

表 24 シアントラニリプロールの推定半減期

試験条件		pH 4 緩衝液 (光照射)	pH 4 緩衝液 (暗所対照)	自然水 (光照射)	自然水 (暗所対照)
半減期 (日)	試験条件下	0.171	276	0.217	1.9
	北緯 35° 春	0.79	-	1.0	-

## 5. 土壤残留試験

火山灰壤土（茨城）、沖積砂壤土（山梨）、沖積埴壤土（千葉）及び火山灰埴壤土（熊本）を用いて、シアントラニリプロール、分解物 B、C、E、F、G、H、O、R 及び S を分析対象化合物とした土壤残留試験（圃場）が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 1、17）

表 25 土壤残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壤		推定半減期（日）	
				シアントラニリプロール	シアントラニリプロール+分 解物 <sup>2)</sup>
圃場 試験	853 g ai/ha	畑地	火山灰・壤土 (茨城)	約 21	約 64
			沖積・砂壤土 (山梨)	約 19	約 53
	75 g ai/ha	水田	沖積・埴壤土 (千葉)	約 0.9	約 1
			火山灰・埴壤土 (熊本)	約 13	約 31

1)畑地では 18.7% フロップル及び 10.3% フロップルをそれぞれ 1 回及び 3 回処理、水田では 0.75% 粒剤を 1 回処理した。

2)親化合物+分解物の合量値より半減期を求めた（畑地における分析対象分解物：B、C、E、F、G、H、O 及び R、水田における分析対象分解物：B、C、G 及び O）。

## 6. 作物等残留試験

### （1）作物残留試験

国内において、水稻、野菜及び果樹等を用いて、シアントラニリプロール、代謝物 B 及び O 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。シアントラニリプロール、代謝物 B 及び O の最高値は、いずれも散布 7 日後に収穫した荒茶でそれぞれ 20.7 mg/kg、0.780 mg/kg 及び 1.43 mg/kg であった。（参照 1、18）

海外において、野菜及び果樹等を用いて、シアントラニリプロールを分析対象

化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。シアントラニリプロールの最高値は、散布 1 日後に収穫したからしな(茎葉)の 20 mg/kg であった。(参照 56)

### (2) 後作物残留試験

シアントラニリプロール(フロアブル剤)を処理した畠地(前作物:きゅうり又は裸地)においてだいこん、はくさい、キャベツ及びほうれんそうが、また、シアントラニリプロール(粒剤)を処理した水田(前作物:水稻)においてだいこん及び小麦が栽培され、シアントラニリプロール並びに代謝物 B、C、E、G 及び O を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。その結果、シアントラニリプロール並びに代謝物 B、C、E、G 及び O は、いずれの後作物においても検出限界未満(<0.01 mg/kg)であった。(参照 1、19)

### (3) 推定摂取量

国内における作物残留試験成績に基づき、シアントラニリプロールを暴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 26 に示されている(別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請されている使用方法から、シアントラニリプロールが最大の残留を示す使用条件で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仮定の下に行った。

表 26 食品中より摂取されるシアントラニリプロールの推定摂取量

	国民平均 (体重: 53.3 kg)	小児(1~6 歳) (体重: 15.8 kg)	妊婦 (体重: 55.6 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重: 54.2 kg)
摂取量 (μg/人/日)	133	65.2	129	159

### 7. 一般薬理試験

シアントラニリプロールのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 27 に示されている。(参照 1、20)

表 27 一般薬理試験

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
中経系 枢神	一般状態(多 次元観察法)	SD ラット 各 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	-	影響なし

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
	一般状態(多 次元観察法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000		影響なし
呼吸 器系	呼吸状態及 び呼吸数	SD ラット	雄各 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000		影響なし
循 環 器 系	血圧及び心 拍数	SD ラット	雄各 5	0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000		影響なし

\* : 溶媒は蒸留水を用いた。

- : 最小作用量は設定されず。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

シアントラニリプロール原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 28 に示されている。(参照 1、21、22、23)

表 28 急性毒性試験概要(原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌各 3 匹		>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		暴露直後の雄 2 匹及び雌 3 匹 に部分閉眼、1 日後に消失。 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

代謝物 E の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 29 に示されている。(参照 1、24)

表 29 急性経口毒性試験概要(代謝物 E)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
		雌	
E	SD ラット 雌 6 匹	>5,000	症状及び死亡例なし

## (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回経口（原体：0、250、1,000 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。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかつたので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の 2,000 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つた。（参照 1、25）

## 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た。その結果、眼刺激性試験において、検体適用 1 時間後に結膜発赤及び分泌物が認められたが、適用 24 時間後には回復した。皮膚刺激性は認められなかつた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 1、26、27、28）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、600、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	600 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53	175	528
	雌	62	188	595

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雄で肝 UDP-GT 活性、6,000 ppm 以上投与群の雌で P450 が増加した。雌雄とも投与によるβ酸化の誘導は認められなかつた。

本試験において、2,000 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 600 ppm（雄：53 mg/kg 体重/日、雌：62 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、29）

