

分科会 報告品目（農薬関係）

- ・アブラマイシン（暫定基準の見直し） 1-1 ~ 1-51
- ・ラサロシド（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請） 2-1 ~ 2- 70
- ・ジクロベニル（暫定基準の見直し+魚介類への基準値設定） . . 3-1 ~ 3-65
- ・フルミオキサジン（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請+適用拡大）
. 4-1 ~ 4- 81
- ・アセタミプリド（適用拡大+はちみつへの基準値設定） 5-1 ~ 5-187
- ・クロチアニジン（適用拡大） 6-1 ~ 6-175
- ・ピリフルキナゾン（適用拡大） 7-1 ~ 7- 94
- ・マラチオン（暫定基準の見直し） 8-1 ~ 8-119
- ・メトコナゾール（適用拡大） 9-1 ~ 9-133

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。

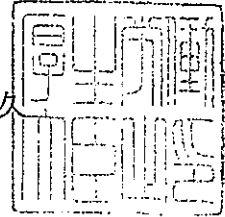




厚生労働省発食安0115第1号
平成27年1月15日

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 項の規定に基づくアプラマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

アプラマイシン

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

1. 概要

(1) 品目名：アプラマイシン [Apramycin]

(2) 用途：抗生物質

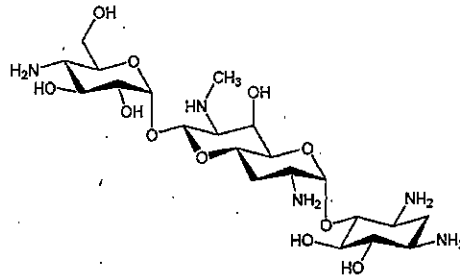
放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノグリコシド系抗生物質ネブラマイシンファクター2であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌において、ペプチジル転位のレベルでタンパク質合成を阻害することにより抗菌作用を発揮すると考えられている。動物用医薬品として開発され、牛、豚、家きん、ウサギ等の大腸菌症、サルモネラ症等の治療に用いられる。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-[[(2*R*, 3*S*, 4*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-7-amino-6-[(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2, 3-dihydroxycyclohexyl]oxy-4-hydroxy-3-(methylamino)-2, 3, 4, 4*a*, 6, 7, 8, 8*a*-octahydropyrano[3, 2-*b*]pyran-2-yl]oxy]-5-amino-6-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

O-4-amino-4-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 8)-*O*-(8*R*)-2-amino-2, 3, 7-trideoxy-7-(methylamino)-D-glycero- α -D-allo-octodialdo-1, 5:8, 4-dipyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-D-streptamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{21}H_{41}N_5O_{11}$
 分子量 : 539.58

(5) 適用方法及び用量

アプラマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚（生後4月を超えるものを除く。）	飼料1t当たり100g(力価)以下の量を混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚（生後4月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり12.5mg(力価)以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間

【海外】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	牛	1日量として体重1kg当たり20-40mgを水または牛乳に溶かして5日間経口投与する。	28-42日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1t当たり1kg以下の量を混じて経口投与する。	28日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚	1日量として体重1kg当たり7.5-12.5mgを水に溶かして7日間連続経口投与する。	0-28日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏	125-500mg/Lを水に溶かして5日間連続経口投与する。	7日間

【海外】(つづき)

医薬品	対象動物及び使用方法		休業期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	ウサギ	80-100mg/L を水に溶かして経口投与する。	1日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加剤	ウサギ	飼料1t 当たり 1-2kg を混じて経口投与する。	1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

・アプラマイシン

② 分析法の概要

[高速液体クロマトグラフ法]

試料からアンモニア水及びメタノールで抽出する。1%リン酸ジ- (2-エチルヘキシル) 含有酢酸エチルに転溶した後、0.25 mol/L塩酸で抽出し、中和した後、トルエンで洗浄する。o-フタルアルデヒドで蛍光誘導体化し、高速液体クロマトグラフ (FL) を用いて定量する。

定量限界：0.455～5.0 mg/kg

[微生物学的定量法]

試料から0.1 mol/L水酸化カリウム溶液(肝臓は0.05 mol/L溶液)で85°C20分間加熱して抽出する。トリクロロ酢酸で除タンパク後、pH 7.0として弱酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.0625 mg (力価) /kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与（40.0mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表1: 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		4時間	7日	14日	21日	28日	35日
40.0 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(3), 0.8	<0.5(4)	<0.5(4)
	脂肪	0.9	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	肝臓	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)
	腎臓	127.4 ±39.4	<5.0, 12.4, 15.5, 21.7	<5.0(3), 17.3	<5.0(3), 9.4	<5.0(4)	<5.0(3), 9.2

定量限界：筋肉0.5 mg/kg、脂肪0.5 mg/kg、肝臓5.0 mg/kg、腎臓5.0 mg/kg
括弧内は検体数を示す。

② 豚に硫酸アブラマイシンを7日間飲水投与 (12.5又は37.5mg (力価) /kg 体重/day) し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアブラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 豚に硫酸アブラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアブラマイシン濃度
(mg (力価) /kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2 時間	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
12.5 mg (力 価) /kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.6183 ±0.4037	0.0964 ±0.0182	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.0893 ±0.0054	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
37.5 mg (力 価) /kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (2) , 0.2774	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.5658 ±0.3720	0.2530 ±0.0903	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.2921 ±0.1083	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界 : 0.0625 mg (力価) /kg

括弧内は検体数を示す。

③ 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与（0.02%、0.06%（力価））し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアプラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表3: 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度
(mg (力価) /kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2時間	7日	14日	21日	28日	35日
0.02% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.4523 ±0.08	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
0.06% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625, 0.1814, 0.0692	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.24364 ±0.3466	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.1502 ±0.0333	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界: 0.0625 mg (力価) /kg

括弧内は検体数を示す。

- ④ 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与 (500mg/L) し、最終投与3、6、9及び12日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表4: 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間			
		3日	6日	9日	12日
500 mg/L	筋肉	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	皮膚/脂肪	<0.5(8), 0.6(2)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	肝臓	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	腎臓	<0.5(3), 1.5, 1.1, 0.9, 0.9, 0.7, 0.6, 0.6	<0.5(5), 1.0, 1.4, 0.8, 0.6, 0.5	<0.5(8), 0.6, 0.6	<0.5(9), 0.6

定量限界: 0.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑤ ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与 (100mg/L) し、最終投与0、3、7、14及び21日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表5: ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間				
		0日	3日	7日	14日	21日
100 mg/L	筋肉	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	脂肪	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	肝臓	<0.5(4), 0.6	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	腎臓	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)

定量限界: 筋肉、脂肪及び肝臓0.5 mg/kg、腎臓2.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑥ ウサギに硫酸アブラマイシンを7日間混餌投与（300 mg/kg）し、最終投与0、24及び48時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアブラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表6: ウサギに硫酸アブラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアブラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間		
		0 時間	24 時間	48 時間
300 mg/kg	筋肉	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	脂肪	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	肝臓	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	腎臓	<2.275 (6)	<2.275 (6)	<2.275 (6)

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓0.455 mg/kg、腎臓2.275 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたアブラマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：25 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 6 か月

安全係数：100

ADI : 0.25 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADIについて

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

アプラマイシンのMIC_{calc}*1は0.0083 mg/mL、細菌が暴露される分画はアプラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.030$$

*1: その薬剤が活性を示す菌のうち最も関連のある属 (MIC₅₀ が32 μg/mL 以下の菌種: *E. coli*、*Enterococcus* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.) の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アプラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1とした。)

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、アプラマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.030 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

JECFAにおいて評価されており、ADIが設定されている。

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

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アプラマイシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりにある。

(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。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	2.0
幼小児 (1~6 歳)	3.3
妊婦	5.0
高齢者 (65 歳以上)	1.4

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

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

食品名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5 0.06 0.5	0.5 0.06 0.05	○			<0.5 (4) <0.0625 (3) <0.455 (6)
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5 0.06 0.5	0.5 0.06 0.05	○			<0.5 <0.0625 (3) <0.455 (6)
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5 0.06 0.5	5 0.06 0.2	○			<5.0 (4) <0.0625 (3) <0.455 (6)
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	15 2 2	10 0.06 2	○			<5.0 (3), 9.2 0.6183±0.4037 <2.275 (6)
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	15 0.1 2	10 0.06 2	○			(牛の腎臓参照) 0.0893±0.0054 (その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照)
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.5	0.2				<0.5 (10)
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.5	0.2				<0.5 (10)
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.5	0.8				<0.5 (10)
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	2	0.8				<0.5 (5), 1.0, 1.4, 0.8, 0.6, 0.5
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	2	0.8				(鶏の腎臓参照)

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

アブラマイシンの推定摂取量 (単位: mg/人/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
牛の筋肉	0.5	7.7*1	4.9*1	10.5*1	5.0*1
牛の脂肪	0.5				
牛の肝臓	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	15	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	15	7.5	0.0	51.0	6.0
豚の筋肉	0.06	2.5*1	2.0*1	2.6*1	1.8*1
豚の脂肪	0.06				
豚の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	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	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	2				
鶏の筋肉	0.5	9.4*1	6.8*1	9.9*1	7.0*1
鶏の脂肪	0.5				
鶏の肝臓	0.5	0.4	0.3	0.0	0.4
鶏の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
計		32.5	16.6	87.5	23.8
ADI 比 (%)		2.0	3.3	5.0	1.4

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

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成22年 3月23日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 7月 8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 7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 7月31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
平成26年12月 5日 薬事・食品衛生審議会から答申
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
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

アブラマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
豚の脂肪	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5
牛の肝臓	5
豚の肝臓	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	15
豚の腎臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
牛の食用部分 ^{注2)}	15
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2
鶏の筋肉	0.5
鶏の脂肪	0.5
鶏の肝臓	0.5
鶏の腎臓	2
鶏の食用部分	2

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。

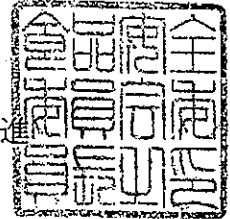
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第539号
平成25年7月8日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月19日付け厚生労働省発食安0319第6号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアプラマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

アプラマイシンの一日摂取許容量を0.030 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

アプラマイシン

2013年7月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	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等	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (ラット)	6
(2) 薬物動態試験 (イヌ)	7
(3) 薬物動態試験 (牛・吸収)	7
(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)	8
(5) 薬物動態試験 (豚・分布、代謝、排泄)	8
2. 残留試験	9
(1) 残留試験 (牛)	9
(2) 残留試験 (豚)	10
(3) 残留試験 (羊)	13
(4) 残留試験 (鶏)	13
(5) 残留試験 (ウサギ)	15
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 2週間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)	17
(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット①)	17
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット②)	17
(5) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(6) 14日間亜急性毒性試験 (イヌ)	18
(7) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	18
(8) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	19
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	20
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	20

7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット)	21
(2) 生殖毒性試験 (豚)	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	21
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (参考データ)	22
8. 対象動物を用いた安全性試験	22
(1) 5日間安全性試験 (牛)	22
(2) 28日間安全性試験 (豚①)	22
(3) 28日間安全性試験 (豚②)	22
(4) 安全性試験 (鶏)	23
9. 微生物学的影響に関する試験	23
(1) 臨床分離菌に対するMIC (ヒト由来①)	23
(2) 臨床分離菌に対するMIC (ヒト由来②)	23
(3) 臨床分離菌に対するMIC (豚由来)	24
10. ヒトにおける知見	25
11. 一般薬理試験	25
(1) 各種摘出組織における反応	25
(2) 前脛骨筋のれん縮反応 (ラット)	25
(3) 心臓及び肺への影響 (イヌ)	25
12. その他の試験	25
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	25
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	26
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	26
(4) 腸管刺激性試験 (豚)	26
(5) 腎毒性試験 (ラット)	26
(6) 聴神経毒性試験 (豚)	26
III. 食品健康影響評価	27
1. 国際機関等における評価	27
(1) JECFA における評価	27
(2) EMEA における評価	27
(3) FDA における評価	28
2. 毒性学的 ADI について	28
3. 微生物学的 ADI について	28
4. ADI の設定について	29
・ JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	30
・ 別紙：検査値等略称	32
・ 参照	33

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
2010年 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請 (厚生労働省発食安第0319第6号) 関係資料の接受
2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会 (要請事項説明)
2013年 2月 19日 第67回肥料・飼料等専門調査会
2013年 5月 27日 第475回食品安全委員会 (報告)
2013年 5月 28日 から2013年 6月 26日まで 国民からの意見・情報の募集
2103年 7月 2日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 7月 8日 第481回食品安全委員会 (報告)
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 葭子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

要 約

アミノグリコシド系抗生物質である「アプラマイシン」(CAS No.37321-09-8)について、JECFA の評価書、EMEA の評価書、FDA 資料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、牛及び豚)、残留 (牛、豚、羊、鶏及びウサギ)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及び豚)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

アプラマイシンについては、*in vivo* の小核試験は行われていないが、その他の遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると考えられた。

各種毒性試験において得られた最も低い無毒性量 (NOAEL) はイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における 13 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は当該試験の最高用量であったが、より高用量で行われた 6 か月間亜急性毒性試験の NOAEL が 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを毒性学的 ADI の根拠として採用することが妥当であると判断された。この NOAEL に安全係数 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、アプラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、より新しい知見である、JECFA の調査から得られた MIC_{calc} を基に、VICH の式により 0.030 mg/kg 体重/日と算出された。

微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さいことから、アプラマイシンの ADI を 0.030 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：アプラマイシン

英名：Apramycin

3. 化学名

IUPAC：

英名：(2R,3R,4S,5S,6S)-2-[[[(2R,3S,4R,4aR,6S,7R,8aS)-7-amino-6-[(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-diamino-2,3-dihydroxycyclohexyl]oxy-4-hydroxy-3-(methylamino)-2,3,4,4a,6,7,8,8a-octahydropyrano[3,2-b]pyran-2-yl]oxy]-5-amino-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4-diol

CAS (No.37321-09-8)

英名：O-4-Amino-4-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 8)-O-(8*R*)-2-amino-2,3,7-trideoxy-7-(methylamino)-D-glycero- α -D-*allo*-octodialdo-1,5:8,4-dipyranosyl-(1 \rightarrow 4)-2-deoxy-D-streptamine

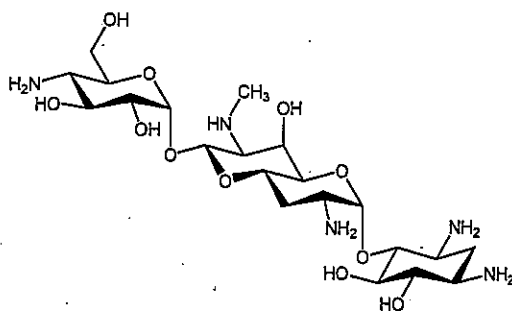
4. 分子式

C₂₁H₄₁N₅O₁₁

5. 分子量

539.58

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

アブラマイシンは、放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノグリコシド系抗生物質ネブラマイシンの Factor 2 であり、*Escherichia coli* 及び *Salmonella* 属並びに家畜及びヒト由来のマイコプラズマを含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に、ペプチジル転位のレベルでタンパク質合成を阻害することにより抗菌性を発揮する。化学構造的に固定した二環性のオクタジオーズ (octadiose) を含有するため、1) 広い抗菌スペクトルを持ち、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示す、2) 従来のアミノグリコシド系抗生物質 (カナマイシン、フラジオマイシン等) の耐性菌に対して強い抗菌力を示す、3) アミノグリコシド系抗生物質不活化酵素に対して安定であるという特徴を有することから動物用医薬品として開発された。牛、豚、家きん及びウサギのような対象動物における多様な腸管病原性感染症 (牛及び豚における大腸菌症、サルモネラ症及び他の細菌感染症、家きんにおける *E.coli* 敗血症、大腸菌症、サルモネラ症及び他の細菌感染症並びにウサギにおける大腸菌症を含む細菌性腸炎) の治療に用いられる。アブラマイシンは、ヒトの食用を目的とした産卵鶏並びに搾乳用の牛及び羊に対する使用は認められていない。(参照 3、4、5)

日本では、硫酸アブラマイシンの飼料添加剤及び飲水添加剤が豚の細菌性下痢症を適応症として承認されている。

アブラマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。(参照 4)

また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA の評価書、EMEA の評価書、FDA の資料等を基に、アブラマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統、動物数、性別等不明) に ¹⁴C 標識アブラマイシンを単回経口又は皮下投与 (4 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。排泄物中及び投与 4 日後の腎臓中放射活性を測定した。

皮下投与では、尿中に特に多く排泄され (93%)、残りは糞中にみられた。経口投与では、尿中排泄はわずか 0.5% であり、99.5% が糞中にみられたことから、消化管からの吸収が低いことが示唆された。腎臓中放射活性は、皮下及び経口投与でそれぞれ 12 及び 0.2 µg/g であった。ラットの経口投与における主要排泄経路は糞中であった。

また、放射活性を薄層バイオオートグラフィーにより調べた結果、未変化体であるアブラマイシンが確認され、代謝されないことが示された。(参照 4)

¹ 平成 17 年 厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

① 6か月間投与試験

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) にアプラマイシンを 6 か月間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与) し、薬物動態試験が実施された。アプラマイシン投与開始 1、64、119 及び 182 日後の投与 1、2、3、4、6 及び 24 時間後に採血した。

血清中のアプラマイシン濃度は投与 2 時間後に C_{max} に達し、用量相関的な値 (25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ平均血清中濃度が 2.2、5.5 及び 11.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した。アプラマイシンは各投与 24 時間後の血清中からは検出されず、反復投与による蓄積又は血清中濃度の変化はみられなかった。投与開始 1、64、119 及び 182 日後 24 時間の尿中には投与量の 0.3~10.5%が含まれた。最終投与後のアプラマイシンの平均腎臓中濃度は用量相関的であり、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 45.2、113.2 及び 170 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。最終投与後に 3 か月間の回復期間を設けた被験動物の腎臓からはより低い濃度のアプラマイシンが検出され、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 10.2、25.8 及び 29.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。(参照 4)

② 1年間投与試験

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4~5 匹/群) にアプラマイシンを 1 年間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与) し、薬物動態試験が実施された。投与開始 15、28 及び 51 週の投与 1、2、3、4 及び 6 時間後に採血した。

血清中のアプラマイシン濃度は投与 1~2 時間後に C_{max} に達し、用量相関的な値 (25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1.12~3.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、4.86~6.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 5.85~11.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した。反復投与による蓄積又は血清中濃度の変化はみられなかった。最終投与後のアプラマイシンの平均腎臓中濃度は、用量相関的であり、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 20.7、41.9 及び 82.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。試験の結果から、経口投与後の吸収は低いことが示唆された。イヌにおける主要排泄経路は糞中であつた。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (牛・吸収)

子牛 (乳牛、6 頭/群) に硫酸アプラマイシンを代用乳に混じて 5 日間経口投与 (20 又は 40 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。第 1、3 及び 5 回投与後に採血して、血清中の濃度を測定した。

血清中濃度は投与 6 時間後までに C_{max} に到達し、投与 24~36 時間後には検出されなかった。血清中濃度は用量依存的ではあつたが、相関性はなかった。AUC の増加は投与量の増加量より多いものであつた。この点について追加の調査は実施されていないが、5 日間の投与期間中に蓄積されておらず、アプラマイシンの連続経口投与は血清の残留反応曲線の形状にほとんど又は全く影響を及ぼさないと考えられた。(参照 3)

(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)

硫酸アプラマイシンを豚に用いた2つの単回強制経口投与試験を(試験①体重約10 kg、2~3頭/群:アプラマイシンとして10、30又は100 mg(力価)/kg 体重、試験②体重約50 kg、3頭/群:アプラマイシンとして25又は100 mg(力価)/kg 体重)実施し、血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。各群における薬物動態パラメータを表1に示した。

表1 豚におけるアプラマイシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

試験	体重 (kg)	動物数 (頭)	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg(力価)/mL)	T _{1/2} (h)
①	約10 (8~12)	2	10	0.5	0.89	
		3	30	1	1.85	
		3	100	2	1.90	
②	約50 (44.6~58.6)	3	25		ND	
		3	100	1	2.6	1.24

ND: いずれの検査時においても検出限界 (0.2 µg(力価)/mL) 未満

体重約10 kgの豚では、アプラマイシンの血清中濃度は10、30及び100 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ0.5 (0.89 µg(力価)/mL)、1 (1.85 µg(力価)/mL) 及び2時間後 (1.90 µg(力価)/mL) にC_{max}に達し、それぞれ投与8、24及び48時間後に全例が検出限界 (0.1 µg(力価)/mL) 未満となった。体重約50 kgの豚における25 mg(力価)/kg 体重投与群では、いずれの検査時においても検出限界 (0.2 µg(力価)/mL) 未満で、100 mg(力価)/kg 体重投与群では、1時間後にC_{max} (2.6 µg(力価)/mL) に達し、投与24時間後に全例が検出限界 (0.2 µg(力価)/mL) 未満となった。(参照3)

子豚(2日、4及び8週齢)に硫酸アプラマイシンを単回経口投与(アプラマイシンとして2.27、4.55又は9.1 mg(力価)/kg 体重)し、薬物動態試験が実施された。アプラマイシンの血中濃度及び検出可能期間に対する生育時期(日齢及び週齢)の影響をバイオアッセイにより調べた。

2日齢の動物では、アプラマイシンはよく吸収され、投与量に応じた血清中濃度を示した。4週齢の動物では、アプラマイシンはほとんど吸収されず、血清中濃度は低かった。8週齢の動物の血清中からは検出されなかった。(参照3)

(5) 薬物動態試験 (豚・分布、代謝、排泄)

子豚(体重約10 kg、3頭)に¹⁴C標識硫酸アプラマイシンを5日間強制経口投与(25 mg(力価)/kg 体重/日)し、分布、代謝及び排泄について調べた。

分布については、最終投与14日後に肝臓、腎臓、筋肉及び背脂肪の組織中放射活性を測定し、肝臓及び腎臓中アプラマイシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表2に示した。

表 2 子豚における ^{14}C 標識硫酸アプラマイシン 5 日間強制経口投与後の組織中濃度

試料	硫酸アプラマイシン換算値 (ppm(力価))	
	総放射活性	バイオオートグラフィー
肝 臓	0.035~0.143	~0.051
腎 臓	0.050~0.291	0.029~0.189
筋 肉	0.023~0.047	
背脂肪	0.058~0.150	

□: 実施せず

組織中放射活性は腎臓で最も高く、次いで背脂肪、肝臓、筋肉の順であり、腎臓中放射活性の約 2/3 が ^{14}C 標識硫酸アプラマイシンであった。

排泄については、投与開始 11 日後まで糞及び尿中放射活性を測定した。その結果、放射活性のほとんどは糞中に排泄され、投与開始後 11 日の糞及び尿中放射活性回収率は、それぞれ 72.31~90.68 及び 1.50~9.68% で、糞及び尿からの総回収率は 81.99~92.66% であった。尿中には 10% 未満排泄された。

代謝については、組織（肝臓及び腎臓）並びに糞及び尿中の放射活性物質をカラムクロマトグラフィーで精製し、オートラジオグラム及びバイオオートグラムを作成して分析した。その結果、肝臓、腎臓、尿及び糞中の総放射活性のそれぞれ 1/3、2/3、3/4 以上及び 3/4 以上が未変化体であった。（参照 3）

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 5 日間経口投与試験 a

子牛（ホルスタイン種、雄 4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（40 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間後並びに 7、14、21、28 及び 35 日後に可食部組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中濃度を HPLC により測定した（定量限界：肝臓及び腎臓で 5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉及び脂肪で 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、検出限界：肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 396、229、268 及び 129 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。

肝臓中アプラマイシン濃度は最終投与 14 日後に 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満となり、脂肪中濃度は最終投与 7 日後に定量限界未満となった。脂肪では、最終投与 14 日後以降にはアプラマイシンは検出されなかった。筋肉では、最終投与 21 日後の 1 例（1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満）を除いて、アプラマイシン残留は検出されなかった。腎臓では、最終投与 14 日後にアプラマイシン残留濃度は 20,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満となり、最終投与 21 日後までに 3 例が定量限界未満となった。さらに、HPLC による残留消失パターンはバイオアッセイで得られたパターンと同様であった。（参照 3、5、6）

② 5 日間経口投与試験 b

子牛（雌雄各 4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（40 mg/kg 体重/日）

し、残留試験が実施された。最終投与7、14、21、28、35及び42日後に組織中のアブラマイシン残留を測定した。

腎臓では、最終投与7日後に3例から定量限界(5 mg/kg)を超えるアブラマイシンが検出され、その濃度は6.5~7.2 mg/kgであったが、最終投与14日後以降は全例が定量限界以下であった。肝臓中の残留は全例が定量限界(5 mg/kg)未満であった。筋肉及び脂肪では、少数例で最終投与7及び又は14日後に定量限界(0.5 mg/kg)を超えるアブラマイシンが検出された。筋肉では最終投与35日後以降、脂肪では最終投与28日後以降に残留は検出されなかった。(参照6)

③ 5日間経口投与試験c

子牛(2~7日齢)にアブラマイシンを代用乳に混じて5日間経口投与(40 mg/kg 体重/日)し、組織(肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)中の残留についてバイオアッセイにより調べた。

各組織中濃度の経時的変化を表3に示した。(参照5)

表3 子牛におけるアブラマイシン5日間経口投与後の組織中濃度(µg/kg)

試料	最終投与後日数(日)	
	7	21
肝臓	400~4,000	1,000~2,000
腎臓	5,000~20,000	1,600~3,200
筋肉	<50	<50
脂肪	100~200	<50

組織中濃度は、腎臓が最も高く、次いで肝臓が高かった。脂肪からは最終投与7日後に検出されたが、21日後には検出されなかった。筋肉では、いずれの時点においても検出されなかった。

④ 2日間筋肉内投与試験

子牛に標識アブラマイシンを2日間筋肉内投与(20 mg/kg 体重/日)し、残留試験が実施された。最終投与7日後の放射活性の分布は、同じ組織のバイオアッセイによる測定結果及び代用乳に混じた経口投与試験で観察された残留濃度と合理的な相関がみられた。いずれの試験においても腎臓中濃度が最も高く、肝臓中濃度は少なくともその1/10であった。筋肉及び脂肪中濃度は、肝臓中濃度のさらに1/10程度であった。(参照3)

(2) 残留試験(豚)

① 7日間飲水投与試験a

豚(4頭/時点)にアブラマイシンを7日間強制飲水投与(20 mg/kg 体重/日)し、残留試験が実施された。最終投与1、4、7、14、21及び28日後の組織(肝臓、腎臓、筋

肉及び皮膚/脂肪) 中濃度を HPLC により測定した。定量限界は、肝臓及び腎臓で 5,000 µg/kg、筋肉及び皮膚/脂肪で 500 µg/kg であった。検出限界は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 250、200、280 及び 50 µg/kg であった。

肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においてもアプラマイシン残留は検出されなかった。腎臓では、残留量の減少が観察され、最終投与 7 日後には定量限界未満となった。(参照 3)

② 7 日間飲水投与試験 b

豚にアプラマイシンを 7 日間飲水投与 (25 mg eq/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。組織中残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 100 µg/kg)。

残留は、最終投与当日 (1 日以内) の腎臓及び脂肪からのみ検出された。平均腎臓中残留は最終投与当日の 2,500 µg/kg から最終投与 14 日後には 200 µg/kg に減少した。平均脂肪中残留は最終投与当日に 100 µg/kg で、その後の時点では検出限界未満であった。(参照 5)

③ 7 日間飲水及び混餌投与試験

子豚 (交雑種、去勢雄 3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) に硫酸アプラマイシンを 7 日間飲水 (12.5 又は 37.5 mg(力価)/kg 体重(薬剤摂取量として、それぞれ 10 又は 29 mg(力価)/kg 体重/日)) 及び混餌投与 (0.02 又は 0.06%(力価)(薬剤摂取量として、それぞれ 12 又は 36 mg(力価)/kg 体重/日)) し、残留試験が実施された。最終投与 2 時間後並びに 7、14、21、28 及び 35 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中残留がバイオアッセイにより測定された。

