

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。分析法は 10%含水アセトンで抽出した試料を精製後、ペンチオピラドと A-11 は高速液体クロマトグラフ (UV 検出器付き) を、A-3 はガスクロマトグラフ (質量検出器付き) を、A-5 は高速液体クロマトグラフ (質量分析器付き) を用いて定量する方法に従った。

結果は別紙 3 に示されている。ペンチオピラドの最高残留値は、もも (果皮) を除くと、300~500 g ai/ha で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫したブドウ (果実) の 3.77 mg/kg であった。各代謝物の最高残留値は、もも (果皮) を除くと、A-3 では 14 日後のおうとう (果実) の 0.05 mg/kg、A-5 では 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg、A-11 では 21 日後のブドウ (果実) の 0.11 mg/kg であった。(参照 12)

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 10 に示されている (別紙 4 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、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、今回申請された全ての適用作物 (キャベツ、レタス、たまねぎ、トマト、ピーマン、ナス、きゅうり、メロン類、りんご、日本なし、西洋なし、もも、おうとう、イチゴ及びブドウ) 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 10 食品中より摂取されるペンチオピラドの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児 (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	63.7	49.3	48.1	55.7

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 11 に示されている。(参照 13)

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)*	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 3 雌 3	0、200、 600、2000 (経口)	雄: 2000 雌: 600	雄: - 雌: 2000	雌の 2000 mg/kg 体重で軽度な沈静化、歩行失調及び体温低下感覚
	一般状態 (機能観察総合評価法)	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重で覚醒状態の軽度低下、移動性の軽度減少及び体温の低下傾向

	自発運動量	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
	電撃痙攣	マウス	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	600	2000	2000 mg/kg 体重 で心拍数減少
腎機能	尿量、尿中 電解質、 尿浸透圧	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	投与による影響なし
血液系	血液凝固、 溶血	ラット	雄 5	0、200、 600、2000 (経口)	2000	—	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

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、なら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ており、結果は表 12 及び 13 に示されている。

原体のラットにおける急性経口及び経皮 LD₅₀ は雌雄とも 2000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC₅₀ は 5.67 mg/L 超であった。代謝物 A-3 及び原体混在物 Me-753 のラットにおける急性経口 LD₅₀ は 300 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重以下であり、それ以外の代謝物及び原体混在物の経口 LD₅₀ は 2000 mg/kg 体重超であった。(参照 14~24)

表 12 急性毒性試験概要 (原体)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 3 匹	経口	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	経皮	>2000	>2000	症状及び死亡例なし
Wistar ラット 雌雄各 5 匹	吸入	LC ₅₀ (mg/L)		自発運動低下、円背位、被毛 粗剛、脱毛、体重減少 死亡例なし
		>5.67	>5.67	

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

代謝物及び 原体混在物	動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
A-3 (代謝物)	SD ラット 雌 3 匹	経口	300 < LD ₅₀ ≤ 2000	自発運動低下、振戦、間代性 痙攣、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡

A-4 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-5 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
A-11 (代謝物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
Me-753 (原体混在物)	SD ラット 雌3匹	経口	300 < LD ₅₀ ≤ 2000	自発運動低下、腹臥、横臥 2000 mg/kg 体重で全例死亡
PTU (原体混在物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 死亡例なし
THT (原体混在物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	症状及び死亡例なし
5-753 (原体混在物)	SD ラット 雌3匹	経口	>2000	自発運動低下 死亡例なし

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 14 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 14 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		40	100	250	625
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	39.8	99.9	248	660
	雌	39.7	99.8	250	663

各投与群で認められた毒性所見は表 15 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¹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 15 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
625 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 1 例（投与終了後） ・軟便 ・体重増加抑制 ・Hb 及び MCH 減少、PT 延長 ・T.Chol、GGT 及び ALP 増加 ・肝絶対重量増加 ・脾絶対重量・対脳重比²減少 ・腎、精巣、精巣上体比重量増加 ・肝細胞(大胞性)脂肪化、肝細胞変性、クッパー細胞増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量低下 ・MCH 及び MCHC 減少 ・GGT、TG 及び ALP 増加 ・卵巣絶対・比重量増加 ・脾絶対・比重量・対脳重比減少 ・肝細胞変性、クッパー細胞増殖
250 mg/kg 体重/日 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少、APTT 延長 ・T.Chol 及びリン脂質増加 ・肝絶対重量増加 ・肝細胞(大胞性)脂肪化
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動量低下 ・MCHC 減少、APTT 延長 ・リン脂質増加 ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・肝細胞肥大
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、30、100、300 及び 1000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 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	1000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.5	100	299	997
	雌	30.7	102	306	1030

