

農薬評価書

ペンフルフェン

2013年4月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②（定量的全身オートラジオグラフィー）.....	12
(3) ヤギ.....	13
(4) ニワトリ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) 水稻.....	17
(2) ばれいしょ.....	18
(3) 小麦.....	18
(4) だいず.....	20
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験①.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験②.....	23
(4) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験.....	24
(5) 土壌吸着試験①.....	25
(6) 土壌吸着試験②.....	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（緩衝液）.....	25
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	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) 後作物残留試験	26
(3) 魚介類における最大推定残留量	27
(4) 推定摂取量	27
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	28
(1) 急性毒性試験	28
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	29
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② (補足試験)	30
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	33
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	35
12. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	39
(1) ラットにおける肝臓への影響検討試験	39
(2) 4週間免疫毒性試験 (ラット)	40
(3) 雌ラット培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及びDNA合成誘導試験	40
(4) ヒト女性培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及びDNA合成誘導試験	41
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	48
・別紙3: 作物残留試験成績	49
・別紙4: 後作物残留試験成績	50
・参照	51

<審議の経緯>

- 2011年 11月 15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値設定依頼（新規：米、ばれいしょ）並びに魚介類への基準値設定依頼
- 2012年 1月 19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 0119 第7号）
- 2012年 1月 23日 関係書類の接受（参照 1～63）
- 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 26日 第19回農薬専門調査会評価第四部会
- 2013年 2月 28日 第91回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 3月 11日 第466回食品安全委員会（報告）
- 2013年 3月 12日 から4月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 4月 16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
- 2013年 4月 22日 第472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>

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

*：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>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

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

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三
西川秋佳 (座長代理)	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子
松本清司 (座長代理)	腰岡政二
泉 啓介	根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<第19回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第91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

殺菌剤「ペンフルフェン」(CAS No. 494793-67-8) について、農薬抄録、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻、ばれいしょ等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、ペンフルフェン投与による影響は主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が求められなかった。最小毒性量で認められた小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大については、発生数が少なく、病変の程度も極めて軽微であったことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 2 とすることが妥当であるとされた。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小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最小毒性量 4.0 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 200 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 2) で除した 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ペンフルフェン

英名：penflufen

3. 化学名

IUPAC

和名：2'-[(*RS*)-1,3-ジメチルブチル]-5-フルオロ-1,3-ジメチルピラゾール-4-カルボキサニリド

英名：2'-[(*RS*)-1,3-dimethylbutyl]-5-fluoro-1,3-dimethylpyrazole-4-carboxanilide

CAS (No. 494793-67-8)

和名：*N*-[2-(1,3-ジメチルブチル)フェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1*H*ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：*N*-[2-(1,3-dimethylbutyl)phenyl]-5-fluoro-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazole-4-carboxamide

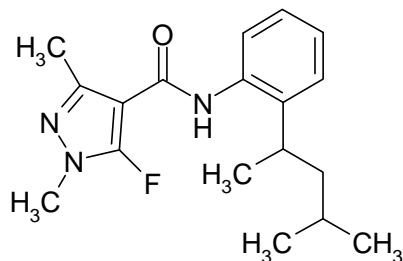
4. 分子式

$C_{18}H_{24}FN_3O$

5. 分子量

317.41

6. 構造式



7. 開発の経緯

ペンフルフェンは、バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）によって開発されたアルキルアミド系殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体 II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響

響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。今回、農薬取締法に基づく登録申請（新規：米、ばれいしょ）に伴う基準値設定及び魚介類の基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験〔II.1～4〕は、ペンフルフェンのフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]ペンフルフェン」という。）、ピラゾール環の3位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]ペンフルフェン」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）からペンフルフェンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。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①

Wistar ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe- ^{14}C]ペンフルフェンを2 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）で単回投与し、又は Wistar ラット（一群雄4匹）に、[phe- ^{14}C]ペンフルフェンを200 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）若しくは[pyr- ^{14}C]ペンフルフェンを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。（参照1、3、4）

① 吸収

a. 血中濃度推移

血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- ^{14}C]ペンフルフェン		[pyr- ^{14}C]ペンフルフェン
投与量(mg/kg 体重)	2		200
性別	雄	雌	雄
T_{\max} (hr) ^a	0.67	1.00	1.5
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$) ^a	0.74	0.75	19.2
$T_{1/2\text{elim}}$ (hr)	23.6	20.4	—
AUC(hr · $\mu\text{g/g}$)	2.5	3.6	—

—：投与48時間後に腸肝循環によると考えられる高濃度を示したことから、 $1/y^2$ 重みづけによる2-コンパートメントモデル解析を実施しなかったため算出できず。

a：測定値

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた低用量投与後48時間における尿及び胆汁中への排泄率並びに胃腸管を除く体内における残存放射能の合計から、ペンフルフェンの経口投与後48時間の吸収率は少なくとも91.2%と算出された。

② 分布

投与72時間後に血液、臓器・組織を採取して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。
臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓、赤血球及び腎臓で高かった。

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
[phe- ¹⁴ C] ペンフル フェン	2	雄	肝臓 (0.0574)、赤血球 (0.0387)、腎臓 (0.0186)、 脾臓 (0.0079)、肺 (0.0076)、心臓 (0.0071)、 筋肉 (0.0044)、副腎 (0.0043)、カーカス ¹ (0.0040)、 皮膚 (0.0031)、血漿 (0.0027)
		雌	赤血球 (0.0444)、肝臓 (0.0234)、腎臓 (0.0168)、 甲状腺 (0.0108)、肺 (0.0106)、脾臓 (0.0095)、 カーカス (0.0084)、筋肉 (0.0079)、心臓 (0.0077)、 皮膚 (0.0063)、副腎 (0.0060)、子宮 (0.0044)、 腎周囲脂肪 (0.0044)、卵巣 (0.0040)、大腿骨 (0.0032)、脳 (0.0028)、血漿 (0.0026)
	200	雄	赤血球 (6.74)、肝臓 (6.15)、腎臓 (3.14)、甲 状腺 (1.91)、肺 (1.39)、脾臓 (1.23)、カー カス (1.06)、心臓 (1.04)、副腎 (0.867)、筋肉 (0.828)、 皮膚 (0.739)、腎周囲脂肪 (0.604)、血漿 (0.600)
[pyr- ¹⁴ C] ペンフル フェン	2	雄	肝臓 (0.0442)、赤血球 (0.0369)、腎臓 (0.0173)、 甲状腺 (0.0185)、肺 (0.0067)、副腎 (0.0065)、 脾臓 (0.0065)、心臓 (0.0059)、筋肉 (0.0049)、 カーカス (0.0046)、皮膚 (0.0040)、大腿骨 (0.0031)、 血漿 (0.0028)

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]で採取された尿及び糞、並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で採取された胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 3 に示されている。

ペンフルフェンは広範に代謝分解を受け、未変化のペンフルフェンは僅かであった。主要代謝物は M25 で低用量投与群雌において尿と糞の合計で 17%TAR 認められた。多種類の代謝物 (45 種が同定された) が認められたが、個々の代謝物の生成量は少なかった。生成した代謝物に性差はなかったが、生成量については差が認められた。胆汁中の代謝物は主にグルクロン酸及びシステインの抱合体として認められた。

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

ペンフルフェンの主要代謝経路は *N*-脱メチル化と、分子内の異なる位置の水酸化であった。これらの水酸基の一部は更に酸化されケトンやカルボン酸へと変換された。ほかには、一部の水酸化体やカルボン酸体へのグルクロン酸抱合化やシステイン抱合化、二つの環間の開裂であった。

表3 尿、糞及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	採取試料 (採取時間)	ペンフル フェン	代謝物
[phe- ¹⁴ C] ペンフル フェン	2	雄	尿 (0-48hr)	ND	M21(2.55)、M25(2.18)、M27(1.80)、 M39+M40(1.73)、M05(1.26)、 M19+M20(0.95)、M43(0.86)、 M04(0.83)、M22(0.83)、 M23+M24(0.82)
			糞 (0-48hr)	0.03	M39+M40(6.23)、M27(5.48)、 M37(3.23)、M14(2.90)、M25(2.36)、 M33(1.79)、M22(1.65)、 M19+M20(1.65)、M43(1.51)、 M15(1.50)
			胆汁 (0-48hr)	ND	M32(4.94)、M36(3.95)、 M41+M42(3.88)、M35(2.71)、 M30(2.02)、M21(1.95)、 M39+M40(1.87)、M45(1.74)、 M15(1.64)、M10(1.48)
		雌	尿 (0-24hr)	ND	M25(8.67)、M06(5.90)、M04(4.30)、 M21(3.30)、M19+M20(2.08)、 M13(1.46)、M17(1.30)、M05(1.30)、 M39+M40(1.18)、M22(1.18)、 M07(1.18)
			糞 (0-48hr)	0.10	M25(7.81)、M27(5.43)、 M39+M40(2.83)、M06(2.21)、 M19+M20(2.07)、M22(1.49)、 M37(1.46)、M21(1.38)、M01(1.12)、 M43(1.05)
		200	雄	尿 (0-72hr)	ND
	糞 (0-72hr)			1.79	M39+M40(5.70)、M27(4.56)、 M25(4.25)、M21(2.79)、M14(2.49)、 M37(2.37)、M04(1.92)、M33(1.77)、 M19+M20(1.73)、M17(1.69)、 M22(1.58)

[pyr- ¹⁴ C] ペンフル フェン	2	雄	尿 (0-48hr)	0.30	M21(2.49)、M25(2.23)、 M39+M40(1.80)、M27(1.77)、 M05(1.11)、M19+M20(0.94)、 M43(0.85)、M22(0.80)、 M11+M12(0.78)、M37(0.73)
			糞 (0-24hr)	0.67	M39+M40(5.60)、M27(4.44)、 M37(2.72)、M14(2.61)、M25(2.58)、 M21(1.96)、M19+M20(1.72)、 M22(1.67)、M33(1.64)、 M11+M12(1.60)