結果を表 4、5 に示した。

表 4 豚における硫酸アプラマイシン 7 日間飲水投与後の平均組織中濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	最終投与後日数 (日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.28 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	12.5	0.62	0.10	ND	ND	ND	ND
	37.5	1.57	0.25	ND	ND	ND	ND
筋肉	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	12.5	0.09	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.29	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.0625 µg(力価)/g) 未満

a : 1 頭の値、他の 2 頭は ND

表 5 豚における硫酸アプラマイシン 7 日間混餌投与後の平均組織中濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与量 (% (力価))	最終投与後日数 (日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.13 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.02	0.45	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	1.24	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.15	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.0625 µg(力価)/g) 未満

a : 2頭の平均値、他の1頭はND

アプラマイシン残留は、飲水投与では、最終投与 2 時間後において 12.5 mg(力価)/kg 体重投与群の腎臓及び小腸並びに 37.5 mg (力価)/kg 体重投与群の肝臓、腎臓及び小腸に、最終投与 7 日後において両投与群の腎臓に検出されたが、最終投与 14 日後には全例から検出されなかった。

混餌投与では、最終投与 2 時間後において 0.02%(力価)投与群の腎臓並びに 0.06%(力価)投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 7 日後には全例から検出されなかった。(参照 3)

④ 28 日間混餌投与試験 a

豚(体重 8~22 kg、抗菌剤の使用状況不明)にアプラマイシンを 28 日間混餌投与 (110 ppm(力価)) し、残留試験が実施された。最終投与約 1 時間後及び最終投与 35 日後まで 7 日おきに組織 (脂肪/皮膚、腎臓、筋肉及び肝臓) 中のアプラマイシンの残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.1 µg(力価)/g)。

アプラマイシン残留は、脂肪/皮膚及び筋肉においては検出されなかった。腎臓では、最終投与 1 時間後の 0.5~1.0 µg(力価)/g から最終投与 7 及び 14 日後には 0.2 µg(力価)/g 未満に減少し、最終投与 21 日後以降は検出されなかった。肝臓では、最終投与約 1 時間後の 0.1 µg(力価)/g 未満から最終投与 14 日後に完全に検出されなくなるまで減少した。(参照 3)

⑤ 28 日間混餌投与試験 b

豚 (16 頭) にアプラマイシンを 28 日間混餌投与 (200 ppm) し、残留試験が実施された。最終投与 3、6、9 及び 12 日後に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪/皮膚の組織中残留

を HPLC により測定した。

肝臓中の残留濃度が、いずれの時点においても最も高く（定量限界：0.5 mg/kg）、最終投与 3 日後では 1.3~1.4 mg/kg、最終投与 6 日後では 1.4~1.6 mg/kg、最終投与 9 日後では 1.1~1.4 mg/kg、最終投与 12 日後では 1.0~1.2 mg/kg であった。腎臓、筋肉及び脂肪では、最終投与後のいずれの時点においても定量限界（腎臓：2.5 mg/kg、筋肉及び脂肪：0.5 mg/kg）未満であった。（参照 6）

（3）残留試験（羊）

① 3 日間経口投与試験

子羊（3 頭/時点）にアプラマイシンを 3 日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 0、21、28 及び 35 日後に組織中残留をバイオアッセイにより測定した。

アプラマイシンの残留濃度は、肝臓及び筋肉では全時点において検出限界（500 µg/kg）未満であった。脂肪では、500 µg/kg 未満~960 µg/kg の残留がみられた最終投与 21 日後を除き全時点において検出限界未満であった。腎臓では、最終投与直後の 500~2,860 µg/kg から、最終投与 21 日後の 1,200~1,730 µg/kg、最終投与 35 日後の検出限界未満と減少した。（参照 5）

② 5 日間経口投与試験

子羊（4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 6、12、18、24 及び 30 日後に組織中残留を HPLC により測定した（定量限界：筋肉及び脂肪で 500 µg/kg、肝臓及び腎臓で 2,500 µg/kg、検出限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 124、42、368 及び 394 µg/kg）。

筋肉及び脂肪中残留は、全例でどの時点においても検出限界未満であった。肝臓及び腎臓では、どの時点においてもわずかなアプラマイシン残留が認められたが、経時的に明らかな減少を伴うものではなかった。肝臓中残留は、最終投与 6 日後で 368 µg/kg 未満~600 µg/kg で、最終投与 30 日後で 450~700 µg/kg であった。腎臓中残留は、最終投与 6 日後で 1,000~1,200 µg/kg、最終投与 30 日後で 1,300~1,700 µg/kg であった。（参照 5）

（4）残留試験（鶏）

① 5 日間飲水投与試験 a

鶏（肉用鶏、4 週齢、10 羽/時点）にアプラマイシンを 5 日間飲水投与（500 mg/L）し、残留試験が実施された。最終投与 3、6、9 及び 12 日後に組織（肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪）中残留を HPLC により測定した（定量限界：肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪で 500 µg/kg、検出限界：それぞれ 470、133、319、及び 32 µg/kg）。

結果を表 6 に示した。

表 6 鶏におけるアプラマイシン 5 日間飲水投与後の組織中残留 (µg/kg)

試料	最終投与後日数 (日)			
	3	6	9	12
肝臓	ND~BLQ	ND	ND	ND
腎臓	BLQ~1,480	BLQ~1,400	ND~600	ND~580
筋肉	ND	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	ND~620	ND~BLQ	ND	ND~BLQ

LOQ (定量限界) : 肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪 ; 500 µg/kg

LOD (検出限界) : 肝臓 ; 470 µg/kg、腎臓 ; 133 µg/kg、筋肉 ; 319 µg/kg、皮膚/脂肪 ; 32 µg/kg

BLQ : <LOQ ND : <LOD

筋肉では、全例が検出限界未満であった。肝臓では、投与 3 日後に 1 例が定量限界未満であったことを除き全例が検出限界未満であった。皮膚/脂肪では、最終投与 3 日後の 2 例以外は定量又は検出限界未満であった。腎臓中残留の最高濃度は、最終投与 3 日後の 1,480 µg/kg であったが、その後の測定時点において全般的な減少が観察された。鶏卵中の残留についてのデータは得られていない。(参照 3)

② 5 日間飲水投与試験 b

鶏 (肉用鶏、6 羽/時点) に ¹⁴C 標識アプラマイシンを 5 日間飲水投与 (500 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与当日(1 日以内)、7 及び 14 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚) 中残留を測定した。

結果を表 7 に示した。

また、肝臓及び腎臓はバイオアッセイを用いて調べた結果、肝臓及び腎臓中残留の 80%以上が未変化体であることが判明した。(参照 5)

表 7 鶏における ¹⁴C 標識アプラマイシン 5 日間飲水投与後の平均組織中濃度 (µg eq/kg)

試料	最終投与後日数 (日)		
	0(最終投与当日)	7	14
肝臓	420	150	80
腎臓	3,230	1,470	470
筋肉	70	20	
皮膚	200	60	30

③ 5 日間飲水投与試験 c

鶏 (肉用鶏、6 羽/時点) に硫酸アプラマイシンを 5 日間飲水投与 (559 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与当日(1 日以内)、7、10 及び 14 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中残留をバイオアッセイにより測定した。

組織中残留は筋肉では全例が 50 µg/kg 未満であった。皮膚では、最終投与当日にのみ検出された (60~200 µg/kg)。脂肪中の平均残留は最終投与当日に 150 µg/kg で、そ

の後 50 µg/kg 未満となった。肝臓では個体差が大きく、最終投与当日に 260~540 µg/kg、最終投与 7 日後に 60~210 µg/kg となり、最終投与 14 日後には 50~230 µg/kg であった。(参照 5)

(5) 残留試験 (ウサギ)

ウサギ (5 匹/時点) にアプラマイシンを 7 日間飲水投与 (100 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与 0、3、7、14 及び 21 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中残留を HPLC により測定した (定量限界: 肝臓、筋肉及び脂肪で 500 µg/kg、腎臓で 2,500 µg/kg、検出限界: 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 100、600、500 及び 200 µg/kg)。

アプラマイシンの残留は、最終投与 0 日後において、腎臓で 4 例が検出されたが定量限界未満であった。最終投与 0 日後の肝臓の 1 例 (600 µg/kg) を除き、他の肝臓、筋肉及び脂肪の全例が検出限界未満であった。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

アプラマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験が実施され、結果を表 8 にまとめた。(参照 3、4、5)

表 8 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量 (被験薬)	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	3~300 µg/plate (±S9) (硫酸アプラマイシン)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2uvzA-	0.1~1,000 µg/mL (±S9) (不明)	陰性
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	62.5~1,000 µg/mL (±S9) (硫酸アプラマイシン)	陰性
DNA 修復試験 (不定期 DNA 合成試験)	ラット初代培養肝細胞	0.5~500 nmol/mL 20 時間培養 (硫酸アプラマイシン)	陰性

実施された遺伝毒性試験の結果は、全て陰性であった。

4. 急性毒性試験

アプラマイシンの急性毒性試験が各動物種を用いて経口及び静脈内投与により調べられている。

結果を表9に示した。(参照4)

表9 アプラマイシンの急性毒性試験結果

被験薬	動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg(力価)/kg 体重)
硫酸アプラマイシン	マウス	雌雄	経口	>5,200
	ラット	雌雄		>4,160
	モルモット	雌雄		>1,250
	ウサギ	雌雄		>832
	イヌ	雌雄		>520
アプラマイシン塩基	マウス	雌雄	静脈内	570~573
	ラット	雌雄		1,596~1,640

アプラマイシンは、経口投与における急性毒性は低く、マウス、ラット、ウサギ及びイヌで死亡例はみられなかった。臨床的な毒性徴候として、マウスでは投与後4~6時間にわたる下痢及び4~5日間の衰弱が、ラットでは投与当日に消瘦、身づくろいの減少及び下痢が、ウサギでは摂餌低下、体重減少及び自発運動の抑制が、イヌでは軽度の下痢及び嘔吐がみられた。モルモットでは、摂餌低下、脱毛、胃の膨張、体重増加抑制、腎障害及び遅発性死亡が10例中2例にみられた。

静脈内投与の場合、げっ歯類では投与後1時間以内に中枢神経毒性によるものと考えられる死亡例がみられた。硫酸アプラマイシンで死亡率が高いのは投与した水溶液のpHが低いことによるもので、高用量投与の生存マウス及びラットでは種々の程度の腎障害を示した。(参照4)

ラットを微粒子状のアプラマイシンを含む大気中に1時間暴露したところ、単回の暴露では死亡例も毒性徴候もみられなかった。LC₅₀は211 mg(力価)/m³超であった。(参照4)

子豚(体重13.6~18.1 kg、5頭/群)に硫酸アプラマイシンを強制経口投与(500、800又は1,250 mg(力価)/kg 体重)した。その結果、最高用量である1,250 mg(力価)/kg 体重投与群においても死亡例はみられなかった。(参照3)

5. 亜急性毒性試験

(1) 2週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各5匹/群)に硫酸アプラマイシンを2週間混餌投与(0、500、1,000又は2,000 ppm:雄で0、46、92又は191 mg(力価)/kg 体重/日、雌で0、50、101又は193 mg(力価)/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。

投与群において死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、剖検及び腎臓の病理組織学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。(参照3)

本試験におけるNOAELは、最高用量である2,000 ppm(アプラマイシンとして雌雄それぞれ191及び193 mg(力価)/kg 体重/日)と考えられた。

(2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Fischer344系、雌雄各10匹/群) にアプラマイシンを1か月間混餌投与 (0、10,000、25,000 又は 50,000 ppm(力価)) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、25,000 ppm(力価)以上投与群が投与期間の最終週に暗色から黒色の糞を排泄した。

体重では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で、増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で血清中 Glu 及び BUN の増加がみられた。

血液学的検査及び臓器重量測定は実施されず、限定的な剖検のみが実施された。

剖検では、腎臓に変化はみられなかったが、50,000 ppm(力価)投与群の全例で盲腸が正常の2~3倍の大きさを示した。

検査項目が不十分であったため、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照4)

(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット①)

離乳ラット (Wistar系、雌雄各10匹/群) に硫酸アプラマイシンを3か月間混餌投与 (0、200、400 又は 1,000 ppm : 雄で0、11、21 又は 50 mg/kg 体重/日、雌で0、13、26 又は 63 mg/kg 体重/日、アプラマイシンとしての摂取量 : 雄で0、5.6、11 又は 26 mg(力価)/kg 体重/日、雌で0、6.7、14 又は 33 mg(力価)/kg 体重/日) 又は飲水投与 (10 mg/mL : 雄で1,040 mg/kg 体重/日、雌で1,359 mg/kg 体重/日、アプラマイシンとしての摂取量 : 雄で541 mg(力価)/kg 体重/日、雌で707 mg(力価)/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

混餌投与では、いずれの群においても死亡例はみられず、投与に起因する影響は認められなかった。

飲水投与では、いずれの群においても死亡例はみられず、雌雄の数例に軟便が観察され、雄で Glu の上昇及びプロトロンビン時間の減少がみられたものの、腸の病理組織学的検査を含むその他の検査項目において投与に起因する影響はみられなかった。(参照3、4)

本試験における NOAEL は、混餌投与においては、最高用量である 1,000 ppm (アプラマイシンとして、雄で 26 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 33 mg(力価)/kg 体重/日)、飲水投与においては、10 mg/mL (アプラマイシンとして、雄で 541 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 707 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (Fischer344系、雌雄各15匹/群) にアプラマイシンを3か月間混餌投与 (0、1,800、2,750、6,200 又は 10,000 ppm(力価) : 雄で0、129、198、460 又は 738 mg/kg 体重/日、雌で0、153、228、556 又は 896 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられず、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量に投与の影響はみられなかった。

全投与群で摂餌量の増加が、6,200 ppm(力価)以上投与群の雌で体重増加がみられたが、用量相関性はなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、10,000 ppm(力価)投与群の雄3例に軽度のネフローゼがみられた。(参照4)

本試験におけるNOAELは、腎毒性に基づき460 mg/kg 体重/日 (6,200 ppm(力価))と考えられた。

(5) 6か月間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各30匹/群)にアプラマイシンを6か月間混餌投与(0、1,000、2,500又は5,000 ppm(力価)：雄で0、69、170又は343 mg/kg 体重/日、雌で0、77、191又は388 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。雌雄各4~6匹/群を投与開始4週後に、雌雄各10匹/群を投与開始29~30週後に剖検した。

死亡例はみられず、摂餌量、体重増加量及び尿検査に影響はみられなかった。

一般状態では、全投与群で水分の多い、暗色の軟便が用量相関的に飲水量の増加に伴ってみられたが、抗生物質の大量投与による腸内細菌叢の変化によるものと考えられた。

血液学的検査では、最初の1か月間に5,000 ppm(力価)投与群の雄でRBC、Hb及びHtが低値を示したが、最終投与時には回復した。最終投与後には、5,000 ppm(力価)投与群の雌で好中球数が減少した。

血液生化学的検査では、5,000 ppm(力価)投与群で血清中GDHが増加した。

臓器重量では、5,000 ppm(力価)投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量が低値を示したが病理組織学的変化はみられなかった。(参照3、4)

本試験におけるNOAELは、血液学的検査及び血液生化学的検査所見に基づき2,500 ppm(力価) (雌雄それぞれ191及び170 mg/kg 体重/日)と考えられた。

(6) 14日間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌを用いたアプラマイシンの14日間経口投与(250、1,250又は1,600 mg(力価)/kg 体重/日)試験を実施した。

死亡例はみられなかった。全例に体重減少を伴う食欲不振が観察され、1,600 mg(力価)/kg 体重/日投与群では嘔吐及び黒色糞がみられた。ネフローゼが全例にみられ、その程度は250 mg(力価)/kg 体重/日投与群の非常に軽度なことから1,600 mg(力価)/kg 体重/日投与群の中等度又は重篤なものまで広範囲にわたった。(参照7)

(7) 3か月間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ(ビーグル種、雌雄各3匹/群)に硫酸アプラマイシンを3か月間経口投与(0、5、10又は25 mg/kg 体重/日、カプセル投与)し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、一般状態、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄赤血球比、剖検及び病理組織学的検査に影響を及ぼさなかった。

臓器重量では、25 mg/kg 体重/日投与群で腎臓、心臓及び精巣重量が対照群に比べて増加した。これらの変化は明らかではあったが、背景対照値と有意差はみられなかった。(参照3、4)

本試験における NOAEL は、最高用量である 25 mg/kg 体重/日（アブラマイシンとして 13 mg(力価)/kg 体重/日）と考えられた。

(8) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 6 匹/群）に硫酸アブラマイシンを 6 か月間経口投与（アブラマイシンとして 0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与）し、亜急性毒性試験が実施された。雌雄各 4 匹/群は 6 か月で試験を終了し、雌雄各 2 匹/群は最終投与後 3 か月の回復期間を設けた。

体重では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制がみられたが、死亡例はなかった。

一般状態では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例が投与期間中に食欲減退を示し、回復期間中に食欲不振を示した。この動物は、体重減少及び衰弱のため、投与開始 236 日後に安楽死させた。50 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 4 例が、投与開始 3～5 か月の間、雑音刺激に反応しなかったが、最終投与後には全例が回復した。投与群のほとんど全例に軟便が発症したが、これはイヌにおける毒性影響というより腸内細菌叢に対する影響の結果と考えられた。

血液学的検査では、投与期間中 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で常に RBC の低値を示したが、用量相関性はなく、検査を実施した 8 回の測定中 3 回のみで統計学的有意差がみられた。

血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査（近位尿細管の電子顕微鏡検査を含む）に変化はみられなかった。（参照 3、4）

本試験における NOAEL は、RBC の低下に基づき 25 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/投与群、雄 5 匹及び雌 4 匹/対照群（無投与））にアブラマイシンを 1 年間経口投与（25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与）し、慢性毒性試験が実施された。

死亡率、一般状態、眼科学的検査、聴覚反応、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

血液学的検査で有意な変化が認められたが、一時的な変化であること、用量相関性がないこと、後続の検査時点で変化がみられないこと等の理由からアブラマイシン投与に起因するものではないと判断された。

骨髄検査では、M/E 比（骨髄系細胞と赤芽球の比）に有意な変化はみられなかった。

臓器重量では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で病理組織学的変化はみられなかったが副腎重量が増加した。

他のパラメータの統計学的解析から、有意な有害影響はみられなかった。

（参照 4、8）

本試験における NOAEL は、50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (B6C3F₁, 雌雄各 60 匹/群) にアブラマイシンを 2 年間混餌投与 (0, 1,500, 5,000, 15,000 又は 45,000 ppm(力価) : 雄で 0, 189, 623, 1,928 又は 7,183 mg/kg 体重/日、雌で 0, 213, 668, 2,043 又は 7,570 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率及び一般状態に毒性影響はみられなかった。

体重は、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌及び 45,000 ppm(力価)投与群の雄において、平均体重及び累積体重増加量 (cumulative body weight gain) の有意な低値がみられた。1,500 ppm(力価)投与群の雄においては、一過性の軽度の累積体重増加量の低値がみられた。試験期間後半では、平均体重は 1,500 ppm(力価)投与群の雌雄ともに対照群と同様であった。血液学的検査では、45,000 ppm(力価)投与群の雌雄で Hb 及び Ht の増加、雌で RBC の増加、雄でリンパ球数のわずかな減少及び好中球数の増加がみられた。

血液生化学的検査では、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌で血清中 ALP が増加し、45,000 ppm(力価)投与群の雌雄で血清中 Glu が減少し、BUN が増加した。

臓器重量及び剖検所見に投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管上皮の細胞質好塩基性化の用量相関的な増加が明らかであった。

良性及び悪性腫瘍は投与群において散発的に発生し、45,000 ppm(力価)投与群では雌雄共に悪性及び悪性/良性腫瘍の発生率は低かった。また、45,000 ppm(力価)投与群の雌では、悪性リンパ腫の発生数が著しく減少した。(参照 3, 4, 8)

1,500 ppm(力価)投与群でみられた体重増加抑制は一過性のもので、試験期間の後半では対照群と同様であったことから毒性影響とはせず、5,000ppm(力価)以上投与群でみられた体重増加抑制、血清中 ALP の増加、腎皮質尿細管上皮細胞質好塩基性化の増加等の影響から、本試験における NOAEL を 1,500 ppm(力価) (雄で 189 mg/kg 体重/日、雌で 213 mg/kg 体重/日) と判断した。発がん性はみられなかった。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 50 匹/投与群、雄 59 匹及び雌 61 匹/対照群(無投与)) にアブラマイシンを 2 年間混餌投与 (2,500, 5,000, 10,000 又は 50,000 ppm(力価) : 雄で 124, 245, 488 又は 2,772 mg/kg 体重/日で、雌で 154, 301, 610 又は 3,451 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験動物には、同様の飼料を 3 か月間投与された動物由来の児動物を用いた。

死亡率、聴覚反応、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。

体重では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で増加抑制がみられた。

臓器重量では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量が減少した。

腫瘍発生率に投与の影響はみられなかった。(参照 3, 4, 8)

本試験の NOAEL は、体重増加抑制及び臓器重量の減少に基づき 10,000 ppm(力価)

(雌雄それぞれ 610 及び 488 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 25 匹/群) に四世代にわたりアプラマイシンを混餌投与 (0、2,500、5,000 又は 10,000 ppm(力価) : 0、194、388 又は 785 mg/kg 体重/日) し、多世代生殖毒性試験が実施された。F₁ 世代は、3 群 (F_{1a}、F_{1b} 及び F_{1c}) が設定されたが、F_{1a} は全群において生存率が低かったため安楽死され、F_{1b} は慢性毒性及び発がん性試験に割り付けられ、F_{1c} は F₂ 世代作出のため飼育された。F₂ を 2 回交尾させ、得られた F_{3a} 児は離乳まで哺育させ、F_{3b} 妊娠動物は妊娠 20 日に胎児を検査した。

親動物では、死亡率、一般状態、体重増加、受胎率及び妊娠期間に投与の影響はみられなかった。

児動物では、産児数、出生児体重及び性比、哺育中の体重増加及び生存率、並びに外表、内臓及び骨格に投与の影響はみられなかった。(参照 4、5、8)

本試験における NOAEL は、最高用量である 10,000 ppm(力価) (785 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 生殖毒性試験 (豚)

豚 (ヨークシャー種又は交雑種(ハンプシャー種×ヨークシャー種)、雄 1 頭及び雌 17 頭) に硫酸アプラマイシンを飲水投与 (アプラマイシンとして 0 又は 0.53 g(力価)/L : 雄で 0 又は 4 g/頭/日、雌で 0 又は 23.4~35.5 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。雄には、人工授精用の精子採取 5 日前より投与を開始し、雌では、人工授精期間の 7 日間、妊娠 21~28 日、又は授乳 1~7 日に投与した。

妊娠率、産児数、出生児体重、並びに児動物の生後 14 日までの生存率及び体重増加量は、いずれの群でも同様であった。(参照 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、25 匹/群) の妊娠 6~15 日にアプラマイシンを強制経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。動物は、妊娠 20 日に検査した。

母動物では、死亡例はみられず、摂餌量及び体重増加量に投与の影響はみられなかった。着床数、吸収胚数及び死亡胎児数に群間の違いはなかった。

胎児では、性比、体重、並びに外表、内臓及び骨格に投与の影響はみられなかった。

いずれの投与量においても、母体毒性、胎児毒性及び催奇形性の証拠はみられなかった。(参照 3、4、5)

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (参考データ)

ウサギ (Dutch Belted 種、15 匹/群) の妊娠 6~18 日にアブラマイシンを強制経口投与 (0、2、8 又は 32 mg(力価)/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。動物は、妊娠 28 日に検査した。

母動物では、全投与群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられ、流産する動物数が用量相関的に増加した。流産した動物の大部分では、消化管に内容物がみられなかった。流産をしなかった動物では着床数及び死亡胎児数に群間に差はなかった。胚吸収数は 32 mg(力価)/kg 体重/日投与群で増加した。

胎児では、胎児体重の減少が用量相関的に観察された。また、32 mg(力価)/kg 体重/日投与群で両側性の第 13 肋骨の発生率が増加した。外表及び内臓異常の発現率に、投与の影響はみられなかった。

母体毒性は、抗生物質を投与されたウサギの腸内細菌叢が特に感受性が高いことに関連していると考えられた。(参照 4)

抗生物質に対しウサギの腸内細菌叢の感受性が非常に高いこと及び胎児でみられた投与の影響は母体に対する影響の二次的影響であると考えられることから、アブラマイシンの母体及び胎児毒性について NOAEL を設定することはできないと考えられた。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 5 日間安全性試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、雌雄各 5 頭/群) に硫酸アブラマイシンを代用乳に混じて 5 日間投与 (アブラマイシンとして 0、20、40、80 又は 120 mg(力価)/kg 体重/日) した。投与群の全例において試験期間中、臨床上的異常はみられなかった。死亡率、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。(参照 4)

(2) 28 日間安全性試験 (豚①)

子豚 (4 週齢、雌雄各 5 頭/群) を用いた硫酸アブラマイシンの 28 日間混餌投与 (0、100、300 又は 500 ppm) 試験を実施した。

試験期間中、対照群の 1 例 (投与開始 28 日に死亡) を除いて死亡例はみられなかった。下痢の徴候はみられず、体重は、投与群では対照群と同等かそれ以上増加した。臓器重量に毒性を示唆するような変化はみられなかった。血液学的及び血液生化学的検査及び尿検査において有意差のみられる所見が散見されたが、いずれもわずかな変化であり、用量依存性がない、散発性である等の理由から投与に起因する影響とはみなされなかった。病理組織学的検査でみられた変化は投与群及び対照群に散見され、投与に起因した有害影響ではないと考えられた。(参照 4、8)

(3) 28 日間安全性試験 (豚②)

離乳豚にアブラマイシンを 28 日間飲水投与 (0、0.2、0.6 又は 0.9 g(力価)/L) し、安全性試験が実施された。投与に起因する死亡率、一般状態、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査の影響はみられなかった。

(参照 4、8)

(4) 安全性試験 (鶏)

鶏 (肉用鶏(コブ)、22~36 日齢、雌雄各 60 羽/群) に硫酸アプラマイシンを飲水投与 (0、500、1,500 又は 2,500 mg/L、投与期間不明) し、安全性試験が実施された。被験動物は 37~44 日齢時に安楽死させた。

死亡率、一般状態、体重増加、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び病理学的検査に投与の影響はみられなかった。(参照 4)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来①)

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

表 10 アプラマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	16	16~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	32	16~128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	32~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	32	4~128
<i>Prevotella</i> sp.	20	>128	>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	64	2~128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	64~>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *E. coli* の 16 µg/mL であり、MIC_{calc}² は 20.132 µg/mL (0.02 mg/mL) であった。(参照 9)

(2) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来②)

ヒト糞便由来の正常腸内細菌叢の代表的 10 菌種各 10 株の分離菌、計 100 菌株

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值

(*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, 他)の *Bacteroides* sp. (非 *fragilis*), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* 及び *E. coli*) について、標準寒天希釈法によりアプラマイシンの MIC が調べられた。使用された検体は、採取前 4 週間に下痢の徴候はなく、検体採取前 3 か月間は抗生物質による治療歴のないヒトボランティア由来のものであった。

結果を表 11 に示した。

表 11 ヒトボランティアの糞便由来の代表的菌種に対するアプラマイシンの MIC

菌種	アプラマイシンの MIC のパラメータ (µg/mL)			
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC
<i>Bifidobacterium</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Eubacterium</i> 及び関連した菌種	4~>128	16	>128	26
<i>Clostridium</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Bacteroides fragilis</i>	>128	>128	>128	>128
非 <i>fragilis</i> の <i>Bacteroides</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	2~>128	16	>128	34
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2~>128	16	128	13
<i>Lactobacillus</i> sp.	32~128	64	64	60
<i>Enterococcus</i> sp.	32~128	32	64	37
<i>Escherichia coli</i>	4~8	4	4	4.3
全菌株 (n=100)	2~>128	128	>128	44

