

られた EROD、MROD、PROD、BROD 及び BFCOD) では差はみられなかった。以上のように、投与群では、第一相の代謝に関わる *Cyp1a1* mRNA の発現低下及び第二相に関わる *Gstpi1* mRNA の増加がみられたが、GST の酵素活性は低下した。

過去に報告されたエトキシキンの代謝に関する知見と本試験における二量体の代謝酵素系に対する影響を比較して、二量体の代謝様式は、同じ酵素系に影響を及ぼすという点で親化合物のエトキシキンと同様である。また、本試験における 12.5 mg/kg 体重/日の用量では、肝臓及び腎臓の機能に異常が認められず、本条件下では二量体は Fischer 344 ラットにおいて毒性影響を示さなかった。(参照 32)

本試験において、肝臓の代謝酵素系への影響以外に二量体の毒性影響は認められなかった。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 53 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、皮下投与) (参考データ)

新生児マウス (Swiss ICR/Ha、低用量群: 57 匹、中用量群: 53 匹、高用量群: 28 匹) を用いて、エトキシキン溶液を 1、7、14 及び 21 日齢時に皮下投与 (10、50 又は 100 (1 日齢時のみ) mg/mL) した。それぞれ 1 日齢時で 500、2,500 又は 5,000 mg/kg 体重、21 日齢時で 250 又は 1,250 mg/kg 体重に相当した。

離乳するまでに、高用量群で 100%、中用量群で 74% 及び低用量群で 2% のマウスが死亡した。対照群では 15% が死亡した。

試験終了 (試験開始 53 週間後) までの各時点で、数匹のマウスを剖検し、組織及び病変の限定部位について、主に腫瘍に関する検査を実施した。肺腫瘍及び肝細胞癌の発生頻度は、投与群と対照群でほぼ同じであった。なお、悪性リンパ腫の発生頻度にわずかな増加 (低用量群: 雌 4 例、中用量群: 2 例、対照群: 0) がみられたが、著者らはこの結果の信頼性は低いと考えた。

以上の結果から、新生児マウスに致死量近傍のエトキシキンを 4 回皮下投与した場合において、1 歳齢までは腫瘍の発生頻度に有意な増加がみられないことが示された。(参照 5)

### (2) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与) (参考データ)

ラット (Fischer 344 系、3 週齢、雌雄各 6~19 匹/群) を用いたエトキシキン (純度不明) の 18 か月間混餌投与 (0 又は 5,000 ppm) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

そのうちの 1 群には、エトキシキンを 24 週間混餌投与した後、対照飼料を 34 週間与えた。この試験では腎臓病変の進行を調べるため試験開始 4、12 (又は 14)、24、58 及び 78 週間後に剖検した。

体重増加抑制が、投与群の雌で試験開始後 1~5 週間にみられ、雄では 3 週間後以降に認められた。摂餌量については、試験開始後 4 週間までの雌雄で減少がみられた。

腎臓の病理学的検査では、雌雄で明らかな違いが認められた。雄では、4 及び 14 週間後に明確な腎乳頭の間質の変性がみられ、24 週間後までに腎盂腎炎を伴う壊死及び腎盂の尿路上皮過形成に進行した。雌では、腎乳頭の間質変性 (interstitial degeneration) がごくわずかに 14 週間後にみられたが、進行は認められなかった。

Fischer344 ラットで一般にみられる慢性進行性腎症は、エトキシキン投与群で加速された。Schmorl 染色により、リポスチンが黄褐色の色素沈着として投与群、特に雌の近位尿細管に認められた。

24 週間後に認められた病変については、引き続き対照飼料を 34 週間給与した後の検査で回復は認められなかった。著者らは前がん病変とみなされる所見はなかったと判断した。

本試験において、エトキシキン（混餌濃度 5,000 ppm、250 mg/kg 体重/日相当）の若齢雄ラットに対する強い腎毒性が示された。（参照 5）

### (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

ラット（雌雄各約 10 匹/群）を用いた、エトキシキンの 2 年間混餌投与（0、62、125、250、500、1,000、2,000 又は 4,000 ppm）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験動物は、投与開始 200、400、600 及び 715 日後に剖検された。

死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差は認められなかった。

有意な体重増加抑制が、2,000 ppm 投与群の雄で投与開始 225 日後に、雌では 21 日後に認められた。

肝臓及び腎臓の相対重量では、250 ppm 投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で投与開始 200 日後に増加が認められた。

Hb は、2,000 及び 4,000 ppm 投与群の雌雄ともに、投与開始 100 日及び 300 日後において正常であった。

腎皮質における組織学的変化が、2,000 及び 4,000 ppm 投与群の雄で投与開始 200 日後にみられたが、雌では認められなかった。他の全ての臓器は、雌雄ともに 200 日後では正常であった。400 日後では、雄にのみ腎臓（腎盂腎炎）、肝臓及び甲状腺に病変がみられた。

717 日までは、雌雄で同様の病変がみられたが、雄で顕著であった。700 日後に偶発的に腫瘍の発生がみられたが、発生頻度に用量相関性はみられず、対照群にも発生がみられた。62 ppm 投与群では明確な影響はみられず、500 ppm 投与群の雄（2 例）で腎臓にわずかな病変が認められたが、700 日以降に検査した群の異常と加齢による変化とを区別することはできなかった。

JMPR は、この試験では 1 群あたりの動物数が少なく、背景レベルが低い腫瘍のような稀な事象の変化を検出するには感度に限度があるため、発がん性についての評価は行っていない。しかし、投与量の用量範囲が広いこと及び経時的にサンプリングされていることから、報告された所見はある程度の信頼性があると考え、NOAEL を 125 ppm（6 mg/kg 体重/日）としている。（参照 3、5）

本試験において、250 ppm 投与群の雄で肝臓及び腎臓の相対重量の増加がみられたことから、NOAEL は 125 ppm（6 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性については、評価できなかった。

### (4) 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

ラット（Fischer344 系、投与群：雌雄各 80 匹/群、対照群：雌雄各 130 匹）を用いた、エトキシキンの 30 か月間混餌投与（0、160、400、1,000 又は 2,500 ppm（雄：0、7.09、17.69、

44.98 又は 115.5 mg/kg 体重/日、雌：0、8.38、20.58、52.88 又は 138.8 mg/kg 体重/日)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験動物は、投与開始 26、52、78 及び 130 週間後に剖検された。

一般状態に異常は認められず、死亡率は、投与群と対照群との間で有意な差は認められなかった。

体重増加抑制が、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で認められた。

尿検査では、投与に起因する異常はみられなかった。投与群及び対照群ともにタンパク反応がみられ、試験期間が進むとともに反応が強くなる傾向がみられたことから、加齢による変化と考えられた。また、潜血及びケトン体の反応で陽性がみられたが、投与群及び対照群のいずれからも検出されたことから、投与に起因する変化ではなく偶発的なものと考えられた。

血液学的検査では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で 78 週間後まで Ht、Hb 及び RBC の軽度の減少又は減少傾向がみられたが、130 週間後ではみられなかった。

血液生化学的検査では、400 ppm 以上投与群の雌及び 2,500 ppm 投与群の雄で T.Chol の軽度の増加がみられた。また、400 ppm 以上投与群の雌雄で ALT、AST 及び ALP の低下又は低下傾向が 78 週間後までみられたが、130 週間後ではみられなかった。

剖検所見では、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の腫大及び腎臓表面の顆粒状化又は粗造化が、雌で腎臓における退色が、並びに雌雄で甲状腺の褐色化がそれぞれみられた。また、2,500 ppm 投与群の雌雄で脾臓の萎縮がみられた。

臓器重量では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で腎臓の絶対及び相対重量の増加又は増加傾向がみられ、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加又は増加傾向が、脾臓で絶対及び相対重量の減少又は減少傾向がみられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として、肝臓では 2,500 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞腫大の増加が、2,500 ppm 投与群の雄で肝細胞泡沫状脂肪化がみられた。腎臓では 2,500 ppm 投与群の雌雄で褐色色素沈着及び腎盂粘膜上皮の過形成の増加がみられた。脾臓では 2,500 ppm 投与群の雌雄で萎縮がみられた。甲状腺では 400 ppm 以上投与群の雄及び 2,500 ppm 投与群の雌でろ胞上皮過形成及びろ胞上皮褐色色素沈着がみられた。膀胱では 400 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 以上投与群の雄で粘膜上皮過形成、1,000 ppm 以上投与群の雌及び 2,500 ppm 投与群の雄で粘膜上皮乳頭状過形成並びに 400 ppm 以上投与群の雌で脂肪浸潤（粘膜下織及び筋層における脂肪組織の増殖）の増加がみられた。

腫瘍性病変としては、エトキシキン投与に起因すると思われる腫瘍の発生が雌の膀胱でみられ、乳頭腫が 400 及び 1,000 ppm 投与群で各 1 例並びに 2,500 ppm 投与群で 8 例、角化棘細胞腫が 1,000 ppm 投与群で 1 例、移行上皮癌が 1,000 ppm で 2 例、2,500 ppm で 4 例みられた。2,500 ppm 投与群の膀胱腫瘍は 16% (12/77 例) であった。これは、試験に供されたラットの系統における当該腫瘍発生率の背景情報 (1%未満~2.5%) と比較して有意に高いものであった。膀胱腫瘍以外には投与に起因すると思われる腫瘍の誘発はなかった。また、腫瘍性病変全体の発生頻度は、対照群に比べ投与群で低い傾向がみられた。(参照 12)

400 ppm 以上投与群で、腎臓、甲状腺及び膀胱に影響がみられたことから、本試験の NOAEL は 160 ppm (雄で 7.09 mg/kg 体重/日、雌で 8.38 mg/kg 体重/日) と考えられた。

エトキシキン は膀胱に対して発がん性があることが示唆された。

#### (5) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、6~7か月齢、雌雄各4匹/群) を用いたエトキシキンの1年間混餌投与 (0、0.9、1.8、2.7又は3.6 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。混餌飼料は、食餌 (缶入り) の1/3量にエトキシキン溶液 (溶媒: プロピレングリコール) を添加して調製し、摂餌を確認した後、残りの2/3量 (エトキシキン無添加) を与えた。必要とする動物にはさらに追加分の食餌 (エトキシキン無添加) を与えた。

試験期間中に死亡例はみられず、一般状態では投与による影響はみられなかった。

雌雄ともに全ての群の動物で同等の体重増加がみられ、体重では投与による影響はみられなかった。

摂餌量では、対照群を含め数例で食餌 (エトキシキン無添加) の食べ残しがみられたが、頻度は低く例外的であり、試験期間を通して雌雄ともに全ての群の動物において与えた食餌の全量が摂取された。

眼検査、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

剖検では、雌雄ともに全ての群の動物で肝臓の蒼白化がみられ、また、対照群の動物を含む数例で肝臓の変色 (黄褐色) がみられたが、いずれも病理組織学的検査により食餌と関連していることが示された。その他にみられた変化は、この系統の動物に一般にみられ、また加齢変化に伴うものであり、投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量では、3.6 mg/kg 体重/日投与群の雄で副腎の相対重量 (脳重量に対する) の増加がみられた。しかし、病理組織学的検査では、この変化に関連する影響はみられず、投与によるものとは考えられなかった。2.7 mg/kg 体重/日以下の投与群でも、他の臓器に統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量依存性がなく、また、病理組織学的検査において関連性がみられなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。一方、統計学的に有意ではなかったが、3.6 mg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣重量の増加がみられた。しかし、これは、1例の卵巣に両側性嚢胞 (退縮黄体) がみられたためであり、投与とは無関係で正常な生理学的変化であった。

病理組織学的検査では、3.6 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝臓 (1/4例) で、少数のクッパ一細胞及び肝細胞中に赤褐色異方性 (複屈折) の色素がみられたが、この色素の存在と病理組織学的所見との関連はみられなかった。また、3.6 mg/kg 体重/日投与群の雄の副腎 (2/4例) で、多巢性のわずかな空胞化がみられたが、毒性影響とは考えられなかった。雌雄ともにその他にみられた変化は、この系統の動物に一般にみられ、また加齢変化に伴うものであり、投与による影響とは考えられなかった。(参照33)

本試験において、投与に起因する毒性影響はみられなかったことから、NOAELは最高用量の3.6 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (6) 5年間慢性毒性/発がん性併合試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ（雌雄各 14 頭/群）にエトキシキン<sup>6</sup>を混餌投与（0 又は 300 ppm）し、5 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

血液学的検査、尿検査、血液生化学的検査（AST、BUN、BSP 試験）、臓器重量、相対重量、体重並びに肉眼的及び病理組織学的検査において投与による影響は認められなかった。（参照 5）

本試験における NOAEL は 300 ppm（7.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。

#### （7）33 週間発がん性試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉

*N*-nitrosoethyl-*N*-ethanolamine イニシエーション処置による腎及び肝腫瘍の研究の一部として、ラットの対照群の 1 つ（Fischer 344 系、8 週齢、雄 25 匹）に、試験終了時（41 週齢）までエトキシキンが混餌投与（8,000 ppm）され、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部分の病理組織学的検査が行われた。

肝臓では、 $\gamma$ -GTP 陽性病巣、過形成結節<sup>6</sup>及び肝細胞癌は認められず、腎臓病変については、データが示されていない。（参照 5）

*N*-nitrosobutyl-*N*-hydroxybutylamine イニシエーション処置による膀胱腫瘍研究の一部として、対照群ラット（Fischer 344 系、雄 25 匹）にエトキシキンが混餌投与（8,000 ppm）された。

投与開始 32 週間後での膀胱における単純過形成並びに乳頭状・結節性過形成の発生率は、アスコルビン酸投与群及びエリソルビン酸ナトリウム投与群よりも高く、単純性過形成の発生率は *N*-nitrosobutyl-*N*-hydroxybutylamine 単独投与群よりも高かった。無投与の対照群は設定されなかった。エトキシキン投与群では、膀胱の乳頭腫及び癌腫は認められなかった。

（参照 5）

#### （8）24 週間発がん性試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉

上記（6）の試験と同様の膀胱癌の研究が実施され、ラット（Fischer 344 系、雄 15 匹/群）にエトキシキンが 24 週間混餌投与（8,000 ppm、400 mg/kg 体重/日相当）された。

膀胱の乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の誘発は認められなかった。（参照 5）

#### （9）32 週間膀胱二段階発がん性試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉

*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) でイニシエーション処置された膀胱二段階発がん性試験が実施された。ラット（Fischer 344 系、6 週齢、雄 25 匹/群）に、あらかじめ BBN を 4 週間飲水投与（500 ppm）した後、エトキシキンを混餌投与（8,000 ppm）し、エトキシキン投与 32 週後に膀胱の病理組織学的検査が行われた。

<sup>6</sup> 肝細胞腺腫

BBN 処置後にエトキシキンを投与した群では、単純過形成、乳頭状・結節性過形成、乳頭腫及び癌の発生が認められ、乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度は、対照群 (BBN のみの投与群) に比べ有意に増加した。

また、BBN 未処置のエトキシキン 32 週間単独投与群においても乳頭状・結節性過形成の発生が認められたが、腫瘍の発生はみられなかった。(参照 13)

#### (10) 22 週間膀胱二段階発がん性試験 (ラット、混餌投与) (参考データ)

BBN でイニシエーション処置された膀胱二段階発がん性試験が実施された。ラット (Fischer344 系、6 週齢、雄 20 匹/群) に、あらかじめ BBN を 2 週間飲水投与 (500 ppm) した後、エトキシキンを混餌投与 (1,250、2,500 又は 5,000 ppm) し、エトキシキン投与後 22 週後に膀胱の病理組織学的検査が行われた。

BBN 処置後の 5,000 ppm 投与群で乳頭腫が、1,250 及び 2,500 ppm 投与群で乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫が認められたが、対照群 (BBN のみの投与群) との間に発生頻度に有意な差は認められなかった。

BBN 未処置のエトキシキン (5,000 ppm) 22 週間単独投与群においては過形成等の増殖性病変の発生は認められなかった。(参照 14)

#### (11) エトキシキンの発がん性

ラットを用いた 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱への発がん性が示唆された。

ラットを用いた 32 週間の膀胱二段階発がん性試験において、エトキシキン (8,000 ppm) を単独投与した群では、膀胱に単純過形成及び乳頭状・結節性過形成が認められた。一方、22 週間の膀胱二段階発がん性試験では、エトキシキン (5,000 ppm) の単独投与群において、膀胱に過形成を含む増殖性病変は認められていない。

また、32 週間の膀胱二段階発がん性試験において、BBN 処置後のエトキシキン投与群で、乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度が、対照群に比べて有意に増加したが、22 週間の試験では、乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度について BBN 処置後のエトキシキン投与群と対照群 (BBN のみの投与群) との間に有意差は認められなかった。

BBN によるイニシエーション未処置群での膀胱における単純過形成及び乳頭状・結節性過形成の所見は、プロモーション作用を有する抗酸化剤である L-アスコルビン酸ナトリウムの投与試験においてもみられたという報告がある。(参照 15、16)

以上のことから、32 週間の膀胱二段階発がん性試験でのエトキシキン単独投与群における膀胱の過形成の発生は、イニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によるものであり、その作用には閾値が存在するものと考えられる。

また、ラットを用いた 18 か月間及び 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において脂肪酸の過酸化に由来するとされるリポフスチン沈着が腎臓でみられていることから、エトキシキンの高濃度暴露によって脂質の過酸化促進 (prooxidant) が生じていると推察される。

エトキシキンは生体内でフェノール性代謝物に変換され、さらに硫酸及びグルクロン酸抱合を受けて、尿及び糞中に排泄される。これらの代謝物にはパーオキシダーゼによるキノ

イミンへの酸化によって prooxidant 作用を示す可能性をもつものが含まれていると考えられる。抗酸化作用を示すビタミン E 誘導体やお茶の成分が、高濃度条件下で prooxidant 作用を示すことが知られており、エトキシキン投与でみられた膀胱粘膜の増殖性病変は、親化合物ではなく、prooxidant 作用を持つ代謝物の持続的刺激によって促進されている可能性が考えられる。(参照 17、18、19、20、21)

これらのことから、ラットを用いた 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験においてみられた膀胱の発がん性については、遺伝毒性によるものではなく、非遺伝毒性機序によるものとみなされ閾値の設定は可能であると考えられた。

エトキシキン以外に、非遺伝性で膀胱に発がん性を示す物質として、ワサビ等のアブラナ科植物に含有しているアリルイソチオシアネート並びに農薬及び食品添加物として殺菌剤等の用途で使用されているオルトフェニルフェノールが知られている。(参照 22、23)

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 多世代生殖毒性試験 (ラット①、混餌投与)

ラットに、エトキシキンを 40 日間混餌投与 (0、250 又は 500 ppm、トコフェロール微減飼料使用) した後、3 回交配させ出産させた。

第 1 回目の交配により得られた産児を用いて、第 2 世代を得た。

受胎能、産児数及び児の生存率に反映するような繁殖への影響は認められなかった。

交配前の投与期間が短く、純度及び 1 群あたりの動物数が不明であることから、この報告の信頼性はやや低いが、エトキシキンは、500 ppm (25 mg/kg 体重/日相当) の混餌投与では、繁殖成績に顕著な影響を及ぼさないと結論付けられた。(参照 5)

### (2) 多世代生殖毒性試験 (ラット②、混餌投与)

ラット (雌、8~9 匹/群) を用い、交配日にエトキシキンを混餌投与 (0、125、375 又は 1,125 ppm) した。

妊娠期間は全ての群でほぼ同じであったが、375 ppm 以上投与群でわずかに産児数の減少がみられた。また、1,125 ppm 投与群では死産率が増加し、離乳時までの生存率が減少した。

また、妊娠 1~10 日にエトキシキンを混餌投与 (1,125 ppm まで) した試験では、同腹児数、死産数、離乳時生存数及び離乳時体重に影響はみられなかった。(参照 5)

本試験において、375 ppm 以上投与群で同腹児数の減少がみられたことから、NOAEL は、125 ppm (6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

### (3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) にエトキシキンを強制経口投与 (0、75、150 又は 300 mg/kg 体重/日) し、2 世代生殖毒性試験が実施された。動物は 1 週間個別に飼育し、その後 16 週間雌雄で飼育し交尾させた。その期間 (16 週間) 中に、出生した児動物については生後 1 日 (PND1) に検査した。その後 (17 週以降) 出生した児 (F<sub>1</sub>) は母動物に離乳 (PND21) までほ育させ、離乳したラットを選択して PND81±10 まで雌雄別に飼育した (F<sub>1</sub>)。これらの F<sub>1</sub> を群ごとに 7 日間同居させ F<sub>2</sub> を作出した。F<sub>2</sub> は出生後に安楽死させた。

親動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> の雄の体重が減少(対照群より 7~20% 低値)し、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代のエトキシキン投与群では、肝臓及び腎臓重量が用量相関的に増加(13~56%増加)した。

F<sub>0</sub> の受胎率は 300 mg/kg 体重/日投与群で低下し、一組当たりの同腹児数の減少(22%)、一腹当たりの出生児数の減少(22%)及び妊娠期間の明らかな延長がみられた。

性別による影響をみるため、投与した雌雄にそれぞれ無処置の動物と交配させる試験(クロスオーバー試験)が実施された。エトキシキン投与雌と無処置雄から生まれた児は対照群と比べて約 20% 体重が軽かったが、投与雄と無処置雌から生まれた児には影響はみられなかった。

F<sub>1</sub> の雌雄においてエトキシキンの影響はみられなかった。

以上より、エトキシキンは 75 mg/kg 体重/日以上用量で腎臓及び肝臓に影響を及ぼし、300 mg/kg 体重/日の用量で生殖毒性(妊娠期間の延長及びクロスオーバー試験における児動物の体重減少)がみられた。150 mg/kg 体重/日が本試験における生殖毒性及び児動物に対する影響の NOAEL と考えられ、親動物に対する毒性の NOAEL は設定できなかった。(参照 10、24)

#### (4) 2 世代生殖毒性試験(イヌ、混餌投与)

エトキシキンは、酸化による劣化防止のため市販のドッグフードに添加されることから、イヌを用いたエトキシキンの 2 世代生殖試験を実施した。

最初の交配(F<sub>0</sub>)では、イヌ(ビーグル種、雄 5 匹及び雌 10 匹/群)を用い、交配前に少なくとも 82 日間のエトキシキン混餌投与(0、100 又は 225 ppm)を行った。次の F<sub>1</sub> 交配に用いる児動物(雄 8 匹及び雌 13 匹)には、離乳時から 10~30 か月(雌では 2 回目の発情周期)の交配までの期間にエトキシキンを混餌投与(0、100 又は 225 ppm)した。

F<sub>0</sub> に関しては、同一群内の体重にかなりのばらつきがみられたが、225 ppm 投与群の親動物(F<sub>0</sub>)で、投与開始から 17 週間後まで及び妊娠後期に体重減少の傾向がみられた。雄は、ほとんどの試験期間中で摂餌量が減少した。妊娠が確認された 225 ppm 投与群の雌 2 匹からは産児が得られなかった。

交尾行動、分娩、出産及び離乳に関する指標、精液パラメータ並びに一般状態については、群間で有意な差は認められなかった。

産児数、児動物の生存率並びに児動物の体重及び発育は、全ての群でほぼ同じであった。

225 ppm 投与群の児動物では、肛門のただれ及び発赤、脱水、鼻汁並びに流涙の症状を示すものが雌雄ともに増加した。鼻汁及び流涙は、100 ppm 投与群でも増加した。

100 及び 225 ppm 投与群の親動物の雌及び 225 ppm 投与群の親動物の雄で、統計的に有意な ALP の増加がみられた。また、雌雄ともに 225 ppm 投与群で、正常範囲内の値であったが、単球数及び部分トロンボプラスチン時間(PTT)の短縮がみられた。尿パラメータへの影響は認められなかった。

最初の交配で交尾しなかった雌(対照群 3 匹、225 ppm 投与群 2 匹)は、再交配では交尾がみられた。



F<sub>1</sub>動物では、100 ppm 投与群の雄（1例）及び225 ppm 投与群の雌（2例）が死亡又は瀕死状態で剖検された。雄は、神経症状が疑われたため剖検された。雌1例の死亡原因として心臓疾患が疑われ、他の1例は肺炎のため剖検された。

一般状態では、過度の流涙、脱水症状、削瘦、歯肉の蒼白等がみられ、毒性徴候を示す雌雄の各動物数及び発生数ともに用量相関的に増加した。

225 ppm 投与群の雄の平均体重は、試験開始後48週まで低かった。

摂餌量は、試験開始当初には、225 ppm 投与群で増加したが、その後（試験開始後8～18週の雄及び8～30週の雌）低下した。

血液学的検査では、投与群及び対照群ともに試験期間を通してかなりの変動がみられた。RBC、Ht及びHbに投与に起因する影響がみられ、投与群の雌雄（試験開始10及び23週間後）で対照群に比べ11%まで減少した。また、PTTへの影響もみられ、225 ppm 投与群の雌（試験開始23及び62週間後）及び低用量群の雌（試験開始23及び36週間後並びに最終分析時点）で減少がみられた。

血液生化学的検査では、225 ppm 投与群（試験開始10、23及び36週間後）で血清中ALP、 $\gamma$ -GTP及びALTの増加並びにA/G比の減少がみられ、その変動は100 ppm 投与群で少なかった。これらの変化は、肝機能障害を示している。尿検査では、顕著な変化は認められなかった。

F<sub>1</sub>においては、精液分析並びに交尾行動、妊娠、出産及び離乳に関して対照群と投与群で明白な違いは認められなかった。成体（F<sub>1</sub>）では、投与に起因する一般状態は過剰な流涙のみであり、全投与群の雄でみられた。

血液学的検査では、投与による影響は観察されなかった。血液生化学的検査では、雌で用量相関性のあるパラメータの変化（Glu、Chol、TP、Alb及びA/G比の低下並びにT.Bil、 $\gamma$ -GTP、ALP及びALTの増加）がみられ、225 ppm 投与群では統計的に有意であった。雄では、ALP、 $\gamma$ -GTP及びALTに用量相関的な増加がみられたが、有意差は認められなかった。

剖検では、225 ppm 投与群の雄1例及び雌2例で肝臓の変色（暗紫色）がみられ、エトキシキン投与群の雌2例では頸部リンパ節に出血がみられた。これらの病変は対照群ではみられないことから、投与によるものと考えられた。

エトキシキン投与群の雄で、脾臓及び精巣の絶対重量及び脳比重量の増加がみられ、相対重量では統計的に有意な増加が認められた。雌では、肝臓（10%）、腎臓（10%）及び脾臓（40%）の絶対及び相対重量の増加がみられたが、統計的に有意ではなかった。

病理組織学的検査では、肝臓、下垂体及び脾臓が標的器官であることが示された。剖検でみられた雌の頸部リンパ節の出血は確認されなかった。プロトポルフィリンIXによる暗赤褐色の色素沈着は、対照群及び100 ppm 投与群の雄の肝臓ではみられなかったが、100 ppm 投与群の雌（7/13例）及び225 ppm 投与群の雌雄（雄：2/7例、雌：10/11例）にみられ、色素沈着の程度は用量相関的であった。脾臓の線維化及び出血の頻度は、225 ppm 投与群の雌で増加し（対照群0/13例に対し3/11例）、下垂体嚢胞の頻度は、225 ppm 投与群の雌雄で増加した（雄：対照群0/8例に対し2/6例、雌：対照群2/12例に対し4/10例）。

エトキシキン投与群の雄の児動物では、灰白色～蒼白色の歯茎、過剰な流涙及び脱水症状の頻度が上昇し、雌の児動物では脱水症状の頻度が増加した。出生時及び妊娠6週までの児

動物では、体重がわずかに減少し(10%未満)、雌の児動物では用量相関性が認められた。100 ppm 投与群の児動物における死亡率の上昇は、225 ppm 投与群ではみられず、100 ppm 投与群では同腹児数が多かったことによるものと考えられた。死亡率は、対照群 7/62 (11%)、100 ppm 投与群 24/91 (26%) 及び 225 ppm 投与群 10/77 (13%) であった。

試験期間中、100 ppm 投与群の雄 4 例及び雌 1 例並びに 225 ppm 投与群の雌 2 例で神経障害の徴候が認められた。発症例では、後肢の機能障害、起立不全及び髄鞘変性と関係する頭部と胴体部の不安定性がみられた。一般状態に異常がみられなかった同腹児の検査では、神経学的な障害は認められなかった。影響を受けた動物は、全て対照群の動物にはない共通の雄の祖先を持つ系統であった。影響がみられた児動物の親動物を混餌投与せずに交配した結果、神経障害を示した児の発現率は、1 母体で 17%、他の 1 母体で 25% であった。これらの結果は、神経障害は遺伝的な要因により発現したことを示唆している。

摂餌量は試験期間中に変動し、特に授乳中に増加したが、平均で 25 g/kg 体重/日と考えられ、エトキシキン平均摂取量は、100 ppm で 2.5 mg/kg 体重/日、225 ppm では 6 mg/kg 体重/日に相当した。

以上の結果から、エトキシキンは 225 ppm までの混餌投与群でイヌの生殖能及び繁殖成績に影響を及ぼさないことが示された。(参照 5)

100 ppm 投与群で過剰な流涙及び脱水症状等の一般状態、血液生化学的変化及び肝臓の色素沈着がみられたことから、この試験全体の NOAEL は得られず、LOAEL は 100 ppm (2.5 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

#### (5) 発生毒性試験(ラット①、強制経口投与)

妊娠ラット(SD系、8匹/群)を用いて、エトキシキン(純度97.6%)を妊娠6~19日に強制経口投与(0、62、125、250、500又は1,000 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)し、催奇形性を調べるための用量設定試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群は妊娠9日までに全て死亡又は切迫殺され、500 mg/kg 体重/日投与群の3例は妊娠10~11日に死亡した。剖検では、毒性影響はみられなかった。

一般状態では、全投与群で排便の減少、暗色尿及び被毛の褐色化が認められ、症状は用量相関的であった。

摂餌量及び体重の減少が、125 mg/kg 体重/日以上投与群の投与開始時にみられ、妊娠9日以降では、体重増加は500 mg/kg 体重/日以下の全ての群で同等であった。これらの動物では、妊娠20日まで体重が対照群と比べて20%低下した。

胎児の体重は、500 mg/kg 体重/日投与群で減少したが、外表奇形、性比及び頭臀長には投与による影響は認められなかった。(参照 5)

#### (6) 発生毒性試験(ラット②、強制経口投与)

妊娠ラット(SD系、25匹/群)を用い、エトキシキン(純度97.6%)の強制経口投与(0、50、150又は350 mg/kg 体重/日、溶媒:コーンオイル)による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠6~19日に行い、妊娠20日に剖検し、子宮及び卵巣の検査を行った。

また、全胎児の体重、性別並びに外表及び内臓奇形について調べ、骨格検査を行った。

試験期間中に母動物の死亡例は認められなかった。

最高用量 (350 mg/kg 体重/日) 投与群の母動物で泌尿生殖器の着色がみられ、またこれらの群の動物及び 150 mg/kg 体重/日投与群の数例では、その他の部分でも着色がみられた。

350 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重が妊娠 6~7 日に減少し、体重増加は 6~20 日に対照群に比べ 13%減少した。150 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加の減少は 6~20 日に 5%であった。

摂餌量は、150 mg/kg 体重/日投与群で 9%減少し、350 mg/kg 体重/日投与群では 13%減少した。

剖検では、母動物に特筆すべき所見はなかった。子宮重量、胎児数、吸収胚数、着床前及び着床後胚損失数並びに性比及び胎児重量は、全ての群で同等であった。

胎児における奇形及び異常に関する個々の所見は、正常範囲内であり、投与との関連は認められなかった。変異の発生率是对照群で最も高かったが、個々の変異については有意な増加は認められなかった。(参照 5、8)

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群に体重増加抑制がみられたことから、母動物の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は試験の最高用量である 350 mg/kg 体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

#### (7) 発生毒性試験 (ラット③、強制経口投与)

妊娠ラット (CD/CRJ、20~22 匹/群) を用いて、エトキシキンを強制経口投与 (0、45、130 又は 400  $\mu$ L/kg 体重/日、溶媒: オリーブ油 (10 mL/kg 体重)) し、発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7~17 日に行い、妊娠 21 日に胎児を検査した。

母動物の一般状態では、全投与群で暗緑青色の糞の排泄がみられ、130  $\mu$ L/kg 体重/日以上投与群では、加えて暗緑青色又は暗青色の尿の排泄がみられた。

体重増加の抑制が 400  $\mu$ L/kg 体重/日投与群でみられ、摂餌量の減少は 130  $\mu$ L/kg 体重/日以上投与群で認められた。

母動物の剖検では異常は認められなかった。対照群と各投与群で黄体数、着床数及び着床率には、投与による影響は認められなかった。胎児死亡率、生存胎児数、胎児重量、胎盤重量、性比等についても影響は認められなかった。

胎児の外表観察では、全ての群で異常は認められなかった。内部観察では、投与群の胎児に水腎症及び輸尿管異常が 1.3~2.5%の割合で出現した。骨格観察では、頸椎椎弓低形成、肋骨短小、腰椎化、仙椎化等の骨格異常が、投与群において 0.4~1.3%、対照群では 0.6%出現した。これらの異常は出現状況及び使用した SD ラットの特性から、偶発的な変化と判定された。(参照 6、9)

本試験において、130  $\mu$ L/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少がみられたことから、母動物の NOAEL は 45  $\mu$ L/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は試験の最高用量である 400  $\mu$ L/kg 体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

#### (8) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与)

妊娠ウサギ (JW-Nibs、8~9 匹/群) を用いて、エトキシキンを強制経口投与 (0、5、24 又は 120  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日、懸濁用液: 1%CMC (carboxymethyl cellulose) 液 (5 mL/kg 体重)) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に胎児を検査した。

120  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群の全例 (9 匹) で、投与開始後に体重、摂餌量及び飲水量の減少がみられ、うち 5 例が死亡、1 例が流産、他の 1 例が早産した。24  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群の 1 例は流産し、5  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群の 1 例は流産後に死亡した。対照群では、1 例が早産であった。1%CMC 液の投与により消化器障害が起こり、流産及び早産の一因となった可能性が考えられた。排卵、着床及び胎児の発育には、投与による影響は認められなかった。

胎児の外表及び内部異常については、5  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群の胎児 1 例に小眼球症及び水腎症の合併が認められ、対照群では、小体症、頭蓋欠損、短頭症並びに腹水及び心嚢水の増量がそれぞれ胎児 1 例に認められた。

骨格異常では、6 腰椎が 5  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群の胎児 1 例にみられ、軟骨異栄養症及び環椎の椎弓形成不全が対照群の胎児 1 例にみられた。胸骨の部分的癒合、腰椎化、仙椎化及び尾椎骨の側方移動が、対照群及び各投与群に低率に認められた。

これらの異常の型及び出現頻度と投与量には関連が認められず、偶発性の変化と判断された。(参照 6、9)

本試験において、120  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日投与群で体重、摂餌量及び飲水量の減少がみられたことから、母動物の NOAEL は 24  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日、胎児に対する NOAEL は試験の最高用量である 120  $\mu\text{L}/\text{kg}$  体重/日と考えた。催奇形性は認められなかった。

## 8. 対象動物を用いた安全性試験

### (1) 鶏

#### ①ヒナ

ヒナ (30 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、125、250 又は 1,250 ppm) し、10 週間観察した。体重増加量、飼料摂取量、育成率、健康状態等に投与による有意な差は認められなかった。(参照 6)

#### ②肉用鶏

肉用鶏 (25 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、125、150、250 又は 1,250 ppm) し、10 週間観察した。死亡率、体重増加量、飼料摂取量、発育、健康状態等に投与による有意な差は認められなかった。(参照 6)

#### ③採卵鶏

採卵鶏 (10 羽/群) にエトキシキンを混餌投与 (125 又は 500 ppm) し、8 週間観察した。体重、卵重、飼料摂取量及び産卵率に投与による有意な差は認められなかった。(参照 6)

#### ④種鶏

親鶏 (70羽/群) 及びヒナ (200羽/群) に、エトキシキンを混餌投与 (7.5、75 又は 750 ppm) し、490日間観察した。親鶏の産卵率、受精率及びふ化率並びにヒナの生存率及び成長率において、投与群と対照群で差は認められなかった。組織学的検査では、親鶏 (雌雄) 及びヒナの肝臓、腎臓、脾臓、卵巣、輸卵管及び甲状腺において異常は認められなかった。(参照6)

## (2) 豚

豚 (6頭/群) にエトキシキンを混餌投与 (1,500 又は 15,000 ppm) し、体重増加量、飼料摂取量及び飼料効率について8週間調べた。15,000 ppm 投与群では、対照群に比べ飼料摂取量及び体重増加日量がやや劣る傾向がみられたが、1,500 ppm 投与群では、有意な差は認められなかった。(参照6)

## (3) 牛

牛 (2~4頭/群) にエトキシキンを混餌投与 (1,500 又は 15,000 ppm) し、16週間観察した。15,000 ppm 投与群では、食下量の低下がみられたが、発育及び飼料摂取量においては投与による有意な差は認められなかった。(参照6)

## (4) 魚類

### ①うなぎ

うなぎ (2年魚、400~600尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150 又は 750 ppm) し、約4か月間飼育した。750 ppm 投与群では、摂餌不良となったが、飼料効率及び斃死率については対照群との差は認められなかった。150 ppm 投与群の斃死率では、対照群より良好であった。(参照6)

うなぎ (2年魚、100~600尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150 又は 450 ppm) し、32日間飼育した。斃死率、飼料効率等において対照群との明確な差は認められなかった。(参照6)

### ②にじます

にじます (300尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150 又は 750 ppm) し、約4か月間飼育した。飼料効率、成長率、斃死率等において対照群との明確な差は認められなかった。(参照6)

にじます (200尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150 又は 450 ppm) し、約2か月間飼育した。飼料効率、成長率、斃死率等において対照群との明確な差は認められなかった。(参照6)

### ③あゆ

あゆ (400尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150又は450 ppm) し、約2か月間飼育した。450 ppm 投与群では、試験開始後10日頃から摂餌が低下し、飼料効率も対照群に比べて劣ったが、150 ppm 投与群では、対照群との差は認められなかった。(参照6)

#### ④こい

こい (まごい、200尾/群) にエトキシキンを混餌投与 (0、150又は450 ppm) し、76日間飼育した。450 ppm 投与群では、摂餌量及び飼料効率が低下したが、150 ppm 投与群では、対照群より良好な結果であった。(参照6)

### 9. 一般薬理試験

#### (1) 体温

ウサギ (JW種、雌) にエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重) された。投与24時間後に0.6~2.1℃の体温低下が認められ、72時間後には回復した。100 mg/kg 体重以下の投与量では顕著な影響は認められなかった。(参照6)

#### (2) 脳波及び瞳孔

ウサギ (JW種) にエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重以下) され、投与による影響を6時間観察したが、特に顕著なものは認められなかった。(参照6)

#### (3) 血圧、心拍及び呼吸

麻酔ウサギ (JW-Nibs) を用いてエトキシキンが経口投与 (500 mg/kg 体重以下) された。投与による顕著な影響は認められなかった。(参照6)

### 10. その他の試験

#### (1) 腎毒性 (ラット)

ラット (Fischer 344系、雄: 3~8週齢、4~8匹/群、雌: 8週齢、8匹) に、エトキシキン (純度90%) を混餌投与 (5,000 ppm、雄: 20、26及び30週間、雌: 30週間) し、エトキシキンにより生じた腎臓病変の年齢及び性別との関連性が調べられた。

腎臓の病理組織学的検査として、プロモデオキシウリジン (BrdU) 標識、 $\gamma$ -GTPの組織化学的検出、HE染色、アリザリンレッド染色並びに免疫プロット法による尿中Alb及び $\alpha_2$ uグロブリンの検査を行った。

体重増加は、投与群で10~15%減少した。雄では、腎臓の絶対重量が5~50%増加し、結果として相対重量が増加した。雌では、腎臓の相対重量が12%増加した。

全投与群の雄で腎皮質の変化 (尿細管上皮細胞内の好酸性細胞質内封入体、尿細管基底膜 (lamina) 内のタンパク質蓄積) がみられた。3週齢時から投与された雄では、腎乳頭壊死、軽微なCa沈着及び腎盂の尿路上皮の過形成がみられた。

投与群の雌の腎臓の組織学的所見では、高濃度のリポフスチン沈着を除き、対照群と同様であった。

雄における BrdU 標識は、好塩基性の尿細管再生像及び通常の HE 染色像とともに、投与 30 週間後で増加がみられたが、投与 20 週間後では増加は認められなかった。雌での BrdU 標識については記載がなかった。

尿中の  $\alpha_2\text{u}$  グロブリン濃度は、投与群の雄でわずかに低下したが、Alb 濃度は有意に増加した。

以上のように、最初の暴露の時期により、エトキシキン混餌投与 (5,000 ppm、250 mg/kg 体重/日相当) によるラットの腎臓病変のパターンが変化し、3 週齢から暴露した場合は、8 週齢からの暴露でみられた皮質病変に加えて腎乳頭壊死が発生した。(参照 5)

## (2) 神経毒性

ラット及びマウスの急性毒性試験 (経口及び吸入) において、高用量 (単回強制経口投与試験で >1,500 mg/kg 体重) の投与後に運動失調、痙攣、呼吸困難等の毒性徴候がみられた。また、エトキシキン及びその代謝物の血液脳関門への侵入及び中枢神経系への蓄積の可能性が排除されないことから、神経毒性に関しては明らかに不確実な事項が存在している。しかし、単回又は反復投与による神経毒性に限定した試験は実施されていない。したがって、エトキシキンの神経毒性の可能性について最終的な結論を下すことはできない。しかしながら、毒性試験のプロファイル全体及び特に信頼できる短期間投与試験において脳の肉眼的及び病理組織学的所見がみられないことから、消費者、使用者等が暴露されると考えられる用量においてリスクが生じることはないと思われる。遅発性神経毒性に関しては、エトキシキンはそのような影響を起こす可能性のある化学的分類 (有機リン化合物) には属さないことから無関係であると考えられる。(参照 10)

## (3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (3 匹) を用いて、エトキシキン (原液乳剤 (70%)) を塗布 (露出皮膚) し、24 時間後に除去した。

24 時間後には、全ての動物でわずかな紅斑がみられ、48 時間後では、1 例にごくわずかの赤みが残っていた

エトキシキンは、上記の条件下において軽度の皮膚刺激性物質であると分類された。(参照 3)

エトキシキンは、ウサギ皮膚への半閉塞塗布 (4 時間) により、一過性の軽微な紅斑を生じた。浮腫はなかったが、落屑 (desquamation) が暴露後 7 日までみられた。(参照 5)

## (4) 皮膚刺激性試験 (ウサギ及びモルモット)

エトキシキンをウサギ及びモルモットの皮膚 (直径 2 cm) に 1 日 1 回 2 週間連続塗布したところ、小赤斑、続いて発疹及び痂皮の形成が認められた。しかし、塗布終了後、病変は徐々に消失し、2~3 週間後に回復した。(参照 6)

## (5) 眼刺激性試験 (ウサギ)

エトキシキン、ウサギの結膜に一過性の軽微～軽度の発赤及び浮腫を生じた。これらの全ての影響は、4日以内に完全に消失した。(参照5)

#### (6) 皮膚感作性試験(モルモット)

モルモット(雌雄各6匹)を用いた皮膚感作性試験において、エトキシキンは非常に弱い紅斑反応を示した。(参照5)

### 1.1. ヒトに関する知見

20年間のエトキシキンの流通及び使用で、皮膚刺激性及び感作性を示す報告はみられなかった。しかし、皮膚炎が、エトキシキン70%溶液で噴霧され濡れた状態のリンゴを取り扱う作業者の間に多く発生した。

ボランティアによるパッチ試験から、これらの皮膚反応は直接の刺激によるものではなく、感作の結果であることが示された。(参照3)

いくつかの報告で、エトキシキンを含む動物用飼料を取り扱う作業者に多くみられる重度の皮膚炎の原因が、エトキシキンである可能性が示された。ワセリン中0.01%程度の低い濃度のエトキシキンで惹起された作業場で、パッチテスト陽性と記録された。(参照5)

## III. 食品健康影響評価

### 1. 国際機関等における評価について

#### (1) JMPRにおける評価

JMPRは1998年に、イヌを用いた2世代生殖毒性試験における一般状態等のLOAEL(2.5 mg/kg体重/日)に安全係数500を適用し、エトキシキンのADIを0.005 mg/kg体重/日と設定している。この安全係数は、LOAELを用いていること並びに遺伝毒性及び長期毒性の試験データが不十分であることによるものである。この試験は、NOAELとして2 mg/kg体重/日が示された90日間亜急性毒性試験より長期間で、かつ新しい試験であった。

2005年のJMPRでは、長期毒性に関する追加情報はなかったが、エトキシキン及び植物におけるその3種類の代謝物/分解産物(MEQ、DHEQ及びDHMEQ)の遺伝毒性に関する情報が提供され、これらの化合物は*in vivo*で遺伝毒性はないと結論付けられた。これらの3種類の代謝物のうちDHEQ及びDHMEQの急性毒性は、エトキシキンより強くはなかったが、MEQはわずかに強いようであった。しかし、この会合では、安全係数500は、この毒性の違いに対して十分に許容できるものと結論付けられ、1998年のJMPRで設定されたADIの妥当性が、3種類の代謝物/分解産物への適応を含めて確認されている。(参照5、8)

#### (2) EPAにおける評価

EPAにおける食品摂取による影響評価では、急性参照用量(Acute Reference Dose: ARfD)及び慢性参照用量(Chronic Reference Dose: CRfD)が算出され、発がん性に関しては、



適切な試験が実施されていないことから、癌のリスクがアメリカ人集団の70年暴露推定値に上限推定勾配係数(Q<sub>1</sub>)を乗じて計算され、癌の発生確率として表されている。

ARfDは、ウサギの発生毒性試験において最大用量の3 mg/kg 体重/日で影響がみられなかったことから、安全係数100(種差:10、個体差:10)を適用して0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。CRfDについては、イヌの90日間亜急性毒性試験から得たNOAEL(2 mg/kg 体重/日)に安全係数100(種差:10、個体差:10)を適用して0.02 mg/kg 体重/日と設定されている。この試験におけるLOAELは、肝臓酵素値の上昇及び病理組織学的所見(細胞質空胞化及び肝細胞壊死)から4 mg/kg 体重/日であった。

エトキシキンに構造的に近似している1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinolineでは、ラットを用いた2年間の試験で腎臓腫瘍の発生がみられ、エトキシキンでは雄のラットに腎毒性がみられた。エトキシキンには発がん性に関する試験がないが、最大許容量(MTD)と発がん性との間には関係性が高いと結論され、エトキシキンの発がん性の境界推定が行われた。Q境界推定法及びMTDを用いて、上限推定勾配係数(Q<sub>1</sub>)は0.04(mg/kg 体重/日)<sup>1</sup>と計算され、生涯における癌発生の確率は2×10<sup>-6</sup>未満と推定された。(参照4)

### (3) EFSAにおける評価

EFSAでは、2010年に農薬のピアレビューにおける結論(CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW)を提示している。この報告書では、エトキシキン及びその製剤のなしへの使用申請(抗酸化剤及び殺菌剤)に対して、主にはほ乳動物に対する毒性に焦点を当て評価が行われた。その中で、評価対象物質中の不純物の分析法及びほ乳動物を用いた毒性試験等において、評価への適用にあたり問題点が多いことが指摘された。

ほ乳動物を用いた毒性試験については、申請者から提示された長期毒性/発がん性、神経毒性、生殖毒性及び発生毒性などの主要なエンドポイントの試験が、1959年にまで遡る国際評価機関の評価、抄録及び指定報告担当加盟国(RMS)で収集された文献等によるもので、基準値の設定及び追加の安全係数を設定するための科学的根拠となるものではないと判断された。その結果、データベースが限定されているため結論が得られず、エトキシキンに対して基準値(ADI、ARfD及び許容作業者暴露レベル(AOEL)等)を設定することはできなかつたとされている。(参照25)

## 2. 食品健康影響評価について

エトキシキンの遺伝毒性試験では、CHO細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験において陽性であり、CHO細胞では構造的異常のほか、倍数性細胞や核内倍加の顕著な増加が認められ、代謝活性化の条件下でより強く現れている。マウスリンフォーマTK試験での陽性結果は、遺伝子突然変異ではなく染色体異常が誘発されたことを示すものと考えられた。

染色体異常誘発を指標にした*in vivo*試験では、幼若ラットの肝臓を用いた小核試験において、高用量投与群で小核を有する肝細胞数の有意な増加がみられたが、マウス骨髄を用いた小核試験では陰性であった。エトキシキンは脂溶性が高く、血漿中濃度測定結果からも全身暴露が確認されていることから、マウス骨髄細胞を用いた小核試験が陰性であったことに

は十分な意義があると考えられる。また、これらの結果から、染色体異常誘発にはエトキシキン（又はその代謝物）が高濃度で存在することが必須であると考えられる。

さらに、*in vivo* 試験のラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験は陰性であり、エトキシキン（又はその代謝物）は、ラット肝臓において DNA と直接反応して付加体を形成するのではなく、間接的な作用で染色体異常を誘発すると考えられる。

エトキシキン（又はその代謝物）には DNA と直接反応して付加体を形成する作用がみられないことは、細菌を用いた復帰突然変異試験が全て陰性であったことから支持される。現在得られている知見からは、エトキシキン（又はその代謝物）が DNA に直接損傷を与えて遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低く、染色体異常誘発は、タンパク質への作用を介しての間接的な要因によると考えられる。

エトキシキンの発がん性については、ラットを用いた 30 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の雌において 2,500 ppm 投与群で膀胱の腫瘍性病変が有意に増加したが、この試験における投与群の全臓器の腫瘍発現頻度は対照群に比べ減少する傾向がみられた。

一方、ラットを用いた膀胱二段階発がん性試験において、エトキシキンのみを 32 週間投与した群では、膀胱に単純過形成及び乳頭状・結節性過形成が認められたが、乳頭腫及び癌は認められていない。また、エトキシキンの 22 週間投与群では、膀胱に過形成を含む増殖性病変は認められていない。

また、32 週間の膀胱二段階発がん性試験において、BBN 処置後エトキシキンを投与した群で、乳頭状・結節性過形成及び乳頭腫の発生頻度が、対照群に比べて有意に増加したが、22 週間の試験では膀胱の増殖性病変の発生頻度においてはエトキシキン投与群と対照群（BBN のみの投与群）との間に有意差は認められなかった。

BBN 等によるイニシエーション未処置群での膀胱における単純過形成及び乳頭状・結節性過形成は、プロモーション作用を有する抗酸化剤である L-アスコルビン酸ナトリウムの投与においてもみられる所見であり、エトキシキン投与による膀胱における過形成の発生は、イニシエーション作用によるものではなくプロモーション作用によるものであり、その作用には閾値が存在するものと考えられた。

さらに、慢性毒性試験において、腎臓へのリポフスチン沈着がみられていることから、エトキシキンの高濃度暴露によって脂質の過酸化促進が生じていると推察され、エトキシキンによる膀胱粘膜の増殖性病変は、親化合物ではなく、prooxidant 作用を持つ代謝物の持続的刺激によって促進されている可能性が考えられた。

これらのことから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、閾値の設定は可能であり、ADI の設定は可能であると考えられた。

また、各種試験結果から、農産物中における暴露評価対象物質をエトキシキン及びその二量体と設定した。

なお、エトキシキンの代謝物として、さけを用いた残留試験において二量体の残留が認められ、さけ等の養殖魚では未変化体の 10 倍以上の二量体の残留が認められたという報告がある。現在のところ、二量体の毒性について得られた知見は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験に基づくもののみであるが、この試験に用いられた、12.5 mg/kg 体重/日の投与

量では、毒性影響は認められなかった。一方、ラットを用いた毒性試験で得られたエトキシキンにおける最小のNOAELは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における6 mg/kg 体重/日であり、知見は限られているが、二量体の毒性が未変化体より強い可能性は低いと考えられた。また、エトキシキンの標準品には、不純物として微量の二量体が含まれていることが確認されていることから<sup>7</sup> (参照 11、35、36)、エトキシキンを用いた他の毒性試験等においても、二量体による影響が評価に含まれているものと考えられる。

暫定基準の見直しを行う際の暴露評価においては、さけ等の魚類(養殖魚)において、エトキシキンの代謝物である二量体が相当量残留することについて考慮する必要がある。現時点においてはエトキシキンの代謝物である二量体に関する詳細なデータが必ずしも十分であるとはいえないことから、引き続き、残留性の確認並びに毒性に関する新たな科学的知見・情報等の収集及び検討を行う必要がある。

各種毒性試験から得られた最小のNOAELは、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験における2 mg/kg 体重/日であったが、ADIの根拠としては、より新しく、かつ長期間の投与試験であるイヌを用いた2世代生殖毒性試験で得られたLOAEL 2.5 mg/kg 体重/日を採用するほうが適切であると判断される。しかしながら、このLOAELはNOAELの近傍の値であると考えられること、LOAELの根拠となる試験において認められた一般状態、肝臓への影響等の所見は軽度であると考えられることから、追加係数としては、3を用いることが妥当であると判断した。ADIの設定に当たっては、LOAELに安全係数として300(種差10、個体差10及びLOAELを用いることによる追加の3)を適用し、0.0083 mg/kg 体重/日と設定することが妥当であると考えられた。

以上より、エトキシキンのADIとして、次の値を採用することが妥当と考えられる。

エトキシキン 0.0083 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<sup>7</sup> 約1.1% (参照11)

表 18 JMPR における各種試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等
ラット	28 日間亜急性 毒性試験	0、50、250、500 又は 1,000 経口	— 50 : 腎臓病変
	13 週間亜急性 毒性試験	0、20、40、200 又は 400 経口	20 40 (雄) : 体重増加抑制
	2 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0、62、125、250、500、 1,000、2,000 又は 4,000 ppm 混餌	125ppm (6) 250 ppm : 肝臓及び腎臓の比重量 増加
	多世代生殖毒 性試験	0、250 又は 500 ppm 混餌	— 投与による影響なし
	多世代生殖毒 性試験	0、125、375 又は 1,125 ppm	125 ppm (6) 375 ppm 以上 : 同腹児数の減少
	発生毒性試験	0、62、125、250、500 又は 1,000 経口	— 62 以上 : 排便の減少及び暗色尿及 び被毛の褐色化
	発生毒性試験	0、50、150 又は 350 経口	母動物 : 50 150 : 体重増加抑制 胎児 : 350 投与の影響なし 催奇形性なし
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	0、2、4、20 又は 40 経口	2 4 : 一般状態の変化及び肝臓への影 響
	5 年間慢性毒 性/発がん性併 合試験	0 又は 300 ppm 混餌	300 ppm (7.5) 投与による影響なし
	2 世代生殖毒 性試験	0、100 又は 225 ppm (0、 2.5 又は 6) 混餌	LOAEL : 100 ppm (2.5) 100 ppm : 過剰な流涙及び脱水症 状などの一般状態、血液生化学的 変化並びに肝臓の色素沈着
ADI	0.005 mg/kg 体重/日		
ADI の設定根拠	LOAEL : 2.5 mg/kg 体重/日 SF : 500 イヌ 2 世代生殖毒性試験における過剰な流涙及び脱水症状等 の一般状態、血液生化学的変化並びに肝臓の色素沈着		

〈別紙 1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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) ]
Bil	ビリルビン
BUN	血中尿素窒素
BSP 試験	プロモスルホフタレイン試験
Chol	コレステロール
DAT	処理後日数 (days after treatment)
EPA	米国環境保護庁
Glu	グルコース (血糖)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HE 染色	ヘマトキシリン・エオジン染色
Ht	ヘマトクリット値
HPLC (UV)	高速液体クロマトグラフィー (紫外吸光検出器)
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MTD	最大許容量
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数
PND	生後日数
RBC	赤血球数
RET	網状赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

WBC	白血球数
-----	------

〈別紙 2 : 作物残留試験成績〉

作物名 処理法 (実施年)	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	DAT (日)	エトキシキン残留値 (mg/kg)		
		(mg ai/L)			分析値		平均値
なし 収穫後 散布 (乳剤) (1999年)	1	2,400	1	0	1.39	1.76	1.58
					1.69	1.36	1.54
	1	2,800	1		1.96	1.61	1.79
					1.82	1.51	1.67
	1	2,800	1		2.22	2.24	2.23
					2.04	2.40	2.22
	1	2,900	1		1.81	1.55	1.68
					2.12	1.86	1.99
	1	2,700	1		2.38	2.19	2.29
					2.32	1.89	2.11
	1	2,900	1		1.73	2.19	1.96
					2.35	2.54	2.45
	1	2,800	1		1.94	1.86	1.90
					1.33	1.78	1.56
	1	2,800	1		1.74	1.88	1.81
			1.84	1.76	1.80		
1	2,700	1	2.18	2.33	2.26		
			2.14	2.14	2.14		
1	2,800	1	1.54	1.90	1.72		
			1.45	1.39	1.42		
1	2,700	1	1.48	1.55	1.52		
			1.84	1.60	1.72		
1	2,800	1	2.00	2.05	2.03		
			1.32	1.39	1.36		
なし 収穫後 処理 (乳剤) (ブラシ式) (1999年)	1	2,700	1	0	0.37	0.44	0.44
					0.25	0.38	0.32
	1		1		0.72	0.61	0.66
					0.67	0.66	0.66

作物名 処理法 (実施年)	試験 圃場 数	使用量 (mg ai/L)	回数 (回)	DAT (日)	エトキシキン残留値 (mg/kg)		
					分析値		平均値
なし 収穫後散布 +薬剤浸漬果 実袋 (乳剤) (2001年)	1	1,700 (散布) + 1,000 (果実袋浸漬)	1	0	0.898	0.723	0.81
					0.759	0.809	0.78
	1		1	0	0.621	0.599	0.61
					0.990	1.07	1.0
	1		1	0	1.12	1.23	1.2
					0.865	0.781	0.82
	1		1	1	0.752	0.729	0.74
					0.702	0.738	0.72
	1		1	1	0.488	0.434	0.46
					0.522	0.645	0.58
	1		1	1	0.513	0.543	0.53
					0.542	0.541	0.54
	1		1	7	0.618	0.553	0.59
					0.769	0.766	0.77
	1		1	7	0.598	0.555	0.58
					0.368	0.388	0.38
	1		1	7	0.612	0.581	0.60
					0.560	0.522	0.54
	1		1	14	1.53	1.19	1.4
					1.59	1.40	1.5
1	1	14	1.75	1.46	1.6		
			1.31	1.21	1.3		
1	1	14	1.30	1.03	1.2		
			0.932	0.936	0.93		
1	1	29	0.258	0.256	0.26		
			0.238	0.296	0.27		
1	1	29	0.274	0.173	0.22		
			0.154	0.136	0.14		
1	1	29	0.370	0.430	0.40		
			0.501	0.445	0.47		
なし 収穫後くん煙 処理 (1997年)	4	16.2 g ai/1000kg	1	0	<0.3		<0.3



〈参照〉

1. 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、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. FAO/WHO: 1969 EVALUATIONS OF SOME PESTICIDE RESIDUES IN FOOD, THE MONOGRAPHS Issued jointly by FAO and WHO, ETHOXYQUIN
4. EPA: Reregistration Eligibility Decision (RED) for Ethoxyquin, CASE 0003, 2004
5. JMPR: ETHOXYQUIN 159-177, 1998.
6. 厚生労働省, 食品健康影響評価に係る資料（飼料添加物エトキシキンの概要）
7. (社) 日本科学飼料協会、エトキシキンの牛への移行調査 報告書
8. JMPR: ETHOXYQUIN (addendum) 241-253, 2005.
9. 飼料添加物エトキシキンの安全性に関する資料
10. EFSA : Draft Assessment Report(DAR)-public version-, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume 3, Annex B, part 2/B, B.6, April 2008
11. 三菱化学メディエンス(株)、エトキシキンの幼若ラットを用いた肝臓小核試験、2013
12. (財) 畜産生物科学安全研究所、昭和58年度飼料安全性及び有用性確認調査委託事業試験報告書、エトキシキンの長期毒性・催腫瘍性試験
13. S. Fukushima, Y. Kurata, M. Shibata, E. Ikawa and N. Ito: Promotion by ascorbic acid, sodium erythorbate and ethoxyquin of neoplastic lesions in rats initiated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Cancer Letters*, 1984; 23: 29-37
14. S. Fukushima, T. Ogiso, Y. Kurata, M. Hirose and N. Ito: Dose-dependent effects of butylated hydroxyanisole, butylated hydroxytoluene and ethoxyquin for promotion of bladder carcinogenesis in *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-initiated, unilaterally ureter-ligated rats. *Cancer Letters*, 1987; 34: 83-90
15. S. Cohen, T. Anderson, L. Oliveira, and L. Arnold: Tumorigenicity of Sodium Ascorbate in Male Rats. *Cancer Research*, 1998; 58, 2557-2561
16. M. Shibata, S. Fukushima, E. Asakawa, M. Hirose and N. Ito: The Modifying Effects of Indomethacin or Ascorbic Acid on Cell Proliferation Induced by Different Types of Bladder Tumor Promoters in Rat Urinary Bladder and Forestomach Mucosal Epithelium. *Jpn. J. Cancer Res*, 1992; 83, 31-39
17. S. Tafazoli, J. S. Wright and P. J. O'Brien: Prooxidant and Antioxidant Activity of Vitamin E Analogues and Troglitazone. *Chem. Res. Toxicol*, 2005; 18: 1567-1574
18. J. D. Lambert and R. J. Elias: The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: A role in cancer prevention. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2010; 501: 65-72
19. M.M.Manson, J.A.Green and H.E.Driver: Ethoxyquin alone induces preneoplastic changes in rat kidney whilst preventing induction of such lesions in liver by aflatoxin B<sub>1</sub>.

