

(別添)

トルフェン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 16 年 7 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0712003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会委員長に意見を求められたトルフェン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

トルフェンピラドの一日摂取許容量を 0.0056mg/kg 体重/日と設定する。

(案)

農薬評価書

トルフェンピラド

2004年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

< 検討の経緯 >

- 2003年 4月 24日 初回農薬登録
- 2003年 9月 11日 農薬登録申請（適用拡大）
- 2004年 7月 12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
- 2004年 7月 15日 食品安全委員会第54回会合（要請事項説明）
- 2004年 7月 21日 農薬専門調査会第14回会合
- 2004年 9月 2日 食品安全委員会第60回会合

< 食品安全委員会委員 >

- 寺田雅昭（委員長）
- 寺尾允男（委員長代理）
- 小泉直子
- 坂本元子
- 中村靖彦
- 本間清一
- 見上彪

< 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員 >

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

要約

ピラゾール環を有する殺虫剤である「トルフェンピラド」(IUPAC: 4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド)について、各種毒性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、動物代謝(ラット)、植物代謝(なす、キャベツ、もも、)、土壌代謝、水中光分解、作物残留、土壌残留、急性毒性(ラット、マウス)、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験の無毒性量の最小値はラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験の0.56mg/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0.0056mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：トルフェンピラド

英名：tolfenpyrad (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-N-[4-(*p*-トルロキシ)フェニル]ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-N[4-(*p*-tolylloxy)benzyl]pyrazole-5-carboxamide

CAS(No.129558-76-5)

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-N-[[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]メチル]-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-N-[[4-(4-methylphenoxy)phenyl]methyl]-1*H*-pyrazole-5-carboxamide

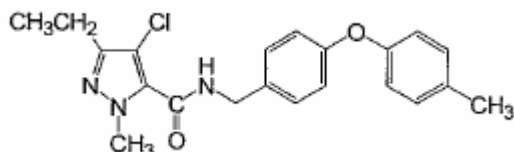
4. 分子式

C₂₁H₂₂ClN₃O₂

5. 分子量

383.9

6. 構造式



7. 開発の経緯

トルフェンピラドは、1991年に三菱化学株式会社により発見されたピラゾール環を有する殺虫剤であり、その作用機構は主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられる。

トルフェンピラドは海外では、いずれの国においても登録されていない。我が国では2003年4月24日に野菜、茶等を対象に初めて登録され、原体ベースで28トン（平成14農薬年度）生産されている。（参照1）また、2003年9月に日本農薬株式会社（以下「申請者」とする。）より農薬取締法に基づく適用拡大登録申請がなされ、参照2～24、28～82の資料が提出されている。（参照2）

・試験結果概要

1. 動物体内運命試験

トルフェンピラドのピラゾール環を ¹⁴C で標識したもの (Py-¹⁴C-トルフェンピラド)、トリル環を ¹⁴C で標識したもの (To-¹⁴C-トルフェンピラド) を用いて各種試験が実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合トルフェンピラドに換算した。(他の代謝試験も同様)

(1) ラットにおける動物体内運命試験 (単回投与)

Py-¹⁴C-トルフェンピラド 1mg/kg 体重(低用量)、20mg/kg 体重(高用量)又は To-¹⁴C-トルフェンピラドを 1mg/kg 体重(低用量)の用量で単回経口投与し、トルフェンピラドのラットを用いた動物体内運命試験が実施された。

全血中放射能濃度の推移は表 1 のとおりである。

表 1 全血中放射能濃度推移

投与量	全血中放射能濃度 (µg/mL)			
	低用量 (1mg/kg)		高用量 (20mg/kg)	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	2	4 ~ 6	6 ~ 8	4 ~ 12
C _{max} (µg/mL)	0.27 ~ 0.30	0.25 ~ 0.28	1.93 ~ 2.22	2.23 ~ 2.37
T _{1/2} (hr)	12.1 ~ 16.4	11.0 ~ 27.6	12.6 ~ 16.3	11.5 ~ 14.2

T_{max} : 全血中放射能最高濃度到達時間、C_{max} : 全血中放射能最高濃度、T_{1/2} : 半減期

トルフェンピラドは投与後 72 時間以内に 80%以上が排出された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 88.2 ~ 93.2%、尿中排泄率は 1.7 ~ 3.0%であり、呼気中排出率は 0.1%未満であった。Py-¹⁴C-トルフェンピラド投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 51.3 ~ 69.5%であった。

主要な組織の残留放射能は表 2 のとおりであった。(参照 3)

表 2 単回投与における主な組織の残留放射能 (µg/g 臓器)

投与条件	全血中最高濃度到達時付近	投与 168 時間後
Py- ¹⁴ C 低用量	雄 肝臓(5.40), 胃(1.92), 小腸(1.68), 腎臓(1.35), 心臓(0.8), 血漿(0.46)	全ての組織で 0.08 以下
	雌 肝臓(5.70), 胃(1.96), 小腸(1.46), 腎臓(1.38), 褐色脂肪(1.11), 心臓(0.88), 血漿(0.65)	
To- ¹⁴ C 低用量	雄 肝臓(5.56), 胃(2.47), 小腸(1.84), 腎臓(1.65), 褐色脂肪(0.93), 心臓(0.89)	全ての組織で 0.08 以下
	雌 肝臓(5.74), 胃(2.08), 小腸(1.48), 腎臓(1.41), 褐色脂肪(1.39), 心臓(0.88)	

Py- ¹⁴ C 高用量	雄	胃(25.2), 肝臓(18.6),小腸(13.4), 大腸(5.85), 腎臓(4.88),血漿(4.14), 褐色脂肪(3.12),心臓(2.79)	骨髄(1.6),脂肪(1.27),褐色脂肪(1.11), 皮膚(0.99)
	雌	胃(22.0), 肝臓(20.0),小腸(12.7), 大腸(6.92), 血漿(5.50), 褐色脂肪(5.17),腎臓(4.95),心臓(3.06)	骨髄(2.6), 皮膚(1.64),脂肪(1.42)

低用量：投与 4 時間後 (T_{max} 付近)、高用量：投与 6 時間後 (T_{max} 付近)

投与後 48 時間までの尿及び糞への排泄は、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%以下であり、糞中ではトルフェンピラドが処理放射能の 4.1～15.1%、代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA がそれぞれ 23.9～48.9%、5.3～11.7%及び 6.4～12.9%認められた。投与後 48 時間までの胆汁中への排泄は、トルフェンピラドが処理放射能の N.D.～0.7%認められ、代謝物として PT-CA-TA・PT-CA-GA・PT-CA (それぞれの代謝物の合計)、Sul-OH-PT-CA 及び CO-PT がそれぞれ 31.3～42.9%、4.7～7.7%及び 3.7～7.4%認められた。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドを低用量又は高用量投与し、血漿、肝、腎及び白色脂肪中の代謝物濃度が測定されたところ、トルフェンピラドはほとんど認められず、主要代謝物は PT-CA であり、検出された代謝物量の約 90%を占めていた。用量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は認められなかった。

トルフェンピラドの主要代謝経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化 (PT-CA) 及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化 (OH-PT-CA)、抱合 (Sul-OH-PT-CA) であり、ベンジルアミン部分の C-N 結合の開裂はわずかであると考えられる。(参照 4)

(2) ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率

SD ラット (一群雄各 5 匹) に Py-¹⁴C-トルフェンピラドを単回強制経口 (160, 320 mg/kg 体重) 投与し、トルフェンピラドの高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率が測定された。

投与後 6 時間の血漿中濃度は 160mg/kg 体重投与群で 4.08～8.34µg/mL (7 時間後に死亡した 1 例 16.71µg/mL を除く)、320mg/kg 体重投与群で 5.18～6.97µg/mL (死亡動物を除く) であった。160mg/kg 体重投与群では 72 時間後には 10.3～18.0µg/mL となり、168 時間後でも顕著な低下は認められなかった。320mg/kg 体重投与群では 168 時間後で 11.8～19.1µg/mL となった。

168 時間後の胃内容物中の放射能残存率は 160mg/kg 体重投与群では処理放射能の 0.2～29.7%とばらつきが大きく、320mg/kg 体重投与群で 48.4～53.5%であった。小腸内容物中の放射能残存率は両投与群で処理放射能の 1.9～4.8%であった。

