

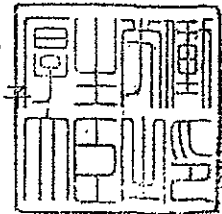
厚生労働省発食安0713第6号

平成24年7月13日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ペンチオピラド

平成24年9月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年7月13日付け厚生労働省発食安0713第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくペンチオピラドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## ペンチオピラド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：ペンチオピラド[ Penthiopyrad (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

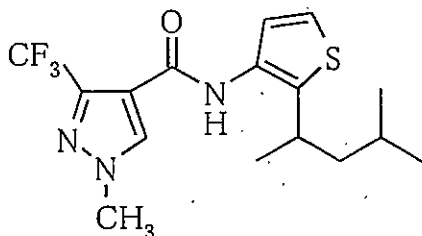
ピラゾール系殺菌剤である。作用機構としては、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱの阻害作用により、ATP合成を阻害するものと考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-*N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

*N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)-3-thienyl]-1-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



|      |  |
|------|--|
| 分子式  | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> OS |
| 分子量  | 359.42   |
| 水溶解度 | 7.53 mg/L (20°C)   |
| 分配係数 | log <sub>10</sub> Pow = 3.2 (24°C)                               |

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

国内での使用方法

(1) 20%ペンチオピラド水和剤

| 作物名          | 適用病害虫名                         | 希釈倍数                    | 使用液量              | 使用時期                       | 本剤の使用回数 | 使用方法     | ペンチオピラドを含む農薬の総使用回数                      |
|--------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|---------|----------|---|
| キャベツ         | 菌核病<br>株腐病                     | 2000倍                   | 100~300 L<br>/10a | 収穫前日<br>まで                 | 3回以内    | 散布       | 3回以内                                    |
| きゅうり         | 灰色かび病<br>菌核病<br>うどんこ病          |                         |                   |                            |         |          |   |
| メロン          | つる枯病<br>うどんこ病                  |                         |                   |                            |         |          |   |
| すいか          | 菌核病<br>つる枯病                    | 2000~<br>4000倍          |                   |                            |         |          |   |
| トマト<br>ミニトマト | 灰色かび病<br>菌核病<br>葉かび病<br>うどんこ病  | 2000倍<br>2000~<br>4000倍 |                   |                            |         |          |   |
| ピーマン         | 灰色かび病<br>黒枯病<br>うどんこ病          | 2000倍<br>2000~<br>4000倍 |                   |                            |         |          |   |
| なす           | 灰色かび病<br>菌核病<br>すすかび病<br>うどんこ病 | 2000倍                   |                   |                            |         |          |   |
| いちご          | 灰色かび病<br>うどんこ病                 |                         |                   |                            |         |          |   |
| ねぎ           | 白絹病                            | 1000~<br>2000倍          | 1L/m <sup>2</sup> | 生育期<br>但し、<br>収穫14日<br>前まで | 2回以内    | 株元<br>灌注 | 4回以内<br>(株元灌注は<br>2回以内、<br>散布は<br>2回以内) |
|              | さび病<br>黒斑病                     |                         |                   |                            |         |          |   |
| たまねぎ         | 灰色かび病<br>灰色腐敗病                 | 2000倍                   | 100~300 L<br>/10a | 収穫前日<br>まで                 | 4回以内    | 散布       | 4回以内                                    |
| アスパラガス       | 茎枯病                            |                         |                   |                            |         |          |   |
| レタス          | 灰色かび病                          |                         |                   |                            |         |          |   |
| 非結球レタス       | 菌核病<br>すす枯病                    | 3回以内                    |                   |                            | 3回以内    |          |   |

(1) 20%ペンチオピラド水和剤 (つづき)

| 作物名   | 適用病害虫名  | 希釈倍数   | 使用液量              | 使用時期        | 本剤の使用回数 | 使用方法 | ペンチオピラドを含む農薬の総使用回数 |
|-------|---|--------|-------------------|-------------|---------|------|--------------------|
| おうとう  | 灰星病<br>幼果菌核病  | 2000 倍 | 200~700 L<br>/10a | 収穫前日<br>まで  | 3 回以内   | 散布   | 3 回以内              |
| なし    | 黒星病<br>赤星病<br>うどんこ病   |        |                   | 収穫7日<br>前まで |         |      |                    |
| ぶどう   | 灰色かび病<br>晩腐病<br>黒とう病<br>うどんこ病<br>褐斑病                              |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |
| もも    | 灰星病<br>黒星病  |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |
| みかん   | 灰色かび病<br>そうか病   |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |
| かき    | 落葉病   |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |
| ネクタリン | 灰星病<br>黒星病  |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |
| りんご   | 黒星病<br>赤星病<br>うどんこ病<br>斑点落葉病<br>褐斑病<br>モリ病<br>黒点病<br>すす点病<br>すす斑病 |        |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                    |

(2) 15%ペンチオピラド水和剤

| 作物名  | 適用病害虫名                                      | 希釈倍数           | 使用液量              | 使用時期        | 本剤の使用回数 | 使用方法 | ペンチピラドを含む農薬の総使用回数 |
|------|---|----------------|-------------------|-------------|---------|------|-------------------|
| おうとう | 灰星病<br>幼果菌核病<br>炭疽病                         | 1500倍          | 200～700 L<br>/10a | 収穫前日<br>まで  | 3回以内    | 散布   | 3回以内              |
| なし   | 黒星病   | 1500～<br>3000倍 |                   |             |         |      |                   |
|      | 赤星病<br>うどんこ病                                | 2000～<br>3000倍 |                   |             |         |      |                   |
| ぶどう  | 灰色かび病<br>黒とう病                               | 1500倍          |                   | 収穫7日<br>前まで |         |      |                   |
| もも   | 灰星病   |                |                   | 収穫前日<br>まで  |         |      |                   |
| りんご  | 黒星病   | 1500～<br>2000倍 |                   |             |         |      |                   |
|      | 赤星病<br>うどんこ病                                | 2000～<br>3000倍 |                   |             |         |      |                   |
|      | 斑点落葉病<br>モリヤ病<br>すす点病<br>すす斑病<br>黒点病<br>褐斑病 | 2000倍          |                   |             |         |      |                   |

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

・ペンチオピラド

##### ② 分析法の概要

試料からアセトン・水 (9:1) 混液で抽出後、ヘキサンに転溶し、グラファイトカーボン・陰イオン交換体積層カラム、NH<sub>2</sub>カラム又はエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) カラム等を用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

または、試料からアセトン・水 (9:1) 混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、PSA カラム又は PSA カラム及び中性アルミナカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

または、試料からアセトン・水 (9:1) 混液で抽出し、グラファイトカーボンカラム及び C<sub>18</sub>カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びグラファイトカーボン・PSA 積層カラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：0.01~0.05ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

### 4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたペンチオピラドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：8.10 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.081 mg/kg 体重/day

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。

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ペンチオピラドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

