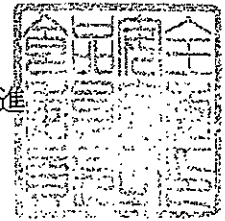




府食第717号
平成24年8月6日

厚生労働大臣
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年1月19日付け厚生労働省発食安0119第6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ディメタリン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

ペンディメタリンの一日摂取許容量を0.12 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ペンディメタリン (第2版)

2012年8月
食品安全委員会

目次

| | 頁 |
|--------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯 | 4 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿 | 5 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 | 6 |
| ○ 要約 | 9 |
| | |
| I. 評価対象農薬の概要 | 10 |
| 1. 用途 | 10 |
| 2. 有効成分の一般名 | 10 |
| 3. 化学名 | 10 |
| 4. 分子式 | 10 |
| 5. 分子量 | 10 |
| 6. 構造式 | 10 |
| 7. 開発の経緯 | 10 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要 | 12 |
| 1. 動物体内運命試験 | 12 |
| (1) ラット（経口投与） | 12 |
| (2) ラット（経皮投与）＜参考資料＞ | 16 |
| (3) ヤギ① | 17 |
| (4) ヤギ② | 17 |
| (5) ヤギ③ | 18 |
| (6) ヤギ④ | 18 |
| (7) ニワトリ | 18 |
| 2. 植物体内運命試験 | 18 |
| (1) とうもろこし① | 18 |
| (2) とうもろこし② | 19 |
| (3) 水稻 | 19 |
| (4) ばれいしょ | 20 |
| (5) なたね | 21 |
| (6) たまねぎ | 21 |
| (7) らっかせい① | 21 |
| (8) らっかせい② | 22 |
| (9) 後作物における代謝試験（わた及びだいず） | 23 |
| 3. 土壌中運命試験 | 23 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験① | 23 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験② | 24 |

| | |
|-------------------------------------|----|
| (3) 土壤中運命試験 (好氣的及び嫌氣的の土壤) | 24 |
| (4) 土壤中運命試験 (滅菌及び非滅菌土壤) | 24 |
| (5) 好氣的の土壤中運命試験 | 25 |
| (6) 土壤吸着試験 | 25 |
| 4. 水中運命試験 | 25 |
| (1) 加水分解試験 | 25 |
| (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液) | 25 |
| (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水) | 26 |
| 5. 土壤残留試験 | 27 |
| (1) 土壤残留試験 | 27 |
| 6. 作物等残留試験 | 28 |
| (1) 作物残留試験 | 28 |
| (2) 後作物等残留試験 | 29 |
| (3) ヤギ | 29 |
| (4) 乳牛 | 29 |
| (5) ブタ、ブロイラー、ニワトリ | 29 |
| (6) 乳汁移行試験 | 30 |
| (7) 魚介類における最大推定残留値 | 30 |
| 7. 一般薬理試験 | 30 |
| 8. 急性毒性試験 | 31 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 33 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 33 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① | 33 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② | 34 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 34 |
| (4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) | 35 |
| (5) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ) | 35 |
| 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 35 |
| (1) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) | 35 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① <参考資料> | 36 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ② | 37 |
| (4) 18か月間発がん性試験 (マウス) | 38 |
| 12. 生殖発生毒性試験 | 39 |
| (1) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料> | 39 |
| (2) 2世代繁殖試験 (ラット) | 39 |
| (3) 発生毒性試験 (ラット) | 40 |
| (4) 発生毒性試験 (ウサギ) | 40 |
| 13. 遺伝毒性試験 | 41 |

| | |
|---|----|
| 1 4. その他の試験 | 42 |
| (1) ラットを用いた 2 年間混餌投与による甲状腺への影響試験 | 42 |
| (2) ラットを用いた 92 日間甲状腺機能試験 | 44 |
| (3) ラットを用いた 28 日間甲状腺機能試験 | 44 |
| (4) ラットを用いた 14 日間胆汁中排泄及び肝 T ₄ 代謝影響試験 | 45 |
| III. 食品健康影響評価 | 46 |
| ・別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 | 51 |
| ・別紙 2 : 検査値等略称 | 52 |
| ・別紙 3 : 作物残留試験 | 53 |
| ・参照 | 58 |

<審議の経緯>

ー清涼飲料水関連ー

- 1983年 3月 29日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正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0701015号)
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受(参照1)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 追加資料受理(参照2)
(ペンディメタリンを含む要請対象93農薬を特定)
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

