

ペンチオピラドに係る食品健康影響評価に関する審議結果について（案）

平成 19 年 5 月 22 日付け厚生労働省発食安第 0522003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたペンチオピラドに係る食品健康影響評価について、農薬専門調査会において審議を行った結果は下記のとおりである。

なお、各種試験結果概要及び評価結果をまとめた評価書（案）を添付する。

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。

(案)

農薬評価書

ペンチオピラド

2007年8月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・ 目次	1
・ 審議の経緯.....	3
・ 食品安全委員会委員名簿.....	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
・ 要約	4
. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
. 試験結果概要.....	6
1. 動物体内運命試験(ラット).....	6
(1) 薬物動態.....	6
(2) 排泄.....	6
(3) 胆汁排泄.....	7
(4) 体内分布.....	7
(5) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験	11
(1) ブドウ.....	11
(2) トマト.....	12
(3) キャベツ.....	13
3. 土壌中運命試験	13
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	13
(2) 土壌吸着試験	14
4. 水中運命試験.....	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水).....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	15
7. 一般薬理試験.....	15
8. 急性毒性試験.....	16
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	17
10. 亜急性毒性試験.....	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	18

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	19
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	20
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	20
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	21
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	22
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	23
12. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	25
(2) 発生毒性試験(ラット)	26
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	26
13. 遺伝毒性試験	26
14. その他の試験	28
(1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験	28
. 総合評価	30
・ 別紙 1: 代謝物/分解物等略称	34
・ 別紙 2: 検査値等略称	35
・ 別紙 3: 作物残留試験成績	36
・ 別紙 4: 推定摂取量	38
・ 参照	39

< 審議の経緯 >

- 2007年 5月 15日 農林水産省より厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定
依頼（新規：キャベツ、レタス及びたまねぎ）
2007年 5月 22日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価につ
いて要請（厚生労働省発食安第0522003号）同接受（参照1~53）
2007年 5月 24日 食品安全委員会第191回会合（要請事項説明）（参照54）
2007年 7月 4日 農薬専門調査会総合評価第一部会第13回会合（参照55）
2007年 8月 1日 農薬専門調査会幹事会第24回会合（参照56）
2007年 8月 23日 食品安全委員会第203回会合（報告）

< 食品安全委員会委員名簿 >

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 >

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 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎*	若栗 忍

*：2007年6月30日まで

**：2007年7月1日から

要 約

ピラゾール系殺菌剤である「ペンチオピラド」(IUPAC : (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)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド)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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(ブドウ、トマト及びキャベツ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、ペンチオピラド投与による影響は主に肝臓及び甲状腺に認められた。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、ラットで甲状腺濾胞細胞腺腫、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当り閾値を設定することは可能であると考えられた。

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

．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：penthioapyrad

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

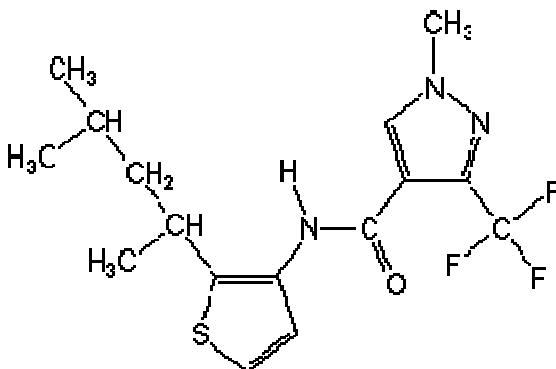
4．分子式

C₁₆H₂₀F₃N₃OS

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病害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。

三井化学株式会社より農薬取締法に基づく登録申請（新規：キャベツ、レタス、たまねぎ等）がなされ、参照 1~52 の資料が提出されている。

・試験結果概要

各種運命試験（II. 1~4）は、ペンチオピラドのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（pyr- ^{14}C -ペンチオピラド）及びチオフェン環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（thi- ^{14}C -ペンチオピラド）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ペンチオピラドに換算した。代謝物/分解物等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（ラット）

（1）薬物動態

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に pyr- ^{14}C -ペンチオピラド及び thi- ^{14}C -ペンチオピラドを低用量及び高用量（10 及び 100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

低用量投与群における血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は、雌雄とも 0.4~0.5 時間で、最高濃度（ C_{\max} ）は pyr- ^{14}C -ペンチオピラドで 1.6~3.3 $\mu\text{g/g}$ 、thi- ^{14}C -ペンチオピラドで 1.5~3.4 $\mu\text{g/g}$ であった。一相性の減衰を示し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は pyr- ^{14}C -ペンチオピラドで 13.6~15.0 時間、thi- ^{14}C -ペンチオピラドで 14.1~20.0 時間であった。