アプラマイシンの活性は *E. coli* では明らかに示された (MIC₅₀=4 µg/mL)。アプラマイシンは、*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides fragilis* 及び非 *fragilis* の *Bacteroides* sp. では、測定可能な抗菌活性は示さなかった。アプラマイシンは、*Lactobacillus* (MIC₅₀=64 µg/mL)、*Enterococcus* (MIC₅₀=32 µg/mL)、*Fusobacterium* (MIC₅₀=16 µg/mL)、*Eubacterium* (MIC₅₀=16 µg/mL) 及び *Peptostreptococcus* (MIC₅₀=16 µg/mL) に対しては、比較的活性が弱かった。

本試験における MIC_{calc} は、8.3 µg/mL (0.0083 mg/mL) であった。(参照 4)

(3) 臨床分離菌に対する MIC (豚由来)

豚由来の大腸菌及びサルモネラの臨床分離株に対するアプラマイシンの MIC は表 12 のとおりであった。(参照 3)

表 12 豚由来大腸菌及びサルモネラに対するアプラマイシンの MIC (µg(力価)/mL)

菌種	MIC ₅₀	範囲
大腸菌	3.13	1.56~25
サルモネラ	6.25	3.13~12.5

10. ヒトにおける知見

アプラマイシンはヒト用医薬品として使用されておらず、ヒトに対する影響のデータは得られていない。(参照 4)

11. 一般薬理試験

(1) 各種摘出組織における反応

アプラマイシン (10^{-8} ~ 10^{-5} mol/L) の薬理学的活性について、モルモットの回腸、気管及び心房、並びにラットの大動脈、輸精管及びエストロゲン処理した子宮の摘出組織を用いて調べられた。平滑筋及び心筋組織は 37°C の Krebs の重炭酸溶液 (回腸、気管、大動脈、心房及び輸精管) 又は室温の Jalon の溶液 (子宮) に吊り下げ、酸素 95% と二酸化炭素 5% で通気した。

モルモットの心臓の自発拍動が、 10^{-5} mol/L ($5.4 \mu\text{g}$ (力価)/mL) の濃度でわずかに増加 (4%) したが、他の組織ではアゴニスト活性はみられなかった。アプラマイシンは 10^{-5} mol/L の濃度でモルモットの回腸のカルバミルコリン (コリン作動薬) に対する反応をわずかに増強し、ラットの大動脈のフェニレフリン (交感神経様作用 α 作動薬) に対する反応をわずかに阻害した。モルモットの回腸におけるヒスタミンに対する反応、ラットの輸精管におけるノルエピネフリンに対する反応、ラットの子宮におけるオキシトシンに対する反応、モルモットの気管におけるイソプロテレノールに対する反応に変化はみられず、アプラマイシンは、ムスカリン、ヒスタミン H_1 又は β アドレナリン作動性の各受容体を遮断しないことが示唆された。(参照 4)

(2) 前脛骨筋のれん縮反応 (ラット)

麻酔したラットにアプラマイシンを単回静脈内投与 (25 mg/kg 体重)、又は単回強制経口投与 (250 又は 400 mg/kg 体重) した。坐骨神経を刺激することで生じる前脛骨筋のれん縮反応はいずれの投与量でも影響がみられず、神経筋接合部に作用しないことが示唆された。陽性対照のツボクラリンでは反応がみられた。(参照 4)

(3) 心臓及び肺への影響 (イヌ)

麻酔したイヌにアプラマイシンを静脈内投与 (累積投与量として 4、8、12、16 又は 20 mg(力価)/kg 体重、対照群には生理食塩液を投与) した。8 mg/kg 体重以上投与群で平均動脈血圧が上昇したが、4 mg/kg 体重投与群では上昇しなかった。対照群では心拍数が減少したが、8 mg/kg 体重以上投与群では維持された。これらの変化は、フェノキシベンザミン (α 受容体拮抗薬) 又はプロパラノール (β 受容体拮抗薬) で前処理した動物ではみられず、アプラマイシンにわずかな交感神経様反応があることが示唆された。心電図、心拍出量、1 回仕事量、血管抵抗、呼吸に関するパラメータ及び血液ガスについては、いずれの投与量でも変化はみられなかった。(参照 4)

12. その他の試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

硫酸アプラマイシンをウサギの皮膚に適用 (2,000 mg/kg 体重(アプラマイシンとし

て1,040 mg(力価)/kg 体重) し、14 日間観察した結果、無傷、有傷にかかわらず死亡例はみられなかった。投与に起因する影響として、適用部位の軽微な一過性の紅斑のみが認められ、この紅斑は適用 5 日後には消退した。(参照 3)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

硫酸アプラマイシンをウサギに点眼 (36 mg/匹(アプラマイシンとして 19 mg(力価)/匹)) した結果、6 例中 2 例に軽度の結膜発赤が発現した。この所見は投与 48 及び 96 時間後には回復した。(参照 3)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットを用いてアプラマイシンを主成分とする (73%(力価) 薬剤の 40w/v% 水溶液による遅発性過敏症試験を実施した。0.1 mL を 3 週間にわたり週に 3 回適用し、2 週間の休薬後、5 週目に抗原投与した。その結果、アプラマイシンに遅発性過敏症は観察されなかった。(参照 3)

(4) 腸管刺激性試験 (豚)

豚 (品種不明、雄 4 頭及び雌 6 頭/群) に硫酸アプラマイシンを 5 週間混餌投与 (0 又は 110 ppm) した。死亡率、体重増加量及び消化管の剖検所見に影響はみられなかった。(参照 4)

豚 (雌雄、体重 10.9~16.8 kg) を用いて、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、硫酸アプラマイシン (AS) 又はラウリル硫酸アプラマイシン (ALS) の 5 週間混餌投与 (それぞれ 300、100 又は 100 ppm) 試験を実施した。なお、基礎飼料投与群を対照群とした。

剖検の結果、腸管内の炎症は投与群と同様に対照群でもみられたことから、SLS、AS 及び ALS の混餌投与で豚に腸管内の有害反応は起こさないと考えられた。(参照 3、8)

(5) 腎毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 24 匹/群) に硫酸アプラマイシン (0.2、1、2、5、10 又は 50 mg/kg 体重/日) を 0.9% 生理食塩水溶液として強制経口投与 (対照群は 0.9% 生理食塩水溶液のみを投与) し、5 時間蓄尿し検査した。

50 mg/kg 体重/日投与群では、Na、K、Cl 及び Cre がより高濃度になり、浸透圧が上昇し、尿量が 38% 減少した。しかし、排泄された各電解質及び Cre の絶対量に有意な変化はみられなかった。(参照 4)

(6) 聴神経毒性試験 (豚)

豚 (品種不明、雌雄各 5 頭/群) にアプラマイシンを 8 週間混餌投与 (110 ppm(力価) 及び対照群(無投与)) した。投与終了前に、被験動物に電気ショックを回避する聴覚反応を条件づけた。投与群でこの条件反応の変化はみられなかった。(参照 4)

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

JECFA では、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における体重増加抑制から得られた NOAEL 50 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.5 mg/kg 体重/日が設定された。また、微生物学的 ADI については、ヒト臨床分離菌の MIC 試験 (II.9.(2)) から得られた MIC_{calc} 8.3 µg/mL に、アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから、腸内細菌に利用される経口分画に 1 を適用し、VICH の算出式により以下のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 30 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属 (MIC₅₀ が 32 µg/mL 以下の菌種: *E.coli*, *Enterococcus* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.) の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限値

*2: 結腸内容物 (g)

*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。)

*4: ヒト体重 (kg)

アブラマイシンの ADI としては、毒性学的な影響より微生物学的影響を考慮することが適切であると考えられ、定着障壁³の崩壊のデータに基づき、ADI として 0~30 µg/kg 体重/日と設定された。(参照 4)

(2) EMEA における評価

EMEA では、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における軽度の貧血及び軽度の臓器重量の変化から NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした。また、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でもほぼ同様の NOAEL (雌雄それぞれ 26.1 及び 20.9 mg/kg 体重/日) が得られていることから、これに安全係数 100 を適用し、アブラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日と設定した。

また、ヒト及び家畜由来の細菌を用いた *in vitro* 試験で得られた最も感受性の高い *E. coli* の MIC₅₀ 8 µg/mL を基に好気性から嫌気性の状態への変換を考慮し、微生物学的 ADI として以下のとおり算定された。(参照 5)

³ 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

$$\text{ADI} = \frac{8^{*1} \times 2^{*2}}{1^{*3}} \times 150^{*4} = 40 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

$$\frac{1^{*5} \times 60^{*6}}$$

- *1: 好気性条件下で最も感受性の高い *E. coli* の MIC₅₀
- *2: 好気性条件下から嫌気性条件下への変換を考慮した値: 2
- *3: 最も感受性が高く関連性のある細菌が用いられたことから 1
- *4: 結腸内容物 (g)
- *5: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。)
- *6: ヒト体重 (kg)

EMEA では、アブラマイシンの ADI として 40 μg/kg 体重/日が設定された。

(3) FDA における評価

FDA では、ADI を設定するに当たっては、各種毒性学的試験からイヌの 1 年間慢性毒性試験における NOAEL (100 mg/kg 体重/日) を用いることが妥当であると判断し、安全係数 100 で除して、ADI として 1 mg/kg 体重/日を設定した。しかしながらこの値は CVM により設定されたアブラマイシンの微生物学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) を超えるものであることから、FDA では、アブラマイシンの ADI として 25 μg/kg 体重/日が設定されている。(参照 8)

2. 毒性学的 ADI について

アブラマイシンについては、*in vivo* の小核試験は行われていないが、その他の遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると考えられた。

各種毒性試験において得られた最も低い NOAEL はイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における 13 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は当該試験の最高用量であったが、より高用量で行われたイヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でみられた RBC 低下による NOAEL が 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを毒性学的 ADI の根拠として採用することが妥当であると判断された。安全係数については、遺伝毒性試験の一部が行われていないが、アミノグリコシド系抗生物質は構造活性的に遺伝毒性を持たないこと、アブラマイシンは生体内にほとんど吸収されないことから、係数を追加する必要はないと判断し、種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、アブラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日を設定した。

3. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知

見として、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られた MIC_{calc} 0.02mg/mL 又は JECFA のヒト臨床分離菌に対する MIC 調査から得られた MIC_{calc} 0.0083 mg/mL を基に微生物学的 ADI を算出することができる。本専門調査会においては、より新しい知見であることから、JECFA の試験から得られた MIC_{calc} を基に微生物学的 ADI を算出することとした。

細菌が暴露される分画はアブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1、結腸内容物に 220 g/日、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式により、ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.030 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1 : 試験薬に活性のある最も関連のある属 (MIC₅₀ が 32 µg/mL 以下の菌種 : *E.coli*, *Enterococcus* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.) の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*2 : 結腸内容物 (g)

*3 : 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。)

*4 : ヒト体重 (kg)

4. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.030 mg/kg 体重/日) は毒性学的 ADI (0.25 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、アブラマイシンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

アブラマイシン 0.030 mg/kg 体重/日

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

表 13 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	アブラマイシン 0、1,500、5,000、 15,000、45,000 ppm (雄: 0、189、623、 1,928、7,183、雌: 0、 213、668、2,043、 7,570) (混餌投与)	雄: 189 雌: 213 (1,500 ppm) 体重増加抑制、腎皮質尿管上皮を含む細胞質好塩基性化の増加	— 0.15% (最低用量) 投与群で体重増加抑制 発がん性なし
ラット	1 か月間亜急性試験	アブラマイシン 0、10,000、25,000、 50,000 ppm (混餌投与)	— 検査項目が不十分なため設定不可	記載なし
	3 か月間亜急性毒性試験	硫酸アブラマイシン 0、200、400、1,000 ppm (雄: 0、11、21、50、 雌: 0、13、26、63) (混餌投与) (雄: 1,040 雌: 1,359) (飲水投与)	アブラマイシンとして 雄: 26 雌: 33 (1,000 ppm) 毒性影響なし	雄: 20.9 雌: 26.1 軽度の貧血、下痢、腎毒性 3~6 か月間投与試験 3 試験の結果を総合的に判断した。
		アブラマイシン 0、1,800、2,750、 6,200、10,000 ppm (雄: 0、129、198、 460、738、雌: 0、 153、228、556、896) (混餌投与)	雄で 460 (6,200 ppm) 腎毒性	
6 か月間亜急性毒性試験	アブラマイシン 0、1,000、2,500、 5,000 ppm (雄: 0、69、170、 343、雌: 0、77、191、 388) (混餌投与)	雄: 170 雌: 191 (2,500 ppm) 雄で RBC、Hb、Ht の一過性の低値 雌で好中球数減少 血清中 GDH の増加		

	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	アブラマイシン 0、2,500、5,000、10,000、50,000 ppm (雄：0、124、245、488、2,772、雌：0、154、301、610、3,451) (混餌投与)	雄：488 雌：610 (10,000 ppm) 体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量減少 発がん性なし	雄：124 雌：154 (0.25%) 体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量減少 発がん性なし
	多世代生殖毒性試験	アブラマイシン 0、2,500、5,000、10,000 ppm：0、194、388、785 (混餌投与)	785 (10,000 ppm) 毒性影響なし 生殖毒性なし	— 生殖毒性なし
	発生毒性試験	アブラマイシン 0、250、500、1,000 (強制経口投与) 妊娠6～15日	1,000 毒性影響なし 催奇形性なし	— 毒性影響なし 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性試験	アブラマイシン 0、2、8、32 (強制経口投与) 妊娠6～18日	— 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制、流産増加 胎児：胎児体重減少	— 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制、流産増加、吸収胚増加 胎児：胎児体重減少
イヌ	3か月間亜急性毒性試験	硫酸アブラマイシン 0、5、10、25 (経口投与)	25 アブラマイシンとして13 毒性影響なし	—
	6か月間亜急性毒性試験	0、25、50、100 (経口投与)	50 体重増加抑制	25 軽度の血液学的検査値の低値
	1年間慢性毒性試験	0、25、50、100 (経口投与)	100 毒性影響なし	50 軽度の血液学的検査値の低値
毒性学的 ADI			0.5 mg/kg 体重/日 SF：100	0.25 mg/kg 体重/日 SF：100
毒性学的 ADI 設定根拠			イヌ 6か月間亜急性毒性試験 NOAEL：50 mg/kg 体重/日	イヌ 6か月間亜急性毒性試験 NOEL：25 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI			30 µg/kg 体重/日	40 µg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠			ヒト腸内細菌由来菌 10 属の 幾何平均 MIC _{calc} ：8.3 µg/mL (VICH 算出式)	ヒト及び家畜由来の細菌の最も 高い MIC ₅₀ (<i>E.coli</i>)：8 µg/mL (CVMP 算出式)
ADI			30 µg/kg 体重/日	40 µg/kg 体重/日

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ARG	オートラジオグラフィ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
Cl	塩素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CVM	米国食品医薬品庁動物用医薬品センター
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
Glu	グルコース (血糖)
HPLC	高速液体クロマトグラフィ
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K	カリウム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
Na	ナトリウム
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 日本イーラーリリー株式会社. 残留基準見直しに関する資料等. アプラマイシン
4. JECFA: Apramycin: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The Seventy-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2012; 66: 39~63
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS、APRAMYCIN, SUMMARY REPORT(2), 1999;
6. JECFA: Apramycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The seventy-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 2012; 969: 23~35
7. FDA: apramycin sulfate: Freedom of Information Summary, NADA 106-964, 1981
8. FDA: apramycin sulfate: Freedom of Information Summary, NADA 126-050, 1997
9. 食品安全委員会: 平成18年度食品安全確保総合調査: 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

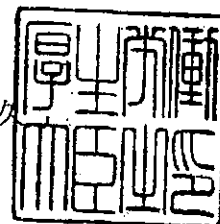




厚生労働省発食安1215第1号
平成26年12月15日

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項の規定に基づくラサロシドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ラサロシド

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

1. 概要

(1) 品目名：ラサロシド [Lasalocid]

(2) 用途：抗生物質

Streptomyces lasaliensis が産生するポリエーテル系の抗生物質であり、ナトリウム塩として使用される。ラサロシドナトリウムは1価及び2価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフォアである。ラサロシドは、ラサロシドAを主成分とし、その他の類縁物質としてラサロシドB、C、D 及びE を含む混合物であり、これらの類縁物質は活性成分の総重量の10%以下である。主にグラム陽性菌に対して有効である。

海外では、牛、羊及び家きん（鶏、七面鳥、きじ、やまうずら、うずら及びほろほろちょう）のкокシジウム症予防のために動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、ヒト用医薬品としては使用されていない。

日本では、ラサロシドナトリウムが牛及び鶏の飼料添加物として指定されている。動物用医薬品としては承認、使用されていない。また、ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

Lasalocid A

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid B

3-ethyl-6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxybenzoic acid (CAS)

Lasalocid C

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-3-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid D

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-5-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid E

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-3, 5-diethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

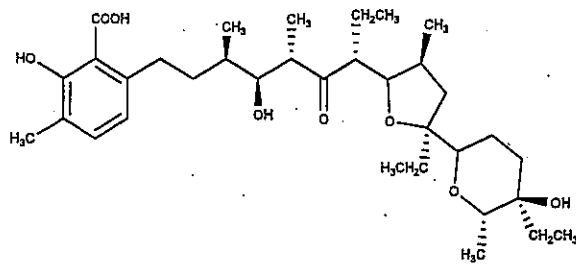
〈参考〉 ラサロシドナトリウム(ラサロシドAナトリウム)

Sodium 6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoate (IUPAC)

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid, sodium salt (CAS)

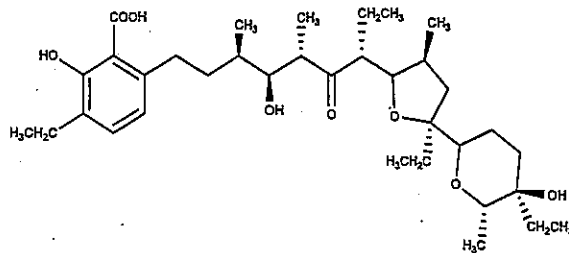
(4) 構造式及び物性

ラサロシド
(ラサロシドA)



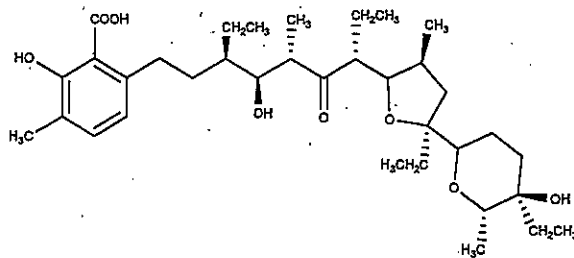
分子式: $C_{34}H_{54}O_8$
分子量: 590.79

ラサロシドB



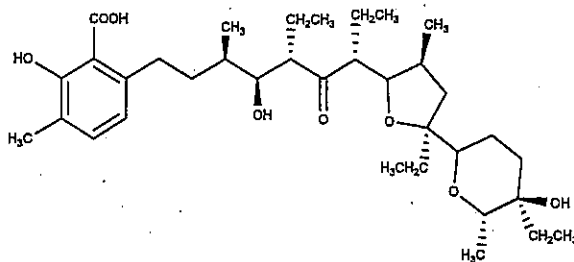
分子式: $C_{35}H_{56}O_8$
分子量: 604.83

ラサロシドC



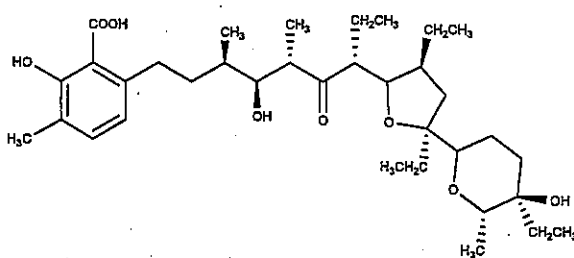
分子式: $C_{35}H_{56}O_8$
分子量: 604.83

ラサロシドD



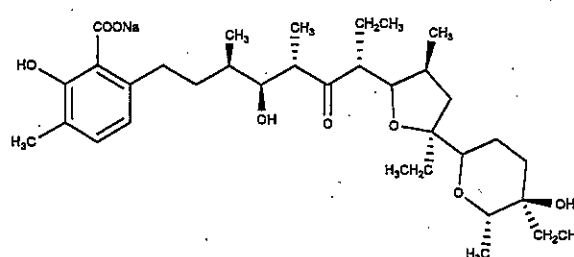
分子式: $C_{35}H_{56}O_8$
分子量: 604.83

ラサロシドE



分子式: $C_{35}H_{56}O_8$
分子量: 604.83

ラサロシド
ナトリウム
(ラサロシドA
ナトリウム)



分子式: $C_{34}H_{53}NaO_8$
分子量: 612.77

(5) 適用方法及び用量

① 国内でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

ラサロシドナトリウムの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
牛	肥育期用	33 g 力価
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	75 g 力価
ブロイラー	前期用・後期用	75 g 力価

- ・ うずらに対しても、飼料添加物として使用することができる。
- ・ 搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の牛 (生後おおむね6月を超えた肥育牛を除く。)、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。
*ラサロシドの力価は、ラサロシドナトリウム(C₃₄H₅₃N₃O₈)としての量を質量(力価)で示す。1μg(力価)は、標準ラサロシド 1μg に相当する。なお、標準ラサロシドとは、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令で規定する標準品をいい、その本質はラサロシドナトリウム(C₃₄H₅₃N₃O₈)である。

②海外でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

	対象動物及び使用方法	休業期間
ラサロシドを有効成分とする飼料添加物	鶏 飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日
	産卵鶏 飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日
	七面鳥 ただし、最大で16週齢まで。	5日
	きじ ホロホロチョウ うずら やまうずら 飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ラサロシドA

② 分析法の概要

【国内】

試料からベンゼン・クロロホルム (19:1) 混液で抽出し、40%メタノールで洗浄

した後、クロロホルムに転溶し、*Bacillus subtilis* ATCC6633を用いた微生物学的定量法により定量する。

定量限界：0.020 mg/kg

【海外】

鶏

試料からメタノール・水（13：2）混液で抽出し、塩基性として n -ヘキサン・トルエン（1：1）混液に転溶する。高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

定量限界：0.020 mg/kg

鶏組織（筋肉、肝臓、腎臓、皮膚及び腹部脂肪）

試料からメタノール・水（9：1）混液で抽出し、 n -ヘキサン／ギ酸分配して、ヘキサン層を採り、アセトニトリル溶液として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：0.005 mg/kg

鶏組織（筋肉及び皮膚）

試料からアセトニトリル・水（1：3）混液で抽出し、モネンシンを内部標準物質として加え、メタノール・アセトニトリル・3.5 mol/L塩化ナトリウム溶液（8：1：1）混液に溶かす。遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.001 mg/kg

全卵

試料からアセトニトリル：メタノール（9：1）混液で抽出し、遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.010 mg/kg

(2) 家畜残留試験（動物飼養試験）

- ① 子牛（ホルスタイン種、8ヵ月齢、去勢雄7頭）にラサロシドナトリウムを300日間混餌投与（33及び66 ppm（力価））し、最終投与0、1及び3日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるラサロシドAの残留濃度についてバイオオートグラフィーにより測定した。

全ての組織において、いずれの時点においても検出下限未満であった。（定量限界：0.020（力価）mg/kg）

- ② 鶏（肉用種、雌雄各3羽/群）にラサロシドナトリウムを7日間経口投与（125 mg/kg 体重/day、カプセル、2回/day）し、最終投与16、40、88、136及び184時間後に筋肉、

脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度について測定した。

表1: 鶏にラサロシドナトリウムを7日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	16 時間 ^a	40 時間 ^b	88 時間 ^b	136 時間 ^b	184 時間 ^b
筋肉	0.041	<0.0197	<0.0197	<0.0197	<0.0197
脂肪/皮膚	0.208	<0.0327 ^c	<0.0229 ^c	<0.0230 ^c	<0.0197
肝臓	0.234	0.0739	0.0497	<0.0374 ^c	<0.0197
腎臓	0.122	<0.0245 ^c	<0.0216 ^c	<0.0294 ^c	<0.0197

a: 高速液体クロマトグラフ (液体シンチレーションカウンター) 測定 (定量限界: 筋肉・肝臓・腎臓 0.001156 mg eq/kg、皮膚/脂肪 0.0035 mg eq/kg)

b: 高速液体クロマトグラフ (FL) 測定 (定量限界: 0.0197 mg/kg)

c: 結果中に定量下限値未満の値が含まれる。

- ③ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各12羽/群)にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与(75 ppm)し、最終投与0、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度についてバイオオートグラフィーにより測定した。

表2: 鶏にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	0 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	<0.050	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.360	<0.050	<0.020	<0.020
肝臓	0.110	<0.020	<0.020	<0.020
腎臓	0.120	<0.020	<0.020	<0.020

定量限界: 0.05mg/kg

検出限界: 0.02mg/kg

- ④ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 ppm)し、最終投与3、24、48、72、120、168及び240時間後に筋肉及び脂肪/皮膚におけるラサロシドAの残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表3: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間						
	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	120 時間	168 時間	240 時間
筋肉	0.262	0.0114	0.0103	0.00655	0.00855	0.00904	0.00599
脂肪/皮膚	1.014	0.056	0.0575	0.0519	0.0262	0.0333	0.0374

定量限界：0.001 mg/kg

- ⑤ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 ppm)し、最終投与0、24、72、120及び168時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度について高速液体クロマトグラフ(FL)により測定した。

表4: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度(mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	0時間	24時間	72時間	120時間	168時間
筋肉	0.201	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.446	<0.022 ^a	<0.021 ^a	<0.020	<0.020
肝臓	1.301	0.057	0.076	<0.025 ^a	<0.031 ^a
腎臓	0.734	<0.025	<0.028 ^a	<0.020	<0.020

定量限界：0.020 mg/kg

a: 結果中に定量下限値未満の値が含まれる。

- ⑥ 鶏(卵用種、全卵解析群: 12羽)にラサロシドナトリウムを12日間経口投与(125 mg/kg 体重/day、ゼラチンカプセル、3回/day)し、最終投与後0、8、9及び10日後に全卵中におけるラサロシドAの残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表5: 鶏にラサロシドナトリウムを12日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度(mg/kg)

	最終投与後日数			
	0日	8日	9日	10日
全卵	6.210	0.460	0.128	0.061

定量限界：0.010 mg/kg

8~10羽の平均値

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項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたラサロシドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的 ADI について

ADI : 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして)

ADI 設定根拠資料① 慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(期間)	130 週間
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)
(安全係数)	100

ADI 設定根拠資料②	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(期間)	23 日
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day
(安全係数)	100

② 微生物学的ADIについて

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

MIC_{calc}^{*1}は0.000865 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）^{*2}に0.1、ヒト体重60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000865 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{0.1^{*2} \times 60 (\text{kg})} = 0.0317^{*3}$$

*1: MIC_{calc}: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC50の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2: EMEA における糞便結合試験に基づく0.1 を適用

*3: ラサロシドナトリウムとして

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ラサロシドの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして) と設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.005 mg/kg 体重/day が設定されている。国際基準は設定されていない。

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、米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ラサロシドAとする。

JECFA及びEUにおいても指標残留はラサロシドAとされている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

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はラサロシドナトリウムとして評価されていることから、基準値案に換算係数1.037を乗じて試算を行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	4.1
幼小児 (1~6歳)	10.5
妊婦	4.4
高齢者 (65歳以上)	3.5

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

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

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	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02 0.05 0.05	○			<0.020
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02 0.05 0.05	○			<0.020
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02 0.7 0.9	○			<0.020
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02 0.7 0.7	○			<0.020
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.02 0.7 0.7	○			<0.020
乳		0.01				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.02 0.02	0.01 0.2	○IT ○IT	0.02 0.02	EU EU	
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.1 0.1	0.01 0.2	○IT ○IT	0.1 0.1	EU EU	
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.1 0.1	0.01 0.3	○IT ○IT	0.1 0.1	EU EU	
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.05 0.05	0.01 0.4	○IT ○IT	0.05 0.05	EU EU	
鶏の食用部分* その他の家きんの食用部分*	0.1 0.1	0.01 0.4	○IT ○IT	0.1 0.1	EU EU	
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.2 0.2	0.005 0.05	○IT ○IT	0.15 0.15	EU EU	
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類		0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005				
はちみつ		0.005				