ー魚介類の残留基準値設定及びポジティブリスト制度関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照3)
- 2008年 3月 25日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 2008年 6月 2日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請(厚生労働省発食安第0602006号)
- 2008年 6月 3日 関係書類の接受(参照4~8)
- 2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 12月 17日 第21回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 2月 9日 農林水産省から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:かぼちゃ、パセリ)
- 2010年 2月 16日 厚生労働省から追加資料受理(参照9)
- 2010年 3月 3日 第31回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 6月 28日 第63回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 7月 8日 第339回食品安全委員会(報告)
- 2010年 7月 8日から8月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 1日 第66回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 10月 4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
- 2010年 10月 7日 第350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10)

ー第2版ー

- 2011年 1月 14日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(22消安第7912号)
- 2011年 1月 17日 関係書類の接受(参照11~14)
- 2011年 1月 20日 第363回食品安全委員会(要請事項説明)

- 2011年 11月 1日 農林水産省から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：そば、しょうが）
- 2012年 1月 19日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価につ
いて追加要請（厚生労働省発食安 0119 第 6 号）
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受（参照 15～17）
- 2012年 1月 26日 第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 7月 24日 第 84 回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8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
- 2012年 8月 6日 第 442 回食品安全委員会（報告）
（同日付け農林水産大臣及び厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2006年 6月 30日まで) | (2006年 12月 20日まで) | (2009年 6月 30日まで) |
|------------------|-------------------|------------------|
| 寺田雅昭 (委員長) | 寺田雅昭 (委員長) | 見上 彪 (委員長) |
| 寺尾允男 (委員長代理) | 見上 彪 (委員長代理) | 小泉直子 (委員長代理*) |
| 小泉直子 | 小泉直子 | 長尾 拓 |
| 坂本元子 | 長尾 拓 | 野村一正 |
| 中村靖彦 | 野村一正 | 畑江敬子 |
| 本間清一 | 畑江敬子 | 廣瀬雅雄** |
| 見上 彪 | 本間清一 | 本間清一 |

* : 2007年 2月 1日から

** : 2007年 4月 1日から

| (2011年 1月 6日まで) | (2012年 6月 30日まで) | (2012年 7月 1日から) |
|-----------------|------------------|-----------------|
| 小泉直子 (委員長) | 小泉直子 (委員長) | 熊谷 進 (委員長) |
| 見上 彪 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*) | 佐藤 洋 (委員長代理) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 山添 康 (委員長代理) |
| 野村一正 | 野村一正 | 三森国敏 (委員長代理) |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 | 村田容常 |

* : 2009年 7月 9日から

* : 2011年 1月 13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

| | | |
|-------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 小澤正吾 | 出川雅邦 |
| 廣瀬雅雄 (座長代理) | 高木篤也 | 長尾哲二 |
| 石井康雄 | 武田明治 | 林 真 |
| 江馬 眞 | 津田修治* | 平塚 明 |
| 太田敏博 | 津田洋幸 | 吉田 緑 |

*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

(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 | 代田眞理子**** | 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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

*: 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

平塚 明

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

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
西川秋佳 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲
泉 啓介
上路雅子
小野 敦
川口博明
桑形麻樹子
腰岡政二
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
永田 清
長野嘉介
根岸友惠
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84回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿 >

小澤正吾

林 真

要 約

ジニトロアニリン系除草剤であるペンディメタリン (CAS No. 40487-42-1) について、農薬抄録及び各種資料 (米国及び豪州) を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、家畜代謝試験 (ヤギ及びニワトリ)、家畜残留試験 (ヤギ、ブタ等)、作物残留試験 (そば及びしょうが) 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 (ラット及びヤギ)、家畜代謝 (ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命 (とうもろこし、水稻等)、作物等残留、亜急性毒性 (ラット、イヌ及びウサギ)、慢性毒性 (イヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット)、発がん性 (マウス)、2世代繁殖 (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、ペンディメタリン投与による影響は、主に肝臓 (肝細胞肥大等) 及び甲状腺 (ろ胞上皮細胞過形成等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞上皮腫瘍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がたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の 12.5 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 0.12 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

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペンディメタリン

英名：pendimethalin (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(1-エチルプロピル)-2,6-ジニトロ-3,4-キシリジン

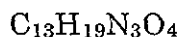
英名：N-(1-ethylpropyl)-2,6-dinitro-3,4-xylylidine

CAS (No. 40487-42-1)