高用量投与群における T_{\max} は低用量群と比較すると長く、雌雄とも 1.0~1.3 時間で、 C_{\max} は pyr- ^{14}C -ペンチオピラドで 15.2~28.4 $\mu\text{g/g}$ 、thi- ^{14}C -ペンチオピラドで 14.3~31.9 $\mu\text{g/g}$ であった。一相性の減衰を示し、 $T_{1/2}$ は pyr- ^{14}C -ペンチオピラドで 16.1~16.8 時間、thi- ^{14}C -ペンチオピラドで 17.7~21.4 時間であった。雌雄を比較すると、雌の血漿中濃度の方がやや高かった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量	pyr- ^{14}C -ペンチオピラド				thi- ^{14}C -ペンチオピラド			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} （時間）	0.4	0.4	1.1	1.3	0.5	0.4	1.0	1.3
C_{\max} （ $\mu\text{g/g}$ ）	1.6	3.3	15.2	28.4	1.5	3.4	14.3	31.9
$T_{1/2}$ （時間）	15.0	13.6	16.1	16.8	20.0	14.1	21.4	17.7

（2）排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に pyr- ^{14}C -ペンチオピラド及び thi- ^{14}C -ペンチオピラドを低用量及び高用量（10 及び 100 mg/kg 体重）で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の糞及び尿中排泄率は表 2 に示されている。

低用量投与群では、投与後 96 時間で総投与放射能（TAR）の 91.5~93.2%が糞尿中に排泄され、このうち糞中には 69.6~79.0%TAR、尿中には 13.3~23.6%TAR が排泄された。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。

高用量投与群では、投与後 96 時間で 91.1~94.7%TAR が糞尿中に排泄され、このうち糞中には 72.3~84.3%TAR、尿中には 9.0~20.9%TAR が排泄された。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。

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

表 2 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	pyr- ¹⁴ C-ペンチオピラド								Thi- ¹⁴ C-ペンチオピラド							
	低用量				高用量				低用量				高用量			
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。

(3) 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット(一群雌雄各 4 匹)に pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを低用量及び高用量(10 及び 100 mg/kg 体重)で単回経口投与し、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 72 時間での胆汁排泄は、低用量投与群の雄で 66.6~70.9%TAR、雌で 65.7~74.3%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なかった。(参照 2)

表 3 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	pyr- ¹⁴ C-ペンチオピラド				thi- ¹⁴ C-ペンチオピラド			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
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*	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

*: ケージ洗浄液を含む。

(4) 体内分布

Wistar ラット(一群雌雄各 3 匹)に pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを低用量及び高用量(10 及び 100 mg/kg 体重)で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

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 時間後には殆どの組織中濃度が血漿中濃度と同等かそれ以下となった。この中で最も濃度が高い組織は肝臓及び血球であった。性別また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。体内分布試験では、投与量にかかわらず、血漿中 $T_{1/2}$ は 11.6~17.8 時間の範囲であり、消失速度は一次反応に従った。(参照 2)

表 4 主要組織の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	性別	投与 1 時間後	投与 72 時間後
pyr- ¹⁴ C-ペンチオピラド	低用量	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)
	高用量	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- ¹⁴ C-ペンチオピラド	低用量	雄	腸管(51.3) 腸内容物(42.1) 胃(30.0) 肝(15.4) 膀胱(12.6) 胃内容物(8.54) 副腎(6.10) リンパ腺(2.98) 脂肪(2.23) 血漿(1.39)	肝(0.32) 血球(0.24) 全血(0.14) 腎(0.09) 腸内容物(0.08) 肺(0.06) 骨(0.05) 脾(0.05) 腸管(0.05) 副腎(0.05) 胃(0.05) 甲状腺(0.05) リンパ腺(0.04) 心(0.04) 膀胱(0.04) 血漿(0.04)
		雌	腸内容物(42.1) 腸管(35.5) 肝(21.6) 胃(13.7) 膀胱(9.55) 腎(6.48) リンパ腺(4.60) 胃内容物(4.50) 脂肪(3.88) 血漿(3.04)	血球(0.30) 肝(0.29) 腸内容物(0.17) 全血(0.17) 卵巣(0.11) 腎(0.11) 肺(0.09) 腸管(0.08) 甲状腺(0.07) 副腎(0.07) 脾(0.07) 心(0.06) 骨(0.06) 胃(0.05) リンパ腺(0.05) 血漿(0.05)
	高用量	雄	胃(555) 腸管(339) 腸内容物(238) 胃内容物(217) 肝(142) 脂肪(61.2) リンパ腺(44.3) 膀胱(32.2) 腎(25.7) 副腎(14.2) 血漿(11.7)	肝(3.62) 血球(3.01) 全血(1.83) 腎(1.00) 血漿(0.79)
		雌	胃(755) 腸内容物(284) 胃内容物(259) 腸管(244) 肝(165) リン	血球(3.58) 肝(2.82) 全血(1.68) 腎(1.02) 肺(0.82) 脾(0.68)

			膵(97.8) 脂肪(80.0) 副腎(63.9) 腎(61.7) 卵巣(53.6) 膵(44.5) 血漿(36.5)	心(0.66) 副腎(0.65) 血漿(0.64)
--	--	--	---	---------------------------

(5) 代謝物同定・定量

pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを用いた排泄試験 [1.(2)] で得られた Wistar ラットの投与後 24 時間の尿及び投与後 48 時間の糞、pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを用いた胆汁排泄試験 [1.(3)] で得られた Wistar ラットの投与後 24 時間の胆汁、pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを用いた体内分布試験 [1.(4)] で得られた Wistar 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 5 に示されている。

