

分科会 審議品目（農薬関係）

- ・ マンデストロビン（新規） 1-1~1-107
- ・ モサプリド（新規） 2-1~2- 56

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
 - ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。

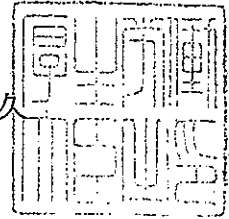


|

厚生労働省発食安0115第1号
平成27年1月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬 アセタミプリド
動物用医薬品 アプラマイシン
農薬 クレソキシムメチル
農薬 ピリフルキナゾン
農薬 マンデストロビン
農薬 メトコナゾール

平成 27 年 2 月 16 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 27 年 1 月 15 日付け厚生労働省発食安 0115 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 項の規定に基づくマンデストロビンに係る食品規格（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。

マンデストロビン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う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：マンデストロビン [Mandestrobin (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

マンデル酸骨格を持つストロビルリン系殺菌剤である。ミトコンドリア内チトクローム系に作用し、電子伝達を阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

マンデストロビン

(*RS*)-2-methoxy-*N*-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]acetamide (IUPAC)

2-[(2,5-dimethylphenoxy)methyl]- α -methoxy-*N*-methylbenzeneacetamide (CAS)

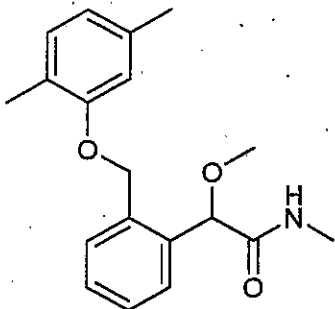
マンデストロビン *R*体

(*R*)-2-methoxy-*N*-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]acetamide (IUPAC)

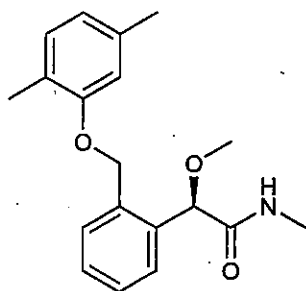
マンデストロビン *S*体

(*S*)-2-methoxy-*N*-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]acetamide (IUPAC)

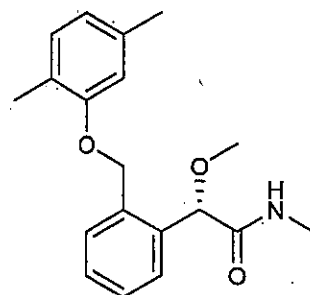
(4) 構造式及び物性



マンデストロピン
(ラセミ体、*R*体：*S*体=1:1)



マンデストロピン *R*体



マンデストロピン *S*体

分子式	$C_{19}H_{23}NO_3$
分子量	313.39
水溶解度	マンデストロピン 15.8 mg/L (20 ± 0.5°C) マンデストロピン <i>R</i> 体 25.8 mg/L (20 ± 0.5°C) マンデストロピン <i>S</i> 体 29.1 mg/L (20 ± 0.5°C)
分配係数	マンデストロピン $\log_{10}Pow = 3.51$ (25 ± 1°C) マンデストロピン <i>R</i> 体 $\log_{10}Pow = 3.44$ (25 ± 1°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

40%マンデストロビンフロアブル

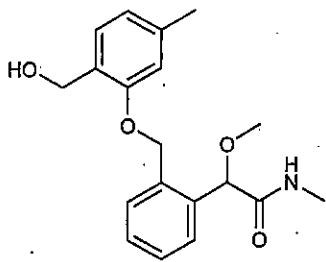
作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	マンデストロビン を含む農薬の 総使用回数
なす きゅうり トマト ミニトマト キャベツ レタス 非結球レタス メロン すいか 豆類 (種実、ただし、 だいず、らっかせい を除く) 豆類 (未成熟)	菌核病	2000 倍	100~300 L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
非結球あぶらな科 葉菜類	炭疽病	2000~ 3000 倍	200~700 L/10a				
だいず	紫斑病 菌核病						
りんご	黒星病 輪紋病						
ぶどう	晩腐病 黒とう病 うどんこ病	2000~ 3000 倍	200~700 L/10a	摘採3日前 まで			
おうとう	灰星病						
もも ネクタリン	灰星病 黒星病 ホモシ腐敗病						
かき	落葉病	2000 倍	200~400 L/10a				
なし	黒星病 うどんこ病 輪紋病						
小粒核果類	黒星病						
茶	輪斑病 新梢枯死症 炭疽病 もち病	2000 倍	200~400 L/10a	摘採3日前 まで			

3. 作物残留試験

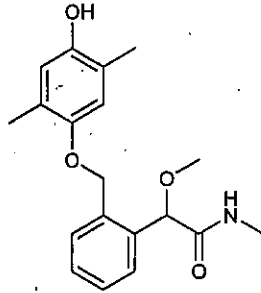
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

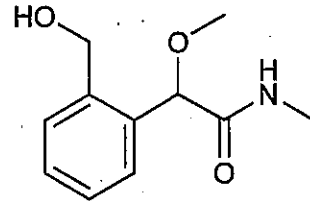
- ・ マンデストロビン *R* 体
- ・ マンデストロビン *S* 体
- ・ (*RS*)-2-[2-(2-ヒドロキシメチル-5-メチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メトキシ-*N*-メチルアセタミド (以下、代謝物 D という)
- ・ (*RS*)-2-[2-(4-ヒドロキシ-2,5-ジメチルフェノキシメチル)フェニル]-2-メトキシ-*N*-メチルアセタミド (以下、代謝物 F という)
- ・ (*RS*)-2-(2-ヒドロキシメチルフェニル)-2-メトキシ-*N*-メチルアセタミド (以下、代謝物 I という)



代謝物 D



代謝物 F



代謝物 I

② 分析法の概要

i) マンデストロビン *R* 体及びマンデストロビン *S* 体

試料からアセトン・水 (4 : 1) 混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶した後シリカゲルカラムで精製、又は多孔性ケイソウ土カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

定量限界 : 0.005 ~ 0.025 ppm

ii) 代謝物 D 及び代謝物 F (抱合体を含む)

試料からアセトン・1 mol/L アスコルビン酸ナトリウム溶液 (16 : 5) 混液で抽出する。抱合体を、アルカリ加水分解及びβ-グルコシダーゼで酵素分解した後、多孔性ケイソウ土カラム及びジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムを用いて精製し、LC-MS/MS を用いて定量する。

定量限界：0.01 ppm

iii)代謝物 I

試料からアセトン・水（4：1）混液で抽出し、ジクロロメタンに転溶した後シリカゲルカラムで精製、又は多孔性ケイソウ土カラム及び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。

定量限界：0.01 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. ADI 及び ARFD 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号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたマンデストロビ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 ADI

無毒性量：19.2 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数：100

ADI：0.19 mg/kg 体重/day

② ARFD 設定の必要なし

マンデストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARFD）を設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPR によ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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

マンデストロビン (R体とS体の和) とする。

作物残留試験において、代謝物D、代謝物F及び代謝物Iの分析が行われているが、一部の作物で定量下限を超えて検出しているものの、親化合物と比較しても十分に低い残留量であることから、代謝物D、代謝物F及び代謝物Iは残留の規制対象には含めないこととする。

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、農産物中の暴露評価対象物質としてマンデストロビン(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

長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の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。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1歳以上)	20.3
幼小児 (1~6歳)	31.5
妊婦	17.3
高齢者 (65歳以上)	23.8

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

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た。

マンデストロピン作物残留試験一覧表

農作物	試験回数	試験条件				最大残留量 (ppm) (注)	各化合物の残留量 (ppm) 【マンデストロピン原体/マンデストロピン5体/ 代謝物D/代謝物E/代謝物F/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
だいず (乾燥子実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 193, 180L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21, 28日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.02	圃場A: 0.032/0.031/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.010/0.010/<0.01/<0.01/<0.01
いんげんまめ (乾燥子実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 200, 181L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.09(3回, 3日) 圃場B: <0.01	圃場A: *0.014/*0.012/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B: <0.005/<0.005/<0.01/<0.01/<0.01
キャベツ (菜球)	2	40%フロアブル	2000倍散布 296, 280L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21, 28日	圃場A: 1.88 圃場B: 2.30	圃場A: 0.929/0.946/<0.01/<0.02/<0.01 圃場B: 1.14/1.16/<0.01/<0.03/<0.01
こまつな (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 157, 206L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21日	圃場A: 27.7 圃場B: 9.01	圃場A: 13.7/14.0/0.10/0.24(3回, 3日)/<0.01 圃場B: 4.39/4.62/0.05/0.40(3回, 3日)/<0.01
みずな (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 150, 180L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 17.9 圃場B: 11.5	圃場A: 8.72/9.16/0.16/1.39/<0.01 圃場B: 5.66/5.86/0.11/0.49(3回, 3日)/<0.01
たかな (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 180, 181L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 29.6 圃場B: 19.6(3回, 3日)	圃場A: 14.8/14.8/0.04/0.61/<0.01 圃場B: *9.88/*9.74/0.04/*0.64/<0.01 (*3回, 3日)
レタス (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21, 28日	圃場A: 3.00 圃場B: 6.16	圃場A: 1.46/1.54/<0.01/0.04/<0.01 圃場B: 3.07/3.09/0.01/0.09/<0.01
リーフレタス (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 200, 160L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 8.62 圃場B: 29.1	圃場A: 4.24/4.38/0.01/0.14/<0.01 圃場B: 14.4/14.7/0.02/0.48(3回, 3日)/<0.01
サラダ菜 (茎葉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 200, 173.5~187.5L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日 1, 3, 7, 14, 23日	圃場A: 7.22 圃場B: 9.72	圃場A: 3.60/3.62/0.01/0.08(3回, 7日)/0.01 圃場B: 4.86/4.86/0.02/0.12(3回, 3日)/<0.01
ミニトマト (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 200, 260L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日 1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日	圃場A: 3.15 圃場B: 1.39(3回, 3日)	圃場A: 1.57/1.58/<0.01/0.03(3回, 14日)/<0.01 圃場B: *0.701/*0.685/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日)
なす (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21, 28日 1, 3, 7, 14, 21, 30日	圃場A: 0.93(3回, 3日) 圃場B: 0.31(3回, 3日)	圃場A: *0.462/*0.467/<0.01/*0.02/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B: *0.163/*0.149/<0.01/<0.01/<0.01 (*3回, 3日)
きゅうり (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 300, 275L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 21, 28日	圃場A: 0.35 圃場B: 0.54	圃場A: 0.194/0.152/<0.01/0.04/<0.01 圃場B: 0.279/0.258/<0.01/0.01/<0.01
すいか (果肉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 280, 252~254L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.02(3回, 7日) 圃場B: 0.02	圃場A: 0.014(3回, 7日)/<0.005/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.015(3回, 14日)/<0.005/<0.01/<0.01/<0.01
すいか (果皮)	2	40%フロアブル	2000倍散布 280, 252~254L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.71(3回, 7日) 圃場B: 0.38(3回, 3日)	圃場A: *0.368/*0.346/-/-/ (*3回, 7日) 圃場B: *0.190/*0.192/-/-/ (*3回, 3日)
メロン (果肉)	2	40%フロアブル	2000倍散布 280, 254~255L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01	圃場A: <0.005/<0.005/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: <0.005/<0.005/<0.01/<0.01/<0.01
メロン (果皮)	2	40%フロアブル	2000倍散布 280, 254~255L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 2.69 圃場B: 1.86(3回, 7日)	圃場A: 1.32/1.37/-/-/ 圃場B: *0.922/*0.938/-/-/ (*3回, 3日)
さやえんどう (さや)	2	40%フロアブル	2000倍散布 300, 200~242L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 2.69 圃場B: 1.77	圃場A: 1.35/1.34/<0.01/0.11/<0.01 圃場B: 0.889/0.885/<0.01/0.14/0.01
さやいんげん (さや)	2	40%フロアブル	2000倍散布 158, 180, 171L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 3.40 圃場B: 1.67	圃場A: 1.74/1.66/0.01/0.09(3回, 14日)/<0.01 圃場B: 0.886/0.784/<0.01/0.06/0.01
えだまめ (さや)	2	40%フロアブル	2000倍散布 150~200L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 3.87 圃場B: 1.80	圃場A: 1.81/2.06/0.03/0.19/0.03 圃場B: 0.844/0.952/0.01/0.06/0.01
りんご (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 450L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日 1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 1.15 圃場B: 1.68	圃場A: 0.576/0.573/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.829/0.846/<0.01/*0.06/*0.02 (*3回, 28日)
りんご (花おち、しん及び果 梗の基部)	2	40%フロアブル	2000倍散布 450L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 1.84 圃場B: 2.50	圃場A: 0.914/0.926/-/-/ 圃場B: 1.22/1.28/-/-/

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量(ppm) 注1)	各化合物の残留量 (ppm)・ [マデ'ストロビンR体/マデ'ストロビンS体/ 代謝物D/代謝物F/代謝物I]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
日本なし (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日	圃場A: 0.85 圃場B: 0.82	圃場A: 0.424/0.480/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.418/0.400/<0.01/<0.01/<0.01
日本なし (花おち、しん及び果 梗の基部)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日	圃場A: 0.20 圃場B: 0.22(3回, 14日)	圃場A: 0.098/0.100/-/-/- 圃場B: *0.110/*0.108/-/-/- (*3回, 14日)
もも (果内)	2	40%フロアブル	2000倍散布 344, 393L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.05 圃場B: 0.05	圃場A: 0.016/0.031/<0.01/<0.01/0.01(3回, 14日) 圃場B: 0.016/0.032/*0.01/<0.01/*0.02 (*3回, 14日)
もも (果皮)	2	40%フロアブル	2000倍散布 344, 393L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 7.79 圃場B: 8.73	圃場A: 3.86/3.93/*0.04/*0.03/*0.04 (*3回, 14日) 圃場B: 4.28/4.45/*0.08/*0.06/*0.06 (*3回, 14日)
ネクタリン (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400, 381L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 0.50(3回, 3日) 圃場B: 2.12	圃場A: *0.242/*0.260/<0.01/0.01/<0.01 (*3回, 3日) 圃場B: 1.04/1.08/0.01/0.04(3回, 7日)/0.01
すもも (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400, 350L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 0.36(3回, 3日) 圃場B: 0.83	圃場A: *0.178/*0.180/<0.01/*0.01/<0.01 (*3回, 3日/*3回, 14日) 圃場B: 0.410/0.415/<0.01/*0.02/*0.01 (*3回, 14日)
うめ (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 330, 357~360L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 2.93 圃場B: 2.70	圃場A: 1.45/1.47/ *0.03/*0.04/0.02(*3回, 14日/*3回, 3日) 圃場B: 1.34/1.36/0.01/0.01(3回, 7日)/0.01
おうとう (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 450, 460L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 2.43(3回, 7日) 圃場B: 2.86	圃場A: *1.16/*1.27/ *0.03/*0.04/*0.10 (*3回, 7日/*3回, 14日) 圃場B: 1.42/1.44/*0.01/*0.14/0.03 (*3回, 14日)
ぶどう (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 300L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日 1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 3.01(3回, 14日) 圃場B: 3.02(3回, 7日)	圃場A: *1.47/*1.54/ <0.01/*0.04/<0.01 (*3回, 14日/*3回, 35日) 圃場B: *1.50/*1.52/ **0.04/**0.03/**0.01 (*3回, 7日/*3回, 28日)
かき (果実)	2	40%フロアブル	2000倍散布 500, 450L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28, 35, 42日	圃場A: 1.41 圃場B: 0.54	圃場A: 0.700/0.714/ *0.06/*0.04/*0.02 (*3回, 7日/*3回, 35日) 圃場B: 0.269/0.272/*0.03/*0.04/<0.01 (*3回, 28日)
茶 (花茶)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 25.8 圃場B: 17.1	圃場A: 12.8/13.0/*0.34/*1.06/*0.52 (*3回, 7日) 圃場B: 9.67/7.40/0.26/1.68/0.48
茶 (浸出液)	2	40%フロアブル	2000倍散布 400L/10a	3回	1, 3, 7, 14, 28日	圃場A: 6.40(3回, 7日) 圃場B: 5.38	圃場A: *3.20/*3.20/-/-/- (*3回, 7日) 圃場B: 2.98/2.40/-/-/-

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、マデ'ストロビンR体及びマデ'ストロビンS体の和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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基準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。

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	
大豆	0.3		申			0.06(\$),0.02
小豆類	0.2		申			0.03(\$),<0.01(いんげんまめ)
えんどう	0.3		申			(大豆参照)
そら豆	0.3		申			(大豆参照)
その他の豆類	0.3		申			(大豆参照)
キャベツ	5		申			1.88,2.30
ケール	40		申			(たかな参照)
こまつな	40		申			27.7(\$),9.01
きょうな	25		申			17.9(\$),11.5
チンゲンサイ	40		申			(たかな参照)
その他のあぶらな科野菜	40		申			29.6,19.6(たかな)
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	40		申			8.62,29.1(\$)(リーフレタス)
トマト	10		申			3.15(\$),1.39(ミニトマト)
なす	2		申			0.93,0.31
きゅうり(ガーキンを含む。)	2		申			0.35,0.54(\$)
すいか	0.1		申			0.02,0.02
メロン類果実	0.05		申			<0.01,<0.01
未成熟えんどう	5		申			2.69,1.77(さやえんどう)
未成熟いんげん	10		申			3.40(\$),1.67(さやいんげん)
えだまめ	10		申			3.87(\$),1.80
その他の野菜	10		申			(えだまめ参照)
りんご	5		申			1.15,1.68(\$)
日本なし	2		申			0.85,0.82
西洋なし	2		申			(日本なし参照)
もも	0.2		申			0.05,0.05
ネクタリン	5		申			0.50,2.12(\$)
あんず(アブリコットを含む。)	5		申			(うめ参照)
すもも(ブルーンを含む。)	2		申			0.36,0.83
うめ	5		申			2.93,2.70
おうとう(チェリーを含む。)	5		申			2.43,2.86
ぶどう	10		申			3.01,3.02
かき	3		申			1.41(\$),0.54
茶	40		申			25.8(\$),17.1(荒茶)
その他のハーブ	40		申			(たかな参照)

「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、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。

マンデストロビン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.3	11.7	6.1	9.4	13.8
小豆類	0.2	0.5	0.2	0.2	0.8
えんどう	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
その他の豆類	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
キャベツ	5	120.5	58.0	95.0	119.0
ケール	40	8.0	4.0	4.0	8.0
こまつな	40	200.0	72.0	256.0	256.0
きょうな	25	55.0	10.0	35.0	67.5
チンゲンサイ	40	72.0	28.0	72.0	76.0
その他のあぶらな科野菜	40	136.0	24.0	32.0	192.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	40	384.0	176.0	456.0	368.0
トマト	10	321.0	190.0	320.0	366.0
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
すいか	0.1	0.8	0.6	1.4	1.1
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟えんどう	5	8.0	2.5	1.0	12.0
未成熟いんげん	10	24.0	11.0	1.0	32.0
えだまめ	10	17.0	10.0	6.0	27.0
その他の野菜	10	134.0	63.0	101.0	141.0
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
日本なし	2	12.8	6.8	18.2	15.6
西洋なし	2	1.2	0.4	0.2	1.0
もも	0.2	0.7	0.7	1.1	0.9
ネクタリン	5	0.5	0.5	0.5	0.5
あんず (アブリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (ブルーンを含む。)	2	2.2	1.4	1.2	2.2
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
おうとう (チェリーを含む。)	5	2.0	3.5	0.5	1.5
ぶどう	10	87.0	82.0	202.0	90.0
かき	3	29.7	5.1	11.7	54.6
茶	40	264.0	40.0	148.0	376.0
その他のハーブ	40	36.0	12.0	4.0	56.0
計		2123.4	987.9	1923.8	2537.4
ADI比 (%)		20.3	31.5	17.3	23.8

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年11月21日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:だいず、りんご等)
- 平成26年 1月30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26年10月 7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27年 1月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 1月20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]

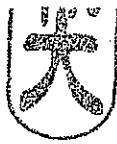
- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部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 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 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

マンデストロビン

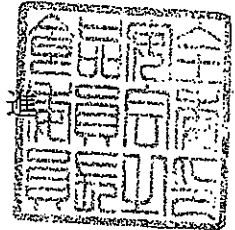
食品名	残留基準値	※今回基準値を設定するマンデストロビンとは、マンデストロビン(R体)及びマンデストロビン(S体)の和をいう。
	ppm	
大豆	0.3	注1) いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
小豆類 ^{注1)}	0.2	
えんどう	0.3	
そら豆	0.3	
その他の豆類 ^{注2)}	0.3	
キャベツ	5	注2) 「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
ケール	40	
こまつな	40	注3) 「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、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、こまつな、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。
きょうな	25	
チンゲンサイ	40	
その他のあぶらな科野菜 ^{注3)}	40	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	40	
トマト	10	注4) 「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。
なす	2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	注5) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、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。
すいか	0.1	
メロン類果実	0.05	
未成熟えんどう	5	注5) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、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。
未成熟いんげん	10	
えだまめ	10	
その他の野菜 ^{注4)}	10	
りんご	5	
日本なし	2	注5) 「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、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。
西洋なし	2	
もも	0.2	
ネクタリン	5	
あんず(アブリコットを含む。)	5	
すもも(プルーンを含む。)	2	
うめ	5	
おうとう(チェリーを含む。)	5	
ぶどう	10	
かき	3	
茶	40	
その他のハーブ ^{注5)}	40	



府食第 774 号
平成 26 年 10 月 7 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 7 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マンデストロピ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

マンデストロピンの一日摂取許容量を 0.19 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

マンデストロビン

2014年10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.....	4
○ 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.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ラット (マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	17
(3) 肝ミクロソームによる代謝 (<i>in vitro</i>).....	19
(4) ヤギ.....	21
(5) ニワトリ.....	22
2. 植物体内運命試験.....	24
(1) レタス.....	24
(2) 小麦.....	25
(3) なたね.....	26
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験① (マンデストロピン R).....	27
(2) 好氣的土壌中運命試験② (マンデストロピン S).....	28
(3) 好氣的土壌中運命試験③ (代謝物 K).....	28
(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 (マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	29
(5) 土壌吸脱着試験.....	29
(6) 土壌表面光分解試験 (マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	30
4. 水中運命試験.....	31
(1) 加水分解試験 (マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	31
(2) 水中光分解試験① (自然水、マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	31
(3) 水中光分解試験② (緩衝液、マンデストロピン R及びマンデストロピン S).....	32

5. 土壤残留試験.....	33
6. 作物残留試験.....	33
(1) 作物残留試験.....	33
(2) 後作物残留試験.....	34
(3) 推定摂取量.....	34
7. 一般薬理試験.....	34
8. 急性毒性試験.....	35
(1) 急性毒性試験.....	35
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	35
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	36
10. 亜急性毒性試験.....	36
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	36
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	37
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	37
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	38
(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	38
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	39
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	39
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	39
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	41
12. 生殖発生毒性試験.....	41
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	41
(2) 発生毒性試験(ラット).....	43
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	43
13. 遺伝毒性試験.....	44
14. その他の試験.....	45
(1) 肝臓及び甲状腺への影響(ラット).....	45
(2) 肝臓への影響(マウス).....	47
(3) テストステロン及びエストラジオール合成への影響(マンデストロビン、 <i>in vitro</i>).....	48
(4) ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験(マンデストロビン、代謝物E、F、K及びQ、 <i>in vitro</i>).....	48
(5) 28日間免疫毒性試験(ラット).....	49
III. 食品健康影響評価.....	50
・別紙1: 代謝物/分解物略称/原体混在物略称.....	55
・別紙2: 検査値等略称.....	56

▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	57
▪ 別紙 4 : 後作物残留試験成績	84
▪ 別紙 5 : 推定摂取量	85
▪ 参照	87

<審議の経緯>

- 2013年 11月 21日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：非結球あぶらな科葉菜類、りんご等）
- 2014年 1月 30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 0130 第7号）
- 2014年 2月 3日 関係書類の接受（参照1～64）
- 2014年 2月 17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 6月 12日 第36回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 7月 30日 第109回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 8月 19日 第526回食品安全委員会（報告）
- 2014年 8月 20日 から9月18日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 9月 26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
- 2014年 10月 7日 第532回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

- ・ 幹事会
納屋聖人（座長） 上路雅子 松本清司
西川秋佳*（座長代理） 永田 清 山手丈至**
三枝順三（座長代理**） 長野嘉介 吉田 緑
赤池昭紀 本間正充
- ・ 評価第一部会
上路雅子（座長） 津田修治 山崎浩史
赤池昭紀（座長代理） 福井義浩 義澤克彦
相磯成敏 堀本政夫 若栗 忍
- ・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		*: 2013年9月30日まで **: 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健

加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋



要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「マンデストロビン」(CAS No. 173662-97-0)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、レタス等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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、マンデストロビン投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(甲状腺ろ胞細胞肥大)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をマンデストロビン(親化合物のみ)と設定した。

ラットを用いた2世代繁殖試験の親動物の雌で無毒性量が設定できなかったが、より低用量でかつ長期間行われたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では雌の無毒性量26.7 mg/kg 体重/日が得られており、雌ラットの無毒性量は26.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の19.2 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0.19 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、マンデストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)を設定する必要がないと判断した。

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：マンデストロビン

英名：mandestrobin

3. 化学名

マンデストロビン

IUPAC

和名：(RS)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-*o*-トリル]
アセトアミド

英名：(RS)-2-methoxy-N-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]
acetamide

CAS (No. 173662-97-0)

和名：2-[(2,5-ジメチルフェノキシ)メチル]- α -メトキシ-N-メチル-
ベンゼンアセトアミド

英名：2-[(2,5-dimethylphenoxy)methyl]- α -methoxy-N-methyl-
benzeneacetamide

マンデストロビン *R*

CAS (No. 394657-24-0)

和名：(R)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-*o*-トリル]
アセトアミド

英名：(R)-2-methoxy-N-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]
acetamide

マンデストロビン *S*

CAS (未登録)

和名：(S)-2-メトキシ-N-メチル-2-[α -(2,5-キシリルオキシ)-*o*-トリル]
アセトアミド

英名：(S)-2-methoxy-N-methyl-2-[α -(2,5-xylyloxy)-*o*-tolyl]
acetamide

4. 分子式

$C_{19}H_{23}NO_3$

5. 分子量

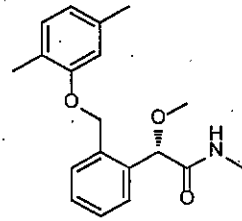
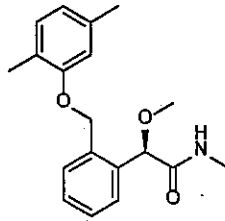
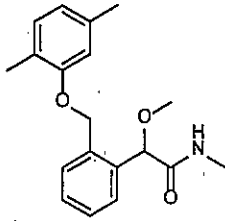
313.39

6. 構造式

マンデストロビン

マンデストロビン *R*

マンデストロビン *S*



(ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)

7. 開発の経緯

マンデストロビンは、住友化学株式会社によって開発された新規の殺菌剤であり、ミトコンドリア内チトクローム系に作用し、電子伝達を阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：非結球あぶらな科葉菜類、りんご等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物は、表 1 に示されている。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) からマンデストロビンに換算した値 (mg/kg、 $\mu\text{g/g}$ 又は ng/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。

表 1 各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物

略称	被標識化合物	標識位置
[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン	マンデストロビン	ベンゼン環
[phe- ¹⁴ C]マンデストロビン	マンデストロビン	フェノキシ基
[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン R	マンデストロビン R	ベンゼン環
[phe- ¹⁴ C]マンデストロビン R	マンデストロビン R	フェノキシ基
[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン S	マンデストロビン S	ベンゼン環
¹⁴ C-代謝物 K	代謝物 K	ベンゼン環

注：標識には全て ¹⁴C が用いられ、ベンゼン環又はフェノキシ基の炭素が均一に標識された。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[ben-¹⁴C]マンデストロビンを 5 mg/kg 体重 (以下[1. (1) 及び(2)]において「低用量」という。) 又は 1,000 mg/kg 体重 (以下[1. (1) 及び(2)]において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿及び血中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。(参照 2、3)

表 2 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)		5				1,000			
性別		雄		雌		雄		雌	
試料		血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T _{1/2} (hr)	β相	22.5	29.7	18.3	27.0	24.5	36.9	29.4	42.1
T _{max} (hr)		2.63	2.13	1.25	1.25	7.00	7.00	9.13	12.3
C _{max} ($\mu\text{g/g}$)		0.842	0.523	0.829	0.455	69.0	51.6	49.2	33.9
AUC ₀₋₁₂₀ (hr · $\mu\text{g/g}$)		15.6	10.3	13.9	11.1	1,540	1,170	1,260	963
AUC _{0-∞} (hr · $\mu\text{g/g}$)		16.0	10.8	14.1	11.4	1,580	1,250	1,300	1,060

b. 吸収率

単回投与後の胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b] より得られた単回投与後 24 時間の尿及び胆汁の放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で 97.0%、雌で 94.7% であった。(参照 2、3)

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[ben-¹⁴C]マンデストロビン若しくは[phe-¹⁴C]マンデストロビンを低用量若しくは高用量で単回投与し、投与 168 時間後まで経時的に試料を採取し、又は[ben-¹⁴C]マンデストロビンを低用量で 1、6、10 若しくは 14 日反復経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）し、投与 368 時間後まで経時的に試料を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

単回投与の低用量群では投与 0.5 又は 2 時間後、高用量群では投与 8 時間後に大部分の臓器で C_{max} を示したが、投与 168 時間後の組織中残留放射能は 2% TAR 未満と僅かであった。14 日間反復投与群の最終投与 2、168 及び 336 時間後では 2 時間後に残留放射能は最高値を示したが、168 時間後の残留放射能は僅かであり、336 時間後にはほとんどの組織で検出限界未満であった。

残留放射能の分布に性差、用量及び標識化合物の違いによる顕著な差は認められなかった。また、蓄積性は認められなかった。（参照 2、3、4）

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 2 又は 8 時間後 ^a	投与 168 時間後 ^b
[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン	単回投与	5	雄	小腸(41.2)、胃(23.2)、盲腸(9.66)、大腸(6.24)、肝臓(4.93)、脂肪(1.26)、腎臓(1.14)、膵臓(1.10)、血漿(0.720)、血液(0.461)	小腸(0.775)、盲腸(0.247)、大腸(0.198)、肝臓(0.147)、膵臓(0.061)、胃(0.055)、脂肪(0.050)、腎臓(0.034)、甲状腺(0.023)、副腎(0.021)、脾臓(0.019)、血漿(0.011)、血液(0.010)
			雌	盲腸(39.2)、小腸(33.2)、胃(12.0)、大腸(9.72)、肝臓(3.53)、子宮(3.35)、卵巣(1.63)、膵臓(1.32)、脂肪(0.982)、腎臓(0.772)、血漿(0.434)、副腎(0.384)、脾臓(0.364)、血液(0.264)	小腸(0.624)、盲腸(0.103)、肝臓(0.098)、大腸(0.062)、子宮(0.062)、胃(0.041)、卵巣(0.032)、膵臓(0.020)、脂肪(0.019)、腎臓(0.014)、副腎(0.007)、赤血球(0.006)、脾臓(0.005)、骨(0.003)、被毛/皮膚(0.003)、血液(0.003)、血漿(0.002)
[phe- ¹⁴ C]マンデストロビン		5	雄		小腸(0.638)、盲腸(0.300)、大腸(0.162)、肝臓(0.130)、胃(0.055)、腎臓(0.035)、脂肪(0.021)、被毛/皮膚(0.014)、膵臓(0.014)、血液(0.009)、血漿(0.009)