和名：N-(1-エチルプロピル)-3,4-ジメチル-2,6-ジニトロベンゼナミン

英名：N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitrobenzenamine

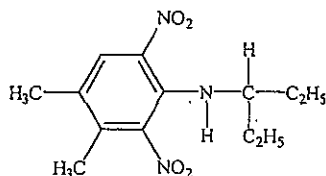
4. 分子式



5. 分子量

281.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ペンディメタリンは、アメリカン・サイアナミッド社 (現 BASF アグロ社) が開発したジニトロアニリン系除草剤であり、はくさい、ばれいしょ、とうもろこし、陸稲等の一年生雑草に防除効果を示す。作用機構は、雑草の発芽又は発生時に、幼根又は幼芽部に作用し、生長点の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより、生長を抑制し枯死させる。海外においては、北米、南米、ヨーロッパ、アフリカ等で登録されている。

我が国では1983年3月に食用作物に対し初回農薬登録が取得された。今回、

飼料中残留基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく適用拡大申請（そば、しょうが）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録並びに米国及び豪州が行った評価を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 4~9、12~14、16、17)

各種運命試験[II:1~4]は、表 1 に示す標識体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、ペンディメタリンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

表 1 標識体の略号及び標識位置

| | 略称 | 標識位置 |
|---|---------------------------------|--|
| ① | ^{14}C -ペンディメタリン | ペンディメタリン(標識位置不明)を ^{14}C で標識したもの |
| ② | [3me- ^{14}C]ペンディメタリン | ペンディメタリンの3位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの |
| ③ | [4me- ^{14}C]ペンディメタリン | ペンディメタリンの4位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの |
| ④ | [met- ^{14}C]ペンディメタリン | 3位及び4位のメチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの |
| ⑤ | [phe- ^{14}C]ペンディメタリン | フェニル基の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの |
| ⑥ | [2pe- ^{14}C]ペンディメタリン | ペンチル基の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの |
| ⑦ | [3pe- ^{14}C]ペンディメタリン | ペンチル基の3位の炭素を ^{14}C で標識したもの |
| ⑧ | ^{13}C -ペンディメタリン | ペンディメタリンの4位のメチル基の炭素を ^{13}C で標識したもの |
| ⑨ | [3me- ^{13}C]ペンディメタリン | ペンディメタリンの3位のメチル基の炭素を ^{13}C で標識したもの |

1. 動物体内運命試験

(1) ラット(経口投与)

① 吸収

a. 血中濃度推移

CrI:WI(Han)ラット(一群雌各12匹)に非標識のペンディメタリンを7.3 mg/kg 体重(以下[1.]において「低用量」という。)又は37 mg/kg 体重(以下[1.]において「高用量」という。)で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中濃度推移は表 2 に示されている。いずれの投与群においても親化合物は検出されなかったため、主要代謝物 E 及び K の血中濃度推移が測定された。

親化合物が検出されなかった理由は、ペンディメタリンは肝臓での初回通過効果を受け、速やかに代謝されたためと考えられた。(参照 4)

表 2 血中濃度推移

| 投与方法 測定対象化合物 | 単回経口 | | | |
|-------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 代謝物 E | | 代謝物 K | |
| ペンディメタリン 投与量(mg/kg 体重) | 7.3 | 37 | 7.3 | 37 |
| T _{max} (hr) | 8 | 8 | 8 | 8 |
| C _{max} (µg/g) | 61.2 | 393.6 | 27.2 | 135.3 |
| T _{1/2} (hr) | 2.6 | 2.6 | 3.1 | 2.7 |
| AUC ₀₋₈ (hr·µg/mL) | 0.779 | 4.87 | 0.351 | 1.74 |

b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] における尿、胆汁及びケージ洗浄液中の放射能の合計より、少なくとも 57% と算出された。

② 分布

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた各組織を用いて、体内分布試験が実施された。

投与 6、24 及び 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

ラットに吸収された放射能は体全体に分布し、肝臓、腎臓及び脂肪では筋肉より多く、血液中放射能はそれらの中間であった。(参照 4~6)

表 3 投与 6、24 及び 96 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

| 投与量 | 性別 | 6 時間 | 24 時間 | 96 時間 |
|-----------------|----|---|---|--|
| 7.3 mg/kg/体重 | 雄 | 腎(5.9)、肝(4.4)、 脂肪(1.1)、筋肉 (0.4)、 血液(0.2) | 脂肪(0.8)、肝(0.4)、 腎(0.3)、血液(0.2)、 筋肉(0.1) | — |
| 37 mg/kg/体重 | 雄 | 肝(29.8)、腎(16.9)、 脂肪(12.2)、血液 (5.4)、筋肉(1.3) | 脂肪(4.9)、肝(1.6)、 腎(1.3)、血液(0.4)、 筋肉(0.2) | 脂肪(0.9)、肝(0.3)、 腎(0.3)、血液(0.1)、 筋肉(0.05) |

