   | 陰性  |
|                 |                | 染色体異常試<br>験<br>(参照 69)   | チャイニーズハ<br>ムスター肺由来<br>線維芽細胞株<br>(CHL/IU 細胞)  | 483～1,931 µg/mL<br>(+/-S9)<br>483～1,931 µg/mL<br>(-S9)<br>989～1,931 µg/mL<br>(-S9 ; 24 時間処理)                          | 陽性  |
|                 |                | 遺伝子突然変<br>異試験<br>(参照 74) | マウスリンフォーマ<br>細胞<br>(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup><br>3.7.2C)   | 3.77～1,931 µg/mL<br>(+/-S9)<br>3.77～1,931 µg/mL<br>(-S9 ; 24 時間処理)  | 弱陽性 |
| <i>in vivo</i>  | A-3<br>(代謝物)   | 小核試験<br>(参照 78)          | BDF <sub>1</sub> マウス<br>(骨髄細胞)<br>(一群雌雄各 5<br>～7 匹)  | 雄 : 125、250、500<br>mg/kg 体重<br>雌 : 250、500、1,000<br>mg/kg 体重<br>(強制経口投与)<br>(24 時間間隔で 2 回経口投<br>与、最終投与 24 時間後に採<br>取) | 陰性  |
|                 |                | コメット試験<br>(参照 86、87)     | SD ラット<br>(腺胃及び肝臓)<br>(一群雌雄各 5<br>匹)   | 125、187.5、375 mg/kg<br>体重<br>(2 回強制経口投与)  | 陰性  |

|                 |               |                      |  |   |     |
|-----------------|---------------|----------------------|--|---|-----|
| <i>in vitro</i> | A-4<br>(代謝物)  | 復帰突然変異試験<br>(参照 50)  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2uvrA 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性  |
|                 |               | 染色体異常試験<br>(参照 68)   | チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株<br>(CHL/IU 細胞)  | 450~1,800 µg/mL (+/-S9)<br>450~1,800 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)                            | 陰性  |
|                 |               | 遺伝子突然変異試験<br>(参照 73) | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> 3.7.2C)  | 1.76~1,800 µg/mL (+/-S9)<br>1.76~1,800 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)                          | 陰性  |
| <i>in vitro</i> | A-5<br>(代謝物)  | 復帰突然変異試験<br>(参照 44)  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2uvrA 株) | 156~5,000 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性  |
|                 |               | 染色体異常試験<br>(参照 67)   | チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株<br>(V79 細胞)   | 500~2,000 µg/mL (+/-S9)<br>500~2,000 µg/mL (+/-S9)<br>500~2,000 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理) | 陰性  |
|                 |               | 遺伝子突然変異試験<br>(参照 72) | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> 3.7.2C)  | 3.79~1,941 µg/mL (+/-S9)<br>3.79~1,941 µg/mL (-S9 ; 18 及び 28 時間処理)                    | 弱陽性 |
| <i>in vivo</i>  | A-5<br>(代謝物)  | 小核試験<br>(参照 77)      | BDF <sub>1</sub> マウス<br>(骨髄細胞)<br>(一群雄 5~6 匹)  | 500、1,000、2,000 mg/kg 体重<br>(強制経口投与)<br>(24 時間間隔で 2 回経口投与、最終投与 24 時間後に採取)             | 陰性  |
| <i>in vitro</i> | A-11<br>(代謝物) | 復帰突然変異試験<br>(参照 51)  | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株)                                  | 39~1250 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性  |
|                 |               |                      | <i>E. coli</i><br>(WP2uvrA 株)  | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)   |     |