			雌		小腸(0.526)、盲腸(0.177)、大腸(0.110)、肝臓(0.092)、胃(0.058)、卵巣(0.046)、脾臓(0.044)、脂肪(0.031)、膵臓(0.030)、子宮(0.026)、腎臓(0.019)、眼(0.010)、被毛/皮膚(0.008)、胸腺(0.006)、肺(0.004)、血漿(0.004)、血液(0.003)
[ben- ¹⁴ C] マンデストロビン	1,000		雄	胃(3,010)、盲腸(2,500)、小腸(1,560)、大腸(1,520)、肝臓(165)、膵臓(83.8)、腎臓(72.4)、肺(69.7)、脂肪(54.3)、血漿(52.5)、血液(37.7)	小腸(17.8)、肝臓(9.03)、盲腸(5.55)、大腸(4.18)、腎臓(2.63)、赤血球(1.91)、膵臓(1.56)、胃(1.09)、心臓(0.762)、血液(0.732)、肺(0.644)、脾臓(0.607)、脂肪(0.593)、被毛/皮膚(0.522)、血漿(0.170)
			雌	胃(3,270)、盲腸(1,820)、大腸(1,370)、小腸(926)、肝臓(173)、脂肪(94.9)、腎臓(71.2)、卵巣(64.1)、子宮(61.2)、膵臓(54.0)、副腎(53.5)、被毛/皮膚(45.1)、血漿(44.8)、甲状腺(29.8)、血液(29.0)	小腸(8.37)、肝臓(7.14)、盲腸(5.49)、大腸(2.99)、赤血球(2.71)、胃(1.78)、腎臓(1.46)、血液(1.35)、血漿(ND)
[ben- ¹⁴ C] マンデストロビン	反復 1日	5	雄	小腸(22.0)、胃(7.59)、肝臓(4.72)、盲腸(2.65)、腎臓(1.16)、血漿(0.773)、大腸(0.644)、膵臓(0.571)、血液(0.495)	
			雌	小腸(17.5)、盲腸(8.86)、胃(5.77)、肝臓(2.03)、大腸(1.47)、子宮(1.31)、卵巣(0.874)、膵臓(0.635)、腎臓(0.446)、脂肪(0.270)、甲状腺(0.246)、カーカス ¹ (0.239)、血漿(0.227)、脾臓(0.168)、血液(0.145)	
	反復 6日		雄	小腸(43.0)、盲腸(20.3)、胃(19.3)、肝臓(7.76)、大腸(6.71)、腎臓(1.73)、血漿(1.05)、膵臓(1.02)、血液(0.686)	
			雌	小腸(37.7)、盲腸(30.4)、大腸(10.6)、胃(8.91)、肝臓(4.69)、膵臓(3.24)、子宮	

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

	反復 10日		(3.19)、卵巣(1.81)、脂肪(1.12)、腎臓(0.923)、脾臓(0.724)、カーカス(0.603)、血漿(0.513)、血液(0.322)	
		雄	小腸(62.1)、胃(33.8)、盲腸(33.2)、大腸(16.7)、肝臓(11.8)、腎臓(3.06)、脾臓(1.62)、血漿(1.58)、血液(1.03)	
		雌	小腸(57.8)、盲腸(56.1)、胃(17.4)、大腸(14.6)、肝臓(6.62)、子宮(4.38)、脾臓(2.88)、卵巣(2.36)、脾臓(1.32)、甲状腺(1.20)、脂肪(1.15)、腎臓(1.09)、カーカス(1.04)、血漿(0.582)、副腎(0.427)、肺(0.417)、血液(0.376)	
	反復 14日	雄	小腸(95.1)、盲腸(42.4)、胃(26.0)、大腸(20.3)、脾臓(11.6)、肝臓(10.2)、腎臓(2.46)、脂肪(1.96)、血漿(1.20)、甲状腺(1.12)、カーカス(0.933)、血液(0.781)	肝臓(0.415)、小腸(0.381)、盲腸(0.351)、大腸(0.168)、腎臓(0.109)、赤血球(0.105)、皮膚及び被毛(0.093)、カーカス(0.059)、脾臓(0.040)、坐骨神経(0.038)、肺(0.032)、胃(0.030)、脾臓(0.029)、甲状腺(0.028)、骨(0.020)、血漿(0.014)
		雌	盲腸(71.5)、小腸(67.4)、胃(27.0)、大腸(17.0)、肝臓(8.87)、子宮(4.81)、脾臓(4.37)、腎臓(1.57)、カーカス(1.17)、卵巣(1.12)、血漿(0.868)、脾臓(0.840)、脂肪(0.803)、甲状腺(0.686)、血液(0.571)	小腸(0.814)、肝臓(0.686)、盲腸(0.486)、大腸(0.271)、胃(0.119)、卵巣(0.105)、腎臓(0.091)、子宮(0.090)、赤血球(0.068)、脾臓(0.067)、カーカス(0.062)、皮膚及び被毛(0.044)、血液(0.044)、脂肪(0.036)、脾臓(0.036)、肺(0.033)、副腎(0.017)、骨(0.010)、血漿(0.008)

a: 単回投与の低用量群では投与2時間後、高用量群では投与8時間後、反復投与では投与2時間後

b: 反復投与では、最終投与168時間後

ND: 検出されず

/: なし

③ 代謝

a. 尿及び糞中

単回投与後の排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後48時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの投与群においても尿中に未変化のマンデストロピンは認められず、代

謝物 Q 及び U を含め 15 種の代謝物が同定されたが、いずれも 3% TAR 未満であった。

糞中には、未変化のマンデストロピンは [phe-¹⁴C]マンデストロピンの低用量投与群の雌を除き投与後 24 時間の糞中に約 0.08~5% TAR 認められたが、投与後 24~48 時間では [ben-¹⁴C]マンデストロピンの高用量投与群の雌のみで検出された。糞中には、代謝物 R、P、F、Q 及び K を含む 13 種の代謝物が同定された。

また、反復投与後の排泄試験 [1. (1)④] で得られた初回投与後 0~24 時間並びに 14 日間反復投与終了 0~24 時間後の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には未変化のマンデストロピンは認められなかった。初回投与後 0~24 時間に代謝物は Q、T 及び U を含む 11 種の代謝物が同定されたが、いずれも 2% TAR 未満であった。14 日間反復投与における最終投与 0~24 時間後の尿中に検出された代謝物は、いずれも 0.2% TAR 未満と僅かであった。

糞中に認められた代謝物プロファイルは、定量的には差はあるものの、定性的には同様であり、性別及び投与回数の違いによって生成する代謝物に顕著な差は認められなかった。(参照 2、3、4)

b. 胆汁

胆汁中排泄試験 [1. (1)④] で得られた胆汁及び尿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には未変化のマンデストロピンは認められず、代謝物 F のグルクロン酸抱合体が投与 6 時間後に雄で 33.2% TAR、雌で 36.7% TAR 認められたほか、代謝物 R、P、Q、S 及び K 並びにマンデストロピンのカルボン酸体のグルクロン酸抱合体が認められた。

胆管カニューレを挿入したラットの投与後 24 時間の尿中代謝物と、排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿中代謝物のプロファイルに顕著な差は認められなかった。(参照 2、3)

c. 組織及び臓器中

単回投与後の体内分布試験 [1. (1)②] で得られた血漿、肝臓及び腎臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。血漿については、[ben-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群では投与 168 時間後まで経時的に、[phe-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群では投与 168 時間後、高用量群の雄では 72 時間後まで、雌では 36 時間後まで経時的に代謝物の解析が実施された。

血漿中では未変化のマンデストロピンは [ben-¹⁴C]マンデストロピンの低用量群では投与 0.5 時間後、高用量群では投与 8 時間後まで検出されたが、その後は認められなかった。代謝物 K、J、Q、S 等を含む 13~15 種の代謝物が生成したが、投与 168 時間後には代謝物 T 及び J が僅かに検出されたのみであった。

肝臓中には、代謝物 J、Q、S 等が認められ、投与 0.5~36 時間後に最高濃度を示した後は速やかに減少した。未変化のマンデストロピンは低用量群の雄の 168 時間後及び高用量群の投与 2 時間後のみで認められた。

腎臓中には、代謝物 K、Q、P、T 等が認められ、投与 0.5~8 時間後に最高濃度を示した後は速やかに減少した。未変化のマンデストロピンは検出されなかった。

また、反復投与後の分布試験[1. (1)②]で得られた初回投与 2 時間後及び 14 日間反復投与終了 2 時間後の血漿、肝臓及び腎臓を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中には、未変化のマンデストロピンは検出されず、代謝物 J、K、S、Q 及び J の抱合体が僅かに検出されたのみであった。

肝及び腎臓中には、未変化のマンデストロピンは検出されず、代謝物 I、J、K、P、R、S、T 及び Q が僅かに検出されたのみであった。(参照 2、3、4)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン若しくは[phe-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で単回経口投与し投与後 168 時間の尿及び糞を採取する排泄試験、[ben-¹⁴C]マンデストロピンを 14 日間反復投与した体内分布試験[1. (1)②]において反復投与期間中 (投与後 0~336 時間) の尿及び糞を採取する排泄試験、及び [ben-¹⁴C]マンデストロピンを低用量で 14 日間反復投与し、反復投与終了後 336 時間の尿及び糞を採取する排泄試験がそれぞれ実施された。

単回投与後の尿及び糞中排泄率は表 4、反復投与後の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

単回投与後 168 時間の排泄率は、88.0~92.0%TAR であった。大部分は投与後 72 時間に排泄されており、投与 72 時間後の排泄率は雄で 78.3~87.0%TAR、雌で 80.3~85.6%TAR で、主に糞中へ排泄された。性別、標識体の違いによる排泄パターンの違いは認められなかった。

反復投与群では、投与終了までに雄で 70.5%TAR、雌で 64.2%TAR が排泄された。反復投与終了後 336 時間の排泄率は、雄で 11.9%TAR、雌では 12.7%TAR で、投与期間中に排泄された。

排泄パターンに性別、標識体、投与量及び投与回数の違いは認められなかった。(参照 2、3、4)

表4 単回投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間 (時間)	標識体	[ben- ¹⁴ C] マンデストロビン		[phe- ¹⁴ C] マンデストロビン		[ben- ¹⁴ C] マンデストロビン	
	投与量 (mg/kg 体重)	5				1,000	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~72	尿	16.5	19.7	14.8	20.5	16.6	16.4
	糞	61.8	64.5	66.7	59.8	70.4	69.2
	合計	78.3	84.2	81.5	80.3	87.0	85.6
0~96	尿	17.1	20.2	15.2	21.0	17.0	16.9
	糞	67.2	68.5	70.3	62.8	73.3	71.1
	合計	84.3	88.7	85.5	83.8	90.3	88.0
0~168	尿	18.0	20.6	15.8	21.5	17.2	17.2
	糞	72.9	71.3	73.9	66.5	74.8	72.0
	合計	90.9	91.9	89.7	88.0	92.0	89.2
ケージ洗浄液 (ケージ屑含む)		5.31	6.17	4.22	6.64	3.78	7.21
動物体		2.13	0.974	1.69	1.31	1.22	0.702
総回収率		98.3	99.0	95.6	96.0	97.0	97.1

表5 反復投与後の尿及び糞中排泄率 (%TAR^a)

試料採取	反復投与期間中 (投与開始後 0~336 時間)		反復投与終了後 336 時間	
	雄	雌	雄	雌
試料				
尿	13.3	14.8	1.90	2.08
糞	57.2	49.4	9.96	10.6
ケージ洗浄液(ケージ屑含む)	5.94	7.81	0.472	0.772
動物体	0.176	0.194	0.092	0.063
合計	76.6	72.2	12.4	13.5

^a: 14 日間の総投与量に対して

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [ben-¹⁴C]マンデストロビンを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 6 時間に雄で 76.8%TAR、雌で 76.4%TAR が胆汁中へ排泄された。投与後 24 時間の胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で 98.1%TAR、雌で 96.2%TAR であり、雄で 79.6%TAR、雌で 81.4%TAR が胆汁中へ排泄された。尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] の結果から、主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。性別による排泄パターンの違い、胆管カニューレシヨンの有無による尿中排

泄への違いは認められなかった。(参照 2、3)

表 6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

採取時間 (時間)	試料	雄	雌
0~6	胆汁	76.8	76.4
0~12		79.2	80.3
0~24	胆汁	79.6	81.4
	尿	17.4	13.3
	糞	1.09	1.54
	合計	98.1	96.2
0~72	胆汁	79.7	81.9
	尿	18.0	13.8
	糞	1.43	1.92
	合計	99.1	97.6
0~168	ケージ洗浄液	1.55	1.62
0~168	ケージ屑	0.036	0.068
168	動物体	0.262	0.388

(2) ラット (マンデストロピン R 及びマンデストロピン S)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン R 又は [ben-¹⁴C]マンデストロピン S を低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

投与 7 日後に主要臓器及び組織が採取され、残留放射能濃度が測定された。臓器及び組織中残留放射能の合計は、0.1~0.9%TAR と僅かであった。残留放射能が比較的高く認められたのは [ben-¹⁴C]マンデストロピン R 投与群では肝臓 (雄: 0.058 µg/g、雌: 0.084 µg/g)、[ben-¹⁴C]マンデストロピン S 投与群では盲腸 (雄: 0.189 µg/g、雌: 0.168 µg/g) であり、多くの臓器及び組織では検出限界未満であった。(参照 2、5)

② 代謝

投与後 4 日の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 3 又は 4 日の尿及び糞中の代謝物は表 7 に示されている。

[ben-¹⁴C]マンデストロピン R 投与群の主要代謝物は Q、[ben-¹⁴C]マンデストロピン S 投与群では F であった。

マンデストロピン R 及びマンデストロピン S のラットにおける主な代謝経路はマンデストロピン R では、(1)フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化、(2)N-メチル基の水酸化、さらに(3)フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化、又は(4)N-脱メチル化及びこれに続く(5)O-脱メチル化であった。マンデストロピン S

では、(1)フェノキシ基 4 位の水酸化及びこれに続くグルクロン酸抱合、又は(2)フェノキシ基 5 位のメチル基のカルボキシル化及びこれに続く(3)*N*-メチル基の水酸化、又は(4)フェノキシ基 2 位のメチル基の水酸化であった。(参照 2、5)

表 7 投与後 3 又は 4 日の尿及び糞中の代謝物^a (%TAR)

標識体	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>				[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>S</i>			
	雄		雌		雄		雌	
代謝物	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
記号								
I	0.6	1.2	0.7	1.1	0.6	3.1	0.7	3.6
N	0.5	<LOQ	0.4	0.3	/	/	/	/
O	1.0	1.1	0.6	0.4	1.8	1.8	1.8	0.9
R	1.3	5.1	1.2	3.1	0.6	1.8	0.6	0.8
P	0.7	1.3	0.5	1.8	1.1	4.7	1.6	4.9
F の抱合体 ^b	0.3	0.1	4.3	0.2	1.3	1.8	3.4	0.5
T	3.9	7.9	4.3	5.2	0.6	1.2	2.6	0.8
J	0.1	0.7	0.1	0.7	0.2	1.8	0.1	1.3
F	0.0	5.5	0.6	4.4	0.0	23.1	0.0	28.4
Q	5.7	32.9	11.7	29.5	1.3	7.0	1.7	5.7
S	0.5	5.3	1.1	4.5	<LOQ	1.5	0.3	1.7
K	0.1	1.9	0.5	3.0	1.2	18.0	3.8	11.6
未同定代謝物 ^c	6.9	6.5	6.1	4.5	6.6	6.9	8.2	4.5
糞抽出物合計	/	69.5	/	58.7	/	72.7	/	64.7
糞抽出残渣	/	3.9	/	4.1	/	3.8	/	5.1
合計	21.6	73.4	32.1	62.8	15.3	76.5	24.8	69.8

a: [ben-¹⁴C]マンデストロピン *R* 投与群では投与後 3 日、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* 投与群では投与後 4 日

b: グルクロン酸抱合体

c: 7~16 種類の合計

/: なし

<LOQ: 定量限界未満

③ 排泄

投与後 7 日の尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

[ben-¹⁴C]マンデストロピン *R* 投与群では投与後 2 日、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* 投与群では投与後 4 日で 90%TAR が排泄され、主に糞中へ排泄された。いずれの標識体を投与した場合でも雄の方が糞中排泄率が高かった。また、投与後 1 日の呼気中に放射能は認められなかった。(参照 2、5)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間 (日)	標識化合物	[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン <i>R</i>		[ben- ¹⁴ C]マンデストロビン <i>S</i>	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌
0~2	尿	21.0	31.4	14.0	22.7
	糞	70.2	59.2	62.8	50.5
	合計	91.2	90.6	76.7	73.2
0~4	尿	22.0	32.7	15.4	24.8
	糞	74.7	63.9	76.2	69.7
	合計	96.7	96.6	91.6	94.6
0~7	尿	22.3	32.9	15.8	25.4
	糞	75.7	64.5	80.6	73.3
	合計	98.0	97.4	96.4	98.7

(3) 肝ミクロソームによる代謝 (*in vitro*)

ラット及びマウスの肝 S9 画分並びにラット P450 のバキュロウイルス発現系ミクロソームを用いて、マンデストロビン *R* 及びマンデストロビン *S* の肝臓における代謝が *in vitro* で検討された。また、マンデストロビン *R* 及びマンデストロビン *S* を基質として、ラット肝 S9 画分及び CYP 抗体又は阻害剤を添加して *in vitro* における代謝が検討された。

① ラット及びマウスの肝 S9 画分を用いた代謝試験

マンデストロビン *R* 若しくは *S* (終濃度 1、2 及び 10 μ M) をラット肝 S9 画分(雌雄ラット², 終濃度 0.3 mg protein/mL) 又はマウス肝 S9 画分(雄マウス³, 終濃度 0.2 mg protein/mL) 及び β -NADPH (終濃度 3 mM) とともに 37°C、好氣的条件下で最長 20 分インキュベーションし、代謝物が測定された。

ラット肝 S9 画分中では、マンデストロビン *R* 及び *S* 添加により代謝物 D、E 及び F が検出された。マンデストロビン *S* に比べて *R* の代謝クリアランスが大きかった。

マウス肝 S9 画分では、マンデストロビン *R* 及び *S* 添加により代謝物 D、E 及び F が検出され、代謝物 E への変換が顕著であった。

② ラット P450 のバキュロウイルス発現系ミクロソーム用いた代謝試験

マンデストロビン *R* 若しくは *S* (終濃度 1 μ M) をラット P450 のバキュロウイルス発現系ミクロソーム (CYP1A1、1A2、2A1、2A2、2B1、2C6、2C11、

² 100 匹のプールされたラット S9 画分

³ 1,025 匹のプールされた雄マウス S9 画分

2C12、2C13、2D1、2D2、2E1、3A1又は3A2、終濃度 20 pmol P450/mL)、 β -NADPH (終濃度 3 mM) 及び MgCl₂ (終濃度 3mM) とともに 37°C、好氣的条件下で 30 分インキュベーションし、代謝物が測定された。

マンデストロビン *R* 及び *S* のいずれも CYP1A1、2C6、2C11、2D2 及び 3A2 で代謝され、CYP2A1 は *R* のみを代謝した。ラット肝臓における各分子種の発現量等を考慮すると、マンデストロビンの代謝には、主に CYP2C6 及び CYP2C11 が寄与していると推測された。

③ ラット肝 S9 画分に CYP 抗体及び阻害剤を添加した *in vitro* 代謝試験

マンデストロビン *R* 又は *S* (終濃度 1 μ M) をラット肝 S9 画分 (雌雄ラット、終濃度 0.3 mg protein/mL)、CYP2C6 (雌雄ラット) 若しくは CYP2C11 (雄ラットのみ) 抗体又は CYP2C の阻害剤 (sulfaphenazole、10~100 μ M) と混和し、肝ミクロソームによる代謝試験 [1. (3) ①] と同様に、代謝物が測定された。

ラット肝 S9 画分中の抗体添加による代謝物生成阻害は、表 9 に示されている。

CYP2C6 又は CYP2C11 抗体の添加は、マンデストロビン *R* の代謝物 E 及び F への変換を阻害した。雄の肝 S9 画分中では代謝物 D への変換は阻害されたが、雌の肝 S9 画分中では明確な阻害は認められなかった。

CYP2C6 又は CYP2C11 抗体の添加は、マンデストロビン *S* の代謝物 E 及び F への変換を阻害した。

Sulfaphenazole の添加により、マンデストロビン *R* 又は *S* から代謝物 E 及び F への変換は用量相関的に阻害された。代謝物 D 生成への作用は明確ではなかった。

表 9 ラット肝 S9 画分中の抗体添加による代謝物生成阻害
(代謝物生成量 : pmol/min/mg S9 protein)

肝 S9	基質	マンデストロビン <i>R</i>			マンデストロビン <i>S</i>		
	代謝物	D	E	F	D	E	F
雄	抗体						
	コントロール血清	43.8	166	64.8	25.1	48.7	80.4
	CYP2C6	26.0	72.8	36.6	28.0	42.5	51.1
	CYP2C11	15.5	47.2	60.7	19.5	22.2	55.4
雌	抗体						
	コントロール血清	28.9	147	64.2	5.7	39.8	63.3
	CYP2C6	24.1	71.2	40.7	3.5	21.5	39.0
	CYP2C11	/	/	/	/	/	/

/ : なし

マンデストロビン *R* 及び *S* の *in vitro* 代謝試験の結果、ラット及びマウスの肝

S9 画分中では、代謝物 D、E 及び F への変換が主に認められ、

ラット肝 S9 画分におけるマンデストロピンの代謝は主に CYP2C6 又は CYP2C11 が寄与していると推測された。(参照 2、6)

(4) ヤギ

泌乳ヤギ(トッケンブルグ交配種、一群雌 1 頭)に[ben-¹⁴C]マンデストロピン又は[phe-¹⁴C]マンデストロピンを 35.1 又は 16.0 mg/頭/日(飼料中濃度 14.3 又は 12.7 mg/kg に相当)で 1 日 1 回 7 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度は表 10、組織及び乳汁中の代謝物は表 11 にそれぞれ示されている。

最終投与 6 時間後の組織(脂肪、腎臓、肝臓、筋肉、血液及び血漿)中の残留放射能の合計は、[ben-¹⁴C]マンデストロピン及び[phe-¹⁴C]マンデストロピン投与群で 0.330 及び 0.267% TAR と僅かであった。

最終投与後 6 時間の尿及び糞中排泄率は、[ben-¹⁴C]マンデストロピン投与群で 39.7 及び 38.1% TAR、[phe-¹⁴C]マンデストロピン投与群で 35.2 及び 42.5% TAR であった。1 日の投与放射能の 67~108% TAR が尿及び糞中に排泄された。(参照 2、7)

表 10 最終投与 6 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度 (ng/g)

試料 \ 投与群	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン	[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン
脂肪(大網)	27.7	11.6
脂肪(腎臓)	33.5	13.1
脂肪(皮下)	33.4	9.66
腎臓	412	170
肝臓	613	319
筋肉(脇腹部)	15.6	12.2
筋肉(腰部)	14.1	7.91
血液	75.9	28.2
血漿	93.4	42.2
乳汁(水性画分)	5.66~17.9	3.70~9.41
乳汁(脂肪画分)	6.30~35.2	8.00~32.7

注：乳汁は 1 日 2 回、午前(投与前)及び午後に採取された。

表 11 組織及び乳汁中の代謝物 (ng/g)

標識化合物	成分 試料	乳汁脂肪 画分	乳汁水 性画分	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉
[ben- ¹⁴ C] マンデスト ロビン	マンデストロビン	12.2	0.8	47.3	6.5	7.2	2.7
	I	1.7	0.5	49.8	18.5	0.6	0.7
	R	ND	ND	3.1	21.4	ND	ND
	P	ND	ND	8.1	3.8	ND	ND
	T	1.0	0.4	ND	ND	1.5	ND
	J	ND	ND	10.6	11.7	0.7	0.5
	D	1.1	0.5	38.4	14.9	ND	1.5
	F	ND	0.4	5.0	ND	ND	ND
	E	0.9	ND	9.1	ND	ND	ND
	Q	ND	2.6	ND	ND	ND	ND
	S	0.9	ND	7.8	ND	0.6	ND
	K	ND	ND	65.1	83.1	1.2	ND
	H	ND	0.5	4.1	2.4	ND	ND
	F のグルコン酸抱合体	ND	ND	ND	54.8	ND	ND
[phe- ¹⁴ C] マンデスト ロビン	マンデストロビン	10.7	/	10.0	3.6	5.7	2.3
	O	ND	/	3.0	ND	ND	ND
	R	ND	/	2.8	6.1	ND	ND
	P	ND	/	11.0	ND	ND	ND
	T	1.4	/	8.8	7.4	ND	ND
	J	ND	/	13.5	3.7	0.8	0.2
	D	1.9	/	24.9	5.9	0.3	0.6
	F	2.0	/	2.6	2.9	ND	ND
	E	ND	/	6.4	1.0	ND	ND
	Q	ND	/	0.3	ND	ND	ND
	S	1.3	/	4.9	ND	0.3	ND
	K	ND	/	64.1	42.5	0.4	ND
	H	ND	/	1.6	1.6	ND	ND
	F のグルコン酸抱合体	ND	/	ND	25.3	ND	ND

注：最終投与 6 時間後の組織、投与 7 日目の午後の乳汁脂肪画分及び投与 6 日目の午後の乳汁水性画分について分析された。

ND：検出されず /：なし

(5) ニワトリ

産卵鶏（ローマンブラウン種、一群雌 10 羽）に [ben-¹⁴C]マンデストロビン又は [phe-¹⁴C] マンデストロビンを 1.80 mg/羽/日（飼料中濃度 13.2 又は 13.4 mg/kg に相当）で 1 日 1 回 14 日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

卵及び最終投与 6 時間後の組織中の残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

最終投与 6 時間後の組織（脂肪、肝臓、筋肉及び皮膚）中の残留放射能の合計は、[ben-¹⁴C]マンデストロビン及び [phe-¹⁴C] マンデストロビン投与群で 0.090

及び0.070%TARと僅かであった。

投与放射能は、最終投与6時間後までの排泄物中に[ben-¹⁴C]マンデストロビン及び[phe-¹⁴C]マンデストロビン投与群で98.4及び83.4%TAR認められた。1日の投与放射能の80%TAR以上が排泄物中に回収された。(参照2、8)

表12 卵及び組織中の残留放射能及び代謝物^a (ng/g)

標識化合物	試料 成分	卵 ^b	肝臓	筋肉	皮膚	脂肪
		[ben- ¹⁴ C] マンデストロビン	総残留放射能濃度	75.2	299	24.0
	抽出層(%TRR)	88.7	49.7	58.3	72.7	88.8
	抽出残渣(%TRR)	11.3	49.4	41.2	26.8	8.4
	マンデストロビン	24.9	6.4	0.3	0.8	10.9
	I	0.3	36.2	ND	1.4	3.1
	O	ND	2.4	ND	ND	ND
	P	ND	ND	ND	0.7	ND
	T	ND	2.6	ND	ND	ND
	D	ND	ND	0.3	ND	ND
	F	3.3	8.0	0.6	2.6	2.1
	Q	2.8	ND	ND	ND	ND
	S	ND	1.2	ND	ND	ND
	H	ND	ND	ND	ND	0.5
[phe- ¹⁴ C] マンデストロビン	総残留放射能濃度	113	295	13.5	47.8	32.5
	抽出層(%TRR)	91.5	49.8	50.8	69.3	90.7
	抽出残渣(%TRR)	8.4	49.6	48.3	29.3	3.4
	マンデストロビン	58.0	8.7	0.3	1.5	16.1
	R	ND	ND	ND	1.4	ND
	P	ND	3.2	ND	2.2	ND
	T	ND	ND	ND	0.9	ND
	J	0.8	7.0	ND	4.4	ND
	D	ND	2.8	0.5	1.3	ND
	F	1.7	44.9	ND	2.9	1.4
	Q	ND	ND	ND	1.0	0.8
	K	ND	ND	ND	0.3	ND
	H	1.5	ND	ND	ND	0.9

^a : 代謝物プロファイリングは、卵、筋肉及び脂肪については抽出層、肝臓及び皮膚については抽出層及び抽出残渣を酵素並びに加水分解処理した画分を含めて実施された。

^b : [ben-¹⁴C]マンデストロビン投与群では12日目、[phe-¹⁴C]マンデストロビン投与群では11日目に採取した卵について分析された。

ND : 検出されず

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

レタス（品種：Buttercrunch）の播種 41 日後に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン又は[phe-¹⁴C]マンデストロピンを 800 g ai/ha（慣行施用量の約 1.3 倍）の用量で 10 日間隔で 2 回散布処理し、第 1 回処理 5 日後及び第 2 回処理 5 日後にレタス葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 13、試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

残留放射能の大部分が表面洗浄液から回収された。抽出液中の主な成分は未変化のマンデストロピンであり、ほかに 10%TRR を超える成分は認められなかった。また、試料中のマンデストロピンの R:S 比は約 50:50 であり、アセトアミド基の 2 位のエピマー化は認められなかった。（参照 2、9）

表 13 残留放射能の分布

標識化合物	試料採取時期	総残留放射能濃度(mg/kg)	表面洗浄液(%TRR)	抽出層(%TRR)	抽出残渣(%TRR)
[ben- ¹⁴ C] マンデストロピン	第 1 回処理 5 日後	27.9	87.8	12.0	0.22
	第 2 回処理 5 日後	41.6	78.5	20.4	1.07
[phe- ¹⁴ C] マンデストロピン	第 1 回処理 5 日後	35.1	88.4	11.4	0.21
	第 2 回処理 5 日後	43.1	81.9	17.0	1.14

表 14 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン							
	第 1 回処理 5 日後				第 2 回処理 5 日後			
試料採取時期	表面洗浄液		抽出層		表面洗浄液		抽出層	
画分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
マンデストロピン	87.0	24.3	5.88	1.65	78.5	32.6	10.5	4.35
D の抱合体	ND	ND	0.37	0.101	ND	ND	0.64	0.269
E の抱合体	ND	ND	0.70	0.198	ND	ND	1.50	0.626
F の抱合体	ND	ND	1.57	0.437	ND	ND	2.77	1.15
H	ND	ND	0.57	0.158	ND	ND	0.98	0.404
I	0.22	0.061	0.49	0.136	ND	ND	0.65	0.269
標識化合物	[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン							
試料採取時期	第 1 回処理 5 日後				第 2 回処理 5 日後			
画分	表面洗浄液		抽出層		表面洗浄液		抽出層	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
マンデストロピン	88.4	31.0	5.52	1.94	81.9	35.3	9.18	3.96
D の抱合体	ND	ND	0.42	0.148	ND	ND	0.52	0.226
E の抱合体	ND	ND	0.93	0.327	ND	ND	1.26	0.545
F の抱合体	ND	ND	2.20	0.773	ND	ND	2.73	1.18
H	ND	ND	0.69	0.239	ND	ND	0.59	0.255

ND：検出されず

(2) 小麦

小麦 (品種: Promontory) の播種 37 日後に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン又は [phe-¹⁴C]マンデストロピンを 300 g ai/ha (慣行施用量の 0.5~1.5 倍) の用量で散布処理し、処理 7 日及び 14 日後に未成熟の青刈り及び干し草を処理 104 日後に麦わら及び穀粒を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 15、試料中の総残留放射能及び代謝物は表 16 に示されている。