## 5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてはばれいしょ、トマト等に基準値が設定されており、カナダにおいて農薬登録がなされている。

## 6. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

ペンチオピラドとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてペンチオピラド(親化合物のみ)を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までペンチオピラドが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

|             | TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup> |
|-------------|----------------------------|
| 国民平均        | 11.7                       |
| 幼小児 (1~6歳)  | 22.6                       |
| 妊婦          | 9.2                        |
| 高齢者 (65歳以上) | 11.3                       |

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。



ペンチオピラド作物残留試験一覧表

| 農作物            | 試験<br>圃場数 | 試験条件     |  |    |                              | 最大残留量 (ppm) 注1:<br>【ペンチオピラド】                        |
|----------------|-----------|----------|--|----|------------------------------|---|
|                |           | 剤型       | 使用量・使用方法   | 回数 | 経過日数                         |   |
| キャベツ<br>(葉球)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>220, 200L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.22<br>圃場B: 0.08                              |
| キャベツ<br>(葉球)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>150, 200L/10a                                   | 4回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.13 (4回, 1日) (#) 注2<br>圃場B: 0.04 (4回, 1日) (#) |
| レタス<br>(茎葉)    | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 202L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.12<br>圃場B: 1.45                              |
| リーフレタス<br>(茎葉) | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 150, 150L/10a                              | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 13.5<br>圃場B: 5.68 (#)                          |
| リーフレタス<br>(茎葉) | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 30, 100L/10a                               | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 13.0 (3回, 3日)<br>圃場B: 1.77 (#)                 |
| たまねぎ<br>(鱗茎)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 300L/10a                                   | 4回 | 1, 3, 7, 14日<br>1, 3, 7, 13日 | 圃場A: <0.01<br>圃場B: 0.01                             |
| ねぎ<br>(茎葉)     | 2         | 20%フロアブル | 1000倍株元灌注(2回)<br>1000L/10a<br>2000倍散布(2回)<br>200, 150L/10a | 4回 | 1, 3, 7日                     | 圃場A: 1.02<br>圃場B: 0.17                              |
| ニンニク<br>(茎)    | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>300L/10a  | 4回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: <0.01<br>圃場B: 0.06                             |
| トマト<br>(果実)    | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 224.5L/10a                                 | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.34<br>圃場B: 0.56 (3回, 3日)                     |
| ミニトマト<br>(果実)  | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>250, 200, 250L/10a                              | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.85<br>圃場B: 0.42                              |
| ピーマン<br>(果実)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 150-200L/10a                               | 5回 | 1, 3, 7日                     | 圃場A: 0.86 (5回, 1日) (#)<br>圃場B: 1.00 (5回, 1日) (#)    |
| なす<br>(果実)     | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>250, 202L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7日                     | 圃場A: 0.24<br>圃場B: 0.46                              |
| きゅうり<br>(果実)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>150-200, 224.5L/10a                             | 5回 | 1, 3, 7日                     | 圃場A: 0.17 (5回, 1日) (#)<br>圃場B: 0.16 (5回, 1日) (#)    |
| きゅうり<br>(果実)   | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200, 300L/10a                                   | 5回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.01 (5回, 3日) (#)<br>圃場B: <0.01 (5回, 1日) (#)   |
| メロン<br>(果実)    | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>300, 250L/10a                                   | 5回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.01 (5回, 3日) (#)<br>圃場B: <0.01 (5回, 1日) (#)   |
| 温州みかん<br>(果肉)  | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>320, 500L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.06<br>圃場B: 0.16 (3回, 3日)                     |
| 温州みかん<br>(果皮)  | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>320, 500L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 5.58 (3回, 3日)<br>圃場B: 9.16 (3回, 3日)            |
| りんご<br>(果実)    | 2         | 15%フロアブル | 1500倍散布<br>600L/10a  | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.63<br>圃場B: 0.64                              |
| なし<br>(果実)     | 2         | 15%フロアブル | 1500倍散布<br>450, 350L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日<br>1, 3, 7, 13日 | 圃場A: 1.26<br>圃場B: 1.14 (3回, 3日)                     |
| もも<br>(果肉)     | 2         | 15%フロアブル | 1500倍散布<br>600, 400L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.04<br>圃場B: 0.02 (3回, 3日)                     |
| ネクタリン<br>(果実)  | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>500, 430L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14, 21日             | 圃場A: 0.77<br>圃場B: 0.92                              |
| おうとう<br>(果実)   | 2         | 15%フロアブル | 1500倍散布<br>400, 500L/10a                                   | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 2.18<br>圃場B: 1.18 (3回, 7日)                     |
| いちご<br>(果実)    | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>200L/10a  | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 0.80<br>圃場B: 0.84                              |
| ぶどう<br>(果実)    | 2         | 15%フロアブル | 1500倍散布<br>500, 300L/10a                                   | 3回 | 7, 14, 21日                   | 圃場A: 3.68 (3回, 14日)<br>圃場B: 1.06 (3回, 14日)          |
| かき<br>(果実)     | 2         | 20%フロアブル | 2000倍散布<br>400L/10a  | 3回 | 1, 3, 7, 14日                 | 圃場A: 1.20<br>圃場B: 0.39                              |

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

| 食品名                             | 基準値<br>案<br>ppm     | 基準値<br>現行<br>ppm | 登録<br>有無    | 参考基準値           |                  | 作物残留試験成績等<br>ppm   |
|---------------------------------|---------------------|------------------|-------------|-----------------|------------------|--|
|                                 |                     |                  |             | 国際<br>基準<br>ppm | 外国<br>基準値<br>ppm |  |
| キャベツ                            | 0.7                 | 0.7              | ○           |                 |                  | 0.22(\$),0.08,0.13(#),0.04(#)  |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)              | 20                  | 3                | ○・申         |                 |                  | 13.8(\$),5.68(#)(リーフレタス)<br>13.0,1.77(#)(サラダ菜)                         |
| たまねぎ<br>ねぎ(リーキを含む。)<br>アスパラガス   | 0.05<br>3<br>0.3    | 0.05             | ○<br>申<br>申 |                 |                  | 0.01,<0.01<br>1.02(\$),0.17<br>0.06(\$),<0.01                          |
| トマト<br>ピーマン<br>なす               | 2<br>2<br>1         | 2<br>2<br>1      | ○<br>○<br>○ |                 |                  | 0.56(\$),0.34(トマト)<br>0.85,0.42(ミニトマト)<br>1.00(#),0.86(#)<br>0.46,0.24 |
| きゅうり(ガーキンを含む。)<br>すいか<br>メロン類果実 | 0.5<br>0.05<br>0.05 | 0.5<br>0.05      | ○<br>申<br>○ |                 |                  | 0.17(#),0.16(#)<br>0.01(#),<0.01(#)<br>0.01(#),<0.01(#)                |
| みかん                             | 0.5                 |                  | 申           |                 |                  | 0.06,0.16  |
| りんご<br>日本なし<br>西洋なし             | 2<br>3<br>3         | 2<br>3<br>3      | ○<br>○<br>○ |                 |                  | 0.64,0.63<br>1.26,1.14<br>(日本なし参照)                                     |
| もも<br>ネクタリン<br>おうとう(チェリーを含む。)   | 0.2<br>2<br>5       | 0.2<br>5         | ○<br>申<br>○ |                 |                  | 0.04,0.02<br>0.77,0.92<br>2.18,1.18                                    |
| いちご                             | 2                   | 2                | ○           |                 |                  | 0.84,0.80  |
| ぶどう<br>かき                       | 10<br>3             | 10               | ○<br>申      |                 |                  | 3.68(\$),1.06<br>1.20(\$),0.39   |
| その他のスパイス                        | 15                  |                  | 申           |                 |                  | 9.16,5.58(みかん果皮)   |