|                 |                      |   |  |  |    |
|-----------------|----------------------|---|--|--|----|
|                 |                      | 染色体異常試験<br>(参照 70)                                      | チャイニーズハムスター肺由来細胞株<br>(CHL 細胞)  | 50~200 µg/mL (+/-S9)<br>6.25~200 µg/mL (-S9 ; 20 時間処理)<br>100~200 µg/mL (+S9)                | 陰性 |
|                 |                      | 遺伝子突然変異試験<br>(参照 75)                                    | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> 3.7.2C)                                    | 25~150 µg/mL (-S9)<br>25~250 µg/mL(-S9)<br>10~80 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)<br>10~250 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vitro</i> | A-13<br>(代謝物)        | 復帰突然変異試験<br>(参照 66)                                     | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)                                      | 0.32~1,000 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性 |
|                 |                      |   | <i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  |  |    |
|                 |                      |   | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)                                      | 31.3~1,000 µg/プレート (+/-S9)   |    |
|                 |                      |   | <i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 156~1,250 µg/プレート (+/-S9)  |    |
|                 |                      | 染色体異常試験<br>(参照 71)                                      | チャイニーズハムスター肺由来細胞株<br>(CHL 細胞)  | 10~45 µg/mL (-S9)<br>60~90 µg/mL (+S9)<br>2.5~15 µg/mL (-S9 ; 20 時間処理)<br>20~75 µg/mL (+S9)  | 陰性 |
|                 | 遺伝子突然変異試験<br>(参照 76) | マウスリンフォーマ細胞<br>(L5178Y <i>Tk</i> <sup>+/+</sup> 3.7.2C) | 10~70 µg/mL (-S9)<br>10~90 µg/mL (+S9)<br>5~35 µg/mL (-S9 ; 24 時間処理)<br>10~100 µg/mL (+S9) | 陰性   |    |
| <i>in vitro</i> | (原体混在物<br>②)         | 復帰突然変異試験<br>(参照 45)                                     | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)                                      | 10~313 µg/プレート (-S9)<br>39~1,250 µg/プレート (+S9)   | 陰性 |
|                 |                      |   | <i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 39~1,250 µg/プレート (+/-S9)   |    |
|                 | (原体混在物<br>③)         | 復帰突然変異試験<br>(参照 46)                                     | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)                                      | 10~313 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性 |
|                 |                      |   | <i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)  | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9)  |    |

|  |              |                         |  |   |    |
|--|--------------|-------------------------|--|---|----|
|  | (原体混在物<br>④) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 47) | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA100,<br>TA1535,<br>TA1537 株)<br>-----<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株) | 10~313 µg/プレート<br>(+/-S9)<br>-----<br>313~5,000 µg/プレ<br>ート (+/-S9) | 陰性 |
|  | (原体混在物<br>⑤) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 48) | <i>S. typhimurium</i><br>(TA98, TA100,<br>TA1535,<br>TA1537 株)<br><i>E. coli</i><br>(WP2 <i>uvrA</i> 株)          | 156~5,000 µg/プレ<br>ート (+/-S9)                                       | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1 4. その他の試験

##### (1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

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

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

10,000 ppm 投与群で、肝比重量の増加並びに肝臓の肥大及び暗調化が認められた。肝薬物代謝酵素測定では、いずれの投与群にもペルオキシソーム酵素活性に変化はみられなかったが、10,000 ppm 投与群で PROD 及び UDPGT の上昇並びに CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 蛋白含量の増加が認められた。1,000 ppm 投与群においても、CYP2B1 及び CYP3A2 蛋白含量は増加傾向にあり、CYP4A1 蛋白含量は有意に増加した。細胞増殖活性検査では、10,000 ppm 投与群の投与 7 日後における PCNA 標識率が増加した。肝細胞間連絡蛋白測定として、肝臓の凍結切片に肝細胞間のギャップ結合蛋白であるコネクシン 32 (Cx32) の免疫染色を施し、Cx32 スポット数を計測した結果、対照群及び 10,000 ppm 投与群の間で有意差は認められなかった。病理組織学的検査では、10,000 ppm 投与群で投与 3、7 及び 14 日後の計画殺動物全例に小葉肝細胞肥大が観察され、滑面小胞体の増生が確認された。

以上の結果から、ペンチオピラドは PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導剤であること及び雄ラットに混餌投与した場合、投与初期において肝細胞の増殖活性を亢進することが示唆された。また、100 ppm 投与群では投与に関連した変化がみられなかったことから、ペンチオピラドの酵素誘導及び細胞増殖作用には閾値が存在することが確認された。(参照 52)

## (2) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験（ラット）

本試験は、ラットを用いた2年間発がん性試験[11. (3)]において甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫の増加が認められたため、ペンチオピラドの甲状腺機能への影響を評価し、投与後の回復性について検討する目的で実施された。

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

表 41 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験における平均検体摂取量

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

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

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

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

試験7及び14日目に、4,000 ppm 以上投与群における CYP 及び UDPGT 活性の有意な上昇が認められた。この上昇は回復した。

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

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

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

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

### (3) 14日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験（マウス）

マウスを用いた18か月間発がん性試験[11. (4)]において雄に肝細胞腺腫の増加が認められたことからペンチオピラドの肝ミクロソーム薬物代謝酵素誘導作用及び肝細胞増殖活性への影響を検討する目的で実施された。

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

表42 肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験における平均検体摂取量

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

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

200 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝シトクロム P450 含量、ECOD 及び PROD 活性並びに Cyp1a、Cyp2b 及び Cyp3a 含量の有意な増加が認められた。