- Carcinogenesis, 1987; vol.8 no.5: 723-728
20. J.M.Sanders, L.T.Burka and H.B.Matthews: Comparative metabolism and disposition of ethoxyquin in rat and mouse. I. Disposition. *Xenobiotica*, 1996; vol.26 no.6: 583-595
  21. L.T.Burka, J.M.Sanders and H.B.Matthews: Comparative metabolism and disposition of ethoxyquin in rat and mouse. II. Metabolism. *Xenobiotica*, 1996; vol.26 no.6: 597-611
  22. National Toxicology Program: Technical Report Series No. 234 Carcinogenesis bioassay of allyl isothiocyanate (CAS No. 57-06-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice: 1982
  23. Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group: 2-PHENYLPHENOL AND ITS SODIUM SALT, 1999
  24. EFSA : Draft Assessment Report(DAR)-public version, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 2/A, B.6, April 2008
  25. EFSA : CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoxyquin, *EFSA Journal* 2010;8(9):1710
  26. JMPR: ETOXYQUIN, 217-234, 1999
  27. EFSA: Draft Assessment Report (DAR)-public version, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review referred programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 3, B.7, April 2008
  28. EFSA: Draft Assessment Report (DAR)-public version, Initial risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany for the existing active substance ETHOXYQUIN of the fourth stage of the review referred programme referred to in Article 8(2) of Council Directive 91/414/EEC, Volume3, Annex B, part 4, B.8, April 2008
  29. JMPR: ETHOXYQUIN, 1187-1194, 2008
  30. V. J. B. Bohne, A. K. Lundebye and K. Hamre: Accumulation and depuration of the synthetic antioxidant ethoxyquin in the muscle of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.). *Food and Chemical Toxicology*, 2008; 46: 1834-1843
  31. A. K. Lundebye, H. Hovea, A. Magea, V. J .B. Bohne and K. Hamrea: Levels of synthetic antioxidants (ethoxyquin, butylated hydroxy toluene and butylated hydroxyanisole) in fish feed and commercially farmed fish. *Food Additives and Contaminants*, 2010; Vol. 27, No. 12: 1652- 1657
  32. R. Ørnsrud. A. Arukwe, V. Bohne, N. Pavlikova and A. K. Lundebye: Investigations on the Metabolism and Potentially Adverse Effects of Ethoxyquin Dimer, a Major Metabolite of the Synthetic Antioxidant Ethoxyquin in Salmon Muscle. *Journal of Food Protection*, 2011; V ol.74, N o. 9: 1574-1580
  33. One Year Dietary Toxicity Study of Ethoxyquin in Dog, 2003 (未公表)

34. A. Blaszczyk, A Augustyniak and J. Skolimowski: Ethoxyquin: An Antioxidant Used in Animal Feed. *International Journal of Food Science*, 2013,
35. S. Kato and K. Kanohta: Chromatographic studies of the autoxidation products of ethoxyquin and its photochemical conversion. *Journal of Chromatography*, 1985; 324: 462-468
36. P. He and R. G. Ackman: Purification of Ethoxyquin and Its Two Oxidation Products. *J. Agric. Food Chem.*, 2000; Vol. 48, No. 8; 3069-3071

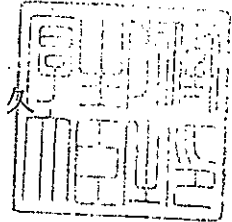




厚生労働省発食安0912第10号  
平成25年9月12日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲 久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第1-1条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

シプロジニル

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年9月12日付け厚生労働省発食安0912第10号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくシプロジニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## シプロジニル

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：シプロジニル[ Cyprodinil (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

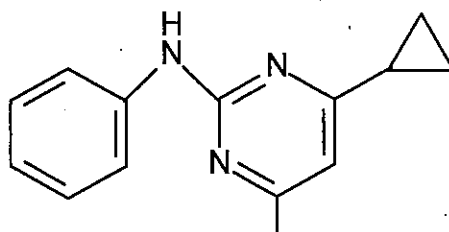
アニリノピリミジン系の浸透性殺菌剤である。メチオニンの生合成を阻害し、菌糸の植物細胞内への侵入及び伸長を阻害するものと考えられている。

(3) 化学名

4-cyclopropyl-6-methyl-*N*-phenylpyrimidin-2-amine (IUPAC)

4-cyclopropyl-6-methyl-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{14}H_{15}N_3$

分子量 225.29

水溶解度 16 mg/L (25°C)

分配係数  $\log_{10}P_{ow} = 4.0$  (25°C、pH5、7 及び 9)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、大麦、高麗人参等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

① 50.0%シプロジニル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シプロジニルを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 褐斑病	2000 倍	200～ 700L/10a	収穫 14 日前まで	4 回以内	散布	4 回以内
	斑点落葉病	1000～2000 倍					
	うどんこ病 モニア病	1000 倍					
なし	黒星病	2000 倍	100～ 150L/10a	収穫 21 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
	黒斑病	1000～2000 倍					
小麦	うどんこ病	700～1000 倍	100～ 150L/10a	収穫 45 日前まで	2 回以内	散布	2 回以内
	眼紋病	500～700 倍					

② 12.5%シプロジニル・33.5%ジラム水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	散布量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	シプロジニルを含む農薬の総使用回数
りんご	黒星病 斑点落葉病 黒点病 褐斑病 すす点病 すす斑病	500～750 倍	200～ 700L/10a	収穫 45 日前まで	4 回以内	散布	4 回以内
	赤星病 うどんこ病 モニリア病 炭疽病	500 倍					
なし	黒星病 黒斑病 赤星病				3 回以内		3 回以内



③ 37.5%シプロジニル・25.0%フルジオキシニル顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	シプロジニルを 含む農薬の 総使用回数
みかん	灰色かび病	2000 ~3000 倍	200~	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内
かんきつ (みかんを除く)			700L/10a	収穫45日前 まで	2回以内		2回以内
ぶどう	300~		収穫30日前 まで				
うめ	晩腐病	400L/10a	3000 倍	収穫45日前 まで	3回以内		3回以内
	灰色かび病 黒星病						
たまねぎ	灰色かび病	1000 倍	100~ 300L/10a	収穫前日 まで	3回以内	3回以内	

(2) 海外での使用方法

①37.5%シプロジニル・25.0%フルジオキシニル顆粒水和剤(米国)

作物名		使用量	使用時期	使用 方法	栽培期間中の 総使用量
豆類 (乾燥および生 cowpea 以外)	ヒヨコマメ ルーピン豆 いんげんまめ そらまめ ササゲ など	11-14 oz/A (4.125-5.25 oz ai/A)	収穫 7日前まで	茎葉 散布	56 oz/A (21 oz ai/A)
	根・塊茎野菜の葉		ごぼう, にんじん, だいこん, かんしょ, かぶ, チコリ など		
クレソン			収穫当日まで		
アブラナ科 葉菜類	ブロッコリー, 芽キャベツ, キャベツ, はくさい, カリフラワー, ケール, コールラビ, みずな, こまつな など	10-12 oz/A (3.75-4.5 oz ai/A)	収穫 7日前まで		
		11-14 oz/A (4.125-5.25 oz ai/A)			

ai:active ingredient (有効成分)

②37.5%シプロジニル顆粒水和剤 (米国)

作物名		使用量	使用時期	使用方法	栽培期間中の 総使用量
葉菜類 (アブラナ科葉菜類を除く)	チャービル, しゅんぎく, レタス, パセリなど	11-14 oz/A (4.125-5.25 oz ai/A)	収穫当日まで	茎葉散布	56 oz/A (21 oz ai/A)
球根野菜類	たまねぎ 葉ねぎ 種子用たまねぎ		収穫 7日前まで		
てんさいを除く 根菜類	ごぼう, セルリアック, ムカゴニンジン など		収穫 1日前まで		
うり科野菜類	メロン, ハヤトウリ, きゅうり, ニガウリ ( <i>Momordica spp.</i> ), マスクメロン, すいか, かぼちゃ, ズッキーニ など		収穫当日 まで		
イチゴ		5-8 oz/100 gal. (1.875 - 3 oz ai/A)	定植時	根と クラウンの 浸漬処理	
ベリー類	ブラックベリー, ラズベリー, ブルーベリー, ハuckleベリー など	11-14 oz/A (4.125-5.25 oz ai/A)	収穫 当日	茎葉散布	
熱帯果実類	アボカド, ライチ, マンゴー, パパイヤ など		収穫 7日前まで		
ピスタチオ					

③75.0%シプロジニル顆粒水和剤 (米国)

作物名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	栽培期間中の 総使用量
キウイ	10 oz/A (3.75 oz ai/A)	収穫 当日まで	2回以内	散布	20 oz/A (15 oz ai/A)
たまねぎ、ねぎ、 にんにく	10 oz/A (3.75 oz ai/A)	収穫7日 前まで	2回以内	散布	28 oz/A (21 oz ai/A)

④37.5%シプロジニル顆粒水和剤 (ドイツ)

作物名	使用量	使用時期	使用方法	総使用回数
鱗茎野菜 (スプリングオニオン)	1kg /ha (375g ai/ha)	収穫 14日前まで	散布	3回以内

⑤37.5%シプロジニル・25%フルジオキサニル顆粒水和剤 (英国)

作物名	使用量	使用時期	使用方法	総使用回数
いんげんまめ、そらまめ 及びさやいんげん (乾燥子 実を除く)	1kg /ha (375g ai/ha)	収穫 14日前まで	散布	2回以内
つる性えんどう、 可食莢つきえんどう		収穫 28日前まで		
そらまめ (乾燥子実)、 さやいんげん (乾燥子実) 及びえんどうまめ類	0.8kg/ha (300 g ai/ha)	収穫 7日前まで		3回以内

⑥37.5%シプロジニル顆粒水和剤 (カナダ)

作物名	使用量	使用時期	使用方法	栽培期間中の 総使用量
なたね	775-975 g/ha (290.6-365.6 g ai/ha)	収穫 35日前まで	地上散布	1回
			航空散布	

⑦50%シプロジニル顆粒水和剤 (韓国)

作物名	推奨使用量	使用時期	使用方法	総合使用回数
高麗人参	1750 g/ha (656g ai/ha)	収穫 21日前まで	発生初期 10日おきに 茎葉処理	4回以内
			発生初期 7日おきに茎 葉処理	

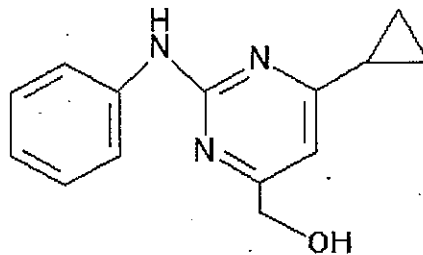
### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

・シプロジニル

・*N*-フェニル-4-シクロプロピル-6-ヒドロキシメチル-2-ピリミジンアミン  
(以下、代謝物 B という)



代謝物 B

##### ② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、多孔性けいそう土カラム、陽イオン交換カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

シプロジニルについて、試料からメタノール・水 (4:1) 混液、メタノール・水 (7:3) 混液又はアセトニトリル・水 (9:1) 混液で抽出し、ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラム、 $C_{18}$ カラム又はフェニルシリル化シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS又はLC-MS/MS) で定量する。

または、試料からメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界 シプロジニル : 0.005~0.01ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙 1-1、海外で行われた作物残留試験結果については、別紙 1-2 から別紙 1-5 を参照。

### 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外のみにおいて使用されることから、非水田PECtier1<sup>註2)</sup>を算出したところ、0.0551ppbとなった。

(2) 生物濃縮係数

シプロジニル(第一濃度区：0.107ppm、第二濃度区：0.104ppm)を用いた28日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。シプロジニルの分析の結果から、BCFss<sup>註3)</sup>は81と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、シプロジニルの水産動植物被害予測濃度：0.0051ppb、BCF：81とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.0551\text{ppb} \times (81 \times 5) = 22.3155\text{ppb} \approx 0.022\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注3) BCFss：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められたBCF。

(参考)：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. 畜産物への推定残留量

(1) 動物飼養試験(家畜残留試験)

①乳牛における残留試験

乳牛に対して、シプロジニルが飼料中濃度として5、15及び50ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるシプロジニル含量を測定した。(定量限界：0.01 ppm)また、乳については、投与開始後0、1、3、7、14、21及び26日目に搾乳したものを測定した(定量限界：0.01ppm)。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	5ppm投与群	15ppm投与群	50ppm投与群
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	—	—	<0.01
肝臓	<0.01	<0.01	0.013
腎臓	—	—	<0.01
乳(平均)	<0.01	<0.01	<0.01

上記の結果に関連して、JMPR では肉牛及び乳牛における MTDB はそれぞれ、4.6ppm、8.2ppm と評価している。

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

## (2) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果については表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

## 6. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたシプロジニルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 2.7mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.027 mg/kg 体重/day

2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) において、雌の乳腺において良性腫瘍 (線維腺腫等) の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、その発現様式は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

## 7. 諸外国における状況

2003年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は大表、トマト等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU) 、オーストラリア及びニュージーランドについ

て調査した結果、米国において豆類、たまねぎ等に、オーストラリアにおいてぶどう、仁果類等に、ニュージーランドにおいてぶどう、いちご等に、カナダにおいてリーフレタス、核果類等に及びEUにおいてベリー類、にんじん等において基準値が設定されている。

## 8. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

シプロジニルとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてシプロジニル（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

個別の作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までシプロジニルが残留していると仮定し、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	EDI/ADI (%)
国民平均	18.3
幼小児 (1~6歳)	39.8
妊婦	13.5
高齢者 (65歳以上)	18.5

注) 個別の作物残留試験成績等がある食品についてはEDI試算、それ以外の食品についてはTMDI試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## シプロジニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量(ppm) <sup>注1)</sup> 【シプロジニル/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (穀粒)	2	47%顆粒水和剤	500倍 150, 90~150L/10a 散布	2回	31, 45, 61日	圃場A: 0.102/<0.005
					32, 47, 62日	圃場B: 0.044(2回, 47日)/<0.005(2回, 47日)
たまねぎ (鱗茎)	2	34%顆粒水和剤	1000倍 100, 200L/10a 散布	3回	1, 7, 14日	圃場A: <0.005/- 圃場B: 0.008(3回, 7日)/-
温州みかん (果肉)	2	34%顆粒水和剤	2000倍 400, 800L/10a 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.005/- 圃場B: 0.006 <sup>注2)</sup> (3回, 21日)/-
温州みかん (果皮)	2	34%顆粒水和剤	2000倍 400, 800L/10a 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A: 6.46/- 圃場B: 5.40/-
なつみかん (果実)	2	34%顆粒水和剤	2000倍 500, 400L/10a 散布	2回	45, 60, 91日	圃場A: 0.404(2回, 60日)/-
					45, 60, 90日	圃場B: 0.401/-
すだち (果実)	1	34%顆粒水和剤	2000倍 400L/10a 散布	2回	44, 59, 90日	圃場A: 0.093(2回, 44日)/-
かぼす (果実)	1	34%顆粒水和剤	2000倍 400L/10a 散布	2回	45, 60, 90日	圃場A: 0.156(2回, 90日)/-
ゆず (果実)	1	34%顆粒水和剤	2000倍 735~833L/10a 散布	2回	45, 60, 90日	圃場A: 1.184(2回, 60日)/-
りんご (果実)	2	47%顆粒水和剤	1000倍 700, 600L/10a 散布	4回	14, 21, 28, 42日	圃場A: 1.97/0.04
					13, 21, 27, 42日	圃場B: 1.42(4回, 21日)/<0.01(4回, 13日)
なし (果実)	2	47%顆粒水和剤	1000倍 400L/10a 散布	3回	21, 28日	圃場A: 2.03/-
					14, 20日	圃場B: 0.348(3回, 20日)/-
うめ (果実)	2	34%顆粒水和剤	2000倍 300, 400L/10a 散布	2回	30, 45, 60日	圃場A: 0.032/-
					29, 45, 60日	圃場B: 0.036/-
小粒種ぶどう (果実)	1	34%顆粒水和剤	2000倍 300L/10a 散布	2回	30, 45, 60日	圃場A: 2.76(2回, 45日)/-
大粒種ぶどう (果実)	1	34%顆粒水和剤	2000倍 400L/10a 散布	2回	7, 14, 21日	圃場A: 1.78(#)(2回, 21日)/-

注1)最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

注2) (#):これらの作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。



## シプロジニル海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
いんげんまめ (乾燥子実)	9	37.8% 顆粒水和剤	0.875 lb 製剤/A 散布 (約370g ai/ha)	4回	7日	圃場A: 0.0335 (#) <sup>注2)</sup> 圃場B: 0.192 (#) 圃場C: 0.0461 (#) 圃場D: 0.0427 (#) 圃場E: 0.0252 (#) 圃場F: 0.0211 (#) 圃場G: 0.0548 (#) 圃場H: 0.0293 (#) 圃場I: 0.134 (#)
				6回	6日	
				4回	7日	
					6日	
					8日	
					5日	
ライマ豆 (子実)	8	37.8% 顆粒水和剤	0.875 lb 製剤/A 散布 (約370g ai/ha)	4回	8日	圃場A: <0.02 (#) 圃場B: <0.02 (#) 圃場C: <0.02 (#) 圃場D: 0.0445 (#) 圃場E: 0.0219 (#) 圃場F: <0.02 (#) 圃場G: <0.02 (#) 圃場H: 0.0387 (#)
				6回	7日	
				5回		
				4回		
				5回		
さやいんげん (莢+子実)	8	37.8% 顆粒水和剤	0.875 lb 製剤/A 散布 (約370g ai/ha)	4回	8日	圃場A: 0.163 (#) 圃場B: 0.185 (#) 圃場C: 0.235 (#) 圃場D: 0.177 (#) 圃場E: 0.112 (#) 圃場F: 0.517 (#) (4回、6日) 圃場G: 0.143 (#) 圃場H: 0.129 (#)
					7日	
					7, 14日	
					7日	
					6, 15日	
					8日	
たまねぎ	3	37.5% 顆粒水和剤	148.8g ai/A 散布 (約367g ai/ha)	4回	7日	圃場A: 0.19 圃場B: <0.05 圃場C: <0.05
					7日	
たまねぎ (植物体全体)	6	75% 水和剤	227 g ai/A 散布 (約558 g ai/ha)	6回	7日	圃場A: 0.71 圃場B: 2.0 圃場C: 1.1 圃場D: 0.92 圃場E: 1.2 圃場F: 2.7
					0, 7日	
					6日	
					7日	
					7日	
					7日	
たまねぎ (鱗茎)	6	75% 水和剤	227 g ai/A 散布 (約558 g ai/ha)	6回	7日	圃場A: 0.20 圃場B: 0.10 圃場C: 0.15 圃場D: 0.23 圃場E: <0.02 圃場F: 0.85
					1, 7, 14日	
					6日	
					7日	
					7日	
					7日	
たまねぎ (乾燥鱗茎)	6	75% 水和剤	227 g ai/A 散布 (約558 g ai/ha)	6回	7日	圃場A: 0.04 圃場B: 0.06 圃場C: 0.06 圃場D: 0.02 圃場E: <0.02 圃場F: 0.54
					1, 7, 14日	
					6日	
					7日	
					7日	
					7日	
ねぎ (植物体全体)	3	75% 水和剤	227 g ai/A 散布 (約558 g ai/ha)	6回	7日	圃場A: 0.73 圃場B: 3.9 圃場C: 1.5
					7日	
					0, 1, 3, 7, 14日	
メロン (Cantaloupe)	6	37.5% 顆粒水和剤	148.8g ai/A 散布 (367.69 g ai/ha)	4回	1, 8日	圃場A: 0.05 圃場B: 0.10 圃場C: 0.28 (4回、5日) 圃場D: 0.10 圃場E: 0.47 圃場F: 0.06
					1, 7日	
					1, 3, 5, 7, 9日	
					1, 7日	
					1, 7日	
					1, 8日	
きゅうり	7	37.5% 顆粒水和剤	148.8g ai/A 散布 (367.69 g ai/ha)	4回	1, 7日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.04 圃場C: 0.13 圃場D: 0.10 圃場E: 0.15 圃場F: 0.26 圃場G: 0.12
					1, 7日	
					1, 8日	
					1, 7日	
					1, 7日	
					1, 7日	
					1, 3, 5, 7, 9日	

農作物	試験圃場	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
かぼちゃ (Squash)	5	37.5%顆粒水和剤	148.8g ai/A 散布 (367.69 g ai/ha)	4回	1, 6日	圃場A:0.02
					1, 7日	圃場B:0.07
					1, 6日	圃場C:0.12
					1, 7日	圃場D:0.08
					1, 3, 5, 7, 9日	圃場E:0.03
ラディッシュ (薬部)	6	37.8%顆粒水和剤	0.8493-0.9553 lb製剤/A (約358-403g ai/ha) 散布	2回	7日	圃場A:0.464(＃) 圃場B:0.567(＃) 圃場C:1.34(＃) 圃場D:0.197(＃) 圃場E:0.484(＃)
					8日	圃場F:0.143(＃)
ラディッシュ (根部)	6	37.5%顆粒水和剤	0.85315-0.93915 lb製剤/A (約361-398g ai/ha)	2回	7日	圃場A:0.007 圃場B:0.0310 圃場C:0.0334 圃場D:0.188 圃場E:<0.01 圃場F:0.009
8日	圃場F:0.009					
クレソン (茎葉)	2	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb製剤/A (約366g ai/ha) 散布	4回	0日	圃場A:12.0 圃場B:11.6
キャベツ (茎葉(外葉除く))	6	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	7日	圃場A:<0.02
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)			圃場B:<0.02
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	6回	8日	圃場C:0.0829
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	7日	圃場D:<0.02
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)			圃場E:<0.02
			0.531-0.551 lb ai/A 散布 (約593-615 g ai/ha)	6日	圃場F:<0.02	
キャベツ (茎葉(外葉含む))	6	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	7日	圃場A:0.0246
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)			圃場B:<0.02
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	6回	8日	圃場C:0.363
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	7日	圃場D:0.194
			0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)			圃場E:0.0362
			0.531-0.551 lb ai/A 散布 (約593-615 g ai/ha)	6日	圃場F:0.0382	
キャベツ (茎葉(外葉含む))	5	37.5%顆粒水和剤	0.8924-0.9232 lb 製剤/A 散布 (約376-389 g ai/ha)	4回	6日	圃場A:0.0273
			0.8843-0.8750 lb 製剤/A 散布 (約373-369 g ai/ha)		7日	圃場B:<0.02
			0.8941-0.9556 lb 製剤/A 散布 (約377-403 g ai/ha)		6日	圃場C:0.103
			0.8779-0.8830 lb 製剤/A 散布 (約370-372 g ai/ha)		7日	圃場D:0.367
			0.8754-0.9022 lb 製剤/A 散布 (約369-381 g ai/ha)		8日	圃場E:0.118

農作物	試験圃場	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ブロッコリー (茎葉)	7	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	6日	圃場A:0.024
					7日	圃場B:0.154
					8日	圃場C:0.186
					6日	圃場D:0.238
					8日	圃場E:0.377
					7日	圃場F:0.462
				6回	圃場G:1.24	
ブロッコリー (茎葉)	1	37.5%顆粒水和剤	0.8643-0.9096 lb 製剤/A 散布 (約365-384 g ai/ha)	4回	8日	圃場A:0.177
からしな (茎葉)	7	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	8日	圃場A:5.86
					7日	圃場B:0.378
					7日	圃場C:8.69
					7日	圃場D:0.239
					6日	圃場E:0.438
					7日	圃場F:0.746
					—	圃場G:0.707
からしな (茎葉)	1	37.5%顆粒水和剤	0.8695-0.8967 lb 製剤/A 散布 (約367-378 g ai/ha)	4回	8日	圃場A:2.03
結球レタス (茎葉(外葉含む))	8	37.8%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:2.71(＃) 圃場B:20.5(＃) 圃場C:2.88(＃) 圃場D:5.09(＃) 圃場E:2.28(＃) 圃場F:1.62(＃) 圃場G:1.97(＃) 圃場H:2.24(＃)
結球レタス (茎葉(外葉除く))	8	37.8%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:0.0727(＃) 圃場B:1.58(＃) 圃場C:0.148(＃) 圃場D:3.18(＃) 圃場E:0.694(＃) 圃場F:0.634(＃) 圃場G:0.323(＃) 圃場H:0.312(＃)
		37.8%顆粒水和剤				
非結球レタス (茎葉)	6	37.8%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:15.2(＃)
ほうれんそう (茎葉)	11	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	11回	0日	圃場B:25.0(＃)
					0, 7, 14日	圃場C:11.4(＃)
					0日	圃場D:10.2(＃)
					0, 7, 14日	圃場E:8.75(＃)
					0日	圃場F:10.7(＃)
					0日	圃場A:6.43
					0日	圃場B:15.5
					0日	圃場C:15.3
					0日	圃場D:6.69
					0日	圃場E:9.77
					0日	圃場F:11.6
0日	圃場G:11.2					
0日	圃場H:6.83					
0, 2, 6, 12, 14日	圃場I:13.3					
0日	圃場J:36.9					
0日	圃場K:8.78					

農作物	試験圃場	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
パセリ (茎葉)	4	37.8%顆粒水和剤	0.875 lb 製剤/A 散布 (約370 g ai/ha)	4回	6日	圃場A:3.13(#)
					7日	圃場B:3.18(#)
					6日	圃場C:18.7(#) 圃場D:8.39(#)
セロリ	8	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb/A (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:17 圃場B:5.9 圃場C:13 圃場D:10 圃場E:12 圃場F:3.6 圃場G:4.0 圃場H:8.1
いちご	8	37.8%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:1.96(#) 圃場B:0.831(#) 圃場C:2.23(#) 圃場D:1.91(#) 圃場E:1.32(#) 圃場F:0.111(#) 圃場G:0.318(#) 圃場H:0.918(#)
ラズベリー	5	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:6.19 圃場B:2.80 圃場C:1.62 圃場D:1.72 圃場E:2.43
キウイ	3	75%顆粒水和剤	0.47001-0.47054 lb ai/A 散布 (約524-525 g ai/ha)	2回	0日	圃場A:1.12
			0.46505-0.46719 lb ai/A 散布 (約519-521 g ai/ha)			圃場B:0.691
			0.46758-0.49255 lb ai/A 散布 (約522-550 g ai/ha)			圃場C:1.10
ブルーベリー (果実)	8	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:1.68 圃場B:1.59 圃場C:1.08 圃場D:0.560 圃場E:0.962 圃場F:1.92 圃場G:1.81 圃場H:0.679
アボカド (果実)	6	37.8%顆粒水和剤	0.875 lb製剤/A 散布 (約370 g ai/ha)	4回	0日	圃場A:0.344(#) 圃場B:0.0871(#) 圃場C:0.218(#) 圃場D:0.449(#) 圃場E:0.630(#) 圃場F:0.245(#)
ライチ (果実)	3	38.2%顆粒水和剤	0.875 lb製剤/A 散布 (約370 g ai/ha)	5回	0日	圃場A:1.43(#)
				7回		圃場B:1.35(#) 圃場C:1.47(#)
ピスタチオ (果実)	3	37.5%顆粒水和剤	0.328 lb ai/A 散布 (約366 g ai/ha)	4回	7日	圃場A:0.0418 圃場B:0.0322 圃場C:<0.02

注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における農産評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

## シプロジニル海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
えんどうまめ (子実)	8	37.5% 顆粒水和剤	381g ai/ha 散布	2回	28, 43日	圃場A:0.07 (2回, 43日)
			373g ai/ha 散布			
			378g ai/ha 散布			
			367g ai/ha 散布		28, 41日	圃場B:0.02
			374g ai/ha 散布			
			374g ai/ha 散布		28, 41日	圃場C:0.03
			371g ai/ha 散布			
			379g ai/ha 散布		28日	圃場D:<0.02
			386g ai/ha 散布			
			378g ai/ha 散布			
			379g ai/ha 散布			
			376g ai/ha 散布			
386g ai/ha 散布						
368g ai/ha 散布						
377g ai/ha 散布						
377g ai/ha 散布						
377g ai/ha 散布						
そらまめ (子実)	8	37.5% 顆粒水和剤	376g ai/ha 散布	2回	28日	圃場A:0.01
			376g ai/ha 散布			
			371g ai/ha 散布		28, 36日	圃場B:0.02 (2回, 36日)
			371g ai/ha 散布			
			379g ai/ha 散布		28日	圃場C:0.02
			383g ai/ha 散布			
			366g ai/ha 散布		28日	圃場D:0.03
			377g ai/ha 散布			
			377g ai/ha 散布		28日	圃場E:0.05
			390g ai/ha 散布			
			379g ai/ha 散布		28日	圃場F:0.11
			380g ai/ha 散布			
370g ai/ha 散布	28日	圃場G:0.03				
386g ai/ha 散布						
385g ai/ha 散布	28日	圃場H:0.02				
383g ai/ha 散布						
スプリングオニオン (植物体全体)	8	37.5% 顆粒水和剤	368g ai/ha 散布	3回	14日	圃場A:0.02
			381g ai/ha 散布			
			372g ai/ha 散布		14日	圃場B:0.07
			379g ai/ha 散布			
			372g ai/ha 散布		14日	圃場C:0.07
			410g ai/ha 散布			
			375g ai/ha 散布		14日	圃場D:0.14
			405g ai/ha 散布			
			393g ai/ha 散布		14日	圃場E:0.19
			410g ai/ha 散布			
			420g ai/ha 散布		14日	圃場F:0.05
			350g ai/ha 散布			
			382g ai/ha 散布		14日	圃場G:0.05
			377g ai/ha 散布			
379g ai/ha 散布	14日	圃場H:0.05				
377g ai/ha 散布						
378g ai/ha 散布	14日	圃場H:0.05				
377g ai/ha 散布						
377g ai/ha 散布	14日	圃場H:0.05				
379g ai/ha 散布						
368g ai/ha 散布	14日	圃場H:0.05				
382g ai/ha 散布						
381g ai/ha 散布	14日	圃場H:0.05				
381g ai/ha 散布						
にんじん (根部)	16	37.5% 顆粒水和剤	375 g ai/ha 散布	3回	7, 14, 21日	圃場A:0.53 (3回, 7日) (#) 注2)
						圃場B:0.51 (3回, 7日) (#)
						圃場C:0.18 (3回, 7日) (#)
						圃場D:0.11 (3回, 7日) (#)
						圃場E:0.48 (3回, 7日) (#)
						圃場F:0.04 (3回, 7日) (#)
						圃場G:1.04 (3回, 7日) (#)
						圃場H:0.50 (3回, 7日) (#)
						圃場I:0.21 (3回, 7日) (#)
						圃場J:0.41 (3回, 7日) (#)
						圃場K:0.27 (3回, 6日) (#)
						圃場L:0.33 (3回, 7日) (#)
圃場M:0.14 (3回, 13日) (#)						
圃場N:0.06 (3回, 7日) (#)						
圃場O:0.08 (3回, 14日) (#)						
圃場P:0.09 (3回, 7日) (#)						
さやえんどう (莢+子実)	1	37.5% 顆粒水和剤	375g ai/ha 散布	2回	14日	圃場A:0.06

農作物	試験圃場	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
さやいんげん (莢+子実)	20	37.5% 顆粒水和剤	375 g ai/ha 散布	2回	14日	圃場A:0.13
					14日	圃場B:0.10
					14日	圃場C:0.19
					14日	圃場D:0.06
					14,21日	圃場E:0.15
					14,21日	圃場F:0.11
				3回	14日	圃場G:0.19
					14日	圃場H:0.32
					13日	圃場I:0.10(#)
				2回	14,21日	圃場J:0.10 (3回,14日) (#)
					14,21日	圃場K:0.20
				3回	14日	圃場L:0.08
					14日	圃場M:0.18
					14,21日	圃場N:0.03 (3回,14日) (#)
				2回	14,21日	圃場O:0.11
					14,21日	圃場P:0.13
				3回	14日	圃場Q:0.14
					14日	圃場R:0.19
14日	圃場S:0.07(#)					
	14日	圃場T:0.15(#)				

注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験成績は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

## シプロジニル海外作物残留試験一覧表(カナダ)

農作物	試験圃場	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
なたね (種子)	16	37.5%顆粒水和剤	365.6g ai/ha 散布	1回	48日	圃場A:<0.006
					35日	圃場B:<0.006
					44, 48, 53, 57日	圃場C:<0.006
					37日	圃場D:<0.006
					52日	圃場E:<0.006
					46日	圃場F:<0.006
					35, 42, 49, 56日	圃場G:<0.006
					53日	圃場H:<0.006
					38日	圃場I:<0.006
					41日	圃場J:<0.006
					52日	圃場L:<0.006
					41日	圃場M:0.021
					52日	圃場N:<0.006
					42日	圃場O:<0.006
	圃場P:0.0066					

注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

## シプロジニル海外作物残留試験一覧表(韓国)

農作物	試験圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
高麗人参(生)	1	50.0% 顆粒水和剤	2000倍, 200L/10a (0.05kg ai/10a) 散布	3回	21, 30日	0.01
				4回	21日	0.01
高麗人参(乾燥)	1	50.0% 顆粒水和剤	2000倍, 200L/10a (0.05kg ai/10a) 散布	3回	21, 30日	0.03
				4回	21日	<0.02

注1)最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験結果）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。



食品名	基準値 茶 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.5	0.5	○	0.5		0.102,0.044
大麦	3	2		3		
ライ麦	0.5	0.5		0.5	EU	
とうもろこし	0.5	0.5				
そば	0.5	0.5				
その他の穀類	0.5	0.5				
大豆	0.1	0.1				
小豆類	0.6	0.1	IT	0.6	アメリカ	【0.0211-0.192(n=9) (いんげん)(米国) <0.02-0.0445(n=8) (ライマ豆)(米国)】
えんどう	0.2	0.1	IT	0.2	EU	【<0.02-0.07(n=8) (EU) 0.01-0.11(n=8) (そらまめ)(EU)】
そら豆	0.6	0.1	IT	0.6	アメリカ	【米国小豆類参照】
その他の豆類	0.6	0.1	IT	0.6	アメリカ	【米国小豆類参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10	10		10	アメリカ	【0.143-1.34(n=12) (ラディッシュ)(米国)】
かぶ類の葉	10	10		10.0	アメリカ	【米国ラディッシュ参照】
クレソン	50	30		50	アメリカ	【12.0,11.6(米国)】
はくさい	1	1		1.0	アメリカ	【米国キャベツ、ブロッ コリー参照】
キャベツ	1	1		1.0	アメリカ	【<0.02-0.0829(n=6) (外葉除く)(米国) <0.02-0.367(n=11) (外葉含む)(米国)】
芽キャベツ	1	1		1.0	アメリカ	【米国キャベツ、ブロッ コリー参照】
ケール	10	10		10.0	アメリカ	【米国からしな参照】
こまつな	10	10		10.0	アメリカ	【米国からしな参照】
きょうな	10	10		10.0	アメリカ	【米国からしな参照】
カリフラワー	1	1		1.0	アメリカ	【米国キャベツ、ブロッ コリー参照】
ブロッコリー	1	1		1.0	アメリカ	【0.024-1.24(n=8)(米国)】
その他のあぶらな科野菜	10	30		10.0	アメリカ	【0.239-8.69(n=8) (米国からしな)】
チコリ	10	30		10	アメリカ	【米国ラディッシュ参照】
エンダイブ	50	30		50	アメリカ	【米国クレソン参照】
しゅんぎく	50	30		50	アメリカ	【米国クレソン参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	10	1		10		
その他のさく科野菜	50	30		50	アメリカ	【米国クレソン参照】
たまねぎ	0.6	0.05	○・IT	0.3	アメリカ	【<0.05-0.19(n=3)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)	4	4		4	アメリカ	【0.49-1.02(n=21)(米国)】
その他のゆり科野菜	4	3		4	アメリカ	【米国ネギ参照】
にんじん	2	0.8		2	EU	【0.04-0.53(n=16) (EU)】
パセリ	50	30		50	アメリカ	【3.13-18.7(n=4) (米国)】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
セロリ	30	30			30	アメリカ	【3.6-17(n=8) (米国)】
その他のせり科野菜	30	30			30	アメリカ	【米国セロリ参照】
トマト	0.5	0.5		0.5			
ピーマン	0.5	0.5		0.5			
なす	0.5	0.5		0.2			
その他のなす科野菜	0.5	0.5					
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.5	IT	0.2	0.70	アメリカ	【0.04-0.26(n=7)(米国)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7	0.2		0.2	0.70	アメリカ	【0.02-0.12(n=5)(米国)】
未成熟えんどう	2	0.6			2	EU	【0.03-0.32(n=19)(EUさや いんげん)】
未成熟いんげん	0.5	0.5		0.5			
えだまめ	2	0.6			2	EU	【EU未成熟えんどう参照】
その他の野菜	2	0.5		0.5	2	韓国	【0.02(韓国高麗人参)】
みかん	0.1	0.1	○				<0.005,0.006(#)
なつみかんの果実全体	1	5	○				0.404,0.401
レモン	3	5	○				【ゆず参照】
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3	5	○				【ゆず参照】
グレープフルーツ	3	5	○				【ゆず参照】
ライム	3	5	○				【ゆず参照】
その他のかんきつ類果実	3	5	○				1.184(ゆず)
りんご	5	5	○	0.05			1.97,1.42
日本なし	5	5	○		1		2.03(\$),0.348
西洋なし	5	5	○		1		【日本なし参照】
マルメロ	0.1	0.1					
びわ	0.1	0.1					
もも	2	2					
ネクタリン	2	2			2		
あんず(アプリコットを含む。)	2	2			2		
すもも(プルーンを含む。)	5	2			5		
うめ	2	2	○		2		0.032,0.036
おうとう(チェリーを含む。)	2	2			2		
いちご	5	1	IT	2	5	アメリカ	【0.111-2.23(n=8) (米国)】
ラズベリー	10	2	IT	0.5	10	アメリカ	【1.62-6.19(n=5) (米国)】
ブラックベリー	10	2	IT		10	アメリカ	【米国ラズベリー参照】
ブルーベリー	5	3			5	アメリカ	【0.111-2.23(n=8) (米国)】
ハuckleベリー	3	3			3	アメリカ	【0.56-1.92(n=8)(ブルー ベリー)(米国)】
その他のベリー類果実	10	10			10	アメリカ	【米国ラズベリー参照】
ぶどう	5	5	○		3		
かき		5					
バナナ		5					
キウイ※	0.3		IT		1.8	アメリカ	【0.691-1.12(n=3) (米国)】
パパイヤ	1	5			1.2	アメリカ	【米国アボカド参照】
アボカド	1	5			1.2	アメリカ	【0.0871-0.630(n=6) (米国)】
パイナップル		5					
グアバ		5					
マンゴー	1	5			1.2	アメリカ	【米国アボカド参照】
パッションフルーツ		5					

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の果実	2	3			2	アメリカ 【1.35-1.47(n=3) (ライチ)(米国)】
なたね その他のオイルシード	0.03	3	IT		0.03	アメリカ 【<0.00600-0.0066(n=12) (なたね)(カナダ)】
アーモンド	0.02	0.02		0.02		
その他のナッツ類	0.1	0.1			0.1	アメリカ 【<0.02-0.0418(n=3) (ピスタチオ)(米国)】
その他のスパイス その他のハーブ	15 50	30 30	○		50	アメリカ 6.46(\$),5.40(みかん果皮) 【米国クレンソ参照】
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01		0.01 0.01 0.01		推:0.01 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01		0.01 0.01 0.01		推:0.01 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01		0.01 0.01 0.01		推:0.0175 【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01		0.01 0.01 0.01		【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01 0.01 0.01	0.01 0.01 0.01		0.01 0.01 0.01		【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】
乳	0.0004	0.0004		0.0004		推:0.01
鶏の筋肉 その他の家禽の筋肉	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
鶏の脂肪 その他の家禽の脂肪	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
鶏の肝臓 その他の家禽の肝臓	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
鶏の腎臓 その他の家禽の腎臓	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
鶏の食用部分 その他の家禽の食用部分	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
鶏の卵 その他の家禽の卵	0.01 0.01	0.01 0.01		0.01 0.01		
魚介類	0.03	0.0004	申			推:0.022
はちみつ 小麦ふすま すもも(乾燥させたもの) 干しぶどう	2 5 5	2 5 5		2 5 5		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。  
(※)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
(§)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。  
※キウイにおいては、米国の残留基準にEUの加工係数0.125(可食部係数。果実全体の残留量に対する果肉の残留量の比)を乗じた値を基準値案とした。

シプロジニル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値表 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
小麦	0.5	0.07	58.4	8.2	41.2	5.8	61.7	8.6	41.7	5.8
大麦	0.5	0.58	17.7	2.4	0.3	0.1	0.9	0.2	10.8	2.1
ライ麦	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
とうもろこし	0.5	0.5	1.3	1.3	2.2	2.2	1.4	1.4	0.4	0.4
そば	0.5	0.5	1.9	1.9	0.4	0.4	0.7	0.7	2.4	2.4
その他の穀類	0.5	0.5	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.3	0.2	0.2
大豆	0.1	0.1	5.8	5.8	3.4	3.4	4.6	4.6	5.9	5.9
小豆	0.5	0.05	8.8	0.4	0.3	0.0	0.1	0.0	5.2	0.1
ひよこ豆	0.5	0.04	8.1	0.4	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
エンドウ	0.5	0.05	8.1	0.4	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
その他の豆類	0.5	0.05	8.1	0.4	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	10	0.29	29.0	0.6	5.0	0.1	9.0	0.3	34.0	1.0
かぶ類	10	0.29	3.0	0.1	1.0	0.0	3.0	0.1	11.0	0.3
ケレンシ	50	11.80	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2
はくさい	1	0.17	29.4	5.0	10.3	1.8	21.9	3.7	31.7	5.4
キャベツ	1	0.17	22.8	3.9	9.8	1.7	22.9	3.9	19.9	3.4
菜の花	1	0.17	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ケール	10	2.39	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2	1.0	0.2
にまつな	10	2.39	43.0	10.3	20.0	4.8	16.0	3.8	59.0	14.1
きょうな	10	2.39	3.0	0.7	1.0	0.2	1.0	0.2	3.0	0.7
カリフラワー	1	0.17	0.4	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
ブロッコリー	1	0.17	4.5	0.8	2.8	0.5	4.7	0.8	4.1	0.7
その他のあじろ科野菜	10	2.39	21.0	4.3	4.0	0.9	22.0	4.3	31.0	7.4
セロリ	10	0.29	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0
ニンジン	50	11.80	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2
れんげき	10	11.80	125.0	29.5	30.0	7.1	95.0	22.4	185.0	43.7
レタス (サラダ菜及びびらしゃを含む。)	10	2.75	61.0	16.8	25.0	6.9	64.0	17.6	42.0	11.6
その他のきく科野菜	50	11.80	20.0	4.7	5.0	1.2	35.0	5.9	35.0	7.4
たまねぎ	0.6	0.10	18.2	2.9	11.1	1.8	19.9	3.2	13.8	2.2
たまねぎ (リーフを含む。)	4	1.81	45.2	20.5	18.0	3.1	32.8	14.8	54.0	24.4
その他のゆり科野菜	4	1.81	3.6	1.6	0.4	0.2	0.4	0.2	7.2	3.3
にんじん	2	0.31	49.2	7.8	32.6	5.1	60.2	7.8	44.8	6.9
パセリ	50	8.35	5.0	0.8	5.0	0.8	5.0	0.8	5.0	0.8
セロリ	30	9.20	12.0	3.7	3.0	0.9	9.0	2.8	12.0	3.7
その他のせり科野菜	30	9.20	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9	3.0	0.9
トマト	0.5	0.13	12.2	3.2	8.5	2.2	12.3	3.2	9.5	2.5
ピーマン	0.5	0.16	2.2	0.7	1.0	0.3	1.0	0.3	1.9	0.5
なす	0.5	0.5	2.0	2.0	0.5	0.5	1.7	1.7	2.9	2.9
その他のなす科野菜	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2
きゅうり (カクモンを含む。)	0.7	0.12	11.4	2.9	5.7	1.4	7.1	1.2	11.5	2.9
かぼち (スカッシュを含む。)	0.7	0.08	6.6	0.8	4.1	0.4	4.8	0.4	8.1	0.7
未成熟インゲン	2	0.44	1.2	0.4	0.4	0.1	1.4	0.4	1.4	0.4
ネクターリン	0.5	0.29	1.0	0.5	0.5	0.3	0.9	0.5	0.9	0.5
アズキ	2	0.12	25.7	5.9	19.4	3.2	19.2	3.2	24.4	5.2
その他の豆類	2	0.02	4.2	0.2	3.5	0.2	4.6	0.3	4.3	0.3
みかん	0.1	0.005	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
なつめあじろの果実全体	1	0.40	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
レモン	3	0.48	0.9	0.1	0.6	0.1	0.9	0.1	0.9	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	3	0.48	1.2	0.2	1.8	0.3	2.4	0.4	0.8	0.1
グレープフルーツ	3	0.48	3.6	0.6	1.2	0.2	6.3	1.0	2.4	0.4
ライム	3	0.48	0.3	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0	0.3	0.0
その他のかんきつ類果実	3	0.48	1.4	0.2	0.3	0.0	0.3	0.0	1.3	0.3
りんご	5	1.70	176.5	60.0	181.0	61.5	150.0	51.0	178.0	60.5
日本なし	5	1.19	25.5	6.1	22.0	5.2	26.5	6.3	25.8	6.1
西洋なし	5	1.19	0.50	0.1	0.50	0.12	0.50	0.12	0.50	0.1
マルメロ	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
いちじく	2	2	1.0	1.0	1.4	1.4	8.0	8.0	2.2	2.2
ネクターリン	2	0.68	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	2	0.68	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
すもも (プルーンを含む。)	5	1.2	1.0	0.2	0.5	0.1	7.0	1.7	1.0	0.2
うめ	2	0.03	2.2	0.0	0.6	0.0	2.8	0.0	3.2	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	2	0.68	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
いち	5	1.2	1.5	0.4	2.0	0.5	0.5	0.1	0.5	0.1
ラズベリー	10	2.96	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3
ブラックベリー	10	2.96	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3
ブルーベリー	5	1.2	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
ハンクベリー	3	1.28	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
その他のベリー類果実	10	2.96	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3	1.0	0.3
アズキ	5	23.0	29.0	22.0	22.0	8.0	8.0	19.0	19.0	19.0
クマザサ	0.3	0.15	0.5	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.5	0.3
パパイア	1	0.33	9.1	0.4	0.1	0.0	0.1	0.0	9.1	0.4
アボカド	1	0.33	8.2	0.4	0.1	0.0	0.1	0.0	8.2	0.4
マンゴー	2	0.33	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の果実	2	1.42	7.6	5.5	11.8	2.4	2.8	2.0	8.4	2.4
なたね	0.03	0.01	0.3	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
アーモンド	0.02	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.1	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏卵	0.01	0.01	8.1	8.1	0.1	0.1	8.1	8.1	8.1	8.1
その他のスパイス	15	5.93	1.5	0.6	1.5	0.6	1.5	0.6	1.5	0.6
その他のハーブ	50	11.80	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2	5.0	1.2
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.01	8.1	8.1	0.3	0.3	8.1	8.1	8.1	8.1
陸棲哺乳類の肉類	0.0004	0.0004	8.1	8.1	0.1	0.1	8.1	8.1	8.1	8.1
家禽の肉類	0.01	0.010	8.2	8.2	0.2	0.2	8.2	8.2	8.2	8.2
家禽の卵類	0.01	0.010	8.4	8.4	0.3	0.3	8.4	8.4	8.4	8.4
魚介類	0.03	0.0093	2.8	0.9	1.3	0.4	2.8	0.9	2.8	0.9
計			938.1	263.5	554.9	169.8	757.3	203.0	1007.0	271.0
ADI比 (%)			65.2	18.3	130.1	39.8	50.4	13.5	68.8	18.5

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家畜の卵類及び水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)  
EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)  
●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。  
なお、グループで基準値が設定されている作物については、推定となった作物以外についてはTMDI試算を行った。  
小麦、大麦、レタス、トマト、ピーマン、未成熟インゲン、ネクターリン、アズキ、スモモ、おうとう、については、陸棲哺乳類の肉類、陸棲哺乳類の肉類、家禽の肉類及び家禽の卵類については、JNPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。

(参考)

これまでの経緯

平成10年 8月31日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成22年 8月26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（魚介類）  
平成22年 9月 9日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年11月12日 インポートトレランス設定の要請（高麗人参）  
平成23年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（いちご等）  
平成25年 9月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21日 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

● 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

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

シブロジニル

食品名	残留基準値
	ppm
小麦	0.5
大麦	3
ライ麦	0.5
とうもろこし	0.5
そば	0.5
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.5
大豆	0.1
小豆類 <sup>注2)</sup>	0.6
えんどう	0.2
そら豆	0.6
その他の豆類 <sup>注3)</sup>	0.6
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	10
かぶ類の葉	10
クレソン	50
はくさい	1
キャベツ	1
芽キャベツ	1
ケール	10
ごまつな	10
きょうな	10
カリフラワー	1
ブロッコリー	1
その他のあぶらな科野菜 <sup>注4)</sup>	10
チコリ	10
エンダイブ	50
しゅんぎく	50
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	10
その他のきく科野菜 <sup>注5)</sup>	50
たまねぎ	0.6
ねぎ(リーキを含む。)	4
その他のゆり科野菜 <sup>注6)</sup>	4
にんじん	2
パセリ	50
セロリ	30
その他のせり科野菜 <sup>注7)</sup>	30
トマト	0.5
ピーマン	0.5
なす	0.5
その他のなす科野菜 <sup>注8)</sup>	0.5
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.7
未成熟えんどう	2
未成熟いんげん	0.5
えだまめ	2
その他の野菜 <sup>注9)</sup>	2
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	1
レモン	3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3
グレープフルーツ	3
ライム	3
その他のかんきつ類果実 <sup>注10)</sup>	3
りんご	5
日本なし	5
西洋なし	5
マルメロ	0.1
びわ	0.1
もも	2
ネクタリン	2
あんず(アプレコトを含む。)	2
すもも(ブルーンを含む。)	5
うめ	2
おうとう(チェリーを含む。)	2
いちご	5
ラズベリー	10
ブラックベリー	10
ブルーベリー	5
ハックルベリー	3
その他のベリー類果実 <sup>注11)</sup>	10

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)「いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタビア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。」

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、ごまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注7)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注8)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注9)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注10)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注11)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

## シプロジニル

食品名	残留基準値
	ppm
ぶどう	5
キウイ	0.3
パパイヤ	1
アボカド	1
マンゴー	1
その他の果実 <sup>注12)</sup>	2
なたね	0.03
アーモンド	0.02
その他のナッツ類 <sup>注13)</sup>	0.1
その他のスパイス <sup>注14)</sup>	15
その他のハーブ <sup>注15)</sup>	50
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注16)</sup> の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.01
豚の脂肪	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 <sup>注17)</sup>	0.01
豚の食用部分	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
乳	0.0004
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん <sup>注18)</sup> の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01
魚介類	0.03
小麦ふすま	2
干しぶどう	5

注12)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注13)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注14)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注15)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソウ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注16)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注17)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

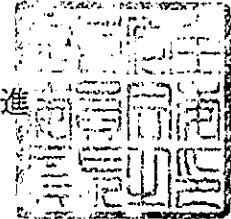
注18)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第 840 号  
平成 24 年 9 月 24 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたシプロジニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

シプロジニルの一日摂取許容量を 0.027 mg/kg 体重/日と設定する。



農薬評価書

シプロジニル

2012年9月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	13
(4) 畜産動物(ヤギ).....	14
(5) 畜産動物(ニワトリ).....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦①.....	15
(2) 小麦②.....	16
(3) トマト.....	18
(4) りんご.....	18
(5) ばれいしょ.....	19
(6) もも.....	21
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的及び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) 土壌吸着性試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験①(緩衝液).....	24
(2) 加水分解試験②(緩衝液).....	24

(3) 水中光分解試験① (緩衝液)	24
(4) 水中光分解試験② (緩衝液及び蒸留水)	25
(5) 水中光分解試験③ (自然水)	25
5. 土壌残留試験	25
6. 作物等残留試験	26
(1) 作物残留試験	26
(2) 魚介類における最大推定残留値	26
7. 一般薬理試験	26
8. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験	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	30
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	31
(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
(5) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[Q])	33
(6) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) (代謝物[S])	34
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	36
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)	37
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37
(4) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物[Q])	38
13. 遺伝毒性試験	38
14. その他の試験	40
(1) 腎尿細管の細胞増殖能の検討 (ラット)	40
III. 食品健康影響評価	42
・別紙1: 代謝物/分解物略称	48
・別紙2: 検査値等略称	50
・別紙3: 作物残留試験成績	52
・別紙4: 作物残留試験 (海外)	54



### <審議の経緯>

- 1998年 8月 31日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 8月 26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（魚介類）
- 2010年 9月 9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0909第5号）、関係書類の接受（参照2～8）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 11月 12日 インポートトレランス設定の要請（高麗人参）
- 2010年 11月 15日 関係書類の接受（参照9）
- 2011年 6月 7日 第8回農薬専門調査会評価第四部会
- 2011年 6月 8日 インポートトレランス設定の要請（いちご等）、関係書類の接受（参照10）
- 2012年 5月 24日 追加資料受理（参照11～12）
- 2012年 6月 20日 第18回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 6日 第442回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 7日 から9月5日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 9月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 9月 24日 第447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>

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

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農業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	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介 <sup>1*</sup>	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	細川正清
西川秋佳 (座長代理)	代田眞理子	堀本政夫
相磯成敏	玉井郁巳	本間正充
赤池昭紀	田村廣人	増村健一
浅野 哲	津田修治	松本清司
泉 啓介	永田 清	森田 健
上路雅子	長野嘉介	山崎浩史
小野 敦	根岸友恵	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋
桑形麻樹子	八田稔久	義澤克彦
腰岡政二	福井義浩	吉田 緑
三枝順三	藤本成明	若栗 忍

<第18回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<sup>1</sup> 第8回農業専門調査会評価第四部会に参考人として出席

<第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

アニリノピリミジン系殺菌剤「シプロジニル」(CAS No.121552-61-2)について、農薬抄録及び各種資料(JMPR 及び米国)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(小麦、トマト等)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、シプロジニル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝海綿状変性)、腎臓(慢性炎症)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)において、雌の乳腺において良性腫瘍(線維腺腫等)の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、その発現様式は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.70 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0.027 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：シプロジニル

英名：cyprodinil

### 3. 化学名

IUPAC

和名：4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニルピリミジン-2-アミン

英名：4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenylpyrimidin-2-amine

CAS (No. 121552-61-2)

和名：4-シクロプロピル-6-メチル-N-フェニル-2-ピリミジアミン

英名：4-cyclopropyl-6-methyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

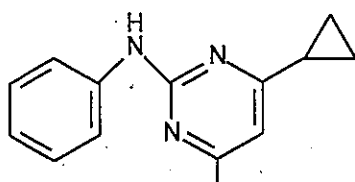
### 4. 分子式

$C_{14}H_{15}N_3$

### 5. 分子量

225.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

シプロジニルは、チバガイギー社によって開発されたアニリノピリミジン系の殺菌剤で、メチオニンの生合成を阻害し、菌糸の植物細胞内への侵入及び伸長を阻害すると考えられている。

日本では1998年に初回農薬登録された。海外では米国及びEUを含む約50か国で登録されている。

今回、魚介類の残留基準値の設定要請及びインポートトレランス設定の要請（高麗人参、いちご等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、JMPR資料（2003年）及び米国資料（1998年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～12）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、シプロジニルのフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニル」という。）及びピリミジン環の2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニル」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シプロジニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ①吸収

##### a. 血中濃度推移

SDラット（雄3匹）に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを0.5 mg/kg体重（以下〔1. (1)～(3)〕において「低用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは、C<sub>max</sub>は0.0834 µg/g、T<sub>max</sub>は0.25時間以内（0.25時間が最初の採取時間であるため）、AUCは0.535 hr・µg/gであった。また、投与8時間後に認められた血中放射能濃度のピークは、尿及び糞中排泄試験〔1. (1)④a〕並びに胆汁中排泄試験〔1. (1)④b〕の尿中排泄率の比較から腸肝循環に起因するものと考えられた。（参照3、11）

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b〕における尿及び胆汁中排泄率、消化管内容物を除く動物体並びにカーカス<sup>2</sup>中放射能の残留率から推定された吸収率は、少なくとも82.3%であった。（参照3、11）

##### ②分布

SDラット（一群雌雄各4～5匹）に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを低用量若しくは100 mg/kg体重（以下〔1. (1)～(3)〕において「高用量」という。）で単回経口投与又はシプロジニルを低用量で14日間反復経口投与後、15日目に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルの低用量単回投与群の雄の主要組織における残留放射能濃度は表1に示されている。

<sup>2</sup> 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。）

投与 168 時間後に各組織の残留放射能濃度はいずれも低く、残留放射能の合計はいずれも 0.5%TAR 以下であった。(参照 3、11)

表 1 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近*	168 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.26)、腎臓(0.89)、甲状腺(0.535)、カーカス(0.507)、血漿(0.409)、肺(0.228)、全血(0.210)	甲状腺 (<0.024)、肝臓(0.005)、腎臓(0.003)、全血(0.001)

\* : 投与 0.25 時間後

### ③代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] 及び胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で採取された尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 2 に示されている。

尿中に未変化のシプロジニルは認められず代謝物[I]、[N]、[E]、[C]の種々抱合体及び[J]が認められ、糞中には親化合物、代謝物[C]及び[E]が認められた。胆汁中には尿中と同様の代謝物に加え、代謝物[E]及び[K]のグルクロン酸抱合体が認められた。(参照 3、11)

