

# 農薬評価書

# トルフェンピラド (第4版)

2020年11月

食品安全委員会

## 目次

○ 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
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿	8
○ 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) ラットにおける動物体内運命試験	12
(2) ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率	16
(3) ラットにおける胎盤通過性及び乳汁中移行性試験	16
(4) ラット肝臓 S-9 <i>in vitro</i> 系における代謝試験	17
(5) 肝ミクロソームを用いた代謝試験 ( <i>in vitro</i> )	17
2. 植物体内運命試験	18
(1) なす①	18
(2) なす②	19
(3) キャベツ	20
(4) もも	21
(5) ラディッシュ	22
(6) リーフレタス	23
3. 土壌中運命試験	24
(1) 土壌中運命試験 (好氣的、嫌氣的及び滅菌条件)	24
(2) 土壌吸着試験	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 (精製水及び河川水)	25
5. 土壌残留試験	26
6. 作物等残留試験	26

(1) 作物残留試験	26
(2) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験	30
(2) 急性神経毒性試験（ラット）	33
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	34
10. 亜急性毒性試験	34
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	34
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	35
(3) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	36
(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①	36
(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②	36
(6) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	37
(7) トルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の28日間亜急性毒性試験（ラット）	38
(8) 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 PCA）	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	39
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	39
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	40
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	41
12. 生殖発生毒性試験	42
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	42
(2) 2世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験（ラット）	43
(3) 発生毒性試験（ラット）	44
(4) 発生毒性試験（ウサギ）①	44
(5) 発生毒性試験（ウサギ）②	45
13. 遺伝毒性試験	45
14. その他の試験	47
(1) ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響の検討（14日間混餌投与試験）	47
(2) 動物細胞ミトコンドリア系を用いた <i>in vitro</i> 呼吸阻害	48
(3) ラット肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害－ <i>in vivo</i> における定性的検討	49
(4) CHL 細胞を用いた <i>in vitro</i> 細胞周期の解析	49
III. 食品健康影響評価	50
・別紙1：代謝物/分解物略称	57
・別紙2：検査値等略称	58
・別紙3：作物残留試験成績	59

・別紙 4 : 推定摂取量.....	65
・参照.....	67

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 2002年 4月 24日 初回農薬登録
- 2004年 6月 25日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：レタス、もも、ねぎ、かぶ及びブロッコリー）
- 2004年 7月 12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0712003号）、関係書類の接受（参照1～82）
- 2004年 7月 15日 第54回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 7月 21日 第14回農薬専門調査会
- 2004年 9月 2日 第60回食品安全委員会（報告）
- 2004年 9月 2日 から9月29日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 10月 6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
- 2004年 10月 7日 第64回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照83）
- 2005年 4月 27日 残留農薬基準告示（参照84）

### －第2版関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照85）
- 2006年 10月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大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、ネクタリン、さやえんどう等）
- 2006年 10月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）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1023007号）、関係書類の接受（参照86～88）
- 2006年 10月 26日 第165回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 2月 23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0223007号）
- 2007年 2月 27日 関係書類の接受（参照89）
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 3月 14日 第13回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会（報告）
- 2007年 4月 12日 から5月11日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 5月 29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 5月 31日 第192回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照90）
- 2007年 12月 12日 残留農薬基準告示（参照91）

－第3版関係－

- 2010年 2月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：はくさい、いちご等）
- 2010年 2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0222第1号）
- 2010年 2月 23日 関係書類の接受（参照92～98）
- 2010年 2月 25日 第321回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 12月 15日 第69回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2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
- 2011年 2月 10日 第366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99）
- 2012年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照100）

－第4版関係－

- 2019年 9月 2日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：やまのいも、たまねぎ等）
- 2020年 7月 28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（厚生労働省発生食0728第5号）、関係書類の接受（参照101～112）
- 2020年 8月 4日 第786回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 8月 31日 第4回農薬第三専門調査会
- 2020年 10月 6日 第792回食品安全委員会（報告）
- 2020年 10月 7日 から11月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 11月 16日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年 11月 24日 第798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>**

(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

(2010年1月6日まで)

小泉直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山本茂貴 (委員長代理)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

### <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)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
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)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*  
西川秋佳\*\*  
布柴達男

根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
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  
代田眞理子  
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  
本間正充  
松本清司  
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)

佐々木有  
代田眞理子

平塚 明  
福井義浩

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  
川合是彰  
川口博明  
栞形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

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  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

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  
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

#### <食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

松本清司 (座長)

平林容子 (座長代理)

小澤正吾

久野壽也

栞形麻樹子

古武弥一郎

中島美紀

山手丈至

山本雅子

若栗 忍

渡邊栄喜

#### <第4回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

八田稔久

増村健一

義澤克彦

## 要 約

ピラゾール環を有する殺虫剤である「トルフェンピラド」(CAS No. 129558-76-5) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第4版への改訂に当たっては、リスク管理機関から、動物体内運命試験[肝ミクロソームを用いた代謝試験 (*in vitro*) ]、植物体内運命試験(ラディッシュ、リーフレタス等)、作物残留試験(やまのいも、たまねぎ等)、発生毒性試験(ウサギ)の成績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(なす、キャベツ等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、トルフェンピラド投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)及び腎臓(近位尿細管上皮肥大等)に認められた。神経毒性、発がん性、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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、妊娠期間延長等が認められた。

各種試験結果から、農産物中のばく露評価対象物質をトルフェンピラド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.56 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0056 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、トルフェンピラドの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：トルフェンピラド

英名：tolfenpyrad (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[4-(*p*-トリルオキシ)ベンジル]  
ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-[4-(*p*-tolylloxy)benzyl]  
pyrazole-5-carboxamide

#### CAS (No.129558-76-5)

和名：4-クロロ-3-エチル-1-メチル-*N*-[[4-(4-メチルフェノキシ)  
フェニル]メチル]-1*H*ピラゾール-5-カルボキサミド

英名：4-chloro-3-ethyl-1-methyl-*N*-[[4-(4-methylphenoxy)  
phenyl]methyl]-1*H*pyrazole-5-carboxamide

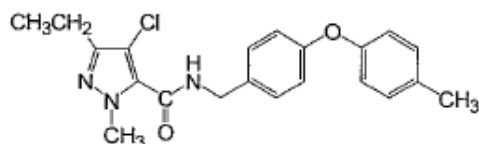
### 4. 分子式

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

### 5. 分子量

383.9

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

トルフェンピラドは、1991年に三菱化学株式会社により開発されたピラゾール環を有する殺虫剤であり、その作用機構は主にミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害によるものと考えられる。我が国では、2002年4月24日に野菜、茶等を対象に初めて農薬登録された。海外では、米国、ドミニカ共和国、タイ、アラブ首長国連邦

等で登録されている。

第4版では、農薬取締法に基づく登録申請（適用拡大：やまのいも、たまねぎ等）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[ II. 1 ~ 4 ]は、トルフェンピラドのピラゾール環の 3 位炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド」という。）及びトリル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド」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比放射能（質量放射能）からトルフェンピラドの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラットにおける動物体内運命試験

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄 4~5 匹）に[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド若しくは [tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラドを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）若しくは 20 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- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド若しくは[tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラドを低用量で 14 日間反復経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2、5）

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口投与								反復経口投与		
	[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド				[tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド				[pyr- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド	[tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラド	
投与量 (mg/kg 体重)	1		20		1		20		1	1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
$T_{\text{max}}$ (hr)	2	6	8	12	2	4	6	4	8	12	8
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.304	0.253	1.93	2.23	0.268	0.284	2.22	2.37	0.26	0.51	0.30
$T_{1/2}$ (hr)	16.4	27.6	16.3	14.2	12.1	11.0	12.6	11.5	20.7	45.8	18.6
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	3.1	2.8	44.5	52.4	3.0	3.4	62.7	70.8	/		

/ : 該当なし

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④ b. ] で得られた胆汁中排泄率、尿中排泄率、ケージ洗浄液及び消化管を除く体内残存率の合計から、経口投与後 48 時間における吸収率は、57.9%~77.8%と算出された。（参照 2）

## ② 分布

Fischer ラット（一群雌雄 4～5 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量若しくは高用量又は[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量で単回経口投与又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド若しくは[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

単回投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 2、反復投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

単回投与における残留放射能濃度は、肝臓、腎臓及び褐色脂肪等で高かったが、いずれの組織においても減衰は速やかで、残留性は認められなかった。反復投与においても単回投与時と類似した分布傾向がみられた。（参照 2、5）

表 2 単回投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (μg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
[pyr- <sup>14</sup> C] トルフェン ピラド	1	雄	肝臓(5.40)、胃(1.92)、小腸(1.68)、腎臓(1.35)、心臓(0.795)、血漿(0.425)	全ての組織で 0.08 以下
		雌	肝臓(5.70)、胃(1.96)、小腸(1.46)、腎臓(1.38)、褐色脂肪(1.11)、心臓(0.877)、血漿(0.580)	全ての組織で 0.08 以下
	20	雄	胃(25.2)、肝臓(18.6)、小腸(13.4)、大腸(5.85)、腎臓(4.88)、血漿(4.14)、褐色脂肪(3.12)、心臓(2.79)	骨髄(1.6)、脂肪(1.27)、褐色脂肪(1.11)、皮膚(0.99)
		雌	胃(22.0)、肝臓(20.0)、小腸(12.7)、大腸(6.92)、血漿(5.50)、褐色脂肪(5.17)、腎臓(4.95)、心臓(3.06)	骨髄(2.6)、皮膚(1.64)、脂肪(1.42)
[tol- <sup>14</sup> C] トルフェン ピラド	1	雄	肝臓(5.56)、胃(2.47)、小腸(1.84)、腎臓(1.65)、褐色脂肪(0.928)、心臓(0.890)、血漿(0.459)	全ての組織で 0.08 以下
		雌	肝臓(5.74)、胃(2.08)、小腸(1.48)、腎臓(1.41)、褐色脂肪(1.39)、心臓(0.883)、血漿(0.647)	全ての組織で 0.08 以下

\* 1 mg/kg 体重投与群では投与 4 時間後、20 mg/kg 体重投与群では投与 6 時間後消化管は内容物を除く。

表3 反復投与における主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
[pyr- <sup>14</sup> C] トルフェンピラド	1	雄	肝臓(7.77)、腎臓(2.98)、褐色脂肪(3.01)、大腸(1.87)、小腸(1.86)、脂肪(1.38)、骨髓(1.48)、心臓(0.951)、皮膚(0.748)、胃(0.602)、副腎(0.55)、血漿(0.516)	脂肪(0.89)、骨髓(0.76)、皮膚(0.57)
		雌	肝臓(11.3)、褐色脂肪(7.27)、骨髓(3.06)、腎臓(2.88)、大腸(2.16)、脂肪(1.66)、小腸(1.35)、心臓(0.906)、副腎(0.91)、皮膚(0.888)、甲状腺(0.72)、血漿(0.710)	骨髓(1.20)、脂肪(0.86)、皮膚(0.62)
[tol- <sup>14</sup> C] トルフェンピラド	1	雄	肝臓(8.88)、腎臓(3.55)、褐色脂肪(3.02)、大腸(1.75)、小腸(1.39)、骨髓(1.28)、脂肪(1.40)、皮膚(0.803)、心臓(0.731)、胃(0.368)、脾臓(0.324)、血漿(0.311)	脂肪(0.95)、骨髓(0.63)、皮膚(0.55)

\* 投与 12 時間後  
消化管は内容物を除く。

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験及び胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④ a. 及び b. ] において得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験 [ 1. (1)② ] で得られた血漿、肝、腎及び白色脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与群では、尿中に未変化のトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%**TAR** 以下であった。糞中では未変化のトルフェンピラドが 4.1%**TAR**～15.1%**TAR**、代謝物として PT-CA が 23.9%**TAR**～48.9%**TAR**、Sul-OH-PT-CA が 5.3%**TAR**～11.7%**TAR**、OH-PT-CA が 6.4%**TAR**～12.9%**TAR** 認められた。胆汁中では未変化のトルフェンピラドは 0.7%**TAR** 以下、代謝物として PT-CA-TA、PT-CA-GA 及び PT-CA が合計で 31.3%**TAR**～42.9%**TAR**、Sul-OH-PT-CA が 4.7%**TAR**～7.7%**TAR**、CO-PT が 3.7%**TAR**～7.4%**TAR** 認められた。

血漿、肝、腎及び白色脂肪中には未変化のトルフェンピラドはほとんど認められず、主要代謝物は PT-CA であり、検出された代謝物量の約 90%を占めていた。用量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は認められなかった。

14 日間反復投与群においても、尿中では未変化のトルフェンピラドは認められず、代謝物は全て 1.0%**TAR** 以下であった。糞中では未変化のトルフェンピラドが 0.6%**TAR**～1.1%**TAR**、代謝物として PT-CA が 57.2%**TAR**～65.2%**TAR**、Sul-OH-PT-CA が 12.5%**TAR**～16.4%**TAR**、OH-PT-CA が 11.1%**TAR**～

13.8%TAR 認められ、そのほかはいずれも 2%TAR 未満であった。尿及び糞中の代謝物のパターン及び分布割合については、反復投与と単回投与の間でほとんど差は認められなかった。14 日間反復投与後の血漿中には未変化のトルフェンピラドは検出されず、ほとんどが PT-CA であった。

トルフェンピラドの主要代謝経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化 (PT-CA) 及びそれに続くピラゾール環のエチル基等の酸化 (OH-PT-CA)、抱合 (Sul-OH-PT-CA) であり、ベンジルアミン部分の C-N 結合の開裂は僅かであると考えられた。(参照 3、6)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄 4~5 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量若しくは高用量又は [tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量で単回経口投与又は [pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド若しくは [tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

トルフェンピラドは投与後 72 時間以内に 80%TAR 以上が排出された。主に糞中に排泄された。呼気中への排泄は認められなかった。(参照 2、5)

表 4 投与後 168 時間<sup>a</sup>の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口						反復経口		
	[pyr- <sup>14</sup> C] トルフェンピラド				[tol- <sup>14</sup> C] トルフェン ピラド		[pyr- <sup>14</sup> C] トルフェン ピラド	[tol- <sup>14</sup> C] トルフェン ピラド	
投与量 (mg/kg 体重)	1		20		1		1		1
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄
呼気	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
尿	2.5	2.1	3.0	2.4	2.1	1.7	3.4	2.5	2.2
糞	89.4	91.3	88.2	90.4	92.0	93.2	92.1	94.9	93.1
ケージ洗浄液	<0.1	<0.1	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.3	0.1	0.2
合計	91.9	93.4	91.3	92.8	94.1	94.9	95.8	97.5	95.5

a: 反復経口投与群では、最終投与後 168 時間

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄 4~5 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを低用量又は高用量で単回経口投与して、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 5 に示されている。