胃内からの放射能排泄が遅れるのは、本試験の胃内容物中残存放射能は生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、消化管壁に固着されているのではなく、内容物中に混在していると考えられることと、小腸内容物中残存率が約 3%と少ないことから、トルフェンピラドの致死量投与により胃の運動が抑制されることによるものと考えられる。(参照 5)

(3) ラットにおける動物体内運命試験（反復投与）

Py-¹⁴C-トルフェンピラド又は To-¹⁴C-トルフェンピラド（雄のみ）を 1mg/kg 体重/日の用量で、14 日間反復強制経口投与し、トルフェンピラドのラットにおける反復投与代謝試験が実施された。

14 日間反復投与後の全血中における T_{max}、C_{max} 及び T_{1/2} は雄でそれぞれ 8 時間、0.26 ~ 0.30µg/mL 及び 18.6 ~ 20.7 時間であり、雌で 12 時間、0.51µg/mL 及び 45.8 時間であった。

最終投与後 168 時間での糞中排泄率は 92.1 ~ 94.9%、尿中排泄率は 2.2 ~ 3.4%であった。

主要な組織の残留放射能は表 3 のとおりであり、単回投与時と類似した分布傾向であった。（参照 6）

表 3 反復投与における主な組織の残留放射能（µg/g 臓器）

投与条件		全血中最高濃度到達時付近	投与 168 時間後
Py- ¹⁴ C-トルフェンピラド	雄	肝臓(7.77), 腎臓(2.98), 褐色脂肪(3.01), 大腸(1.87), 小腸(1.86), 脂肪(1.38), 骨髄(1.48), 心臓(0.95), 皮膚(0.75)	脂肪(0.89), 骨髄(0.76), 皮膚(0.57)
	雌	肝臓(11.3), 褐色脂肪(7.27), 骨髄(3.06), 腎臓(2.88), 大腸(2.16), 脂肪(1.66), 小腸(1.35), 心臓(0.91)	骨髄(1.20), 脂肪(0.86), 皮膚(0.62)
To- ¹⁴ C-トルフェンピラド	雄	肝臓(8.88), 腎臓(3.55), 褐色脂肪(3.02), 大腸(1.75), 小腸(1.39), 骨髄(1.28), 脂肪(1.40), 皮膚(0.80)	脂肪(0.95), 骨髄(0.63), 皮膚(0.55)

投与 12 時間後（T_{max} 付近）

14 日間反復投与後 24 時間以内における尿及び糞への排泄は、尿中ではトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%以下であり、糞中ではトルフェンピラドが処理放射能の 0.6 ~ 1.1%、代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA がそれぞれ 57.2 ~ 65.2%、12.5 ~ 16.4%及び 11.1 ~ 13.8%認められ、その他はいずれも 2%未満であった。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドを 14 日間反復投与後、血漿中にはトルフェンピラドは認められず、ほとんどが PT-CA であった。

尿中、糞中の代謝物のパターン及び分布割合については、反復経口投与と単回経口投与の間でほとんど差は認められなかった。（参照 7）

(4) ラットにおける胎盤透過性および乳汁中移行性試験

SD ラット雌各 4 匹（妊娠）に Py-¹⁴C-トルフェンピラドを 3mg/kg 体重経口投与し、胎盤透過性及び乳汁移行試験（投与 24 時間後まで測定）が実施された。

母体血漿及び胎児中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 2.90µg

/mL、胎児ホモジネートで 0.87 μ g/g であり、母体血漿中及び胎児ホモジネート中の代謝物の大部分は PT-CA であった。

乳汁中の放射能は投与後 12 時間で最高濃度に達し、母体血漿で 0.82 μ g/mL、乳汁で 23.2 μ g/mL であった。乳汁中の代謝物の大部分は、PT-CA のメチルエステル体 (PT-CA-Me) であった。

乳児血漿中の放射能は経時的に上昇し、母動物に Py-¹⁴C-トルフェンピラドを投与後 12 時間以降は母体血漿濃度を上回った。乳児血漿中の代謝物の大部分は PT-CA であった。(参照 8~11)

(5) ラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験

in vitro 代謝系 (ラット肝 S-9 4mL) に Py-¹⁴C-トルフェンピラド 0.1mg 又は 1mg、To-¹⁴C-トルフェンピラド 0.1mg 及び非標識体 1mg を加え、37℃ で 3 時間インキュベーションし、*in vitro* 代謝試験が実施された。

トルフェンピラドが処理放射能の 10.2~12.4% 検出され、主要代謝物として OH-PT-CA、PT-CA 及び CO-PT-CA がそれぞれ 24.5~32.4%、13.4~16.2% 及び 9.3~13.2% 検出された。その他、12 種類の代謝物が検出及び同定されたが処理放射能の 8% 以下であった。

トルフェンピラドの肝 *in vitro* 代謝系での主要代謝経路は、ピラゾール環のエチル基の -1 位の酸化及びトリルオキシ環のメチル基の酸化であり、その他、ベンジルアミン部分の開裂、N-メチル部分の脱メチル化、ピラゾール環のエチル基のビニル基への変換であると考えられる。(参照 12)

2. 植物体内運命試験

(1) なすにおける植物体内運命試験

ナス (品種: 千両 2 号) を用いて、植物体内運命試験を実施した。本試験で用いた、試験設計概要は以下の通りである。

標識体	To- ¹⁴ C-トルフェンピラド		To 又は Py- ¹⁴ C-トルフェンピラド
試験区分			
処理方法	水耕液処理	葉面に塗布処理	果実及び葉に塗布処理
処理時の植物体ステージ	播種 3 週間後	播種 10 週間後	播種 10 週間後
処理部位	根部からの吸収	葉中央部の主葉脈に対して直交させて帯状に塗布	果実及び着果部位直下の葉の裏表
検体採取日	処理後 1、2、4 日	塗布直後、塗布後 7、28 日	塗布後 3、7、14、28 日
投与濃度	1 μ g/mL	7.5mg/mL	各 60 μ g/mL

試験 では、植物体への放射能の移行は経時的に増加したものの根から茎及び葉への移行は少なく、4日後に処理放射能の53.9%が根で、0.4%が葉で、0.2%が茎で検出された。

試験 で葉の中央に塗布された放射能は葉脈沿いに移行し、28日後では葉の先端方向の全面に分布したが、基部の方向への移行はほとんど認められなかった。

試験 では、処理葉及び果実とも表面に放射能が残留しており、28日後で処理放射能の87.1~91.8%が表面に分布していた。非処理の葉及び果実における分布は、0.1%未満であり、非処理部位への移行は認められなかった。

葉ではトルフェンピラドが処理放射能の89.5~93.6%(132~206 $\mu\text{g/g}$)認められ、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びDM-PTが認められたが0.2~0.3%(0.3~0.7 $\mu\text{g/g}$)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも0.2%(0.4 $\mu\text{g/g}$)以下であった。

$\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で処理放射能の0.4%(0.4 $\mu\text{g/g}$)であった。果実ではトルフェンピラドが処理放射能の92.2~93.6%(0.76~0.80 $\mu\text{g/g}$)認められ、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びCO-PTが認められたが0.2~0.4%(0.002~0.003 $\mu\text{g/g}$)程度であり、その他の同定された代謝物はいずれも0.3%(0.002 $\mu\text{g/g}$)以下であった。 $\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で処理放射能の0.1%(0.001 $\mu\text{g/g}$)であった。

トルフェンピラドはなすにおいてはほとんど代謝されないが、代謝経路は、トリル環メチル基の水酸化(PT-OH)及びピラゾール環のエチル基の-1位の水酸化(OH-PT)及び酸化(CO-PT)、その他、ベンジルアミン部分のC-N結合の開裂(T-AM)及びピラゾール環1位の脱メチル化(DM-PT)と考えられる。(参照13)

(2) キャベツにおける植物体内運命試験

$\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラド又は $\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラドを含む処理溶液(0.5mg/mL)を結球肥大期のキャベツ(品種:秋徳)に1ポット当たり8mLで地上部全面に散布し、処理直後、7、14、28日後($\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラドは28日後のみ)に採取し、トルフェンピラドのキャベツにおける植物体内運命試験が実施された。