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

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

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

### (4) 28日間免疫毒性試験（ラット）

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

表43 28日間免疫毒性試験（ラット）における平均検体摂取量

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

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

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

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

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

#### (5) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

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

表 44 28 日間免疫毒性試験 (マウス) における平均検体摂取量

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

臓器重量検査において、250 mg/kg 体重/日以上投与群において肝補正重量<sup>5</sup>の有意な増加が認められた。病理組織学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群に赤脾髄における軽度の髄外造血の発現及び動脈周囲リンパ鞘における細胞数増加の頻度が上昇した。

免疫学的検査においては、1,000 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して脾臓当たりの PFC 数及び脾臓細胞数  $10^6$  個当たりの PFC 数の有意な減少が認められ、抗原に対する特異抗体の産生能の低下が考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で赤脾髄における軽度の髄外造血の発現等が認められたことから一般毒性に対する無毒性量は、250 mg/kg 体重/日 (301 mg/kg 体重/日) であり、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓当たりの PFC 数の減少等が認められたことから、免疫毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重/日 (301 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

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

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ペンチオピラド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（なつみかん、にら等）の成績等が新たに提出された。

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

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

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

ペンチオピラド並びに代謝物 A-3、A-5 及び A-11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内での最大残留値は、ペンチオピラドで 14.8 mg/kg（にら）、代謝物 A-3 で 0.05 mg/kg（おうとう果実）、A-5 で 0.11 mg/kg（キャベツ）及び A-11 で 0.11 mg/kg（ぶどう果実）であった。海外でのペンチオピラドの最大残留値は 30 mg/kg（からしな）であった。

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

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本試験評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

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

各試験における無毒性量等は表 45 に示されている。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 8.10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.081 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。



|              |                  |
|--------------|------------------|
| ADI          | 0.081 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性試験           |
| (動物種)        | イヌ               |
| (期間)         | 1 年間             |
| (投与方法)       | 混餌               |
| (無毒性量)       | 8.10 mg/kg 体重/日  |
| (安全係数)       | 100              |

表 45 各試験における無毒性量等

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

|     |             |  |                       |                        |  |
|-----|-------------|--|-----------------------|------------------------|--|
|     | 発達神経毒性試験    | 0、100、250、500  | 母動物：100<br>児動物：100    | 母動物：250<br>児動物：250     | 母動物：摂餌量低下<br>児動物：肛門周囲部の汚れ<br><br>(発達神経毒性は認められない) |
|     | 免疫毒性試験      | 0、45、175、700<br>雄：0、46、178、710                                       | 一般毒性：178<br>免疫毒性：710  | 一般毒性：710<br>免疫毒性：-     | 一般毒性：体重減少等<br><br>(免疫毒性は認められない)                  |
| マウス | 90日間亜急性毒性試験 | 0、30、100、300、1,000<br>雄：0、29.5、100、299、997<br>雌：0、30.7、102、306、1,030 | 雄：100<br>雌：102        | 雄：299<br>雌：306         | 雌雄：肝比重量増加  |
|     | 18か月間発がん性試験 | 0、20、60、200、600<br>雄：0、19.9、59.8、200、602<br>雌：0、20.0、60.3、201、604    | 雄：59.8<br>雌：60.3      | 雄：200<br>雌：201         | 雌雄：甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等<br><br>(雄：肝細胞腺腫増加)               |
|     | 免疫毒性試験      | 0、62.5、250、1,000<br>雄：0、74.9、301、1,140                               | 一般毒性：74.9<br>免疫毒性：301 | 一般毒性：301<br>免疫毒性：1,140 | 一般毒性：肝重量増加等<br>免疫毒性：PFC/脾臓の減少等                   |
| イヌ  | 90日間亜急性毒性試験 | 0、300、3,000、30,000 ppm<br>雄：0、8.01、76.7、811<br>雌：0、8.18、80.9、864     | 雄：76.7<br>雌：80.9      | 雄：811<br>雌：864         | 雌雄：肝絶対及び比重量増加等                                   |
|     | 1年間慢性毒性試験   | 0、310、2,150、15,000 ppm<br>雄：0、7.91、54.4、461<br>雌：0、8.10、56.6、445     | 雄：54.4<br>雌：8.10      | 雄：461<br>雌：56.6        | 雄：体重増加抑制等<br>雌：ALP増加                             |
| ウサギ | 発生毒性試験      | 0、25、75、225  | 母動物：75<br>胎児：75       | 母動物：225<br>胎児：225      | 母動物：流産等<br>胎児：低体重<br><br>(催奇形性は認められない)           |

