

表 15 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・瀕死期と殺（1 例） ・体重低下、摂餌量減少 ・Seg 比増加、Eos 比減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・瀕死期と殺（1 例） ・血清中遊離脂肪酸増加 ・脾重量減少 ・胸腺萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化
30 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例） ・ALT 及び BUN 増加又は増加傾向 ・尿量減少 ・精巣重量減少 ・精細管及び胸腺の萎縮 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞質の好酸性増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞質の好酸性増加
10 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、軟便、粘液便、流涎 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、軟便、粘液便、流涎 ・WBC 減少 ・T.Chol、TG 及びリン脂質減少

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 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		15ppm	40ppm	80ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	2.7	5.4
	雌	1.2	3.2	6.0

本試験において、80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 40 ppm（雄：2.7 mg/kg 体重/日、雌：3.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 53）

(6) トルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌 [0、3、10、30 及び 100 ppm（トルフェンピラドは 3 ppm 投与群を除く。）]：平均検体摂取量は表 17 参照] 投与によるトルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
トルフェンピラド	雄	/	0.9	2.5	8.0
	雌		0.9	2.6	8.2
PT-CA	雄	0.3	0.8	2.5	8.1
	雌	0.3	0.9	2.7	8.5
OH-PT	雄	0.2	0.9	2.5	8.4
	雌	0.3	0.9	2.7	8.8

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10 ppm（雌雄：0.9 mg/kg 体重/日）、PT-CA は雌雄で 10 ppm（雄：0.8 mg/kg 体重/日、雌：0.9 mg/kg 体重/日）、OH-PT は雄で 30 ppm（2.5 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 54）

表 18 28 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	トルフェンピラド		PT-CA		OH-PT	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・TP 減少 ・脳比重量増加 ・腎尿細管上皮硝子滴 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・膵腺房細胞肥大 		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳及び腎比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 	毒性所見なし
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 	30ppm 以下	毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし		

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 20/10²mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol 及びリン脂質減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

（参照 55）

² 20 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、死亡例がみられたため、投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 19 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
20/10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・体重及び摂餌量減少 ・肝細胞質の好酸性増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・体重及び摂餌量減少 ・肝細胞質の好酸性増加 ・嘔吐、軟便 ・肝細胞及びクッパー細胞色素沈着
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、嘔吐 ・T.Chol 及びリン脂質減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・T.Chol 及びリン脂質減少 ・A/G 比及び Alb 増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	40 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.56	1.50	3.07
	雌	0.69	1.85	3.79

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加等、雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：0.56 mg/kg 体重/日、雌：0.69 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 11、56）

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・脳、肺及び心比重量増加 ・ハーダー腺分泌亢進 ・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症 ・腎近位尿細管上皮の肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・脳、肺、心、肝、腎及び副腎比重量増加 ・ハーダー腺分泌亢進
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝及び腎比重量増加 ・腎近位尿細管上皮の硝子滴 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・WBC 減少 ・ハーダー腺褐色化 ・腸間膜リンパ節の洞組織球症 ・好塩基性肝細胞小増殖巣増加 ・腎近位尿細管上皮肥大
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 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、15、150 及び 500/400/300³ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 22 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	500/400/300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	20.8	60.9
	雌	2.8	27.1	75.9

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：2.2 mg/kg 体重/日、雌：2.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 57）

³ 500 ppm で投与を開始したが、雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少及び重篤な症状が認められたため、投与 13 週より用量が 400ppm に引き下げられ、その後も症状が継続して認められたため、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

表 23 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/400/300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・脳、肝及び副腎比重量増加 ・精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 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 及び 3 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

親動物では、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡、摂餌量減少、分娩異常等が観察された。

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、神経系又は子宮筋に対する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って、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、二次的に発生したものと考えられた。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で胸腺絶対及び比重量の減少が認められたが、次世代免疫毒性検討試験 [12. (2)] において F₁ 及び F₂ 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代でも成獣においては液性免疫及び細胞性免疫機能に異常が認められなかったことから、毒性学的に影響の少ない変化と考えられた。