表 31 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
20,000 ppm	・ RBC 減少	・ 甲状腺ろ胞細胞肥大
6,000 ppm 以上	・ Hb 及び Ht 減少 ・ 有棘赤血球及び赤血球変形の発生頻度及び程度の増加 <sup>1)</sup>	

	生頻度及び程度の増加 <sup>1)</sup> ・肝絶対重量、比重量 <sup>2)</sup> 及び対脳重量比 <sup>3)</sup> 增加	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比增加 <sup>2)</sup> ・甲状腺絶対、比重量及び対脳重量比增加 <sup>3)</sup>
2,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>4)</sup> ・甲状腺ろ胞細胞肥大 <sup>5)</sup>	・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>5)</sup>
600 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup> : 統計検定は実施されていない。

<sup>2)</sup> : 6,000 ppm 投与群の絶対重量に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>3)</sup> : 6,000 ppm 投与群の比重量に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>4)</sup> : 2,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>5)</sup> : 6,000 ppm 投与群で統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>6)</sup> : 6,000 ppm 投与群まで統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群(28 日投与群)：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、3,000 及び 20,000 ppm；平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	3,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.7	22.4	168	1150
	雌	6.9	26.6	202	1350

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

400 ppm 以上投与群の雌雄で肝 UDP-GT 活性が、3,000 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で肝 P450 が増加した。

20,000 ppm 投与群の雄で軽微から軽度な副腎束状帯小型空胞化が増加したが、副腎に機能的な異常は認められず、細胞障害を示唆する形態学的変化もなく、後述する慢性毒性試験では増加しなかったことから、本所見は毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ホルモン ( $T_3$  及び  $T_4$ ) の減少が認められ、同投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 5.7 mg/kg 体重/日、雌 : 6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1、30）

（副腎皮質束状帯小型空胞化及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生機序については [14. (1) ~ (3)] を参照）

<sup>2)</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

<sup>3)</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ）。

表 33 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
20,000 ppm	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・TSH 増加	・甲状腺比重量増加 <sup>1)</sup> ・Chol 増加 ・TG 減少
3,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>2)</sup>	・肝対脳重量比増加
400 ppm 以上	・T <sub>3</sub> 及び T <sub>4</sub> 減少	・T <sub>3</sub> 及び T <sub>4</sub> 減少 ・肝絶対及び比重量増加 <sup>3)</sup> ・甲状腺絶対重量増加 <sup>1)</sup> ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>4)</sup> ・甲状腺ろ胞細胞肥大 <sup>5)</sup>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1)：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

2)：3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

3)：400 ppm 投与群では絶対重量に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

4)：400 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

5)：400 及び 3,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

### (3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 5 匹、生化学測定群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53	175	528
	雌	63	212	664
				1,260
				1,480

3,000 ppm 以上投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で肝 P450 が増加した。3,000 ppm 以上投与群の雌雄においては、肝絶対重量、比重量及び対脳重量比の有意な増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：175 mg/kg 体重/日、雌：212 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、31）

### (4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 10 匹、衛星群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300、1,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.2	47.1	150	1,090
	雌	9.7	58.1	204	1,340

全投与群の雄で軽微から軽度な副腎束状帯小型空胞化が増加したが、変化の程度に用量相関性は認められなかった。また副腎に機能的な異常は認められず、細胞障害を示唆する形態学的变化もなく、後述する発がん性試験では増加しなかつたことから、本所見は毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大、同投与群の雌で肝細胞壊死の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：150 mg/kg 体重/日、雌：204 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、32）

（副腎皮質束状帯小型空胞化の発生機序については [14. (1) 及び(3)] を参照）

#### （5）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、30、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.98	3.08	31.9	281
	雌	0.97	3.48	34.3	294

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で TP 及び Alb 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.08 mg/kg 体重/日、雌：3.48 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34）

表 37 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例（1 例）<sup>1)</sup></li> <li>・活動低下、削瘦又は食欲不振</li> <li>・体重增加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Chol 及び Glu 減少</li> <li>・胆管過形成</li> <li>・多発性動脈炎<sup>3)</sup></li> <li>・肝単細胞壊死及び類洞白血球增多症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動低下、削瘦又は食欲不振</li> <li>・体重增加抑制<sup>2)</sup></li> <li>・ALT 増加</li> <li>・Chol、Glu<sup>2)3)</sup>及びカルシウム減少</li> <li>・胆管過形成</li> <li>・多発性動脈炎<sup>3)</sup></li> <li>・肝単細胞壊死、クッパー細胞肥大及び肉芽腫性炎症</li> </ul>

1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Alb 減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・カルシウム減少</li> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加<sup>4)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP<sup>2)</sup> 及び Alb 減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> </ul>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup>：死因は自然発生性の幼若性多発性動脈炎症候群と一致する所見に起因する心臓及び冠動脈への影響によるものと考えられた。