$\text{To-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能(TRR)は処理直後で処理放射能の80.0%であったが、28日後には58.9%に減少した。植物体中における分布は、処理直後では外葉に90.6%、結球に9.4%であり、28日後では外葉に99.7%、結球に0.3%であった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが55.0%TRR(4.63 $\mu\text{g/g}$)、主要代謝物としてOH-PT、OH-T-CA、OH-T-OH及びCA-T-AMがそれぞれ6.4%TRR(0.54 $\mu\text{g/g}$)、3.9%TRR(0.33 $\mu\text{g/g}$)、3.7%TRR(0.31 $\mu\text{g/g}$)及び2.4%TRR(0.20 $\mu\text{g/g}$)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.9%TRR(0.16 $\mu\text{g/g}$)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラド及び代謝物はいずれも0.1%TRR(0.03 $\mu\text{g/g}$)未満であった。

$\text{Py-}^{14}\text{C}$ -トルフェンピラドのキャベツにおけるTRRは28日後で処理放射能の89.4%であった。植物体内における分布は外葉に97.2%、結球に2.8%であった。処理28日後の外葉ではトルフェンピラドが49.8%TRR(4.71 $\mu\text{g/g}$)、主要代謝物としてOH-PT、OH-PT-OH、OH-PT-CA、PCAがそれぞれ7.89%TRR(0.75 $\mu\text{g/g}$)、3.40%TRR(0.32 $\mu\text{g/g}$)、2.93%TRR(0.27 $\mu\text{g/g}$)及び2.11%TRR(0.20 $\mu\text{g/g}$)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも1.6%TRR(0.15 $\mu\text{g/g}$)以下であった。処理28日後の結球ではトルフェンピラド

が 0.41%TRR(0.034 μ g/g)が認められ、代謝物はいずれも 0.2%TRR 未満であった。

トルフェンピラドはキャベツでは比較的容易に吸収され、多くの代謝物に分解されるが、結球への移行性は低く、代謝経路は、ピラゾール環のエチル基の -1 位の水酸化 (OH-PT)、ピラゾール環及びトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解 (T-AM)、開裂の結果生じるトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化 (T-CA) であると考えられる。(参照 14~15)

(3) ももにおける植物体内運命試験

To-¹⁴C-トルフェンピラド又は Py-¹⁴C-トルフェンピラドを含む処理溶液 (1.0mg/mL) を、もも (品種: 紅清水) の果実が着果した一枝全面に 4mL 散布し、To-¹⁴C-トルフェンピラド処理では処理直後、14、28、56 日後に葉、茎、果実を、Py-¹⁴C-トルフェンピラド処理では 56 日後に葉と茎を、53 日後に果実を、それぞれ採取し、トルフェンピラドのももにおける植物体内運命試験が実施された。

To-¹⁴C-トルフェンピラドのももにおける TRR は処理直後で処理放射能の 32.6%、56 日後で 32.8%であり経時的な変化は少なかった。植物体中における分布は、処理葉、茎及び果実でそれぞれ放射能残留量の 83.1%、7.5%及び 9.3%であり、果実に残留する放射能の 95%以上は果皮に存在した。非処理葉への分布は 0.1%未満であった。

処理 56 日後の葉ではトルフェンピラドが 20.0%TRR(12.4 μ g/g)、主要代謝物として PT-CA、CA-T-CA 及び T-CA がそれぞれ 9.1%TRR(5.6 μ g/g) (抱合体を含む。以下同様)、9.1%TRR(5.7 μ g/g)及び 5.1%TRR(3.2 μ g/g)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 2.0%TRR(1.2 μ g/g)以下であった。56 日後の果実には 1.02 μ g/g の残留放射能が認められ、そのうちトルフェンピラドが 0.79 μ g/g 残留し、その他の代謝物は 0.02 μ g/g 以下であった。処理 56 日後の果肉ではトルフェンピラドは認められず、代謝物として CA-T-CA の抱合体が 0.02 μ g/g 認められた。

Py-¹⁴C-トルフェンピラドのももにおける TRR は、処理 56 日後で処理放射能の 23.5%であった。植物体中における分布は処理葉、茎及び果実でそれぞれ 86.1%、7.3%及び 6.6%であり、果実に残留する放射能のうち 86.4%は果皮に存在していた。葉ではトルフェンピラドが 28.1%TRR(21.1 μ g/g)、主要代謝物として PT-CA、OH-PAM、PT-OH 及び OH-PT-CA がそれぞれ 14.6%TRR(11.0 μ g/g) (抱合体を含む。以下同様)、7.8%TRR(5.82 μ g/g)、3.8%TRR(2.83 μ g/g)及び 2.8%TRR(2.06 μ g/g)認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 1.87%TRR(1.40 μ g/g)以下であった。果皮ではトルフェンピラドが 4.28%TRR(8.24 μ g/g) 認められ、同定された代謝物はいずれも 0.06%TRR(0.12 μ g/g) 以下であった。果肉ではトルフェンピラドが 0.02%TRR(0.003 μ g/g)とわずかしか認められず、代謝物として OH-PAM が 0.26%TRR(0.035 μ g/g) 認められ、その他の同定された代謝物はいずれも 0.02%TRR(0.003 μ g/g)以下であった。

トルフェンピラドのももにおける主要代謝経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化 (PT-CA)と、ピラゾール環とトリルオキシベンジル基の結合部分の酸化的分解及びアミド結合の加水分解(OH-PAM)、開裂して生成するトリルオキシベンジル部分のアルキル基の酸化 (CA-T-CA) であると考えられる。(参照 16~17)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験(好氣的条件、嫌氣的条件、滅菌条件)

Py-¹⁴C-トルフェンピラド又は To-¹⁴C-トルフェンピラドを、軽埴土(茨城土壌・高知土壌)に乾土あたり 0.75µg/g となるように混和し、好氣的条件下で、茨城土壌で 91 日間、高知土壌で 183 日間、嫌氣的条件下及び滅菌条件下では 28 日間、30 でインキュベーションし、トルフェンピラドの土壌中運命試験が実施された。

トルフェンピラドの土壌中での消失速度は土壌の種類による影響は少なく、半減期は好氣的条件下で 3 ~ 5 日、90%減衰期間は 29 ~ 34 日、嫌氣的条件下での半減期は 127 ~ 179 日であった。好氣性土壌における主要分解物は PT-CA であり、茨城土壌では 7 ~ 14 日後に総処理放射能(TAR)の 29.5 ~ 31.9%(0.22 ~ 0.24µg/g)、高知土壌では 3 日後に 14.9 ~ 15.1%TAR(0.114 ~ 0.468µg/g)で最大となった。その他、PCA、PT(A)-4OH が、それぞれ最高値で 12.5 ~ 15.8%TAR(0.094 ~ 0.119µg/g)、4.5 ~ 4.6%TAR(0.034 ~ 0.035µg/g)認められ、その他の分解物はいずれも 2%TAR(0.015µg/g)以下であった。揮散性物質として CO₂ が認められ、試験終了時に茨城土壌で 12.9 ~ 42.1%TAR、高知土壌で 39.8 ~ 72.2%TAR 認められた。揮発性有機物の発生は認められなかった。非抽出残留物は Py 標識体が To 標識体よりも多く、茨城土壌で 91 日後に 30.7 ~ 50.9%TAR、高知土壌で 183 日後に 14.6 ~ 32.6%TAR であった。

嫌氣性土壌における主要分解物は PT-CA であり、28 日後に 2.3 ~ 7.5%TAR 認められた。滅菌土壌ではトルフェンピラドのみが認められた。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化(PT-CA)、それに続くトリル環の開裂(PT-OH)及びアミド結合の開裂(PCA, PAM)であり、最終的に CO₂ に分解されるものと考えられる。土壌中での分解には好氣的微生物が関与していると考えられる。(参照 18)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌(3 種類の軽埴土、1 種類の埴壤土)を用いて、土壌吸着試験が実施された。

吸着係数(K)は 722 ~ 1522 であり、有機炭素含有率補正後の吸着係数(K_{oc})は 15.1 × 10³ ~ 149 × 10³ (平均 63.3 × 10³) であった。(参照 19)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識のトルフェンピラドを pH4、7 及び 9 の各緩衝液に濃度 0.04mg/L となるように加えた後、50 ± 1 で 5 日間インキュベーションし、トルフェンピラドの加水分解試験が実施された。

半減期は、各条件下でいずれも 1 年以上でありトルフェンピラドは加水分解に対して安定であると考えられる。(参照 20)