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

(別紙3)

ペンチオピラド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

| 食品名                  | 基準値案<br>(ppm) | 国民平均<br>TMDI | 幼小児<br>(1~6歳)<br>TMDI | 妊婦<br>TMDI | 高齢者<br>(65歳以上)<br>TMDI |
|----------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| キャベツ                 | 0.7           | 16.0         | 6.9                   | 16.0       | 13.9                   |
| レタス (サラダ菜及びびちしゃを含む。) | 20            | 122.0        | 50.0                  | 128.0      | 84.0                   |
| たまねぎ                 | 0.05          | 1.5          | 0.9                   | 1.7        | 1.1                    |
| ねぎ (リーキを含む。)         | 3             | 33.9         | 13.5                  | 24.6       | 40.5                   |
| アスパラガス               | 0.3           | 0.3          | 0.1                   | 0.1        | 0.2                    |
| トマト                  | 2             | 48.6         | 33.8                  | 49.0       | 37.8                   |
| ピーマン                 | 2             | 8.8          | 4.0                   | 3.8        | 7.4                    |
| なす                   | 1             | 4.0          | 0.9                   | 3.3        | 5.7                    |
| きゅうり (ガーキンを含む。)      | 0.5           | 8.2          | 4.1                   | 5.1        | 8.3                    |
| すいか                  | 0.05          | 0.0          | 0.0                   | 0.0        | 0.0                    |
| メロン 類果実              | 0.05          | 0.0          | 0.0                   | 0.01       | 0.0                    |
| みかん                  | 0.5           | 20.8         | 17.7                  | 22.9       | 21.3                   |
| りんご                  | 2             | 70.6         | 72.4                  | 60.0       | 71.2                   |
| 日本なし                 | 3             | 15.3         | 13.2                  | 15.9       | 15.3                   |
| 西洋なし                 | 3             | 0.30         | 0.30                  | 0.30       | 0.30                   |
| もも                   | 0.2           | 0.1          | 0.1                   | 0.8        | 0.0                    |
| ネクタリン                | 2             | 0.2          | 0.2                   | 0.2        | 0.2                    |
| おうとう (チェリーを含む。)      | 5             | 0.5          | 0.5                   | 0.5        | 0.5                    |
| いちじく                 | 2             | 0.6          | 0.8                   | 0.2        | 0.2                    |
| やぶどう                 | 10            | 58.0         | 44.0                  | 16.0       | 38.0                   |
| かき                   | 3             | 94.2         | 24.0                  | 64.5       | 148.8                  |
| その他のスパイス             | 15            | 1.5          | 1.5                   | 1.5        | 1.5                    |
| 計                    |               | 505.3        | 288.9                 | 414.4      | 496.3                  |
| ADI比 (%)             |               | 11.7         | 22.6                  | 9.2        | 11.3                   |

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 平成19年 5月15日 農林水産省より厚生労働省へ農薬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）
- 平成19年 5月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年10月 4日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成20年 6月30日 残留農薬基準告示
- 平成20年 7月23日 初回農薬登録
- 平成23年 3月 2日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：非結球レタス、ねぎ等）
- 平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年 5月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成24年 7月13日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成24年 7月25日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

ペンチオピラド

| 食品名                    | 残留基準値 |
|------------------------|-------|
|                        | ppm   |
| キャベツ                   | 0.7   |
| レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)     | 20    |
| たまねぎ                   | 0.05  |
| ねぎ(リーキを含む。)            | 3     |
| アスパラガス                 | 0.3   |
| トマト                    | 2     |
| ピーマン                   | 2     |
| なす                     | 1     |
| きゅうり(ガーキンを含む。)         | 0.5   |
| すいか                    | 0.05  |
| メロン類果実                 | 0.05  |
| みかん                    | 0.5   |
| りんご                    | 2     |
| 日本なし                   | 3     |
| 西洋なし                   | 3     |
| もも                     | 0.2   |
| ネクタリン                  | 2     |
| おうとう(チェリーを含む。)         | 5     |
| いちご                    | 2     |
| ぶどう                    | 10    |
| かき                     | 3     |
| その他のスパイス <sup>注)</sup> | 15    |

注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 493 号  
平成 24 年 5 月 10 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 8 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたペンチオピラドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ペンチオピラドの一日摂取許容量を 0.081 mg/kg 体重/日と設定する。

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  |
| ○ 食品安全委員会農薬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