50%TAR~70%TAR が胆汁中に排泄され、消化吸収を受けた放射能は主に胆

汁中に排泄されることが示された。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)		1		20	
性別		雄	雌	雄	雌
胆汁		63.6	54.7	69.5	51.3
尿		2.5	3.0	2.3	0.7
糞		7.6	6.3	8.3	3.5
ケージ洗浄液		0.6	0.8	0.5	0.2
体内残存	消化管	15.4	21.9	13.5	36.5
	その他	6.1	10.9	5.5	5.7

## (2) ラットにおける高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率

SD ラット(一群雄各 5 匹)に[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを 160 又は 320 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、高用量経口投与時の血漿中濃度及び消化管内残存率が測定された。

投与 6 時間後の血漿中濃度は、160 mg/kg 体重投与群で 4.08~8.34 µg/mL (7 時間後に死亡した 1 例の 16.7 µg/mL を除く。)、320 mg/kg 体重投与群で 5.18~6.97 µg/mL (死亡動物を除く。)であった。160 mg/kg 体重投与群では 72 時間後には 10.3~18.0 µg/mL となり、168 時間後でも顕著な低下は認められなかった。320 mg/kg 体重投与群では 168 時間後で 11.8~19.1 µg/mL となった。

168 時間後の胃内容物中の放射能残存率は、160 mg/kg 体重投与群では 0.2%TAR~29.7%TAR とばらつきが大きく、320 mg/kg 体重投与群では 48.4%TAR~53.5%TAR であった。小腸内容物中の放射能残存率は両投与群で 1.9%TAR~4.8%TAR であった。

胃内からの放射能排泄が遅れた理由として、本試験の胃内容物中残存放射能は生理食塩液による洗浄で容易に回収されたことから、消化管壁に固着されているのではなく内容物中に混在していると考えられることと、小腸内容物中残存率が約 3%と少ないことから、トルフェンピラドの致死量投与により胃の運動が抑制されることによるものと考えられた。(参照 4)

## (3) ラットにおける胎盤通過性及び乳汁中移行性試験

SD ラット(一群妊娠雌 4 匹)に[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを 3 mg/kg 体重で単回経口投与して、胎盤通過性及び乳汁移行性試験(投与 24 時間後まで測定)が実施された。

母体血漿及び胎児中の放射能は投与 12 時間後で最高濃度に達し、母体血漿で 2.90 µg/mL、胎児ホモジネートで 0.87 µg/g であり、母体血漿及び胎児ホモジネート中の代謝物の大部分は PT-CA であった。

乳汁中の放射能は投与 12 時間後で最高濃度に達し、母体血漿で 0.82 µg/mL、乳汁で 23.2 µg/mL であった。乳汁中の代謝物の大部分は PT-CA のメチルエステル体 (PT-CA-Me) であった。

乳児血漿中の放射能は経時的に上昇し、投与 12 時間後以降は母体血漿濃度を上回った。乳児血漿中の代謝物の大部分は PT-CA であった。(参照 7~10)

#### (4) ラット肝臓 S-9 *in vitro*系における代謝試験

*In vitro* 代謝系 (ラット肝 S-9、4 mL) に [pyr-<sup>14</sup>C] トルフェンピラドを 0.1 mg 若しくは 1 mg、[tol-<sup>14</sup>C] トルフェンピラドを 0.1 mg 又は非標識体を 1 mg 加え、37°C で 3 時間インキュベートして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

未変化のトルフェンピラドが 10.2% TAR~12.4% TAR 検出され、主要代謝物として OH-PT-CA が 24.5% TAR~32.4% TAR、PT-CA が 13.4% TAR~16.2% TAR、CO-PT-CA が 9.3% TAR~13.2% TAR 検出された。そのほかに 12 種類の代謝物が検出及び同定されたが、いずれも 8% TAR 以下であった。

トルフェンピラドの肝 *in vitro* 代謝系での主要代謝経路は、ピラゾール環のエチル基の ω-1 位の酸化及びトリルオキシ環のメチル基の酸化であり、そのほかに、ベンジルアミン部分の開裂、N-メチル部分の脱メチル化、ピラゾール環のエチル基のビニル基への変換であると考えられた。(参照 11)

#### (5) 肝ミクロソームを用いた代謝試験 (*in vitro*)

各動物種に由来する肝ミクロソーム画分 [Fischer ラット (雌雄: 各 1 ロット)、ICR マウス (雌雄: 各 1 ロット)、NZW ウサギ (雌: 1 ロット)、ビーグル犬 (雌雄: 各 1 ロット) 及びヒト (男女 10~50 人分混合: 4 ロット)、0.2 µM P450 当量] に終濃度が 10 又は 50 µM となるように [pyr-<sup>14</sup>C] トルフェンピラドを添加し、60 分間インキュベートして、*in vitro* 代謝試験が実施された。

各種動物の肝ミクロソーム画分における代謝は表 6 に示されている。

動物種及び性別に関わらず、トルフェンピラドの代謝は主としてトリルオキシ環のメチル基及びピラゾール環のエチル基の酸化であった。主な代謝物は PT-CA、OH-PT、OH-PT-OH、OH-PT-CA、CO-PT-OH 及び未同定代謝物 (LC-MS/MS 分析で PT-OH と推定) であり、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。また、ラット肝ミクロソーム代謝はラット体内運命試験 [1.(1)③] における第一相代謝と同様であったことから、マウス、ウサギ、イヌ及びヒトにおけるトルフェンピラドの代謝様式はラットにおける動物体内運命試験の代謝と質的に同様であると推察された。(参照 102、103)

表6 各種動物の肝ミクロソーム画分における代謝 (%TAR)

代謝物	[pyr- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド添加濃度										
	10 μM							50 μM			
	ラット		マウス		ウサギ	イヌ		ヒト	ラット		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雌	雄	雌	男女混合	雄	雌	男女混合
トルフェンピラド	27.5	31.0	21.0	17.6	14.3	9.17	15.4	21.7	65.0	77.6	51.3
PT-CA	12.1	3.70	3.85	2.20	14.5	17.3	14.3	15.0	2.12	0.33	8.95
OH-PT	6.71	5.87	23.8	20.8	8.95	11.5	11.3	10.6	6.00	3.69	17.4
OH-PT-OH	18.5	17.1	19.7	29.1	34.4	30.7	25.8	13.6	4.65	2.00	6.36
OH-PT-CA	1.72	ND	1.07	1.11	6.92	3.84	1.25	25.4	ND	ND	8.13
CO-PT-OH	2.14	0.32	3.85	6.25	1.98	2.60	2.18	0.85	ND	ND	ND
PAM	1.34	ND	0.38	0.66	0.65	0.97	0.60	0.87	ND	ND	ND
OH-PAM	ND	ND	1.66	2.11	1.51	0.56	0.60	1.23	ND	ND	0.52
UN-1 <sup>a</sup>	30.5	46.4	17.1	13.9	13.6	23.7	28.5	4.68	18.5	14.4	5.77
その他	2.89	0.45	5.04 <sup>b</sup>	4.95	1.79	1.80	2.40	6.28 <sup>c</sup>	0.62	ND	2.09
非抽出画分	0.39	0.17	0.44	0.53	0.31	0.32	0.47	0.29	0.19	0.16	0.24
合計	104	105	97.8	99.2	98.8	102	103	101	97.0	98.2	101

注) 表中数値は2連の平均値(ヒトの10 μM添加については4ロットの平均値)を示す。

ND: 検出されず

a: 未同定代謝物: LC-MS/MS分析ではPT-OHと推定。

b: 4.04%TARを超える単一成分はない。

c: 1.79%TARを超える単一成分はない。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) なす①

なす(品種: 千両2号)を用いて、植物体内運命試験が実施された。本試験で用いられた試験設計概要は表7に示されている。

表7 植物体内運命試験(なす①)の試験設計概要

標識体	[tol- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド		[tol- <sup>14</sup> C]又は[pyr- <sup>14</sup> C] トルフェンピラド
試験区分	①	②	③
処理方法	水耕液処理	葉面に塗布処理	果実及び葉に塗布処理
処理時の植物体ステージ	播種3週間後	播種10週間後	播種10週間後
処理部位	根部からの吸収	葉中央部の主葉脈に対して直交させて帯状に塗布	果実及び着果部位直下の葉の裏表
検体採取日	処理後1、2、4日	塗布直後、塗布後7、28日	塗布後3、7、14、28日
投与濃度	1 μg/mL	7.5 mg/mL	750 μg/mL

試験①では、植物体への放射能の移行は経時的に増加したものの、根から茎及び葉への移行は少なく、4日後に53.9%TARが根で、0.4%TARが葉で、0.2%TARが茎で認められた。

試験②で葉の中央に塗布された放射能は葉脈沿いに移行し、28日後では葉の先端方向の全面に分布したが、基部の方向への移行はほとんど認められなかった。

試験③では、処理葉及び果実とも表面に放射能が残留しており、28日後で87.1%TAR～91.8%TARが表面に分布していた。非処理の葉及び果実における分布は0.1%TAR未満であり、非処理部位への移行は認められなかった。

葉では未変化のトルフェンピラドが89.5%TAR～93.6%TAR(132～206 mg/kg)、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びDM-PTが認められたが、いずれも0.2%TAR～0.3%TAR(0.3～0.7 mg/kg)程度であり、そのほかに同定された代謝物はいずれも0.2%TAR(0.4 mg/kg)以下であった。[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で0.2%TAR(0.4 mg/kg)であった。

果実では未変化のトルフェンピラドが92.2%TAR～93.6%TAR(0.76～0.80 mg/kg)、主要代謝物としてPT-OH、OH-PT、PT-CA及びCO-PTが認められたが、いずれも0.2%TAR～0.4%TAR(0.002～0.003 mg/kg)程度であり、そのほかに同定された代謝物はいずれも0.3%TAR以下であった。[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド特有の代謝物としてT-AMが認められたが、28日後で0.1%TAR(0.001 mg/kg)であった。

トルフェンピラドは、なすにおいてはほとんど代謝されなかった。(参照 12)

## (2) なす②

なす(品種:千両2号)の開花結実期(播種約150日後、BBCH 6-7)に、フロアブルに調製した[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを450 g ai/haの用量で2回散布し、最終処理1日後に果実及び葉、最終処理14日後に果実、葉、茎及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表8及び表9に示されている。

最終処理1日後及び14日後の各試料中の総残留放射能濃度は、果実では0.14～0.99 mg/kg、葉では15.0～21.3 mg/kg、茎では0.68～0.87 mg/kgであった。

採取試料中の残留放射能は、[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区で96.6%TRR～99.9%TRR、[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区で97.9%TRR～99.9%TRRが表面洗浄液及び抽出液に認められた。最終処理14日後に採取した根部における残留放射能は0.01 mg/kg以下であったため、抽出は実施されなかった。

主要成分は未変化のトルフェンピラドであった。そのほかに、代謝物PT-CA、OH-PT、PAM、OH-PAM、T-CA及びCA-T-CAが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。(参照 102、104)

表8 [tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区のなすにおける放射能分布及び代謝物

画分及び代謝物	最終処理 1 日後				最終処理 14 日後					
	果実		葉		果実		葉		茎	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液及び抽出液	99.9	0.92	99.7	21.2	99.5	0.30	99.2	16.8	96.6	0.85
トルフェンピラド	99.7	0.92	98.8	21.0	97.2	0.29	95.8	16.2	94.9	0.83
PT-CA	ND	ND	<0.1	0.01	ND	ND	0.5	0.08	0.2	<0.01
OH-PT	ND	ND	<0.1	<0.01	ND	ND	<0.1	0.02	ND	ND
T-CA	ND	ND	<0.1	0.01	ND	ND	0.1	0.02	ND	ND
CA-T-CA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.1	0.02	ND	ND
その他	ND	ND	0.4	0.08	1.4	<0.01	1.9	0.33	1.1	<0.01
水相	0.2	<0.01	0.3	0.07	0.9	<0.01	0.7	0.12	0.3	<0.01
抽出残渣	<0.1	<0.01	0.3	0.07	0.5	<0.01	0.8	0.13	3.4	0.03
合計	100	0.92	100	21.3	100	0.30	100	16.9	100	0.87

ND：検出されず

その他：未同定代謝物の合計（単一では果実<1.5%TRR、葉<1.4%TRR、茎<0.6%TRR）

表9 [pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区のなすにおける放射能分布及び代謝物

画分及び代謝物	最終処理 1 日後				最終処理 14 日後					
	果実		葉		果実		葉		茎	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液及び抽出液	99.9	0.99	99.8	17.0	99.5	0.13	99.2	14.9	97.9	0.67
トルフェンピラド	99.8	0.99	99.0	16.9	96.7	0.13	96.6	14.5	94.9	0.64
PT-CA	ND	ND	<0.1	<0.01	ND	ND	0.6	0.09	0.3	<0.01
OH-PT	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1	<0.01	ND	ND
PAM	ND	ND	<0.1	<0.01	ND	ND	0.2	0.04	1.5	0.01
OH-PAM	ND	ND	<0.1	<0.01	ND	ND	<0.1	0.01	ND	ND
その他	ND	ND	0.5	0.08	1.9	<0.01	1.1	0.17	1.1	<0.01
水相	0.1	<0.01	0.3	0.04	0.9	<0.01	0.6	0.09	0.2	<0.01
抽出残渣	<0.1	<0.01	0.2	0.04	0.5	<0.01	0.8	0.11	2.1	0.01
合計	100	0.99	100	17.0	100	0.14	100	15.0	100	0.68

ND：検出されず

その他：未同定代謝物の合計（単一では果実<1.9%TRR、葉<0.9%TRR、茎<0.8%TRR）

### (3) キャベツ

キャベツ(品種:秋徳)の結球肥大期に、[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを含む処理溶液(0.5 mg/mL)を1ポット当たり8 mLの用量で地上部全面に散布し、処理直後、7日、14日及び28日後([pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドは28日後のみ)に採取して、植物体内運命試験が実施された。