表 2 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識化合物	投与回数	投与量	性別	試料	試料採取(投与後時間)	シプロジニル	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C]シプロジニル	単回	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	48	ND	[I-2](17.2)、[I-4](12.8)、[N-2](5.9)、[C-2](5.1)、[E-2](3.6)、[J](3.3)、[I-3](3.3)
				糞	48	4.2	[C](6.4)、[E](3.0)
			雌	尿	48	ND	[I-2](34.7)、[N-2](8.3)、[C-2](5.9)、[E-2](2.3)、[J](2.3)、[I-3](2.0)、[I-4](0.5)
				糞	48	4.9	[C](5.2)、[E](2.9)
	反復	0.5 mg/kg 体重	雄	尿	48	ND	[I-2](19.0)、[I-4](13.7)、[N-2](6.9)、[C-2](5.1)、[E-2](3.4)、[I-3](2.7)
				糞	48	8.1	[C](11.4)、[E](2.7)
			雌	尿	48	ND	[I-2](30.0)、[N-2](7.4)、[C-2](4.3)、[E-2](2.7)、[I-3](2.6)
				糞	48	5.4	[C](11.3)、[E](3.4)
	単回	100 mg/kg 体重	雄	尿	24	ND	[I-2](17.0)、[I-4](13.6)、[N-2](5.5)、[E-2](5.4)、[C-2](4.0)、[I-3](2.5)、[J](1.9)
				糞	48	4.2	[C](11.2)、[E](4.5)
			雌	尿	24	ND	[I-2](31.0)、[N-2](6.7)、[C-2](6.4)、

標識化合物	投与回数	投与量	性別	試料	試料採取 (投与後時間)	シプロジニル	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] シプロジニル							[E-2](5.9)、[J](2.5)、[I-3](2.4)、[I-3](0.6)
				糞	48	2.7	[C](10.4)、[E](3.4)
			雄	尿	48	ND	[I-2](9.5)、[E-2](6.7)、[N-2](2.7)、[C-2](2.4)、[I-4]/[I-3](1.5)、[J](1.4)
				糞	48	12.6	—
		雌	胆汁	48	ND	[E-3](8.64)、[E-2](6.4)、[I-2](4.8)、[C-2](3.2)、[I-3](3.1)、[K-2](2.16)、[I-4](2.1)、[N-2](1.9)、[J](1.1)	
			雄	尿	48	ND	[I-2](19.8)、[I-4](13.8)、[E-2](8.4)、[C-2](7.6)、[N-2](4.8)、[I-3](2.7)、[J](1.3)
				糞	48	4.5	[C](8.1)、[E](4.3)
			雌	尿	48	ND	[I-2](34.3)、[E-2](8.3)、[C-2](8.2)、[N-2](7.4)、[I-3](3.7)、[J](2.5)、[I-4](0.8)
糞	48	2.6		[C](4.8)、[E](3.9)			

—：同定代謝物なし

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反復投与又は [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニルを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

放射能の排泄は速やかで投与後 48 時間で約 92~97%TAR が尿及び糞中に排泄され、投与後 168 時間の放射能の回収率は、95.7~98.4%TAR であった。また、呼気中への排泄は僅かで、投与後 48 時間で 0.01~0.03%TAR であった。性別、投与量、投与回数又は投与された標識体の違いによる排泄様式に差は認められなかった。（参照 3、11）

表3 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識化合物	[phe- <sup>14</sup> C] シプロジニル				[pyr- <sup>14</sup> C] シプロジニル			
	単回		反復		単回			
投与方法	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
投与量	0.5 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重			
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	52.7	58.0	51.8	48.3	53.6	59.6	60.6	67.6
糞	45.3	37.6	44.8	46.8	43.5	37.4	36.9	28.8
ケージ洗浄液	0.21	1.18	0.07	0.53	0.24	0.16	0.25	0.34
総排泄率	98.2	96.7	96.6	95.7	97.3	97.1	97.8	96.8
組織内残留	0.21	0.37	0.15	0.33	0.35	0.50	0.40	0.60
回収率	98.4	97.1	96.8	95.7	97.7	97.6	98.2	97.4

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雄5匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表4に示されている。

投与後48時間の尿中排泄率は、尿及び糞中排泄試験[1.(1)④a]の尿中排泄率(53.0%)に比べて低かったことから、胆汁中に排泄された放射能の一部は消化管から再吸収された後に尿中に排泄されると考えられた。(参照3、11)

表4 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

試料	雄
尿	35.4
糞	13.9
胆汁	39.0
ケージ洗浄液	1.70
総排泄率	90.0
組織内残留*	6.76
消化管	5.62
カーカス	1.13
総回収率	96.7

\*: 消化管は除く

(2) ラット②

SDラット(一群雌雄各3匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを低用量又は高用量で単回経口投与し体内運命試験(吸収及び分布)が実施された。

①吸収

投与48時間後まで経時的に血液が採取され血中濃度推移について検討された。各投与群における血中放射能の薬物動態学的パラメータは表5に示されてい

る。(参照 3、11)

表 5 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	0.5 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.082	0.467	8.96	3.49
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	1	12	8
T <sub>1/2</sub> (hr)	0.5	1	7	28
AUC <sub>0-48</sub> (hr·µg/g)	0.6	5.9	147	108

## ②分布

投与 72 時間後まで経時的に組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

T<sub>max</sub> 付近の組織中放射能濃度は雌雄とも腎臓、肝臓、肺、甲状腺及び脂肪で高い分布が認められた。(参照 3、11)

表 6 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> <sup>1)</sup>	最終採取時間 <sup>2)</sup>
0.5 mg/kg 体重	雄	甲状腺(1.98)、肺(0.940)、肝臓(0.665)、腎臓(0.440)、脂肪(腹部)(0.208)、カーカス(0.107)、血液(0.104)	カーカス(0.106)、血液(0.0781)
	雌	腎臓(0.477)、肝臓(0.377)、甲状腺(0.171)、肺(0.163)、脂肪(腹部)(0.102)、カーカス(0.0870)、卵巣(0.0714)、血液(0.0649)	肝臓(0.0415)、腎臓(0.0177)、カーカス(0.0074)、血液(0.0043)
100 mg/kg 体重	雄	肝臓(24.7)、腎臓(19.3)、脂肪(腹部)(12.8)、甲状腺(11.1)、カーカス(6.04)、血液(5.15)	肝臓(7.71)、甲状腺(3.05)、腎臓(2.45)、脂肪(腹部)(2.07)、カーカス(1.58)、血液(1.09)
	雌	脂肪(腹部)(51.0)、肝臓(35.5)、腎臓(33.2)、卵巣(9.68)、甲状腺(8.60)、カーカス(7.74)、肺(7.03)、血液(5.31)	肝臓(4.15)、腎臓(1.90)、甲状腺(1.68)、血液(0.750)

1): T<sub>max</sub> は表 5 に一致している

2): 最終採取時間は、低用量の雌雄が 24 及び 40 時間後、高用量の雌雄が 30 及び 72 時間後

## (3) ラット③

SD ラット (一群雄 3 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニルを高用量で単回経口投与し肝臓、腎臓及び尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与 12 時間後の肝臓及び腎臓中並びに投与後 12 時間の尿中の代謝物は表 7 に示されている。(参照 3、11)

表7 肝臓、腎臓及び尿中の代謝物

試料	残留放射能濃度		シプロジニル	代謝物	未同定画分	非抽出画分
	mg/kg	% TAR	%TRR	%TRR	%TRR	%TRR
肝臓	10.7	0.53	2.9	[R](18.6)、[I-4](7.3)、[C-2](6.4)、[E](5.9)、[I-2](5.7)、[E-2](5.1)、[B-2](3.5)、[J](3.0)、[E-3](2.7)、[S](2.6)、[C-3](2.1)、[D-2](0.3)	11.6*	22.3
腎臓	6.2	0.05	1.0	[I-2](21.5)、[I-3](14.5)、[I-4](14.3)、[C-2](8.2)、[E-2](6.3)、[N-2](6.0)、[J](5.1)、[C-3](3.4)、[E-3](2.7)、[E](2.0)、[S](0.9)、[K-3](0.8)、[D-2](0.4)	—	12.8
尿	—	17.0	ND	[I-2](30.4)、[I-4](20.5)、[N-2](9.4)、[B-2](9.0)、[C-2](7.5)、[I-3](6.1)、[E-2](4.6)、[E-3](2.8)、[J](1.6)、[C-3](1.4)、[K-3](1.4)	5.4	—

—：測定せず

ND：検出されず

\*：極性画分

代謝物同定・定量試験 [1. (1)③及び 1. (3)] より、ラット体内における代謝反応は、①フェニル環の 4 位若しくは 3 位、ピリミジン環の 5 位又はメチル基の水酸化による代謝物[B]、[C]、[D]、[E]、[I]、[J]、[K]及び[N]の生成とそれに続く硫酸及びグルクロン酸抱合体の生成、②ピリミジン環の開裂による[R]の生成、③フェニル環の脱離した[S]の生成であると考えられた。性別、投与量、投与回数又は投与された標識体の違いによる代謝様式に差は認められなかった。

#### (4) 畜産動物 (ヤギ)

##### ①ヤギ a

泌乳期ヤギ (品種不明、一群雌 2 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニル若しくは [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニルを 0.2 若しくは 0.19 mg/kg 体重 (飼料中濃度 8.0 又は 8.9 ppm に相当。以下 [1. (4)①] において「低用量」という。) 又は 9.9 若しくは 9.8 mg/kg 体重 (飼料中濃度 267 又は 286 ppm に相当。以下 [1. (4)①] において「高用量」という。) で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

低用量群における放射能の分布は、肝及び腎臓で 0.17~0.28 mg/kg 及び 0.22~0.23 mg/kg と高く、筋肉及び脂肪では 0.006~0.060 mg/kg であった。未変化のシプロジニルは肝臓のみに 0.003~0.016 mg/kg (1.7~5.8%TRR) 認められた。腎臓では主要代謝物として[E]が 0.038~0.041 mg/kg、肝臓、腎臓及び乳汁中では他に [E-2]、[E-3]、[C-2]及び[S]が 0.001~0.013 mg/kg 認められた。

低用量及び高用量群における最終投与後 6 時間の放射能の回収率は 74~

88%TAR であり、低用量群では尿中に 27~39%TAR、糞中に 19~29%TAR、乳汁中に 0.13~0.53%TAR、高用量群では尿中に 27~29%TAR、糞中に 40~47%TAR、乳汁中に 0.17~0.38%TAR 認められた。(参照 5、6)

## ②ヤギb

泌乳期ヤギ(品種不明、雌 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを 4.1 mg/kg 体重(飼料中濃度 100 ppm に相当)で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝及び腎臓で 2.5 及び 2.9 mg/kg、筋肉及び脂肪で 0.052~0.076 mg/kg であった。

脂肪中には未変化のシプロジニルが 68%TRR 認められた。乳汁中には未変化のシプロジニルは認められず、57%TRR が代謝物[E]の各種抱合体であった。ヤギでは、ラットで認められた代謝物と同様な代謝物が認められた。

投与放射能は最終投与後 6 時間で排泄物中に 74.3%TAR、胃及び消化管中に 21.5%TAR が回収された。(参照 5、6)

## (5) 畜産動物(ニワトリ)

白色レグホン種産卵期ニワトリ(一群雌 2 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニル若しくは[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニルを 0.4 mg/kg 体重(飼料中濃度 4.7 又は 4.5 ppm に相当。以下 [1. (5)]において「低用量」という。)、18.9 mg/kg 体重又は 19.2 mg/kg 体重(飼料中濃度 215 又は 226 ppm に相当。以下 [1. (5)]において「高用量」という。)で 4 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。

最終投与 78 時間後の組織中残留放射能濃度は、肝及び腎臓で高く、低用量群では 0.041~0.12 mg/kg、高用量群では 2.4~5.6 mg/kg であり、筋肉、皮膚、脂肪及び卵中の残留放射能は、肝及び腎臓より低かった。

肝臓中に親化合物は検出されず、代謝物[E]の抱合体である[E-2]及び[E-3]が 0.005~0.010 mg/kg 認められた。腎臓では親化合物が 0.001mg/kg、[S]、[E-2]及び[E-3]が 0.001~0.009 mg/kg 認められた。

排泄は速く、投与放射能は投与後 24 時間で排泄物中に 98%TAR が回収された。(参照 5、6)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦①

小麦(品種: Besso)の 6~8 葉期(播種 47 日後)又は出穂期(播種 69 日後)に[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニルを合計 2 回(1 回目: 750 g ai/ha、2 回目: 500 g ai/ha)を茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 8 に示されて



いる。

乳熟期及び成熟期（2回目処理 19日及び 41日後）の各植物部位の抽出性放射能は、58.6～76.2%TRR 及び 49.2～60.6%TRR であった。

乳熟期及び成熟期（2回目処理 19日及び 41日後）のわら、もみ殻及び子実中の抽出液中の代謝物画分は TLC で分析した。また、水溶性の代謝物画分については、セルラーゼ処理や酸加水分解で遊離した代謝物の分析も併せて行った。代謝物[B]、[E]、[G]、[M]、[Q]、[S]及び[T]並びに [B]、[C]、[E]及び[G]の配糖体が認められたが、10%TRR を超える成分は検出されなかった。各試料採取と同じ時期に採取された土壌中の残留放射能中には主に未変化のシプロジニル及び代謝物[S]が認められた。（参照 3、5、6、11）

表 8 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物

採取時期	試料部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)			非抽出性放射能 (%TRR)	
			シプロジニル	代謝物	未分離画分		
1回目	1時間後	茎葉	11.9	94.3	ND	1.3	0.8
	2時間後	茎葉	7.55	70.2	ND	9.6	10.1
		穂	3.97	/	/	/	1.6
2回目	19日後 (乳熟期)	茎葉	5.26	10.7	[B]及び[G](2.4)、 [S](0.6)	17.1	32.8
		もみ殻	4.60	9.4	[S]、[B]及び[G](3)	15.6	37.6
		子実	0.097	/	/	/	24.4
	41日後 (成熟期)	麦わら	14.9	4.3	[B]及び[G](3.9)、 [S](1.2)	12.5	45.2
		もみ殻	6.85	5.4	[B]及び[G](3.5)、 [S](1.0)	13.8	48.9
		子実	0.107	16.7	[S](0.4)	18.9	45.3

ND：検出されず

/：分析されず

## (2) 小麦②

小麦（品種：Besso）を温室内及び圃場で栽培し、温室内では 5～6 葉期に 750 g ai/ha の用量で、圃場では 6～8 葉期（播種 47 日後）に 750 g ai/ha 及び出穂期（播種 69 日後）に 500 g ai/ha の用量で合計 2 回 [phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

温室内で栽培された小麦の茎葉及び麦わら中の残留放射能濃度は 2.35～11.4 mg/kg で、51.1～97.5%TRR は植物体表面に分布した。穂における残留放射能濃度 0.059 mg/kg であり、75.4%TRR が植物体からの抽出画分に認められた。

圃場における採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表

9に示されている。

乳熟期以前（2回目散布2時間後まで）の植物体中にはシプロジニルが77.2～91.7%TRR、乳熟期以降（2回目散布19日以後）では4.4～12.7%TRRであった。代謝物として[B]、[M]及び[Q]並びに[C]、[E]及び[G]の配糖体が検出されたが、いずれも5%TRR未満であった。各試料採取と同じ時期に採取された土壌中の残留放射能中には主に未変化のシプロジニルが検出された。（参照3、5、6、11）

表9 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物（圃場）

採取時期		試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)	シプロジニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
1回散布	1時間後	茎葉	6.75	93.6	91.7	ND	0.4
2回散布	2時間後	麦わら	9.14	89.8	77.2	ND	6.1
		穂	4.55	107	/	/	1.8
	19日後 (乳熟期)	麦わら	4.48	62.1	12.7	[C]の配糖体(1.1)、 [Q](0.8)	35.5
		もみ殻	9.14	56.1	10.2	[Q](1.7)、[B](0.5)	35.6
		子実	0.160	55.3	/	/	34.4
	41日後 (成熟期)	麦わら	14.9	46.9	4.4	[B](3.9)、[M](3.7)、 [Q](1.2)、[B]の配糖体 (1.2)、[C]の配糖体 (0.7)、[E]/[G]の配糖 体(0.4)	47.6
		もみ殻	8.25	45.8	5.8	[Q](1.4)、[M](0.7)、 [E]/[G]の配糖体 (0.7)、[B](0.6)、[B]の 配糖体(0.4)	47.7
		子実	0.220	39.8	10.0	ND	57.8

ND：検出されず

/：分析されず

### (3) トマト

トマト（品種：Roter Gnom）の苗に [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル又は[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを1回目が播種10.5週後に1,130 g ai/ha、2回目が1回目処理28日後に1,130 g ai/haの用量で茎葉に散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能は表10に示されている。

残留放射能中の主要成分は未変化のシプロジニルであり、60.8～96.7%TRR認められた。他に代謝物[B]及び[S]が検出されたが、いずれも10%TRR未満であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニル処理区の成熟期（2回目散布14日後）の茎葉部及び果実については、抽出性放射能の加水分解後の代謝物分析も実施され、代謝物[B]、[C]及び[E]の配糖体が認められた。

トマトにおけるシプロジニルの主要代謝経路は、ピリミジン環のメチル基の水酸化による[B]及び[B]の配糖体の生成と考えられた。それ以外にはフェニル環の4位の水酸化による[E]及び[E]の配糖体、ピリミジン環の5位の水酸化による[C]及び[C]の配糖体並びにフェニル環の脱離による[S]の生成が考えられた。

(参照3、5、6、11)

表10 採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能

標識化合物	採取時期		試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出性放射能 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
[pyr- <sup>14</sup> C]シプロジニル	1回目散布	1時間後	葉	400	67.2	32.7	0.1
			果実	20.0	87.5	12.5	ND
	2回目散布	1時間後	葉	143	32.7	61.9	5.4
			果実	307	63.8	36.2	
		14日後(成熟期)	茎葉	14.2	48.3	50.2	1.5
			果実	72.7	ND	102	6.3
[phe- <sup>14</sup> C]シプロジニル	1回目散布	1時間後	葉	5.02	19.6	80.7	3.3
			果実	316	70.2	29.7	0.1
	2回目散布	1時間後	葉	19.8	73.9	26.1	ND
			果実	150	30.6	61.7	7.8
		14日後(成熟期)	葉	395	66.4	32.1	1.5
			果実	11.2	55.2	43.4	1.4
14日後(成熟期)	茎葉	112	ND	93.5	6.0		
	果実	6.70	19.9	78.7	4.2		

ND：検出されず

/：分析されず

### (4) りんご

りんご（品種：ゴールデンデリシャス）の約5年樹に、[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニ

ルを 75 mg ai/樹で 3 回葉面散布し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能は表 11 に示されている。

成熟期の各試料中（3 回目散布 61 日後の果皮、果肉及び葉の抽出性放射能）の主要成分は未変化のシプロジニルであり、9.7~12.1%TRR 認められた。他に [B]、[E] 及び [H] の配糖体並びに [S] が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、果皮の抽出残渣には、未変化のシプロジニルが 1.6%TRR 検出され、<sup>14</sup>C のリグニン（16.3%TRR）、ペクチン（1.7%TRR）及びセルロース（0.2%TRR）への取り込みが認められた。

りんごにおけるシプロジニルの代謝経路は、①シプロジニルの N-配糖体[A-2] 及びオリゴ糖配糖体の生成、②フェニル環 2-位の水酸化体[H]及び[H]の配糖体の生成、③フェニル環の脱離による[S]の生成、④メチル基又はフェニル環 4-位の水酸化による[B]又は[E]の生成及びそれらの配糖体の生成、⑤リグニン、ペクチン及びセルロースへの <sup>14</sup>C の取り込みであると考えられた。（参照 3、5、6、11）

表 11 採取試料、採取時期及び各試料中の総残留放射能

採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	表面洗浄液 (%TRR)	抽出性放射能 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
1 回目散布 2 時間後	葉	158	92.5		
2 回目散布 1 時間後	葉	130	86.3		
3 回目散布 1 時間後	葉	139	68.7		
3 回目散布 61 日後 (成熟期)	果皮	3.46		45.7	46.4
	果肉	0.173		84.3	11.0
	全果実	0.798	2.7	54.0	38.9
	葉	49.3		72.6	22.6

/: 分析されず

### (5) ばれいしょ

ばれいしょ（品種： Bintje）を植え付けたポットに [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル又は [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニルを 1 回当たり 560 g ai/ha の用量で植えつけ 45 日後、1 回目処理 9 日後及び 2 回目処理 20 日後の合計 3 回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

成熟期（3 回目散布 14 日後）の茎葉では、未変化のシプロジニルが主要残留成分で 42.3~48.0%TRR 認められた。塊茎（皮及び皮以外）では未変化のシプロジニルは検出されず、単独で 10%TRR を超えた代謝物は [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジ

ニル処理区で認められた代謝物[O]の10.9%TRRであった。

成熟期の塊茎の非抽出性放射能はアルカリ及び酸加水分解処理により、タンパク画分に0.8~11.3%TRR及びデンプン画分に5.3~26.5%TRR認められた。

ばれいしょにおけるシプロジニルの代謝経路は、①ピリミジン環5位の水酸化体[C]及び配糖体の生成、②[C]のピリミジン環が開環した[Q]の生成、③[C]のシクロプロピル環の開環/水酸化による[O]及び[P]の生成並びにそれらの配糖体の生成、④ピリミジン環メチル基の水酸化による[B]及び配糖体の生成、⑤フェニル環の4位又は3位の水酸化による[E]及び[G]が生成であると考えられた。(参照3、5、6、11)

表12 採取試料、採取時期、各試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	採取時期	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)	シプロジニル (%TRR)	代謝物 (%TRR)	非抽出性放射能 (%TRR)
[pyr- <sup>14</sup> C]シプロジニル	1回目 散布 1時間後	葉	27.2	95.5	92.3	ND	0.2
	3回目 散布 1時間後	葉	64.6	108	83.6	[B]/[C]の配糖体 <sup>2)</sup> (11.7)、[Q](3.4)、[E]、 [G]及び[B] <sup>2)</sup> (3.1)	4.0
		(全体) 塊茎	0.045	81.0	2.8 <sup>2)</sup>	[O] <sup>2)</sup> (35.9)、[P]/[O]の 配糖体 <sup>2)</sup> (24.2)、 [Q](5.5)、[P](2.9)	27.4
	3回目 散布 14日間 後 (成熟期)	茎葉	25.9	90.7	42.3	[C]の配糖体(7.3)、[B]の 配糖体(5.7)、[B](2.4)、 [Q](2.1)、[E](1.5)、 [O](1.4)	9.8
		塊茎 (皮)	0.093	59.1	ND	[Q](7.8)、[O](5.2)、[O] の配糖体(3.4)、[P]の配 糖体(2.4)、[P](1.2)	31.2
		(皮以外) 塊茎	0.065	71.1	ND	[O](10.9)、[Q](6.4)、[P] の配糖体(2.6)、[O]の配 糖体(1.9)、[P](1.9)	32.9
[phe- <sup>14</sup> C]シプロジニル	1回目 散布 1時間後	葉	23.8	106	103	ND	0.2

3回目 散布 1時間後	葉	26.2	98.7	67.1	[B]/[C]の配糖体 <sup>1)</sup> (15.7)、[Q](3.5)、[B] <sup>2)</sup> (3.3)、[E]/[G] <sup>1)</sup> (2.0)、 [P]/[O]の配糖体 <sup>2)</sup> (1.4)	4.1
	( 塊茎 全体)	0.057	61.7	20.1	[O] <sup>2)</sup> (20.4)、[B]/[C] の配糖体及び[Q] <sup>1)</sup> (6.7) [P]/[O]の配糖体 <sup>1)</sup> (3.2)	46.3
3回目 散布 14日間 後 (成熟期)	茎葉	24.7	97.8	48.0	[C]の配糖体(9.3)、[B]の 配糖体(5.2)、[P]/[O]の 配糖体 <sup>2)</sup> (3.5)、 [Q](2.7)、[B](2.0)、 [E](1.0)	9.7
	( 塊茎 皮)	0.092	45.2	ND	[O] <sup>2)</sup> (15.6)、[P]/[O]の 配糖体 <sup>1)</sup> (4.6)、[Q](4.3)	48.2
	( 皮以外 塊茎)	0.091	39.3	ND	[O](6.0)、[Q](4.3)、[P] の配糖体(3.5)、[O]の配 糖体(1.6)、[P](1.2)	56.9

1): 混合物

2): 未同定代謝物を含む

ND: 検出されず

## (6) もも

もも(品種不明)の樹に、[pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル又は[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを270又は2,700 g ai/haの用量を、収穫21日前から7日間間隔で収穫前日までに合計4回散布処理し、植物体内運命試験が実施された。

270 g ai/ha処理区の残留放射能は18~25 mg/kgであり、主要残留成分はいずれも未変化のシプロジニルであった。果実中で最高0.83 mg/kg認められ、ほかに代謝物[S]、[C]、[C]の配糖体及び[E]の配糖体が最高で0.023 mg/kg認められた。(参照5、6)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的及び好氣的/嫌氣的土壌中運命試験

微砂質壤土(スイス)に[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニルを1.5 mg/kg乾土の用量で土壌混和処理し、土壌水分を圃場容水量の75%に調整し、好氣的又は好氣的/嫌氣的条件(好氣的条件で16日間のプレインキュベーション後、窒素置換)、暗条件下、20±2°Cで、それぞれ最長366日及び120日間インキュベートする土壌中運命試験が実施された。なお、好氣的条件下では非滅菌区及び滅菌区の両処理区で実施された。

好氣的条件下では<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>への分解は経時的に増加し、90日後に10.8% TAR

認められたのに対し、好氣的/嫌氣的条件下では1.56%TARであった。

各採取時期における土壤抽出液中の未変化のシプロジニル及び分解物の残留放射能は表13に示されているが、90日後では、好氣的及び好氣的/嫌氣的条件、それぞれ11.2%TAR及び54.3%TARであった。

滅菌土壤を用いた好氣的条件下では、90日後に未変化のシプロジニルは86.3%TAR存在し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成は僅かで0.02%TARであったことから、シプロジニルの土壤中での分解には微生物が関与していると考えられた。

非滅菌土壤を用いた好氣的土壤中でのシプロジニルの推定半減期は、約21.4日であった。(参照3、11)

表13 土壤抽出液中のシプロジニル及び分解物の残留放射能(%TAR)

培養条件	処理後 日数(日)*	シプロ ジニル	分解物				
			[S]	[T]	[T-2]	未同定	
好氣的	非滅菌	0	99.3	0	0	0	0.90
		3	83.7	0.72	1.05	0	2.90
		6	77.1	1.64	0	0	1.08
		10	72.3	2.91	0.65	0	1.36
		14	62.3	3.61	0.64	0	1.34
		21	51.8	5.65	1.68	0.37	1.44
		30	39.6	6.45	1.69	0	3.59
		62	20.3	4.11	2.03	0	2.14
		90	11.2	3.80	2.79	0	2.21
		181	6.23	1.85	1.87	0.55	1.59
	366	4.22	0.75	1.30	0.30	1.27	
	滅菌	0	99.7	—	—	—	2.91
		30	97.5	—	—	—	0
		62	97.5	—	—	—	0
90		86.3	—	—	—	0	
好氣的/嫌氣的	16	58.9	4.00	1.00	—	1.40	
	62	54.6	2.86	1.33	—	2.36	
	90	54.3	2.91	1.36	—	1.77	
	120	48.4	3.24	1.46	—	1.76	

注) 土壤抽出液にソックスレー抽出画分は含まず

\*: [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル処理後日数

—: 検出されず

## (2) 好氣的土壤中運命試験①

微砂質壤土及び壤質砂土(いずれもスイス)に[pyr-<sup>14</sup>C]シプロジニル又は[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを1.5~3.1 mg/kg 乾土の用量で土壤処理し、暗条件下、約20°Cでインキュベーションする好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理区及び試験条件は表14に示されている。

シプロジニルの推定半減期は微砂質壤土で19.0日、[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニル処

理区の壤質砂土で 23.7 日及び[pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル処理区の壤質砂土 41.7 日であった。

[pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル処理区の壤質砂土では、フェニルアミンが解離してフェニル環が離脱した分解物[S]、[S]が水酸化された[T]及びその二量体[T-2]が認められ、好氣的及び好氣的/嫌氣的土壤中運命試験 [3. (1)]の結果と同様に微生物による酵素的分解によると考えられた。[phe-<sup>14</sup>C]シプロジニル処理区の微砂質壤土及び壤質砂土では、フェニルアミンが解離した後、フェノール又はアニリン誘導体が生成すると考えられたが、抽出画分中には検出されなかったため、これらは土壤中の未抽出残渣に取り込まれると推測された。(参照 3、11)

表 14 処理区及び試験条件

処理区		試験条件			
土性	標識化合物	処理量 (mg/kg)	土壤水分 (%) *	温度 (°C)	インキュベーション期間 (日)
微砂質壤土	[phe- <sup>14</sup> C] シプロジニル	1.5	75	19.5	363
壤質砂土	[pyr- <sup>14</sup> C] シプロジニル	3.0	約 61	20±2	180
壤質砂土	[phe- <sup>14</sup> C] シプロジニル	3.1	約 67	平均 19.5	154

\* : 圃場容水量に対する割合

### (3) 好氣的土壤中運命試験②

微砂質壤土 (スイス) に [phe-<sup>14</sup>C]シプロジニルを 1.0 又は 0.1 mg/kg 乾土の用量で土壤処理し、暗条件下で 110 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

各試験群の試験条件及び推定半減期は表 15 に示されている。

土壤中の微生物バイオマスは、インキュベーション開始前は 62.0 mg/100 g 土壤、インキュベーション終了後 (110 日後) は 54.0~60.5 mg/100 g 土壤であった。シプロジニルの土壤中での分解は培養温度及び土壤水分が高く、処理濃度が低いほど速いことが示された。

土壤抽出液中には未変化のシプロジニル及び未同定の分解物が数種認められた。(参照 3、11)

表 15 各試験群の試験条件及び推定半減期

試験群	試験条件			推定半減期 (日)
	処理量 (mg/kg)	土壤水分 (%) *	温度 (°C)	
1	1.0	60	20	24.2
2	1.0	30	20	50.7
3	1.0	60	10	79.8
4	0.1	60	20	13.0

\* : 圃場容水量に対する割合



#### (4) 土壤吸着性試験

シプロジニルを用いて、5種類の土壤 [砂質埴壤土 (福島及び岡山)、微砂質壤土 (茨城)、砂壤土 (愛知)、埴壤土 (和歌山) 及び壤質砂土 (宮崎)] における土壤吸着試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。(参照 3、11)

表 16 シプロジニルの土壤吸着試験概要

土性	砂質埴壤土		微砂質壤土	砂壤土	埴壤土	壤質砂土
採取場所	福島	岡山	茨城	愛知	和歌山	宮崎
$K_{F^{ads}}$	24.3	43.0	44.0	21.4	24.1	9.22
$K_{F^{ads}OC}$	2,540	6,230	1,050	1,930	1,810	591

$K_{F^{ads}}$ : Freundlich の吸着係数

$K_{F^{ads}OC}$ : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験① (緩衝液)

pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニルを約 1 mg/L 添加し、25°C で最長 32 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においてもシプロジニルはほとんど分解されず、32 日後の残留量は 93.9% TAR (pH 5)、97.6% TAR (pH 7) 及び 98.0% TAR (pH 9) であった。

シプロジニルの推定半減期は、pH 5 で 401 日、pH 7 で 1,380 日及び pH 9 で 2,070 日であった。(参照 3、11)

##### (2) 加水分解試験② (緩衝液)

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (トリス緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニルを約 2 mg/L 添加し、50°C で最長 5 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中においてもシプロジニルはほとんど分解されず、5 日後の残留量は 99.3% TAR (pH 4)、98.5% TAR (pH 7) 及び 96.0% TAR (pH 9) であり、シプロジニルの推定半減期は、1 年以上であると考えられた。(参照 3、11)

##### (3) 水中光分解試験① (緩衝液)

pH 7.27 の滅菌緩衝液 (リン酸) に [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニルを 4.7 mg/L 添加し、25°C で最長 22 日間キセノン光 (3.18 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm) を照射し、水中光分解試験が実施された。

推定半減期は 17.6 日（北緯 35 度、春の太陽換算で 7.2 日）であった。（参照 3、11）

#### (4) 水中光分解試験②（緩衝液及び蒸留水）

蒸留水又は pH. 7.31 の滅菌緩衝液（リン酸）に [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニルを約 1.03~5.44 mg/L 添加し、25°C で最長 807 時間キセノン光（3.01~8.13 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。

アセトン又は光分解物質を添加して実施された試験で得られた推定半減期は、緩衝液中及び蒸留水中で 0.16 及び 6.59 日（いずれも太陽光換算）であった。

（参照 3、11）

表 17 シプロジニルの推定半減期（日）

試験水	[phe- <sup>14</sup> C] シプロジニル	
	緩衝液	蒸留水
キセノン光	8.68~80.1	13.9~49.2
太陽光換算*	3.36~31.0	14.5~46.0

\*：北緯 35 度、春の太陽換算値

#### (5) 水中光分解試験③（自然水）

pH 8.94 の自然水（米国）に [pyr-<sup>14</sup>C] シプロジニル及び [phe-<sup>14</sup>C] シプロジニルの 1:1 アセトニトリル溶液を 926 µg/L 添加（共溶媒：アセトニトリル 1%）し、25.0°C で最長 30 日間キセノン光（4.15 W/m<sup>2</sup>、波長 300~400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

シプロジニルの推定半減期は 12.1 日、北緯 35 度、春の太陽換算値では、3.2 日であった。

照射区では、約 15% TAR が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> へ分解されたが、暗所対照区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生は認められなかった。照射区で認められた主要分解物は、[Q]、[S]、[T]、[V] 及び [U] であった。

シプロジニルの水中での主要分解経路は、①ピリミジン環メチル基がアルデヒド基、さらにカルボキシ基に酸化された [U] 及び [V] の生成、②フェニルアミンの解離によりフェニル環の離脱した [S] の生成とその水酸化による [T] の生成、③ピリミジン環の開裂による [Q] の生成であると考えられた。（参照 3、11）

### 5. 土壌残留試験

洪積壤土（福島）及び火山灰軽埴土（茨城）を用いて、シプロジニルを分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。

結果は表 18 に示されている（参照 3、11）

表 18 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)
				シプロジニル
容器内試験	畑地	3 mg/kg <sup>1)</sup>	洪積壤土	約 150
			火山灰軽埴土	約 62
圃場試験	畑地	3,290 g ai/ha <sup>2)</sup> (4回散布)	洪積壤土	約 22
			火山灰軽埴土	約 24

1)純品、2)顆粒水和剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

小麦等を用いてシプロジニル及び代謝物[B]を分析対象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。シプロジニルの最大残留値は散布 7 日後に収穫された温州みかんの果皮で認められた 6.57 mg/kg であった。代謝物[B]は散布 14 日後のりんごの果実で最大で 0.04 mg/kg 認められた。

海外において、高麗人参（生人参及び乾燥人参）、いちご等を用い、シプロジニ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。シプロジニルの最高値は、収穫当日処理したラズベリーの 6.19 mg/kg であった。（参照 3、9、10、11）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

シプロジニルの公共用水域における環境中予測濃度（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。

シプロジニルの水産 PEC は 0.055 µg/L、BCF は 81（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.022 mg/kg であった。（参照 3、8、11）

## 7. 一般薬理試験

シプロジニルを用い、ラット、マウス及びモルモット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 3、11）

表 19 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	最小	結果の概要	
				無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)		
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、150、 500、1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	5,000 mg/kg 体重で反応性の軽度な低下、体姿勢及び四肢の位置の軽度な異常並びに立毛、1,500 mg/kg 体

							重以上で自発運動の軽度な低下、瞳孔の軽度な散大及び眼瞼裂の軽度な狭小
	睡眠 (ヘキソバル ビタール)	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重以上で睡眠延長 (有意差あり)
	痙攣誘発 (電撃痙攣)	ICR マウス	雄 10	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び 心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で心拍数減少 (有意差あり)
自律神経系	摘出回腸 平滑筋	Hartley モルモ ット	雄 4	0、0.1、1、 10 $\mu$ M ( <i>in vitro</i> )	1	10	アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液	凝固系	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6	0、500、 1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

・経口投与の投与液は 0.5%トラガント水溶液が用いられた。摘出回腸を用いた試験では検体はエタノールに溶解させた。

—：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

シプロジニル (原体) 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 3、4、11)

表 20 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 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	2,970	2,500	水様便/軟便、流涎、円背、呼吸困難、活動低下、顔面に赤色物付着、泌尿生殖器に暗色/黄色物付着、腹部に黄色物付着、瘦身、流涙、よろめき歩行、正向反射・把握反射欠如、散瞳、へばり、鼻に透明の分泌物、弛緩状態、無便、肛門部に暗色物付着及び泌尿生殖器/腹部の脱毛 死亡例あり (性別及び例数不明、口部、鼻部又は肛門周囲に分泌物)
経口 <sup>b</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄で立毛、円背及び呼吸困難、雄で自発運動低下 死亡例なし
経口 <sup>c</sup>	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	円背、昏睡、呼吸数減少、呼吸困難、眼瞼下垂及び運動失調 5,000 mg/kg 体重の雌で死亡例 (例数不明、肺に出血、肝臓及び腎臓の暗色化)
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背、横臥及び呼吸困難 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		立毛及び呼吸困難 死亡例なし
		>1,200	>1,200	

a: 溶媒はコーン油が用いられた。

b: 溶媒は 0.5%CMC/0.1%ポリソルベート 80 水溶液が用いられた。

c: 溶媒はピーナツ油が用いられた。

ラットを用いた代謝物[B] [E] [G] [Q] [S]及び[T]の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 3、4、11)

表 21 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
[B]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、雌で自発運動の低下 死亡例なし
[E]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、全例で自発運動の低下 死亡例なし
[G]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
[H]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	円背、腹臥位、呼吸困難、自発運動の低下 2,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり

[Q]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背、眼球突出及び呼吸困難、全例で自発運動低下、2,000 mg/kg 投与群の雌 1 例で振戦及び失調性歩行 2,000 mg/kg 投与群の雌で死亡例あり
[S]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背及び呼吸困難、全例で自発運動低下及び色素涙 雄 1 例で死亡
[T]	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛及び円背 死亡例なし

注) 溶媒は[T]以外で 0.5%CMC/0.1%ポリソルベート 80 水溶液、[T]で蒸留水が用いられた。

## (2) 急性神経毒性試験

### ①急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、600 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。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で自発運動量低下が、雌で活動性低下が、600 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で直腸温低下が、雌で死亡（1 例）及び自発運動量低下が、200 mg/kg 体重以上投与群の雌で円背が認められた。病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

600 mg/kg 体重以上投与群の雄で直腸温低下が、200 mg/kg 体重以上投与群の雌で円背が認められたことから、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重、雌で 200 mg/kg 体重未満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 3、4、11）

### ②急性神経毒性試験（確認試験）

急性神経毒性試験（ラット） [8. (2) ①] において最低用量 200 mg/kg 体重投与群の雄で一時的な体温の低値が、雌で円背が認められたので、低用量での影響を検討するため、SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、60 及び 200 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験（確認試験）が実施された。

200 mg/kg 体重投与群の雄で投与 8 日後に直腸温の低下が認められたが、偶発的で毒性学的意義はないと考えられた。

本試験ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 200 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 3、4、11）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼粘膜及び皮膚に対

する刺激性は認められなかった。

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が二度実施され、軽度及び中等度の感作性が認められた。(参照 3、6、11)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、50、300、2,000、及び 12,000 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		50 ppm	300 ppm	2,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.14	19.0	134	810
	雌	3.24	19.3	137	803

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、300 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大 (門脈周囲) 等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (3.14 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (19.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、6、7、11)

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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び飲水量減少</li> <li>・Hb 及び Ht 低下、WBC、桿状好中球比及び PLT 増加</li> <li>・GGT 及び Alb 増加</li> <li>・肝比重量<sup>3</sup>及び対脳重量比<sup>4</sup>増加</li> <li>・腎比重量増加<sup>5</sup></li> <li>・肝細胞質内好酸性封入体様物</li> <li>・腎石灰化</li> <li>・副腎皮質脂肪滴増加<sup>52</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び飲水量減少</li> <li>・PT 延長、WBC 及びリンパ球比増加</li> <li>・ALP 及び GGT 増加</li> <li>・副腎絶対重量及び対脳重量比低下</li> <li>・肝細胞単細胞壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・腎臓の慢性炎症</li> <li>・下垂体の細胞肥大<sup>52</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Chol、PL、ALP、TP 及び Glob 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>・肝細胞単細胞壊死</li> <li>・腎臓の慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝細胞肥大 (門脈周囲)</li> <li>・肝比重量及び対脳重量比<sup>51</sup>増加</li> <li>・Chol 及び PL 増加</li> </ul>

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

<sup>4</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という (以下同じ。)

300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PT 延長</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝細胞肥大（門脈周囲）<sup>§</sup></li> <li>・下垂体前葉の細胞（TSH 陽性細胞）肥大<sup>§²</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§³</sup></li> </ul>	300 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

§¹：2,000 ppm 投与群のみ投与の影響と判断した。

§²：片側検定のみで有意差あり。

§³：片側検定のみで有意差あり（2,000 ppm 以上では両側検定でも有意差あり）。

### （2）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

Tif:MAGf マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた、混餌（原体：0、500、2,000 及び 6,000 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。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.3	257	849
	雌	103	349	1,120

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、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝細胞単細胞壊死が、雌で肝細胞グリコーゲン減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：73.3 mg/kg 体重/日、雌：103 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加	
2,000 ppm 以上	・肝細胞単細胞壊死 <sup>§</sup>	・肝細胞グリコーゲン減少 ・脾絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した。

### （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、200、1,500、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による投与による 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		200 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.07	45.9	210	560
	雌	6.79	52.8	232	581

20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下、同群の雌の全例で投与開始から 3 日後まで嘔吐が認められた。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 7,000 ppm（雄：210 mg/kg 体重/日、雌：232 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4、7、11）

（4）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、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 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 27 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		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.81	54.5	601
	雌	6.34	58.7	631

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、8,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.5 mg/kg 体重/日、雌：58.7 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 3、4、7、11）

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下（一過性）</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・腎臓の慢性炎症<sup>§</sup></li> <li>・腎尿細管円柱増加<sup>§</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下（一過性）</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎臓の慢性炎症<sup>§</sup></li> <li>・腎尿細管円柱増加<sup>§</sup></li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：有意差はないが投与の影響と判断した。

(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット) (代謝物[Q])

Wistarラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(代謝物[Q]:0、50、300、2,000及び8,000ppm:平均検体摂取量は表29参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、比較対照としてシプロジニルを8,000ppmの用量で90日間混餌投与した。

表29 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) (代謝物[Q])の平均検体摂取量

投与群		代謝物[Q]				シプロジニル
		50ppm	300ppm	2,000ppm	8,000ppm	8,000ppm
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	3.06	17.8	131	536	527
	雌	3.52	22.1	140	616	502

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、2,000ppm投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、代謝物[Q]の無毒性量は雌雄とも300ppm(雄:17.8mg/kg体重/日、雌:22.1mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照3、11)

表30 90日間亜急性毒性試験(ラット) (代謝物[Q])で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>筋緊張低下及び立毛</li> <li>Hb及びHt減少</li> <li>Ure、T.bil及びALP増加</li> <li>タンパク尿</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>精巣、精巣上体、精嚢及び前立腺の小型化</li> <li>骨髄の脂肪萎縮<sup>§</sup></li> <li>脾臓の髓外造血減弱<sup>§</sup></li> <li>精巣の精子形成低下<sup>§</sup>及び精巣上体の精子減少</li> <li>精巣上体沈殿物<sup>§</sup></li> <li>精嚢分泌物減少<sup>§</sup>及び前立腺分泌物減少</li> <li>精巣の精細管萎縮<sup>§</sup></li> <li>脾臓腺房細胞空胞化<sup>§</sup></li> <li>肝細胞グリコーゲン減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>筋緊張低下、立毛、円背及び生殖器周囲に分泌物</li> <li>体重増加抑制</li> <li>WBC、Eos、Baso、Lym、Mon及びLUC増加</li> <li>Ure、A/G比、カリウム、ALP及びGGT増加</li> <li>TP、Alb、Glob及びカルシウム減少</li> <li>タンパク尿及びpH上昇</li> <li>骨髄の脂肪萎縮<sup>§</sup></li> <li>脾臓の髓外造血減弱<sup>§</sup></li> <li>肝細胞グリコーゲン減少</li> </ul>
2,000ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>PT延長</li> <li>TP及びGlob減少</li> <li>A/G比増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量低下</li> <li>Cre増加</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> </ul>
300ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>: 有意差はないが投与の影響と判断した。

## (6) 90日間亜急性毒性試験(ラット)(代謝物[S])

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた、混餌(代謝物[S]: 0、300、1,000、及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)(代謝物[S])の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.9	79.5	305
	雌	27.2	90.5	343

4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、4,000 ppm 投与群の雌で甲状腺の絶対及び補正重量<sup>5</sup>の減少、1,000 ppm 以上投与群の雌で副腎の絶対重量及び補正重量の減少が認められたので、本試験における代謝物[S]の無毒性量は雄で 1,000 ppm (79.5 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (27.2 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、4、11)

## 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、25、250、2,500 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1 年間慢性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	250 ppm	2,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.72	6.87	65.6	449
	雌	0.76	6.80	68.0	446

15,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制(52 週間の体重増加量; 雄: 69%、雌: 62%)及び摂餌量低下が、同群の雄で肝細胞内色素沈着(リポフスチン)が認められた。

25 ppm 以上投与群の雌で認められた胸腺重量増加は用量相関性が乏しく、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,500 ppm (雄: 65.6 mg/kg 体重/日、雌: 68.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、4、6、7、11)

<sup>5</sup> 最終体重値を共変量として調整した平均値(以下同じ。)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、5、75、1,000 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 33 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		5 ppm	75 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.177	2.70	35.6	73.6
	雌	0.204	3.22	41.2	87.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 34 に、雌ラットにおける乳腺腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

雌雄で認められた Chol 及び PL 増加は、雄では投与 13 週のみ、雌では 27 週のみで認められた一過性の変化であったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

腫瘍性病変として、2,000 ppm 投与群の雌の乳腺において良性腫瘍（線維腺腫等）の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の海綿状変性等、2,000 ppm 投与群の雌で乳腺の良性腫瘍（線維腺腫等）が認められたので、無毒性量は雄で 75 ppm (2.70 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (41.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3、4、6、7、11、12）

表 34 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  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・慢性進行性腎症	・卵巣嚢胞
1,000 ppm 以上	・PT 延長 ・肝臓の海綿状変性（類洞嚢胞状拡張） <sup>§1</sup>	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
75 ppm 以下	毒性所見なし	

§1：片側検定のみで有意差あり

表 35 乳腺腫瘍の発生頻度（雌ラット）

投与群 (ppm)	0	5	75	1,000	2,000
検査動物数	50	50	50	50	50
線維腺腫	15	18	15	18	26
良性腫瘍 <sup>a</sup>	18	25	22	24	32**
悪性腫瘍 <sup>b</sup>	3	3	4	5	4
良性腫瘍及び悪性腫瘍の合計	21	28	26	29	36**

Fisher の正確確率検定、両側；\*\*：p<0.01

a: 良性腫瘍には腺腫、線維腺腫、線維腫及び導管の乳頭腫を含む。

b: 悪性腫瘍には癌及び癌肉腫を含む。

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

Tif:MAGf マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、150、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 36 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	150 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.15	16.1	212	630
	雌	1.08	14.7	196	558

5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、同群の雄で膵臓の腺房細胞過形成の増加が認められた。膵外分泌に関連した腫瘍性病変は認められず、その他投与に関連した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、5,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び膵臓の腺房細胞過形成の増加が、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 212 mg/kg 体重/日、雌 : 196 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 3、4、6、7、11)

## 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、10、100、1,000 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.67	6.73	68.0	272
		雌	0.83	8.21	81.2	326
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.75	7.53	77.2	332
		雌	0.88	8.78	93.9	398

親動物 P 世代の 100 ppm 投与群雄で認められた腎絶対及び比重量増加については、関連する病理組織学的変化が認められていないこと、増加の程度が軽微であること、さらに 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] においては、より高用量である 300 ppm 投与群においても腎臓の重量変化が認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加等が、1,000

ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が、児動物では 4,000 ppm 投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 6.73 mg/kg 体重/日、P 雌 : 8.21 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 7.53 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 8.78 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 1,000 ppm (P 雄 : 68.0 mg/kg 体重/日、P 雌 : 81.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 77.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 93.9 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 3、4、6、7、11)

(腎尿細管好塩基性化に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照)

表 38 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	4,000 ppm	・摂餌量低下 ・肝腫大 ・腎尿細管好塩基性化	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大	・体重増加抑制
	1,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・肝絶対及び比重量増加
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	4,000 ppm	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	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

§ : 有意差はないが投与の影響と判断した。

### (2) 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、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーンスターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重並びに第 5 中手骨、前肢踵骨、第 1 蹠骨、前指近位指骨 (第 2、4 及び 5) 及び後指近位指骨 (第 2、3、4 及び 5) 未骨化の発生率が増加し、骨化遅延が認められた。

本試験において、無毒性量は母動物及び胎児ともに 200 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 3、4、6、7、11)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

Russian ウサギ (一群雌 19 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、

30、150 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンスターチ水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 400 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 3、4、6、7、11)

#### (4) 発生毒性試験 (ラット) (代謝物[Q])

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (代謝物[Q]: 0、20、200、400 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC) 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 39 に示されている。

母動物では 400 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が、胎児では 400 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重等が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群において小顎又は口蓋裂が認められ、腹当たりの外表奇形が増加したが、1 例ずつの発生であることから、代謝物[Q]投与による影響とは考えられなかった。

本試験における代謝物[Q]の無毒性量は母動物及び胎児ともに 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、11)

表 39 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見 (代謝物[Q])

投与群	母動物	胎児
600 mg/kg 体重/日	・死亡 (2 例)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小顎及び口蓋裂 (各 1 例)</li> <li>・腹当たりの外表奇形増加</li> <li>・第 5 中手骨不完全骨化</li> <li>・胸骨分節 (第 2 及び 6) 未骨化</li> <li>・第 6 胸骨分節不完全骨化</li> <li>・後肢踵骨、頸椎椎体及び前第 3 指基節骨未骨化</li> <li>・後第 5 指基節骨不完全骨化</li> </ul>
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、流涎、膈からの分泌物</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・第 1 中足骨及び指基節骨 (前第 2 後第 2、3、4 及び 5) 未骨化</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#### 1.3. 遺伝毒性試験

シプロジニル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肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣

由来細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 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 40 に示されているとおり、全て陰性であったことから、シプロジニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3、4、6、7、11）

表 40 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78~5,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット (肝初代培養細胞)	0.74~80 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺由 来細胞 (V79)	6.0~150 µg/mL (+S9) 1.5~30.0 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	6.25~50.0 µg/mL (+S9) 3.13~25.0 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	小核試験	Tif:MAGf マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 8 匹)	0、1,250、2,500、 5,000 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

代謝物[B] [E] [G] [Q] [S] 及び [T] の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物[S]のマウスリンフォーマ TK 試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3、4、11）

表 41 遺伝毒性試験概要（代謝物）

代謝物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
[B]	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	62.5~2,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	125~2,000 µg/7° V-ト (+/-S9)	陰性



[E]			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	78.1~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	
[G]			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	15.6~5,000 μg/7°レト (+S9) 62.5~1,000 μg/7°レト (-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	62.5~2,000 μg/7°レト (+S9) 62.5~1,000 μg/7°レト (-S9)	陰性
[Q]			<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	61.7~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	61.7~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	
[S]		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	
		遺伝子突然 変異試験 (TK 遺伝子座)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/ <i>tk+</i> )	63~1,490 μg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常 試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	175~1,400 μg/mL (+/-S9)	陰性
[T]		復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株)	313~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 μg/7°レト (+/-S9)	

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) 腎尿細管の細胞増殖能の検討 (ラット)

2 世代繁殖試験 (ラット) [12. (1)] において P 世代雄で尿細管好塩基性化が認められたので、腎尿細管の細胞増殖能に対する影響を検討するため、P 世代雄 SD ラットの腎臓について、核内増殖抗原 (PCNA) を用いた免疫組織学的検索による細胞増殖能及び尿細管好塩基性化部位の病理組織学的検索が実施された。

尿細管好塩基性化部位における PCNA 陽性尿細管細胞核数は正常な尿細管に対して有意な高値を示した。この結果から、尿細管好塩基性化部位は、退行性／再生性の変化と考えられた。(参照 3、4、11)

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「シプロジニル」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたシプロジニルのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中及び胆汁排泄率、消化管内容物を除く動物体並びにカーカス中放射能の残留率より求めた吸収率は少なくとも 82.3%と算出された。排泄は比較的速やかで投与後 48 時間で約 92~97%TAR が尿及び糞中へ排泄され、尿中への排泄がやや大きかった。胆汁中排泄試験の結果、一部は腸肝循環を受けるものと考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したシプロジニルの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験において、総残留放射能中の主要成分はシプロジニルで、他にラットと同様の代謝物[E]、[E]の抱合体、[C]の抱合体及び[S]が認められた。ヤギ乳汁中には 0.13~0.53%TAR が排泄された。

<sup>14</sup>C で標識されたシプロジニルの植物体内運命試験の結果、ばれいしょの塊茎で代謝物[O]が 10.9%TRR 検出されたが、それ以外の代謝物で 10%TRR を超えるものは認められなかった。

シプロジニル及び代謝物[B]を分析対象とした作物残留試験が国内で実施され、シプロジニルの最高値は、温州みかんの果皮の 6.57 mg/kg であった。代謝物[B]の最高値は、りんごの果実の 0.04 mg/kg であった。海外作物残留試験におけるシプロジニルの最高値は、ラズベリーの 6.19 mg/kg であった。

魚介類におけるシプロジニルの最大推定残留値は 0.022 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、シプロジニル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大、肝海綿状変性）、腎臓（慢性炎症）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）において、雌の乳腺において良性腫瘍（線維腺腫等）の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、その発現様式は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中における暴露評価対象物質をシプロジニル（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 42 に示されている。

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 2.70 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 0.027 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.027 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
(無毒性量)	2.70 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 42 各評価機関の評価結果及び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) <sup>1)</sup>				参考 (農薬抄録)
			JMPR	米国	食品安全委員会		
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、50、300、2,000、 12,000 ppm	雄：19.0 雌：19.3	雌雄：3.14 雄：腎尿細管病変 雌：不明	雄：3.14 雌：19.3 雌雄：肝細胞肥大（門脈 周囲）等	雄：3.14 雌：- 雄：ALT増加等 雌：Chol増加	
		雄：0、3.14、19.0、 134、810 雌：0、3.24、19.3、 137、803	雄：甲状腺絶対及び比 重量変化等 雌：肝比重量変化等				
ラット	90日間 亜急性神経 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	雄：54.5 雌：58.7		雄：54.5 雌：58.7 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等	雄：54.5 雌：58.7 雌雄：肝絶対及び比重量 増加等 (神経毒性は認められ ない)	
		雄：0、5.81、54.5、601 雌：0、6.34、58.7、631	雌雄：肝、腎及び甲状 腺の病理組織学的変化 等 (神経毒性は認められ ない)				
マウス	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、5、75、1,000、 2,000 ppm	雄：2.7 雌：87.1	雌雄：2.7 雄：肝変性病変（肝海 綿変性） (発がん性は認められ ない)	雄：2.70 雌：41.2 雄：肝海綿状変性等 雌：乳腺の良性腫瘍（線 維腺腫等） (雌の乳腺において良性 腫瘍増加)	雄：2.70 雌：41.2 雄：肝絶対及び比重量増 加等 雌：乳腺線維腺腫 (発がん性は認められ ない)	
		雄：0、0.177、2.70、 35.6、73.6 雌：0、0.204、3.22、 41.2、87.1	雄：肝海綿状変性 雌：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)				
マウス	2世代 繁殖試験	0、10、100、1,000、 4000 ppm	親動物 雌雄：74.0	親動物 雌雄：81 繁殖性：81	親動物 P雄：6.73 P雌：8.21 F <sub>1</sub> 雄：7.53 F <sub>1</sub> 雌：8.78	親動物 P雄：6.73 P雌：8.21 F <sub>1</sub> 雄：7.53 F <sub>1</sub> 雌：8.78	
		P雄：0、0.67、6.73、 68.0、272 P雌：0、0.83、8.21、	親動物及び児動物 雌雄：74.0 親動物 P雌：体重増加抑制				

無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		81.2、326 F <sub>1</sub> 雄：0、0.75、7.53、 77.2、332 F <sub>2</sub> 雌：0、0.88、8.78、 93.9、398	親動物 P雌：体重増加抑制 繁殖性 F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> 世代：低体 重 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 P雌：体重増加抑制 繁殖性 F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> 世代：低体 重 (繁殖能については詳 細不明)	親動物 P雄：68.0 P雌：81.2 F <sub>1</sub> 雄：77.2 F <sub>1</sub> 雌：93.9 親動物 雄：腎絶対及び比重量増 加等 雌：肝絶対及び比重量増 加 児動物 F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> 世代：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	児動物 P雄：68.0 P雌：81.2 F <sub>1</sub> 雄：77.2 F <sub>1</sub> 雌：93.9 親動物 雄：腎絶対及び比重量 増加 雌：肝絶対及び比重量 増加 児動物 F <sub>1</sub> 及びF <sub>2</sub> 世代：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)
	発生毒性 試験	0、20、200、1,000	母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：200 胎児：200 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：200 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、6,000 ppm 雄：0、73.3、257、849 雌：0、103、349、	雄：73.3 雌：103 雄：肝臓の病理組織 雌：肝細胞壊死	雄：73.3 雌：103 雄：肝細胞単細胞壊死 雌：肝細胞単細胞壊死	雄：73.3 雌：103 雄：肝細胞単細胞壊死 雌：肝細胞単細胞壊死	雄：73.3 雌：103 雄：肝細胞単細胞壊死 雌：肝細胞単細胞壊死

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	食品安全委員会 (農薬抄録)
			雌：肝細胞グリコーゲン減少 雄：212 雌：196 雄：体重増加抑制、腺外分泌腺の過形成等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	学的変化(詳細不明) 雄：16.1 雌：不明 雄：腺外分泌腺の過形成 雌：不明 (発がん性は認められない)	雌：肝細胞グリコーゲン減少等 雄：212 雌：196 雄：体重増加抑制、腺外分泌腺の過形成 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
ウサギ	18か月間 発がん性 試験	1,120	雌：肝細胞グリコーゲン減少 雄：212 雌：196	学的変化(詳細不明) 雄：16.1 雌：不明	雌：肝細胞グリコーゲン減少 雄：212 雌：196
		0、10、150、2,000、5,000 ppm 雄：0、1.15、16.1、212、630 雌：0、1.08、14.7、196、558	雄：体重増加抑制、腺外分泌腺の過形成等 雌：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：腺外分泌腺の過形成 雌：不明 (発がん性は認められない)	雄：体重増加抑制、腺外分泌腺の過形成 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、1,500、7,000、20,000ppm 雄：0、6.07、45.9、210、560 雌：0、6.79、52.8、232、581	母動物：150 胎児：400 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)	母動物及び胎児：150 母動物：体重増加抑制 胎児：過剰筋骨 (催奇形性は認められない)	母動物：150 胎児：400 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)
		0、25、250、2,500、15,000ppm 雄：0、0.72、6.87、65.6、449 雌：0、0.76、6.80、	雄：210 雌：232 雌雄：体重増加抑制等	雄：210 雌：232 雌雄：体重増加抑制等	雄：210 雌：232 雌雄：体重増加抑制等
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、25、250、2,500、15,000ppm 雄：0、0.72、6.87、65.6、449 雌：0、0.76、6.80、	雄：65.63 雌：67.99 雌雄：詳細不明	雄：65.6 雌：68.0 雌雄：体重増加抑制等	雄：65.6 雌：68.0 雌雄：体重増加抑制等
		0、25、250、2,500、15,000ppm 雄：0、0.72、6.87、65.6、449 雌：0、0.76、6.80、	雄：65.63 雌：67.99 雌雄：詳細不明	雄：65.6 雌：68.0 雌雄：体重増加抑制等	雄：65.6 雌：68.0 雌雄：体重増加抑制等