<食品安全委員会農薬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

代田真理子

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

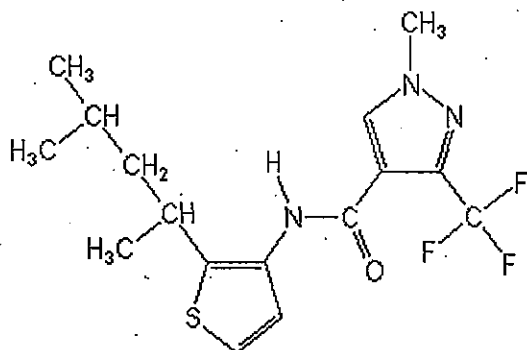
### 4. 分子式

C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS

### 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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[pyr-<sup>14</sup>C]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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[thi-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]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- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |              |      | [thi- <sup>14</sup> 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 |      |
| 投与量                               | 雄                             | 雌    | 雄            | 雌    | 雄                             | 雌    | 雄            | 雌    |
| T <sub>max</sub> (hr)             | 0.4                           | 0.4  | 1.1          | 1.3  | 0.5                           | 0.4  | 1.0          | 1.3  |
| C <sub>max</sub> (µg/g)           | 1.6                           | 3.3  | 15.2         | 28.4 | 1.5                           | 3.4  | 14.3         | 31.9 |
| T <sub>1/2</sub> (hr)             | 15.0                          | 13.6 | 16.1         | 16.8 | 20.0                          | 14.1 | 21.4         | 17.7 |
| AUC <sub>0-∞</sub><br>(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-<sup>14</sup>C] ペンチオピラド及び [thi-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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- <sup>14</sup> C]<br>ペンチ<br>オピラ<br>ド | 低<br>用<br>量 | 雄  | 腸管 (54.8)、腸内容物 (27.7)、胃 (22.9)、<br>肝 (10.7)、脂肪 (5.54)、胃内容物 (4.31)、<br>膀胱 (2.60)、リンパ腺 (3.50)、腎 (1.98)、<br>血漿 (1.16)                                | 血球 (0.24)、肝 (0.23)、全血 (0.13)、<br>血漿 (0.06)   |
|   |             | 雌  | 腸管 (32.8)、腸内容物 (17.2)、肝 (15.5)、<br>胃 (13.3)、脂肪 (5.83)、リンパ腺 (5.51)、<br>腎 (4.27)、副腎 (3.52)、子宮 (3.32)、<br>卵巣 (3.23)、脾 (3.14)、膀胱 (2.84)、<br>血漿 (2.80) | 血球 (0.25)、全血 (0.15)、肝 (0.14)、<br>腸内容物 (0.06)、卵巣 (0.06)、<br>副腎 (0.05)、心 (0.05)、血漿 (0.05)  |
|   | 高<br>用<br>量 | 雄  | 胃 (544)、腸管 (290)、胃内容物 (280)、<br>腸内容物 (265)、肝 (139)、脂肪 (127)、<br>膀胱 (82.2)、リンパ腺 (68.8)、脾 (32.6)、<br>前立腺 (24.8)、腎 (19.7)、副腎 (18.3)、<br>血漿 (13.6)    | 血球 (2.67)、肝 (1.43)、全血 (1.42)、<br>血漿 (0.70)   |
|   |             | 雌  | 胃 (409)、脂肪 (255)、腸内容物 (251)、<br>リンパ腺 (173)、腸管 (167)、肝 (141)、<br>副腎 (66.7)、脾 (62.9)、胃内容物 (54.7)、<br>卵巣 (53.7)、子宮 (44.5)、腎 (40.6)、<br>血漿 (29.7)     | 血球 (3.44)、全血 (1.82)、肝 (1.13)、<br>血漿 (0.63)   |
| [thi- <sup>14</sup> C]<br>ペンチ<br>オピラ<br>ド | 低<br>用<br>量 | 雄  | 腸管 (51.3)、腸内容物 (42.1)、胃 (30.0)、<br>肝 (15.4)、膀胱 (12.6)、胃内容物 (8.54)、<br>副腎 (6.10)、リンパ腺 (2.98)、脂肪<br>(2.23)、血漿 (1.39)                                | 肝 (0.32)、血球 (0.24)、全血 (0.14)、<br>腎 (0.09)、腸内容物 (0.08)、肺<br>(0.06)、骨 (0.05)、脾 (0.05)、<br>腸管 (0.05)、副腎 (0.05)、胃 (0.05)、<br>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)   |
|     |   | 胃(555)、腸管(339)、腸内容物(238)、胃内容物(217)、肝(142)、脂肪(61.2)、リンパ腺(44.3)、膀胱(32.2)、腎(25.7)、副腎(14.2)、血漿(11.7)         | 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 | 肝(3.62)、血球(3.01)、全血(1.83)、腎(1.00)、血漿(0.79)   |   |
|     | 雌 | 胃(755)、腸内容物(284)、胃内容物(259)、腸管(244)、肝(165)、リンパ腺(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<br>(4日間投与24時間後)                           | 試験8日<br>(7日間投与24時間後)                                  | 試験10日<br>(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- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド及び[thi- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド若しくは[thi- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]ペンチオピラド及び[thi- $^{14}\text{C}$ ]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- $^{14}\text{C}$ ]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- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄  | 尿  | 0.01    | A-5(2.1)、A-9+A-10(1.1)、A-2(0.95)、<br>A-3(0.9)、A-8(0.7)、A-6(0.4)、A-7(0.2)、<br>その他 <sup>*)</sup> (1.04)   |
|  |                 |    | 糞  | 8.06    | A-8(9.8)、A-6(8.4)、A-3(6.6)、A-9+A-10<br>(5.7)、B-2(3.31)、A-11(3.0)、A-5(2.5)、<br>A-2(2.2)、A-14(2.1)、A-13(1.7)、<br>A-4(1.3)、B-3(1.1)、その他 <sup>*)</sup> (7.9)              |
|  |                 | 雌  | 尿  | <0.005  | A-9+A-10(3.1)、A-8(2.5)、A-6(2.4)、A-5(2.2)、<br>A-3(1.5)、A-2(1.3)、A-7(0.3)、その他 <sup>*)</sup> (3.8)   |
|  |                 |    | 糞  | 3.11    | A-6(12.5)、A-7(9.0)、B-3(7.1)、<br>A-3(4.9)、A-9+A-10(3.9)、A-8(3.6)、<br>A-11(2.2)、A-14(2.0)、B-2(1.6)、<br>A-13(1.5)、A-5(0.8)、A-2(0.2)、<br>A-4(0.2)、その他 <sup>*)</sup> (5.5) |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雄  | 尿  | <0.005  | A-5(1.8)、A-2(1.5)、A-3(1.2)、A-9+A-10<br>(1.2)、A-4(0.5)、A-8(0.4)、A-6(0.3)、その<br>他 <sup>*)</sup> (1.3)   |
|  |                 |    | 糞  | 20.7    | A-6(6.7)、A-9+A-10(5.9)、A-3(5.7)、<br>A-11(5.4)、A-8(5.1)、B-2(4.5)、<br>A-14(3.1)、A-13(1.9)、A-7(1.5)、<br>A-5(0.7)、A-4(0.5)、A-2(0.4)、その他 <sup>*)</sup><br>(7.5)            |
|  |                 | 雌  | 尿  | <0.005  | A-9+A-10(3.2)、A-8(2.5)、A-3(1.7)、A-6<br>(1.1)、A-5(0.8)、A-2(0.7)、A-7(0.4)、その<br>他 <sup>*)</sup> (3.5)   |
|  |                 |    | 糞  | 12.3    | A-6(8.4)、A-3(6.2)、A-7(5.8)、B-3(4.7)、<br>A-5(4.2)、A-11(4.1)、A-14(3.3)、A-8<br>(2.3)、A-13(2.0)、B-2(1.6)、A-9+A-10<br>(1.6)、A-2(0.1)、その他 <sup>*)</sup> (5.3)               |
| [thi- <sup>14</sup> C]-<br>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<br>(0.4)、その他 <sup>*)</sup> (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 <sup>2)</sup> (9.6)   |
|  |                 | 雌 | 尿   | <0.005 | A-8(3.5)、A-6(3.0)、A-9+A-10(2.4)、A-7(0.3)、その他 <sup>2)</sup> (4.0)   |
|  |                 |   | 糞   | 4.07   | A-8(12.7)、A-6(12.6)、B-3(6.0)、A-9+A-10(4.0)、B-2(3.7)、A-11(2.5)、A-14(2.0)、A-13(1.8)、その他 <sup>2)</sup> (10.2)   |
|  | 100 mg/kg<br>体重 | 雄 | 尿   | <0.005 | A-9+A-10(1.7)、A-8(0.7)、A-7(0.4)、A-6(0.4)、その他 <sup>2)</sup> (1.6)   |
|  |                 |   | 糞   | 30.4   | A-6(7.4)、A-11(5.9)、A-9+A-10(5.8)、A-8(4.8)、A-14(3.6)、A-13(2.7)、B-2(1.6)、A-7(0.1)、その他 <sup>2)</sup> (10.5)   |
|  |                 | 雌 | 尿   | <0.005 | A-9+A-10(4.0)、A-8(3.2)、A-6(1.6)、A-7(0.6)、その他 <sup>2)</sup> (4.2)   |
| 糞                                      | 15.8            |   | A-6(7.9)、A-11(7.0)、A-8(6.4)、A-9+A-10(5.8)、B-3(4.2)、A-14(4.0)、A-13(1.8)、B-2(1.1)、その他 <sup>2)</sup> (8.7) |        |  |
| [pyr- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄 | 胆汁  | 0.17   | B-3抱合体① <sup>2)</sup> (6.2)、B-5(5.6)、B-4(5.3)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (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 <sup>2)</sup> (21.9)           |
|  |                 | 雌 | 胆汁  | 0.10   | B-3抱合体① <sup>2)</sup> (8.9)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (7.8)、B-4(2.9)、A-11(2.6)、A-8(2.4)、A-7(2.3)、A-6(2.1)、A-9+A-10(1.9)、B-5(1.4)、A-2(0.3)、A-3(0.2)、A-14(0.2)、A-5(0.2)、A-13(0.1)、その他 <sup>2)</sup> (28.2)           |
|  | 100 mg/kg<br>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 <sup>2)</sup> (3.3)、A-7(3.1)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (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 <sup>2)</sup> (39.2) |
|  |                 | 雌 | 胆汁  | 0.19   | B-3抱合体② <sup>2)</sup> (5.4)、B-3抱合体① <sup>2)</sup> (5.0)、A-6(4.8)、A-8(3.7)、B-4(2.6)、A-9+A-10(2.0)、A-11(1.8)、B-5(1.5)、A-7(1.0)、A-3(0.2)、A-13(0.1)、A-5(0.1)、A-2(0.1)、A-14(0.1)、A-4(0.03)、その他 <sup>2)</sup> (32.3) |
| [thi- <sup>14</sup> C]-<br>ペンチオ<br>ピラド | 10 mg/kg<br>体重  | 雄 | 胆汁  | 0.02   | A-11(6.8)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (6.2)、A-8(6.0)、B-4(4.7)、B-3抱合体① <sup>2)</sup> (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 <sup>2)</sup> (27.5)                                      |
|  |                 | 雌 | 胆汁  | 0.16   | B-3抱合体① <sup>2)</sup> (9.9)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (8.5)、A-11(4.0)、B-5(3.2)、A-9+A-10(2.7)、A-8(2.2)、B-4(2.2)、A-7(1.0)、A-13(0.3)、A-14(0.3)、A-6(0.1)、その他 <sup>2)</sup> (36.1)                                      |