<sup>2)</sup>：統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

<sup>3)</sup>：自然発生性の幼若性多発性動脈炎症候群と一致する所見であったが、投与による増悪化の可能性があると考えられた。

<sup>4)</sup>：10,000 ppm 投与群では、絶対重量及び対脳重量比に統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

#### (6) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）<参考資料<sup>4)</sup>>

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、10,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 28 日間用量設定試験が実施された。

表 38 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	10,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	35	311	1,043
	雌	35	335	1,240

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

全投与群の雌雄の肝臓において、総 P450 及び個々の酵素 CYP2B1/2、3A2 及び 4A1/2/3 の誘導が認められた。（参照 1、33）

表 39 28 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
40,000 ppm	・AST 増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AST、ALT 及び SDH 増加（1 例）</li> <li>・肝細胞アポトーシス（1 例）</li> </ul>
10,000 ppm 以上	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Chol 減少</li> <li>・GGT 増加</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・Alb 及び Chol 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重增加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> </ul>

注) 有意差検定は実施していないが投与の影響と考えられた。

<sup>4)</sup> 使用動物が一群雌雄各 2 例と少ないため、参考資料とした。

### (7) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 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 40 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	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 11.4	116	1,190
	雌 14.0	137	1,400

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかつたので、無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 20,000 ppm（雄：1,190 mg/kg 体重/日、雌：1,400 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つた。（参照 1、35）

### 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、5,000 ppm のみ雌雄 7 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000<sup>5</sup> ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。5,000 ppm 投与群では回復性を観察するために、投与 12 週間後雄 2 匹及び雌 3 匹には残りの 40 週間に基礎飼料が給餌された。

表 41 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群	40ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.96	5.67	27.0	144
	雌 1.12	6.00	27.1	133

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

ALP については、40 ppm 投与群雄においても、対照群と比べ有意な増加が認められたが、試験開始前の ALP が対照群のみ相対的に低値を示したことに加え、40 ppm 投与群の投与前 2 週の ALP 値と比較すると差は認められなかつたこと、変化の程度が軽微であったこと、器質的変化が認められなかつたことから、毒性影響とは考えられなかつた。

観察された検体投与による影響は、いずれも可逆的であった。

<sup>5</sup> 5,000 ppm 投与群雄 1 例が投与開始 80 日に切迫と殺されたため、回復群に割付けられていた動物が代替として主群に割り当てられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加が認められ、雌では 1,000 ppm 以上投与群で ALP 及び ALT 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (0.96 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (6.00 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1、38、39）

表 42 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（1例：動脈炎<sup>1)</sup>、心筋壊死、心筋炎症、骨髄球系細胞増生を伴う造血亢進、自発運動低下、運動失調及び痙攣）</li> <li>・体重增加抑制<sup>2)</sup></li> <li>・GGT 増加<sup>2)</sup></li> <li>・甲状腺上皮小体絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・肝門脈域慢性活動性炎症<sup>5)</sup></li> <li>・胆嚢粘膜過形成<sup>5)</sup></li> <li>・胆汁うつ滞<sup>5)</sup></li> <li>・腎尿細管空胞化<sup>5)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・動脈炎<sup>1)</sup>（切迫と殺動物）</li> <li>・体重增加抑制<sup>2)</sup></li> <li>・GGT 増加</li> <li>・胆嚢粘膜過形成<sup>5)</sup></li> <li>・胆汁うつ滞<sup>5)</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT<sup>2)</sup>增加</li> <li>・TP<sup>3)</sup>及び Alb 減少</li> <li>・動脈炎<sup>1)</sup></li> <li>・肝細胞変性（小葉中心部）<sup>5)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び ALT<sup>4)</sup>增加</li> <li>・TP 及び Alb 減少</li> <li>・肝臓/胆嚢絶対<sup>4)</sup>、比重量及び対脳重量比<sup>4)</sup>增加</li> <li>・肝細胞変性（小葉中心部）<sup>5)</sup></li> <li>・肝門脈域慢性活動性炎症<sup>5)</sup></li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝臓/胆嚢絶対、比重量及び対脳重量比増加</li> </ul>	200 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

1)：自然発生性の幼若性多発性動脈炎症候群と一致する所見であったが、投与による増悪化の可能性があると考えられた。

2)：有意差はないが投与の影響と考えられた。

3)：5,000 ppm 投与群で有意差はないが投与の影響と考えられた。

4)：1,000 ppm 投与群で有意差はないが投与の影響と考えられた。

5)：統計学的検査は実施せず。

## （2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 60 匹、12か月中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 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。なお、雌については対照群の生存率が低値を示したため、投与期間 103 週で試験を終了させた。

表 43 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	20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄 0.8	8.3	84.8	907
	雌 1.1	10.5	107	1,160

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巣（明細胞性及び好酸性）等が、同群の雌では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 200 ppm（雄：8.3 mg/kg 体重/日、雌：10.5 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 1、36）

表 44-1 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、AST<sup>#</sup>、ALT<sup>#</sup>及び SDH<sup>#</sup>增加</li> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・好塩基性変異肝細胞巣</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・明細胞性変異肝細胞巣</li> <li>・肝限局性空胞変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 統計学的有意差はないが、投与の影響と考えられた。