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

ラサロシドの推定摂取量 (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 (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
牛の筋肉	0.02	0.021	0.3 ^{*1}	0.2 ^{*1}	0.4 ^{*1}	0.2 ^{*1}
牛の脂肪	0.02	0.021				
牛の肝臓	0.02	0.021	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.021	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.021	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の筋肉	0.02	0.021	1.9 ^{*1}	1.4 ^{*1}	2.1 ^{*1}	1.4 ^{*1}
鶏の脂肪	0.1	0.104				
鶏の肝臓	0.1	0.104	0.1	0.1	0.0	0.1
鶏の腎臓	0.05	0.052	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.104	0.2	0.1	0.3	0.1
その他の家きんの筋肉	0.02	0.021	0.01 ^{*2}	0.00 ^{*2}	0.00 ^{*2}	0.01 ^{*2}
その他の家きんの脂肪	0.1	0.104				
その他の家きんの肝臓	0.1	0.104				
その他の家きんの腎臓	0.05	0.052				
その他の家きんの食用部分	0.1	0.104				
鶏の卵	0.2	0.207	8.6	6.8	9.9	7.8
その他の家きんの卵	0.2	0.207	0.1	0.1	0.1	0.1
計			11.2	8.7	12.9	9.8
ADI 比 (%)			4.1	10.5	4.4	3.5

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

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が高いものを用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
- 平成25年 3月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年11月14日 インポートトレランス設定の要請(鶏)
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 8月 5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

ラサロシド

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注1)}	0.02
鶏の筋肉	0.02
その他の家きん ^{注2)} の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.1
その他の家きんの脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
その他の家きんの肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの食用部分	0.1
鶏の卵	0.2
その他の家きんの卵	0.2

今回基準値を設定するラサロシドとはラサロシドAをいう。

注1)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

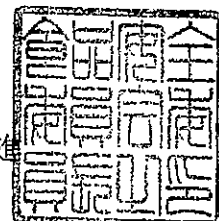
注2)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第596号
平成26年8月5日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年3月12日付け厚生労働省発食安0312第20号及び平成25年11月11日付け厚生労働省発食安1111第10号をもって貴省から当委員会に意見を求められたラサロシ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

ラサロシドの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日（ラサロシドナトリウムとして）とする。

別添

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ラサロシド

2014年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 使用目的及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態試験 (マウス、吸収・分布・排泄).....	8
(2) 薬物動態試験 (ラット、吸収・分布・排泄).....	10
(3) 薬物動態試験 (鶏、吸収・分布・排泄).....	12
(4) 薬物動態試験 (七面鳥、吸収・分布・排泄).....	15
(5) 薬物動態試験 (牛、吸収・分布・排泄).....	16
(6) 代謝試験 (鶏).....	16
(7) 代謝試験 (マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚).....	17
2. 残留試験.....	18
(1) 残留試験 (牛) ①.....	18
(2) 残留試験 (牛) ②.....	18
(3) 残留試験 (乳汁).....	19
(4) 残留試験 (鶏) ①.....	19
(5) 残留試験 (鶏) ②.....	21
(6) 残留試験 (鶏) ③.....	22
(7) 残留試験 (鶏) ④.....	23
(8) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ①.....	23
(9) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ②.....	23
(10) 残留試験 (鶏卵) ①.....	24
(11) 残留試験 (鶏卵) ②.....	25
(12) 残留試験 (七面鳥).....	25
(13) 残留試験 (きじ).....	26

(14) 残留試験 (うずら)	26
(15) 残留マーカ-について	27
3. 遺伝毒性試験	27
4. 急性毒性試験	29
5. 亜急性毒性試験	29
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	29
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、離乳児、混餌投与)	30
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、投与した親動物由来の離乳児、混餌投与)	31
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	31
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	32
(2) 2 年間発がん性試験 (マウス、混餌投与)	32
(3) 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	33
7. 生殖発生毒性試験	34
(1) 生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)	34
(2) 三世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ①	35
(4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ②	35
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ③ 〈参考データ〉	36
8. 対象動物を用いた安全性試験	36
(1) 牛	36
(2) 鶏	36
(3) 七面鳥	38
(4) きじ	38
(5) やまうずら	38
(6) ほろほろちょう	39
9. その他の試験	39
(1) 眼刺激性試験 (ウサギ)	39
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	39
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	39
(4) 神経毒性について	40
(5) 薬理作用	40
(6) ヒトに関する知見	41
10. 微生物学的影響に関する試験	41
(1) 臨床分離菌に対する MIC①	41
(2) 臨床分離菌に対する MIC②	42
(3) MIC に関するその他の知見 (pH の影響)	43
(4) 糞便結合試験 (ヒト)	43
III. 食品健康影響評価	44

1. 海外における評価について	44
(1) EMEA における評価	44
(2) EFSA における評価	44
(3) FDA における評価	45
(4) FSANZ における評価	45
2. 食品健康影響評価について	45
(1) 毒性学的 ADI について	45
(2) 微生物学的 ADI について	45
(3) ADI の設定について	46
・ 表 28 海外における各種試験の無毒性量等の比較	47
・ 別紙：検査値等略称	49
・ 参照	50

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0312 第 20 号、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値の見直し)、関係資料の接受
- 2013年 3月 18日 第 467 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2013年 11月 14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 1111 第 10 号、インポートトレランスに係る基準値設定)、関係資料の接受
- 2013年 11月 18日 第 494 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2014年 2月 5日 第 83 回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 3月 18日 第 85 回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 6月 3日 第 516 回食品安全委員会 (報告)
- 2014年 6月 4日 から 7月 3日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 31日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 8月 5日 第 525 回食品安全委員会 (報告)
- 同日付けで食品安全委員会委員長から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 洸子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

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

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長*)
今井 俊夫 (座長代理*)
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子

高橋 和彦

高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第 83 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 85 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

ポリエーテル系抗生物質である「ラサロシドナトリウム」(CAS No.25999-20-6)について、EMEA 評価書、飼料添加物指定のための審査用資料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(マウス、ラット、イヌ、牛、豚、鶏及び七面鳥)、残留(牛、鶏、七面鳥、きじ及びうずら)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ、牛、馬及び鶏)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験の結果から、ラサロシドナトリウムはDNAと直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。発がん性も認められなかったことから、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた無毒性量(NOEL)の最小値は、ラットを用いた130週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、安全係数として100(種差10及び個体差10)を適用し、毒性学的ADIを0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的ADIは、VICHの式により0.0317 mg/kg体重/日と算出された。

毒性学的ADIが微生物学的ADIよりも小さいことから、ラサロシドナトリウムのADIを0.005 mg/kg体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ラサロシドナトリウム

英名：Lasalocid sodium

3. 化学名

IUPAC

英名：sodium;6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoate

CAS (No. 25999-20-6)

英名：6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-Ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*pyran-2-yl] tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid, sodium salt

Lasalocid A (参考)

CAS (No. 25999-31-9)

英名：6-[(3*R*,4*S*,5*S*,7*R*)-7-[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-Ethyl-5-[(2*R*,5*R*,6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3,5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid

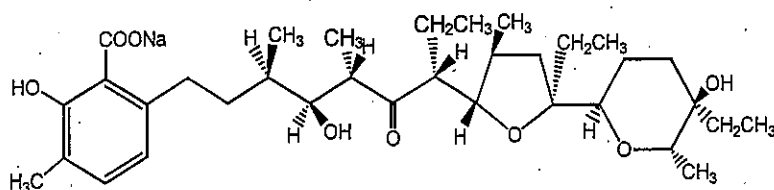
4. 分子式

$C_{34}H_{53}NaO_8$

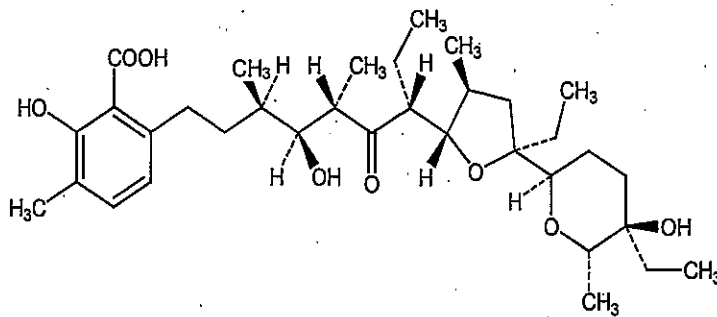
5. 分子量

612.78

6. 構造式



(参照 2、3)



Lasalocid A (参考)

7. 使用目的及び使用状況等

ラサロシドは、*Streptomyces lasaliensis* が産生するポリエーテル系の抗生物質であり、ナトリウム塩として使用される。ラサロシドナトリウム（以下「ラサロシド Na」という。）は1及び2価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフォアである。

ラサロシドは、ラサロシド A を主成分とし、その他の類縁物質としてラサロシド B、C、D 及び E を含む混合物であり、これらの類縁物質は活性成分の総重量の 10% 以下である。主にグラム陽性菌に対して有効である。

ラサロシドは、海外では、家きん（鶏、七面鳥、きじ、やまうずら、うずら及びほろほろちょう）、牛及び羊のкокшиジウム症予防のために動物用医薬品又は飼料添加物として使用される。ヒト用医薬品としては使用されていない。（参照 4、5、6、7、8、9）

日本では、ラサロシド Na が鶏及び牛の飼料添加物として指定されている。動物用医薬品としては承認、使用されていない。

ラサロシドはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。（参照 1）また、厚生労働省からインポートトレランスに係る残留基準の設定のための評価の要請がなされている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書、飼料添加物指定のための審査用資料等を基に、ラサロシドの毒性に関する主な知見を整理した。

各種試験のほとんどがラサロシド Na を用いて実施されている。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（マウス、吸収・分布・排泄）

マウス（CD-1 系、雄、5 匹/時点）に ¹⁴C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与（1 mg/kg 体重）し、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織（脳、カーカス²、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸）、

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

² 組織・臓器を取り除いた残渣

消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、投与 15 分後に C_{max} (0.62 $\mu\text{g eq / mL}$) に達し、これは総投与放射活性 (TAR) の 1.4%であった。血中放射活性の $T_{1/2}$ は 3 時間で、投与 24 時間後には、放射活性は検出されなくなった。

組織中の放射活性は、消化管組織を除き、投与 3 時間後までに最高値に達し、その後急速に減少した。最高濃度 (消化管組織を除く、ラサロシド Na 相当) は、肝臓における投与 1 時間後の 3.49 $\mu\text{g eq / g}$ で、TAR の 17.6%であった。投与 24 時間後では、消化管組織及び肝臓を除き放射活性は検出されなかった。投与 48 時間後では、肝臓でのみ検出され、濃度は、0.06 $\mu\text{g eq / g}$ で TAR の 0.35%であった。

消化管組織の最高濃度及び TAR に対する割合は、胃及び小腸でそれぞれ、投与 15 分後の 5.4 及び 2.6 $\mu\text{g eq / g}$ (6.3 及び 14.4%) であり、大腸では投与 6 時間後の 1.6 $\mu\text{g eq / g}$ (3.3%) であった。これらの組織の内容物では、それぞれ投与 15 分、3 時間及び 6 時間後に最高濃度が認められた。

TAR の約 95%が、投与 24 時間後までの糞便中から回収され、投与後 24~48 時間の糞便中からは 2%が回収された。尿中からは、投与 24 時間後までに 0.7%が回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、10)

マウス (CD-1 系、雄、5 匹/時点) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日) し、最終投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織 (脳、カーカス、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸)、消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、最終投与 30 分後に C_{max} (0.69 $\mu\text{g eq / mL}$) に達し、これは TAR の 0.23%であった。血中放射活性の $T_{1/2}$ は 3 時間で、最終投与 24 時間後には、放射活性は検出されなくなった。

消化管組織を除き組織中濃度 (ラサロシド Na 相当) が最も高かったのは、肝臓における最終投与 3 時間後の 2.64 $\mu\text{g eq / g}$ で、TAR に対する割合は、1.95%であった。その他の組織における最高濃度、TAR に対する割合及び最終投与後の時間は、心臓 (0.37 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.04%、30 分)、腎臓 (0.19 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.05%、30 分~3 時間)、肺 (0.33 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.03%、1 時間)、脾臓 (0.12 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.004%、1 時間)、胸腺 (0.21 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.004%、1 時間) であった。最終投与 48 時間後では、消化管組織を除き放射活性が検出されたのは、肝臓 (0.13 $\mu\text{g eq / g}$ 、0.09%) 及び腎臓 (痕跡、0.001%) のみであった。

消化管組織及びその内容物中の最高濃度及び TAR に対する割合の最高値は、胃では組織、内容物ともに最終投与 15 分後、小腸では組織で 15 分後、内容物で 1 時間後 (最高濃度) 及び 3 時間後 (TAR に対する割合の最高値)、大腸では組織、内容物ともに 6 時間後にみられ、糞便では 24 時間後に最高値が認められた。

TAR の 96%が最終投与 24 時間後までの糞便中から回収され、24~48 時間では 0.45% (濃度: 0.47 $\mu\text{g eq / mL}$) が回収された。尿中からは、最終投与 24 時間後までに 0.11% が回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、11)

マウス (CD-1 系、6 週齢、雌雄各 5 匹) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投

与 (1 mg/kg 体重) し、投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に糞便及び尿を採取し、放射活性を測定した。

投与 72 時間後までに雄及び雌の糞便からそれぞれ TAR の 96.3 ± 2.0 及び $95.7 \pm 1.0\%$ が回収され、それぞれ約 95 及び約 92% が投与 24 時間後までに、約 2 及び約 3% が投与後 24~72 時間に回収された。回収率の最高値は、雄では投与後 8~12 時間に、雌では投与後 4~8 時間にみられ、それぞれ TAR の約 58 及び約 49% であった。放射活性の排泄速度に雌雄で有意な差はみられなかった。

投与 72 時間後までの尿からは、雌雄ともに TAR の 1% 未満 (雄: $0.9 \pm 0.1\%$ 、雌: $0.9 \pm 0.4\%$) が回収された。(参照 2、12)

マウス (CD-1 系、投与群: 雌雄各 13 匹、対照群(無投与): 雌雄各 5 匹) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 回/日、30% エタノール/水溶液) し、薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までに、投与放射活性の 96.68% が排泄物 (糞 89.75%、尿 1.44%) 及びケージ洗浄液 (5.49%) から回収された。最終投与 4 時間後までに、糞、尿及びケージ洗浄液からそれぞれ、TAR の 77.08、1.01 及び 2.61% が回収された。

最終投与 4 時間後に採取された肝臓中の放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、2.05 $\mu\text{g eq/g}$ であった。(参照 2、49)

(2) 薬物動態試験 (ラット、吸収・分布・排泄)

ラット (SD 系、雄、5 匹/時点) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 15 及び 30 分後、並びに 1、3、6、24 及び 48 時間後に血液、組織 (脳、カーカス、心臓、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胸腺、脂肪、胃、小腸及び大腸)、消化管内容物、糞便及び尿を採取し、放射活性が測定された。

ラサロシド Na は、投与 3 時間後に C_{max} (0.05 $\mu\text{g eq/mL}$) に達し、これは TAR の 0.12% であった。全血の放射活性の $T_{1/2}$ は 4.8 時間で、投与 48 時間後には、放射活性は検出されなかった。

消化管組織を除き組織中濃度 (ラサロシド Na 相当) が最も高かったのは、肝臓における投与 6 時間後の 2.85 $\mu\text{g eq/g}$ で、TAR に対する割合は、10.0% であった。その他の各組織におけるこれらの最高値は、投与 6 時間後まで (肺及びカーカス: 15 分後まで、脳、脂肪、心臓、腎臓及び脾臓: 3 時間後、胸腺: 6 時間後) に認められ、投与 48 時間後では、消化管組織を除き放射活性が検出されたのは、肝臓 (0.09 $\mu\text{g eq/g}$ 、0.38%) 及び心臓 (0.001 $\mu\text{g eq/g}$ 、0.0005%) のみであった。

消化管組織及びその内容物中の最高濃度及び TAR に対する割合の最高値は、胃では組織で最終投与 30 分後、内容物で 15 分後、小腸では組織及び内容物ともに 3 時間後、大腸では組織及び内容物ともに 6 時間後にみられた。投与 48 時間後においても、消化管組織及びその内容物中に放射活性がみられ、その大部分は大腸内容物 (0.21 $\mu\text{g eq/g}$ 、0.49%) に認められた。

TAR の 86% が投与 24 時間後までの糞便中から回収され、投与後 24~48 時間では 9% (濃度: 2.57 $\mu\text{g eq/mL}$) が回収された。尿中からは、0.2% (濃度: 0.03 $\mu\text{g eq/mL}$) が投

与 24 時間後までに回収され、24~48 時間の尿からは検出されなかった。(参照 2、13)

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 5 匹) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与前 (24 時間前まで、対照) 並びに投与 4、8、12、24、48 及び 72 時間後に糞便及び尿を採取し、放射活性を測定した。

投与 72 時間後までに雄及び雌の糞便からそれぞれ TAR の 91.8 ± 4.0 及び $86.3 \pm 6.5\%$ が回収され、それぞれ約 81 及び約 59% が投与 24 時間後までに、約 11 及び約 28% が投与後 24~72 時間に回収された。回収率の最高値は、雌雄ともに投与後 8~12 時間にみられ、それぞれ TAR の約 80 及び約 50% であった。以上のように、放射活性の排泄速度は、雌の方が雄より遅かった。

投与 72 時間後までの尿からは、雌雄ともに TAR の 1% 未満 (雄: $0.3 \pm 0.1\%$ 、雌: $0.4 \pm 0.1\%$) が回収された。(参照 2、14)

胃及び総胆管上部にカニューレを施し、胃カテーテルを挿入してタウロコール酸ナトリウムを持続注入したラット (SD 系、8 週齢、雄、5 匹) を用いて、 ^{14}C 標識ラサロシド Na を単回強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、胆汁 (投与前 6~24 時間(対照)並びに投与 2、4、6、8、12、24、30 及び 48 時間後)、糞便及び尿 (投与前 24 時間(対照)並びに投与 4、8、12、24 及び 48 時間後) 並びに組織 (カーカス、消化管内容物、消化管組織及び肝臓、投与 48 時間後) の放射活性を測定した。

投与 48 時間後までに TAR の $58.7 \pm 6.8\%$ が胆汁から回収された。1 時間当たりの回収率 (%/時間) は投与 4~6 時間後に最高値となった。投与 8、12 及び 24 時間後までの回収は、それぞれ TAR の 32.8、44.0 及び 54.9% であり、投与 24~48 時間後は 3.75% であった。胆汁中の最高放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $9.7 \pm 9.0 \mu\text{g eq/mL}$) は投与 2 時間後までにみられ、吸収は速やかであった。

投与 48 時間後までに TAR の $37.1 \pm 7.0\%$ が糞便中から回収され、投与 24 時間後までに TAR の 34.7% (糞便中総放射活性の 93.7%) が回収された。糞便中の最高放射活性濃度 ($22.3 \pm 19.7 \mu\text{g eq/g}$) は投与 4~8 時間後にみられた。

投与 48 時間後までに TAR の $1.1 \pm 0.9\%$ が尿中から回収された。尿中の最高放射活性濃度 ($0.9 \pm 1.2 \mu\text{g eq/mL}$) は投与 4~8 時間後にみられた。

投与 48 時間後の組織中からは、TAR の $1.6 \pm 0.9\%$ が回収され、消化管内容物、消化管組織及び肝臓中からそれぞれ 0.44、0.07 及び 0.94% が回収された。組織中濃度は、それぞれ 0.28 、 0.01 及び $0.22 \mu\text{g eq/g}$ であった。カーカスの放射活性は検出限界 ($0.0054 \mu\text{g eq/g}$) 以下であった。

TAR の 98.36% が回収された (表 1)。(参照 2、15)

表 1 ラットにおける ^{14}C 標識ラサロシド Na 単回強制経口投与 48 時間後までの各組織中総放射活性の TAR に対する割合 (回収率)

組織		回収率 (%)	合計 (%)
非吸収	糞便	37.05	37.49
	消化管内容物	0.44	
吸収	胆汁	58.67	60.87
	カーカス	0.13 ^a	
	消化管組織	0.07	
	肝臓	0.94	
	尿	1.05	
総合計			98.36

a : 検出限界(0.4363%)未満 (カーカス中濃度が検出限界(0.0054 $\mu\text{g eq/g}$)未満)

ラット (SD 系、雌雄各 26 匹) に非標識ラサロシド Na を 2 週間混餌投与 (70 ppm の用量で 1 週間、その後 80 ppm で 1 週間、6.5 mg/kg 体重/日相当) した後、 ^{14}C 標識ラサロシド Na³ を 3 日間混餌投与 (80 ppm、雌雄それぞれ 6.9 ± 0.7 及び 6.2 ± 0.3 mg/kg 体重/日相当) し、最終投与 0、1 及び 3 日後 (雌雄各 5 匹) 並びに 5 日後 (雌雄各 6 匹) の肝臓の放射活性が測定された。

最終投与後、肝臓中の放射活性は急速に低下し、最終投与 0、1、3 及び 5 日後の肝臓中放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、雄では、12.3、4.76、0.58 及び 0.35 mg eq/kg、雌では、26.8、9.05、1.56、0.46 mg eq/kg であった。鶏 (雌) を用いた同様の試験 (薬物動態試験 [II. 1. (3)]) では、それぞれ 10.3、0.99、0.24 及び 0.19 mg eq/kg であり、同様の減衰傾向がみられた。(参照 2、16)

ラット (SD 系、投与群: 雌雄各 5 匹、対照群(無投与): 雌雄各 3 匹) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間強制経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 回/日、30 %エタノール/水溶液) し、薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までに、投与放射活性の 67.37 % が排泄物 (糞 66.70 %、尿 0.67 %) から回収された。最終投与 4 時間後までに、糞及び尿からそれぞれ、TAR の 73.46 及び 0.60 % が回収された。ケージ洗浄液中の放射活性は、いずれの時点においても検出限界未満であった。

最終投与 4 時間後に採取された肝臓中の放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) は、3.63 $\mu\text{g eq/g}$ であった。(参照 2、50)

(3) 薬物動態試験 (鶏、吸収・分布・排泄)

鶏 (肉用種、33 日齢、雌、投与群 12 羽、対照群 4 羽) に非標識ラサロシドを 16 日間混餌投与 (75 ppm) した後、 ^{14}C 標識ラサロシド⁴ を 3 日間混餌投与 (75 ppm、5 mg/

³ ^{14}C 標識酪酸を前駆体として生合成

⁴ ^{14}C 標識酪酸基質を用いる発酵法で調製

カプセル/羽/日) し、薬物動態試験が実施された。結果を表 2 及び 3 に示した。

血中 C_{max} (ラサロシド相当) は、投与 2 時間後の 5.80 $\mu\text{g eq/mL}$ で、血中放射活性の $T_{1/2}$ は 3 時間であった。最終投与 48 時間後の血中濃度は 0.04 $\mu\text{g eq/mL}$ に低下した。

全ての可食組織で最終投与 2 時間後に最高濃度に達し、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚及び脂肪から 10.28、3.042、0.760、1.503 及び 1.354 $\mu\text{g eq/g}$ が検出された ([II. 2. (6)] 表 15 参照)。

TAR の 98.0% が組織及び排泄物 (尿及び糞便) から回収され、最終投与 24 時間後までに TAR の 94.3% が排泄物から回収された。(参照 2、17)

表 2 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の血中総放射活性濃度

最終投与後時間 (時間)	2	6	24	48	72	96	120
血中濃度 ^a ($\mu\text{g eq/mL}$)	5.80	2.23	0.13	0.04	0.03	0.01 ^b	0.01 ^b

a: ラサロシド相当 b: 参考値 (検出限界: 0.015 $\mu\text{g eq/mL}$ 未満)

表 3 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の組織中総放射活性の TAR に対する割合 (%)

組織	最終投与後時間 (時間)					
	2	24	48	72	96	120
可食組織 ^a	6.59	0.69	0.13	0.07	0.05	0.05
非可食組織 ^b	27.76	4.17	0.42	0.20	0.14	0.03
尿/糞便	68.69	94.26	96.02	98.16	94.30	96.52
合計	103.04	99.12	96.57	98.43	94.49	96.60
平均総回収率	98.04					

a: 肝臓、腎臓、筋肉、皮膚、脂肪及び血液を含む。 b: 消化器系、胆嚢、脾臓及び心臓を含む。

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に ^{14}C 標識ラサロシド Na (主要化合物ラサロシド A 並びに類縁物質ラサロシド B~E を含む。) を 7 日間経口投与 (125 mg/kg 体重/日、カプセル、2 回/日) し、薬物動態試験が実施された。結果を表 4 及び 5 に示した。

血漿中の総放射活性は、投与開始 2 時間後に最高濃度 1.30 $\mu\text{g eq/g}$ (ラサロシド Na として) に達し、その後、徐々に低下し、投与開始 8 時間後に 0.35 $\mu\text{g eq/g}$ となった。投与開始 24~168 時間後では、0.43 から 0.56 $\mu\text{g eq/g}$ に上昇し、216 時間後以降は、定量限界 (0.03 $\mu\text{g eq/g}$) 未満となり、336 時間後 (最終投与 184 時間後) には最小値 0.003 $\mu\text{g eq/g}$ (参考値) となった (表 4)。

投与開始 336 時間後までに、TAR の 90.6% が、排泄物、ケージ洗浄液及び羽毛洗浄液から回収され、それぞれ 88.7、1.80 及び 0.04% を占めた。これらの排泄物由来の総放射活性の 99.0% は、投与開始 168 時間後 (最終投与 16 時間後) までに回収され、排泄は急速であった。この時点 (最終投与 16 時間後) までに、TAR の 89.7% が排泄物 (排

排泄物及びケージ洗浄液からそれぞれ 88.2 及び 1.5%) から回収された (表 5)。(参照 2、18)

表 4 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の血漿中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

投与開始後時間 (時間)	血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	投与開始後時間 ^a (時間)	血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)
0.25	0.058 ± 0.058^b	72 ^c	0.539 ± 0.154
0.5	0.286 ± 0.200	120 ^c	0.558 ± 0.247
1	0.984 ± 0.391	168 (16)	0.560 ± 0.236
2	1.301 ± 0.270	216 (64)	<0.03 (0.022 ± 0.013) ^b
4	0.847 ± 0.190	264 (112)	<0.03 (0.009 ± 0.006) ^b
8 ^c	0.349 ± 0.095	312 (160)	<0.03 (0.005 ± 0.002) ^b
24 ^c	0.428 ± 0.224	336 (184)	<0.03 (0.003 ± 0.002) ^b

a: ()内の数字は最終投与後時間 b: 数字は参考値 (30 dpm 未満のデータを含む。)

c: 投与直前血液サンプル採取 定量限界: $0.03 \mu\text{g eq/g}$

表 5 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の排泄物中総放射活性の TAR に対する割合 (回収率%)

投与開始後時間 ^a (時間)	回収率 (%)	投与開始後時間 ^a (時間)	回収率 (%)
24	12.58 ± 1.73	192 (40)	88.58 ± 4.83
48	24.91 ± 2.82	216 (64)	88.66 ± 4.85
72	36.87 ± 4.16	240 (88)	88.70 ± 4.85
96	48.84 ± 5.15	264 (112)	88.71 ± 4.85
120	61.52 ± 4.59	288 (136)	88.72 ± 4.85
144	74.90 ± 4.55	312 (160)	88.72 ± 4.85
168 (16)	88.17 ± 4.73	336 (184)	88.73 ± 4.85

a: ()内は最終投与後時間

鶏 (肉用種、7 週齢、雌雄各 3 羽/群) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間混餌投与 (0 及び 127 ppm) し、排泄物を投与開始直前及びその後 24 時間間隔で採取し、LSC で放射活性を測定した。肝臓は最終投与 8 時間後に採取し、放射活性測定及び HPLC 分析を行った。