青刈り中の代謝物 D の抱合体、干し草中の代謝物 D 及び F の抱合体並びに穀粒中の代謝物 I が 10%TRR を超えて検出された。また、試料中のマンデストロピンの R: S 比は約 50 : 50 であり、アセトアミド基の 2 位のエピマー化は認められなかった。(参照 2、10)

表 15 残留放射能の分布

標識化合物 試料	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン				[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン			
	青刈り	干し草	麦わら	穀粒	青刈り	干し草	麦わら	穀粒
総残留放射能濃度 (mg/kg)	10.4	9.04	2.49	0.089	11.1	6.21	1.85	0.012
表面洗浄液 (%TRR)	33.9	19.1	2.79	/	41.0	23.3	3.72	/
抽出層 (%TRR)	60.6	72.8	64.7	72.7	53.2	65.8	58.7	67.0
抽出残渣 (%TRR)	5.45	8.12	32.5	27.3	5.76	10.9	37.6	33.0

/: 分析せず

表 16 試料中の総残留放射能及び代謝物^a

標識化合物 飼料	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン							
	青刈り ^b		干し草 ^b		麦わら ^b		穀粒	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
マンデストロピン	59.9	6.25	22.7	2.05	1.99	0.049	ND	ND
D	0.22	0.022	0.91	0.083	6.42	0.160	3.12	0.003
D の抱合体	5.47	0.571	12.6	1.14	ND	ND	ND	ND
E	ND	ND	ND	ND	2.93	0.073	ND	ND
E の抱合体	4.26	0.445	6.85	0.619	ND	ND	ND	ND
F	ND	ND	ND	ND	1.50	0.038	ND	ND
F の抱合体	5.39	0.563	5.49	0.496	ND	ND	ND	ND
H	2.85	0.297	0.83	0.075	0.42	0.010	ND	ND
I	3.20	0.334	1.52	0.137	11.8	0.293	60.6	0.054
K	ND	ND	ND	ND	4.58	0.114	ND	ND
標識化合物 試料	[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン							
成分	青刈り ^b		干し草 ^b		麦わら ^b		穀粒	
マンデストロピン	51.0	5.68	26.2	1.63	1.38	0.025	ND	ND
D	ND	ND	1.30	0.080	9.50	0.176	ND	ND
D の抱合体	10.6	1.18	11.2	0.697	ND	ND	ND	ND

E	ND	ND	ND	ND	2.09	0.039	ND	ND
Eの抱合体	6.15	0.685	6.26	0.390	ND	ND	ND	ND
F	ND	ND	ND	ND	1.23	0.023	ND	ND
Fの抱合体	3.36	0.375	13.1	0.814	ND	ND	ND	ND
H	0.30	0.033	0.75	0.046	0.66	0.012	ND	ND
K	ND	ND	ND	ND	2.87	0.053	ND	ND

a: 抽出層を加水分解処理した画分を含めて実施された。

b: 表面洗浄液及び抽出層の合計値

ND: 検出されず

(3) なたね

なたね (品種: Phoenix Liberty Link) の播種 59 日後に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン又は[phe-¹⁴C]マンデストロピンを 400 g ai/ha (慣行施用量の約 0.7 倍) の用量で 1 回散布処理又は 2 週間間隔で 2 回散布処理し、2 回処理区の青刈り及び種子並びに 1 回処理区の種子を採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能の分布は表 17、2 回処理区の青刈り及び種子中の総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

2 回処理区の青刈り中には未変化のマンデストロピンが 19.8~22.4%TRR 認められ、代謝物 D の糖抱合体、F の糖抱合体及び H が 10%TRR を超えて検出されたほか、いくつかの微量の代謝物が認められた。2 回処理区の種子中には未変化のマンデストロピンが 25.1~30.7%TRR 認められ、代謝物 F の糖抱合体が 10%TRR を超えて検出されたほか、いくつかの微量の代謝物が認められた。

なお、1 回処理区の種子中の残留放射能は僅かであり、[ben-¹⁴C]マンデストロピン処理では同定された成分は認められなかった。[phe-¹⁴C]マンデストロピン処理では未変化のマンデストロピンは認められず、同定された成分は代謝物 K が 8.70%TRR、F の糖抱合体が 7.98%TRR 及び D の糖抱合体が 3.58%TRR であった。また、試料中のマンデストロピンの R:S は約 50:50 であり、アセトアミド基の 2 位のエピマー化は認められなかった。(参照 2、11)

表 17 残留放射能の分布

標識化合物	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン			[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン		
	2 回		1 回	2 回		1 回
処理回数	2 回		1 回	2 回		1 回
試料	青刈り	種子	種子	青刈り	種子	種子
試料採取時期 (最終処理後日数)	14	40	54	14	40	54
総残留放射能 (mg/kg)	3.44	0.644	0.110	3.99	0.469	0.051
表面洗浄液 (%TRR)	34.2	/	/	36.7	/	/
抽出層 (%TRR)	58.3	99.9	90.7	54.9	85.4	81.5
抽出残渣 (%TRR)	7.53	0.11	9.26	8.38	14.6	18.6

/: 分析せず

表 18 2 回処理区の青刈り及び種子中の総残留放射能及び代謝物

標識化合物 試料	[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン				[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン			
	青刈り		種子		青刈り		種子	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
マンデストロピン	22.4	0.771	25.1	0.162	19.8	0.790	30.7	0.144
D	0.11	0.004	ND	ND	ND	ND	ND	ND
D の糖抱合体	12.4	0.428	5.07	0.033	12.1	0.48	6.50	0.031
E の糖抱合体	2.80	0.096	3.62	0.023	5.11	0.205	3.06	0.014
F の糖抱合体	27.0	0.930	11.0	0.071	35.6	1.42	14.5	0.068
H	0.16	0.006	ND	ND	ND	ND	ND	ND
K	ND	ND	1.27	0.008	ND	ND	3.41	0.016

注：青刈りでは表面洗浄液及び抽出層中の合計値、種子では抽出層中の合計値

ND：検出されず

植物におけるマンデストロピンの主要代謝経路は、フェノキシ基の 4 位の水酸化又はフェノキシ基に結合したメチル基の水酸化とこれらに続く糖抱合化（代謝物 D、E、F 及びこれらの抱合体）、エーテル結合の開裂による代謝物 I の生成、メトキシ基の脱メチル化による代謝物 H の生成及びフェノキシ基の 5 位のメチル基の酸化による代謝物 K の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①（マンデストロピン R）

砂壤土（ドイツ）、壤質砂土（ドイツ）、埴壤土（英国）及びシルト質壤土（英国）の水分含量を容水量 pF2 に調整し、20±2℃の暗条件下で 15～28 日間プレインキュベーションした後、砂壤土には[ben-¹⁴C]マンデストロピン R 又は[phe-¹⁴C]マンデストロピン R を、壤質砂土、埴壤土及びシルト質壤土には[ben-¹⁴C]マンデストロピンを 0.8 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃の暗条件下で最長 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。水分含量は 8～11 日ごとに調整し、試験期間中は湿潤空気を連続的に通気しながら揮発性化合物を捕集した。

推定半減期は表 19 に示されている。

未変化のマンデストロピン R は経時的に減少し、処理 120 日後で 22.5～63.8%TAR であった。S 体は検出されなかったことから、R 体から S 体への異性化は起こらないと考えられた。残留成分としては、分解物 K が最大 16.9%TAR、分解物 J が最大 8.6%TAR 認められたほか、分解物 H、I 及び N が僅かに検出された。土壌からの揮発成分は ¹⁴CO₂ で、いずれの土壌においても経時的に増加し、120 日後に 4.2～25.1%TAR であった。（参照 2、12）

表 19 マンデストロピン R の推定半減期 (日)

処理区	[phe- ¹⁴ C] マン デストロピン R	[ben- ¹⁴ C] マンデストロピン R			
	砂壤土	壤質砂土	埴壤土	シルト質壤土	
推定半減期	84.1	53.4	227	50.6	102

(2) 好氣的土壤中運命試験② (マンデストロピン S)

砂壤土 (ドイツ)、壤質砂土 (ドイツ)、埴壤土 (英国) 及びシルト質壤土 (英国) の水分含量を容水量 pF2 に調整し、20±2℃の暗条件下で 15~28 日間プレインキュベーションした後、[ben-¹⁴C]マンデストロピン S を 0.8 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃の暗条件下で最長 120 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。水分含量は 8~11 日ごとに調整し、試験期間中は湿潤空気を連続的に通気しながら揮発性化合物を捕集した。

推定半減期は表 20 に示されている。

未変化のマンデストロピン S は、経時的に減少し、処理 120 日後で 34.7~71.7% TAR であった。R 体は検出されなかったことから、S 体から R 体への異性化は起こらないと考えられた。残留成分としては、分解物 K が最大 10.5% TAR、分解物 J が最大 4.8% TAR 認められたほか、分解物 H、I 及び N が僅かに検出された。土壤からの揮発成分は ¹⁴CO₂ で、いずれの土壤においても経時的に増加し、120 日後に 4.4~19.9% TAR であった。(参照 2、13)

表 20 マンデストロピン S の推定半減期 (日)

土性	砂壤土	壤質砂土	埴壤土	シルト質壤土
推定半減期	85.4	323	92.0	120

好氣的土壤中におけるマンデストロピンの主要分解経路は、フェノキシ基の 2 位又は 5 位のメチル基の酸化 (分解物 J 及び K)、エーテル結合の開裂及びそれに続く酸化 (分解物 I 及び N) の生成、メトキシ基の脱メチル化による分解物 H の生成であると考えられた。また、R 体と S 体との変換は起こらないと考えられた。

(3) 好氣的土壤中運命試験③ (代謝物 K)

シルト質壤土 (英国)、埴壤土 (英国) 及び砂壤土 (ドイツ) を容水量 pF2 に調整し、20±2℃の暗条件下で 15 日間プレインキュベーションした後、¹⁴C-代謝物 K を 0.88 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃の暗条件下で最長 120 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。水分含量は 8 日ごとに調整し、試験期間中は湿潤空気を連続的に通気しながら揮発性化合物を捕集した。

推定半減期は表 21 に示されている。

未変化の代謝物 K は、経時的に減少し、処理 120 日後で 8.2~16.4% TAR であった。インキュベーション 7 日後のシルト質壤土において分解物 N が 0.3% TAR 検出されたほか同定された分解物はなかった。土壌中の非抽出性放射能は経時的に増加し、120 日後に 36.6~48.4% TAR であった。土壌からの揮発成分は $^{14}\text{CO}_2$ で、経時的に増加し、120 日後に 38.0~52.2% TAR であった。(参照 2、14)

表 21 代謝物 K の推定半減期 (日)

土性	シルト質壤土	壤壤土	砂壤土
推定半減期	21.9	30.3	41.0

(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 (マンデストロビン R 及びマンデストロビン S)

砂壤土 [兵庫、170 g 湿土 (149 g 乾土相当)] に水 (80 mL) を加え、窒素気流で置換し嫌気条件に変換し、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下で 20~21 日間プレインキュベーションした後、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン R、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン S 又は $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン R を 1.4 mg/kg 乾土となるように水層に添加し、土壌/水層に分布するように混和後、 $25\pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下で最長 181 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

推定半減期は、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン R が 14 年、 $[\text{ben-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン S が 1.5 年及び $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ マンデストロビン R が 17 年であった。

水層中の残留放射能は、処理直後の 59.1~70.8% TAR から経時的に減少し、処理 181 日後で 1.2~1.4% TAR であった。残留放射能中の主な成分は未変化のマンデストロビンで処理直後の 57.5~70.6% TAR から処理 181 日後には 0.9~1.4% TAR まで減少した。水層中には分解物 H、I、J 及び K が検出されたが、いずれも 0.9% TAR 以下であった。

土壌中の残留放射能は、処理直後の 29.5~41.8% TAR から経時的に増加し、処理 181 日後で 97.2~98.5% TAR であった。主な成分は未変化のマンデストロビンで処理直後に 28.4~39.8% TAR 認められ、処理 181 日後に 78.2~95.0% TAR となった。土壌中には分解物 H が最大で 16.6% TAR 認められ、ほかに分解物 I、J 及び K が検出されたが僅かで、いずれも 0.7% TAR 以下であった。試験期間中の揮発性物質 ($^{14}\text{CO}_2$ 及び $^{14}\text{CH}_4$) の生成は僅かであり、合計で 0.9% TAR 以下であった。

また、R 体と S 体との変換は起こらないと考えられた。(参照 2、15)

(5) 土壌吸脱着試験

5 種類の土壌を用いたマンデストロビンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 22 に示されている。(参照 2、16)

表 22 Freundlich の吸着係数及び脱着係数

土壌	採取地	K_{ads}	K_{adsoc}	K_{des}	K_{desoc}
砂壤土	埼玉	11	367	14	461
埴壤土	英国	14	279	16	316
シルト質壤土	英国	7	274	9	362
壤土又はシルト質壤土	英国	18	454	21	546
壤質砂土	英国	10	743	12	926

K_{ads} : Freundlich の吸着係数、 K_{adsoc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des} : Freundlich の脱着係数、 K_{desoc} : 有機炭素含有率により補正した脱着係数

(6) 土壌表面光分解試験 (マンデストロピン R 及びマンデストロピン S)

土壌薄層プレート [シルト質壤土 (英国)、厚み約 3 mm] に [ben-¹⁴C]マンデストロピン R、[phe-¹⁴C]マンデストロピン R 又は [ben-¹⁴C]マンデストロピン S を 8.4 mg/kg 乾土 (200 g ai/ha 相当) となるように土壌表面処理し、キセノンランプ (光強度⁴: [ben-¹⁴C]マンデストロピン R 及び [phe-¹⁴C]マンデストロピン R; 20.5~28.3 W/m², [ben-¹⁴C]マンデストロピン S; 22.7~28.6 W/m², 波長: 290 nm 未満をカット) を 20±2°C で 30 日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は表 23 に示されている。

マンデストロピン R は、光照射区で処理直後の 94.0~95.8% TAR から 30 日後には 62.6~66.7% TAR まで減少した。検出された主な分解物は、分解物 I、J、K、L 及び N であり、それぞれ最大で 1.8、6.7、6.4、1.5 及び 4.5% TAR 認められた。ほかに分解物 H が僅かに検出された。暗所対照区では処理直後の 94.0~95.8% TAR から 30 日後には 69.3~71.6% TAR まで減少し、光照射区と同様な分解物が最大で 8.1% TAR 認められた。

マンデストロピン S は、光照射区で処理直後の 96.5% TAR から 30 日後には 65.9% TAR まで減少した。分解物は経時的に増加し、30 日後に分解物 H、I、J、K、L 及び N がそれぞれ 0.6、3.0、4.8、3.5、1.6 及び 5.5% TAR 認められた。暗所対照区では処理直後の 96.5% TAR から 30 日後には 75.8% TAR まで減少し、分解物 H、I、J、K 及び N が最大で 4.7% TAR 認められた。

R 体と S 体との変換は認められなかった。(参照 2、17)

⁴ 自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) の約 2.6~3.7 倍に相当する。

表 23 マンデストロピンの推定半減期 (日)

標識化合物	試験系における半減期			自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)		
	照射区	暗所対照区		照射区 ^b	光分解 ^c	光分解+ 土壌分 解 ^d
		土壌分 解	光分解 ^a			
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	49.2	61.7	239	154	748	57.2
[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	55.6	84.5	161	174	505	72.4
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>S</i>	63.8	82.9	277	209	912	75.7

a: 暗所対照区における土壌分解速度を差し引いて補正した、光分解のみによる半減期

b: 照射区での分解速度から換算した自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) における光分解半減期

c: a で得られた試験系下での光分解速度から換算した自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) での光分解半減期

d: c で得られた光分解速度に土壌分解速度を加味して補正した、自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) での土壌表面での分解半減期

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S*)

pH4 (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) の各滅菌緩衝液に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *R* 又は [ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* を 1 mg/L となるように添加し、50±0.5°C で 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S* は、いずれの緩衝液中においても安定で、分解物は検出されなかったことから、25°C における加水分解半減期は、マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S* とともに 1 年以上と推定された。(参照 2、18、19)

(2) 水中光分解試験① (自然水、マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S*)

滅菌自然水 (英国、pH 7~8) に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *R*、[phe-¹⁴C]マンデストロピン *R* 又は [ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* を 1 mg/L となるように添加し、25±2°C で最長 8 日間、キセノンランプ (光強度⁵: [ben-¹⁴C]マンデストロピン *R* ; 27.7 W/m²、[phe-¹⁴C]マンデストロピン *R* ; 26.7 W/m²、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* ; 25.1 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット) 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 24 に示されている。

マンデストロピン *R* は、処理直後の 95.9~97.9% TAR から照射 8 日後には 19.9~25.0% TAR まで減少した。検出された主な分解物は、分解物 G、I、L 及び M であり、それぞれ最大で 8.1、6.7、15.9 及び 6.8% TAR 認められた。ほかに分解物 H、K 及び N が最大で 1.1% TAR 認められた。

⁵ 自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) の約 3.2~3.6 倍に相当する。

マンデストロピン *S* は、処理直後の 95.1%TAR から光照射 8 日後には 31.4%TAR まで減少した。検出された主な分解物は、分解物 G、I、L 及び M であり、6.2、6.1、11.5 及び 5.0%TAR 認められた。ほかに分解物 H、K 及び N が最大で 0.4%TAR 認められた。

R 体と *S* 体との変換は認められなかった。また、暗所対照区では、マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S* ともに分解は認められなかった。(参照 2、20、21)

表 24 マンデストロピンの推定半減期 (日)

標識化合物	キセノンランプ光	自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	3.4	12.1
[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	4.1	14.0
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>S</i>	6.4	20.5

(3) 水中光分解試験② (緩衝液、マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S*)

pH7.0±0.2 の滅菌緩衝液 (リン酸) に、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *R*、[phe-¹⁴C]マンデストロピン *R* 又は [ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* を 1 mg/L となるように添加し、25±1°C で最長 30 日間、キセノンランプ (光強度⁶: [ben-¹⁴C]マンデストロピン *R* ; 26.1 W/m²、[phe-¹⁴C]マンデストロピン *R* ; 23.8 W/m²、[ben-¹⁴C]マンデストロピン *S* ; 25.1 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット) 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 25 に示されている。

マンデストロピン *R* は、処理直後の 97.1~98.7%TAR から光照射 30 日後には 0.5~2.5%TAR まで減少した。検出された主な分解物は、分解物 G、L 及び M であり、それぞれ最大で 9.6、24.0 及び 17.7%TAR 認められた。ほかに分解物 H、I、K 及び N が最大で 4.6%TAR 認められた。

マンデストロピン *S* は、処理直後の 93.4%TAR から光照射 30 日後には 2.7%TAR まで減少した。検出された主な分解物は、分解物 G、I、L 及び M であり、7.5、7.2、18.6 及び 10.5%TAR 認められた。ほかに分解物 H、K 及び N が最大で 3.0%TAR 認められた。

R 体と *S* 体との変換は認められなかった。また、暗所対照区では、マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S* ともに分解は認められなかった。(参照 2、22、23)

⁶ 自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月) の約 3.1~3.4 倍に相当する。

表 25 マンデストロピンの推定半減期 (日)

標識化合物	キセノンランプ光	自然太陽光 (北緯 35 度、4~6 月)
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	5.3	17.8
[phe- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>R</i>	3.6	11.0
[ben- ¹⁴ C]マンデストロピン <i>S</i>	4.6	14.8

5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）、沖積土・壤土（高知）、火山灰土・埴壤土（熊本）、火山灰砂礫台地土・砂質埴壤土（鹿児島）、沖積土・埴壤土（埼玉）及び風積土・砂土（宮崎）を用いて、マンデストロピン *R*、マンデストロピン *S*、並びに分解物 *J* 及び *K* を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 26 に示されている。（参照 2、24）

表 26 土壌残留試験成績

試験		濃度	土性	推定半減期	
				マンデストロピン	マンデストロピン+ 分解物 <i>J</i> 及び <i>K</i>
容器内 試験	畑地	0.6 mg/kg ¹⁾	火山灰土・壤土	364 日以上	364 日以上
			沖積土・壤土	244 日	279 日
ほ場 試験	畑地	600 g ai/ha ²⁾	火山灰土・壤土	90.7 日	96.5 日
			火山灰土・埴壤土	60.7 日	66.0 日
			火山灰砂礫台地土・ 砂質埴壤土	43.6 日	44.6 日
			沖積土・埴壤土	16.3 日	19.3 日
			沖積土・壤土	13.5 日	14.4 日
			風積土・砂土	18.2 日	18.9 日

1): アセトニトリル溶液

2): 40%フロアブル

6. 作物残留試験

(1) 作物残留試験

果実、野菜等を用いてマンデストロピン *R*、マンデストロピン *S*、並びに代謝物 *D*、*F* 及び *I* 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。

マンデストロピン *R* 及びマンデストロピン *S* の合計の最大残留値は、散布 1 日後に収穫した、たかな（茎葉）の 29.6 mg/kg であった。代謝物 *D*、*F* 及び *I* の最大残留値はいずれも茶（荒茶）で、代謝物 *D* が散布 7 日後の 0.38 mg/kg、代謝物 *F* が散布 3 日後の 1.75 mg/kg 及び代謝物 *I* が散布 7 日後の 0.52 mg/kg であった。（参照 2、25）

(2) 後作物残留試験

前作のトマトの栽培中に、マンデストロビンフロアブル剤を 600 g ai/ha の用量で 3 回散布処理し、トマト収穫後のほ場に植え付けたかぶを前作の最終薬剤処理 70 及び 90 日後、ピーマンを最終薬剤処理 64 及び 91 日後に収穫してマンデストロビン R 及びマンデストロビン S の合計並びに代謝物 I、F、D、J 及び K を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

マンデストロビン R、マンデストロビン S、並びに代謝物 I、F、D、J 及び K は、いずれも検出限界未満であった。(参照 2、26)

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いてマンデストロビンを暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 27 に示されている(別紙 5 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請に基づく使用方法からマンデストロビンが最大の残留を示す使用条件で、今回新規申請された全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 27 食品中より摂取されるマンデストロビンの推定摂取量

	国民平均 (体重: 55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重: 16.5 kg)	妊婦 (体重: 58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重: 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	1,010	416	927	1,220

7. 一般薬理試験

ラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。(参照 2、27)

表 28 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
循環器系 収縮期血圧 心拍数	SD ラット	雄 6	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸器系 呼吸数 1 回換気量 分時換気量	SD ラット	雄 8	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

—: 最小作用量は設定されなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

マンデストロピン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 29 に示されている。（参照 2、28、29、30）

表 29 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar Hannover ラット 一群雌 6 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重で肛門周囲の汚れ及び白色物質を含む液状便（投与 4 時間後） 死亡例なし
経皮	Wistar Hannover ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/m ³)		症状及び死亡例なし
		>4,970	>4,970	

代謝物 D、F 及び I 並びに原体混在物 1 及び 2 を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 30 に示されている。（参照 2、31、32、33、34、35）

表 30 急性経口毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
D	Wistar Hannover ラット 一群雌 6 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
F	Wistar Hannover ラット 一群雌 6 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
I	Wistar Hannover ラット 一群雌 6 匹	/		>2,000 2,000 mg/kg 体重で自発運動の低下、歩行失調、腹臥位、腹部の汚れ、側臥位、流涙及び不整呼吸（投与 30 分後） 死亡例なし
原体混在物 1	Wistar Hannover ラット 一群雌 5 匹	/		300~2,000 死亡例で側臥、呼吸緩徐及び傾眠（投与 4 時間後） 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 2	Wistar Hannover ラット 一群雌 5 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に、マンデストロピンを 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、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 31 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で総自発運動量（総運動量及び/又は移動運動量）低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、36）

表 31 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（投与当日）	雌（投与当日）
2,000 mg/kg 体重	・総運動量及び移動運動量低下	・移動運動量低下
1,000 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

マンデストロビン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、また、洗眼効果が示された。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。（参照 2、37、38、39）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、800、4,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	54.0	283	743	1,540
	雌	61.6	320	789	1,890

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

雄の腎臓において 20,000 ppm 投与群で硝子滴沈着が認められたが、免疫組織化学的に雄ラットに特異的な $\alpha 2\mu$ -グロブリンの沈着であることが確認されており、ヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.0 mg/kg 体重/日、雌：61.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、40）

（肝臓及び甲状腺への影響に関するメカニズム試験は [14. (1)] を参照）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ GGT 増加 ・ 肝臓のうっ血/出血	・ GGT 増加
10,000 ppm 以上	・ T.Chol 増加 ・ 甲状腺ろ胞細胞肥大	・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量 ⁷ 増加
4,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
800 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1,750、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,750 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	204	405	807
	雌	252	529	1,110

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 3,500 ppm (405 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 7,000 ppm (1,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 2、41）

（肝臓への影響に関するメカニズム試験は [14. (2)] を参照）

(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、4,000、12,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		4,000 ppm	12,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90.9	268	933
	雌	103	304	820

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝小葉中心性変性等が認め

⁷ 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

られたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm (雄: 90.9 mg/kg 体重/日、雌: 103 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、42)

表 36 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 (3 例) ・ 体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ AST、GGT、TG 及び Glob 増加 ・ Alb、A/G 比、T.Chol 及び Glu 減少 ・ 胸腺及び前立腺絶対及び比重量減少 ・ 肝門脈周囲/小葉中心性線維化 ・ 胆石 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 (1 例) ・ 体重増加抑制及び摂餌量低下 ・ AST、GGT 及び TG 増加 ・ Alb、A/G 比、T.Chol 及び Glu 減少
12,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT^a、ALP 増加 ・ 肝小葉中心性変性^b及び色素沈着^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT^a、ALP 増加 ・ 肝小葉中心性変性及び色素沈着^a
4,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 12,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

^b: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,500、5,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 37 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 37 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		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	99	338	1,020
	雌	122	415	1,220

15,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm (338 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量である 15,000 ppm (1,220 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 2、43)

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、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ため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日である

と考えられた。(参照 2、44)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800、4,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 38 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.3	19.2	92.0	181
	雌	4.5	20.4	92.0	226

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄で ALP 増加、8,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (19.2 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (92.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、45)

表 39 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
8,000 ppm	・肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着	・ALP 増加、Alb 減少 ・肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着
4,000 ppm 以上	・ALP 増加	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
800 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群 : 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、400、2,000、7,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 40 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 40 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			400 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性 試験群	雄	25.5	130	449	992
		雌	31.3	151	535	1,140
	発がん性 試験群	雄	21.0	105	376	804
		雌	26.7	135	475	1,020

各投与群で認められた毒性所見は表 41、卵巣で増加が認められた腫瘍性病変

とその前腫瘍性病変の発生頻度は表 42 に示されている。

卵巢では良性生殖索・間葉腫瘍の発生に傾向検定で増加傾向が認められたものの、Fisher の直接確率検定では有意差は認められず、前腫瘍性病変の過形成の増加も認められなかった。また、生殖索・間葉過形成と良性生殖索・間葉腫瘍の合計の発生頻度は背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞好酸性化/肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (105 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (26.7 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 2、46)

(肝臓及び甲状腺への影響に関するメカニズム試験は [14. (1)]、卵巢及び精巣腫瘍に関連したメカニズム試験は [14. (3) 及び (4)] を参照)

表 41-1 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT 及び T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞好酸性化/肥大 ・ 肝細胞空胞化^a ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞空胞化^a ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞好酸性化/肥大
400 ppm 以下		毒性所見なし

^a: 7,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

表 41-2 1 年間慢性毒性群 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ GGT 及び T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞好酸性化/肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞好酸性化/肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 42 卵巣で増加が認められた腫瘍性病変とその前腫瘍性病変の発生頻度

投与群	0 ppm	400 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm
検査動物数	50	50	50	50	50
生殖索・間葉過形成 ^{a, b}	3	8	5	6	5
(%)	6	16	10	12	10
良性生殖索・間葉腫瘍 ^{a, #}	2	0	1	4	6
(%)	4	0	2	8	12
過形成+腫瘍の合計 ^{a, c}	5	8	6	8	9
(%)	10	16	12	16	18

: 用量相関性検定 (Peto, P = 0.005)

a : Fisher の直接確率検定 (片側) で有意差なし (p>0.05)

b : 用量相関性検定 (Peto) は実施されていない。

c : 過形成又は腫瘍を発生した動物数

試験実施機関におけるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (8 試験) の背景データ: 生殖索・間葉腫瘍; 0~4%、生殖索・間葉過形成; 2~48%

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (52 週間後中間と殺群: 一群雌雄各 12 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、700、2,000 及び 7,000 ppm⁸、平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 43 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		700 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	82.5	239	824
	雌	99.2	280	994

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 7,000 ppm (雄: 824 mg/kg 体重/日、雌: 994 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 2、47)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (P 世代: 一群雌雄各 26 匹、F₁ 世代: 一群雌雄各 24~26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

⁸ マウスを用いた 90 日間急性毒性試験 [10. (2)] の結果に基づき、上限用量の 1,000 mg/kg 体重/日にほぼ相当する 7,000 ppm を本試験の最高用量に設定した。

表 44 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	56.2	166	559
		雌	62.5	195	629
	F ₁ 世代	雄	84.7	255	881
		雌	90.1	275	929

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 以上投与群の雌でび慢性肝細胞肥大等が、児動物では 3,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で脾絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 1,000 ppm (P 雄 : 56.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 84.7 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm 未満 (P 雌 : 62.5 mg/kg 体重/日未満、F₁ 雌 : 90.1 mg/kg 体重/日未満)、児動物の雄で 1,000 ppm (P 雄 : 56.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 84.7 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (P 雌 : 195 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 275 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 2、48)

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・肝胆管/門脈周囲褐色色素沈着、胆管周囲限局性炎症細胞浸潤 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・腎絶対及び比重量増加 ・子宮絶対及び比重量減少 ・肝胆管/門脈周囲褐色色素沈着、小葉周辺肝細胞褐色色素沈着、胆管周囲限局性炎症細胞浸潤、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 ・肝胆管周囲限局性炎症細胞浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量低下 ・卵巣絶対及び比重量減少 ・小葉周辺肝細胞褐色色素沈着、肝胆管周囲限局性炎症細胞浸潤、胆管増生 ・副腎の索状帯皮質細胞肥大
親動物				

児動物	3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺及び肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 		<ul style="list-style-type: none"> ・肝胆管/門脈周囲褐色色素沈着、び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・肝胆管/門脈周囲褐色色素沈着
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 	1,000 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞肥大
	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量減少
	3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量減少 	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	3,000 ppm 以下 毒性所見なし	3,000 ppm 以下 毒性所見なし
	1,000 ppm	毒性所見なし			

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で上後頭骨軽度骨化不全及び頬骨弓軽度骨化不全が認められたが、いずれの発現頻度も試験実施機関の背景データ⁹の範囲内にあったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、49)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 24 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児とも検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/

⁹ 2002~2010 年の 11 試験における Wistar Hannover ラットでの発現頻度 : 上後頭骨軽度骨化不全胎児率 3.7~28.3%、頬骨弓軽度骨化不全胎児率 0~10.1%

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2、50)

1.3. 遺伝毒性試験

マンデストロビン(原体)の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞(V79)を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表46に示されているとおり、全て陰性であったことから、マンデストロビンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照2、51、52、53、54)