[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能は処理直後で80.0%**TAR**であったが、28日後には58.9%**TAR**に減少した。植物体中における分布は、処理直後では外葉に90.6%**TRR**、結球に9.4%**TRR**であり、処理28日後では外葉に99.7%**TRR**、結球に0.3%**TRR**であった。処理28日後の外葉では未変化のトルフェンピラドが55.0%**TRR** (4.63 mg/kg)、主要代謝物としてOH-PTが6.4%**TRR** (0.54 mg/kg)、OH-T-CAが3.9%**TRR** (0.33 mg/kg)、OH-T-OHが3.7%**TRR** (0.31 mg/kg)、CA-T-AMが2.4%**TRR** (0.20 mg/kg)認められ、そのほかに同定された代謝物はいずれも1.9%**TRR**以下であった。処理28日後の結球では未変化のトルフェンピラド及び代謝物はいずれも0.1%**TRR**未満であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのキャベツにおける総残留放射能は処理28日後で89.4%**TAR**であった。植物体中における分布は外葉に97.2%**TRR**、結球に2.8%**TRR**であった。処理28日後の外葉では未変化のトルフェンピラドが49.8%**TRR** (4.71 mg/kg)、主要代謝物としてOH-PTが7.9%**TRR** (0.75 mg/kg)、OH-PT-OHが3.4%**TRR** (0.32 mg/kg)、OH-PT-CAが2.9%**TRR** (0.27 mg/kg)、PCAが2.1%**TRR** (0.20 mg/kg)認められ、そのほかに同定された代謝物はいずれも1.6%**TRR**以下であった。処理28日後の結球では未変化のトルフェンピラドが0.4%**TRR** (0.034 mg/kg)認められ、代謝物はいずれも0.2%**TRR**未満であった。

トルフェンピラドはキャベツでは比較的容易に吸収され、多くの代謝物に分解されるが、結球への移行性は低かった。(参照13、14)

#### (4) もも

もも(品種:紅清水)に、[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを含む処理溶液(1.0 mg/mL)を果実が着果した一枝全面に4 mL散布し、[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区では処理直後、14日、28日及び56日後に葉、茎及び果実を、[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド処理区では56日後に葉と茎、53日後に果実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのももにおける総残留放射能は、処理直後で32.6%**TAR**、56日後で32.8%**TAR**であり経時的な変化は少なかった。56日後の植物体中における分布は、処理葉で83.1%**TRR**、茎で7.5%**TRR**、果実で9.3%**TRR**であり、果実に残留する放射能の約95%は果皮に存在した。非処理葉への分布は0.1%未満であった。

処理56日後の葉では未変化のトルフェンピラドが24.1%**TRR** (12.4 mg/kg)、主要代謝物としてPT-CA(抱合体を含む。)が11.0%**TRR** (5.6 mg/kg)、CA-T-CA(抱合体を含む。)が11.0%**TRR** (5.7 mg/kg)、T-CA(抱合体を含む。)が6.1%**TRR** (3.2 mg/kg)認められ、そのほかに同定された代謝物はいずれも2.4%**TRR**以下であった。56日後の果皮では未変化のトルフェンピラドが

77.4%TRR (34.8 mg/kg)、代謝物として T-AM が 1.1%TRR (0.5 mg/kg) 認められた。処理 56 日後の果肉では未変化のトルフェンピラドは認められず、代謝物として CA-T-CA の抱合体が 2.2%TRR (0.02 mg/kg) 認められた。

[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのももにおける総残留放射能は、処理 56 日後で 23.5%TRR であった。植物体中における分布は処理葉で 86.1%TRR、茎で 7.3%TRR、果実で 6.6%TRR であり、果実に残留する放射能のうち 86.4%は果皮に存在していた。葉では未変化のトルフェンピラドが 32.6%TRR (21.1 mg/kg)、主要代謝物として PT-CA(抱合体を含む。)が 17.0%TRR (11.0 mg/kg)、OH-PAM (抱合体を含む。)が 9.0%TRR (5.82 mg/kg)、PT-OH (抱合体を含む。)が 4.4 %TRR (2.83 mg/kg)、OH-PT-CA が 3.2%TRR (2.06 mg/kg) 認められ、そのほかに同定された代謝物はいずれも 2.2%TRR 以下であった。果皮では未変化のトルフェンピラドが 64.7%TRR (8.24 mg/kg) 認められ、同定された代謝物はいずれも 0.9%TRR 以下であった。果肉では未変化のトルフェンピラドが 0.3%TRR (0.003 mg/kg) と僅かしか認められず、代謝物として OH-PAM が 3.9%TRR (0.035 mg/kg) 認められ、そのほかに同定された代謝物はいずれも 0.3%TRR 以下であった。(参照 15、16)

## (5) ラディッシュ

ラディッシュ (品種 : Champion) に、[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを含む処理溶液 (0.46 mg/mL) を 0.5 m<sup>2</sup>当たり 25 mL (230 g ai/ha に相当) の用量で地上部全面に 2 回散布し、茎葉部と根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

各試料中の総残留放射能濃度は、茎葉部で 6.96~10.9 mg/kg、根部で 0.435~0.526 mg/kg であった。

茎葉部における主要成分は未変化のトルフェンピラドであった。そのほかに代謝物 PAM、OH-PT-OH の抱合体が認められた。

根部における主要成分として未変化のトルフェンピラドのほか、代謝物 PT-CA が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに代謝物 PAM、OH-PAM、OH-PCA、OH-PAM の抱合体が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 102、105)

表 10 ラディッシュにおける放射能分布及び代謝物

画分及び代謝物	[tol- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド				[pyr- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド			
	茎葉部		根部		茎葉部		根部	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
トルフェンピラド	85.0	9.31	42.2	0.222	82.4	5.74	54.0	0.235
PT-CA	ND	ND	21.5	0.113	ND	ND	10.1	0.044
PAM	/		/		2.1	0.149	9.9	0.043
OH-PAM	/		/		ND	ND	3.4	0.015
OH-PCA	/		/		ND	ND	1.8	0.008
OH-PT-OH 抱合体	3.2	0.355	ND	ND	3.8	0.265	ND	ND
OH-PAM 抱合体	/		/		ND	ND	6.4	0.028
その他	11.2	1.22	33.5	0.176	10.9	0.758	12.6	0.055
その他 (最大値)	1.8	0.194	5.9	0.031	1.8	0.122	3.9	0.017
抽出残渣	0.6	0.062	2.9	0.015	0.7	0.051	1.6	0.007
合計 <sup>a</sup>	100	10.9	100	0.526	100	6.96	99.9	0.435

ND：検出されず

/：標識部位を含まない代謝物

<sup>a</sup>：抽出画分及び抽出残渣の合計

## (6) リーフレタス

リーフレタス（品種：オークリーフグリーン）の葉部発育期に、フロアブルに調製した[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを 450 g ai/ha の用量で 2 回散布（1 回目処理時 BBCH 42、2 回目処理時 BBCH 44）し、最終処理 1 日後に茎葉部、最終処理 14 日後に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

リーフレタスにおける放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

茎葉部の総残留放射能濃度は、最終処理 1 日後で 14.1 mg/kg、最終処理 14 日後で 4.94~5.11 mg/kg であった。最終処理 14 日後に採取した根部には 0.01~0.06 mg/kg が検出されたが、これは散布時に放射能が茎葉部の隙間から土に流出したものと考えられた。

茎葉部に認められた主要成分は、いずれの標識体においても未変化のトルフェンピラドであった（96.1%TRR~98.0%TRR）。そのほかに、代謝物 PT-CA、OH-PT 及び PAM が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 102、106）

表 11 リーフレタスにおける放射能分布及び代謝物

画分及び代謝物	[tol- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド				[pyr- <sup>14</sup> C]トルフェンピラド			
	最終処理 1 日後		最終処理 14 日後		最終処理 1 日後		最終処理 14 日後	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
表面洗浄液及び抽出液	99.9	14.1	99.7	4.93	99.9	14.1	99.5	5.08
トルフェンピラド	98.0	13.8	93.8	4.64	96.1	13.6	87.8	4.49
PT-CA	0.2	0.02	1.3	0.06	0.3	0.05	1.7	0.09
OH-PT	<0.1	0.01	0.3	0.02	0.1	0.02	0.5	0.02
OH-PT-OH	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.1	<0.01
PAM	/				0.2	0.03	0.5	0.03
OH-PAM	/				ND	ND	ND	ND
PCA	/				ND	ND	<0.1	<0.01
T-CA	ND	ND	<0.1	<0.01	/			
CA-T-CA	ND	ND	<0.1	<0.01	/			
その他	1.7	0.24	4.3	0.21	3.1	0.43	8.9	0.46
抽出残渣	<0.1	<0.01	0.3	0.01	0.1	0.02	0.5	0.03
合計	100	14.1	100	4.94	100	14.1	100	5.11

ND：検出されず

/：標識部位を含まない代謝物

その他：最大 10 種の未同定代謝物を含む（最大 1.7%TRR/0.09 mg/kg）

植物体内運命試験における主要な成分は未変化のトルフェンピラドであり、代謝経路は、①トリルオキシ環のメチル基の水酸化（PT-OH）とそれに続くアルコール部位の酸化（PT-CA）、②ピラゾール環のエチル基の ω-1 位の水酸化（OH-PT）とそれに続くアルコール部位の酸化（CO-PT）、③ピラゾール環 1 位の脱メチル化（DM-PT）、④ピラゾール環とトリルオキシ環の結合部分の開裂（PAM、OH-PAM、T-AM、T-CA 及び CA-T-CA）であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 土壌中運命試験（好氣的、嫌氣的及び滅菌条件）

軽埴土（茨城及び高知）に、[pyr-<sup>14</sup>C]トルフェンピラド又は[tol-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドを、乾土当たり 0.75 mg/kg となるように混和し、好氣的条件下で、茨城土壌で 91 日間、高知土壌で 183 日間、嫌氣的条件下及び滅菌条件下では 28 日間、30℃でインキュベートし、土壌中運命試験が実施された。

トルフェンピラドの土壌中での消失速度は土壌の種類による影響は少なく、推定半減期は好氣的条件下で 3～5 日、90%減衰期間は 29～34 日、嫌氣的条件下での推定半減期は 127～179 日であった。

好氣的条件における主要分解物は PT-CA であり、茨城土壌では 7～14 日後に 29.5%TAR～31.9%TAR (0.22～0.24 mg/kg)、高知土壌では 3 日後に 14.9%TAR～15.1%TAR (0.114～0.468 mg/kg) で最大となった。そのほかに、PCA が最

高値で 12.5%TAR～15.8%TAR (0.094～0.119 mg/kg)、PT(A)-4OH が最高値で 4.5%TAR～4.6%TAR (0.034～0.035 mg/kg) 認められ、そのほかの分解物はいずれも 2%TAR (0.015 mg/kg) 以下であった。揮発性物質として  $^{14}\text{CO}_2$  が試験終了時に茨城土壌で 12.9%TAR～42.1%TAR、高知土壌で 39.8%TAR～72.2%TAR 認められた。揮発性有機物の発生は認められなかった。非抽出残留物は [pyr- $^{14}\text{C}$ ] 標識体が [tol- $^{14}\text{C}$ ] 標識体よりも多く、茨城土壌で 91 日後に 30.7%TAR～50.9%TAR、高知土壌で 183 日後に 14.6%TAR～32.6%TAR であった。

嫌気的条件下における主要分解物は PT-CA であり、28 日後に 2.3%TAR～7.5%TAR 認められた。滅菌土壌ではトルフェンピラドのみが認められた。

トルフェンピラドの主要分解経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化 (PT-CA)、それに続くトリル環の開裂 (PT-OH) 及びアミド結合の開裂 (PCA、PAM) であり、最終的に  $\text{CO}_2$  に分解されるものと考えられる。土壌中での分解には好氣的微生物が関与していると考えられた。(参照 17)

## (2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (石川)、軽埴土 (高知)、軽埴土 (茨城) 及び埴土 (北海道)] を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 722～1,520 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は  $15.1 \times 10^3$ ～ $149 \times 10^3$  (平均  $63.3 \times 10^3$ ) であった。(参照 18)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

クエン酸緩衝液 (pH4)、リン酸緩衝液 (pH7) 及びホウ酸緩衝液 (pH9) の各緩衝液に、非標識のトルフェンピラドを濃度 0.04 mg/L となるように加えた後、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$  で 5 日間インキュベーションし、トルフェンピラドの加水分解試験が実施された。

推定半減期は各条件下でいずれも 1 年以上であり、トルフェンピラドは加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 19)

### (2) 水中光分解試験 (精製水及び河川水)

精製水 (ろ過滅菌水道水) 及び河川水 (茨城、pH 6.8) に、[tol- $^{14}\text{C}$ ]トルフェンピラドを濃度 20  $\mu\text{g/L}$  となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 58 時間キセノン照射 (300～800 nm の範囲で  $765 \text{ W/m}^2 \pm 10\%$ ) し、水中光分解試験が実施された。

58 時間後の精製水及び河川水ではトルフェンピラドが 30%TAR～31%TAR、主要分解物として CA-T-NH<sub>2</sub> が 23.2%TAR～23.3%TAR、そのほかの分解物として PT-OH 及び PT-CHO がいずれも 5%TAR 以下認められた。暗条件下では精製水及び河川水で 58 時間後でも 87.3%TAR～89.1%TAR がトルフェンピラドとし

て残留しており、ほとんど分解が認められなかった。

トルフェンピラドは光分解され、推定半減期は精製水で 35.2 時間、河川水で 35.0 時間であり、春期における東京（北緯 35°）の太陽光換算でそれぞれ 11.4 日及び 11.3 日であった。

トルフェンピラドの主要分解経路は、トリルオキシ環のメチル基の酸化による PT-OH、PT-CHO 及び PT-CA の生成と、それに続く PT-CA のアミド結合の開裂による CA-T-NH<sub>2</sub> の生成であると考えられた。（参照 20）

## 5. 土壌残留試験

火山灰・軽埴土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）を用いて、トルフェンピラド、分解物 PT-CA 及び PCA を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 24）

表 12 土壌残留試験成績

試験	濃度 *	土壌	推定半減期(日)	
			トルフェンピラド	トルフェンピラド +PT-CA+PCA
容器内 試験	0.3 mg/kg	火山灰土・軽埴土	6	9
		沖積土・埴壤土	34	47
ほ場試験	300 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	5	10
		沖積土・埴壤土	3	3

\* 容器内試験で純品、ほ場試験でフロアブルを使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜、果実及び茶を用いて、トルフェンピラド並びに代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、OH-PAM、PAM、OH-T-CA 及び CA-T-CA 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。

トルフェンピラドの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したもも（果皮）の 22.8 mg/kg であったが、3 日後及び 7 日後には、それぞれ 16.0 mg/kg 及び 8.84 mg/kg と減衰した。可食部では、散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 13.9 mg/kg であった。

代謝物 PT-CA の最大残留値は最終散布 3 日後に収穫したきゅうり（果実）の 0.03 mg/kg であった。PT-CA 以外の代謝物は定量限界未満であった。（参照 21～23、87、97、102、107）

## (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、トルフェンピラドをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 13 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トルフェンピラドが最大の残留を示す使用条件で、全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 13 食品中より摂取されるトルフェンピラドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	43.2	18.7	39.0	51.8