(2) 水中光分解試験(精製水、河川水)

To-¹⁴C-トルフェンピラドを精製水、河川水に濃度 20µg/L となるように加えた後、25

±1 で 58 時間キセノン光照射 (300~800nm の範囲で 765W/m²±10%) し、トルフェンピラドの水中光分解試験が実施された。

58 時間後の精製水及び河川水ではトルフェンピラドが 30~31%TAR、主要分解物として CA-T-NH₂が 23.2~23.3%TAR、その他の分解物として PT-OH、PT-CHO が 5%TAR 以下認められた。暗条件下では精製水及び河川水で 58 時間後でも 87.3~89.1%TAR がトルフェンピラドとして残留しており、ほとんど分解が認められなかった。

トルフェンピラドは光分解され、半減期は精製水で 35.2 時間、河川水で 35.0 時間であり、春期における東京(北緯 35°)の太陽光換算でそれぞれ、11.4 日、11.3 日であった。

トルフェンピラドの主要分解経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化による PT-OH、PT-CHO 及び PT-CA の生成と、それに続く PT-CA のアミド結合の開裂による CA-T-NH₂の生成であると考えられる。(参照 21)

5. 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド及び 6 種類の代謝物 (PT-CA、OH-PT 及び T-CA(キュウリ、トマト、なす、キャベツ、はくさいで分析)、OH-PAM、OH-T-CA 及び CA-T-CA (なすで分析)) を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

その結果は表 4 のとおりであり、最高値は 300~450g ai/ha で 1 回散布し、最終散布後 7 日目に収穫した茶(荒茶)の 23.3mg/kg であったが、14 日目、21 日目及び 30 日目には、それぞれ 7.17mg/kg、0.83mg/kg 及び 0.18mg/kg と減衰した。PT-CA 以外の代謝物は全ての条件下で検出されなかった。(参照 22~24)

表 4 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI 経過日数 (日)	残留値(mg/kg)			
						トルフェンピラド		代謝物PT-CA	
						最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (露地) (葉部) 1996年度	1	EC	120~300	4	7	7.06	6.78		
					14	3.59	3.26		
					21	1.37	1.33		
だいこん (露地) (根部) 1997年度	2	EC	300	2	7	0.05	0.05		
					14	0.03	0.02		
					21	0.03	0.01		
だいこん (露地) (葉部) 1996年度 1997年度	3	EC	195~300	2	7	9.97	7.30		
					14	5.37	3.03		
					21	2.09	1.39		
かぶ (施設) (根部) 2003年度	2	EC	300~375	2	7	0.29	0.18		
					14	0.18	0.13		
					21	0.11	0.05		
					28	0.07	0.03		

かぶ (施設) (葉部) 2003年度	2	EC	300 ~ 375	2	7 14 21 28	11.9 5.83 1.89 0.50	13.1 4.79 0.84 0.22		
はくさい (露地) (茎葉) 1997年度	2	EC	300 ~ 375	2	7 14 21	0.34 0.14 0.09	0.22 0.11 0.05	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
キャベツ (露地) (葉球) 1997年度	2	EC	300	2	7 14 21	0.29 0.08 0.04	0.14 0.04 0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2002年度	2	EC	300	2	3 7 14 21	0.51 0.27 0.16 0.11	0.44 0.21 0.09 0.05		
レタス (施設) (茎葉) 2002年度	2 2 2 2 1	EC	225 ~ 300	2	3 7 14 21 28	1.48 1.98 0.82 0.72 0.25	1.14 1.35 0.69 0.51 0.20		
ねぎ (露地) (茎葉) 2002年度	2	EC	225 ~ 300	2	3 7 14 21	1.77 0.86 0.39 0.18	1.25 0.55 0.28 0.10		
トマト (施設) (果実) 1997年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.37 0.48 0.47	0.33 0.37 0.34	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
トマト (施設) (果実) 2000年度 2001年度	2	EC	300 ~ 480	2	1 7 14 21 28	0.56 0.74 0.54 0.54 0.51	0.43 0.55 0.42 0.42 0.32		
なす (施設) (果実) 1997年度	2	EC	300 ~ 450	2	1 3 7	0.68 0.58 0.16	0.58 0.45 0.14	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
きゅうり (施設) (果実) 1996年度 1997年度 ^a	3	EC	300	2	1 3 7	0.30 0.08 0.01	0.21 0.05 0.01	0.02 0.03 <0.02	0.02 0.02 <0.02

きゅうり (施設) (果実) 1996年度	1	EC	300	4	1 3 7	0.12 0.04 0.02	0.12 0.04 0.02		
すいか (施設) (果肉) 2001年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
みかん (施設) (果肉) 2001年度	2	SC	600 ~ 750	2	1 3 7	0.02 0.02 0.03	0.01 0.01 0.02		
みかん (施設) (果皮) 2001年度	2	SC	600 ~ 750	2	1 3 7	6.17 7.11 5.80	4.19 4.01 3.78		
夏みかん (露地) (果実) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.78 0.93 1.09	0.53 0.62 0.69		
夏みかん (露地) (果肉) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.06 0.06 0.07	0.04 0.04 0.04		
夏みかん (露地) (果皮) 2002年度	2	SC	750	2	1 3 7	2.21 2.59 3.44	1.46 2.05 2.15		
ゆず (露地) (果実) 2001年度	1	SC	750	2	1 3 7	0.42 0.57 0.39	0.41 0.51 0.36		
かぼす (露地) (果実) 2001年度	1	SC	960	2	1 3 7	0.61 0.59 0.03	0.56 0.47 0.03		
なし (露地) (果実) 2000年度	2	SC	525 ~ 600	2	7 14 21	1.26 0.93 0.69	0.93 0.70 0.63		
もも (無袋) (果肉) 2002年度	2	SC	525 ~ 600	2	1 3 7	0.04 0.03 0.02	0.02 0.02 0.01		

もも (無袋) (果皮) 2002年度	2	SC	525 ~ 600	2	1 3 7	22.75 16.01 8.84	9.56 7.46 5.39		
茶 (覆下) (荒茶) 1997年度	2	EC	300 ~ 450	1	7 14 21 30	23.3 7.17 0.83 0.18	19.7 5.67 0.72 0.14		
茶 (覆下) (抽出液) 1997年度	2	EC	300 ~ 450	1	7 14 21 30	0.21 0.08 0.01 <0.01	0.20 0.08 0.01 <0.01		

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用 - 収穫間隔日数、EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

- ・一部に検出限界以下を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、 \leq 印を付した。
- ・全てのデータが検出限界以下の場合は検出限界値の平均に $<$ を付して記載した。
- ・代謝物 PT-CA の分析値はトルフェンピラドに換算して記載した。
換算係数はトルフェンピラド/代謝物 PT-CA=383.9/413.9=0.93
- a : 代謝物については試験圃場数 2(1997年度のみ)で実施。

上記の作物残留試験に基づき、トルフェンピラド(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量を表 5 に示した。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トルフェン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仮定の下に行った。

表 5 食品中より摂取されるトルフェンピラドの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均		小児 (1~6歳)		妊婦		高齢者 (65歳以上)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
だいこん類(根)	0.02	45.0	0.9	18.7	0.37	28.7	0.57	58.5	1.17
だいこん類(葉)	3.03	2.2	6.67	0.5	1.52	0.9	2.73	3.4	10.3
かぶ類(根)	0.18	2.6	0.47	0.7	0.13	0.7	0.13	4.2	0.76
かぶ類(葉)	13.1	0.5	6.55	0.1	1.31	0.3	3.93	1.1	14.4
はくさい	0.11	29.4	3.23	10.3	1.13	21.9	2.41	29.9	3.29
きゃべつ	0.04	22.8	0.91	9.8	0.39	22.9	0.92	23.1	0.92
ブロッコリー	0.21	4.5	0.95	2.8	0.59	46.7	9.81	4.1	0.86
レタス	1.35	6.1	8.24	2.5	3.38	6.4	8.64	4.2	5.67