表46 遺伝毒性試験概要(原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA100, TA1535, TA1537 9.77~313 µg/7°V-ト (-S9) 39.1~1,250 µg/7°V-ト (+S9) TA98, WP2 <i>uvrA</i> 156~5,000 µg/7°V-ト	陰性
	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 (V79)	①1.0~10.0 µg/mL (-S9, 4時間処理) 8.0~128 µg/mL (+S9, 4時間処理) ②16.0~144 µg/mL (+S9, 4時間処理) ③7.5~50.0 µg/mL (-S9, 24時間処理) 16.0~144 µg/mL (+S9, 24時間処理)	陰性
	染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	①40.0~80.0 µg/mL (-S9, 6時間処理) 100~150 µg/mL (+S9, 6時間処理) ②3.91~15.6 µg/mL (-S9, 24時間処理) 100~150 µg/mL (+S9, 6時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ICRマウス (一群雄5匹) (骨髓細胞)	0, 500, 1,000及び2,000 mg/kg体重/日 (単回経口投与)	陰性

+/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物D、F(動物及び植物由来)及びI(動物、植物及び環境由来)並びに原体混在物1及び2の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表47に示されているとおり、全て陰性であった。(参照2、55、56、57、58、59)

表 47 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
D	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 [°] ㄨト (+/-S9)	陰性
F			156~5,000 µg/7 [°] ㄨト (+/-S9)	陰性
I			156~5,000 µg/7 [°] ㄨト (+/-S9)	陰性
原体混在物 1			78.1~5,000 µg/7 [°] ㄨト (+/-S9)	陰性
原体混在物 2			5~5,000 µg/7 [°] ㄨト (+/-S9)	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) 肝臓及び甲状腺への影響（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）への影響が認められた。マンデストロビンは、CAR の活性化を介して薬物代謝酵素が誘導されるフェノバルビタール (PB) と類似した作用があると推測されたため、Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）にマンデストロビンを 7 又は 14 日間混餌（原体：0、400、2,000、7,000 及び 15,000 ppm、投与群の概要と平均検体摂取量は表 48 参照）投与して、マンデストロビン投与後の体重変化、摂餌量、臓器重量、病理組織学的検査、血清中ホルモン濃度、肝細胞の複製 DNA 合成及び肝薬物代謝酵素誘導活性等が検討された。なお、陽性対照として PB を同様に混餌（1,000 ppm）投与し比較された。

表 48 投与群の概要と平均検体摂取量

投与群			マンデストロビン				PB
			400 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7 日 投与群	雄	23.3	116	379	744	57.0
		雌	25.7	131	420	812	66.2
	14 日 投与群	雄	/	/	/	796	55.9
		雌	/	/	/	952	63.3
	回復群	雄	/	/	/	805	52.9
		雌	/	/	/	896	64.9

回復群：7 日間混餌投与後に 7 日間の休業期間が設定された。

/：投与群なし

マンデストロビン投与後に各投与群で認められた変化は表 49、肝薬物代謝酵素誘導活性は表 50 に示されている。

7 日投与群のマンデストロビン 7,000 ppm 以上投与群の 10 例中 2 例について電子顕微鏡検査が実施され、15,000 ppm 投与の雌雄で肝細胞の滑面小胞体の増生、同群の雌で大型脂肪滴が認められた。

以上の結果から、マンデストロビン投与により、肝臓の滑面小胞体の増生によるび慢性肝細胞肥大、肝臓重量の増加、CYP2B 及び UGT の誘導、T₄減少、TSH 増加並びに肝細胞の BrdU 標識率増加が認められた。(参照 2、60)

表 49 マンデストロビン投与後に各投与群で認められた変化

性別	投与群	マンデストロビン				PB
		400 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm	1,000 ppm
雄	7日投与群	影響なし	影響なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(8日目) ・び慢性肝細胞肥大 ・BrdU 標識率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(4、8及び15日目) ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・T₄減少 ・BrdU 標識率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・BrdU 標識率増加
	14日投与群				<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(4、8及び15日目) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・T₄減少 ・TSH 増加 ・BrdU 標識率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・T₄減少 ・TSH 増加
	回復群				<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・T₄減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加
雌	7日投与群	影響なし	影響なし	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・び慢性甲状腺る胞上皮細胞肥大 ・BrdU 標識率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(4、8及び15日目) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・び慢性甲状腺る胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(8日目) ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・CYP2B、CYP4B 及び UGT 誘導 ・T₄減少

					・ TSH 増加 ・ BrdU 標識率増加	・ TSH 増加 ・ BrdU 標識率増加
14 日投与群					・ 体重増加抑制(4、8 及び 15 日目) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ T ₃ 及び T ₄ 減少 ・ TSH 増加	・ 体重増加抑制(8 日目) ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ T ₃ 及び T ₄ 減少 ・ TSH 増加 ・ BrdU 標識率増加
回復群					影響なし	影響なし

/: 投与群なし

表 50 肝薬物代謝酵素誘導活性

酵素	性別	投与群	投与量 (ppm)				
			マンデストロビン				PB
			400	2,000	7,000	15,000	
CYP2B	雄	7 日投与群	148	↑289	↑872	↑1,360	↑2,510
		回復群				135	↑235
	雌	7 日投与群	112	↑305	↑2,580	↑7,990	↑26,900
		回復群				108	↑334
CYP4A	雄	7 日投与群	98	99	120	124	↑167
		回復群				↑141	121
	雌	7 日投与群	94	86	89	85	↑129
		回復群				↓76	↓77
UGT	雄	7 日投与群	↑123	130	↑150	↑148	↑191
		回復群				113	↑136
	雌	7 日投与群	95	100	117	↑136	↑123
		回復群				109	110

/: 投与群なし

- ・ 7 日投与群及び回復群の雌雄各 6 匹の肝臓について測定された。
- ・ Dunnett 検定又は Student の t 検定 (いずれも両側) を用いて対照群との有意差検定を行った (↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ : P < 0.01)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値。

(2) 肝臓への影響 (マウス)

マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、最高用量群の雄では肝絶対及び比重量増加、雌では検体投与による影響は認められなかった。ラ

ットにおける肝臓及び甲状腺への影響検討試験 [14. (1)] では PB 様の薬物代謝酵素の誘導が考えられたことから、本試験ではマウスにおける作用が検討された。

ICR マウス (一群雄 10 匹) にマンデストロピンを 7 日間混餌 (原体: 0 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は 0 及び 814 mg/kg 体重/日) 投与して、肝臓への影響が検討された。

マンデストロピン投与により、雄マウスでは Cyp2b が誘導 (対照群の 170%) された。

肝臓の病理組織学的検査では、統計学的有意差は認められなかったが、10 例中 3 例に軽微な肝細胞好酸性化/肥大、10 例中 2 例に軽微な肝細胞壊死及び褐色色素沈着が認められた。体重変化、肝臓重量及び肝細胞の BrdU 標識率については検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、マンデストロピンを投与されたマウスでは、肝で弱い Cyp2b 誘導が認められ、軽度な肝肥大性の変化が認められた。(参照 2、61)

(3) テストステロン及びエストラジオール合成への影響 (マンデストロピン、*in vitro*)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、卵巣腫瘍 (生殖索-間葉) に増加傾向が認められたことから、テストステロン及びエストラジオール合成への影響試験が実施された。

ヒト副腎皮質由来細胞 (NCI-H295R) の培養系にマンデストロピンを 10 nM ~ 30 μ M¹⁰ 添加し、48 時間後のテストステロン及びエストラジオールが測定された。その結果、本試験条件下でマンデストロピンはテストステロン及びエストラジオール合成に影響しないと考えられた。(参照 2、62)

(4) ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験 (マンデストロピン、代謝物 E、F、K 及び Q、*in vitro*)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、卵巣腫瘍 (生殖索-間葉) に増加傾向が認められたことから、マンデストロピン並びに代謝物 E、F、K 及び Q のエストロゲン及びアンドロゲン受容体に対する、アゴニスト及びアンタゴニスト作用の有無が検討された。

ヒトエストロゲン受容体 α (hER α) 及び ER 応答レポーターを導入した安定形質転換細胞 (hER α -HeLa-9903) 並びにヒトアンドロゲン受容体 (hAR) 及び AR 応答レポーターを導入した安定形質転換細胞 (hAR-HeLa-4-11) を用いたレポーター遺伝子アッセイが実施された。

被験物質の処理濃度は表 51 に示されている。

¹⁰ 培養液中のマンデストロピンの溶解限界である 100 μ M を最高濃度とし、それに加えて細胞毒性を考慮した上で処理濃度が設定された。

その結果、本試験条件下で、マンデストロビン、代謝物 E、F、K 及び Q は hER α 及び hAR に作用しないと考えられた。(参照 2、63)

表 51 被験物質の処理濃度

被験物質	hER α		hAR	
	アゴニスト試験	アンタゴニスト試験	アゴニスト試験	アンタゴニスト試験
マンデストロビン	10 pM~1 μ M	10 pM~1 μ M	100 pM~10 μ M	100 pM~10 μ M
代謝物 E	100 pM~10 μ M	100 pM~10 μ M	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M
代謝物 F	100 pM~10 μ M	100 pM~10 μ M	100 pM~10 μ M	100 pM~10 μ M
代謝物 K	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M
代謝物 Q	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M	100 pM~100 μ M

注：培養液中の各被験物質の溶解限界である 100 μ M を最高濃度とし、それに加えて細胞毒性を考慮した上で処理濃度が設定された。

(5) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット(一群雌 10 匹)を用いた混餌(原体:0、1,500、5,000、及び 15,000 ppm:平均検体摂取量は表 52 参照)投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミド一水和物を投与 24 日後から 4 日間連続で腹腔内(50 mg/kg 体重/日)投与する群が設定された。

表 52 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	147	471	1,420

本試験において、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。無毒性量は本試験の最高用量である 15,000 ppm (1,420 mg/kg 体重/日) であると考えられた。免疫毒性は認められなかった。(参照 2、64)

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「マンデストロピン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したマンデストロピンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたマンデストロピンの体内吸収率は、投与後24時間で少なくとも雄で97.0%、雌で94.7%と算出された。投与後24時間までの胆汁、尿及び糞中への排泄率は、雄で98.1%TAR、雌で96.2%TARであり、主に胆汁を介して糞中へ排泄された。14日反復投与後の排泄も速やかであった。また、マンデストロピンR及びマンデストロピンSのラットでの体内動態に顕著な差は認められなかった。畜産動物（ヤギ及びニワトリ）では、最終投与6時間後の組織中の残留放射能はいずれも僅かであった。残留放射能中には、未変化のマンデストロピンのほか、代謝物が多数認められ、比較的高濃度で認められた代謝物はD、F、I及びKであった。

¹⁴Cで標識されたマンデストロピンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中には、未変化のマンデストロピンのほかいくつかの代謝物が認められた。小麦の穀粒中に代謝物Iが60.6%TRR (0.054 mg/kg) 及びなたねの種子中に代謝物Fの糖抱合体が14.5%TRR (0.068 mg/kg) が認められた。

マンデストロピンR、マンデストロピンS並びに代謝物D、F及びIを分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、マンデストロピンR及びマンデストロピンSの合計の最大残留値は、たかな（茎葉）の29.6 mg/kgであった。代謝物D、F及びIの最大残留値はいずれも茶（荒茶）で、代謝物Dが0.38 mg/kg、代謝物Fが1.75 mg/kg及び代謝物Iが0.52 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、マンデストロピン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（甲状腺ろ胞細胞肥大）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてI及びFの糖抱合体が認められたが、代謝物I及びFはラットにおいても検出された代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をマンデストロピン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表53に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表54にそれぞれ示されている。

ラットを用いた2世代繁殖試験の親動物の雌で無毒性量が設定できなかったが、より低用量でかつ長期間行われたラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では雌の無毒性量26.7 mg/kg 体重/日が得られており、雌ラットの無毒性量は26.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の19.2 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0.19 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、マンデストロピンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に

対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた1,000 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要があると判断した。

ADI	0.19 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	19.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

表 53 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、800、4,000、 10,000、20,000 ppm	雄：54.0 雌：61.6	雄：283 雌：320	雌雄：肝細胞肥 大等
		雄：0、54.0、283、 743、1,540 雌：0、61.6、320、 789、1,890			
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,500、5,000、 15,000 ppm	雄：338 雌：1,220	雄：1,020 雌：—	雄：体重増加抑 制等 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性は認められな い)
		雄：0、99、338、 1,020 雌：0、122、415、 1,220			
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、400、2,000、 7,000、15,000 ppm	雄：105 雌：26.7	雄：376 雌：135	雌雄：肝細胞好 酸性化/肥大等 (発がん性は認 められない)
慢性毒性試験群 雄：0、25.5、130、 449、992 雌：0、31.3、151、 535、1,140 発がん性試験群 雄：0、21.0、105、 376、804 雌：0、26.7、135、 475、1,020					
2世代 繁殖試験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm	親動物 P雄：56.2 P雌：— F ₁ 雄：84.7 F ₁ 雌：— 児動物 P雄：56.2 P雌：195 F ₁ 雄：84.7 F ₁ 雌：275	親動物 P雄：166 P雌：62.5 F ₁ 雄：255 F ₁ 雌：90.1 児動物 P雄：166 P雌：629 F ₁ 雄：255 F ₁ 雌：929	親動物 雌雄：び慢性肝 細胞肥大等 児動物 雌雄：脾絶対及 び比重量減少等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
	P雄：0、56.2、 166、559 P雌：0、62.5、 195、629 F ₁ 雄：0、84.7、 255、881 F ₁ 雌：0、90.1、 275、929				
発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物 ：毒性所見なし 胎児 ：毒性所見なし (催奇形性は認	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
					められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,750、3,500、 7,000 ppm 雄:0、204、405、 807 雌:0、252、529、 1,110	雄: 405 雌: 1,110	雄: 807 雌: —	雄: 肝絶対及び 比重量増加 雌: 毒性所見な し
	18か月間 発がん性 試験	0、700、2,000、 7,000 ppm 雄:0、82.5、239、 824 雌:0、99.2、280、 994	雄: 824 雌: 994	雄: — 雌: —	雌雄: 毒性所見 なし (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、 1,000	母動物: 1,000 胎児: 1,000	母動物: — 胎児: —	母動物 : 毒性所見なし 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認 められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、4,000、 12,000、40,000 ppm 雄:0、90.9、268、 933 雌:0、103、304、 820	雄: 90.9 雌: 103	雄: 268 雌: 304	雌雄: 肝小葉中 心性変性等
	1年間 慢性毒性 試験	0、200、800、 4,000、8,000 ppm 雄:0、4.3、19.2、 92.0、181 雌:0、4.5、20.4、 92.0、226	雄: 19.2 雌: 92.0	雄: 92.0 雌: 226	雄: ALP 増加 雌: 肝細胞肥大 等

—: 無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。
¹⁾: 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 54 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	
ラット	急性毒性試験	0、2,000	雌：－ 雌：肛門周囲の汚れ及び白色物質を含む液状便	
	急性神経毒性試験	0、500、1,000、2,000	雌雄：1,000 雌雄：総自発運動量（総運動量及び/又は移動運動量）低下	
	2世代繁殖試験	0、1000、3,000、10,000 ppm	児動物 P 雄：559 P 雌：629 F ₁ 雄：881 F ₁ 雌：929	児動物：関連する毒性所見なし
		P 雄：0、56.2、166、559 P 雌：0、62.5、195、629 F ₁ 雄：0、84.7、255、881 F ₁ 雌：0、90.1、275、929	胎児：1,000 胎児：関連する毒性所見なし	
発生毒性試験	0、100、300、1,000	胎児：1,000 胎児：関連する毒性所見なし		
ウサギ	発生毒性試験	0、100、300、1,000	胎児：1,000 胎児：関連する毒性所見なし	
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上)	

ARfD: 急性参照用量 ー: 無毒性量は設定できない

¹⁾: 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
D	2-CH ₂ OH-S-2200	(<i>RS</i>)-2-[2-(2-hydroxymethyl-5-methylphenoxy)methyl]phenyl]-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
E	5-CH ₂ OH-S-2200	(<i>RS</i>)-2-[2-(5-hydroxymethyl-2-methylphenoxy)methyl]phenyl]-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
F	4-OH-S-2200	(<i>RS</i>)-2-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylphenoxy)methyl]phenyl]-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
G	S-2200-PR	(<i>RS</i>)-2-[2-(4-hydroxy-2,5-dimethylbenzyl)phenyl]-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
H	MCBX	(<i>RS</i>)-2-hydroxy- <i>N</i> -methyl-2-[α -(2,5-xilyloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetamide
I	De-Xy-S-2200	(<i>RS</i>)-2-(2-hydroxymethylphenyl)-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
J	2-COOH-S-2200	(<i>RS</i>)-2-{2-[1-methoxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzyloxy}-4-methylbenzoic acid
K	5-COOH-S-2200	(<i>RS</i>)-3-{2-[1-methoxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzyloxy}-4-methylbenzoic acid
L	S-2200-OR	(<i>RS</i>)-2-[2-(2-hydroxy-3,6-dimethylbenzyl)phenyl]-2-methoxy- <i>N</i> -methylacetamide
M	S-2200-ORC	(<i>RS</i>)- <i>N</i> ,1,4-trimethyl-6,11-dihydrodibenzo[b,e]oxepine-6-carboxamide
N	DX-CA-S-2200	(<i>RS</i>)-2-[1-methoxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzoic acid
O	5-CA-2-HM-MCBX	(<i>RS</i>)-4-(hydroxymethyl)-3-{2-[1-hydroxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzyloxy}benzoic acid
P	5-CA-2-HM-S-2200	(<i>RS</i>)-4-(hydroxymethyl)-3-{2-[1-methoxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzyloxy}benzoic acid
Q	5-CA-S-2200-NHM	(<i>RS</i>)-3-{2-[1-(<i>N</i> -hydroxymethylcarbamoyl)-1-methoxymethyl]benzyloxy}-4-methylbenzoic acid
R	5-CA-2-HM-S-2200-NHM	(<i>RS</i>)-4-(hydroxymethyl)-3-{2-[1-(<i>N</i> -hydroxymethylcarbamoyl)-1-methoxymethyl]benzyloxy}benzoic acid
S	5-CA-S-2200-NDM	(<i>RS</i>)-3-[2-(1-carbamoyl-1-methoxymethyl)benzyloxy]-4-methylbenzoic acid
T	5-CA-MCBX-NDM	(<i>RS</i>)-3-[2-(1-carbamoyl-1-hydroxymethyl)benzyloxy]-4-methylbenzoic acid
U	5-COOH-S-2200-methylated	(<i>RS</i>)-methyl 3-{2-[1-methoxy-1-(<i>N</i> -methylcarbamoyl)methyl]benzyloxy}-4-methylbenzoate
原体混在物 1	-	-
原体混在物 2	-	-

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
CAR	アンドロスタンレセプターの同義語 (constitutively active receptor)
C _{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績>

マンデストロピン R 及び S (処理剤：マンデストロピン 40%フロアブル)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai /ha)	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)										
					公的分析機関					社内分析機関					
					マンデストロピン R		マンデストロピン S		合計#	マンデストロピン R		マンデストロピン S		合計#	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値		
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 23 年度	1	386	3	1	1	0.024	0.024	0.011	0.011	0.024	0.024	0.033	0.032	0.031	0.06
					3	0.011	0.011	0.011	0.011	0.014	0.014	0.014	0.014	0.03	
					7	0.010	0.010	0.010	0.010	0.012	0.012	0.012	0.012	0.02	
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
					21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
					28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成 22 年度	1	360	3	1	1	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.010	0.02
					3	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.005	0.005	0.01	
					7	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.010	0.010	0.010	0.02	
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
					21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
					28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
いんげんま め (露地) (乾燥子実) 平成 22 年度	1	400	3	1	1	0.012	0.012	0.010	0.010	0.010	0.010				
					3	0.014	0.014	0.012	0.012	0.012					
					7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005					
					14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
					1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					
					3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005					

(茎葉) 平成 23 年度	1	360	3	7	1.88	1.82	2.14	2.03	3.85														
				14	0.342	0.340	0.376	0.371	0.71														
				28	0.055	0.055	0.067	0.066	0.12														
				1	5.83	5.66	6.06	5.86	11.5														
				3	3.31	3.24	3.43	3.40	6.64														
				7	1.33	1.29	1.45	1.40	2.69														
				14	0.191	0.189	0.222	0.218	0.41														
				28	0.012	0.012	0.021	0.020	0.03														
				1	14.8	14.8	14.8	14.8	29.6														
				3	12.0	12.0	12.5	12.4	24.4														
たかな (施設) (茎葉) 平成 23 年度	1	360	3	7	8.21	8.08	8.27	8.22	16.3														
				14	3.14	3.12	3.18	3.14	6.26														
				28	0.831	0.826	0.830	0.818	1.64														
				1	7.42	7.38	7.45	7.42	14.8														
				3	9.89	9.88	9.81	9.74	19.6														
				7	8.98	8.93	9.44	9.28	18.2														
				14	4.11	4.10	4.14	4.12	8.22														
				28	2.33	2.30	2.31	2.28	4.58														
				1	1.11	1.08	1.10	1.07	2.15					1.46	1.46	1.58	1.54	3.00					
				3	1.02	1.02	1.01	1.00	2.02					1.04	1.03	1.08	1.06	2.09					
レダス (施設) (茎葉) 平成 22 年度	1	600	3	7	0.873	0.868	0.860	0.854	1.72														
				14	0.093	0.092	0.099	0.098	0.19														
				21	0.130	0.128	0.135	0.134	0.26														
				28	0.016	0.016	0.019	0.019	0.04														
				1	2.27	2.26	2.25	2.25	4.51					3.17	3.07	3.22	3.09	6.16					
				3	1.02	1.02	1.01	1.00	2.02					1.04	1.03	1.08	1.06	2.08					
				7	0.873	0.868	0.860	0.854	1.72					1.04	1.02	1.08	1.06	2.08					
				14	0.093	0.092	0.099	0.098	0.19					0.333	0.332	0.365	0.359	0.69					
				21	0.130	0.128	0.135	0.134	0.26					0.096	0.096	0.108	0.108	0.20					
				28	0.016	0.016	0.019	0.019	0.04					0.091	0.088	0.103	0.101	0.19					

リーフレタス (施設) (茎葉) 平成23年度	1	400	3	3	1.96	1.96	1.93	1.92	3.88	1.59	1.56	1.62	1.62	3.18
				7	0.496	0.492	0.500	0.497	0.99	1.34	1.32	1.33	1.33	2.65
				14	0.057	0.057	0.057	0.056	0.11	0.136	0.133	0.140	0.137	0.27
				21	0.037	0.036	0.037	0.036	0.07	0.115	0.108	0.117	0.114	0.22
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				1	4.28	4.24	4.41	4.38	8.62					
				3	2.69	2.66	2.78	2.75	5.41					
				7	1.25	1.22	1.29	1.27	2.49					
				14	0.038	0.038	0.041	0.040	0.08					
				28	0.008	0.008	0.008	0.008	0.02					
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成23年度	1	300	3	1	14.8	14.4	15.1	14.7	29.1					
				3	13.5	13.1	13.7	13.4	26.5					
				7	8.54	8.40	8.78	8.59	17.0					
				14	2.11	2.10	2.18	2.18	4.28					
				28	0.034	0.034	0.038	0.038	0.07					
				1	3.64	3.60	3.68	3.62	7.22					
				3	3.10	3.08	3.11	3.10	6.18					
				7	2.00	1.98	2.03	2.02	4.00					
				14	0.146	0.142	0.147	0.144	0.29					
				28	0.012	0.012	0.010	0.010	0.02					
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成23年度	1	374~ 375	3	1	4.90	4.86	4.90	4.86	9.72					
				3	2.63	2.62	2.67	2.65	5.27					
				7	3.16	3.08	3.14	3.08	6.16					
				14	0.564	0.560	0.555	0.550	1.11					
				23	0.017	0.017	0.011	0.011	0.03					

ミニトマト (施設) (果実) 平成22年度	1	400	3	1	1.18	1.16	1.18	1.16	2.32	1.60	1.57	1.62	1.58	3.15
				3	0.964	0.956	0.966	0.956	1.91	1.32	1.31	1.33	1.32	2.63
				7	1.08	1.08	1.10	1.08	2.16	1.15	1.12	1.15	1.13	2.25
				14	1.10	1.09	1.09	1.08	2.17	1.41	1.38	1.42	1.40	2.78
				28	0.416	0.402	0.411	0.400	0.80	0.323	0.318	0.317	0.314	0.63
				1	0.659	0.656	0.648	0.640	1.30	0.542	0.539	0.568	0.562	1.10
				3	0.714	0.701	0.692	0.685	1.39	0.495	0.468	0.497	0.478	0.95
				7	0.532	0.530	0.520	0.516	1.05	0.414	0.410	0.417	0.416	0.83
				14	0.391	0.386	0.370	0.368	0.75	0.549	0.545	0.535	0.532	1.08
				28	0.264	0.264	0.250	0.248	0.51	0.297	0.290	0.285	0.280	0.57
なす (施設) (果実) 平成22年度	1	520	3	35	0.182	0.181	0.176	0.172	0.35	0.196	0.194	0.194	0.190	0.38
				42	0.128	0.128	0.120	0.120	0.25	0.175	0.172	0.165	0.164	0.34
				1	0.290	0.290	0.282	0.282	0.57	0.316	0.305	0.326	0.320	0.63
				3	0.463	0.462	0.468	0.467	0.93	0.328	0.317	0.302	0.296	0.61
				7	0.217	0.217	0.227	0.226	0.44	0.224	0.216	0.234	0.220	0.44
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.042	0.041	0.045	0.044	0.09
				21	0.079	0.079	0.081	0.081	0.16	0.144	0.142	0.139	0.138	0.28
				28	0.032	0.032	0.032	0.032	0.06	0.017	0.016	0.017	0.017	0.03
				1	0.145	0.144	0.130	0.129	0.27	0.152	0.148	0.141	0.136	0.28
				3	0.164	0.163	0.151	0.149	0.31	0.139	0.136	0.121	0.118	0.25
きゅうり	1	600	3	7	0.075	0.074	0.065	0.064	0.14	0.067	0.066	0.061	0.060	0.13
				14	0.021	0.020	0.019	0.018	0.04	0.021	0.021	0.018	0.018	0.04
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.007	0.007	0.007	0.006	0.01
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				1	0.182	0.182	0.145	0.145	0.33	0.195	0.194	0.154	0.152	0.35

(施設) (果実) 平成 22 年度	1	550	3	3	0.107	0.106	0.063	0.062	0.17	0.124	0.124	0.074	0.072	0.20
				7	0.019	0.019	<0.005	<0.005	0.02	0.028	0.028	0.007	0.007	0.04
				14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.02
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
				1	0.246	0.245	0.221	0.220	0.47	0.287	0.279	0.267	0.258	0.54
				3	0.164	0.164	0.138	0.138	0.30	0.182	0.176	0.157	0.151	0.33
				7	0.048	0.048	0.027	0.027	0.08	0.047	0.047	0.030	0.030	0.08
				14	0.014	0.014	0.007	0.007	0.02	0.016	0.016	0.008	0.008	0.02
				21	0.007	0.007	<0.005	<0.005	0.01	0.008	0.008	0.005	0.005	0.01
すいか (施設) (果肉) 平成 22 年度	1	560	3	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005	0.01
				1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	0.007	0.006	<0.005	<0.005	0.01
				3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01
				7	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.02
				14	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.02
				1	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02
				3	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.02	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02
				7	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.02
				14	0.013	0.013	<0.005	<0.005	0.02	0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.02
				すいか (施設) (果皮) 平成 22 年度	1	504~ 508	3	1						0.307
3										0.310	0.307	0.294	0.290	0.60
7										0.376	0.368	0.353	0.346	0.71
14										0.343	0.338	0.322	0.320	0.66
1										0.153	0.152	0.154	0.152	0.30
3										0.194	0.190	0.198	0.192	0.38

			7																																														
メロン (施設) (果肉) 平成 22 年度	1	560	3								7																																						
											14																																						
											1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005																	
		3	508~ 510	3																																													
																										3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005			
																										7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
																										14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		1	560	3																																													
																										1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
																										3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
																										7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
																										14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
																										1	1.38	1.35	1.36	1.36	1.34	2.69	1.34	1.36	1.35	1.38	1.38	1.35	1.36	1.36	1.34	2.69	1.34	1.36	1.35	1.38	1.38	1.35	1.36
																										3	1.11	1.10	1.11	1.11	1.10	2.20	1.10	1.11	1.11	1.11	1.10	1.11	1.11	1.10	2.20	1.10	1.11	1.11	1.11	1.11	1.10	1.11	
		1	600	3																																													
7																										0.746	0.745	0.749	0.744	1.49	0.744	0.745	0.745	0.746	0.745	0.745	0.749	0.744	1.49	0.744	0.745	0.745	0.746	0.745	0.745	0.749			
14																										0.780	0.772	0.775	0.773	1.55	0.773	0.772	0.772	0.773	1.55	0.773	0.772	0.775	0.773	1.55	0.773	0.772	0.772	0.773	0.773	1.55	0.773		
28																										0.152	0.150	0.154	0.152	0.30	0.152	0.152	0.150	0.154	0.152	0.30	0.152	0.150	0.154	0.152	0.30	0.152	0.152	0.150	0.154	0.152	0.30		
1																										0.892	0.889	0.891	0.885	1.77	0.885	0.892	0.889	0.891	0.885	1.77	0.885	0.892	0.889	0.891	0.885	0.885	0.892	0.889	0.891	0.885	1.77		
3																										0.798	0.789	0.805	0.794	1.58	0.794	0.798	0.789	0.805	0.794	1.58	0.794	0.798	0.789	0.805	0.794	0.794	0.798	0.789	0.805	0.794	1.58		
14																										0.827	0.862	0.854	0.854	1.69	0.854	0.827	0.862	0.854	1.69	0.854	0.827	0.862	0.854	1.69	0.854	0.827	0.862	0.854	0.854	1.69	0.854		
	1	400~ 484	3																																														
																									1	1.37	1.41	1.41	1.37	2.69	1.37	1.37	1.41	1.41	1.37	1.37	1.41	1.41	1.37	1.37	1.41	1.41	1.37	1.37	1.41	1.41			
																									3	1.16	1.26	1.26	1.16	2.30	1.16	1.16	1.26	1.26	1.16	2.30	1.16	1.16	1.26	1.26	1.16	1.16	1.26	1.26	1.16	1.16	2.30		
																									7	1.08	1.11	1.11	1.08	2.12	1.08	1.08	1.11	1.11	1.08	2.12	1.08	1.08	1.11	1.11	1.08	1.08	1.11	1.11	1.08	1.08	2.12		
																									14	0.816	0.827	0.827	0.816	1.62	0.816	0.816	0.827	0.827	0.816	1.62	0.816	0.816	0.827	0.827	0.816	0.816	0.827	0.827	0.816	0.816	1.62		
																									1	0.656	0.658	0.656	0.656	1.31	0.656	0.656	0.658	0.656	1.31	0.656	0.656	0.658	0.656	1.31	0.656	0.656	0.658	0.656	0.656	1.31	0.656		
																									3	0.854	0.862	0.854	0.854	1.69	0.854	0.854	0.862	0.854	1.69	0.854	0.854	0.862	0.854	1.69	0.854	0.854	0.862	0.854	0.854	1.69	0.854		