## 7. 一般薬理試験

トルフェンピラドのラット、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 25、26）

表 14 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、200 (経口)	50	200	200 mg/kg 体重投与群で意識低下、運動性低下、運動協調性低下等(投与 1~6 時間後)死亡: 200 mg/kg 体重投与群で 3/3 例
	睡眠時間 (ヘキソバルビタール睡眠)	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	50 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長死亡: 150 mg/kg 体重投与群で 2/8 例
	自発運動量	ICR マウス	雄 18	0、10、 50、150 (経口)	10	50	50 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量減少(投与 0.5 時間後)死亡: 50 mg/kg 体重投与群で 4/18 例、150 mg/kg 体重投与群で 17/18 例
	鎮痛作用 (Randall-Selitto 法)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	50	150	150 mg/kg 体重投与群で鎮痛作用閾値の上昇あり死亡: 150 mg/kg 体重投与群で 3/6 例
	正常体温 (直腸温)	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	50 mg/kg 体重以上投与群で体温低下あり(投与 0.5~6 時間後)死亡: 150 mg/kg 体重投与群で 3/6 例
	自発脳波	Wistar ラット	雄 3	0、10、 50、150 (経口)	150	—	自発脳波への影響なし死亡: 150 mg/kg 体重投与群で 1/3 例
	血漿 ChE 及び AChE への作用	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	血漿 ChE 及び AChE への影響なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、 心拍数、心電図 (麻酔下)	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0、2、10、50 (十二指腸内)	50	—	呼吸数、呼吸換気量、血圧、心拍数及び心電図波形への作用なし

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	10	50	50 mg/kg 体重以上投 与群で散瞳作用あり 死亡：150 mg/kg 体重 投与群で4/6 例
消化器系	腸管輸送能 炭末輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	—	10 mg/kg 体重投与群 で腸管輸送能への作 用なし 50 mg/kg 体重以上投 与群で全例死亡のため測 定できず 死亡：50 mg/kg 体重 以上投与群で各8/8 例
		Wistar ラット	雄 10	0、10、 50、150 (経口)	150	—	腸管輸送能への作用 なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、10、 50、150 (経口)	10	50	50 mg/kg 体重以上投 与群で筋弛緩作用あ り 死亡：50 mg/kg 体重 投与群で 1/8 例、150 mg/kg 体重投与群で 6/8 例
腎機能	尿量及び 尿中電解質	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	尿量、尿中電解質、尿 pH、浸透圧には影響 なし 死亡：150 mg/kg 体重 投与群で 1/6 例
	PSP 排泄能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	PSP 排泄能への影響 なし 死亡：150 mg/kg 体重 投与群で 2/6 例
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	血液凝固能(PT、 APTT)への作用なし 死亡：150 mg/kg 体重 投与群で1/6 例
	溶血	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	溶血作用なし 死亡：150 mg/kg 体重 投与群で5/6 例
肝機能	ICG 代謝能	Wistar ラット	雄 6	0、10、 50、150 (経口)	150	—	ICG 代謝能への作用 なし

注)全ての試験において溶媒は 0.5%CMC-Na 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

トルフェンピラド原体のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 15 に示されている。(参照 27～33)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	386	150	投与量 雄：100、150、250、500 及び 750 mg/kg 体重 雌：50、75、100、150 及び 250 mg/kg 体重  500 mg/kg 体重以上(雄)：活動性低下及び歩行失調 250 mg/kg 体重以上(雄)：円背位 250 mg/kg 体重以上(雌)：歩行失調及び糞量減少 150 mg/kg 体重以上(雌雄)：体重減少(投与 8 日後) 75 mg/kg 体重以上(雌)：円背位 50 mg/kg 体重以上(雌) 及び 100 mg/kg 体重以上(雄)：削瘦、軟便及び泌尿生殖器周囲の汚れ(投与 1 時間後以降)  雄：250 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：75 mg/kg 体重以上で死亡例
経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	260	113	投与量 雌雄：40、80、160、320 及び 640 mg/kg 体重  640 mg/kg 体重(雌)：側臥位、背臥位及び呼吸緩徐(投与 0.5～6 時間後) 320 mg/kg 体重以上(雌雄)：腹臥位及び呼吸不整(投与 1～6 時間) 160 mg/kg 体重以上(雄)：削瘦、円背位 80 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雌雄)(投与 0.5 時間～16 日後)、削瘦及び円背位(雌)、体重減少(雌)(投与 4 日後) 40 mg/kg 体重以上：下痢(雌雄)(投与 0.5 時間～3 日後)及び下腹部の汚れ(雌雄)(投与 1 時間～13 日後)、体重減少(雄)(投与 4 日後)  雄：320 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：80 mg/kg 体重以上で死亡例

経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	86	75	<p>投与量 雌雄：20、40、80、160 及び 320 mg/kg 体重</p> <p>320 mg/kg 体重：強直性痙攣(雄)(投与 10 分後)及び歩行失調(雌)(投与 10 分後)</p> <p>160 mg/kg 体重以上：(雄)側臥位(投与 0.5～1 時間後)及び(雌)呼吸困難(投与 0.5 時間後)</p> <p>80 mg/kg 体重以上：腹臥位(雌雄)(投与 10 分～6 時間後)、円背位(雌雄)(投与 3 時間～7 日後)、呼吸不整(雌雄)(投与 10 分～6 時間後)、間代性痙攣(雄)(投与 0.5 時間後)、体重減少(雌雄)(投与 4 日後)、側臥位(雌)(投与 0.5～1 時間後)、自発運動低下(雌)(投与 10 分～6 日後)</p> <p>40 mg/kg 体重以上(雄)：自発運動低下(投与 10 分～6 日後)</p> <p>20 mg/kg 体重以上(雌雄)：下痢(投与 0.5～6 時間後)及び下腹部の汚れ(投与 3 時間～3 日後)</p> <p>雌雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
経口 <sup>a</sup>	ICR マウス 雌雄各 5 匹	114	107	<p>投与量 雌雄：25、50、100、150 及び 250 mg/kg 体重</p> <p>250 mg/kg 体重：振戦(雌雄)(投与 1～3 日後)、削瘦(雌)及び円背位(雌)</p> <p>150 mg/kg 体重以上：平伏姿勢(雄)(投与 1～6 時間後)及び低体温(雄)(投与 1～6 時間後)</p> <p>100 mg/kg 体重以上：呼吸困難(雌雄)(投与 1 時間～6 日後)及び平伏姿勢(雌)(投与 1 時間～3 日後)</p> <p>50 mg/kg 体重以上(雌雄)：活動性低下及び歩行失調(投与 1 時間～6 日後)</p> <p>雌雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例</p>
経口 <sup>b</sup>	ICR マウス 雌雄各 5 匹	80～100	50～80	<p>投与量 雌雄：0、25、50、80、100 及び 150 mg/kg 体重</p> <p>100 mg/kg 体重以上(雄)：呼吸不整(投与 0.5～6 時間後)</p> <p>80 mg/kg 体重以上：腹臥位(雌雄)(投与 0.5～6 時間後)、円背位(雄)(投与 0.5～3 時間後)</p> <p>50 mg/kg 体重以上：自発運動低下(雌雄)(投与 0.5～2 日後)、円背位(雌)(投与 0.5～6 時間後)及び呼吸不整(投与 0.5～6 時間後)</p> <p>25 mg/kg 体重以上(雄)：肛門周囲の汚れ(投与 3 時間～2 日後)</p> <p>雌雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例</p>

経皮 <sup>c</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>3,000	雌雄：削瘦、活動性低下、歩行失調、円背位、摂餌量減少、軟便、糞量減少、泌尿生殖器周囲の汚れ及び低体温 死亡例なし
吸入 <sup>d</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：呼吸数の増加又は減少、努力呼吸、呼吸音の異常、運動失調、円背位、立毛、被毛の濡れ 雄：1.44 mg/L 以上で死亡例 雌：0.95 mg/L 以上で死亡例
		2.21	1.50	

a：0.5%CMC-Na 水溶液が溶媒として用いられた。

b：オリーブ油が溶媒として用いられた。

c：24 時間閉塞塗布

d：4 時間ばく露(ダスト)

10 種類の代謝物及び分解物についてラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。(参照 34~43、102、108、109)

表 16 急性毒性試験概要 (代謝物及び分解物)

被験物質	投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg/体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 PT-CA	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	27.4	15.4	雌雄：自発運動低下、腹臥位、呼吸数減少、呼吸深大、呼吸困難及び体温低下 雄：25 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：12.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	62	54	雌雄：自発運動低下、眼瞼下垂、肛門周囲の汚れ、腹臥位、呼吸不整、歩行異常、削瘦及び被毛の粗剛 雌雄：50 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 OH-PT	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	70.8	35.5	雌雄：自発運動低下、腹臥位、呼吸数減少、呼吸深大、呼吸困難及び下痢 雌雄：30 mg/kg 体重以上で死亡例
	経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	30~60	30~60	雌雄：自発運動低下、腹臥位、呼吸不整、眼瞼下垂、肛門周囲の汚れ、横臥位及び歩行異常 雌雄：60 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物 T-CA	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	600～ 2,000	>2,000	雌雄：自発運動低下、呼吸数減少、(雄)振戦、腹臥位、呼吸深大及び粗毛 雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
代謝物 T-AM	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 CA-T-CA	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：下痢 死亡例なし
代謝物 OH-T-CA	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,020	>2,000	雌雄：自発運動低下、(雄)呼吸数減少、下痢及び粗毛 雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
代謝物 OH-PAM	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,100	1,100	雌雄：自発運動低下、呼吸数減少、腹臥位、呼吸深大、体温低下、流涙及び流涎 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例
代謝物 PCA	経口 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：自発運動低下、呼吸数減少及び下痢 雌雄：2,000 mg/kg 体重で死亡例
分解物 PT(A)-4OH	経口 <sup>c</sup>	SD ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 PAM	経口 <sup>c</sup>	SD ラット 雌 3～6 匹	/	300～ 2,000	腹臥位/横臥位 2,000 mg/kg 体重で全例死亡

／：該当なし

a：0.5%CMC-Na 水溶液が溶媒として用いられた。

b：オリーブ油が溶媒として用いられた。

c：0.5%MC 水溶液が溶媒として用いられた。

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：雄：0、20、40 及び 60 mg/kg 体重、雌：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

自発運動量の測定及び神経病理学的検査において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 20 mg/kg 体重以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 20 mg/kg 体重、雌で 10 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 93)

表 17 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
60 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱水、糞量減少及び着色鼻汁(投与 2 日後以降)、軟便及び液状便(投与 1 日後以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日後以降)</li> <li>・FOB：異常姿勢（低位姿勢）、体温低下(投与 6 時間後)</li> </ul>	/
40 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 日後以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例：投与 3 日後)</li> <li>・腹部被毛尿汚染及び脱水(投与 1 日後以降)</li> </ul>
20 mg/kg 体重以上	20 mg/kg 体重で毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 日後以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 日後以降)</li> <li>・FOB：体温低下(投与 6 時間後)</li> </ul>
10 mg/kg 体重	/	毒性所見なし

/：該当なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施されており、眼及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。（参照 44、45）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施されており、皮膚感作性は認められなかった。（参照 46）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、80 及び 160 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 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	80 ppm	160 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.91	4.78	9.33
	雌	1.01	5.17	9.32

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄で肝比重量<sup>1</sup>増加、雌で腎比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.91 mg/kg 体重/日、雌：1.01 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 10、47、48）

<sup>1</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1～13 週)</li> <li>・ 無機リン増加</li> <li>・ MCV、MCH 及び Ret 増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 脳、心、脾、副腎並びに精巣絶対及び比重量増加</li> <li>・ 膵び慢性腺房細胞肥大</li> <li>・ 腎近位尿細管上皮の硝子滴</li> <li>・ ハーダー腺分泌亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血小板減少</li> <li>・ GGT、無機リン及び BUN 増加</li> <li>・ 卵巣絶対及び比重量低下</li> <li>・ 顎下腺腺房細胞肥大</li> <li>・ 膵び慢性腺房細胞肥大</li> <li>・ 大腿骨及び胸骨骨髓造血細胞減少</li> <li>・ 卵巣及び子宮の萎縮</li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・ カリウム増加</li> <li>・ 肺並びに腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腸間膜リンパ節の肥満細胞増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・ 摂餌量減少(投与 3～10 週)<sup>a</sup></li> <li>・ WBC 減少</li> <li>・ MCV、ALP、Glu 及びカリウム増加</li> <li>・ TG、TP 及び Alb 減少</li> <li>・ 脳、心、脾及び肺比重量増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腸間膜リンパ節の肥満細胞増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 腎近位尿細管上皮の肥大</li> <li>・ ハーダー腺分泌亢進</li> </ul>
15 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎比重量増加</li> </ul>

<sup>a</sup> : 160 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

## (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、15、100 及び 300 ppm：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 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	15.9	46.2
	雌	3.0	20.2	57.9

本試験において、300 ppm 投与群の雌雄で肝比重量増加、雄で摂餌量減少（投与 1～13 週の累積）、AST 増加、心比重量増加、雌で MCHC 減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：15.9 mg/kg 体重/日、雌：20.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 49）

### (3) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>2</sup>＞

ビーグル犬（一群雌雄各2匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び10 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。

5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、嘔吐が投与1日より継続して認められた。また、10 mg/kg 体重/日投与群の雌及び5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で軟便、粘液便及び水様便（雄：投与2日以降、雌：投与11日以降）が認められた。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄1例において、体重減少（投与3週以降）、摂餌量減少（投与3週以降）、BUN、Cre及び尿蛋白の増加が認められ、病理学的検査では、肝細胞質の好酸性増加、腎遠位尿細管上皮の腫大及び集合管上皮の空胞化が認められた。（参照102、113）

### (4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5及び10 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌で軟便（投与1週以降）及び粘液便（投与2週以降）、カリウム増加、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐（投与1週以降）、雌で尿量減少、雄で軟便及び粘液便（5 mg/kg 体重/日のみ）（いずれも投与1週以降）が認められた。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照50）

### (5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②

本試験に先立って実施された28日間の用量設定試験 [10.(3)] の10 mg/kg 体重/日投与群で、体重及び摂餌量減少、肝臓及び腎臓の組織変化がみられたが、90日間亜急性毒性試験① [10.(4)] ではそれらの変化は認められなかったことから、本試験は検体の毒性徴候を確認するための追加試験として実施された。

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、30及び100 mg/kg 体重/日）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。ただし、100 mg/kg 体重/日投与では投与41日の時点で5/8例が死亡又は瀕死のためと殺され、生存中の3/8例についても無排便や消瘦、体重低下及び摂餌量減少が認められたため、それ以降の投与は困難と判断され投与49日でと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表21に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で嘔吐、軟便等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