— : 測定せず

③ 代謝

a. 代謝物同定・定量-1

単回経口投与による尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた尿及び各組織を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

各組織における代謝物の割合は、表 4 に示されている。なお、数値は、各組織中残留放射能を 100%とした場合の割合で示されている。

尿中では K、筋肉及び血液では E、脂肪では親化合物の割合が最も高かった。肝臓及び腎臓では、カルボン酸誘導体を含有すると推測される 10 種類以上の未同定代謝物の割合が非常に高かった。

ペンディメタリンはラット体内において主に 4-メチル基の酸化及び N 置換ジニトロアニリン化合物のアルキル側鎖の酸化を通して代謝されると考えられた。(参照 4~6)

表 4 各組織における代謝物の割合 (%)

| 代謝物 | 尿 | 抽出液中割合 (%) | | | | |
|----------|------|------------|------|------|------|------|
| | | 筋肉 | 血液 | 脂肪 | 腎臓 | 肝臓 |
| ペンディメタリン | 0.4 | 28.5 | 2.8 | 80.9 | 8.8 | 0.3 |
| E | 2.0 | 32.2 | 41.0 | 5.3 | 5.4 | 0.6 |
| F | 0.3 | — | — | 0.8 | — | — |
| J | 14.4 | 1.2 | 2.2 | — | 1.1 | — |
| K | 30.0 | 23.5 | 25.2 | — | 6.0 | 5.0 |
| N | 1.0 | — | — | — | — | — |
| O | 1.0 | — | — | — | — | — |
| P | 0.3 | 4.3 | 2.7 | 4.2 | 1.1 | 0.4 |
| 未同定展開物質 | 50.6 | 6.1 | 22.2 | — | 29.8 | 65.8 |
| 未同定非展開物質 | — | 4.2 | 3.9 | — | 47.8 | 27.9 |
| 合計 | 100 | 100 | 100 | 91.2 | 100 | 100 |

— : 検出せず

b. 代謝物同定・定量-2

SD ラット (雄、匹数不明) に、[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 35.6mg/kg 体重又は[2pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 30mg/kg 体重で単回経口投与し、肝臓、腎臓及び尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。体内分布試験[1. (1) ②]より、投与 6 時間後に肝臓及び腎臓の残留放射能が最大値を示したことから、本試験でも投与 6 時間後に組織が採取された。

尿、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 5 に示されている。

いずれの標識体においても、検出された代謝物はほぼ同様であった。

各試料中の残留放射能は、尿中で 3%TAR、肝臓で 30%TAR、腎臓で 17%TAR であった。(参照 4)

表 5 尿、肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TRR)

| 試料 | ペンディメタリン | 代謝物* |
|----|----------|--|
| 尿 | 0.1 | K(16.5)、J(10.1)、F (5.1) 、O(2.2)、Q(1.4)、M(1.3)、E(1.0)、N(1.0)、I (0.9)、P(0.1)、未同定(29.4) |
| 肝臓 | 1.2 | M(18.1)、R(16.9)、K(14.9)、E(8.9)、P(1.7)、L(1.3)、J(1.1)、未同定(9.1) |
| 腎臓 | 8.8 | M(15.4)、R(7.1)、K(6.0)、E(5.4)、J(1.1)、P(1.1)、Q(0.5)、未同定(47.8) |

注) * : 値は TLC 分析での各スポットの割合として示した。

c. 代謝物同定・定量-3

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中排泄の代謝物の大半がグルクロン酸抱合体であったが、尿中主要代謝物にはグルクロン酸抱合体は認められなかった。糞中には、親化合物（糞中総残留放射の 52.2%）及び 2 種類の代謝物（33.9%）が検出された。この糞中代謝物は腸内細菌によるものと考えられた。

ペンディメタリンの主要代謝経路として、水酸化、酸化、還元及びアセチル化の後に閉環し、水酸化及び酸化した代謝物はさらにグルクロン酸抱合を受け胆汁中に排泄されると考えられた。（参照 4）

代謝物同定・定量-1 [1. (1)③a.] 及び代謝物同定・定量-2 [1. (1)③b.] において認められ、代謝物同定・定量-3 [1. (1)③c.] では検出されなかった尿中代謝物 1 種（未同定）は、腸肝循環により生じたものと推定された。ただし、腸肝循環する量は少ないと考えられた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット（一群雄各 5 匹）に [met-¹⁴C] ペンディメタリンを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 48 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