本試験の親動物及び児動物に対する無毒性量は、雌雄とも 0.75 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10、58）

表 24 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 ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・死亡（難産死 2 例、 瀕死殺 1 例） ・摂餌量減少 ・妊娠期間延長 ・分娩異常 ・出産率低下	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・着床数減少
	1.5 mg/kg 体重/日 以上	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	・体重増加抑制	1.5 mg/kg 体重/日 以下毒性所見なし	・摂餌量減少
児動物	3 mg/kg 体重/日	・平面正向反射 遅延 ・耳介展開遅延 ・出産生存児数 減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び 比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延 ・出産生存児数 減少 ・脾絶対重量減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び 比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延 ・小腸への暗緑 色内容物貯留 による腹腔内 黒色化	・小腸への暗緑 色内容物貯留 による腹腔内 黒色化 ・耳介展開遅延 ・体重増加抑制
	1.5 mg/kg 体重/日 以上	・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	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 2 世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験（ラット）

SD ラット（一群妊娠雌 15 匹）を用い、P 世代の妊娠及び哺乳期間から F₂ 動物の成熟期（10 週齢）まで混餌（原体：0、0.75 及び 3 mg/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、3 mg/kg 体重/日投与群の P 世代で体重増加抑制及び摂餌量減少、F₁ 世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量減少、F₂ 世代体では摂餌量減少、脾比重量減少が認められた。

児動物では、3 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量低下（生後 4 日の雄では 0.75 mg/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 世代では摂餌量減少、胸腺絶対及び比重量低下、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かかわらず、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た。(参照 10、59)

(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 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC-Na 水溶液) 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減少が認められた。

胎児では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋の発生率上昇が認められた。腰肋は、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た。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 10、60)

(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 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、6 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少、早産 (1 例) 及び全胚死亡 (1 例)、3 mg/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 6 mg/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た。

なお、3 mg/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、脾臓萎縮などの循環障害、低栄養又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状態が持続し、母体の全身状態が悪化したためと考えられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日投与群で全身状態の悪化による死亡等が認められ、胎児では検体投与による悪影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 6 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 10、61)

1.3. 遺伝毒性試験

トルフェンピラド(原体)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肺細胞(CHL)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が実施された。結果は表25に示されている。

CHL細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で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た。(参照62~66、92、93)

(染色体の数的異常の頻度増加に関する検討試験は[14.(4)]を参照)

表25 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45株)	1,250~20,000 µg/7 [°] イスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537株) <i>Escherichia Coli</i> (WP2uvrA株)	①8~5,000 mg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
			②62.5~1,000 µg/7 [°] レト (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y TK ⁺ -3.7.2C株)	0.005~10 µg/mL (-S9) 0.01~25 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター胎児肺由来細胞(CHL)	0~85.8 µg/mL (+/-S9)	-S9で陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddYマウス(骨髄細胞)(一群雌雄各6匹)	雄: 0、3、6、12、24 mg/kg 体重 雌: 0、1.8、3.5、7、14 mg/kg 体重 (24時間間隔で2回腹腔内投与)	陰性
	小核試験	ICRマウス(骨髄細胞)(一群雄5~8匹)	0、5、10、20、50 mg/kg 体重 (24時間間隔で2回腹腔内投与)	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、PT-CA及びOH-PTのチャイニーズハムスター肺細胞(CHL/U)を用いた*in vitro*染色体異常試験、並びにラットを用いた*in vivo*小核試験が実施された。

結果は表26に示されているとおり、いずれも陰性であった。(参照67~78)