各投与群で認められた毒性所見は表 17 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。

¹ 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

² 脳重量に比した重量を対脳重比という（以下同じ）。

血液学的検査において、1000 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。1000 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 1000 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 17 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
1000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 減少 ・ A/G 比低下 ・ 甲状腺絶対・比重量増加 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ・ び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC 及び Hb 減少 ・ 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ・ び慢性肝細胞肥大
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3000 及び 30000 ppm：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。

表 18 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	3000 ppm	30000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.01	76.7	811
	雌	8.18	80.9	864

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

血液学的検査において、投与 7 週時に 30000 ppm 投与群の雌雄及び 3000 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 30000 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、30000 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、30000 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 3000 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 19 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
30000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Bil 及び ALP 増加 ・Alb 減少、A/G 比低下 ・肝絶対・比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎 ・副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・T.Bil、ALP、TG 及び GGT 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対・比重量増加 ・甲状腺絶対・比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大、胆嚢炎
3000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（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 20 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。表 20

ラット 1 年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)		6.25	25	100	400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.21	24.9	98.8	397
	雌	6.26	24.9	100	401

各投与群で認められた毒性所見は表 21 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³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 21 ラット 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

³ 相対摂餌量(g/kg)={摂餌量(g)/体重(g)}×1000

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・相対摂餌量増加 ・APTT 延長、PT 延長(26 週) ・PT 短縮(52 週)、Retic 減少 ・Hb、MCV、MCH、MCHC 減少 ・T.Chol、リン脂質、ALP 増加 ・GGT 増加、Glu 減少 ・肝絶対重量増加 ・門脈周囲性肝細胞脂肪空胞化、腫大、単細胞壊死 ・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT、PT 延長 ・MCV、MCH 減少 ・A/G 比低下 ・GGT 増加、Glu 減少 ・副腎び慢性球状帯肥大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・卵巣間質細胞肥大
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・副腎び慢性球状帯肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・HDW 増加 ・T.Chol、リン脂質増加 ・TP、Glob 増加 ・肝絶対・比重量増加 ・副腎皮質(束状帯)脂肪空胞化 ・甲状腺び慢性濾胞上皮肥大
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各4匹)を用いた混餌(原体:0、310、2150及び15000ppm:平均検体摂取量は表22参照)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

表22 イヌ1年間慢性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		310 ppm	2150 ppm	15000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.91	54.4	461
	雌	8.10	56.6	445

各投与群で認められた毒性所見は表23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。

15000ppm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、15000ppm投与群の雄で体重増加抑制等が、2150ppm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2150ppm(54.4mg/kg体重/日)、雌で310ppm(8.10mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照32)

表23 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
-----	---	---

15000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Hb、MCHC 減少 ・ PLT 増加 ・ ALP、GGT、T.Chol、TG 増加 ・ ALT 増加 (1 例) ・ Alb 減少、Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ 肝、副腎絶対・比重量増加 ・ 腹水 (2 例) ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 (3 例) ・ 胆嚢炎 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、GGT 増加 ・ ALT 増加 (1 例) ・ Alb 減少、Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ 副腎比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 副腎皮質細胞肥大 ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 ・ 胆嚢炎 (1 例)
2150 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 24 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 24 ラット 2 年間発がん性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 25、甲状腺濾胞細胞腺腫及び濾胞細胞癌の発生頻度は表 26 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、腎盂炎また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。従って、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 25 ラット 2 年間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

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

表 26 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					
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250	
投与群 (mg/kg 体重/日)											
最終計画殺動物	検査動物数	37	41	37	34	34	38	35	39	43	37
	濾胞細胞腺腫	3	1	5	2	9*	3	1	2	0	0
	濾胞細胞癌	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
	腺腫+癌	5	2	5	2	10	3	1	3	0	1
全動物	検査動物数	50	50	48	49	49	50	50	49	50	48
	濾胞細胞腺腫	3	1	6	2	9	3	1	2	0	0
	濾胞細胞癌	2	1	0	0	3	0	0	1	0	1
	腺腫+癌	5	2	6	2	10	3	1	3	0	1

Fisher の直接確率計算法、* : p<0.05

(4) 18 カ月間発がん性試験 (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 27 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 28、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 29 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 28 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

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

表 29 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

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

Fisher の直接確率計算法、* : $p \leq 0.05$

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1000 及び 5000 ppm）

平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 ラット繁殖試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1000 ppm	5000 ppm	
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	11.0	54.0	278
		雌	18.1	90.5	439
	F ₁	雄	12.8	64.2	340
		雌	19.0	95.6	480