さやいんげん (施設) (さや) 平成23年度 GLP	1	310、360	3	7	0.551	0.545	0.557	0.549	1.09																
				14	0.321	0.320	0.319	0.318	0.64																
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01																
				1	1.77	1.74	1.67	1.66	3.40																
				3	1.26	1.24	1.20	1.18	2.42																
				7	0.792	0.786	0.760	0.754	1.54																
				14	0.661	0.652	0.573	0.566	1.22																
				28	0.083	0.083	0.054	0.052	0.14																
				1	0.886	0.886	0.788	0.784	1.67																
				3	0.760	0.756	0.673	0.668	1.42																
えだまめ (露地) (さや) 平成23年度 GLP	1	342	3	7	0.612	0.601	0.515	0.506	1.11																
				14	0.192	0.186	0.124	0.121	0.31																
				28	0.014	0.014	0.009	0.009	0.02																
				1	1.81	1.81	2.06	2.06	3.87																
				3	1.48	1.44	1.67	1.64	3.08																
				7	0.313	0.310	0.559	0.551	0.86																
				14	0.114	0.112	0.231	0.228	0.34																
				28	<0.005	<0.005	0.007	0.006	0.01																
				1	0.847	0.844	0.962	0.952	1.80																
				3	0.724	0.724	0.846	0.842	1.57																
りんご (露地)	1	900	3	7	0.395	0.388	0.525	0.518	0.91																
				14	0.115	0.114	0.192	0.188	0.30																
				28	0.009	0.009	0.017	0.016	0.03																
				1	0.471	0.464	0.473	0.464	0.93																
				3	0.367	0.365	0.370	0.366	0.73																
				7	0.847	0.844	0.962	0.952	1.80																
				14	0.115	0.114	0.192	0.188	0.30																
				28	0.009	0.009	0.017	0.016	0.03																
				1	0.471	0.464	0.473	0.464	0.93																
				3	0.367	0.365	0.370	0.366	0.73																

(果実) 平成22年度	7	0.352	0.348	0.351	0.351	0.70	0.327	0.324	0.334	0.327	0.65	
		14	0.185	0.184	0.186	0.184	0.37	0.260	0.266	0.262	0.260	0.52
		28	0.166	0.164	0.161	0.160	0.32	0.128	0.128	0.130	0.128	0.26
		35	0.040	0.036	0.040	0.035	0.07	0.136	0.133	0.134	0.134	0.27
		42	0.052	0.052	0.051	0.050	0.10	0.063	0.062	0.063	0.062	0.12
		1	0.827	0.825	0.822	0.818	1.64	0.830	0.829	0.850	0.846	1.68
		3	0.449	0.447	0.448	0.447	0.89	0.372	0.368	0.395	0.390	0.76
		7	0.174	0.174	0.172	0.172	0.35	0.478	0.460	0.508	0.484	0.94
		14	0.204	0.203	0.212	0.212	0.42	0.391	0.386	0.430	0.430	0.82
		28	0.131	0.131	0.154	0.154	0.29	0.094	0.092	0.118	0.116	0.21
りんご (露地) (花おち、芯 及び果梗の 基部) 平成22年度	3	1					0.922	0.914	0.951	0.926	1.84	
		3					0.331	0.329	0.337	0.334	0.66	
		7					0.395	0.392	0.414	0.402	0.79	
		14					0.058	0.058	0.060	0.059	0.12	
		28					0.157	0.157	0.163	0.162	0.32	
		35					0.100	0.099	0.100	0.100	0.20	
		42					0.034	0.032	0.034	0.032	0.06	
		1					1.30	1.22	1.39	1.28	2.50	
		3					0.614	0.582	0.647	0.615	1.20	
		7					0.380	0.374	0.386	0.384	0.76	
日本なし (露地) (果実)	3	1	0.285	0.284	0.296	0.292	0.58	0.424	0.437	0.430	0.85	
		3	0.315	0.314	0.320	0.318	0.63	0.394	0.381	0.405	0.77	
		7	0.272	0.270	0.270	0.270	0.54	0.326	0.318	0.319	0.63	

平成 22 年度	1	3	14	0.272	0.268	0.266	0.264	0.53	0.342	0.328	0.339	0.318	0.65
			28	0.165	0.164	0.162	0.162	0.33	0.239	0.235	0.240	0.231	0.47
			35	0.102	0.102	0.105	0.104	0.21	0.094	0.093	0.090	0.090	0.18
			42	0.071	0.071	0.073	0.073	0.14	0.059	0.058	0.059	0.058	0.12
			1	0.418	0.418	0.401	0.400	0.82	0.237	0.226	0.230	0.227	0.45
			3	0.239	0.238	0.229	0.228	0.47	0.362	0.354	0.345	0.339	0.69
			7	0.297	0.296	0.294	0.284	0.58	0.238	0.236	0.235	0.231	0.47
			14	0.234	0.234	0.223	0.223	0.46	0.165	0.162	0.160	0.156	0.32
			28	0.116	0.116	0.112	0.112	0.23	0.142	0.140	0.144	0.139	0.28
			35	0.104	0.104	0.099	0.098	0.20	0.112	0.110	0.113	0.112	0.22
			42	0.065	0.065	0.063	0.063	0.13	0.045	0.041	0.046	0.042	0.08
			1						0.098	0.098	0.100	0.100	0.20
			3						0.065	0.064	0.064	0.063	0.13
			7						0.064	0.064	0.065	0.065	0.13
14						0.077	0.076	0.079	0.078	0.15			
28						0.039	0.038	0.040	0.039	0.08			
35						0.012	0.012	0.012	0.012	0.02			
42						0.022	0.022	0.023	0.022	0.04			
1						0.048	0.046	0.047	0.046	0.09			
3						0.055	0.055	0.055	0.054	0.11			
7						0.046	0.045	0.048	0.048	0.09			
14						0.110	0.110	0.108	0.108	0.22			
28						0.046	0.046	0.046	0.046	0.09			
35						0.015	0.015	0.016	0.016	0.03			
42						0.009	0.008	0.009	0.008	0.02			

日本なし
(露地)
(花おち、芯
及び果梗の
基部)

もも (露地) (果肉) 平成22年度	1	688	3	1	0.008	0.008	0.017	0.016	0.02	0.017	0.016	0.031	0.031	0.016	0.008	0.031	0.05	
				3	0.014	0.014	0.025	0.024	0.04	0.008	0.008	0.016	0.016	0.016	0.02			
				7	0.012	0.012	0.025	0.025	0.04	0.014	0.014	0.029	0.029	0.028	0.04			
	1	786	3	14	0.012	0.012	0.034	0.034	0.05	0.010	0.010	0.029	0.028	0.010	0.010	0.028	0.04	
				1	0.012	0.012	0.026	0.026	0.04	0.017	0.016	0.033	0.032	0.032	0.05			
				3	0.009	0.009	0.021	0.021	0.03	0.015	0.014	0.032	0.032	0.032	0.05			
	もも (露地) (果皮) 平成22年度	1	688	3	7	0.011	0.011	0.027	0.027	0.04	0.010	0.010	0.024	0.024	0.010	0.024	0.03	
					14	0.013	0.013	0.034	0.034	0.05	0.015	0.014	0.036	0.034	0.05			
					1	1.86	1.86	1.89	1.89	3.75	3.88	3.86	3.96	3.93	7.79			
		1	786	3	3	1.67	1.66	1.76	1.76	3.42	1.41	1.39	1.50	1.50	1.50	2.89		
					7	1.03	1.02	1.10	1.09	2.11	1.98	1.84	2.11	1.98	3.82			
					14	1.26	1.25	1.40	1.38	2.63	1.49	1.46	1.73	1.67	3.13			
		ネクタリン (露地) (果実) 平成23年度	1	800	3	1	2.93	2.93	2.91	2.90	5.83	4.58	4.28	4.71	4.45	4.28	4.71	8.73
						3	2.05	2.02	2.06	2.03	4.05	3.75	3.72	3.73	3.70	7.42		
7						2.05	2.04	2.07	2.07	4.11	2.34	2.26	2.51	2.40	4.66			
1			762	3	14	2.26	2.24	2.32	2.30	4.54	2.73	2.68	2.87	2.86	5.54			
					1	0.231	0.228	0.245	0.243	0.47								
					3	0.243	0.242	0.263	0.260	0.50								
1			762	3	7	0.147	0.142	0.172	0.167	0.31								
					14	0.071	0.070	0.093	0.092	0.16								
	28				0.013	0.013	0.021	0.021	0.03									
1	762		3	1	1.07	1.04	1.10	1.08	2.12									
				3	0.819	0.812	0.849	0.842	1.65									
				7	0.719	0.718	0.759	0.754	1.47									
1	762		3	14	0.301	0.300	0.328	0.324	0.62									

すもも (露地) (果実) 平成23年度	1	800	3	28	0.143	0.140	0.173	0.170	0.31												
				1	0.156	0.154	0.160	0.158	0.31												
				3	0.181	0.178	0.184	0.180	0.36												
				7	0.081	0.081	0.085	0.084	0.17												
				14	0.171	0.170	0.172	0.170	0.34												
				28	0.072	0.071	0.071	0.070	0.14												
				1	0.410	0.410	0.419	0.415	0.83												
				3	0.201	0.195	0.204	0.199	0.39												
				7	0.300	0.299	0.302	0.302	0.60												
				14	0.404	0.398	0.408	0.400	0.80												
うめ ^b (露地) (果実) 平成22年度	1	660	3	28	0.286	0.286	0.291	0.290	0.58												
				1	1.48	1.46	1.48	1.47	2.93												
				3	1.15	1.14	1.14	1.12	2.26												
				7	0.884	0.872	0.872	0.864	1.74												
				14	0.497	0.493	0.496	0.492	0.99												
				1	1.35	1.34	1.36	1.36	2.70												
				3	1.13	1.12	1.13	1.12	2.24												
				7	0.885	0.884	0.867	0.866	1.75												
				14	0.505	0.505	0.509	0.507	1.01												
				おうとう (施設) (果実) 平成22年度	1	900	3	1	1.06	1.04	1.13	1.11	2.15								
3	0.941	0.941	1.03					1.03	1.97												
7	1.16	1.16	1.27					1.27	2.43												
14	0.983	0.980	1.05					1.04	2.02												
28	0.155	0.155	0.185					0.184	0.34												
1	1.44	1.42	1.45					1.44	2.86												
3	1.44	1.42	1.45					1.44	2.86												
7	1.16	1.16	1.27					1.27	2.43												
14	0.983	0.980	1.05					1.04	2.02												
28	0.155	0.155	0.185					0.184	0.34												

ぶどう (施設) (果実) 平成22年度	1	600	3	3	0.52	0.50	0.54	0.52	1.02												
				7	0.76	0.74	0.81	0.79	1.53												
				14	0.60	0.58	0.64	0.63	1.21												
				28	<0.08	<0.08	<0.08	<0.08	<0.16												
				1	0.926	0.922	0.937	0.935	1.86	1.16	1.12	1.16	1.11	1.16	1.11	2.23					
				3	1.08	1.08	1.09	1.08	2.16	1.10	1.08	1.16	1.13	1.16	1.13	2.21					
				7	0.940	0.938	0.939	0.936	1.87	0.909	0.880	0.921	0.920	0.921	0.920	1.80					
				14	1.14	1.13	1.12	1.12	2.25	1.49	1.47	1.58	1.54	1.58	1.54	3.01					
				28	0.409	0.408	0.420	0.419	0.83	0.758	0.755	0.810	0.808	0.810	0.808	1.56					
				35	0.580	0.578	0.595	0.594	1.17	0.297	0.286	0.314	0.310	0.314	0.310	0.60					
かき (露地) (果実) 平成22年度	1	900	3	42	0.269	0.264	0.290	0.286	0.55	0.431	0.417	0.449	0.443	0.86							
				1	0.991	0.978	0.996	0.972	1.95	1.10	1.08	1.16	1.14	1.14	2.22						
				3	1.46	1.40	1.48	1.41	2.81	1.48	1.38	1.33	1.30	1.30	2.68						
				7	1.54	1.50	1.55	1.52	3.02	1.24	1.21	1.24	1.22	1.22	2.43						
				14	0.961	0.960	0.978	0.966	1.93	0.937	0.907	0.969	0.936	0.969	0.936	1.84					
				28	1.24	1.21	1.23	1.20	2.41	1.16	1.14	1.21	1.21	1.21	1.21	2.35					
				1	0.702	0.700	0.716	0.714	1.41	0.407	0.388	0.450	0.430	0.450	0.430	0.82					
				3	0.621	0.620	0.642	0.640	1.26	0.577	0.572	0.583	0.574	0.583	0.574	1.15					
				7	0.663	0.662	0.689	0.688	1.35	0.443	0.439	0.476	0.476	0.476	0.476	0.92					
				14	0.238	0.236	0.255	0.254	0.49	0.153	0.148	0.157	0.156	0.157	0.156	0.30					
かき (露地) (果実) 平成22年度	1	1,000	3	28	0.125	0.124	0.148	0.147	0.27	0.101	0.098	0.123	0.120	0.22							
				35	0.141	0.140	0.162	0.162	0.30	0.138	0.138	0.165	0.162	0.162	0.30						
				42	0.153	0.152	0.171	0.170	0.32	0.107	0.102	0.128	0.122	0.122	0.22						
				1	0.227	0.216	0.216	0.208	0.42	0.270	0.269	0.277	0.272	0.272	0.54						
				3	0.224	0.222	0.221	0.220	0.44	0.211	0.207	0.218	0.214	0.214	0.42						

茶 (露地) (あら茶) 平成22年度	1	800	3	7	0.220	0.216	0.215	0.212	0.43	0.190	0.183	0.194	0.186	0.37
				14	0.141	0.138	0.143	0.138	0.28	0.154	0.151	0.160	0.156	0.31
				28	0.087	0.084	0.085	0.083	0.17	0.087	0.086	0.085	0.084	0.17
				35	0.019	0.016	0.017	0.016	0.03	0.027	0.027	0.027	0.026	0.05
				42	0.023	0.023	0.022	0.022	0.05	0.013	0.012	0.013	0.012	0.02
				1 ^a	29.5	29.4	29.8	29.2	58.6	32.9	32.4	31.8	31.7	64.1
				3	11.3	11.2	11.1	11.0	22.2	13.0	12.8	13.1	13.0	25.8
				7	10.7	10.6	10.9	10.9	21.5	11.8	10.9	12.2	11.2	22.1
				14	4.98	4.82	4.79	4.69	9.51	5.12	4.91	4.89	4.78	9.69
				28	0.047	0.045	0.043	0.042	0.09	0.046	0.046	0.043	0.042	0.09
				1 ^a	65.5	64.6	63.9	63.4	128	62.1	61.0	60.4	60.0	121
				3	8.81	8.76	8.66	8.64	15.4	10.3	9.67	7.91	7.40	17.1
				7	1.92	1.92	0.959	0.954	2.87	1.92	1.90	0.970	0.930	2.83
				14	0.370	0.370	0.189	0.188	0.56	0.331	0.330	0.159	0.157	0.49
28	0.032	0.032	0.033	0.033	0.07	0.031	0.030	0.031	0.030	0.06				
茶 (露地) (浸出液) 平成22年度	1	800	3	1 ^a						7.30	7.16	7.43	7.28	14.4
				3						2.64	2.62	2.62	2.54	5.16
				7						3.34	3.20	3.32	3.20	6.40
				14						1.47	1.41	1.43	1.39	2.80
				28						0.013	0.012	0.012	0.011	0.02
				1 ^a						22.1	21.9	21.8	21.6	43.5
				3						3.17	2.98	2.54	2.40	5.38
				7						0.704	0.692	0.390	0.381	1.07
				14						0.127	0.108	0.061	0.050	0.16
				28						0.020	0.017	0.021	0.018	0.04

#合計=マンデストロピンR(平均値)+マンデストロピンS(平均値)

- ・農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHI に「」を付した。
- ・現在の登録申請外の作物は、作物名に「」を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に「」を付して記載した。

平成 23 年度	1	360	3	14	<0.01	<0.01	0.35	0.34	0.07	0.06												
				28	<0.01	<0.01	0.18	0.18	0.03	0.03												
				1	<0.01	<0.01	0.45	0.43	0.11	0.11												
				3	<0.01	<0.01	0.49	0.49	0.10	0.10												
				7	<0.01	<0.01	0.36	0.34	0.07	0.06												
				14	<0.01	<0.01	0.27	0.26	0.10	0.10												
				28	<0.01	<0.01	0.08	0.08	0.02	0.02												
				1	<0.01	<0.01	0.64	0.61	0.04	0.04												
				3	<0.01	<0.01	0.60	0.57	0.04	0.04												
				7	<0.01	<0.01	0.57	0.54	0.04	0.04												
				14	<0.01	<0.01	0.36	0.36	0.02	0.02												
				28	<0.01	<0.01	0.21	0.21	0.01	0.01												
				たかな (施設) (営業) 平成 23 年度	1	360	3	1	<0.01	<0.01	0.44	0.43	0.04	0.04								
								3	<0.01	<0.01	0.55	0.54	0.04	0.04								
7	<0.01	<0.01	0.36					0.35	0.03	0.03												
14	<0.01	<0.01	0.32					0.32	0.04	0.04												
28	<0.01	<0.01	0.12					0.12	<0.01	<0.01												
1	<0.01	<0.01	0.04					0.03	<0.01	<0.01	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
3	<0.01	<0.01	0.04					0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
7	<0.01	<0.01	0.02					0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
14	<0.01	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
21	<0.01	<0.01	0.01					0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
28	<0.01	<0.01	<0.01					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	<0.01	<0.01	0.05					0.04	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
3	<0.01	<0.01	0.03					0.03	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
レタス (施設) (営業) 平成 22 年度	1	600	3					1	<0.01	<0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				7	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				1	<0.01	<0.01	0.05	0.04	<0.01	<0.01	0.09	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

リーフレタス (施設) (基葉) 平成 23 年度	1	400	3	7	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
		1	0.01	0.01	0.15	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		3	<0.01	<0.01	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		7	<0.01	<0.01	0.07	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		1	<0.01	<0.01	0.33	0.32	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
		3	<0.01	<0.01	0.48	0.48	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02		
		7	<0.01	<0.01	0.23	0.22	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01		
		14	<0.01	<0.01	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
		28	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	0.01	0.01	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01			
	3	0.01	0.01	0.07	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	7	<0.01	<0.01	1	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	<0.01	<0.01	0.12	0.11	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02			
	3	<0.01	<0.01	0.13	0.12	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02			
	7	<0.01	<0.01	0.13	0.12	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02			
	14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	ミニトマト	1	400	3	7	<0.01	<0.01	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

(果実) 平成22年度			7	0.01	0.01	0.04	0.04	0.06	0.06	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.04	0.04				
				14	0.01	0.01	0.02	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.03	0.03		
				28	0.01	0.01	0.03	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04	0.04		
				35	0.02	0.02	0.04	0.06	0.06	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0.04		
				42	0.02	0.02	0.04	0.05	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.03	0.03	0.03		
				1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	
				28	<0.01	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	0.03	0.03	
				35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				茶 (露地) (荒茶) 平成22年度	1	900	3	0.48	0.48	0.84	0.82	0.32	0.32	0.55	0.54	0.68	0.62	0.44	0.42
								3	0.40	0.40	0.72	0.71	0.24	0.23	0.45	0.44	0.66	0.62	0.34
7	0.43	0.43	1.08					1.06	0.28	0.28	0.52	0.52	0.94	0.88	0.38	0.34			
14	0.27	0.26	0.49					0.47	0.10	0.10	0.32	0.32	0.55	0.55	0.21	0.20			
28	0.01	0.01	0.01					0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01			
1 ^a	0.56	0.56	1.55					1.54	0.38	0.37	0.57	0.56	1.18	1.15	0.34	0.33			
3	0.43	0.42	1.75					1.68	0.24	0.24	0.49	0.48	1.09	1.02	0.26	0.26			
7	0.24	0.24	1.37					1.36	0.06	0.06	0.25	0.25	0.97	0.96	0.13	0.11			
14	0.10	0.10	0.42					0.41	0.03	0.03	0.11	0.11	0.49	0.45	0.08	0.07			
28	0.02	0.02	0.14					0.14	0.01	0.01	0.03	0.02	0.17	0.16	0.03	0.03			

・農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIに^aを付した。

・現在の登録申請外の作物は、作物名に^bを付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に^cを付して記載した。

<別紙 4：後作物残留試験成績>

前作物：トマト 処理剤：マンデストロロビン 40%フロアブル

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 は 場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分 析 結 果 (mg/kg)					合計#
					社内分析機関					
					マンデストロロビン R		マンデストロロビン S			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	
かぶ (露地) (根部) 平成 23 年度	1	600	3	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
			3	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
かぶ (露地) (葉部) 平成 23 年度	1	600	3	70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
			3	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	
ピーマン (露地) (果実) 平成 23 年度	1	600	3	91	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01
			3	64	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	

#合計=マンデストロロビン R (平均値) + マンデストロロビン S (平均値)

- ・経過日数は前作における最終処理日を基点としている。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児 (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.06	39	2.34	20.4	1.22	31.3	1.88	46.1	2.77
その他の豆類	0.03	0.1	0.003	0.1	0.003	0.1	0.003	0.1	0.003
キャベツ (芽キャベツを含む。)	1.88	24.1	45.3	11.6	21.8	19	35.7	23.8	44.7
こまつな	27.7	5	139	1.8	49.9	6.4	177	6.4	177
きょうな	17.9	2.2	39.4	0.4	7.16	1.4	25.1	2.7	48.3
その他のあぶらな科野菜	29.6	3.4	101	0.6	17.8	0.8	23.7	4.8	142
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	29.1	9.6	279	4.4	128	11.4	332	9.2	268
トマト	3.15	32.1	101	19	59.9	32	101	36.6	115
なす	0.63	12	7.56	2.1	1.32	10	6.30	17.1	10.8
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.54	20.7	11.2	9.6	5.18	14.2	7.67	25.6	13.8
すいか	0.71	7.6	5.40	5.5	3.91	14.4	10.2	11.3	8.02
未成熟えんどう	2.69	1.6	4.30	0.5	1.35	0.2	0.54	2.4	6.46
未成熟いんげん	3.40	2.4	8.16	1.1	3.74	0.1	0.34	3.2	10.9
えだまめ	3.87	1.7	6.58	1	3.87	0.6	2.32	2.7	10.5
りんご	1.68	24.2	40.7	30.9	51.9	18.8	31.6	32.4	54.4
日本なし	0.85	6.4	5.44	3.4	2.89	9.1	7.74	7.8	6.63
もも	0.05	3.4	0.17	3.7	0.19	5.3	0.27	4.4	0.22
ネクタリン	2.12	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21	0.1	0.21
うめ	2.93	1.4	4.10	0.3	0.88	0.6	1.76	1.8	5.27
おうとう (チェリーを含む。)	2.86	0.4	1.14	0.7	2.00	0.1	0.29	0.3	0.86
ぶどう	3.01	8.7	26.2	8.2	24.7	20.2	60.8	9	27.1
かき	1.41	9.9	14.0	1.7	2.40	3.9	5.50	18.2	25.7
茶	25.8	6.6	170	1	25.8	3.7	95.5	9.4	243
合計			1,010		416		927		1,220

注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、マンデストロピンの最大値を用いた (参照 別紙3)。
 ・ff：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照65) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)
 ・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたマンデストロピンの推定摂取量 (μg/人/日)
 ・その他の豆類については、いんげんまめの値を用いた。

- ・その他のあぶらな科については、たかなの値を用いた。
- ・レタスについては、リーフレタスの値を用いた。
- ・その他の豆類については、いんげんまめの値を用いた。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 26 年 2 月 3 日付、厚生労働省発食安 0130 第 7 号）
2. 農薬抄録マンデストロビン（平成 25 年 3 月 7 日作成）：住友化学株式会社、一部公表予定
3. マンデストロビンをラットに単回経口投与後の吸収、分布、代謝および排泄（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2011 年、未公表
4. マンデストロビンをラットに反復経口投与後の吸収、分布、代謝および排泄（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2011 年、未公表
5. マンデストロビン R 体、S 体のラットにおける代謝試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2011 年、未公表
6. マンデストロビン R 体および S 体の *in vitro* 代謝試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2013 年、未公表
7. マンデストロビンの泌乳ヤギにおける代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
8. マンデストロビンの産卵鶏における代謝試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2012 年、未公表
9. マンデストロビンのレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：Springborn Smithers Laboratories、2010 年、未公表
10. マンデストロビンの小麦における代謝試験（GLP 対応）：Springborn Smithers Laboratories、2010 年、未公表
11. マンデストロビンのなたねにおける代謝試験（GLP 対応）：Smithers Viscient、2011 年、未公表
12. マンデストロビン R 体の好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2011 年、未公表
13. マンデストロビン S 体の好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2011 年、未公表
14. マンデストロビン代謝物 5-COOH-S-2200 の好氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
15. マンデストロビンの嫌氣的土壤中動態試験（GLP 対応）：Valent Technical Center、2012 年、未公表
16. マンデストロビンの土壤吸着性試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
17. マンデストロビン R 体の土壤表面光分解動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2011 年、未公表
18. マンデストロビン R 体の滅菌緩衝液中加水分解動態試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd、2010 年、未公表
19. マンデストロビン S 体の滅菌緩衝液中加水分解動態試験（GLP 対応）：Covance

- Laboratories Ltd、2010年、未公表
20. マンデストロビン R 体の滅菌自然水中光分解動態試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
 21. マンデストロビン S 体の滅菌自然水中光分解動態試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
 22. マンデストロビン R 体の滅菌緩衝液中光分解動態試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
 23. マンデストロビン S 体の滅菌緩衝液中光分解動態試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2010年、未公表
 24. 土壌残留試験成績 : 住友化学株式会社、2011年、未公表
 25. 作物残留試験成績 : 住友化学株式会社、未公表
 26. 後作物残留試験成績 : 住友化学株式会社、未公表
 27. マンデストロビン原体の生体機能に及ぼす影響 (GLP 対応) : 三菱化学メディエンス株式会社、2011年、未公表
 28. マンデストロビン原体のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 29. マンデストロビン原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 30. マンデストロビン原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 31. マンデストロビン代謝物 De-Xy-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2011年、未公表
 32. マンデストロビン代謝物 2-CH₂OH-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 33. マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 34. マンデストロビン原体混在物 1 のラットにおける急性経口毒性試験 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 35. マンデストロビン原体混在物 2 のラットにおける急性経口毒性試験 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 36. マンデストロビン原体のラットを用いた急性経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC.、2011年、未公表
 37. マンデストロビン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 38. マンデストロビン原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表
 39. マンデストロビン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010年、未公表

40. マンデストロビン原体のラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
41. マンデストロビン原体のマウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
42. マンデストロビン原体のイヌを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
43. マンデストロビン原体のラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC.、2012 年、未公表
44. マンデストロビン原体のラットにおける 28 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学メディエンス株式会社、2011 年、未公表
45. マンデストロビン原体のイヌを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
46. マンデストロビン原体のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
47. マンデストロビン原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
48. マンデストロビン原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化学メディエンス株式会社、2012 年、未公表
49. マンデストロビン原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
50. マンデストロビン原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
51. マンデストロビン原体の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
52. マンデストロビン原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/TU) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
53. マンデストロビン原体のチャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH、2010 年、未公表
54. マンデストロビン原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2010 年、未公表
55. マンデストロビン代謝物 De-Xy-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012 年、未公表
56. マンデストロビン代謝物 2-CH₂OH-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012 年、未公表
57. マンデストロビン代謝物 4-OH-S-2200 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP

- 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
58. マンデストロビン原体混在物 1 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 59. マンデストロビン原体混在物 2 の細菌を用いた復帰突然変異試験 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 60. マンデストロビン原体のラットの肝臓および甲状腺への影響の作用様式検討試験 : 用量相関性、経時的変化および回復性の検討 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 61. マンデストロビン原体のマウスの肝臓への影響の作用様式検討試験 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 62. マンデストロビン原体のテストステロンおよびエストラジオール合成に対する影響 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 63. マンデストロビン原体および代謝物のインビトロにおけるヒトエストロゲンレセプター α およびヒトアンドロゲンレセプターに対する影響 (非 GLP 対応) : 住友化学株式会社、2012年、未公表
 64. マンデストロビン原体のラットを用いた 28 日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC.、2011年、未公表
 65. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日)

マンデストロピンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年8月20日～平成26年9月18日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>1. ADI 値は妥当でしょう。</p> <p>2. 諸毒性試験結果は良く整理され、理解しやすい資料です。加えて以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>3. 当物質は経済動物とりわけ乳汁あるいは卵への移行量は無視できない量が示めされております。人が無差別に経口曝露した際、知らず知らずに蓄積されることを示唆したデータと感じました。</p> <p>4. この量が諸 ADI 値よりもはるかに低い値であり、また推定摂取量よりもはるかに低いものであることを、分かりやすく提示して欲しいと感じました。</p> <p>5. つまり、人へのリスクは極めて低いと断言できるのかどうかということです。</p>	<p>1. ～2. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>3. ～5. について 動物体内運命試験の結果から、御指摘のヤギの乳汁及びニワトリの卵中を含むマンデストロピンの主要臓器、組織等における残留量は僅かとなっております。 食品安全委員会は、今回設定したADIに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省に伝えます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

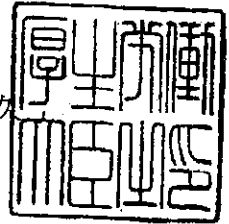




厚生労働省発食安1215第1号
平成26年12月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

農薬 キザロホップエチル及びキザロホップPテフリル
農薬 ジクロベニル
農薬及び動物用医薬品 テフルベンズロン
農薬 フルミオキサジン
農薬 マラチオン
動物用医薬品 メロキシカム
動物用医薬品 モサプリド
動物用医薬品及び飼料添加物 ラサロシド

平成27年1月23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26年12月15日付け厚生労働省発食安1215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項の規定に基づくモサプリドに係る食品規格（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。

モサプリド

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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：モサプリド [Mosapride]

(2) 用途：消化器官用薬

モルホリン環を有するベンズアミド化合物で、消化管運動促進薬である。セロトニン受容体4(5-HT₄R)を刺激してアセチルコリンを遊離させ、胃腸の運動を活発にするものと考えられている。

日本では、モサプリドクエン酸塩二水和物を有効成分とするヒト用医薬品が承認されている。また、動物用医薬品としてイヌの上部消化管（胃及び十二指腸）運動機能低下に伴う食欲不振及び嘔吐の改善を目的としたモサプリドクエン酸塩二水和物の製剤が承認されているが、食用動物に用いる動物用医薬品は承認されていない。

海外では、動物用医薬品としては使用されていないが、中国及び韓国ではヒト用医薬品として用いられている。

(3) 化学名：

・モサプリド

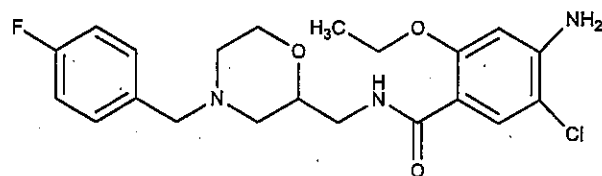
(*RS*)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide (CAS)

〈参考〉

モサプリドクエン酸塩

(*RS*)-4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide 2-hydroxy-1, 2, 3-propanetricarboxylate (CAS)

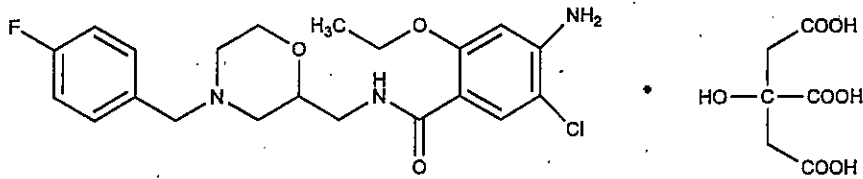
(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₁H₂₅ClFN₃O₃

分子量：421.89

〈参考〉モサプリドクエン酸塩



分子式：C₂₁H₂₅ClFN₃O₃・C₆H₈O₇

分子量：614.01

(5) 適用方法及び用量

モサプリドクエン酸塩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、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