最終投与 8 時間後までに TAR の 77.53% が排泄物から回収された。最終投与 8 時間後

の肝臓中放射活性濃度（ラサロシドNa相当）は、2.01 $\mu\text{g eq/g}$ で、HPLC測定による未変化体ラサロシドの濃度（ラサロシドNa相当）は、0.094 $\mu\text{g/g}$ であった。総残留放射活性（TRR）に対する未変化体の割合は、4.7%であった。（参照2、19）

鶏（肉用種、雄、28日齢、投与群40羽（5羽/時点）、対照（無投与）群10羽）にラサロシドを14日間混餌投与（90 ppm 混餌飼料100 g/羽/日）し、最終投与0～7日後までの血液（心臓穿刺）、肝臓及び筋肉（胸筋）を採取してELISAにより血清及び組織中残留濃度を測定した（検出限界：血清、肝臓及び筋肉でそれぞれ0.016 ng/mL、0.09及び0.01 ng/g）。

血清、肝臓及び筋肉中のラサロシド濃度の $T_{1/2}$ は、それぞれ11、36及び41時間で、最終投与7日後の濃度は、それぞれ0.1 ng/mL未満、約10 ng/g及び1.0 ng/g未満であった。（参照2、20）

（4）薬物動態試験（七面鳥、吸収・分布・排泄）

七面鳥（B.U.T Big 6系、投与群：雌雄各8羽、対照群：雌雄各1羽）に ^{14}C 標識ラサロシドNaを14日間混餌投与（127 ppm）し、排泄物、血液及び組織中の放射活性濃度及びラサロシド濃度を、LSC及びHPLC/FLDで測定した。結果を表6に示した。

投与開始24時間後で投与放射活性の57.51（雄）及び56.72（雌）%が排泄物中に排泄され、排泄は速やかであった。最終投与120時間後の雄では、TARの83.48%が排泄され、雌では80.19%が排泄された。

投与期間中の血中放射活性濃度（ラサロシドNa相当）は、雄で0.42～0.62及び雌で0.75～1.21 $\mu\text{g eq/g}$ で雌の方が高かった。最終投与8、24、96及び120時間後には、雄でそれぞれ0.34、0.15、0.07及び0.04 $\mu\text{g eq/g}$ に低下し、雌ではそれぞれ0.50、0.19、0.07及び0.04 $\mu\text{g eq/g}$ に低下した。

血液中の未変化体ラサロシド濃度（ラサロシドNa相当）は、最終投与8時間後に13.7～65.8 ng/gであり、最終投与24時間後以降では、ほとんど検出限界（5 ng/g）未満となった。

組織中総放射活性濃度（ラサロシドNa相当）では、最終投与後のいずれの時点においても胆汁又は肝臓の値が最も高く、最終投与8時間後では、それぞれ304.23（271.00～346.63）及び3.38（2.59～4.18） $\mu\text{g eq/g}$ であった。

組織中の未変化体ラサロシド濃度（ラサロシドNa相当）は、肝臓、筋肉及び腹部脂肪で最終投与後の全ての時点において検出限界（それぞれ0.025、0.025及び0.1 $\mu\text{g/g}$ ）未満であった。最終投与8時間後の腎臓及び皮膚/脂肪の各1例並びに96時間後の皮膚/脂肪の1例では検出可能な濃度であった（それぞれ0.027、0.17及び0.11 $\mu\text{g/g}$ ）。（参照2、21）

表 6 七面鳥における ^{14}C 標識ラサロシド Na14 日間混餌投与後の体液及び組織中総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後時間 (時間) ^a					
	8	24	48	72	96	120
血液	0.42	0.18	0.13	0.09	0.07	0.04
肝臓	3.38	1.43	1.49	1.04	1.10	0.87
腎臓	0.43	0.20	0.17	0.12	0.12	0.08
胆汁	304.23	6.09	4.60	1.66	1.14	0.82
筋肉	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
腹部脂肪	0.16	0.08	0.10	0.12	0.13	0.12
皮膚/脂肪	0.30	0.16	0.11	0.10	0.14	0.09

a : 8 時間後 (n=6)、24~120 時間後 (n=2)

(5) 薬物動態試験 (牛、吸収・分布・排泄)

牛 (肉用種、子牛、雌雄各 6 頭) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 10 日間経口投与 (1 mg/kg 体重/日、1 日 2 回、カプセル) し、薬物動態試験が実施された。

牛 (雌雄各 2 頭) を用いて、最終投与 168 時間 (7 日間) 後まで、血液、尿及び糞便を定期的に採取した後、組織を残留分析に供した。残りの 8 頭は、最終投与 0 及び 72 時間後にそれぞれ雌雄各 2 頭を残留分析に供した。

血漿中濃度は、投与開始後約 144 時間で定常状態に達し、最終投与後、急速に低下した。排泄の主要経路は糞便で、投与量の平均 74% が最終投与 1 日後までに排泄され、最終投与 7 日後では 80% が排泄された。一方、尿への排泄は非常に少なく、最終投与 7 日後で投与量の 0.6% であった。未変化体が、糞便及び尿で検出された唯一の化合物であった。

TRR 濃度は肝臓で最高値を示し (最終投与後 0、72 及び 168 時間で、それぞれ 3.6、1.1 及び 0.4 $\mu\text{g/kg}$)、筋肉では低かった (0.05 $\mu\text{g/kg}$ 未満)。総残留濃度は時間経過とともに徐々に低下した。最終投与 0 及び 72 時間後の肝臓中に、未変化体とは別の 3 種類の成分が 0.1 $\mu\text{g eq/g}$ 以上の濃度で検出されたが、いずれも TRR の 10% 未満であった。さらに、多くの微量成分 (0.1 $\mu\text{g eq/g}$ 未満) が認められたが、これらは最終投与 72 時間後では検出されなかった。LC/MS 分析により、これらの代謝物の同定が行われ、ジヒドロキシラサロシド及びヒドロキシラサロシドが同定された。その他の代謝物については、同定されなかった。腎臓及び脂肪では、未変化体が主要残留物質であった。筋肉では、残留濃度が低く、解析されなかった。(参照 7)

(6) 代謝試験 (鶏)

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与 (125 mg/kg 体重/日、カプセル、2 回/日) し、代謝試験が実施された。

排泄物及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中の放射活性はメタノール及び水/メタノールで抽出可能で、ラサロシドは抽出条件下で安定であった。抽出物を用いて

HPLC 解析が実施された。排泄物中のラサロシド及び代謝物の TAR 及び TRR に対する割合を表 7 に示した。

投与開始 24 及び 168 時間（最終投与 16 時間）後の排泄物の解析では、ラサロシド A の後に溶出された 3 種類の成分がラサロシド類縁物質と考えられ、雌雄ともにラサロシド A が主要成分であり、TAR の 9.6~10.6%（TRR の 74.3~82.8%）であった。5~9 種類の放射活性成分が検出され、ラサロシド A の後に溶出された 3 種類の成分が類縁物質と考えられ、168 時間後では TAR の 0.10~0.53%（TRR の 0.8~4.1%）であった。投与開始 168 時間（最終投与 16 時間）後の組織の解析においても、ラサロシド A が雌雄ともに全ての組織で主要残留物質であり、組織から最大 7 種類の放射活性成分が検出され、そのうちの最大 2 種類がラサロシドの類縁物質と考えられた。未同定成分（最大 5 種類）は、168 時間後で TAR の 0.04~0.56%（TRR の 0.3~4.4%）であった。代謝プロフィールは、全ての組織及び雌雄でほぼ同様であり、排泄物においても同様であった。

LC/MS 解析では、ラサロシド A が雄の肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪において残留マーカーであることが確認された。また、代謝プロフィールとの関連性を踏まえて、ラサロシド A が雌雄の全組織で残留マーカーとなることが示された。また、HPLC では、いずれのラサロシド類縁物質もラサロシド A と同時に溶出されなかったことから、ラサロシド A が選択的に測定されたことが示された。（参照 2、18）

表 7 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の排泄物中のラサロシド A 及び代謝物の TAR 及び TRR に対する割合 (%)

解析対象物質	投与開始後時間（時間）			
	24		168 ^a	
	%TAR	%TRR	%TAR	%TRR
ラサロシド A	10.6、10.0 ^b	81.0、82.8 ^b	9.6、10.5 ^b	74.3、76.9 ^b
ラサロシド類縁物質	0.15~0.31	1.2~2.4	0.10~0.53	0.8~4.1
未同定物質	0.08~0.32	0.7~2.6	0.04~0.56	0.3~4.4

a: 最終投与 16 時間後 b: 雄、雌の順に記載

(7) 代謝試験（マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚）

マウス、ラット、イヌ、鶏、七面鳥及び豚を用いて、 ^{14}C 標識ラサロシド Na を投与（投与量不明）し、糞便及び肝臓を採取して、代謝プロフィールを比較した。採取したサンプルは、凍結乾燥後、メタノール、続いてヘキサン又はクロロホルムで抽出し、LSC、TLC 及び HPLC により分析された。

全ての動物種の代謝物の構成は同様であったが、それぞれの量は異なっていた。これらの動物種の糞便では、総放射活性の 67.8~82.1% がメタノール抽出画分にみられた。全ての動物種の糞便及び肝臓における主要成分は、未変化体のラサロシドであった。糞便中の総放射活性に対する未変化体の割合は、ラット、イヌ及び豚の間（それぞれ 43.7、32.2 及び 33.2%）並びに鶏及び七面鳥の間（それぞれ 12.0 及び 10.0%）で類似性がみ

られたが、肝臓中では、それぞれ3.8~31.9%の範囲であり、動物種により異なっていた(表8)。(参照2、22)

表8 各動物種における糞便及び肝臓中の総放射活性に対するラサロシドの割合 (%)

動物種	糞便	肝臓
マウス	22.1	28.1
ラット	43.7	31.9
イヌ	32.2	18.1
鶏	12.0	11.4
七面鳥	10.0	3.8
豚	33.2	6.2

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛(2~3か月齢、6頭/時点)にラサロシドを28日間混餌投与(1.05 mg/kg 体重/日)し、最終投与12、24、72、120及び168時間後のラサロシドAの組織中残留をLC/MS/MSで分析した。結果を表9に示した。

肝臓では、ラサロシドAが最終投与120時間後(17.90±7.80 µg/kg)まで検出された。

腎臓、筋肉及び脂肪では、最終投与72時間後には検出されなくなった。(参照7)

表9 牛におけるラサロシド28日間混餌投与後の組織中ラサロシドA濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	12	24	72	120
肝臓	1,165.06±300.55	943.22±373.38	101.39±51.09	17.90±7.80
腎臓	22.20±6.27	26.48±15.98	<LOQ	<LOQ
筋肉	12.58±9.98	13.68±6.80	<LOQ	<LOD
脂肪	21.73±7.91	20.14±14.25	<LOQ	<LOD

<LOQ: 定量限界 (全組織5 µg/kg) 未満

<LOD: 検出限界 (肝臓0.13、腎臓及び筋肉0.14、脂肪2.81 µg/kg) 未満

総放射性残留物と代謝プロフィールの結果から、ラサロシドAが残留マーカーとして用いられた。最終投与後0日の残留マーカー濃度と総残留濃度から総残留に対する残留マーカーの比率が算出され、肝臓、腎臓及び脂肪でそれぞれ13.1(0.489/4.047)、33.1(0.018/0.056)及び25.3%(0.027/0.107)であった。筋肉では、残留濃度が低かったことから1とされた。(参照7)

(2) 残留試験 (牛) ②

子牛(性別、頭数等不明)にラサロシドNaを105日間混餌投与(33及び99 ppm(カ

価) し、投与開始 35 及び 71 日後並びに最終投与 0、1、3 及び 5 日後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04 μg (力価)/g、血清 0.02~0.08 μg (力価)/mL)。

33 ppm 投与群では、全ての時点の全ての組織で、検出限界未満であった。99 ppm 投与群では、投与開始 35 及び 71 日後並びに最終投与 0 日後の肝臓でそれぞれ 0.11~0.14、0.02~0.04 及び 0.02 μg (力価)/g、投与開始 71 日後の小腸で 0.03 μg (力価)/g の残留がみられた。その他の組織では、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

子牛にラサロシド Na を 105 日間混餌投与 (33 及び 99 ppm(力価)) し、最終投与 0、6、24 及び 48 時間後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04 μg (力価)/g、血清 0.02~0.08 μg (力価)/mL)。

33 ppm 投与群の最終投与 0 時間後の肝臓 (0.06~0.07 μg (力価)/g) 並びに 99 ppm 投与群の最終投与 0 及び 6 時間後の肝臓 (それぞれ 0.20 及び 0.11~0.13 μg (力価)/g) で残留がみられた。その他の組織では、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

子牛 (性別、頭数等不明) にラサロシド Na を 300 日間混餌投与 (33 及び 66 ppm(力価)) し、最終投与 0、1、及び 3 日後の組織 (血清、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中の残留をバイオオートグラフィーで分析した (検出限界: 組織 0.02~0.04 μg (力価)/g、血清 0.02~0.08 μg (力価)/mL)。

全ての組織において、いずれの時点においても検出限界未満であった。(参照 3)

(3) 残留試験 (乳汁)

牛 (乳用種) にラサロシド Na を 8 日間混餌投与 (545 mg/頭/日) し、HPLC/FLD を用いて乳汁中の残留分析が実施された。投与中及び投与後のいずれにおいても残留は認められなかった。(参照 3)

(4) 残留試験 (鶏) ①

鶏 (肉用種、雌雄各 3 羽/群) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与 (125 mg/kg 体重/日、カプセル、2 回/日) し、薬物動態試験 ([II. 1. (3)]参照) 及び代謝試験 ([II. 1. (6)]参照) と併せて残留試験が実施された。組織中の総放射活性濃度及びラサロシド A 濃度を LSC 及び HPLC/LSC 又は HPLC/FLD を用いて測定した。結果を表 10~表 12 に示した。

測定期間中の組織中最高濃度は、最終投与 16 時間後の肝臓の 1.22 $\mu\text{g eq/g}$ であった。腎臓及び皮膚/脂肪における最高値も最終投与 16 時間後にみられ、それぞれ 0.40 及び 0.43 $\mu\text{g eq/g}$ で比較的高い値であった。筋肉では 0.08 $\mu\text{g eq/g}$ であった。残留放射活性の組織分布のパターンは、調べた全ての時点で同様で、濃度は時間とともに低下し、最終投与 184 時間後 (休薬 7 日) には全ての組織で最小 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 0.14、0.02、<0.005 及び 0.02 $\mu\text{g eq/g}$) となった (表 10)。

最終投与 16 時間後の各組織中のラサロシド A の濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 0.235、0.122、0.041 及び 0.208 $\mu\text{g eq/g}$ であった。最終投与 40、88 及び 136 時間後では、それぞれ肝臓で 73.9、49.7 及び 37.4、腎臓で 24.5、21.6 及び 29.4、皮膚/脂肪で 32.7、22.9 及び 23.0 ng/g であり、筋肉ではこれらの全時点で定量限界 (19.7 ng/g) 未満であった。最終投与 184 時間後 (休薬 7 日) には、これらの全ての組織で定量限界 (19.7 ng/g) 未満となった (表 11)。

最終投与 16、40、88 及び 136 時間後の肝臓の TRR に対するラサロシド A の比率は、それぞれ 22.4、8.6、9.5 及び 13.2% であった。腎臓及び皮膚/脂肪における比率は、両者ともに調べた全時点で肝臓より大きかった (腎臓: それぞれ 40.6、14.2、27.0 及び 85.8%、皮膚/脂肪: それぞれ 51.8、28.3、33.9 及び 38.8%)。最終投与 16 時間後 (休薬 0 日) の筋肉では、55.2% であった (表 12)。 (参照 2、18)

表 10 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の組織中総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当、 $\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	16	40	88	136	184
肝臓	1.22 \pm 0.47	0.84 \pm 0.18	0.56 \pm 0.16	0.33 \pm 0.12	0.14 \pm 0.06
腎臓	0.40 \pm 0.19	0.17 \pm 0.05	0.10 \pm 0.02	0.07 \pm 0.03	0.02 \pm 0.01
筋肉	0.08 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	<0.005 (0.002 \pm 0.001) ^a
皮膚/脂肪	0.43 \pm 0.36	0.11 \pm 0.03	0.07 \pm 0.02	0.06 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01

定量限界: 0.005 $\mu\text{g eq/g}$

a: 参考値 (30 dpm 未満のデータを含む。)

表 11 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 7 日間経口投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng eq/g 又は ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	16 ^a	40 ^b	88 ^b	136 ^b	184 ^b
肝臓	234	73.9	49.7	<37.4	<LOQ
腎臓	122	<24.5	<21.6	<29.4	<LOQ
筋肉	41	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮膚/脂肪	208	<32.7	<22.9	<23.0	<LOQ

a: HPLC/LSC 測定 (定量限界: 肝臓・腎臓・筋肉 1.156 ng eq/g 、皮膚/脂肪 3.5 ng eq/g)

b: HPLC/FLD 測定 (定量限界: 19.7 ng/g)

<LOQ: 定量限界未満

表 12 ¹⁴C 標識ラサロシド Na を 7 日間経口投与した鶏の組織中 TRR に対するラサロシド A の比率 (%)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	16 ^a	40 ^b	88 ^b	136 ^b
肝臓	22.4	8.6	9.5	13.2
腎臓	40.6	14.2	27.0	85.8
筋肉	55.2	—	—	—
皮膚/脂肪	51.8	28.3	33.9	38.8

a: HPLC/LSC 測定 b: HPLC/FLD 測定 —: ラサロシド A 濃度定量限界 (19.7 ng/g) 未満

(5) 残留試験 (鶏) ②

鶏 (肉用種、3 日齢、30 羽) に非標識ラサロシドを 34 日間混餌投与 (125 ppm) した後、¹⁴C 標識ラサロシド Na を 21 日間混餌投与 (132 ppm、8.3~10.5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 0、1、2、3、4 及び 5 日後に組織を採取 (各時点 3~5 羽) し残留濃度 (ラサロシド Na 相当) を測定した。血中濃度は、投与開始後から最終投与 5 日後まで測定した。結果を表 13 及び 14 に示した。

最終投与後 0 日の血中放射活性濃度は、4.35 µg eq/mL であった。この時点で、各組織における総放射活性最高濃度がみられ、肝臓で最も高く (11.93 µg eq/g)、次いで腎臓であった (2.48 µg eq/g)。最終投与 3~5 日後の腎臓、筋肉、皮膚及び脂肪では、総放射活性濃度が 0.20 µg eq/g を下回ったが、肝臓では 1.59~1.15 µg eq/g であった。(参照 2、23)

表 13 ¹⁴C 標識ラサロシド Na を 21 日間混餌投与した鶏の血中総放射活性濃度 (µg eq/mL)

投与開始後日数	血中濃度 ^a	最終投与後日数	血中濃度 ^a
1	2.83	0	4.35
2	3.67	1	0.27
3	4.19	2	0.14
4	6.14	3	0.12
5	5.22	4	0.10
7	4.46	5	0.07
14	4.46	—	—
21	4.35	—	—

a: ラサロシド Na 相当 (検出限界: 0.013 µg eq/mL)

表 14 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 21 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後日数					
	0	1	2	3	4	5
肝臓	11.93	2.63	1.72	1.59	1.37	1.15
腎臓	2.48	0.36	0.23	0.17	0.19	0.13
筋肉 (胸)	0.61	0.06	0.03	0.03	0.03	0.02
筋肉 (脚/翼)	0.72	0.08	0.04	0.03	0.03	0.02
皮膚/脂肪	1.59	0.22	0.13	0.11	0.09	0.07
脂肪 (筋胃部分)	0.86	0.14	0.06	0.06	0.05	0.04

検出限界 ($\mu\text{g eq/g}$) : 肝臓 0.0037、腎臓 0.0031、筋肉 (胸、脚/翼) 0.0018、皮膚/脂肪 0.0054、脂肪 (筋胃部分) 0.0023

(6) 残留試験 (鶏) ③

鶏 (肉用種、雌、投与群 12 羽、対照群 4 羽) に非標識ラサロシドを 16 日間混餌投与 (75 ppm) した後、 ^{14}C 標識ラサロシド⁵を 3 日間混餌投与 (75 ppm、5 mg/カプセル/羽/日) し、残留試験が実施された。組織中の残留分析結果を表 15 に示した。

組織中最高濃度 (ラサロシド相当) は、いずれの組織においても最終投与 2 時間後にみられ、最高値は肝臓の 10.28 $\mu\text{g eq/g}$ であった。最終投与 48 時間後の組織中濃度は、肝臓 (0.4 $\mu\text{g eq/g}$) を除きいずれも 0.1 $\mu\text{g eq/g}$ 未満であった。本資料では、この結果は、過去に実施された非標識ラサロシドを用いた残留試験におけるバイオオートグラフィー (感度: 0.05 $\mu\text{g/g}$) の結果 (最終投与 48 時間後では、肝臓を含む全ての組織でラサロシド及びその他の抗菌活性物質は検出されなかった。) と合致するとされた。

肝臓中濃度は、最終投与 120 時間後に 0.19 $\mu\text{g eq/g}$ に低下し、エタノール不溶性の肝臓画分から 0.15 $\mu\text{g eq/g}$ が検出された。ラジオクロマトスキャンによる解析から、これらの残留放射活性は生体構成物質に取り込まれたものと考えられた。(参照 2、17)

表 15 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド 3 日間混餌投与後の組織中総放射活性濃度 (ラサロシド相当、 $\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後時間 (時間)					
	2	24	48	72	96	120
肝臓	10.28	0.992	0.397	0.235	0.200	0.188
腎臓	3.042	0.130	0.056	0.041	0.030	0.007 ^a
筋肉	0.760	0.169	0.011	0.003 ^a	0.002 ^a	0.002 ^a
皮膚	1.503	0.090	0.024	0.013	0.007 ^a	0.010 ^a
脂肪	1.354	0.169	0.060	0.023	0.019	0.012 ^a

a : 検出限界 (肝臓 0.013、腎臓 0.015、筋肉 0.008、皮膚 0.012、脂肪 0.014 $\mu\text{g eq/g}$) 未満

⁵ ^{14}C 標識酪酸基質を用いる発酵法で調製

(7) 残留試験 (鶏) ④

鶏 (肉用種、1 日齢、雌雄各 12 羽/時点) にラサロシド Na を 8 週間混餌投与 (75 ppm) し、バイオオートグラフィー (定量限界 50 ng/g、検出限界 20 ng/g) により組織中残留濃度が測定された。結果を表 16 に示した。

肝臓、腎臓及び筋肉では、最終投与 24 時間後に検出限界未満となり、皮膚/脂肪では最終投与 48 時間後に検出限界未満となった。(参照 2、24)

表 16 鶏におけるラサロシド Na 8 週間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)			
	0	24	48	72
肝臓	110	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	120	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	20 ^a	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚/脂肪	360	23 ^a	<LOD	<LOD

a: 定量限界 (50 ng/g) 未満 <LOD: 検出限界 (20 ng/g) 未満

(8) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ①

鶏 (肉用種、1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 42 日間混餌投与 (125 ppm) し、LC/MS/MS (定量限界 1 ng/g) により筋肉及び皮膚/脂肪中のラサロシド A 濃度が測定された。結果を表 17 に示した。

筋肉及び皮膚/脂肪の両組織ともに最終投与後 3~24 時間の間でラサロシド A 濃度が急速に低下した。その後、残留消失速度が低下し、両組織ともに最終投与 240 時間後においても残留がみられた。(参照 2、25)

表 17 鶏におけるラサロシド Na 42 日間混餌投与後の筋肉及び皮膚/脂肪中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)						
	3	24	48	72	120	168	240
筋肉	262	11.4	10.3	6.55	8.55	9.04	5.99
皮膚/脂肪	1,014	56.0	57.5	51.9	26.2	33.3	37.4

(9) 残留試験 (鶏、マーカ-残留) ②

鶏 (肉用種、1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 42 日間混餌投与 (125 ppm) し、HPLC/FLD により肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のラサロシド A 濃度を測定した。結果を表 18 に示した。

肝臓中濃度は、最終投与 168 時間後まで定量限界以上の濃度で検出された。筋肉中濃度は最終投与 24 時間後に定量限界未満となり、腎臓及び皮膚/脂肪中の濃度は最終投与 120 時間後に定量限界未満となった。(参照 2、26)

表 18 鶏におけるラサロシド Na 42 日間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	0	24	72	120	168
肝臓	1,301	57	76	<25	<31
腎臓	734	<25	<28	<LOQ	<LOQ
筋肉	201	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮膚/脂肪	446	<22	<21	<LOQ	<LOQ

<LOQ: 定量限界 (20 ng/g) 未満

(10) 残留試験 (鶏卵) ①

鶏 (卵用種、卵白/卵黄解析群: 12羽、全卵解析群: 12羽) に ^{14}C 標識ラサロシド Na を 12 日間経口投与 (125 ppm(1 日平均摂餌量から算出された食餌中濃度)、ゼラチンカプセル、3 回/日) し、卵中の残留試験が実施された。初回投与前、投与開始後 12 日間及び最終投与後 14 日間の毎日、卵を採取し、全卵解析群については、さらに最終投与 17 及び 21 日後に採取した。結果を表 19 に示した。

全卵中の総放射活性濃度 (ラサロシド Na 相当) の最高値は、投与開始 11 日後にみられ、 $12.5 \mu\text{g eq/g}$ (個体別の範囲: $9.10 \sim 15.8 \mu\text{g eq/g}$) であった。全卵中濃度は投与開始 7 日後から定常状態 ($11 \sim 12 \mu\text{g eq/g}$) に達し、投与終了後から徐々に低下し最終投与 10 及び 21 日後では、それぞれ 0.207 及び $0.008 \mu\text{g eq/g}$ となった。

卵白及び卵黄中の最高濃度は、それぞれ 0.291 (投与開始 9 日後、個体別の範囲: $0.087 \sim 0.644$) 及び 33.5 (投与開始 12 日後、個体別の範囲: $21.2 \sim 38.9$) $\mu\text{g eq/g}$ で、大部分の残留が卵黄に認められた。卵黄中濃度は、最終投与 14 日後に $0.145 \mu\text{g eq/g}$ に低下した。

HPLC/LSC では、全卵中の主要残留成分は、ラサロシド Na 標準品のピークに相当し、この画分のピーク面積の割合は、最終投与 2 及び 8 日後でそれぞれ 59.5 及び 64.4% であった。

LC/MS/MS では、ラサロシド A 以外に 3 種類の代謝物が確認され、未同定の 1 種類を除き水酸化及び酸化による代謝物であった。

最終投与 0、8、9 及び 10 日後の全卵中ラサロシド A 濃度は、それぞれ 6.21、0.460、0.128 及び $0.061 \mu\text{g eq/kg}$ で、TRR 濃度に対する比率は、それぞれ 49.8、48.3、35.7 及び 26.2% であった。(参照 2、27)

表 19 鶏における ^{14}C 標識ラサロシド Na 12 日間経口投与後の全卵中総放射活性濃度及びラサロシド A 濃度並びに総放射活性に対するラサロシド A の比率

投与開始後日数 ^a	総放射活性濃度 ^b ($\mu\text{g eq/g}$)	ラサロシド A ^c ($\mu\text{g/g}$)	比率 ^d (%)
2	0.765	—	—
7	11.1	—	—
8	10.9	—	—
9	11.8	—	—
10	11.7	—	—
11 (0)	12.5	6.21	49.8
13 (2)	11.7	—	—
19 (8)	0.912	0.460	48.3
20 (9)	0.383	0.128	35.7
21 (10)	0.207	0.061	26.2
28 (17)	0.019	—	—
32 (21)	0.008	—	—

a: () 内数値は最終投与後日数 b, c, d: それぞれ 8~12、8~10 及び 8~10 羽の平均値

—: 未測定

(11) 残留試験 (鶏卵) ②

鶏 (卵用種、18 羽/群) にラサロシド Na を 14 日間混餌投与 (125 ppm 混餌飼料の 2.5、5 及び 10%) し、投与開始から最終投与 17 日後まで毎日卵を採取した。全卵は各時点 10 個、残りは卵白と卵黄に分け、LC/MS/MS により全卵、卵白及び卵黄中のラサロシド A 濃度を測定した (定量限界: 2 ng/g)。卵白及び卵黄中濃度は、10% 投与群の投与開始 5~13 日後までのサンプルについて測定した。