動物種		投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
試験			JMPR	米国	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	68.0、446					
	ADI (cRfD)		NOAEL : 2.7 SF : 100 ADI : 0.03	NOEL : 3.75 SF : 100 cRfD : 0.0375	NOAEL : 2.70 SF : 100 ADI : 0.027	NOAEL : 2.7 SF : 100 ADI : 0.027
	ADI (cRfD) 設定根拠資料		ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

ADI: 一日摂取許容量 cRfD: 慢性参照用量 UF: 不確実係数 SF: 安全係数

NOAEL: 無毒性量 NOEL: 最小影響量 - : 無毒性量は設定できない / : 記載なし

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。なお、米国では NOEL が記載されている。



<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	化学名
[A-2]	4-シクロプロピル-6-メチル-Nフェニルピリミジン-2-アミンのN-グルコース配糖体
[B]	Nフェニル-4-シクロプロピル-6-ヒドロキシメチル-2-ピリミジンアミン
[C]	Nフェニル-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[C-2]	Nフェニル-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジンアミンの硫酸抱合体
[C-3]	Nフェニル-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジンアミンのグルクロン酸抱合体
[D]	Nフェニル-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-2-ピリミジンアミン
[D-2]	Nフェニル-4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-2-ピリミジンアミンのグルクロン酸抱合体
[E]	N(4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[E-2]	N(4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミンの硫酸抱合体
[E-3]	N(4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミンのグルクロン酸抱合体
[G]	N(3-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[H]	N(2-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[I]	4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-N(4-ヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミン
[I-2]	4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-N(4-ヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミンの硫酸抱合体
[I-3]	4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-N(4-ヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミンのグルクロン酸抱合体
[I-4]	4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-メチル-N(4-ヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミンの2硫酸抱合体
[J]	4-シクロプロピル-5-ヒドロキシ-6-ヒドロキシメチル-N(4-ヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミン
[K]	N(3,4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[K-3]	N(3,4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミンの硫酸抱合体
[L]	3-[5-(4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシフェニルスルファニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸
[M]	3-[5-(4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシフェニルスルフィニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸
[N]	4-シクロプロピル-6-メチルヒドロキシ-N(3,4-ジヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミン
[N-2]	4-シクロプロピル-6-メチルヒドロキシ-N(3,4-ジヒドロキシ)-フェニル-2-ピリミジンアミンの硫酸抱合体
[O]	Nフェニル-4-(2-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジンアミン

[P]	<i>N</i> -フェニル-4-(3-ヒドロキシプロピル)-5-ヒドロキシ-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[Q]	<i>N</i> -フェニルグアニジン
[R]	<i>N</i> -ヒドロキシフェニルグアニジン
[S]	4-シクロプロピル-6-メチル-2-ピリミジンアミン
[T]	2-ヒドロキシ-4-シクロプロピル-6-メチルピリミジン
[T-2]	ビス-(4-メチル-6-シクロプロピル-ピリミジン)エーテル
[U]	<i>N</i> -フェニル-4-シクロプロピル-6-ホルミル-2-ピリミジンアミン
[V]	<i>N</i> -フェニル-4-シクロプロピル-6-カルボキシ-2-ピリミジンアミン

<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 (active ingredient)
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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BCF	生物濃縮係数
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
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
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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数
WDG	顆粒水和剤
WG	顆粒水和物

<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	使用量 (g ai/ha)	試験 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
				シプロジニル				代謝物[B]				
				公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
小麦 (露地) (穀粒) 1995年	1,410 <sup>WDG</sup>	1	2	45	0.086	0.086	0.103	0.102			<0.005	<0.005
				61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			0.005	0.005
	846~ 1,410 WDG	1	2	47	0.044	0.044	0.041	0.041			<0.005	<0.005
				62	0.005	0.005	<0.005	<0.005			<0.005	<0.005
りんご (露地) (果実) 1995年	3,290 WDG	1	4	14	2.03	1.97	1.66	1.64			0.04	0.04
				21	1.71	1.65	1.7	1.68			0.03	0.02
				28	0.92	0.92	1.22	1.22			0.01	0.01
				42	0.56	0.56	0.377	0.371			0.01	0.01
	2,820 WDG	1	4	21	0.57	0.56	1.46	1.42			<0.01	<0.01
				27	0.67	0.66	1	0.98			<0.01	<0.01
				42	0.56	0.56	0.494	0.466			<0.01	<0.01
なし (露地) (果実) 1997年	1,880 WDG	1	3	21	1.9	1.8						
				28	1.57	1.54	1.15	1.11				
				21	2.17	2.03	1.69	1.68				
	1,880 WDG	1	3	14 <sup>3)</sup>	0.858	0.834	1.25	1.22				
				20 <sup>3)</sup>	0.333	0.332	0.349	0.348				
温州みかん (施設) (果肉) 1998年	680 <sup>WDG1)</sup>	1	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	1,360 WDG1)	1	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				21	0.006	0.006	<0.005	<0.005				
温州みかん (施設) (果皮) 1998年	680 <sup>WDG1)</sup>	1	3	7	6.57	6.46	5.16	5.1				
				14	4.97	4.82	5.42	5.38				
				21	4.17	4.14	6.07	6.04				
	1,360 WDG1)	1	3	7	5.21	5.21	5.4	5.4				
				14	3.46	3.26	5.2	5.16				
				21	4.93	4.86	5.1	5.07				
なつみかん (露地) (果肉) 2000年	850 <sup>WDG1)</sup>	1	2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	680 <sup>WDG1)</sup>	1	2	45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
なつみかん (露地) (果皮) 2002年	850 <sup>WDG1)</sup>	1	2	45	1.39	1.34	0.89	0.87				
				60	1.4	1.38	1.31	1.28				
				91	0.56	0.55	0.5	0.49				

	680 WDG1)	1	2	45	1.56	1.47	1.49	1.42					
				60	1.14	1.13	0.51	0.5					
				90	0.49	0.46	0.44	0.44					
なつみかん <sup>2)</sup> (露地) (全果実) 2002年	850 WDG1)	1	2	45		0.392		0.23					
				60		0.404		0.38					
				91		0.163		0.15					
	680 WDG1)	1	2	45	0.401	0.37							
				60	0.309	0.15							
				90	0.128	0.13							
すだち (露地) (果実) 1999年	680 WDG1)	1	2	59	0.025	0.024							
				90	<0.005	<0.005							
かぼす (露地) (果実) 1999年	680 WDG1)	1	2	45	0.136	0.136							
				60	0.006	0.006							
				90	0.16	0.156							
ゆず (露地) (果実) 2000年	1,250~ 1,416 WDG1)	1	2	45	0.946	0.945							
				60	1.191	1.184							
				90	0.736	0.726							
ぶどう (施設) (果実) 1999年	510 WDG1)	1	2	30	1.7	1.7	1.92	1.86					
				45	2.78	2.76	2.47	2.36					
				60	0.428	0.421	0.409	0.368					
ぶどう (施設) (果実) 1999年	680 WDG1)	1	2	7	1.91	1.9	2.04	1.98					
				14	1.24	1.24	2.01	1.99					
				21	0.619	0.617	1.84	1.78					
うめ (露地) (果実) 2001年	510 WDG1)	1	2	45	0.028	0.027	0.032	0.032					
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
	680 WDG1)	1	2	45	0.021	0.019	0.037	0.036					
				60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2003年	340 WDG1)	1	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
	680 WDG1)	1	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
				7	0.009	0.008	<0.005	<0.005					
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					

1) シプロジニル 34% + フルジオキソニル 23% 顆粒水和剤が用いられた。

2) 全果実の残留値は、果肉・果皮それぞれの平均残留値に重量比を乗じ、和することによって求めた。

3) 申請された使用時期は収穫 21 日前までであるが、データがないため、値を示した。

<別紙 4：作物残留試験（海外）>

作物 [分析部位] 実施年	処理量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
高麗人参 [生人参] 2002年	500WG	3	30	<0.01
		3	21	0.01
		4	21	0.01
高麗人参 [乾燥人参] ]2002年	500WG	3	30	<0.02
		3	21	0.03
		4	21	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
いんげんまめ [乾燥子実] 2001年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.8%) 0.331 lb AI /A [5.296oz.AI /A] 散布	4	7	米国 Velva ND	0.0335 0.0321
		4	7	米国 Brookings SD	0.192 0.104
		6	7	米国 Aurora SD	0.0407 0.0461
		4	6	米国 Holt MI	0.0427 0.0320
		4	7	米国 Fort Collins CO	0.0203 0.0252
		4	6	米国 Wellington CO	0.0211 0.0205
		4	6	米国 Kimberly ID	0.0244 0.0548
		4	8	米国 Fremont OH	0.0293 0.0195
		4	5	米国 Salinas CA	0.134 0.0895

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
ライマ豆 [子実] 2001年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.8%) 0.331 lb AI /A [5.296oz.AI /A] 散布	4	8	米国 Salisbury MD	<0.02 <0.02
		4	8	米国 Salisbury MD	<0.02
		6	7	米国 Clinton NC	<0.02 <0.02
		5	7	米国 Kimberly ID	0.0296 - 0.0445
		4	7	米国 Salinas CA	0.0201 0.0219
		5	7	米国 Salinas CA	<0.02 <0.02
		5	6-8	米国 Fremont OH	<0.02 <0.02
		5	7-8	米国 Tifton GA	0.0214 - 0.0387

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
さやいんげん [莢+子実] 2001年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.8%) 0.331 lb AI /A [5.296oz.AI /A] 散布	4	8	米国 Ithaca NY	0.154 0.163
		4	7	米国 Salisbury MD	0.180 0.185
		4	7	米国 Gainesville FL	0.235 0.215
		4	0 7 14	米国 Lansing MI	0.419, 0.410 0.177, 0.167 0.0687, 0.0667
		4	7	米国 Madison WI	0.112 0.0872
		4	0 6 15	米国 Holtville CA	1.09, 0.919 0.517, 0.464 0.311, 0.235
		4	8	米国 Twin Falls ID	0.143 0.126
		4	6	米国 Madison OH	0.129 0.112



作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 381.0 g AI/ha 373.0 g AI/ha 散布	2	28 <sup>a</sup> 子実	英国 Nottingham	< 0.02
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.11
			43 <sup>a</sup> 子実		0.03
			43 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.21
			43 <sup>b</sup> 子実		0.07
			43 <sup>b</sup> 植物体+莢		0.14

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 378.0 g AI/ha 367.0 g AI/ha 散布	2	0 子実	英国 Derbyshire,	0.04
			0 植物体		7.50
			7 子実		< 0.02
			7 植物体		1.90
			14 子実		< 0.02
			14 植物体		1.80
			21 子実		< 0.02
			21 植物体		1.60
			28 <sup>a</sup> 子実		0.02
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.50

			41 <sup>a</sup> 子実		0.02
			41 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.11
			41 <sup>b</sup> 子実		0.02
			41 <sup>b</sup> 植物体+莢		0.44
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 374.00 g AI/ha 374.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	英国 Nottinghamshire,	0.06
			0 植物体		2.70
			7 子実		< 0.02
			7 植物体		0.76
			14 子実		< 0.02
			14 植物体		0.84
			21 子実		0.02
			21 植物体		0.51
			28 <sup>a</sup> 子実		< 0.02
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.21
			49 <sup>a</sup> 子実		0.03
			49 <sup>a</sup> 植物体+莢		0.11
			49 <sup>b</sup> 子実		0.03
			49 <sup>b</sup> 植物体+莢		0.10

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 371.00 g AI/ha 379.00 g AI/ha 散布	2	28 子実	スイス国 Vouvry VS	< 0.02
			28 子実		< 0.02
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 386.00 g AI/ha 378.00 g AI/ha 散布	2	28 <sup>a</sup> 子実	フランス国 Finhan	0.06
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		2.4
			28 <sup>b</sup> 子実		0.06
			28 <sup>b</sup> 植物体+莢		3.4
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 379.00 g AI/ha 376.00 g AI/ha 散布	2	28 <sup>a</sup> 子実	スペイン国 Villarreal de Huerva	0.05
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		4.0
			28 <sup>b</sup> 子実		0.06
			28 <sup>b</sup> 植物体+莢		4.3
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 386.00 g AI/ha 368.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	フランス国 Meauzac	0.06
			0 植物体		8.00
			7 子実		0.05
			7 植物体		3.40
			14 子実		0.06
			14 植物体		4.80
			21 子実		0.04
			21 植物体		2.90
			28 <sup>a</sup> 子実		0.03

			28 <sup>a</sup> 植物体+ 莢		4.1
			28 <sup>b</sup> 子実		0.04
			28 <sup>b</sup> 植物体+ 莢		2.2

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
えんどうまめ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 377.00 g AI/ha 377.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	スペイン国 Cortes	0.14
			0 植物体		11.80
			7 子実		0.06
			7 植物体		10.70
			14 子実		0.07
			14 植物体		4.60
			21 子実		0.06
			21 植物体		5.90
			28 <sup>a</sup> 子実		0.07
			28 <sup>a</sup> 植物体+莢		2.8
			28 <sup>b</sup> 子実		0.06
			28 <sup>b</sup> 植物体+莢		6.0

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
そらまめ(乾 燥)	シプロジニル 顆粒水和剤	2	28 <sup>a</sup> 子実	英国 Nottinghamshire	0.01

2005年	(37.5%) 376.00 g AI/ha 376.00 g AI/ha 散布		28 <sup>a</sup> 植物体		< 0.01
			28 <sup>b</sup> 子実		< 0.01
			28 <sup>b</sup> 茎		< 0.01
そらまめ (乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 371.00 g AI/ha 371.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	英国 Nottinghamshire	0.02
			0 植物体		5.60
			7 子実		< 0.01
			7 植物体		0.50
			14 子実		< 0.01
			14 植物体		0.42
			21 子実		0.03
			21 植物体		0.69
			28 子実		< 0.01
			28 植物体		0.49
			36 <sup>a</sup> 子実		0.02
			36 <sup>a</sup> 植物体		0.66
			36 <sup>b</sup> 子実		< 0.01
			36 <sup>b</sup> 茎		0.73
そらまめ (乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 379.00 g AI/ha 383.00 g AI/ha 散布	2	28 <sup>a</sup> 子実	フランス国 St Georges Sur Layon	0.02
			28 <sup>a</sup> 植物体		2.68
			28 <sup>b</sup> 子実		0.01
			28 <sup>b</sup> 茎		0.67

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
そらまめ(乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 366.00 g AI/ha 377.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	フランス国 Saclas	0.02
			0 植物体		4.98
			7 子実		0.02
			7 植物体		1.51
			14 子実		0.02
			14 植物体		0.78
			21 子実		0.02
			21 植物体		1.39
			28 <sup>a</sup> 子実		0.03
			28 <sup>a</sup> 植物体		0.65
			28 <sup>b</sup> 子実		0.03
			28 <sup>b</sup> 茎		0.09
			そらまめ(乾燥) 2005年		シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 377.00 g AI/ha 390.00 g AI/ha 散布
28 <sup>a</sup> 植物体	0.78				
28 <sup>b</sup> 子実	0.04				
28 <sup>b</sup> 茎	1.15				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
そらまめ(乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 379.00 g AI/ha 380.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	フランス国 Masgrenier	0.03
			0 植物体		8.60
			7 子実		0.02
			7 植物体		5.85
			14 子実		0.03
			14 植物体		3.27
			21 子実		0.03
			21 植物体		3.54
			28 <sup>a</sup> 子実		0.01
			28 <sup>a</sup> 植物体		0.28
			28 <sup>b</sup> 子実		0.11
			28 <sup>b</sup> 茎		1.05
そらまめ(乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 370.00 g AI/ha 386.00 g AI/ha 散布	2	28 <sup>a</sup> 子実	フランス国 Castelsarrasin	0.03
			28 <sup>a</sup> 植物体		1.21
			28 <sup>b</sup> 子実		0.03
			28 <sup>b</sup> 茎		1.53

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
そらまめ(乾燥) 2005年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 385.00 g AI/ha 383.00 g AI/ha 散布	2	0 子実	フランス国 Barry D'Islemade	0.10
			0 植物体		5.58
			7 子実		0.02
			7 植物体		0.63
			14 子実		0.01
			14 植物体		0.28
			21 子実		0.02
			21 植物体		0.17
			28 <sup>a</sup> 子実		0.01
			28 <sup>a</sup> 植物体		0.29
			28 <sup>b</sup> 子実		0.02
			28 <sup>b</sup> 茎		0.19

a:手選別 b:機械選別

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
たまねぎ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 5.25oz AI/A [148.8g AI/A] 散布	4	7	米国 North Rose NY	0.16 0.19
			7	米国 Champaign IL	<0.05 <0.05
			7	米国 Ephrata, WA	<0.05 <0.05



作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
メロン (Cantaloupe) 2007年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 5.25 oz A/A [148.8g A/A] 散布	4	1	米国	0.05, 0.04
			8	Champaign IL	0.03, 0.04
			1	米国	0.09, 0.10
			7	Sycamore, GA	0.06, 0.07
			0	米国 Fresno, CA	0.24, 0.14
			1		0.17, 0.17
			3		0.06, 0.06
			5		0.06, 0.28
			7		0.10, 0.11
			9	0.14, 0.05	
1	米国	0.08, 0.10			
7	Live Oak, CA	0.10, 0.07			
1	米国	0.47, 0.37, 0.18, 0.12			
7	Live Oak, CA	0.18, 0.15, 0.11, 0.08			
きゅうり (Cucumber) 2007年			1	米国	0.05, 0.06
			8	Richmond, TX	0.02, 0.03
			1	米国	0.03, 0.06
			7	Delavan, WI	0.02, 0.02
			1	米国	0.04, 0.04
			7	Conklin, MI	0.02, 0.01
			1	米国	0.13, 0.09, 0.09, 0.08
			8	Richmond, TX	0.04, 0.04, 0.10, 0.09
			1	米国	0.08, 0.10
			7	Chula, GA	0.02, 0.03
1	米国	0.15, 0.14			
7	Kinston, NC	0.01, <0.01			
1	米国	0.21, 0.26			
7	Vero Beach, FL	0.05, 0.10			

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
かぼちゃ(Squash) 2007年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 5.25 oz AI/A [148.8g AI/A] 散布	4	1	米国 Champaign IL	0.02, 0.02
			6		0.01, 0.01
			1	米国 Hudson, NY	0.07, 0.06
			7		0.02, 0.02
			1	米国 Elko, SC	0.12, 0.11, 0.04, 0.05
			6		<0.01, 0.01, <0.01, 0.01
			1	米国 Vero Beach, FL	0.06, 0.08
			7		0.01, 0.01
			0	米国 Sanger, CA	0.02, 0.03
			1		0.03, 0.02
3	<0.01, <0.01				
5	<0.01, <0.01				
7	<0.01, <0.01				
9	<0.01, <0.01				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
イチゴ 2002年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 0.328 lb AI /A [5.248 oz.AI /A] 散布	4	0	米国 Madera, CA	1.96, 1.31
				米国 Salinas, CA	0.529, 0.831
				米国 Fresno, CA	1.70, 2.23
				米国 Suwannee, FL	1.12, 1.91
				米国 Clinton, NC	1.32, 0.873
				米国 Ithaca, NY	0.111, 0.0802
				米国 Aurora, OR	0.291, 0.318
				米国 Greenwood, WI	0.893, 0.918

物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
ラズベリー 1998年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 0.328 lb AI /A [5.248 oz.AI /A] 散布	4	0	米国 Springs, NC	5.56, 6.19
				米国 Durham, NH	2.23, 2.80
				米国 Mt.Vernon, WA	1.30, 1.62
				米国 Burlington, WA	1.42, 1.72
				米国 Walla walla, WA	1.86, 2.43

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
キウイ 2004年	シプロジニル 顆粒水和剤 (75.0%) 0.46875 lb AI /A [7.5oz.AI /A] 散布	2	0	米国 Davis, CA	0.857, 1.12
				米国 Porterville, CA	0.520, 0.691
				米国 Parlier, CA	1.08, 1.10

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年	剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	使用 回数	経過日数 部位	試料調製場所	残留値(mg/kg)
					シプロジニル
なたね [種子] 2007年	シプロジニル 顆粒水和剤 (37.5%) 365.6g AI /ha 散布	1	48	カナダ国 Elm Creek, MB	ND, ND
			35	カナダ国 Delisle, SK	ND, ND
			44 48 53 57	カナダ国 Minto, MB	ND ND ND, ND ND
			37	カナダ国 Minto, MB	ND, ND
			52	カナダ国 Boissevain, MB	ND, ND
			46	カナダ国 Boissevain, MB	ND, ND
			35 42 49 56	カナダ国 Rosthern, SK	ND ND ND, ND ND
			53	カナダ国 Rosthern, SK	ND, ND
			38	カナダ国 Hepburn, SK	ND, ND
			38	カナダ国 Hepburn, SK	ND, ND
			41	カナダ国 Innisfail, AB	ND, ND
			52	カナダ国 Innisfail, AB	ND, ND
			41	カナダ国 Penhold, AB	0.021, NQ(0.017)
			52	カナダ国 Penhold, AB	ND, ND
			42	カナダ国 Sylvan Lake, AB	ND, ND
			42	カナダ国 Sylvan Lake, AB	ND, NQ(0.0066)

ND=検出せず (検出限界 0.00600ppm 以下)

NQ=定量せず (定量限界 0.0200ppm 以下)

<参照>

- 1 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 5 号）
- 3 農薬抄録シプロジニル（殺菌剤）（平成 22 年 6 月 9 日改訂）：シンジェンタ・ジャパン株式会社、未公表
- 4 JMPR: "CYPRODINIL ", Pesticide residues in food – 2003. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues. p.1-47 (2003)
- 5 JMPR: "CYPRODINIL ", Pesticide residues in food–2003 evaluations. Part I. Residues. p.169-184 (2003)
- 6 JMPR: "CYPRODINIL ", Pesticide residues in food-2003 evaluations. Part II. Toxicology. p.53-71 (2003)
- 7 US EPA : Pesticide Fact Sheet:CYPRODINIL
- 8 シプロジニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 9 Cyprodinil 粒状水和物の作物（人参）残留性試験
- 10 シプロジニルの海外における残留基準値および適正農業規範：シンジェンタ・ジャパン株式会社、未公表
- 11 農薬抄録シプロジニル（殺菌剤）（平成 24 年 1 月 12 日改訂）：シンジェンタ・ジャパン株式会社、一部公表
- 12 シプロジニルの農薬抄録追加資料要求事項に対する回答書（平成 24 年 1 月 12 日）：シンジェンタ・ジャパン株式会社、未公表

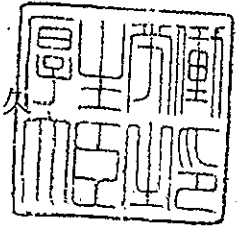


大

厚生労働省発食安1011第1号  
平成25年10月11日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

セファゾリン

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年10月11日付け厚生労働省発食安1011第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくセファゾリンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



# セファゾリン

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：セファゾリン [ Cefazolin ]

(2) 用途：抗菌剤

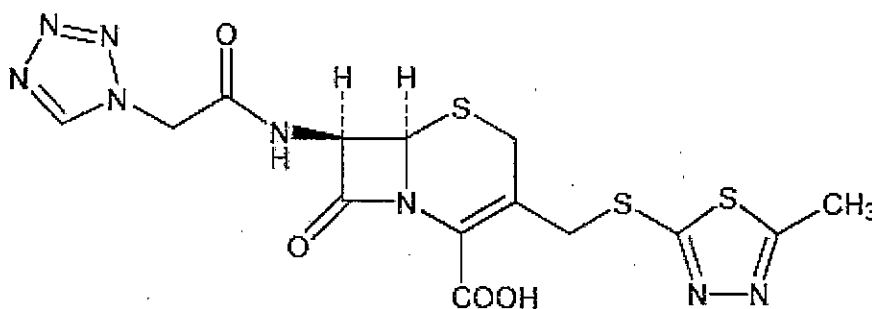
第一世代のセファロスポリン系抗生物質で、グラム陽性菌及び大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌に抗菌活性を示す。作用機序は、細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成阻害であり、殺菌的に作用する。

国内では、動物用医薬品としては、セファゾリンを有効成分とする牛の乳房炎を適応症とした乳房注入剤及びセファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする牛の細菌性肺炎、細菌性下痢症等を適応症とした静脈内及び筋肉内投与の注射剤が承認されている。海外では、動物用及びヒト用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

(6*R*, 7*R*)-3-[[[5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 :  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$   
分 子 量 : 454.52

(5) 適用方法及び用量

セファゾリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤(カプリル酸モノグリセライドを含有するもの(これと有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められるものを除く。))	牛(泌乳しているものに限る。)	1日量として搾乳後に1分房1回当たり450mg(力価)以下の量を注入する。	3日間 72時間(乳)
	牛(泌乳しているものを除く。)	1日量として乾乳期初期に1分房1回当たり250mg(力価)以下の量を注入する。	30日間
セファゾリンを有効成分とする乳房注入剤であってカプリル酸モノグリセライドを含有するもの(これと有効成分、分量、用法、用量、効能、効果等が同一性を有すると認められるものを除く。))	牛(泌乳しているものに限る。)	1日量として搾乳後に1分房1回当たり150mg(力価)以下の量を注入する。	3日間 60時間(乳)
セファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする注射剤	牛	1日量として5mg(力価)以下/kg体重の量を筋肉内又は静脈内に注射する。	3日間 36時間(乳)

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・セファゾリン

② 分析法の概要

・微生物学的定量法

試料からメタノール又はエタノールで抽出し、*Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953を用いた微生物学的定量法(ディスク法、円筒平板法又は穿孔法)により定量する。

検出限界：0.05 $\mu$ g(力価)/g

・高速液体クロマトグラフによる測定

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離した後、0.1mol/Lリン酸緩衝液(pH 7.0)に溶解して、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界：0.01ppm

(2) 組織における残留

- ① 泌乳牛 (3頭/群) を用いたセファゾリン (4分房、450及び900mg(力価)/分房) の単回乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、両投与群ともに投与2日後には全例で検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$  (力価) /g) 未満であった。

表1: 泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度

( $\mu\text{g}$  (力価) /g)

組織	450 mg(力価)/分房			900 mg(力価)/分房		
	投与後日数			投与後日数		
	1日	2日	3日	1日	2日	3日
筋肉	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
脂肪	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
肝臓	<0.05(4)	<0.05(2)	<0.05(2)	<0.05(4)	<0.05(2)	<0.05(2)
腎臓	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)
小腸	—	<0.05(2)	<0.05(2)	—	<0.05(2)	<0.05(2)

数値(n=2又は4)は分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

—：測定せず

- ② 泌乳牛 (3頭/群) を用いたセファゾリン (3分房、450及び900mg(力価)/分房) の単回乳房内投与試験が実施された。投与後、0、12、24、36、48、60及び72時間後に乳汁中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、450mg 投与群では投与60時間後、900mg 投与群では投与72 時間後には乳汁中にセファゾリンが検出されなくなった。(検出限界：0.05  $\mu\text{g}$  (力価) /mL)。

表2: 泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与後時間	450 mg(力価)/分房		900 mg(力価)/分房	
	施設 I	施設 II	施設 I	施設 II
12 時間	44.53±10.43	49.97±12.16	85.67±17.55	98.96±17.71
24 時間	4.23±0.27	7.98±4.17	12.36±3.56	8.91±3.82
36 時間	0.46±0.12	1.27±0.16	3.65±0.76	1.81±1.66
48 時間	0.06±0.02	0.09±0.01	0.46±0.10	0.28, 0.07, <0.05
60 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	0.17±0.05	0.06, <0.05(2)
72 時間	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
84 時間	—	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

数値 (n=3) は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

— : 測定せず

③泌乳牛 (5頭) を用いたセファゾリン (4分房、150mg(力価)/分房/day) の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2、3、4 及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、全例で検出限界 (0.05  $\mu\text{g}$  (力価) /g) 未満であった。

表3: 泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度 ( $\mu\text{g}$  (力価) /g)

組織	投与後日数				
	1日	2日	3日	4日	5日
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
心臓	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

④泌乳牛 (5頭) を用いたセファゾリン (4分房、250mg (力価) /分房) の乾乳期初期に単回乳房内投与試験が実施された。投与後、3、15、30、40 及び60日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、投与3日後の筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び小腸で、0.11、0.07、1.35、0.12及び0.10  $\mu\text{g}$  (力価) /g の残留が認められたが、それ以外の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった (検出限界: 0.05  $\mu\text{g}$  (力価) /g)。

表4: 泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度 ( $\mu\text{g}$  (力価) /g)

組織	投与後日数				
	3日	15日	30日	40日	60日
筋肉	0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
肝臓	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	1.35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
心臓	0.12	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小腸	0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

⑤泌乳牛（5頭）を用いたセファゾリン（4分房、250 mg（力価）/分房/day）の乾乳期初期における単回乳房内投与試験が実施された。投与後、1、3、7、14、28及び35日後に乳中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、投与1 から14日後までは、いずれの分房からもセファゾリンが0.12~68 $\mu$ g（力価）/mL の濃度で検出され、28日後には一部で検出（0.05~0.10 $\mu$ g（力価）/mL）されたが、ほとんどの分房で検出限界（0.05 $\mu$ g（力価）/mL）未満となり、35日目以降の乾乳期間中にはいずれの乳中からも検出されなかった。

表5: 泌乳牛にセファゾリンを単回乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

( $\mu$ g（力価）/mL)

被験牛	分房	投与後日数					
		1日	3日	7日	14日	28日	35日
1	右前	20.6	16.8	5.6*	5.4	<0.05	<0.05
	右後	20.2	10.4	5.6*	4.8	<0.05	<0.05
	左前	15.0	11.8	5.6*	5.0	<0.05	<0.05
	左後	9.6	7.0	4.8*	5.2	0.05	<0.05
2	右前	54.0	17.6	22.0	0.15	<0.05	<0.05
	右後	54.0	14.4	16.0	0.16	<0.05	<0.05
	左前	58.0	28.0	22.0	0.12	<0.05	<0.05
	左後	12.0	10.4	15.2	0.13	<0.05	<0.05
3	右前	44.0	24.0	15.6	0.32	<0.05	<0.05
	右後	28.0	24.0	7.2	0.72	<0.05	<0.05
	左前	35.0	29.0	5.6	0.24	<0.05	<0.05
	左後	18.8	17.2	4.0	0.64	<0.05	<0.05
4	右前	66.0	24.0	11.6	0.34	<0.05	<0.05
	右後	68.0	24.0	5.8	0.32	0.06	<0.05
	左前	66.0	22.0	14.0	0.25	<0.05	<0.05
	左後	20.0	25.0	5.6	0.38	<0.05	<0.05
5	右前	25.0	18.8	14.4	0.56	<0.05	<0.05
	右後	24.0	11.2	18.4	0.46	0.05	<0.05
	左前	27.0	22.0	13.6	0.38	0.10	<0.05
	左後	31.0	14.8	13.6	0.56	<0.05	<0.05

\*: 投与10日後

⑥子牛（15頭/群）を用いたセファゾリン（20及び40 mg（力価）/kg 体重/day）の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。投与後、1時間並びに1、2、3及び4日後に筋肉、

脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、腎臓で最も長くセファゾリンの残留がみられたが、最終投与3日後には20mg(力価)/kg 体重/day投与群の全例で検出されなくなった(検出限界:0.05 $\mu$ g(力価)/g)。

表6: 子牛にセファゾリンを5日間筋肉内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
( $\mu$ g(力価)/g)

投与濃度	組織	投与後日数				
		1時間	1日	2日	3日	4日
20 mg (力価)/kg 体重/day	筋肉	0.49 $\pm$ 0.08	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	2.77 $\pm$ 1.52	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	肝臓	9.04 $\pm$ 1.57	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	腎臓	104.07 $\pm$ 34.18	0.75 $\pm$ 0.18	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	2.81 $\pm$ 1.46	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
40 mg (力価)/kg 体重/day	筋肉	6.29 $\pm$ 7.57	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	30.02 $\pm$ 27.40	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	肝臓	17.92 $\pm$ 5.64	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	腎臓	623.87 $\pm$ 703.97	0.32 $\pm$ 0.41	0.06 $\pm$ 0.01	<0.05(3)	0.14, <0.05(2)
	小腸	9.37 $\pm$ 10.33	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—

数値(n=3)は分析値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—: 測定せず

⑦泌乳牛(3頭/群)を用いたセファゾリン(20及び40mg(力価)/kg 体重/day)の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。投与後、12、24、36、48及び60時間後に乳中の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、20mg(力価)/kg 体重/day群では、最終投与後12時間の全例で検出(0.29~0.35 $\mu$ g(力価)/mL)されたが投与24時間後は全例で検出限界(0.05 $\mu$ g(力価)/mL)未満であった。40mg(力価)/kg 体重/day群では、最終投与24時間後に6例中4例で検出(0.08~0.11 $\mu$ g(力価)/mL)されたが、最終投与36時間後には、全例で検出限界未満となった。

表7: 泌乳牛にセファゾリンを5日間筋肉内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与後時間	20 mg(力価)/kg 体重/day		40 mg(力価)/kg 体重/day	
	施設 I	施設 II	施設 I	施設 II
12 時間	0.32±0.03	0.32±0.03	0.62±0.17	0.65±0.31
24 時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	0.09 (2), <0.05	0.11, 0.08, <0.05
36 時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
48 時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
60 時間	<0.05 (3)	—	<0.05 (3)	—

数値(n=3)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—: 測定せず

**承認事項の変更にあたり実施された試験**

- ⑧ 泌乳牛(施設 I: 10頭/群、施設 II: 11頭/群)を用いたセファゾリン(4分房、150 mg (力価) /分房/day、カプリル酸モノグリセライド含有)の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、12、24、36、48、60及び72時間後に乳中の残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した結果、最終投与60時間後には一部で定量( $0.03 \mu\text{g}$  (力価) /mL)されたが、ほとんどの分房で定量限界( $0.01 \mu\text{g}$  (力価) /mL)未満となり、72時間後にはいずれの乳中からも定量されなかった。

表8: 泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の乳中のセファゾリン濃度

( $\mu\text{g}$  (力価) /mL)

投与後時間	施設 I	施設 II
12 時間	17.48±5.99	17.58±4.46
24 時間	1.04±0.66	1.13±0.68
36 時間	0.11±0.08	0.12±0.06
48 時間	0.05, <0.01 (4), 0.01, 0.03, 0.02 (2), 0.04	0.03 (5), <0.01 (6)
60 時間	0.03, <0.01 (9)	<0.01 (11)
72 時間	<0.01 (10)	<0.01 (11)

数値(n=10)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界:  $0.01 \mu\text{g}$  (力価) /mL

施設 I 及び施設 II の残留試験の統計学的解析の結果、休薬期間(60時間)経過後において、乳中のセファゾリンの残留濃度は、現行の基準値(0.05ppm)以下となることが確認された。

- ⑨ 泌乳牛(12頭)を用いたセファゾリン(4分房、150 mg (力価) /分房/day、カプリル酸モノグリセライド含有)の3日間連続乳房内投与試験が実施された。投与後、1、2及び3日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマト

グラフにより測定した結果、最終投与1日後には腎臓で定量 (0.011~0.053  $\mu\text{g}$  (力価) /g) されたが、2日後にはいずれの組織からも定量されなかった。

表9: 泌乳牛にセファゾリンを3日間乳房内投与した際の食用組織中のセファゾリン濃度  
( $\mu\text{g}$  (力価) /g)

組織	投与後日数		
	1	2	3
筋肉	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
脂肪	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
肝臓	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
腎臓	0.011, < 0.01, 0.053, 0.021	<0.01 (4)	<0.01 (4)
心臓	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
小腸	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)

数値(n=4)は分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.01  $\mu\text{g}$  (力価) /g

残留試験の統計学的解析の結果、休薬期間 (3日) 経過後において、各組織中のセファゾリンの残留濃度は、現行の基準値 (0.05ppm) 以下となることが確認された。

### 3. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたセファゾリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

#### ① 毒性学的ADIについて

無毒性量 : 10 mg/kg 体重/day

(動物種)         ラット

(投与方法)       経口投与

(試験の種類)     生殖発生毒性試験

(期間)            2 世代

安全係数 : 1000

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

#### ② 微生物学的ADIについて

平成18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICH ガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。



セファゾリンのMIC<sub>calc</sub>は0.000319 mg/mL、結腸内容物に220 g/day、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に1、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000319 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^* \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0012$$

\*：微生物が利用可能な経口用量の分画：セファゾリンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1 とする。

### ③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、セファゾリンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.0012 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

## 4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

セファゾリンとする。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までセファゾリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するセファゾリンの量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	12.8
幼小児 (1~6 歳)	54.5
妊婦	15.2
高齢者 (65 歳以上)	12.6

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

今般の承認事項変更にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

(別紙1)

セファゾリン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.05	0.05	0.05	
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05	
牛の肝臓	0.05	0.05	0.05	
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05	
牛の食用部分	0.05	0.05	0.05	
乳	0.05	0.05		0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

セファゾリンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.05	1.0*	0.5*	0.9*	1.0*
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	7.1	9.9	9.2	7.1
計		8.2	10.3	10.2	8.2
ADI 比 (%)		12.8	54.5	15.2	12.6

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

\*: 筋肉又は脂肪の基準値 $\times$ 筋肉及び脂肪の摂取量。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成21年 3月10日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成24年 5月10日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取  
平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成25年10月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21日 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

● 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

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長            |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長    |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授      |
| 鱒淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申（案）

セファゾリン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.05
乳	0.05

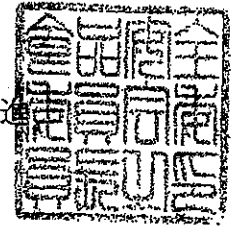
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第129号  
平成25年2月18日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年3月10日付け厚生労働省発食安第0310001号をもって貴省から当委員会に意見を求められたセファゾリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

セファゾリンの一日摂取許容量を0.0012 mg/kg 体重/日とする。

別添

# 動物用医薬品評価書

## セファゾリン

2013年2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
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	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. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	8
(4) 薬物動態試験（牛）	8
(5) 薬物動態試験（羊）	9
(6) 薬物動態試験（山羊）	10
(7) 代謝試験（ヒト、イヌ及び馬）	10
(8) 代謝試験（ <i>in vitro</i> 、牛糞尿中における分解）	10
2. 残留態試験	10
(1) 残留試験（牛）	10
(2) 残留試験（羊及び山羊）	13
3. 遺伝毒性試験	13
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性試験	14
(1) 3か月間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）	14
(2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）〈参考データ〉	15
(3) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉	15
(4) 1か月間亜急性毒性試験（イヌ、静脈内投与）〈参考データ〉	15
(5) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）〈参考データ〉	16
6. 慢性毒性及び発がん性試験	16

7. 生殖発生毒性試験	16
(1) 生殖発生毒性試験 (ラット、経口投与)	16
(2) 生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ、皮下投与) (参考データ)	16
(3) 生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ、皮下及び静脈内投与) (参考データ)	17
8. 対象動物を用いた試験	17
(1) 安全性試験 (牛、乳房内投与)	17
(2) 安全性試験 (羊及び山羊、乳房内投与)	17
9. その他の試験	18
(1) 腎臓に対する作用	18
(2) 皮膚感作性試験	18
(3) 抗原性について	18
(4) 眼粘膜刺激性試験	18
10. 微生物学的影響に関する試験	18
(1) 臨床分離菌に対する MIC	18
(2) EMEA 評価書における知見	19
III. 食品健康影響評価	19
1. EMEA における評価	19
2. 毒性学的 ADI について	20
3. 微生物学的 ADI について	20
4. ADI の設定について	21
・ EMEA における各種試験の無毒性量	22
・ 別紙：検査値等略称	23
・ 参照	24

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)  
2009年 3月 10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 0310001 号)、関係資料の接受  
2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2012年 4月 24日 第 55 回肥料・飼料等専門調査会  
2012年 12月 17日 第 458 回食品安全委員会 (報告)  
2012年 12月 18日 から 2013年 1月 16 日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2013年 2月 8日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2013年 2月 18日 第 463 回食品安全委員会 (報告)  
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年 6月 30 日まで)	(2011年 1月 6 日まで)	(2012年 6月 30 日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常

\* : 2007年 2月 1日から

\* : 2009年 7月 9日から

\* : 2011年 1月 13日から

\*\* : 2007年 4月 1日から

(2012年 7月 1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 淑子  
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙      高橋 和彦  
秋葉 征夫   舘田 一博  
池 康嘉      津田 修治  
今井 俊夫   戸塚 恭一  
江馬 眞      細川 正清  
桑形 麻樹子 宮島 敦子  
下位 香代子 元井 葭子  
高木 篤也   吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙      高橋 和彦  
秋葉 征夫   舘田 一博  
池 康嘉      戸塚 恭一  
今井 俊夫   細川 正清  
江馬 眞      宮島 敦子  
桑形 麻樹子 山中 典子  
下位 香代子 吉田 敏則

## 要 約

セファロスポリン系の抗生物質であるセファゾリン (CAS No. 25953-19-9) について、EMEA 評価書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、薬物動態試験 (ラット、ウサギ、イヌ、牛、羊及び山羊)、残留試験 (牛、羊及び山羊)、遺伝毒性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

セファゾリンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られているため、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられ、また、structural alert がないとされていることから、発がん性に関するデータは示されていないが、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量 (NOAEL) は、妊娠ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験から得られた母動物への影響 (下痢) 及び胎児体重の減少に基づく 10 mg/kg 体重/日であった。

この NOAEL に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の 10) を適用し、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH の式に基づいて算出された微生物学的 ADI (0.0012 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、セファゾリンの ADI を 0.0012 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：セファゾリン

英名：Cefazolin

### 3. 化学名

CAS (No. 25953-19-9)

英名：(6*R*,7*R*)-3-[[[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]methyl]-8-oxo-7-[(1*H*-tetrazol-1-ylacetyl)amino]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

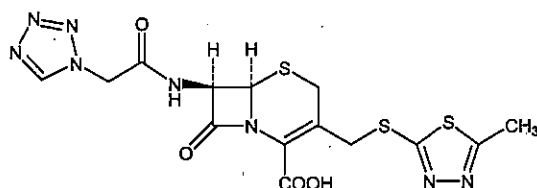
### 4. 分子式

$C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

### 5. 分子量

454.51

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

セファゾリンは、第一世代のセファロスポリン系抗生物質で、主に家畜における一般的な乳房炎病原菌を含むグラム陽性細菌に抗菌活性を示す。

作用機序は、細菌の細胞壁ペプチドグリカンの生合成阻害であり、殺菌的に作用する。

(参照 3)

セファゾリンは、国内外で動物用及びヒト用医薬品として使用されている。

日本では、動物用医薬品としては、セファゾリンを有効成分とする牛の乳房炎を適応症とした乳房注入剤及びセファゾリンナトリウム又はその水和物を有効成分とする牛の細菌性肺炎、細菌性下痢症等を適応症とした静脈内及び筋肉内投与の注射剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1)

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMA 評価書等をもとに、セファゾリンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）

セファゾリンの経口投与後の吸収はわずかで、ラットでは約 5%である。乳房内投与後の吸収もわずかで、血漿及び組織に低濃度で見られるのみである。セファゾリンの  $V_d$  は約 0.2 L/kg 体重である。（参照 4）

セファゾリンの  $V_d$  は、調べられたほとんどの種で 0.2 L/kg 体重程度である。セファゾリンの筋肉内又は皮下投与量の大部分が、投与後 24 時間以内に腎臓を経て排泄される。（参照 5）

#### （1）薬物動態試験（ラット）

ラット（3 匹）の筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$ （70 µg/mL）に達し、投与後 24 時間の尿中から 82%が回収された。

ラット（3 匹）に皮下投与（20 mg/kg 体重）すると、投与 30 分後に血中  $C_{max}$ （64 µg/mL）に達し、投与後 24 時間の尿中から 75%が回収された。（参照 6）

ラットに  $^{14}C$  標識したセファゾリンを投与（10 mg/kg 体重、投与経路不明）し、投与後一定時間ごとに尿及び胆汁を採取しオートラジオグラフィ、バイオオートグラフィ及び逆同位体希釈分析を行った。

尿及び胆汁中に排泄された放射活性物質の 80~90%が未変化体で、未変化体に相当するスポットのみが検出された。

以上の結果から、セファゾリンは、体内に吸収された後、ほとんど代謝されることなく未変化体のまま排泄されると考えられた。（参照 6）

#### （2）薬物動態試験（ウサギ）

##### ① 静脈内投与試験

ウサギ（4 匹）を用いた静脈内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 5 分後の平均血中濃度は 166 µg/mL であった。消失は速やかで、2 時間後の血中にはほとんど抗菌活性は認められなかった。

投与 3 時間後までに 1,000 µg/mL を超える濃度が尿中から検出されたが、その後は速やかに減少し、投与 6~24 時間後までの尿には痕跡が認められる程度であった。（参照 6）

##### ② 筋肉内投与及び皮下投与試験

ウサギ（4 匹）を用いた筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$ （72 µg/mL）に達した。投与後 24 時間の尿中から 97%が回収された。（参照 6）

ウサギ (4 匹) を用いた皮下投与 (20 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$  (33  $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、3 時間後まで比較的高めの濃度で推移した。皮下投与は他の投与方法と異なった結果を示した。投与 24 時間後までに尿中から 76% が回収された。(参照 6)

### (3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (5 匹) の筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) 試験では、投与 30 分後に血中  $C_{max}$  (23  $\mu\text{g/mL}$ ) に達した。投与後 24 時間の尿中から 80% が回収された。(参照 6)

### (4) 薬物動態試験 (牛)

#### ① 筋肉内投与及び静脈内投与試験

牛にセファゾリンを筋肉内及び静脈内に単回投与 (40 mg/kg 体重) し、血清、糞及び尿中の濃度を経時的に測定した。

血清中濃度は、筋肉内投与では 1 時間後に血中  $C_{max}$  (67  $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、静脈内投与では 15 分後に血中  $C_{max}$  (95  $\mu\text{g/mL}$ ) に達した後、両投与群とも急速に減衰した。

主たる排泄経路は尿中で、筋肉及び静脈内投与 48 時間後の糞尿中への総排泄率は、それぞれ 81 及び 95% であった。両投与群ともに、その約 90% が投与 4 時間後までに排泄された。

セファゾリンは、急速に吸収・排泄され、投与経路による差は認められなかった。(参照 6)

泌乳牛にセファゾリンを単回静脈内投与 (2.5、5.0 及び 10 mg/kg 体重) し、血清中及び乳汁中濃度を経時的に測定した。

血清中セファゾリン濃度は、いずれの用量においても投与 30 分後以降に漸減し、投与 180 分後には 0.12~0.62  $\mu\text{g/mL}$  の値を示した。

乳汁中濃度は漸増し、投与 180 分後には 0.09~0.31  $\mu\text{g/mL}$  の値を示した。(参照 6)

#### ② 乳房内投与試験

牛 (ホルスタイン種、5 頭) を用い、乾乳開始時にセファゾリンを乳房内投与 (4 分房、250 mg(力価)/分房) し、経時的に血漿中及び尿中濃度を測定した。

血漿では、いずれの検体からもセファゾリンは検出されなかった。

尿中からは、各供試牛で投与 7 日後まで検出されたが (0.10~1.26  $\mu\text{g/mL}$ )、投与 14 日後以降は 1 例を除き検出限界未満となった。投与 35 日後には全て検出限界未満となった。

尿中セファゾリン濃度及び尿量 (推定値: 31 mL/kg 体重/日) より尿中排泄量は、総投与量の 18% (平均) と算出された。

さらに、尿中の代謝物について TLC 及びバイオオートグラフィーを用いて調べたが、代謝物は検出されなかった。(参照 6)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3 又は 5 頭/群) を用い、セファゾリンを 3 日間乳房内投与



(2分房、150又は600 mg(力価)/分房/日)し、経時的に血漿中及び尿中濃度を測定した。

150 mg 投与群の血漿中濃度は、1回目投与3時間後の3例中2例で0.07及び0.14 µg/mLであったが、それ以外の検体では全て検出限界(0.05 µg/mL)未満であった。尿中濃度は、1回目投与3時間後に最高値(11.2、15.2及び11.2 µg/mL)に達した後漸減した。3回目投与では、6時間後に最高値(5.0、21.0及び7.2 µg/mL)達した後漸減した。平均尿中排泄量は、総投与量の38%であった。

600 mg 投与群の血漿中濃度は、1回目投与3~9時間後の全ての検体において検出(0.06~0.58 µg/mL)されたが、投与24時間後には全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。3回目投与では、3~9時間後の5例中2例又は5例中3例で0.05~0.12 µg/mL検出されたが、それ以降は全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。

尿中濃度は、1回目投与3~9時間後に最高値(72~>100 µg/mL)に達し、24時間後には濃度低下が確認された。3回目投与では、6~9時間後に最高値(48~86 µg/mL)となり、72時間まで検出された。平均尿中排泄量は、総投与量の77%であった。

さらに、尿中の代謝物についてTLC及びバイオオートグラフィーを用いて検討したが、代謝物は検出されなかった。(参照6)

泌乳牛(5頭)を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与(2分房、600 mg(力価)/分房/日)し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

最終投与24時間後までは、高濃度(10~>100 µg/mL)であったが、その後は急激に減少し、72時間後では、1頭で検出限界付近の値が検出された以外は全て検出限界(0.05 µg/mL)未満となった。未投与の分房からは、検出されなかった。

乳中セファゾリン濃度と乳量から乳中排泄量を算出したところ、総投与量の17%(平均)と算出された。(参照6)

泌乳牛(3頭)を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与(2分房、150 mg(力価)/分房/日)し、経時的にセファゾリンの乳汁中濃度を測定した。

最終投与後72時間以降は検出されなかった。また、未投与の分房からは検出されなかった。(参照5)

泌乳牛(5頭)に3日間乳房内投与(4分房、150 mg(力価)/分房/日)を行った場合も、上記2分房投与の場合とほぼ同様の結果が得られた(検出限界:0.05 µg/mL)。(参照6)

#### (5) 薬物動態試験(羊)

羊(雌、乾乳期)にセファゾリンを単回乳房内投与(250 mg/分房、推奨用量)した。

血漿中濃度は、投与4~7日後に $C_{max}$ (0.040~0.103 µg/mL)に達し、投与14日後以降は定量限界(0.020~0.025 µg/mL)未満となった。

尿中の濃度も投与4~7日後に最高値(113~218 µg/mL)を示した。投与21日後においてもなお5例中2例の尿中から低濃度でセファゾリンが検出され、低い速度で乳房から吸収されていたことを示している。21日間の試験期間における尿中回収率の推定値は投与量の74~138%の範囲であった。

セファゾリンの濃度は、HPLC とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。  
(参照 5)

#### (6) 薬物動態試験 (山羊)

山羊 (雌、乾乳期) にセファゾリンを単回乳房内投与 (250 mg/分房、推奨用量) した。

血漿中濃度は、投与 4~24 時間後に  $C_{max}$  (0.047 ~ 0.102  $\mu\text{g/mL}$ ) に達した。セファゾリンは、投与 7 日後の 1 サンプルでなお測定可能であったが、投与 14 日後以降では検出されなかった。

尿中濃度は投与 1 日後に最高値を示した (38~131  $\mu\text{g/mL}$ )。投与 14 日後には、全ての検体で定量限界 (0.025  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満となった。21 日間の試験期間における尿中回収率の推定値は、投与量の 21~54% の範囲であった。

セファゾリンの濃度は、HPLC とバイオアッセイによりほぼ同様の結果が得られた。  
(参照 5)

#### (7) 代謝試験 (ヒト、イヌ及び馬)

セファゾリンの代謝は、調べられたほとんどの動物及びヒトにおいて極めてわずかな程度である。セファゾリン非経口投与後のヒト、イヌ及び馬においては、ほぼ 100% が変化を受けず、24 時間以内に尿中に排泄された。代謝物はほとんど生じないと考えられた。(参照 3)

羊及び山羊においては、放射標識物質を用いた残留試験が行われていないため、組織中の総残留に対するセファゾリンの割合は不明である。しかしながら、セファゾリンの代謝は、調べられた全ての動物種において極めてわずかな程度であるので、投与動物における組織残留は未変化体であると推測された。(参照 5)

#### (8) 代謝試験 (*in vitro*、牛糞尿中における分解)

牛の糞、尿及び糞尿等量混合物にセファゾリンを 5,000 ppm の濃度で添加し、25  $^{\circ}\text{C}$  に保存して分解の程度を調べた。尿では、保存 14 日後で力価残存率は 28% を示したが、糞及び糞尿混合物では、それぞれ 2 及び 5 日後には添加したセファゾリンの 90% 以上が分解された。(参照 6)

## 2. 残留態試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 乳房内投与試験 (泌乳期)

泌乳牛 (3 頭/群) にセファゾリンを単回乳房内投与 (4 分房、450 及び 900 mg(力価)/分房) し、組織 (血漿、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び乳房) 中残留を経時的に調べた。同様の試験を 2 施設で実施した。

両投与群ともに投与 2 日後には乳房を除く各組織で検出限界 (0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) 未満となった。(参照 6)

泌乳牛（3頭/群）にセファゾリンを単回乳房内投与（3分房、450及び900 mg(力価)/分房）し、被験牛の乳汁中セファゾリン濃度を経時的に測定した。同様の試験を2施設で実施した。

450 mg 投与群では投与60時間後、900 mg 投与群では投与72時間後には乳汁中にセファゾリンが検出されなくなった。無投与分房からは検出されず、投与分房からのセファゾリンの移行は認められなかった（検出限界：0.05 µg/mL）。（参照6）

泌乳牛に泌乳期用セファゾリン製剤を乳房内投与（4分房、300 mg/分房、2回の連続する搾乳のそれぞれの直後に投与、推奨用量）した後、混合乳における残留を調べた。最終投与後7回目の搾乳では50 µg/L未満であり、8回目の搾乳では25 µg/L未満であった。

組織では、セファゾリンは最終投与3時間後に腎臓及び肝臓のみでみられ、24時間後には腎臓のみに極めて低濃度認められた。（参照4、5）

泌乳牛（ホルスタイン種、5頭）にセファゾリンを3日間乳房内投与（4分房、150 mg(力価)/分房/日）し、最終投与1、2、3、4及び5日後に組織中濃度を測定した。

最終投与1及び2日後の乳房（1.80及び0.29 µg/kg）に残留が認められたが、その他の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。（参照6）

## ② 乳房内投与試験（乾乳期）

牛（ホルスタイン種、5頭）を用い、乾乳開始時にセファゾリンを単回乳房内投与（4分房、250 mg/分房）し、投与3、15、30、40及び60日後に組織中濃度を測定した。

投与3日後の腎臓、小腸、肝臓、心臓、筋肉及び乳房で、1.35、0.10、0.07、0.12、0.11及び54 mg/kg、15日後の乳房で0.59 mg/kgの残留が認められたが、それ以外の組織及びそれ以降の検体からは検出されなかった。（参照6）

牛（ホルスタイン種、5頭）を用い、乾乳開始時にセファゾリンを単回乳房内投与（4分房、250 mg/分房）し、5頭は乾乳期間中から分娩10日後まで経時的に乳汁中濃度を測定した。

投与1から14日後までは、いずれの分房からもセファゾリンが0.12～68 mg/Lの濃度で検出され、28日後には一部で検出（0.05～0.10 mg/L）されたが、ほとんどの分房で検出限界（0.05 mg/L）未満となり、35日目以降の乾乳期間中にはいずれの乳汁からも検出されなかった（表1）。

別の5頭を用い、分娩直後から分娩10日後まで測定した試験では、分娩後いずれの乳汁からもセファゾリンは検出されなかった。（参照6）

表 1 乾乳牛におけるセファゾリンの乳房内単回投与後の乳汁中残留濃度 (mg/L)

被験牛	分房	投与前	投与後日数 (日)					
			1	3	7	14	28	35
1	右前	<0.05	20.6	16.8	5.6*	5.4	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	20.2	10.4	5.6*	4.8	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	15.0	11.8	5.6*	5.0	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	9.6	7.0	4.8*	5.2	0.05	<0.05
2	右前	<0.05	54.0	17.6	22.0	0.15	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	54.0	14.4	16.0	0.16	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	58.0	28.0	22.0	0.12	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	12.0	10.4	15.2	0.13	<0.05	<0.05
3	右前	<0.05	44.0	24.0	15.8	0.32	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	28.0	24.0	7.2	0.72	<0.05	<0.05
	左前	<0.05	35.0	29.0	5.6	0.24	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	18.8	17.2	4.0	0.64	<0.05	<0.05
4	右前	<0.05	66.0	24.0	11.6	0.34	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	68.0	24.0	5.8	0.32	0.06	<0.05
	左前	<0.05	66.0	22.0	14.0	0.25	<0.05	<0.05
	左後	<0.05	20.0	25.0	5.6	0.38	<0.05	<0.05
5	右前	<0.05	25.0	18.8	14.4	0.56	<0.05	<0.05
	右後	<0.05	24.0	11.2	18.4	0.46	0.05	<0.05
	左前	<0.05	27.0	22.0	13.6	0.38	0.10	<0.05
	左後	<0.05	31.0	14.8	13.6	0.56	<0.05	<0.05

\*: 投与 10 日後

乾乳牛に乾乳期用市販製剤を単回乳房内投与 (4 分房、250 mg/分房、推奨用量) し、残留試験を実施した。乳汁中の残留は、投与 7 日後の 3,500~16,500 µg/L から 14 日後の 40~1,400 µg/L まで低下した。21 日後には、12 分房中の 1 分房の乳汁中から検出された 1,400 µg/L を除いて、定量限界 (25 µg/L) 未満~600 µg/L となった。

分娩前の乾乳 28~40 日に投与した牛では、分娩後初回及び 2 回目の搾乳時に採取した乳汁中に残留は検出されなかった。乾乳期での投与 21 日後に採取した可食組織では、残留は検出されなかった。(参照 4、5)

### ③ 筋肉内投与試験

子牛 (3 頭/群) にセファゾリンを 5 日間筋肉内投与 (20 及び 40 mg(力価)/kg 体重/日) し、組織 (血清、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、注射部位等) 中残留について経時的に調べた。同様の試験を 2 施設で実施した。

腎臓で最も長くセファゾリンの残留がみられたが、最終投与 3 日後には全ての被験組織で検出されなくなった (検出限界: 0.05 mg/kg)。(参照 6)

泌乳牛（3頭/群）にセファゾリンを5日間筋肉内投与（20及び40 mg(力価)/kg 体重/日）し、乳汁中濃度を経時的に測定した。同様の試験を2施設で実施した。

20 mg(力価)/kg 体重/日群では、最終投与日の夕方に全例で検出（0.29～0.35 mg/L）されたが投与1日後の朝は検出限界（0.05 mg/L）未満であった。40 mg(力価)/kg 体重/日群では、最終投与1日後の朝に6例中4例で検出（0.08～0.11 mg/L）されたが、最終投与1日後の夕方には、全て検出限界未満となった。（参照6）

## （2）残留試験（羊及び山羊）

雌羊及び雌山羊にセファゾリンを単回乳房内投与（250 mg /分房、推奨用量）した試験では、投与21日後の可食組織中のセファゾリン濃度はHPLCの定量限界（50 µg/kg）未満であった。（参照5）

乾乳期の雌羊及び雌山羊に、セファゾリンを単回乳房内投与（250 mg /分房、推奨用量）し、分娩後最初の3回の搾乳で採取した乳汁においては、セファゾリン濃度は全て定量限界未満であった。