モサプリドクエン酸塩の動物用医薬品としての使用量等

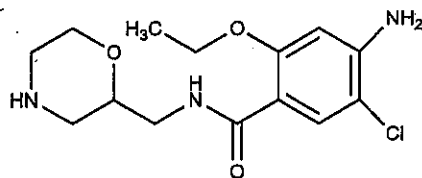
医薬品	対象動物及び使用方法	休薬期間
モサプリドクエン酸塩を有効成分とする強制経口投与剤	馬 1日量として体重1kg当たり2.0mg以下の量を強制的に経口投与する。	2日間

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

- ・モサプリド
- ・デス-p-フルオロベンジルモサプリド（以下、代謝物M1という）



代謝物M1

② 分析法の概要

試料に内部標準を加え、アセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.004 μg/g（モサプリドクエン酸塩として）

(2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

- ① 馬 (3頭/時点/群) にモサプリドクエン酸塩を3日間強制経口投与 (2mg/kg体重) し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩の残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表1: 馬にモサプリドクエン酸塩を強制経口投与した後の食用組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M1の濃度

(μg/g)

	組織	最終投与後日数		
		1	3	5
モサプリドクエン酸塩	筋肉	0.006±0.002(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	脂肪	0.026±0.020(3)	<0.004(2), 0.004	<0.004(3)
	肝臓	0.133±0.015(3)	0.020±0.005(3)	0.014±0.007(3)
	腎臓	0.026±0.020(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	0.009±0.002(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
代謝物 M1	筋肉	<0.004(2), 0.008	<0.004(3)	<0.004(3)
	脂肪	<0.004(2), 0.009	<0.004(3)	<0.004(3)
	肝臓	0.035±0.021(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	腎臓	0.023±0.019(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	<0.004(2), 0.011	<0.004(3)	<0.004(3)

括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.004 μg/g (モサプリドクエン酸塩として)

- ② 馬（3頭/時点/群）にモサプリドクエン酸塩製剤を3日間強制経口投与（2mg/kg体重）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるモサプリドクエン酸塩の残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表2: 馬にモサプリドクエン酸塩を強制経口投与した後の食用組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物M1の濃度

	組織	最終投与後日数		
		1	3	5
		($\mu\text{g/g}$)		
モサプリドクエン酸塩	筋肉	0.012 \pm 0.005(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	脂肪	0.038 \pm 0.018(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	肝臓	0.357 \pm 0.046(3)	0.024 \pm 0.006(3)	0.012 \pm 0.002(3)
	腎臓	0.061 \pm 0.006(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	0.024 \pm 0.012(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
代謝物 M1	筋肉	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	脂肪	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	肝臓	0.046 \pm 0.038(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	腎臓	0.039 \pm 0.028(3)	<0.004(3)	<0.004(3)
	小腸	<0.004(2), 0.013	<0.004(3)	<0.004(3)

括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.004 $\mu\text{g/g}$ （モサプリドクエン酸塩として）

上記の残留試験結果から、肝臓については、統計学的解析^{注)}により最大許容濃度の上限を算出した

表3. モサプリドクエン酸塩の最大許容濃度の上限 ($\mu\text{g/g}$)

	肝臓
馬（投与後2日）	1.5

注)「薬事法関係事務の取扱について」(平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知)に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて最大許容濃度の上限を算出。

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1項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモサプリドクエン酸塩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：3 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 104 週間

安全係数：100

ADI：0.03 mg/kg 体重/day (モサプリドクエン酸塩として)

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らず、ADI が設定されていない。

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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モサプリドとする。

家畜残留試験においてモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M1の分析が行われているが、M1の残留量は低いことから残留の規制対象には含めないこととする。

なお、残留試験結果は、モサプリドクエン酸塩の残留量として示されていることから、残留試験の結果に換算係数0.687を乗じて基準値案の設定を行った。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の 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。なお、ADI はモサプリドクエン酸塩として評価されていることから、基準値案に換算係数 1.46 を乗じてモサプリドクエン酸塩として試算を行った。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	0.05
幼小児 (1~6 歳)	0.04
妊婦	0.05
高齢者 (65 歳以上)	0.05

注) 各食品の平均摂取量は、平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

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た。

動薬名

モサブリド

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績 等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02		申			0.012±0.005
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06		申			0.038±0.018
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1		申			1.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06		申			0.026±0.020
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.04		申			0.024±0.012

残留試験結果は、モサブリドクエン酸塩の残留量として示されていることから、残留試験成績に換算係数0.687を乗じて基準値案の試算を行った。

(別紙2)

モサプリドクエン酸塩の推定摂取量(単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値*1 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.02	0.03	0.8*2	0.2*2	0.8*2	0.8*2
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.06	0.09				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	1	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.06	0.09				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.04	0.06				
計			0.8	0.2	0.8	0.8
ADI 比 (%)			0.05	0.04	0.05	0.05

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

*1 基準値案に換算係数 1.46 を乗じてモサプリドクエン酸塩として試算を行った。

*2 各部位の売り、基準値が最も高い脂肪の値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成26年 3月24日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
- 平成26年 3月24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26年10月14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26年12月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年12月24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 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 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技術顧問
- 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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 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

モサプリド

食品名	残留基準値
	ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.04

注1)「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。

府食第790号
平成26年10月14日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 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26年3月24日付け厚生労働省発食安0324第2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サプリド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

モサプリドクエン酸塩の一日摂取許容量を0.03 mg/kg体重/日とする。

動物用医薬品評価書

モサプリド

2014年10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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット) ①	7
(2) 薬物動態試験 (ラット) ②	11
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	12
(4) 薬物動態試験 (サル)	13
(5) 薬物動態試験 (馬)	14
(6) 薬物動態試験 (ヒト)	15
(7) 薬物動態試験 (タンパク質との結合性)	15
(8) 代謝試験 (ラット)	15
(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及びサル)	16
(10) 代謝試験 (<i>in vitro</i> 試験)	18
2. 残留試験	18
(1) 残留試験 (馬) ①	18
(2) 残留試験 (馬) ②	19
3. 遺伝毒性試験	20
4. 急性毒性試験	20
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)	20
(2) 代謝物 M-1 の急性毒性	21
5. 亜急性毒性試験	22
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①	23
(3) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ②	24

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
6. 慢性毒性及び発がん性試験	26
(1) 92 週間発がん性試験 (マウス)	26
(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)	27
7. 生殖発生毒性試験	29
(1) 生殖毒性試験 (ラット)	29
(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	30
(3) 発生毒性試験 (ラット)	30
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
8. 薬理学的影響	31
(1) 一般薬理試験	31
(2) その他の薬理試験	33
9. その他の毒性試験	35
(1) 抗原性試験	35
(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響	36
(3) 甲状腺機能に対する影響	37
10. ヒトにおける知見	38
III. 食品健康影響評価	39
1. 毒性学的影響等について	39
(1) 遺伝毒性試験について	39
(2) 亜急性毒性試験について	39
(3) 慢性毒性及び発がん性試験について	39
(4) 生殖発生毒性試験について	40
2. 食品健康影響評価について	40
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	42
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	42
▪ 参照	43

〈審議の経緯〉

- 2014年 3月 24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 0324 第2号）、関係資料の接受
- 2014年 3月 31日 第509回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 5月 16日 第164回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 6月 13日 第166回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 8月 26日 第527回食品安全委員会（報告）
- 2014年 8月 27日 から9月 25日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 10月 8日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 10月 14日 第533回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2013年10月1日から）

山手 丈至（座長*）	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子（座長代理*）	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

*：2013年10月22日から

要 約

消化器官用薬である「モサプリドクエン酸塩」(CAS No. 112885-42-4) について、動物用医薬品の製造販売承認申請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 (ラット、イヌ、サル、馬及びヒト)、残留 (馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、薬理学的影響等の試験成績である。

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いる。マウス及びラットを用いた発がん性試験において肝細胞及び甲状腺上皮に腫瘍の発生が認められたが、これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものであり、閾値が存在すると考えられた。したがって、モサプリドクエン酸塩については一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断された。

各種毒性試験の結果から得られた無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①における雌の肝細胞腫大に基づく 2 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、ラットを用いたより長期の 104 週間発がん性試験では、26 週間亜急性毒性試験と同様に肝臓において肝細胞への影響がみられており、それに基づく NOAEL 3 mg/kg 体重/日が設定されている。この肝細胞への影響については投与期間が延長されたことによる増強は認められなかったこと、薬物動態試験の結果からラットでは代謝に性差があり、雌では雄よりも長く本剤の影響を受けると考えられるが、肝細胞への影響は雌ラットで確認されていること、また、104 週間発がん性試験では 26 週間亜急性毒性試験①よりも投与量の公比が小さいことから、104 週間発がん性試験で得られた NOAEL 3 mg/kg 体重/日を本剤の NOAEL とすることが適当であると判断した。本試験では、雄について NOAEL が得られていない [最小毒性量 (LOAEL) 10 mg/kg 体重/日] が、薬物動態試験から雄は雌よりも本剤の影響を受けにくいと考えられ、13 週間又は 26 週間亜急性毒性試験①において、3 又は 2 mg/kg 体重/日の投与による影響は認められていないことから、雌で得られた 3 mg/kg 体重/日を雄の NOAEL とみなすことは可能であると判断した。

以上のことから、ラットを用いた 104 週間発がん性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

消化器官用薬

(参照 1)

2. 有効成分の一般名

和名：モサプリドクエン酸塩

英名：Mosapride Citrate

3. 化学名

CAS (No. 112885-42-4)

英名：4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-N[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate

(参照)

モサプリドクエン酸塩二水和物 (CAS (No. 636582-62-2))

英名：4-Amino-5-chloro-2-ethoxy-N[[4-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-morpholinyl]methyl]benzamide monocitrate dihydrate

(参照 2~4)

4. 分子式

$C_{21}H_{25}ClFN_3O_3 \cdot C_6H_8O_7$

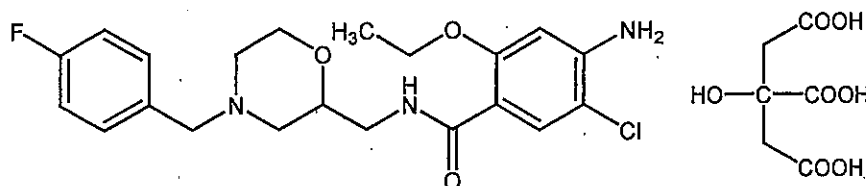
(参照 2~4)

5. 分子量

614.02

(参照 2~4)

6. 構造式



(参照 3)

7. 使用目的及び使用状況

モサプリドクエン酸塩は、モルホリン環を有するベンズアミド化合物で、消化管運動促進薬である。(参照 2) セロトニン 4 (5-HT₄) 受容体を刺激して ACh を遊離させ、胃腸の運動を活発にすると考えられている。(参照 2、4、5)

日本では、モサプリドクエン酸塩二水和物 (以下「モサプリドクエン酸塩水和物」という。) を有効成分とするヒト用医薬品が承認されている。また、動物用医薬品としてイヌの上部消化管 (胃及び十二指腸) 運動機能低下に伴う食欲不振及び嘔吐の改善を目的

としたモサプリドクエン酸塩水和物の製剤が承認されているが、畜水産動物を対象とした動物用医薬品は承認されていない。(参照 2、4~6)

海外では、動物用医薬品としては使用されていないが、中国及び韓国ではヒト用医薬品として用いられている。(参照 2)

今回、馬の便秘症における消化管運動機能低下の改善を目的としたモサプリドクエン酸塩水和物を有効成分とする経口投与剤の承認申請が行われたことに伴い、厚生労働省から残留基準設定に係る評価が要請されたものである。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品の製造販売承認申請書等を基にモサプリドクエン酸塩の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2~6)

各種試験は、モサプリドクエン酸塩無水物 (以下「モサプリドクエン酸塩」という。) を用いて実施された。また、各種薬物動態試験は、モサプリドクエン酸塩のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (以下「[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩」という。) を用いて実施された。放射活性濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はモサプリドクエン酸塩に換算した値を示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、雄又は雌各 3~5 匹/群) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩又は非放射標識モサプリドクエン酸塩を経口投与又は静脈内投与し、薬物動態試験が実施された。試験群を表 1 に示した。

表 1 ラットを用いた薬物動態試験における試験群

試験群	放射標識	性別	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	試験項目
I	^{14}C	雄	単回・経口投与	1	血漿中濃度、排泄
II		雌雄		10	血漿中濃度、組織中濃度、排泄、全身オートラジオグラフィ
III		雄		100	血漿中濃度、排泄
IV		雌雄	単回・静脈内投与	1	血漿中濃度
V		雄	21 日間・経口投与	10*	血漿中濃度、組織中濃度、排泄
VI	非標識	雌雄	単回・経口投与	10	血漿中濃度**
VII			単回・静脈内投与	2	血漿中濃度
VIII		雌雄	7 日間・経口投与	10*	血漿中濃度

*: 一日当たりの投与量、**: 代謝物 M-1 についても測定

① 吸収

a. 血漿中濃度推移

試験群 I~VIII の血漿中濃度推移が検討された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びにモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度の薬物動態パラメータを表 2 及び表 3 に示した。

[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩単回経口投与時 (試験群 I~III) の雄の放射活性濃度は、いずれの投与量においてもほぼ同じ T_{\max} を示し、 $T_{1/2}$ に大きな差はなく、二相性の減少を示した。 C_{\max} 及び AUC は投与量にほぼ比例して増加したが、100 mg/kg 体重投与群 (試験群 III) の C_{\max} は投与量からの予想値よりやや低下し、 $T_{1/2}$ (α 相) は 1 (試験群 I) 及び 10 mg/kg 体重投与群 (試験群 II) より少し長かった。

雌では、二相性の減少を示した。 C_{max} 及びAUCは同用量を投与した雄よりも大きく、モサプリドクエン酸塩の体内動態に性差が示唆された。(参照2) 非放射標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与時(試験群VI)のモサプリドクエン酸塩の C_{max} 、 $T_{1/2}$ 及びAUCは雄よりも雌の方が大きかった。一方、代謝物M-1の C_{max} 及びAUCは雄よりも雌の方が大きかった。以上のことから、単回経口投与後の血漿中の放射活性、モサプリドクエン酸塩及び代謝物M-1の濃度変化には性差が認められた。(参照2)

[carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩反復経口投与時(試験群V)の初回投与後の放射活性濃度は単回経口投与時とほぼ同様の変化を示した。各回投与の1時間後の濃度は21日間を通じてほぼ一定(770~1,350 ng eq/mL)であったが、各回投与の24時間後の濃度は6~7回投与まで徐々に増加し、約120 ng eq/mLに達した後ほぼ一定となった。反復経口投与時(試験群V)の AUC_{0-24} (8,220 ng eq·h/mL)は、単回経口投与時(試験群II)の $AUC_{0-\infty}$ (6,460 ng eq·h/mL)に近い値であり、異常な蓄積はみられなかった。(参照2) 非放射標識モサプリドクエン酸塩反復経口投与時(試験群VIII)のモサプリドクエン酸塩濃度においても、反復投与による異常な蓄積はみられなかった。(参照2)

表2 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩投与後の薬物動態パラメータ

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
						α 相	β 相	
I	単回・経口	1	雄	111±25	1	1.5	6.1	529
II		10	雄	1,410±218	1	2.1	8.0	6,460
			雌	2,070±216	2	2.7	7.2	13,100
III		100	雄	8,650±477	1	3.7	5.7	81,700
IV	単回・静脈内	1	雄	/	/	0.9	4.4	697
			雌	/	/	1.8	3.6	1,280
V	21日間・経口	10*	雄	1,230±263	0.5	3.4	14.9	11,000

*:一日当たりの投与量

表3 ラットにおける非放射標識モサプリドクエン酸塩投与後の薬物動態パラメータ

試験群	投与経路・回数	投与量 (mg/kg 体重)	性別	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
						α 相	β 相	
モサプリドクエン酸塩濃度								
VI	単回・経口	10	雄	44±7	1	1.9		151
			雌	788±75	1	2.8		4,100
VII	単回・静脈内	2	雄	/	/	0.4	1.3	449
			雌	/	/	0.4	2.6	1,747
VIII	7日間・経口	10*	雄	47±4	0.5	2.0		162
			雌	739±124	0.5	3.3		4,945
代謝物M-1濃度								
VI	単回・経口	10	雄	277±35	2	1.5		1,063
			雌	149±27	1	1.8		500

*:一日当たりの投与量

b. 吸収率

[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩の経口投与（試験群 II）と静脈内投与（試験群 IV）の AUC の比¹から算出された放射活性のバイオアベイラビリティは雄で 93%、尿中排泄率の比から算出された放射活性の消化管吸収率は雄で 95%であった。（参照 2）

経口投与と静脈内投与の AUC の比²から算出されたモサプリドクエン酸塩未変化体のバイオアベイラビリティは、雄で 7%、雌で 47%であった。（参照 2）

尿及び糞中排泄試験 [II. 1. (1)③] における [carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩の単回経口投与後 96 時間の尿中排泄率から、吸収率は少なくとも 40%と推定された。

② 分布

a. 組織中放射活性濃度

試験群 II 及び V の雄において血液及び組織中放射活性濃度が検討された。

単回及び反復投与時における血液及び組織中濃度を表 4 及び 5 に示した。

単回投与時における組織中濃度は、調べた全ての組織で血漿中濃度と対応して投与 1 時間後に最高値を示し、肝臓、腎臓、副腎、胃及び小腸中濃度は血漿中濃度の 10 倍以上であった。その後、組織中濃度は時間の経過とともに低下し、投与 96 時間後では肝臓及び腎臓を除いて測定信頼限界（定量限界としては約 0.1 µg eq/g 又は mL に相当）未満となった。（参照 2）

21 日間の反復投与時では、最終投与 1 時間後における血漿及び組織中濃度は、単回投与時とほぼ同様であった。24 時間後では全ての組織中濃度が血漿中濃度の低下とともに減少し、168 時間後では甲状腺及び大動脈を除いて最高濃度の約 1/10 以下の濃度となった。（参照 2）

表 4 ラットにおける ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の血液及び組織中放射活性濃度 (µg eq/g 又は mL)

組織	投与後時間 (h)					
	1	2	4	8	24	96
血液	1.10	0.52	0.38	0.22	—	—
血漿	1.01	0.48	0.33	0.22	—	—
心臓	2.75	1.31	0.84	0.31	—	—
肺	6.73	3.85	2.49	0.93	—	—
大動脈	2.51	0.99	1.24	—	—	—
甲状腺	4.29	2.22	2.43	—	—	—
肝臓	18.0	9.21	7.70	4.87	1.60	0.51
腎臓	13.4	6.78	4.80	2.09	0.40	0.23
副腎	10.4	8.75	4.90	2.38	0.43	—
胃	13.5	14.9	3.56	0.64	—	—
小腸	14.7	8.84	5.34	1.78	0.09	—
筋肉	1.42	0.82	0.55	0.19	—	—

¹ AUC (10 mg/kg 体重の経口投与) / (AUC (1 mg/kg 体重の静脈内投与) × 10)

² AUC (10 mg/kg 体重の経口投与) / (AUC (2 mg/kg 体重の静脈内投与) × 5)

脂肪	1.30	1.18	0.84	0.32	—	—
----	------	------	------	------	---	---

—：測定信頼限界未満

表 5 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩反復経口投与後の血液及び組織中放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

組織	7日間投与 24時間後	14日間投与 24時間後	21日間投与後 (h)		
			1	24	168
血液	0.09	0.11	1.18	0.20	0.11
血漿	0.07	0.07	1.05	0.13	—
心臓	0.06	0.07	2.25	0.12	—
肺	0.12	0.16	6.85	0.26	0.13
大動脈	0.42	0.72	2.53	1.37	0.86
甲状腺	0.80	1.78	5.18	2.49	1.28
肝臓	5.33	5.45	23.0	6.88	1.49
腎臓	0.92	1.11	11.7	1.78	0.97
副腎	0.62	0.76	10.9	1.50	1.00
胃	0.15	0.08	18.9	0.16	0.06
小腸	0.33	0.22	16.1	0.44	0.21
筋肉	—	—	1.20	0.03	—
脂肪	—	—	0.57	0.07	—

—：測定信頼限界未満

b. 全身オートラジオグラフィー

試験群 II における単回経口投与により、全身オートラジオグラフィーによる体内分布が検討された。

雄では、投与 1 時間後には、脳及び脊髄を除くほとんど全ての組織に放射活性は分布していたが、投与 48 時間後には、肝臓、腎臓及び消化管内容物に僅かに放射活性が検出された以外は、ほとんどの組織で検出されなくなった。一方、雌では、投与 1 時間後で多くの組織に放射活性は分布し、雄と異なり、脳及び脊髄にも分布した。また、組織中濃度は雄より雌の方が高かった。(参照 2)

③ 排泄

試験群 I~V において、単回若しくは反復経口投与後又は単回静脈内投与後の尿及び糞中への排泄試験が実施された。

単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率を表 6 に示した。

10 mg/kg 体重の単回経口投与時では、雌雄ともに投与 96 時間後までに尿中に総投与放射活性 (TAR) の約 40%、糞中に約 60%が排泄された。1 及び 100 mg/kg 体重の単回経口投与群 (雄のみ実施) でも同様の結果であった。(参照 2)

反復投与時では、各回投与後 24 時間の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ約 40%及び約 55%でほぼ一定であり、単回投与時の排泄率とほぼ同様であった。最終投与 168 時間後までに、放射活性のほとんど全てが尿中及び糞中に排泄された。(参照 2)

表 6 ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
投与後 96 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与経路 ・回数	投与量 (mg/kg 体重)	雄		雌	
			尿	糞	尿	糞
I	単回・経口	1	40.5 (38.4)	59.0 (54.1)		
II		10	42.6 (41.7)	57.3 (52.8)	38.8 (37.8)	59.4 (51.8)
III		100	43.5 (42.1)	55.9 (47.6)		
IV	単回・静脈内	1	44.8 (43.5)	53.2 (48.7)	33.8 (33.1)	63.1 (1.6)

() : 投与後 24 時間の排泄率

(2) 薬物動態試験 (ラット) ②

① 吸収

胆管結紮ラット (Wistar 系、雄 3 匹/部位) を用いて、*in situ* ループ法により [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を消化管の各部位 (胃、十二指腸、空腸又は回腸) に投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 4 時間後までの各部位における吸収率が検討された。

十二指腸ループから投与量の約 70% が吸収され、偽手術を施し経口投与した群とほぼ同様であった。空腸及び回腸内投与では、約 45% 及び 40% が吸収され、胃からはほとんど吸収されなかった。(参照 2)

② 分布

a. 胎盤・胎児への移行性

妊娠ラット (Wistar 系、妊娠 19 日、3 匹/時点) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、組織、胎盤及び胎児中の放射活性濃度の測定並びに全身オートラジオグラフィを行い、胎盤及び胎児への移行性が検討された。

各組織中の放射活性濃度を表 7 に示した。

投与 1 時間後の胎児中濃度 (3.10 $\mu\text{g eq/g}$) は、母動物の血漿中濃度 (2.13 $\mu\text{g eq/mL}$) の約 1.5 倍高い濃度であった。生殖・妊娠に関わる卵巣、子宮、胎盤及び羊膜では、それぞれ血漿中濃度の約 4、1.5、2 及び 3 倍高く、乳腺では約 6.5 倍高い濃度であった。投与 24 時間後では、胎児中濃度が投与 1 時間後の値の 1/10 以下に低下した。羊膜及び羊水では血漿中濃度に対する比の増加がみられたが、他の組織では血漿中濃度にほぼ比例した濃度低下がみられた。

全身オートラジオグラフィでは、投与 1 時間後の胎児の全身に放射活性がほぼ均一にみられた。投与 24 時間後の胎児では、消化管内容物中のみ放射活性がみられ、胎児の組織にはみられなかった。(参照 2)

表 7 妊娠ラットにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
組織中放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)

組織	投与後時間 (時間)		組織	投与後時間 (時間)	
	1	24		1	24
血漿	2.13	0.11	卵巣	8.62	0.23

心臓	6.47	0.17	卵管	3.54	—
肺	9.71	0.24	子宮	3.29	0.19
肝臓	22.4	1.99	胎児 ^a	3.10	0.26
腎臓	13.4	0.84	胎盤	4.62	0.23
胃	13.4	0.42	羊膜	6.19	2.07
小腸	16.4	0.95	羊水	0.82	0.26
乳腺	13.9	0.84			

a: 胎児 3 匹/母動物 (胎児 9 匹時点)、—: 測定信頼限界未満

b. 乳汁への移行性

授乳ラット (Wistar 系、3 匹) に [carbonyl-¹⁴C] モサプリドクエン酸塩を経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿及び乳汁中の放射活性濃度の薬物動態パラメータを表 8 に示した。

乳汁中濃度は投与 1 時間後に C_{max} (7,310 ng eq/mL) に達し、血漿中濃度 (1,490 ng eq/mL) の約 5 倍であった。それ以降、乳汁中濃度は血漿中濃度に対応して低下し、 $T_{1/2}$ は 4.4 時間で血漿中における $T_{1/2}$ (2.7 時間) より大きかった。これらのことから、経口投与後における乳汁中への移行が示された。(参照 2、7)

表 8 授乳ラットにおける ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の薬物動態パラメータ

対象	C_{max} (ng eq/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
血漿	1,490±221	1	2.7	6,100
乳汁	7,310±993	1	4.4	43,100

③ 排泄

胆管挿管ラット (Wistar 系、雄 3 匹) に [carbonyl-¹⁴C] モサプリドクエン酸塩を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、胆汁排泄が検討された。

投与 24 時間後までに TAR の約 40% が胆汁中に排泄され、投与 72 時間後までには約 47% が胆汁中に排泄された。排泄速度は投与 4~5 時間後に最大となった。この試験における尿中排泄率 (%TAR) は 24% であった。

投与 12 時間後までに回収した胆汁を別の胆管挿管ラットの十二指腸内に投与 (0.1 mg eq/匹) した。胆汁及び尿中への回収率はそれぞれ約 33% 及び 16% で、約 50% の胆汁が再吸収され (約 25% TAR に相当)、腸肝循環を受けた。(参照 2)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹) に [carbonyl-¹⁴C] モサプリドクエン酸塩を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率を表 9 及び表 10 に示した。

血漿中放射活性濃度の C_{max} は約 1,000 ng eq/mL で、血漿中濃度は二相性の減少を示

した。各パラメータには性差はみられなかった (表 9)。

投与 168 時間後までの尿中及び糞中排泄率 (%TAR) は、それぞれ 21%及び 67%で、性差はみられなかった (表 10)。(参照 2)

表 9 イヌにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

性別	C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
			α 相	β 相	
雄	1,120±164	1	4.3	14.0	9,780
雌	1,000±27	1	4.4	15.9	10,300

n=3

表 10 投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	尿	糞
雄	20.4	65.6
雌	21.1	67.7

n=3

(4) 薬物動態試験 (サル)

サル (カニクイザル、雌雄各 3 匹) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

放射活性濃度の薬物動態パラメータ並びに投与後 240 時間の尿及び糞中排泄率を表 11 及び表 12 に示した。

血漿中放射活性濃度の C_{\max} は 2,000~3,000 ng eq/mL で、血漿中濃度は二相性の減少を示した。各パラメータに大きな性差はみられなかった (表 11)。

投与後 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR) は、それぞれ 60%及び 27%で、性差はみられなかった (表 12)。(参照 2)

表 11 サルにおける ^{14}C 標識モサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

性別	C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (h)	$T_{1/2}$ (h)		$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)
			α 相	β 相	
雄	2,940±1,170	1	2.4	10.1	14,800
雌	1,980±1,310	1	3.0	11.4	11,700

n=3

表 12 投与後 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	尿	糞
雄	58.6	26.2
雌	61.2	27.5

n=3 (雌は n=2)

(5) 薬物動態試験 (馬)

① 吸収

馬 (サラブレッド種、去勢雄 3 頭) に、モサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により単回強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 4 mg/kg 体重) し、血漿中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度の薬物動態パラメータが検討された。

モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の薬物動態パラメータを表 13 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、投与 15 分後 (初回採取時) に全例から検出され、投与 1 時間後に C_{max} に達した。その後、徐々に濃度が低下し、投与 24 時間後に 3 例中 2 例、投与 48 時間後には全例で定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満となった。

代謝物 M-1 は、投与 15 分後に全例から検出され、投与 2 時間後に C_{max} に達した。その後、徐々に濃度が低下し、投与 24 時間後に 3 例中 1 例、投与 48 時間後に全例で定量限界 (0.004 $\mu\text{g/g}$) 未満となった。(参照 2)

表 13 馬におけるモサプリドクエン酸塩単回経口投与後の薬物動態パラメータ

測定物質	C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)
モサプリドクエン酸塩	0.13 ± 0.03	1.0 ± 0.5	4.5 ± 0.5	0.731 ± 0.138
代謝物 M-1	0.16 ± 0.01	1.7 ± 0.3	4.6 ± 0.5	1.348 ± 0.098

n=3

② 分布

馬 (サラブレッド種、雄、雌及び去勢雄各 1 頭、無投与対照: 雄 1 頭) にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により単回強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 4 mg/kg 体重) し、投与 1 時間後におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の組織分布が検討された。

モサプリドクエン酸塩の濃度は、肝臓 (7.3 $\mu\text{g/g}$) 及び小腸 (7.0 $\mu\text{g/g}$) で高く、次いで腎臓、肺、膵臓、心臓、脾臓、脂肪、筋肉及び血漿 (0.15 $\mu\text{g/g}$) の順に低くなった。代謝物 M-1 の濃度は、肝臓 (2.4 $\mu\text{g/g}$) 及び腎臓 (1.1 $\mu\text{g/g}$) で高く、次いで小腸、膵臓、肺、脾臓、心臓、血漿 (0.11 $\mu\text{g/g}$)、筋肉 (0.039 $\mu\text{g/g}$) 及び脂肪 (0.027 $\mu\text{g/g}$) の順に低くなった。(参照 2)

③ 排泄

馬を用いた薬物動態試験 [II. 1. (5) ①] において、排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率を表 14 に示した。

尿中への排泄は、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 とともに投与後 0~12 時間に最高排泄量を示し、投与後 120 時間の尿中総排泄率は、それぞれ投与量の 1%未満及び 5%であった。

糞中への排泄は、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 とともに投与後 24~48 時間に最高排泄量を示し、投与後 120 時間の糞中排泄率は、それぞれ投与量の 16%及び 5%であった。

投与後 120 時間の尿及び糞中への総排泄率は、投与量の 26%であった。(参照 2)

表 14 馬におけるモサプリドクエン酸塩単回経口投与後の
尿中及び糞中排泄率 (投与量に対する%)

測定物質	尿	糞
モサプリドクエン酸塩	0.3±0.1	16.2±0.6
代謝物 M-1	5.0±0.4	4.8±0.4
合計	5.3±0.4	20.9±1.0

n=3

(6) 薬物動態試験 (ヒト)

健常人におけるモサプリドクエン酸塩の単回経口投与 (モサプリドクエン酸塩水和物として 5 mg) では、0.8 時間で血漿中 C_{max} (30.7 ng/mL) に達し、AUC は 67 ng·h/mL、 $T_{1/2}$ は 2 時間であった。投与後 48 時間の尿中排泄率は、モサプリドクエン酸塩として 0.1%、主要代謝物 (代謝物 M-1) として 7% であった。

血清タンパク結合率は 99%、分布容積 3.5 L/kg、全身クリアランスは 80 L/h であった。モサプリドクエン酸塩は、主として肝臓で、4-フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環 5 位の酸化及びベンゼン環 3 位の水酸化によって代謝される。代謝酵素は主として CYP3A4 である。(参照 3、5)

(7) 薬物動態試験 (タンパク質との結合性)