表 26 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

代謝物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
PT-CA	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	0~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	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
PT-CA	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺細胞 (CHL/U)	0~1,250 µg/mL (+/-S9)	陰性
OH-PT				陰性
PT-CA	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 6~10 匹)	0,5,10,20 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回 強制経口投与)	陰性
OH-PT				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) ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響の検討（14 日間混餌投与試験）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）にトルフェンピラドを 0、15、100 及び 200 ppm（平均検体摂取量は表 27 参照）の用量で 14 日間混餌投与して、*in vivo* におけるミトコンドリアの機能及び形態への影響について検討された。

表 27 14 日間混餌投与試験における平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.32	8.07	13.6
	雌	1.27	7.81	13.4

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

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た。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 15 ppm（雄：1.32 mg/kg 体重/日、雌：1.27 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 10、79）

表 28 14 日間混餌投与試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 ・肝ミトコンドリア増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・全血中 L-乳酸濃度の上昇 ・肝細胞肥大 ・肝ミトコンドリア増生
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少傾向 ・肝比重量の増加傾向 ・全血中 L-乳酸濃度の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少傾向 ・肝比重量の増加傾向
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験の結果から、ラット、マウス及びイヌにおいて本剤投与により観察された肝細胞肥大及び肝細胞質の好酸性増加は、ミトコンドリア増生に関連している可能性が考えられた。

(2) 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害

① ラット肝ミトコンドリア系（電子伝達系）を用いた呼吸阻害の検討

ラット肝を用いて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）呼吸阻害について検討された。

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 I と考えられた。(参照 80)

② ウシ心筋ミトコンドリア Complex I 呼吸阻害の検討

ウシ心筋を用いてトルフェンピラド及び代謝物 PT-CA のミトコンドリア Complex I 呼吸阻害について検討された。

トルフェンピラドはミトコンドリアの電子伝達系 Complex I 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 80)

(3) ラット肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害—*in vivo*における定性的検討

① 単回経口投与後の肝及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定

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

肝及び全血中ともトルフェンピラドが投与 5 分後から認められ、投与 30 分後では最高値（肝：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阻害を引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た。(参照 10、81)

② 肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用

SD ラット（一群雄 2 匹）に単回強制経口（原体：0、160 mg/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検討された。

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-state 3）は 0.27 であり、無処置群の 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た。（参照 10、81）

（4）CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析

CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [13.] において、代謝活性化系非存在下で染色体の数的異常の頻度増加が認められたため、本試験では、本剤の細胞周期への影響を検索し、数的異常の頻度増加との関連性について検討された。

CHL 細胞を用い、代謝活性化系非存在下、トルフェンピラドを 5.0～15 µg/mL の用量で 3、6 又は 24 時間処理し、1 細胞周期、2 細胞周期及び 3 細胞周期の比率並びに倍数体及び核内倍加の有無が検査された。

その結果、すべての処理時間で細胞周期の遅延が認められ、処理時間 6 及び 24 時間では、染色体の数的異常を示す倍数体及び核内倍加の出現頻度が増加した。したがって、トルフェンピラドによって惹起された染色体の数的異常は、遺伝子への作用に起因するのではなく、分裂装置の障害により細胞周期の遅延を伴った変化として誘発されたものであると考えられた。（参照 94）

Ⅲ. 食品健康影響評価

追加提出されたラットを用いた急性神経毒性試験、マウスを用いた小核試験等を含む参照に挙げた資料を用いて農薬「トルフェンピラド」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したトルフェンピラドのラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雄で 2 時間後、雌で 4~6 時間後に、高用量群で 4~12 時間後に最高に達した。経口投与後 48 時間における消化管吸収率は 57.9~77.8%と算出された。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。主要排泄経路は胆汁を介した糞中であつた。尿中からはトルフェンピラドは検出されず、代謝物も 1.0%TRR 以下であつた。糞中からは、トルフェンピラド並びに主要代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA が検出された。胆汁中で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た。