全卵中濃度は、2.5 及び 5% 投与群で投与開始 7 日後に、10% 投与群では投与開始 9 日後に定常状態に達し (但し、5 及び 10% 投与群では明確な定常状態には達していない)、それぞれ約 300、600 及び 1,200 ng/g であった。その後、2.5% 投与群では最終投与 13 日後に、5 及び 10% 投与群では最終投与 17 日後に定量限界未満となった。

残留濃度は、卵黄で最も高く、次いで全卵であり、卵白では低かった。卵黄中濃度は、全卵及び卵白中濃度のそれぞれ約 3 及び 200 倍であった。(参照 2、28)

(12) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (T9 系、1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 112 日間混餌投与 (130 ppm) し、組織中のラサロシド A 濃度を HPLC 及び LC/MS/MS により測定した。結果を表 20 に示した。

最終投与後 0 時間では、肝臓及び皮膚/脂肪中で濃度が最も高く、次いで腎臓であった。筋肉中の濃度が最も低かった。最終投与 72 時間後では、いずれの組織においても定量限界未満となった。(参照 2、29)

表 20 七面鳥におけるラサロシド Na 112 日間混餌投与後の組織中ラサロシド A 濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	0	72	120	168	240
肝臓	155	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	108	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉	25.3 ^a	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚/脂肪	159	<LOQ	<LOQ ^b	<LOQ	<LOQ

<LOD: 検出限界 (肝臓 4.68、腎臓 0.450、筋肉 0.811 及び 皮膚/脂肪 6.14 ng/g) 未満

<LOQ: 定量限界 (肝臓 50、腎臓 25、筋肉 10 及び 皮膚/脂肪 50 ng/g) 未満

a: <LOQ (1例); 15.0~52.2 (5例) ng/g

b: <LOQ (4例)、106 (1例) 及び 59 (1例) ng/g

(13) 残留試験 (きじ)

きじ (1 日齢、雌雄各 3 羽/時点) にラサロシド Na を 12 週間混餌投与 (132 ppm) し、最終投与 24、120 及び 168 時間後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中のラサロシド A 濃度を HPLC/FLD により測定した。

最終投与 24 時間後の濃度は、いずれの組織においても 6 例中 5 例で定量限界未満であり (定量限界: 肝臓、腎臓、筋肉及び 皮膚/脂肪でそれぞれ、100、50、20 及び 100 ng/g)、最終投与 120 時間後では、全ての組織の全例で定量限界未満であった。最終投与 168 時間後では、皮膚/脂肪の 1 例で定量限界を上回った (413 ng/g) が、異常値と考えられた。(参照 2、30)

(14) 残留試験 (うずら)

うずら (ひな、雌雄各 1 羽/時点) にラサロシド Na を 27 日間混餌投与 (ラサロシドとして 90 ppm) し、最終投与 0、3、6 及び 9 日後の筋肉及び皮膚中のラサロシド濃度を HPLC により測定した。結果を表 21 に示した。

最終投与後 0 日の皮膚で最高値がみられ、298 ng/g であった。筋肉では 39.5 ng/g であった。最終投与 3 日後の筋肉では、定量限界 (20 ng/g) 未満となった。皮膚中濃度は、筋肉中濃度の約 10 倍であった。(参照 2、31)

表 21 うずらにおけるラサロシド Na 27 日間混餌投与後の筋肉及び皮膚中ラサロシド濃度 (ng/g)

組織	最終投与後日数			
	0	3	6	9
筋肉	39.5	8.5 ^a	3.7 ^a	4.7 ^a
皮膚	298.3	55.0	30.8	33.7

a: 定量限界 (20 ng/g) 未満

(15) 残留マーカ-について

ラサロシド A が鶏の組織中残留マーカ-として確立された。総残留に対する残留マーカ-の割合は、最終投与後 0 時間の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ、22、41、55 及び 52%であった。ラサロシド A は、きじ及びうずらの組織においても確認された。(参照 4)

ラサロシド A は、鶏卵における残留マーカ-として同定され、最終投与 9 日後の卵中総残留の 37.5%を占めた。(参照 5、6)

牛の組織についても、総放射性残留物と代謝プロフィールの結果から、ラサロシド A が残留マーカ-として用いられた。総残留に対する残留マーカ-の比率は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 13.1、33.1、100 及び 25.3%であった。(参照 7)

3. 遺伝毒性試験

ラサロシド Na の *in vitro* 遺伝毒性に関する試験結果を表 22 に示した。(参照 2、4、32、33、34、35、36)

EMEA では、ラサロシド Na は変異原性物質ではないと結論されている。(参照 4)

表 22 ラサロシドの遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> H17, M45	ラサロシド Na 1, 10, 100 µg/disk	陰性
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2, WP2 <i>uvrA</i>	ラサロシド Na 100, 200, 500, 1,000, 2,000 µg/plate ^a (±S9) ^b	陰性
遺伝子突然変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7 (<i>trp 5</i> , <i>ilv 1-92</i> , <i>ade 2</i> 座位)	ラサロシド Na 0.05, 0.2, 0.5, 2.0, 5.0 mg/mL (±S9)	陰性
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 (<i>HGPRT</i> 遺伝子座)	ラサロシド Na 1, 5, 10, 15, 20 µg/mL (-S9) ^c 1, 10, 20, 40, 60 µg/mL (+S9) ^d	陰性
不定期 DNA 合成 試験	ラット肝初代培養細胞 (雄)	ラサロシド Na 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 12.5 µg/mL (試験 1) ^e 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 µg/mL (試験 2) ^f	陰性
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	ラサロシド Na 2, 4, 5, 6, 7, 8 µg/mL (-S9) ^g 2, 4, 6, 8, 10 µg/mL (+S9) ^h いずれも 2 時間処理	陰性

a : ≥500 µg/plate で細菌の生育阻害がみられた。

b : WP2 株: -S9 のみ。

c : ≥15 µg/mL で細胞毒性がみられた。

d : ≥40 µg/mL で細胞毒性がみられた。

e : ≥5.0 µg/mL では細胞毒性のため評価不能又は生細胞なし。≤2.5 µg/mL で評価された。

f : ≥4.0 µg/mL では細胞毒性のため生細胞なし。≤3.0 µg/mL で評価された。

g : ≥6 µg/mL では細胞毒性のため評価できなかった。

h : 10 µg/mL では細胞毒性のため評価できなかった。

in vivo 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイント

トを利用した複数の *in vitro* 遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ラサロシド Na は、DNA と直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。

4. 急性毒性試験

各種動物におけるラサロシド Na の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。(参照 2、4、37、54)

表 23 ラサロシド Na の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD ₅₀ ±S.E. (mg/kg 体重)	臨床所見
マウス	経口	146±8	—
	腹腔内	68±4	振戦
	皮下	140±14	—
ラット	経口	122±7	チアノーゼ、呼吸抑制
	腹腔内	26.5±3.5	チアノーゼ、運動量低下、呼吸抑制
幼若ラット	経口	33±2	—
ウサギ	経口	40±6.7	—
	経皮	1,400	運動量低下、うずくまり、流涙
鶏	経口	59, 84	活動性低下、衰弱、脱水症状
	経口	84, 112	体重減少

—: 所見なし

馬及び若齢子牛 (7 日齢まで) では、ラサロシドの強い毒性が認められた。

馬における経口 LD₅₀ は 21.5 mg/kg 体重であった。臨床症状として沈うつ (depression)、運動失調 (ataxia)、不全麻痺 (paresis)、麻痺 (paralysis)、食欲低下 (anorexia) 及び横臥 (recumbency) がみられた。心筋への影響は大きかった。

若齢子牛 (7 日齢まで) では、5~8 mg/kg 体重の単回又は複数回投与 (投与経路不明) で致死がみられた。(参照 4)

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 8 匹/群) を用いたラサロシド Na の 13 週間混餌投与 (0、2、5 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に、いずれの投与群においても死亡例はみられなかった。

一般状態では、投与に起因する影響はみられなかった。

20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、明らかな体重の低下がみられ、13 週間後の平均体重は対照群の 62.3% であった。5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、体重の軽度低下がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、赤血球の大きさ及び形態に軽度の変化がみられ、多染性及び有棘赤血球並びに標的赤血球がみられた。これらの変化は、雄よりも雌で大きかった。全投与群の雌で、低張生理食塩水中における赤血球の溶血性が低下し、赤血球膜の安定性の上昇がみられた。本試験とは別の無処理群ラットに静脈内単回投与（5 mg/kg 体重）した場合においても、投与4時間後の赤血球で、雌雄ともに同様の低張液抵抗性がみられたことから、機序は不明であるものの、これらの変化は有害作用によるものではないと考えられている。

血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与開始13週間後にALP、ALT及びASTの上昇がみられた。

尿検査では、対照群と投与群の間で差はみられなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日投与群の雌（1例）で、子宮肥大がみられた。

臓器重量では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌の多くの臓器で絶対重量の減少（肺、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、副腎及び下垂体）及び相対重量の増加（心臓、肝臓、腎臓、脾臓、脳、甲状腺及び副腎）が認められた。同投与群の雄の臓器重量は、対照群と同様であった。5 mg/kg 体重/日投与群の雌では、肝臓の相対重量で僅かに増加がみられたが、絶対重量は対照群と同様であった。これらの変化は、いずれも摂餌量の減少による体重増加抑制と関連していた。

病理組織学的検査では、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の肝臓及び腎臓でヘモジデリン沈着の増加がみられ、心筋細胞に空胞がみられた。これらの変化の発生頻度は、雄に比較して雌で高かった（肝臓、腎臓及び心筋でそれぞれ、雌：8、8及び7例、雄：4、2及び3例）。さらに、同投与群の雌では、下垂体前葉（6例）及び骨格筋（5例）の細胞に空胞がみられた。5 mg/kg 体重/日投与群の雌（1例）の肝臓では、ヘモジデリン沈着の僅かな増加が認められた。（参照2、38）

本試験における無毒性量（NOAEL）は2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット、離乳児、混餌投与）

離乳ラット（SD系、雌雄各40匹/群）を用いたラサロシドNaの13週間混餌投与（0、1、2、3又は10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、神経系学的検査（歩行、体位、筋緊張状態、四肢の可動及び反射）、眼検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、雌では統計的に有意な摂餌量の減少がみられた。

血液学的検査では、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でHt低下及び好中球増加症（neutrophilic leukocytosis）がみられ、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌ではHbの低下がみられた。雄では、3 mg/kg 体重/日以上投与群でHt及びHbの低下がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群で好中球増加症がみられた。また、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で少数の標的赤血球がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の数例では、低張生理食塩水中における赤血球の溶血性の低下が認められた。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌でALP及びASTの上昇がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、血清電解質の変化（K及びCaの上昇、Clの

低下) が認められた。

剖検では、投与による影響はみられなかった。

臓器重量では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で心臓の絶対及び相対重量の低下、10 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肺の絶対及び相対重量の低下並びに10 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。

病理組織学的検査では、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で腎臓及び肝臓にヘモジデリン沈着の増加がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓にヘモジデリン沈着の増加がみられた。10 mg/kg 体重/日投与群の雌では心筋細胞に空胞が認められた。(参照 2、39)

2 mg/kg 体重/日投与群の雌で血液学的影響 (Ht 低下及び好中球増加症) がみられたことから、本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、投与した親動物由来の離乳児、混餌投与)

ラット (SD 系) に、ラサロシド Na を交配前 3 週間及び交配期間中 (2 週間まで) に混餌投与 (0、1、2、3 又は 10 mg/kg 体重/日) し、母動物には引き続き妊娠及び授乳期間 (約 6 週間) を通じて混餌投与した。産児 (雌雄各 60 匹/群) を用いて離乳後直ちに混餌投与 (親動物と同用量) による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、眼検査及び尿検査では、投与による影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の離乳児で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。

血液学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で Hb 及び Ht の低下、赤血球の形態変化、白血球及びリンパ球の増加並びに溶血性上昇がみられた。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群で ALP 及び AST の上昇がみられた。

剖検では、投与による影響はみられなかった。

臓器重量では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓及び脾臓の相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓にヘモジデリン沈着の増加 (雄 1/20 例、雌 5/20 例) がみられ、10 mg/kg 体重/日投与群では主に雌で肝臓及び腎臓にヘモジデリン沈着の増加がみられ、心筋細胞には空胞が認められた。(参照 2、40)

3 mg/kg 体重/日投与群で肝臓組織への影響 (ヘモジデリン沈着の増加) がみられたことから、本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたラサロシド Na の 13 週間強制経口投与 (0、2、5 又は 10 mg/kg 体重/日、カプセル) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、10 mg/kg 体重/日投与群の 4 例に一過性の神経学的変化 (後肢の筋肉衰弱 (muscular weakness) 及び振戦、歩行異常 (awkward gait)) がみられた。1 例では、食欲減退、体重低下並びに ALP、ALT 及び AST の上昇を伴い、種々のパターンの症状が 10 日間継続した。これらの変化は回復し、試験終了時点では神経学的所見は認められなかった。

体重、眼検査、心電図検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中 Cl の低下がみられた。

剖検及び臓器重量では、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、肝細胞の空胞化が対照群を含む雌の全ての群でみられ (10 mg/kg 体重/日投与群: 3 例、他の群: 各 1 例)、高用量群でより強く認められたが、細胞変性あるいは炎症性変化に関連する所見はなかった。(参照 2、41)

5 mg/kg 体重/日投与群で血液生化学的影響 (血清中 Cl の低下) がみられたことから、本試験における NOAEL は 2 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 10 匹/群) を用いたラサロシド Na の 2 年間混餌投与 (0、10、35、180 ppm (0、0.25、1 又は 5 mg/kg 体重/日)) による慢性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態の観察及び神経学的検査では、180 ppm 投与群の 5 例で四肢の間欠性麻痺が認められた (投与開始 21 週間後の 1 日) が、24 時間以内に正常に回復し再発はみられなかった。10 ppm 投与群の雌 1 例では、中等度の振戦が 2 回 (投与開始 54 週間後の 1 日及び 100 週間後) みられたが、それ以外にはみられなかった。

体重測定では、投与による影響は認められなかった。

摂餌量では、180 ppm 投与群の雄で投与開始から 3 か月までの間に僅かな減少が認められた。

眼検査では、180 ppm 投与群で網膜障害が認められたが (投与開始 3 及び 4 か月後)、その後の検査では病変が消失し、投与による影響とは考えられなかった。

心電図検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、180 ppm 投与群の雌雄で投与開始 6 か月後から試験終了時まで ALP の上昇が認められた。

臓器重量では、雌雄ともに対照群に比べて差がみられる臓器があり、投与による関連性が示唆されたが (雄: 前立腺の絶対及び相対重量の低下 (35 ppm 以上投与群)、並びに精巣の絶対及び相対重量の増加 (180 ppm 投与群)、雌: 脾臓及び甲状腺の絶対及び相対重量の増加 (全投与群))、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による異常は認められず、上記の臓器重量の変化と関連する形態学的な変化は認められなかった。(参照 2、42)

180 ppm 投与群で摂餌量の減少及び血液生化学的影響 (ALP 上昇) がみられたことから、本試験における NOAEL は 35 ppm (1 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 2 年間発がん性試験 (マウス、混餌投与)

マウス (CD-1 系、雌雄各 80 匹/群、対照群は 2 群) を用いたラサロシド Na の 2 年間混餌投与 (0、10(20)、35(60)、120 ppm、()内は試験開始後 5 週間までの投与量) に

よる発がん性試験が実施された。

死亡率(約40%)、一般状態、体重、摂餌量、眼検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。

腫瘍発生頻度については、試験期間中に死亡又は安楽死処分した10及び120 ppm投与群の雌でリンパ肉腫の発生頻度の上昇がみられたが(それぞれ9及び10例、対照群では3及び5例)、最終剖検時まで生存した雌及び雄では、リンパ肉腫の発生頻度の上昇はみられなかった。また、試験期間中に死亡又は安楽死処分した35 ppm投与群の雌においても、発生頻度(4例)は対照群と同様であった。従って、10及び120 ppm投与群の雌の死亡例にみられたリンパ肉腫の発生頻度上昇は、投与による影響ではないと考えられ、ラサロシドは発がん性を示さないと考えられた。(参照2、43) 食品安全委員会においても発がん性はみられなかったと判断した。

(3) 130週間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

ラット(F344系、雌雄各40匹/群、対照群は2群)に、ラサロシドNaを交配前1週間、交配期間2週間並びに妊娠及び授乳期間を通じて混餌投与(0、10、35又は120 ppm)し、出産後21日に離乳させ、離乳児(投与群:雌雄各85匹/群、対照群1:雌雄各85匹、対照群2:雌雄各55匹)を選択して、130週間混餌投与(0、10、35又は120 ppm(雄:0、0.5、1.8又は6.2、雌:0、0.6、2.2又は8.1 mg/kg体重/日))による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、130週間の投与試験終了時には低かったが(雄:21.8~43.6%、雌:20.0~32.7%)、104週間後では全ての群で50%以上であった。

一般状態では、35 ppm以上投与群の雌及び120 ppm投与群の雄で神経学的所見(緩慢な握りあるいは正向反射(slow grasping or righting reflexes))の発生数増加(31~49週間後まで)が認められた。

体重、摂餌量、眼検査、尿検査及び血液学的検査では、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、10 ppm以上投与群でBUNの低下(26及び78週間後)がみられたが、104週間後以降では120 ppm投与群の雄を除いて認められなかった。35 ppm以上投与群ではGluの上昇(26週間後)がみられたが、78週間後以降ではみられず、散発的であった。これらの変化の生物学的意味は不明であった。

臓器重量では、35 ppm以上投与群の雌(26及び78週間後)及び雄(130週間後)で、副腎の絶対及び相対重量の増加がみられたが、雄では統計学的に有意な差は認められなかった。その他の臓器(120 ppm以上投与群の雌雄の肝臓(26週間後))においても統計学的に有意な差がみられたが、濃度依存性はみられず投与による影響ではないと考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。腫瘍発生頻度は、全ての群で同様であった。(参照2、44)

35 ppm投与群でGluの上昇及び副腎重量の増加がみられたことから、本試験におけるNOAELは10 ppm(雄:0.5 mg/kg体重/日及び雌:0.6 mg/kg体重/日)と考えられた。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 24 匹/群) を用いたラサロシド Na の混餌投与 (0 (対照群 2 群)、1、2、3 又は 10 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験が実施された。雄には交配前 3 週間及び交配期間中 (2 週間) を通じて投与し、雌には交配前 3 週間から授乳期間 (21 日間) を通じて投与した。

試験期間中には、雌の対照群 1 例が交配前に死亡したが、それ以外に死亡動物は認められなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の雌の体重が、妊娠及び授乳期間を通じて対照群と比較して低値を示したが、摂餌量には差はみられなかった。

妊娠率、妊娠期間、出産児数、着床数、出生児数、死産児数、出生児の性比、出産率 (生存児出産動物数/妊娠動物数 (litters cast alive/pregnancies))、生後 4 日までの児の生存率 (生後 4 日生存児数/出生児数) 及び生後 4 日以降の哺育期間中の児の生存率 (生後 21 日生存児数/生後 4 日生存児数) には、投与による影響はみられなかった。

児動物の体重は、出生時には差はみられなかったが、哺育 4、7 及び 14 日には、10 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して有意な低値を示した。しかし、哺育 21 日には有意な差はなかった。

児動物の外表観察の結果、1 mg/kg 体重/日投与群に腹壁破裂 1 例、3 mg/kg 体重/日投与群の四肢の屈曲異常 1 例並びに 10 mg/kg 体重/日投与群の両側性無眼球症 1 例及び多重障害 1 例が観察された。しかし、これらの異常は単発的で用量依存性はなく、投与による影響とは考えられなかった。(参照 2、45)

本試験において、10 mg/kg 体重/日群で母動物及び児動物の体重増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(2) 三世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、第一世代(P₁): 雌雄各 35 匹/群、第二(P₂)及び第三世代(P₃): 雌雄各 20 匹/群) を用いたラサロシド Na の混餌投与 (0、10、35 又は 120 ppm) による三世代生殖毒性試験が実施された。第一及び第二世代の母動物をそれぞれ 2 回交配し、交配 2 回目の産児 (F_{1b} 及び F_{2b}) をそれぞれ次の世代の試験に用いた。P₁ の交配 1 回目の雌 10 例 (P₁F_{1a}) は、妊娠 13 日に帝王切開し母動物の試験に供された。第三世代の交配 3 回目の雌 (P₃F_{3c}) は、妊娠 19 日に帝王切開し、母動物及び胎児 (F_{3c}) の試験に供された。投与は、交配前 9 週間 (成長期間) から P₃ 試験終了まで連続して実施された。

母動物では、投与に起因する死亡例及び一般状態の変化はみられなかった。体重では、各世代の 120 ppm 投与群の雌で育成期間に低値がみられ、P₁ の雌の投与開始 4 及び 9 週間後には有意差がみられた。妊娠期間中の体重については、有意差はなかったが 120 ppm 投与群の P₁ 及び P₃ 雌で低下がみられた。育成期間中の摂餌量には、各世代ともに投与による影響はみられなかったが、妊娠期間中の摂餌量は、120 ppm 投与群の P₁ 及び P₃ 雌で低下がみられ、P₁ 雌の妊娠 0~6 日には有意差がみられた。

妊娠率及び出産率は、各世代ともに 120 ppm 投与群で対照群より低く、P₃F_{3b} 世代では有意に低下した。黄体数及び着床数は、35 ppm 以上投与群の P₁F_{1a} 及び P₃F_{3c} 世代で減少し、120 ppm 投与群の P₁F_{1a} 世代では着床率の有意な低下がみられた。胎児生存率は、P₁F_{1a} 及び P₃F_{3c} 世代ともに投与群と対照群でほぼ同等であった。

生児出産率及び生児生存率は、全ての世代で対照群と同等であり、投与による影響はみられなかった。離乳率は、120 ppm 投与群の P₃F_{3b} 世代では 32.3% であり、対照群 (98.8%) に比べ有意に低く、哺育期間中生存率も P₃F_{3b} 世代の児動物 (54%) で有意に低かった (対照群: 100%)。

児動物の性比は、全ての世代で正常の範囲内であり、投与による影響はみられなかった。体重は、出生時 (生後 24 時間) には全ての世代で対照群と同様であったが、生後 21 日では 120 ppm 投与群で低下傾向がみられ、P₃F_{3b} 世代の児動物では有意な低下がみられた。一般状態では、投与による影響はみられなかった。児動物 (F_{3b}) の剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

胎児の内臓及び骨格検査では、投与に起因する異常はみられなかったが、120 ppm 投与群で骨化遅延による変異の頻度の上昇がみられた。(参照 2、46)

本試験において、120 ppm 投与群において、母動物及び児動物の体重増加抑制、生存率の減少等がみられたことから母動物及び児動物に対する NOAEL は 35ppm 及び 35 ppm 投与群以上で黄体数及び着床数の減少がみられたことから、繁殖能に対する NOAEL は、10 ppm (0.6 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ①

用量設定試験として、ウサギ (NZW 種、雌、6 匹/群) を用いたラサロシド Na の強制経口投与 (0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 6 ~ 28 日に投与し、妊娠 29 日に剖検した。

母動物では、投与開始時の数日間に全投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。4 mg/kg 体重/日投与群では、初期及び後期胚・胎児死亡数の増加による着床数の減少がみられた。

胎児では、全投与群で体重低下がみられたが、1 mg/kg 体重/日投与群は一腹当たりの胎児数が対照群に比べて多かった。一般的に、胎児体重は一腹当たりの胎児数に依存することから、同群の体重低下は、投与による影響か、一腹当たりの胎児数の増加による偶発的な影響かを結論付けることはできなかった。4 mg/kg 体重/日投与群では、皮膚のたるみ (small skin flap) を伴う短尾の胎児 (1 例) が認められた。(参照 2、47)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ②

(3) の結果から、ウサギ (NZW 種、雌、24 匹/群) を用いたラサロシド Na の強制経口投与 (0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠 6 ~ 28 日に投与し、妊娠 29 日に剖検した。

母動物の一般状態では、全投与群で糞便減少がみられた (0.5、1 及び 2 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 8/24、9/24 及び 20/24 例、対照群では 3/24 例)。0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群では 2 mg/kg 体重/日投与群より軽度であった。体重低下及び体重増加抑

制が、投与期間の初期には全投与群でみられ、2 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じてみられた。0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群では、2 mg/kg 体重/日投与群より軽度であった。0.5 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量は対照群に比べ僅かに少なかった。摂餌量では、全投与群で用量相関的な減少がみられた。

2 mg/kg 体重/日投与群で初期胚死亡数の増加がみられた。同投与群では対照群に比べ着床前胚損失率の増加がみられたが、同様の試験における背景値の範囲内であった。

胎児では、1 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重低下がみられた。剖検の結果、2 mg/kg 体重/日投与群で角膜混濁の発現頻度、1 及び 2 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の淡明化の発現頻度の増加がみられた。骨格検査では、2 mg/kg 体重/日投与群で、上顎と頬骨の癒合、第 13 過剰肋骨及び骨盤肢帯の位置異常の発現頻度が高かった。また、2 mg/kg 体重/日投与群で、頭蓋骨の骨化不全（又は及び泉門部拡大）並びに舌骨、歯状突起、恥骨、指骨、骨端及び距骨の骨化不全の発現頻度も高かった。（参照 2、48）

本試験においては、母動物の全投与群で糞便減少、体重増加抑制等がみられたが、0.5 mg/kg 体重/日投与群にみられた所見はその程度から毒性所見ではないと判断した。胎児では、1 mg/kg 体重/日投与群で体重低下がみられたことから、母動物及び胎児の NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）③〈参考データ〉

ウサギ（NZW 種、雌、10 匹/群）を用いたラサロシド Na の強制経口投与（0、0.8、2.4 又は 7.2 mg/kg 体重/日、投与期間：妊娠 6～28 日）による発生毒性試験が実施された。

7.2 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、10 例中 3 例が未熟産で妊娠維持に影響がみられた。胎児に対する催奇形性は認められなかった。（参照 3）

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 牛

牛（アバディーンアンガス種、5 頭/群）にラサロシド Na を 182 日間混餌投与（0 又は 150 ppm）し、安全性試験が実施された。飼育成績、血液学的検査、血液生化学的検査及びと体評価において、試験期間中に異常は認められなかった。（参照 3）

牛（ヘレフォード種、雌雄各 8 頭/群）にラサロシド Na を 252 日間混餌投与（0、30、60 又は 150 ppm）し、安全性試験が実施された。投与開始 4 日後より、軽度の下痢が 3 日間観察され、試験期間中の飼料摂取量及び 1 日平均体重増加量が対照群に比べて低かった。他の臨床症状は認められなかった。（参照 3）

(2) 鶏

鶏（肉用種ひな、38 羽/群）にラサロシド Na を 8 週間混餌投与（0、75、150、190 又は 300 ppm、それぞれ常用量下限濃度（75 ppm）の 0、1、2、2.5 又は 4 倍量に相当）し、安全性試験が実施された。150 ppm 投与群では、一般状態、体重増加量、飼料摂取

量、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査において対照群との差はみられなかった。190 ppm 投与群では6週齢まで体重増加量の低下がみられたが、剖検及び病理組織学的検査では著変は認められなかった。300 ppm 投与群では、体重増加量及び飼料摂取量の低下並びに明らかな臨床症状がみられ、臓器重量(肝臓及び心臓)に差がみられたが、病理組織学的検査では著変は認められなかった。(参照3)

鶏(肉用種ひな、80羽/群)にラサロシドNaを56日間混餌投与(0、75、100又は200 ppm)し、安全性試験が実施された。全投与群で発育成績、剖検所見及び臓器重量に異常は認められなかった。血液生化学的検査では、ALTの上昇がみられたが(投与量不明)、それ以外には変化は認められなかった。(参照3)

鶏(卵用種(1日齢、雌200羽)及び肉用種(1日齢、雄20羽、雌160羽))にラサロシドNaを112日間混餌投与(0、125、375又は625 ppm、それぞれ推奨用量上限の0、1、3又は5倍濃度に相当)し、安全性試験が実施された。

