

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

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

表 31 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

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

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

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

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

腫瘍性病変として、250 mg/kg 体重/日投与群の最終計画殺動物の雄において、甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。同群の全雄動物における発生頻度（18.4%）には有意差はみられず、前がん病変の増加も観察されなかったが、雄の Wistar ラットの背景データ（濾胞細胞腺腫：0～14.3%、濾胞細胞癌：0～6%）を上回っており、投与の影響と考えられた。同群の雄では肝比重量増加及び肝細胞肥大が認められ、薬物代謝酵素の誘導が示唆された。したがって、250 mg/kg 体重/日投与群の雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は、UDPGT が誘導され[14. (1)]、甲状腺ホルモンが低下したことに対するネガティブフィードバックによる二次的な影響と考えられた。本試験において、83 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に門脈周囲性肝細胞脂肪変性が、雌に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 27 mg/kg 体重/日（雄：27.0 mg/kg 体重/日、雌：27.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本検体は雄ラットにおいて 250 mg/kg 体重/日の用量で甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度を増加させると考えられた。（参照 33）

表 32 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

表 33 甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、* : p<0.05

(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

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

表 34 マウス 18 か月間発がん性試験の平均検体摂取量

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

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

検体投与による死亡数の増加は認められなかった。

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

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

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

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

表 36 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、* : $p \leq 0.05$

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

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

表 37 ラット繁殖試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、肝及び副腎の病理組織学的変化を伴う重量増加が認められた。5,000 ppm 投与群の雌雄で性成熟（包皮分離及び膈開口）完了日齢の遅延がみられ、F₁ 雄の包皮分離完了の平均日齢に有意差が認められた。しかし、いずれの性においても性成熟が完了した時点での体重に差はみられず、性成熟完了日齢の遅延は、この群の投与開始時における低体重と密接に関連していることが示唆された。

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

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が、児動物では 5,000 ppm 投与群の雌雄に低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 200 ppm（P 雄：11.0 mg/kg 体重/日、P 雌：18.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：19.0 mg/kg 体重/日）、児動物の雌雄で 1,000 ppm（P 雄：54.0 mg/kg 体重/日、P 雌：90.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：64.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：95.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 35）

表 38 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎、甲状腺絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・副腎及び甲状腺絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・包皮分離日齢遅延 ・肝、副腎比重量増加 ・精巣、精巣上体比重量増加 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝、副腎絶対重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝、副腎比重量増加 ・副腎皮質細胞肥

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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に妊娠初期の体重増加抑制及び摂餌量の減少、妊娠子宮重量の減少が、胎児に着床後胚・胎児死亡数の増加、生存胎児数 (雌) の減少が認められた。

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

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

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

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

(4) 発達神経毒性試験 (ラット)

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

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

機能観察総合検査 (FOB) において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で振戦

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

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

本試験において、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量低下が認められ、250 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で肛門周囲部の汚れが認められたので、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、児動物で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 63)

13. 遺伝毒性試験

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

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

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

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

	骨髄細胞	(24時間間隔で2回経口投与)	
--	------	-----------------	--

注) +/-S9 : 謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物②、③、④及び⑤、代謝物 A-3、A-4、A-5、A-11 及び A-13 の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、小核試験が実施された。結果は表 40 に示されている。

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

表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

	代謝物及び 原体混在物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	A-3 (代謝物)	復帰突然変異 試験 (参照 49)	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 69)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞)	483~1,931 µg/mL (+/-S9) 483~1,931 µg/mL (-S9) 989~1,931 µg/mL (-S9)	陽性
		遺伝子突然変異試験 (参照 74)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y tk ⁺ 3.7.2C	3.77~1,931 µg/mL (+/-S9) 3.77~1,931 µg/mL (-S9)	弱陽性
<i>in vivo</i>	A-3 (代謝物)	小核試験 (参照 78)	BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5~7 匹)	雄: 125、250、500 mg/kg 体重 雌: 250、500、1,000 mg/kg 体重 (経口投与) (24時間間隔で2回経口投与、最終投与24時間後に採取)	陰性
<i>in vitro</i>	A-4 (代謝物)	復帰突然変異 試験 (参照 50)	<i>S.</i> <i>typhimurium</i> TA98, TA100,	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