|                 |   |    |      |   |
|-----------------|---|----|------|---|
| 100 mg/kg<br>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 <sup>2)</sup> (3.4)、A-11(2.8)、A-8(2.5)、B-3抱合体① <sup>2)</sup> (2.1)、A-13(0.2)、A-14(0.1)、その他 <sup>1)</sup> (35.7)   |
|                 | 雌 | 胆汁 | 0.13 | B-3抱合体① <sup>2)</sup> (4.4)、B-3抱合体② <sup>2)</sup> (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 <sup>1)</sup> (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-<sup>14</sup>C]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)、A-2(1.23)、A-9(1.20)、A-8(0.57)、A-6(0.24)、A-7(0.22)、その他(1.77) <sup>1)</sup>                                 |
|    |    | 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) <sup>1)</sup>                       |
|    |    | 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) <sup>1)</sup>                                 |
|    | 糞  | 2日     | 2.23    | A-9+A-10(8.52)、A-3(6.92)、A-6(4.80)、A-8(4.50)、A-5(3.44)、A-11(3.01)、A-7(2.38)、A-2(2.14)、A-4(1.32)、その他(6.34) <sup>1)</sup>       |
|    |    | 5日     | 9.12    | A-9+A-10(9.54)、A-6(7.50)、A-3(6.23)、A-8(5.62)、A-11(4.29)、PTU+A-14(2.45)、A-5(2.29)、A-7(2.19)、A-13(1.20)、その他(4.66) <sup>1)</sup> |
|    |    | 8日     | 5.15    | A-9+A-10(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)、A-13(0.93)、その他(9.14) <sup>1)</sup> |

|   |   |    |      |   |
|---|---|----|------|---|
| 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) <sup>1)</sup>           |
|   |   | 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) <sup>1)</sup>                     |
|   |   | 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) <sup>1)</sup>                     |
|   | 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) <sup>1)</sup>     |
|   |   | 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) <sup>1)</sup> |
|   |   | 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) <sup>1)</sup>     |

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-<sup>14</sup>C]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   | 3.5  |
| 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-<sup>14</sup>C] ペンチオピラド若しくは [thi-<sup>14</sup>C] 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-<sup>14</sup>C] 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之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- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |      |      |              |      |      |      | [thi- <sup>14</sup> 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<br>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- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |                 |      |                 |
|-------|-------------------------------|-----------------|------|-----------------|
| 性別    | 雄                             |                 | 雌    |                 |
| 試料    | 糞                             | 尿 <sup>1)</sup> | 糞    | 尿 <sup>1)</sup> |
| 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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド若しくは[thi-<sup>14</sup>C]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62.8~65.7%TARであり、いずれの標識体及び投与量においても顕著な性差は認められず、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- <sup>14</sup> C]ペンチオピラド |      |              |      | [thi- <sup>14</sup> 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 <sup>1)</sup>    | 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 <sup>1)</sup> | 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。

<sup>1)</sup> 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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]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

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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]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-<sup>14</sup>C]ペンチオピラド及び[thi-<sup>14</sup>C]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/m<sup>2</sup>)