ねぎ	0.55	11.3	6.22	4.5	2.48	8.2	4.51	11.5	6.33
トマト	0.55	24.3	13.4	16.9	9.30	24.5	13.5	18.9	10.4
ナス	0.58	4.0	2.32	0.9	0.52	3.3	1.91	5.7	3.31
きゅうり	0.21	16.3	3.42	8.2	1.72	10.1	2.12	16.6	3.49
みかん	0.02	41.6	0.83	35.4	0.71	45.8	0.92	42.6	0.85
なつみかんの果実全体	0.69	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069	0.1	0.069
その他のかんきつ	0.56	2.5	1.4	1.5	0.84	3.5	1.96	2.3	1.29
日本なし	0.7	5.1	3.57	4.4	3.08	5.3	3.71	5.1	3.57
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.014	4	0.08	0.1	0.002
茶	5.67	3	17.0	1.4	7.938	3.5	19.8	4.3	24.4
合計			76.2		35.5		77.7		91.1

注)・残留値は、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残留値のうちトルフェンピラドの最大値を用いた(参照表4)。

- ・「ff」：平成10年～12年の国民栄養調査(参照25～27)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トルフェンピラドの推定摂取量(μg/人/日)
- ・その他のかんきつにはカボス、スダチが含まれるが、残留値の最も高かったカボスの0.56mg/kgを用いた。
- ・スイカは全データが検出限界以下であったため摂取量の計算はしていない。

6. 土壌残留試験

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用いて、トルフェンピラド及び各種分解物を対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施された。

推定半減期は各条件で表6のとおりであり、トルフェンピラドとしては3～34日、トルフェンピラドと分解物PT-CA、PCAとの合計では3～47日であった。(参照28)

表6 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	濃度	土壌	トルフェンピラド	トルフェンピラド+ 分解物 PT-CA, PCA
容器内試験	0.3mg/kg	火山灰軽埴土	6日	9日
		沖積埴土	34日	47日
圃場試験	300g ai/ha	火山灰軽埴土	5日	10日
		沖積埴土	3日	3日

容器内試験で純品、圃場試験でSCを使用

7. 急性毒性試験

トルフェンピラドのSDラットを用いた急性経口毒性試験、急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験、ICRマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

急性経口毒性試験の結果、LD₅₀値は表7のとおりであった。

表7 トルフェンピラドの急性経口LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	溶媒の種類	性別	
		雄	雌
ラット	CMC-Na 水溶液	260 ~ 386	113 ~ 150
	オリーブ油	86	75
マウス	CMC-Na 水溶液	114	107
	オリーブ油	80 ~ 100	50 ~ 80

経皮LD₅₀はラットの雄で>2000mg/kg 体重、雌で>3000mg/kg 体重、吸入LC₅₀はラットの雄で2.21mg/L、雌で1.50mg/Lであった。(参照29~35)

8種類の代謝物についてSDラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表8のとおりであった。(参照36~45)

表8 トルフェンピラドの代謝物の急性経口LD₅₀ (mg/kg 体重)

代謝物	溶媒の種類	性別	
		雄	雌
PT-CA	CMC-Na 水溶液	27.4	15.4
	オリーブ油	62	54
OH-PT	CMC-Na 水溶液	70.8	35.5
	オリーブ油	30 ~ 60	
T-CA	CMC-Na 水溶液	600 ~ 2000	> 2000
T-AM		> 2000	
CA-T-CA			
PCA			
OH-T-CA		2024	> 2000
OH-PAM		1095	

8. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

ニュージーランド白色ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。(参照46~47)

ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)が実施されてお

り、皮膚感作性は認められなかった。(参照 48)

9. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0, 15, 80, 160ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた主な所見を表 9 に示す。

表 9 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた所見

160ppm 投与群 雌雄	血清中無機リンの増加、ハーダー腺の褐色化、睪びまん性腺房細胞肥大
雄	摂餌量の減少、MCV、MCH 及び網状赤血球増加、TG 減少、脳、心、脾、副腎及び精巣体重比重量(以下「比重量」とする)増加、肝暗褐色化、腎近位尿細管上皮の硝子滴、ハーダー腺分泌亢進
雌	血小板減少、血清中 γ -GTP、尿素窒素増加、卵巢比重量減少、顎下腺腺房細胞肥大、大腿骨及び胸骨骨髓造血細胞減少、卵巢及び子宮の萎縮
80ppm 以上投与群 雌雄	体重増加抑制、血清中カリウム増加、肺比重量増加、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加、びまん性肝細胞肥大
雄	腎比重量増加
雌	摂餌量の減少、MCV 増加、血清中 ALP 及びグルコース増加、白血球数減少、血清中 TG、総蛋白及びアルブミン減少、脳、心、肝及び脾比重量増加、腎近位尿細管上皮の肥大、ハーダー腺分泌亢進
15ppm 以上投与群 雄	肝比重量増加
雌	腎比重量増加

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm 未満(雄:0.91mg/kg 体重/日未満, 雌:1.01mg/kg 体重/日未満)であると考えられる。(参照 49~50, 11)

(2) 2 週間亜急性毒性試験-ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響-(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 7 匹)を用いた混餌(0, 15, 100, 200ppm)投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

200ppm の雌雄で肝細胞肥大及び肝ミトコンドリア増生が、雌で全血中 L-乳酸濃度の上昇、100ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少傾向、肝比重量の増加傾向が、雄で全血中 L-乳酸濃度の上昇が認められた。

本試験で認められた全血中 L-乳酸濃度の上昇、肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因すると考えられる。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm (雄：1.32mg/kg 体重/日，雌：1.27mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 51, 10)

(3) 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, 15, 100, 300ppm) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験が実施された。

300ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が、雄で摂餌量の減少、GOT の増加、心比重量の増加が、雌で MCHC の減少が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 100ppm (雄：15.9mg/kg 体重/日，雌：20.2mg/kg 体重/日) であると考えられる。(参照 52)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体：0, 1, 5, 10mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

10mg/kg 体重/日投与群の雌で軟便及び粘液便、血清中カリウム濃度の増加が、5mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐が、雌で尿量の減少が、雄で軟便及び粘液便 (5mg/kg 体重/日のみ) が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 1mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 53)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (追加) (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体：0, 10, 30, 100mg/kg 体重/日) 投与による、毒性所見を確認するための 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ただし、100mg/kg 体重/日投与群は投与 41 日の時点で 5/8 例が死亡ないし瀕死期殺され、生存中の 3/8 例も無排便や消瘦、体重低下及び摂餌量の減少が認められたため、それ以降の投与は困難と判断され投与 49 日で屠殺された。

100mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡 (雄 1 例、雌 2 例)、瀕死期解剖 (雄 1 例、雌 1 例)、体重低下及び摂餌量の減少が、雄で分葉核好中球比の増加、好酸球比の減少が、雌で血清中遊離脂肪酸の増加、脾重量の減少、胸腺の萎縮、小葉中心性肝細胞空胞化が、30mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞質の好酸性増加が、雄で死亡 (1 例)、血清中 GPT 及び尿素窒素の増加または増加傾向、尿量の減少、精巣重量の減少、精細管及び胸腺の萎縮、小葉中心性肝細胞空胞化が、10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便、粘液便及び流涎が認められ、雌で白血球数の減少、血清中の総コレステロール、TG 及びリン脂質の減少が認められた。(参照 54)

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラットを用いた混餌 (原体：0, 15, 40, 80ppm) 投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

80ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量の減少が認められた。神経毒性は認められない。

一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 40ppm (雄：2.7mg/kg 体重/日、雌：3.2mg/kg

体重/日)と考えられる。(参照 55)

(7) トルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 4 週間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(0, 3, 10, 30, 100ppm(トルフェンピラドは 3ppm 投与群を除く))投与によるトルフェンピラド、代謝物 PT-CA 及び OH-PT の 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

トルフェンピラドの 100ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少、雄で血清中総タンパク質の減少、脳比重量の増加、腎尿細管上皮の硝子滴が、雌で慢性肝細胞肥大、腭腺房細胞の肥大が、30ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加、雄で腎比重量の増加が認められた。

PT-CA の 100ppm 投与群の雌で体重増加抑制、脳及び腎比重量の増加、慢性肝細胞肥大が、30ppm 以上投与群の雄で腎比重量の増加が、雌で肝比重量の増加が認められた。

OH-PT の 100ppm 投与群の雄で腎比重量の増加が認められた。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10ppm(雌雄:0.9mg/kg 体重/日)、PT-CA は雌雄で 10ppm(雄:0.8mg/kg 体重/日、雌:0.9mg/kg 体重/日)、OH-PT は雄で 30ppm(2.5mg/kg 体重/日)、雌で 100ppm(8.8mg/kg 体重/日)と考えられる。