尿中では親化合物はほとんど検出されなかった。代謝物として、ピラゾール環を持つ A-2、A-3、A-4、A-5 等が pyr-¹⁴C-ペンチオピラド投与群でみられたが、いずれも 10%TAR 未満であった。両標識体投与群における共通の代謝物として A-6、A-7、A-8 等がみられたが、これらも微量であった。

糞中では主要代謝物として 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 が 2.1~9.9%TAR、 が 2.7~8.5%TAR 検出された。

血球、血漿及び肝臓中では、糞・尿中でみられた主要代謝物が検出された。

代謝経路としては、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と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や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 5 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- ¹⁴ C- ペンチオピラド	低用量	雄	尿	0.01	A-5(2.1)、A-9+A-10(1.1)、A-2(0.95)、A-3(0.9)、A-8(0.7)、A-6(0.4)、A-7(0.2)、その他 ¹⁾ (1.04)
			糞	8.06	A-8(9.8)、A-6(8.4)、A-3(6.6)、A-9+A-10(5.7)、B-2(3.31)、A-11(3.0)、A-5(2.5)、A-2(2.2)、A-14(2.1)、A-13(1.7)、A-4(1.3)、B-3(1.1)、その他 ¹⁾ (7.9)
		雌	尿	<0.005	A-9+A-10(3.1)、A-8(2.5)、A-6(2.4)、A-5(2.2)、A-3(1.5)、A-2(1.3)、A-7(0.3)、その他 ¹⁾ (3.8)
			糞	3.11	A-6(12.5)、A-7(9.0)、B-3(7.1)、A-3(4.9)、A-9+A-10(3.9)、A-8(3.6)、A-11(2.2)、A-14(2.0)、B-2(1.6)、A-13(1.5)、A-5(0.8)、A-2(0.2)、A-4(0.2)、その他 ¹⁾ (5.5)
高用量	雄	尿	<0.005	A-5(1.8)、A-2(1.5)、A-3(1.2)、A-9+A-10(1.2)、A-4(0.5)、A-8(0.4)、A-6(0.3)、その他 ¹⁾ (1.3)	

			糞	20.7	A-6(6.7)、A-9+A-10(5.9)、A-3(5.7)、A-11(5.4)、A-8(5.1)、B-2(4.5)、A-14(3.1)、A-13(1.9)、A-7(1.5)、A-5(0.7)、A-4(0.5)、A-2(0.4)、その他 ²⁾ (7.5)
		雌	尿	<0.005	A-9+A-10(3.2)、A-8(2.5)、A-3(1.7)、A-6(1.1)、A-5(0.8)、A-2(0.7)、A-7(0.4)、その他 ²⁾ (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 ²⁾ (5.3)
thi- ¹⁴ C- ペンチオピ ラド	低用量	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 ²⁾ (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 ²⁾ (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 ²⁾ (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 ²⁾ (10.2)
	高用量	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 ²⁾ (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 ²⁾ (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 ²⁾ (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 ²⁾ (8.7)
pyr- ¹⁴ C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	胆汁	0.17	B-3抱合体 ²⁾ (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3抱合体 ²⁾ (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 ²⁾ (21.9)
		雌	胆汁	0.10	B-3抱合体 ²⁾ (8.9)、B-3抱合体 ²⁾ (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 ²⁾ (28.2)
	高用量	雄	胆汁	0.16	A-9+A-10(7.4)、A-8(5.2)、B-4(3.5)、B-3抱合体 ²⁾ (3.3)、A-7(3.1)、B-3抱合体 ²⁾ (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 ²⁾ (39.2)
		雌	胆汁	0.19	B-3抱合体 ²⁾ (5.4)、B-3抱合体 ²⁾ (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 ¹⁾ (32.3)
thi- ¹⁴ C- ペンチオピ ラド	低用量	雄	胆汁	0.02	A-11 (6.8)、B-3 抱合体 ²⁾ (6.2)、A-8 (6.0)、B-4 (4.7)、B-3 抱合体 ²⁾ (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 ¹⁾ (27.5)
		雌	胆汁	0.16	B-3 抱合体 ²⁾ (9.9)、B-3 抱合体 ²⁾ (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 ¹⁾ (36.1)
	高用量	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⁾ (3.4)、A-11 (2.8)、A-8 (2.5)、B-3 抱合体 ²⁾ (2.1)、A-13 (0.2)、A-14 (0.1)、その他 ¹⁾ (35.7)
		雌	胆汁	0.13	B-3 抱合体 ²⁾ (4.4)、B-3 抱合体 ²⁾ (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 ¹⁾ (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. 植物体内運命試験

(1) ブドウ

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

果実試料を 2 つのグループ（I、II）に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水（7/3）による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II はワインやジュース製造などの加工過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。散布 30 日後及び 60 日後の各部における総残留放射能は表 6 に示されている。