ラット (Wistar 系、雌雄各 3 又は 4 匹)、イヌ (ビーグル種、雄 3 匹)、サル (カニクイザル、雄 3 匹) 及びヒト (男性 3 人) 由来の血清又は血漿と [carbonyl- ^{14}C] 又は非放射標識モサプリドクエン酸塩 (1 µg/mL) の血清又は血漿タンパク結合率が検討された。また、ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト α_1 -酸性糖タンパク質 (1 mg/mL) についても同様に検討された。

各試料に対するタンパク結合率を表 15 に示した。(参照 2)

表 15 モサプリドクエン酸塩の血清又は血漿タンパク質との結合率 (%)

対象物質	試料	薬物濃度 (µg/mL)	タンパク結合率 (%)
^{14}C 標識体	ラット血清	1	93.5
	イヌ血清		95.0
	サル血清		96.6
	ヒト血清		99.0
	ヒト血清アルブミン		96.9
	ヒト α_1 -酸性糖タンパク質		93.0
非放射標識体	ラット血漿	2	(雄) 93.4、(雌) 94.9

(8) 代謝試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄) に [carbonyl- ^{14}C]モサプリドクエン酸塩を経口投与 (100 mg/kg 体重) し、代謝試験が実施された。

尿中代謝物及び推定代謝経路を図1に示した。

モサプリドは主として4-フルオロベンジル基の脱離、これに続くモルホリン環5位の酸化及びベンゼン環3位の水酸化によって代謝されると考えられた。(参照2)

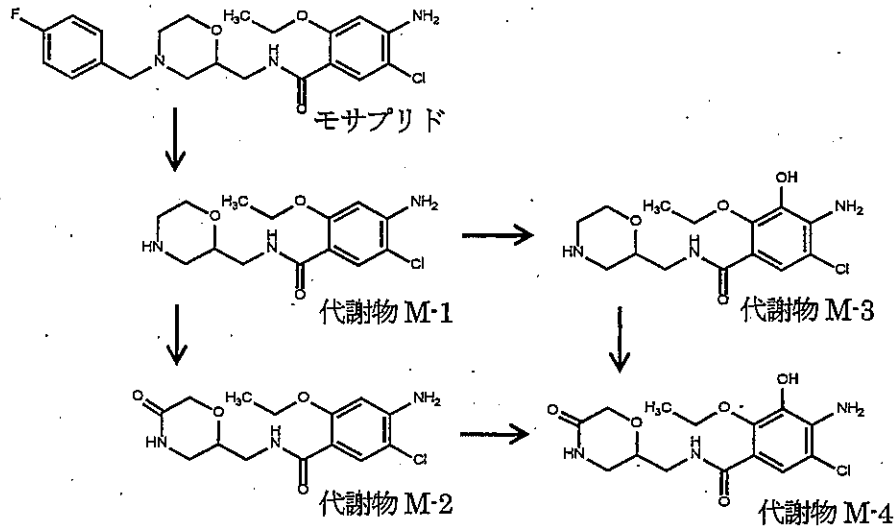


図1 ラットにおけるモサプリドの推定代謝経路

(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及びサル)

ラット (Wistar系、雌雄各3匹)、イヌ (ビーグル種、雌雄各3匹) 及びサル (カニクイザル、雄3匹及び雌2匹) に、[carbonyl-¹⁴C]モサプリドクエン酸塩を経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与1時間後の血漿中の代謝物濃度並びに尿中及び糞中の代謝物濃度が測定された。

① 血漿中代謝物

各動物種における血漿中代謝物の濃度を表16に示した。

いずれの動物種においても主要代謝物はM-1であった。

ラットの雄では、代謝物M-1がモサプリドクエン酸塩の2倍と最も多く、代謝物M-2がモサプリドクエン酸塩の0.63倍であった。モサプリドクエン酸塩、代謝物M-1及びM-2の血漿中総放射活性に占める割合は、それぞれ18%、35%及び11%であった。雌ではモサプリドクエン酸塩が最も多く、血漿中総放射活性に占める割合は73%で、代謝物は少量であった。雌のモサプリドクエン酸塩の濃度は雄の約4倍、代謝物M-1の濃度は雄の約1/4で、ラットにおける代謝には性差が認められた。

イヌ及びサルでは、血漿中の代謝物組成に性差は認められず、代謝物M-1の濃度はイヌではモサプリドクエン酸塩の1.3倍、サルでは1.2倍であった。(参照2)

表 16 各動物種における ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の
血漿中代謝物濃度 (ng eq/mL)

動物種	性別	総放射活性濃度 (ng eq/mL)	代謝物濃度 (ng eq/mL)				
			モサプリドク エン酸塩	M-1	M-2	M-3	M-4
ラット	雄	1,480	262 (18)	524 (35)	164 (11)	54	51
	雌	1,540	1,140 (73)	140 (9)	46 (3)	ND	23
イヌ	雄	1,120	296	383	38	26	40
	雌	1,000	265	335	35	23	39
サル	雄	2,940	524	867	432	44	32
	雌	2,950	599	725	494	65	34

ND: 検出されず、(): 総放射活性濃度に対する%

n=3 (サル雌のみ n=2)

② 尿中及び糞中代謝物

尿中及び糞中代謝物濃度を表 17 に示した。

いずれの動物種においても尿中からはモサプリドクエン酸塩がほとんど検出されず、放射活性の大部分は代謝物から検出され、代謝物の組成比に性差は認められなかった。また、いずれの動物種においても代謝物 M-1 の濃度が最も高かった。

糞中の代謝物濃度 (%TAR) では、ラットの雄でモサプリドクエン酸塩濃度が雌の 1/2 以下、代謝物 M-1 の濃度が雌の 2 倍であり、ラットの糞中代謝物の組成比に性差がみられた。イヌ及びサルでは、糞中代謝物の組成比に大きな性差はみられなかった。

(参照 2)

表 17 各動物種における ¹⁴C 標識モサプリドクエン酸塩経口投与後の
尿中及び糞中代謝物濃度 (%TAR)

動物種	性別	試料 ^a	総放射活性 (%TAR)	代謝物濃度 (%TAR)				
				モサプリドク エン酸塩	M-1	M-2	M-3	M-4
ラット	雄	尿	42.6	<1.0	16.4	4.2	6.5	3.2
		糞	57.3	9.1	9.8	2.9	4.4	<1.0
	雌	尿	38.8	1.2	13.2	3.4	5.9	3.3
		糞	59.4	22.2	4.6	1.8	4.1	<1.0
イヌ	雄	尿	20.4	<1.0	8.1	1.0	<1.0	<1.0
		糞	65.6	33.5	8.9	3.0	3.8	<1.0
	雌	尿	21.1	<1.0	8.4	1.3	<1.0	<1.0
		糞	67.7	32.4	8.1	3.7	4.3	<1.0
サル	雄	尿	58.6	1.1	19.2	9.6	5.2	<1.0
		糞	26.2	3.4	2.8	1.4	1.9	<1.0
	雌	尿	61.2	1.4	22.9	9.2	4.1	<1.0
		糞	27.5	4.7	2.5	1.6	2.9	<1.0

a: 総放射活性の測定には、ラット: 投与後 96 時間、イヌ: 投与後 168 時間、サル: 投与後 240 時間の尿及び糞が用いられた。また、代謝物濃度の測定には、ラット、イヌ、サルともに投与後 24 時間の尿、ラット: 投与後 24 時間、イヌ: 投与後 48 時間及びサル: 投与後 72 時間 (雌 1 匹は 120 時間) の糞が用いられた。
n=3 (サル雌のみ n=2)

(10) 代謝試験 (*in vitro* 試験)

雌雄のラット肝ミクロソーム画分を用いた *in vitro* 代謝試験において、モサプリドクエン酸塩から代謝物 M-1 への代謝が示された。モサプリド 200 $\mu\text{mol/L}$ (最終濃度) 添加時の代謝物 M-1 の生成量は、雄で 397.9 pmol/mg protein/分 、雌で 55.7 pmol/mg protein/分 で、雄の方が雌より 7 倍高かった。この代謝反応は、肝薬物代謝阻害剤 SKF-525A により阻害され、モサプリドの代謝におけるチトクローム P450 の関与が示唆された。(参照 2)

ヒトチトクローム P450 発現ヒトリンパ芽球様細胞 (lymphoblastoid cell) 由来のミクロソームを用いて、各分子種におけるモサプリドクエン酸塩の代謝活性が調べられ、ヒトにおけるモサプリドクエン酸塩の代謝に関与するチトクローム P450 分子種について検討された。その結果、モサプリドクエン酸塩は、5 種の分子種で代謝されるが、活性は CYP3A4 が最も高いことが示された。代謝物はほとんどが代謝物 M-1 であった。

また、チトクローム P450 分子種含量の異なる 14 人のヒト肝ミクロソームを用いて、モサプリドクエン酸塩の代謝活性とチトクローム P450 分子種特異的基質の代謝活性の相関が調べられた。モサプリドクエン酸塩の代謝活性は、CYP3A4 の特異的基質であるテストステロンの 6 β -水酸化活性との相関が高く (相関係数: 0.97197)、CYP3A4 がモサプリドクエン酸塩の代謝に関与することが示された。

以上より、モサプリドクエン酸塩は、ヒトでは主に CYP3A4 により代謝されると考えられた。(参照 2)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (馬) ①

馬 [サラブレッド種、4~18 歳齢、体重 387~510 kg、3 頭 (雄、雌及び去勢雄各 1 頭) /時点] にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により一日 1 回、3 日間強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 2 mg/kg 体重/日) し、組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を LC/MS/MS により測定した (定量限界: 0.004 $\mu\text{g/g}$)。

各組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を表 18 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、最終投与 1 日後の全個体の全試料から検出され、最終投与 3 日後では肝臓の全例及び脂肪 3 例中 1 例から検出された。最終投与 5 日後では肝臓のみ全例で検出された。

代謝物 M-1 は、最終投与 1 日後に肝臓及び腎臓の全例並びに筋肉、小腸及び脂肪の 3 例中 1 例で検出された。最終投与 3 及び 5 日後では、全試料が定量限界未満であった。

(参照 2)

表 18 馬におけるモサプリドクエン酸塩製剤 3 日間強制経口投与後の
組織中モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度 (µg/g) ①

測定物質	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	3	5
モサプリドク エン酸塩	肝臓	0.134	0.020	0.014
	腎臓	0.025	<0.004	<0.004
	小腸	0.009	<0.004	<0.004
	筋肉	0.006	<0.004	<0.004
	脂肪	0.026	<0.004(2)~0.004(1)	<0.004
代謝物 M-1	肝臓	0.035	<0.004	<0.004
	腎臓	0.023	<0.004	<0.004
	小腸	<0.004(2)~0.011(1)	<0.004	<0.004
	筋肉	<0.004(2)~0.008(1)	<0.004	<0.004
	脂肪	<0.004(2)~0.009(1)	<0.004	<0.004

(): 検出例数

n=3

(2) 残留試験 (馬) ②

馬 [サラブレッド種、3~11 歳齢、体重 432~520 kg、3 頭 (雄、雌及び去勢雄各 1 頭) /時点] にモサプリドクエン酸塩製剤を経鼻により一日 1 回、3 日間強制経口投与 (モサプリドクエン酸塩として 2 mg/kg 体重/日) し、組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を LC/MS/MS により測定した (定量限界: 0.004 µg/g)。

各組織中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度を表 19 に示した。

モサプリドクエン酸塩は、最終投与 1 日後の全個体の全試料で検出され、最終投与 3 及び 5 日後では肝臓でのみ全例で検出された。

代謝物 M-1 は、最終投与 1 日後に肝臓及び腎臓の全例並びに小腸の 3 例中 1 例で検出された。最終投与 3 及び 5 日後では、全例が定量限界未満であった。(参照 2)

表 19 馬におけるモサプリドクエン酸塩製剤 3 日間強制経口投与後の
組織中モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の濃度 (µg/g) ②

測定物質	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	3	5
モサプリドク エン酸塩	肝臓	0.357	0.024	0.012
	腎臓	0.061	<0.004	<0.004
	小腸	0.024	<0.004	<0.004
	筋肉	0.012	<0.004	<0.004
	脂肪	0.038	<0.004	<0.004
代謝物 M-1	肝臓	0.046	<0.004	<0.004
	腎臓	0.039	<0.004	<0.004
	小腸	<0.004(2)~0.013(1)	<0.004	<0.004
	筋肉	<0.004	<0.004	<0.004
	脂肪	<0.004	<0.004	<0.004

(): 検出例数

n=3

3. 遺伝毒性試験

モサプリドクエン酸塩の遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 20 に示した。(参照 2)

表 20 モサプリドクエン酸塩の遺伝毒性試験 (*in vitro* 及び *in vivo* 試験)

<i>in vitro</i>			
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> WP2 <i>uvrA</i>	78~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 CHL/IU 細胞	8.75, 17.5, 35 µg/mL (-S9) 50, 100, 200 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>			
検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系)、骨髄細胞	750, 1,500, 3,000 mg/kg 体重、 単回経口投与	陰性

上記のとおり、*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ことから、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)

各種動物におけるモサプリドクエン酸塩の急性毒性試験の結果を表 21 に示した。(参照 2)

表 21 各種動物におけるモサプリドクエン酸塩の急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見 ^a
マウス (ICR 系、 5~6 週齢)	経口 ^b	雄	>3,000	行動減少、呼吸異常、腹臥、流涙、けいれん、体重増加抑制傾向、肺退縮不全
		雌	≥3,000	
	皮下	雌雄	>1,000	行動減少、呼吸緩徐、体重変化、背部皮膚痂皮又は嚢胞形成
		腹腔内	雄	>1,000
雌	914 (670~1,247)			
ラット (SD 系、 6~7 週齢)	経口	雄	>3,000	行動減少、呼吸緩徐、横臥、けいれん、眼瞼下垂、体重及び摂餌量の減少、流涙、肺退縮不全
		雌	1,905 (1,004~3,613)	
	皮下	雌雄	>1,000	背部皮下の嚢胞形成
	腹腔内	雌雄	>1,000	行動減少、呼吸異常、横臥、けいれん、体重及び摂餌量の減少、眼瞼下垂、流涙、肝臓褪色、腹腔内臓器癒着

イヌ (ビーグル種、 9～10 か月齢)	経口	雌雄	>400	嘔吐、下痢
----------------------------	----	----	------	-------

a: いずれの毒性所見も投与当日又は投与後 24 時間以内に一過性にみられた。体重への影響は観察期間 (14 日間) の初期にみられた。b: 3,000 mg/kg 体重投与群 (死亡例: 雄 1/8 例、雌 3/8 例)、2,000 mg/kg 体重投与群 (死亡例: 雌 1/8 例)

マウス及びラットでは、いずれの投与経路においても LD₅₀ は 1,000 mg/kg 体重前後あるいはそれ以上であった。一般状態、体重及び摂餌量 (ラットのみ) に対する影響は投与初期にみられる一過性のもので、それ以降は回復した。マウスにおける経口及び腹腔内投与並びにラットにおける経口投与では、雌の LD₅₀ の方が低く、毒性影響に性差がみられた。

(2) 代謝物 M-1 の急性毒性

マウスにおける代謝物 M-1 の急性毒性試験の結果を表 22 に示した。(参照 2)

表 22 マウスにおける代謝物 M-1 の急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見 ^a
マウス (ICR 系、5～6 週齢)	腹腔内	雄	279 (192～405)	行動減少、呼吸緩徐、腹臥、間代 性けいれん
		雌	264 (239～291)	

a: いずれの毒性所見も投与当日に一過性にみられた (観察期間 14 日間)。

マウス腹腔内投与における代謝物 M-1 の LD₅₀ (雄: 279 mg/kg 体重、雌: 264 mg/kg 体重) は、同様の投与経路によるモサプリドクエン酸塩の LD₅₀ (雄: 1,000 mg/kg 体重以上、雌: 914 mg/kg 体重) よりも小さかった (約 1/3.5)。

上記の LD₅₀ 値から、腹腔内投与による代謝物 M-1 の急性毒性がモサプリドクエン酸塩よりも強く発現した原因の一端を明らかにするため、以下が検討された。

① 単回静脈内投与時の急性最小致死量

マウス (ICR 系、6 週齢、雌 5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩又は代謝物 M-1 を単回静脈内投与 (それぞれ 10、20、30 又は 40 mg/kg 体重) し、急性最小致死量が測定された (観察期間 3 日間)。

代謝物 M-1 の急性最小致死量はモサプリドクエン酸塩と同様に 40 mg/kg 体重であったが、モル数換算で比較すると、モサプリドクエン酸塩は 61.5 μmol/kg 体重、代謝物 M-1 は 112.8 μmol/kg 体重と、代謝物 M-1 の急性最小致死量は、モサプリドクエン酸塩の 1.8 倍であった。(参照 2)

② 腹腔内投与時の血漿中濃度

マウス (ICR 系、6 週齢、雌各 16 匹/群) に急性最小致死量相当量のモサプリドクエン酸塩水和物 (500 mg/kg 体重) 又は代謝物 M-1 (200 mg/kg 体重) を単回腹腔内

投与し、モサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の血漿中濃度が測定された。

各血漿中濃度を表 23 に示した。

代謝物 M-1 投与後の血漿中の代謝物 M-1 濃度は、モサプリドクエン酸塩水和物投与後の血漿中のモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の合計濃度より高かった。(参照 2)

表 23 マウスへのモサプリドクエン酸塩水和物及び代謝物 M-1 の単回腹腔内投与におけるモサプリドクエン酸塩及び代謝物 M-1 の血漿中濃度 (µg/mL)

投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	死亡率 ^a	血漿中濃度 ^b (µg/mL)			
			投与 30 分後		投与 60 分後	
			モサプリド クエン酸塩	代謝物 M-1	モサプリド クエン酸塩	代謝物 M-1
モサプリドクエン酸塩水和物	500	1/16	35.2	9.5	25.1	10.5
代謝物 M-1	200	0/16	ND	88.6	ND	74.1

a : 死亡例数/使用動物数、b : 5 例の平均値、ND : 検出されず

以上より、静脈内投与時の急性最小致死量及び急性致死に関わる腹腔内投与時の血漿中濃度 (暴露量) から、代謝物 M-1 の致死毒性は、モサプリドクエン酸塩の 1/1.8 以下であると考えられた。(参照 2)

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 18 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 13 週間強制経口投与 [0、3、30、300 又は 1,000 (雄のみ) mg/kg 体重/日] による亜急性毒性試験が実施された。投与終了後の回復試験期間は 4 週間とされた。毒性所見を表 24 に示した。

死亡例は対照群の 1 例を含む 3 例で、いずれも投与過誤によるものであった。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄にみられた T.Chol の上昇は、その他の脂質のパラメータに変化がなく、組織学的検査で異常がみられなかったことから、毒性所見とはみなさなかった。

3 mg/kg 体重/日投与群の雌で、腎臓の相対重量の増加がみられたが、尿検査及び血液生化学検査では異常がみられず、毒性学的意義はないと考えられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄では心臓の絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的変化はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

肝臓及び腎尿細管にみられた褐色色素はリポフスチン様物質と考えられた。

回復試験では、色素沈着を除く毒性所見の回復が認められた。

申請者は、本試験における無毒性量 (NOAEL) を雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で T.Chol 上昇、遊離脂肪酸の低下等がみられたことから、本試験における NOAEL を雄で 30 mg/kg 体重/日、雌で 3 mg/kg 体重/日と設定した。

表 24 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量軽度減少 ・RBC 減少、Ht 低下 ・リン脂質、ALP 及び BUN 上昇、K⁺ 上昇、Cl⁻ 低下 ・尿量増加、Na⁺/K⁺ 比上昇 ・肺の相対重量増加 ・肝細胞腫大 (10 例) ・肺泡沫細胞の集簇 (5 例) ・褐色色素沈着：肝臓 (4 例) 及び腎尿細管 (8 例) ・色素沈着：大腿骨骨髓 (5 例)、胸骨骨髓 (6 例)、脾臓 (8 例) 及び回腸パイエル氏板 (5 例) ・腸間膜リンパ節の小肉芽腫 (5 例) 	
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・飲水量増加傾向 ・T.Chol 上昇、トリグリセリド及び遊離脂肪酸低下 ・尿タンパク増加 ・肝臓の絶対及び相対重量増加、腎臓及び脾臓の相対重量増加 ・肝細胞腫大 (10 例)、肝細胞滑面小胞体増生^a ・褐色色素沈着：肝臓 (3 例) 及び腎尿細管 (2 例) ・色素沈着：大腿骨骨髓 (1 例)、胸骨骨髓 (2 例) 及び脾臓 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎、行動減少 ・体重増加抑制、摂餌量軽度減少 ・Ht 低下 ・ALT 上昇 ・尿タンパク増加、Na⁺/K⁺ 比上昇 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加、脾臓の相対重量増加 ・肝細胞腫大 (9 例)、肺泡沫細胞の集簇 (5 例) ・褐色色素沈着：肝臓 (1 例) 及び腎尿細管 (9 例) ・色素沈着：大腿骨骨髓 (1 例)、胸骨骨髓 (2 例)、脾臓 (1 例) 及び回腸パイエル氏板 (3 例) ・腸間膜リンパ節の小肉芽腫 (4 例)
30 mg/kg 体重/日以上	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量の増加傾向 ・RBC の軽度減少 ・T.Chol 及びリン脂質の上昇、遊離脂肪酸及び A/G 比の低下 ・肝臓及び腎臓の相対重量増加
3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

a : 300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で検査実施

(2) 26 週間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 26 週間強制経口投与 (0、2、10 又は 50 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 25 に示した。

死亡例は、対照群 1 例 (死因不明) 及び 10 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例 (投与過誤) であった。

血液学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCHC の低下がみられたが、他の検査で貧血を示唆する所見がみられないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学的検査では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄で Cl⁻の低下、雌でトリグリセリド及びT.Bilの上昇がみられたが、10 mg/kg 体重/日投与群ではいずれの変化もみられないことから、投与による影響ではないと考えられた。

申請者は、10 mg/kg 体重/日投与群でみられた肝細胞腫大について、軽微であり、血液生化学検査では変化がみられなかったことから、肝臓薬物代謝酵素の誘導による適応反応と考え、毒性影響とはしていない。そのため、本試験におけるNOAELを雌雄ともに10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照2)

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた肝細胞腫大については用量相関性があり、ラットを用いた13週間亜急性毒性試験 [II.5. (1)] 及び26週間亜急性毒性試験② [II.5. (3)] においてもみられている所見であり、これらの2試験では血液生化学検査項目に変化のない投与量でリポフスチン様の色素沈着が発現していることから、本試験でみられた肝細胞腫大を投与による影響と判断した。したがって、50 mg/kg 体重/日投与群の雄で流涎、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝細胞腫大がみられたことから、本試験におけるNOAELを雄で10 mg/kg 体重/日、雌で2 mg/kg 体重/日と設定した。

表 25 ラットを用いた26週間亜急性毒性試験①における毒性所見

投与量	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・血漿中β-Glob 分画の上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・T.Chol、リン脂質及びトリグリセリドの上昇 ・肝細胞腫大 (13/15 例)
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞腫大 (2/14 例)
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(3) 26週間亜急性毒性試験 (ラット) ②

ラットの26週間亜急性毒性試験① [II.5. (2)] において、最高投与量の50 mg/kg 体重/日投与群の雄の主要な毒性所見が流涎のみであったことから、50 mg/kg 体重/日投与群の毒性所見を確認するため、ラット (SD系、雌雄各15匹/群) を用いてモサプリドクエン酸塩の26週間強制経口投与 (0、10、50又は250 mg/kg 体重/日) による追加試験が実施された。毒性所見を表26に示した。

死亡例は、250 mg/kg 体重/日投与群の雄1例であった。病理組織学的検査の結果、全身に及ぶ筋肉病変 (筋肉の変性/壊死) が死因と考えられた。同投与群の生存例では、いずれの組織においても筋肉病変を示す例はみられず、また、13週間亜急性毒性試験 [II.5. (1)] の1,000 mg/kg 体重/日投与群においても投与に起因する死亡例はなく、筋肉病変を示す例もみられなかったことから、偶発的な死亡と考えられた。

臓器重量では、脾臓 (250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄)、甲状腺 (250 mg/kg 体重/日投与群の雄) 並びに脳、心臓、副腎及び唾液腺 (250 mg/kg 体重/日投与群の雌) の相対重量の増加がみられたが、いずれも体重増加抑制による変化と考えられた。

肝臓及び腎臓でみられた褐色色素沈着は、リポフスチン様物質によると考えられた。

申請者は、本試験における NOAEL を雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日と設定している。
(参照 2)

食品安全委員会は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓への影響（小葉中心性肝細胞腫大等）がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに 10 mg/kg 体重/日と設定した。

表 26 ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験②における毒性所見

投与量	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・PT 及び APTT の延長 ・α_2 及び β-Glob 分画の上昇 ・T.Chol 及びリン脂質の上昇 ・肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (14/15 例)、肝臓での変異細胞巣増加、腎尿細管での褐色色素沈着及び好酸性滴状物増加、胃境界線の粘膜過形成、十二指腸の軽度びらん、リンパ節での泡沫細胞集簇、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 12/14 例、大腿骨 13/14 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 (体重減少率: 約 20%) ・PLT 及び WBC の増加、PT の短縮 ・T.Chol、リン脂質、TP、BUN、尿酸及び Ca の上昇、Alb、A/G 比及び Glu の低下 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・腎臓の相対重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (15/15 例)、肝臓で褐色色素沈着 (7/15 例)、腎尿細管での褐色色素沈着、胃境界線の粘膜過形成、十二指腸の軽度びらん、膵臓腺房細胞でチモゲン顆粒減少及び微細空胞化、リンパ節での泡沫細胞集簇、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 8/15 例、大腿骨 12/15 例)
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大 (3/15 例)、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 4/15 例、大腿骨 4/15 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・α_2 及び β-Glob 分画の上昇 ・肝臓及び肺の相対重量増加 ・小葉中心性肝細胞腫大 (15/15 例)、肝臓で褐色色素沈着 (1/15 例)、骨髄で腫大マクロファージ増加 (胸骨 1/15 例、大腿骨 1/15 例)
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3~5 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 13 週間強制経口投与 (0、12.5、50 又は 200 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の一部の動物 (雌雄各 2 匹/群) に投与終了後 4 週間の回復試験期間が設定された。毒性所見を表 27 に示した。

死亡例はみられなかった。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に嘔吐、流涎及び軟便又は下痢がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に摂餌量の減少がみられた。

臓器重量について、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられた脾臓及び膵臓の重量減少は、原因は明らかではないが、組織学的又は血液学的変化を伴っていないことから、

毒性学的意義のない変化と考えられた。

回復試験では、ALPの上昇については、回復又は回復傾向がみられた。その他の毒性所見については回復性が認められた。

申請者は、本試験におけるNOAELを雌雄で12.5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照2)

食品安全委員会は、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加等がみられたことから、本試験におけるNOAELを雌雄で12.5 mg/kg 体重/日と設定した。

表 27 イヌを用いた13週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	・トリグリセリド及びALPの上昇	・流涎、軟便又は下痢 ・摂餌量減少 ・ALPの上昇
50 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐、流涎、軟便又は下痢 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加	・嘔吐 ・トリグリセリドの上昇 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加
12.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていないが、マウス及びラットを用いた発がん性試験が実施されている。

(1) 92週間発がん性試験 (マウス)

マウス (CD-1(ICR)BR系、6週齢、雌雄各50匹/群)を用いたモサプリドクエン酸塩の92週間混餌投与 (0、10、30又は100 mg/kg 体重/日)による発がん性試験が実施された。毒性所見 (非腫瘍性病変)を表28に、肝細胞腫瘍の発生数を表29に示した。

累積死亡率では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌 (29/50例)で有意な上昇がみられたが、用量相関性がなく死因として投与に関連した所見が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性変化として、雄において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で小葉中心性肝細胞腫大の増加、100 mg/kg 体重/日投与群で変異肝細胞巣 (明細胞巣)及び小葉中心性肝細胞空胞変性の増加がみられた。

腫瘍性変化として、全投与群の雄で肝細胞腺腫がみられ、各投与群における発生頻度は背景データ (7.7~23.2%)の上限を上回った。10及び30 mg/kg 体重/日投与群の発生頻度は背景データの上限を僅かに上回るのみであり、有意な用量相関性はみられず、増加も有意ではなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。一方、100 mg/kg 体重/日投与群の肝細胞腺腫の発生頻度は背景データの上限を上回り、肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)の発生頻度のp値は境界領域 (0.051)であったことから、投与の影響と考えられた。雌では、100 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞腺腫が1例みられたが、投与による影響でないと考えられた。

その他の腫瘍の種類及び発生頻度には、投与による影響はみられなかった。(参照2)
 食品安全委員会は、雄では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞腫大等がみられたことから、NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定し、雌では毒性所見がみられなかったことから NOAEL を最高用量の 100 mg/kg 体重/日と設定した。

(肝臓薬物代謝酵素誘導に関する検討は [II: 9. (2)] 参照)

表 28 マウスを用いた 92 週間発がん性試験における毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓の相対重量の増加 ・変異肝細胞巣 (明細胞巣) (5/50 例)、小葉中心性肝細胞空胞変性 (22/50 例) 	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大 (18/50 例)、小葉中心性肝細胞空胞変性 (10/50 例) 	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 29 マウスを用いた 92 週間発がん性試験における肝細胞腫瘍の発生数 (発生頻度%)

性別	腫瘍の種類	投与量 (mg/kg 体重/日)			
		0	10	30	100
雄	肝細胞腺腫	4 (8%)	13 (26%) ^a	13 (26%) ^a	18 (36%) ^a
	肝細胞癌	4 (8%)	3 (6%)	2 (4%)	1 (2%)
	肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	8 (16%)	15 (32%)	14 (30%)	18 (38%)
雌	肝細胞腺腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
	肝細胞癌	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)

a : 発生率が試験実施施設の背景データの上限 (7.7~23.2%) を上回る。 n=50

(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (CD(SD)BR 系、6 週齢、雌雄各 50 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の 104 週間混餌投与 (雄: 0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日、雌: 0、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。毒性所見を表 30 に、肝細胞腫瘍及び甲状腺腺癌腫瘍の発生数を表 31 に示した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制がみられた。

剖検では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝肥大の頻度の増加がみられた。臓器重量では、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓重量の増加傾向がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では肝臓重量の有意な増加がみられた。

病理組織学的検査では、非腫瘍性変化として、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で変異肝細胞巣 (好塩基性細胞巣、好酸性・空胞化細胞巣)、全投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞腫大、全投与群の雄で小葉中心性肝細胞空胞変性及び脂肪沈着、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で胆管増生、100 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺腺癌腫瘍の丈の高さの増加、30 mg/kg 体重/日投与群の雌の途中死亡・安楽死処置例で前胃部潰瘍並びに全投与群の雄で精巣又

は精巣上体の病変（精子形成減少、精巣上体の精子欠如等）の増加がみられた。

腫瘍性変化として、肝細胞腺腫及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍がみられた。

30 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞癌の発生頻度（2/50 例）が背景データ（0/50～1/50 例）を上回った。一方、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌の肝細胞腺腫の発生頻度（1/50 例）は背景データ（0/50～1/50 例）の範囲内であった。統計解析により、肝細胞腫瘍（腺腫+癌）及び肝細胞癌の発生頻度に有意差はみられなかったが、それぞれの用量相関性は有意（肝細胞腫瘍： $p=0.024$ 、肝細胞癌： $p=0.019$ ）であったことから、30 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞腫瘍は投与による影響と考えられた。雄では、対照群、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞腺腫が各 1 例みられたが、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