(参照 56)

10 . 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた強制経口(原体:0, 1, 5, 10mg/kg 体重/日)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。ただし、10 mg/kg 体重/日投与群は投与開始から 5 週まで 20mg/kg 体重/日を投与した。

10mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で死亡(各 1 例)、体重低下及び摂餌量の減少、肝細胞質の好酸性増加が、雌で嘔吐及び軟便、肝細胞及びクッパー細胞色素沈着が、5mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で流涎、血清中総コレステロール及びリン脂質の減少が、雄で嘔吐が、雌で血清中の A/G 比及びアルブミンの増加が認められた。

本試験の無毒性量は、雌雄で 1mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 57)

(2) 104 週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 50 匹, 中間屠殺群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0, 15, 40, 80 ppm)投与による 104 週間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

80ppm 投与群の雌雄で脳、肺及び心比重量の増加、ハーダー腺分泌亢進が、雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少、白血球数の減少、腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症、腎で近位尿細管上皮の肥大が、雌で肝、腎及び副腎比重量の増加が、40ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量の増加、腎で近位尿細管上皮の硝子滴が、雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少、白血球数の減少、ハーダー腺の褐色化、腸間膜リンパ節の洞組織球症、好塩基性肝細胞小増殖巣の増加及び腎で近位尿細管上皮の肥大が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm(雄:0.56mg/kg 体重/日、雌:0.69mg/kg 体重/日)

であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 58, 11)

(3) 78 週間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体: 0, 15, 150, 500/400/300 ppm)投与による 78 週間の発がん性試験が実施された。

500/400/300ppm 投与群の雌雄で肝比重量の増加が、雄で脳及び副腎比重量の増加、精巣及び精巣上体比重量の減少が、雌で体重増加抑制、卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮が、150ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量の減少が、雄で体重増加抑制、脾比重量の減少が認められた。

本試験の無毒性量は雌雄で 15ppm(雄: 2.2mg/kg 体重/日、雌: 2.8mg/kg 体重/日)であると考えられる。発がん性は認められない。(参照 59)

最高用量の 500/400/300 の表記は、500ppm で試験を開始した群で雌雄とも体重増加抑制、摂餌量の減少ならびに重篤な症状が認められたことから、用量を投与 13 週時に 400ppm に減じ、その後も症状が継続して認められたことから、投与 20 週時には 300ppm に減じたことを意味する。

11. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体: 0, 0.75, 1.5, 3mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、3mg/kg 体重/日投与群の P 世代の雌雄で摂餌量の減少、雌で死亡(3 例: 難産死 2、瀕死殺 1)、妊娠期間の延長、分娩異常及び出産率低下が、F₁ 世代の雄で摂餌量の減少が、雌で体重増加抑制、着床数の低下が、1.5mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代の雌で体重増加抑制が、F₁ 世代の雌で摂餌量の減少が認められた。

児動物では、3mg/kg 体重/日投与群の F₁ 及び F₂ 世代の雌雄で耳介展開及び眼瞼開裂の遅延が、F₁ 世代で出産生存児数の減少、平面正向反射遅延、脾重量、脳及び胸腺比重量の減少が、F₂ 世代で体重増加抑制、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化が、1.5mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 世代で体重増加抑制、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化が、0.75mg/kg 体重/日以上投与群の F₂ 世代で胸腺比重量の減少が認められた。

親動物の P 世代で認められた分娩異常は、F₁ 世代や同種の別試験では認められないことから、母動物の内分泌系、神経系あるいは子宮筋へ及ぼす直接的な影響による可能性は低く、交配前から妊娠期間を通じた長期投与により摂餌量の減少及び低体重が示唆する一般毒性学的な影響に分娩時の出血等の負荷が加わった衰弱状態により二次的に発生したためと考えられる。

児動物での胸腺比重量の減少は、次世代免疫毒性検討試験(11. 発生毒性試験(2) 参照)において F₁ 及び F₂ 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代も成獣においては液性・細胞性免疫機能に異常が認められなかったことより、毒性学的に影響の少ない変化と考えられる。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は雌雄で 0.75mg/kg 体重/日であると考えられる。(参照 60, 10)

(2) 2世代繁殖試験-次世代免疫毒性検討試験-(ラット)

SD ラット(一群雌(妊娠)各 15 匹)を用い、妊娠・哺乳期間から F₂動物の成熟期まで強制経口(原体:0, 0.75, 3mg/kg 体重/日)投与し、次世代免疫毒性検討試験が実施された。

親動物では、3mg/kg 体重/日投与群の P 世代で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、F₁世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量の減少が、F₂世代体では摂餌量の減少、脾比重量の減少が認められた。

児動物では、3mg/kg 体重/日投与群の F₁世代で体重増加抑制、胸腺比重量の低下(生後 4 日の雄では 0.75mg/kg 体重/日投与群でも低下)、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色、F₂世代では摂餌量の減少、胸腺比重量の低下、小腸への暗緑色内容物貯留による腹腔内黒色化、胸腺及び脾臓細胞数の減少、生後 4 日の脾臓の CD3-/CD45RA+細胞率の上昇、生後 21 日目における脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率及び CD4+/CD8-細胞率の低下、生後 10 週の脾臓 CD3+/CD45RA-細胞率の低下といったリンパ球サブセットの変化が認められた。

上記で認められた変化にも関わらず、成熟動物では液性免疫及び細胞性免疫機能に影響が認められなかったことから、トルフェンピラドの次世代に対する免疫毒性は認められないと考えられる。(参照 61, 10)

(3) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 24 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体:0, 1, 3, 4.5mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、3mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児では 4.5mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋の発生率の上昇が認められた。

腰肋の大部分が奇形性の指標としては意義に乏しい短小過剰肋骨であり、さらに腰椎数にも変化がないことから、本変化はトルフェンピラドの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられる。

本試験の無毒性量は、母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 3mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 62, 10)

(4) 発生毒性試験(ウサギ)

日本白色種ウサギ(一群雌 16 匹)の妊娠 6~18 日に強制経口(原体:0, 1, 3, 6mg/kg 体重/日)投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、6mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、早産(1 例)及び全胚死亡(1 例)、3mg/kg 体重/日投与群で死亡(1 例)が認められた。

胎児では 1 及び 6mg/kg 体重/日投与群で骨格変異(腰肋、過剰胸骨分節)を有する胎児の発生率の上昇が認められたが、過剰胸骨分節については用量に依存する変化が認められないこと、腰肋については腰椎数にも変化がないこと及び背景データの範囲内であ

ることから投与による影響ではないと考えられる。

なお、3mg/kg 体重/日投与群の 1 例の母動物の死亡については、病理組織検査の結果、肺のうっ血、肝臓及び腎臓の脂肪化、脾臓の萎縮などの循環障害、低栄養または衰弱による変化がみられたことから、死因は体重減少、無摂餌あるいは摂餌抑制の継続が持続し、母体の全身状態が悪化したためと考えられる。

本試験の無毒性量は、母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 6mg/kg 体重/日であると考えられる。催奇形性は認められない。(参照 63, 10)

12. 遺伝毒性試験

トルフェンピラドの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められた。その他の試験はすべて陰性であった。(表 10)

染色体異常試験では数的異常である倍数体の誘発が認められたが染色体の構造異常誘発性は認められず、十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、トルフェンピラドは生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。(参照 64~68)

表 10 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	投与量(mg/kg 体重/日)	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17, M45 株	/	陰性
	復帰突然変異試験(±S9)	<i>S.typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株		陰性
	染色体異常試験(±S9)	チャイニーズハムスター培養細胞株(CHL)		陽性(-S9)
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス(一群雌雄各 6 匹)	雄: 0, 3, 6, 12, 24 雌: 0, 1.8, 3.5, 7, 14 (2 日間連続腹腔内投与)	陰性

注) ±S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

トルフェンピラドの代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、OH-T-CA、OH-PAM 及び PCA の細菌を用いた復帰突然変異試験は、いずれも陰性であった。PT-CA 及び OH-PT のチャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験はいずれも陰性であった。(表 11)(参照 69~80)