<sup>2</sup> 本試験は90日間亜急性毒性試験（イヌ）①の用量設定試験であり、動物数が少ないため参考資料とした。

(参照 51)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1 例：投与 13 日)</li> <li>・瀕死期と殺(1 例：投与 41 日、2 例：投与 49 日)</li> <li>・体重低下(投与 5 週及び 6 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 2、4～7 週)</li> <li>・Seg 比増加、Eos 比減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (2 例：投与 23 日)</li> <li>・瀕死期と殺 (1 例：投与 23 日、1 例：投与 49 日)</li> <li>・血清中遊離脂肪酸増加</li> <li>・脾重量減少</li> <li>・胸腺萎縮</li> <li>・小葉中心性肝細胞空胞化</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例：投与 90 日)</li> <li>・ALT 及び BUN 増加又は増加傾向</li> <li>・尿量減少</li> <li>・精巣重量減少</li> <li>・精細管及び胸腺の萎縮</li> <li>・小葉中心性肝細胞空胞化</li> <li>・肝細胞質の好酸性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞質の好酸性増加</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 1 週以降)、軟便(投与 2 週以降)<sup>a</sup>、粘液便(投与 3 週以降)<sup>b</sup>、流涎(投与 8 週以降)<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 1 週以降)、軟便(投与 2 週以降)<sup>a</sup>、粘液便(投与 5 週以降)<sup>d</sup>、流涎(投与 3 週以降)<sup>d</sup></li> <li>・WBC 減少</li> <li>・T.Chol、TG 及びリン脂質減少</li> </ul>

a : 30 mg/kg 体重/日以上投与群では投与 1 週以降に認められた。

b : 100 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降に認められた。

c : 30 mg/kg 体重/日投与群では投与 4 週以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 2 週以降に認められた。

d : 30 mg/kg 体重/日以上投与群では投与 2 週以降に認められた。

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①及び②の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

#### (6) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、15、40 及び 80 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による亜急性神経毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	40 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	2.7	5.4
	雌	1.2	3.2	6.0

本試験において、80 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄 : 投与 0～8 週の累積、雌 : 投与 0～13 週の累積) 、雌で摂餌量減少 (投与 1～13 週) が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄 : 2.7 mg/kg 体重/日、雌 : 3.2 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 52)

**(7) トルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)**

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 [0、3、10、30 及び 100 ppm (トルフェンピラドは 3 ppm 投与群を除く。)] : 平均検体摂取量は表 23 参照] 投与によるトルフェンピラド、PT-CA 及び OH-PT の 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

**表 23 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)**

投与群		3 ppm	10 ppm	30 ppm	100 ppm
トルフェンピラド	雄	/	0.9	2.5	8.0
	雌		0.9	2.6	8.2
PT-CA	雄	0.3	0.8	2.5	8.1
	雌	0.3	0.9	2.7	8.5
OH-PT	雄	0.2	0.9	2.5	8.4
	雌	0.3	0.9	2.7	8.8

/ : 該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験の無毒性量は、トルフェンピラドは雌雄で 10 ppm (雌雄 : 0.9 mg/kg 体重/日)、PT-CA は雌雄で 10 ppm (雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、雌 : 0.9 mg/kg 体重/日)、OH-PT は雄で 30 ppm (2.5 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (8.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 53)

**表 24 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見**

投与群	トルフェンピラド		PT-CA		OH-PT	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 14 日以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日以降)</li> <li>・TP 減少</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・腎尿細管上皮硝子滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 28 日)</li> <li>・摂餌量減少(投与 7 日以降)</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・膵腺房細胞肥大</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳及び腎比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> </ul>	毒性所見なし
30 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	30ppm 以下 毒性所見なし	
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし		

## (8) 28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 PCA）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（代謝物 PCA：0、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。対照群及び最高用量投与群においては、投与終了後に 14 日間の回復期間が設定された。

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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 102、110）

表 25 28 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 PCA）

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・流涎</li><li>・体重増加抑制</li><li>・摂餌量減少</li><li>・Hb 減少</li><li>・Ret 増加</li><li>・A/G 比増加</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・流涎</li><li>・体重増加抑制</li><li>・摂餌量減少</li><li>・A/G 比増加</li></ul>
200 mg/kg 体重/日以下	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（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 20/10<sup>3</sup> mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol 及びリン脂質減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 54）

<sup>3</sup> 20 mg/kg 体重/日で投与を開始したが、死亡例がみられたため、投与 5 週より用量が 10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 26 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20/10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例：投与 83 日)</li> <li>・体重増加抑制(投与 1～11 週)及び摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・肝細胞質の好酸性増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例：投与 26 日)</li> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝細胞質の好酸性増加</li> <li>・肝細胞及びクッパー細胞色素沈着</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 19 週)<sup>a</sup>、嘔吐(投与 1 週以降)</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 7 週以降)<sup>a</sup>、嘔吐(投与 1 週以降)、軟便(投与 1 週以降)</li> <li>・T.Chol 及びリン脂質減少</li> <li>・A/G 比及び Alb 増加</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 20/10 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 週以降に認められた。

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、15、40 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	40 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.56	1.50	3.07
	雌	0.69	1.85	3.79

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、40 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量増加等、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：0.56 mg/kg 体重/日、雌：0.69 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 10、55）

表 28 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・WBC 減少</li> <li>・脳、肺及び心比重量増加</li> <li>・ハーダー腺分泌亢進</li> <li>・腸間膜リンパ節の肥満細胞増加及び洞組織球症</li> <li>・腎近位尿細管上皮の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳、肺、心、肝、腎及び副腎比重量増加</li> <li>・ハーダー腺分泌亢進</li> </ul>
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・腎近位尿細管上皮の硝子滴<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 3 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・WBC 減少</li> <li>・腸間膜リンパ節の洞組織球症</li> <li>・好塩基性肝細胞小増殖巣増加</li> <li>・腎近位尿細管上皮肥大</li> </ul>
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> :  $\alpha_2\mu$ -グロブリンの免疫染色は陰性であった。

### (3) 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、15、150 及び 500/400/300<sup>4</sup> ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	150 ppm	500/400/300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	20.8	60.9
	雌	2.8	27.1	75.9

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：2.2 mg/kg 体重/日、雌：2.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 56）

<sup>4</sup> 500 ppm で投与を開始したが、雌雄に体重増加抑制、摂餌量減少及び重篤な症状が認められたため、投与 13 週より用量が 400 ppm に引き下げられ、その後も症状が継続して認められたため、投与 20 週より 300 ppm に引き下げられた。

表 30 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500/400/300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳、肝及び副腎比重量増加</li> <li>・精巣及び精巣上体の絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・卵巣、子宮及び子宮頸の萎縮</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> </ul>
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、0.75、1.5 及び 3 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代雌で体重増加抑制がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡、摂餌量減少、分娩異常等が観察された。P 世代で認められた分娩異常は、F<sub>1</sub> 世代や同種の別試験では認められないことから、母動物の内分泌系、神経系又は子宮筋に対する直接的な影響による可能性は低く、交配前から妊娠期間を通じた長期投与によって、摂餌量の減少及び低体重が示唆する一般毒性学的な影響に分娩時の出血等の負荷が加わった衰弱状態により、二次的に発生したものと考えられた。

0.75 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で胸腺絶対及び比重量の減少が認められたが、次世代免疫毒性検討試験 [12. (2)] において F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の免疫機能が検討された結果、いずれの世代でも成獣においては液性免疫及び細胞性免疫機能に異常が認められなかったことから、毒性学的に影響の少ない変化と考えられた。

本試験において、親動物では 3 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代雄で摂餌量減少が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代雌で体重増加抑制が、同投与群の F<sub>1</sub> 世代雌で摂餌量減少が認められ、児動物では 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の F<sub>1</sub> 世代雄で体重増加抑制、3 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 世代及び F<sub>2</sub> 世代雌で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は、親動物では雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.75 mg/kg 体重/日、児動物では雄で 0.75 mg/kg 体重/日、雌で 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

3 mg/kg 体重/日投与群で妊娠期間延長等が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 1.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 9、57）

表 31 2世代繁殖試験（ラット）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	3 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(投与7日以降)	・死亡(難産死2例、瀕死殺1例) ・摂餌量減少(投与7日以降) ・妊娠期間延長 ・分娩異常 ・出産率低下	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・着床数減少
	1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(妊娠及び哺育中) <sup>a</sup>	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・摂餌量減少
	0.75 mg/kg 体重/日		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	3 mg/kg 体重/日	・平面正向反射遅延 ・耳介展開遅延 ・出産生存児数減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延 ・出産生存児数減少 ・脾絶対重量減少 ・脳比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・耳介展開遅延 ・眼瞼開裂遅延	・耳介展開遅延 ・体重増加抑制
	1.5 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	0.75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし			

<sup>a</sup> : 3 mg/kg 体重/日投与群では交配前投与10週間の投与期間のうち、21日以降から認められた。

## (2) 2世代繁殖試験一次世代免疫毒性検討試験（ラット）

SDラット（一群妊娠雌15匹）を用い、P世代の妊娠及び哺乳期間からF<sub>2</sub>動物の成熟期（10週齢）まで混餌（原体：0、0.75及び3 mg/kg 体重/日）投与し、次世代免疫毒性検討試験が実施された。

親動物では、3 mg/kg 体重/日投与群のP世代で体重増加抑制及び摂餌量減少、F<sub>1</sub>世代では体重低下、体重増加抑制及び摂餌量減少、F<sub>2</sub>世代では摂餌量減少、脾比重量減少が認められた。

児動物では、3 mg/kg 体重/日投与群のF<sub>1</sub>世代で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量低下（生後4日の雄では0.75 mg/kg 体重/日投与群でも低下）、F<sub>2</sub>世代では摂餌量減少、胸腺絶対及び比重量低下、胸腺及び脾臓細胞数の減少、生後4日の脾臓のCD3-/CD45RA+細胞率の上昇、生後21日における脾臓CD3+/CD45RA-細胞率及びCD4+/CD8-細胞率の低下、生後10週の脾臓CD3+/CD45RA-細胞率の低下といったリンパ球サブセットの変化が認められた。

上記で認められた変化にもかかわらず、成熟動物では液性免疫及び細胞性免疫機能に影響が認められなかったことから、トルフェンピラドの次世代に対する免疫毒性は認められないと考えられた。（参照 9、58）

### （3）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 4.5 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 6～9 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 9 及び 12 日）が認められた。

胎児では、4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重、腰肋の発生率上昇が認められた。腰肋は、大部分が奇形性の指標としては意義に乏しい短小過剰肋骨であり、さらに腰椎数にも変化がないことから、本変化はトルフェンピラドの催奇形性を示唆する変化ではないと考えられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 4.5 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 9、59）

### （4）発生毒性試験（ウサギ）①

日本白色種ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、1、3 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、6 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少（妊娠 9 日）、早産（1 例：妊娠 27 日）及び全胚死亡（1 例）、3 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例：妊娠 28 日）が認められた。

胎児では、1 及び 6 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異（腰肋、過剰胸骨分節）を有する胎児の発生率上昇が認められたが、過剰胸骨分節については用量に依存する変化が認められないこと、腰肋については腰椎数にも変化がないこと及び背景データの範囲内であることから、投与による影響ではないと考えられた。

なお、3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例の母動物の死亡については、病理組織検査の結果、肺のうっ血、肝臓及び腎臓の脂肪化、脾臓萎縮などの循環障害、低栄養又は衰弱による変化がみられたことから、死因は体重減少、無摂餌あるいは摂餌抑制の状態が持続し、母体の全身状態が悪化したためと考えられた。

本試験において、母動物では 3 mg/kg 体重/日投与群で全身状態の悪化による死亡等が認められ、胎児では検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 6 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 9、60）

## (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体 : 0、1、3 及び 6 mg/kg 体重/日、溶媒 : CMC-Na 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児では 6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物で 1 mg/kg 体重/日、胎児で 3 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 102、111)

表 32 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
6 mg/kg 体重/日	・ 死亡(3 例 : 妊娠 19 及び 21 日) ・ 流産(3 例 : 妊娠 18、21 及び 26 日)	・ 低体重(雌雄)
3 mg/kg 体重/日以上	・ 糞便量減少(妊娠 8~11 日及び 21~28 日) <sup>a</sup> ・ 体重増加抑制(妊娠 6~28 日の累積) <sup>b</sup> ・ 摂餌量減少(妊娠 7~12 日及び 14 日) <sup>c</sup>	3 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

a : 6 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7 日以降に認められた。

b : 3 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。6 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 10~25 日に認められた。

c : 6 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 7~18 日に認められた。

## 1 3. 遺伝毒性試験

トルフェンピラド (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (マウスリンフォーマ TK 試験)、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 33 に示されている。

CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で数的異常である倍数体の誘発が認められたが、染色体の構造異常誘発性は認められず、十分高用量まで検討された *in vivo* 小核試験で陰性であったことから、トルフェンピラドは生体にとって特段の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 61~65、94、95)

(染色体の数的異常の頻度増加に関する検討試験は [14. (4)] を参照)

表 33 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	1,250～20,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	①8～5,000 µg/プレート (+/-S9) ②62.5～1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> -3.7.2C 株)	0.005～10 µg/mL (-S9) 0.01～25 µg/mL (+S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター胎児肺由来細胞 (CHL)	10.1～20.6 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 42.0～85.8 µg/mL (+S9 : 6 時間処理+18 時間培養) 8.6～13.4 µg/mL (-S9 : 24 時間処理) 51.2～80 µg/mL (+S9 : 6 時間処理+18 時間培養) 8.6 µg/mL (-S9 : 48 時間処理) 32.8 µg/mL (-S9 : 6 時間処理+18 時間培養)	陽性 <sup>a</sup>	
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	雄 : 0、3、6、12、24 mg/kg 体重 雌 : 0、1.8、3.5、7、14 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5～8 匹)	0、5、10、20、50 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : -S9 条件の 24 時間及び 48 時間処理群で数的異常の誘発が認められた。

トルフェンピラドの代謝物 PT-CA 及び OH-PAM（動物、植物及び土壌由来）、OH-PT、T-CA、CA-T-CA 及び OH-T-CA（動物及び植物由来）、PCA（植物及び土壌由来）及び T-AM（植物由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験、PT-CA、OH-PT 及び PCA のチャイニーズハムスター肺細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、並びに PT-CA 及び OH-PT のラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 66～77、102、112）