ND：検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に尿、24、48 及び 72 時間後に糞を採取して排泄が検討された。

投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

単回経口投与したペンフルフェンの主要排泄経路は雄では用量及び標識体にかかわらず糞中であったが、雌では尿、糞で同程度であった。投与放射能は 72 時間後までに約 90%TAR 以上が排泄された。

表 4 投与後 72 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン		[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン
	2		2
投与量 (mg/kg 体重)	200		2
性別	雄	雌	雄
尿	27.9	47.3	27.6
糞	66.8	46.0	66.6
胃腸管	0.074	0.189	0.066
胃腸管以外の体内	0.320	0.396	0.334
合計	95.1	93.9	94.6

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 4 匹）に、[phe-¹⁴C]ペンフルフェンを低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 24 及び 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

主要排泄経路は胆汁中で、48 時間後までに胆汁中に 65～70%TAR が排泄された。（参照 1、3）

表 5 投与後 24 及び 48 時間の胆汁、尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

投与後時間	24	48
尿	19.0	21.0
糞	4.44	5.21
胆汁	65.0	69.9
排泄物合計	88.4	96.1
胃腸管	/	0.729
胃腸管以外の体内		0.331
体内合計		1.06
合計		97.2

/ : 分析が実施されていない

(2) ラット② (定量的全身オートラジオグラフィー)

Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) に [phe-¹⁴C] ペンフルフェン又は [pyr-¹⁴C] ペンフルフェンを 5 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、定量的全身オートラジオグラフィーが実施された。(参照 1、5、6)

① 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

雌雄とも、T_{max} 付近では肝臓及び腎臓で残留放射能濃度が高かったが、経時的に減少した。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	投与 1 時間後 (T _{max} 付近)	投与 168 時間後
[phe- ¹⁴ C] ペンフル フェン	雄	肝臓 (4.54)、腎髄質 (3.73)、腎皮質 (1.95)、副腎 (1.19)、心筋 (1.04)、血液 (0.988)	血液 (0.040)、肝臓(0.036)、腎髄質(0.023)、副腎(0.014)、腎皮質(0.013)
	雌	肝臓 (4.62)、腎髄質 (3.48)、副腎 (3.06)、褐色脂肪 (2.98)、腎皮質 (2.46)、心筋 (1.93)、膵臓 (1.74)、唾液腺 (1.69)、甲状腺 (1.54)、ハーダー腺 (1.48)、卵巣 (1.44)、脳下垂体 (1.43)、子宮 (1.38)、血液 (1.32)	血液 (0.053)、肝臓(0.030)、腎髄質(0.024)、副腎(0.019)、骨格筋(0.014)
[pyr- ¹⁴ C] ペンフル フェン	雄	肝臓 (6.30)、腎髄質 (4.41)、腎皮質 (2.33)、副腎 (1.83)、ハーダー腺 (1.26)、心筋 (1.24)、血液 (1.17)	血液 (0.053)、肝臓(0.048)、腎髄質(0.029)、腎皮質(0.020)、肺(0.018)、副腎(0.018)
	雌	肝臓 (7.50)、腎髄質 (6.09)、ハーダー腺 (3.76)、褐色脂肪 (3.72)、副腎 (3.65)、腎皮質 (3.60)、心筋 (2.57)、膵臓 (2.38)、唾液腺 (2.25)、甲状腺 (2.06)、脳下垂体 (1.82)、卵巣 (1.78)、血液 (1.71)	血液 (0.068)、肺(0.034)、肝臓(0.030)、腎髄質(0.029)、副腎(0.024)

② 尿、糞及び呼気中排泄

投与後 168 時間以内に、雄では 65～68%TAR が糞中に、33～34%TAR が尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であつた。雌では尿及び糞中排泄率は同程度 (57～61%TAR 及び 41～61%TAR) であつた。ペンフルフェンは投与後 72 時間で 95%以上が排泄された。呼気への排泄は雌雄とも 0.07%TAR 以下であつた。

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (各 1 匹) に[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は[pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを低用量で 1 日 1 回 (朝の搾乳後) 5 日間反復強制経口投与し、乳汁、尿及び糞を経時的に採取し、最終投与 24 時間後に臓器及び組織を採取して、体内運命試験が実施された。

投与開始後 120 時間にペンフルフェンは 60～72%TAR が糞中に排泄され、11～16%TAR が尿中に排泄された。

投与開始後 120 時間における乳汁及び可食部各組織中における残留濃度及び主要代謝物は表 7 に示されている。

両標識体とも 10%TRR を超えて認められた代謝物は、M21、M21 のグルクロン酸抱合体である M66、M04、M40 及び M40 の異性体である M33 であつた。

未変化のペンフルフェンは脂肪中に **19～43%TRR** 認められたほか、肝臓及び筋肉に僅かに認められた。

乳汁中濃度は日周変化を示し、投与 **24** 時間後には投与 **8** 時間後より減少したことから、ペンフルフェン及び代謝物は乳汁中に蓄積しないと推察された。(参照 **1、7、8**)

表 7 乳汁及び可食部各組織中における残留濃度及び主要代謝物

標識体		[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン					
試料		肝臓	腎臓	筋肉*	脂肪*	乳汁 (午前)	乳汁 (午後)
総残留放射能	µg/g	0.297	0.126	0.012	0.018	0.033	0.085
	%TAR	0.067	0.005	0.036	0.021	0.203	
ペンフルフェン	µg/g	0.004	ND	ND	0.003	ND	ND
	%TRR	1.4	ND	ND	19.0	ND	ND
M04	µg/g	0.007	0.020	a	0.001	b	b
	%TRR	2.3	16.1	2.1	5.1	ND	ND
M21	µg/g	0.006	0.005	0.002	0.001	0.004	0.014
	%TRR	2.1	3.8	15.3	7.3	13.6	16.2
M33	µg/g	0.004	ND	a	ND	0.003	0.007
	%TRR	1.4	ND	1.0	ND	10.3	8.1
M40	µg/g	0.005	0.003	a	ND	0.008	0.016
	%TRR	1.7	2.6	3.3	ND	24.1	18.6
M66	µg/g	0.044	0.017	0.001	0.002	0.001	0.002
	%TRR	14.9	13.3	5.2	10.2	2.5	2.6
標識体		[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン					
試料		肝臓	腎臓	筋肉*	脂肪*	乳汁 (午前)	乳汁 (午後)
総残留放射能	µg/g	0.319	0.084	0.009	0.013	0.037	0.062
	%TAR	0.062	0.003	0.027	0.016	0.104	
ペンフルフェン	µg/g	ND	ND	a	0.006	ND	0.001
	%TRR	ND	ND	1.0	43.0	ND	1.1
M04	µg/g	0.003	0.015	a	ND	b	b
	%TRR	1.0	17.6	1.6	ND	ND	ND
M21	µg/g	0.004	0.005	0.002	0.002	0.003	0.009
	%TRR	1.2	5.7	18.3	13.9	8.3	14.2
M33	µg/g	0.011	ND	ND	ND	0.002	0.005
	%TRR	3.5	ND	ND	ND	6.1	7.9
M40	µg/g	0.020	0.003	a	ND	0.008	0.011
	%TRR	6.2	3.1	5.4	ND	21.4	17.5
M66	µg/g	0.033	0.009	a	0.002	0.001	0.001
	%TRR	10.3	10.3	2.3	15.1	2.6	1.4

* : 筋肉及び脂肪量はそれぞれ体重の 30%及び 12%として算出

ND : 検出されず

a : 0.001 µg/g 未満

b : 0.01 µg/g 未満

(4) ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン、各 6 羽) に [phe-¹⁴C]ペンフルフェンを 2.05 mg/kg 体重又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 1.94 mg/kg 体重で 1 日 1 回 (午前) 14 日間反復強制経口投与し、卵及び排泄物を経時的に採取し、最終投与 6 時間後に臓器及

び組織を採取して、体内運命試験が実施された。

最終投与後 6 時間における各組織及び卵中における残留濃度及び主要代謝物は表 8 に示されている。

両標識体とも最終投与後 6 時間に 92～95%TAR が排泄物中に認められた。卵への移行は 0.11～0.14%TAR (約 0.1 µg/g 以下) であった。

10%TRR を超えて認められた代謝物は、[phe-¹⁴C]標識体投与群の筋肉中での M38 (0.005 µg/g) のみであったが、そのアグリコンである M23 も比較的多く認められた。未変化のペンフルフェンは脂肪及び卵中にも認められた。(参照 1、9、10)

表 8 各組織及び卵中における残留濃度及び主要代謝物

標識体	試料	総残留放射能		ペンフルフェン (%TRR)	代謝物 (%TRR)
		(µg/g)	(%TAR)		
[phe- ¹⁴ C] ペンフルフェン	肝臓	0.619	0.058	ND	M38(7.1)、M66(4.7)、M23(3.3)
	腎臓	0.401	0.010	／	／
	卵巣及び卵管内の卵	0.194	0.015	／	／
	筋肉*	0.045	0.063	ND	M38(10.1)、M23(8.4)、M66(5.7)、M21(4.8)、M28(3.8)
	皮膚*	0.108	0.015	／	／
	脂肪*	0.098	0.046	77.9	M02(1.5)
	卵(全期間含量)	0.102	0.139	11.7	M02(9.0)、M68(7.8) ^a 、M21(6.1)、M03(5.8)、M23(5.3)
[pyr- ¹⁴ C] ペンフルフェン	肝臓	0.636	0.059	ND	M38(8.1)、M66(7.3)、M23(4.8)
	腎臓	0.378	0.010	／	／
	卵巣及び卵管内の卵	0.160	0.017	／	／
	筋肉*	0.047	0.072	ND	M49 及び M50(7.2)、M38(7.1)、M23(7.0)、M48(4.9)、M66(3.7)、M21(3.7)
	皮膚*	0.138	0.020	／	／
	脂肪*	0.103	0.046	74.3	M02(5.8)
	卵(全期間含量)	0.069	0.112	4.6	M21(6.6)、M23(5.8)、M02(4.9)、M38(4.2)、M69(3.6)