			TA1535、 TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株		
		染色体異常試験 (参照 68)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (CHL/IU 細胞)	450~1,800 µg/mL (+/-S9) 450~1,800 µg/mL (-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (参照 73)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y <i>tk⁺</i> 3.7.2C	1.76~1,800 µg/mL (+/-S9) 1.76~1,800 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vitro</i>	A-5 (代謝物)	復帰突然変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	156~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 (参照 67)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞株 (V79 細胞)	500~2,000 µg/mL (+/-S9) 500~2,000 µg/mL (+/-S9) 500~2,000 µg/mL (-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験 (参照 72)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y <i>tk⁺</i> 3.7.2C	3.79~1,941 µg/mL (+/-S9) 3.79~1,941 µg/mL (-S9)	弱陽性
<i>in vivo</i>	A-5 (代謝物)	小核試験 (参照 77)	BDF ₁ マウス (骨髄細胞) (一群雄 5~6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (経口投与) (24時間間隔で2回経口投与、最終投与24時間後に採取)	陰性
<i>in vitro</i>	A-11 (代謝物)	復帰突然変異試験 (参照 51)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 株	39~1250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
			<i>E.coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	

		染色体異常試験 (参照 70)	チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL 細胞)	50~200 µg/mL (+S9) 6.25~200 µg/mL (-S9) 100~200 µg/mL (+S9)	陰性	
		遺伝子突然変異試験 (参照 75)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y tk ⁺ 3.7.2C	25~150 µg/mL (-S9) 25~250 µg/mL (-S9) 10~80 µg/mL (-S9) 10~250 µg/mL (+S9)	陰性	
in vitro	A-13 (代謝物)	復帰突然変異試験 (参照 66)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	0.32~1,000 µg/プレート (+S9)	陰性	
			<i>E. coli</i> WP2uvrA 株			
			<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	31.3~1,000 µg/プレート (+S9)		
				<i>E. coli</i> WP2uvrA 株	156~1,250 µg/プレート (+S9)	
		染色体異常試験 (参照 71)	チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL 細胞)	10~45 µg/mL (-S9) 60~90 µg/mL (+S9) 2.5~15 µg/mL (-S9) 20~75 µg/mL (+S9)	陰性	
遺伝子突然変異試験 (参照 76)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y tk ⁺ 3.7.2C	10~70 µg/mL (-S9) 10~90 µg/mL (+S9) 5~35 µg/mL (-S9) 10~100 µg/mL (+S9)	陰性			
in vitro	(原体混在物 ②)	復帰突然変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	10~313 µg/プレート (-S9) 39~1,250 µg/プレート (+S9)	陰性	
			<i>E. coli</i> WP2uvrA 株	39~1,250 µg/プレート (+S9)		
	(原体混在物 ③)	復帰突然変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	10~313 µg/プレート (+S9)	陰性	
			<i>E. coli</i> WP2uvrA 株	313~5,000 µg/プレート (+S9)		

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖能試験

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

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

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

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

(参照 52)

(2) 甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験 (ラット)

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

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

表 41 甲状腺機能に対する影響及び回復試験における平均検体摂取量

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

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

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

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

試験 7 日及び 14 日目に、4,000 ppm 以上投与群におけるシトクロム P450 含量及び UDPGT 活性の有意な上昇が認められた。この上昇は回復した。

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

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

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

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

示された。(参照 59)

(3) 14 日間肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験 (マウス)

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

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

表 42 肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖能試験における平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		25	60	200	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群	25.1	61.6	197	561

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

200 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝シトクロム P450 含量、ECOD 及び PROD 活性並びに CYP1A、CYP2B 及び CYP3A 含量の有意な増加が認められた。

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

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

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

(4) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

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

表 43 28 日間免疫毒性試験 (ラット) における平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		45	175	700
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群	46	178	710

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

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

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

本試験において、700 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められたので、無毒性量は 175 mg/kg 体重/日 (178 mg/kg 体重/日) と考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 61) (農薬抄録：268～273 頁)

(5) 28 日間免疫毒性試験 (マウス)

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

表 44 28 日間免疫毒性試験 (マウス) における平均検体摂取量

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

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

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

本試験において、1000 mg/kg 体重/日投与群で赤脾髄における軽度の髄外造血の発現等が認められたことから一般毒性に対する無毒性量は、250 mg/kg 体重/日 (301 mg/kg 体重/日) であり、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓当たりの PFC 数の減少等が認められたことから、免疫毒性に対する無毒性量は 250 mg/kg 体重/日 (301 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 62)

⁵ 体重差の影響を排除するため、最終体重を共分散として調整した値

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ペンチオピラド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、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。