表 11 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

試験	被験物質 (代謝物)	対象	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果
復帰突然変異試験 (±S9)	PT-CA	<i>S.typhimurium</i> TA98,TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2 <u>uvrA</u> 株		陰性
	OH-PT			陰性
	T-CA			陰性
	T-AM			陰性
	CA-T-CA			陰性
	OH-T-CA			陰性
	OH-PAM			陰性
	PCA			陰性
染色体異常試験 (±S9)	PT-CA	チャイニーズハム スター培養細胞株 (CHL/IU)		陰性
	OH-PT			陰性
小核試験	PT-CA	SD ラット (一群雌雄各 6 匹)	0, 5, 10, 20 2日間連続経口投与	陰性
	OH-PT			陰性

高用量群のみ 10 匹投与

13. その他の毒性試験

(1) 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸障害

ラット肝ミトコンドリア系（電子伝達系）を用いた呼吸障害の検討

ラット肝を用いトルフェンピラドの *in vitro* におけるミトコンドリア系（電子伝達系）呼吸障害の検討が実施された。

トルフェンピラドはラット肝ミトコンドリア系の呼吸を強く阻害した（ $IC_{50}=0.0078 \mu\text{g/mL}$ ）。主要な作用点は Complex と考えられる。（参照 81）

ウシ心筋ミトコンドリア Complex 呼吸障害の検討

ウシ心筋を用いトルフェンピラド及び代謝物 PT-CA のミトコンドリア Complex 呼吸障害についての検討が実施された。

トルフェンピラドはミトコンドリアの電子伝達系 Complex を強く阻害した（ $IC_{50}=0.003 \mu\text{g/mL}$ ）。代謝物 PT-CA の阻害はきわめて弱かった。（参照 81）

(2) ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸障害 - *in vivo* 下における定性的検討

ラットを用いた単回経口投与後の肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定（投与後短時間の測定）

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に単回経口（原体：0, 160mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、5, 15 及び 30 分後に肝臓及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定が実施された。

肝臓及び全血中ともトルフェンピラドが投与後 5 分から認められ、投与後 30 分では最高値（肝臓：0.80 $\mu\text{g/g}$ 、全血中：0.030 $\mu\text{g/mL}$ ）となった。本試験で認められた肝臓及び全血中の濃度は、それ自体が各種の組織・器官のミトコンドリア内濃度を示すものではないが、ミトコンドリア呼吸障害をひき起こすのに十分なトルフェンピラドがミトコンドリア内に存在すると考えられる。（参照 82, 10）

ラットの肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用 *in vivo/in vitro* 及び *in vitro* 下での検討

SD ラット（一群雄 2 匹）に単回強制経口（原体：0, 160mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、30 分後に肝臓を採取して肝ミトコンドリアのショ糖浮遊液を調製し、ラットのミトコンドリア呼吸系に対する作用についての検討が実施された。

トルフェンピラドを投与したラットでは酸素消費に関する比率（NADH-state3/Succinate-state3）は 0.27 であり、無処置群 0.42 に対して明らかに減少した。無処置群との比較から、阻害度は 41.7%であり、ラット *in vivo* においてミトコンドリア呼吸阻害作用が発現していると考えられる。（参照 82, 10）

・総合評価

別添に挙げた資料を用いて農薬「トルフェンピラド」の評価を実施した。

ラットを用いた動物代謝試験において、単回投与後の全血中濃度は低用量群の雄で2時間後、雌で6~8時間後に、高用量群で4~16時間後に最高に達した。組織内では T_{max} 付近で肝臓、腎臓、褐色脂肪及び心臓で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は糞中であつた。尿中からはトルフェンピラドは認められず、代謝物も処理放射能の1.0%以下であつた。糞中からはトルフェンピラド及び主要代謝物としてPT-CA、Sul-OH-PT-CA及びOH-PT-CAが認められた。胆汁中からはトルフェンピラドがわずかに認められ、主要代謝物としてPT-CA-TA、PT-CA-GA、PT-CA、Sul-OH-PT-CA及びCO-PTが認められた。主要代謝経路はトリルオキシ環のメチル基の酸化及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化、抱合であると考えられる。

なす、キャベツ及びびももを用いた植物体内運命試験が実施されており、トルフェンピラド、代謝物としてPT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、PCA、OH-T-CA及びOH-PAMなどが認められた。

土壌中運命試験が実施されており、土壌中半減期は好氣的条件下で3~5日、嫌氣的条件下で127~179日であり、主要分解物はPT-CAであつた。滅菌土壌では分解物は認められなかつた。

水中加水分解及び光分解試験が実施されており、加水分解性は認められず、光分解試験では光分解され、半減期は35.0~35.2時間で、春期における東京(北緯35°)の太陽光換算で11.3~11.4日であつた。

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド及び6種類の代謝物(PT-CA、OH-PT及びT-CA(キュウリ、トマト、なす、キャベツ、はくさいで分析)、OH-PA、OH-T-CA及びCA-T-CA(なすで分析))を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されており、最高値は300~450g ai/haで1回散布し、最終散布後7日目に収穫した茶(荒茶)の23.3mg/kgであつたが、14日目、21日目及び30日目には、それぞれ7.17mg/kg、0.83mg/kg及び0.18mg/kgと減衰した。PT-CAはきゅうりのみから0.03mg/kg以下検出された。PT-CA以外の代謝物は全ての条件下で検出されなかつた。

火山灰軽埴土及び沖積埴土を用い、トルフェンピラド及び各種分解物を対象とした土壌残留試験(容器内及び圃場)が実施されており、半減期はトルフェンピラドで3~34日、トルフェンピラドと分解物PT-CA及びPCAとの合計で3~47日であつた。

トルフェンピラドの急性経口 LD_{50} はラットの雄で86mg/kg体重(オリーブ油)、雌で75mg/kg体重(オリーブ油)、マウスの雄で80~100mg/kg体重(オリーブ油)、雌で50~80mg/kg体重(オリーブ油)、経皮 LD_{50} はラットの雄で>2000mg/kg体重、雌で>3000mg/kg体重、吸入 LC_{50} はラットの雄で2.21mg/L、雌で1.50mg/Lであつた。

代謝物PT-CAの急性経口 LD_{50} はラットの雄で27.4mg/kg体重(CMC-Na水溶液)、雌で15.4mg/kg体重(CMC-Na水溶液)、代謝物OH-PTの急性経口 LD_{50} はラットの雌雄で30~60mg/kg体重(オリーブ油)であつた。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、マウスで15.9mg/kg体重/日、ラットで0.91mg/kg体重/日未満、イヌで1mg/kg体重/日であつた。神経毒性は認められなかつた。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.56mg/kg 体重/日、マウスで 2.2mg/kg 体重/日、イヌで 1mg/kg 体重/日であると考えられる。なお、ラットを用いた亜急性毒性試験では最低用量で肝及び腎比重量増加が認められ、無毒性量は 0.91mg/kg 体重/日未満であり無毒性量が得られなかったが、より長期間で実施されたラット慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の値が得られていることから、ADI の設定にラット慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を用いることに特に問題はないと考えられる。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.75mg/kg 体重/日であると考えられる。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 3mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で 1mg/kg 体重/日、胎児で 6mg/kg 体重/日であると考えられる。いずれも催奇形性は認められない。

遺伝毒性試験は細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施されており、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験で陽性反応が認められたが、その他の試験はすべて陰性であった。染色体異常試験での陽性反応は倍数体の誘発であり、構造異常の誘発は認められていない。また、十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、生体にとって特段の問題となるような遺伝毒性はないものと考えられる。

代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、OH-T-CA、OH-PAM 及び PCA で細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、いずれも陰性であった。PT-CA 及び OH-PT のチャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性であった。

各試験における無毒性量は表 12 のとおりである。

表 12 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
マウス	90 日間亜急性毒性試験	雄： 15.9mg/kg 体重/日 雌： 20.2mg/kg 体重/日	
	78 週間発がん性試験	雄： 2.2mg/kg 体重/日 雌： 2.8mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
ラット	90 日間亜急性毒性試験	雄： 0.91mg/kg 体重/日未満 雌： 1.01mg/kg 体重/日未満	
	90 日間亜急性神経毒性試験	雄： 2.7mg/kg 体重/日 雌： 3.2mg/kg 体重/日	神経毒性は認められない
	104 週間慢性毒性/発がん性併合試験	雄： 0.56mg/kg 体重/日 雌： 0.69mg/kg 体重/日	発がん性は認められない
	2 世代繁殖試験	親動物及び子動物： 0.75mg/kg 体重/日	
	発生毒性試験	母動物： 1mg/kg 体重/日 胎児： 3mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
ウサギ	発生毒性試験	母動物： 1mg/kg 体重/日 胎児： 6mg/kg 体重/日	催奇形性は認められない
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	雌雄： 1mg/kg 体重/日	
	1 年間慢性毒性試験	雌雄： 1mg/kg 体重/日	