¹⁴C で標識したトルフェンピラドのなす、キャベツ及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 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、PCA、OH-T-CA、OH-PAM 等が認められたが、ももの葉における PT-CA (最大 17.0%TRR) 及び CA-T-CA (11.0%TRR) を除き、10%TRR を超える代謝物はなかつた。

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-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ており、トルフェンピラドの可食部における最高値は、最終散布 7 日後に収穫したかぶ (葉部) の 19.7 mg/kg であつた。PT-CA はきゅうりから 0.03 mg/kg 検出されたが、PT-CA 以外の代謝物はすべての条件下で定量限界未満であつた。

各種毒性試験結果から、トルフェンピラド投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等) 及び腎臓 (近位尿細管上皮肥大等) に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかつた。

代謝物 PT-CA はトルフェンピラドと比較して、毒性は急性経口毒性試験では強く、ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験では同等であつたが、作物残留試験においてきゅうりで最大 0.03 mg/kg 検出されたのみであつたことから、農産物中の暴露評価対象物質をトルフェンピラド (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 29 に示されている。

表 29 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、15、80、160 ppm ----- 雄：0、0.91、4.78、9.33 雌：0、1.01、5.17、9.32	雄：－ 雌：－	雄：0.91 雌：1.01	雄：肝比重量増加 雌：腎比重量増加
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、15、40、80 ppm ----- 雄：0、1.0、2.7、5.4 雌：0、1.2、3.2、6.0	雄：2.7 雌：3.2	雄：5.4 雌：6.0	雌雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、15、40、80 ppm ----- 雄：0、0.56、1.50、3.07 雌：0、0.69、1.85、3.79	雄：0.56 雌：0.69	雄：1.50 雌：1.85	雄：肝及び腎比重量増加 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、0.75、1.5、3	親動物及び 児動物： 0.75	親動物及び 児動物： 1.5	親動物 雌雄：摂餌量減少 児動物 雌雄：体重増加抑制等
	発生毒性 試験	0、1、3、4.5	母動物：1 胎 児：3	母動物：3 胎 児：4.5	母動物：体重増加抑制 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、15、100、300 ppm ----- 雄：0、2.4、15.9、46.2 雌：0、3.0、20.2、57.9	雄：15.9 雌：20.2	雄：46.2 雌：57.9	雌雄：肝比重量増加等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、15、150、 500/400/300 ²⁾ ppm ----- 雄：0、2.2、20.8、60.9 雌：0、2.8、27.1、75.9	雄：2.2 雌：2.8	雄：20.8 雌：27.1	雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、1、3、6	母動物：1 胎 児：6	母動物：3 胎 児：－	母動物：体重減少(のち 死亡) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1、5、10	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：嘔吐等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、5、20/10 ³⁾	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：T.Chol 及びリン 脂質減少

－：無毒性量または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。

2) 投与 13 週より用量が 400 ppm に、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

3) 投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.56 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 0.0056 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