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

葉においても親化合物が主要成分であり、散布 30 日後に 16.8%TRR（0.858 mg/kg）60 日後に 5.0%TRR（0.169 mg/kg）残存した。主要代謝物として A-3 が 11.7~14.1%TRR（0.473~0.599 mg/kg）A-5 が 6.4~10.8%TRR（0.327~0.363 mg/kg）A-11 抱合体が 6.1~10.4%TRR（0.314~0.349 mg/kg）検出された。なお、高極性成分を加水分解後に分析した結果、A-2、A-14 及び PTU が 0.1~0.9%TRR 検出されたが、PTU は加水分解過

程で A-11 の脱水により生成したと考えられた。

代謝経路としては、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、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-14 の生成) チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成) 及びチオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5、A-2 の生成) が考えられた。(参照 3)

表 6 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-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを 300 g ai/ha (慣行量散布区) 及び 1500 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でトマト (品種: ACE 55VF) の植物全体に散布し、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 14 日後に成熟した果実、21 日後に成熟した果実、葉、茎及び根を採取した。

果実試料を 2 つのグループ (I、II) に分け、グループ I は代謝プロファイルを得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II は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 7 に示されている。

果実中の主要成分は親化合物であり、散布 21 日後の親化合物の残存量は 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。

代謝経路としては、ペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11 の生成) とそれに続く抱合化、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とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成) が考えられた。(参照 4)

表 7 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-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを 200 g ai/ha (慣行量散布区) 及び 1000 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、植物体内運命試験が実施された。試料は、散布 21 日後に地上部及び根部を採取した。

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 8 に示されている。

キャベツの地上部での主要成分は親化合物であり、20.4~34.0%TRR (0.10~0.88mg/kg) 検出された。主要代謝物として A-11 抱合体が 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)、A-5 が 4.6~9.9%TRR (0.05~0.12 mg/kg) 検出された。根部では、親化合物の残存量は 10%TRR 未満であり、主要代謝物として A-5 が 26.3~30.0%TRR (0.01~0.04mg/kg)、A-11 抱合体が 4.2~10.5%TRR (0.002~0.005 mg/kg) 検出された。

代謝経路としては、ペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11) とそれに続く抱合体化、ピラゾール環のメチル基の脱離 (A-14 の生成)、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とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成) が考えられた。(参照 5)

表 8 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

3 . 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

pyr-¹⁴C-ペンチオピラド及び thi-¹⁴C-ペンチオピラドを、埴壤土 (畑土壌: 長野) に乾土あたり 1.49 mg/kg (最大有効成分投下量 1500 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畑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。その他に 10%TAR を超える代謝物は無く、A-4 が最大で 7.16%TAR (処理 140 日後) に達したが、その後減少した。

ペンチオピラドの好氣的土壌における主要分解経路としては、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と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)、最終的には二酸化炭素等の揮発性成分に分解する経路が考えられた。(参照 6)

(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 ± 0.5 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）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 で 15 日間キセノン光照射（測定波長：300~400 nm、光強度：19.3 W/m²）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 で 14 日間キセノン光照射（測定波長：300~400 nm、光強度：38.4 W/m²）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（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 9 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 9 土壌残留試験成績（推定半減期）

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

：容器内試験で純品、圃場試験で水和剤を使用

6. 作物残留試験

野菜及び果実を用いて、ペンチオピラド、代謝物 A-3、A-5 及び A-11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析法は 10%含水アセトンで抽出した試料を精製後、ペンチオピラドと A-11 は高速液体クロマトグラフ (UV 検出器付き) を、A-3 はガスクロマトグラフ (質量検出器付き) を、A-5 は高速液体クロマトグラフ (質量分析器付き) を用いて定量する方法に従った。

結果は別紙 3 に示されている。ペンチオピラドの最高残留値は、もも (果皮) を除くと、300~500 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫したブドウ (果実) の 3.77 mg/kg であった。各代謝物の最高残留値は、もも (果皮) を除くと、A-3 では 14 日後のおうとう (果実) の 0.05 mg/kg、A-5 では 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では 21 日後のブドウ (果実) の 0.11 mg/kg であった。(参照 12)

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 10 に示されている (別紙 4 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、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、今回申請された全ての適用作物 (キャベツ、レタス、たまねぎ、トマト、ピーマン、ナス、きゅうり、メロン類、りんご、日本なし、西洋なし、もも、おうとう、イチゴ及びブドウ) 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 10 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 (体重: 53.3 kg)	小児 (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	63.7	49.3	48.1	55.7

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 11 に示されている。(参照 13)

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	マウス 雄 3 雌 3	0、200、 600、2000 (経口)	雄: 2000 雌: 600	雄: - 雌: 2000	雌の 2000 mg/kg 体重で軽度な沈静 化、歩行失調及び 体温低下感覚
	一般状態 (機能観察 総合評価)	ラット 雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重 で覚醒状態の軽度 低下、移動性の軽 度減少及び体温の 低下傾向

	自発運動量	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし
	電撃痙攣	マウス	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし
循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重 で心拍数減少
腎機能	尿量、尿中 電解質、 尿浸透圧	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし
血液系	血液凝固、 溶血	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	-	投与による影響なし