表 34 遺伝毒性試験結果概要（代謝物）

化合物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
PT-CA		復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
OH-PT					陰性
T-CA					陰性
T-AM					陰性
CA-T-CA					陰性
OH-T-CA					陰性
OH-PAM					陰性
PCA					陰性
PT-CA	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺細胞(CHL/IU)	78.1~1,250 µg/mL (+/-S9 : 6 時間処理 +18 時間培養) 4.9~313 µg/mL (-S9 : 24、48 時間処理)	陰性
OH-PT					陰性
PCA					陰性
PT-CA	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 6~10 匹)	0,5,10,20 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
OH-PT					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) ミトコンドリアの機能及び形態に及ぼす影響の検討（14 日間混餌投与試験）

Fischer ラット（一群雌雄各 7 匹）にトルフェンピラドを 0、15、100 及び 200 ppm（平均検体摂取量は表 35 参照）の用量で 14 日間混餌投与して、*in vivo* におけるミトコンドリアの機能及び形態への影響について検討された。

表 35 14 日間混餌投与試験における平均検体摂取量

投与群		15 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.32	8.07	13.6
	雌	1.27	7.81	13.4

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験で認められた全血中 L-乳酸濃度の上昇、肝細胞のミトコンドリア増生は、トルフェンピラド投与によるミトコンドリアのエネルギー代謝異常に起因すると考えられた。(参照 9、78)

表 36 14 日間混餌投与試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞肥大</li> <li>肝ミトコンドリア増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>全血中 L-乳酸濃度の上昇</li> <li>肝細胞肥大</li> <li>肝ミトコンドリア増生</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量の減少傾向</li> <li>肝比重量の増加傾向</li> <li>全血中 L-乳酸濃度の上昇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量の減少傾向</li> <li>肝比重量の増加傾向</li> </ul>
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

本試験の結果から、ラット、マウス及びイヌにおいて本剤投与により観察された肝細胞肥大及び肝細胞質の好酸性増加は、ミトコンドリア増生に関連している可能性が考えられた。

## (2) 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害

### ① ラット肝ミトコンドリア系（電子伝達系）を用いた呼吸阻害の検討

ラット肝を用いてトルフェンピラドの *in vitro* におけるミトコンドリア系（電子伝達系）呼吸阻害について検討された。

トルフェンピラドはラット肝ミトコンドリア系の呼吸を強く阻害した (IC<sub>50</sub>=0.0078 µg/mL)。主要な作用点は Complex I と考えられた。(参照 79)

### ② ウシ心筋ミトコンドリア Complex I 呼吸阻害の検討

ウシ心筋を用いてトルフェンピラド及び代謝物 PT-CA のミトコンドリア Complex I 呼吸阻害について検討された。

トルフェンピラドはミトコンドリアの電子伝達系 Complex I を強く阻害した (IC<sub>50</sub>=0.003 µg/mL)。代謝物 PT-CA の阻害はきわめて弱かった。(参照 79)

### (3) ラット肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害—*in vivo*における定性的検討

#### ① 単回経口投与後の肝及び全血中のトルフェンピラド濃度の測定

Fischer ラット（一群雄 3 匹）に単回経口（原体：0、160 mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、5、15 及び 30 分後に肝及び全血中のトルフェンピラド濃度が測定された。

肝及び全血中ともトルフェンピラドが投与 5 分後から認められ、投与 30 分後では最高値（肝：0.80 µg/g、全血中：0.030 µg/mL）となった。本試験で認められた肝及び全血中の濃度は、それ自体が各種の組織・器官のミトコンドリア内濃度を示すものではないが、ミトコンドリア呼吸阻害を引き起こすのに十分なトルフェンピラドがミトコンドリア内に存在すると考えられた。（参照 9、80）

#### ② 肝ミトコンドリア呼吸系に対する作用

SD ラット（一群雄 2 匹）に単回強制経口（原体：0、160 mg/kg 体重、溶媒 CMC-Na 水溶液）投与し、30 分後に肝臓を採取して肝ミトコンドリアのショ糖浮遊液を調製し、ラットのミトコンドリア呼吸系に対する作用について検討された。

トルフェンピラドを投与したラットでは、酸素消費に関する比率（NADH-state3 / Succinate-state 3）は 0.27 であり、無処置群の 0.42 に対して明らかに減少した。無処置群との比較から、阻害度は 41.7% であり、ラット *in vivo* においてミトコンドリア呼吸阻害作用が発現していると考えられた。（参照 9、80）

### (4) CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析

CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 [13.] において、代謝活性化系非存在下で染色体の数的異常の頻度増加が認められたことから、本試験では、本剤の細胞周期への影響を検索し、数的異常の頻度増加との関連性について検討された。

CHL 細胞を用い、代謝活性化系非存在下、トルフェンピラドを 5.0~15 µg/mL の用量で 3、6 又は 24 時間処理し、1 細胞周期、2 細胞周期及び 3 細胞周期の比率並びに倍数体及び核内倍加の有無が検査された。

その結果、全ての処理時間で細胞周期の遅延が認められ、処理時間 6 及び 24 時間では、染色体の数的異常を示す倍数体及び核内倍加の出現頻度が増加した。したがって、トルフェンピラドによって惹起された染色体の数的異常は、遺伝子への作用に起因するのではなく、分裂装置の障害により細胞周期の遅延を伴った変化として誘発されたものであると考えられた。（参照 96）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「トルフェンピラド」の食品健康影響評価を実施した。第4版への改訂に当たっては、リスク管理機関から、動物体内運命試験〔肝ミクロソームを用いた代謝試験 (*in vitro*)〕、植物体内運命試験（ラディッシュ、リーフレタス等）、作物残留試験（やまのいも、たまねぎ等）、発生毒性試験（ウサギ）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したトルフェンピラドのラットを用いた動物体内運命試験において、単回経口投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雄で2時間後、雌で4~6時間後に、高用量群で4~12時間後に最高に達した。経口投与後48時間における吸収率は57.9%~77.8%と算出された。組織内では  $T_{max}$  付近で肝臓、腎臓、褐色脂肪及び心臓で比較的高濃度に認められた。主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中からは未変化のトルフェンピラドは検出されず、代謝物も1.0% TAR 以下であった。糞中からは、未変化のトルフェンピラド並びに主要代謝物として PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び OH-PT-CA が検出された。胆汁中では未変化のトルフェンピラドが僅かに認められ、主要代謝物として PT-CA-TA、PT-CA-GA、PT-CA、Sul-OH-PT-CA 及び CO-PT が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したトルフェンピラドを用いた植物体内運命試験の結果、未変化のトルフェンピラド、代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、T-AM、CA-T-CA、PCA、OH-T-CA、OH-PAM 等が認められたが、ももの葉及びラディッシュの根部における PT-CA（ももの葉で最大17.0% TRR、ラディッシュの根部で最大21.5% TRR）並びにももの葉における CA-T-CA（11.0% TRR）を除き、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

トルフェンピラド、代謝物 PT-CA、OH-PT、T-CA、OH-PAM、PAM、OH-T-CA 及び CA-T-CA を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、トルフェンピラドの可食部における最大残留値は、茶（荒茶）の13.9 mg/kg であった。代謝物 PT-CA の最大残留値はきゅうり（果実）の0.03 mg/kg であった。PT-CA 以外の代謝物は全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、トルフェンピラド投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）及び腎臓（近位尿細管上皮肥大等）に認められた。神経毒性、発がん性、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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、妊娠期間延長等が認められた。

トルフェンピラドの植物体内運命試験の結果、可食部において、10% TRR を超える代謝物として PT-CA が認められた。代謝物 PT-CA はラットにおいて認められ、トルフェンピラドと比較して、毒性は急性経口毒性試験では強く、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験では同等であったが、作物残留試験においてきゅうりで最大0.03 mg/kg 検出されたのみであったことから、農産物中のばく露評価対象物質をトルフェンピラド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表37に、単回投与により生ずる可能性のある毒性

影響は表 38 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、より長期で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.56 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.0056 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、トルフェンピラドの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0056 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.56 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6~15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR (2013 年) >

ADI	0.006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.56 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～15 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ARfD 設定根拠資料②)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	28 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ARfD 設定根拠資料③)	亜急性毒性試験①
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ARfD 設定根拠資料④)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< EPA (2018 年) >

cRfD	0.006 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.6 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.1 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

(参照 114～124)

表 37 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、15、80、160 ppm	雄：－ 雌：－	雄：0.91 雌：1.01	雄：肝比重量増加 雌：腎比重量増加
		雄：0、0.91、4.78、9.33 雌：0、1.01、5.17、9.32			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、15、40、80 ppm	雄：2.7 雌：3.2	雄：5.4 雌：6.0	雌雄：体重増加抑制 (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、1.0、2.7、5.4 雌：0、1.2、3.2、6.0			
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、15、40、80 ppm	雄：0.56 雌：0.69	雄：1.50 雌：1.85	雄：肝及び腎比重量増加等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
		雄：0、0.56、1.50、3.07 雌：0、0.69、1.85、3.79			
2 世代 繁殖試験	0、0.75、1.5、3	親動物 雄：1.5 雌：0.75	親動物 雄：3 雌：1.5	親動物 雌雄：摂餌量減少等 児動物 雌雄：体重増加抑制等  繁殖能：妊娠期間延長等	
		児動物 雄：0.75 雌：1.5  繁殖能：1.5	児動物 雄：1.5 雌：3  繁殖能：3		
発生毒性 試験	0、1、3、4.5	母動物：1 胎 児：3	母動物：3 胎 児：4.5	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、15、100、300 ppm	雄：15.9 雌：20.2	雄：46.2 雌：57.9	雌雄：肝比重量増加等
		雄：0、2.4、15.9、46.2 雌：0、3.0、20.2、57.9			
18 か月間 発がん性 試験	0、15、150、 500/400/300 <sup>2)</sup> ppm	雄：2.2 雌：2.8	雄：20.8 雌：27.1	雄：体重増加抑制等 雌：摂餌量減少 (発がん性は認められない)	
		雄：0、2.2、20.8、60.9 雌：0、2.8、27.1、75.9			
ウサギ	発生毒性 試験①	0、1、3、6	母動物：1 胎 児：6	母動物：3 胎 児：－	母動物：体重減少(のち死亡) 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	0、1、3、6	母動物：1 胎 児：3	母動物：3 胎 児：6	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)

イヌ	90日間 亜急性 毒性試験①	0、1、5、10	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：嘔吐等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、10、30、100	雄：－ 雌：－	雄：10 雌：10	雌雄：嘔吐、軟便等
	90日間亜急性毒性試験①及び②の 総合評価		雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、5、20/10 <sup>3)</sup>	雄：1 雌：1	雄：5 雌：5	雌雄：T.Chol及びリン 脂質減少等
ADI			NOAEL：0.56 SF：100 ADI：0.0056		
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

－：無毒性量または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。

2)：投与13週より用量が400 ppmに、投与20週より300 ppmに引き下げられた。

3)：投与5週より用量が10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

表 38 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：100、150、250、500、 750 雌：50、75、100、150、 250	— 雌雄：軟便等
		雌雄：40、80、160、320、 640	— 雌雄：下痢等
		雌雄：20、40、80、160、 320	— 雌雄：下痢等
	急性神経毒性 試験	雄：0、20、40、60 雌：0、10、20、40	雄：20 雌：10  雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等
	発生毒性試験	雌：0、1、3、4.5	母動物：1  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
マウス	急性毒性試験	雌雄：25、50、100、150、 250	雌雄：25  雌雄：活動性低下及び歩行失調
		雌雄：0、25、50、80、 100、150	雄：— 雌：25  雄：肛門周囲の汚れ 雌：自発運動低下等
イヌ	90日間亜急性 毒性試験①	雌雄：0、1、5、10	雌雄：5  雌雄：嘔吐
	90日間亜急性 毒性試験②	雌雄：10、30、100	雌雄：—  雌雄：嘔吐
	1年間慢性毒性 試験	雌雄：0、1、5、20/10 <sup>2)</sup>	雌雄：5  雄：嘔吐 雌：嘔吐、軟便
ARfD			NOAEL：1 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

ARfD：急性参照用量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数

—：無毒性量は設定されなかった。

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2)：投与5週より用量が10 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
CA-T-AM	4-(4-カルバモイルフェノキシ)安息香酸
CA-T-CA	4, 4'-オキシジ安息香酸
CA-T-NH <sub>2</sub>	4-[4-(アミノメチル)フェノキシ]安息香酸
CO-PT	3-アセチル-4-クロロ-1-メチル- <i>N</i> -[4-( <i>p</i> -トリオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
CO-PT-CA	4-[4-[(3-アセチル-4-クロロ-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
DM-PT	4-クロロ-3-エチル- <i>N</i> -[4-( <i>p</i> -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT	4-クロロ-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル- <i>N</i> -[4-( <i>p</i> -トリルオキシ)ベンジル]ピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PAM	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチルピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
OH-PT-OH	4-クロロ-3-(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> -[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
OH-T-CA	4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]安息香酸
OH-T-OH	ビス[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]エチル
PAM	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PCA	4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-カルボン酸
PT-CA	4-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸
PT-CA-GA	PT-CA のグルクロン酸抱合体
PT-CA-Me	4-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸メチル
PT-CA-TA	2-[4-[(4-クロロ-3-エチル-1-メチルピラゾール-5-イル)カルボニルアミノメチル]フェノキシ]フェニルカルボニルアミノ]エタン-1-スルホン酸
PT-CHO	4-クロロ-3-エチル- <i>N</i> -[4-(4-ホルミルフェノキシ)ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT-OH	4-クロロ-3-エチル- <i>N</i> -[4-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]ベンジル]-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
PT(A)-4OH	4-クロロ-3-エチル- <i>N</i> -(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチルピラゾール-5-カルボキサミド
T-AM	4-( <i>p</i> -トリルオキシ)ベンズアミド
T-CA	4-( <i>p</i> -トリルオキシ)安息香酸
Sul-OH-PT-CA	4-[4-[[4-クロロ-1-メチル-3-(1-スルフォキシエチル)ピラゾール-5-イル]カルボニルアミノメチル]フェノキシ]安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
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	アルカリフォスファターゼ
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glu	血糖 (グルコース)
ICG	インドシアニングリーン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
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
PSP	フェノールスルホンフタレイン
PT	プロトロンビン時間
Ret	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
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 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM		
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ばれいしょ (露地・塊茎) 2003年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							
やまのいも (露地・塊茎) 2008年度	2	EC	300	2	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01							
やまのいも (露地・塊茎) 2017年度	1	EC	269	2	1	<0.01	<0.01							
だいこん (露地・根部) 1997年度	2	EC	300	2 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup>	0.05 0.03 0.03	0.04 0.02 0.01							
だいこん (露地・葉部) 1996-1997年度	3	EC	195~300	2 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup>	9.97 5.37 2.09	7.30 3.03 1.39							
だいこん (露地・葉部) 1996年度	1	EC	195~300	4 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup>	7.06 3.59 1.37	6.77 3.26 1.32							
だいこん (露地・根部) 2009年度	2	SC	200~208	2 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup>	0.01 0.01 <0.01	0.01* 0.01* <0.01							
だいこん (露地・葉部) 2009年度	2	SC	200~208	2 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup>	4.74 1.73 0.90	2.78 0.98 0.40							
だいこん (露地・根部) 2009年度	2	EC	282~300	2 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	0.02 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	
だいこん (露地・葉部) 2009年度	2	EC	282~300	2 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	1.78 1.25 0.62	1.43 0.83 0.39	0.05 0.03 0.02	0.03 0.02 0.01*	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02* 0.01*	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	
だいこん (露地・根部) 2015年度	4	EC	243~333	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup> 35	0.01 <0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01 <0.01							
だいこん (露地・葉部) 2015年度	4	EC	243~333	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup> 35	0.44 0.13 <0.01 <0.01	0.27 0.05* <0.01 <0.01							
だいこん (露地・根部) 2016年度	2	EC	357~429	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	0.02 0.02 0.01	0.02 0.02* 0.01*							
だいこん (露地・葉部) 2016年度	2	EC	357~429	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	4.11 2.25 1.89	3.55 2.00 1.44							
だいこん (露地・根部) 2016年度	4	EC	179~225	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	0.02 <0.01 0.02	0.02* <0.01 0.01*							
だいこん (露地・葉部) 2016年度	4	EC	179~225	1	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	2.27 1.63 0.86	1.52 0.91 0.67							