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)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.56mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
CA-T-AM	4-(4-カルバモイルフェノキシ)安息香酸
CA-T-CA	4, 4'-オキシジ安息香酸
CA-T-NH ₂	4-[4-(アミノメチル)フェノキシ]安息香酸
CO-PT	3-アセチル-4-クロロ-1-メチル-N-[4-(<i>p</i> -トリオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
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)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
DM-PT	4-クロロ-3-エチル-N-[4-(<i>p</i> -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT	4-クロロ-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-N-[4-(<i>p</i> -トリルオキシ)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-ヒドロキシエチル)-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-ヒドロキシエチル)-1-メチルピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
OH-PT-OH	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-N-[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]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-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]安息香酸
OH-T-OH	ビス[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル
PAM	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PCA	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸
PT-CA	4-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]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-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸メチル
PT-CA-TA	2-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]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-エチル-N-[4-(4-ホルミルフェノキシ)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-エチル-N-[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]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-エチル-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-(<i>p</i> -トリルオキシ)ベンズアミド
T-CA	4-(<i>p</i> -トリルオキシ)安息香酸
Sul-OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-1-メチル-3-(1-スルフォキシエチル)ピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	血糖 (グルコース)
ICG	インドシアニングリーン
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
PSP	フェノールスルホンフタレイン
PT	プロトロンビン時間
Seg	分葉核好中球数
T _{1/2}	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
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	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (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
ばれいしょ (露地・塊茎) 2003年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
だいこん (露地・根部) 1997年度	2	EC	300	2	14 21	0.03 0.03	0.02 0.01		
だいこん (露地・葉部) 1996-1997年度	3	EC	195~300	2	14 21	5.37 2.09	3.03 1.39		
かぶ (施設・根部) 2003年度	2	EC	300~375	2	7 14 21 28	0.29 0.18 0.11 0.07	0.18 0.13 0.05 0.03		
かぶ (施設・葉部) 2003年度	2	EC	300~375	2	7 14 21 28	19.7 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	14 21	0.14 0.09	0.11 0.05	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
はくさい (露地・茎葉) 2005年度	2	SC	300~450	2	14 21	0.57 0.30	0.32 0.12*		
キャベツ (露地・葉球) 1997年度	2	EC	300	2	14 21	0.08 0.04	0.04 0.02*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
キャベツ (露地・葉球) 2005年度	2	SC	300~450	2	14 21	0.05 <0.01	0.03 0.01*		
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		
レタス (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	300	2	3 7 14 21	4.86 3.26 0.74 0.08	2.52 1.50 0.37* 0.03*		
リーフレタス (露地・茎葉) 2003年度	1	EC	120~225	2	14 21 28	5.39 1.83 0.88	5.14 1.62 0.76		
リーフレタス (露地・茎葉) 2005年度	2	EC	300	2	14 28	1.06 0.01	0.84 0.01*		
リーフレタス (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	300	2	14 21	0.41 0.01	0.23 0.01*		

サラダ菜 (施設・茎葉) 2004年度	2	EC	225~300	2	7 14 21 28	8.55 2.31 0.69 0.06	5.96 1.87 0.25 0.03		
サラダ菜 (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	225~300	2	14 21	5.10 1.28	3.72 0.91		
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		
にんにく (露地・鱗茎) 2007年度	2	EC	225	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にら (施設・茎葉) 2007年度	2	EC	300	2	14 21	4.32 1.95	2.13 0.97		
アスパラガス (施設・若茎) 2007年度	2	SC	450	2	1 3 7	0.30 0.09 0.02	0.20 0.04 0.02*		
セルリー (施設・茎葉) 2006年度	2	SC	225	2	14 28	1.31 1.44	0.83 0.69		
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	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		
ミニトマト (施設・果実) 2005年度	2	EC	150	2	1 7-8 14-15	1.1 1.03 1.1	0.73 0.55 0.50		
ミニトマト (施設・果実) 2005年度	2	EC	150	2	1 7 14	0.44 0.54 0.35	0.42 0.37 0.21		
ピーマン (施設・果実) 2002年度	2	EC	300~375	2	1 3 7	1.43 1.32 0.79	0.89 0.71 0.42		
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
なす (施設・果実) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7 21	0.47 0.53 0.05 <0.05	0.26 0.22 0.05* <0.03		
なす (施設・果実) 2006年度	2	EC	150	2	1 7 14	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05		
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) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7 21	0.31 0.14 0.04 <0.01	0.19 0.08 0.02* <0.01		