この試験に用いた雌羊の乾乳期の長さは、平均137日（70～173日）で、雌山羊では76日（69～95日）であった。（参照5）

## 3. 遺伝毒性試験

セファゾリンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表2及び3に示した。（参照6）

表2 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.5～50 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.05、0.1 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	100、500 µg/mL (±S9)	陰性

表3 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	Crj : BDF <sub>1</sub> 雄マウス	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重、 腹腔内単回投与（24時間）	陰性

*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性である。また、EMEA ではマウスリンフォーマ細胞を用いた試験において陰性の結果が得られたとしている。(参照 4) これらのことから、セファゾリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験の結果を表 4 に示した。

表 4 各種動物におけるセファゾリンの急性毒性試験結果 (LD<sub>50</sub>)

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) (95%信頼限界)	
		雄	雌
マウス	経口	>11,000	>11,000
	腹腔内	6,200 (5,700~6,700)	6,200 (5,300~7,400)
	静脈内	5,400 (4,800~6,100)	5,000 (4,100~6,000)
	静脈内	>2,000	
	皮下	7,600 (6,500~8,900)	9,000
ラット	経口	>11,000	>11,000
	腹腔内	7,400 (6,200~8,900)	7,600 (6,200~9,300)
	静脈内	3,300 (2,900~3,700)	3,000 (2,400~3,700)
	静脈内	>2,000	
	皮下	11,000 (推定値)	10,000 (推定値)
ウサギ	静脈内	2,500	—
	皮下	>6,000	—
イヌ	静脈内	2,200	
	皮下	4,000	

経口及び非経口の急性毒性は非常に低く、経口の LD<sub>50</sub> はマウス及びラットで 11,000 mg/kg 体重より大きく、静脈内投与による LD<sub>50</sub> は両者ともに 2,000 mg/kg 体重より大きかった。(参照 4、6)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用い、セファゾリン水溶液の強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日) による 90 日間の反復経口投与毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重/日投与群において盲腸腫大及び下痢が観察されたが、20 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。(参照 4、7)

本試験における NOAEL は、20 mg/kg 体重/日と考えられた。

なお、盲腸腫大については抗生物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

#### (2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、腹腔内投与）〈参考データ〉

ラット（SD系、雌雄各10匹/群）を用いセファゾリンを1か月間腹腔内投与（250、500、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）した。一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液生化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、軟便、盲腸重量増加及びALTの低下がみられた。500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌ではWBC増加及び脾臓重量増加がみられ、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部膨満及び腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、抗生物質の多量投与に起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照6）

#### (3) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考データ〉

ラット（SD系、雌雄各10匹/群）を用いセファゾリンを3か月間（250、500、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）及び6か月間（250、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重）皮下投与した。また、同系ラット（雌雄各6匹/群）を用い3か月間（250、500、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日）皮下投与した後、投与を中止し7週間観察した。

一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液生化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、軟便、盲腸重量増加、ALTの低下、注射部位の出血並びにそれに伴う炎症反応及び造血反応がみられ、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群では腹部筋弛緩がみられた。投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。これらの反応は、抗生物質の多量投与又は投与液が高張であることに起因するものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照6）

#### (4) 1か月間亜急性毒性試験（イヌ、静脈内投与）〈参考データ〉

イヌ（ビーグル種、雌雄各2匹又は3匹/群）を用いてセファゾリンを1か月間静脈内投与（64、125、250及び500 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験を実施した。

一般状態の観察、体重測定、尿検査及び血液生化学的検査を行い、投与終了後は、剖検、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群で、ALTの低下及び肺気腫の剖検所見がみられ、125 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐がみられた。250 mg/kg 体重/日以上投与群では肝臓及び腎臓の重量増加がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群では軟便及び下痢がみられた。これらの反応は、抗生物質の多量投与に起因すると考えられ、嘔吐の原因は明らかではないが、セファゾリンの大量投与によるものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照6）

#### (5) 3か月間及び6か月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）〈参考データ〉

イヌ（ビーグル種、雌雄各2匹又は3匹/群）を用いセファゾリンを3か月間（250、500及び1,000 mg/kg 体重/日）及び6か月間（125、250及び500 mg/kg 体重/日）皮下投与し、亜急性毒性試験を実施した。また、3か月間皮下投与（1,000 mg/kg 体重/日）したイヌを、最終投与後1か月間観察した。

3か月間試験の全投与群で、ALT及びAlbの低下、肝臓及び腎臓の重量増加並びに炎症反応及び造血反応がみられ、500 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐及び体重減少がみられた。

6か月間試験の全投与群で、ALTの低下、WBCの増加及び胸腺重量の低下がみられ、250 mg/kg 体重/日以上投与群では嘔吐がみられた。

投与中止により、いずれの反応も速やかに消失した。

嘔吐の原因は明らかではないが、セファゾリンの大量投与によるものと考えられた。主要臓器に病理組織学的な変化は認められなかった。（参照6）

#### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性に関するデータは示されていない。EMEAではセファゾリンには structural alert がないこと、反復投与試験において前がん病変がみられないこと及び変異原性試験の結果から、セファゾリンには発がん性がないと考えられたとしている。（参照4）

#### 7. 生殖発生毒性試験

##### (1) 生殖発生毒性試験（ラット、経口投与）

妊娠ラット（Cr1: CD(SD)BR VAF/plus、21~24匹/群）を用い、セファゾリン水溶液の強制経口投与（0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日）により生殖発生毒性試験が実施された。

母動物への影響（下痢及び盲腸腫大）並びに同腹児数及び胎児体重の減少が認められた。これらの胎児への影響は、母動物への影響がみられた群に認められ、母動物への影響により二次的に発生した可能性も考えられた。（参照4、7）

本試験における母動物（及び胎児）に対するNOAELは、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

なお、盲腸腫大については、セファゾリンの投与による腸内細菌叢の変動に伴うものであり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

##### (2) 生殖発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ、皮下投与）〈参考データ〉

生殖に対するセファゾリンの影響は、マウス、ラット及びウサギを用い、Segment I、II及びIII試験により調べられた。皮下投与されたセファゾリンは、ラットにおける雌雄の生殖能力や児動物の出生後の発育に影響しなかった。

セファゾリンは、皮下投与後、マウス及びウサギにおいて催奇形性を示さなかった。（参照4）



(3) 生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ、皮下及び静脈内投与) (参考データ)  
マウス (ICR-JCL系) 及びラット (SD-JCL系) を用い、マウスにおいてはセファゾリンを妊娠7日から6日間皮下投与 (500、1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日) 又は静脈内投与 (250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) し、また、ラットには妊娠9日から6日間皮下投与 (250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) を行った。マウスについては出生後の哺育について観察した。

また、日本白色種ウサギの未経産動物を用い、妊娠8日から9日間皮下投与 (64 及び 125 mg/kg 体重/日) を行った。

妊娠母体の体重推移、着床数、胎児死亡率、胎児奇形発現率、胎児の泌尿生殖器異常、骨格異常、出生後の異常及び出生後の哺育に特記すべき異常所見は認められなかった。(参照5)

## 8. 対象動物を用いた試験

### (1) 安全性試験 (牛、乳房内投与)

泌乳牛 (5頭/群) を用い、セファゾリンを3日間乳房内投与 (2分房、600 mg/分房/日) し、安全性試験を実施した。

一般状態の観察、分房別乳量測定、乳汁検査、血液学的及び血液生化学的検査を行い、供試牛5頭中2頭については、最終投与3日後にと殺し、各種臓器の剖検及び乳房の病理組織学的検査を行った。

一般状態、泌乳状態及び乳汁検査では、全例に異常が認められなかった。

血液学的及び血液生化学的検査においては、試験期間中に各項目について若干の変動がみられたが、一定した傾向は認められなかった。

剖検では、検査した各臓器に異常はみられず、乳房の組織学的検査においても被験物質に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

泌乳牛 (3頭/群) を用い、セファゾリンを単回乳房内投与 (4分房、対照群：生理食塩液、試験群：900 mg(力価)/分房、常用量の2倍量) し、安全性試験を実施した。

対照群及び試験群ともに死亡例はなく、一般状態、乳量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び乳汁検査において、被験物質に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。(参照6)

### (2) 安全性試験 (羊及び山羊、乳房内投与)

セファゾリン製剤を単回乳房内投与 (250 mg/分房、推奨用量) した。セファゾリンは羊及び山羊において局所的及び全身的に十分に耐容性があった。(参照5)

## 9. その他の試験

### (1) 腎臓に対する作用

ウサギ (NZW 種、雄、5 匹/群) にセファゾリンを静脈内投与 (200 mg/kg 体重) し、投与 2、3 及び 4 日後に BUN 及び Cre 濃度を測定し、投与 4 日後には、剖検及び病理組織学的検査を行った。

BUN 及び Cre 濃度に、セファゾリン投与による変動は認められなかった。剖検では、軽度の腎皮質病変及び中等度の萎縮が認められ、病理組織学的検査では、軽度の尿細管拡張及び壊死が観察された。(参照 8)

### (2) 皮膚感作性試験

モルモットを用いたマキシミゼーション試験において、セファゾリンは感作性を示さなかった。(参照 4)

### (3) 抗原性について

セファゾリンの抗原性とベンジルペニシリン及びセファロリジンとの免疫学的交差性について検討した。

セファゾリンは、ペニシリン系及び他のセファロスポリン系抗生物質と同様、そのタンパク結合物で免疫した実験動物において特異沈降抗体及び血球凝集抗体を産生した。しかし、セファゾリンとベンジルペニシリン、アンピシリン及びセファロリジンとの交差性は弱かった。

セファゾリンの試験管内直接クームス反応を他の抗生物質と比較検討した結果、反応の陽性度はセファロチン、ベンジルペニシリン、セファロリジン、セファゾリンの順で、セファゾリンが最も低かった。(参照 6)

### (4) 眼粘膜刺激性試験

ウサギ (日本白色在来種) にセファゾリンを点眼し、局所麻酔作用 (角膜反射)、瞳孔影響及び眼粘膜刺激性について検討した。

セファゾリンに局所麻酔性はなく、瞳孔影響も示さず、眼粘膜刺激性も持たないと判断された。(参照 6)

## 10. 微生物学的影響に関する試験

### (1) 臨床分離菌に対する MIC

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月)において、ヒト臨床分離株等に対するセファゾリンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表 5)。(参照 9)

表 5 ヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	4	1~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	64	16~128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	64~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	1	0.5~16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.25	≤0.06~16
<i>Eubacterium</i> sp.	20	0.5	0.25~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	16	8~32
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~64
<i>Prevotella</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	2	0.5~64
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.5	0.5~1

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Peptococcus* sp. /*Peptostreptococcus* sp. 及び *Prevotella* sp. (≤0.06 µg/mL) であった。本調査の結果から MIC<sub>calc</sub><sup>2)</sup>は 0.319 µg/mL (0.000319 mg/mL) と算出された。(参照 9)

## (2) EMEA 評価書における知見

ヒトの腸内細菌叢由来の 10 種の細菌 (10~20 株/種) に対する活性データから、最も感受性の高かった種に基づいて、セファゾリンのヒト腸内細菌叢に対する抗菌活性の NOEL 2.0 mg/L が設定された。(参照 4)

## III. 食品健康影響評価

### 1. EMEA における評価

毒性学的 ADI は、ラットの経口投与による生殖発生毒性試験における母動物毒性に関する NOEL (10 mg/kg 体重) に安全係数 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4、5)

微生物学的 ADI については、ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い菌種に対する MIC<sub>50</sub> の 0.002 mg/mL を用い、菌濃度の影響に対する補正係数 2、ヒト糞便量 150 mL、ヒト体重 60 kg、腸内細菌叢が暴露される分画として 1 を適用し、CVMP の算出式により、下記のとおり算定している。(参照 4)

<sup>2)</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

$$\text{ADI} = \frac{0.002^{*1} \times 2^{*2} \times 150^{*3}}{1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.01 \text{ mg/kg 体重/日} = 600 \text{ } \mu\text{g/人/日}$$

\*1: ヒト腸内細菌叢の最も感受性の高い種に対する MIC<sub>50</sub> の最頻値: 0.002 mg/mL

\*2: 菌濃度の影響に対する補正のため係数 2 を使用する。

\*3: ヒト糞便量; 150 mL

\*4: 摂取セファゾリンの全量が微生物学的に活性のある形態で腸管に留まるとして腸内細菌叢が暴露される分画を 1 とする。

\*5: ヒト体重; 60 kg

EMEA では、セファゾリンの毒性が低いいため、ADI はヒトの腸内細菌叢に対する影響に基づくのが妥当と判断し、セファゾリンの ADI は、微生物学的 ADI に基づき 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 5)

## 2. 毒性学的 ADI について

セファゾリンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること及びセファゾリンには structural alert が無いとされていることから、発がん性に関するデータは示されていないが、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験で最小の NOAEL は、妊娠ラットを用いた経口投与による生殖発生毒性試験から得られた母動物への影響（下痢）及び胎児体重の減少に基づく 10 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数として種差 10、個体差 10、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、毒性学的 ADI は 0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

## 3. 微生物学的 ADI について

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

セファゾリンの MIC<sub>calc</sub> は 0.000319 mg/mL、結腸内容物に 220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 1、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.000319^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1 : MIC<sub>calc</sub>

\*2 : 結腸内容物 (g)

\*3 : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : セファゾリンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

\*4 : ヒトの体重 (kg)

#### 4. ADIの設定について

微生物学的ADI (0.0012 mg/kg 体重/日) は、毒性学的ADI (0.01 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、セファゾリンのADIとしては、0.0012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上より、セファゾリンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

セファゾリン 0.0012 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 6 EMEA における各種試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOEL (mg/kg 体重/日) 等
ラット	3 か月間 (90 日間) 亜急性毒性試験	0、20、200、2,000 (経口投与)	20 下痢、盲腸腫大
	3 か月間 (90 日間) 亜急性毒性試験	250 (皮下投与)	NOEL 設定できず 腸管内での影響 (盲腸腫大)
	生殖発生毒性試験	0、10、100、1,000 (経口投与)	10 下痢、盲腸腫大
イヌ	3 か月間亜急性毒性 試験	0、125、250 (皮下投与)	250 投与による影響なし
	6 か月間慢性毒性試 験	0、125、250 (皮下投与)	250 投与による影響なし
毒性学的 ADI		0.1 mg/kg 体重/日 SF : 100	
毒性学的 ADI の設定根拠		ラット生殖発生毒性試験 10 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		0.01 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI の設定根拠		MIC <sub>50</sub> : 2.0 µg/mL (CVMP 算出式)	
ADI		0.01 mg/kg 体重/日	

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
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アミナーゼ (GPT)]
BUN	血液中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
TLC	薄層クロマトグラフィー
Vd	分布容積
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 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、厚生労働省告示第499号)
2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
3. 生化学辞典 第3版 (株)東京化学同人
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAZOLIN, SUMMARY REPORT, 1996
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CEFAZOLIN (extension to sheep and goats), SUMMARY REPORT, 1997
6. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社:平成20年度残留基準見直しに関する資料(医薬品承認申請資料概要より抽出)
7. EMEA: 問合せに対する回答(2009, 未公表)
8. Kim JM, Ha JR, Oh SW, Kim HG, Lee JM, Kim BO, et al.: Comparison of *In vivo* nephrotoxicity in the rabbit by a Pyrrolidinyl-Thio Carbapenem CW-270031. J Microbiol Biotechnol 2008, Nov; 18(11) p1768-72
9. 食品安全委員会:平成18年度食品安全確保総合調査、動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

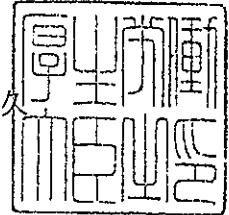


大

厚生労働省発食安1011第2号  
平成25年10月11日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

モネンシン

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年10月11日付け厚生労働省発食安1011第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくモノニンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# モネンシン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：モネンシン [ Monensin ]

(2) 用途：抗菌剤

モネンシンは、*Streptomyces cinnamonensis*が産生するポリエーテル系のイオノフォア抗生物質である。一般に、ナトリウム塩として使用される。発酵法により類縁体A、B、C及びDの混合物として生産され、モネンシンAが主要成分である（98%）。

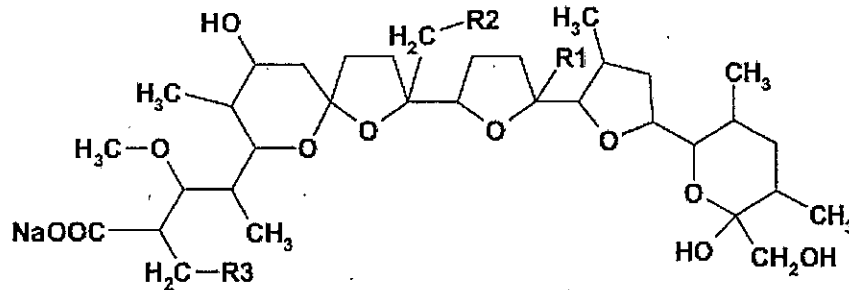
海外では家きん（鶏、七面鳥及びうずら）や反すう動物（牛、羊及び山羊）のコクシジウム症の治療、牛のケトーシスや鼓脹症の管理に使用される。牛及び羊の成長促進を目的とした飼料添加物としても使用される。国内では、モネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されており、牛、鶏及びうずらに使用されている。ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：（モネンシンA）

(2S, 3R, 4S)-4-[(2S, 5R, 7S, 8R, 9S)-2-[(2R, 5S)-5-ethyl-5-[(2R, 3S, 5R)-5-[(2S, 3S, 5R, 6R)-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3, 5-dimethyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-7-hydroxy-2, 8-dimethyl-1, 10-dioxaspiro[4. 5]decan-9-yl]-3-methoxy-2-methylpentanoic acid (IUPAC)

2-[5-ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3, 5-dimethyl-2H-pyran-2-yl]-2-furyl]-2-furyl]-9-hydroxy-β-methoxy-α, γ, 2, 8-tetramethyl-1, 6-dioxaspiro[4. 5]decane-7-butyric acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



Factor	R1	R2	R3
A	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H
B	-CH <sub>3</sub>	-H	-H
C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>

分子式 : C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>11</sub>  
 分子量 : 670.87

(5) 適用方法及び用量

【国内】

モネンシンナトリウムの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	80 g力価*
ブロイラー	前期用・後期用	80 g力価
牛	幼令期用・肥育期用	30 g力価

- ・うずらに対しても飼料添加物として使用することができる。
- ・搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前7日間の牛 (生後おおむね6月を超えた肥育牛を除く。)、鶏又はうずらに使用してはならない。
- \* モネンシンの力価は、モネンシン A としての量を重量 (力価) で示す。1μg (力価) は、標準モネンシン 1.064μg に対応する。

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
牛	飼料 1t 当たり 5.5～33g 力価を混じて経口投与(肥育牛)	米国、カナダ オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
	飼料 1t 当たり 11～22g 力価 を混じて経口投与(乳牛)		
	50～450mg 力価/頭/日 経口投与 (肥育牛)		
	徐放化カプセル経口投与 (330mg 力価/頭/日, 約 100 日間効果持続)	米国、カナダ、EU オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
山羊	飼料 1t 当たり 5～20g 力価を混じて経口投与	米国、 オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
鶏	飼料 1t 当たり 90～125g 力価を混じて経口投与 (肉用鶏、産卵候補鶏)	米国、カナダ オーストラリア、 ニュージーランド	0 日
		EU	1 日
七面鳥 (その他の 家きん)	飼料 1t 当たり 60～100g 力価を混じて経口投与	米国	0 日
		EU	1 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

モネンシンA

② 分析法の概要

液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 法

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪は、試料からイソオクタン・酢酸エチル (9:1) 混液で抽出し、2～8℃に冷却して遠心分離する。シリカゲルカラムで精製した後、LC-MS/MS を用いて定量する。

乳は、試料から酢酸エチルで抽出し、*tert*-ブチルメチルエーテルに転溶した後、メタノール・水 (4:1) 混液に溶解して *n*-ヘキサンで洗浄し、LC-MS/MS を用いて定量する。

定量限界：筋肉、肝臓及び腎臓 0.750  $\mu$ g/kg

脂肪 1.00  $\mu$ g/kg

乳 0.25  $\mu$ g/kg

### 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法

試料からイソオクタン・酢酸エチル (9:1) 混液で抽出し、シリカゲルカラムで精製した後、HPLC(UV)を用いて定量する。

定量限界: 25.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$

### (2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (24頭) に対して、モネンシン (徐放化カプセル: 約0.5 mg/kg 体重/day に相当) を単回経口投与し、15日目の10頭について筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のモネンシンAの残留濃度についてLC-MS/MS法により測定した。

表1: 乳牛にモネンシン (徐放化カプセル: 0.5 mg/kg 体重/day) を単回経口投与後15日目の食用組織中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
残留量	不検出(6), <0.750(2); 0.752, 0.836	<1.00(4), 1.07, 1.28, 2.57, 2.90, 4.04, 5.32	2.54, 7.99, 9.64, 11.2, 13.6(2), 18.8, 22.4, 23.1, 26.3	<0.750(7), 1.29, 1.37, 1.45
平均	<0.750	2.12	14.9	0.94

定量限界: 筋肉、肝臓及び腎臓0.750  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪1.00  $\mu\text{g}/\text{kg}$

検出限界: 筋肉0.269  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓0.0832  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓0.0379  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪0.0852  $\mu\text{g}/\text{kg}$

括弧内は検体数を示す。

- ② 乳牛にモネンシンをゼラチンカプセルにより12時間間隔で7日間投与した (1日当たり0.9mg/kg 体重)。投与前、最終投与約12、24及び36時間後の搾乳時の乳汁中のモネンシンAの残留濃度についてLC-MS/MS法により測定した。

表2: 乳牛にモネンシン (0.9 mg/kg 体重/day) を7日間投与後の乳汁中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	投与前	最終投与12時間後	最終投与24時間後	最終投与36時間後
残留量	不検出	0.32, 0.38, 0.39, 0.41(2), 0.48, 0.54	不検出(2), <0.25(5), 0.32	不検出(2), <0.25(2) 測定せず(4)

定量限界: 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}$

検出限界: 0.06  $\mu\text{g}/\text{kg}$

括弧内は検体数を示す。

- ③ 鶏 (30羽) に対して、飼料1kg当たりモネンシン125mgを混じて42日間給餌後、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のモネンシンAの残留濃度についてHPLC法により測定した。最終投与直後の食用組織中の残留濃度を表3に示す。最終投与12時間後及び24時間後では、全ての組織で不検出であった。

表3:鶏にモネンシン (飼料1kg当たり125mg) を42日間給餌後の食用組織中のモネンシンA濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
残留量	不検出	<25.0	<25.0	<25.0

定量限界:  $25.0\mu\text{g}/\text{kg}$  検出限界: 筋肉 $3.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓 $4.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎臓 $2.8\mu\text{g}/\text{kg}$ 、脂肪 $3.8\mu\text{g}/\text{kg}$

### 3. ADI の評価

食品安全基本法 (平成15年法律第48号) 第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモネンシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

#### ① 毒性学的 ADI について

無毒性量:  $0.3\text{ mg}/\text{kg}$  体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 6~28 日

安全係数: 100

ADI :  $0.003\text{ mg}/\text{kg}$  体重/day

#### ② 微生物学的 ADI について

モネンシンの微生物学的影響について、ヒト腸内細菌に対するMIC、モネンシン残留物の糞便結合率及び微生物学的活性について評価した。

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」によるヒト腸内細菌に対するMICデータ等から、モネンシンは、いくつかの代表的なヒト腸内細菌に対して活性を有することから、定着障壁を崩壊させる可能性は否定できないと考えられた。

しかしながら、モネンシンとヒト糞便との結合試験の結果から、結腸内のモネンシン残留物の大部分 (90%以上) は糞便と迅速に結合して生物学的な活性を持たないと考えられた。

さらに、モネンシンは迅速に代謝され、生物学的な活性の低い代謝物に変換されると考えられることから、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼし、腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられた。

したがって、モネンシン残留物に対して微生物学的ADIを設定する必要はないと考えられた。

### ③ ADIの設定について

モネンシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては0.003 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

## 4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、各国において基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

モネンシンAとする。

国際基準においても指標残留はモネンシンAとされている。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までモネンシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するモネンシンの量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	19.1
幼小児 (1~6歳)	57.9
妊婦	18.5
高齢者 (65歳以上)	18.8

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

暴露評価は、食品中に残留するモネンシン由来の残留物の全てがモネンシンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるモネンシンAの割合は、食用組織が5%、乳が2.7%とした。



(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

モネンシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm
牛の筋肉	0.01	0.05	0.01
豚の筋肉		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.05	0.01
牛の脂肪	0.1	0.05	0.1
豚の脂肪		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.05	0.1
牛の肝臓	0.1	0.05	0.1
豚の肝臓		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.05	0.02
牛の腎臓	0.01	0.05	0.01
豚の腎臓		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.05	0.01
牛の食用部分*	0.1	0.05	
豚の食用部分		0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.02	0.05	
乳	0.002	0.01	0.002
鶏の筋肉	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの筋肉	0.01	0.5	0.01
鶏の脂肪	0.1	0.5	0.1
その他の家きんの脂肪	0.1	0.5	0.1
鶏の肝臓	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01	0.5	0.01
鶏の腎臓	0.01	0.5	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01	0.5	0.01
鶏の食用部分*	0.01	0.5	
その他の家きんの食用部分*	0.01	0.5	

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

\*: 食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

モネンシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いたモネンシン相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.01	0.56*2	11.0	5.2	10.6	11.0
牛の脂肪	0.1					
牛の肝臓	0.1	2	0.2	0.1	0.2	0.2
牛の腎臓	0.01	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
牛の食用部分	0.1	2	0.8	0.1	0.6	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.56*2	0.2*4	0.0*4	0.2*4	0.2*4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.4				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.4				
乳	0.002	0.074	10.6	14.6	13.5	10.6
鶏の筋肉	0.01	0.38*2	7.5	7.4	5.0	7.5
鶏の脂肪	0.1					
鶏の肝臓	0.01	0.2	0.1	0.0	0.5	0.1
鶏の腎臓	0.01	0.2	0*3	0*3	0*3	0*3
鶏の食用部分	0.01	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の家きんの筋肉	0.01	0.38*2	0.0*4	0.0*4	0.0*4	0.0*4
その他の家きんの脂肪	0.1					
その他の家きんの肝臓	0.01	0.2				
その他の家きんの腎臓	0.01	0.2				
その他の家きんの食用部分	0.01	0.2				
計			30.6	27.4	30.9	30.6
ADI 比 (%)			19.1	57.9	18.5	18.8

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*1: モネンシン相当量とは、食品中に残留するモネンシン由来の残留物の全てがモネンシンと仮定した場合の量。

食用組織: 基準値案 $\times$ 100/5

乳: 基準値案 $\times$ 100/2.7

\*2：牛及びその他の陸棲哺乳類については、畜産物中の平均的な残留濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算し、鶏及びその他の家きん類については、畜産物中の平均的な残留濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ90%、10%として試算した。

\*3：摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

\*4：各部位のうち、基準値が最も高い部位を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成19年 3月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成25年10月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21日 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

● 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

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長            |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長    |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授      |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申（案）

モネンシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.002
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん <sup>注3)</sup> の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.1
その他の家きんの脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.01
その他の家きんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

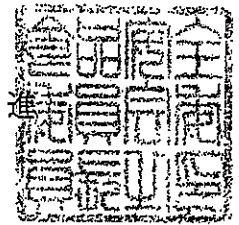
※ 今回基準値を設定するモネンシンとは、モネンシンAをいう。



府食第128号  
平成25年2月18日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305027号をもって貴省から当委員会に意見を求められたモネンシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モネンシンの一日摂取許容量を 0.003 mg/kg 体重/日とする。

別添

# 動物用医薬品・飼料添加物評価書

モネンシン

2013年2月

食品安全委員会



## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）.....	8
(1) 薬物動態試験（ラット、牛及び羊）.....	8
(2) 薬物動態試験（ラット）.....	8
(3) 薬物動態試験（イヌ）.....	9
(4) 薬物動態試験（牛）.....	10
(5) 薬物動態試験（羊）.....	11
(6) 薬物動態試験（豚）.....	11
(7) 薬物動態試験（羊、山羊及び豚）.....	12
(8) 薬物動態試験（鶏及び七面鳥）.....	12
(9) 代謝試験.....	13
2. 残留試験.....	14
(1) 残留試験（牛）.....	14
(2) 残留試験（羊及び山羊）.....	16
(3) 残留試験（豚）.....	17
(4) 残留試験（鶏）.....	17
(5) 残留試験（七面鳥）.....	19
(6) 残留試験（うずら）.....	20
(7) 残留マーカ-について.....	20
3. 遺伝毒性試験.....	20
4. 急性毒性試験.....	22
5. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）.....	23
(2) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）.....	24

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	27
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	28
(1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット①) .....	28
(2) 52 週間慢性毒性試験 (ラット②) .....	29
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	29
(4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	30
(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット①) .....	30
(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②) .....	31
(7) 2 年間慢性毒性/発がん併合性試験 (ラット③) .....	32
7. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット①) .....	32
(2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット②) .....	32
(3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット) .....	32
(4) 発生毒性試験 (ラット①) .....	33
(5) 発生毒性試験 (ラット②) .....	34
(6) 発生毒性試験 (ウサギ①) .....	34
(7) 発生毒性試験 (ウサギ②) .....	34
8. その他の試験.....	35
(1) 一般薬理試験.....	35
(2) 局所刺激性試験.....	36
9. 微生物学的影響に関する試験.....	39
(1) 臨床分離菌に対する MIC①.....	39
(2) 臨床分離菌に対する MIC②.....	40
(3) 臨床分離菌に対する MIC③.....	40
(4) 糞便結合試験 (ヒト①) .....	41
(5) 糞便結合試験 (ヒト②) .....	42
(6) 代謝物の微生物学的活性.....	42
10. ヒトに関する知見.....	42
III. 食品健康影響評価.....	43
1. 国際機関等における評価 .....	43
(1) JECFA における評価.....	43
(2) EFSA における評価.....	44
(3) EMEA における評価.....	45
2. 毒性学的 ADI の設定について.....	45
3. 微生物学的影響について .....	45
4. ADI の設定について.....	46

・国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較 .....	47
・別紙 検査値等略称.....	50
・参照 .....	51

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
- 2007年 3月 6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 0305027 号)、関係資料接受
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2011年 11月 2日 第 49 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 2月 21日 第 53 回肥料・飼料等専門調査会
- 2012年 12月 3日 第 456 回食品安全委員会 (報告)
- 2012年 12月 4日 から 2013年 1月 2日 まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 8日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 2月 18日 第 463 回食品安全委員会 (報告)
- 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
*: 2007年2月1日から	*: 2009年7月9日から	*: 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
酒井 健夫 (座長代理)  
青木 宙            高橋 和彦  
秋葉 征夫        舘田 一博  
池 康嘉            津田 修治  
今井 俊夫        戸塚 恭一  
江馬 眞            細川 正清  
桑形 麻樹子      宮島 敦子  
下位 香代子      元井 葎子  
高木 篤也        吉田 敏則

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)  
津田 修治 (座長代理)  
青木 宙            舘田 一博  
秋葉 征夫        戸塚 恭一  
池 康嘉            細川 正清  
今井 俊夫        宮島 敦子  
江馬 眞            山中 典子  
桑形 麻樹子      吉田 敏則  
下位 香代子  
高橋 和彦

## 要 約

ポリエーテル系のイオノフォア抗生物質であるモネンシン (CAS No. 17090-79-8) について、JECFA、EFSA 及び EMEA の評価書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、薬物動態試験 (ラット、イヌ、鶏、豚、牛等)、残留試験 (鶏、豚、山羊、羊、牛等)、遺伝毒性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性試験 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス及びラット)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、一般薬理試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、豚等)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、また、マウス及びラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において発がん性が認められていないことから、モネンシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた最小の無毒性量 (NOAEL) は、ウサギを用いた発生毒性試験に基づく 0.3 mg/kg 体重/日であり、安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、毒性学的 ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的影響については、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼし、腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられ、モネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設定する必要はないと考えた。

以上から、モネンシンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：モネンシン

英名：Monensin

3. 化学名

(モネンシン A)

IUPAC

英名：(2S,3R,4S)-4-[(2S,5R,7S,8R,9S)-2-[(2R,5S)-5-ethyl-5-[(2R,3S,5R)-5-[(2S,3S,5R,6R)-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]oxolan-2-yl]-7-hydroxy-2,8-dimethyl-1,10-dioxaspiro[4.5]decan-9-yl]-3-methoxy-2-methylpentanoic acid

CAS (No. 17090-79-8)

英名：2-[5-Ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-yl]-2-furyl]-2-furyl]-9-hydroxy-β-methoxy-α,γ,2,8-tetramethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane-7-butyric acid

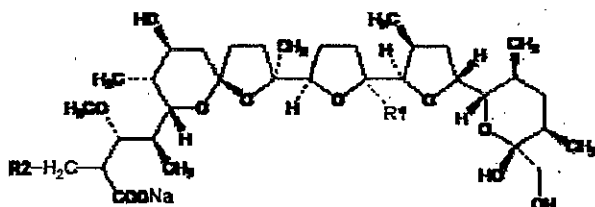
4. 分子式

$C_{36}H_{62}O_{11}$

5. 分子量

671

6. 構造式



Factor	R1	R2
A	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H
B	-CH <sub>3</sub>	-H
C	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

(参照 2 を一部変更)

## 7. 使用目的及び使用状況等

モネンシンは、*Streptomyces cinnamonensis* が産生するポリエーテル系のイオノフォア抗生物質である。一般に、ナトリウム塩として使用される。発酵法により類縁体 A、B、C 及び D の混合物として生産され、モネンシン A が主要成分である (98%)。精製法により、菌糸体 (mycelial form) や結晶の形態で存在する。

モネンシンは抗コクシジウム活性及び抗菌活性の両方を示す。主にグラム陽性菌に対して有効である。

モネンシンは、海外では家きん(鶏、七面鳥及びうずら)や反すう動物(牛、羊及び山羊)のコクシジウム症の治療、牛のケトーシスや鼓脹症の管理に使用される。牛及び羊の成長促進を目的とした飼料添加物としても使用される。

日本では、モネンシンナトリウムが飼料添加物として指定されており、牛、鶏及びうずらに使用されている。

モネンシンはヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、モネンシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1、4)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA、EFSA 及び EMEA の評価書、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等を基に、モネンシンの毒性に関する主な知見を整理した。検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)

#### (1) 薬物動態試験 (ラット、牛及び羊)

ラット及び牛について <sup>14</sup>C 標識モネンシンの経口投与による薬物動態を調べた。

モネンシンは急速に吸収され、主に肝臓で代謝される。吸収後モネンシン及び代謝物は主に胆汁に排泄され、ラット及び牛においては、経口投与量のそれぞれ約 40 及び 35% に相当した。経口投与では、放射活性の大部分が糞中から回収され、尿中排泄は無視できるほど低かった。(参照 2)

吸収は単胃動物の方が複胃動物 (牛又は羊) より大きく、複胃動物では投与量の約 50% が吸収された。(参照 2)

#### (2) 薬物動態試験 (ラット)

体外胆管カニューレを装着したラット (Wistar 系、雌雄各 3 匹/群) に <sup>14</sup>C

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値



標識モネンシンを経口投与（雄:5 及び 40 mg/kg 体重、雌:2 及び 16 mg/kg 体重）し吸収を調べた。

投与後 72 時間の胆汁中の放射活性回収率は、投与量に依存せず、雄では 32.8~48.6 %、雌では 30.7~53.2 %であった。（参照 2）

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを強制経口投与（雌 4 及び 16 mg/kg 体重、雄 5 及び 20 mg/kg 体重）し 4 時間又は 24 時間後に分析した。

投与 4 時間後、雌雄ともに調べた全ての組織から放射活性が検出され、肝臓、十二指腸、空腸、回腸及び結腸中の濃度は血清中よりも 10 倍以上高い濃度であった。4 mg/kg 体重投与群の雌では副腎にも高い放射活性がみられた。血清及び組織中の放射活性は投与 24 時間後までに有意に低下したが、全てのラットにおいて肝臓、回腸及び結腸中の濃度は血清に比べて 10 倍以上高かった。20 mg/kg 体重投与群の雄の十二指腸及び空腸、4 mg/kg 体重投与群の雌の副腎、下垂体、甲状腺及び空腸、16 mg/kg 体重投与群の雌の副腎、十二指腸及び空腸でも投与 24 時間後に 10 倍以上高い濃度の  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンが観察された。投与量の大部分が蓄積されるような組織はみられなかった。（参照 2）

ラット（Harlan 系、雄）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン（2.15 mg/匹）を単回強制経口投与した。非標識モネンシンを  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの投与前 13 日間及び投与後 12 日間混餌投与（100 ppm(10 mg/kg 体重/日に相当)）した。

放射活性は、 $^{14}\text{C}$  標識モネンシン投与後 3 日間、糞中に検出され、回収率は 91.47 %であった。投与量の 0.48 %のみが尿中に回収され、尿中の放射活性が検出されたのは投与後 1 日のみであった。（参照 2）

ラット（Wistar 系、雌雄各 5 匹/群）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを単回強制経口投与（雄:5、10、20 及び 40 mg/kg 体重、雌:2、4、8 及び 16 mg/kg 体重）した。

投与 72 時間後の  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの排泄は用量非依存的で、雄で 84.7~88.9 %、雌で 71.8~88.2 %であった。雄では、83.6~87.4 %が糞中に、1.0~1.6 %が尿中に排泄され、雌では、70.8~87.2 %が糞中に、1.0~1.3 %が尿中に排泄された。高用量投与 2 群の 24 及び 48 時間の時点におけるモネンシンの尿中排泄率は有意に低く、これは、それらの群で観察された毒性に起因すると考えられた。（参照 2）

### (3) 薬物動態試験（イヌ）

$^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムを経口投与（1 mg/kg 体重）したイヌの血液サンプルについて、四塩化炭素抽出及びシンチレーションカウンターによ

り分析した。

$^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムは速やかに吸収され、投与 15 分後に  $C_{\max}$  (0.056 mg/L) に達した。投与 3 時間後までに放射活性は 0.01 mg/L 以下にまで急速に低下した。(参照 2)

イヌに  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを静脈内投与 (投与量不明) した。

放射活性は、主として糞中に回収された。糞中の放射活性の分画は、約 6 % が未変化体で、残りは代謝されたものであったことから、迅速な胆汁排泄が主要排泄経路であることが間接的に示された。(参照 2)

#### (4) 薬物動態試験 (牛)

胆管カニューレが挿入された子牛 (ショートホーン種 (雄 1 頭)、アングス種 (雌 1 頭)、3 か月齢) に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回経口投与 (10 mg/kg 体重) した。

子牛の吸収率は投与量の 36~40 % と計算され、吸収された放射活性の大部分は胆汁中に回収された。放射活性の主要排泄経路は糞中で、尿中への排泄は少量であった。(参照 2)

フイステルを装着した牛 (3 頭) へのモネンシンの第一胃内投与 (60 mg/kg 体重) では、最終的に 3 例ともに投与により死亡したが、半定量オートラジオグラフィーにより測定した血漿中濃度は 0.02 mg/L 以下の結果であった。(参照 2)

モネンシンを経口投与 (30 mg/kg 体重) した子牛 (去勢雄) では、血漿中には実質的に検出されなかった (検出限界: 約 0.05 mg/L)。(参照 2)

モネンシンを静脈内投与 (0.15 mg/kg 体重) した子牛 (去勢雄、6 頭) では、血清中濃度は急激に低下し、投与 1 時間後の血清中には検出されなかった。(参照 2)

牛 (去勢雄、体重 260 kg) に非標識モネンシンを 15 日間混餌投与 (300 mg/頭) した後、 $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを 299.8 mg 含有するカプセルを強制経口投与した。カプセル投与後 14 日間、非標識モネンシン含有飼料に戻し、糞及び尿中への放射活性の排泄を測定した。

放射活性の 93.7 % が標識カプセル投与後 7 日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。

本試験は、牛 (アングス種、去勢雄、2 頭) を用いて反復実施されたが、投与量の 88~102 % が投与後 8~11 日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。(参照 2)

牛（アングス種、去勢雄、3頭）に非標識モネンシンを4週間混餌投与（300 mg）し、投与開始14日後に<sup>14</sup>C標識モネンシンをカプセルで経口投与（300 mg（1 mg/kg体重に相当））した。

放射活性の88～102%が標識カプセル投与後7～11日以内に糞中に回収された。尿中には放射活性は検出されなかった。（参照2）

子牛に<sup>14</sup>C標識モネンシンをゼラチンカプセルにより単回経口投与（10 mg/kg体重）した試験において、投与放射活性の約35%（雄）及び37%（雌）が胆汁中に回収され、主要排泄経路は糞中であつた。追加の試験において、モネンシン及びモネンシンの代謝物は血漿、肝臓及び乳に検出され、経口投与後にモネンシンが吸収されることが示された。（参照4）

牛において、最終投与直後における放射活性残留は、肝臓で最高であり、飼料中濃度33～44 ppmの混餌投与における残留濃度は0.21～0.59 mg/kgの範囲であつた。他の組織中の総残留物は非常に低濃度か、又は検出されなかった。（参照4）

#### （5）薬物動態試験（羊）

子羊（去勢雄1頭）に非標識モネンシンを4週間混餌投与（50 mg/kg体重/日）し、投与開始14日後に<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセル2個を経口投与（50 mg/頭）した。

投与した放射活性の101.96%が標識カプセル投与後9日以内に糞中に回収され、尿中には放射活性は検出されなかった。（参照2）

子羊（肥育仕上げ期、3頭/群）に<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセルを3、5又は7日間投与（16.5 ppm相当量）した。

最終投与12時間後において肝臓中に0.20～0.35 mg/kgの放射活性が検出されたが、腎臓、脂肪及び筋肉中の濃度は、0.027 mg/kg未満であつた。糞中が主要な排泄経路であつた。（参照2）

#### （6）薬物動態試験（豚）

豚（去勢雄、1頭、体重54.5 kg）を非標識モネンシン含有飼料（50 mg/kg）で2週間馴化し、その後<sup>14</sup>C標識モネンシン含有カプセル（5.23 mg（0.1 mg/kg体重に相当））を投与した。標識モネンシン投与後13日間、尿及び糞を採取した。

回収された放射活性は投与量の54.87%で、糞中53.89%及び尿中0.98%であつた。排泄は迅速で、糞中の<sup>14</sup>Cの92%が投与後3日で回収された。本試験における放射活性の非定量的な回収の理由は不明であつた。（参照2）

豚（去勢雄、1頭、体重 50.5 kg）をモネンシンナトリウム含有飼料（50 mg/kg）で不特定期間馴化し、その後  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン含有カプセル（10.4 mg(0.2 mg/kg 体重に相当)）を投与した。標識モネンシン投与後 10 日間、尿及び糞を毎日採取した。

投与後 10 日間に投与放射活性の 78.14 % が回収され、糞中 75.04 % 及び尿中 3.10 % であった。尿中の  $^{14}\text{C}$  の大部分は、投与後最初の 2.5 日以内に回収され、糞中の  $^{14}\text{C}$  のほとんどは最初の 3.5 日間に検出された。（参照 2）

#### (7) 薬物動態試験（羊、山羊及び豚）

羊、山羊及び豚のデータも利用可能である。モネンシンは大部分が糞中に速やかに排泄され、代謝プロファイルは全ての動物種において質的に類似している。全ての動物種において数種類の代謝物が同定されたが、いずれも総残留の 10 % 未満であった。（参照 4）

#### (8) 薬物動態試験（鶏及び七面鳥）

鶏（白色レグホン種、雄 10 羽、雌 2 羽）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンをゼラチンカプセルで単回経口投与（2.6～100 mg/羽）した。

投与した  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンの 11～31 % が吸収された。主な排泄経路は糞中で、尿及び呼気中への排泄は少なかった。（参照 2）

鶏（6羽）に  $^3\text{H}$  標識モネンシンナトリウムを 2 日間混餌投与（121 ppm）した。

放射活性の 52～73 % が回収され、このうち 97 % が糞中であつた。放射活性の回収率が低かつた理由は不明であつた。（参照 2）

鶏（肉用鶏、雄）に非標識モネンシンナトリウムを 15 日間混餌投与（110 ppm）し、続いて  $^{14}\text{C}$  標識モネンシン（7.4 mg）含有カプセルを単回投与した。

放射活性の 75 % が投与後 3 日以内に排泄物中に回収され、6 日以内では 90 % であり、12 日以内では 100 % が回収された。（参照 2）

鶏（レグホン種、3羽）にモネンシンナトリウムを 35 日間混餌投与（120 ppm）し、15 日後に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンナトリウムをカプセルで単回投与（120 ppm 相当量）した。

糞中に回収された放射活性は、標識カプセル投与後 3 日以内に 75 % 以上が、試験終了までに合計 85～101 % が回収された。（参照 2）

放射標識モネンシンは、鶏において速やかに排泄され、投与量の約 75 %

が投与後 3 日以内に排泄物中に消失した。

静脈内投与後の  $T_{1/2}$  は 2.11~5.55 時間と算出された。強制経口投与後の生物学的利用率は約 65 % で、血清タンパク結合率は約 23 % であった。(参照 4)

七面鳥では、吸収は鶏と同様であり、 $T_{1/2}$  は 1.4~1.6 時間と報告されている。(参照 4)

#### (9) 代謝試験

モネンシンは肝臓で代謝され、ラット、イヌ、牛、馬、豚、羊、鶏及び七面鳥の肝臓、胆汁及び糞中において 50 以上の代謝物が検出される。多くの動物種 (ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥) では未変化体として排泄されるのは 10 % 未満であるが、子牛における試験では、糞中  $^{14}C$  の 50~68 % が未変化体であったことが示された。

このモネンシンの代謝の違いは動物種により吸収が異なる結果である可能性がある。HPLC 分析による基質の消失率の測定により推定されるモネンシンの肝ミクロソームを用いた総代謝量は、牛において最高で、ラット、豚及び鶏において中程度で、馬において最低であった。代謝物のパターンは、実験動物と非実験動物とで量的には異なるが質的には類似している。代謝プロファイル上、単一で優位を占める代謝物は存在しない。(参照 2)

モネンシンの代謝物は主にメトキシ基の *O*-脱メチル化及び/又はイオノフォア骨格のいくつかの位置の水酸化体を生じる。これまでのところ、モネンシンの骨格分解や抱合は確認されていない。活性を調べるために十分な量のモネンシンの代謝物を得るのは困難であるが、モネンシンの製造の際の副生成物である *O*-脱メチルモネンシンを含むラットの肝ミクロソームにおいて生成される 4 つの代謝物が試験されている。その結果、これらの代謝物の抗菌作用、抗コキシジウム作用、細胞毒性、強心作用及びイオノフォア作用の活性は少なくとも 10~20 倍低く、代謝によりモネンシンの生物学的活性の大部分が除去されることが示された。(参照 2)

フェノバルビタール処置ラットのミクロソームにおけるモネンシンの *O*-脱メチル化は、未処置ラットに比べて強く、NADPH の消費に依存していることから、モネンシンはシトクロム P450 (CYP) の基質であることが示唆された。(参照 2)

CYP3A の化学的誘導物質により処理したラット肝ミクロソームにおいて、モネンシンの *O*-脱メチル化が有意に増加することから、モネンシンの酸化的な代謝は少なくとも部分的に CYP3A により生じると思われる。ラットにおいてモネンシンの代謝は他の CYP3A の基質の存在下で有意に減少すること

から、モネンシンと他の CYP3A の基質との間での競合作用が、いくつかの家畜において発生したモネンシンと他の化学療法物質の同時投与による中毒事故の説明となると推測される。(参照 2)

ヒト肝ミクロソームにおけるモネンシンナトリウムの代謝が馬及びイヌのミクロソームにおける代謝と比較された。多数のドナー（白人、ヒスパニック系及びアフリカ系アメリカ人の男女、15～66 歳）からプールしたヒト肝ミクロソーム試料、プールしたイヌ肝ミクロソーム試料及び 1 頭の馬肝ミクロソーム試料を NADPH の存在下又は非存在下で 0.5、1 及び 10  $\mu\text{g/mL}$  のモネンシン濃度でインキュベートし、LC/MS 分析により 0、5、10、20、40 及び 60 分における代謝プロファイルを調べた。全ての動物種において、モネンシンは一次速度式に従って代謝され、代謝は 60 分までに 93～99% と迅速であった。ヒトにおけるモネンシンの代謝率は、イヌと類似している。(参照 2)

## 2. 残留試験

経口投与されたモネンシンの動態については、多くの動物種において試験されている。

多くの動物種におけるデータはモネンシンが迅速に代謝されることを示している。モネンシン及びモネンシンの代謝物は、通常、総残留物の 10% 未満と少なく、糞、尿、肝臓、胆汁、血漿及び牛乳汁中に認められている。(参照 4)

### (1) 残留試験 (牛)

牛 (5 頭) に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシンを 9.5 日間経口投与 (第一胃フィステル経由のゼラチンカプセル投与、0.9  $\text{mg/kg}$  体重(918～1,125  $\text{mg/頭/日}$ に相当)、2 回/日) し、組織及び乳汁中残留を調べた。 $^{14}\text{C}$  標識モネンシン投与量は、徐放化製剤による 1 日投与量の 3 倍である。搾乳は約 12 時間ごとに 2 回/日行い、最終投与 6 時間後の乳汁及び組織中総放射活性を LSC により調べた。さらに、乳汁、肝臓及び腎臓については未変化体モネンシン A を HPLC で、乳汁及び肝臓については未変化体モネンシン A 及び主要代謝物を LC/MS で分析した。

腎臓、筋肉及び脂肪中の放射活性は、低すぎたため代謝物を同定することができなかった。乳汁中の総残留量は、投与 5 日後に定常状態に達した (平均濃度範囲 43～48  $\mu\text{g/kg}$ )。定常状態時の乳汁中の未変化体濃度は HPLC の定量限界 (5  $\mu\text{g/kg}$ ) 未満であった。乳汁抽出物の質量分析により、モネンシン及び代謝物 M6 (脱メチル化ケト誘導体、脱カルボキシル化物) が同定された。モネンシンは、乳汁中の総放射活性の約 2% を示した。乳汁中の総放射活性の約 26.5% は内因性の脂肪酸に取り込まれていた。

採取された組織のうち、平均総残留が最も高かったのは肝臓(1,280 µg/kg)で、続いて腎臓(70 µg/kg)、脂肪(20 µg/kg)、筋肉(検出限界(20 µg/kg)未満)であった。肝臓及び腎臓中の未変化体の濃度は HPLC の定量限界(25 µg/kg)未満であった。

肝臓抽出物の LC/MS 分析により、モネンシン並びに代謝物 M1(脱メチル化及び水酸化誘導体)、M2(脱メチル化及び水酸化誘導体にさらに E 環の水酸化を伴う。)及び M6 が同定され、それぞれ総放射活性(抽出可能な放射活性の約 75%)の約 6.8、4.5、4.5 及び 18%であった。組織及び乳汁中の大部分の代謝物はモネンシンの極性誘導体で未同定であると報告された。(参照 3)

去勢雄牛及び未経産雌牛に <sup>14</sup>C 標識モネンシンを 0.76~1.4 mg/kg 体重/日及び 0.83 mg/kg 体重/日(300~330 mg/頭)で 5 又は 2 日間ゼラチンカプセルで経口投与した。

投与 12 時間後の総残留量の結果は、上記の本試験で得られたものと質的に同様で、肝臓で最も多く、脂肪で最も少なかった。

TLC/微生物学的分析法により定量された未変化体モネンシンは、肝臓中の総残留量の 3~6%であった。(参照 3)

乳牛(6頭)に 22 日間徐放化カプセル 2 個を投与した。薬物放出速度は、408.5~469.9 mg/日であった。同時に、モネンシンを混餌投与(36 ppm(1,536.8~1,803.7 mg/頭/日に相当:飼料添加物としての 1 日推奨用量の 4~5 倍))した。投与期間中の 0、15 及び 22 日に搾乳し、22 日(最終投与 0 日後)に肝臓及び腎臓を採取した。乳汁及び組織中のモネンシン A を HPLC により測定した。

乳汁中の濃度は、全ての試料で定量限界(5 µg/kg)未満であった。4 頭の肝臓ではモネンシン A が検出され、55.1、69.6、45.8 及び 84.5 µg/kg であった。腎臓中濃度は定量限界(25 µg/kg)未満であった。(参照 3)

泌乳牛(16頭)に最大治療用量のモネンシンを 7 日間経口投与(0.9 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルにより 0.45 mg/kg 体重を約 12 時間間隔で 2 回/日)した。最終投与 6、12 及び 24 時間後に各 4 頭から肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取した。投与前並びに最終投与 6、12 及び 24 時間後の搾乳時に 8 頭から乳汁を採取した。組織及び乳汁中のモネンシン A 濃度を HPLC/MS/MS で調べた。定量限界は、組織中 1 µg/kg、乳汁中 0.25 µg/kg であった。

モネンシン A は組織及び乳汁中にごく低濃度で検出されたのみであった。最高濃度は肝臓でみられ、検出値は 10.46 µg/kg(6 時間後)、6.70 µg/kg(12 時間後)及び 5.43 µg/kg(24 時間後)であった。次いで、脂肪から 5.24 µg/kg

(6時間後)及び1.41 µg/kg (12時間後)が、腎臓から1.03 µg/kg (6時間後、1サンプル)が検出された。投与12時間後の腎臓及び24時間後の脂肪中のモネンシンA濃度は全てのサンプルで定量限界未満であった。筋肉ではいずれの時点においてもモネンシンは検出されなかった。

乳汁中には2回目の搾乳までごく低濃度の未変化体モネンシンが検出され、1回目の搾乳時には0.54 µg/kg～定量限界未満、2回目の搾乳時には0.32 µg/kg～定量限界未満であった。(参照3)

牛(3頭)に<sup>14</sup>C標識モネンシン330 mg含有カプセルを5日間投与し、最終投与12時間後に組織を採取した。

肝臓で、最も高い濃度(0.2～0.4 mg/kg)の放射活性が検出され、筋肉、脂肪、腎臓及び心臓では0.021 mg/kg未満であった。(参照3)

未經産牛及び去勢牛(ヘレフォード種、体重365～464 kg)に<sup>14</sup>C標識モネンシンを2日間混餌投与(試験①、300 mg)及び5日間混餌投与(試験②、150～165 mg/回(33 ppmに相当)、朝夕2回/日)し、最終投与12時間後にと殺した。

試験①では、放射活性の検出限界はモネンシンに換算して0.02～0.05 mg/kgで、筋肉、腎臓、脂肪、心臓、肺、脾臓及び血液には検出されず、肝臓のみに0.59 mg/kgが検出されたが、モネンシンはこのうち2～3%に過ぎないと考えられた。

試験②では、肝臓中の総放射活性は、3頭についてモネンシンに換算して0.214～0.425 mg/kgで、このうちモネンシンは0.005～0.015 mg/kgであった。他の組織では有意な放射活性は測定されなかった。(参照7)

## (2) 残留試験(羊及び山羊)

子羊に放射標識モネンシンを3、5又は7日間混餌投与(16.5 ppm)した。

最終投与12時間後における肝臓中の平均残留放射活性濃度は0.20～0.36 mg eq/kgで、未変化体濃度は0.05 mg/kg未満であった。他の組織中放射活性濃度は、いずれも0.027 mg eq/kg未満であった。(参照4)

子羊に非標識モネンシンを118日間混餌投与(飼料中濃度0、11、22及び33 ppm)し、最終投与0、24及び48時間後における残留を調べた。

残留は最終投与0(0.05～0.1 mg/kg)及び24時間後(定量限界(0.05 mg/kg)未満)の肝臓にのみ検出され、筋肉、脂肪及び腎臓では検出されなかった。(参照4)

山羊に非標識モネンシンを混餌投与(0、22及び33 ppm)し、最終投与0及び5日後における残留を調べた。



残留は投与群の最終投与 0 日後の肝臓にのみ検出され、1 サンプルのみが定量限界 (0.04 mg/kg) 以上であった。最終投与 5 日後のサンプルではモネンシンは検出されなかった。(参照 4)

### (3) 残留試験 (豚)

豚に放射標識モネンシンを混餌投与 (55 ppm) した。

いずれの休薬時点においても肝臓で最高の放射活性濃度が測定された。最終投与 0 日後の肝臓中濃度は雄で 1.67 mg/kg であり、雌で 1.20 mg/kg であった。その他の組織の総放射活性濃度は非常に低かった。(参照 4)

豚に放射標識モネンシンを 2.5 日間経口投与 (50 ppm) した。最終投与 4 時間後では肝臓に最高の総放射活性 (1.0~1.4 mg/kg) が検出された。他の組織の残留濃度は低かった。(参照 4)

豚 (6 頭) に放射標識モネンシンを 5 日間混餌投与 (110 ppm) し、最終投与 6 時間後並びに 3 及び 5 日後に組織を採取した。

最終投与 6 時間後における肝臓中濃度は 2.3 mg/kg で、最終投与 5 日後には 0.44 mg/kg まで減少した。腎臓では最終投与 6 時間後には 0.17 mg/kg で、最終投与 5 日後には 0.05 mg/kg まで減少した。その他の組織の濃度は一様に低く、0.05 mg/kg 未満であった。モネンシンは、いずれの時点の組織でもバイオオートグラフィー (検出限界: 0.025~0.050 mg/kg) 及び HPLC (検出限界: 0.005 mg/kg) による分析では検出されなかった。(参照 4)

豚を用いた非標識モネンシンの混餌投与 (100 ppm) 試験において、バイオオートグラフィー (検出限界: 筋肉 0.05 mg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪 0.025 mg/kg) による測定では、いずれの組織においてもモネンシンは検出されなかった。(参照 4)

### (4) 残留試験 (鶏)

鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に <sup>14</sup>C 標識モネンシンナトリウムを 6 日間混餌投与 (125 ppm) し、最終投与 5 日後までの組織中残留を調べた (表 1)。(参照 5)

表 1 鶏における  $^{14}\text{C}$  標識モネンシナトリウム 6 日間混餌投与後の組織中総残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.94	0.2	0.06	0.29
1	0.47	0.14	0.05	0.17
3	0.27	0.09	0.05	0.23
5	0.14	0.05	0.04	0.17

定量限界：0.025 mg/kg

鶏（肉用鶏）に  $^{14}\text{C}$  標識モネンシナトリウムを 4 日間（雄 2 羽、雌 3 羽）又は 6 日間（雌雄各 3 羽）混餌投与（120 ppm）した。

最終投与 6 時間後、放射活性が肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚中に検出され、最高値は肝臓中（0.5 mg/kg）に検出された。筋肉には放射活性は検出されなかった。（参照 2）

鶏（雄、5 羽/群）にモネンシン製剤を推奨用量で生存期間を通じて混餌投与（120 ppm）し、最終投与 0、1、2 及び 3 日後の組織中濃度を定量的 TLC を用いて調べた。検出限界は、脂肪及びその他の組織（肝臓、腎臓及び筋肉）で、それぞれ 0.01 及び 0.0125 mg/kg であった。

残留濃度は脂肪で最も高く、次に肝臓であった。最終投与 1 日後には、脂肪以外の組織では検出されず、最終投与 2 日後にはいずれの組織からも検出されなかった（表 2）。（参照 5）

表 2 鶏におけるモネンシン製剤の混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
0	0.039	0.014	0.029	0.110
1	<LOD	<LOD	<LOD	0.017
2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
3	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