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

-：作用量が設定できない。

8．急性毒性試験

ベ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、なら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ており、結果は表 12 及び 13 に示されている。

原体のラットにおける急性経口及び経皮 LD₅₀ は雌雄とも 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は 5.67 mg/L 超であった。代謝物 A-3 及び原体混在物 Me-753 のラットにおける急性経口 LD₅₀ は 300 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重以下であり、それ以外の代謝物及び原体混在物の経口 LD₅₀ は 2000 mg/kg 体重超であった。（参照 14~24）

表 12 急性毒性試験概要（原体）

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 3 匹	経口	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	経皮	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	吸入	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、円背位、被毛粗剛、脱毛、体重減少 死亡例なし
		>5.67	>5.67	

表 13 急性毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

代謝物及び 原体混在物	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
A-3 (代謝物)	SD ラット 雌 3 匹	経口	300 < LD ₅₀ 2000	自発運動低下、振戦、間代性痙攣、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡

A-4 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-5 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-11 (代謝物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
Me-753 (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	300 < LD ₅₀ 2000	自発運動低下、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡
PTU (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 死亡例なし
THT (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
5-753 (原体混在物)	SDラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 死亡例なし

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、対照群と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14参照)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14 ラット90日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		40	100	250	625
平均検体摂取量 (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15に示されている。

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量¹増加、肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg 体重/日(雄: 39.8 mg/kg 体重/日、雌: 39.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 28)

表 15 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
625 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 1 例(投与終了後) ・軟便 ・体重増加抑制 ・Hb 及び MCH 減少、PT 延長 ・T.Chol、GGT 及び ALP 増加 ・肝絶対重量増加 ・脾絶対重量・対脳重比²減少 ・腎、精巣、精巣上体比重量増加 ・肝細胞(大胞性)脂肪化、肝細胞変性、クッパー細胞増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量低下 ・MCH 及び MCHC 減少 ・GGT、TG 及び ALP 増加 ・卵巣絶対・比重量増加 ・脾絶対・比重量・対脳重比減少 ・肝細胞変性、クッパー細胞増殖
250 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少、APTT 延長 ・T.Chol 及びリン脂質増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞(大胞性)脂肪化
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量低下 ・MCHC 減少、APTT 延長 ・リン脂質増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大
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 1000 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 16 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		30	100	300	1000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.5	100	299	997
	雌	30.7	102	306	1030

各投与群で認められた毒性所見は表 17 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。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

² 脳重量に比した重量を対脳重比という(以下同じ)。

血液学的検査において、1000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC、雌で 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。1000 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 1000 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に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 17 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ A/G 比低下 ・ 甲状腺絶対・比重量増加 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ・ び慢性肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加
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、3000 及び 30000 ppm：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。

表 18 イヌ 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3000 ppm	30000 ppm
平均検体摂取量 (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 19 に示されている。

血液学的検査において、投与 7 週時に 30000 ppm 投与群の雌雄及び 3000 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 30000 ppm 投与群の雌で MCHC の低下がみられたが、Ht、Hb、RBC には変化がみられず、毒性学的意義は小さいと考えられた。

血液生化学的検査において、30000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil 及び ALP の有意な増加、

T.Chol の増加傾向、さらに雄では TG の増加傾向、雌では TG 及び GGT の有意な増加が認められた。同群では肝絶対・比重量増加及びび慢性肝細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、30000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対・比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3000 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 19 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Bil 及び ALP 増加 ・ Alb 減少、A/G 比低下 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎 ・ 副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Bil、ALP、TG 及び GGT 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 甲状腺絶対・比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎
3000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

11．慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、6.25、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 20 ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		6.25	25	100	400
平均検体摂取量 (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 21 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³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のと考えられた。血液学的検査では、400 mg/kg 体重/日投与群の雌に好酸球数及び単球数の有意な増加がみられたが、WBC 及び白血球百分比への影響がなかったことから、これらの変化は毒性学的意義に乏しいと考えられた。

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

³ 相対摂餌量(g/kg) = {摂餌量(g)/体重(g)} × 1000

表 21 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

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

(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた混餌(原体:0、310、2150 及び 15000 ppm:平均検体摂取量は表 22 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		310 ppm	2150 ppm	15000 ppm
平均検体摂取量 (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 23 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。

15000 ppm 投与群の雌では、体重増加抑制傾向及び肝絶対・比重量の増加傾向が認められた。

本試験において、15000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、2150 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 2150 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 23 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、MCHC 減少 ・ PLT 増加 ・ ALP、GGT、T.Chol、TG 増加 ・ ALT 増加 (1 例) ・ Alb 減少、Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ 肝、副腎絶対・比重量増加 ・ 腹水 (2 例) ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 (3 例) ・ 胆嚢炎 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、GGT 増加 ・ ALT 増加 (1 例) ・ Alb 減少、Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ 副腎比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 ・ 胆嚢炎 (1 例)
2150 ppm	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 24 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 24 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		9	27	83	250
平均検体摂取量 (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 25、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度は表 26 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、腎盂炎または糸球体硬化症が全投与群の雄に認められたが、これらすべ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、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。同群の全雄動物における発生頻度 (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 (濾胞細胞腺腫 : 0~14.3%、濾胞細胞癌 : 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。従って、250 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、UDPGT 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/日以上投与群の雄に門脈周囲性肝細胞脂肪変性が、雌に体重増加抑制が認められたので、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/日の用量で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた。（参照 33）