表 44-2 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・GGT、AST<sup>1)</sup>、ALT<sup>1)</sup>及び SDH<sup>1)</sup>增加</li> </ul>	
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量及び対脳重量比増加<sup>2)</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1) : 統計学的有意差はないが、投与の影響と考えられた。

2) : 20,000 ppm 投与群では対体重比重量のみ増加。

### （3）18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、20、150、1,000 及び 7,000 ppm；平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 45 18か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	150 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	15.5	104	769
	雌	2.4	18.6	131	904

各投与群で認められた毒性所見は表 46 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、1,000 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加及び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：15.5 mg/kg 体重/日、雌：18.6 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 1、37）

表 46 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
7,000 ppm	・体重増加抑制	
1,000 ppm 以上	・肝絶対重量#、比重量#及び対脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加# ・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

# : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響と考えられた。

## 12. 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、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 47 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 47 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.1	11.0	111
		雌	1.4	13.9	136
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.4	14.6	151
		雌	1.9	20.1	203

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 以上投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、200 ppm 以上投与群雌で甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（P 雄：11.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：14.6

mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌 : 1.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1.9 mg/kg 体重/日)、児動物では、2,000 ppm 以上投与群雌雄で胸腺絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (P 雄 : 11.0 mg/kg 体重/日、P 雌 13.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 14.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 20.1 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、40)

表 48 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	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(哺育期 11-15 日)</li> <li>・脾及び胸腺絶対重量、比重量及び対脳重量比減少</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・胸腺絶対重量、比重量及び対脳重量比減少</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>1)</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝及び副腎絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> </ul>	
	200 ppm 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・胸腺萎縮<sup>1)</sup></li> </ul>	200 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対重量、比重量及び対脳重量比増加<sup>2)</sup></li> </ul>
	20 ppm		毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱水症状</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対重量及び対脳重量比減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱水症状</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・脾絶対重量及び対脳重量比減少</li> </ul>		
	2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体温低下</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体温低下</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
200 ppm 以下			・胸腺及び脾絶対 重量及び対脳 重量比減少	・胸腺及び脾絶対 重量及び対脳 重量比減少
			毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>2)</sup> : 2,000 ppm 投与群では甲状腺比重量のみ増加。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 22 四) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体 : 0、20、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% メチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても、母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 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、41)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 四) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体 : 0、25、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% メチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

500 mg/kg 体重/日投与群の 3 四及び 250 mg/kg 体重/日投与群の 4 四に流産/早産が、100 mg/kg 体重/日投与群の 2 四に著しい体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたため、それぞれ切迫と殺された。

母動物において、500 mg/kg 体重/日投与群で被毛の汚れが、250 mg/kg 体重/日以上投与群で排便及び糞量減少が、100 mg/kg 体重/日以上投与群では下痢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児においては、250 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、250 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で 100 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、42)

## 13. 遺伝毒性試験

シアントラニリプロール (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球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 49 に示されているとおり、全て陰性であったことから、シアントラニリプロールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、43、44、45)

表 49 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> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/µL ネト(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	①125~800 µg/mL (-S9) 125~600 µg/mL (+S9) (4 時間処理) ②31.3~250 µg/mL (-S9) (20 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス（骨髄細胞） (一群雌雄各 10 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として植物及び土壌由来の代謝物 E の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 50 に示されているとおり、陰性であった。（参照 1、46）

表 50 遺伝毒性試験概要（代謝物 E）

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>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/µL ネト (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) ラットにおける副腎及び甲状腺に対する影響

SD ラット（一群雄 10 匹及び雌 15 匹）を用いた雄 93 日間及び雌 29 日間の混餌〔原体：0 及び 20,000 ppm (平均検体摂取量：雄 1,230 mg/kg 体重/日、雌 1,900 mg/kg 体重/日)〕投与による甲状腺及び副腎機能に及ぼす影響が検討された。

雌ラットを用いた甲状腺に対する検討において、血清中 TSH 濃度は対照群の 167% に増加し、T<sub>4</sub> 濃度は対照群の 70% まで有意に減少したが、T<sub>3</sub> 及び rT<sub>3</sub> 濃度に変化はなかった。肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性は対照群の 177% に上昇し、5'-脱ヨード酵素活性は対照群の 77% に低下した。肝臓の絶対及び比重量は増加したほか、甲状腺の絶対及び比重量では増加傾向が認められた。病理組織学的検査の結果、軽微な甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められた。

検体 93 日間投与雄ラットにおいて、副腎への作用が検討された。ACTH を投与後 1 時間後の血清コルチコステロン上昇において、検体投与の影響はみられなかった。病理組織学的検査により、検体投与群の副腎皮質束状帯に小型空胞の軽微な増加が認められた。電顕による観察でも脂肪空胞の増加が確認されたが、細胞内の超微細構造に検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果から、甲状腺系においては、検体投与により肝臓の UDP-GT 活性が増加して T<sub>4</sub> 代謝が亢進し、血中 T<sub>4</sub> 濃度が低下した結果、下垂体からの TSH 分泌が増加した。これが、甲状腺胞上皮細胞を刺激して肥大が生じたものと考えられた。一方、副腎においては、検体投与により副腎皮質に小型空胞の増加が生じた。これは、糖質コルチコイド合成用の脂質の貯蔵が軽度に亢進された結果と考えられたが、副腎皮質の構造又は機能への影響は認められなかった。(参照 1、47)