LOD（検出限界）：脂肪 0.01 mg/kg、その他の組織 0.0125 mg/kg

鶏（316 日齢）にモネンシンを 42 日間混餌投与（80 ppm）し、3 週（15～21 日）後に採取した卵中の残留を調べた。

全ての卵に残留がみられたが、濃度は 0.05 mg/kg 以下（定量限界：0.025 mg/kg）で、この期間中に増加はみられなかった。（参照 5）

鶏（雌 0 日齢）にモネンシンを 40 日間は飼料中濃度 120 ppm で、続く 42 日間は 100 ppm で、最後に、産卵が始まる 140 日齢（20 週）までは 80 ppm で混餌投与した。最終投与の 1 日前から最終投与 6 日後（139～146 日齢）

まで卵を採取した。

最終投与 5 日後までは、ごく少数の卵に限り 0.05 mg/kg 以下の残留が認められた。(参照 5)

鶏（雌雄各 3 羽）にモネンシン製剤を 35 日間混餌投与（125 ppm）し、組織中残留を LC/MS/MS により測定した（検出限界：0.006 mg/kg）。

最終投与 0 日後に最も高い残留濃度を示したのは皮膚/脂肪で、次いで腎臓、肝臓、筋肉の順であった。最終投与 1 日後には、皮膚/脂肪にのみ残留が検出された（表 3）。（参照 6）

表 3 鶏におけるモネンシン製剤の 35 日間混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg) <sup>a</sup>			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.027	0.058	0.010	0.313
1	<LOD <sup>b</sup>	<LOD	<LOD	0.145
2	<LOD	<LOD	<LOD	0.055
4	<LOD	<LOD	<LOD	0.031

a 6 羽（雌雄各 3 羽）の平均値

b LOD（検出限界）：0.006 mg/kg

#### （5）残留試験（七面鳥）

七面鳥にモネンシン製剤を 84 日間混餌投与（100 ppm）し、組織中残留を LC/MS/MS により測定した（検出限界：0.006 mg/kg）。

結果を表 4 に示した。

七面鳥の組織中残留濃度は、鶏より低かったが、皮膚/脂肪は例外であり、その異常な値のために結論を出すことはできなかった。（参照 6）

表 4 七面鳥におけるモネンシン製剤の 84 日間混餌投与後の組織中残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg) <sup>a</sup>			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.003	0.008	<0.008	0.186
1	<LOD <sup>b</sup>	<LOD	0.009	0.670
2	<LOD	<LOD	<LOD	0.064
4	<LOD	<LOD	<LOD	0.136

a 6 羽（雌雄各 3 羽）の平均値

b LOD（検出限界）：0.006 mg/kg

七面鳥に <sup>14</sup>C 標識モネンシンナトリウムを 5 日間混餌投与（110 ppm）し、最終投与 6 時間後（実質上の休薬 0 日）の組織中残留を調べた。

肝臓、腎臓及び筋肉中の残留濃度は上記の鶏の場合、表 1 と同様であったが、脂肪及び皮膚/脂肪中の濃度は鶏よりかなり低かった。休薬期間に沿った残留物全体に関する動態データは得られていない（表 5）。（参照 5）

表 5 七面鳥における  $^{14}\text{C}$  標識モネンシナトリウム 5 日間混餌投与後の組織中総残留濃度

最終投与後 日数	残留濃度(mg/kg)			
	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪
0	0.91	0.16	<0.025*	0.09

\*検出限界値

#### (6) 残留試験 (うずら)

うずらにモネンシンを 8 週間混餌投与 (80 ppm) し、最終投与後休薬期間なしでの残留を薄層バイオオートグラフィー (定量限界: 0.04 mg/kg) により調べた。

モネンシンはいずれの肝臓サンプルからも検出されなかった。(参照 4)

#### (7) 残留マーカールについて

EMEA は、残留試験の結果からモネンシン A が残留マーカールとして最適であるとしている。放射標識物質を用いた試験で測定された総残留量に対する残留マーカールの比率は、肝臓で約 6.8 %であった。残留マーカールの濃度が低過ぎるため正確な比率を決定することはできないが、全ての組織で一様に 5 %というような低い比率であると考えられた。乳汁中の比率は 2.7 %であった。(参照 3)

### 3. 遺伝毒性試験

モネンシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 6 及び 7 に示した。(参照 2、5、6、7)

表 6 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	結晶モネンシンナトリウム 312.5~5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> G46, TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98, D3052, C3076 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2uvrA	モネンシン A ナトリウム及び B ナトリウム ; 0.1~1,000 µg/mL(±S9)	陰性
	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA100, TA102	モネンシンナトリウム : 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/プレート(±S9)	陰性 <sup>1)</sup>
DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17, M-45	—	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y TK <sup>+/+</sup>	モネンシンナトリウム : 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 66.6 µg/mL(3時間)(±S9) 0.002, 0.006, 0.019, 0.06, 0.17, 0.5 µg/mL(24時間)(±S9)	陰性 <sup>2)</sup>
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来(CHO)細胞 (WBL)	結晶モネンシンナトリウム ; 25, 50, 100 µg/mL(4時間) (-S9) 50, 80, 100 µg/mL(4時間) (+S9) 5, 10, 25 µg/mL(19時間) (-S9)	陰性 <sup>3)</sup>
	ヒトリンパ球培養細胞	モネンシンナトリウム : 2.69, 5.39, 10.78, 21.56, 43.13, 86.25, 172.5, 345 µg/mL(±S9) 0.04, 0.12, 0.37, 1.11, 3.33, 10 µg/mL(±S9)	陰性 <sup>4)</sup>

1) >125µg/プレートにおいて、沈殿が観察された。

2) 24 時間処理の高用量 3 群及び 3 時間処理の高用量 2 群では毒性が観察された。

3) 低用量(-S9)並びに中間及び高用量(+S9)の 4 時間で倍数体増加。19 時間(-S9)では倍数体増加なし。

4) 高用量では毒性及び沈殿が観察された。

表 7 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	ICRマウス(雌雄各5匹/群)	結晶モネンシンナトリウム 181.3、362.5、725.0 mg/kg、 2日間強制経口投与	陰性
	マウス	モネンシンナトリウム： 5.625、11.25、22.5 mg/kg 体重、2日間経口投与	陰性
	マウス	モネンシンナトリウム： 500、1,000、2,000 mg/kg 体重(限界用量)単回経口 投与 62.5、125、250 mg/kg体 重、3日間経口投与	陰性 <sup>5)</sup>

5) 被験物質の純度は少なくとも95%以上であることが保証されていたが、2,000 mg/kg 体重の用量については、急性毒性試験のデータと不一致であった。

各種遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったが、*in vitro* のチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験では、S9 非存在下の低用量並びに S9 存在下の中間及び高用量の 4 時間培養において倍数体を有する細胞が増加した。S9 非存在下では、培養時間を 19 時間に延長すると倍数体はみられなかった。倍数体は核内倍加の誘導を示すものであると考えられ、通常、染色体の倍数性はがんの発生に関連していないとされている。いずれの処理条件においても、染色体異常の増加は示されなかった。(参照 3、6)

以上より、モネンシンは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

各種動物におけるモネンシンナトリウムの急性毒性試験結果を表 8 に示した。(参照 2、3、5、7)

表 8 各種動物におけるモネンシンナトリウムの急性毒性試験結果

動物種	モネンシンの形態	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)
マウス (ICR)	結晶	経口	雄 368.0 (299.2~452.6) 雌 330.0 (279.7~389.4)
			雄 350.0 (285.7~428.8)
	菌糸体	経口	雄 302.0 (221.6~411.7) 雌 230.1 (176.9~299.2)
		経口	雄 70 雌 96
ラット (Wistar)	結晶	経口	雄 318.0 (265.9~380.3) 雌 238.0 (159.9~289.2)
	菌糸体	経口	雄 290.4 (237.7~354.6) 雌 205.1 (171.5~245.2)
		経口	雄 40 雌 22、24
ウサギ (NZ albino)	結晶	経口	雌雄 42
アカゲザル	菌糸体	経口	雄 >160 雌 >160
イヌ	精製物	経口	雄 >20 雌 >10
牛	—	経口	22~80
羊	—	経口	約 12
山羊	—	経口	26.4
豚	—	経口	17~50
馬	結晶	経口	2~3
	菌糸体		1.38
鶏	—	経口	130~250
七面鳥	—	経口	346~416

感受性は、種間で大きく異なるが、試験に供した全ての動物における毒性徴候は類似しており、死亡、食欲不振、自発運動の低下、骨格筋の筋力低下、歩行失調、下痢及び体重増加抑制であった。総じて、雌は雄より感受性が高かった。毒性影響にモネンシンの形態（結晶又は菌糸体）による有意な違いはみられなかった。

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1、5~6週齢、雌雄各15匹/群）に菌糸体モネンシンナトリウムを3か月間混餌投与（0、5.6、11.2、22.5及び45 mg/kg 体重/日）した。体重及び臓器重量の測定並びに血液学、血液生化学及び病理組織学的検

査を実施した。

用量依存的な体重増加抑制が全投与群にみられた。試験終了時における体重増加の抑制率は、5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄のそれぞれ 27. 及び 21 % から、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の 99 % までの範囲であった。平均体重も、5.6 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 5 及び 8 % から、45 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でそれぞれ 29 及び 35 % まで低下した。5.6 mg/kg 体重/日投与群の雄の体重及び体重増加量の低下を除き、全ての変化は統計学的に有意であった。

雌雄の肝臓、腎臓（副腎を含む）及び心臓の重量、雌の脾臓及び卵巣の重量並びに雄の精巣重量が 11.2 mg/kg 体重/日以上投与群において有意に低下したが、この低下は体重の用量依存的な低下によるものと考えられた。

WBC の低下が全投与群の雌及び 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられた。RBC、Hb 及び Ht の低下が 45 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 22.5 mg/kg 体重/日投与群の多数例でみられた。WBC 及びリンパ球百分率の低下並びに好中球百分率の増加が 11.2 mg/kg 体重/日投与群の雄にみられた。

血清 CPK の上昇が 22.5 及び 45 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 45 mg/kg 体重/日投与群の雌で明らかであった。血液学的検査値の変化は、血液生化学的検査値の変化とともに重度な成長への影響に伴う二次的なものと考えられた。

心筋線維の軽度のび慢性空胞化が 45 mg/kg 体重/日投与群の雄 8 例及び雌 2 例並びに 5.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例にみられた。

全投与群で体重増加に影響がみられたために、本試験における NOAEL は設定できなかった。（参照 2、3、5）

## (2) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 15 匹/群）に菌糸体モネンシンナトリウムを 90 日間混餌投与（飼料中濃度 50、150 及び 500 ppm(3~5、5~15 及び 39~47 mg/kg 体重/日に相当)) した。

用量依存的な体重増加抑制がみられ、中用量以上投与群で統計的に有意であった。雌では雄より影響が重篤であった。

高用量投与群で摂餌量及び食餌効率の両方が低下した。高用量投与群の死亡率は雌が 80 % であり、雄が 40 % であった。

血液学的検査により、高用量投与群の雄で Ht 及び WBC が減少した（雌は生存数が少なかったため統計学的に有効な解析ができなかった。）。

血液生化学的検査では有意な変化はみられなかった。臓器比重量の変化は顕著ではなく、おそらく全般的な成長の低下に関係すると思われた。

病理組織学的検査では、高用量投与群のみに被験物質に関連した有意な異常がみられた。骨格筋の筋炎、び漫性の変性及び組織球の浸潤を伴う心筋の変化がみられ、横隔膜筋線維の変性がみられた場合もあった。



体重増加への影響に基づき、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 5、7)

ラット (Wistar 系、雌雄各 15 匹) に各種形態 (結晶又は 2 重ドラム乾燥、共沸蒸留若しくは気流乾燥した菌糸体) のモネンシンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、2.5、10 及び 20 mg/kg 体重/日) した。

2 重ドラム乾燥菌糸体及び共沸蒸留菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 4 例、気流乾燥菌糸体 20 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び共沸蒸留菌糸体 10 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡した。死亡原因は特定できなかったが、投与との関連性は排除できなかった。

体重増加抑制が 10 mg/kg 体重/日以上投与群の全例及び菌糸体 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に観察された。

摂餌量は、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群において菌糸体を投与した雌の方が結晶を投与した雌より少なかったが、体重増加量は同程度であった。10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雄では、菌糸体投与群の方が結晶投与群より摂餌量及び体重増加量が少なかった。

血液学/血液生化学的検査及び臓器重量にみられた変化は、成長に対する影響の二次的なものであると考えられた。

病理組織学的検査により、限局性間質性心筋炎及び心筋変性が確認されたが、対照群との間に発生率の差はなく、モネンシンの形態による差もなかった。横隔膜及び骨格筋の限局性の変性及び間質性筋炎が 20 mg/kg 体重/日投与群の雌に高率で生じたが、重症度は低かった。

最低用量の 2.5 mg/kg 体重/日投与群でみられた体重増加抑制により、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

ラット (Wistar 系、4~6 週齢) を用いてモネンシンの結晶と菌糸体の毒性影響の違いを比較した。対照群の雌雄各 25 匹には対照飼料を給餌し、投与群の雌雄各 15 匹には結晶又は菌糸体モネンシンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (50、200 及び 400 ppm (2.5、10 及び 20 mg/kg 体重/日に相当)) した。健康状態及び行動の観察、体重及び臓器重量の測定、血液学/血液生化学的検査、並びに肉眼的及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中の死亡は、対照群の雄 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 3 例 (結晶投与の 1 例及び菌糸体投与の 2 例) であった。

重度の体重増加抑制が両形態のモネンシン 10 mg/kg 体重/日以上投与群に観察された。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に試験開始 2 週間で軽度で一過性の体重増加抑制が観察された。10 mg/kg 体重/日以上投与群において、臓器重量の減少が観察されたが、これは体重増加抑制の結果と考えられた。

血液学的検査では、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC が減少したこと以外、全例で正常であった。

血液生化学的検査の結果、両形態の 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、T.Bil 及び ALP が増加し、Glu 及び Cre が低下した。10 mg/kg 体重/日投与群の雌にも同様の変化が観察された。全投与群の雌で ALT の低下がみられた。

病理組織学的検査において、両形態の全投与群で、特に雄で、変性、壊死及び単核球の浸潤を伴った心筋線維の散在性の病巣の発生が認められたが、これは有害影響ではなく、対照群と同程度に発生していると結論された。

2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌において、軽度で一過性の体重増加抑制がみられ、その上の 10 mg/kg 体重/日投与群では重度で非一過性となったため、本試験の NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

ラット (Wistar 系、3 週齢、雌雄各 10 匹/群) に精製モノニンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、50、100、200 及び 400 ppm(雄 0、2.62、5.1、11.4 及び 26.1 mg/kg 体重/日、雌 0、3.78、8.08、20.68 及び 33.92 mg/kg 体重/日に相当)) した。

400 ppm 投与群の雄 1 例が死亡し、200 及び 400 ppm 投与群では体重増加量及び食餌効率が有意に低下した。

血液生化学的検査では、200 及び 400 ppm 投与群の雌に Glu の軽度低下、400 ppm 投与群の雌に ALT の増加傾向が観察された。臓器比重量は、200 及び 400 ppm 投与群の心臓、腎臓等で有意に増加した。

各投与群ともに剖検及び病理組織学的検査では投与に関連すると思われる影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、雄 5.1 mg/kg 体重/日、雌 8.08mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 7)

ラット (Wistar 系、4~6 週齢、雌雄各 15 匹) に菌糸体モノニンナトリウムを 3 か月間混餌投与 (0、25、50、80 及び 125 ppm(雄 0、0.89~2.45、1.83~4.63、3.02~7.71 及び 4.54~12.05 mg/kg 体重/日、雌 0、1.30~2.55、2.75~5.83、4.04~12.83 及び 10.17~20.21 mg/kg 体重/日に相当)) した。身体的及び行動の変化の観察、成長、摂餌量及び臓器重量の測定、血液学的及び血液生化学的検査、並びに病理組織学的検査を実施した。

全例が試験期間を通じて生存し、外観及び行動は正常であった。

平均体重の用量依存的な一過性の減少が 50、80 及び 125 ppm 投与群の雌に観察され、これらの動物では、試験の最初の 2 週間に体重増加抑制がみられた。125 ppm 投与群の雄においても最初の 2 週間に体重増加抑制がみられた。125 ppm 投与群の全例並びに 50 及び 80 ppm 投与群の雌の摂餌量は試験の最初の 1 週間に減少し、80 ppm 投与群の雌では投与開始 2 及び 3 週間後にも摂餌量が減少した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に関連する変化はみられなかった。対照群及び投与群の、特に雄において、心臓及び骨格筋に微少な病

変が観察されたが、その発生率及び重症度には用量依存性はなかった。

体重及び摂餌量への影響から、本試験における NOAEL は 25 ppm と考えられた。正確な投与量は、測定した飼料中モネンシンの濃度の幅が広いいため特定できなかった。(参照 2)

ラット(雌雄各 10 匹/群)にモネンシンナトリウムを 13 週間混餌投与(0、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 体重/日)した。意図した用量に到達させるために混餌濃度を 2 週間毎に調整したが、全ての投与群で意図した用量より約 20 % 少なかった。

病理組織学的検査は、0 及び 5 mg/kg 体重/日投与群のみ実施した。

1.5 mg/kg 体重/日以上投与群で WBC の有意な減少がみられ、雄より雌でより顕著であった。これは循環リンパ球及び単球の減少と関連していた。

その他に投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日(実際の投与量は 0.4 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 6)

### (3) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ(ビーグル種、12~18 か月齢、雌雄各 2 匹/群)に菌糸体モネンシンナトリウムをカプセルで 91 日間経口投与(0、5、15 及び 50 mg/kg 体重/日)した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例が死亡し、15 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が試験開始 2 週間以内にと殺された。これらの動物では、筋線維の変性、マクロファージの浸潤及び内臓のうっ血を伴った心筋障害が認められた。

15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の被験動物は、頻繁に嘔吐し、体重低下、筋力低下、運動失調、不整脈、痙攣及び散瞳を示した。

15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で血清 LDH 及び ALT が一過性に上昇した以外は血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査では全例が正常であった。

病理学的検査では、試験終了時点で 15 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌において、筋線維のび慢性変性や組織球の浸潤等の横紋筋の変化がみられた。

全投与群で体重の軽度の低下が観察されたが、その他の影響はみられなかった。

毒性影響が最低用量の 5 mg/kg 体重/日でみられたため、本試験の NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

イヌ(雑種、年齢不明、雌雄各 2 匹/群)にモネンシンナトリウムを 90 日間経口投与(0、2.5、5、11 及び 25 mg/kg 体重/日、カプセル)した。

11 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例が

投与により死亡した。

25 mg/kg 体重/日投与群の雌に歩行失調、振戦、筋制御の消失及び瞬膜の軽度の弛緩が生じたため、5日以降は投与を中止した。

11 mg/kg 体重/日以下投与群の生残した雌雄には毒性徴候はみられなかった。11 mg/kg 体重/日投与群の血清 ALT の一過性の上昇を除き、全例の血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、臓器重量並びに剖検所見は正常であった。

本試験における NOAEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

イヌ (雌雄各 4 匹/群) にモネンシンナトリウムを 13 週間混餌投与 (0、83、167 及び 250 ppm) した。250 ppm 投与群は、最初の 5 日間は 400 ppm の混餌投与を行ったが、毒性がみられたため投与量を減じた。この群の全ての動物が死亡又は一般状態の悪化により、試験終了前に剖検に供された。また、18 (雄) 及び 16 (雌) ppm の混餌投与による追加試験を実施した。

250 ppm 投与群では活動低下及び運動失調がみられた。167 ppm 投与群の雌 1 例で投与 11 日後に活動低下がみられ、投与 18 日後まで投与を中止した結果、十分に回復した。83 ppm 投与群では一般状態に投与に関連した影響はみられなかった。摂餌量及び体重は全ての群で試験期間を通じて同様であった。血液学的及び血液生化学的検査では投与群の間でわずかな差が観察されたが、投与に関連したものとは考えられなかった。ECG には群間で差はなかった。

250 ppm 投与群を除く全ての動物で剖検及び選択された臓器の重量測定が行われたが、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査は、0 及び 83 ppm 投与群並びに 250 ppm 投与群の死亡例について実施された。これら全ての群において、筋変性の所見がみられたため、さらに低い用量の群を追加した。この群の筋肉組織の病理組織学的検査では筋変性の所見はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最低用量である 83ppm (雄 0.6 mg/kg 体重/日、雌 0.5 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 6)

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、雌雄各 60 匹/対照群、雌雄各 45 匹/投与群) に結晶モネンシンナトリウムを 1 年間混餌投与 (0、2.5、12.5 及び 25 ppm) した。

1 年間に死亡又はと殺したものと 1 年後無作為に抽出して剖検したものの合計を、対照群は雌雄各 25 匹、投与群は雌雄各 20 匹とし各種検査を行った。

生存率、体重増加量、摂餌量及び一般状態に投与による影響は認められなかった。

と殺例の血液学及び血液生化学的検査では、投与による影響は認められず、

臓器重量では、腎臓及び副腎重量の増加が一部にみられたが用量相関性はなかった。

死亡例及びと殺例の病理組織学的検査では、病変の種類及び発生頻度とも対照群と差はなく、最高用量の飼料中濃度 25 ppm まで、投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である飼料中濃度 25ppm と考えられた。(参照 7)

## (2) 52 週間慢性毒性試験 (ラット②)

ラット(雌雄各 20 匹/群)にモネンシンナトリウムを 52 週間混餌投与(0、0.46、1.36 及び 4.59 mg/kg 体重/日)した。

4.59 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が投与 47 週後に一般状態の悪化により死亡したが、剖検及び病理組織学的検査において原因は特定できなかった。

13 週間の試験とは異なり、血液学的検査に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的試験では、投与 52 週後において、1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 4.59 mg/kg 体重/日投与群の雄に ALP の有意な上昇がみられた。また、投与 52 週後に全ての投与群の雌雄で Glu が低下したが、投与による影響とはみなされなかった。1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で CPK の有意な低下がみられたが、用量相関性はなく、雌では認められなかった。

臓器重量及び剖検所見に群間で差はみられなかった。

肝細胞の空胞化が 1.36 mg/kg 体重/日以上投与群の半数以上の雄及びほとんどの雌にみられたが、0 及び 0.46 mg/kg 体重/日投与群ではみられなかった。この空胞化は形態学的特徴が通常の空胞化した肝細胞とは異なっていた。

1.36 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた肝細胞の空胞化については、NOAEL が得られているが、これが前腫瘍性変化を示すものであるかを確認するためには更なる検討が必要であるとされ、追加の病理組織学的検査の成績が提出された。この追加の情報から、肝細胞でみられた変化は、モネンシンのリポ蛋白代謝への影響と関連し、リポ蛋白の蓄積を示しているものと考えられた。

高用量投与群よりも低用量投与群についてより詳細に病理組織学的検査を行うという標準的でない手法がとられたものの、主要な標的臓器は全ての投与群で検査されていることから、本試験における NOAEL は、モネンシンナトリウムとして 0.46 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6)

## (3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ(ビーグル種、5~6 か月齢、雌雄各 4 匹/群)に菌糸体モネンシンナトリウムを 1 年間経口投与(0、1.25、2.5、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日、1 日の半量を朝夕 2 回、カプセル投与)した。摂餌量のデータは報告されなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の 4 例が活動性低下、筋力低下（特に脚部及び頸部）、歩行異常（stilted gait）、起立困難及び食欲不振を示したが、2～3 日以内に回復した。

2.5、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に体重増加抑制がみられ、7.5 mg/kg 体重/日投与群については 10 %を超えていたが、週間平均体重に統計学的に有意な減少はみられなかった。

臓器重量は投与により変化せず、投与に起因する病理学的変化はみられなかった。

5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群で投与開始 2 週間に ALT 及び CPK の上昇が観察され、数例は試験期間を通じて両酵素活性が断続的に上昇した。

5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で TP が投与 45 週後に低下し、5 及び 7.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の血清 Ca が投与 45 及び 52 週後に増加し、これらは投与に関連したものである可能性があると考えられた。

眼科学的検査、血液学的検査、尿検査及び ECG の結果には、投与に直接関連する変化は観察されなかった。

2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2）

#### （4）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（B6C3F1、5～6 週齢、雌雄各 60 匹/群）に菌糸体モネンシンを 2 年間混餌投与（0、10、25、75 及び 150 ppm（雄 0、1.2、3.1、10.2 及び 22.6 mg/kg 体重/日、雌 0、1.4、3.5、11.7 及び 25.6 mg/kg 体重/日に相当））した。

投与に関連した死亡並びに一般状態及び行動の変化は認められなかった。

25 ppm 以上投与群で、体重及び体重増加量が統計学的に有意に減少した。体重増加抑制のため、複数の臓器重量に及ぼすモネンシンの影響について結論を導くことはできなかった。

25 ppm 以上の投与群の雄では、WBC の統計学的に有意で用量依存的な減少がみられた。

150 ppm 投与群で BUN、Cre、TBil、ALT 及び CPK のごくわずかな増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、発がん性は認められなかった。

体重及び WBC への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 10 ppm（1.2 mg/kg 体重/日に相当）と考えられた。（参照 2）

#### （5）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

ラット（Wistar 系、5～6 週齢、雌雄各 80 匹/群）に結晶モネンシンナトリウムを 2 年間混餌投与（25、56 及び 125 ppm（雄 1.14、2.57 及び 5.91 mg/kg 体重/日、雌 1.46、3.43 及び 8.68 mg/kg 体重/日に相当））し、対照群（雌雄

各 120 匹) には標準飼料を与えた。

生存率には、投与による影響はみられなかった。

体重及び体重増加量は 125 ppm 投与群で有意に低下し、56 ppm 投与群では試験開始から最初の 4 か月間で一過性に低下した。56 及び 125 ppm 投与群では食餌効率が低下し、125 ppm 投与群では平均摂餌量が最初の 5 か月間に減少した。

投与による一般状態への影響は観察されず、投与開始 6、12、18 及び 24 か月後の血液学的及び血液生化学的検査では投与による違いは観察されなかった。投与開始 12 か月後の尿検査の結果は正常であり、臓器の絶対及び比重量には投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、対照群及び投与群に骨格筋及び心筋の変性がみられたが、投与した動物に多くみられるというような傾向はなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍が対照群及び投与群に観察されたが、投与と腫瘍の種類及び重症度の間に関連はみられなかった。発がん性は認められなかった。

体重への影響により、本試験における NOAEL は飼料中濃度 25 ppm (1.14 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 2)

#### (6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット②)

モネンシンに子宮内暴露されたラット (Wistar 系、雌雄各 100 匹/群) に菌糸体モネンシンナトリウムをさらに 2 年間混餌投与 (飼料中濃度 0、33、50 及び 80 ppm (雄 0、1.40、2.18 及び 3.60 mg/kg 体重/日、雌 0、1.72、2.86 及び 5.02 mg/kg 体重/日に相当)) した。

生存率は、雌雄ともに投与により用量依存的に増加した。80 ppm 投与群の雌雄全例及び 50 ppm 投与群の雌において、一過性の体重減少が試験期間の初期に観察された。また、体重増加量の有意な低下が 33 及び 80 ppm 投与群の雄で最初の 1 週間に、80 ppm 投与群の雌では最初の 2 週間にみられた。最高用量の 80 ppm 投与群の雌では、摂餌量が統計学的に有意に増加した。

上記の結晶モネンシンを用いた試験と同様に、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに臓器重量には、投与に関連付けられるような違いは観察されず、また、一般状態に毒性徴候はみられなかった。

筋肉及び心臓の組織に非腫瘍性病変が観察されたが、発生率及び重症度には、投与による影響はみられなかった。同様に、悪性及び良性腫瘍の発生時期及び罹患率には、投与群と対照群の間で違いはみられず、発がん性は認められなかった。

本試験の NOAEL は 33 ppm (1.40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 2)

#### (7) 2年間慢性毒性/発がん併合性試験 (ラット③)

ラット (Wistar 系、雌雄各 95 匹/対照群、雌雄各 60 匹/投与群) に結晶モネンシンナトリウムを 2 年間混餌投与 (0、2.5、12.5 及び 25 ppm) した。

生存率は対照群 34.7 %、投与群 34.4 %で差は認められず、体重の推移、摂餌量に投与による影響はみられなかった。

投与群にみられた病理組織学的変化は対照群にも同様にみられ、腫瘍の発生状況は各群とも類似しており、本系統のラットに通常認められるものであった。

本試験における NOAEL は、最高用量の 25 ppm であると考えられた。(参照 7)

### 7. 生殖発生毒性試験

#### (1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット①)

3 世代にわたってラット (Wistar 系由来、雌雄各 25 匹) に菌糸体モネンシンを混餌投与 (0、33、50 及び 80 ppm(0、1.6、2.5 及び 4 mg/kg 体重/日に相当)) した。

成長期の体重増加抑制が、雄では全投与群の F<sub>0</sub> 世代並びに 50 及び 80 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 動物で、雌では 80 ppm 投与群の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 動物で認められた。また、F<sub>2</sub> 雌動物では 50 ppm 投与群でも体重増加が抑制された。

平均体重の減少が、80 ppm 投与群の F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> 世代並びに 50 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 世代の妊娠及び哺育中の雌でみられた。

受胎率、同腹児数、妊娠期間、親動物及び児動物の生存率、性比等の生殖能については、対照群と投与群の間に統計学的に有意な差は認められなかった。

胚毒性や催奇形性は認められなかった。

雌雄ともに全投与群の全世代において体重増加量が減少したため、親動物及び児動物に対する NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

#### (2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット②)

3 世代のラット (親動物：雌雄各 30 匹/群、F<sub>1</sub>：雌雄各 20 匹/群、F<sub>2</sub>：雌雄各 40 匹/群に結晶モネンシンを混餌投与 (2.5、12.5 及び 25 ppm(0.14~0.2、0.74~0.97 及び 1.43~2.3 mg/kg 体重/日に相当)) した。

最高用量の 25 ppm 投与群まで投与による変化は報告されなかった。催奇形性は認められなかった。

本試験の NOAEL は最高用量の 25 ppm (1.43~2.3 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。(参照 3)

#### (3) 2 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、F<sub>0</sub> 親動物：雄各 30 匹/群、雄 38 又は 39 匹/群) にモネン



シンナトリウムを混餌投与 (0、0.5、2.5、12.5 mg/kg 体重/日) した。

雌の F<sub>0</sub> 親動物は交配前 15 日からと殺後又は離乳後まで投与した。雄の F<sub>0</sub> 親動物は、交配前 29 日から離乳後のと殺まで投与した。各群約半数の雌を妊娠 20 日にと殺して胎児を奇形学的検査に供し、残りは分娩させ産児を離乳まで哺育させた。哺育 22 日に各腹から児を選択し雌雄各 20 匹/群の F<sub>1</sub> 世代とした。出生後 4 日からと殺までの間、親動物と同一の用量で投与を行った。F<sub>1</sub> 親動物は 12 週から 14 週齢までの間に交配し、全ての雌を自然分娩させた。

12.5 mg/kg 体重/日投与群のほとんどの F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雌で消瘦及び円背位が授乳中に観察された。12.5 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物で体重増加の抑制及び摂餌量低下がみられた。出生時の同腹児数及び出生児の体重は対照群に比べ低く、児の体重増加量にも影響がみられた。

2.5 mg/kg 体重/日投与群では体重及び摂餌量へのわずかな影響がみられたが、0.5 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響は認められなかった。いずれの群においても胚/胎児毒性は認められなかった。

以上より、本試験の条件において、モネンシンナトリウムは F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親動物の生殖指標に影響を及ぼさないと結論付けられた。本試験における NOAEL は、0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。なお、実際の用量は、試験の各段階で変動し、交配前の場合では設定より 20% 低く、授乳中には設定の 130% であった。(参照 6)

#### (4) 発生毒性試験 (ラット①)

ラット (Wistar 系、雌、28 日齢、15 匹(対照群)、14 匹(100 ppm 群)、12 匹(300 ppm 群)) にモネンシンを交配前の体重が 185 g に達するまでの期間、妊娠期間及び授乳期間に混餌投与 (0、100 及び 300 ppm (0、5 及び 15 mg/kg 体重/日に相当)) した。

妊娠期間、母動物の体重増加 (妊娠 3 日から 10 日までの体重差及び妊娠 0 日から 18 日までの体重差)、同腹児数、外表奇形の有無、性比及び出生児の体重を調べた。出生児については、毛生、耳介展開、被毛発達、切歯萌出、外耳道の開通、眼瞼開裂、立ち直り反射及び背地走性の完成時期についても調べた。

最高用量 300 ppm 投与群で投与 8 日後に雌の体重が有意に低下し、以降試験期間を通して低下したままであった。雌の受胎率には統計学的に有意差はみられなかった。膈開口せず交配不能であった 300 ppm 投与群の 2 例を除き雌は全て妊娠した。投与群の母動物の妊娠期間中の体重増加量は対照群の母動物と有意差はなかった。妊娠期間、同腹児数及び死産児数も投与による変化はみられなかった。

出生児の体重は 300 ppm 投与群の雌雄で出生後 10 から 21 日まで低下した。100 ppm 投与群の雄の出生児の体重は、出生後 21 日のみ低下した。出

生児に外表奇形は認められなかった。周産期に 100 ppm を投与された雌では、切歯萌出の遅延がみられたが、この影響は 300 ppm 投与群にはみられなかった。その他に投与と関連した影響は観察されなかった。

100 ppm 投与群の雄の出生後 21 日の体重が低下したため、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 2)

#### (5) 発生毒性試験 (ラット②)

(2) の 3 世代生殖毒性試験 (ラット②) の F<sub>1</sub> 親から得られた雌の成熟ラット (Wistar 系、20 匹/群) に同一用量群の雄を交配し発生毒性試験に用いた。結晶モネンシンナトリウムを、親動物の育成期及び妊娠 0~20 日に混餌投与 (0、2.5、12.5 及び 25 ppm) した。

妊娠 0~20 日の摂餌量、体重増加量、飼料効率及び一般状態には各群間に差は認められなかった。母動物は全て生存し、投与による影響は認められず、生殖成績も対照群との間に差はなかった。胎児数も各群間に差がなく全て生存し、性比及び体重も正常であった。

胎児の内臓及び骨格異常は、2.5 及び 12.5 ppm 投与群で水腎が各 6 例、25 ppm 投与群で浮腫 1 例、水腎 7 例及び波状肋骨 1 例がみられたが、ほぼ同様の異常が対照群にもみられ、このラットの背景データの範囲内であった。(参照 7)

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ①)

ウサギ (Dutch Belted 種、15 匹/群) に結晶モネンシンナトリウムを妊娠 6~18 日に強制経口投与 (0.076、0.38 及び 0.76 mg/kg 体重/日) した。対照群 (25 匹) には 5% 溶媒を与えた。妊娠 28 日に全動物をと殺し、母動物の生殖能及び胎児への影響を調べた。

0.76 mg/kg 体重/日投与群の母動物の摂餌量が投与期間中にのみ低下したが、平均体重には影響しなかった。同腹児数、黄体数、着床数、胎児の生存率及び吸収胚数に差はみられなかった。さらに、性比、胎児の生存数及び胎児重量にも群間の差はみられなかった。

胎児の異常は低頻度でみられたが、投与との関連はなかった。

催奇形性は認められなかった。

本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL は、最高用量である 0.76 mg/kg/日体重と考えられた。(参照 2、7)

#### (7) 発生毒性試験 (ウサギ②)

ウサギ (雌 20 匹) にモネンシンナトリウムを妊娠 6~28 日に強制経口投与 (0、0.1、0.3 及び 3 mg/kg 体重/日) し、妊娠 29 日にと殺し、剖検を行った。

3 mg/kg 体重/日投与群の母動物は体重減少、一般状態の悪化を含む毒性影

響を示し、1例が死亡し、1例は一般状態の悪化によりと殺された。約半数の母動物が流産し、その他の母動物では有意な胎児死亡数の増加がみられた。母動物への毒性が高かったことから3 mg/kg 体重/日投与群は発生への影響を検討するには適当でないと結論付けられた。

0.1及び0.3 mg/kg 体重/日以下投与群では、母動物及び胎児に投与による影響はみられなかった。

本試験における母動物及び胎児に対するNOAELは、0.3 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照6)

## 8. その他の試験

### (1) 一般薬理試験

#### ① 心血管系及び呼吸系への影響 (イヌ)

無麻酔及び麻酔下のイヌ(雑種、雄、体重11~23 kg)を用いて、モネンシンナトリウムの静脈内投与(0.00069~1.4 mg/kg 体重)による心血管系及び呼吸系への影響を調べた。正確な投与計画は報告されなかった。

麻酔下のイヌにおいて、モネンシンにより、左心室の収縮性(0.035 mg/kg 体重)、血圧(0.014 mg/kg 体重)、心拍数(0.035 mg/kg 体重)及び左冠状動脈前下行枝(left anterior coronary artery)の血流量(0.0069 mg/kg 体重)が有意に用量依存的な増加を示した。0.035 mg/kg 体重の投与では、心室性期外収縮及び心室頻拍を引き起こした。少なくとも0.14 mg/kg 体重の投与で呼吸数も有意に増加し、1.4 mg/kg 体重を投与された動物の50%が呼吸停止で死亡した。麻酔下のイヌのNOAELは、0.0035 mg/kg 体重と考えられた。(参照2)

無麻酔下のイヌで心血管系への影響の有無を確認するため、イヌ(雑種、2匹)にモネンシンの投与量を増加して静脈内投与した。正確な投与計画は報告されなかった。

心室性期外収縮及び心室頻拍を生じさせるためには0.21 mg/kg 体重以上の投与量が必要で、期外収縮は投与後7日まで時折みられた。最高用量の1.4 mg/kg 体重の投与では、自発運動の亢進、嘔吐、脱糞及び過呼吸もみられた。

無麻酔下のイヌのNOAELは0.0345 mg/kg 体重であったことから、麻酔薬の同時投与はイヌにおけるモネンシンの影響を10倍に増強する可能性を示唆している。(参照2)

急性過剰摂取は、静脈内投与よりも経口暴露で起こりやすいと考えられたため、無麻酔のイヌ(ビーグル種)を用い、静脈内投与で観察されたような心血管系及び呼吸機能への影響が経口暴露でみられるかどうかを調べた。モネンシンナトリウムの強制経口投与(0, 0.138, 0.345, 0.690及び1.38 mg/kg 体重、10%アカシア溶液15 mL、4匹/群(0.690 mg/kg 体重投与群のみ6匹))

による影響を調べ、モネンシンナトリウムの 10 分間隔での静脈内ボース投与（累積投与量 0.0069、0.0138、0.0345、0.069 及び 0.138 mg/kg 体重、雌雄各 3 匹、体重 8.5～15.2 kg）による影響と比較した。

経口投与では、0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が有意に増加したが、心拍数及び血圧は変化しなかった。冠状動脈血流量の上昇は投与後 13～17 分で最大で、30 分までに正常に回復した。静脈内投与では、0.069 及び 0.138 mg/kg 体重投与群で冠状動脈血流量が有意に増加し、0.138 mg/kg 体重投与群で平均血圧が上昇した。心拍数に変化はなかった。冠状動脈血流量を 100 % 増加させるのに必要な投与量を対数線形補間を用いて推定すると、冠状動脈血流量増加に対する影響は静脈内投与は経口投与に比べて約 11 倍の活性を示した。

0.690 及び 1.38 mg/kg 体重投与群における冠状動脈血流量の増加に基づき、経口投与による心臓に対する薬理学的影響の閾値は 0.345 mg/kg 体重と考えられた。モネンシンを単回経口投与されたイヌにおける冠状動脈血流量の一過性の上昇は、血圧及び心拍数への影響がみられないため、投与に関連したものではあるが有害ではないと考えられた。（参照 2）

## ② 心血管系への影響（ネコ）

ネコは他の動物での知見とは対照的に、モネンシン 30 mg/kg 体重の経口投与において、心血管系への影響は示されていない。

マウスやネコなどの実験動物における他の薬理学的影響に関する試験では、10 mg/kg 体重又はそれ以上の経口投与量で、中枢、末梢及び自律神経系又は呼吸及び消化器系に関係する影響は認められなかった。（参照 3）

## ③ 心血管系への影響（豚）

麻酔下の豚（ヨークシャー種及びハンプシャー種、19～27 kg）を用いて心血管系への影響を観察した。正確な投与計画は報告されなかった。

0.035 mg/kg 体重のモネンシンの静脈内投与により、左心室収縮性、心拍数、冠血流量及び心室性期外収縮の増加が引き起こされた。左心室収縮性への影響はイヌほど顕著ではなかったが、心拍数への影響は豚の方が大きかった。

豚における最小作用量（lowest effective dose）は 0.0069 mg/kg 体重であり、平均血圧を有意に増加する投与量であった。この投与量が本試験の最低投与量であるため、豚における静脈内投与の NOAEL は設定できなかった。（参照 2）

## （2）局所刺激性試験

### ① 皮膚刺激性試験（マウス）

マウス（ICR 系、4 週齢、雌雄各 5 匹/群）に、背部皮膚への最大投与可能

量である結晶モネンシナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モネンシナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与した。

死亡例はなく、一般状態においても何ら毒性所見はみられなかった。投与 8 日後の剖検では、投与部位の皮膚に異常はなく、諸臓器にも全く異常がみられなかった。(参照 7)

#### ② 皮膚刺激性試験 (ラット)

ラット (JCL:SD 系、4~5 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、背部皮膚への最大投与可能量である結晶モネンシナトリウム 3,000 mg/kg 体重又は菌糸体モネンシナトリウム 1,000 mg/kg 体重までをアラビアゴム溶液を用いて投与した。

死亡例はなく、一般状態においても何ら毒性所見はみられなかった。体重増加は初期に若干抑制されたが、1 週間後には対照群とほぼ同じとなり、投与 8 日後の剖検では、局所及び諸臓器に全く異常は認められなかった。(参照 7)

#### ③ 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZalbino、雌雄各 3 匹) の露出した皮膚にモネンシン製剤を暴露 (0.2 mg/kg 体重) し、24 時間閉塞した。3 例では投与前に皮膚を擦過し、2 週間観察した。

1 例にのみ紅斑が生じた。

試験期間中に、全例で 50~1,340 g の体重低下がみられた。

この体重低下が皮膚暴露によるもので経口摂取によるものではないことを確認するため、追加の 6 例に暴露部位を舐めるのを防ぐため首にカラーを装着し、同じ手順により再試験を実施した。

皮膚毒性は観察されなかったが、体重低下は再現され、20~370 g の範囲であった。

体重低下が実験手順による外傷によるものでないことを確認するため、極めて高い用量のモネンシン製剤が擦過皮膚に 24 時間投与され、一過性の体重低下が起こることが確認された。(参照 2)

ウサギ (NZalbino、雌雄各 3 匹) の被毛を刈り、擦過した皮膚に菌糸体モネンシナトリウム (濃度 500 ppm、42 mg/kg 体重相当) を塗布して 24 時間閉塞し、2 週間観察した。

投与 4 日後、わずかな紅斑が 1 例に観察された。他の毒性徴候は観察されなかった。(参照 2、5)

#### ④ 皮膚感作性/免疫毒性試験 (マウス)

マウス (CBA/J、雌 4 匹/群) を用いて局所リンパ節試験を行い遅延型接触

感作性を調べた。モネンシン製剤の 10w/v %抽出液（エタノール：水=50:50 抽出）の 0.5、1.0、2.5、5、10、25、50 及び 100 %溶液、陽性対照（25 %  $\alpha$ -hexylcinnamaldehyde）又は溶媒のみを 3 日間耳に適用した。投与終了後無処置で 2 日間経過後に、耳のリンパ節中の細胞の増殖を  $^3\text{H}$  標識 methylthymidine を用いて測定し、刺激指数の算出に用いた。

皮膚反応は観察されず、耳の厚さに有意な変化はみられなかった。5~100 %までの濃度範囲を用いた試験では刺激指数に用量依存的で有意な増加が観察されたが、0.5~10 %の濃度範囲を用いた試験ではみられなかった。この増加は遅延型接触感作性によるものであり、モネンシン製剤は弱感作性であると判断された。（参照 2）

#### ⑤ 皮膚感作性/免疫毒性試験（モルモット）

モルモット（アルビノ、雌雄、12 匹/群）の皮膚に菌糸体モネンシンを 4 時間/日、5 日/週で計 15 回適用（0、220 mg/kg 体重）した。

試験期間中を通して一次刺激性を含む毒性徴候を調べ、各群 6 匹は病理組織学的検査に用いた。残りの各群 6 匹には、無処置で 17 日間経過後に同用量で惹起適用を実施した。

初回適用による皮膚刺激性はみられず、また、惹起適用後に接触感作性は認められなかった。第 12 回目の処置後、対照群 4 例及び処置群 8 例において一過性の流涙及び眼刺激性がみられた。体重及び臓器重量並びに病理学的検査では、全例が正常であった。（参照 2）

#### ⑥ 眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZalbino、6 匹）の片眼にモネンシン製剤（製剤として 53 mg、9.9 %モネンシンナトリウム含有）を投与した。

投与後 1 時間以内に、角膜の透明度低下、軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察された。24 時間以内に、重篤な角膜混濁及び重篤な結膜炎に発展した。角膜の変化は非可逆性のようであった。

追加の 3 例では、投与してから 2 分後に眼を洗浄した。全例に軽微な結膜炎が生じ、1 例には角膜の透明度低下及び軽微な虹彩炎が観察された。眼の刺激性を示す症状は投与後 48~72 時間以内に回復した。（参照 2）

ウサギ（NZalbino、9 匹）の片眼に菌糸体モネンシン（製剤として 59 mg）を投与した。3 例では、投与 2 分後に 300 mL の生理食塩水で洗浄した。

投与 1 時間後、無洗浄眼に軽微な角膜混濁、顕著な虹彩炎及び中程度の結膜炎が観察されたが、5 例では、7 日までに症状が回復した。1 例では 7 日以内に角膜穿孔を伴うぶどう膜腫が観察された。治癒の過程で血管新生が起こり 21 日までに角膜の 50 %に生じた。

洗浄眼は、角膜の透明度低下、中程度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を示した。

刺激性を示す症状は7日までに消失した。(参照2、5)

ウサギ(白色家兎、雌雄各3匹/群、体重2.8~3.2 kg)にモネンシナトリウムを1回点眼(10、50%液及び原末)し、6日間観察した。

10%液はほとんど作用がなく、50%液でも極めて軽度であり、いずれも6~24時間後には完全に回復した。原末は軽度な作用を示したが重篤なものではなく、投与48時間後には回復した。

10及び50%液を5日間毎日1回連続適用すると、10%液は1回適用よりわずかに強い作用を示したがその程度は極めて軽度で、回復も速やかであった。50%液は4回適用後から中程度の作用を示したが、点眼を中止すると2日後にはほとんど正常に戻った。(参照7)

## 9. 微生物学的影響に関する試験

### (1) 臨床分離菌に対するMIC<sup>①</sup>

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成18年9月~平成19年3月)において、ヒト臨床分離株等に対するモネンシンの約 $5 \times 10^6$  CFU/spotにおけるMICが調べられている(表9)。

表9 ヒト腸内細菌に対するモネンシンのMIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度(μg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus sp.</i>	30	2	1~8
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	128	8~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	2	0.5~32
<i>Eubacterium sp.</i>	20	1	0.12~2
<i>Clostridium sp.</i>	30	1	0.5~2
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	≤0.06	≤0.06~1
<i>Prevotella sp.</i>	20	1	0.12~16
<i>Lactobacillus sp.</i>	30	2	1~128
<i>Propionibacterium sp.</i>	30	1	0.5~2

調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されているのは *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の ≤0.06 μg/mL であった。本調査の

結果から MIC<sub>calc</sub><sup>2</sup>は 0.423 µg/mL (0.000423 mg/mL) と算出された。(参照 8)

### (2) 臨床分離菌に対する MIC②

正常なヒトの腸内菌叢を代表する 10 属からの各々 10 分離株を含む 100 種類の細菌株に対するモネンシンの MIC が測定された。全ての株は、健康で投薬されていないヒトの糞便微生物叢に由来するものである。モネンシンの活性に対する接種濃度の影響を調べるため、各株について 10<sup>9</sup> 及び 10<sup>5</sup> CFU/mL の 2 種類の接種濃度を用いて各々の MIC を求めた。各々の細菌に対するモネンシンの活性を表 10 にまとめた。(参照 2)

表 10 正常ヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対するモネンシン活性のまとめ

菌名	MIC 値(µg/mL)							
	高接種濃度(10 <sup>9</sup> CFU/mL)				低接種濃度(10 <sup>5</sup> CFU/mL)			
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均 MIC <sup>a</sup>	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均 MIC <sup>a</sup>	MIC 範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	>128	>128	128	All >128	8	16	10.6	4~16
その他の <i>Bacteroides</i> spp.	>128	>128	128	All >128	8	16	7.5	2~16
<i>Bifidobacterium</i>	128	>128	52	2~>128	2	4	1.9	0.5~4
<i>Clostridium</i>	1	4	1.6	0.5~>128	0.5	0.5	0.5	0.125~4
<i>Enterococcus</i>	8	8	7.5	4~8	8	8	6.5	4~8
<i>E.coli</i>	>128	>128	128	128~>128	>128	>128	128	All>128
<i>Eubacterium</i>	2	4	2.3	1~4	0.5	1	0.7	0.5~1
<i>Fusobacterium</i>	16	128	19.7	0.5~>128	2	16	2	ND
<i>Lactobacillus</i>	8	>128	12.1	2~>128	2	>128	4	0.5~>128
<i>Peptostreptococcus</i>	0.5	2	0.6	0.25~4	0.25	4	0.5	0.125~4

ND, not determined (結果数が<10のため決定せず。)

a >128 µg/mL は幾何平均の計算時 128 µg/mL とした。

### (3) 臨床分離菌に対する MIC③

代表的ヒト腸内細菌 100 株 (10 属から各々 10 株) に対するモネンシンナトリウムの MIC が調べられた (表 11)。(参照 3)

<sup>2</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值



表 11 ヒト腸内細菌に対するモネンシンナトリウムの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	12
<i>Bacteroides</i>	10	8
<i>Bifidobacterium</i>	10	2
<i>Clostridium</i>	10	0.5
<i>Enterococcus</i>	10	8
<i>Escherichia coli</i>	10	> 128
<i>Eubacterium</i>	10	0.5
<i>Fusobacterium</i>	10	2
<i>Lactobacillus</i>	10	1.5
<i>Peptostreptococcus</i>	10	0.25

(4) 糞便結合試験 (ヒト①)

糞便結合がモネンシンの抗菌活性に与える影響を調べるために、モネンシン (0、1、2、5、10、20、50 及び 100 μg/mL) 及び 3 人のそれぞれのドナーから採取した滅菌ヒト糞便 (0、10、20 及び 50 w/v% Mueller Hinton Broth 培地中) を培養した。モネンシン活性は、モネンシンに感受性を有する *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を指標菌として調べた。

糞便サンプルは 3 例とも 50 % の糞便濃度でモネンシンとの最大結合 (> 90 % の結合率) を示した。50 % の糞便濃度が、*in vivo* の状況に最も近い。この結果は、ヒト糞便に対するモネンシンの迅速で広範な結合を示すものであり、希釈していない糞便へのモネンシン残留物の結合は 90 % を超えると推定された (表 12)。(参照 2)

表 12 糞便との反応後のモネンシン利用率の測定

反応時間(h)	培養液のみ(糞便なし)		50 % 糞便(重量比)	
	増殖阻害に必要なモネンシン初期濃度(μg/mL) ("a")	糞便との反応後“利用不可能な”モネンシンの比率 (%)	増殖阻害に必要なモネンシン初期濃度(μg/mL) ("b")	糞便との反応後に“利用不可能な”モネンシンの比率: [(b-a)/b] × 100 (%)
24 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0
4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7
48 時間培養				
0	10	0	100	90.0
1	10	0	100	90.0
2	10	0	100	90.0

4	10	0	100	90.0
6	10	0	120	91.7
8	10	0	120	91.7
12	10	0	120	91.7

#### (5) 糞便結合試験 (ヒト②)

糞便との相互作用を検討する試験が微生物学的分析法及び HPLC/MS の化学的分析法を組み合わせ実施された。

12 時間相互作用させた後、発育阻止分析法 (n=3) 及び化学分析法 (n=5) により測定した利用不可能になったモネンシンの割合は、それぞれ、96.8% 及び 94.3~98.6% であった。このことから、結腸におけるモネンシンの抗菌活性が、糞便成分と接触することにより 90% 以上低下するという上記の①の試験の結論が確認された。(参照 2)

#### (6) 代謝物の微生物学的活性

モネンシンは牛、豚及びラットで迅速に代謝され多数の代謝物に変換される。O-脱メチル化及び水酸化が主要な代謝経路と考えられる。O-脱メチルモネンシンの抗菌活性を *Bacillus subtilis* を用いたバイオオートグラフィー及び *Streptococcus faecalis* を用いた比濁法により測定した。

これらの測定系では、O-脱メチルモネンシンはモネンシンのわずか 5% の活性であった。モネンシンの大部分は代謝されて抗菌活性を有しない代謝物となる。

一方、阻止円計測法 (Zone inhibition assay) により、代謝物 M1 の抗菌活性はモネンシンの活性の 19~26.6% であった。代謝物 M2 及び M6 の MIC 値は、モネンシンより 2 倍段階希釈で 2~3 段階高かったことから、未変化体化合物の活性の 12.5~25% であることが示唆された。(参照 2)

### 10. ヒトに関する知見

ヒトのモネンシン中毒に関する 2 例の症例報告が報告されている。

最初の例では、17 歳の少年が用量不明のモネンシンナトリウムを摂取した。2 例目は、16 歳の少年が約 500 mg のモネンシンを摂取した。

両症例ともに、以前から家畜において過剰摂取の際に生じたものと同様の毒性が観察された。初期症状は、吐き気、食欲不振及び腹部の痛みなどであり、その後、主として下肢の筋力低下及び激痛並びに黒褐色の尿がみられた。血液生化学的検査の結果では、CPK、LDH 及び AST が非常に高い値を示し、Cre 及び K も上昇していた。末梢血液像は、白血球増多症及び赤血球沈降速度の亢進を示した。両症例ともに、モネンシンによる横紋筋融解症が生じて急性腎不全が引き起こされ、1 例では心不全が生じた。2 例ともに摂取後 11 日以内に死亡した。

ヒトにおけるモネンシン過剰摂取の主な標的は骨格筋及び心筋と考えられた。(参照 2)

生産過程での職業的なモネンシン暴露による健康影響も報告されている。調査対象の 30 年間には、眼にモネンシンの飛沫を直接受けた数例で刺激性結膜炎が観察され、1 例では刺激性接触皮膚炎も観察された。従業員 6 人は、モネンシンに対する免疫グロブリン E (IgE) を介するアレルギー反応を示し、一過性のじん麻疹、顔面又は舌の腫脹、そう痒、胸部うっ血、胸部絞扼感等の症状を呈した。これらの症状は、従業員がモネンシンの製造区域から離れることにより解消した。(参照 2)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関等における評価

##### (1) JECFA における評価

###### ① 微生物学的影響について

JECFA では、腸内細菌叢に対するモネンシン残留物の影響に関して、MIC 感受性、糞便結合作用及びモネンシン代謝物の生物学的活性を評価している。

モネンシンはヒトの腸内細菌叢の代表的な細菌のいくつかの属や種に対し微生物学的に活性であり、家畜の内臓、脂肪及び皮膚には低濃度ではあるが残留がみられるため、モネンシン残留物がヒト結腸内に入る可能性がある。

しかしながら、大部分のモネンシン残留物は、ヒトの結腸に入る前に活性が非常に低い代謝物に変換され、さらに、結腸内では相当量が糞便成分と結合する。一方、モネンシンについては、ヒト用医薬品として使用されておらず、また、獣医療及びヒトの医療で通常使用される多くの抗菌性物質との交差耐性を進展させる可能性は低いとしている。

結腸内のモネンシン残留物の大部分は、糞便に結合していること及び生物学的に不活性であることから、生物学的利用可能な濃度は、表 10 に示した代表的ヒト腸内細菌の最低の MIC<sub>50</sub> を下回る。したがって、モネンシン残留物はヒトの腸管の定着障壁<sup>3</sup>を崩壊させる可能性は低いと考えられる。

JECFA ではモネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設定する必要はないと結論している。(参照 2)

###### ② JECFA における ADI の設定について

モネンシンは、経口暴露により骨格筋及び心筋への障害並びに WBC 及び

<sup>3</sup> 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

体重増加量の減少をもたらす。

WBC 及び体重増加量への影響は、同程度の投与量で起こり、筋肉に影響をもたらす投与量より低かった。体重増加量への影響は、マウス、ラット及びイヌの試験を通じて同程度の投与量でみられ一貫性があった。

モネンシンの単回経口投与により、イヌにおける冠血流量の一過性の上昇がみられたが、血圧又は心拍数への影響がみられないため、この影響は投与に起因するが有害なものではないと考えられたとしている。

JECFA では、高用量のモネンシンの筋肉組織に対する影響は重要な有害作用であると判断された。また、明確な機序は不明であるが、低用量での体重増加量の減少は、モネンシンの安全側に立った毒性指標であると判断された。

毒性学的所見に基づき、ラットの2年間の経口投与試験における最も低い NOAEL 1.14 mg/kg 体重/日 (1段階上の用量では体重増加量の減少がみられた。) を ADI 設定のための根拠とした。この NOAEL は、他の動物種における体重増加量への影響に対する NOAEL が同様の値であることから支持されるとしている。

JECFA では、この値に安全係数の 100 を適用し、モネンシンの ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

## (2) EFSA における評価

EFSA では、モネンシンナトリウムについて、コクシジウム症のコントロールのための飼料添加物としての評価が 2004 及び 2005 年に実施されている。

### ① 2004 年の評価

モネンシンナトリウムは、遺伝毒性を示さず、マウス及びラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験で発がん性は認められていない。またラットを用いた生殖毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、生殖及び発生毒性は認められていない。毒性試験から設定された最小の NOAEL は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験に基づいた 1.2 mg/kg 体重/日であったが、イヌの心血管系に対する急性の薬理学的影響により、モネンシンナトリウムの NOAEL として 0.345 mg/kg 体重というより低い値を設定した。

EFSA では、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日の ADI を設定している。(参照 5)

### ② 2005 年の評価

モネンシンナトリウムは、遺伝毒性を示さず、また、発がん性に係る structural alert を有していない。また、ラットを用いた生殖毒性試験及びウサギを用いた発生毒性試験において、生殖及び発生毒性は認められていない。各種毒性試験のうち最小の NOAEL は、ウサギを用いた発生毒性試験に基づ

く 0.3 mg/kg 体重/日であった。

EFSA では、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.003 mg/kg 体重/日の ADI を設定している。(参照 6)

### (3) EMEA における評価

EMEA では、各種試験結果に基づき薬理学的、毒性学的及び微生物学的 ADI を算出している。

イヌを用いた急性経口投与試験における心血管系への影響に基づく NOAEL 0.345 mg/kg 体重に不確実係数 100 を適用して、薬理学的 ADI を 3.45 µg/kg 体重/日と設定している。

毒性試験における最小の NOAEL は、ウサギを用いた発生毒性試験において得られた NOAEL 0.76 mg/kg 体重/日で、これに不確実係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 7.6 µg/kg 体重/日と設定している。

ヒト腸内細菌に対する MIC<sub>50</sub> に関するデータから MIC<sub>50</sub> 幾何平均の 10 % 信頼限界の下限値を算出し、微生物学的 ADI を 14.46 µg/kg 体重/日と算出している。

EMEA では、これらの ADI のうち、消費者の安全性を評価する上で重要な ADI は薬理学的 ADI であると結論付けた。

なお、上記 EFSA における評価結果との調和を図るため、端数処理を行い、EMEA ではモネンシンの ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

## 2. 毒性学的 ADI の設定について

モネンシンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、マウス及びラットを用いた慢性毒性及び発がん性試験において発がん性が認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI の設定が可能であると考えた。

