

農薬評価書

ペンチオピラド (第2版)

2012年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に関する試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) 吸収.....	9
(2) 体内分布.....	10
(3) 代謝物同定・定量.....	11
(4) 排泄.....	16
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) ブドウ.....	18
(2) トマト.....	18
(3) キャベツ.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	20
(2) 土壌吸着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	20
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物残留試験.....	21
7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	23
(1) 急性毒性試験.....	23
(2) 急性神経毒性試験（ラット）.....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	24

10. 亜急性毒性試験	24
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	24
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(4) 28日間亜急性毒性試験(代謝物A-5、ラット)	27
(5) 90日間亜急性毒性試験(代謝物A-4、ラット)	27
(6) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	29
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	31
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	33
(2) 発生毒性試験(ラット)	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	35
(4) 発達神経毒性試験(ラット)	35
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	40
(1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験	40
(2) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験(ラット)	41
(3) 14日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験(マウス)	42
(4) 28日間免疫毒性試験(ラット)	42
(5) 28日間免疫毒性試験(マウス)	43
III. 食品健康影響評価	44
・別紙1: 代謝物/分解物等略称	48
・別紙2: 検査値等略称	51
・別紙3: 作物残留試験成績	53
・別紙4: 推定摂取量	56
・参照	57

<審議の経緯>

－第1版関係－

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

－第2版関係－

- 2011年 3月 2日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：非結球レタス、ねぎ等）
- 2011年 6月 8日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0608第8号）
- 2011年 6月 10日 関係書類接受（参照56～82）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 3月 2日 第81回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 18日 第82回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 5月 8日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 5月 10日 第430回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで） （2011年1月7日から）

見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄

本間清一

村田容常

* : 2007年2月1日から * : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

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

小林裕子
三枝順三

八田稔久

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲

泉 啓介

上路雅子

小野 敦

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

永田 清

長野嘉介

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一

松本清司

森田 健

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

<第82回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

要 約

ピラゾール系殺菌剤である「ペンチオピラド」(CAS No. 183675-82-3)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、発達神経毒性試験(ラット)、免疫毒性試験(ラット及びマウス)作物残留試験(リーフレタス、ねぎ等)等が新たに提出された。

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

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

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

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

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の8.10 mg/kg体重/日であったので、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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペンチオピラド

英名：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

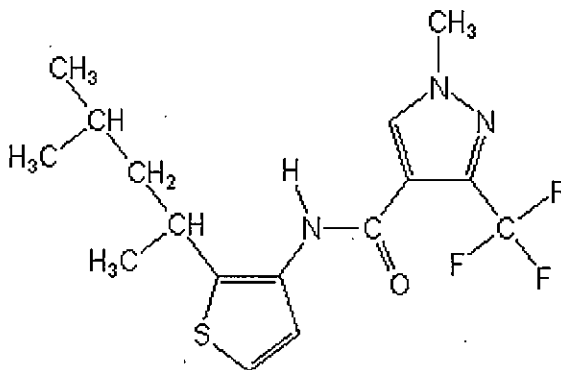
4. 分子式

$C_{16}H_{20}F_3N_3OS$

5. 分子量

359.42

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

我が国では、2008 年 7 月に初回農薬登録された。

今回、三井化学アグロ株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（非結球レタス、ねぎ等）がなされている。

II. 安全性に関する試験の概要

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

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¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]ペンチオピラド」という。）及びチオフエン環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[thi-¹⁴C]ペンチオピラド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は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

(1) 吸収

① 血中濃度推移

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

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

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

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

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

② 吸収率

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

(2) 体内分布

Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 3 匹) に [pyr-¹⁴C] ペンチオピラド及び [thi-¹⁴C] ペンチオピラドを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は [pyr-¹⁴C] ペンチオピラドを Wistar (Hannover GALAS) ラット (一群雌雄各 3 匹) に低用量で 4 若しくは 7 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 及び表 3 に示されている。

単回投与試験においては、いずれの投与群においても、残留放射能濃度はすべての組織で投与 1 時間後に最高濃度となり、以後は全血及び血球を除いて速やかに減衰した。投与 72 時間後にはほとんどの組織中濃度が血漿中濃度と同等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。

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

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

表 2 主要組織の残留放射能濃度 (単回投与、 $\mu\text{g/g}$)

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)、脾 (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)、脾 (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)、脾 (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)、

高 用 量	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)	心(0.04)、膀胱(0.04)、血漿(0.04)
		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)
	雄	胃(55.5)、腸管(33.9)、腸内容物(23.8)、 胃内容物(21.7)、肝(14.2)、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(75.5)、腸内容物(28.4)、胃内容 物(25.9)、腸管(24.4)、肝(16.5)、 リンパ腺(97.8)、脂肪(80.0)、副腎 (63.9)、腎(61.7)、卵巣(53.6)、 脾(44.5)、血漿(36.5)	血球(3.58)、肝(2.82)、全血(1.68)、 腎(1.02)、肺(0.82)、脾(0.68)、 心(0.66)、副腎(0.65)、血漿(0.64)