表 25 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	・肝比重量増加 ・肝小葉像明瞭、小葉中心性肝細胞肥大 ・慢性腎症	・肝絶対・比重量増加 ・副腎限局性脂肪化 ・小葉中心性肝細胞肥大、脂肪化 ・肺間質性炎症
83 mg/kg 体重/日以上	・門脈周囲性肝細胞脂肪変性	・体重増加抑制
27 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 26 甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、* : p<0.05

(4) 18 カ月間発がん性試験(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 27 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg体重/日)		20	60	200	600
平均検体摂取量 (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 28、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の

発生頻度は表 29 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濾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 28 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

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

表 29 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別		雄					雌				
		0	20	60	200	600	0	20	60	200	600
最終計画殺動物	検査動物数	36	32	34	31	34	42	42	41	40	42
	肝細胞腺腫	5	8	7	11*	12*	4	2	2	4	2
	肝細胞癌	1	1	1	4	2	0	0	0	0	0
	腺腫 + 癌	6	9	8	13*	13*	4	2	2	4	2
全動物	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝細胞腺腫	7	13	10	13	15*	4	2	2	4	2
	肝細胞癌	2	1	1	5	6	0	0	0	0	0
	腺腫 + 癌	9	14	11	15	19*	4	2	2	4	2

Fisher の直接確率計算法、* : p 0.05

12. 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、1000 及び 5000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 ラット繁殖試験の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	1000 ppm	5000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	11.0	54.0	278
		雌	18.1	90.5	439
	F ₁	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 31 に示されている。

親動物では、1000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、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。5000 ppm 投与群の雌雄で性成熟(包皮分離及び膣開口)完了日齢の遅延がみられ、F₁ 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、5000 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 日または 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 1000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が、児動物では 5000 ppm 投与群の雌雄に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、F₁ 雄: 12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 19.0 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1000 ppm (P 雄: 54.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 90.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 64.2 mg/kg 体重/日、F₁ 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 31 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝、副腎、甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 副腎及び甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 包皮分離日齢遅延 肝、副腎比重量増加 精巣、精巣上体比重量増加 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、副腎絶対重量増加 甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大

	1000 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 肝、副腎比重量 増加 ・ 副腎皮質細胞肥 大
	200 ppm	毒性所見なし			
児 動 物	5000 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)
	1000 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 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1000 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に妊娠初期の体重増加抑制及び摂餌量の減少、妊娠子宮重量の減少が、胎児に着床後胚・胎児死亡数の増加、生存胎児数 (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、1000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制等が、胎児に着床後胚・胎児死亡数の増加等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 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。胎児には低体重 (雌で 12.1%減、雄で 7.8%減) が認められた。

本試験において、225 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流産等が、胎児に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)

13. 遺伝毒性試験

ペンチオピラド (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。試験結果は表 32 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られた。しかし、この染色体異常は強い細胞毒性がみられる濃度 (細胞増殖抑制率が 50%以上の

濃度)でのみ増加しており、マウスの小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった(表 33)。

表 32 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 (参照 39)	<i>B. subtilis</i> H-17、M-45 株	177~22650 µg/ディスク (-S9) 88.5~11325 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 38)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株	2.34~600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株	37.5~1200 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	52.4~160 µg/mL (-S9) 81.9~250 µg/mL (+S9)	陽性
	遺伝子突然 変異試験 (参照 41)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y <i>tk</i> ⁺ 3.7.2C	6.18~75.0 µg/mL (-S9) 4.32~52.5 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 (UDS)試験 (参照 43)	SD ラット (一群雄 3~4 匹) 肝細胞	1000、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 42)	BDF ₁ マウス (一群雄 5~6 匹) 骨髄細胞	500、1000、2000 mg/kg 体重 (24時間間隔で2回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 謝活性化系存在下及び非存在下

表 33 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

代謝物及び 原体混在物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
A-3 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 49)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
A-4 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 50)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

A-5 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	156~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
A-11 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 51)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	39~1250 µg/プレート (+/-S9) ----- 313~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
Me-753 (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	10~313 µg/プレート (-S9) 39~1250 µg/プレート (+S9) ----- 39~1250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
PTU (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	10~313 µg/プレート (+/-S9) ----- 313~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
THT (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	10~313 µg/プレート (+/-S9) ----- 313~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
5-753 (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 48)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	156~5000 µg/プレート(+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

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

雄の Wistar ラット(一群 18 匹)にペンチオピラド(原体)を 0、100、1000 及び 10000 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 または 14 日間にわたって混餌投与した。陽性対照として PB 1000 ppm 及び CF 3000 ppm 投与群を設け、同様の投与を行った。