食品安全委員会農薬専門調査会は、以上の評価から以下のとおり一日許容摂取量 (ADI) を設定した。

ADI 0.0056mg/kg 体重/日
 (ADI 設定根拠資料) 慢性毒性/発がん性併合試験
 (動物種) ラット
 (期間) 104 週間
 (投与方法) 混餌投与
 (無毒性量) 0.56mg/kg 体重/日
 (安全係数) 100
 暴露評価対象物質 トルフェンピラド (親化合物のみ)

< 別紙 1 : 代謝物/分解物略称 >

略称	化学名
CA-T-AM	4-(4-カルバモイルフェニル)安息香酸
CA-T-CA	4, 4'-オキシ安息香酸
CA-T-NH ₂	4-[4-(アミノフェニル)フェニル]安息香酸
CO-PT	3-アセチル-4-クロロ-1-メチル-
CO-PT-CA	4-[4-[(3-アセチル-4-クロロ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]安息香酸
DM-PT	4-クロロ-3-イソ-N-[4-(p-トリロキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT	4-クロロ-(1-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-N-[4-(p-トリロキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PAM	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-3-(1-ヒドロキシフェニル)-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]安息香酸
OH-PT-OH	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシフェニル)-N-[4-[4-(ヒドロキシフェニル)フェニル]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-T-CA	4-[4-(ヒドロキシフェニル)フェニル]安息香酸
OH-T-OH	ビス[4-(ヒドロキシフェニル)フェニル]エーテル
PCA	4-クロロ-3-イソ-1-メチルピラゾール-5-カルボキシル酸
PT-CA	4-[4-[(4-クロロ-3-イソ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]安息香酸
PT-CA-GA	PT-CA のグルクロン酸抱合体
PT-CA-Me	4-[4-[(4-クロロ-3-イソ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]安息香酸メチル
PT-CA-TA	2-[4-[(4-クロロ-3-イソ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]フェニルカルボニルアミノエタン-1-スルホン酸
PT-CHO	4-クロロ-3-イソ-N-[4-(4-ホルミルフェニル)ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT-OH	4-クロロ-3-イソ-N-[4-[4-(ヒドロキシフェニル)フェニル]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT(A)-4OH	4-クロロ-3-イソ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
T-AM	4-(p-トリロキシ)ベンズアミド
T-CA	4-(p-トリロキシ)安息香酸
Sul-OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-1-メチル-3-(1-スルフォキシフェニル)ピラゾール-5-イル)カルボニルアミノフェニル]フェニル]安息香酸

< 別紙 2 : 検査値等略称 >

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン
ALP	アルカリフォスファターゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
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
TG	トリグリセライド
-GTP	-グルタミルトランスぺプチダーゼ

< 参照：試験一覧表 >

- 1 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003年
- 2 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、2004年、未公表
- 3 ¹⁴C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 4 ¹⁴C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 5 ¹⁴C 標識トルフェンピラドのラット高用量経口投与時の血漿中濃度および消化管内残存率：（株）三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 6 ¹⁴C 標識トルフェンピラドの14日間反復投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 7 ¹⁴C 標識トルフェンピラドを14日間反復投与したラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 8 ¹⁴C 標識トルフェンピラドのラットにおける胎盤透過性および乳汁移行性：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 9 トルフェンピラドのラット乳汁中代謝物の構造解析：（株）新日本科学、2001年、未公表
- 10 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001年7月-：日本農薬株式会社、2001年、未公表
- 11 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001年11月-：日本農薬株式会社、2001年、未公表
- 12 トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 13 ¹⁴C 標識トルフェンピラドのなすにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 14 [TO-¹⁴C] トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 15 [PY-¹⁴C] トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 16 [TO-¹⁴C] トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 17 [PY-¹⁴C] トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 18 ¹⁴C 標識トルフェンピラドの好気・嫌氣的土壤中運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 19 土壌吸着試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 20 加水分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 21 水中光分解運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 22 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（株）三菱化学安全科学研究所、2001年、未公表
- 23 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター、2003年、未公表
- 24 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（財）大塚化学（株）、2003年、未公表

- 25 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
- 26 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
- 27 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
- 28 トルフェンピラドの土壌残留試験 : 大塚化学 (株)、1999 年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Convance Laboratories (米)、1997 年、未公表
- 30 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 31 ラットにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討) (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2000 年、未公表
- 32 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Convance Laboratories (米)、1997 年、未公表
- 33 マウスにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討) : 大塚化学、2000 年、未公表
- 34 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton (米)、1997 年、未公表
- 35 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Safepharm Laboratories (英)、2000 年、未公表
- 36 PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 37 PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物) のラットにおける急性経口毒性試験 : 大塚化学、2000 年、未公表
- 38 OH-PT (動物・植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 39 OH-PT (動物・植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 大塚化学、2000 年、未公表
- 40 T-CA (動物・植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 41 T-AM (植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 42 CA-T-CA (動物・植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 43 OH-T-CA (動物・植物代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 44 OH-PAM (動物・植物・土壌代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 45 PCA (植物・土壌代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 46 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton (米)、1996 年、未公表

- 47 ウサギにおける眼一次刺激性試験（GLP 対応）：Corning Hazleton（米）、1996年、未公表
- 48 モルモットにおける皮膚感作性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1997年、未公表
- 49 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 50 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験-骨髄の病理組織学的追加検査：三菱化学安全科学研究所、2001年、未公表
- 51 ラットを用いた混餌投与による2週間亜急性経口毒性試験 - ミトコンドリアの機能および形態に及ぼす影響 - ：三菱東京製薬、2001年、未公表
- 52 マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験：Convance Laboratories（米）、1999年、未公表
- 53 イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1997年、未公表
- 54 イヌを用いたカプセル投与法による亜急性経口毒性試験（追加）（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 55 ラットを用いた13週間混餌投与神経毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英）、2003年、未公表
- 56 トルフェンピラド、PT-CA(動物・植物・土壌代謝物、光分解物)およびOH-PT(動物・植物代謝物)のラットにおける4週間混餌投与による毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、2001年、未公表
- 57 イヌを用いたカプセル投与法による慢性経口毒性試験（GLP 対応）：ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 58 ラットを用いた混餌法による慢性毒性・発がん性併合試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 59 マウスを用いた混餌法による発がん性試験（GLP 対応）：Convance Laboratories（米）、1999年、未公表
- 60 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 61 ラットを用いた次世代免疫毒性検討試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 62 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 63 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 64 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Convance Laboratories（英）、1997年、未公表
- 65 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、2000年、未公表
- 66 哺乳類動物培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：Convance Laboratories（英）、1997年、未公表
- 67 マウスを用いた小核試験：大塚化学、1997年、未公表
- 68 細菌を用いたDNA修復試験（GLP 対応）：三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表

- 69 PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物)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、1999 年、未公表
- 70 PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物)の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 71 PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物)のラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2000 年、未公表
- 72 OH-PT (動物・植物代謝物)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、1999 年、未公表
- 73 OH-PT (動物・植物代謝物)の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 74 OH-PT (動物・植物代謝物)のラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : 新日本科学、2000 年、未公表
- 75 T-CA (動物・植物代謝物)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、1999 年、未公表
- 76 T-AM (植物代謝物)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、1999 年、未公表
- 77 CA-T-CA (動物・植物代謝物)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、1999 年、未公表
- 78 OH-T-CA (動物・植物代謝物)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、1999 年、未公表
- 79 OH-PAM (動物・植物・土壌代謝物)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、1999 年、未公表
- 80 PCA (植物・土壌代謝物)の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本油料検定協会総合分析センター、1988 年、未公表
- 81 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害 : 三菱化学、2001 年、未公表
- 82 ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害-*in vivo* 下における定性的検討 : 三菱化学、2001 年、未公表