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

親動物では、1000 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。5000 ppm 投与群の雌雄で性成熟（包皮分離及び膣開口）完了日齢の遅延がみられ、F₁ 雄の包皮分離完了の平均日齢に有意差が認められた。しかし、いずれの性においても性成熟が完了した時点での体重に差はみられず、性成熟完了日齢の遅延は、この群の投与開始時における低体重と密接に関連していることが示唆された。

児動物では、5000 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 日または 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 1000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が、児動物では 5000 ppm 投与群の雌雄に低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 200 ppm (P 雄 : 11.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 18.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 12.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 19.0 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1000 ppm (P 雄 : 54.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 90.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 64.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 95.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 35)

表 31 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝、副腎、甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対重量増加 副腎及び甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 副腎皮質細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 包皮分離日齢遅延 肝、副腎比重量増加 精巣、精巣上体比重量増加 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 肝、副腎絶対重量増加 甲状腺絶対・比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	1000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝、副腎比重量増加 副腎皮質細胞肥

					大
	200 ppm	毒性所見なし			
児動物	5000 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)
	1000 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 1000 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

1000 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。

全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、1000 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)

1.3. 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細胞を用いた遺伝子突然変異試験、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 32 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。

代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施されており、試験結果はすべて陰性であった（表 33）。

表 32 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 39)	<i>B. subtilis</i> H-17、M-45 株	177~22650 µg/ディスク (-S9) 88.5~11325 µg/ディスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 (参照 38)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株	2.34~600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株	37.5~1200 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 (参照 40)	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL)	52.4~160 µg/mL (-S9) 81.9~250 µg/mL (+S9)	陽性
	遺伝子突然 変異試験 (参照 41)	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y <i>tk</i> ⁺ 3.7.2C	6.18~75.0 µg/mL (-S9) 4.32~52.5 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	不定期 DNA 合成 (UDS)試験 (参照 43)	SD ラット (一群雄 3~4 匹) 肝細胞	1000、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 42)	BDF ₁ マウス (一群雄 5~6 匹) 骨髄細胞	500、1000、2000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 謝活性化系存在下及び非存在下

表 33 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

代謝物及び 原体混在物	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
A-3 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 49)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
A-4 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 50)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株 <i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
A-5 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 44)	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株	156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株		
A-11 (代謝物)	復帰突然 変異試験 (参照 51)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	39~1250 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	
Me-753 (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 45)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	10~313 µg/プレート (-S9) 39~1250 µg/プレート (+S9)	陰性
		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株	39~1250 µg/プレート (+/-S9)	
PTU (原体混在物)	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	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	
THT (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 47)	<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	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	
5-753 (原体混在物)	復帰突然 変異試験 (参照 48)	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 株	156~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>E.coli</i> WP2uvrA 株		

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、1000 及び 10000 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 または 14 日間にわたって混餌投与した。陽性対照として PB 1000 ppm 及び CF 3000 ppm 投与群を設け、同様の投与を行った。

10000 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、10000 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。1000 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、10000 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 10000 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、10000 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)

Ⅲ. 総合評価

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。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の血漿中濃度は投与 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。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、全ての組織で投与 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 時間後には殆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。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、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。主要代謝経路は、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-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 (A6、A7、A8、A9、A10、A11、A14 の生成) とそれに続く抱合化が考えられた。

ブドウ、トマト及びキャベツを用いた植物体内運命試験において、可食部における主要成分は親化合物であった。主要代謝物として A-11 抱合体及び A-3 が検出された。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) とそれに続く抱合化、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) が考えられた。

土壌中運命試験において、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。主要分解経路としては、チオフェン環の酸化、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、ピラゾール環のメチル基の脱離、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。

土壌吸着試験において、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。

加水分解試験では、ペンチオピラドは $50 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 条件下における pH 4、pH 7 及び pH 9 の緩衝液中で安定であり、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。また、pH 7 の滅菌緩衝液及び滅菌自然水中での水中光分解試験においても、ペンチオピラドは初期濃度からの減衰は認められず、安定であった。

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。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。

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。ペンチオピラドの最高残留値は、もも (果皮) を除くと、 $300 \sim 500 \text{ g ai/ha}$ で 3 回散布し、最終散布 14 日後に収穫したブドウの 3.77 mg/kg であった。各代謝物の最高残留値は、もも (果皮) を除くと、A-3 では 14 日後のおうとう (果実) の 0.05 mg/kg 、A-5 では 14 日後のキャベツの 0.11 mg/kg 、A-11 では 21 日後のブドウ (果実) の 0.11 mg/kg であった。