### (2) *In vitro* 甲状腺ペルオキシダーゼ阻害試験

ミニブタ(系統: Yucatan Pig) の甲状腺由来ペルオキシダーゼを調製し、過酸化水素水を基質としたサイログロブリンのヨウ素化を触媒するペルオキシダーゼ活性の測定により、シアントラニリプロールの甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害能の有無が検討された。

検体処理群の最高濃度を測定系への溶解限界 (400 μM) に設定して試験が実施されたが、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の阻害は認められなかった。しかし、本試験による甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害の検出のためにはヨウ素イオンの存在の問題があるため、本剤による甲状腺への影響をもたらすメカニズムが甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害によるものではないとは判断できなかった。(参照 1、48)

### (3) マウスにおける副腎に対する影響

ICR マウス(一群雄 10 四)を用いた 93 日間の混餌[原体: 0 及び 7,000 ppm (平均検体摂取量: 1,120 mg/kg 体重/日)]投与による副腎の機能及び微細構造に及ぼす影響について検討した。

検体投与群の尿中コルチコステロン量(総排泄量及びコルチコステロン濃度/クレアチニン濃度比)は対照群と同等であった。副腎の重量及び病理組織学的検査においても検体投与の影響は認められなかった。電子顕微鏡検査の結果、検体投与群における副腎皮質束状帯の細胞質内脂質空胞の大きさ及び数並びにその他の微細構造は対照群と同等であった。また、検体投与に起因した細胞内小器官の変化、細胞傷害又は変性を示す所見も認められなかった。

したがって、90 日間亜急性毒性試験 [10. (4)]において雄マウスの副腎皮質に小型空胞の増加が認められた用量 7,000 ppm (1,120 mg/kg 体重/日)を反復投与しても、検体が雄マウスの副腎皮質細胞の構造及び機能に影響を及ぼすことは

ないと考えられた。（参照 1、49）

#### (4) 28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群（一群雌雄各 5 匹）としてはシクロホスファミド一水和物 6 日間腹腔内（25 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表 51 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	17	166	1,700
	雌	1.8	18	172	1,700

検体投与群において sRBC 特異的 IgM レベル（ヒツジ赤血球抗体価）に影響はみられなかった。陽性対照群では、対照群と比較して抗体価の低下が認められた。

脳、胸腺及び脾臓重量に対する影響は認められなかった。

本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。（参照 1、50）

#### (5) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、150、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 52 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群（一群雌雄各 5 匹）としてはシクロホスファミド一水和物 5 日間腹腔内（25 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表 52 28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	150 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	23	154	1,070
	雌	4.1	32	224	1,390

検体投与群において sRBC 特異的 IgM レベル（ヒツジ赤血球抗体価）に影響はみられなかった。陽性対照群では、対照群と比較して抗体価の低下が認められた。

脳、胸腺及び脾臓重量に対する影響は認められなかった。

本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。（参照 1、51）

### III. 食品健康影響評価

参考に挙げた資料を用いて、農薬「シアントラニリプロール」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$ で標識したシアントラニリプロールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後の吸収率は低用量で62.6~80.4%、高用量で31.4~40.0%であった。放射能は投与後体内の広範囲に分布した後速やかに消失し、特定の組織への蓄積性は認められなかった。排泄は投与後48時間でほぼ完了し、主要排泄経路は糞中であった。なお、総排泄量の約10.0~36.5%は胆汁を経由した糞中排泄であった。糞中では未変化のシアントラニリプロールが最も高い割合を占め、尿中の主な代謝物として水酸化体であるK及びQが認められた。

$^{14}\text{C}$ で標識したシアントラニリプロールの泌乳ヤギ及び産卵鶏を用いた畜産動物体内運命試験の結果、泌乳ヤギにおいて投与放射能の大部分は糞中に排泄され、肝臓、胆汁及び腎臓中の残留は僅かであった。乳汁中放射能は0.080~0.147  $\mu\text{g/g}$ 認められ、反復投与による蓄積性はみられなかった。乳汁及び組織中の主な代謝物はB、K及びQであり、それぞれ最大で55.6%TRR、32.8%TRR及び11.8%TRR認められた。産卵鶏の卵及び組織中の残留放射能は1%TAR未満であり、排泄物及び卵白中には未変化体の割合が最も高く、卵白及び卵黄中の主な代謝物としてJ、B及びDが認められ、それぞれ最大で18.7%TRR、29.2%TRR、12.0%TRRであった。