*：筋肉、脂肪及び皮膚の重量はそれぞれ体重の 40%、12%及び 4%として算出

／：分析が実施されていない

ND：検出限界未満

a：異性体の合計

ヤギ及びニワトリで認められた代謝物は抱合体も含め全てラットと共通であり、主要代謝経路はラットとほぼ同様と推定された。

2. 植物体内運命試験

(1) 水稲

3～4 葉期に移植した水稲（品種：日本晴）に、[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 500～520 g ai/ha の用量（実施用量の 2.5～2.6 倍相当）で、移植時に植穴処理し、処理 108 日後に成熟した稲試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

水稲中の残留放射能分布は表 9 に示されている。

残留放射能は稲わらで多く（12～13 mg/kg）、玄米で少なかった（0.017～0.023 mg/kg）。玄米及びもみ殻の主要成分はペンフルフェン（それぞれ 0.005 mg/kg 及び 0.077～0.115 mg/kg）及び M02（それぞれ 0.004～0.005 mg/kg 及び 0.091～0.095 mg/kg）であったが、稲わらでは多くの代謝物が少量ずつ生成し、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。また、[pyr-¹⁴C]標識体処理の稲わらで M47、M50、M52 が認められ、稲わらではフェニル環とピラゾール環の結合部位における開裂が起こることが示唆された。

ペンフルフェンの水稲における主要代謝経路はフッ素原子のグルタチオン置換抱合化とグルタチオンの更なる代謝によるスルホン酸体等への変換及びアルキル側鎖の水酸化であった。（参照 1、11、12）

表 9 水稲における残留放射能分布

標識化合物	試料	残留放射能(mg/kg)			抽出液中の同定化合物	
		総残留	抽出液	抽出残渣	ペンフルフェン (mg/kg) (%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe- ¹⁴ C] ペンフルフェン	稲わら	12.1	11.5	0.592	0.404 (3.3)	M56(6.1)、M53(5.8)、 M57(5.0)、M55+M59(3.9)、 M54(3.8)、M02(3.1)、 M58(2.1)
	もみ殻	0.294	0.260	0.034	0.077 (26.4)	M02(31.0)、M53(4.2)、 M57(3.6)、M54(3.5)、 M55+M59(3.4)
	玄米	0.017	0.010	0.007	0.005 (31.3)	M02(22.9)
[pyr- ¹⁴ C] ペンフルフェン	稲わら	13.3	12.7	0.577	0.386 (2.9)	M53(5.8)、M56(5.7)、 M57(5.4)、M54(4.1)、 M55+M59(4.0)、M02(2.8)、 M58(2.6)、M47(0.4)、 M50(0.2)、M52(0.2)
	もみ殻	0.418	0.373	0.046	0.115 (27.5)	M02(22.7)、M53(8.0)、 M54(7.4)、M57(3.7)
	玄米	0.023	0.016	0.008	0.005 (20.0)	M02(20.1)、M53(7.0)

(2) ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Clivia）に、[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は[pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 166～190 g ai/kg の用量で種いも処理、又は 530～544 g ai/ha の用量で植溝中の種いもへ散布処理し、処理 140 日後に成熟期の塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょ塊茎における残留放射能濃度は表 10 に示されている。

標識部位や処理方法の違いにかかわらず、代謝プロファイルは類似していた。塊茎から 74～81%TRR の放射能が抽出され、抽出液における主要残留放射能はペンフルフェンであった。同定された代謝物は合計で 42.2～52.1%TRR (0.007～0.060 mg/kg) であり、主要代謝物は M02 (0.002～0.008 mg/kg、5.7～12.0%TRR) であった。その他の代謝物は抱合体であった。（参照 1、13、14）

表 10 ばれいしょ塊茎における残留放射能濃度

標識化合物	処理区	残留放射能(mg/kg)			抽出液中の同定化合物	
		総残留	抽出液	抽出残渣	ペンフルフェン(mg/kg)(%TRR)	代謝物(%TRR)
[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン	種いも処理	0.015	0.011	0.004	0.003(21.5)	M02(12.0)、M60(6.4)、M63(3.6)、M62(3.2)
	植溝中散布	0.110	0.088	0.022	0.021(18.9)	M60(9.8)、M02(5.7)、M62(3.4)、M61(2.2)、M63(2.1)
[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン	種いも処理	0.079	0.065	0.015	0.016(20.1)	M02(9.9)、M60(9.1)、M63(5.2)、M61(5.1)、M62(2.6)
	植溝中散布	0.127	0.097	0.030	0.036(28.2)	M02(6.6)、M60(6.0)、M63(3.3)、M62(1.8)、M61(1.3)

(3) 小麦

小麦（品種：Thasos）に、[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は[pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 10～12 g ai/ha 又は 117～120 g ai/ha の用量で小麦種子に塗沫処理し、茎葉伸長初期（処理 52 日後）に採取した茎葉、乳熟後期（処理 91 日後）に採取した茎葉を室温で 4 日乾燥した干し草並びに成熟期（処理 109 日後）に採取したわら（含もみ殻）及び穀粒を試料として植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 11 に、1 倍量区の小麦抽出液中における主要代謝物は表 12 に示されている。

穀粒中の残留放射能はごく僅か（0.01 mg/kg 未満）であった。茎葉、干し草及びわら中にはペンフルフェンはほとんど残留せず、10%TRR を超えた代謝物は M62、M63 及び M64 であった。（参照 1、15、16）

表 11 小麦試料における残留放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン				[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン			
試料		茎葉	干し草	わら	穀粒	茎葉	干し草	わら	穀粒
処理区		1 倍量区							
抽出液	mg/kg	0.027	0.067	0.145	0.001	0.029	0.069	0.158	0.002
	%TRR	89.3	86.8	82.8	65.3	92.2	85.7	85.4	71.9
抽出残渣	mg/kg	0.003	0.010	0.030	<0.001	0.002	0.011	0.027	0.001
	%TRR	10.7	13.2	17.2	34.7	7.8	14.3	14.6	28.1
総残留量	mg/kg	0.030	0.077	0.175	0.001	0.031	0.080	0.186	0.003
	%TRR	100	100	100	100	100	100	100	100
処理区		10 倍量区							
抽出液	mg/kg	0.264	0.584	1.35	0.006	0.270	0.437	1.61	0.006
	%TRR	91.9	90.5	89.8	77.4	92.7	91.3	88.8	69.5
抽出残渣	mg/kg	0.023	0.061	0.153	0.002	0.021	0.042	0.203	0.003
	%TRR	8.1	9.5	10.2	22.6	7.3	8.7	11.2	30.5
総残留量	mg/kg	0.287	0.646	1.50	0.008	0.291	0.479	1.81	0.009
	%TRR	100	100	100	100	100	100	100	100

表 12 1 倍量区の小麦抽出液中における主要代謝物

標識体		[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン			[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	わら	茎葉	干し草	わら
ペンフルフェン	mg/kg	ND	0.001	ND	0.000	0.001	ND
	%TRR	ND	1.4	ND	1.3	1.3	ND
M02	mg/kg	ND	0.002	0.005	ND	0.003	0.010
	%TRR	ND	2.0	2.6	ND	3.9	5.2
M47	mg/kg	ND	ND	ND	ND	0.002	0.004
	%TRR	ND	ND	ND	ND	2.8	1.9
M57	mg/kg	0.001	ND	0.010	0.001	0.002	0.004
	%TRR	3.5	ND	5.9	2.5	2.0	1.9
M59	mg/kg	0.002	0.004	0.004	0.002	0.003	0.010
	%TRR	6.7	5.2	2.4	5.4	4.1	5.5
M62	mg/kg	0.003	0.007	0.015	0.003	0.006	0.019
	%TRR	8.6	9.5	8.3	8.9	7.9	10.1
M63	mg/kg	0.006	0.021	0.037	0.011	0.028	0.049
	%TRR	20.2	27.7	21.1	35.3	34.5	26.4
M64	mg/kg	0.006	0.012	0.016	0.005	0.008	0.026
	%TRR	19.5	15.4	9.2	16.7	10.4	13.8

ND：検出されず

ペンフルフェンのばれいしょ及び小麦における主要代謝経路は、①アルキル側鎖 3 位又は 4 位の水酸化に続くグルコース抱合化及びグルコースへのマロン酸抱合化、②フッ素原子のグルタチオン置換による抱合体の生成とグルタチオン基の更なる酸化並びに③アミド結合の加水分解であった。

(4) だいず

だいず（品種：Merlin）に、[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は[pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 5.8～5.9 g ai/ha の用量で種子に塗沫処理、又は 51～52 g ai/ha の用量で播種後だいず近傍に土壌処理し、側枝形成期（処理 29～30 日後）に採取した茎葉、さやの 20%成熟期（処理 63～64 日後）に採取した植物体を室温で 4 日間乾燥した干し草及び成熟期（処理 110～116 日後）に採取した種実を試料として植物体内運命試験が実施された。

だいず試料における残留放射能分布は表 13 に、だいず抽出液中における主要代謝物は表 14 に示されている。

可食部である種実への移行は僅かであった。ペンフルフェンは広範に代謝され、数種の代謝物が生成した。10%TRR 以上認められた代謝物は M65 及び M52 で、それぞれ種実で 23～77%TRR 及び 65%TRR 以下認められた。

ペンフルフェンのだいずにおける主要代謝経路は、①フッ素原子のホモグルタチオン置換抱合化及びホモグルタチオンの更なる代謝、②アルキル側鎖 3 位の水酸化とそれに続くグルコース抱合化及びグルコースへのマロン酸抱合化、③アミド結合の加水分解及び N 脱メチル化並びにメチル基のカルボキシル基への酸化であった。（参照 1、17、18）