主要排泄経路は糞中であつた。（参照 4～6）

表 6 投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 試料 | 7.3 mg/kg 体重 | | 37 mg/kg 体重 | |
|-----------|--------------|------|-------------|------|
| | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 24 時間 | 21.8 | 78.0 | 19.7 | 70.6 |
| 投与後 48 時間 | — | — | 20.6 | 74.3 |

— : 測定せず

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (雌 4 匹) に [phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞を用いて、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。(参照 4)

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 試料 | 37 mg/kg 体重 | | |
|-----------|-------------|-----|------|
| | 胆汁 | 尿 | 糞 |
| 投与後 48 時間 | 50.0 | 7.2 | 39.4 |

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(2) ラット (経皮投与) <参考資料>

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 5 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重で、背中部分の総体表面積の約 10% に塗布し、血中濃度推移及び排泄について検討された。

血中放射能濃度は表 8 に、塗布開始後 24 時間の各投与群における尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

皮膚の塗布部位における残留放射能は、皮膚表面の洗浄液中及び洗浄後の皮膚残渣中の合計で、投与後 0.5 時間において、低用量で 36 及び 53% TAR、高用量で 86 及び 4% TAR であった。

皮膚から吸収された放射能は、5 及び 50 mg/kg 体重投与群の間に大きな差はなく、5 mg/kg 体重がほぼ飽和量であると推定された。(参照 4)

表 8 血中放射能濃度

| 塗布開始後時間 (時間) | 放射能濃度(μg/g) | |
|-----------------|-------------|-------------|
| | 5 mg/kg 体重 | 50 mg/kg 体重 |
| 0.5 | 0.020 | ND |
| 1 | ND | ND |
| 2 | ND | ND |
| 4 | ND | ND |
| 10 | ND | ND |
| 24 | 0.061 | ND |

注) ND: 検出限界未滿

表 9 塗布開始後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

| 投与量 試料 | 5 mg/kg 体重 | | 50 mg/kg 体重 | |
|-----------|------------|-----|-------------|-----|
| | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 24 時間 | 3.0 | 4.5 | 0.95 | 1.4 |

注) 尿中排泄率の値はケージ洗浄液を含む。

(3) ヤギ①

泌乳ヤギ (匹数不明) に ^{14}C -ペンディメタリンを 0.675、2.025 又は 6.75 mg/kg 体重で 10 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中最大排泄率は投与 6 日後、糞中最大排泄率は投与 5 日後であった。

乳汁中の残留放射能濃度は、6.75 mg/kg 体重投与群で 0.01 mg/kg であった。肝臓中の残留放射能濃度は、0.675、2.025 及び 6.75 mg/kg 体重投与群で、それぞれ 0.03、0.04 及び 0.25 mg/kg、腎臓中では、0.01、0.04 及び 0.09 mg/kg であった。

投与後 10 日の尿中排泄率は 11.4%TAR、糞中排泄率は 59.4%TAR で、その他、腸管に 4.8%TAR、ルーメンに 13.2%TAR の未吸収の残留放射能が認められた。(参照 5)

(4) ヤギ②

泌乳ヤギ (品種: 不明、2 頭) に [phe- ^{14}C]ペンディメタリンを 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重 (2.1 又は 6.3 ppm 飼料相当量) で 7 日間カプセル投与し、最終投与 20 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

血液中の残留放射能濃度は、0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.05 mg/kg 未滿、乳汁中の残留放射能濃度は 0.12 又は 0.33 mg/kg 体重投与群ともに 0.01mg/kg 未滿であった。

臓器及び組織中の最大残留放射濃度は 0.33 mg/kg 体重投与群での肝臓中で 0.19 mg/kg であった。

0.12 及び 0.33 mg/kg 体重投与群における尿及び糞中排泄率の合計は 72.7% TAR 及び 68.8% TAR であった。(参照 12)

(5) ヤギ③

泌乳ヤギ(品種:不明、2頭)に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 18.3 mg/頭/日(6.5 ppm 飼料相当)で7日間カプセル投与し、最終投与20時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

肝臓中の残留放射能濃度は 0.077 mg/kg であり、多数の微量成分が認められ、7% TRR を超える成分は検出されなかった。(参照 12)