ラットの急性経口 LD_{50} 及び経皮 LD_{50} は雌雄ともに 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC_{50} は雌

雄ともに 5.67 mg/L 超であった。代謝物 A-4、A-5、A-11 及び原体混在物 PTU、THT、5-753 のラットにおける急性経口 LD₅₀ は雌雄ともに 2000 mg/kg 体重超、代謝物 A-3 及び原体混在物 Me-753 の急性経口 LD₅₀ は雌雄ともに 300 mg/kg 体重超、2000 mg/kg 体重以下であった。

ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験では、軽度の眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では陰性であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 39.7 mg/kg 体重/日、マウスで 100 mg/kg 体重/日、イヌで 76.7 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 24.9 mg/kg 体重/日、イヌで 8.10 mg/kg 体重/日であった。

発がん性試験において、雄ラットで甲状腺濾胞細胞腺腫、雄マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 27.0 mg/kg 体重/日、マウスで 59.8 mg/kg 体重/日であった。

2 世代繁殖試験で得られた無毒性量は、ラットの親動物で 11.0 mg/kg 体重/日、児動物で 54.0 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児で 250 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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細胞を用いた遺伝子突然変異試験、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) 試験が実施されており、CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、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。代謝物及び原体混在物の細菌を用いた復帰突然変異試験では、結果はすべて陰性であった。

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、主に肝臓及び甲状腺に認められた。

ペンチオピラドには、ラット及びマウスにおいて発がん性が認められた。追加試験 [14. (1)] の結果から、本剤は PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導能を有すること、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、これらの作用には閾値が存在することが確認された。また、細菌を用いた DNA 修復試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験の結果は陰性であり、DNA に対する直接作用はないものと考えられた。従って、発がん性試験でみられた腺腫の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難いことから、本剤の評価に当り閾値を設定することは可能であると考えられた。

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 34 に示されている。

表 34 各試験にける無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：39.8 雌：39.7	雄：99.9 雌：99.8	雌雄：肝比重量増加、肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：24.9 雌：24.9	雄：98.8 雌：100	雌雄：肝比重量増加等
	2年間 発がん性 試験	雄：27.0 雌：27.4	雄：83.4 雌：83.2	雄：門脈周囲性肝細胞脂肪変性 雌：体重増加抑制 (雄：甲状腺濾胞細胞腺腫増加)
	2世代 繁殖試験	親動物 P 雄：11.0 P 雌：18.1 F1 雄：12.8 F1 雌：19.0 児動物 P 雄：54.0 P 雌：90.5 F1 雄：64.2 F1 雌：95.6	親動物 P 雄：54.0 P 雌：90.5 F1 雄：64.2 F1 雌：95.6 児動物 P 雄：278 P 雌：439 F1 雄：340 F1 雌：480	親動物：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	母動物：250 胎児：250	母動物：1000 胎児：1000	母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後胚・胎児死亡数増加等 (催奇形性は認められない)
	マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：100 雌：102	雄：299 雌：306
18カ月間 発がん性 試験		雄：59.8 雌：60.3	雄：200 雌：201	雌雄：甲状腺濾胞上皮細胞肥大等 (雄：肝細胞腺腫増加)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：76.7 雌：80.9	雄：811 雌：864	雌雄：肝絶対・比重量増加等
	1年間 慢性毒性	雄：54.4 雌：8.10	雄：461 雌：56.6	雄：体重増加抑制等 雌：ALP 増加