表 13 だいず試料における残留放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン			[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	種実	茎葉	干し草	種実
処理区		1 倍量区					
抽出液	mg/kg	0.165	0.020	NA	0.192	0.026	NA
	%TRR	93.8	86.4	NA	95.2	85.5	NA
抽出残渣	mg/kg	0.011	0.003	NA	0.010	0.004	NA
	%TRR	6.2	13.6	NA	4.8	14.5	NA
総残留量	mg/kg	0.175	0.023	0.002	0.202	0.031	0.004
	%TRR	100	100	100	100	100	100
処理区		10 倍量区					
抽出液	mg/kg	NA	NA	0.010	NA	NA	0.022
	%TRR	NA	NA	87.8	NA	NA	88.2
抽出残渣	mg/kg	NA	NA	0.001	NA	NA	0.003
	%TRR	NA	NA	12.2	NA	NA	11.8
総残留量	mg/kg	0.398	0.258	0.011	0.498	0.249	0.025
	%TRR	100	100	100	100	100	100

NA：分析を実施せず

表 14 だいず抽出液*中における主要代謝物

標識体		[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン			[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン		
試料		茎葉	干し草	種実	茎葉	干し草	種実
ペンフルフェン	mg/kg	0.003	0.006	ND	0.004	ND	ND
	%TRR	2.0	24.1	ND	2.1	ND	ND
M52	mg/kg	ND	ND	ND	ND	ND	0.016
	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	65.1
M57	mg/kg	0.004	ND	ND	0.008	ND	ND
	%TRR	2.2	ND	ND	3.7	ND	ND
M61	mg/kg	0.023	ND	ND	0.020	ND	ND
	%TRR	13.2	ND	ND	10.0	ND	ND
M63	mg/kg	0.006	0.009	ND	0.012	0.011	ND
	%TRR	3.4	38.4	ND	5.8	36.8	ND
M65	mg/kg	0.104	0.005	0.009	0.114	0.014	0.006
	%TRR	59.3	21.4	77.3	56.5	45.9	22.5

*：茎葉及び干し草は1倍量処理区、種実は10倍量処理区より得られた抽出液

ND：検出されず

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（イタリア）に[phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は[pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを0.16～0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、約 3.5 cm の湛水状態、好氣的条件

下、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所で 185 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。
 湛水土壌における放射能分布は表 15 に示されている。

ペンフルフェンの湛水条件下での減衰は緩慢で処理 185 日後における未変化のペンフルフェンの残存率は 71~72%TAR であった。

推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 1、19)

表 15 湛水土壌における放射能分布 (%TAR)

処理後日数 (日)		0	3	7	14	35	62	100	185	
[phe- ¹⁴ C] ペンフル フェン	ペンフル フェン	水層	19.6	30.5	23.4	17.0	10.1	7.8	5.8	3.3
		土壌	73.5	62.1	69.4	72.5	77.7	72.8	73.8	69.0
	総可溶性 放射能	水層	22.0	30.9	23.8	17.3	10.4	8.9	6.8	5.7
		土壌	73.8	62.1	69.8	72.6	77.8	72.7	74.4	69.7
	結合性 残留物	土壌	1.6	3.9	5.7	7.6	1.3	15.7	16.5	21.3
	¹⁴ CO ₂		NA	0.1	0.1	0.2	0.3	0.6	0.7	1.1
	その他の揮発性物 質		NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.1	0.1
総放射能収支		97.4	97.0	99.4	97.7	99.8	97.9	98.5	97.9	
[pyr- ¹⁴ C] ペンフル フェン	ペンフル フェン	水層	16.8	30.5	20.2	17.3	11.5	7.5	6.1	3.1
		土壌	75.5	65.1	73.5	74.8	76.8	73.5	73.1	67.5
	総可溶性 放射能	水層	18.4	31.0	20.6	17.8	11.9	8.5	7.3	6.2
		土壌	75.8	65.1	73.9	74.9	79.0	74.2	75.7	68.6
	結合性 残留物	土壌	1.7	3.6	5.5	7.0	11.1	13.6	15.5	20.8
	¹⁴ CO ₂		NA	<0.1	0.1	0.1	0.2	0.3	0.3	0.4
	その他の揮発性物 質		NA	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
総放射能収支		95.9	99.8	100	99.8	102	96.5	99.8	96.0	

NA：該当なし

(2) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土、壤土 (2 種) 及びシルト質壤土 (全てドイツ) の 4 種の土壌に [phe-¹⁴C] ペンフルフェンを 0.67 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 54% に調整し、好氣的条件下、 $19.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$ の暗所で 120 日間インキュベートして土壌中運命試験が実施された。

ペンフルフェンは好氣的土壌中において緩やかに減衰し、処理 120 日後における未変化のペンフルフェンの残存率は 49.4~70.6%TAR であった。分解物は M02 が処理 120 日後に 7.0~14.9%TAR 検出された。非抽出性結合残留物はいずれの土壌においても経時的に増加し、処理 120 日後に 11.4~19.3%TAR 認められた。

ペンフルフェンの好氣的条件下 4 種土壤における FOMC²キネティクスモデルによる推定半減期は 120～459 日と算出された。

塩化カルシウム抽出物中の濃度と土壤抽出物における濃度から、脱着係数が算出され、処理 0 日後における有機炭素含有率により補正した脱着係数 **Koc(des)** は 339～426、処理 120 日後における同係数 **Koc(des)** は 809～1,130 であった。
(参照 1、20)

(3) 好氣的土壤中運命試験②

シルト質壤土（米国）及び砂壤土（米国）に [phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 0.11 mg/kg 乾土となるように処理し、好氣的条件下、25±1℃の暗所で 365 日間インキュベートして土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における代謝分解物分布は表 16 に示されている。

標識体や土壤の違いにかかわらず、好氣的条件下でペンフルフェンは経時的に減衰し、処理 365 日後に検出されたペンフルフェンは 40～56%**TAR** であった。分解物として M02 及び M51 が認められ、それぞれ最大値はシルト質壤土における処理 365 日後の 17.0%**TAR**、シルト質壤土における処理 273 日後の 11.5%**TAR** であった。

推定半減期はシルト質壤土で 249 日、砂壤土で 432 日と算出された。(参照 1、21)

² FOMC モデル : First Order Multi Compartment Model : 二相反応モデル

表 16 好氣的土壤における代謝分解物分布 (%TAR)

土壤		シルト質壤土				砂壤土				
処理後日数 (日)		90	180	273	365	90	180	271	365	
[phe- ¹⁴ C]ペンフルフェン	抽出物	ペンフルフェン	72.7	58.6	36.5	43.2	88.1	71.0	62.8	54.3
		M02	9.7	14.6	16.0	14.5	3.5	6.6	9.7	9.4
		M51	3.0	6.2	11.5	9.1	0.0	0.0	0.0	1.9
		未同定	3.5	2.9	2.5	3.6	1.0	2.2	0.3	3.6
		合計	88.9	82.3	66.6	70.5	92.7	79.8	72.9	69.1
	¹⁴ CO ₂		2.5	4.8	8.1	9.8	1.6	6.0	6.8	8.1
	結合性残留		10.7	16.8	23.2	23.9	8.2	15.9	17.5	21.3
	総残留放射能		102	104	97.9	104	102	102	97.2	98.6
[pyr- ¹⁴ C]ペンフルフェン	抽出物	ペンフルフェン	67.8	57.5	47.0	40.3	86.4	72.7	64.3	55.9
		M02	12.0	15.6	15.5	17.0	4.0	6.2	9.3	8.9
		M51	3.9	6.2	8.1	10.2	0.0	0.0	0.0	1.6
		未同定	3.1	2.6	3.0	3.9	0.0	2.3	3.2	2.9
		合計	86.8	81.9	73.6	71.5	90.3	81.2	76.8	69.2
	¹⁴ CO ₂		1.5	3.7	5.1	7.9	1.5	3.9	5.1	7.6
	結合性残留		12.7	17.4	20.2	25.8	6.9	15.1	15.6	17.6
	総残留放射能		101	103	98.9	105	98.7	100	97.5	94.5

好氣的土壤におけるペンフルフェンの主要分解経路は *n*-ブチル側鎖の 3 位の水酸化であった。シルト質壤土では更に酸化が進み M51 が生成した。

(4) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

シルト質壤土 (ドイツ) に [phe-¹⁴C]ペンフルフェン又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 0.667~0.695 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を最大容水量の約 55% に調整し、好氣的条件下約 20°C の暗所で 30 日間インキュベートした後湛水 (水深約 3cm) し、嫌氣的条件下、約 20°C の暗所で 184 日間インキュベートして嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

総残留放射能の回収率は 92.5~98.5% TAR であった。好氣的条件下において M02 が 6% TAR まで増加したが、嫌氣的条件移行後は増加しなかった。抽出された放射能の大部分は未変化のペンフルフェンであった。ペンフルフェンは嫌氣的条件開始 184 日後に約 70% TAR に減少し、15% 程度が非抽出性結合残留へと緩やかに変化した。

推定半減期は 1 年以上と算出された。(参照 1、22)

(5) 土壤吸着試験①

[phe-¹⁴C]ペンフルフェンを用いて、5種類の土壤 [砂壤土 (ドイツ)、シルト質壤土 (ドイツ)、壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (米国)、埴壤土 (米国)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 2.71~6.10、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 210~410 であった。(参照 1、23)

(6) 土壤吸着試験②

ペンフルフェンを用いて、1種類の土壤 [黒ボク土 (茨城)] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 15.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 334 であった。(参照 1、24)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH4 (酢酸緩衝液)、pH7 (トリス塩酸緩衝液) 及び pH9 (ホウ酸緩衝液) の各種滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C]ペンフルフェンを 1 mg/L となるように添加した後、 $50 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 密封条件下、暗所で 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

ペンフルフェンは、3種全ての pH において安定で、7 日後に、pH4 で 101%TAR、pH7 で 102%TAR、pH9 で 97.5%TAR 認められた。