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		
すいか (施設・果肉) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
にがうり (施設・果実) 2007年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.05 0.04 <0.04	0.04 0.04 0.03*		
さやえんどう (施設・さや) 2004年度	2	SC	450	2	1 3 14	0.60 0.82 0.08	0.36 0.44 0.04*		
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		
みかん (施設・果肉) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01		
みかん (施設・果皮) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	3.32 4.08 3.53	2.97 3.49 3.08		
夏みかん (露地・果肉) 2001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) 2001年度	2	SC	750	2	1 3 7	2.12 2.59 3.44	1.46 2.05 2.15		
夏みかん (露地・果実) 2001年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.78 0.93 1.09	0.53 0.62 0.69		
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	14 21	0.93 0.69	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	22.8 16.0 8.84	9.56 7.46 5.39		
ネクタリン (果実) 2004年度	2	SC	450~600	2	1 3 7 14	1.56 1.49 1.11 1.02	0.98 1.01 0.78 0.83		
すもも (露地・果実) 2007年度	2	SC	300	2	7 14 29-30	0.71 0.20 0.38	0.49 0.13 0.22		

いちご (施設・果実) 2006年度	2	SC	300	2	1 7 14	1.18 0.87 0.69	0.87 0.64 0.34		
茶 (覆下・荒茶) 1997年度	2	EC	300~450	1	14 21 30	7.17 0.83 0.18	5.67 0.72 0.14		
茶 (覆下・浸出液) 1997年度	2	EC	300~450	1	14 21 30	0.08 0.01 <0.01	0.08 0.01 <0.01		
茶 (覆下・荒茶) 2005年度	2	SC	600	1	14 28	13.9 0.21	7.92 0.12*		
茶 (覆下・浸出液) 2005年度	2	SC	600	1	14 28	0.49 <0.01	0.32 <0.01		

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、

EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

- ・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値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。

<別紙4：推定摂取量>

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	0.32	29.4	9.41	10.3	3.30	21.9	7.01	31.7	10.1
きゃべつ	0.04	22.8	0.91	9.8	0.39	22.9	0.92	19.9	0.80
ブロッコリー	0.44	4.5	1.98	2.8	1.23	4.7	2.07	4.1	1.80
レタス	5.96	6.1	36.4	2.5	14.9	6.4	38.1	4.2	25.0
ねぎ	1.25	11.3	14.1	4.5	5.63	8.2	10.2	13.5	16.9
にら	2.13	1.6	3.41	0.7	1.49	0.7	1.49	1.6	3.41
アスパラガス	0.2	0.9	0.18	0.3	0.06	0.4	0.08	0.7	0.14
セロリ	0.83	0.4	0.33	0.1	0.08	0.3	0.25	0.4	0.33
トマト	0.73	24.3	17.7	16.9	12.3	24.5	17.9	18.9	13.8
ピーマン	0.89	4.4	3.92	2	1.78	1.9	1.69	3.7	3.29
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
にがうり	0.04	0.5	0.02	0.1	0.004	2.3	0.09	0.7	0.03
さやえんどう	0.44	0.6	0.26	0.2	0.09	0.7	0.31	0.6	0.26
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(果肉)	0.04	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004	0.1	0.004
なつみかん(果皮)	2.15	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22	0.1	0.22
なつみかんの 果実全体	0.69	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07	0.1	0.07
その他の かんきつ	0.56	0.4	0.22	0.1	0.06	0.1	0.06	0.6	0.34
日本なし	0.70	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	0.01	4	0.08	0.1	0.002
ネクタリン	1.01	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
スモモ	0.49	0.2	0.10	0.1	0.05	1.4	0.69	0.2	0.10
イチゴ	0.87	0.3	0.26	0.4	0.35	0.1	0.09	0.1	0.09
茶	7.92	3	23.8	1.4	11.1	3.5	27.7	4.3	34.1
みかんの皮	4.19	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42
合計			138		63.0		126		149

・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(参照別紙3)。

・[ff]：平成10年~12年の国民栄養調査(参照97~99)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ゆず、かぼすが含まれるが、残留値の最も高かったかぼすの0.56mg/kgを用いた。