$^{14}\text{C}$ で標識したシアントラニリプロールの植物体内運命試験の結果、葉面散布後の残留放射能の大部分は植物体表面にとどまり、土壤処理では茎葉部から回収された放射能は僅かであった。主な残留成分は未変化のシアントラニリプロールであり、成熟期の試料において40~50%を占めた。10%TRRを超えて検出された代謝物はB、O及びSであった。いずれの植物においても可食部への移行は僅かであった。

国内におけるシアントラニリプロール、代謝物B及びOを分析対象化合物とした水稻、野菜等の作物残留試験の結果、シアントラニリプロール、代謝物B及びOの最高値は、いずれも荒茶における20.7 mg/kg(シアントラニリプロール)、0.780 mg/kg(代謝物B)及び1.43 mg/kg(代謝物O)であった。海外におけるシアントラニリプロールを分析対象化合物とした野菜及び果樹等の作物残留試験の結果、シアントラニリプロールの最高値は、からしな(茎葉)の20 mg/kgであった。

シアントラニリプロール、代謝物B、C、E、G及びOを分析対象化合物とした野菜及び小麦における後作物残留試験の結果、シアントラニリプロール及び各代謝物は、いずれの後作物においても検出限界未満(<0.01 mg/kg)であった。

各種毒性試験結果から、シアントラニリプロール投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液生化学(ALP增加:イヌ)、肝臓(変異細胞巣及び小葉中心性肝細胞肥大等)、胆嚢(粘膜過形成:イヌ)、動脈(動脈炎:イヌ)及び甲状腺(重量増加及びろ胞上皮細胞肥大)に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果より、農産物中の暴露評価対象物質をシアントラニリプロール（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 53 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.96 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会は、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.0096 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0096 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.96 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 53 各試験における無毒性量等

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 ①
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、600、2000、 6,000、20,000 ppm 雄: 0、53、175、 528、1,780 雌: 0、62、188、 595、1,950	雄: 53 雌: 62	雄: 175 雌: 188	雌雄: 小葉中心性 肝細胞肥大等
	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、 3,000、20,000 ppm 雄: 0、5.7、22.4、 168、1,150 雌: 0、6.9、26.6、 202、1,350	雄: 5.7 雌: 6.9	雄: 22.4 雌: 26.6	雄: T <sub>3</sub> 及び T <sub>4</sub> 減 少 雌: 甲状腺胞細 胞肥大等
	90日間亜 急性神経 毒性試験	0、200、2,000、 20,000 ppm 雄: 0、11.4、116、 1,190 雌: 0、14.0、137、 1,400	雄: 1,190 雌: 1,400	雄: - 雌: -	雌雄: 毒性所見な し (亜急性神経毒 性は認められな い)
	2年間慢 性毒性/発 がん性併 合試験	0、20、200、 2,000、20,000 ppm 雄: 0、0.8、8.3、 84.8、907 雌: 0、1.1、10.5、 107、1,160	雄: 8.3 雌: 10.5	雄: 84.8 雌: 107	雄: 変異肝細胞巣 等 雌: 小葉中心性肝 細胞肥大等 (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、20、200、 2,000、20,000 ppm P 雄: 0、1.1、 11.0、111、1,130 P 雌: 0、1.4、 13.9、136、1,340 F <sub>1</sub> 雄: 0、1.4、 14.6、151、1,580 F <sub>1</sub> 雌: 0、1.9、 20.1、203、2,130	親動物 P 雄: 11.0 P 雌: 1.4 F <sub>1</sub> 雄: 14.6 F <sub>1</sub> 雌: 1.9  児動物 P 雄: 11.0 P 雌: 13.9 F <sub>1</sub> 雄: 14.6 F <sub>1</sub> 雌: 20.1	親動物 P 雄: 111 P 雌: 13.9 F <sub>1</sub> 雄: 151 F <sub>1</sub> 雌: 20.1  児動物 P 雄: 111 P 雌: 136 F <sub>1</sub> 雄: 151 F <sub>1</sub> 雌: 203	親動物 雄: 小葉中心性肝 細胞肥大等 雌: 甲状腺絶対及 び比重量増加等  児動物 雌雄: 胸腺及び脾 臓絶対及び比重 量増加等  (繁殖能に対す る影響は認めら 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 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験	0、20、100、300、1,000	母動物: 1,000 胎児: 1,000	母動物: - 胎児: -	母動物及び胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、300、1,000、3,000、7,000 ppm  雄: 0、53、175、528、1,260 雌: 0、63、212、664、1,480	雄: 175 雌: 212	雄: 528 雌: 664	雌雄: 肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加
	90日間亜急性毒性試験(用量設定試験)	0、50、300、1,000、7,000 ppm  雄: 0、7.2、47.1、150、1,090 雌: 0、9.7、58.1、204、1,340	雄: 150 雌: 204	雄: 1,090 雌: 1,340	雌雄: 小葉中心性肝細胞肥大
	18か月間発がん性試験	0、20、150、1,000、7,000 ppm  雄: 0、2.0、15.5、104、769 雌: 0、2.4、18.6、131、904	雄: 15.5 雌: 18.6	雄: 104 雌: 131	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、25、100、250、500	母動物: 25 胎児: 100	母動物: 100 胎児: 250	母動物: 体重增加抑制等 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	0、30、100、1,000、10,000 ppm  雄: 0.98、3.08、31.9、281 雌: 0.97、3.48、34.3、294	雄: 3.08 雌: 3.48	雄: 31.9 雌: 34.3	雌雄: TP 及び Alb 減少等
	1年間慢性毒性試験	0、40、200、1,000、5,000 ppm  雄: 0.96、5.67、27.0、144 雌: 1.12、6.00、27.1、133	雄: 0.96 雌: 6.00	雄: 5.67 雌: 27.1	雄: ALP 増加並びに肝臓/胆嚢絶対、比重量及び対脳重量比増加 雌: ALP 及び ALT 増加等