表3 主要組織の残留放射能濃度（反復投与、 $\mu\text{g/g}$ ）

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

(3) 代謝物同定・定量

① 単回投与

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

単回投与における尿、糞及び胆汁における代謝物は表4に示されている。

尿中において、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- ^{14}C]ペンチオピラド投与群でみられたが、いずれも 10%TAR 未満であった。両標識体投与群における共通の代謝物として A-6、A-7、A-8 等がみられたが、これらも微量であった。

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

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

ラットにおける推定代謝経路は、ペンチオピラドのチオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成)、チオフェン環由来の環構造の分解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 4 単回投与における尿、糞及び胆汁における代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	ペンチオピラド	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]- ペンチオ ピラド	10 mg/kg 体重	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)
	100 mg/kg 体重	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 ¹⁾ (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 ¹⁾ (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 ¹⁾ (5.3)
[thi- ¹⁴ C]- ペンチオ	10 mg/kg	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 ¹⁾ (1.9)

ピラド	体重		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 ¹⁾ (9.6)
			尿	<0.005	A-8(3.5)、A-6(3.0)、A-9+A-10(2.4)、A-7(0.3)、その他 ¹⁾ (4.0)
	100 mg/kg 体重	雌	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 ¹⁾ (10.2)
			尿	<0.005	A-9+A-10(1.7)、A-8(0.7)、A-7(0.4)、A-6(0.4)、その他 ¹⁾ (1.6)
	100 mg/kg 体重	雄	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 ¹⁾ (10.5)
			尿	<0.005	A-9+A-10(4.0)、A-8(3.2)、A-6(1.6)、A-7(0.6)、その他 ¹⁾ (4.2)
[pyr- ¹⁴ C]- ペンチオ ピラド	10 mg/kg 体重	雄	胆汁	0.17	B-3抱合体① ²⁾ (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3抱合体② 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 ¹⁾ (21.9)
			雌	胆汁	0.10
	100 mg/kg 体重	雄	胆汁	0.16	A-9+A-10(7.4)、A-8(5.2)、B-4(3.5)、B-3抱合体① ²⁾ (3.3)、A-7(3.1)、B-3抱合体② 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 ¹⁾ (39.2)
			雌	胆汁	0.19
[thi- ¹⁴ C]- ペンチオ ピラド	10 mg/kg 体重	雄	胆汁	0.02	A-11(6.8)、B-3抱合体② ²⁾ (6.2)、A-8(6.0)、B-4(4.7)、B-3抱合体① 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

100 mg/kg 体重	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 ²⁾ (3.4)、A-11(2.8)、A-8(2.5)、B-3抱合体① 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① ²⁾ (4.4)、B-3抱合体② 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 反復投与

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

反復投与における尿及び糞中の代謝物は表5に示されている。

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

反復投与における推定代謝経路は、単回投与と同じであった。(参照80)

表5 反復投与における尿、糞における代謝物 (%TAR)

性別	試料	試料採取時期	ペンチオピラド	代謝物
雄	尿	2日	ND	A-5(3.07)、A-3(2.82)、A2(1.23)、A9(1.20)、A-8(0.57)、A-6(0.24)、A-7(0.22)、その他(1.77) ¹⁾
		5日	ND	A-3(3.40)、A-2(2.58)、A-4(1.59)、A-9(1.41)、A-5(0.99)、A-8(0.87)、A-6(0.27)、A-7(0.26)、その他(3.31) ¹⁾
		8日	ND	A-3(8.51)、A-2(1.94)、A-9(1.63)、A-8(0.87)、A-5(0.48)、A-7(0.44)、A-6(0.37)、その他(2.48) ¹⁾
	糞	2日	2.23	A-9+A-10(8.52)、A3(6.92)、A-6(4.80)、A-8(4.50)、A-5(3.44)、A-11(3.01)、A7(2.38)、A-2(2.14)、A-4(1.32)、その他(6.34) ¹⁾
		5日	9.12	A-9+A-10(9.54)、A-6(7.50)、A-3(6.23)、A-8(5.62)、A11(4.29)、PTU+A-14(2.45)、A-5(2.29)、A-7(2.19)、A-13(1.20)、その他(4.66) ¹⁾
		8日	5.15	A9+A10(9.22)、A-3(7.34)、A-6(6.27)、A-8(6.24)、A-11(4.38)、A-5(2.87)、A-7(2.05)、PTU+A-14(1.54)、A13(0.93)、その他(9.14) ¹⁾