10000 ppm 投与群で、肝比重量の増加、肝臓の肥大及び暗調化が認められた。肝薬物代謝酵素測定では、いずれの投与群にもペルオキシソーム酵素活性には変化はみられなかったが、10000 ppm 投与群で PROD 及び UDPGT の上昇、CYP2B1、CYP3A2 及び CYP4A1 蛋白含量の増加が認められた。1000 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、10000 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 10000 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、10000 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、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)

・総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、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。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であり、投与後 96 時間で糞中に 69.6~84.3% 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。投与 72 時間後には殆どの組織中濃度が血漿中濃度と同等かそれ以下となった。尿中には親化合物は認められず、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、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。主要代謝経路は、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と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やピラゾール環メチル基の脱離 (A6、A7、A8、A9、A10、A11、A14 の生成) とそれに続く抱合化が考えられた。

ブドウ、トマト及びキャベツを用いた植物体内運命試験において、可食部における主要成分は親化合物であった。主要代謝物として A-11 抱合体及び A-3 が検出された。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) とそれに続く抱合化、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とアミド結合の加水分解 (A-3、A-5 の生成) が考えられた。

土壌中運命試験において、ペンチオピラドは好氣的畑条件下で比較的緩やかに分解され、推定半減期は 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。主要分解経路としては、チオフェン環の酸化、チオフェン環由来の環構造の分解とアミド結合の加水分解、ピラゾール環のメチル基の脱離、最終的には二酸化炭素等の揮発性成分に分解する経路が考えられた。

土壌吸着試験において、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。

加水分解試験では、ペンチオピラドは 50 ± 0.5 条件下における pH 4、pH 7 及び pH 9 の緩衝液中で安定であり、代表的な環境条件 (25) での半減期は 1 年以上になると推定された。また、pH 7 の滅菌緩衝液及び滅菌自然水中での水中光分解試験においても、ペンチオピラドは初期濃度からの減衰は認められず、安定であった。

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 (容器内及び圃場) が実施された。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。

野菜及び果実を用いて、ペンチオピラド、代謝物 A-3、A-5 及び A-11 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ペンチオピラドの最高残留値は、もも (果皮) を除くと、300~500 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫したブドウの 3.77 mg/kg であった。各代謝物の最高残留値は、もも (果皮) を除くと、A-3 では 14 日後のおとう (果実) の 0.05 mg/kg、A-5 では 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では 21 日後のブドウ (果実) の 0.11 mg/kg であった。

ラットの急性経口 LD_{50} 及び経皮 LD_{50} は雌雄ともに 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} は雌

雄ともに 5.67 mg/L 超であった。代謝物 A-4、A-5、A-11 及び原体混在物 PTU、THT、5-753 のラットにおける急性経口 LD₅₀ は雌雄ともに 2000 mg/kg 体重超、代謝物 A-3 及び原体混在物 Me-753 の急性経口 LD₅₀ は雌雄ともに 300 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重以下であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 39.7 mg/kg 体重/日、マウスで 100 mg/kg 体重/日、イヌで 76.7 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 24.9 mg/kg 体重/日、イヌで 8.10 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺濾胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 27.0 mg/kg 体重/日、マウスで 59.8 mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 11.0 mg/kg 体重/日、児動物で 54.0 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 250 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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細胞を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施されており、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、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でのみ増加しており、マウスの小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験では、結果はすべて陰性であった。

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、主に肝臓及び甲状腺に認められた。

ペンチオピラドには、ラット及びマウスにおいて発がん性が認められた。追加試験 [14. (1)] の結果から、本剤は PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導能を有すること、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、これらの作用には閾値が存在することが確認された。また、細菌を用いた DNA 修復試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験の結果は陰性であり、DNA に対する直接作用はないものと考えられた。従って、発がん性試験でみられた腺腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当り閾値を設定することは可能であると考えられた。

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及び最小毒性量は表 34 に示されている。

表 34 各試験にける無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：39.8 雌：39.7	雄：99.9 雌：99.8	雌雄：肝比重量増加、肝細胞肥大 等
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：24.9 雌：24.9	雄：98.8 雌：100	雌雄：肝比重量増加等
	2 年間 発がん性 試験	雄：27.0 雌：27.4	雄：83.4 雌：83.2	雄：門脈周囲性肝細胞脂肪変性 雌：体重増加抑制 (雄：甲状腺濾胞細胞腺腫増加)
	2 世代 繁殖試験	<u>親動物</u> P 雄：11.0 P 雌：18.1 F1 雄：12.8 F1 雌：19.0 <u>児動物</u> P 雄：54.0 P 雌：90.5 F1 雄：64.2 F1 雌：95.6	<u>親動物</u> P 雄：54.0 P 雌：90.5 F1 雄：64.2 F1 雌：95.6 <u>児動物</u> P 雄：278 P 雌：439 F1 雄：340 F1 雌：480	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：250 胎児：250	母動物：1000 胎児：1000	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚・胎児死亡数増加 等 (催奇形性は認められない)
	マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：100 雌：102	雄：299 雌：306
	18 カ月間 発がん性 試験	雄：59.8 雌：60.3	雄：200 雌：201	雌雄：甲状腺濾胞上皮細胞肥大等 (雄：肝細胞腺腫増加)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：76.7 雌：80.9	雄：811 雌：864	雌雄：肝絶対・比重量増加等
	1 年間 慢性毒性	雄：54.4 雌：8.10	雄：461 雌：56.6	雄：体重増加抑制等 雌：ALP 増加