<sup>1)</sup> 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

- : 設定できず

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	ビスヒドロキシシアントラニリプロール	3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N{4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-[(ヒドロキシメチル)カルバモイル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
B	J9Z38	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3,8-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
C	JCZ38	4-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-N8,5-ジメチルイソフタルアミド
D	HGW87	3-ブロモ-N-(2-カルバモイル-4-シアノ-6-メチルフェニル)-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
E	JSE76	4-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-3-メチル-5-(メチルカルバモイル)ベンゾイックアシド
F	K5A77	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3,8-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボキサミド
G	K5A78	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3,8-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボン酸
H	K5A79	4-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-3-カルバモイル-5-メチルベンゾイックアシド
I	K7H19	4-({[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]カルボニル}アミノ)-5-メチルイソフタルアミド
J	MLA84	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
J'	MLA84 カルボン酸	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-6-シアノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-カルボン酸
hJ	ヒドロキシMLA84	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-8-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
gJ	ヒドロキシMLA84 グルコシド	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-8-[(b-D-グルコピラノースイルオキシ)メチル]-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
grJ	ヒドロキシMLA84 グルクロニド	{2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-6-シアノ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-8-イル}メチルb-D-o-ヘキソピラノシドウロン酸
K	MYX98	3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N{4-シアノ-2-[(ヒドロキシメチル)カルバモイル]-6-メチルフェニル}-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
L	NBC94	2-[3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-8-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
gL	NBC94 グルクロニド	[2-[3-ブロモ-1-(3-クロロ-2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-6-シアノ-3,4-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソ-8-キナゾリニル]メチル 8-D-グルコピラノシドウロン酸
M	DBC80	3-ブロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸

N	NXN69	2-{{(4Z)-2-プロモ-4H-ピラゾール-6-[1,5-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イルインデン}アミノ}-5-シアノ-N,3-ジメチルベンズアミド
O	NXX70	2-[3-プロモ-1-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3,8-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
Q	N7B69	3-プロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド
grQ	N7B69 グルクロニド	3-プロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-N[4-シアノ-2-(ヒドロキシメチル)-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1H-ピラゾール-6-メチル $\beta$ -D-O-ヘキソピラノシドウロン酸
R	PLT97	2-[3-プロモ-1-(3-クロロピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-8-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボン酸
S	QKV54	2-(3-プロモ-1H-ピラゾール-5-イル)-3,8-ジメチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-カルボニトリル
T	QKV55	3-プロモ-N[4-シアノ-2-メチル-6-(メチルカルバモイル)フェニル]-1-(3-ヒドロキシピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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マニナーゼ (GPT) ]
ALP	アルカリホスファターゼ
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マニナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
ELISA	酵素免疫測定法
Glu	グルコース (血糖)
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
Ig	免疫グロブリン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
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
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UDP-GT	ウリジンニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形 態) 分析部 位 実施年度	試 験 圃 場 数	使 用 量 (g/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	公的分析機関				社内分析機関			
					汎 用 試 験 用 液	B	O	汎 用 試 験 用 液	B	O	汎 用 試 験 用 液	
水稻 (露地)	1	0.375G g air箱	1	133	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
[玄米] 平成22年	1		1	125	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
水稻 (露地)	1	0.375G g air箱	1	133	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
[稻わ ら] 平成22年	1		1	125	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
だいす (露地)	1	77.3SC	3	6	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
[乾燥子 実] 平成21年	1		3	14	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
だいこ ん (露地)	1	155SC	3	3	0.02	0.02	<0.011	<0.011	0.01	<0.011	<0.011	
[根部] 平成21年	1	129SC	3	7	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	
			14	<0.01	<0.01	<0.011	<0.011	<0.01	<0.011	<0.011	<0.011	