毒性学的 ADI を設定する当たっては、各種毒性試験において最も小さい NOAEL であるウサギの発生毒性試験の NOAEL (0.3 mg/kg 体重/日) を根拠とするのが適当であると考えられた。

したがって、ウサギの発生毒性試験に基づく NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日に種差 10 及び個体差 10 の安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.003 mg/kg 体重/日と設定した。

## 3. 微生物学的影響について

モネンシンの微生物学的影響について、ヒト腸内細菌に対する MIC、モネンシン残留物の糞便結合率及び微生物学的活性について評価した。

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」によるヒト腸内細菌に対する MIC データ等から、モネン

シンは、いくつかの代表的なヒト腸内細菌に対して活性を有することから、定着障壁を崩壊させる可能性は否定できないと考えられた。

しかしながら、モネンシンとヒト糞便との結合試験の結果から、結腸内のモネンシン残留物の大部分（90%以上）は糞便と迅速に結合して生物学的な活性を持たないと考えられた。

さらに、モネンシンは迅速に代謝され、生物学的な活性の低い代謝物に変換されると考えられることから、モネンシン残留物がヒトの腸内細菌叢に影響を及ぼし、腸管の定着障壁を崩壊させる可能性は低いと考えられた。

したがって、モネンシン残留物に対して微生物学的 ADI を設定する必要はないと考えられた。

#### 4. ADI の設定について

以上より、モネンシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

モネンシン 0.003 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 13 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等			
			EFSA (2005)	EFSA (2004)	EMA	JECFA
マウス	皮膚感作性/免疫毒性	結晶 0、5、10、25、50、 100 mg/L 皮膚塗布		50 mg/L で リンパ増殖 (弱皮膚感作性)		
		プレミックス飼料 0.5、1.0、2.5、5、10、 25、50、100 %				5 % 以上で弱 感作性
	3 か月間亜急性 毒性	0、5.6、11.2、22.5、 45 (0、37.5、75、150、 300ppm) 混餌投与		NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 心筋変性	NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 心筋変性	菌糸体 NOAEL 設定 できず 体重増加抑制
2 年間慢性毒性 /発がん性	菌糸体 雄 0、1.2、3.1、10.2、 22.6 雌 0、1.4、3.5、11.7、 25.6 (0、10、25、75、150 ppm) 混餌投与		雄 1.2、雌 1.4 体重増加抑制、 WBC 減少、発がん性 なし	発がん性なし	1.2 体重増加抑制、 WBC 減少、発がん性 なし	
ラット	13 週間亜急性 毒性	0、0.5、1.5、5	0.5(実質投与 量 0.4) WBC の減少			
	3 か月間亜急性 毒性	菌糸体 0、25、50、 80、125 ppm 混餌投与				25 ppm 体重増加抑制、 摂餌量低下
		菌糸体/結晶 0、2.5、10、20 混餌投与				NOAEL 設定 できず 体重増加抑制
		菌糸体/結晶 2/3.5~35 混餌投与			NOAEL 設定 できず 体重増加抑制、 臓器重量低下等	
		3~5、5~15、39~47 混餌投与			3 体重増加抑制	
		結晶 (0、50、100、200、 400 ppm) 混餌投与			5(50ppm) 体重増加抑制	
	52 週間慢性毒 性	0、0.46、1.36、4.59	0.46 ALP 上昇、肝 細胞空胞化			
2 年間慢性毒性 /発がん性	菌糸体 雄 0、1.40、2.18、3.60 雌 0、1.72、2.86、5.02 (0、33、50、80 ppm) 混餌投与		雄 1.40、 雌 1.72 体重増加抑制、 発がん性なし	発がん性 なし	3.60 (最高用 量) 一過性体重増 加抑制、発がん性 なし (子宮内暴露 ラット)	

ラット (続き)	2年間慢性毒性 /発がん性 (続き)	結晶 雄 0, 1.14, 2.57, 5.91 雌 0, 1.46, 3.43, 8.68 (0, 25, 56, 125 ppm) 混餌投与		雄 1.14 雌 1.46 体重増加抑制 発がん性 なし	発がん性 なし	1.14 体重増加抑制、 発がん性 なし	
	3世代生殖毒性	結晶 0.14~0.2, 0.74~ 0.97, 1.43~2.3 (2.5, 12.5, 25 ppm) 混餌投与			1.43 ~ 2.3 (最高用量) 催奇形性なし		
		結晶 0, 0.25, 1.25, 2.5 (0, 2.5, 12.5, 25 ppm) 混餌投与		2.5(最高用量) 胚毒性、胎児 毒性、催奇形 性なし			
		菌糸体 0, 3.3, 5, 8 (0, 33, 50, 80 ppm) 混餌投与		生殖毒性明確 でない 母体毒性 LOEL: 3.3 胚毒性、催奇 形性なし			
		菌糸体 0, 1.6~2.2, 4~8 (0, 33, 50~80 ppm) 混餌投与			生殖毒性; 設 定できず 母体毒性; 1.6~2.2 体重増加抑 制 催奇形性なし		
		菌糸体 0, 1.6, 2.5, 4 (0, 33, 50, 80 ppm) 混餌投与				生殖毒性; 4 催奇形性なし	
	2世代生殖毒性	0, 0.5, 2.5, 12.5	0.5 体重、摂餌量 への影響、胚 毒性、胎児毒 性なし				
	発生毒性	0, 5, 15 (0, 100, 300 ppm) 混餌投与				発生毒性; 設 定できず 催奇形性なし	
ウサギ	発生毒性	0, 0.076, 0.38, 0.76 強制経口投与		母動物毒性/ 催奇形性 0.76(最高用 量)	母動物毒性/ 催奇形性 0.76(最高用 量)	母動物毒性/催 奇形性 0.76(最高用 量)	
	発生毒性	0, 0.1, 0.3, 3	0.3 体重減少、一 般症状悪化、 流産、胎児死 亡				
ネコ	薬理学的試験	~30 経口投与		≥ 30(最高用 量) 麻酔下、影響 なし	≥ 30(最高用 量) 中枢性、末梢 性、自律神経 系、呼吸系、 消化器系に 影響なし		



イヌ	薬理学的試験	0、0.138、0.345、0.69、1.38 経口投与		0.345 冠血流量増加、心拍数/血圧変化なし	0.345 冠血流量増加、心拍数/血圧変化なし	0.345 での冠血流量増加は投与による影響ではない
		0.0069、0.0138、0.0345、0.069、0.138 静脈内投与				0.069 での冠血流量増加
		0.00069~1.4 静脈内投与			麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 冠血流量、心拍数/血圧増加	麻酔下 0.0035 無麻酔下 0.0345 心室収縮能/冠血流量/血圧/心拍数増加
	13週間亜急性毒性	0、16(雌)、18(雄)、83、167、250ppm	雄 0.6、雌 0.5 活動低下、運動失調、筋変性			
	3か月間亜急性毒性	0、2.5、5、11、25 経口投与		5 肝毒性、カプセル投与	結晶；5 死亡、運動失調、筋制御消失、瞬膜弛緩、肝毒性	5 ALT 上昇 カプセル投与
		菌糸体 0、5、15、50 カプセル経口投与				NOAEL 設定できず 体重低下
1年間慢性毒性	菌糸体 0、1.25、2.5、5、7.5 経口投与		2.5 ALT、CPK 上昇、	2.5 体重増加抑制	1.25 体重増加抑制	
豚	薬理学的試験	0.035 静脈内投与				LOEL； 0.0069(麻酔下) 血圧上昇
毒性学的 ADI(mg/kg 体重/日)			ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0.003 安全係数 100	ADI; 0~0.01 安全係数 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料(mg/kg 体重/日)			ウサギ発生毒性試験 NOAEL;0.3	イヌ薬理学的試験 NOAEL;0.345	イヌ薬理学的試験 NOAEL;0.345	ラット慢性毒性試験 NOAEL;1.14
微生物学的 ADI			記載なし	記載なし	14.46µg/kg 体重/日	設定する必要なし
微生物学的 ADI 設定根拠資料					MIC <sub>50</sub> の幾何学的平均値の 10%信頼限界値: 0.9860 µg/mL	

〈別紙 検査値等略称〉

略称	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
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)]
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS(MS)	高速液体クロマトグラフィー/質量分析(/質量分析)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS(MS)	液体クロマトグラフィー/質量分析(/質量分析)
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	半減期
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 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、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. JECFA : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. Prepared by the Seventieth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives(JECFA). World Health Organization, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 61, 2009, Monensin, 93~132.
3. EMEA : COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE MONENSIN(Cattle, including dairy cows) SUMMARY REPORT 2007
4. JECFA : EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD. WHO Technical Report Series.954, 2009, Monensin, 56-71
5. EFSA : Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the request of the Commission on the reevaluation of coccidiostat Elancoban in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC, The EFSA Journal(2004), 42, 1-61
6. EFSA : Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request of the European Commission on the evaluation of coccidiostat COXIDIN (Monensin Sodium), The EFSA Journal(2005), 283, 1-53
7. モネンシンの残留基準の設定に関する資料 日本イーライリリー株式会社 (未公表)
8. 食品安全委員会 : 平成18年度食品安全確保総合調査 ; 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

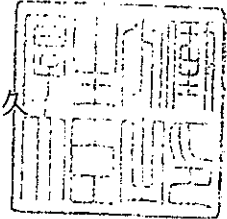




厚生労働省発食安0912第7号  
平成25年9月12日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について、

モリネート

平成25年12月26日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成25年9月12日付け厚生労働省発食安0912第7号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくモリネートに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# モリネート

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：モリネート [ Molinate (ISO) ]

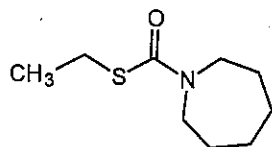
(2) 用途：除草剤

チオカーバメート系の除草剤である。雑草の幼芽部、茎葉部及び根部から吸収されて生長点に移行し、脂肪酸生合成を阻害することにより細胞分裂及び伸長を阻害し、枯死させると考えられている。

(3) 化学名

S-ethyl perhydroazepine-1-carbothioate 又は  
S-ethyl perhydroazepine-1-thiocarboxylate 又は  
S-ethyl azepane-1-carbothioate (IUPAC)  
S-ethyl hexahydro-1*H*-azepine-1-carbothioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NOS
分子量	187.30
水溶解度	961 mg/L (25°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow=2.88 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 8.0%モリネート粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植 水稻	ノビエ マツバイ ホタルイ	植代後～ 移植7日前 又は移植後 ノビエ2葉期まで	砂壤土 ～埴土 (ただし、九州・南四国などの暖地では壤土～埴土)	3～4 kg /10 a	2回 以内	湛水 散布	全域 (北海道を除く) の普通期 栽培地帯
直播 水稻	ノビエ マツバイ	イネ出芽揃～ ノビエの1.5葉期 まで(ただし、収穫90日前まで)	(減水深2 cm/ 日以下)	3 kg /10 a			全域



(2) 8.0%モリネート・1.5%シメトリン・0.80%MCPB 粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ	乾田直播の 入水後7日～ ノビエ3.5葉期まで (ただし収穫90日前まで)	壤土～ 埴土				関東以西
普通移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ウリカワ ホタルイ ミズガヤツリ ヘラオモダカ	移植後15～20日 (ノビエ2.5葉期まで)					北海道
	水田一年生雑草 及び マツバイ ヘラオモダカ ホタルイ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後10～20日 (ノビエ3.5葉期まで)					全域 (北海道を除く) の普通期及び 早期栽培地帯
稚苗移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ウリカワ ホタルイ ミズガヤツリ ヘラオモダカ	移植後15～20日 (ノビエ3.5葉期まで)	砂壤土～ 埴土	3～4 kg/10 a	1回	湛水 散布	関東以西の 普通期 及び 早期栽培地帯
	ヒメホタルイ						関東・東山・ 東海の普通期 及び 早期栽培地帯
	水田一年生雑草 及び マツバイ オモダカ ホタルイ ウリカワ	移植後20～30日 (ノビエ2.5葉期まで) (移植前後の初期除 草剤による土壌処理 との体系で使用)					北海道
	水田一年生雑草 及び マツバイ オモダカ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ アオミドロ・藻類による表層はく離	移植後20～30日 (ノビエ3.5葉期まで) (移植前後の初期除 草剤による土壌処理 との体系で使用)					全域 (北海道を除く)の 普通期及び 早期栽培地帯
	ヒメホタルイ						関東・東山・東海 の普通期および 早期栽培地帯
	クログワイ						東北、北陸、関 東・東山・東海の 普通期栽培地帯

(3) 24.0%モリネート・4.5%シメトリン・2.4%MCPB粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ アオミドロ・藻類 による表層はく離	移植後 15～20日 (ノビエの3.5葉期、ただし、北海道は2.5葉期まで)	砂壤土～ 埴土 ただし、 近畿以西は 砂壤土を 除く (減水深 2cm/日 以下)	1 kg /10 a	1回	湛水 散布	北海道、東北、 北陸、関東以西 (九州を除く)の 普通期栽培地帯 及び 関東・東山・ 東海、九州の 早期栽培地帯
	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ ヘラオモダカ (北海道、東北、北 陸) オモダカ(東北、 北陸) アオミドロ・藻類 による表層はく 離	移植後20～30日 (ノビエの3.5葉期、ただし、北海道は2.5葉期まで) (移植前後の初期 除草剤による 土壌処理との 体系で使用)					
直播水稲	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ	稲5葉期～ノビエ 3.5葉期まで (ただし、収穫90 日前まで) (は種前後の初期 除草剤による 土壌処理との 体系で使用)	壤土～埴土			湛水散布 又は 無人 ヘリコプター による散布	全域 (九州を除く)

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ①分析対象の化合物

・モリネート

##### ②分析法の概要

試料に水を加えて水蒸気蒸留を行う。留出液を塩酸酸性としてクロロホルム、イソオクタン又は *n*-ヘキサンで抽出する。そのまま又はフロリジルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (FPD-S) で定量する。

定量限界：モリネート 0.001~0.03 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

### 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準値の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

#### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田においてのみ使用されることから、モリネートの水田PECtier2<sup>注2)</sup>を算出したところ、1.5ppbとなった。

#### (2) 生物濃縮係数

<sup>14</sup>Cで標識したモリネート (0.1ppm) を用いた25日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。本試験の結果からBCFss<sup>注3)</sup>は65と算出された。

#### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、モリネートの水産動植物被害予測濃度 : 1.5 ppb、BCF : 65とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.5 \text{ ppb} \times (65 \times 5) = 487.5 \text{ ppb} \approx 0.488 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) BCFss : 定常状態における被験物質の魚体中濃度の水中濃度の比で求められた BCF

(参考) : 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

## 5. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモニタリングに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 0.21 mg/kg体重/day

(動物種)                   ラット

(投与方法)               混餌

(試験の種類)           慢性毒性/発がん性併合試験

(期間)                   2年間

安全係数 : 100

ADI : 0.0021 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、モニタリングは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

## 6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて米、りんご、ぶどう等に、オーストラリアにおいて米に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

モニタリングとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてモニタリング(親化合物のみ)を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

個別の作物残留試験成績等がある食品については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までモニタリングが残留していると仮定し、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	15.0
幼小児 (1~6 歳)	23.5
妊婦	13.8
高齢者 (65 歳以上)	14.8

注) 個別の作物残留試験成績等がある食品については EDI 試算、それ以外の食品については TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## モリネート作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup> 【モリネート】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	1回	104日	圃場A:<0.03
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	<i>5 kg/10a, 6 kg/10a</i> 湛水散布	2回	124日	圃場A:<0.03 (#) <sup>注2)</sup>
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	1回	58日	圃場A:<0.01
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	1回	95日	圃場A:<0.01
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	<u>2回</u>	89日	圃場A:<0.001
水稲 (玄米)	1	8.0%粒剤	4 kg/10a 湛水散布	<u>2回</u>	87日	圃場A:<0.001

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.1	0.1	○			<0.03(\$)/<0.03(#)/<0.01/<0.01 /<0.001/<0.001
小麦		0.02				
大麦		0.02				
ライ麦		0.02				
とうもろこし		0.02				
そば		0.02				
その他の穀類		0.02				
大豆		0.02				
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう。)		0.02				
こんにゃくいも		0.02				
その他のいも類		0.02				
てんさい		0.02				
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.02				
かぶ類の根		0.02				
かぶ類の葉		0.02				
西洋わさび		0.02				
クレソン		0.02				
はくさい		0.02				
キャベツ		0.02				
芽キャベツ		0.02				
ケール		0.02				
こまつな		0.02				
きょうな		0.02				
チンゲンサイ		0.02				
カリフラワー		0.02				
ブロッコリー		0.02				
その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう		0.02				
サルシフィー		0.02				
アーティチョーク		0.02				
チコリ		0.02				
エンダイブ		0.02				
しゅんぎく		0.02				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.02				
その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)		0.02				
にんにく		0.02				
にら		0.02				
アスパラガス		0.02				
わけぎ		0.02				
その他のゆり科野菜		0.02				
にんじん		0.02				
パースニップ		0.02				
パセリ		0.02				
セロリ		0.02				
みつば		0.02				
その他のせり科野菜		0.02				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト		0.02				
ピーマン		0.02				
なす		0.02				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.02				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.02				
しろうり		0.02				
すいか		0.02				
メロン類果実		0.02				
まくわうり		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
ほうれんそう		0.02				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.02				
みかん		0.02				
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご		0.02				
日本なし		0.02				
西洋なし		0.02				
マルメロ		0.02				
びわ		0.02				
もも		0.02				
ネクタリン		0.02				
あんず(アプリコットを含む。)		0.02				
すもも(プルーンを含む。)		0.02				
うめ		0.02				
おうとう(チェリーを含む。)		0.02				
いちご		0.02				
ラズベリー		0.02				
ブラックベリー		0.02				
ブルーベリー		0.02				
クランベリー		0.02				
ハuckleベリー		0.02				
その他のベリー類果実		0.02				
ぶどう		0.02				
かき		0.02				
バナナ		0.02				
キウイ		0.02				
パパイヤ		0.02				
アボカド		0.02				
パイナップル		0.02				
グアバ		0.02				
マンゴー		0.02				
パッションフルーツ		0.02				
なつめやし		0.02				



食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の果実		0.02				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				
ぎんなん		0.02				
くり		0.02				
ペカン		0.02				
アーモンド		0.02				
くるみ		0.02				
その他のナッツ類		0.02				
茶		0.02				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.02				
その他のスパイス		0.02				
その他のハーブ		0.02				
魚介類	0.5		申			推:0.488
ミネラルウォーター類	0.006	0.006		0.006 <sup>(注)</sup>		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

注)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定 (Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起ささない濃度を示す。

モリネート推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	国民平均 TMDI	国民平均 EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
米 (玄米をいう。)	0.1	0.0137	18.5	2.5	9.8	1.3	14.0	1.9	18.9	2.6
魚介類	0.5	0.151	47.1	14.2	21.4	6.5	47.1	14.2	47.1	14.2
計			65.6	16.8	31.2	7.8	61.0	16.1	65.9	16.8
ADI比 (%)			58.6	15.0	93.9	23.5	52.3	13.8	57.9	14.8

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面 (湖や河川) 魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留量を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留量を0として算出した係数 (0.31) を推定残留量に乗じた値を用いてEDI試算した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年10月1日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
平成19年10月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年3月4日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成25年9月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成25年10月21日 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

● 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

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長            |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長    |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授      |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申(案)

モニタ

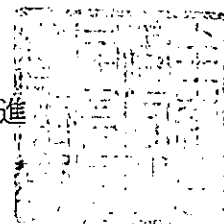
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.1
魚介類	0.5
ミネラルウォーター類	0.006



府食第 178 号  
平成 25 年 3 月 4 日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたモリネートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号) 第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モリネートの一日摂取許容量を 0.0021 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

モリネート

2013年3月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 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（ラット）.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	13
(4) 排泄.....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 稲①.....	15
(2) 稲②.....	15
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(3) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験①.....	17
(4) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験②.....	17
(5) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	18
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	18
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19

(2) 魚介類における最大推定残留値 .....	19
7. 一般薬理試験 .....	19
8. 急性毒性試験 .....	21
(1) 急性毒性試験 .....	21
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) .....	23
(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ) .....	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	24
10. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① .....	24
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② .....	25
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ③ .....	25
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	26
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	26
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....	27
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) .....	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	28
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ① .....	29
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ② .....	30
(4) 18か月間発がん性試験 (マウス) .....	31
(5) 2世代慢性毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	32
12. 生殖発生毒性試験 .....	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) ① .....	33
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) ② .....	33
(3) 3世代繁殖試験 (ラット) <参考資料> .....	35
(4) 発生毒性試験 (ラット) .....	35
(5) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	36
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	36
(7) 発達神経毒性試験 (ラット) .....	37
13. 遺伝毒性試験 .....	38
14. その他の試験 .....	39
(1) 雄ラットの腎腫瘍の発生機序検討試験 .....	39
(2) ラットの児動物における膈開口評価試験 (ラット) .....	39
(3) ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響 .....	40
(4) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験① .....	41
(5) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験② .....	42
(6) 雌ラットの卵巣に及ぼす影響に関する検討試験 .....	46
(7) マウス、ウサギ、サル及びヒトにおける繁殖能への影響に関する検討試験 .....	47



(8) モリネートの代謝に関する検討試験 .....	50
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	54
・別紙1：代謝物/分解物略称 .....	62
・別紙2：検査値等略称 .....	64
・別紙3：作物残留試験成績 .....	66
・参照 .....	67

## <審議の経緯>

### ー清涼飲料水関連ー

- 1971年 11月 13日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）  
（モリネートを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

### ーポジティブリスト制度及び魚介類の残留基準設定関連ー

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2007年 10月 1日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
- 2007年 10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1012002号）、関係書類の接受（参照4～6）
- 2007年 10月 18日 第211回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 10月 26日 第10回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2008年 11月 5日 追加資料受理（参照7、8）
- 2008年 12月 2日 第28回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2009年 10月 14日 第56回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 2日 追加資料受理（参照9、10）
- 2012年 10月 16日 第21回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 12月 12日 第89回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 1月 21日 第460回食品安全委員会（報告）
- 2013年 1月 22日 から2月20日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27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 3月 4日 第465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  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森国敏 (委員長代理)  
石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

### <食品安全委員会農業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

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

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

太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

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

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

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

小林裕子  
三枝順三\*\*\*

根岸友恵  
根本信雄

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

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

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

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

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)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

松本清司

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

田村廣人

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

増村健一

森田 健

山手丈至

與語靖洋

<第 21 回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

<第 89 回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

林 真

小澤 正吾

## 要 約

チオカーバメート系除草剤である「モリネート」(CAS No. 2212-67-1)について、農薬抄録並びに EC、米国及び豪州が行った評価を基に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)、植物体内運命(稲)、作物等残留、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)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、モリネート投与による影響は、主に神経系(脱髄、変性等)、骨格筋(萎縮等)、卵巣(卵胞膜/間質細胞空胞化等)及び精巣(精細管萎縮等)に認められた。催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖試験において、ラットで精子運動性低下、交配成功率低下等が認められた。機序検討試験の結果、雄の繁殖能への影響の主要因は代謝物 M3 と考えられ、毒性の発生機序は Chol 代謝障害によるステロイド合成阻害であることが示唆された。

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①の 0.21 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 0.0021 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：モリネート

英名：molinate (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：S-エチル ペルヒドロアゼピン-1-カルボチオアート 又は  
S-エチル ペルヒドロアゼピン-1-チオカルボキシラート 又は  
S-エチル アゼパン-1-カルボチオアート

英名：S-ethyl perhydroazepine-1-carbothioate 又は  
S-ethyl perhydroazepine-1-thiocarboxylate 又は  
S-ethyl azepane-1-carbothioate

CAS (No. 2212-67-1)

和名：S-エチル ヘキサヒドロ-1*H*-アゼピン-1-カルボチオエート

英名：S-ethyl hexahydro-1*H*-azepine-1-carbothioate

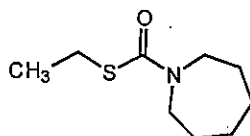
### 4. 分子式

C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NOS

### 5. 分子量

187.30

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

モリネートは、米国ストウファー・ケミカル社により開発された水稲用チオカーバメート系除草剤である。作用機構は、雑草の幼芽部、茎葉部及び根部から吸収されて生長点に移行し、脂肪酸生合成を阻害することにより細胞分裂及び伸長を阻止し、枯死させるとされている。我が国では、1971年に初めて登録された。海外では、欧州、米州等で登録されている。



ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されており、今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、EC資料（2003年）、米国資料（2001年）及び豪州資料（2003年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 6、10～13）

各種運命試験 [II.1~4] は、モリネートのアゼピン環の2位炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[aze- $^{14}\text{C}$ ]モリネート」という。）、エチル基のメチレン部位を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[met- $^{14}\text{C}$ ]モリネート」という。）及び代謝物 M3 のアゼピン環の2位炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[aze- $^{14}\text{C}$ ]M3」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）からモリネートに換算した値（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。なお、各代謝物の位置異性体については、置換基の位置を「2-M1」（2位）、「2-M1+3-M1」（2位及び3位）のように記した。

### 1. 動物体内運命試験（ラット）

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各12匹）に[aze- $^{14}\text{C}$ ]モリネートを10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は100 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

血漿及び全血中放射能濃度推移に顕著な性差はみられなかった。全血中放射能の平均濃度は、血漿中と比べて高値であり、赤血球への放射能分布が高いことが示唆された。また、全血中の  $T_{1/2}$  が高用量で長くなることから、高用量では赤血球からの解離又は流出が遅くなることが示唆された。（参照 10）

表1 薬物動態学的パラメータ

試料	血漿				全血			
	10		100		10		100	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	1	2	0.5	0.5	6	2	24	24
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.09	2.54	10.4	9.15	3.24	3.19	26.4	30.0
$T_{1/2}$ (hr)	30.9	35.6	31.6	38.7	128	167	178	192
AUC (hr $\cdot$ $\mu\text{g/g}$ )	52.2	53.1	328	338	562	733	7,240	8,970

##### ② 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (4) ①] における尿中排泄率、呼気中排泄率、ケージ

洗浄液及び組織中放射能の合計から、投与後 96 時間における体内吸収率は 74.6～77.9%と算出された。(参照 10)

## (2) 分布

### ① 単回経口投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-<sup>14</sup>C] モリネートを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 96 時間後の組織における残留放射能濃度は、低用量群では血液又は肝臓 (1.89～2.15 µg/g 又は 1.38～2.28 µg/g) で最も高く、次いで肺、腎臓で高かった。高用量群では血液 (22.0～23.4 µg/g) で最も高く、次いで肝臓、肺、腎臓、脾臓 (いずれも 8.80 µg/g 以下) であった。血漿中濃度 (低用量群で 0.07～0.08 µg/g、高用量群で 0.70～0.80 µg/g) は、測定したいずれの組織よりも低かった。

放射能濃度は血液で高く、血漿で著しく低かったことから、血液中放射能の大部分が血球画分に結合していることが示唆され、組織における放射能の大部分は、各臓器に残留していた血球に由来するものと考えられた。(参照 10)

### ② 反復経口投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モリネートを低用量で 14 日間連続投与後、[aze-<sup>14</sup>C] モリネートを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

最終投与 96 時間後の組織内分布は、低用量単回投与時とほぼ同様であり、反復投与前処置による影響は認められなかった。(参照 10)

### ③ 静脈内投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-<sup>14</sup>C] モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の組織における残留放射能濃度は、雌雄ともに肝臓 (0.27～0.33 µg/g) で最も高く、次いで雄では肺、腎臓、胃の順、雌では胃、肺、腎臓の順に高かった。その他の組織ではいずれも血液中濃度 (雌雄とも 0.10 µg/g) 未満であり、血漿で最も低かった (0.01 µg/g 未満)。(参照 10)

## (3) 代謝

単回経口投与による排泄試験 [1. (4) ①] の投与後 96 時間の尿及び糞 (糞は高用量群のみ)、反復経口投与による排泄試験 [1. (4) ②] の投与後 96 時間の尿並びに静脈内投与による排泄試験 [1. (4) ③] の投与後 168 時間の尿を用いた代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中の主要代謝物は、いずれの投与群においても M10 であり、経口投与群及び静脈内投与群でそれぞれ 36.9～51.3%TRR 及び 21.2～25.8%TRR を占めた。

次いで 4-M14 が 5.6~9.9%TRR 及び 6.8~15.0%TRR、M6 が 6.9~13.1%TRR 及び 10.6~12.4%TRR 検出されたほか、3-M14、3-M1+4-M1、3-M7、4-M8 及び M11 が検出された。モニネートは 0.5~3.3%TRR であった。

高用量経口投与群の糞では、モニネート及び 3-M1+4-M1 を含む化合物が 48.8~65.8%TRR を占めた。他に M10 (7.6~17.0%TRR)、M6 (3.3~12.6%TRR) 及び 3-M7+4-M7 (計 5.2~5.4%TRR) が検出された。

ラット体内におけるモニネートの主要代謝経路は、硫黄原子の酸化により M3 が生成され、M3 が加水分解されてヘキサメチレンイミン (M6) となる又はグルタチオン抱合を受け最終的に M10 になる経路と、アゼピン環の 3 位又は 4 位での水酸化 (M1 の生成) とそれに続くグルクロン酸抱合により M14 になる経路が考えられた。(参照 10)

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-<sup>14</sup>C]モニネートを低用量又は高用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であり、投与後 96 時間で 69.2~73.5%TAR が尿中に排泄された。糞中排泄は雌より雄で高かった。排泄は速やかであり、投与後 36 時間で尿及び糞中へ大部分 (87~94%) が排泄された。呼気中排泄率には軽度の性差が認められた。(参照 10)

表 2 投与後 96 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10		100	
	雄	雌	雄	雌
尿	69.2	73.5	70.7	71.6
糞	8.12	5.33	10.6	4.80
ケージ洗浄液	0.89	1.06	1.87	2.82
呼気	1.18	0.66	1.38	0.81
組織 (カーカス <sup>1</sup> を含む)	3.31	2.70	2.12	1.95

##### ② 尿及び糞中排泄 (反復経口投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、非標識モニネートを低用量で 14 日間連続投与後、[aze-<sup>14</sup>C]モニネートを低用量で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、[aze-<sup>14</sup>C]モニネート投与後 96 時間で

<sup>1</sup> 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)。

尿中に 78.9~82.7%TAR、糞中に 4.6~5.8%TAR が排泄された。排泄プロフィールは、低用量単回投与時とほぼ同様の結果が得られ、反復投与前処置による影響は認められなかった。(参照 10)

### ③ 尿及び糞中排泄 (静脈内投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [aze-<sup>14</sup>C] モリネートを 1 mg/kg 体重の用量で静脈内投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

雌雄ともに主要排泄経路は尿中であり、投与後 168 時間で尿中に 73.7~76.6%TAR、糞中に 3.7~5.6%TAR が排泄された。排泄プロフィールは低用量単回投与時と同様の結果であった。(参照 10)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲①

稲 (品種: M-202) に [aze-<sup>14</sup>C] モリネートを 5,490 g ai/ha の用量で植付け前に土壌混和 (第 1 回散布) し、さらに 5,830 g ai/ha の用量で成熟期の約 30 日前に散布 (第 2 回散布) した後、成熟期に収穫して植物体内運命試験が実施された。

成熟期の稲試料における放射能分布は表 3 に示されている。

玄米、稲わら及びもみ殻に、それぞれ稲体全体の残留放射能の 3.3、92.4 及び 4.0% が分布した。主要代謝物は、玄米中では 4-M7、M6 及び M15、稲わら中では 4-M7、4-M1、M6 及び M15 であった。モリネートは、玄米及び稲わらでそれぞれ 0.01 mg/kg 未満及び 0.06 mg/kg 検出された。玄米において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 10)

表 3 成熟期の稲試料における放射能分布

分析部位	総残留放射能濃度	モリネート	主要代謝物				未同定残留物	
			4-M1	M6	4-M7	M15		
玄米	%TRR	100	0.2	0.7	5.2	7.5	3.6	30.9
	mg/kg	3.6	<0.01	0.02	0.19	0.23	0.13	1.38
稲わら	%TRR	100	0.2	15.3	13.7	25.1	7.1	25.4
	mg/kg	23.8	0.06	3.64	3.26	5.97	1.69	6.1
もみ殻	mg/kg	10.4						

### (2) 稲②

稲 (品種: Calora) の幼苗 (砂耕栽培した播種 3 週間後の幼苗、草丈 9 cm) に [met-<sup>14</sup>C] モリネートを 6,720 g ai/ha の用量で根部に処理して、処理 3 及び 7 日後に稲を採取して、又は砂耕栽培した草丈 4 cm の幼苗に [aze-<sup>14</sup>C] モリネートを 6,720 g ai/ha の用量で根部に処理して、処理 3、7 及び 14 日後に稲を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[met-<sup>14</sup>C]モリネート処理区では、処理後 6 日で 4%TAR が、[aze-<sup>14</sup>C]モリネート処理区では処理後 13 日で 11.4%TAR が <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> として捕捉された。根部と葉鞘部の分析では、[met-<sup>14</sup>C]モリネート処理区でアスパラギン、グリシン、スレオニン等の 7 種類のアミノ酸と未同定のアミノ酸と思われる物質が検出された。また、乳酸、グルコール酸及び未同定の有機酸を含む数種の植物性有機酸が検出された。[aze-<sup>14</sup>C]モリネート処理区においても、アミノ酸及び有機酸が検出された。処理 3 日後の試料では、セルロースを含む不溶性画分に放射活性が認められ、細胞質中のタンパク質にも <sup>14</sup>C が検出された。(参照 10)

稲におけるモリネートの推定代謝反応は、①アゼピン環の水酸化に続くグルコース抱合、②硫黄原子の酸化による M3 及び M5 の生成、③S-エチル基の酸化による M15 の生成、④S-エチル基のグルコースによる置換又はイミン結合を経由したグルコースへの直接抱合、⑤アゼピン環の開裂に続く CO<sub>2</sub> への無機化及びその後起こる植物構成成分への取り込みと考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴土(米国)の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水した後、[aze-<sup>14</sup>C]モリネートを 4.2 mg/kg 乾土になるように添加し、30 日間、30°C、暗所下でインキュベートして好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

揮発により、処理 30 日後には 7.2%TAR が消失した。水相、土壌相への配分は、処理当日には 51.4 : 43.8 であったが、その後、土壌相への配分が徐々に増加し、処理 30 日後には 23.6 : 61.7 になった。水相におけるモリネートの推定半減期は 28 日であり、主要分解物として M3 及び M6 がそれぞれ最大で 6.6%TAR (処理 14 日後) 及び 9.2%TAR (処理 7 日後) 認められ、ほかには 4-M2 及び M15 が認められた。土壌相においては、試験期間中にモリネートが 32.1 ~ 56.3%TAR を占めた。M3、M6 等も検出されたが、4.1%TAR を超えるものは認められなかった。(参照 10)

#### (2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

埴土(米国)の乾燥土 250 g を 300 mL の水道水で湛水し、窒素ガス気流下で嫌気状態とした後、[aze-<sup>14</sup>C]モリネートを 5.1 mg/kg 乾土になるように添加し、365 日間、30°C、暗所下でインキュベートして嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

揮発によりモリネートは、365 日後には 23.7%TAR が消失した。水相、土壌相への配分は、処理当日には 41.4 : 51.1 であったが、その後、土壌相への配分が徐々に増加し、処理 23 日後には 21.1 : 53.5 になった。主要分解物として 4-M1 及び 4-M2 がそれぞれ最大 2.6%TAR (処理 95 日後) 及び 1.2%TAR (処理 23

日後)認められ、ほかには M15、M16 及び M20 が認められた。試験終了時(処理 365 日後)には  $^{14}\text{CO}_2$  が 43.2% TAR 認められ、試験の後半に増加していることから、土壌中での分解により無機化が進むと考えられた。

モリネートの推定半減期は、水相では 27 日、土壌相では 159 日、系全体では 129 日であった。(参照 10)

### (3) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験①

3 種類の国内土壌 [砂質埴壤土 (愛知)、埴壤土 (長野) 及びシルト質壤土 (栃木)] に、[aze- $^{14}\text{C}$ ]モリネート又は[met- $^{14}\text{C}$ ]モリネート (砂質埴壤土のみ) を 10 mg/kg 乾土になるように添加し、80 日間インキュベートして好氣的湛水土壌 (水深 1 cm) 及び好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌した各土壌についても、非標識モリネートを用いて同様に実施された。

推定半減期は、好氣的湛水土壌では 40~160 日、好氣的土壌では 8~25 日であった。好氣的土壌では、処理直後には約 91~95% TAR 認められたモリネートは急速に減少し、処理 80 日後には約 5~14% TAR になった。これに伴い、処理 80 日後には約 57~77% TAR の  $^{14}\text{CO}_2$  が発生した。一方、好氣的湛水土壌では、モリネートは処理直後で約 97% TAR、処理 80 日後で約 34~75% TAR 認められ、処理 80 日後の  $^{14}\text{CO}_2$  の発生は約 5~13% TAR と僅かであった。また、滅菌土壌におけるモリネートの分解は非常に緩慢であったことから、モリネートは土壌微生物により分解されると考えられた。

好氣的湛水土壌及び好氣的土壌ともに、3 種類の土壌における分解物の生成に大差はなく、分解物として M3、M5、4-M1、2-M2+4-M2、M6、M16 及び M15 が検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。

モリネートの好氣的土壌における推定分解経路は、①硫黄原子の酸化によりスルホキシド及びスルホンが生じ、加水分解により M6 を生成する経路、②アゼピン環の 2 位及び 4 位の水酸化により M1 が生じ、さらに M2 を生成する経路、③ S-エチル基が酸化されて M16 及び M15 を生成する 3 つの経路が考えられた。(参照 10)

### (4) 好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中運命試験②

砂壤土 (米国) に [aze- $^{14}\text{C}$ ]モリネートを 4.2 mg/kg 乾土になるように添加し、32 週間、21~26°C、暗所下でインキュベートして好氣的湛水土壌 (水深 6 cm) 及び好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壌では、水相中の放射能は試験期間中 3~4% TAR であった。土壌中の抽出性放射能は、処理 32 週後には 33.3% TAR に減衰し、22.7% TAR が土壌残渣であった。残渣中の放射能の多くはヒューミン、フルボ酸及びフミン酸画分に分布していた。処理 8 週後の有機溶媒抽出液の TLC 分析では、モリネートが 94.3% TAR 検出され、分解物として 4-M1 (0.29% TAR) 及び 4-M2 (0.67% TAR)

が同定された。

好氣的土壤では、土壤中の抽出性放射能は処理 32 週後には 5.9% TAR に減衰し、残渣は 29.3% TAR であった。残渣中放射能の多くは湛水条件と同様にヒューミン、フルボ酸及びフミン酸画分に分布していた。処理 8 週後の有機溶媒抽出液の TLC 分析では、モリネートが 67.9% TAR 検出され、分解物として 4-M1 (0.4% TAR)、4-M2 (3.1% TAR)、M20 (9.3% TAR) 及び M21 (8.8% TAR) が同定された。

モリネートの推定半減期は、好氣的湛水土壤では 10 週、好氣的土壤では 3 週であった。(参照 10)

#### (5) 土壤吸着試験

4 種類の水田土壤 [ 軽埴土 (宮城、新潟及び茨城) 及び砂壤土 (宮崎) ] を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.62~5.34 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 101~362 であった。(参照 10)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、モリネートを 100 mg/L になるように添加し、25 及び 40°C で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

試験期間中にモリネートの分解は認められず、安定であった。(参照 10)

#### (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 (リン酸緩衝液) の滅菌緩衝液にモリネートを 89.8 mg/L になるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 14 日間、キセノンアークランプ照射 (光強度:  $508 \text{ W/m}^2$ 、波長: 300~800 nm) して水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 10)

#### (3) 水中光分解試験 (自然水)

pH 8.1 の自然水 (河川水、英国) にモリネートを 5.0 mg/L になるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 6 日間、キセノンアークランプ照射 (光強度:  $45.1 \text{ W/m}^2$ 、波長: 300~400 nm) して水中光分解試験が実施された。

モリネートの分解は認められず、光に対し安定であった。(参照 10)

### 5. 土壤残留試験

沖積土・壤土 (千葉)、火山灰土・埴壤土 (栃木) 及び沖積土・埴壤土 (茨城) を用いて、モリネートを分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。



推定半減期は表 4 に示されている。(参照 10)

表 4 モリネートの土壌残留試験成績

試験		濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期(日)
圃場試験	水田状態	2,400 g ai/ha	沖積土・壤土	24.9
			沖積土・埴壤土	26.5
容器内試験	湛水状態	3.2 mg/kg	沖積土・壤土	約 51
			火山灰土・埴壤土	約 185

<sup>a</sup> 容器内試験では純品、圃場試験では 6.0%粒剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、モリネート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。

玄米では全ての試験で定量限界未満であり、稲わらにおける最大残留値は最終散布 87 日後における 0.060 mg/kg であった。(参照 10)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

モリネート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。

モリネートの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 65 (試験魚種:ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.488 mg/kg であった。

## 7. 一般薬理試験

ラット、ウサギ、ネコ、モルモ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 5 に示されている。(参照 10)

表 5 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	Wistar ラット	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重以上で瞬き、群居行動の欠如、闘争行動、過敏反応 150 mg/kg 体重で流涙、腹這、常同行動(咬みつき及び舐め)、尾先端部脱落

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	
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	脳波・ 睡眠覚醒 周期	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重のみで安静 時の減少
呼吸・ 循環器系	呼吸・血圧 心拍数・ 心電図	雑種 ネコ	雌 3	0、15、 50、150 (経口)	—	15	15及び150 mg/kg 体重で呼 吸数減少、全投与群で血圧 降下及び心拍数低下がみら れたが、作用の程度及び発 現数に用量依存性なし 心電図に対する影響なし
自律神経系	瞳孔径	日本 白色種 ウサギ	雄 5	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	摘出回腸	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-8</sup> g/mL	10 <sup>-7</sup> g/mL	収縮高増加
	摘出回腸に おける 各作動薬 <sup>8</sup> に対する 影響	Hartley モルモット	雄 5	0、10 <sup>-8</sup> 、 10 <sup>-7</sup> 、10 <sup>-6</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	—	10 <sup>-8</sup> g/mL	BaCl <sub>2</sub> でのみ全投与群で収 縮高の軽度増加 他の作動薬で影響なし
消化器系	炭末輸送能	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で炭末輸送能の抑 制
	炭末輸送能 (確認試験)	ddY マウス	雄 10	0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	胃腸粘膜 刺激作用	Wistar ラット	雄 6	0、15、 50、150 (経口)	15	50	50 mg/kg 体重以上で腺胃 部びらん 150 mg/kg 体重で点状出血
骨格筋	坐骨神経 腓腹筋	Wistar ラット	雄 5~6	0、15、 50、150 (経口)	150	—	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
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6 0、15、 50、150 (経口)	150	—	影響なし
	溶血	日本白色種ウサギ	雄 3 0、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> 、10 <sup>-3</sup> (g/mL) ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL	97.5%の溶血
腎機能	尿量・尿中電解質	Wistar ラット	雄 6 0、15、 50、150 (経口)	—	15	全投与群で用量依存性の Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比低下 15 及び 150 mg/kg 体重で Na <sup>+</sup> 及び Cl <sup>-</sup> 排泄量増加 50 mg/kg 体重以上で尿量及び K <sup>+</sup> 排泄量増加

注) 溶媒は、経口投与では 0.5%CMC-Na、*in vitro*では DMSO が用いられた。

— : 最大無作用量又は最小作用量は設定できなかった。

§ : 作動薬は、ACh、His 及び BaCl<sub>2</sub> が用いられた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

モリネートの急性毒性試験が実施された。結果は表 6 に示されている。(参照 10)

表 6 急性毒性試験概要

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 雄 5 匹	584	/	鎮静及び頻尿 雄 : 464 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌 7 匹	/	660	運動量低下、鎮静、流涎、流涙、呼吸困難、頻尿、体温低下 雌 : 200 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雄 5 匹	722	/	鎮静、運動機能低下、流涎、過度の咀嚼運動及び流涙、死亡例で運動失調、間欠性の振戦、眼周囲の血液滲出、頻尿及び体温低下 雄 : 1,060 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 8 匹	614	560	後肢痙攣、眼脂分泌 死亡時に間代性痙攣又は振戦 雄 : 600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	522	588	雄 : 552 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 383 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	dd マウス 雄 10 匹	550		鎮静、うずくまり、間代性痙攣の後衰弱死 雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雄 7 匹	795		雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色レグホン ニワトリ 雌 5 羽		1,930	全投与群に下痢、運動失調及び体重減少、3.5 mg/kg 体重以上で用量相関性の血漿 ChE 活性低下 硫酸アトロピン 10 mg/kg 体重を前処置（皮下投与）した群の LD <sub>50</sub> は 2,300 mg/kg 体重であり、アトロピン前投与により軽減されず 雌：630 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	dd マウス 雄 10 匹	1,220		鎮静 雄：887 mg/kg 体重以上で死亡例
	白色ウサギ (系統・性別不明) 2 匹	>2,000		死亡例なし
腹腔内	SD ラット 雌雄各 5 匹	316	316	鎮静、あえぎ呼吸、振戦及び運動失調 雌雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	Donryu ラット 雄 10 匹	385		脱力状態、間代性痙攣、悲鳴、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、後肢麻痺、腹部のガス貯留 雄：318 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雄 5 匹	501		鎮静、あえぎ呼吸及び振戦 雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雌 5 匹		501	鎮静 雌：464 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雄 10 匹	440		歩行困難、腹臥、脱力、閉眼、呼吸困難、間代性痙攣、眼球突出、鼻出血、眼出血 雄：423 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 5 匹	422	794	鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 雄：464 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Donryu ラット 雄 10 匹	540		脱力、腹臥、鼻出血、眼出血、眼球突出、流涎、流涙、下痢、眼球混濁、後肢麻痺 雄：482 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雄 10 匹	730		歩行困難、腹臥、うずくまり、軽度の後肢麻痺、鼻出血、眼出血、眼球突出、死亡例では死亡直前に痙攣 雄：579 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	Swiss マウス 雄 5 匹	1,080	/	鎮静、運動失調、あえぎ呼吸及び振戦 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Swiss マウス 雌 5 匹			
静脈内	SD ラット 雌雄各 5 匹	233	233	鎮静 雌雄：215 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		流涎、流涙、鼻漏、音に対する反応性の低下、呼吸深度増加、呼吸数減少、反射反応低下、鎮静、運動量低下、呼吸速度低下及び呼吸深度増加、振戦、歩幅拡大、うずくまり、運動機能低下、異常呼吸音（上気道に対する軽微な刺激） 雄の剖検時に精巣の退色及び形状の縮小、腎肥大及び淡色化、雌では剖検所見に異常なし 病理組織学的検査では精巣に両側性の梗塞、精巣上体の精子数減少 雄：2.59 mg/L 以上で死亡例 雌：1.09 mg/L 以上で死亡例
		2.91	1.39	

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar 系 (Alpk:APfSD) ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 350 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 7 に示されている。

投与群において、体重、摂餌量、活動性及び自発運動量の低下、尿失禁兆候、尾刺激回避反応時間延長が認められたが、いずれも 14 日間の観察期間中に回復した。

本試験において、350 mg/kg 体重投与群の雄で赤血球 ChE 活性阻害（20%以上）等、雌で脳 ChE 活性阻害（20%以上）等が認められたので、一般毒性及び急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄で 100 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 10)

表 7 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
350 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重及び摂餌量低下</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・精巣萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重低下</li> <li>・脳 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・脳梨状皮質及び歯状回神経細胞の壊死 (1例)</li> </ul>
100 mg/kg 体重 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

白色レグホン種ニワトリ (産卵盛期の雌: 一群 10~30羽) にモリネートを 0、20、63、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重 (溶媒: コーン油、ただし 2,000 mg/kg 体重は希釈せず) で 2 回強制経口 (0 日及び 21 日) 投与し、急性遅発性神経毒性試験が実施された。また、陽性対照として、TOCP を 500 mg/kg 体重で検体同様 2 回投与した。

2,000 mg/kg 体重投与群では 37/55 例が死亡又は切迫と殺され、平均死亡率は 67%であった。630 mg/kg 体重投与群では 2/15 例が死亡した。200 mg/kg 体重以下投与群では死亡はみられなかった。

検体投与群では、遅発性の脚弱又は運動失調はみられなかったが、630 mg/kg 体重以上投与群で、脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化 (髄質及び頸髄の著明な軸索及びミエリン鞘変性、シュワン細胞過形成等) が認められた。しかし、検体投与による病変は、脳及び脊髄上位で高度に発生したにもかかわらず、一般状態の変化はみられなかった。また、運動を司る神経にも影響はみられなかった。これに対して、陽性対照群では遅発性神経毒性の症状 (麻痺、歩行不全等) 及び脊髄の全部位に重篤な神経病変 (軸索損傷、反応性神経膠症等) が認められた。検体が誘発した病変は 120 日間の回復期間に可逆的であったが、陽性対照群の脳及び脊髄病変は回復期間終了時にも明白に認められた。

本試験において、630 mg/kg 体重以上投与群で脳、脊髄及び末梢神経に病理組織学的変化が認められたので、無毒性量は 200 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 10)

## 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た。ウサギの眼に対し中等度~強度の刺激性、皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、感作性は陰性であった。

(参照 10)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

白色ラット (系統不明、一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0、35、70 及び 140 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。

140 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が呼吸器系感染症によると思われる症状で死亡した。各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 10)

表8 90日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
140 mg/kg 体重/日	・精子無形成を伴う精細管の退行性変化	・卵巢萎縮 ・副腎皮質細胞空胞化
70 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・尿細管細胞変性 ・副腎皮質細胞空胞化	・体重増加抑制
35 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

アルビノラット（系統不明、一群雌雄各 14～16 匹）を用いた混餌（原体：0、8、16 及び 32 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。各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、雌で卵巢間質細胞泡沫空胞形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

表9 90日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
32 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・副腎絶対及び比重量 <sup>2</sup> 増加 ・副腎皮質細胞空胞化
16 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	・卵巢間質細胞泡沫空胞形成
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表10 90日間亜急性毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.9	68.7	163
	雌	39.9	81.2	195

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、900 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、精巣萎縮等が、雌

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 450 ppm (雄：32.9 mg/kg 体重/日、雌：39.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・精巣萎縮</li> </ul>	・体重増加抑制及び摂餌量減少
450 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ddY マウス (一群雌雄各 15~16 匹) を用いた混餌 (原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	72.8	156	241
	雌	65.6	122	252

対照群の雄 1 例が事故死した以外、死亡例は認められなかった。

本試験において、1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、脾絶対及び比重量増加並びに精巣萎縮が、雌で A/G 比低下並びに脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄：156 mg/kg 体重/日、雌：122 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

#### (5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体：0、450、900 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		450 ppm	900 ppm	1,800 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	15	30	60

本試験において、1,800 ppm 投与群の雌雄で BUN 増加及び甲状腺絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雌雄：30 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)



### (6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar系 (Alpk:APfSD) ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 450 ppm: 平均検体摂取量は表 14 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 14 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		50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	11.7	35.5
	雌	4.5	13.9	41.0

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

50 ppm 投与群の雄 1 匹で鼻損傷による呼吸困難及び体重減少が認められたため、切迫と殺された。

450 ppm 投与群の雌雄で握力低下が、雌で自発運動量のわずかな低下が認められたが、神経学的機能低下を示すような一貫した所見は認められなかった。

全投与群の雌雄において、神経障害標的エステラーゼ (NTE) 活性が用量相関的に低下した。

本試験において、450 ppm 投与群の雄及び 150 ppm 以上投与群の雌で脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等が認められたので、亜急性神経毒性に対する無毒性量は雄で 150 ppm (11.7 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (4.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 15 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ 脳絶対重量減少</li> <li>・ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ 自発運動量低下</li> <li>・ 脳絶対重量減少</li> </ul>
150 ppm 以上	150 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 食餌効率低下</li> <li>・ 脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>
50 ppm		毒性所見なし

### (7) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar系 (Alpk:APfSD) ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、10、25 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

一般状態及び ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軽度から中等度の皮膚刺激症状（病理組織学的には炎症性細胞浸潤を伴わない表皮肥厚症）が認められたので、皮膚刺激性に対する無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 10）

## 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、10、50 及び 100 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。ただし、100 mg/kg 体重/日投与群では重篤な毒性作用がみられたため、投与開始 106 日目に投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与し、回復群とした。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群では、神経学的検査における異常所見が多数認められた。これらは用量相関的に重篤化し、雌より雄で重篤であった。また、50 mg/kg 体重/日投与群では経時的に重篤化したが、100 mg/kg 体重/日投与回復群では重篤化しなかった。

50 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では溶血性貧血を示す所見が認められた。50 mg/kg 体重/日投与群ではより重篤化するとともに、代償性の造血亢進が起こったことを裏付ける血液学的及び病理組織学的所見が認められた。100 mg/kg 体重/日投与回復群にはこれらの所見は認められず、明白な回復がみられた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で脾ヘモジデリン沈着等が認められたので、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 10）

表 16 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
100 mg/kg 体重/日 (回復群) <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調、運動性低下、後肢開帳、呼吸困難</li> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・神経学的検査における異常所見（姿勢反応異常及び運動異常）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調、運動性低下、後肢開帳</li> <li>・神経学的検査における異常所見（姿勢反応異常及び運動異常）</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調、運動性低下、後肢開帳</li> <li>・体重低下及び体重増加抑制</li> <li>・精液及び運動能力のある精子減少</li> <li>・神経学的検査における異常所見（姿勢反応異常及び運動異常）</li> <li>・Hb 及び RBC 減少</li> <li>・PLT 及び赤血球浸透圧脆弱性増加</li> <li>・T.Chol 及び ALP 増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動失調、運動性低下、後肢開帳</li> <li>・神経学的検査における異常所見（姿勢反応異常）</li> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・PLT、網状赤血球数及び赤血球浸透圧脆弱性増加</li> <li>・脳の髄質及び橋における好酸性小体又は空胞化</li> <li>・大脳軟化症</li> </ul>

投与群	雄	雌
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脳の髄質及び橋における好酸性小体又は空胞化</li> <li>・脊髄及び末梢神経の脱髄</li> <li>・脾髄外造血</li> <li>・肝へモジデリン沈着クッパー細胞の出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脊髄及び末梢神経の脱髄</li> <li>・肝へモジデリン沈着クッパー細胞の出現</li> <li>・腎皮質の慢性炎症</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少</li> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎比重量増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup> 投与開始 106 日目に検体投与を中止し、その後の期間は空のカプセルを投与。

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、50、100 及び 200 ppm: 平均検体摂取量は表 17 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 17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	100 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	1.97	3.90	7.90
	雌	0.25	2.55	5.13	10.5

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 18 に、精巣間細胞腫の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変については、200 ppm 投与群の雄において、試験 84~106 週の最終と殺及び途中死亡動物でのみ精巣間細胞腫の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で精細管萎縮等が、雌で骨格筋の筋線維変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (雄: 0.21 mg/kg 体重/日、雌: 0.25 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
200 ppm	・骨格筋の衛星細胞過形成	・卵巢絶対重量増加
100 ppm 以上		・体重増加抑制 ・網膜の限局性萎縮
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼検査における網膜異常</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・精細管萎縮</li> <li>・骨格筋の筋線維変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼検査における網膜異常</li> <li>・骨格筋の筋線維変性</li> </ul>
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 19 精巣間細胞腫の発生頻度

投与群 (ppm)		0	5	50	100	200
55~83 週 中間計画と殺及び 途中死亡動物	検査動物数	12	17	9	15	13
	精巣間細胞腫	0	0	1	0	0
84~106 週 最終計画と殺及び 途中死亡動物	検査動物数	40	37	47	36	36
	精巣間細胞腫	0	0	0	1	11**

\*\* : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

### (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (対照群 : 雌雄各 70 匹、投与群 : 一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、7、40 及び 300 ppm : 平均検体摂取量は表 20 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、衛星群として、投与期間 1 年の 600 ppm 投与群 (雌雄各 20 匹) を設け、全頭を他の中間と殺群と同様の評価に用いた。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		7 ppm	40 ppm	300 ppm	600 ppm <sup>1)</sup>
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.8	13	29
	雌	0.4	2.0	15	35

<sup>1)</sup> 投与期間 1 年の衛星群

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 21 に、腎腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変については、300 ppm 投与群の雄で腎細胞腺腫が 2 例、腎細胞癌が 3 例認められ、腺腫と癌を合計した発生頻度は対照群と比較して統計学的に有意であった。この変化は検体投与に関連するものと考えられた。

本試験において、7 ppm 以上投与群の雄及び 40 ppm 以上投与群の雌で骨格筋の萎縮、衛星細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 7 ppm (0.3 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 7 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(腎腫瘍の発生機序に関しては [14. (1)] を参照。)

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
600 ppm (衛星群) <sup>1)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・坐骨神経の変性及び脱髄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・卵巢比重量増加</li> <li>・坐骨神経の変性及び脱髄</li> <li>・脳の好酸性小体</li> <li>・卵巢の卵胞膜/間質細胞空胞化/肥大</li> </ul>
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢内転、後肢の運動失調</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・精巣上体の精子減少</li> <li>・脊髄の好酸性小体及び変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢内転及び後肢の運動失調</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> <li>・卵巢比重量増加</li> <li>・脊髄の好酸性小体</li> <li>・卵巢の卵胞膜/間質細胞空胞化/肥大</li> </ul>
40 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・坐骨神経の変性及び脱髄</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・坐骨神経の変性及び脱髄</li> <li>・骨格筋の萎縮及び衛星細胞過形成</li> </ul>
7 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨格筋の萎縮及び衛星細胞過形成</li> </ul>	7 ppm 毒性所見なし

<sup>1)</sup> 投与期間 1 年の衛星群

表 22 腎腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	7	40	300	600 <sup>1)</sup>	0	7	40	300	600 <sup>1)</sup>
投与群 (ppm)	0	7	40	300	600 <sup>1)</sup>	0	7	40	300	600 <sup>1)</sup>
検査動物数 <sup>2)</sup>	70	60	60	60	20	69	60	60	60	20
腎細胞腺腫	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
腎細胞癌	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
腺腫+癌	0	0	0	5*	0	1	0	0	0	0

<sup>1)</sup> 投与期間 1 年の衛星群

<sup>2)</sup> 対照群及び 7 ppm 投与群で 3 例、300 ppm 投与群で 1 例については自己融解により標本の観察ができなかった。

\* : p=0.02 (Fisher の直接確率検定)、p<0.001 (傾向検定)

#### (4) 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、10、100、1,000 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	10.4	105	200
	雌	1.3	13.9	133	249

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で精巣の変性が、1,000 ppm 以上投与群の雌で坐骨神経の脱髄等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.0 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.9 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)

表 24 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢筋衰弱、後肢内転及び運動失調</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肺のクララ細胞過形成</li> <li>・脊髄の好酸性小体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・後肢筋衰弱及び萎縮、後肢内転、運動失調、後肢開帳</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・後肢筋萎縮、脱毛症</li> <li>・肺のクララ細胞過形成</li> <li>・乳腺及び子宮の萎縮</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCHC 増加</li> <li>・副腎のセロイド又はリポフスチン沈着、石灰化</li> <li>・脳の好酸性小体増加</li> <li>・坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・MCHC 増加</li> <li>・WBC 減少</li> <li>・副腎のセロイド又はリポフスチン沈着、石灰化</li> <li>・脳及び脊髄の好酸性小体増加</li> <li>・卵巣の卵胞膜/間質細胞過形成</li> <li>・坐骨神経の脱髄、シュワン細胞過形成</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣の精細管変性</li> </ul>	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm	毒性所見なし	