	試験			
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：75 胎児：75	母動物：225 胎児：225	母動物：流産等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がイヌを用いた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-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
	Me-753	(原体混在物)
	PTU	(原体混在物)
	THT	(原体混在物)
	5-753	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
CF	クロフィブレート
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P-450
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))
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デアアルキラーゼ (~デペンチラーゼ)
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDPGT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					ベンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
キヤベツ (葉菜) 2004-2005 年度	2	200~220	3	1	0.22	0.13	<0.02	<0.02	0.05	0.03*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				3	0.09	0.06	<0.02	<0.02	0.05	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
				7	0.07	0.04	0.02	0.02*	0.07	0.04*	0.07	0.04*	<0.02	0.02*	<0.02	
				14	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	0.07	0.04*	0.07	0.04*	<0.02	<0.02	<0.02	
レタス (施設野菜) 2004年度	2	150~200	4	1	0.13	0.08	<0.02	<0.02	0.09	0.05*	<0.02	0.02	0.02*			
				3	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.07	0.04	0.02	0.02*	0.02*			
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.07	0.04*	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	<0.02	<0.02		
たまねぎ (野菜) 2005年度	2	200~202	3	1	1.46	0.66	<0.02	<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*	<0.02	<0.02		
				7	0.05	0.03	<0.02	<0.02	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*	<0.02	<0.02		
トマト (施設果菜) 2004年度	2	200~225	3	1	0.49	0.34	<0.02	<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*	0.03	0.02*	<0.02	<0.02		
				7	0.41	0.27	<0.02	<0.02	0.04	0.02*	0.04	0.02*	<0.02	<0.02		
				14	0.16	0.12	<0.02	<0.02	0.04	0.03*	0.04	0.03*	<0.02	<0.02		
ピーマン (施設果菜) 2005年度	2	150~200	5	1	1.00	0.88	<0.02	<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	0.02	0.02*		
				7	0.42	0.33	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.02*		
				13-14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
ナス (施設果菜) 2004年度	2	202~250	3	1	0.47	0.33	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02			
				3	0.43	0.28	<0.02	<0.02	0.04	0.03	0.04	0.03	<0.02	<0.02		
				7	0.16	0.06	<0.02	<0.02	0.03	0.02	0.03	0.02	<0.02	<0.02		
				13-14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
さゆり (施設果菜) 2004年度	2	150~225	5	1	0.17	0.16	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02			
				3	0.12	0.10	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.03	0.02*	<0.02	<0.02		
				7	0.02	0.02	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.03	0.02*	<0.02	<0.02		
				13-14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
メロン (施設無袋 (果実) 2004年度	2	250~300	5	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
				3	0.01	0.01*	<0.02	<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*	<0.02	<0.02		
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02		
りんご (無袋果実) 2004年度	2	600	3	1	0.64	0.60	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
				3	0.61	0.46	<0.02	<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	<0.02			
				14	0.29	0.22	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
なし (無袋果実) 2004年度	2	350~450	3	1	1.26	0.98	<0.02	<0.02	0.02	0.02*	<0.02	0.03	0.02*			
				3	1.24	1.09	<0.02	<0.02	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*	0.03	0.02*	0.04	0.03*		
				13-14	0.50	0.32	<0.02	<0.02	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.06	0.04*		
もも (無袋果実) 2005年度	2	400~600	3	1	0.04	0.02*	<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	<0.02			
				7	0.05	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
				14	0.02	0.01*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02			
もも (無袋果実) 2005年度	2	400~600	3	1	10.9	6.26	<0.05	0.04*	0.05	0.03*	<0.02	0.15	0.10			
				3	12.4	6.26	<0.05	0.04*	0.05	0.03*	0.05	0.03*	0.10	0.10		
				7	8.94	4.86	0.05	0.04*	0.07	0.04*	0.07	0.04*	0.27	0.16		
				14	3.69	2.50	<0.05	0.04*	0.08	0.04*	0.08	0.04*	0.19	0.13		

作物名 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					ベンチオピラド		代謝物 A-3		代謝物 A-5		代謝物 A-11	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
おうとう (施設(果実)) 2005年度	2	400~500	3	1	2.20	1.60	0.03	0.02*	<0.02	<0.02	0.06	0.05
				3	2.19	1.51	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.07	0.06
				7	1.63	1.40	0.03	0.02	0.03	0.02*	0.07	0.06
				14	1.86	1.36	0.05	0.04*	0.05	0.03*	0.06	0.04
イチゴ (施設(果実)) 2004年度	2	200	3	1	0.90	0.79	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.70	0.64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.44	0.40	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				14	0.31	0.20	0.02	0.02*	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ブドウ (施設 (無袋傘カマ)) (果実) 2004年度	2	300~500	3	7	3.57	2.17	0.03	0.02*	0.04	0.03*	0.05	0.03
				14	3.77	2.26	0.03	0.02*	0.05	0.03*	0.08	0.05
				21	3.68	2.07	0.03	0.02*	0.03	0.02*	0.11	0.08

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。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
キャベツ	0.13	22.8	2.96	9.8	1.27	22.9	2.98	19.9	2.59
レタス	0.66	6.1	4.03	2.5	1.65	6.4	4.22	4.2	2.77
たまねぎ	0.01	30.3	0.30	18.5	0.19	33.1	0.33	22.6	0.23
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
メロン類	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
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
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
合計			63.7		49.3		48.1		55.7

注)・残留値は、登録また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(g/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)
- ・『西洋なし』に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、一部公表予定
- 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