作物名 (栽培形 態部位 実施年度)	試験圃場 数	回 数(回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
				済トヨリツリツ			0			済トヨリツリツ			B		
				最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
だいこん (露地)	1	155SC	3	1 3 7 14	4.98 5.19 0.43 0.31	4.98 0.031 <0.011 <0.011 <0.011	0.031 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	3.81 3.97 0.60 0.21	3.76 3.84 0.60 0.21	0.042 0.042 0.011 <0.011	0.042 0.042 0.011 <0.011	0.032 0.054 0.011 <0.011	0.032 0.054 0.011 <0.011
〔葉部〕 平成21年	1	129SC	3	1 3 7 14	0.66 0.74 0.33 0.12	0.66 0.021 0.011 0.011	0.021 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.61 0.89 0.31 0.18	0.60 0.88 0.31 0.18	0.021 0.031 0.021 0.021	0.021 0.031 0.021 0.021	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
はくさ い、 (露地)	1	0.234SC gai/tv/tv V1 +	1+3 1+3 1+3 1+3 1+3~ 155SC	1 3 7 14 1+3 3 7 14	0.30 0.10 0.06 0.03 0.30 0.22 0.22 0.14	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.22 0.04 0.07 0.02	0.22 0.04 0.07 0.02	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
はくさ い、 (露地) 〔茎葉〕 平成22年	1	103~ 155SC	1+3 1+3 1+3 1+3	1 3 7 14	0.30 0.22 0.22 0.14	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.34 0.30 0.14 0.05	0.34 0.30 0.14 0.05	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011
キヤベ ツ (露地) 〔葉球〕 平成21年	1	0.234SC gai/tv/tv V1 +	1+3 1+3 1+3 1+3 1+3~ 155SC	1 3 7 14 1+3 3 7 14 1+3 3 7 14	0.03 0.03 <0.01 <0.01 0.33 0.18 0.08 0.03	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 0.32 <0.011 <0.011 0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 0.30 0.011 0.011 0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 0.30 0.011 0.011 0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011 0.30 0.011 0.011 0.011	0.07 0.05 0.04 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	0.07 0.05 0.04 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	<0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011 0.011

作物名 (栽培形 態) 分析部 位 実施年度	試験場 場数	回 数 (回)	使 用量 (g/ha)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
					A(アトランチア) パル			B			O			A(アトランチア) パル		
					最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値
ブロッ コリー (露地) [花壇] 平成 22 年	1	1+3 1+3 1+3 1+3	0.234SC g ai/tv V4 +	1 3 7 14	0.56 0.05 0.04 <0.01	0.55 0.05 0.04 <0.01	0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.33 0.06 0.02 <0.01	0.021 <0.011 <0.011 <0.011	0.021 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
ブロッ コリー (露地) [花壇] 平成 21 年	1	1+3 1+3 1+3 1+3	103~ 155SC g ai/tv V4 +	1 3 7 14	0.25 0.09 0.06 0.02	0.25 0.09 0.06 0.02	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.28 0.10 0.07 0.03	0.28 0.10 0.07 0.03	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
レタス (施設) [茎葉] 平成 21 年	1	1+3 1+3 1+3 1+3	0.234SC g ai/tv V4 +	1 3 7 14	0.98 0.60 0.36 0.36	0.97 0.58 0.36 0.36	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	1.03 0.85 0.52 0.23	1.00 0.84 0.51 0.22	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
トマト (施設) [果実] 平成 21 年	1	1+3 1+3 1+3 1+3	0.0117SC g ai/株 V4 +	1 3 7 14	0.07 0.07 0.07 0.07	0.06 0.07 0.06 0.06	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.07 0.08 0.08 0.08	0.06 0.08 0.08 0.08	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011

作物名 (栽培形 態 [施設部 位 実施年度])	試験圃場 数	回数(回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関					
				B			O			B			O		
				平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値	平均 値	最高 値
なす (施設) [果実] 平成21年	1	0.0117SC g ai/株 <sup>+</sup> 125~155SC	1+3 3 7 14	0.17 0.14 0.11 0.09	0.17 <0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.14 0.19 0.11 0.09	0.14 0.19 0.11 0.09	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
なす (施設) [果実] 平成22年	1	0.0117SC g ai/株 <sup>+</sup> 125~155SC	1+3 3 7 14	0.21 0.14 0.05 <0.01	0.20 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.24 0.15 0.05 <0.01	0.24 0.15 0.05 <0.01	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
きゅう り (施設) [果実] 平成21年	1	0.0117SC g ai/株 <sup>+</sup> 125~155SC	1+3 3 7 14	0.05 0.03 0.02 <0.01	0.05 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.06 0.02 0.05 <0.01	0.06 0.02 0.05 <0.01	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
きゅう り (施設) [果実] 平成22年	1	0.0117SC g ai/株 <sup>+</sup> 125~155SC	1+3 3 7 14	0.09 0.05 0.02 <0.01	0.09 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	0.10 0.02 0.05 <0.01	0.10 0.02 0.05 <0.01	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011	<0.011 <0.011 <0.011 <0.011
えだま め	1	97.9SC	3 3 7 14	0.14 0.14 0.06 0.02	0.14 0.14 0.06 0.02	<0.011 0.021 <0.011 <0.011	<0.011 0.021 <0.011 <0.011	0.15 0.13 0.06 0.03	0.14 0.13 0.06 0.02	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011	<0.011 0.011 0.011 0.011