ペンフルフェンの減衰経路の推定及び速度論的解析はできなかった。(参照 1、25)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C]ペンフルフェンを 0.961 mg/L 又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 0.883 mg/L となるように添加した後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で 6 日間キセノンランプ (光強度: $1,090 \text{ W/m}^2$ 、波長範囲: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

ペンフルフェンは照射 6 日後に 71~84%TAR まで減少した。一方、暗所対照中では、分解はほとんどみられなかった。¹⁴CO₂ は光照射区で 6 日間に 0.2~2.0%TAR 検出された。

ペンフルフェンの pH7 緩衝液中での推定半減期は 17.3 日、北緯 35° (東京)、5 月の自然太陽光下における推定半減期は 164 日と算出された。(参照 1、26)

(3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌河川水 (pH7.8、ドイツ) に [phe-¹⁴C]ペンフルフェンを 1.03 mg/L 又は [pyr-¹⁴C]ペンフルフェンを 0.954 mg/L となるように添加した後、 25°C で 70 時

間キセノンランプ（光強度：1,064～1,078 W/m²、波長範囲：300～800 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

ペンフルフェンは経時的に分解され、照射 70 時間後に 57.6～62.5%TAR に減少した。[phe-¹⁴C]標識体処理区からは 5%TAR を上回る分解物は認められなかった。[pyr-¹⁴C]標識体処理区からは M47（6.8%TAR）及び M46（9.7%TAR）の 2 種の分解物が認められた。暗所対照試料中では、分解は起こらなかった。

ペンフルフェンの自然水中での推定半減期は 3.50～4.46 日、北緯 35°（東京）、5 月の自然太陽光下における半減期は 32.7～41.4 日と算出された。（参照 1、27）

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）、沖積・埴壤土（千葉）及び沖積・壤土（高知）を用いて、ペンフルフェン及び分解物 M02 を分析対象化合物とした土壌残留試験（圃場）が実施された。推定半減期は表 17 に示されている。（参照 1、28）

表 17 土壌残留試験成績

圃場	濃度 (g ai/ha)	土壌	推定半減期（日）	
			ペンフルフェン	ペンフルフェン+M02
水田	200 ^G	火山灰・壤土	2	2
		沖積・埴壤土	2	2
畑地	360 ^{SC}	火山灰・壤土	124	124
		沖積・壤土	27	27

G：粒剤、SC：フロアブル剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻及びばれいしょを用い、ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象化合物とした作物残留試験が国内で実施された。

結果は別紙 3 に示されている。ペンフルフェンは、可食部においては全て定量限界未満であった。また、水稻（稲わら）においては、最大 0.17 mg/kg 認められた。代謝物 M02 については全て定量限界未満であった。（参照 1、29）

(2) 後作物残留試験

ペンフルフェンを 375 g ai/ha の用量で土壌表面に 1 回散布処理し、14 日後及び 28 日後にかぶ及びほうれんそうを播種して栽培し、84 日後（土壌処理後日数は 98 及び 112 日）に収穫して、ペンフルフェン及び代謝物 M02 を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

ペンフルフェン及び代謝物 M02 の後作物への残留量はいずれも定量限界未満

であった。(参照 1、30)

(3) 魚介類における最大推定残留量

ペンフルフェンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度(水産 PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

ペンフルフェンの水産 PEC は 0.157 µg/L、BCF は 132 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.104 mg/kg であった。(参照 2)

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、ペンフルフェンを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、ペンフルフェンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の推定残留値を示し、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。(参照 1、2、64、65、66)

表 18 食品中より摂取されるペンフルフェンの推定摂取量

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3kg)		小児(1~6歳) (体重：15.8kg)		妊婦 (体重：55.6kg)		高齢者(65歳以上) (体重：54.2kg)	
		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)
魚介類	0.104	94.1	9.79	42.8	4.45	94.1	9.79	94.1	9.79
合計			9.79		4.45		9.79		9.79

- ・妊婦及び高齢者の魚介類の ff は国民平均の ff を用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたペンフルフェンの推定摂取量 (µg/人/日)
- ・水稲及びばれいしょ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。

7. 一般薬理試験

ペンフルフェンのラット、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 19 に示されている。(参照 1、31)

表 19 一般薬理試験

試験項目	動物種	動物数 (匹/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	一般状態及び行動 [Irwin 法]	ICR マウス	雌雄 4	0、51.2、128、 320、800、 2,000 (経口)	2,000	—	作用なし
	電撃痙攣	ICR マウス	雄 6	0、500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	作用なし
腎機能	尿及び電解質排泄	SD ラット	雄 6	0、500、1,000、 2,000 (経口)	2,000	—	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸数・ 血圧・心拍 数・心電図 及び頸動脈 血流量	NZW ウサギ	雄 3	0、1,000、 2,000 (十二指腸 内) a)	2,000	—	作用なし

注) 溶媒: MC/Tween80 = 0.5(w/v)%メチルセルロース・0.4(w/v)%Tween80 含有蒸留水

—: 最小作用量は設定できなかった。

a): ペントバルビタール麻酔下で実施

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ペンフルフェン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 20 に示されている。(参照 1、32~34)

表 20 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌 3 匹	/		症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛、運動性低下、緩徐呼吸、呼吸困難、鼻部赤色付着物、跛行、呼吸音、高足歩行(high-legged gait)、よろめき歩行、直腸温の低下 死亡例なし
		>2.02	>2.02	

a : 2% CremophorEL 水溶液に懸濁 b : 4 時間鼻部暴露

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた単回強制経口 (原体 : 0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。100 mg/kg 体重以上投与群の雌で運動量低下等が認められたので、雌のみ 0、25 及び 50 mg/kg 体重の用量で追加試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。神経組織に病理組織学的な異常所見は認められなかった。

本試験において 500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上投与群の雌で運動量低下等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重、雌で 50 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 1、35)

表 21 急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重以上	・着色尿 [§] ・運動量及び移動運動量の低下	・着色尿 [§] ・後肢硬直 [§] 、運動失調 [§] 、運動性の低下 [§] 、流涙 [§] ・体温低下
100 mg/kg 体重以上	100 mg/kg 体重以下 毒性所見なし	・運動量及び移動運動量の低下
50 mg/kg 体重以下		毒性所見なし

§ : 有意差検定は実施されていないが投与の影響と判断した

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及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して一過性の軽微な刺激性が認められ、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 1、36、37)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、1 回目惹起で 5/20 匹、2 回目惹起で 2/20 匹に僅かな部分的発赤が見られたが、評価基準 (対照群と 30% 以上の差) に満たず、皮膚感作性は陰性であった。(参照 1、38)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、150、7,000 及び 14,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		150	7,000	14,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.5	457	949
	雌	11.4	492	1,010

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 9.5 mg/kg 体重/日、雌 11.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、39)

表 23 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
14,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> • GGT、T.Chol、Alb 増加 • カルシウム増加 	<ul style="list-style-type: none"> • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> • TP、Glob 増加 • A/G 比低下 • 肝絶対、比重量³及び対脳重量比⁴増加 • 小葉中心性肝細胞肥大 • 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> • 体重増加抑制 • 摂餌量減少 • GGT、T.Chol、Glob 増加 • Glu 減少 • A/G 比低下 • 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 • 小葉中心性肝細胞肥大
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②（補足試験）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 3,500 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[11. (2)] の用量設定を目的に、90 日間亜急性毒性試験（ラット）① [10. (1)] の補足試験として実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（補足試験）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	150	3,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	9.3	228
	雌	3.7	11.4	260

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、3,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認めら

³体重比重量を比重量という（以下同じ）

⁴脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下、同じ）。

れたので、無毒性量は雌雄とも 150 ppm（雄 9.3 mg/kg 体重/日、雌 11.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、40）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）（補足試験）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500 ppm	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
150 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、180、1,800 及び 18,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		180	1,800	18,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	5.6	55.7	532
	雌	6.1	63.1	568

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で汎小葉性肝細胞肥大（び漫性）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm（雄 5.6 mg/kg 体重/日、雌 6.1mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、42）

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
18,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・TP 減少 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・副腎絶対重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞内好酸性物質^{§§}、門脈周囲性単細胞壊死（多巣性）^{§§} ・副腎皮質肥大及び過形成（び漫性）^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・PLT 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・ALP、GGT 増加 ・肝細胞内好酸性物質^{§§}、門脈周囲性単細胞壊死（多巣性）^{§§}
1,800 ppm 以上	・汎小葉性肝細胞肥大（び漫性） [§]	・汎小葉性肝細胞肥大（び漫性） [§]
180 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：1,800 ppm では有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。

§§：有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、250、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 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（ppm）		250	2,000	8,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	16.0	126	516
	雌	19.9	156	609

本試験において、8,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制が認められたほか、同群雄で肝絶対及び比重量増加、同群雌で摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄 126 mg/kg 体重/日、雌 156 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 1、43）

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）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.8	32.0	357
	雌	7.7	37.9	425

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、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞褐色色素沈着、同群雌で汎小葉性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：6.8 mg/kg 体重/日、雌：7.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、44）

表 30 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・カルシウム、リン減少 ・肝比重量及び対脳重量比増加[§] ・汎小葉性肝細胞肥大[§] ・肝細胞び慢性グリコーゲン蓄積減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（び慢性）[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] ・ALP 増加 ・Alb、A/G 比減少 ・カルシウム減少 ・肝比重量及び対脳重量比増加 ・肝細胞褐色色素沈着[§] ・肝細胞び慢性グリコーゲン蓄積減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大（び慢性）[§]
1,000 ppm 以上	・肝細胞褐色色素沈着 ^a	・汎小葉性肝細胞肥大 ^a
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と考えられた。

§§：有意差検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：1,000 ppm では有意差は認められていないが、投与の影響と考えられた。

（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん群；一群雌雄各 60 匹、慢性群；一群雌雄各 10 匹、3 か月回復群；一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験が実施された。

表 31 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	2,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	79	288
	雌	5.6	113	399