(5) 2 世代慢性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>3</sup>>

CAF<sub>1</sub> マウス (親動物: 一群雌雄各 19~20 匹、児動物: 一群雌雄各 27~46 匹) の 2 世代にわたって (P 世代: 99~101 週間、F<sub>1</sub> 世代: 78~80 週間) 混餌 (原体: 0、3.6、7.2 及び 14.4 mg/kg 体重/日、検体純度不明) 投与し、2 世代慢性毒性試験が実施された。

14.4 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>1</sub> 児動物で生存率が僅かに低下した。ほかには検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。(参照 10)

<sup>3</sup> 本試験は標準的な慢性毒性試験ではないため参考資料とした。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、6、50 及び 450 ppm : 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、交配は検体投与していない雄と 1 対 1 で行われた。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		6 ppm	50 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代 雌	0.44	3.7	32
	F <sub>1</sub> 世代 雌	0.44	3.7	35

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

50 ppm 投与群 P 世代及び 6 ppm 投与群 F<sub>1</sub> 世代で各 1 例が死亡した。これらは、剖検時の子宮に胎児又は自己融解した胎児を含む着床痕が認められ、出産の失敗が原因であると考えられた。

本試験において、親動物では 50 ppm 以上投与群で卵胞膜/間質細胞空胞化肥大等、児動物では 450 ppm 投与群で哺育 0 及び 4 日の生存児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物で 6 ppm (P 雌及び F<sub>1</sub> 雌 : 0.44 mg/kg 体重/日)、児動物及び繁殖能に対しては 50 ppm (P 雌及び F<sub>1</sub> 雌 : 3.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) ①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	450 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・着床数減少</li> </ul>	/	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・着床数減少</li> </ul>
	50 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大<sup>§</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大<sup>§</sup></li> </ul>
	6 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	450 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存児数 (哺育 0 及び 4 日) 減少</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存児数 (哺育 0 及び 4 日) 減少</li> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	
	50 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

<sup>§</sup> 50 ppm 投与群では統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

### (2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 [原体 (雄/雌) : 0/0、5/20、10/50 及び 15/300 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、交配期間 (最長 14 日間) 中は、雌雄 1 対 1 で夜間のみ同居

させ、この間は毎晩雄用の飼料が与えられた。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (雄/雌)			5 / 20ppm	10 / 50 ppm	15 / 300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.4	0.8	1.3
		雌	1.9	4.7	28.8
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.5	1.1	1.6
		雌	2.2	5.6	34.5

対照群を含めたほぼ全群で途中死亡が発生し、P 世代では計 5 匹、F<sub>1</sub> 世代では計 12 匹が死亡 (切迫と殺を含む) したが、いずれも検体投与によるものとは考えられなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

雄の親動物において、10 ppm 投与群で異常精子数の増加が認められた。また、5 及び 10 ppm 投与群では精子数又は精子運動性に影響はみられなかった。

本試験において、親動物では 10 ppm 以上投与群の雄で異常精子数増加等が、50 ppm 以上投与群の雌で副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性等が、児動物では 10 ppm 以上投与群の雄で脾及び精巣絶対及び比重量減少が、300 ppm 投与群の雌で生存児数減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 5 ppm (P 雄: 0.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 20 ppm (P 雌: 1.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 2.2 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 5 ppm (P 雄: 0.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 0.5 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (P 雌: 4.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 5.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、15 ppm 投与群の雄で精子運動能低下等が、300 ppm 投与群の雌で交配成功率低下等が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雄で 10 ppm (P 雄: 0.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 1.1 mg/kg 体重/日) 及び雌で 50 ppm (P 雌: 4.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 5.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

(膣開口遅延の発生機序に関しては [14. (2)]、繁殖毒性の標的臓器の検討に関しては [14. (3)]、雄の繁殖能に及ぼす影響作用に関しては [14. (4)、(5)]、雌の卵巣に及ぼす影響作用に関しては [14. (6)] を参照。)



表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) ②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	15(雄)/300(雌) ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>精子運動能低下</li> <li>精巢上体尾部精子数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>卵胞嚢胞</li> <li>脾へモジデリン沈着</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>交配成功率低下</li> <li>精巢上体絶対及び比重量減少</li> <li>精子運動能低下</li> <li>精細管の限局性変性</li> <li>精巢上体における精子前駆細胞出現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>交配成功率低下</li> <li>膈開口遅延</li> <li>脾へモジデリン沈着</li> </ul>
	10(雄)/50(雌) ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>精巢上体絶対及び比重量減少</li> <li>異常精子(主に頭部の異常)数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>卵巣間質細胞空胞化及び肥大</li> <li>副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>異常精子(主に頭部の異常)数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>副腎束状帯のび慢性微細脂肪変性</li> <li>卵巣間質細胞空胞化及び肥大</li> </ul>
	5(雄)/20(雌) ppm	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	15(雄)/300(雌) ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数(出生時及び哺育期)減少</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数(出生時及び哺育期)減少</li> <li>体重増加抑制</li> <li>脾、胸腺及び卵巣絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数(出生時及び哺育期)減少</li> <li>体重増加抑制</li> <li>脾、胸腺及び精巣絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存児数(出生時及び哺育期)減少</li> <li>体重増加抑制</li> <li>脾及び胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>
	10(雄)/50(雌) ppm 以上	脾及び精巣絶対及び比重量減少	50 ppm 以下 毒性所見なし	10 ppm 以下 毒性所見なし	50 ppm 以下 毒性所見なし
	5(雄)/20(雌) ppm	5 ppm 毒性所見なし			

(3) 3 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料>

SD ラット (一群雌雄各 23~27 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.063、0.2 及び 0.632 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、0.632 mg/kg 体重/日投与群で出産率の低下が認められたが、出産時に暖房装置の故障で温度の急激な低下を起し、児動物に悪影響を及ぼしたことが考えられたことから、食品安全委員会は、本試験を評価に用いることは不適切であると判断した。(参照 10)

(4) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、2.2、35 及び 140 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

140 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 匹が切迫と殺され、剖検では副腎の中等度の肥大及び胃粘膜の褪色がみられた。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、140 mg/kg 体重/日投与群の母動物で赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 35 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 10)

表 29 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
140 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>・赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・早期及び中期吸収胚数増加</li> <li>・生存胎児数減少</li> <li>・低体重</li> <li>・外表、内臓及び骨格変異増加</li> </ul>
35 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>4</sup>>

ICR マウス (一群雌 10~20 匹) の妊娠 6~18 日 (帝王切開日) 又は妊娠 6 日~分娩日に混餌 (原体: 0、53 及び 160 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与して発生毒性試験が実施された。

表 30 発生毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群	53 ppm	160 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	8	24

母動物、妊娠 18 日の胎児及び自然分娩させた新生児のいずれにおいても毒性所見は認められなかった。(参照 10)

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 16~17 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、2、20 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 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 31 に示されている。

母動物では、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹が死亡したが、死因は不明であった。本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等、胎児で骨格変異である胸骨分節の不完全骨化等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 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 10)

<sup>4</sup> 本試験は、供試動物数が少ないこと、投与群が 2 群しか設けられていないこと及び最高用量が低いために親動物・胎児に毒性がみられないことから適切な評価ができないため参考資料とした。

表 31 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流産（4例）</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胸骨分節不完全骨化<sup>§</sup></li> <li>・第15肋骨短小化<sup>§</sup></li> </ul>
20 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> 統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

(7) 発達神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌30匹）の妊娠7日～哺育11日に混餌（原体：0、20、75及び300ppm：平均検体摂取量は表32参照）投与して発達神経毒性試験が実施された。

表 32 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	75 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	1.8	6.9	26.1
	哺育期間	2.7	10.0	36.1

対照群、20及び75ppm投与群の各1匹が死産したため、妊娠23～24日にと殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表33に示されている。

児動物で認められた毒性所見は試験初期に最も顕著であり、試験終了時に回復していたことから、これらの影響が可逆性であり、発育分化の遅延を表していることが示唆された。剖検及び病理組織学的検査では検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、300ppm投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物で驚愕時振幅の低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも75ppm（6.9mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照10）

（膈開口遅延の発生機序に関しては[14.(2)]参照。）

表 33 発達神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	児動物	
		雄	雌
300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・包皮分離遅延</li> <li>・驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・脳の長さ減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・膈開口遅延</li> <li>・驚愕時振幅の低下及び最大振幅までの時間延長</li> <li>・脳絶対及び補正重量減少</li> <li>・脳の長さ及び幅減少</li> </ul>

		・脳の形態計測値の減少 (海馬及び小脳領域)	・脳の形態計測値の減少 (海馬及び小脳領域)
75 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1.3. 遺伝毒性試験

モリネート（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス白血病細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、マウス及び細菌を用いた復帰突然変異試験（宿主経由試験）、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。結果は表 34 に示されている。

マウスリンフォーマ TK 試験の代謝活性化系存在下で弱い陽性の結果が得られたが、*in vivo* におけるマウスの小核試験を含め、その他の試験では全て陰性であったことから、生体において特に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 10）

表 34 遺伝毒性試験概要

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)	200~20,000 µg/ℓ <sup>イスク</sup>	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~3,000 µg/ℓ <sup>ν-ト</sup> (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1538 株)	1.6~5,000 µg/ℓ <sup>ν-ト</sup> (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535, TA1537 株)	1.6~5,000 µg/ℓ <sup>ν-ト</sup> (-S9) 0.032~5,000 µg/ℓ <sup>ν-ト</sup> (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞 (TK+/-)	0.0125~0.28 µg/mL (-S9) 0.01~0.10 µg/mL (+S9)	+S9 で 弱い陽性
	染色体異常試験①	L5178Y-3.7.2 マウス白血病細胞	1.33~21.3 µg/mL (-S9)	陰性
			2.66~42.5 µg/mL (+S9)	
	染色体異常試験②	ヒトリンパ球	24~190 µg/mL (+/-S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	L5178Y-3.7.2 マウス白血病細胞	1.33~21.3 µg/mL (-S9) 2.66~42.5 µg/mL (+S9)	陰性
UDS 試験	SD ラット肝細胞	0.00187~18.7 µg/mL	陰性	
宿主経由	マウス(系統不明) <i>S. typhimurium</i> (G46 株、腹腔内投与)	30, 100 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	B6C3F <sub>1</sub> マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	雄: 200, 400, 600 mg/kg 体重 雌: 100, 200, 400 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 14. その他の試験

### (1) 雄ラットの腎腫瘍の発生機序検討試験

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験② [11. (3)] において、最高用量の雄ラットで低頻度ではあるが腎腫瘍（腎細胞腺腫及び腎細胞癌）が認められた。本試験は、この腎腫瘍が $\alpha_{2u}$ -Globを伴うげっ歯類特有のメカニズムによるものかを検討するために実施された。

SDラット（一群雄8匹）にモリネート（原体：0、10及び50<sup>5</sup> mg/kg体重/日、溶媒：コーン油）及び陽性対照のTMP（20及び50 mg/kg体重/日、溶媒：コーン油）を、90又は28日間強制経口投与し、腎臓への影響が検討された。

モリネート投与群では、好塩基性尿細管及びBrdU免疫染色による近位尿細管曲部の細胞増殖（28日試験では有意、90日試験では増加傾向）が確認されたが、 $\alpha_{2u}$ -Glob量に検体投与の影響は認められなかった。一方、TMP投与群では、硝子滴の増加、皮髄境界部の顆粒円柱、好塩基尿細管、 $\alpha_{2u}$ -Globの用量相関的な増加、BrdU染色による近位尿細管曲部の細胞増殖（対照群の2～3倍以上の有意な増加）が認められた。

以上より、モリネート投与による $\alpha_{2u}$ -Globの増加は認められなかった。また、近位尿細管曲部における細胞増殖が増加したが、得られた各毒性試験結果から、尿細管傷害は認められなかった。したがって、高用量群に認められた腎腫瘍増加の原因については不明であった。（参照10）

### (2) ラットの児動物における膈開口評価試験（ラット）

ラットを用いた2世代繁殖試験② [12. (2)] 及びラットを用いた発達神経毒性試験 [12. (7)] において、モリネートの300 ppm投与群では児動物に膈開口の遅延が認められた。膈開口遅延の回復を検討する目的で、ラットの生後28日目に安息香酸エストラジオールを単回投与する試験が実施された。

SDラットに、母動物（一群雌各20匹）には妊娠7日から児動物の離乳時（児動物22日齢）まで、児動物（一群雌雄各40匹）には離乳時（22日齢）から膈開口が認められるまで（30～48日齢）、モリネートを0及び300 ppmの濃度で混餌投与し、さらに児動物（28日齢時）の半数には0.5  $\mu$ g/mLの安息香酸エストラジオールを単回皮下投与（投与量の記載なし）した。児動物の群設定は表35に示されている。

<sup>5</sup> 90日間試験開始当初は100 mg/kg体重/日であったが、投与開始後3日以内に体重及び摂餌量が激減し、また、1匹は下肢に異常をきたし切迫と殺されたため、3日間投与を中止後、投与量を50 mg/kg体重/日に減少して再開された。

表 35 児動物の群設定

群番号	モリネート (混餌投与)	安息香酸エストラジオール (単回皮下投与)	動物数
I 群	0 ppm	投与せず	40
II 群	0 ppm	0.5 µg/mL	40
III 群	300 ppm	投与せず	40
IV 群	300 ppm	0.5 µg/mL	40

I 群では、児動物の膣開口平均日は他の試験でみられた同系ラットの膣開口日と差がなかった。II 群の児動物では膣開口日が約 3 日早まった。III 群の児動物では、膣開口平均日は対照群に比較して遅延した。IV 群の児動物の膣開口日は第 III 群よりも約 6 日早まった。

以上の結果から、親動物への検体投与によってみられる児動物の膣開口遅延は、児動物に安息香酸エストラジオールを投与することによって回復することが示された。このことから、検体投与による膣開口の遅延は、この発達段階におけるエストロゲンの欠如によるものと考えられた。(参照 10)

### (3) ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響

本試験は、モリネート投与による繁殖毒性の標的臓器を明らかにし、この作用の動物種間差の理由を説明する目的で実施された。

SD ラットの雌（一群 5 匹）に 7 日間強制経口（原体：0、10、40、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）又は雄（一群 15 匹）に 35 日間強制経口（原体：0、10、30 及び 60 mg/kg 体重/日）投与して、ラットの卵巣、副腎及び精巣に及ぼす形態学的影響について検討された。

雌では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎皮質及び卵巣間質細胞に脂質の蓄積及び肥大が認められた。10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の副腎及び卵巣には形態学的変化は認められなかった。

雄では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の精巣で精細管萎縮、変性、多核精子細胞の形成及びセルトリ細胞の細胞質空胞化が認められた。精巣上体では、精細管管腔中に成熟精子が認められず、多数の円形及び多核精子細胞が認められた。精子は、頭部と尾部が分離したものが多く、モリネート投与動物から採取した精子に特徴的な鏡検所見である背面彎曲頭部の他に、頭部尾部結合部分近くの膜が破裂しマイクロフィラメントの膜外突出が認められた。これらの所見は用量相関的に重篤化していた。

以上より、モリネートの標的臓器は卵巣、副腎及び精巣であると考えられた。(参照 10)

#### (4) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験①

ラットを用いた毒性試験では、雌雄ともに生殖器に対して種々の影響がみられ、繁殖能への影響が認められた。雄ラットの繁殖能に及ぼすモリネートの影響作用を解明するため、モリネート及び4種類の代謝物(4-M1、M3、M5及びM6)を用いた試験が実施された。

##### ① 血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度に及ぼす影響

SDラット(一群雄6匹)に、コーン油に溶解したモリネート、代謝物4-M1、M3、M5及びM6を単回経口又は腹腔内投与し、投与2、6及び24時間後における血漿及び精巣間質液中のステロイドホルモン濃度が測定された。

モリネートを50、100及び200 mg/kg体重で経口投与した群では、血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度が用量依存的かつ経時的に低下した。特に投与6時間後までの低下が著しかったが、その後、血漿中テストステロン濃度は回復する傾向がみられた。

モリネートを40 mg/kg体重又はM3を10及び20 mg/kg体重で腹腔内投与した群では、血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度の顕著な低下が認められた。

4-M1、M5及びM6を腹腔内投与した群では、最高用量の10 mg/kg体重投与群でも血漿及び精巣間質液中のテストステロン濃度に影響はみられなかった。(参照10)

##### ② 精子の形態に及ぼす影響

SDラット(雄)に、コーン油に溶解したモリネート(40及び140 mg/kg体重)、M3(10及び20 mg/kg体重)、4-M1、M5及びM6(それぞれ10 mg/kg体重)を注入した浸透ミニポンプを7日間皮下に埋設し、埋設日から28日後に精巣及び精巣上体を摘出して精子の形態が観察された。

モリネートを140 mg/kg体重で投与した群に精細管萎縮が認められた。その他の投与群では、精巣及び精巣上体に特記すべき所見は認められなかった。また、モリネート投与群及びM3投与群に精子頭部の後方屈曲がみられたが、その他の投与群の精子には異常は認められなかった。(参照10)

##### ③ ライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響 (*in vivo*)

SDラット(雄)に、コーン油に溶解したモリネート(10、40、100及び150 mg/kg体重)を7日間経口投与し、精巣中のカルボキシエステラーゼの確認が行われた。

モリネートを40 mg/kg体重で投与した群では、精巣ライディッヒ細胞中のエステラーゼ活性の低下が最終投与6時間後にみられ、24時間後にはある程度回復し、48時間後にはほとんど回復した。(参照10)

#### ④ ライディッヒ細胞中のエステル加水分解に及ぼす影響 (*in vitro*)

1×10<sup>7</sup> 個/mL に調製したライディッヒ細胞液に、リン酸カリウム緩衝液で希釈したモリネート、M3 及び M5 を加えて 5 分間培養し、エステル加水分解に及ぼす影響について検討された。

名目上 50% 活性阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は、モリネートで 4 μM 超、M3 で 2.5 μM、M5 で 25 pM であり、M5、M3、モリネートの順でエステル加水分解阻害作用が大きかった。(参照 10)

#### ⑤ <sup>3</sup>H-モリネートの精巣内局在試験

SD ラット (雄) に、コーン油に溶解した <sup>3</sup>H-モリネート (標識位置不明) を 40 mg/kg 体重で単回経口投与し、オートラジオグラフィーで放射性標識物の存在の確認が行われた。

<sup>3</sup>H-モリネートから生成した化合物はライディッヒ細胞内に集積し、48 時間以上滞留していることが示された。(参照 10)

### (5) 雄ラットの繁殖能に及ぼす影響に関する検討試験②

#### ① 受精能力に対する検討試験<参考資料<sup>6</sup>>

SD ラット (一群雄 10~20 匹) にモリネートを 9 日間混餌した後に、交配期間中の 5 日間は強制経口 (原体: 0、0.2、1.0 及び 5.0 mg/kg 体重/日: 試験設計は表 36 参照) 投与した。各群 10 匹の雄を同系の雌 2 匹と交配させ、雄の受精能力について検討された。

IV 群のうち、2 週間回復群の雄との交配で妊娠した雌では、着床数、吸収胚数及び生存胎児数の減少がみられた。同じ IV 群の 4 週間回復群ではこれらの影響はみられなかったが、この群の雄では、統計学的有意差はないものの、精子の生存率低下、異常率及び精子凝集の増加が認められた。VI 群においても、精子の生存率低下、異常率及び精子凝集の増加が認められ、特に精子異常率は統計学的に有意であったが、対照群である V 群ともに交尾率が低下し、出産雌数が減少したため、これ以上の評価はできなかった。原因は不明であった。(参照 10)

<sup>6</sup> 本試験は試験設計が変則であり、対照群での交尾率低下、投与量のミス等により十分な評価ができないため参考資料とした。



表 36 雄の受精能力に対する検討試験の試験設計

試験群	動物数 (匹)	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与方法	
			生育期間 (9 日間)	交配期間 (5 日間)
I 群 <sup>3)</sup>	20	対照 (コーン油 : 10)	強制経口	強制経口
II 群	10	0.2	混餌	強制経口 <sup>1)</sup>
III 群	10	1.0	混餌	強制経口 <sup>1)</sup>
IV 群 <sup>3)</sup>	20	5.0	混餌	強制経口 <sup>1)2)</sup>
V 群	10	対照 (基礎飼料のみ)	—	—
VI 群	10	5.0	混餌	混餌

<sup>1)</sup> 溶媒にはコーン油が用いられた。

<sup>2)</sup> 交配期間中の投与量はミスにより 2.0 mg/kg 体重/日であった。

<sup>3)</sup> 10 匹は 14 日間の投与後、2 及び 4 週間の回復期間を設けた後に交配し、回復群とした。

## ② 血漿及び精巣間質液中のステロイドホルモン濃度に及ぼす影響 (*in vivo*)

SD ラット (一群雄 6 匹) に、コーン油に溶解したモリネートを単回経口 (0、50、100 及び 200 mg/kg 体重) 若しくは単回腹腔内 (40 mg/kg 体重) 投与、又は代謝物 4-M1 (1、5 及び 10 mg/kg 体重)、M3 (1、10 及び 20 mg/kg 体重)、M5 (1、2、5 及び 10 mg/kg 体重) 若しくは M6 (5 及び 40 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与し、血漿中及び精巣間質液中のステロイド濃度に及ぼす影響について検討された。

投与 6 時間後における各ホルモン濃度の変化は表 37 に示されている。

モリネート及び M3 投与により、血漿中のテストステロン及びアンドロステンジオン、精巣間質液中のテストステロン、アンドロステンジオン、17 $\alpha$ -ヒドロキシプロゲステロン (17OHP) 及びプロゲステロン濃度が低下したが、血漿中 17OHP、プロゲステロン及び Chol<sup>7)</sup>は低下しなかった。これらの作用は、モリネートよりも M3 の方が強かった。M5 投与では、精巣間質液中のテストステロン及び 17OHP が低下したが、それ以外は低下しなかった。4-M1 投与では、いずれの項目にも影響はみられなかった。M6 投与では、精巣間質液の 17OHP 及び Chol 以外の濃度が低下したが、M3 よりも弱い作用であった。

以上より、モリネート投与後に生じるステロイド産生阻害を誘発する主要因は M3 であり、モリネートの硫黄の酸化がこの作用に必須であることが示唆された。また、この阻害作用は、ステロイド産生経路におけるプロゲステロン合成前の段階で生じることが示され、モリネート投与によって生じた雄ラットの繁殖障害に関連すると考えられた。(参照 10)

<sup>7)</sup> Chol は血漿中のみ測定。

表 37 投与 6 時間後における各ホルモン濃度の変化

検査部位		血漿			精巣間質液		
モリ ネート (経口)	投与量 (mg/kg 体重)	50	100	200	50	100	200
	テストステロン	37	3	71	21	11	37
	アンドロステンジオン	9	5	10	8	9	9
	17OHP	177	123	183	38	25	26
	プロゲステロン	49	95	319	36	32	33
	Chol	100	113	115			
モリ ネート (腹腔内)	投与量 (mg/kg 体重)	40			40		
	テストステロン	2			13		
	アンドロステンジオン	5			10		
	17OHP	97			19		
	プロゲステロン	100			26		
	Chol	111					
4-M1 (腹腔内)	投与量 (mg/kg 体重)	1	5	10	1	5	10
	テストステロン	55	55	68	81	60	80
	アンドロステンジオン	51	79	70	145	85	141
	17OHP	59	47	94	113	68	96
	プロゲステロン	49	49	119	112	76	90
	Chol	91	99	95			
M3 (腹腔内)	投与量 (mg/kg 体重)	1	10	20	1	10	20
	テストステロン	57	2	3	56	10	12
	アンドロステンジオン	85	6	5	27	6	4
	17OHP	60	136	140	109	21	22
	プロゲステロン	113	182	196	77	25	28
	Chol	104	107	111			
M5 (腹腔内)	投与量 (mg/kg 体重)	1	5	10	1	5	10
	テストステロン	51	50	87	84	84	42
	アンドロステンジオン	59	69	111	65	144	124
	17OHP	71	117	216	21	22	19
	プロゲステロン	73	123	177	87	99	102
	Chol	109	97	93			
M6 (腹腔内)	投与量 (mg/kg 体重)	5	40		5	40	
	テストステロン	54	19		73	15	
	アンドロステンジオン	40	28		160	51	
	17OHP	40	30		109	182	
	プロゲステロン	32	83		101	29	
	Chol	90	102				

注) 表中の数値 (投与量を除く。) は対照群を 100 とした値。

### ③ ライディッヒ細胞における作用機序 (*in vitro*)

SD ラットの精巣から単離したライディッヒ細胞に、モリネート、代謝物 M3 及び M5 を添加して、ステロイドホルモン産生に及ぼす影響について検討された。

ライディッヒ細胞培養液へのモリネート及び M3 (いずれも 400  $\mu$ M) の添加により、テストステロン産生が低下した。その程度は M3 の方が顕著であった。

さらに、テストステロンの前駆体である種々のステロイド (1~100 ng/mL) を添加し、テストステロン産生量をステロイド添加の有無によって比較すると、プレグネノロン、プロゲステロン、17OHP 及びアンドロステンジオンの添加では添加量に依存して増加したが、22-ヒドロキシコレステロール添加では僅かに増加し、オレイン酸コレステロールの添加では増加しなかった。

また、ライディツヒ細胞培養液に、モリネート (3.125~400  $\mu$ M)、M3 (0.008~10  $\mu$ M) 及び M5 (0.30~50  $\mu$ M) を添加し、コレステロールエステラーゼ (CholE) 活性を測定した結果、モリネート添加では僅かな阻害であったが、M3 及び M5 添加では顕著に阻害された。

以上より、モリネート及び M3 によるテストステロン合成阻害はプロゲステロン産生の前の段階であることが示され、その主要因は、M3 (及び M5) によるライディツヒ細胞の CholE 活性阻害に起因することが示唆された。(参照 10)

#### ④ 精巣及び精子形態への影響

SD ラット (一群雄 3~5 匹) に、モリネート (原体: 40 及び 140 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油)、M3 (10 及び 20 mg/kg 体重/日)、4-M1 及び M6 (それぞれ 10 mg/kg 体重/日) を注入した浸透圧ミニポンプを皮下に埋設して 7 日間供給し、精巣及び精子形態への影響が調べられた。

投与による精巣重量への影響はなかった。モリネート及び M3 投与により、精子の脱離頭部、中片部異常及び尾部異常が高い割合で認められた。4-M1 及び M6 投与では影響はみられなかった。(参照 10)

#### ⑤ 精巣エステラーゼ活性及びテストステロンに及ぼす影響

モリネートを 40 mg/kg 体重以上の用量で経口投与すると、血漿及び精巣間質液中テストステロン濃度のいずれもが減少した [14. (4)①及び(5)②] ことから、本試験では、SD ラット (一群雄 6 匹) に、より低用量のモリネート (原体: 6、12 及び 25 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) を単回経口投与し、投与 6 時間後にと殺して、精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣間質液中テストステロン濃度が測定された。

投与 6 時間後における精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣間質液中テストステロン濃度は表 38 に示されている。

モリネート投与により、精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣間質液中テストステロン濃度の全てが用量相関的に大幅に減少した。本試験の結果から、精巣エステラーゼ活性の減少は血漿及び精巣間質液中のテストステロン値の減少と並行することが示された。(参照 10)

表 38 投与 6 時間後における精巣エステラーゼ活性及びテストステロン濃度 (平均値)

投与量 (mg/kg 体重)	0	6	12	25
精巣エステラーゼ活性 (nmol/min/mg タンパク)	596	61.7	56.0	24.3**
血漿中テストステロン濃度 (ng/kg)	4.65	1.58	0.461**	0.402**
精巣間質液中テストステロン濃度 (ng/kg)	665	457	229**	141**

\*\* : p<0.01 (Dunnett 型の多重比較検定、両側)

### ⑥ 精巣に及ぼす影響

SD ラット (一群雄 20 匹) にモリネート (原体 : 0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) を最長 5 日間連続強制経口投与し、精巣組織に及ぼす影響について検討された。

血漿中のテストステロン、プロゲステロン、LH 及び FSH の濃度並びに精巣及び下垂体の組織には、検体投与に関連する変化は認められなかった。投与群の大部分の動物において、副腎束状帯脂肪空胞形成がみられた。(参照 10)

### (6) 雌ラットの卵巣に及ぼす影響に関する検討試験

#### ① 卵巣エステラーゼ活性に及ぼす影響

SD ラット (反復投与試験 : 一群雌 3 匹、単回投与試験 : 一群雌 10 匹) にモリネートを 7 日間反復強制経口 (原体 : 0、10、40、100 及び 150 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与又は単回強制経口 (原体 : 0 及び 40 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して、卵巣エステラーゼ活性に及ぼす影響について検討された。

検体を投与された全動物で卵巣エステラーゼ活性が阻害され、投与量に応じて、対照群の 25~51%まで阻害された。モリネート投与により、ラットの精巣エステラーゼ活性が阻害されたのと同様、雌の卵巣エステラーゼ活性も阻害されることが示された。(参照 10)

#### ② 卵巣間質細胞に及ぼす影響 (妊娠ラット)

SD ラット (一群雌 5 匹) の妊娠 7~20 日 (I 群とする) 又は妊娠 7 日~分娩後 28 日 (出産日は除く、II 群とする) にモリネートを強制経口 (原体 : 0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して、妊娠及び授乳期のラットの卵巣間質細胞に及ぼす影響について検討された。

I 群の検体投与群では、胎児数に検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査 (卵巣、副腎、下垂体) では、全例に副腎皮質脂肪空胞形成が認められた。副腎皮質の変化は、皮質三層で同様の影響がみられ、これらの細胞は肥大し、その結果、類洞が消失していた。また、無数の空胞の存在により、細胞質は泡沫状を呈していた。また、卵巣間質細胞におけるごく軽度の脂肪空胞形成が 2 例に認められた。

II 群の検体投与群では、出産後 11 日に死亡 1 例（死因不明）、兎動物の生存率低下、副腎皮質及び卵巣間質細胞における脂肪空胞形成が認められた。脂肪空胞形成により、卵巣間質細胞は肥大していた。卵胞及び黄体の発達は正常範囲内と考えられ、脂質量の増加は認められなかった。

いずれの群においても、血漿中エストラジオール及びプロゲステロン値には、検体投与による影響はみられなかった。（参照 10）

### ③ 卵巣間質細胞に及ぼす影響（非妊娠ラット）

SD ラット（一群雌 8 匹）にモリネートを 28 日間連続強制経口（原体：0 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、非妊娠ラットの卵巣間質細胞に及ぼす影響について検討された。

検体投与群において、体重増加抑制、副腎皮質及び卵巣間質細胞における脂肪空胞形成が認められた。副腎皮質及び卵巣間質細胞における変化は、妊娠ラットにおける試験 [14. (6) ②] と同様の変化であった。血漿中エストラジオール及びプロゲステロン値には、検体投与による影響はみられなかった。（参照 10）

## (7) マウス、ウサギ、サル及びヒトにおける繁殖能への影響に関する検討試験

### ① 雄マウスの繁殖能への影響試験

投与開始前に妊性を確認した ICR マウス（一群雄 20 匹）に、モリネートを 1 日 1 回 7 週間強制経口（原体：0、2、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与し、投与開始 2、4 及び 6 週間後並びに 4 週間の回復期間終了後に各雄を 2 匹の未処置雌と交配し、雄の繁殖能について検討された。

いずれの投与群においても、交尾率には投与による影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群で、雄の授胎率及び雌の受胎率の有意な低下、着床数又は生存胎児数の有意な減少が認められたが、回復期間終了後の交配ではいずれの指標にも有意差はみられなかった。精巣及び精巣上体の重量並びに精巣、精巣上体、甲状腺及び下垂体の病理組織学的所見には、検体投与による影響は認められなかった。（参照 10）

### ② 雄ウサギの繁殖能への影響試験①

投与開始前に妊性を確認した Dutch Belted ウサギ（一群雄 9～10 匹）に、モリネートを 1 日 1 回 6 週間カプセル経口（原体：0、2、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与し、投与開始 6 週間後及び 5 週間の回復期間終了後に各雄を 2 匹の未処置雌と交配し、雄の繁殖能について検討された。

検体投与に関連した死亡はなかった。各投与群の交尾率、雄の授胎率、雌の受胎率、産児数、兎動物の体重、妊娠期間及び生存児数には検体投与による影響は認められなかった。また、精巣、甲状腺、副腎及び下垂体の重量及び病理組織学的所見にも検体投与に関連した変化は認められなかった。（参照 10）

### ③ 雄ウサギの繁殖能への影響試験②<参考資料<sup>8</sup>>

NZW ウサギ（一群雄 10 匹）に、モリネートを 1 日 1 回 8 週間強制経口（原体：0、10、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与し、投与開始前及び投与 4 週目に未処置雌に人工授精して、雄の繁殖能について検討された。なお、当初 12 週間の投与期間が予定されていたが、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群で多数の死亡が認められたため、投与期間が 8 週間に変更された。

200 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄では、それぞれ 6 及び 4 例が死亡又は瀕死状態のため切迫と殺されたが、死因については解明されなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の投与 4 週目の交配で、着床前胚損失率の有意な増加及び生存胎児数の有意な減少がみられた。しかし、同群の雄では多数の死亡又は切迫と殺動物がみられたため、検体の繁殖能に対する影響について適切な評価ができなかった。（参照 10）

### ④ 雄ウサギの繁殖能への影響試験③<参考資料<sup>9</sup>>

本試験は前述の雄ウサギの繁殖能への影響試験② [14. (7) ③] で多数の死亡又は切迫と殺動物がみられ、適切な評価ができなかったため実施された。

NZW ウサギ（一群雄 10 匹）に、モリネートを 1 日 1 回 12 週間強制経口（原体：0、10、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与し、投与開始 1 週間前、投与 4、8 及び 12 週目に未処置雌に人工授精して、雄の繁殖能について検討された。

200 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄では、それぞれ 5 及び 2 例が死亡又は切迫と殺され、そのうち 200 mg/kg 体重/日投与群の死亡 2 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群の切迫と殺 1 例は検体投与によるものと考えられたが、死因については解明されなかった。それ以外の動物は誤投与又は骨折により切迫と殺された。200 mg/kg 体重/日投与群の投与 12 週目の交配で、着床前胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。しかし、同群では検査雌数が少なく、雄の死亡率が高かったため、検体の繁殖能に対する影響について適切な評価ができなかった。（参照 10）

### ⑤ 雄ウサギの繁殖能への影響試験④

本試験は前述の雄ウサギの繁殖能への影響試験②及び③ [14. (7) ③及び④] において、多数の死亡、低い妊娠率のため適切な評価ができなかったことから実施された。

NZW ウサギ（一群雄 15 匹）に、モリネートを 1 日 1 回 13 週間強制経口（原

<sup>8</sup> 本試験では 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で多数の死亡又は切迫と殺動物がみられたため適切な評価ができなかったことから参考資料とした。

<sup>9</sup> 本試験では 200 mg/kg 体重/日投与群における検査雌数が少なく、雄の死亡率が高かったため適切な評価ができなかったことから参考資料とした。

体：0、40、80 及び 160/120<sup>10</sup> mg/kg 体重/日) 投与し、投与開始 7 週間前、投与 5、9 及び 13 週目に未処置雌に人工授精して、雄の繁殖能について検討された。なお、投与は原則として 1 日 1 回としたが、投与当日の摂餌量に顕著な減少が認められた場合は投与を休止し、摂餌量が回復してから投与を再開した。雄 1 例当たりの最大投与休止日数は、0、40、80 及び 160/120 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 5、16、13 及び 12 日であった。

160/120 及び 80 mg/kg 体重/日投与群の雄では、それぞれ 3 及び 2 例が死亡し、160/120 及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雄では各 1 例が瀕死状態により切迫と殺された。これらは検体投与に関連した死亡であり、160/120 及び 80 mg/kg 体重/日は最大耐量を超える用量であると考えられた。

160/120 及び 80 mg/kg 体重/日投与群では、精子頭部の染色異常の発生率増加がみられたが、繁殖能に関する指標との相関は認められなかった。

いずれの投与群においても、繁殖能に関する各指標、精子検査結果、精巣及び精巣上体の重量、剖検所見には検体投与による影響は認められなかった。(参照 10)

#### ⑥ サルにおける精子形態評価試験

カニクイザル (一群雄 10 匹) に、モリネートを 1 日 1 回 12 週間強制経口 (原体：0、0.2、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与し、投与開始前、投与 4、8 及び 12 週に精液を採取して、精子検査が実施された。また、投与開始前、投与 4 及び 11 週に血液を採取して赤血球 AChE が、剖検時には脳 AChE が測定された。

いずれの投与群においても、射出精液量、精子数及び精子形態には検体投与による影響は認められなかった。精巣上体、前立腺、精囊及び精巣の重量にも変化はみられず、これらの組織に、検体投与に関連すると考えられる病理組織学的変化は認められなかった。

AChE の測定では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与 11 週に赤血球 AChE 活性の有意な低下 (20%以上) が認められた。(参照 10)

#### ⑦ ヒト男性の生殖能に関する疫学的評価

モリネート原体及び製剤製造工場 (3 工場) の男性従業員を対象として、精子検査、血清中ホルモン (FSH、LH 及びテストステロン) 濃度の測定並びに家族歴及び生殖能に関するアンケート調査が実施された。

各工場の従業員におけるモリネートの平均推定暴露量は表 39 に示されている。

いずれの工場の男性従業員においても、精子及び血清中ホルモン濃度のパラメータへのモリネート暴露の影響は認められなかった。また、従業員の妻の出産率

<sup>10</sup> 160 mg/kg 体重/日投与群で多数の死亡が認められたため、投与 5 週目から用量を 120 mg/kg 体重/日に引き下げられた。

及び出産の季節性パターンに関する調査結果から、モリネートの影響は示唆されなかった。(参照 10)

表 39 各工場の従業員におけるモリネートの平均推定暴露量 ( $\mu\text{g}/\text{M}^3 \times \text{時間}$ )

調査期間	1	2	3	4
工場 1	製造期間 (4)	製造期間 (4)	休止期間 (5)	製造期間 (6)
	870	17,610	2,139	2,459
工場 2	製造期間 (7)	休止期間 (5)	製造期間 (6)	休止期間 (4)
	3,864	1,637	7,451	633
工場 3	製造期間 (8)	休止期間 (6)	製造期間 (5)	休止期間 (6)
	7,932	291	10,878	133

注) 調査期間は 1980 年～1982 年、( )内の数値は月数

## (8) モリネートの代謝に関する検討試験

### ① ラットにおける硫黄原子の酸化による代謝試験

ラットを用いた動物体内運命試験 [1. (3)] において、モリネートの主要代謝経路は、硫黄原子の酸化、アゼピン環の水酸化及びチオカーバメートの開裂であった。本試験は、種々の投与量において、硫黄原子の酸化によるモリネートの代謝割合を明らかにする目的で実施された。

SD ラット (一群雄 1～4 匹) にモリネートを単回強制経口 (原体: 1、16、40 及び 200 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与して、尿中代謝物が検討された。

その結果、投与後 24 時間で尿中に 38.4～50.3% TAR が排泄され、尿中から検出された 2 種のメルカプツール酸代謝物 (M10 及び M11) の合計は、1、16、40 及び 200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 17.6、23.9、25.5 及び 29.4% TRR であった。M10 及び M11 は硫黄の酸化により生成する代謝物であり、その生成量は硫黄の酸化によるモリネート代謝量の指標となり得る。ラットにおいては、投与量の増加に伴い硫黄原子の酸化による代謝量が増加することが示された。(参照 10)

### ② サルにおける動物体内運命試験

カニクイザル (一群雄 3 匹) に、[aze- $^{14}\text{C}$ ]モリネートを 6 及び 60 mg/kg 体重の用量で単回経口投与又は 6 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して、動物体内運命試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中排泄率は表 40 に、60 mg/kg 体重経口投与群における尿中代謝物は表 41 に示されている。

排泄は速やかであり、主要排泄経路は尿中であった。

経口投与群の血中放射能濃度は投与後 1～2 時間でピークに達し、その後二相性の消失を示した ( $T_{1/2}$ : 第一相で 3 時間、第二相で 100～120 時間)。静脈内投与群においても同様に二相性の消失を示した ( $T_{1/2}$ : 第一相で 0.7 時間、第二



相で 90 時間)。

赤血球及び血漿中放射能濃度の測定の結果、いずれの投与経路においても血球成分への結合は示唆されなかった。

尿中から 8 種類の代謝物が同定され、モリネートの酸化によって生成する M1 及びその抱合体 (M14 及び M27) の合計は 42.6%TRR を占め、硫黄原子の酸化による M9 及び M10 の生成量は合計 21.9%TRR であった。(参照 10)

表 40 各投与群の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	経口投与				静脈内投与	
	6		60		6	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	48.2	<0.1	79.0	0.2	87.4	<0.1
投与後 192 時間	50.5	0.5	81.2	1.8	95.8	1.2

表 41 60 mg/kg 体重経口投与群における尿中代謝物

尿中代謝物	4-M1	M6	M9	M10	M14 <sup>b</sup>	4-M14	3-M14	M15	4-M27	合計
%TRR <sup>a</sup>	0.3	0.7	11.7	10.2	1.9	33.3	4.7	3.2	2.4	67.7

<sup>a</sup> 尿中総放射能を 100%TRR とした値

<sup>b</sup> 水酸化の位置不明

### ③ ヒトにおける代謝試験

ラットを用いた動物体内運命試験 [1. (3)] で認められた尿中代謝物 M1 及び M10 が、ヒトへの暴露においても認められるかどうかを検討するため、ヒトボランティア (男性 6 名、18~55 歳、単一民族、体重 60~90 kg) にモリネートを 5 mg/人 (0.06~0.08 mg/kg 体重相当) で単回カプセル経口投与して代謝試験が実施された。

毒性徴候はみられなかった。尿中から M1 の抱合体が 22~49%TAR (平均 39%TAR)、M10 が 0.5~1.5%TAR (平均 0.9%TAR) 検出された。M1 の排泄は投与後 4 時間以内に最大となり、投与後 24 時間までにほぼ完了した。M10 は投与後 8 時間以内に最大となり、投与 24 時間後には検出されなかった。血漿中のモリネートは、投与 30 分後にのみ僅かに検出 (2~2.6 µg/L) された。(参照 10)

### ④ モリネートの代謝における動物種間比較

#### a. ラット、マウス、ウサギ及びイヌにおける代謝比較試験

SD ラット (雄、匹数不明) に [aze-<sup>14</sup>C]モリネートを 1、40 及び 200 mg/kg 体重で、ICR マウス、NZW ウサギ及びビーグル犬 (いずれも雄、匹数不明) に

[aze-<sup>14</sup>C]モリネートを 40 mg/kg 体重で単回強制経口（イヌではカプセル経口）投与して、代謝比較試験が実施された。また、SD ラットに[aze-<sup>14</sup>C]M3 を 40 mg/kg 体重で単回強制経口投与して、M3 の代謝試験が実施された。

40 mg/kg 体重のモリネートを投与した各動物の尿中代謝物は表 42 に、ラット及びマウスの組織中残留放射能濃度は表 43 に示されている。

投与された[aze-<sup>14</sup>C]モリネートは、全ての動物種においてより極性の高い物質に広範囲に代謝され、未変化のモリネートは検出されなかった。尿中代謝物の分析結果より、以下の 4 つの代謝経路、①硫黄原子の酸化、②*S*エチルカルボニル側鎖の水酸化、③アゼピン環の水酸化、④チオカーバメートの開裂が考えられた。

ラットに[aze-<sup>14</sup>C]M3 を投与した結果、投与後 24 時間で 72% TAR が尿中に排泄された。尿中では 3 種類の代謝物、すなわち M10 (86% TRR)、M11 (9% TRR) 及び M11 のグルクロニド抱合体と推定される代謝物 (5% TRR) が検出された。

体内分布に関しては、ラット及びマウスで全血中放射能濃度に顕著な種差が認められた。ラットでは全血中放射能濃度が最も高く、血漿中濃度が低かったのに対して、マウスでは全血中放射能濃度は低かった。（参照 10）

表 42 40 mg/kg 体重のモリネートを投与した各動物の尿中代謝物 (%TAR)

代謝物	ラット	マウス	ウサギ	イヌ
4-M1	ND	1	4	ND
M6	18	9	5	14
抱合化 M6	15	14	ND	14
M9	ND	21	ND	26
M10	5	ND	2	7
4-M11	4	ND	5	ND
M12	ND	2	ND	10
4-M13	ND	ND	20	ND
4-M14	8	34	27	14
3-M14	1	1	6	ND
M14 <sup>a</sup>	7	3	ND	ND
M15	4	5	1	6
未同定合計	3	6	26	ND

<sup>a</sup> : 水酸化の位置不明、ND : 未検出

表 43 ラット及びマウスの組織中残留放射能濃度 (nmol/g)

動物種	雄	雌
ラット	全血(53.8)、肝臓(44.7)、腎臓(30.2)、肺(19.2)、脾臓(15.2)、副腎(14.5)、心臓(12.7)、精巣(10.7)、脳(6.8)、カーカス(6.4)、腹部脂肪(5.7)、骨(3.8)、筋肉(3.7)、血漿(2.3)	全血(56.4)、肝臓(35.2)、腎臓(29.1)、肺(18.7)、脾臓(15.9)、副腎(15.8)、心臓(15.5)、卵巣(7.8)、脳(7.3)、カーカス(6.3)、腹部脂肪(3.9)、筋肉(3.8)、骨(3.0)、血漿(2.3)

マウス	肝臓(24.4)、副腎(12.9)、腎臓(8.8)、肺(7.5)、精巣(5.3)、心臓(4.0)、脾臓(3.2)、脳(2.3)、カーカス(2.3)、筋肉(2.1)、全血(1.6)	肝臓(44.2)、副腎(14.0)、腎臓(10.7)、肺(10.2)、心臓(5.2)、卵巣(4.2)、脾臓(3.8)、腹部脂肪(3.1)、カーカス(3.1)、全血(2.8)
-----	---	--

#### b. モリネートの代謝における動物種間比較

種々の哺乳動物を用いて実施された代謝試験 [14. (8) ②、③及び④. a] の結果に基づいて、モリネートの代謝における種差について検討された。

代謝経路を①硫黄原子の酸化、②炭素原子の酸化及び③チオカーバメートの開裂に区分し、代謝経路別に代謝物の生成量が推定された。結果は表 44 に示されている。

M3 の代謝生成経路である硫黄原子の酸化の割合は、ラット、マウス、イヌ及びサル (19~33% TAR) ではウサギ及びヒト (1~7% TAR) と比較して高いものであった。特にヒトでは、モリネートの主要代謝経路は炭素原子の酸化であり、硫黄原子の酸化は 0.5~1% TAR であった。(参照 10)

表 44 尿中代謝物の代謝経路別推定生成量 (%TAR)

主要代謝経路	ラット	マウス	ウサギ	イヌ	サル	ヒト
硫黄原子の酸化	29	21	7	33	19	1
炭素原子の酸化	32	50	63	36	43	39
チオカーバメートの開裂	33	23	5	28	1	未定量

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「モリネート」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したモリネートを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに投与されたモリネートは、主に尿中（69.2～82.7%TAR）に速やかに排泄されたが、体内では主に血液中に分布し、その大部分が血球画分に結合していることが示唆された。投与後 96 時間における体内吸収率は 74.6～77.9%と算出された。尿中の主要代謝物は M6、M10 及び 4-M14 であった。糞中の主要成分はモリネート、3-M1+4-M1、M6 及び M10 であった。

<sup>14</sup>C で標識したモリネートを用いた稲における植物体内運命試験の結果、主要代謝物は M6、4-M7 及び M15 であった。玄米において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

水稻を用いて、モリネートを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。玄米では全ての試験で定量限界未満であり、稲わらにおける最大残留値は 0.060 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.488 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、モリネート投与による影響は、主に神経系（脱髄、変性等）、骨格筋（萎縮等）、卵巣（卵胞膜/間質細胞空胞化等）及び精巣（精細管萎縮等）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

モリネート投与により ChE 活性に対する阻害作用が認められ、供試動物に対する種々の神経毒性症状の発現に関与していることが示唆された。

発がん性試験において、ラットの雄で腎腫瘍及び精巣間細胞腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

繁殖試験において、ラットで精子運動性低下、交配成功率低下等が認められた。機序検討試験の結果、雄の繁殖能への影響の主な原因物質は代謝物 M3 と考えられ、毒性の発生機序は Chol 代謝障害によるステロイド合成阻害であることが示唆された。

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モリネート（親化合物のみ）と設定した。

評価に用いた各評価機関の評価結果及び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②の雄において、最小毒性量 7 ppm で骨格筋の萎縮及び衛星細胞過形成の有意な増加が認められ、無毒性量が得られなかった。しかし、雄の最小毒性量でみられたこの変化は、大部分が軽微ないし軽度であり、中等度以上の病変の増加は高用量群のみに観察されたこと、7 ppm 投与群の雌では影響がみられず、無毒性量が得られていることから、雄の無毒性量は 7 ppm (0.3 mg/kg 体重/日) 近傍であると考えられた。

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①の5 ppm (0.21 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0.0021 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.0021mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.21 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 45 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	豪州 ②	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、35、70、140	標的臓器：精巣、腎、 肝及び副腎	/	/	参考 (農薬抄録)
						雄：35 雌：35 雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、8、16、32	/	/	/	雄：8 雌：8 雄：体重増加抑制 雌：卵巣間質細胞泡沫 空胞形成
						雄：32.9 雌：39.9 雄：体重増加抑制、精 巢萎縮等 雌：体重増加抑制等
90日間 亜急性 毒性試験③	0、450、900、 1,800 ppm 雄：0、32.9、68.7、 163 雌：0、39.9、81.2、 195	/	/	/	雄：32.9 雌：39.9 雄：体重増加抑制、精 巢萎縮等 雌：体重増加抑制等	
					雄：11.7 雌：4.5 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以 上) 等	
90日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、150、450 ppm 雄：0、4.0、11.7、 35.5 雌：0、4.5、13.9、 41.0	(LOAEL：雄4/雌4.5)	雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害、NTE 低下	雄：35.5 雌：41.0 雌雄：脳及び赤血球 ChE 活性阻害 (20%以 上) 等 (神経毒性は認められ ない)		

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①						
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、5、50、100、200 ppm				雄：0.21 雌：0.25  雄：精細管萎縮等 雌：骨格筋の筋線維変 性等 (精巢間細胞腫増加)
		雄：0、0.21、1.97、 3.90、7.90 雌：0、0.25、2.55、 5.13、10.5				
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、7、40、300、 (600) ppm	2 (40 ppm)	雄：— (LOAEL：0.3) 雌：0.4  雄：坐骨神経の変性/脱 髓等 雌：卵巣病変		雄：— 雌：0.4  雌雄：大腿筋の萎縮及 び衛星細胞過形成等 (雄で腎細胞腺腫及び 腎細胞癌増加)
		雄：0、0.3、1.8、 13、(29) 雌：0、0.4、2.0、 15、(35)		神経組織、卵巣及び精 巣の変性 (腎腫瘍)		
	2世代 繁殖試験①	0、6、50、450 ppm		親動物、児動物及び繁 殖能 雌：0.34 (6 ppm)  親動物：卵巣の空胞化/ 肥大等 児動物：卵巣の病変 繁殖能：繁殖率低下		親動物 P 雌：0.44 F <sub>1</sub> 雌：0.44 児動物及び繁殖能 P 雌：3.7 F <sub>1</sub> 雌：3.7  雌親動物：卵胞膜/間質 細胞空胞化/肥大等 児動物：哺育0及び4 日の生存児数減少等
		P 雌：0、0.44、3.7、 32 F <sub>1</sub> 雌：0、0.44、 3.7、35		親動物 P 雌：0.44 F <sub>1</sub> 雌：0.44 児動物及び繁殖能 P 雌：3.7 F <sub>1</sub> 雌：3.7  雌親動物：卵胞膜/間質 細胞空胞化/肥大等 児動物：哺育0及び4 日の生存児数減少等		





		無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生毒性 試験	0、2.2、35、140		母動物：35 発生：2.2 母動物：赤血球 ChE 活 性阻害等 発生：矮小児増加		母動物：35 胎児：35 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：35 胎児：35 母動物：赤血球 ChE 活性阻害 (20%以上) 等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)
	発達神経 毒性試験	0、20、75、300 ppm 妊娠期間：0、1.8、 6.9、26.1 哺育期間：0、2.7、 10.0、36.1		母動物：6.9 発達神経毒性：－ (LOAEL：1.8) 母動物：体重及び摂餌 量低下 発達神経毒性：驚愕時 振幅の低下		母動物：6.9 児動物：6.9 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 児動物：驚愕時振幅の 低下等	母動物：6.9 児動物：6.9 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 児動物：驚愕時振幅の 低下等
マウス	90日間 重急性 毒性試験	0、450、900、 1,800 ppm 雄：0、72.8、156、 241 雌：0、65.6、122、 252				雄：156 雌：122 雄：精巣萎縮等 雌：脾絶対及び比重量 増加等	雄：156 雌：122 雄：精巣萎縮等 雌：脾絶対及び比重量 増加等

無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	EU	米国	豪州 2)	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	18 か月間 発がん性 試験	0、10、100、 1,000、2,000 ppm	/	雄：1.0 雌：13.9 雄：精巣の変性 雌：坐骨神経の病変等 (発がん性は認められ ない)	/	雄：1.0 雌：13.9 雄：精巣の変性 雌：坐骨神経の脱髄等 (発がん性は認められ ない)	雄：1.0 雌：13.9 雄：精巣の変性 雌：坐骨神経の脱髄等 (発がん性は認められ ない)
		雄：0、1.0、10.4、 105、200 雌：0、1.3、13.9、 133、249					
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、20、200	20 母体毒性がみられる用 量で胎児毒性 (催奇形性は認められ ない)	母動物：20 発生毒性：20 母動物：流産増加等 発生毒性：胸骨分節不 完全骨化	/	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：胸骨分節の不完 全骨化等 (催奇形性は認められ ない)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制 等 胎児：胸骨分節の不完 全骨化等 (催奇形性は認められ ない)
イヌ		0、450、900、 1,800 ppm 雌雄：0、15、30、 60	/	/	雄：30 雌：30 雌雄：BUN 増加等	雄：30 雌：30 雌雄：BUN 増加等	雄：30 雌：30 雌雄：BUN 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、1、10、50、100	1 標的臓器：中枢神経系 及び赤血球	10 体重増加量減少、貧血、 精液量減少、精子運動 率低下、副腎重量増加	/	雄：1 雌：1 雌雄：脾へモジデリン 沈着等	雄：1 雌：1 雌雄：脾へモジデリン 沈着等

		無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>					
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EU	米国	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	ADI (cRfD)		NOAEL : 0.8 SF : 100 ADI : 0.008	LOAEL : 0.3 UF : 300 cRfD : 0.001	NOEL : 0.2 SF : 100 ADI : 0.002	NOAEL : 0.21 SF : 100 ADI : 0.0021	NOAEL : 0.21 SF : 100 ADI : 0.0021
	ADI 設定根拠資料		ラット繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット3世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①

ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 SF : 安全係数 UF : 不確実係数 NOAEL : 無毒性量 LOAEL : 最小毒性量

① : 無毒性量は設定できない / : 記載なし

② 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

③ 豪州資料ではADIのみを参照した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	名称	化学名
M1 <sup>1)</sup>	ヒドロキシモリネート XV(4位)	S-ethyl hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M2 <sup>1)</sup>	オキシモリネート 又は ケトモリネート	S-ethyl hexahydro-oxo-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M3	モリネートスルホキシド	1-[(ethylsulfinyl)carbonyl]-hexahydro-1 <i>H</i> -azepine
M5	モリネートスルホン	1-[(ethylsulfonyl)carbonyl]-hexahydro-1 <i>H</i> -azepine
M6	ヘキサメチレンイミン I	Hexamethyleneimine
M7 <sup>1)</sup>	ヒドロキシヘキサメチレン イミン	Hydroxyl hexamethyleneimine
M8 <sup>1)</sup>	4-ケトヘキサメチレンイミン	4-ketohexamethyleneimine
M9	システイン抱合体 XIII、III	S-(hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbonyl) cysteine
M10	モリネート メルカプツール酸 III、XVI	S-(hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbonyl) -N-acetyl cysteine
M11 <sup>2)</sup>	ヒドロキシモリネート メルカプツール酸 V(4位)	S-(hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbonyl) -N-acetyl cysteine
M12	S/O-グルクロニド抱合体 VII	Hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-thiocarbonyl glucuronide
M13 <sup>2)</sup>	4-ヒドロキシモリネートサフ フェート VIII(4位)	Hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioethane sulfate
M14 <sup>3)</sup>	ヒドロキシモリネート グルクロニド XI(4位)、XII(3位)、XIV	Hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioethane glucuronide
M15	モリネート酸 XVIII	S-carboxymethyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbthioate
M16	モリネートアルコール XX	S-2-hydroxyethyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M17	ホルミルモリネート XXI	S-formylmethyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M20	メチルモリネート 又は S-メチルモリネート	S-methyl hexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioate
M21	ヒドロキシ N-アセチルモリ ネート アセチル化ヒドロキシヘキサ メチレンイミン X	N-acetyl hydroxyhexamethyleneimine

M27	4-ヒドロキシモリネートグルクロニドメチルエステル V	4-Hydroxyhexahydro-1 <i>H</i> -azepine-1-carbothioethane glucuronide methylester
-----	--------------------------------	--

注) 各代謝物の位置異性体については、本文中では置換基の位置を「2-M1」(2位)、「2-M1+3-M1」(2位及び3位)のように記した。

- 1) 2、3、4位の位置異性体が存在する。
- 2) 4位の位置異性体が存在する。
- 3) 3、4位の位置異性体が存在する。

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
17OHP	17 $\alpha$ -ヒドロキシprogテストロン
ACh	アセチルコリン
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
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	血中薬物曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
CholE	コレステロールエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LH	黄体形成ホルモン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TMP	2,2,4-トリメチルペンタン
TOCP	リン酸トリ- <i>o</i> -クレジル
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
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	使用量 (g ai/ha)	使用 回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
				モニタート			
				公的分析機関		社内分析機関	
				最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地) (玄米) 1971年度	3,200	1	104	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
	4,000 4,800	2	124	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
水稻 (露地) (玄米) 1973年度	3,200	1	58	<0.01	<0.01		
		1	95	<0.01	<0.01		
水稻 (露地) (稲わら) 1973年度	3,200	1	58	<0.01	<0.01		
		1	95	0.014	0.013		
水稻 (露地) (玄米) 1975年度	3,200	1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		2	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		2	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
水稻 (露地) (稲わら) 1975年度	3,200	1	89	<0.001	<0.001	0.006	0.006
		2	89	<0.001	<0.001	<0.004	<0.004
		1	87	0.007	0.007	0.034	0.032
		2	87	0.039	0.038	0.060	0.058

・使用方法は散布とし、8%粒剤が用いられた。



<参照>

1. 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号）
2. 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6 及び参考資料 1～6
3. 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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
4. 農薬抄録 モリネート（除草剤）（平成 19 年 9 月 20 日作成）：協友アグリ株式会社、2007 年、一部公表予定
5. 食品健康影響評価について（平成 19 年 10 月 12 日付け厚生労働省発食安第 1012002 号）
6. モリネートの魚介類における最大推定残留値に係る資料
7. モリネート 要求事項に対する回答資料：協友アグリ株式会社、2008 年、未公表
8. 農薬抄録 モリネート（除草剤）（平成 20 年 9 月 12 日改訂）：協友アグリ株式会社、2008 年、一部公表予定
9. モリネート 要求事項に対する回答資料：協友アグリ株式会社、2010 年、未公表
10. 農薬抄録 モリネート（除草剤）（平成 22 年 12 月 14 日改訂）：協友アグリ株式会社、2009 年、一部公表予定
11. EC, Health & Consumer Protection Directorate-General: Review report for the active substance molinate (2003)
12. US EPA : MOLINATE-Revised Human Health Risk Assessment (2001)
13. APVMA : The Reconsideration of Approvals and Registrations Relating to Molinate, Review scope document (2003)