ラットにおける動物体内運命試験の結果、単回経口投与後の血漿中濃度は投与0.4～1.3時間後に C_{max} に達し、 $T_{1/2}$ は13.6～21.4時間であった。吸収率は83.9～91.9%で、主要排泄経路は胆汁を介した糞中であり、投与後96時間で糞中に69.6～84.3% TAR が排泄された。主要組織中の残留放射能濃度は、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。尿中には親化合物は認められず、10% TAR を超える代謝物もみられなかった。糞中の主要代謝物はA-6及びA-8であり、投与後24時間の胆汁中ではB-3のグルクロン酸抱合体が主要代謝物であり、投与後6時間の胆汁中ではCys-[A-12]及びCys-Glu-[A-12]が主要代謝物であった。

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

植物体内運命試験の結果、可食部における主要成分は親化合物であった。10% TRR を超える主要代謝物としてA-11抱合体及びA-3が検出された。

ペンチオピラド、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。最高残留値は、ペンチオピラドで13.8 mg/kg（リーフレタス）、代謝物A-3で0.05 mg/kg（おうとう果実）、A-5で0.11 mg/kg（キャベツ）、A-11で0.11 mg/kg（ぶどう果実）であった。

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

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

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

遺伝毒性試験において、*in vitro*での染色体異常試験において原体及び一部の代謝物に陽性の結果が得られたが、マウスの小核試験の結果が陰性であったことから、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

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

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表45に示されている。

表 45 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 (mg/kg 体重/日)	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、40、100、250、625	雄：39.8 雌：39.7	雄：99.9 雌：99.8	雌雄：肝比重量増加、肝細胞肥大等
		雄：0、39.8、99.9、248、660 雌：0、39.7、99.8、250、663			
	90日間亜急性神経毒性試験	0、10、40、160、640	一般毒性： 雄：177 雌：42.5 神経毒性： 雄：712 雌：686	一般毒性： 雄：712 雌：170 神経毒性： 雄：－ 雌：－	一般毒性： 雌雄：体重増加抑制等 神経毒性は認められない
		雄：0、11.0、43.8、177、711.8 雌：0、10.7、42.5、170.4、686.2			
	1年間慢性毒性試験	0、6.25、25、100、400	雄：24.9 雌：24.9	雄：98.8 雌：100	雌雄：肝比重量増加等
		雄：0、6.21、24.9、98.8、397 雌：0、6.26、24.9、100、401			
	2年間発がん性試験	0、9、27、83、250	雄：27.0 雌：27.4	雄：83.4 雌：83.2	雄：門脈周囲性肝細胞脂肪変性 雌：体重増加抑制 (雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫増加)
雄：0、9.06、27.0、83.4、252 雌：0、9.11、27.4、83.2、253					
2世代繁殖試験	0、200、1,000、5,000 ppm	親動物 P雄：11.0 P雌：18.1 F ₁ 雄：12.8 F ₁ 雌：19.0 児動物 P雄：54.0 P雌：90.5 F ₁ 雄：64.2 F ₁ 雌：95.6	親動物 P雄：54.0 P雌：90.5 F ₁ 雄：64.2 F ₁ 雌：95.6 児動物 P雄：278 P雌：439 F ₁ 雄：340 F ₁ 雌：480	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P雄：0、11.0、54.0、278 P雌：0、18.1、90.5、439 F ₁ 雄：0、12.8、64.2、340 F ₁ 雌：0、19.0、95.6、480				
発生毒性試験	0、62.5、250、1,000	母動物：250 胎児：250	母動物：1000 胎児：1000	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚・胎児死亡数増加等 (催奇形性は認められない)	