-：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

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

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

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

<別紙2：検査値等略称>

| 略称               | 名称   |
|------------------|--|
| A/G 比            | アルブミン/グロブリン比                                       |
| ai               | 有効成分量 (active ingredient)                          |
| Alb              | アルブミン  |
| ALP              | アルカリホスファターゼ  |
| ALT              | アラニンアミノトランスフェラーゼ<br>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ) |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                   |
| AUC              | 薬物濃度曲線下面積  |
| BrdU             | 5-ブロモ-2-デオキシウリジン                                   |
| CF               | クロフィブレート   |
| C <sub>max</sub> | 最高濃度   |
| CMC              | カルボキシメチルセルロース                                      |
| CYP              | チトクローム P-450                                       |
| Cys (cys)        | システイン  |
| ECOD             | エトキシマリンO-脱アルキル化酵素                                  |
| FOB              | 機能観察総合検査   |
| GGT              | γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) )     |
| Glc              | グルコース (血糖)   |
| Glob             | グロブリン  |
| Glu              | グルタミン酸   |
| Gly              | グリシン   |
| GSH              | グルタチオン   |
| Hb               | ヘモグロビン (血色素量)                                      |
| Ht               | ヘマトクリット値   |
| HDW              | ヘモグロビン濃度分布幅  |
| LC <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 半数致死量  |
| MCH              | 平均赤血球血色素量  |
| MCHC             | 平均赤血球血色素濃度   |
| MCV              | 平均赤血球容積  |
| PB               | フェノバルビタール  |
| PCNA             | 増殖性細胞核抗原   |
| PFC              | plaque-forming cell                                |
| PHI              | 最終使用から収穫までの日数                                      |
| PLT              | 血小板数   |
| PROD             | ペントキシシレゾルフィン O-デアキラーゼ (～デペンチラーゼ)                   |
| PT               | プロトロンビン時間  |
| RBC              | 赤血球数   |
| T <sub>1/2</sub> | 消失半減期  |

|                  |                                    |
|------------------|------------------------------------|
| T <sub>4</sub>   | サイロキシン                             |
| TAR              | 総投与（処理）放射能                         |
| T.Bil            | 総ビリルビン                             |
| T.Chol           | 総コレステロール                           |
| TG               | トリグリセリド                            |
| T <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                           |
| TP               | 総蛋白質                               |
| TRR              | 総残留放射能                             |
| TSH              | 甲状腺刺激ホルモン                          |
| UDPGT            | ビリルビン抱合酵素（ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ） |
| UDS              | 不定期 DNA 合成                         |
| WBC              | 白血球数                               |



<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

| 作物名<br>実施年度                     | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha)                                  | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |         |       |         |       |          |       |
|---------------------------------|---------------|--|---------------|------------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                                 |               |  |               |            | ベンチオピラド     |       | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|                                 |               |  |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
| キャベツ<br>(葉球)<br>2004-2005<br>年度 | 2             | 200～<br>220  | 3             | 1          | 0.22        | 0.13  | <0.02   | <0.02 | 0.05    | 0.03* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.09        | 0.06  | <0.02   | <0.02 | 0.05    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.07        | 0.04  | 0.02    | 0.02* | 0.07    | 0.04* | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.02        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 | 2             | 150～<br>200  | 4             | 1          | 0.13        | 0.08  | <0.02   | <0.02 | 0.09    | 0.05* | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.03        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04  | 0.02     | 0.02* |
|                                 |               |  |               | 7          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.07    | 0.04* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 14         | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.11    | 0.06  | <0.02    | <0.02 |
| ブロッコリー<br>(露地(花蕾))<br>2010年度    | 2             | 240～<br>281  | 3             | 1          | 1.20        | 1.09  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.91        | 0.87  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.91        | 0.88  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 1          | 3.17        | 2.93  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.33        | 0.28  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.28        | 0.22  |         |       |         |       |          |       |
| レタス<br>(施設(茎葉))<br>2004年度       | 2             | 200～<br>202  | 3             | 1          | 1.46        | 0.66  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.28        | 0.10* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.05        | 0.03  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.20        | 0.10* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| リーフレタス<br>(施設(茎葉))<br>2004年度    | 2             | 200 又は<br>50～150                                     | 3             | 1          | 13.8        | 9.74  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 3          | 7.87        | 6.32  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 1.79        | 1.16  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.83        | 0.45  |         |       |         |       |          |       |
| サラダ菜<br>(施設(茎葉))<br>2006年度      | 2             | 200 又は<br>30～100                                     | 3             | 1          | 12.8        | 7.19  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 3          | 13.1        | 7.06  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 4.52        | 2.51  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.68        | 0.39  |         |       |         |       |          |       |
| たまねぎ<br>(鱗茎)<br>2005年度          | 2             | 200～<br>300  | 4             | 1          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 3          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 7          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 13-14      | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
| ねぎ<br>(茎葉)<br>2008年度            | 2             | 2回目まで<br>2,000<br>株元灌注<br>3回目から<br>150～<br>200<br>散布 | 4             | 1          | 1.05        | 0.57  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.21        | 0.14  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.08        | 0.05* |         |       |         |       |          |       |
| にら<br>(施設(茎葉))<br>2010年度        | 2             | 200～<br>300  | 1             | 7          | 12.6        | 12.6  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 14         | 14.2        | 14.2  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 21         | 10.7        | 10.6  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 7          | 4.08        | 4.04  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 14         | 3.35        | 3.34  |         |       |         |       |          |       |
|                                 |               |  |               | 21         | 2.07        | 2.01  |         |       |         |       |          |       |