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

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

③ 胆汁中代謝物の同定

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

投与後 0~6 時間の胆汁試料中の構造群別代謝物について表 6 に示されている。

胆汁中への排泄は主要な排泄経路で、投与後 6 時間以内に 58.5% TAR、12 時間までに 75.8% TAR が排泄された。

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

遊離の代謝物は少なく 0.8% TAR 認められ、胆汁中の親化合物は 0.1% TAR であった。(参照 79)

表 6 0~6 時間胆汁試料中の構造群別代謝物 (%TAR)

構造群別代謝物の帰属	異性体合計	群合計
GSH-F-DO	0.8	3.2
ヒドロキシ-GSH-F-DO	0.1	
ジヒドロキシ-GSH-F-DO	1.8	
デヒドロ-GSH-F-DO	0.5	
Cys-Glu-F-DO	13.1	19.6
ヒドロキシ-Cys-Glu-F-DO	4.4	

Cys·Gly·F·DO	1.1	
デヒドロ·Cys·Gly·F·DO	0.8	
デヒドロ·Gly·N·アセチル·Cys·F·DO	0.2	
Cys·F·DO	9.1	15.7
デヒドロ·Cys·F·DO	0.5	
ヒドロキシ·Cys·F·DO	2.7	
DM·Cys·F·DO	1.4	
ヒドロキシ·DM·Cys·F·DO	0.3	
N·アセチル·Cys·F·DO	1.1	
ヒドロキシ·N·アセチル·Cys·F·DO	0.6	
GSH·T·DO	3.1	
ヒドロキシ·Cys·T·DO	0.4	
DM·ヒドロキシ·MTF·753 グルクロナイド	1.0	2.3
ヒドロキシ·MTF·753 グルクロナイド	1.3	
DM·A·COOH	0.5	0.8
753·A·COOH	0.3	
753·A·OH	<<0.2	—
753·F·DO	<<0.1	
ペンチオピラド	0.1	0.1

—：該当なし

(4) 排泄

① 尿及び糞中排泄

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

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

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

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

反復経口投与群において、90.9%TAR 以上が試験 11 日 (7 日間投与投与後 96 時間) の糞尿中に排泄された。

すべ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、80)

表 7 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							
	10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				10 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿
投与後 96 時間	77.1	14.5	69.6	23.6	82.0	12.7	73.7	20.9	79.0	13.3	72.0	19.6	84.3	9.0	72.3	18.8

※：尿の値はケージ洗浄液を含む。

表 8 試験 11 日の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	[pyr- ¹⁴ C]ペンチオピラド			
性別	雄		雌	
試料	糞	尿 ¹⁾	糞	尿 ¹⁾
試験 11 日	71.8	19.4	65.0	25.9

1)：尿の値はケージ洗浄液を含む

② 胆汁中排泄

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

単回投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。投与後 72 時間での胆汁排泄は、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 65.7~72.8%TAR であり、いずれの標識体及び投与量においても顕著な性差は認められず、ペンチオピラドは消化管より高い割合で吸収され、主に胆汁を經由して速やかに体外へ排泄されると考えられた。(参照 2)

表 9 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			
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	66.6	65.7	74.6	65.7	70.9	74.3	81.1	62.8
尿 ¹⁾	16.0	20.2	16.9	21.3	14.8	11.1	7.3	22.8
糞	12.2	13.3	9.7	12.9	8.3	10.2	8.0	11.2
カーカス ¹⁾	1.20	0.22	0.35	0.84	0.82	0.61	0.52	0.73

1)：ケージ洗浄液を含む。

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

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 10 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、又は代謝が速やかで蓄積しないものと考えられた。主要代謝物として A-11 抱合体が 20.1~28.9%TRR (0.024~0.041mg/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。(参照 3)

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

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

/ : 試料採取せず

(2) トマト

[pyr-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 1,500 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でトマト (品種：ACE 55VF) の植物全体に散布し、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 14 日後及び 21 日後の各部における総残留放射能は表 11 に示されている。

得るためにメタノール/水 (7/3) による表面洗浄後に抽出を行った。グループ II は加工食品製造過程における代謝物についての基礎データを得るために、表面洗浄をせずに抽出を行った。慣行量散布区及び5倍量散布区の各部における総残留放射能は表 11 に示されている。

果実中の主要成分は親化合物であり、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。(参照 4)

表 11 各部における総残留放射能 (mg/kg)

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

/ : 試料採取せず

(3) キャベツ

[pyr-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 1,000 g ai/ha (5 倍量散布区) の用量でキャベツ (品種: Dutch Round cabbage) に散布し、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 12 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。(参照 5)

表 12 各部における総残留放射能 (mg/kg)