(6) ヤギ④

泌乳ヤギ(品種:不明、1頭)に[3me-¹³C]ペンディメタリンと[phe-¹⁴C]ペンディメタリンの混合物を 34.5 mg/頭/日(15.4 ppm 飼料相当)で5日間カプセル投与し、最終投与22時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

残留は主に肝臓及び腎臓に認められた。肝臓中の残留放射能濃度は 0.317 mg/kg であり、代謝物 U が 0.0429 mg/kg (13.5% TRR) 認められたが、親化合物を含めほかに 10% TRR を超えるものは認められなかった。

腎臓中の残留放射能濃度は 0.0421 mg/kg であり、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 12)

(7) ニワトリ

産卵鶏(品種:白色レグホン、1群5羽)に[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを 0.06 mg/羽/日又は 1.2 mg/羽/日(0.5 又は 10 ppm 飼料相当)で7日間カプセル投与し、最終投与21時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は 1.2 mg 投与群7日間投与後の卵で 0.035 mg/kg、血液で 0.141 mg/kg、肝臓で 0.205 mg/kg、皮下脂肪を含む皮膚で 0.035 mg/kg であり、卵で親化合物が僅かに認められたほかに、同定された代謝物はなかった。

排泄物中の残留放射能は 85% TAR 以上であった。(参照 12)

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

温室栽培のとうもろこし(品種名:Golden Cross Bantam)に、アセトンに溶解した[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,690 g ai/ha 又は[3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを 1,790 g ai/ha の用量で、播種直後に土壌表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 1 か月後には植物体全体、2 か月及び 81 日後（収穫期）には地上部を茎葉と穂に分け採取した。

処理 81 日後における残留放射濃度は、茎葉部で 0.03 mg/kg、穀粒及び穂軸では 0.01 mg/kg 未満であった。茎葉部の主要成分は、親化合物及び代謝物 P であった。（参照 4）

(2) とうもろこし②

とうもろこし（品種名：Jubilee）に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、2,240 g ai/ha の用量で、発芽前又は播種 14 日後に土壤表面処理し、植物体内運命試験が実施された。

試料採取時期及び採取部位は、表 10 に示されている。

表 10 試料採取時期及び採取部位

| 試料 | 処理時期 | 試料採取時期 | 採取部位 |
|--------|----------|--------------------|---|
| とうもろこし | 播種前 | 処理 30 及び 60 日後 | 茎葉部 |
| | | 処理 91 日後（収穫期） | 茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒 |
| | 播種 14 日後 | 処理 14、30 及び 60 日後 | 茎葉部 |
| | | 処理 81 日後（収穫期） | 茎葉部、包葉、穂軸及び穀粒 |
| 土壌 | 播種前 | 処理前、処理直後及び処理 91 日後 | 処理直後は約 30 cm (12 インチ)、その他は約 46 cm (18 インチ) の深さで採取 |
| | 播種 14 日後 | 処理前、処理直後及び処理 81 日後 | |

植物体に取り込まれた放射能は少なく、発芽前処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.42 及び 0.18 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.26 及び 0.02 mg/kg であり、発芽後処理では処理 30 及び 60 日後に茎葉部で、0.32 及び 0.21 mg/kg、91 日後には茎葉部と包葉及び穂軸と穀粒で、0.22 及び 0.018 mg/kg であった。

茎葉部で同定された代謝物は、親化合物（発芽前処理：0.002 mg/kg、発芽後処理：0.03 mg/kg）のみであり、穂軸と穀粒では抽出放射能が 0.01 mg/kg であったため、代謝物の同定は行われなかった。土壌における残留放射能の分布は、各処理区で同様であり、大部分が表層約 15 cm（6 インチ）までに分布していた。（参照 4）

(3) 水稻

水稻 [IR-22 (インディカ種)] に、顆粒製剤に調製した [4me-¹⁴C]ペンディメタリン又は [3pe-¹⁴C]ペンディメタリンを、3,360 g ai/ha の用量で播種 5

日後に処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 4、8 及び 20 週後（収穫期）に、水面から約 5 cm（2 インチ）上で稲を切断し、20 週後試料は、茎葉部、穀粒及びもみ殻に分け採取した。また、田面水を処理 8 及び 12 週後に、土壌を処理 7 か月後（処理 4 か月後に落水）に表層から採取した。

水稻の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

茎葉部の可溶性放射能濃度は両標識体共に 0.14mg/kg であり、主要成分は、親化合物及び代謝物 E で、可溶性放射能のそれぞれ 30%であった。

田面水の残留放射能濃度は、両標識体試料において処理 8 週後に約 0.10 mg/kg、12 週後に約 0.01 mg/kg であった。田面水の主代謝物は E であり、その他、微量の親化合物及び 2 種の未同定代謝物が検出された。