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

—：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。

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

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

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

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

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

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
CF	クロフィブレート
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P-450
Cys (cys)	システイン
ECOD	エトキシクマリンO-脱アルキル化酵素
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))
Glc	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
Glu	グルタミン酸
Gly	グリシン
GSH	グルタチオン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PFC	plaque-forming cell
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアキラーゼ (～デペンチラーゼ)
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ベンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (葉球) 2004-2005 年度	2	200~ 220	3	1	0.22	0.13	<0.02	<0.02	0.05	0.03*	<0.02	<0.02
				3	0.09	0.06	<0.02	<0.02	0.05	0.04*	<0.02	<0.02
				7	0.07	0.04	0.02	0.02*	0.07	0.04*	0.02	0.02*
				14	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.07	0.04*	<0.02	<0.02
	2	150~ 200	4	1	0.13	0.08	<0.02	<0.02	0.09	0.05*	0.02	0.02*
				3	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.07	0.04	0.02	0.02*
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.07	0.04*	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.11	0.06	<0.02	<0.02
レタス (施設(茎葉)) 2004年度	2	200~ 202	3	1	1.46	0.66	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				3	0.28	0.10*	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				7	0.05	0.03	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				14	0.20	0.10*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
リーフレタス (施設(茎葉)) 2004年度	2	200 又は 50~150	3	1	13.8	9.74	/	/	/	/	/	/
				3	7.87	6.32	/	/	/	/	/	/
				7	1.79	1.16	/	/	/	/	/	/
				14	0.83	0.45	/	/	/	/	/	/
サラダ菜 (施設(茎葉)) 2006年度	2	200 又は 30~100	3	1	12.8	7.19	/	/	/	/	/	/
				3	13.1	7.06	/	/	/	/	/	/
				7	4.52	2.51	/	/	/	/	/	/
				14	0.68	0.39	/	/	/	/	/	/
たまねぎ (鱗茎) 2005年度	2	200~ 300	4	1	0.01	0.01*	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				13-14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
ねぎ (茎葉) 2008年度	2	2回目まで 2,000 株元灌注 3回目から 150~ 200 散布	4	1	1.05	0.57	/	/	/	/	/	/
				3	0.21	0.14	/	/	/	/	/	/
				7	0.08	0.05*	/	/	/	/	/	/
アスパラガス (施設(茎)) 2007年度	2	300	4	1	0.06	0.04*	/	/	/	/	/	/
				3	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
トマト (施設(果実)) 2004年度	2	200~ 225	3	1	0.49	0.34	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				3	0.58	0.30	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
				7	0.41	0.27	<0.02	<0.02	0.04	0.02*	<0.02	<0.02
				14	0.16	0.12	<0.02	<0.02	0.04	0.03*	<0.02	<0.02
ピーマン (施設(果実)) 2005年度	2	150~ 200	5	1	1.00	0.88	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				3	0.78	0.61	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				7	0.42	0.33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
ナス (施設(果実)) 2004年度	2	202~ 250	3	1	0.47	0.33	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
				3	0.43	0.28	<0.02	<0.02	0.04	0.03	<0.02	<0.02
				7	0.16	0.06	<0.02	<0.02	0.03	0.02	<0.02	<0.02

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ベンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設(果実) 2004年度	2	150~ 225	5	1	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
				3	0.12	0.10	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02
すいか (施設(果実) 2007年度	2	200~ 300	5	1	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				3	0.01	0.01*	/	/	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
メロン (施設(無袋) (果実) 2004年度	2	250~ 300	5	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.01	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.01	0.01*	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
みかん (施設(果肉) 2008年度	3	320~ 500	3	1	0.07	0.05	/	/	/	/	/	/
				3	0.17	0.06	/	/	/	/	/	/
				7	0.07	0.03	/	/	/	/	/	/
				14	0.1	0.04	/	/	/	/	/	/
みかん (施設(果皮) 2008年度	3	320~ 500	3	1	9.23	6.36	/	/	/	/	/	/
				3	9.28	6.86	/	/	/	/	/	/
				7	8.07	5.28	/	/	/	/	/	/
				14	6.95	4.73	/	/	/	/	/	/
りんご (無袋(果実) 2004年度	2	600	3	1	0.64	0.60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.61	0.46	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.46	0.33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.29	0.22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
なし (無袋(果実) 2004年度	2	350~ 450	3	1	1.26	0.98	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	0.03	0.02*
				3	1.24	1.09	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	0.04	0.03*
				7	0.87	0.77	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.04	0.03*
				13・14	0.50	0.32	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.06	0.04*
もも (無袋(果肉) 2005年度	2	400~ 600	3	1	0.04	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.05	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.05	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*
				14	0.02	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
もも (無袋(果皮) 2005年度	2	400~ 600	3	1	10.9	6.26	<0.05	0.04*	0.05	0.03*	0.15	0.10
				3	12.4	6.26	<0.05	0.04*	0.05	0.03*	0.19	0.10
				7	8.94	4.86	0.05	0.04*	0.07	0.04*	0.27	0.16
				14	3.69	2.50	<0.05	0.04*	0.08	0.04*	0.19	0.13
ネクタリン (果実) 2007年度	2	430~ 500	3	1	0.94	0.85	/	/	/	/	/	/
				3	0.83	0.65	/	/	/	/	/	/
				7	0.48	0.45	/	/	/	/	/	/
				14	0.4	0.28	/	/	/	/	/	/
				21	0.15	0.13	/	/	/	/	/	/
おうとう (施設(果実) 2005年度	2	400~ 500	3	1	2.20	1.60	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.06	0.05
				3	2.19	1.51	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.07	0.06
				7	1.63	1.40	0.03	0.02	0.03	0.02*	0.07	0.06
				14	1.86	1.36	0.05	0.04*	0.05	0.03*	0.06	0.04