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 33 に示されている。

腫瘍性病変として、雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫＋肝細胞癌の発生

頻度が 2,000 ppm 投与群で有意に増加したが、最高濃度である 7,000 ppm 投与群では有意差がなく発生率 4/60 が背景データにおける 3/60 に近似しており、投与に起因するものではないと考えられた。

(肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌の発生に関するメカニズム試験は[14. (2)～(3)]参照)

100 ppm 以上投与群雄において組織球性肉腫の発生が見られ、7,000 ppm 投与群雄全動物群（発生率 5/60）では有意差が認められた。しかし、発生部位別の発生頻度には有意な増加が認められないことから、投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、100 ppm 投与群雄及び 2,000 ppm 投与群雌で小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（4.0 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（5.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、45）

表 32 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ PLT 減少 ・ 網状赤血球減少 ・ TP 増加 ・ 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・ 甲状腺コロイド凝集 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球減少 ・ TG 増加 ・ Glu 減少 ・ TP 増加 ・ 尿 pH 上昇 ・ 肝間質単核細胞浸潤
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞巨大空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ T.Chol 増加 ・ Glob 増加 ・ A/G 比低下 ・ 小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大 ・ 肝細胞巨大空胞化 ・ 肝細胞褐色色素沈着 ・ 肝好酸性変異細胞巣 ・ 甲状腺コロイド凝集
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大 	毒性所見なし

表 33 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験における
腫瘍性病変の発生頻度（全動物）

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	2,000	7,000	0	100	2,000	7,000
肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	肝細胞腺腫	1	1	0	2	0	2	5*	4
	肝細胞腺癌	1	1	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫+癌	2	2	0	2	0	2	6*	4
血液細胞	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	組織球性肉腫	0	3	3	5*	3	0	0	0

Fisher 検定：* : p<0.05

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6J マウス（主群；一群雌雄各 50 匹、衛星群；一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.3	146	880
	雌	18.4	182	1,100

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、100 ppm 投与群雄及び 1,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（14.3 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（18.4 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 1、46）

表 35 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> WBC、Lym 減少 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 脾絶対、比重量及び対脳重量比減少 び慢性肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 門脈周囲性肝細胞巨大空胞化
1,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対、比重量及び対脳重量比減少 小葉中心性肝細胞肥大 甲状腺ろ胞細胞過形成(巣状/多巣性)
100 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	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)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			200	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	12.8	64.1	252
		雌	15.0	75.9	295
	F ₁ 世代	雄	12.2	58.4	257
		雌	14.9	71.2	293

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、親動物の 4,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が、児動物の 4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物で 1,000 ppm (P 雄 : 64.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 75.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 58.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 71.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、47)

表 37 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 ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 卵巣絶対重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 肝絶対及び比重量増加 卵巣絶対重量低下
	1,000 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
児動物	4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (雌雄) 膈開口遅延 脾絶対及び比重量減少 		<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 (雌雄) 脾絶対及び比重量減少 	
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、30、100 及

び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 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 38 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児では毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 300 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 1、48)

表 38 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量低下 ・ 肝絶対重量増加^{§ §} 	毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝小葉像明瞭化[§] ・ 体重増加抑制[§] 	
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§ : 100 mg/kg 体重/日では有意差は認められないが、投与の影響と考えられた。

§ § : 比重量は求められていないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 23 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、30、100 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制が認められたが胎児に影響は認められなかったことから、無毒性量は、母動物は 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 600 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 1、49)

1 3. 遺伝毒性試験

ペンフルフェン原体の、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 39 に示されており、全て陰性であったので、ペンフルフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、50~53)

表 39 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目： 3~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目： 10~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレートインキュベーション法)	陰性
	遺伝突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	1 回目： 4.5~36.0 µg/mL (-S9)、4.7~75.0 µg/mL (+S9) 2 回目： 4.5~36.0 µg/mL (-S9)、18.8~125.0 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	1 回目： [4/18] ^a , 9.4~37.5 µg/mL (-S9)、18.8~75.0 µg/mL (+S9) 2 回目： [18/18] ^a , 4.7~18.8 µg/mL (-S9)、[4/18] ^a , 100~300 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250、500 及び 1,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与し、最終投与後 24 時間で標本作製)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a: []内は処理時間(hr)/回収時間(hr)

ペンフルフェンの代謝物 M02（動物、植物及び土壌由来）及び M51（土壌由来）について細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vitro* 染色体異常試験が実施された。結果は表 40 に示されるとおり、いずれの試験においても陰性であった。（参照 1、54~59）

表 40 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M02	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目: 16~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目: 16~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	1 回目、2 回目: 75~1,200 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	[4/18] ^a : 300~900 µg/mL (-S9)、150~600 µg/mL (+S9) [4/30] ^a : 900 µg/mL (-S9)、600 µg/mL (+S9) [18/18] ^a : 150~600 µg/mL (-S9)	陰性
代謝物 M51	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、TA100、TA98 及び TA102 株)	1 回目: 16~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレート法) 2 回目: 16~5,000 µg/プレート (+/-S9、プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞 (<i>Hprt</i> 遺伝子)	1 回目、2 回目: 3~60 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (V79) 細胞	[4/18] ^a : 15~60 µg/mL (+/-S9) [18/18] ^a : 15~60 µg/mL (-S9) [4/30] ^a : 60 µg/mL (+/-S9)	陰性

a: []内は処理時間(hr)/回収時間(hr)

14. その他の試験

(1) ラットにおける肝臓への影響検討試験

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、150、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		150	2,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	154	560
	雌	13	169	648

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に、肝臓における P450 含量及びミクロソーム酵素活性は表 43 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄で総 P450、BROD 及び PROD 活性の増加が認められ、本剤はこれらの酵素を誘導することが知られている PB と類似の作用機序を有していることが示唆された。（参照 1、41）

表 42 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	雄	雌
7,000 ppm	・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加	・TP 増加 ・肝絶対、比重量及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 [§]	・T.Chol 増加
150 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：2,000 ppm では有意差が認められないが投与の影響と考えられた。

表 43 肝臓における P450 含量及びミクロソーム酵素活性

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・P450 増加	・P450 増加 ・BROD 増加 ・PROD 増加
2,000 ppm 以上	・BROD 増加 ・PROD 増加	2,000 ppm 以下投与の影響なし
150 ppm	投与の影響なし	

(2) 4 週間免疫毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄 8 匹）にペンフルフェンを 4 週間混餌（原体：0、200、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与し、プラーク形成細胞アッセイ法による免疫毒性試験が実施された。

表 44 4 週間混餌投与免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	82.6	756
	雌	20.4	105	961

7,000 ppm 投与群雄において、体重増加抑制が認められた。脾臓細胞数、脾臓細胞数 10⁶ 個当たりのプラーク形成細胞数並びに脾臓及び胸腺重量に検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験の投与量において、ペンフルフェンに免疫毒性は認められなかった。（参照 1、60）

(3) 雌ラット培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験

Wistar ラット雌より得られた肝細胞を用いて作製した初代培養肝細胞単層プレートに、ペンフルフェンを 0.1、1、3、10、30 及び 100 µM 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び DNA 複製の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

ペンフルフェン処理により、DNA 複製合成 (S 期) 増加並びに PROD、BROD 及びベンジルオキシキノリン-*O*-脱ベンジル化活性の上昇が認められたことから、ペンフルフェンは PB と同様に雌ラット肝細胞中の P450 (CYP2B 及び CYP3A) を誘導するとともに、細胞増殖活性を有すると考えられた。(参照 1、61)

(4) ヒト女性培養肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素及び DNA 合成誘導試験

ヒト女性 (ドナー1名) から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代培養肝細胞単層プレートに、ペンフルフェンを 0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μ M 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び DNA 複製の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

ペンフルフェン処理は、DNA 複製合成 (S 期) 及び PROD 活性に影響を及ぼさず、BROD 活性及びベンジルオキシキノリン-*O*-脱ベンジル化活性を上昇させたことから、ペンフルフェンは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450 (CYP3A) を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。(参照 1、62)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ペンフルフェン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したペンフルフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたペンフルフェンの体内吸収率は少なくとも **91.2%**と算出された。**T_{max}** は低用量投与群雄で **0.67** 時間、雌で **1.0** 時間であり、高用量投与群雄で **1.5** 時間であった。投与後 **72** 時間までに約 **90%TAR** 以上が尿糞中に排泄され、組織への蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は雄では糞中であり、雌では尿、糞中にほぼ同程度認められた。

ヤギを用いた動物体内運命試験の結果、ヤギ乳汁への移行は **0.104~0.203%TAR** であり、乳汁中に蓄積する可能性はないと推察された。**10%TRR** を超えて検出された代謝物は **M40 (0.008~0.016 µg/g)**、**M21 (抱合体を含む) (0.003~0.014 µg/g)** 及び **M33 (0.003~0.007 µg/g)** であった。ニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、卵への移行は **0.11~0.14%TAR** (約 **0.1 µg/g** 以下) であった。**10%TRR** を超えて認められた代謝物は、筋肉中での **M38 (0.005 µg/g)** のみであった。

植物体内運命試験の結果、玄米、もみがら、ばれいしょ塊茎及びだいで草において残留放射能の大部分は未変化のペンフルフェンであった。可食部において **10%TRR** を超えた主要代謝物は、玄米で **M02 (0.004~0.005 mg/kg)**、ばれいしょ塊茎で **M02 (0.002~0.008 mg/kg)**、だいで種実で **M65 (0.006~0.009 mg/kg)** 及び **M52 (0.016 mg/kg)** であった。

ペンフルフェン及び代謝物 **M02** を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ペンフルフェンの最大残留値は稲わらで **0.17 mg/kg** であった。代謝物 **M02** は全て定量限界未満であった。可食部においては、ペンフルフェンは全て定量限界未満であった。ペンフルフェン及び代謝物 **M02** を分析対象とした後作物残留試験が実施され、いずれも定量限界未満であった。