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/m<sup>2</sup>）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<br>(体重：53.3 kg) | 小児<br>(体重：15.8 kg) | 妊婦<br>(体重：55.6 kg) | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重：54.2 kg) |
|--|----------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| 摂取量<br>( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ) | 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<br>匹/群        | 投与量<br>(mg/kg 体重)<br>(投与経路)* | 無作用量<br>(mg/kg 体重) | 作用量<br>(mg/kg 体重) | 結果の概要   |
|---------------|-------------------------|-------------------|------------------------------|--------------------|-------------------|---|
| 中枢<br>神経<br>系 | 一般状態<br>(Irwin 法)       | マウス<br>雄 3<br>雌 3 | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 雄：2,000<br>雌：600   | 雄：—<br>雌：2,000    | 雌の2,000mg/kg<br>体重で軽度な沈<br>静化、歩行失調及<br>び体温低下感覚            |
|               | 一般状態<br>(機能観察総<br>合評価法) | ラット<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 600                | 2,000             | 2,000mg/kg 体重<br>で覚醒状態の軽<br>度低下、移動性の<br>軽度減少及び体<br>温の低下傾向 |
|               | 自発運動量                   | ラット<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 2,000              | —                 | 投与による影響なし   |
|               | 電撃痙攣                    | マウス<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 2,000              | —                 | 投与による影響なし   |
| 循環<br>器系      | 血圧、心拍数                  | ラット<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 600                | 2,000             | 2,000mg/kg 体重<br>で心拍数減少                                   |
| 腎機<br>能       | 尿量、尿中<br>電解質、<br>尿浸透圧   | ラット<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(経口)  | 2,000              | —                 | 投与による影響なし   |
| 血液<br>系       | 血液凝固、<br>溶血             | ラット<br>雄 5        | 0、200、<br>600、2,000<br>(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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重) |        | 観察された症状                          |
|-----------------------|------|-----------------------------|--------|----------------------------------|
|                       |      | 雄                           | 雌      |                                  |
| Wistar ラット<br>雌雄各 3 匹 | 経口   | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                        |
| Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | 経皮   | >2,000                      | >2,000 | 症状及び死亡例なし                        |
| Wistar ラット<br>雌雄各 5 匹 | 吸入   | LC <sub>50</sub> (mg/L)     |        | 自発運動低下、円背位、被毛粗剛、脱毛、体重減少<br>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<br>原体混在物 | 動物種             | 投与経路 | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg 体重) | 観察された症状                                      |
|----------------|-----------------|------|--------------------------------|--|
| A-3<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2,000 | 自発運動低下、振戦、間代性痙攣、腹臥、横臥<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡 |
| A-4<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| A-5<br>(代謝物)   | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 症状及び死亡例なし                                    |
| A-11<br>(代謝物)  | SD ラット<br>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<br>雌 3 匹 | 経口   | 300 < LD <sub>50</sub> ≤ 2,000 | 自発運動低下、腹臥、横臥<br>2,000 mg/kg 体重で全例死亡          |
| 原体混在物③         | SD ラット<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 自発運動低下<br>死亡例なし                              |
| 原体混在物④         | SD ラット<br>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<br>雌 3 匹 | 経口   | >2,000                         | 自発運動低下<br>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<br>(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<sup>2</sup>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"> <li>・死亡 1 例（投与終了後）</li> <li>・軟便</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び MCH 減少、PT 延長</li> <li>・T.Chol、GGT 及び ALP 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・脾絶対重量減少</li> <li>・対脳重比<sup>3</sup>減少</li> <li>・腎、精巣、精巣上体比重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化、肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・GGT、TG 及び ALP 増加</li> <li>・卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・対脳重比減少</li> <li>・肝細胞変性、クッパー細胞増殖</li> </ul> |
| 250 mg/kg 体重/日以上 |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 減少、APTT 延長</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・肝細胞(大胞性)脂肪化</li> </ul>  |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動量低下</li> <li>・MCHC 減少、APTT 延長</li> <li>・リン脂質増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>   |
| 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 |

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

<sup>3</sup> 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"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ A/G 比低下</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul> |
| 300 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>  |
| 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<br>(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"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・T.Bil 及び ALP 増加</li> <li>・Alb 減少、A/G 比低下</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・T.Bil、ALP、TG 及び GGT 増加</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎</li> </ul> |
| 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ので、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<br>(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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下<sup>§</sup></li> <li>・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</li> <li>・ALP 及び AST 増加</li> <li>・尿タンパク質増加</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・前肢握力低下</li> <li>・Ht 低下</li> </ul> |
| 4,000 ppm<br>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<br>(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<br>(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<sup>4</sup>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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・相対摂餌量増加</li> <li>・APTT 延長、PT 延長(26 週)</li> <li>・PT 短縮(52 週)、Retic 減少</li> <li>・Hb、MCV、MCH、MCHC 減少</li> <li>・T.Chol、リン脂質、ALP 増加</li> <li>・GGT 増加、Glc 減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化、腫大、単細胞壊死</li> <li>・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・APTT、PT 延長</li> <li>・MCV、MCH 減少</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・GGT 増加、Glc 減少</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・卵巣間質細胞肥大</li> </ul> |
| 100 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・副腎び慢性球状帯肥大</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・HDW 増加</li> <li>・T.Chol、リン脂質増加</li> <li>・TP、Glob 増加</li> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・副腎皮質（束状帯）脂肪空胞化</li> </ul>                                       |

<sup>4</sup> 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<br>mg/kg 体重/日<br>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<br>(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"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb、MCHC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・ALP、GGT、T.Chol、TG 増加</li> <li>・ALT 増加 (1 例)</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・肝、副腎絶対・比重量増加</li> <li>・腹水 (2 例)</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成 (3 例)</li> <li>・胆嚢炎 (1 例)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・ALT 増加 (1 例)</li> <li>・Alb 減少、Glob 増加</li> <li>・A/G 比低下</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・副腎皮質細胞肥大</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・胆嚢炎 (1 例)</li> </ul> |
| 2,150 ppm  | 毒性所見なし   | ・ALP 増加 (1 例)   |
| 310 ppm    |  | 毒性所見なし  |

### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、9、27、83 及び 250 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 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<br>(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"> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝小葉像明瞭、小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・慢性腎症</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・副腎限局性脂肪化</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大、脂肪化</li> <li>・肺間質性炎症</li> </ul> |
| 83 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・門脈周囲性肝細胞脂肪変性</li> </ul>                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>  |
| 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<br>計画<br>殺<br>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<br>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<br>(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<br>mg/kg 体重/日       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞褐色色素沈着</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺コロイド変性、濾胞上皮細胞褐色色素沈着</li> <li>・肺胞内泡沫細胞集簇</li> </ul> |
| 200<br>mg/kg 体重/日<br>以上 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対・比重量増加</li> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大、コロイド変性</li> </ul>                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul>  |
| 60<br>mg/kg 体重/日<br>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<br>計画<br>殺<br>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<br>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<br>(mg/kg 体重/<br>日) | P              | 雄 | 11.0    | 54.0      | 278       |
|                           |                | 雌 | 18.1    | 90.5      | 439       |
|                           | F <sub>1</sub> | 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、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：12.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：64.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> |   | 親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>  |  |  |
|-----|----------------------|---|---|--|--|
|     | 雄                    | 雌   | 雄   | 雌  |  |
| 親動物 | 5,000 ppm            | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝、副腎、甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量増加</li> <li>副腎及び甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> <li>副腎皮質細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>包皮分離日齢遅延</li> <li>肝、副腎比重量増加</li> <li>精巣、精巣上体比重量増加</li> <li>甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>肝、副腎絶対重量増加</li> <li>甲状腺絶対・比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>甲状腺濾胞上皮細胞肥大</li> </ul> |
|     | 1,000 ppm 以上         | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝、副腎比重量増加</li> <li>副腎皮質細胞肥</li> </ul>                               |