全投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫+癌）がみられた。発生頻度に有意な用量相関性がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では有意であった。甲状腺ろ胞上皮癌については、有意差はなく用量相関性も有意でなかった。甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度はいずれの投与群においても背景データ（0/50～7/50 例）の範囲内であった。以上のことから、100 mg/kg 体重/日投与群の雄における甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は投与による影響と考えられた。雌では、投与による甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は認められなかった。

その他の腫瘍の種類及び発生頻度には、投与による影響はみられなかった。（参照 2）

食品安全委員会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓に対する影響等がみられたことから、雄では最小毒性量（LOAEL）を 10 mg/kg 体重/日と設定し、雌では NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。

（肝臓薬物代謝酵素誘導に関する検討は [II.9. (2)] 参照）

（甲状腺機能への影響に関する検討は [II.9. (3)] 参照）

表 30 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の高さの増加 	
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓重量増加傾向 ・胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝臓重量増加傾向 ・小葉中心性肝細胞腫大、 ・甲状腺ろ胞上皮細胞の丈の高さの増加 ・前胃部潰瘍（途中死亡・安楽死処置例）
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大、小葉中心性肝細胞空胞変性、脂肪沈着、 ・精巣病変（精子形成減少、精細管萎縮又は鉍質沈着、間細胞増生及び精巣上体の精子欠如、精液瘤/精液瘤肉芽腫の増加） 	<ul style="list-style-type: none"> ・変異肝細胞巣（好塩基性細胞巣、好酸性・空胞化細胞巣）
3 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

表 31 ラットを用いた 104 週間発がん性試験における
肝細胞腫瘍及び甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生数

対象組織	性別	腫瘍の種類	投与量 (mg/kg 体重/日)				
			0	3	10	30	100
肝臓	雄	肝細胞腺腫	1	/	1	1	0
		肝細胞癌	0		0	0	
		肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	1		1	1	0
	雌	肝細胞腺腫	0	1	1	1	/
		肝細胞癌	0 ^a	0	0	2 ^b	
		肝細胞腫瘍 (腺腫+癌)	0 ^a	1	1	3	
甲状腺	雄	ろ胞上皮腺腫	1	/	3	3	7
		ろ胞上皮癌	0 ^c		1	1	2
		ろ胞上皮腫瘍 (腺腫+癌)	1 ^d		4	4	8*
	雌	ろ胞上皮腺腫	3	1	2	1	/
		ろ胞上皮癌	0	1	2	0	
		ろ胞上皮腫瘍 (腺腫+癌)	3	2	4	1	

a: 対照群との群間比較で有意差なく、有意な用量相関性あり。b: 発生率が試験実施施設の背景データ (0/50~1/50) を逸脱する。c: 対照群との群間比較で有意差なく、用量相関性に有意差なし。
d: 有意な用量相関性あり。*: 対照群との群間比較で有意差あり。 n=50

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 24 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (雄: 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、雌: 0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。投与期間は、雄では 6 週齢から交配前 9 週間を含む 91~93 日間、雌では 13 週齢から交配前 2 週間及び交配期間を含めて妊娠 7 日までの期間で、一日 1 回投与された。雄は投与開始 91~93 日後に、雌は妊娠 21 日に剖検された。

親動物の雄では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で流産、体重増加抑制、肝臓及び脾臓の絶対及び相対重量並びに腎臓の相対重量の増加がみられ、8 例が死亡した。親動物の雌では、300 mg/kg 体重/日投与群で流産、妊娠期間中の体重増加抑制及び摂餌量減少並びに胸腺の絶対重量の減少が認められた。

各投与群 (0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) の雄をそれぞれの投与群 (0、3、30 及び 300 mg/kg 体重/日) の雌と交配させたところ、投与による生殖能力 (交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率) に対する影響はみられなかった。

胎児では、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、投与による影響はみられなかった。外表、内臓及び骨格検査では、最高用量群で骨格変異 (過剰 14 肋骨又は痕跡的 14 肋骨) の発生率の有意な低下がみられたが、SD ラットにおける自然発生率の範囲内であり、投与による異常は認められなかった。

申請者は、本試験において、親動物に対する NOAEL を雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を雄で最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日、

雌で最高用量の 300 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、本試験における親動物に対する NOAEL を、雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日と設定した。また、雌雄の繁殖能に対する NOAEL を、いずれも最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日 (雄) 及び 300 mg/kg 体重/日 (雌) と設定した。

(2) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、11 週齢、23~24 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。投与期間は妊娠 17 日から分娩後 21 日までとし、一日 1 回投与した。母動物 (F₀) は自然分娩させ、分娩 22 日に剖検した。母動物 (F₁) は安楽死処置し胎児の観察を行った。

母動物 (F₀) では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量の減少、肝臓の絶対及び相対重量並びに肺及び副腎の相対重量の増加並びに唾液腺の絶対及び相対重量並びに胸腺の絶対重量の減少が認められた。分娩完了時の観察では、新生児死亡率の増加及び生存児数 (生後 0 日) の減少傾向が認められた。妊娠経過、分娩状態及び哺育状態に投与による影響は認められなかった。

出生児 (F₁) では、300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制並びに眼瞼開裂及び精巣下降の軽度遅延がみられた。30 mg/kg 体重/日投与群でも生後 14 日の観察で眼瞼開裂の遅延がわずかにみられたが、この時期の眼瞼開裂の発現率には個体差が大きく、偶発的な変動によるものと考えられた。出生児 (F₁) の行動/機能検査、生殖能力 (交尾率、受胎率、着床率)、剖検所見及び臓器重量 (11 週齢時) では、投与による影響はみられなかった。母動物 (F₁) の剖検所見において、300 mg/kg 体重/日投与群で対照群と比較して黄体数及び着床数の減少がみられたが、着床率及び胎児 (F₂) の着床後死亡率に影響がなかったことから、生殖能力に問題はないと考えられた。

申請者は、本試験における NOAEL を、母動物及び F₁ 児動物ともに 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、死亡胎児率の増加等、同投与群の出生児 (F₁) に体重増加抑制、眼瞼開裂の発現遅延がみられたことから、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と設定した。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、12 週齢、38~39 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日) による試験が実施された。投与は妊娠 7 日から 17 日までの 11 日間、一日 1 回行われた。各群 23~24 匹を妊娠 21 日に安楽死処置し剖検した。残りの各群 15 匹の母動物を自然分娩させ離乳後に剖検した。

母動物 (F₀) では、全投与群で妊娠末期に胸腺重量の減少がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群では投与期間中に自発運動減少、流涎及び摂餌量減少がみられ、妊娠末期には体重増加抑制並びに肝臓及び副腎の重量増加がみられた。妊娠経過、分娩状態及び哺育状態に投与による影響は認められなかった。

胎児 (F₁) では、300 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異 (過剰 14 肋骨) の発生率の有

意な上昇及び化骨遅延がみられたが、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、外表、内臓及び骨格検査においても、投与による異常は認められなかった。

自然分娩による出生児 (F₁) では、生存児数、体重、摂餌量、分化状態、行動/機能検査、生殖能力 (交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率)、剖検所見及び臓器重量 (11週齢時) において投与による影響はみられなかった。性比については、300 mg/kg 体重/日投与群で総出生児数に対する雄の出生児数の割合が対照群と比較して有意に低かった。骨格検査 (11週齢時) では、化骨状態において 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で尾椎の化骨核数の有意な減少がみられた。F₁ 母動物の剖検所見では、300 mg/kg 体重/日投与群で着床数の増加がみられたが、偶発的な変化と考えられた。

胎児 (F₂) では、生存胎児数、生存胎児体重、性比及び外表検査に、投与による影響は認められなかった。

申請者は、本試験における NOAEL を母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に自発運動減少等が、同投与群の胎児 (F₁) に過剰 14 肋骨発生率の上昇及び化骨遅延がみられたことから、本試験における NOAEL を、母動物及び胎児ともに 30 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (NZW 種、13~16 匹/群) を用いたモサプリドクエン酸塩の強制経口投与 (0、5、25 又は 125 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 6 日から 18 日までとし、一日 1 回投与した。妊娠 28 日に安楽死処置し剖検した。

母動物の一般状態では、125 mg/kg 体重/日投与群で試験期間中に排糞量の減少がみられ、投与期間終了後の発現頻度は対照群と比較して有意に高かった。また、体重増加抑制及び摂餌量減少が、25 mg/kg 体重/日以上投与群で用量依存的にみられた。125 mg/kg 体重/日投与群では、さらに肝臓の絶対重量の増加が認められた。剖検では、25 mg/kg 体重/日投与群で流産徴候と考えられる膈口からの血液様物の排泄がみられた動物 (1 例) で肝臓の退色がみられ、125 mg/kg 体重/日投与群の流産動物 (1 例) では肝臓の淡黄色斑散在が認められた。

胎児では、生存胎児数、生存胎児体重及び性比に異常はなく、外表、内臓及び骨格検査においても、投与による異常は認められなかった。

申請者は、本試験における NOAEL を、母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 125 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められなかったと報告している。(参照 2)

食品安全委員会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、本試験における NOAEL を母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で最高用量の 125 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

8. 薬理学的影響

(1) 一般薬理試験

モサプリドクエン酸塩及び主要代謝物 M-1 の一般薬理試験の結果を表 32 及び表 33

に示した。(参照2)

表 32 モサプリドクエン酸塩の一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態及び行動に及ぼす作用 (Irwin法試験、懸垂試験、カタレプシー試験)	マウス(5匹群)	経口	100、300	300:皮膚の紅潮、姿勢の崩れ、歩行時の腰及び尾の位置の低下、もがき反応減少、眼瞼下垂
	自発運動量	マウス(5匹群)	経口	30、100、300	著変なし
	協調運動能	マウス(5匹群)	経口	30、100、300	100~300:抑制(2/5~4/5例)
	ヘキソバルビタール睡眠増強作用	マウス(6匹群)	経口	30、100、300	100~300:睡眠時間延長(57~75%)
	抗けいれん作用	マウス(6匹群)	経口	30、100、300	300:電撃及びペンテトラゾール誘発けいれん抑制(1/6例)
呼吸循環器系	呼吸、心拍数、血圧、血流量及び心電図	麻酔イヌ(5匹)	静脈内	0.1、0.3、1、3、10	<ul style="list-style-type: none"> 1~10:血圧一過性下降(1:13%、3:21%、10:42%)、大腿動脈血流量の一過性増加(8%)後減少(13%) 3~10:呼吸数一過性増加 10:心拍数一過性減少(10%)、総頸動脈血流量の一過性増加 心電図変化なし
	摘出心房自動運動	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	10^{-5} ~ 3×10^{-5} :自動収縮力低下(15~35%)及び律動数減少(27~38%)
自律神経系	電気刺激誘発瞬膜収縮反応	麻酔ネコ(2匹)	静脈内	6	影響なし
	迷走神経電気刺激による徐脈及び降圧反応	麻酔ネコ(3匹)	静脈内	6	影響なし
	ノルアドレナリンによる摘出心房収縮力増大反応	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	影響なし
	AChによる摘出心房収縮力減少反応	モルモット心臓	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	影響なし
平滑筋	摘出気管平滑筋の静止張力	モルモット気管	添加	10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} 、 10^{-4} (g/mL)	影響なし
	摘出子宮自動収縮	非妊娠ラット子宮	添加	10^{-7} 、 10^{-6} 、 3×10^{-6} 、 10^{-5} 、 3×10^{-5} (g/mL)	3×10^{-5} :抑制

影響	検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
血液系	血小板凝集能	モルモット血液	添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	<ul style="list-style-type: none"> 10⁻⁴: コラーゲン誘導による血小板凝集を抑制 ADP 誘導による血小板凝集には影響なし
	血液凝固	ラット血液	添加	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴ (g/mL)	PT 及び APTT に影響なし
腎臓及びその他	尿量、尿中電解質排泄	生食負荷ラット (8~10 匹群)	経口	30, 100, 300	<ul style="list-style-type: none"> 100~300: 尿量減少 (20~36%)、Cl⁻ 排泄量減少 (25~52%) 300: Na⁺ (48%)、K⁺ (38%) 排泄量減少
	神経筋接合部	麻酔ラット (数不明)	静脈内	10	脛骨神経の電気刺激による腓腹筋誘発筋電図に影響なし

表 33 主要代謝物 M-1 の一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物種	投与経路	添加量 (g/mL)	試験結果 (投与量の単位省略)
循環器系	摘出心房自動運動	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	<ul style="list-style-type: none"> 10⁻⁵~3×10⁻⁵: 律動数減少 (11~20%) 3×10⁻⁵: 自動収縮力軽度減少 (9%)
自律神経系	ノルアドレナリンによる摘出心房収縮力増大反応	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	<ul style="list-style-type: none"> 10⁻⁵~3×10⁻⁵: 収縮力増強 3×10⁻⁵: 収縮頻度増強傾向
	AChによる摘出心房収縮力減少反応	モルモット心臓	添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵	3×10 ⁻⁵ : 収縮力減少反応抑制
	摘出子宮自動収縮	非妊娠ラット子宮	添加	10 ⁻⁶ , 10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	影響なし
血液系	血小板凝集能	モルモット血液	添加	10 ⁻⁵ , 3×10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	<ul style="list-style-type: none"> 10⁻⁴: コラーゲン誘導による血小板凝集を抑制 ADP 誘導による血小板凝集には影響なし
	血液凝固	ラット血液	添加	10 ⁻⁵ , 10 ⁻⁴	PT 及び APTT に影響なし

(2) その他の薬理試験

モサプリドクエン酸塩及び主要代謝物 M-1 の薬効薬理試験の結果を表 34 及び表 35 に示した。(参照 2)

表 34 モサプリドクエン酸塩の薬効薬理試験結果

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
-------------	----------	------	----------------	-----------------

検査項目又は試験の種類	動物種(匹数)	投与経路	投与量(mg/kg 体重)	試験結果(投与量の単位省略)
胃排出促進作用	マウス(5~10匹/群)	経口	0.03~30	0.3~10: 排出促進(液体物(semi-solid meal))
	ラット(7匹/群)	経口	0.03~30	0.03~30: 排出促進(液体物)
	ラット(5匹/群)	経口	0.3~30	1~10: 排出促進(固形物(resin pellet))
	ラット(4~5匹/群)	経口	1 又は 10 mg/kg 体重/日、7日間反復投与後に1 又は 3 mg/kg 体重を投与	1: 1 又は 10 mg/kg 体重/日の反復投与群で促進作用低下(対照群の約2/3) 3: 1 又は 10 mg/kg 体重/日の反復投与群で促進作用低下(対照群の約20%減弱)(液体物)
アトロピン存在下での胃排出促進作用	ラット(5~15匹/群)	腹腔内	1	アトロピン(0.1 mg/kg 体重、皮下投与)により胃排出促進作用消失
消化管運動促進作用	イヌ(3~4匹/群)	静脈内	0.2~1	0.2~1: 胃前庭部及び十二指腸の運動促進
	イヌ(4匹/群)	十二指腸内	1	胃前庭部の運動促進
	モルモット(4匹/群)	胃内	1~30	3~30: 結腸運動促進
各種神経伝達遮断剤存在下での胃運動促進作用	イヌ(4匹/群)	静脈内	1	プロプラノロール、メチセルシド、ケタンセリン又はICS 205-930 ³ の存在下(1 mg/kg 体重/hの20分間静脈内投与)で胃運動促進作用に影響なし
迷走神経切除ポーチ胃運動	イヌ(3匹/群)	静脈内	1	ポーチ胃の運動促進
アトロピン存在下での消化管運動促進作用	モルモット(匹数不明)	胃内	10	結腸運動促進作用消失
摘出回腸 ⁴ の経壁電気刺激誘発収縮に対する作用	モルモット回腸	添加	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L	・収縮増大(EC ₅₀ : 7.4×10 ⁻⁷ mol/L) ・高濃度ICS 205-930 ³ (10 ⁻⁷ ~3×10 ⁻⁶ mol/L)存在下では、収縮増大作用低下(5-HT ₄ 受容体拮抗作用)
摘出回腸 ⁴ のセロトニン(5-HT)誘発収縮に対する作用	モルモット回腸	添加	10 ⁻⁸ ~3×10 ⁻⁶ mol/L	10 ⁻⁸ ~3×10 ⁻⁶ : 低濃度5-HT(2相性反応における第1相最大反応濃度3×10 ⁻⁷ mol/L)誘発による収縮を抑制

³ 5-HT₃受容体遮断薬であるトロピセトロン[®]の同義語

⁴ 縦走筋筋間神経叢(LMMP)標本

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
脳シナプス膜受容体結合に対する作用	ラット	添加	~10 ⁴ mol/L	・セロトニン 5-HT ₃ 及びベンゾジアゼピン受容体のリガンド結合阻害 (IC ₅₀ : それぞれ 1.38 及び 7.73 μmol/L)。 ・ドーパミン D ₁ 、D ₂ 、セロトニン 5-HT ₁ 、5-HT ₂ 、アドレナリン α ₁ 、α ₂ 、β、ムスカリン M 及び GABA _A 受容体に親和性示さず。

表 35 主要代謝物 M-1 の薬効薬理試験結果

検査項目又は試験の種類	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試験結果 (投与量の単位省略)
胃排出促進作用	マウス (5 匹/群)	経口	0.1~3	0.3~3: 排出促進 (液体物)
	ラット (雌雄各 5~18 匹/群)	経口	0.001~10	1~10 (雄): 排出促進 (液体物) 0.1~10 (雌): 排出促進 (液体物)
	ラット (雄、数不明)	経口	0.1~30	10~30: 排出促進 (固形物)
摘出回腸 ⁴ の経壁電気刺激誘発収縮に対する作用	モルモット 回腸	添加	10 ⁻⁹ ~3×10 ⁶ mol/L	収縮増大 (EC ₅₀ : 1.2×10 ⁻⁷ mol/L)

9. その他の毒性試験

(1) 抗原性試験

① モルモット

モルモット (5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩 (0.25 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - 卵白アルブミン (OVA) 結合物 (1 mg/匹) をフロイント完全アジュバント (FCA) とともに皮下投与 (1 回/週、5 回投与) して感作し、誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - 牛血清アルブミン (BSA) 結合物 (2 mg/匹) を投与して、全身アナフィラキシー及び遅延型皮膚反応が検討された。陽性反応は認められなかった。

② マウス

マウス (6 匹/群) にモサプリドクエン酸塩又はモサプリドクエン酸塩 - OVA を水酸化アルミニウムゲルとともに単回腹腔内投与 (10 μg/匹) し、感作した。これらの感作マウスの血清で処置したラットに誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - BSA (2 mg/匹) を投与して、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応が検討された。モサプリドクエン酸塩の誘発投与による陽性反応は認められなかった。

③ ウサギ

ウサギ (3 匹/群) にモサプリドクエン酸塩 (1 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - OVA (2 mg/匹) を FCA とともに皮下投与 (1 回/週、5 回投与) し、感作した。これらの感作ウサギの血清で処置したモルモットに誘発抗原としてモサプリドクエン酸塩 (0.5 mg/匹) 又はモサプリドクエン酸塩 - BSA (2 mg/匹) を投与して、PCA 反応及び間接羊赤血球凝集 (PHA) 反応が検討された。モサプリドクエン酸塩の誘発投与による陽性反応は認められなかった。

以上より、モサプリドクエン酸塩に、抗原性は認められないと判断された。(参照 2)

(2) 肝臓薬物代謝酵素系に対する影響

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)]、マウスを用いた 92 週間発がん性試験 [II. 6. (1)] 及びラットを用いた 104 週間発がん性試験 [II. 6. (2)] において、肝臓の薬物代謝酵素の誘導が示唆されたことから、肝臓薬物代謝酵素系に対する影響が検討されている。

① ラット①

ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) にモサプリドクエン酸塩を 7 日間経口投与 [0、0.4 (雌のみ)、2、10 又は 50 mg/kg 体重/日、媒体 : 0.5% トラガント溶液] し、最終投与 24 時間後 (回復試験では最終投与 2 週間後) にマイクロソームを調製して、肝臓薬物代謝酵素系への影響 (肝臓重量、マイクロソームタンパク量、チトクローム P450 量及び各種薬物代謝酵素活性) が検討された。

雌雄ともに 50 mg/kg 体重/日投与群でチトクローム P450 量の増加及び各種薬物代謝酵素活性の上昇がみられた。これらの薬物代謝酵素系への影響は、フェノバルビタール投与群 (40 mg/kg 体重/日、7 日間腹腔内) よりも軽度であった。回復試験 [7 日間経口投与 (0 又は 50 mg/kg 体重/日)、休薬期間 2 週間] では、全ての検査項目で、対照群との間に有意な差はみられなかった。(参照 2)

② ラット②

ラットを用いた 104 週間発がん性試験 [II. 6. (2)] において、肝臓の薬物代謝酵素の含量 (チトクローム P450) 及び活性 (7-EROD、7-PROD 及び UDPGT) が測定された。

各薬物代謝酵素の含量又は活性の比を表 36 に示した。

薬物代謝酵素の活性は、100 mg/kg 体重/日投与群の雄では測定した全ての薬物代謝酵素において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌では UDPGT を除く 3 種類の薬物代謝酵素において、有意な増加がみられた。特に雌では 7-PROD の活性上昇比が同用量投与群の雄よりも高かった。(参照 2)

表 36 ラットを用いた発がん性試験における薬物代謝酵素の含量又は活性の比
(対照群を1とした場合)

性別	肝薬物代謝酵素 の含量又は活性	投与量 (mg/kg 体重/日)				
		0	3	10	30	100
雄	チトクローム P450	1	/	0.9	1.0	1.1
	7-EROD	1		1.7	2.7	5.3**
	7-PROD	1		1.6	5.9	19.0**
	UDPGT	1		1.1	1.3	1.6*
雌	チトクローム P450	1	1.1	1.3**	1.3**	/
	7-EROD	1	1.1	1.5	2.0**	
	7-PROD	1	1.0	2.0	32.9**	
	UDPGT	1	1.1	1.1	1.3	

* : p<0.05, ** : p<0.01

③ マウス

マウスを用いた発がん性試験 [II. 6. (I)] において、肝臓の薬物代謝酵素の含量 (チトクローム P450) 及び活性 (7-EROD、7-PROD 及び UDPGT) が測定された。

各薬物代謝酵素の含量又は活性の比を表 37 に示した。

薬物代謝酵素活性は、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では UDPGT を除く 3 種類の薬物代謝酵素において有意な増加を示した。特に雄では 7-PROD の活性上昇比が雌よりも高かった。(参照 2)

表 37 マウスを用いた発がん性試験における薬物代謝酵素の含量又は活性の比
(対照群を1とした場合)

性別	肝薬物代謝酵素 の含量又は活性	投与量 (mg/kg 体重/日)			
		0	10	30	100
雄	チトクローム P450	1	1.4**	1.7**	2.2**
	7-EROD	1	1.7*	2.6**	3.4**
	7-PROD	1	6.1**	12.3**	24.6**
	UDPGT	1	1.2	1.3**	1.5**
雌	チトクローム P450	1	1.4*	1.7**	2.5**
	7-EROD	1	2.1**	3.4**	6.5**
	7-PROD	1	3.1**	5.3**	9.1**
	UDPGT	1	1.1	1.1	1.3**

* : p<0.05, ** : p<0.01

(3) 甲状腺機能に対する影響

本剤の投与による甲状腺機能に及ぼす影響を把握するため、ラット (SD 系) にモサプリドクエン酸塩を 14 日間強制経口投与 (50、100 及び 200 mg/kg 体重/日) し、フェノバルビタールの作用と比較して、甲状腺への影響が検討された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群及びフェノバルビタール投与群で肝ミクロソームのチロキシン UDPGT 活性の有意な上昇が認められた。(参照 2)

ラットに T_3 及び T_4 の血中濃度を持続的に低下させるような状態を惹起すると、視床下部及び下垂体へのネガティブフィードバック機構により血中 TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮腫瘍が発生することが知られている。

また、血中 T_3 及び T_4 濃度の低下は、肝チロキシン UDPGT 誘導による T_4 の代謝/排泄の亢進等により起こることが知られている。(参照 2)

10. ヒトにおける知見

モサプリドクエン酸塩水和物を有効成分とするヒト用医薬品が使用されている。重大な副作用として、劇症肝炎、著しい AST、ALT 及び γ -GTP の上昇を伴う肝機能障害並びに黄疸が報告され(発症頻度はいずれも 0.1%未満)、死亡に至った例も報告されている。(参照 5)

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響等について

(1) 遺伝毒性試験について

遺伝毒性については、各種遺伝毒性試験が実施され、いずれも陰性の結果であることから、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性については、ラットを用いた 13 週間及び二つの 26 週間の投与試験並びにイヌを用いた 13 週間の投与試験が実施された。

いずれの試験においても、主な毒性所見は肝臓でみられ、肝臓重量の増加、肝細胞腫大、色素沈着等であった。また、ラットでは腎臓及び骨髄への影響並びに軽度の貧血がみられた。ラットではこれらの毒性所見に性差がみられ、雌では雄に比較して感受性が高かった。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 26 週間の強制経口投与試験①における 10 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝細胞腫大であり、NOAEL は 2 mg/kg 体重/日であった。雄については、本試験及びラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験②において、10 mg/kg 体重/日の用量で投与による影響は認められなかった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験について

慢性毒性試験は実施されていない。

発がん性については、マウス及びラットを用いた試験が実施されている。

マウスを用いた試験では 100 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度が増加した。

ラットを用いた試験では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度が増加し、30 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝細胞腫瘍（腺腫+癌）の発生頻度が増加した。

いずれの動物種でもみられた肝細胞腫瘍（腺腫+癌）については、CYP2B 分子種の誘導指標である 7-PROD 活性の上昇比がマウスの雄及びラットの雌で高いことが報告（〔II.9. (2)②及び③〕）されており、フェノバルビタール型のプロモーションの関連性が示唆されたが、他の機序による発現も否定できなかった。

また、ラットでみられた甲状腺ろ胞上皮腫瘍（腺腫+癌）については、100 mg/kg 体重/日以上以上の投与により、雄で UDPGT の活性が有意に増加することが報告（〔II.9. (2)②及び③〕）されており、本試験における甲状腺ろ胞上皮腫瘍の発生頻度の増加は、肝チロキシン UDPGT の誘導、T₄の代謝/排泄の亢進による血中 T₄濃度の低下、それに伴う視床下部及び下垂体へのネガティブフィードバック機構が働いた結果、血中の TSH 濃度が増加したことにより発現した可能性が示唆された。

なお、モサプリドクエン酸塩は生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものと考えられた。

イヌを用いた長期の毒性試験が実施されていないが、薬物動態試験の結果から、ラットと同様のプロファイルを示していること、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験で

みられた毒性所見はラットに特異的なものではないことから、イヌにおける毒性学的プロファイルはラットを用いた長期の毒性試験の結果を参考にできると判断した。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた投与試験でみられた肝細胞腫大や変異肝細胞巣等であり、雄で LOAEL は 10 mg/kg 体重/日、雌で NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

(4) 生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性については、ラットを用いた投与時期を考慮した 3 試験(生殖毒性試験、周産期及び授乳期投与試験、発生毒性試験)及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

ラットを用いた生殖毒性試験では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日投与群の雌で流産、妊娠期間中の体重増加抑制、摂餌量の減少等が認められ、親動物に対する NOAEL は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であった。雌雄の繁殖能に対する NOAEL はいずれも最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日(雄)及び 300 mg/kg 体重/日(雌)であった。

周産期及び授乳期投与試験では、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、新生児死亡率の増加等、同投与群の出生児に体重増加抑制、眼瞼開裂がみられ、母動物及び F₁ 児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験では、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に自発運動減少等、同投与群の胎児に過剰 14 肋骨発生率の上昇及び化骨遅延がみられ、母動物及び児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、母動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。胎児では投与による異常は認められず、胎児に対する NOAEL は最高用量である 125 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。

2. 食品健康影響評価について

モサプリドクエン酸塩は、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。マウス及びラットを用いた発がん性試験において肝細胞及び甲状腺腺上皮に腫瘍の発生が認められたが、これらの腫瘍の発現は非遺伝毒性機序によるものであり、閾値が存在すると考えられた。したがって、モサプリドクエン酸塩については一日摂取許容量 (ADI) の設定が可能であると判断した。

モサプリドクエン酸塩の各種毒性試験の結果から得られた NOAEL の最小値は、ラットを用いた 26 週間亜急性毒性試験①における雌の肝細胞腫大に基づく 2 mg/kg 体重/日であった。しかしながら、本試験の最小毒性量が 10 mg/kg 体重/日であることから、本剤の毒性徴候の閾値は 2 と 10 mg/kg 体重/日との間にあると考えられた。ラットを用いたより長期の 104 週間発がん性試験では、26 週間亜急性毒性試験と同様に肝臓において肝細胞への影響がみられており、それに基づく NOAEL 3 mg/kg 体重/日が設定されている。この肝細胞への影響については投与期間が延長されたことによる増強は認められなかったこと、薬物動態試験の結果からラットでは代謝に性差があり、雌では雄よりも

長く本剤の影響を受けると考えられるが、肝細胞への影響は雌ラットで確認されていること、また、26週間亜急性毒性試験①の投与量の公比が5（2、10及び50 mg/kg 体重/日）であるのに対し、104週間発がん性試験では公比が3（3、10、30及び100 mg/kg 体重/日）であることから、食品安全委員会は、104週間発がん性試験で得られたNOAEL 3 mg/kg 体重/日を本剤のNOAELとすることが適当であると判断した。本試験では、雄についてNOAELが得られていない（LOAEL 10 mg/kg 体重/日）が、薬物動態試験の結果から雄は雌よりも本剤の影響を受けにくいと考えられ、13週間又は26週間亜急性毒性試験①において、3又は2 mg/kg 体重/日の投与による影響は認められていないことから、雌で得られた3 mg/kg 体重/日を雄のNOAELとみなすことは可能であると判断した。

モサプリドクエン酸塩のADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100（種差10及び個体差10）を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

以上より、モサプリドクエン酸塩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。

モサプリドクエン酸塩 0.03 mg/kg 体重/日

〈別紙1：代謝物/分解物等略称〉

略称等	名称
M-1	des-p-fluorobenzyl mosapride
M-2	5'-oxo- des-p-fluorobenzyl mosapride
M-3	3-hydroxy des- p-fluorobenzyl mosapride
M-4	3-hydroxy 5'-oxo- des-p-fluorobenzyl mosapride

〈別紙2：検査値等略称〉

略称等	名称
5-HT	セロトニン (別名：5-ヒドロキシトリプタミン)
7-EROD	7-エトキシレゾルフィン O脱エチル化酵素
7-PROD	7-ペントキシレゾルフィン O脱アルキル化酵素
ACh	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
ADP	アデノシン二リン酸
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血 (漿) 中最高濃度
EC ₅₀	50%有効濃度
Glu	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%活性阻害濃度
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板数

PT	プロトンピン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	チロキシン
TAR	総投与放射活性
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	パラニトロフェノールUPD グルクロン酸転移酵素
WBC	白血球数

〈参照〉

1. DS ファーマアニマルヘルス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 プロナミド散 1% (非公表)
2. DS ファーマアニマルヘルス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 プロナミド散 1% : 添付資料 (非公表)
3. The Merck Index, 15th Ed. 2013
4. 第十六改正 日本薬局方解説書. 2011年, C-4978~C-4982
5. 医薬品添付文書. “消化管運動機能改善剤 日本薬局方モサプリドクエン酸塩錠 ガスマチン®錠”, 2012年月改訂 (版)
6. 動物用医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
7. DS ファーマアニマルヘルス株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書および添付資料 プロナミド散 1% : 追加資料 (非公表)