作物名 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ペチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
イチゴ (施設(果実)) 2004年度	2	200	3	1	0.90	0.79	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.70	0.64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.44	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.31	0.20	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ブドウ (施設) (無袋傘かき) (果実) 2004年度	2	300~ 500	3	7	3.57	2.17	0.03	0.02*	0.04	0.03*	0.05	0.03
				14	3.77	2.26	0.03	0.02*	0.05	0.03*	0.08	0.05
				21	3.68	2.07	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.11	0.08
かき (果実) 2008年度	2	400	3	1	1.21	0.64	/	/	/	/	/	/
				3	0.73	0.5	/	/	/	/	/	/
				7	0.66	0.34	/	/	/	/	/	/
				14	0.52	0.29	/	/	/	/	/	/

注)・散布には水和剤を使用した。

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

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
キャベツ	0.13	22.8	2.96	9.8	1.27	22.9	2.98	19.9	2.59
レタス	9.74	6.1	59.41	2.5	24.35	6.4	62.34	4.2	40.91
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
ねぎ	0.57	11.3	6.44	4.5	2.57	8.2	4.67	13.5	7.70
アスパラガス	0.04	0.9	0.04	0.3	0.01	0.4	0.02	0.7	0.03
トマト	0.34	24.3	8.26	16.9	5.75	24.5	8.33	18.9	6.43
ピーマン	0.88	4.4	3.87	2	1.76	1.9	1.67	3.7	3.26
ナス	0.33	4	1.32	0.9	0.30	3.3	1.09	5.7	1.88
きゅうり	0.16	16.3	2.61	8.2	1.31	10.1	1.62	16.6	2.66
すいか	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン類	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
みかん(果肉)	0.06	41.6	2.50	35.4	2.12	45.8	2.75	42.6	2.56
りんご	0.60	35.3	21.18	36.2	21.72	30	18.00	35.6	21.36
日本なし	1.09	5.1	5.56	4.4	4.80	5.3	5.78	5.1	5.56
西洋なし	1.09	0.1	0.11	0.1	0.11	0.11	0.11	0.1	0.11
もも(果肉)	0.02	0.5	0.01	0.7	0.01	4	0.08	0.1	0.00
ネクタリン	0.85	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09	0.1	0.09
おうとう	1.60	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16	0.1	0.16
イチゴ	0.79	0.3	0.24	0.4	0.32	0.1	0.08	0.1	0.08
ブドウ	2.26	5.8	13.11	4.4	9.94	1.6	3.62	3.8	8.59
かき	0.64	31.4	20.10	8	5.12	21.5	13.76	49.6	31.74
みかんの皮	6.86	0.1	0.69	0.1	0.69	0.1	0.69	0.1	0.69
合計			149		82.6		128		137

- 注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、ペンチオピラドの最大値を用いた(参照 別紙3)。
 ・ff：平成10～12年の国民栄養調査(参照57～59)の結果に基づく農産物摂取量(μg/人日)
 ・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたペンチオピラドの推定摂取量(μg/人日)
 ・レタスについては、レタス、リーフレタス、サラダ菜のうち残留値の高いリーフレタスの値を用いた。
 ・西洋なしについては、日本なしの残留値を用いた。

<参照>

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

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

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

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

- 77 代謝分解物（動物、植物）A-5 PCA のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：
食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 78 代謝分解物（動物、植物、土壌）A-3 PAM のマウスを用いた小核試験（GLP 対
応）：食品農医薬品安全性評価センター、2009 年、未公表
- 79 ラット胆汁中代謝物の同定試験（GLP 対応）：Pacific Biolabs（米国）、PTRL West
Inc.（米国）、2009 年、未公表
- 80 ラットを用いた複数回投与代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences LLC（米
国）、2009 年、未公表
- 81 ペンチオピラドの作物残留性試験成績：三井化学アグロ株式会社、2008 年、未
公表
- 82 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 8
号）
- 83 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
- 84 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
- 85 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