土壌の主要成分は、親化合物であり、その他、E 及び数種の未同定分解物が検出された。（参照 4）

表 11 水稻の残留放射能濃度 (mg/kg)

| | 処理後日数 | | |
|-------|--------------------------------|------|------|
| | 4 週 | 8 週 | 20 週 |
| | [4me- ¹⁴ C]ペンディメタリン | | |
| 地上部全体 | 0.17 | 0.21 | — |
| 茎葉部 | — | — | 0.36 |
| 穀粒 | — | — | 0.04 |
| もみ殻 | — | — | 0.02 |
| | [3pe- ¹⁴ C]ペンディメタリン | | |
| 地上部全体 | 0.21 | 0.25 | — |
| 茎葉部 | — | — | 0.39 |
| 穀粒 | — | — | 0.04 |
| もみ殻 | — | — | 0.03 |

注) 穀粒及びもみ殻は抽出処理を行わず、そのまま燃焼した。

— : 分析未実施

(4) ばれいしょ

ばれいしょ（品種名：White Rose）に、乳剤に調製した[phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、植え付け 30 日後に 1,680 g ai/ha の用量で茎葉及び土壌に全面散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理当日に地上部植物体を、処理 109 日後（収穫期）に塊茎を採取した。また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 109 日後に、45.7 cm の土壌

柱として採取した。

処理当日の地上部植物体及び収穫期の塊茎の残留放射能濃度は、それぞれ 60.0 及び 0.062 mg/kg であった。塊茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、2.8%TRR) で、その他 12 種類の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 0.007 mg/kg 以下であった。

土壌の残留放射能は、散布当日の深度 0~7.6 cm で最も高く 0.66 mg/kg、収穫期では深度 0~7.6 cm で 0.12 mg/kg であった。(参照 4)

(5) なたね

なたね (品種名: Legend) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]ペンディメタリン、¹³C-ペンディメタリン及び非標識のペンディメタリンの混合物を、播種前日に 1,750 g ai/ha の用量で土壌混和処理し、植物体内運命試験が実施された。

処理 111 日後 (成熟期) に、各植物体の最も低い位置のさやより上を刈取り、14 日間風乾後、種子を採取し、植物体内運命試験が実施された。

また、土壌を、処理前日、処理当日及び処理 112 日後に、45.7 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の種子中の残留放射能濃度は 0.01 mg/kg であった。

土壌の残留放射能は、地表から 7.6 cm までに検出され、散布当日及び処理 112 日後に、それぞれ 0.72 及び 1.04 mg/kg であった。(参照 4)

(6) たまねぎ

たまねぎ (品種名: Granex 33 Hybrid) に、乳剤に調製した [phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、発芽 (ループ期) 2~3 日後に 3,050 g ai/ha の用量及び成長期の第 2 本葉期 (初回処理 21 日後) に 3,110 g ai/ha の用量で、2 回茎葉及び土壌に全面散布し、植物体内運命試験が実施された。

初回処理 77 日後 (成熟期) に鱗茎を採取した。

また、土壌を、初回処理前日及び当日並びに 2 回目処理前及び当日に、30.5 cm の土壌柱として採取した。

成熟期の鱗茎中の残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であった。鱗茎中の主要成分は親化合物 (0.002 mg/kg、7.7%TRR) で、その他 10%TRR を超えるものはなかった。

土壌の残留放射能は、初回処理当日、2 回目処理前及び 2 回目処理当日で、それぞれ 3.5、2.1 及び 4.4 mg/kg であった。(参照 4)

(7) らっかせい①

乳剤に調製した [4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、841 g ai/ha を土壌処理後、らっかせい (品種名: NC-2 North Carolina) を深度 3.8~5.1 cm に播種し、

温室内で栽培し、植物体内運命試験が実施された。

播種 4、8 及び 14 週（収穫期）に、植物体を採取し、14 週後試料は茎葉部と莢実に分け試料とした。

らっかせいの残留放射能濃度は表 12 に示されている。

茎葉及び莢実の主要成分は、親化合物 [茎葉 (0.02 mg/kg、18.5%TRR)、莢実 (0.09 mg/kg、5.7%TRR)]、P [茎葉 (0.01 mg/kg、6.8%TRR)、莢実 (0.06 mg/kg、3.4%TRR)] あった。その他 10%TRR を超える未同定代謝物が 3 種、8.9%TRR のものが 1 種類あった。（参照 4）