魚介類におけるペンフルフェンの最大推定残留値は、**0.104 mg/kg** であった。

各種毒性試験結果からペンフルフェン投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をペンフルフェン（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 **45** に示されている。

ラットを用いた **2** 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が求められなかった。最小毒性量で認められた小葉中心性~汎小葉性肝細胞肥大については、発生数が少なく、病変の程度も極めて軽微であったことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を **2** とすることが妥当であるとされた。

したがって、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量及び最小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最小毒性量 **4.0**

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 200（種差：10、
 個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.02 mg/kg
 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.02 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
(最小毒性量)	4.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、150、7,000、14,000 ppm 雄：0、9.5、457、949 雌：0、11.4、492、1,010	雄：9.5 雌：11.4	雄：457 雌：492	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等
	90 日間 亜急性 毒性試験 (補足試験)	0、50、150、3,500 ppm 雄：0、3.2、9.3、228 雌：0、3.7、11.4、260	雄：9.3 雌：11.4	雄：228 雌：260	雌雄：肝絶対及び比 重量増加等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、250、2,000、8,000 ppm 雄：0、16.0、126、516 雌：0、19.9、156、609	雄：126 雌：156	雄：516 雌：609	雌雄：体重増加抑制 等 (神経毒性は認め られない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、2,000、7,000 ppm 雄：0、4.0、79、288 雌：0、5.6、113、399	雄：— 雌：5.6	雄：4.0 雌：113	雌雄：小葉中心性～ 汎小葉性肝細胞肥 大等 (発がん性は認め られない)
	2 世代 繁殖試験	0、200、1,000、4,000 ppm P 雄：0、12.8、64.1、252 P 雌：0、15.0、75.9、295 F ₁ 雄：0、12.2、58.4、257 F ₁ 雌：0、14.9、71.2、293	親動物及び 児動物 P 雄：64.1 P 雌：75.9 F ₁ 雄：58.4 F ₁ 雌：71.2	親動物及び 児動物 P 雄：252 P 雌：295 F ₁ 雄：257 F ₁ 雌：293	親動物雌雄：肝絶対 及び比重量増加 児動物：体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：300	母動物：300 胎児：—	母動物：体重増加抑 制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、100、1,000、6,000 ppm 雄：0、14.3、146、880 雌：0、18.4、182、 1,100	雄：－ 雌：18.4	雄：14.3 雌：182	雌雄：小葉中心性肝 細胞肥大等 (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、600	母動物：100 胎児：600	母動物：600 胎児：－	母動物：体重増加抑 制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、180、1,800、18,000 ppm 雄：0、5.6、55.7、532 雌：0、6.1、63.1、568	雄：5.6 雌：6.1	雄：55.7 雌：63.1	雌雄：汎小葉性肝細 胞肥大（び漫性）
	1 年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、10,000 ppm 雄：0、6.8、32.0、357 雌：0、7.7、37.9、425	雄：6.8 雌：7.7	雄：32.0 雌：37.9	雄：肝細胞褐色色素 沈着 雌：汎小葉性肝細胞 肥大

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。
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。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
M01	4'-ヒドロキシ体	<i>N</i> -[2-(1,3-ジメチルブチル)-4-ヒドロキシフェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M02	3-ヒドロキシブチル体	5-フルオロ-1 <i>N</i> -[2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル)フェニル]-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M03	脱メチルアセチルカルボン酸体	4-[(2-アセチルフェニル)カルバモイル]-5-フルオロ-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-カルボン酸体
M04	ペンタン酸体 (異性体 2)	4-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-メチルペンタン酸
M05	ペンタン酸体 (異性体 1)	4-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-メチルペンタン酸
M06	脱メチルペンタン酸体	4-(2-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-メチルペンタン酸
M07	脱メチル-3-ヒドロキシケトン体	5-フルオロ- <i>N</i> -[2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソブチル)フェニル]-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M08	4'-ヒドロキシグルクロン酸抱合体(異性体 2)	3-(1,3-ジメチルブチル)-4-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M09	脱メチル-ヒドロキシメチルペンタン酸体(異性体 2)	4-[2-[(5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ]フェニル)-2-メチルペンタン酸
M10	4'-ヒドロキシグルクロン酸抱合体(異性体 1)	3-(1,3-ジメチルブチル)-4-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M13	脱メチル-ヒドロキシメチル-3-ヒドロキシケトン体	5-フルオロ- <i>N</i> -[2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソブチル)フェニル]-3-(ヒドロキシメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M14	3-ヒドロキシペンタン酸体(異性体 2)	4-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン酸
M15	脱メチル-3-ヒドロキシペンタン酸体	4-(2-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-2-ヒドロキシ-2-メチルペンタン酸
M17	脱メチル-ヒドロキシアセチルカルボン酸体	(構造未同定)
M19	脱メチル-3,4-ジヒドロキシ体	<i>N</i> -[2-(3,4-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルブチル)フェニル]-5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M20	2-ヒドロキシペンタン酸体	4-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)-3-ヒドロキシ-2-メチルペンタン酸
M21	3,4'-ジヒドロキシ体	5-フルオロ- <i>N</i> -[4-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチルブチル)フェニル]-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M22	脱メチルプロピオン酸体	2-(2-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル)プロピオン酸
M23	3,4'-ジヒドロキシケトン体	5-フルオロ- <i>N</i> -[4-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソブチル)フェニル]-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M24	脱メチル-2,3-ジヒドロキシ体	<i>N</i> -[2-(2,3-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルブチル)フェニル]-5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト
M25	脱メチル-ジヒドロキシケトン体	5-フルオロ- <i>N</i> -[2-[3-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-2-オキソブチル]フェニル]-3-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボキسامト

M27	脱メチル-3,4'-ジヒドロキシ-ケトン体	5-フルオロ- <i>N</i> -[4-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソフチル)フェニル]-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M28	脱メチル-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシ体	<i>N</i> -[2-(2,3-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルフチル)フェニル]-5-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M30	2,3-ジヒドロキシ-グルクロン酸抱合体	1-[1-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M31	2,3,4-トリヒドロキシ体	1,2-ジテオキシ-2-(2-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル]-4- <i>C</i> -メチルペンチオール
M32	脱メチル-2,3-ジヒドロキシ-グルクロン酸抱合体	1-[1-(2-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ)フェニル]エチル]-2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M33	2,3,4'-トリヒドロキシ体 (異性体 2)	<i>N</i> -[2-(2,3-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルフチル)-4-ヒドロキシフェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M35	ジヒドロキシ-ケト-システイン抱合体 (異性体 2)	(構造未同定)
M36	ジヒドロキシ-ケト-システイン抱合体 (異性体 1)	(構造未同定)
M37	脱メチル-1,3,4'-トリヒドロキシ-ケトン体	<i>N</i> -[2-(1,3-ジヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソフチル)-4-ヒドロキシフェニル]-5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M38	3,4'-ジヒドロキシ-ケト-グルクロン酸抱合体	4-[(5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-3-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソフチル)フェニル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M39	3,4,4'-トリヒドロキシ体 (異性体 1)	<i>N</i> -[2-(3,4-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルフチル)-4-ヒドロキシフェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M40	2,3,4'-トリヒドロキシ体 (異性体 1)	<i>N</i> -[2-(2,3-ジヒドロキシ-1,3-ジメチルフチル)-4-ヒドロキシフェニル]-5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M41	脱メチル-ジヒドロキシ-ケト-システイン抱合体	(構造未同定)
M42	2,3,4'-トリヒドロキシ-グルクロン酸抱合体	
M43	脱メチル-3,4'-ジヒドロキシ-ケト-グルクロン酸抱合体 (異性体 2)	4-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-3-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソフチル)フェニル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M44	脱メチル-3,4'-ジヒドロキシ-ケト-グルクロン酸抱合体 (異性体 1)	4-[(5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-イル)カルボニル]アミノ}-3-(3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-2-オキソフチル)フェニル-β-D-グルコピラノシドuron酸
M45	トリヒドロキシ-システイン抱合体	(構造未同定)
M46	フルオロ酸体	5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボン酸
M47	ビラゾール-4-カルボキسامト体	5-フルオロ-1,3-ジメチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボキسامト
M48	脱メチル-4-カルボン酸体	5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ビラゾール-4-カルボン酸
M49	脱メチル-4-カルボン酸-グルクロン酸抱合体	(構造未同定)