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (施設・根部) 2003年度	2	EC	300~375	2 <sup>a</sup>	7	0.29	0.18	/	/	/	/	/	/
					14	0.18	0.13						
					21	0.11	0.05						
					28	0.07	0.03						
かぶ (施設・葉部) 2003年度	2	EC	300~375	2 <sup>a</sup>	7	19.7	13.1	/	/	/	/	/	/
					14	5.83	4.79						
					21	1.89	0.84						
					28	0.50	0.22						
かぶ (施設・根部) 2009年度	2	EC	239~300	2 <sup>a</sup>	7	0.21	0.13	0.01	<0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	0.20	0.11	0.01	<0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					21	0.14	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かぶ (施設・葉部) 2009年度	2	EC	239~300	2 <sup>a</sup>	7	10.2	8.50	0.08	0.04	0.04	0.02*	0.05	0.03
					14	10.7	6.89	0.12	0.06	0.06	0.03*	0.05	0.03*
					21	5.86	3.86	0.10	0.04*	0.06	0.03*	0.04	0.02*
かぶ (施設・根部) 2015年度	4	EC	179~219	1	7	0.07	0.04	/	/	/	/	/	/
					14	0.04	0.03						
					21	0.03	0.02						
かぶ (施設・葉部) 2015年度	4	EC	179~219	1	7	2.93	2.05	/	/	/	/	/	/
					14	1.17	0.92						
					21	0.47	0.32						
はくさい (露地・茎葉) 1997年度	2	EC	300~375	2	7 <sup>a</sup>	0.34	0.22	<0.02	<0.02	/	/	/	/
					14	0.14	0.11	<0.02	<0.02				
					21	0.09	0.05	<0.02	<0.02				
はくさい (露地・茎葉) 2005年度	2	SC	300~450	2	7 <sup>a</sup>	0.57	0.39	/	/	/	/	/	/
					14	0.57	0.32						
					21	0.30	0.12*						
キャベツ (露地・葉球) 1997年度	2	EC	300	2	7 <sup>a</sup>	0.29	0.14	<0.02	<0.02	/	/	/	/
					14	0.08	0.04	<0.02	<0.02				
					21	0.04	0.02*	<0.02	<0.02				
キャベツ (露地・葉球) 2005年度	2	SC	300~450	2	7 <sup>a</sup>	0.21	0.16	/	/	/	/	/	/
					14	0.05	0.03						
					21	<0.01	0.01*						
カリフラワー (露地・花蕾) 2008年度	2	SC	404~450	2	3	0.16	0.08	/	/	/	/	/	/
					7	0.05	0.02*						
					14	0.02	0.01*						
ブロッコリー (露地・花蕾) 2002年度	2	EC	300	2	3 <sup>a</sup>	0.51	0.44	/	/	/	/	/	/
					7	0.30	0.21						
					14	0.16	0.09						
					21	0.11	0.05*						
レタス (施設・茎葉) 2002年度	2	EC	225~300	2	3 <sup>a</sup>	1.48	1.14	/	/	/	/	/	/
	2				7 <sup>a</sup>	1.98	1.35						
	2				14	0.82	0.69						
	2				21	0.72	0.51						
	1				28	0.25	0.20						
レタス (施設・茎葉) 2005年度	2	SC	300	2	3 <sup>a</sup>	4.86	2.52	/	/	/	/	/	/
					7 <sup>a</sup>	3.26	1.50						
					14	0.74	0.37*						
リーフレタス (施設・茎葉) 2015年度	2	SC	123~129	1	14	0.33	0.30	/	/	/	/	/	/
					21	0.01	0.01*						
					28	<0.01	<0.01						

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
サラダ菜 (施設・茎葉) 2015年度	2	SC	130~131	1	14 21 28	0.40 0.11 <0.01	0.29 0.06* <0.01	/	/	/	/	/	/
たまねぎ (露地・鱗茎) 2011年度	2	EC	267~293	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/	/	/
たまねぎ (露地・鱗茎) 2017年度	4	EC	234~300	2	1	0.01	0.01*	/	/	/	/	/	/
ねぎ (露地・茎葉) 2002年度	2	EC	225~300	2	3 <sup>a</sup> 7 14 21	1.77 0.86 0.39 0.18	1.25 0.55 0.28 0.10	/	/	/	/	/	/
ねぎ (露地・茎葉) 2007年度	2	SC	240	2	1 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 7	2.97 2.36 1.04	1.45 1.36 0.55	/	/	/	/	/	/
ねぎ (露地・茎葉) 2015年度	2	EC	251~300	2	7 14 21	0.95 0.27 0.16	0.57 0.14 0.08*	/	/	/	/	/	/
にんにく (露地・鱗茎) 2007年度	2	EC	225	2	7 14 21	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/	/	/
にら (施設・茎葉) 2007年度	2	EC	300	1	7 <sup>a</sup> 14 21	10.2 4.32 1.95	6.47 2.13 0.97	/	/	/	/	/	/
にら (施設・茎葉) 2015年度	2	EC	321~426	1	14 21 28	1.71 1.16 0.51	1.22 0.77 0.32	/	/	/	/	/	/
アスパラガス (施設・若茎) 2007年度	2	SC	450	2	1 3 7	0.30 0.09 0.02	0.20 0.04 0.02*	/	/	/	/	/	/
らっきょう (露地・鱗茎) 2012年度	2	EC	450	2	1 3 7 14	0.02 0.02 0.01 0.01	0.02 0.02 0.01* 0.01*	/	/	/	/	/	/
セルリー (施設・茎葉) 2006年度	2	SC	225	2	3 <sup>a</sup> 7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	1.88 1.79 1.31 1.44	1.37 1.06 0.83 0.69	/	/	/	/	/	/
セルリー (施設・茎葉) 2015年度	2	SC	162~187	2	14 <sup>a</sup> 21 <sup>a</sup> 28 <sup>a</sup>	2.19 1.81 1.51	2.01 1.78 1.48	/	/	/	/	/	/
トマト (施設・果実) 1997年度	2	EC	300	2	1 3 7	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	/	/	/	/
ピーマン (施設・果実) 2002年度	2	EC	300~375	2 <sup>a</sup>	1 3 7	1.43 1.32 0.79	0.89 0.71 0.42	/	/	/	/	/	/
ピーマン (施設・果実) 2015年度	4	EC	312~420	1	1	0.87	0.58	/	/	/	/	/	/

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
しょくよう ほおずき (施設・果実) 2012年度	2	SC	150	2	1 3 7	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05	/	/	/	/	/	/
なす (施設・果実) 1997年度	2	EC	300~450	2	1 3 7	/	/	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	/	/
きゅうり (施設・果実) 1996年度 1997年度 <sup>b</sup>	3	EC	300	2	1 3 7	0.30 0.08 0.01	0.21 0.05 0.01*	0.02 0.03 <0.02	0.02* 0.02* <0.02	/	/	/	/
きゅうり (施設・果実) 1996年度	1	EC	300	4 <sup>a</sup>	1 3 7	0.12 0.04 0.02	0.11 0.04 0.02	/	/	/	/	/	/
きゅうり (施設・果実) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7 21	0.31 0.14 0.04 <0.01	0.19 0.08 0.02* <0.01	/	/	/	/	/	/
すいか (施設・果肉) 2001年度	2	EC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/	/	/
すいか (施設・果肉) 2004年度	2	SC	300	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/	/	/
にがうり (施設・果実) 2007年度	2	EC	300	2	1 3 7	0.05 0.04 <0.04	0.04 0.04 0.03*	/	/	/	/	/	/
さやえんどう (施設・さや) 2004年度	2	SC	450	2	1 3 14	0.60 0.82 0.08	0.36 0.44 0.04*	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・果肉) 2001年度	2	SC	600~750	2	1 3 7	0.02 0.02 0.03	0.01* 0.01* 0.02*	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・果皮) 2001年度	2	SC	600~750	2	1 3 7	6.17 7.11 5.80	4.19 4.01 3.78	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・ 果実全体 <sup>c</sup> ) 2001年度	2	SC	600~750	2	1 3 7	/	0.88 0.87 0.76	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・果肉) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・果皮) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	3.32 4.08 3.53	2.97 3.49 3.08	/	/	/	/	/	/
みかん (施設・果実 <sup>c</sup> ) 2004年度	2	SC	450~675	2	1 3 7	/	0.69 0.81 0.74	/	/	/	/	/	/
夏みかん (露地・果肉) 2001年度	2	SC	750	2	1 3 7	0.06 0.06 0.07	0.04 0.04* 0.04	/	/	/	/	/	/

作物名 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
夏みかん (露地・果皮) 2001年度	2	SC	750	2	1	2.12	1.46	/	/	/	/	/	/
					3	2.59	2.05						
					7	3.44	2.15						
夏みかん (露地・果実) 2001年度	2	SC	750	2	1	0.78	0.53	/	/	/	/	/	/
					3	0.93	0.62						
					7	1.09	0.69						
ゆず (露地・果実) 2001年度	1	SC	750	2	1	0.42	0.41	/	/	/	/	/	/
					3	0.57	0.51						
					7	0.39	0.36						
かぼす (露地・果実) 2001年度	1	SC	960	2	1	0.61	0.56	/	/	/	/	/	/
					3	0.59	0.47						
					7	0.03	0.03						
なし (露地・果実) 2000年度	2	SC	525~600	2 <sup>a</sup>	7 <sup>a</sup>	1.26	0.93	/	/	/	/	/	/
					14 <sup>a</sup>	0.93	0.70						
					21 <sup>a</sup>	0.69	0.63						
日本なし (露地・果実) 2015年度	4	SC	323~360	1	30	0.11	0.07	/	/	/	/	/	/
					45	0.10	0.07						
日本なし (露地・全果実) 2015年度	4	SC	323~360	1	30	0.12	0.08	/	/	/	/	/	/
					45	0.10	0.06						
もも (無袋・果肉) 2002年度	2	SC	525~600	2	1	0.04	0.02*	/	/	/	/	/	/
					3	0.03	0.02*						
					7	0.02	0.01*						
もも (無袋・果皮) 2002年度	2	SC	525~600	2	1	22.8	9.56	/	/	/	/	/	/
					3	16.0	7.46						
					7	8.84	5.39						
もも (無袋・果実 <sup>c</sup> ) 2002年度	2	SC	525~600	2	1	/	1.46	/	/	/	/	/	/
					3		1.13						
					7		0.82						
ネクタリン (果実) 2004年度	2	SC	450~600	2	1	1.56	0.98	/	/	/	/	/	/
					3	1.49	1.01						
					7	1.11	0.78						
					14	1.02	0.83						
すもも (露地・果実) 2007年度	2	SC	300	2	7 <sup>a</sup>	0.71	0.49	/	/	/	/	/	/
					14	0.20	0.13						
					29-30	0.38	0.22						
いちご (施設・果実) 2006年度	2	SC	300	2 <sup>a</sup>	1	1.18	0.87	/	/	/	/	/	/
					7	0.87	0.64						
					14	0.69	0.34						
いちご (施設・果実) 2015年度	2	SC	273	1	41-61	0.02	0.02*	/	/	/	/	/	/
茶 (覆下・荒茶) 1997年度	2	EC	300~450	1	7 <sup>a</sup>	23.3	19.7	/	/	/	/	/	/
					14	7.17	5.67						
					21	0.83	0.72						
					30	0.18	0.14						
茶 (覆下・浸出液) 1997年度	2	EC	300~450	1	7 <sup>a</sup>	0.21	0.20	/	/	/	/	/	/
					14	0.08	0.08						
					21	0.01	0.01						
					30	<0.01	<0.01						

作物名 実施年度	試験 ほ場数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						トルフェン ピラド		代謝物PT-CA		代謝物OH-PAM		代謝物PAM	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (覆下・荒茶) 2005年度	2	SC	600	1	7 <sup>a</sup>	82.4	49.5	/	/	/	/	/	/
					14	13.9	7.92	/	/	/	/	/	
					28	0.21	0.12*	/	/	/	/	/	
茶 (覆下・浸出液) 2005年度	2	SC	600	1	7 <sup>a</sup>	2.22	1.67	/	/	/	/	/	
					14	0.49	0.32	/	/	/	/	/	
					28	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

/ : 該当なし

・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値を検出したものとして計算し、\*印を付した。

・農薬の使用方法が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には<sup>a</sup>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値の平均に<を付して記載した。