	試験			
ウサギ	発生毒性試験	母動物：75 胎児：75	母動物：225 胎児：225	母動物：流産等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の8.10 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.081 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

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

< 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 >

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-2	753-A-diOH	<i>N</i> [2-(3,4-dihydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
B-3	DM-A-OHI	<i>N</i> [2-(4-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
B-4	753-A-OHI	<i>N</i> [2-(4-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
B-5	753-A-US	<i>N</i> [2-(1,3-dimethyl-2-butenyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide
	Me-753	(原体混在物)
	PTU	(原体混在物)
	THT	(原体混在物)
	5-753	(原体混在物)

< 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
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
CF	クロフィプレート
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	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
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>o</i> -デアアルキラーゼ (~デベンチラーゼ)
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
Retic	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

< 別紙 3 : 作物残留試験成績 >

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ペンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (葉球) 2004-2005 年度	2	200~220	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	150~200	4	1	0.13	0.08	<0.02	<0.02	0.09	0.05*	0.02	0.02*
				3	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.07	0.04	0.02	0.02*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.07	0.04*	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.11	0.06	<0.02	<0.02
レタス (施設(茎葉)) 2004年度	2	200~202	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
たまねぎ (鱗茎) 2005年度	2	200~300	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
トマト (施設(果実)) 2004年度	2	200~225	3	1	0.49	0.34	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				3	0.58	0.30	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
				7	0.41	0.27	<0.02	<0.02	0.04	0.02*	<0.02	<0.02
				14	0.16	0.12	<0.02	<0.02	0.04	0.03*	<0.02	<0.02
ピーマン (施設(果実)) 2005年度	2	150~200	5	1	1.00	0.88	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				3	0.78	0.61	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				7	0.42	0.33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
ナス (施設(果実)) 2004年度	2	202~250	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 (施設(果実)) 2004年度	2	150~225	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
メロン (施設(無袋 果実)) 2004年度	2	250~300	5	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.01	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.01	0.01*	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
りんご (無袋(果実)) 2004年度	2	600	3	1	0.64	0.60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.61	0.46	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.46	0.33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.29	0.22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なし (無袋(果実)) 2004年度	2	350~450	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 (無袋(果肉)) 2005年度	2	400~600	3	1	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.05	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.05	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				14	0.02	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
もも (無袋(果皮)) 2005年度	2	400~600	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

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ペンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
おうとう (施設(果実)) 2005年度	2	400~500	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 (施設(果実)) 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 (施設) (無袋傘かけ) (果実) 2004年度	2	300~500	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

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：推定摂取量 >

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
キャベツ	0.13	22.8	2.96	9.8	1.27	22.9	2.98	19.9	2.59
レタス	0.66	6.1	4.03	2.5	1.65	6.4	4.22	4.2	2.77
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
トマト	0.34	24.3	8.26	16.9	5.75	24.5	8.33	18.9	6.43
ピーマン	0.88	4.4	3.87	2	1.76	1.9	1.67	3.7	3.26
ナス	0.33	4	1.32	0.9	0.30	3.3	1.09	5.7	1.88
きゅうり	0.16	16.3	2.61	8.2	1.31	10.1	1.62	16.6	2.66
メロン類	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
りんご	0.60	35.3	21.18	36.2	21.72	30	18.00	35.6	21.36
日本なし	1.09	5.1	5.56	4.4	4.80	5.3	5.78	5.1	5.56
西洋なし	1.09	0.1	0.11	0.1	0.11	0.11	0.11	0.1	0.11
もも(果肉)	0.02	0.5	0.01	0.7	0.01	4	0.08	0.1	0.00
おうとう	1.60	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
イチゴ	0.79	0.3	0.24	0.4	0.32	0.1	0.08	0.1	0.08
ブドウ	2.26	5.8	13.11	4.4	9.94	1.6	3.62	3.8	8.59
合計			63.7		49.3		48.1		55.7

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

- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査(参照 57~59)の結果に基づく農産物摂取量(g/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)
- ・『西洋なし』には日本なしの残留値を用いた。

< 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、一部公表予定
- 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

- 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に混餌投与による 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: 食品安全委員会第 191 回会合資料 1-1
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai191/dai191kai-siryoku1-1.pdf>)
- 54 「シアゾファミド」「フルセトスルフロン」及び「ペンチオピラド」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について: 食品安全委員会第 191 回会合資料 1-2
(URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai191/dai191kai-siryoku1-2.pdf>)
- 55 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第一部会第 13 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou1_dai13/index.html)
- 56 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 24 回会合
(URL: http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai24/index.html)
- 57 国民栄養の現状 - 平成 10 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 58 国民栄養の現状 - 平成 11 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 59 国民栄養の現状 - 平成 12 年国民栄養調査結果 - : 健康・栄養情報研究会編、2002 年