| 作物名<br>実施年度                 | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |         |       |         |       |          |       |
|-----------------------------|---------------|---------------------|---------------|------------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|                             |               |                     |               |            | ベンチオピラド     |       | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|                             |               |                     |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
|                             |               |                     |               | 7          | 12.5        | 12.4  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 14         | 14.8        | 14.7  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 21         | 11.2        | 11.1  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | 4.23        | 4.22  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 14         | 3.07        | 3.06  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 21         | 2.76        | 2.74  |         |       |         |       |          |       |
| はなごら<br>(施設)(花茎)<br>2010年度  | 2             | 200                 | 2             | 1          | 1.67        | 1.67  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.83        | 0.82  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.21        | 0.20  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 1          | 1.97        | 1.96  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | 1.51        | 1.50  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.90        | 0.90  |         |       |         |       |          |       |
| アスパラガス<br>(施設)(茎)<br>2007年度 | 2             | 300                 | 4             | 1          | 0.06        | 0.04* |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 14         | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
| トマト<br>(施設)(果実)<br>2004年度   | 2             | 200~<br>225         | 3             | 1          | 0.49        | 0.34  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.58        | 0.30  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.41        | 0.27  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 14         | 0.16        | 0.12  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.03* | <0.02    | <0.02 |
| ミニトマト<br>(施設)(果実)<br>2006年度 | 2             | 200~<br>250         | 3             | 1          | 0.86        | 0.75  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.80        | 0.66  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.62        | 0.56  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 14         | 0.50        | 0.41  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 1          | 0.42        | 0.36  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.39        | 0.32  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.27        | 0.27  |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 14         | 0.27        | 0.22  |         |       |         |       |          |       |
| ピーマン<br>(施設)(果実)<br>2005年度  | 2             | 150~<br>200         | 5             | 1          | 1.00        | 0.88  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.78        | 0.61  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.42        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |
| ピーマン<br>(施設)(果実)<br>2012年度  | 2             | 1 L/株               | 3             | 1          | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 3          | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
|                             |               |                     |               | 7          | <0.01       | <0.01 |         |       |         |       |          |       |
| ナス<br>(施設)(果実)<br>2004年度    | 2             | 202~<br>250         | 3             | 1          | 0.47        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.43        | 0.28  | <0.02   | <0.02 | 0.04    | 0.03  | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.16        | 0.06  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02  | <0.02    | <0.02 |
| きゅうり<br>(施設)(果実)<br>2004年度  | 2             | 150~<br>225         | 5             | 1          | 0.17        | 0.16  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 3          | 0.12        | 0.10  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                             |               |                     |               | 7          | 0.02        | 0.02  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |

| 作物名<br>実施年度                       | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |       |         |       |         |       |          |       |       |
|-----------------------------------|---------------|---------------------|---------------|------------|-------------|-------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|-------|
|                                   |               |                     |               |            | ベンチオピラド     |       | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |       |
|                                   |               |                     |               |            | 最高値         | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |       |
| すいか<br>(施設)(果実)<br>2007年度         | 2             | 200~<br>300         | 5             | 1          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.01        | 0.01* | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| メロン<br>(施設)(無袋)<br>(果実)<br>2004年度 | 2             | 250~<br>300         | 5             | 1          | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.01        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 14         | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
| みかん<br>(施設)(果肉)<br>2008年度         | 2             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 0.07        | 0.05  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.17        | 0.06  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.07        | 0.03  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.1         | 0.04  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| みかん<br>(施設)(果皮)<br>2008年度         | 2             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 9.23        | 6.36  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 9.28        | 6.86  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 8.07        | 5.28  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 6.95        | 4.73  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| なつみかん<br>(果実全体)<br>2007年度         | 1             | 720                 | 3             | 1          | 0.59        | 0.47  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.46        | 0.40  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.44        | 0.40  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.26        | 0.24  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| なつみかん<br>(果実全体)<br>2009年度         | 1             | 700                 | 3             | 1          | 0.52        | 0.48  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.13        | 0.13  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.18        | 0.16  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               |            |             |       |         |       |         |       |          |       |       |
| すだち<br>(果実)<br>2007年度             | 1             | 500                 | 3             | 1          | 0.91        | 0.91  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.54        | 0.54  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.36        | 0.36  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.54        | 0.54  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| かぼす<br>(果実)<br>2007年度             | 1             | 550                 | 3             | 1          | 1.33        | 1.33  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.65        | 0.64  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.02        | 0.02  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.95        | 0.94  | /       | /     | /       | /     | /        | /     | /     |
| りんご<br>(無袋)(果実)<br>2004年度         | 2             | 600                 | 3             | 1          | 0.64        | 0.60  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.61        | 0.46  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.46        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.29        | 0.22  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 | <0.02 |
| なし<br>(無袋)(果実)<br>2004年度          | 2             | 350~<br>450         | 3             | 1          | 1.26        | 0.98  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | 0.03     | 0.02* |       |
|                                   |               |                     |               | 3          | 1.24        | 1.09  | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | 0.04     | 0.03* |       |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.87        | 0.77  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | 0.04     | 0.03* |       |
|                                   |               |                     |               | 13-14      | 0.50        | 0.32  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | 0.06     | 0.04* |       |
| もも<br>(無袋)(果肉)<br>2005年度          | 2             | 400~<br>600         | 3             | 1          | 0.04        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |       |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.05        | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |       |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.05        | 0.02  | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | 0.02     | 0.02* |       |
|                                   |               |                     |               | 14         | 0.02        | 0.01* | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |       |

| 作物名<br>実施年度                              | 試験<br>ほ場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(日) | 残留値 (mg/kg) |      |         |       |         |       |          |       |
|--|---------------|---------------------|---------------|------------|-------------|------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|
|  |               |                     |               |            | ベンチオピラド     |      | 代謝物 A-3 |       | 代謝物 A-5 |       | 代謝物 A-11 |       |
|  |               |                     |               |            | 最高値         | 平均値  | 最高値     | 平均値   | 最高値     | 平均値   | 最高値      | 平均値   |
| もも<br>(無袋)果実<br>2005年度                   | 2             | 400～<br>600         | 3             | 1          | 10.9        | 6.26 | <0.05   | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.15     | 0.10  |
|  |               |                     |               | 3          | 12.4        | 6.26 | <0.05   | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.19     | 0.10  |
|  |               |                     |               | 7          | 8.94        | 4.86 | 0.05    | 0.04* | 0.07    | 0.04* | 0.27     | 0.16  |
|  |               |                     |               | 14         | 3.69        | 2.50 | <0.05   | 0.04* | 0.08    | 0.04* | 0.19     | 0.13  |
| ネクタリン<br>(果実)<br>2007年度                  | 2             | 430～<br>500         | 3             | 1          | 0.94        | 0.85 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 0.83        | 0.65 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 0.48        | 0.45 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 0.4         | 0.28 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 21         | 0.15        | 0.13 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| すもも<br>(果実)<br>2007年度                    | 2             | 400                 | 3             | 1          | 0.09        | 0.09 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 0.07        | 0.06 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 0.05        | 0.05 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 0.05        | 0.05 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     | 21            | 0.03       | 0.03        | /    | /       | /     | /       | /     | /        |       |
|  |               |                     | 3             | 1          | 0.24        | 0.24 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 0.19        | 0.19 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 0.24        | 0.24 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| 14                                       | 0.03          | 0.03                |               | /          | /           | /    | /       | /     | /       |       |          |       |
| 21                                       | <0.01         | <0.01               | /             | /          | /           | /    | /       | /     |         |       |          |       |
| うめ<br>(果実)<br>2007年度                     | 2             | 400～<br>500         | 3             | 1          | 3.93        | 3.58 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 1.35        | 1.23 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 1.58        | 1.15 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 1.04        | 0.95 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     | 3             | 1          | 1.59        | 1.39 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 1.31        | 0.99 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 1.34        | 1.12 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 0.23        | 0.21 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| おうとう<br>(施設)果実<br>2005年度                 | 2             | 400～<br>500         | 3             | 1          | 2.20        | 1.60 | 0.03    | 0.02* | <0.02   | <0.02 | 0.06     | 0.05  |
|  |               |                     |               | 3          | 2.19        | 1.51 | 0.03    | 0.02* | 0.03    | 0.02* | 0.07     | 0.06  |
|  |               |                     |               | 7          | 1.63        | 1.40 | 0.03    | 0.02  | 0.03    | 0.02* | 0.07     | 0.06  |
|  |               |                     |               | 14         | 1.86        | 1.36 | 0.05    | 0.04* | 0.05    | 0.03* | 0.06     | 0.04  |
| イチゴ<br>(施設)果実<br>2004年度                  | 2             | 200                 | 3             | 1          | 0.90        | 0.79 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 3          | 0.70        | 0.64 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 7          | 0.44        | 0.40 | <0.02   | <0.02 | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
|  |               |                     |               | 14         | 0.31        | 0.20 | 0.02    | 0.02* | <0.02   | <0.02 | <0.02    | <0.02 |
| ブドウ<br>(施設)<br>(無袋傘かけ)<br>(果実)<br>2004年度 | 2             | 300～<br>500         | 3             | 7          | 3.57        | 2.17 | 0.03    | 0.02* | 0.04    | 0.03* | 0.05     | 0.03  |
|  |               |                     |               | 14         | 3.77        | 2.26 | 0.03    | 0.02* | 0.05    | 0.03* | 0.08     | 0.05  |
|  |               |                     |               | 21         | 3.68        | 2.07 | 0.03    | 0.02* | 0.03    | 0.02* | 0.11     | 0.08  |
| かき<br>(果実)<br>2008年度                     | 2             | 400                 | 3             | 1          | 1.21        | 0.64 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 3          | 0.73        | 0.5  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 7          | 0.66        | 0.34 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|  |               |                     |               | 14         | 0.52        | 0.29 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |

注)・散布には水和剤を使用した。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

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

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

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

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



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

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

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

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

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

注)

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

<別紙5：推定摂取量>

| 作物名             | 残留値<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重：55.1 kg) |                | 小児<br>(体重：16.5 kg) |                | 妊婦<br>(体重：58.5 kg) |                | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重：56.1 kg) |                |
|-----------------|----------------|----------------------|----------------|--------------------|----------------|--------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|                 |                | ff<br>(g/人日)         | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)       | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)       | 摂取量<br>(μg/人日) | ff<br>(g/人日)                | 摂取量<br>(μg/人日) |
| キャベツ            | 0.13           | 24.1                 | 3.13           | 11.6               | 1.51           | 19.0               | 2.47           | 23.8                        | 3.09           |
| ブロッコリー          | 2.97           | 5.2                  | 15.4           | 3.3                | 9.80           | 5.5                | 16.3           | 5.7                         | 16.9           |
| レタス             | 9.74           | 9.6                  | 93.5           | 4.4                | 42.9           | 11.4               | 111            | 9.2                         | 89.6           |
| たまねぎ            | 0.01           | 31.2                 | 0.31           | 22.6               | 0.23           | 35.3               | 0.35           | 27.8                        | 0.28           |
| ねぎ              | 0.57           | 9.4                  | 5.36           | 3.7                | 2.11           | 6.8                | 3.88           | 10.7                        | 6.10           |
| にら              | 14.7           | 2.0                  | 29.4           | 0.9                | 13.2           | 1.8                | 26.5           | 2.1                         | 30.9           |
| アスパラガス          | 0.04           | 1.7                  | 0.07           | 0.7                | 0.03           | 1.0                | 0.04           | 2.5                         | 0.10           |
| トマト             | 0.75           | 32.1                 | 24.1           | 19.0               | 14.3           | 32.0               | 24.0           | 36.6                        | 27.5           |
| ピーマン            | 0.88           | 4.8                  | 4.22           | 2.2                | 1.94           | 7.6                | 6.69           | 4.9                         | 4.31           |
| ナス              | 0.33           | 12.0                 | 3.96           | 2.1                | 0.69           | 10.0               | 3.3            | 17.1                        | 5.64           |
| きゅうり            | 0.16           | 20.7                 | 3.31           | 9.6                | 1.54           | 14.2               | 2.27           | 25.6                        | 4.10           |
| すいか             | 0.01           | 7.6                  | 0.08           | 5.5                | 0.06           | 14.4               | 0.14           | 11.3                        | 0.11           |
| メロン類            | 0.01           | 3.5                  | 0.04           | 2.7                | 0.03           | 4.40               | 0.04           | 4.2                         | 0.04           |
| みかん(果肉)         | 0.06           | 17.8                 | 1.07           | 16.4               | 0.98           | 0.6                | 0.04           | 26.2                        | 1.57           |
| なつみかん<br>(果実全体) | 0.48           | 1.3                  | 0.62           | 0.7                | 0.34           | 4.8                | 2.30           | 2.1                         | 1.01           |
| その他か<br>んきつ類    | 1.33           | 5.9                  | 7.85           | 2.7                | 3.59           | 2.5                | 3.33           | 9.5                         | 12.6           |
| りんご             | 0.60           | 24.2                 | 14.5           | 30.9               | 18.5           | 18.8               | 11.3           | 32.4                        | 19.4           |
| 日本なし            | 1.09           | 6.4                  | 6.98           | 3.4                | 3.71           | 9.1                | 9.92           | 7.8                         | 8.50           |
| もも              | 0.02           | 3.4                  | 0.07           | 3.7                | 0.07           | 5.3                | 0.11           | 4.4                         | 0.09           |
| ネクタリン           | 0.85           | 0.1                  | 0.09           | 0.1                | 0.09           | 0.1                | 0.09           | 0.1                         | 0.09           |
| すもも             | 0.24           | 1.1                  | 0.26           | 0.7                | 0.17           | 0.6                | 0.14           | 1.1                         | 0.26           |
| うめ              | 3.26           | 1.4                  | 4.56           | 0.3                | 0.98           | 0.6                | 1.96           | 1.8                         | 5.87           |
| おうとう            | 1.60           | 0.4                  | 0.64           | 0.7                | 1.12           | 0.1                | 0.16           | 0.3                         | 0.48           |
| イチゴ             | 0.79           | 5.4                  | 4.27           | 7.8                | 6.16           | 5.2                | 4.11           | 5.9                         | 4.66           |
| ブドウ             | 2.26           | 8.7                  | 19.7           | 8.2                | 18.5           | 20.2               | 45.7           | 9.0                         | 20.3           |
| かき              | 0.64           | 9.9                  | 6.34           | 1.7                | 1.09           | 3.9                | 2.50           | 18.2                        | 11.7           |
| みかんの皮           | 6.86           | 0.1                  | 0.69           | 0.1                | 0.69           | 0.1                | 0.69           | 0.1                         | 0.69           |
| 合計              |                |                      | 251            |                    | 144            |                    | 279            |                             | 276            |