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

* : 外葉部 + 結球部重量に対するペンチオピラド換算濃度

植物におけるペンチオピラドの主要代謝経路はペンチオピラドの側鎖アルキル基の酸化 (A-11 の生成)、それに続く抱合化、チオフェン環の酸化 (A-12、A-13 の生成) 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、4、5)

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 1.49 mg/kg 乾土 (最大有効成分投下量 1,500 g ai/ha 相当量) となるように添加し、25°C の恒温器内 (暗所) で 196 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

ペンチオピラドは好氣的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°C で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

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

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

ペンチオピラドを pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に 2.02 mg/L となるように加えた後、25°C 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°C 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 13 に示されている。推定半減期は、ペンチオピラドとして 6～85 日、ペンチオピラドと分解物の合計としては、6～190 日であった。（参照 11）

表 13 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	ペンチオピラド	ペンチオピラド+分解物
容器内試験	1.5 mg/kg	火山灰土・軽埴土	85 日	190 日
		洪積土・軽埴土	14 日	60 日
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。

結果は別紙 3 に示されている。

可食部におけるペンチオピラドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したリーフレタス（茎葉）の 13.8 mg/kg であった。可食部における各代謝物の最大残留値は、A-3 では最終散布 14 日後のおうとう（果実）の 0.05 mg/kg、A-5 では最終散布 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では最終散布 21 日後のブドウ（果実）の 0.11 mg/kg であった。（参照 12、81）

別紙 3 の作物残留試験成績に基づき、ペンチオピラド（親化合物のみ）を暴露評価対象化合物とした農産物からの推定摂取量が表 14 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からペンチオピラドが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 14 食品中より摂取されるペンチオピラドの推定摂取量

	国民平均 (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 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	149	82.6	128	137

7. 一般薬理試験

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

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 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、2,000 (経口)	雄：2,000 雌：600	雄：－ 雌：2000	雌の2,000 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 合評価法)	ラット 雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 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、2,000 (経口)	2,000	－	投与による影響なし
	電撃痙攣	マウス 雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	－	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、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 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、2,000 (経口)	2,000	－	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、2,000 (経口)	2,000	－	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

(1) 急性毒性試験

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

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

動物種	投与経路	LD 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	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	経皮	>2,000	>2,000	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 17 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 ≤ 2,000	自発運動低下、振戦、間代性痙攣、腹臥、横臥 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
A-4 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	症状及び死亡例なし
A-5 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	症状及び死亡例なし
A-11 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物②	SD ラット 雌3匹	経口	300 < LD ₅₀ ≤ 2,000	自発運動低下、腹臥、横臥 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
原体混在物③	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	自発運動低下 死亡例なし
原体混在物④	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物⑤	SD ラット 雌3匹	経口	>2,000	自発運動低下 死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

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

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

意差はなかった。

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

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

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

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

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

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

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹、対照群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 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

表 18 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 19 に示されている。

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝比重量²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 19 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 ・脾絶対重量減少 ・対脳重比³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 ・卵巣絶対及び比重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・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 1,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 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	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.5	100	299	997
	雌	30.7	102	306	1,030

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

³ 脳重量に比した重量を対脳重比という（以下同じ）。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

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

血液学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC、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。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では、Alb 減少と Glob 増加の傾向がみられ、A/G 比が有意に低下した。この変化は用量設定試験の 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で観察された血漿中蛋白の変化と類似するため、検体投与に起因する変化と考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄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 21 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ A/G 比低下 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 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、3,000 及び 30,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 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	3,000 ppm	30,000 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 23 に示されている。

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

血液生化学的検査において、30,000 ppm 投与群の雌雄で T.Bil 及び ALP の有意な増加、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、30,000 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 3,000 ppm（雄：76.7 mg/kg 体重/日、雌：80.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 30）

表 23 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
30,000 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 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 A-5、ラット）

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

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

(5) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 A-4、ラット）

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

表 24 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、16,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で前肢握力低下等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 4,000 ppm (雄：258 mg/kg 体重/日、雌：306 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 65)

表 25 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
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量低下[§] ・ Ht、網状赤血球、総白血球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び大型非染色球数減少 ・ ALP 及び AST 増加 ・ 尿タンパク質増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前肢握力低下 ・ Ht 低下
4,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

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

表 26 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		10	40	160	640
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.0	43.8	177	712
	雌	10.7	42.5	170	686

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

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

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

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

表 27 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 28 に示されている。

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

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

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄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）

表 28 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、Glc 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、Glc 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

⁴ 相対摂餌量(g/kg)={摂餌量(g)/体重(g)}×1000

		・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、2,150 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 イヌ 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

いずれの群でも死亡例は認められなかった。

15,000 ppm 投与群の雌では、体重増加抑制傾向及び肝絶対・比重量の増加傾向が認められた。

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

表 30 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
15,000 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)
2,150 ppm	毒性所見なし	・ALP 増加 (1 例)
310 ppm		毒性所見なし