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

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

|                 |               |                   |  |   |     |
|-----------------|---------------|-------------------|--|---|-----|
|                 |               |                   | TA1535、<br>TA1537 株<br><i>E.coli</i><br>WP2uvrA 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)<br>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<br>L5178Y tk <sup>+</sup><br>3.7.2C  | 1.76~1,800 µg/mL (+/-S9)<br>1.76~1,800 µg/mL (-S9)                          | 陰性  |
| <i>in vitro</i> | A-5<br>(代謝物)  | 復帰突然変異試験 (参照 44)  | <i>S. typhimurium</i><br>TA98, TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株<br><i>E.coli</i><br>WP2uvrA 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)<br>500~2,000 µg/mL (+/-S9)<br>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<br>L5178Y tk <sup>+</sup><br>3.7.2C  | 3.79~1,941 µg/mL (+/-S9)<br>3.79~1,941 µg/mL (-S9)                          | 弱陽性 |
| <i>in vivo</i>  | A-5<br>(代謝物)  | 小核試験 (参照 77)      | BDF <sub>1</sub> 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<br>(代謝物) | 復帰突然変異試験 (参照 51)  | <i>S. typhimurium</i><br>TA98, TA100、<br>TA1535、<br>TA1537 株                               | 39~1250 µg/プレート (+/-S9)   | 陰性  |
|                 |               |                   | <i>E.coli</i><br>WP2uvrA 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)<br>6.25~200 µg/mL (-S9)<br>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 <sup>+</sup> 3.7.2C           | 25~150 µg/mL (-S9)<br>25~250 µg/mL (-S9)<br>10~80 µg/mL (-S9)<br>10~250 µg/mL (+S9) | 陰性 |
| <i>in vitro</i>   | 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)<br>60~90 µg/mL (+S9)<br>2.5~15 µg/mL (-S9)<br>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 <sup>+</sup> 3.7.2C | 10~70 µg/mL (-S9)<br>10~90 µg/mL (+S9)<br>5~35 µg/mL (-S9)<br>10~100 µg/mL (+S9) | 陰性  |   |    |
| <i>in vitro</i>   | (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)<br>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<br>④) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 47) | <i>S. typhimurium</i><br>TA98, TA100,<br>TA1535,<br>TA1537 株                                | 10~313 µg/プレート<br>(+/-S9)    | 陰性 |
|              |                         | <i>E. coli</i><br>WP2uvrA 株   | 313~5,000 µg/プレート<br>(+/-S9) |    |
| (原体混在物<br>⑤) | 復帰突然変異<br>試験<br>(参照 48) | <i>S. typhimurium</i><br>TA98, TA100,<br>TA1535,<br>TA1537 株<br><i>E. coli</i><br>WP2uvrA 株 | 156~5,000 µg/プレート<br>(+/-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<br>(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 日目において、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600mg/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 |

600mg/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。

200mg/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600mg/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、600mg/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700mg/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 |

700mg/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<br>(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<sup>5</sup>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)

<sup>5</sup> 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<br>(mg/kg 体重/日)  | 無毒性量<br>(mg/kg 体重/日)   | 最小毒性量<br>(mg/kg 体重/日)                                | 備考 <sup>1)</sup>                       |
|-----------|---|--|--|--|--|
| ラット       | 90日間亜急性毒性試験   | 0、40、100、250、625   | 雄：39.8<br>雌：39.7   | 雄：99.9<br>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<br>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：<br>雄：177<br>雌：42.5<br>神経毒性：<br>雄：712<br>雌：686  | 一般毒性：<br>雄：712<br>雌：170<br>神経毒性：<br>雄：—<br>雌：—       | 一般毒性：<br>雌雄：体重増加抑制等<br><br>神経毒性は認められない |
|           |   | 雄：0、11.0、43.8、177、711.8<br>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<br>雌：24.9   | 雄：98.8<br>雌：100                                      | 雌雄：肝比重量増加等                             |
|           |   | 雄：0、6.21、24.9、98.8、397<br>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<br>雌：27.4   | 雄：83.4<br>雌：83.2   | 雄：門脈周囲性肝細胞脂肪変性<br>雌：体重増加抑制<br><br>(雄：甲状腺ろ胞細胞腺腫増加)    |  |
|           | 雄：0、9.06、27.0、83.4、252<br>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<br>P雄：11.0<br>P雌：18.1<br>F <sub>1</sub> 雄：12.8<br>F <sub>1</sub> 雌：19.0<br>児動物<br>P雄：54.0<br>P雌：90.5<br>F <sub>1</sub> 雄：64.2<br>F <sub>1</sub> 雌：95.6 | 親動物<br>P雄：54.0<br>P雌：90.5<br>F <sub>1</sub> 雄：64.2<br>F <sub>1</sub> 雌：95.6<br>児動物<br>P雄：278<br>P雌：439<br>F <sub>1</sub> 雄：340<br>F <sub>1</sub> 雌：480 | 親動物：体重増加抑制等<br>児動物：低体重<br><br>(繁殖能に対する影響は認められない)     |  |
|           | 雄：0、11.0、54.0、278<br>P雌：0、18.1、90.5、439<br>F <sub>1</sub> 雄：0、12.8、64.2、340<br>F <sub>1</sub> 雌：0、19.0、95.6、480 |  |  |  |  |
| 発生毒性試験    | 0、62.5、250、1,000  | 母動物：250<br>胎児：250  | 母動物：1000<br>胎児：1000  | 母動物：体重増加抑制等<br>胎児：着床後胚・胎児死亡数増加等<br><br>(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<br>児動物：100    | 母動物：250<br>児動物：250     | 母動物：摂餌量低下<br>児動物：肛門周囲の汚れ<br><br>発達神経毒性は認められない |
|     | 免疫毒性試験      | 0、45、175、700<br>雄：0、46、178、710                                       | 一般毒性：178<br>免疫毒性：710  | 一般毒性：710<br>免疫毒性：-     | 一般毒性：体重減少等<br>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<br>雄：0、29.5、100、299、997<br>雌：0、30.7、102、306、1,030 | 雄：100<br>雌：102        | 雄：299<br>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<br>雄：0、19.9、59.8、200、602<br>雌：0、20.0、60.3、201、604    | 雄：59.8<br>雌：60.3      | 雄：200<br>雌：201         | 雌雄：甲状腺濾胞上皮細胞肥大等<br><br>(雄：肝細胞腺腫増加)            |
|     | 免疫毒性試験      | 0、62.5、250、1,000<br>雄：0、74.9、301、1,140                               | 一般毒性：74.9<br>免疫毒性：301 | 一般毒性：301<br>免疫毒性：1,140 | 一般毒性：肝重量増加等<br>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<br>雄：0、8.01、76.7、811<br>雌：0、8.18、80.9、864     | 雄：76.7<br>雌：80.9      | 雄：811<br>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<br>雄：0、7.91、54.4、461<br>雌：0、8.10、56.6、461     | 雄：54.4<br>雌：8.10      | 雄：461<br>雌：56.6        | 雄：体重増加抑制等<br>雌：ALP増加                          |
| ウサギ | 発生毒性試験      | 0、25、75、225  | 母動物：75<br>胎児：75       | 母動物：225<br>胎児：225      | 母動物：流産等<br>胎児：低体重<br><br>(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)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid  |
| A-7  | 753-A-COOHa | 2-methyl-4-{3-[(1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid   |
| A-8  | DM-A-COOHb  | 2-methyl-4-{3-[(3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid (A-6 のジアステレオマー)  |
| A-9  | 753-A-COOHb | 2-methyl-4-{3-[(1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carbonyl)amino]thiophen-2-yl}pentanoic acid (A-7 のジアステレオマー)   |
| A-10 | DM-A-OH     | <i>N</i> [2-(3-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| A-11 | 753-A-OH    | <i>N</i> [2-(3-hydroxy-1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| A-12 | 753-F-DO    | <i>N</i> [5-hydroxy-5-(1,3-dimethylbutyl)-2-oxo-2,5-dihydrofuran-4-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| A-13 | 753-T-DO    | <i>N</i> [5-hydroxy-5-(1,3-dimethylbutyl)-2-oxo-2,5-dihydrothiophen-4-yl]-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide   |
| A-14 | DM-753      | <i>N</i> [2-(1,3-dimethylbutyl)thiophen-3-yl]-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide  |
| B-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<br>及び<br><i>N</i> {2-[1-(2-methylpropyl)vinyl]thiophen-3-yl}-1-methyl-3-trifluoromethyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxamide<br>の混在物 |