表 12 らっかせいの残留放射能濃度 (mg/kg)

| | 播種後日数 | | |
|--------|-------|------|------|
| | 4 週 | 8 週 | 14 週 |
| 地上部全体* | 0.13 | 0.10 | — |
| 茎葉部** | — | — | 0.21 |
| さや** | — | — | 1.65 |
| 子実** | — | — | 0.16 |

注) * : 生重量を用いて算出
 ** : 乾燥重量を用いて算出

(8) らっかせい②

本試験は、らっかせい①[2.(7)]で検出された莢中の 4 種の未同定代謝物の同定（試験-a）、排水条件の違いが莢実中代謝物のプロファイルへ及ぼす影響（試験-b）及び発芽後処理における代謝物の同定・定量（試験-c）を行うため、らっかせい（品種名：Florunner）を用いて試験が実施された。

試験設計は表 13 に示されている。

表 13 らっかせいを用いた植物運命試験の試験設計

| | 標識体 | 処理量 | 処理方法 | 処理時期 | 試料採取時期 | 試料 |
|------|---------------------------------|-------------|--|----------|---|-----------------------|
| 試験 a | [met- ¹⁴ C] ペンディメタリン | 840 g ai/ha | 土壌処理後混和 (圃場栽培) | 播種前 | テキサス : 播種 4 か月後 ノスカロ付 : 播種 6 か月後 | 成熟らっかせいを乾燥後、子実と莢に分け分析 |
| 試験 b | [4me- ¹⁴ C] ペンディメタリン | | ポット (排水穴有り又は無し) に詰めた土壌表面 5 cm に混和 (温室栽培) | 播種前 | 播種 4 か月半後 | |
| 試験 c | [met- ¹⁴ C] ペンディメタリン | | 植物体周辺の土壌にピペットで滴下 (温室栽培) | 播種 3 か月後 | 播種 6 か月後 (処理 3 か月後) | |

試験-a: テキサス及びノースカロライナの落花生莢中の残留放射能は 5.2 及び 0.43 mg/kg であった。らっかせい①では 1.65 mg/kg が検出された。らっかせい①で検出された 4 種類の未同定代謝物は、本試験においても定性的に検出された。残留濃度の高かったテキサス試料を分析した結果、親化合物、E、F、G、H、J、K、P 及び T が検出され、主要成分は親化合物、H、K 及び P であった。

試験-b: 排水穴の有無による残留濃度相違がわずかに観察され、1.21 mg/kg 及び 2.48 mg/kg の残留放射能が観察された。排水穴無し試料の代謝物プロファイルは、らっかせい① (温室栽培) とほとんど同じであった。

試験-c: 収穫期に近い未成熟莢が形成された時期に、ペンディメタリンを処理すると莢中の残留放射能は増加し、7.2~8.4 mg/kg が検出された。発芽後処理における代謝物として、E、J、K 及び T が検出された。(参照 4)

一般に、収穫期における親化合物の残留量又は割合は低く、水溶性及び未同定化合物並びに非抽出残渣が多いが、主要代謝経路は、ベンゼン環のメチル基及び *N*-エチルプロピル基の酸化によるアルコール及び酸の生成とそれに続く抱合体の生成と考えられる。

(9) 後作物における代謝試験 (わた及びだいず)

[4me-¹⁴C]ペンディメタリンを、砂壤土を入れたステンレス製円筒に 9,169 g ai/ha 相当を混合し、4 か月保存後、わた (smooth leaf 系) 又はだいず (品種名: aldelphia) を播種し、植物体内運命試験が実施された。

わたにおける残留放射能は、播種 32 日後に最大値 0.145 mg/kg に達し、62 日後には 0.061 mg/kg まで減少した。収穫期の種子に含まれる放射能は 0.016 mg/kg であった。

だいずにおける放射能は、播種 16 日後に最大値 0.337 mg/kg を示し、62 日後には 0.087 mg/kg に減少した。収穫期の子実に含まれる放射能は 0.060 mg/kg であった。

いずれも種子における残留放射能は極めて低く、代謝物分析を行うことはできなかった。(参照 4)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-¹⁴C]ペンディメタリンを、砂壤土 (米国) に 2 mg/kg で添加し、25°C の暗条件下で 360 日間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

ペンディメタリン及び分解物の残留放射能は表 14 に示されている。

本試験条件下でペンディメタリンは安定であり、推定半減期は 1,322 日と