・代謝物 PT-CA、OH-PAM 及び PAM の分析値はトルフェンピラドに換算して記載した。

換算係数はトルフェンピラド/代謝物 PT-CA=383.9/413.9=0.93、トルフェンピラド/代謝物

OH-PAM=383.9/203.6=1.89、トルフェンピラド/代謝物 PAM=383.9/187.6=2.05。

b : 代謝物については試験ほ場数 2(1997 年度のみ)で実施。

c : 計算値

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1 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)
かぶの根	0.04	2.8	0.11	0.8	0.03	0.1	0.00	5.0	0.20
かぶの葉	2.05	0.3	0.62	0.1	0.21	0.1	0.21	0.6	1.23
はくさい	0.32	17.7	5.66	5.1	1.63	16.6	5.31	21.6	6.91
キャベツ(芽キャベツを含む。)	0.04	24.1	0.96	11.6	0.46	19.0	0.76	23.8	0.95
カリフラワー	0.08	0.5	0.04	0.2	0.02	0.1	0.01	0.5	0.04
ブロッコリー	0.21	5.2	1.09	3.3	0.69	5.5	1.16	5.7	1.20
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.69	9.6	6.62	4.4	3.04	11.4	7.87	9.2	6.35
たまねぎ	0.01	31.2	0.31	22.6	0.23	35.3	0.35	27.8	0.28
ねぎ(リーキを含む。)	0.57	9.4	5.36	3.7	2.11	6.8	3.88	10.7	6.10
にら	2.13	2.0	4.26	0.9	1.92	1.8	3.83	2.1	4.47
アスパラガス	0.20	1.7	0.34	0.7	0.14	1.0	0.20	2.5	0.50
その他のゆり科野菜	0.02	0.6	0.01	0.1	0.00	0.2	0.00	1.2	0.02
セロリ	1.48	1.2	1.78	0.6	0.89	0.3	0.44	1.2	1.78
ピーマン	0.58	4.8	2.78	2.2	1.28	7.6	4.41	4.9	2.84
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.21	20.7	4.35	9.6	2.02	14.2	2.98	25.6	5.38
その他のうり科野菜	0.04	2.7	0.11	1.2	0.05	0.6	0.02	3.4	0.14
未成熟えんどう	0.44	1.6	0.70	0.5	0.22	0.2	0.09	2.4	1.06
みかん	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
なつみかんの果実全体	0.69	1.3	0.90	0.7	0.48	4.8	3.31	2.1	1.45
その他のかんきつ類果実	0.56	5.9	3.30	2.7	1.51	2.5	1.40	9.5	5.32
日本なし	0.08	6.4	0.51	3.4	0.27	9.1	0.73	7.8	0.62
もも	0.02	3.4	0.07	3.7	0.07	5.3	0.11	4.4	0.09
ネクタリン	1.01	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
すもも(プルーンを含む。)	0.22	1.1	0.24	0.7	0.15	0.6	0.13	1.1	0.24
いちご	0.02	5.4	0.11	7.8	0.16	5.2	0.10	5.9	0.12
茶	0.32	6.6	2.11	1.0	0.32	3.7	1.18	9.4	3.01
その他のスパイス	4.19	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42	0.2	0.84
合計			43.2		18.7		39.0		51.8

・残留値は、申請又は登録されている使用時期・回数 of トルフェンピラドの平均残留値のうち最大のものをを用いた(別紙3参照)。

- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 125）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたトルフェンピラドの推定摂取量（ $\mu\text{g}$ /人/日）
- ・『レタス』については、レタス、リーフレタス及びサラダ菜のうち、残留値の高いレタスの値を用いた。
- ・『その他のゆり科野菜』については、らっきょうの値を用いた。
- ・『セロリ』のデータは、登録されている使用方法を逸脱した試験成績であるが、ほかにセロリを用いた試験成績がないため、摂取量の計算に用いた。
- ・『その他のうり科野菜』については、にがうりの値を用いた。
- ・『未成熟えんどう』については、さやえんどうの値を用いた。
- ・『みかん』については、みかんの果肉の値を用いた。
- ・『その他のかんきつ』については、ゆず及びかぼすのうち、残留値の高いかぼすの値を用いた。
- ・『もも』については、ももの果肉の値を用いた。
- ・『茶』については、浸出液の値を用いた。
- ・『その他のスパイス』については、みかんの果皮の値を用いた。
- ・ばれいしょ、やまのいも、だいこん（根部及び葉部）、にんにく、しょくようほおずき、すいかのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

<参照>

- 1 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、2004年、一部公表
- 2 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 3 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドの単回投与ラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 4 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドのラット高用量経口投与時の血漿中濃度および消化管内残存率：（株）三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 5 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドの14日間反復投与ラットにおける吸収・分布・排泄：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 6 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドを14日間反復投与したラットにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 7 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドのラットにおける胎盤透過性および乳汁移行性：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 8 トルフェンピラドのラット乳汁中代謝物の構造解析：（株）新日本科学、2001年、未公表
- 9 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001年7月-：日本農薬株式会社、2001年、未公表
- 10 トルフェンピラドの安全性評価資料の追加提出（要望事項に対する回答資料）-2001年11月-：日本農薬株式会社、2001年、未公表
- 11 トルフェンピラドのラット肝臓 S-9 *in vitro* 系における代謝試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1997年、未公表
- 12 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドのなすにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 13 [TOL-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 14 [PYR-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのキャベツにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 15 [TOL-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 16 [PYR-<sup>14</sup>C]トルフェンピラドのももにおける代謝：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 17 <sup>14</sup>C 標識トルフェンピラドの好気・嫌氣的土壤中運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 18 土壌吸着試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1998年、未公表
- 19 加水分解試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
- 20 水中光分解運命試験：（株）三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
- 21 トルフェンピラドの作物残留試験成績：（株）三菱化学安全科学研究所、2001

- 年、未公表
- 22 トルフェンピラドの作物残留試験成績：(財)日本食品分析センター、2003年、未公表
  - 23 トルフェンピラドの作物残留試験成績：大塚化学(株)、2003年、未公表
  - 24 トルフェンピラドの土壌残留試験：大塚化学(株)、1999年、未公表
  - 25 生体の機能に及ぼす影響に関する試験：(株)三菱化学安全科学研究所、1999年、未公表
  - 26 雄ラットにおける腸管輸送能試験：大塚化学(株)、1999年、未公表
  - 27 ラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：Covance Laboratories Inc.(米国)、1997年、未公表
  - 28 ラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
  - 29 ラットにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討)(GLP対応)：(株)三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
  - 30 マウスにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：Covance Laboratories Inc.(米国)、1997年、未公表
  - 31 マウスにおける急性経口毒性試験(投与溶媒オリーブ油での検討)：大塚化学(株)、2000年、未公表
  - 32 ラットにおける急性経皮毒性試験(GLP対応)：Corning Hazleton Inc.(米国)、1997年、未公表
  - 33 ラットにおける急性吸入毒性試験(GLP対応)：Safepfarm Laboratories Ltd.(英国)、2000年、未公表
  - 34 PT-CA(動物・植物・土壌代謝物、光分解物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 35 PT-CA(動物・植物・土壌代謝物、光分解物)のラットにおける急性経口毒性試験：大塚化学(株)、2000年、未公表
  - 36 OH-PT(動物・植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 37 OH-PT(動物・植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：大塚化学(株)、2000年、未公表
  - 38 T-CA(動物・植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 39 T-AM(植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 40 CA-T-CA(動物・植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 41 OH-T-CA(動物・植物代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験(GLP対応)：(株)ボゾリサーチセンター、1999年、未公表

- 42 OH-PAM (動物・植物・土壌代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 43 PCA (植物・土壌代謝物) のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 44 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton Inc. (米国)、1996 年、未公表
- 45 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Corning Hazleton Inc. (米国)、1996 年、未公表
- 46 モルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 47 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 48 ラットを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験-骨髄の病理組織学的追加検査 : (株) 三菱化学安全科学研究所、2001 年、未公表
- 49 マウスを用いた混餌法による亜急性経口毒性試験 : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999 年、未公表
- 50 イヌを用いたカプセル投与方法による亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
- 51 イヌを用いたカプセル投与方法による亜急性経口毒性試験 (追加) (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 52 ラットを用いた 13 週間混餌投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003 年、未公表
- 53 トルフェンピラド、PT-CA (動物・植物・土壌代謝物、光分解物) および OH-PT (動物・植物代謝物) のラットにおける 4 週間混餌投与による毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、2001 年、未公表
- 54 イヌを用いたカプセル投与方法による慢性経口毒性試験 (GLP 対応) : (株) ボゾリサーチセンター、1999 年、未公表
- 55 ラットを用いた混餌法による慢性毒性・発がん性併合試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 56 マウスを用いた混餌法による発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1999 年、未公表
- 57 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 58 ラットを用いた次世代免疫毒性検討試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1999 年、未公表
- 59 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、1997 年、未公表
- 60 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : (株) 三菱化学安全科学研究所、

- 1997年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（英国）、1997年、未公表
  - 62 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2000年、未公表
  - 63 哺乳類動物培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.（英国）、1997年、未公表
  - 64 マウスを用いた小核試験：大塚化学（株）、1997年、未公表
  - 65 細菌を用いた DNA 修復試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、1996年、未公表
  - 66 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 67 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2001年、未公表
  - 68 PT-CA（動物・植物・土壌代謝物、光分解物）のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：（株）新日本科学、2000年、未公表
  - 69 OH-PT（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 70 OH-PT（動物・植物代謝物）の哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、2001年、未公表
  - 71 OH-PT（動物・植物代謝物）のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：（株）新日本科学、2000年、未公表
  - 72 T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 73 T-AM（植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 74 CA-T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 75 OH-T-CA（動物・植物代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 76 OH-PAM（動物・植物・土壌代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（株）ボゾリサーチセンター、1999年、未公表
  - 77 PCA（植物・土壌代謝物）の細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：（社）日本油料検定協会総合分析センター、1988年、未公表
  - 78 ラットを用いた混餌投与による 2 週間亜急性経口毒性試験－ミトコンドリアの機能および形態に及ぼす影響－：三菱東京製薬（株）、2001年、未公表
  - 79 動物細胞ミトコンドリア系を用いた *in vitro* 呼吸阻害：三菱化学（株）、2001年、未公表

- 80 ラットの肝ミトコンドリア系を用いた呼吸阻害-*in vivo* 下における定性的検討：三菱化学（株）、2001年、未公表
- 81 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003年
- 82 食品健康影響評価について（平成16年7月12日付け厚生労働省発食安第0712003号）
- 83 食品健康影響評価の結果の通知について（平成16年10月7日付け府食第1028号）
- 84 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年4月27日付け平成17年厚生労働省告示第230号）
- 85 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 86 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、平成18年8月31日改訂、一部公表
- 87 トルフェンピラドの作物残留試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 88 食品健康影響評価について（平成18年10月23日付け厚生労働省発食安第1023007号）
- 89 食品健康影響評価について（平成19年2月23日付け厚生労働省発食安第0223007号）
- 90 食品健康影響評価の結果の通知について（平成19年5月31日付け府食第546号）
- 91 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成19年12月12日付け厚生労働省告示第411号）
- 92 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、平成21年12月22日改訂、一部公表
- 93 ラット急性神経毒性試験（GLP対応）：Charles River Laboratories、2008年、未公表
- 94 マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc（米国）、2007年、未公表
- 95 マウス *in vivo* 小核試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
- 96 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 細胞周期の解析試験（GLP対応）：Covance Laboratories Inc.（米国）、2007年、未公表
- 97 トルフェンピラドの作物残留試験成績、日本農薬株式会社、未公表
- 98 食品健康影響評価について（平成22年2月22日付け厚生労働省発食安0222第1号）
- 99 食品健康影響評価の結果の通知について（平成23年2月10日付け府食第125号）
- 100 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する

- 件（平成 24 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 345 号）
- 101 食品健康影響評価について（令和 2 年 7 月 28 日付け厚生労働省発生食 0728 第 5 号）
  - 102 農薬抄録トルフェンピラド（殺虫剤）：日本農薬株式会社、令和元年 7 月 1 日改訂、一部公表
  - 103 *In Vitro* Metabolism Study of Tolfenpyrad (GLP) : Nihon Nohyaku Co., Ltd., 2018 年、未公表
  - 104 Metabolism Study of Tolfenpyrad in Eggplant (GLP) : Nihon Nohyaku Co., Ltd., 2017 年、未公表
  - 105 A Metabolism Study with [Pyrazole-<sup>14</sup>C] and [Tolyl ring-U-<sup>14</sup>C]Tolfenpyrad in Radish (GLP) : PTRL West, Inc. (米国)、2008 年、未公表
  - 106 Metabolism Study of Tolfenpyrad in Leaf Lettuce (GLP) : Nihon Nohyaku Co., Ltd., 2017 年、未公表
  - 107 トルフェンピラドの作物残留試験成績（カリフラワー、しょくようほおずき、たまねぎ、やまのいも、らっきょう）：日本農薬株式会社、2009～2019 年、未公表
  - 108 Acute Oral Toxicity Study of PT(A)-4OH in Rats (GLP) : Bozo Research Center Inc., 2012 年、未公表
  - 109 Acute Oral Toxicity Study of PAM in Rats (GLP) : Bozo Research Center Inc., 2012 年、未公表
  - 110 Twenty-Eight-Day Repeated-Dose Oral Toxicity Study of EMCA in Rats (GLP) : Bio-Medical Research Laboratories Co., Ltd., 1991 年、未公表
  - 111 Teratogenicity Study in Rabbits Treated Orally with Tolfenpyrad (GLP) : Bozo Research Center Inc., 2014 年、未公表
  - 112 Chromosomal Aberration Test of EMCA in Cultured Chinese Hamster Cells (GLP) : Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., 1991 年、未公表
  - 113 原体のビーグル犬を用いた 4 週間亜急性経口毒性試験（予備試験）（GLP）：株式会社ボゾリサーチセンター、1997 年、未公表
  - 114 JMPR①：“Tolfenpyrad” Pesticide residues in food – 2013. Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, Evaluations 2013 Part II - Toxicological. p.459～498.(2013)
  - 115 JMPR②：“Tolfenpyrad”, Pesticide residues in food – 2013, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues,REPORT, p.319-338 (2013)
  - 116 JMPR③：“Tolfenpyrad”, Pesticide residues in food – 2013, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, EVALUATIONS, Part I ,Resiudes, p.1411-1498 (2013)
  - 117 JMPR④：“Tolfenpyrad”, Pesticide residues in food – 2016, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues,REPORT, p.411-413 (2016)

- 118 JMPR⑤ : “Tolfenpyrad”, Pesticide residues in food – 2016, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, EVALUATIONS, Part I ,Resiudes, p.2395-2403 (2016)
- 119 EPA①:Tolfenpyrad;Pesticide Tolerances. Federal Register, 79(6): 1599-1606 (2014)
- 120 EPA ② : Tolfenpyrad ; Pesticide Tolerances. Federal Register, 83(121): 29017-29023 (2018)
- 121 EPA ③ : Tolfenpyrad ; Pesticide Tolerances. Federal Register, 83(245): 65546-65551 (2018)
- 122 EPA ⑤ : Tolfenpyrad – Aggregate Human Health Risk Assessment Evaluating the First Food Uses on Multiple Commodities. (2012)
- 123 EPA ⑤ : Tolfenpyrad – Aggregate Human Health Risk Assessment of Proposed New Uses on Multiple Commodities. (2018)
- 124 EPA⑥:Tolfenpyrad – Aggregate Human Health Risk Assessment for Section 3 New Use Requests and Crop Group Tolerance Conversions. (2018)
- 125 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）