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



| —          | Hydroxy- <i>N</i> -<br>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<br>在物① | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物② | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物③ | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>在物④ | —                                  | —                                  |
| 原体混<br>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<br>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ) |
| APTT             | 活性化部分トロンボプラスチン時間                                   |
| CF               | クロフィプレート   |
| C <sub>max</sub> | 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ペプチダーゼ (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 <sub>50</sub> | 半数致死濃度   |
| LD <sub>50</sub> | 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             | ペントキシゾルフィン O-デアアルキラーゼ (~デペンチラーゼ)                   |
| PT               | プロトロンビン時間  |
| RBC              | 赤血球数   |
| T <sub>1/2</sub> | 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 <sub>max</sub> | 最高濃度到達時間                            |
| TP               | 総蛋白質                                |
| TRR              | 総残留放射能                              |
| UDPGT            | ビリルビン抱合酵素 (ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ) |
| WBC              | 白血球数                                |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名<br>実施年度                     | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha)                                  | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>(葉球)<br>2004-2005<br>年度 | 2             | 200~<br>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 |
|                                 | 2             | 150~<br>200  | 4             | 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 |
|                                 |               |  |               | 1          | 0.18        | 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* |
|                                 | 2             | 200~<br>202  | 3             | 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 |
|                                 |               |  |               | 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 |
| リーフレタス<br>(施設)(葉菜)<br>2004年度    | 2             | 200 又は<br>50~150                                     | 3             | 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 |
|                                 |               |  |               | 1          | 13.8        | 9.74  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 7.87        | 6.32  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| サラダ菜<br>(施設)(葉菜)<br>2006年度      | 2             | 200 又は<br>30~100                                     | 3             | 7          | 1.79        | 1.16  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.83        | 0.45  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 1          | 12.8        | 7.19  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 13.1        | 7.06  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| たまねぎ<br>(鱗茎)<br>2005年度          | 2             | 200~<br>300  | 4             | 7          | 4.52        | 2.51  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 14         | 0.68        | 0.39  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 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 |
| ねぎ<br>(葉菜)<br>2008年度            | 2             | 2回目まで<br>2,000<br>株元灌注<br>3回目から<br>150~<br>200<br>散布 | 4             | 13-14      | <0.01       | <0.01 | <0.02   | <0.02 | 0.02    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
|                                 |               |  |               | 1          | 1.05        | 0.57  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 3          | 0.21        | 0.14  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                 |               |  |               | 7          | 0.08        | 0.05* | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| アスパラガス<br>(施設)(茎)<br>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<br>(施設)(果実)<br>2004年度       | 2             | 200~<br>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<br>(施設)(果実)<br>2005年度      | 2             | 150~<br>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* |
|                                 |               |  |               | 1          | 0.47        | 0.33  | <0.02   | <0.02 | 0.03    | 0.02* | <0.02    | <0.02 |
| ナス<br>(施設)(果実)<br>2004年度        | 2             | 202~<br>250  | 3             | 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<br>実施年度                       | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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<br>(施設)(果実)<br>2004年度        | 2             | 150~<br>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<br>(施設)(果実)<br>2007年度         | 2             | 200~<br>300         | 5             | 1          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.01        | 0.01* | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | <0.01       | <0.01 | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| メロン<br>(施設)(無袋)<br>(果実)<br>2004年度 | 2             | 250~<br>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 |
| みかん<br>(施設)(果肉)<br>2008年度         | 3             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 0.07        | 0.05  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.17        | 0.06  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.07        | 0.03  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| みかん<br>(施設)(果皮)<br>2008年度         | 3             | 320~<br>500         | 3             | 1          | 9.23        | 6.36  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 9.28        | 6.86  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 8.07        | 5.23  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| りんご<br>(無袋)(果実)<br>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 |
| なし<br>(無袋)(果実)<br>2004年度          | 2             | 350~<br>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* |
| もも<br>(無袋)(果肉)<br>2005年度          | 2             | 400~<br>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* |
| もも<br>(無袋)(果皮)<br>2005年度          | 2             | 400~<br>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  |
| ネクタリン<br>(果実)<br>2007年度           | 2             | 430~<br>500         | 3             | 1          | 0.94        | 0.85  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 3          | 0.83        | 0.65  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
|                                   |               |                     |               | 7          | 0.48        | 0.45  | /       | /     | /       | /     | /        | /     |
| おうとう<br>(施設)(果実)<br>2005年度        | 2             | 400~<br>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<br>実施年度                                | 試験<br>圃場<br>数 | 使用量<br>(g<br>ai/ha) | 回<br>数<br>(回) | PHI<br>(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   |
| イチゴ<br>(施設(果実))<br>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    |       |
|  |               |                     |               | 7          | 0.44        | 0.40 | <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    |       |
| ブドウ<br>(施設<br>(無袋(半カマ))<br>(果実))<br>2004年度 | 2             | 300~<br>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<br>(果実)<br>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<br>(mg/kg) | 国民平均<br>(体重：53.3 kg) |                 | 小児<br>(体重：15.8 kg) |                 | 妊婦<br>(体重：55.6 kg) |                 | 高齢者 (65歳以上)<br>(体重：54.2 kg) |                 |
|---------|----------------|----------------------|-----------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
|         |                | ff<br>(g/人/日)        | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)      | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)      | 摂取量<br>(μg/人/日) | ff<br>(g/人/日)               | 摂取量<br>(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