注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、ペンチオピラドの最大値を用いた(参照 別紙3)。

・ff: 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照94)の結果に基づく農産物摂取量(μg/人日)

・摂取量: 残留値及び農産物残留量から求めたペンチオピラドの推定摂取量(μg/人日)

- ・レタスについては、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち残留値の高いリーフレタスの値、トマトについては、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値、その他かんきつ類については、すだち及びかぼすのうち残留値の高いかぼすの値を用いた。

<参照>

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



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

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

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

- 77 代謝分解物（動物、植物）A-5 PCA のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 78 代謝分解物（動物、植物、土壌）A-3 PAM のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 79 ラット胆汁中代謝物の同定試験（GLP 対応）：Pacific Biolabs（米国）、PTRL West Inc.（米国）、2009 年、未公表
- 80 ラットを用いた複数回投与代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences LLC（米国）、2009 年、未公表
- 81 ペンチオピラドの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2008 年、未公表
- 82 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 8 号）
- 83 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 5 月 10 日付け府食第 493 号）
- 84 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年 5 月 15 日付け厚生労働省告示第 170 号）
- 85 食品健康影響評価について（平成 25 年 1 月 30 日付け平成 25 年厚生労働省発食安 0130 第 5 号）
- 86 農薬抄録ペンチオピラド（殺菌剤）（平成 24 年 7 月 30 日改訂）：三井化学アグロ株式会社、2012 年、一部公表
- 87 ペンチオピラド代謝物毒性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012 年、未公表
- 88 作物残留試験成績：三井化学アグロ株式会社、2012 年、未公表
- 89 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 25 年 4 月 22 日付け府食第 321 号）
- 90 食品健康影響評価について（平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 6 号）
- 91 農薬抄録ペンチオピラド（殺菌剤）：三井化学アグロ株式会社、2013 年 10 月 3 日改訂、一部公表予定
- 92 ペンチオピラド 作物残留試験（なつみかん、すだち、かぼす、にら、うめ）：三井化学アグロ株式会社、2011 年、未公表
- 93 ペンチオピラド 作物残留試験（ブロッコリー）：三井化学アグロ株式会社、2011 年、未公表
- 94 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）