・レタスにはレタス、リーフレタス、サラダ菜が含まれるが、残留値の最も高かったサラダ菜の5.96mg/kgを用いた。

・トマトにはトマト、ミニトマトが含まれるが、残留値の最も高かったミニトマトの0.73mg/kgを用いた。

・はっぴいしょ、スイカ及びびんごには、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 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、一部公表
- 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 [TOL-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 [PYR-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 [TOL-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 [PYR-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：大塚化学(株)、2003年、未公表
- 25 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
- 26 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：(株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 27 雄ラットにおける腸管輸送能試験：大塚化学(株)、1999年、未公表
- 28 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Covance Laboratories Inc. (米国)、1997年、未公表
- 29 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 30 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)：(株)三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 31 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：Covance Laboratories Inc. (米国)、1997年、未公表
- 32 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(株)、2000年、未公表
- 33 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：Corning Hazleton Inc. (米国)、1997年、未公表
- 34 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：Safeparm Laboratories Ltd. (英国)、2000年、未公表
- 35 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999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：大塚化学(株)、2000年、未公表
- 37 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999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)：大塚化学(株)、2000年、未公表
- 39 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 40 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 41 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 42 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)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表

- 43 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 44 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 45 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton Inc. (米国)、1996 年、未公表
- 46 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton Inc. (米国)、1996 年、未公表
- 47 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 48 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) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 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・骨髄の病理組織学的追加検査 : (株) 三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表
- 50 マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験 : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999 年、未公表
- 51 イヌを用いたカプセル投与方法による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 52 イヌを用いたカプセル投与方法による亜急性経口毒性試験 (追加) (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 53 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 Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 54 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) : (株) ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 55 イヌを用いたカプセル投与方法による慢性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 56 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
- 57 マウスを用いた混餌法による発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999 年、未公表
- 58 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 59 ラットを用いた次世代免疫毒性検討試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 60 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 61 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表

未公表

- 62 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、1997年、未公表
- 63 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
- 64 哺乳類動物培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、1997年、未公表
- 65 マウスを用いた小核試験 : 大塚化学 (株)、1997年、未公表
- 66 細菌を用いた DNA 修復試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 67 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 68 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) : (株) ボゾリサーチセンター、2001年、未公表
- 69 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) : (株) 新日本科学、2000年、未公表
- 70 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 71 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) : (株) ボゾリサーチセンター、2001年、未公表
- 72 OH-PT (動物・植物代謝物) のラットを用いた小核試験 (GLP 対応) : (株) 新日本科学、2000年、未公表
- 73 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 74 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 75 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 76 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 77 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) : (株) ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
- 78 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) : (社) 日本油料検定協会総合分析センター、1988年、未公表
- 79 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ーミトコンドリアの機能および形態に及ぼす影響ー : 三菱東京製薬 (株)、2001年、未公表
- 80 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 (株)、2001年、未公表

- 81 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（株）、2001年、未公表
- 82 食品健康影響評価について（平成16年7月12日付け厚生労働省発食安第0712003号）
- 83 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17年4月27日付け平成17年厚生労働省告示第230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17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 85 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、平成18年8月31日改訂、一部公表予定
- 86 トルフェンピラドの作物残留試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 87 食品健康影響評価について（平成18年10月23日付け厚生労働省発食安第1023007号）
- 88 食品健康影響評価について（平成19年2月23日付け厚生労働省発食安第0223007号）
- 89 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19年12月12日付け厚生労働省告示第411号）
- 90 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、平成21年12月22日改訂、一部公表予定
- 91 ラット急性神経毒性試験（GLP対応）：Charles River Laboratories、2008年、未公表
- 92 マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc（米国）、2007年、未公表
- 93 マウス *in vivo* 小核試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
- 94 チャイニーズハムスターのCHL細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
- 95 トルフェンピラドの作物残留試験成績、日本農薬株式会社、未公表
- 96 食品健康影響評価について（平成22年2月22日付け厚生労働省発食安0222第1号）
- 97 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
- 98 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
- 99 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