M50	脱メチル-ヒ°ラゾ°ール-4-カルボ°キサミト°体	5-フルオロ-3-メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-4-カルボ°キサミト°
M51	アセチル体 K1757	<i>N</i> -[2-(アセチル)フェニル]-5-フルオロ-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-4-カルボ°キサミト°
M52	脱メチルジ°カルボ°ン酸体	5-フルオロ-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-3,4-ジ°カルボ°ン酸
M53	スルホ°ン酸体	1,3-ジ°メチル-4-{{2-(4-メチルヘ°ンタン-2-イル)フェニル}カルバ°モイル}-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-スルホ°ン酸
M54	ヒト°ロキシスルホ°ン酸体	(構造未同定)
M55	ヒト°ロキシアセチルシステイン抱合体	(構造未同定)
M56	スクシニルシステイングリシン抱合体	<i>N</i> -(3-カルボ°キシプロ°ノイル)- <i>S</i> -(1,3-ジ°メチル-4-{{2-(4-メチルヘ°ンタン-2-イル)フェニル}カルバ°モイル}-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)システイングリシン
M57	スクシニルシステイン抱合体	4-{{1-カルボ°キシ-2-{{4-{{2-(1,3-ジ°メチルブ°チル)フェニル}カルバ°モイル}-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)チオ}エチル}アミノ)-4-オキソブ°タン酸
M58	システインスクシンイミト°抱合体	3-{{1,3-ジ°メチル-4-{{2-(4-メチルヘ°ンタン-2-イル)フェニル}カルバ°モイル}-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)スルファニル}-2-(2,5-ジ°オキシヒ°ロリシ°ン-1-イル)プロ°ピ°オン酸
M59	ヒト°ロキシメルカプト乳酸抱合体	(構造未同定)
M60	グルタチオン抱合体	γ-グルタミル- <i>S</i> -(4-{{2-(1,3-ジ°メチルブ°チル)フェニル}カルバ°モイル}-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)システイングリシン
M61	システイン抱合体	<i>S</i> -(4-{{2-(1,3-ジ°メチルブ°チル)フェニル}カルバ°モイル}-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)システイン
M62	3-ヒト°ロキシブ°チルグルコース抱合体	5-フルオロ- <i>N</i> -{2-[3-(β-D-グルコピ°ラノシルオキシ)-1,3-ジ°メチルブ°チル]フェニル}-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-4-カルボ°キサミト°
M63	3-ヒト°ロキシブ°チルマロニルグルコース抱合体	3-(2-{{(5-フルオロ-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-4-イル)カルボ°ニル}アミノ}フェニル)-1,1-ジ°メチルブ°チル-6- <i>O</i> -(カルボ°キシアセチル)-β-D-グルコピ°ラノシト°
M64	4-ヒト°ロキシブ°チルマロニルグルコース抱合体	4-(2-{{(5-フルオロ-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-4-イル)カルボ°ニル}アミノ}フェニル)-2-メチルヘ°ンチル-6- <i>O</i> -(カルボ°キシアセチル)-β-D-グルコピ°ラノシト°
M65	ホモグルタチオン抱合体	γ-グルタミル- <i>S</i> -(4-{{2-(1,3-ジ°メチルブ°チル)フェニル}カルバ°モイル}-1,3-ジ°メチル-1 <i>H</i> -ヒ°ラゾ°ール-5-イル)システイン-β-アラニン
M66	3,4'-ジ°ヒト°ロキシ体 [M21]のグルクロン酸抱合体	
M68	ジ°ヒト°ロキシ体 (異性体 1,2)	(構造未同定)
M69	ヒト°ロキシ-ケト-カルボ°ン酸体	(構造未同定)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン <i>O</i> -デベンジラーゼ
CAR	<u>constitutively active receptor</u> (アンドロスタンレセプターの同義語)
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
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)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
P450	シトクロム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	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 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ペンフルフェン		M02		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 平成 21 年度	1	1 g ^G /育苗箱	1	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
	1			128	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
水稲 (稲わら) 平成 21 年度	1	1 g ^G /育苗箱	1	133	0.07	0.06	<0.05	<0.05	0.1
	1			128	0.17	0.16	<0.05	<0.05	0.2
ばれいしょ* (露地) (塊茎) 平成 21 年度	1	1.36 g ^{SC} /種いも 100 kg 吹付処理	1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				97	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
ばれいしょ* (露地) (塊茎) 平成 21 年度	1	1.36 g ^{SC} /種いも 100 kg 吹付処理	1	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				92	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注) ・試験には G : 粒剤、SC : フロアブル剤を用いた。

・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。

* : 公的分析機関 2 か所において実施され、全く同じ試験結果が認められた。

<別紙 4 : 後作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					ペンフルフェン		M02		合計
					最高値	平均値	最高値	平均値	
かぶ (露地) (根) 平成 19 年度	1	375 ^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
かぶ (露地) (葉) 平成 19 年度	1	375 ^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
ほうれんそう (露地) 平成 19 年度	1	375 ^{SC}	1	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02
				112	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02

注) ・試験には SC : フロアブル剤を用いた。

・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。

<参照>

1. 農薬抄録 ペンフルフェン（殺菌剤）（2011年）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
2. ペンフルフェンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
3. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 のラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（GLP）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
4. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 のラットにおける吸収、分布、排泄及び代謝（GLP）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
5. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 の雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ：単回経口投与による排泄物及び¹⁴CO₂の排出を含む、放射能の分布及び放射能の血液、器官、組織からの排泄（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
6. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 の雌雄ラットにおける定量的全身オートラジオグラフィ：単回経口投与による排泄物及び¹⁴CO₂の排出を含む、放射能の分布及び放射能の血液、器官、組織からの排泄（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
7. Metabolism of [phenyl-UL-¹³C₆/¹⁴C]-BYF14182 in the lacting goat（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
8. Metabolism of [pyrazole-UL-¹³C₆/¹⁴C]-BYF14182 in the lacting goat（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
9. Metabolism of [phenyl-UL-¹³C₆/¹⁴C]-BYF14182 in the laying hen（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
10. Metabolism of [pyrazole-UL-¹³C₆/¹⁴C]-BYF14182 in the laying hen（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
11. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 の水稲における代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
12. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 の水稲における代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
13. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 のばれいしょにおける代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
14. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 のばれいしょにおける代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
15. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 の種子粉衣春小麦における代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
16. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 の種子粉衣春小麦における代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表
17. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 の種子粉衣だいずにおける代謝（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2009年、未公表

18. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 の種子粉衣だいずにおける代謝 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2009年、未公表
19. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]及び[フェニル-UL-¹⁴C 標識]BYF14182 : 水田土壌中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2009年、未公表
20. [フェニル-UL-¹⁴C 標識]BYF 14182:好氣的土壌中運命試験－4種土壌における経時的減衰 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2007年、未公表
21. [フェニル-UL-¹⁴C 標識]及び[ピラゾール-3-¹⁴C 標識]BYF14182 : 2種のUS土壌における好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (米国)、2009年、未公表
22. [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]及び[フェニル-UL-¹⁴C 標識]BYF14182 : 嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2008年、未公表
23. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C]-BYF14182:5土壌における吸着/脱着 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2006年、未公表
24. ペンフルフェンの土壌吸着性試験 (GLP 対応) : 株式会社日曹分析センター、2010年、未公表
25. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]及び[ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 : 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2008年、未公表
26. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C 標識]-BYF14182 及び [ピラゾール-3-¹⁴C 標識]-BYF14182 : 緩衝液中における光分解運命試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2009年、未公表
27. [フェニル-UL-¹³C₆/¹⁴C]及び[ピラゾール-3-¹⁴C]-BYF14182 : 自然水中での光分解 (GLP対応) : Bayer CropScience AG (ドイツ)、2009年、未公表
28. 土壌残留性試験成績 : (財) 日本食品分析センター多摩研究所、2009年、未公表
29. 作物残留性試験成績 : (財) 日本食品分析センター多摩研究所、(財) 残留農薬研究所、2010年、未公表
30. 後作物残留性試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2011年、未公表
31. BYF14182 原体の生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2009年、未公表
32. BYF14182 : ラットを用いた経口投与後の急性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
33. BYF14182 : ラットを用いた経皮投与による急性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
34. BYF14182 : ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2008年、未公表
35. 原体級 BYF14182 の Wistar ラットにおける急性経口神経毒性スクリーニング試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2009、未公表
36. BYF14182 : ウサギを用いた急性眼刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表

37. BYF14182 : ウサギを用いた急性皮膚刺激性／腐食性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
38. BYF14182 : モルモットにおける皮膚感作性試験 (Magnusson and Kligman によるモルモットのマキシマイゼーション (Maximization) 試験) (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
39. BYF14182 : ラットにおける混餌投与による 90 日間毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience AG (仏国)、2006 年、未公表
40. BYF14182 : ラットにおける混餌投与による 90 日間毒性試験—補足試験— (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006 年、未公表
41. BYF14182 ラットにおける混餌投与による 28 日間予備毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2004 年、未公表
42. BYF14182 : 90 日間反復経口投与毒性試験-イヌ (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
43. 原体級 BYF14182 の Wistar ラットにおける亜慢性神経毒性スクリーニング試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2009 年、未公表
44. BYF14182 : 混餌投与による慢性毒性試験—イヌ (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2009 年、未公表
45. BYF14182 : 混餌投与による慢性毒性／発がん性併合試験—ラット (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2009 年、未公表
46. BYF14182 : 混餌投与による発がん性試験—マウス (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2009 年、未公表
47. 原体級 BYF14182 : Wistar ラットにおける 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2009 年、未公表
48. BYF14182 ; 試験の種類 : 出産前発生毒性試験—ラット (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
49. BYF14182 ; 試験の種類 : 出産前発生毒性試験—ウサギ (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008 年、未公表
50. *Salmonella typhimurium* Reverse Mutation Assay with BYF 14182 (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
51. Gene Mutation Assay in Chinese Hamster V79 Cells *in vitro* (V79/HPRT) with BYF14182 (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
52. *In vitro* Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster V79 Cells with BYF14182 (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (Harlan CCR)、2009 年、未公表
53. BYF14182: Micronucleus - test on the male mouse (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
54. BYF14182-3-hydroxy-butyl: Salmonella/Microsome Test, Plate Incorporation

- and Preincubation Method (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
55. BYF14182-3-hydroxy-butyl: *V79/HPRT*-Test *in vitro* for the detection of induced forward mutations (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
 56. BYF14182-3-hydroxy-butyl: *In vitro* Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster *V79* Cells (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2008 年、未公表
 57. BYF14182-pyrazolyl-AAP: Salmonella/Microsome Test Plate, Incorporation and Preincubation Method (GLP 対応) : Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
 58. BYF14182-pyrazolyl-AAP: *V79/HPRT*-Test *in vitro* for the detection of induced forward mutations (GLP 対応) : Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
 59. BYF14182-pyrazolyl-AAP: *In vitro* Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster *V79* Cells (GLP 対応) : Bayer Schering Pharma AG、2009 年、未公表
 60. BYF14182 : Wistar ラットにおける亜急性経口免疫毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare (独国)、2008 年、未公表
 61. ペンフルフェン-培養雌ラット肝細胞における酵素および DNA 合成誘導 (GLP 対応) : CXR Biosciences Ltd (英国)、2011 年、未公表
 62. ペンフルフェン-培養ヒト女性肝細胞における酵素および DNA 合成誘導 (GLP 対応) : CXR Biosciences Ltd (英国)、2011 年、未公表
 63. 食品健康影響評価について (平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 7 号)