卵用種を用いた試験では、125 ppm 投与群で死亡率、飼料摂取量及び敷料水分率に有意な変化はみられなかった。375 ppm 以上投与群で死亡率が対照群より高く、375 ppm 投与群では一過性の発育遅延、飼料効率低下及び敷料水分率の増加がみられ、625 ppm 投与群では体重及び飼料摂取量の低下がみられた。鶏卵検査(卵重、卵殻厚等)では、375 ppm 投与群で投与による影響はみられなかった。

肉用種を用いた試験では、125 ppm 投与群で死亡率、体重、飼料効率及び敷料水分率に有意な変化はみられなかった。375 ppm 以上投与群では、死亡率が対照群より有意に高く、体重及び飼料効率は対照群より有意に低かった。625 ppm 投与群は死亡率が高いため、試験開始84日後に除外された。試験期間中に採取された鶏卵の受精率及び孵化率では、125及び375 ppm 投与群で投与による影響がみられず、これらの鶏卵から孵化したひなに毒性徴候は認められなかった。

卵用種及び肉用種ともに625 ppm 投与群では、病理組織学的検査において心室心筋炎及び骨格筋の横紋筋融解が認められた。375 ppm 投与群では、血液学的検査、骨髓及び主要臓器の病理組織学的検査において、投与による影響はみられなかった。(参照51)

鶏(肉用種、96日齢、雌雄各12羽/群)にラサロシドNaを8週間混餌投与(0、75(推奨用量下限)、150、187.5又は225 ppm)し、安全性試験が実施された。

死亡率は、投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。体重、飼料効率及び血液学的検査の結果については、いずれの投与群も対照群と同様であり、混餌投与濃度225 ppm まで毒性影響は認められなかった。(参照51)

鶏(肉用種、1日齢、雌雄各5羽/群)にラサロシドNaを13週間混餌投与(0、75、150、225又は375 ppm)し、安全性試験が実施された。

75及び150 ppm 投与群では、死亡率、発育、飼料効率、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

225 ppm 以上投与群では、死亡率の上昇、発育抑制及び飼料効率の低下がみられたが、

血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。(参照 51)

(3) 七面鳥

七面鳥 (71 日齢、雄 36 羽、雌 34 羽) にラサロシド Na を 16 週間混餌投与 (0、125、187.5、250 又は 375 ppm、それぞれ推奨用量上限の 0、1、1.5、2 又は 3 倍濃度に相当) し、安全性試験が実施された。血液学的検査及び血液生化学的検査は、各群 2 羽を用いて試験開始後 7、14、28、56 及び 112 日に実施され、剖検及び臓器重量の測定 (雌雄各 4 羽/群、但し 187.5 ppm 投与群では雄 5 羽、雌 3 羽) 並びに病理組織学的検査 (対照群及び 375 ppm 投与群) は試験終了時に実施された。

一般状態では、投与による臨床徴候はみられなかった。

死亡例は、187.5 及び 375 ppm 投与群でそれぞれ 1 例みられ、試験終了時の各群の個体数は、0、125、187.5、250 及び 375 ppm 投与群で、それぞれ 10、10、9、10 及び 9 羽であった。

体重は各群ともに試験期間中を通じて増加したが、125 mg/kg 群の体重増加量は有意に低かった。これは、主に 5~8 週における飼料摂取量の減少によるもので、他の投与群では用量依存的な影響が認められなかったことから、飼料調製に関わる要因が考えられた。飼料摂取量及び飼料効率については、累積データが無く、187.5 及び 375 ppm 投与群の第 2 週の体重変化に関するデータは欠落していた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、群間で有意な差はみられず、剖検及び病理組織学的検査では、異常な所見は認められなかった。(参照 52)

(4) きじ

きじ (1 日齢、180 羽) に無投与飼料を 7 日間与えた後、ラサロシド Na を 35 日間混餌投与 (0、120 (少数種の推奨用量上限)、180 又は 240 ppm、42~48 羽/群) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (180 例中死亡及び廃鳥各 1 例)、投与による影響はみられなかった。

試験終了時における体重 (平均 405 g) 及び累積体重増加量 (平均 360 g) には、群間で有意な差はみられなかった。しかし、240 ppm 投与群では体重増加量の低下傾向が認められた (対照群の 95%)。

累積飼料摂取量は用量依存的に減少し (120、180 及び 240 ppm 投与群でそれぞれ対照群の 89、77 及び 70%)、180 ppm 以上投与群で有意な差が認められた。

累積飼料効率は、180 ppm 以上投与群で有意に低く (180 及び 240 ppm 投与群でそれぞれ 2.7 及び 2.5、対照群は 3.5)、120 ppm 投与群 (3.1) では有意な差はみられなかった。(参照 53)

(5) やまうずら

やまうずら (イワシヤコ、1 日齢、25 羽/群) にラサロシド Na を 28 日間混餌投与 (0、125、175 又は 250 ppm) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (2/100 例)、投与による影響はみられなかった。体重では群間で有意差がなく、剖検では異常がみられなかった。生データの不足により結論は限られるが、125

ppm 投与におけるやまうずらの安全性が示された。(参照 53)

(6) ほろほろちょう

ほろほろちょう (1 日齢、180 羽) に無投与飼料を 7 日間与えた後、ラサロシド Na を 35 日間混餌投与 (0、120、180 又は 240 ppm、42~48 羽/群) し、安全性試験が実施された。

死亡率は低く (3/180 例)、投与による影響はみられなかった。

試験終了時における体重 (平均 1,156 g)、累積体重増加量 (平均 1,054 g) 及び飼料摂取量 (180 ppm 投与群の低値を除く) では、群間で有意な差はみられなかった。

累積飼料効率、120 及び 180 ppm 投与群で対照群より低く (それぞれ 2.2 及び 2.1、対照群は 2.4)、有意差がみられたが、240 ppm 投与群では有意な差はみられなかった。(参照 53)

9. その他の試験

(1) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、6 匹) を用いて、ラサロシド Na を片方の眼の結膜嚢に点眼 (0.1 mL (0.036 g)、粉末材料) し、5 分後に 3 匹の眼を水で洗浄し (①群)、残りの 3 匹の眼は 24 時間後に洗浄した (②群)。試験開始 1、24、48 及び 72 時間後並びに 7 日後に、角膜、虹彩及び結膜を観察し眼刺激性を評価した。

両群ともに試験開始 1 時間後から 7 日後まで軽度~中等度の結膜発赤がみられ、両群の一部の動物には一過性の結膜浮腫及び角膜混濁領域がみられた。7 日後に角膜混濁がみられた①群の動物 1 例については引き続き 14 日後に観察し、異常はみられなかった。ラサロシド Na は、軽度の眼刺激性を有することが示された。(参照 2、54)

(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、3 匹) の背部皮膚を剪毛し、閉塞パッチを用いてラサロシド Na を損傷又は非損傷の露出皮膚に適用 (500 mg、水で湿らせた粉末材料) した。4 時間後にパッチを除去し、皮膚刺激性を評価した。その後、試験部位を洗浄し 24 及び 48 時間後に再度評価した。

いずれの試験部位においても、全ての時点で、紅斑、痂皮、浮腫等の刺激性変化は認められなかった。(参照 2、54)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Hartley 系、雌、10 匹/群) を用いる Maximization test により、ラサロシド Na の皮膚感作性試験が実施された。1%ラサロシド Na 分散液を皮内注射 (0.1 mL) し、1 週間後に 25%ラサロシド Na 分散液を用いて当該注射部位に閉塞パッチ (0.5 mL) で 48 時間感作した。対照群には、ラサロシド Na を含まない媒体液が用いられた。

感作 2 週間後に、25%ラサロシド Na 分散液を用いて投与群及び対照群の全ての動物に感作時とは別の部位に閉塞パッチ (0.5 mL) で 24 時間再感作し、パッチ除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察し評価した。

投与群及び対照群のいずれの群においても紅斑がみられたが、両群で有意な差はなかった。浮腫は、いずれの群からも認められなかった。ラサロシド Na は、モルモットに対して皮膚感作性を有しないと考えられた。(参照 2、55)

(4) 神経毒性について

ラサロシドはイヌに対する神経毒の一つであり、神経系への影響として振戦、痙れん及び発作閾値の低下 (tremors, convulsions, reduced seizure thresholds) が示されている。ヒトにおける発症の報告もあるが、詳細なデータは示されていない。(参照 2、62)

ラサロシドは、陽イオンチャンネルに対する影響により神経毒として作用することが報告されている。ラサロシド中毒の事例が、鶏、牛、馬及びイヌで報告され、イヌ及び馬は、他の動物種よりイオノフォアに対して感受性が高いと考えられている。(参照 2、63、64、65)

イヌ (Spanish Bloodhounds 種、雄 2 匹、雌 1 匹) が、近隣の農場で死亡した肉用鶏を食した 1 日後に、急性の中毒症状 (鎮静 (depression)、横臥等) を示した。発症までのイヌの状態、臨床症状及びラサロシドが肉用鶏飼料中に存在 (150 ppm) したことから、ラサロシド中毒と診断されたが、食した肉用鶏のサンプルは入手できず分析されなかった。(参照 2、64)

鶏 (肉用種、3 週齢、3 匹/群) を用いて、水分摂取抑制及び高温環境下でラサロシドを 3 週間混餌投与 (100、150 又は 200 ppm、それぞれ標準用量の 1、1.5 又は 2 倍) し、病理組織学的検査が実施された。全投与群で心筋及び末梢神経 (軸索肥大、ミエリン空胞化、軸索萎縮及び軸索消失) に病変がみられ、標準用量の投与においても飼養環境により毒性影響が発現することが示された。(参照 2、66)

公表されているデータでは、ラサロシドが鳥類の末梢神経に病理組織学変化を引き起こすことが示され、牛、馬及びイヌでは神経毒性を示す症状がみられた。イヌにおける急性、亜急性及び慢性毒性試験では、5 mg/kg 体重/日以上用量で神経筋への一過性の影響が示されたが、病理組織学的な所見はなかった。ラットにおける慢性毒性試験 (1 試験) では、2 及び 6 mg/kg 体重/日投与により、握り (grasping) 及び正向反射 (righting) に対する影響が、試験期間中の数時点で報告された。

EMEA は、神経系への毒性影響がヒトに重大なリスクをもたらすとは考えられないと判断している。(参照 4)

(5) 薬理作用

ラサロシド Na は二価と一価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフィアである。脂質膜を透過するイオン輸送の変化が、副腎クロム親和性細胞からのカテコールアミン分泌を引き起こす。

イヌを用いたラサロシドの静脈内投与 (1 mg/kg 体重) により、心筋収縮力を増大す

る陽性変力作用 (positive inotropic effect) がみられ、心臓及び腎臓の血流増加も認められた。*in vitro* のデータでは、10 µg/mL (培養) でほ乳動物細胞の標本でゴルジ体における可逆的な影響がみられ、0.2 µmol/L で血小板からのセロトニン分泌の増加がみられた。これ以外に薬力学に関するデータは得られなかった。(参照 4)

(6) ヒトに関する知見

ヒトでの具体的なデータはこれまで提供されていない。ラサロシドはヒトの医薬品には使用されていない。(参照 4)

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する MIC^①

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月)において、ヒト分離株等に対するラサロシド Na⁶の約 5×10⁶ CFU/spot における MIC が調べられている (表 24)。(参照 56)

表 24 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC₅₀

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

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.* の ≤0.06 µg/mL であった。本調査の結果から MIC_{calc}⁷は 0.865 µg/mL (0.000865 mg/mL) と算出された。

⁶ 参照 56 ではラサロシドだが、ラサロシド Na をあることを確認した。

⁷ 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

(2) 臨床分離菌に対する MIC②

ヒト腸内細菌叢を代表する分離株に対するラサロシド Na の MIC の測定が行われた。試験 1 では、寒天希釈法⁸で Wilkins-Chalgren 寒天培地等を用いて実施された。結果を表 25 に示した。(参照 2、57)

試験 2 では、30 菌株について寒天希釈法⁹でブルセラ血液寒天培地を用い接種菌数を変えて実施された。結果を表 26 に示した。(参照 2、58)

表 25 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC (試験 1)

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		Wilkins-Chalgren 寒天培地	Wilkins-Chalgren 寒天培地+血液
<i>Escherichia coli</i>	3	>128	—
<i>Enterococcus</i> sp.	9	0.125~1	16 ^a
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	4	—
<i>Fusobacterium</i> sp.	4	—	8~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10	<0.063~0.5	0.25~4
<i>Eubacterium</i> sp.	10	0.063~0.5	0.25~8
<i>Clostridium</i> sp.	10	0.063~0.5 ^b	2~8
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	<0.063~0.125	0.25~2
<i>Streptococcus</i> sp.	10	<0.063~0.25	1~8 ^c
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	2	0.125	0.5~4
<i>Proteus</i> sp.	3	128~>128	—
<i>Salmonella</i> sp.	6	>128	—

—: 試験せず、a: 1株のデータ、b: 9株のデータ、c: 7株のデータ

表 26 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC (試験 2)

菌名	株数	MIC (µg/mL)			
		接種菌数高 ^a		接種菌数低 ^b	
		MIC ₅₀	範囲	MIC ₅₀	範囲
<i>Bacteroides</i> sp.	10	128	64~>128	32	16~64
<i>Fusobacterium</i> sp.	10	1	1~128	ND	ND
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	4	1~8	2	0.5~4

a: 5×10⁶ CFU/spot、b: 5×10² CFU/spot

EMEA は、上記試験 1 では Wilkins-Chalgren 培地の MIC₅₀ がラサロシド Na の MIC 評価に最も適していると記載している。試験 2 のデータが考慮され、微生物学的 ADI の決定には、感受性が認められないことから、*Fusobacterium* sp.、*Escherichia coli*、

⁸ NCCLS Document M11-A3

⁹ NCCLS Document M11-A6 (January 2004)

Proteus sp.及び *Salmonella* sp.の MIC データを除外し、2 つの試験から得られた *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp.及び *Bacteroides fragilis*の値が全体の MIC₅₀の決定に用いられた。MIC₅₀幾何平均の 90 %信頼限界の下限值は、0.134 µg/mLであった。(参照 4)

(3) MICに関するその他の知見 (pH の影響)

ヒト腸内細菌叢を代表する分離株に対するラサロシド Na の MIC への pH の影響が調べられた。pH を 6.0、7.1 又は 8.5 に調整したブルセラ血液寒天培地を用い、寒天希釈法で実施された。結果を表 27 に示した。

試験に供した 15 株中 14 株では、いずれの 2 つの pH 条件から得られた MIC を比較しても、最大差は 2 倍段階希釈で 2 段階の差であった。*Fusobacterium* sp.の 1 株では、pH 8.5 での MIC が pH 7.1 で得られた MIC に対して 3 段階高かったが、pH 6.0 の MIC も pH 7.1 の MIC に対して 2 段階高く、寒天培地の pH による MIC の変化には、明確な傾向は認められなかった。(参照 2、59)

表 27 ラサロシド Na のヒト腸内細菌に対する MIC への pH の影響

菌名	株数	MIC (µg/mL)		
		pH6.0	pH7.1	pH8.5
<i>Bacteroides</i> sp.	5	16~64	32~64	64~128
<i>Fusobacterium</i> sp.	5	4~128	8~128	8~>128
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	5	0.5~4	1~8	1~8

(4) 糞便結合試験 (ヒト)

ラサロシド Na (0、1、2、5、10、20、50 又は 100 µg/mL) に 3 人の健常ヒト又はボランティアから採取したヒト糞便の滅菌希釈液 (0、10、25 又は 50 w/w%) を加え、糞便結合試験 (結合時間: 0、0.5、1、2、6 又は 8 時間、温度: 37±1°C) が実施された。ラサロシドの抗菌活性に対する糞便結合の影響は、各培養液の遠心上清にラサロシド感受性の *Enterococcus faecalis* を接種し、24 及び 48 時間培養後の細菌増殖の有無により判定された。

ラサロシド Na は、糞便を加えずに培養した場合、いずれの結合時間においても 1 µg/mL の濃度で *E. faecalis* の増殖を阻害した。10 %濃度の糞便を用いた場合、短い結合時間 (一連の結合条件の分注操作が終了し試験を開始した時点(結合時間 0 と設定された。)) でも、100 µg/mL で増殖がみられ、ラサロシドの初期濃度の 99 %以上が糞便に結合し、上清中濃度が減少したことを示唆した。全ての糞便濃度において、結合時間 8 時間までの全ての時点で同様の結果が得られ、ラサロシドと糞便の結合は不可逆的であると考えられた。(参照 2、4、60)

EMEA では、上記試験について、この種の試験には現在、認可及び検証されたプロト

コールがないこと、並びに分析法の検出限界、試験菌株数、上清中のラサロシドの存在、懸濁液中のラサロシドと糞便の結合に関する情報不足及びこの結合が不可逆的であるか不明であること、また陽性対照の欠落についても懸念があることから、微生物が利用可能な経口用量の割合を0.1と設定している。(参照4)

III. 食品健康影響評価

1. 海外における評価について

(1) EMEA における評価

EMEA は、各種試験結果に基づきラサロシド Na の毒性学的及び微生物学的 ADI を算出している。

毒性学的一日摂取許容量 (ADI) は、ラットを用いた 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験 (母動物毒性) から得られた無作用量 (NOEL) 0.5 mg/kg 体重/日に基づき、神経毒性に関するデータが限られた内容であることによる不確実係数 200 を適用し、2.5 µg/kg 体重/日 (0.0025 mg/kg 体重/日) と設定されている。

微生物学的 ADI については、ヒト腸内細菌に対する MIC₅₀ に関するデータから MIC₅₀ 幾何平均の 90% 信頼限界の下限值 (0.134 µg/mL) を算出し、微生物が利用可能な経口用量の分画を 0.1 と設定して、CVMP の標準計算式を用い次のとおり算定している。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{\text{最小 MIC}_{50} \times \text{CF2}^{*2}}{\text{CF1}^{*1}} \times \text{1 日の糞便量}}{\text{微生物が利用可能な経口分画} \times \text{ヒト体重}}$$

$$= \frac{\frac{0.134 \mu\text{g/mL} \times 1}{1} \times 220\text{g}}{0.1 \times 60 \text{ kg}} = 4.91 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

*1: ラサロシド又は他のイオノフォア抗生物質は *in vitro* 又は *in vivo* の条件の下で薬剤耐性選択性を示されなかったため 1 とする。

*2: より高い値とする根拠は認められなかったため 1 とする。

*3: 投与により利用可能な分画は 10% であった。

EMEA は、毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、消費者の安全性を評価する上で、ラサロシド Na の ADI を毒性学的 ADI の 0.0025 mg/kg 体重/日と設定している。(参照4)

(2) EFSA における評価

EFSA は、ラットを用いた 130 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験 (母動物毒性) から得られた NOAEL 0.5 mg/kg 体重/日に基づき、安全係数 100 を適用して、ラサロシド Na の ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定している。(参照

52、53)

(3) FDAにおける評価

FDAは、イヌを用いた2年間慢性毒性試験から得られたNOEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数100を適用して、ラサロシドのADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照8、9)

(4) FSANZにおける評価

FSANZは、NOEL 2 mg/kg 体重/日に基づき、ラサロシドのADIを0.001 mg/kg 体重/日と設定している。(参照61)

2. 食品健康影響評価について

(1) 毒性学的ADIについて

ラサロシドNaについては、*in vivo* 遺伝毒性に関する試験結果の報告は認められなかったが、異なるエンドポイントを利用した複数の*in vitro* 遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であることから、ラサロシドNaは、DNAと直接反応して遺伝毒性を示す可能性は低く、閾値の設定は可能であると考えられた。発がん性も認められなかったことから、ADIを設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験のうち、何らかの毒性影響が認められた試験の最小のNOAELは、ラットを用いた130週間慢性毒性/発がん性併合試験及びウサギを用いた発生毒性試験における0.5 mg/kg 体重/日であった。毒性学的ADIの設定に当たっては、このNOAEL 0.5 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、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

(2) 微生物学的ADIについて

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

ラサロシドNaのMIC_{calc}は0.000865 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画(細菌が暴露される分画)に0.1、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI = \frac{0.000865^{*1} \times 220^{*2}}{0.1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0317 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1: MIC_{calc}: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限値 (mg/mL)

*2: 結腸内容物 (g)

*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画: EMEAにおける糞便結合試験に基づく0.1を適用

*4: ヒトの体重 (kg)

(3) ADIの設定について

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、ラサロシド Na の ADI としては、0.005 mg/kg/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、ラサロシド Na 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。

ラサロシドナトリウム 0.005 mg/kg 体重/日

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

表 28 海外における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等		
			EMEA	EFSA	FDA
マウス	2 年間発がん性	0、10(20)、35(60)、120 ppm ()内数値は試験開始後 5 週間までの投与量 (混餌投与)	— 試験中に死亡又は安楽死させた 10 及び 120 ppm 投与群の雌でリンパ肉腫の発生率上昇、投与群の雄及び試験終了まで生存した雌ではリンパ肉腫発生率の上昇なし		120 ppm 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性 (離乳ラット)	1、2、3、10 (混餌投与)	1 Ht 低下、好中球増加症 (neutrophilic leukocytosis)	1 Ht 低下、好中球増加症 (neutrophilic leukocytosis)	
	130 週間慢性毒性 / 発がん性併合	雄: 0、0.5、1.8、6.2 雌: 0、0.6、2.2、8.1 (0、10、35、120 ppm) (混餌投与)	雄 0.5、雌 0.6 Glu 上昇、BUN 低下、副腎重量増加	雄 0.5、雌 0.6 Glu 上昇、BUN 低下、肝臓及び副腎重量増加 発がん性なし	120 ppm 発がん性なし
	生殖発生毒性	1、2、3、10 (混餌投与)	3 体重増加抑制 (母動物)	3 体重増加抑制 (母動物、胎児)	
	三世代生殖毒性	0、10、35、120 ppm (混餌投与)	0.5 ~ 0.8 (10 ppm) 黄体数及び着床数減少	雄 0.6、雌 0.7 黄体数及び着床数減少	
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、2、5、10 (経口投与)	2 血清 Cl 低下	2 血清 Cl 低下	

	2年間慢性毒性	0、0.25、1、5 (EFSA: 0.3、1、6 mg/kg 体重/日、0、10、35、180 ppm) (混餌投与)	1 (雌雄、35 ppm) 一時的摂餌量減少、ALP 上昇、前立腺重量低下	1 摂餌量減少 (試験開始後 12 週間まで)、ALP 上昇、前立腺重量低下	1 (35 ppm) ALP 上昇、前立腺重量低下
ウサギ	発生毒性	0、1、2、4 (強制経口投与) (予備試験)	— 全投与群で体重増加抑制、胎児体重低下		
	発生毒性	0、0.5、1、2 (強制経口投与)	0.5 (母動物、胎児) 母動物: 摂餌量減少による全身的影響 胎児: 妊娠状態による影響、体重増加抑制	0.5 妊娠状態、胎児体重への影響	
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.0025 NOEL: 0.5 SF: 200 (神経毒性に関するデータが限定的であるため)	0.005 NOAEL: 0.5 SF: 100 (ラットと鶏の間の代謝プロフィールの同等性が確立されていないため、鶏組織中の残留評価については考慮が必要である。)	0.01 NOEL: 1 SF: 100
毒性学的 ADI の設定根拠			130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 及び発生毒性試験 (ウサギ)	130 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) 及び発生毒性試験 (ウサギ)	2 年間慢性毒性試験 (イヌ)
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.00491	記載なし	記載なし
微生物学的 ADI の設定根拠			MIC ₅₀ の幾何学的平均値の 90%信頼限界値: 0.134 µg/mL		
ADI (mg/kg 体重/日)			0.0025	0.005	0.01

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EFSA	欧州食品安全機関
ELISA	酵素結合免疫測定法
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース (血糖)
FDA	米国食品医薬品庁
FSANZ	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/FLD	高速液体クロマトグラフィー/蛍光検出器
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
Ht	ヘマトクリット値
LC/(MS)/MS	液体クロマトグラフィー/(タンデム)質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NCCLS	米国臨床検査標準委員会
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与放射活性
TLC	薄層クロマトグラフィー
TRR	総残留放射活性
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日厚生労働省告示第499号）
2. 国外で使用される農薬等に係る残留基準の改正の要請の資料概要（未公表）
3. 農林水産省：ラサロシドナトリウムについての試験成績等の抄録
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LASALOCID SODIUM, SUMMARY REPORT, 2004
5. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, LASALOCID SODIUM (extension to eggs), SUMMARY REPORT, 2006
6. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, LASALOCID SODIUM (Extension to eggs), SUMMARY REPORT, 2007
7. EMA: European public MRL assessment report (EPMAR), Lasalocid (bovine species), 2012
8. FDA CFR Sec.556.347 / Lasalocid, 2012
9. US Freedom of Information Summary (NADA 96・298), 2009
10. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Single Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C to Adult Male Mice at a Dose of 1mg/kg, 1979（未公表）
11. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Repeated Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C to Adult Male Mice at a Dose of 1mg/kg for One Week, 1980（未公表）
12. Fecal and Urinary Excretion of Radioactivity after Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C Sodium to Female and Male Mice at a Dose of 1mg/kg, 1978（未公表）
13. The Whole Blood Concentration and Tissue Distribution of Radioactivity after a Single Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C to Adult Male Rats at a Dose of 1mg/kg, 1979（未公表）
14. Fecal and Urinary Excretion of Radioactivity after Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C to Male and Female Rats at a Dose of 1mg/kg, 1978（未公表）
15. Biliary Excretion of Radioactivity After Oral Administration of Lasalocid-¹⁴C to Male Rats at a Dose of 1 mg/kg, 1978（未公表）
16. Comparison of Liver Radioactivity in Rats Fed Lasalocid-¹⁴C with Liver Radioactivity of Lasalocid-¹⁴C Fed Chickens（未公表）
17. The Uptake and Elimination of Lasalocid-¹⁴C in the Chicken, 1973（未公表）
18. Metabolism and Residue Depletion of [¹⁴C]-Lasalocid Sodium in Broiler Chickens, 2003（未公表）
19. The Metabolism of Lasalocid-¹⁴C in Chickens, 1987（未公表）
20. G.D.Kennedy, W.J.Blanchflower and B.C.O'Doman. Development of an ELISA for Lasalocid and Depletion Kinetics of Lasalocid Residues in Poultry. Food Addit. Contam., 1995; 12: 83-92

21. The Uptake, Distribution and Elimination of Lasalocid-¹⁴C in the Turkeys, 1986 (未公表)
22. The Metabolism of Lasalocid- [C¹⁴] in the Turkey, Swine, Mouse, Rat, Dog and Chicken, 1987 (未公表)
23. The Uptake and Elimination of Lasalocid-¹⁴C in Chickens Which Were Fed Lasalocid-¹⁴C at 0.0125% in the Feed for 21 Days, 1977 (未公表)
24. Elimination of Ro 2-2985 from Chicken Tissues, 1973 (未公表)
25. Residue Depletion Study In Muscle and Skin/Fat Obtained from Broiler Chickens Treated with Avatec (lasalocid) Medicated Feed at 113 g/ton for 42 Days Followed by Treatment with Non-Medicated Feed for up to 10 Days. (2011) , and LC/MS/MS Analysis of Lasalocid in Chicken Muscle and Skin/Fat (2012) , 2012 (未公表)
26. Residue Depletion of Lasalocid A in Broiler Chickens Following Administration of Avatec 150 G (15% Lasalocid Sodium) in the Diet for 42 Consecutive Days, 2006 (未公表)
27. The Magnitude and Nature of the Residues in Eggs from Laying Hens Following the Repeated Oral Administration of [¹⁴C] -Lasalocid Sodium, 2005 (未公表)
28. V.Vandenberge, E.Delezie, G.Huyghebaert, P.Delahaut, G.Pierret, P.De Backer.*et.al*. Transfer of the Coccidiostats Monensin and Lasalocid from Feed at Cross-contamination Levels to Whole Egg, Egg White and EggYolk.Food Addit. Contam. , 2012; Part A29. 12: 1881-1892
29. A Study to Investigate the Residue Depletion of Lasalocid Sodium in Growing Turkeys Following Administration of Avatec® 150G in the Diet for 112 Consecutive Days, 2008 (未公表)
30. Residue Depletion of Avatec® 150G (15% Lasalocid Sodium) in Pheasants, 2007 (未公表)
31. The Effect of Feeding Lasalocid Sodium (AVATEC 15% CC) on Edible Tissues Residues in Farmed Quail, 2000 (未公表)
32. Mutagenic Evaluation of Lasalocid Sodium in Bacterial Repair and Reverse Mutagenesis Tests, 1977 (未公表)
33. Mutagenicity Evaluation of Sodium Lasalocid (Ro 02-2985/001) , a Coccidostatic Antibioticum with *Saccharomyces cerevisiae* D7, 1988 (未公表)
34. Gene Mutation Assay in Cultured Mammalian Cells with the Feed Additive Ro 02-2985/001 Sodium Lasalocid (V79/HGPRT Test) , 1989 (未公表)
35. Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay with the Feed Additive Ro 02-2985/001 (Sodium Lasalocid) Using Cultured of Rat Hepatocytes, 1989 (未公表)
36. Chromosome Analysis in Human Peripheral Lymphocytes Treated *In Vitro* with the Anticoccidial Antibiotic Ro 02-2985/001 in Absence and in Presence of a Metabolic Activation System, 1989 (未公表)
37. Acute Toxicity and Dog Tolerance Testing of Ro 2-2985/001 (Coccidiostat) , 1972 (未公表)

38. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Rats, 1973 (未公表)
39. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Weanling Rats, 1975 (未公表)
40. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Rats Obtained from Treated Parents, 1975 (未公表)
41. A Thirteen Week Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Dogs, 1973 (未公表)
42. A Chronic Oral Toxicity Study of Ro 2-2985/001 in Beagle Dogs, 1980 (未公表)
43. Chronic Toxicity Study in Mice Ro 2-2985/001 (lasalocid) Avatec, 1980 (未公表)
44. Chronic Toxicity Study in Rats Ro 2-2985/001 (lasalocid) Avatec, 1981 (未公表)
45. Reproduction Studies of Ro 2-2985/001 in Rats. Study of Fertility and General Reproductive Performance, 1974 (未公表)
46. A Three Generation Reproductive and Teratology Study of Rats: Ro 2-2985/001, 1980 (未公表)
47. Lasalocid sodium: Dose Range Finding Study in Rabbits Preliminary to Developmental Toxicity Study (未公表)
48. Lasalocid sodium: Developmental Toxicity Study in Rabbits, 2003 (未公表)
49. The Metabolism of Lasalocid-¹⁴C in Mice, 1987 (未公表)
50. The Metabolism of Lasalocid-¹⁴C in Rats, 1987 (未公表)
51. EFSA: Update of an opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on the reevaluation of coccidiostat Avatec in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC. EFSA Journal 2004; 77:1-45
52. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of Avatec® 150G (lasalocid A sodium) for turkeys. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal feed (FEEDAP). EFSA Journal 2010; 8(4):1575
53. EFSA: Scientific Opinion on the safety and efficacy of Avatec® 150G (lasalocid A sodium) for pheasants, partridges, quails and guinea-fowl. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal feed (FEEDAP). EFSA Journal 2011; 9(4):2116
54. Acute Dermal Toxicity and Irritation Testing of Ro 2-2985/001 in Rabbits, 1977 (未公表)
55. Guinea-Pig Sensitisation Testing of Ro 2-2985/001 Using the Maximisation Test, 1977 (未公表)
56. 食品安全委員会：平成 18 年度食品安全確保総合調査、動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
57. Sodium Lasalocid: Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC) Against Bacteria of Human Origin, 1998 (未公表)
58. Activity of Lasalocid Sodium Against Bacterial Strains Representing the Normal Human Intestinal Microbiota: Determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC), 2004 (未公表)

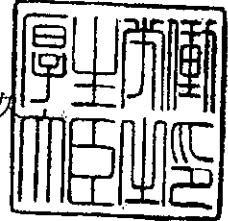
59. Effect of pH on the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of Lasalocid Sodium Against Selected Bacterial Strains Representing the Normal Intestinal Microbiota, 2004 (未公表)
60. Effect of Fecal Binding on Antibacterial Activity of Lasalocid Sodium, 2004 (未公表)
61. FSANZ: Final Assessment Report. Maximum Residue Limits-Lasalocid (Antibiotic), 2005
62. S. C. Gad, and S. E. Gad. A Functional Observational Battery for Use in Canine Toxicity Studies: Development and Validation. *Int J Toxicol* 2003; 22: 415-422
63. N. Safran, I. Aizenberg, and H. Bark. Paralytic Syndrome Attributed to Lasalocid Residues in a Commercial Ration Fed to Dogs: *JAVMA* 1993; 202: 1273-1275
64. M. Suarez, N. Mino, A. Goicoa, L. Fidalgo and G. Santamarina. Suspected Lasalocid Poisoning in Three Dogs. *Vet. Human Toxicol.* 2003; 45: 241-242
65. B. Perelman, M. Pirak and B. Smith. Effects of the Accidental Feeding of Lasalocid Sodium to Broiler Breeder Chickens. *Vet. Rec.* 1993; 132: 271-273
66. D. Gregory, S. Vanhooser and E. Stair. Light and Electron Microscopic Lesions in Peripheral Nerves of Broiler Chickens Due to Roxarsone and Lasalocid Toxicoses. *Avian Dis.* 1995; 39: 408-416



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項の規定に基づくジクロベニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ジクロベニル

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ジクロベニル(DBN) [Dichlobenil(ISO)]

(2) 用途：除草剤

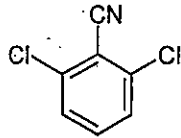
ニトリル系除草剤である。主として根からの吸収により植物組織内を生長点部に移行し、細胞の異常分化を起し枯死させると考えられている。

(3) 化学名：

2,6-dichlorobenzonitrile(IUPAC)

2,6-dichlorobenzonitrile(CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_7H_3Cl_2N$

分子量 172.01

水溶解度 2.1×10^{-2} g/L (25.0°C)

分配係数 $\log_{10}P_{ow}=2.70$ (22.0°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 4.5%DBN粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用回数	使用方法	DBNを含む 農薬の総使 用回数
りんご	一年生雑草(マメ科を除く)、多年生広葉雑草(マメ科を除く)、スギナ	秋冬期 (11~12月積雪前)	火山灰土壌を除く 全土壌	6~8 kg/10a	1回	全面 土壌 散布	1回

(2) 6.7%DBN 粒剤

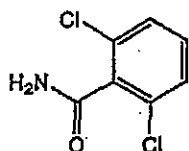
作物名	適用 雑草名	使用 時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用方法	DBN を 含む 農薬の総 使用回数
りんご	一年生雑草	春期の 雑草発生始 期	全土壌	8~12 kg/10a	1回	散布	1回
	ギンギシ、ヨモ ギ、タンポポ、ヤ ブガラシ等の多 年生広葉雑草	春期の雑草発 生始期~生 育期		8~10 kg/10a		雑草の株元又 は成長点に所 要量を局所処 理する。	
	一年生雑草及び 多年生広葉雑草 (まめ科を除く)、 スギナ	秋冬期の雑 草発生前~ 発生始期		5~6 kg/10a		全面土壌散布	
なし もも	ギンギシ、ヨモ ギ、タンポポ、ヤ ブガラシ等の多 年生広葉雑草	春期の雑草発 生始期~生 育期		8~10 kg/10a		雑草の株元又 は成長点に所 要量を局所処 理する。	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ジクロベニル
- ・2,6-ジクロロベンズアミド (代謝物 E) (以下、BAM という)



②分析法の概要

i) ジクロベニル

試料からアセトンで抽出し、ヘキサン又は酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラム又はグラファイトカーボンカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で測定する。

定量限界 0.001~0.02 ppm

ii) BAM

試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラム又は NH₂カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で測定する。

定量限界 0.001~0.02 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については、別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田 PECtier2^{注2)} 及び非水田 PECtier1^{注3)} を算出したところ、水田 PECtier2 は 0.22ppb、非水田 PECtier1 は 0.040ppb となったことから、水田 PECtier2 の 0.22ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ($\log_{10}Pow$) が 2.70 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、回帰式 ($\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$) を用いて 44 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、ジクロベニルの水産動植物被害予測濃度: 0.22 ppb、BCF: 44 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.22 \text{ ppb} \times (44 \times 5) = 48.4 \text{ ppb} \approx 0.05 \text{ ppm}$$

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

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

5. ADI の評価

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

無毒性量: 1 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間
安全係数: 100
ADI: 0.01 mg/kg 体重/day

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、なし、ぶどう等、カナダにおいてクランベリー、ラズベリー、EU において、アーモンド、りんご等、オーストラリアにおいてトマト、かんきつ、果樹類、ベリー類等において基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物にあつては、ジクロベニル及び BAM (2,6-ジクロロベンズアミド) とし、魚介類にあつては、ジクロベニルとする。

なお、BAM は農薬フルオピコリドの代謝物でもある。そのため、フルオピコリドの基準が設定されている食品において、BAM が検出された場合には、フルオピコリドの使用状況又は残留試験結果を踏まえ、規格基準への適否を判断することとする。

食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてジクロベニル (親化合物のみ) を設定している。しかし、使用方法や作物の種類によっては、本体より BAM の残留が多い場合もあり、米国ではジクロベニル及び BAM を、EU では BAM を暴露評価対象としている。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

・ジクロベニル

1 日当たり摂取するジクロベニルの量の 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 3-1 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	1.6
幼小児 (1~6 歳)	3.7
妊婦	1.2
高齢者 (65 歳以上)	2.0

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。

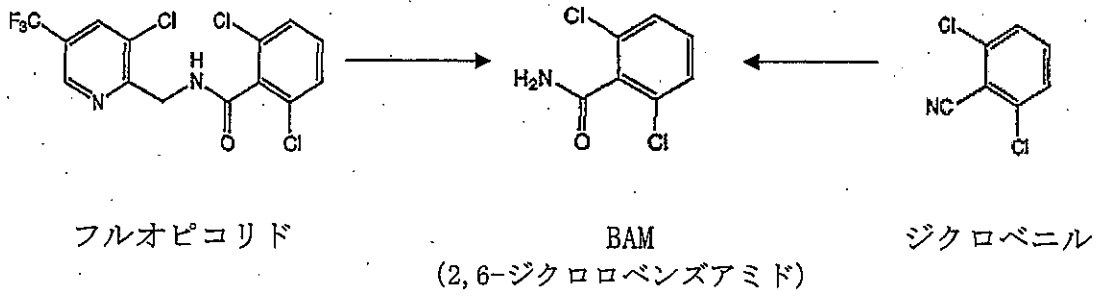
TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

・BAM

農薬フルオピコリドの部会審議において、フルオピコリド又はジクロベニルの基準値を改正する際には、共通代謝物である BAM の暴露評価を行うこととされている。

1 日当たりに摂取する BAM 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 3-2 参照。

なお、ADI については、農薬フルオピコリドの食品健康影響評価で設定された代謝物 M1 (BAM) の ADI 0.045mg/kg 体重/日を用いた。



	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	0.5
幼小児 (1~6 歳)	1.1
妊婦	0.4
高齢者 (65 歳以上)	0.6

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。

作物残留成績等がある食品については BAM の残留量より EDI 試算を行い、それ以外の食品についてはフルオピコリドの基準値又はジクロベニルの基準値 (案) を BAM に換算して TMDI 試算を行った。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

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

食品名	基準値 案 ppm	基準 値 現 行 ppm	登 録 有 無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のオイルシード		0.2				
ぎんなん		0.2				
くり		0.2				
ペカン		0.2				
アーモンド		0.2				
くるみ		0.2				
その他のナッツ類		0.2				
その他のスパイス		0.2				
魚介類	0.05		申			推:0.05

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示し

ジクロベニル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
りんご	0.1	2.4	3.1	1.9	3.2
日本なし	0.2	1.3	0.7	1.8	1.6
西洋なし	0.2	0.1	0.0	0.0	0.1
もも	0.1	0.3	0.4	0.5	0.4
魚介類	0.05	4.7	2.0	2.7	5.7
計		8.8	6.2	6.9	11.1
ADI比 (%)		1.6	3.7	1.2	2.0

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

2,6-ジクロロベンズアミド(BAM)推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	暴露評価に用いた数値 (ppm) (フルオピコリド由来 BAN)	暴露評価に用いた数値 (ppm) (ジクロベニル由来 BAN)	一般 (1~6歳) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
ばれいしょ	0.009		0.3	0.3	0.4	0.3
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
かんしょ	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
やまいも (長いもをいう。)	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.01		0.3	0.1	0.2	0.5
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	0.07		0.1	0.0	0.2	0.2
かぶ類の根	0.01		0.0	0.0	0.0	0.1
かぶ類の葉	0.025		0.0	0.0	0.0	0.0
西洋わさび	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.008		0.1	0.0	0.1	0.2
キャベツ	0.008		0.2	0.1	0.2	0.2
芽キャベツ	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のあぶらな科野菜	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
ごぼう	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
サルシフィー	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
チコリ	0.025		0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.006		0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.006		0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のきく科野菜	0.006		0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.008		0.2	0.2	0.3	0.2
ねぎ (リーキを含む。)	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
にんにく	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.008		0.0	0.0	0.0	0.0
パースニップ	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	0.006		0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.006		0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.01		0.2	0.2	0.2	0.2
ピーマン	0.005		0.0	0.0	0.0	0.0
なす	0.01		0.1	0.0	0.1	0.2
その他のなす科野菜	0.005		0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.008		0.2	0.1	0.1	0.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.003		0.0	0.0	0.0	0.0
しろうり	0.003		0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.003		0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	0.07		0.9	0.4	1.0	1.2
オクラ	0.01		0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.004		0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	0.01		0.1	0.0	0.0	0.1
その他のきのこ類	0.01		0.1	0.0	0.1	0.1
その他の野菜	0.006		0.1	0.0	0.1	0.1
りんご		0.01	0.2	0.3	0.2	0.3
日本なし		0.015	0.1	0.1	0.1	0.1
西洋なし		0.015	0.0	0.0	0.0	0.0
もも		0.01	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	● 0.005		0.3	0.2	0.3	0.2
陸棲哺乳類の乳類	● 0.01		2.6	3.3	3.6	2.2
家禽の肉類	● 0.005		0.1	0.1	0.1	0.1
家禽の卵類	● 0.005		0.2	0.2	0.2	0.2
魚介類		● 0.06	5.6	2.4	3.2	6.9
計			12.8	8.3	11.3	14.3
ADI比 (%)			0.5	1.1	0.4	0.6

●: 個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたりフルオピコリドの基準値又はジクロベニルの基準値(案)の数値を用いた。なお、フルオピコリドの基準値は換算係数を0.5、ジクロベニルの基準値(案)は換算係数を1.1として、BAMの相当量に換算した。

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

昭和38年	1月23日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成22年	8月24日	農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値設定要請
平成22年	9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	7月1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・食品衛生審議会への諮問
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
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

ジクロベニル

食品名	残留基準値 ppm
りんご	0.1
日本なし	0.2
西洋なし	0.2
もも	0.1
魚介類	0.05

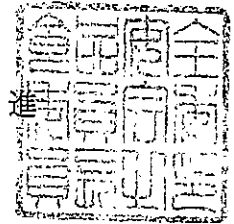
※今回基準値を設定するジクロベニルとは、農産物にあつてはジクロベニル及び代謝物BAM[2,6-ジクロロベンズアミド]をジクロベニル含量に換算したものの和をいい、魚介類にあつてはジクロベニルをいう。



府 食 第 498 号
平成 26 年 7 月 1 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 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ジクロベニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロベニルの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

ジクロベニル

2014年7月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット及びウサギ	8
① 吸収	8
② 代謝	8
③ 排泄	9
(2) ラット及びイヌ	9
① 吸収	9
② 代謝	10
③ 排泄	10
(3) ラットにおける臓器蓄積性	11
2. 植物体内運命試験	11
(1) いんげん幼苗	11
(2) 小麦及び稲幼苗	12
(3) ぶどう	13
(4) りんご	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 土壌における分解試験	15
(2) 砂壤土における分解試験	16
(3) 好氣的土壌中運命試験	16
(4) 好氣的湛水土壌中運命試験	18
(5) 土壌吸着試験	20

(6) 土壤吸着試験 (代謝物 E)	20
4. 水中運命試験	20
(1) 加水分解試験	20
(2) 水中光分解試験	21
5. 土壤残留試験	22
6. 作物等残留試験	22
(1) 作物残留試験	22
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)	27
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)	29
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ハムスター)	29
(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(4) 発がん性試験 (ハムスター)	33
(5) 2 年間慢性毒性試験 (ラット、代謝物 E) <参考資料>	34
(6) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ、代謝物 E)	35
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	35
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	36
(4) 3 世代繁殖試験 (ラット、代謝物 E)	37
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、代謝物 E)	37
13. 遺伝毒性試験	38
III. 食品健康影響評価	40
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	46
・別紙 2: 検査値等略称	47
・別紙 3: 作物残留試験成績	48
・参照	50

<審議の経緯>

- 1963年 1月 23日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値設定要請及び暫定基準値見直し依頼
- 2010年 9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0924第2号）、関係書類の接受（参照2～6）
- 2010年 9月 30日 第349回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 11月 28日 第12回農薬専門調査会評価第三部会
- 2011年 12月 21日 第13回農薬専門調査会評価第三部会
- 2013年 11月 27日 追加資料受理（参照9～14）
- 2014年 3月 5日 第34回農薬専門調査会評価第三部会
- 2014年 4月 23日 第104回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 5月 13日 第513回食品安全委員会（報告）
- 2014年 5月 14日 から6月12日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 6月 19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 7月 1日 第520回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充

泉 啓介
上路雅子
白井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 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)
納屋聖人 (座長代理)

小澤正吾
三枝順三

林 真
本間正充

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

<第 34 回農業専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

要 約

除草剤「ジクロベニル」(CAS No. 1194-65-6) 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、ウサギ及びイヌ)、植物体内運命(稲、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス、ハムスター及びイヌ)、亜急性毒性/神経毒性併合(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(ハムスター)、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、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症の頻度増加等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ジクロベニルのラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

母動物に毒性の認められる用量で、ラットでは胎児に過剰肋骨が、ウサギでは外表異常又は内臓異常が認められた。

各種試験結果から、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジクロベニル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクロベニル (DBN)

英名：dichlobenil (ISO、BSI、ANSI、WSSA)

3. 化学名

IUPAC

和名：2,6-ジクロロベンゾニトリル

英名：2,6-dichlorobenzonitrile

CAS (No. 1194-65-6)

和名：2,6-ジクロロベンゾニトリル

英名：2,6-dichlorobenzonitrile

4. 分子式

$C_7H_3Cl_2N$

5. 分子量

172.02

6. 構造式



7. 開発の経緯

ジクロベニルは、主として根からの吸収により植物組織内を生長点部に移行し、細胞の異常分化を起こし枯死させると考えられている除草剤であり、適用作物として小麦、大麦、みかん、りんご等への登録がなされている。国内では、1963年に初回農薬登録され、海外では米国及び豪州で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、魚介類の残留基準値設定の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録及びジクロベニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料、米国資料、豪州資料及びEU資料を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照2~4、6、8)

各種運命試験[II.1~4]は、ジクロベニルのニトリル基炭素を ^{14}C で標識したものの(以下「[nit- ^{14}C]ジクロベニル」という。)及びフェニル環炭素を ^{14}C で均一に標識したものの(以下「[phe- ^{14}C]ジクロベニル」という。)を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能(質量放射能)からジクロベニルに換算した値(mg/kg又は $\mu\text{g/g}$)を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット及びウサギ

Wistar ラット(一群10匹又は15匹、性別不明)に[nit- ^{14}C]ジクロベニルを55.8及び95.1 mg/kg体重の用量で単回経口投与又はウサギ(Danish×Flemish GiantのF₁、一群3匹又は4匹、性別不明)に[nit- ^{14}C]ジクロベニルを126及び102 mg/kg体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験[1.(1)③]から得られた投与96時間後までの尿中排泄率から推定される体内吸収率は、ラットで42.7~56.1%、ウサギで72.7~84.3%であると考えられた。(参照2、14)

② 代謝

排泄試験[1.(1)③]から得られた投与72時間後までの尿及び投与48時間後までの糞を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表1に示されている。

親化合物のジクロベニルはラット及びウサギとも糞中に5%TAR以下の割合で認められたが、尿中にはほとんど認められなかった。尿及び糞の加水分解物から代謝物としてB及びCが確認された。主要代謝物はBであり、主要代謝経路はベンゼン環の水酸化であった。また、検体投与による抱合体の変化として、ウサギの尿中ではグルクロニド、エーテル硫酸及びメルカプツール酸抱合体が増加し、ラットの尿中ではエーテル硫酸及びメルカプツール酸抱合体の増加が認められた。(参照2、14)

表1 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

動物	投与量 (mg/kg体重)	試料	ジクロ ベニル	代謝物
ラット (15匹平均)	95.1	尿	0.1	B(22.0)、C(10.1)、G(<0.6)、H(<0.5)、 D(<0.3)、E(<0.05)
		糞	4.8	B(4.0)、C(1.3)、G(<0.5)、E(<0.2)、D(<0.1)、 H(<0.1)
ウサギ (4匹平均)	102	尿	0.1	B(22.8)、C(2.1)、G(<0.7)、H(<0.1)、 E(<0.01)、D(<0.001)
		糞	2.4	B(0.9)、C(0.2)、D(<0.05)、E(<0.05)、H(0.0)、 G(-)

-: 分析せず

③ 排泄

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

ラット及びウサギのいずれにおいても投与後 96 時間までに投与放射能の 97% 以上が尿及び糞中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 2、14)

表2 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	ラット		ウサギ	
	55.8 mg/kg 体 重 (10 匹平均)	95.1 mg/kg 体 重 (15 匹平均)	102 mg/kg 体 重 (4 匹平均)	126 mg/kg 体 重 (3 匹平均)
尿	42.7	56.1	84.3	72.7
糞 (抽出物)	39.7	24.4	8.1	14.6
糞 (抽出残渣)	15.8	19.5	8.3	9.9
合計	98.2	100	101	97.2

(2) ラット及びイヌ

Proton SPF ラット (一群雌雄各 6 匹) に[nit-¹⁴C]ジクロベニルを 0.8 mg (雄) 又は 1.3 mg (雌) /動物の用量で単回経口投与又はビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) に[nit-¹⁴C]ジクロベニルを 0.92 mg/動物の用量で単回カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

排泄試験[1. (2)③]から得られた投与 96 時間後のラットの尿、皮膚、毛及びカーカス¹の残留放射能から推定される吸収率は、少なくとも雄で 74.3%、雌で 78.5%であると考えられた。(参照 2、14)

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。)

② 代謝

排泄試験[1. (2)③]から得られた投与後 96 時間のラットの尿を試料として、代謝物定量試験が実施された。

尿中に未変化のジクロベニルは検出されず、ほとんどが代謝された。加水分解物中の主な代謝物として B が 41.7% TAR 認められ、その他の代謝物として C 及び F が合計で 9.0% TAR 並びに極性成分が 29% TAR 検出された。代謝物 D 及び E はそれぞれ 1% TAR 未満であった。また、加水分解前の尿中代謝物として遊離の B 及び C のほかに、それらのグルクロニド及び芳香族酸のグルクロニドエステル、メルカプツール酸又はメルカプツール酸の前駆物質の抱合体が認められた。(参照 2、14)

③ 排泄

ラットを排泄試験終了後にと殺し、消化管及び内容物、皮膚、毛、カーカス(内臓を含む)の残留放射能を測定し、体内分布率が検討された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 3、体内分布率は表 4 に示されている。

ラットにおいては、投与後 96 時間で 90% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、呼気中への排泄は認められなかった。ラット及びイヌのいずれにおいても主に尿中に排泄された。投与されたジクロベニルは腎臓を経由して排泄され、内臓には蓄積されず、排泄に種差及び性差は認められなかった。(参照 2、14)

表 3 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物 性別	ラット		イヌ	
	雄	雌	雄	雌
投与量	0.8 mg/動物 (6 匹平均)	1.3 mg/動物 (6 匹平均)	0.92 mg/動物 (2 匹平均)	0.92 mg/動物 (2 匹平均)
尿	74.0	77.6	62.4	68.3
糞	16.9	15.7	25.2	21.5
合計	90.9	93.3	87.6	89.8

表 4 投与後 96 時間の体内分布率 (ラット: %TAR)

性別	投与量	尿	糞	呼気	消化管及び内容物	皮膚、毛	カーカス	計
雄	0.8 mg/動物	73.9	16.8	<0.02	1.2	0.2	0.2	92.2
雌	1.3 mg/動物	77.6	15.6	<0.03	1.9	0.6	0.3	96.0

(3) ラットにおける臓器蓄積性

2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)[11.(3)]における連続混餌投与直後の肝臓、腎臓及び体脂肪を試料としてジクロベニルの残留性が検討された。その結果、ジクロベニルは体脂肪及び肝臓で僅かに検出されたがごく微量であり、腎臓では検出されなかったことから、臓器蓄積性はないものと考えられた。(参照2、14)

2. 植物体内運命試験

(1) いんげん幼苗

温室内で水耕栽培し発芽後2週経過したいんげん幼苗の根を密閉系内で[nit-¹⁴C]ジクロベニルを10 ppm含有する溶液に浸漬し、4日後に根、茎、葉、葉からの蒸散、¹⁴CO₂及び器具に付着した放射エネルギーを測定し、分布を調べる植物体内運命試験が実施された。また、開放系で[nit-¹⁴C]ジクロベニルを11.6 ppm含有する溶液にいんげん幼苗の根を浸漬し、5日後に根、茎及び葉中のジクロベニル及び代謝物が定量された。

密閉系における各試料中の残留放射能分布は表5、開放系における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表6、開放系における各試料中の代謝物は表7に示されている。

根から吸収されたジクロベニルは茎葉に移行し、葉中では4日間で44%TARが蒸散した。残留放射能の約70%が代謝されており、葉は根に比べて代謝が盛んに行われていた。葉中では吸収されたジクロベニルの84%TRRが水酸化され、そのうち14%TRRが遊離の水酸化物であった(代謝物B:10%TRR、代謝物C:4%TRR)。グリコシドと思われる抱合体は52%TRR、植物体ポリマーと抱合して抽出不可能な水酸化物は18%TRR認められた。(参照2、14)

表5 密閉系における各試料中の残留放射能分布(%TAR)

経過日数	回収率	分布					
		根	茎	葉	蒸散	¹⁴ CO ₂	器具
4日	97	33	11	5	44	0	4

表6 開放系における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

経過日数	ジクロベニル(µg/g)			総代謝物(µg/g)		
	根	茎	葉	根	茎	葉
5日	35	22	2	2	4	4

表7 開放系における各試料中の代謝物 (%TRR)

分画	留出液	加水分解前のエーテル抽出物				加水分解後のエーテル抽出物		加水分解後のエーテル不溶画分		
		pH 4		pH 0.3	pH 11	pH 4		水層		
化合物	ジクロベニル	B	C	D	E	B	C	B	C	未同定
根	97	0.3		-	0.1	0.2		1.5		1
葉	13	10	4	0~2	-	43	9	18		1~3

-: 確認できなかった。

(2) 小麦及び稲幼苗

発芽後5週の小麦幼苗を、[nit-¹⁴C]ジクロベニルを1及び9 ppm含有する溶液に5日間浸漬し、根、茎葉上部及び茎葉下部中のジクロベニル及び総代謝物を定量するとともに、代謝物の同定及び主要代謝物の分布を検討した。発芽後8週の小麦幼苗についても、[nit-¹⁴C]ジクロベニルが9 ppm含有する溶液に根を5日間浸漬し、根、茎葉上部及び下部中の親化合物及び総代謝物を定量し、小麦と同様に代謝物の同定及び分布を検討した。

小麦幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表8、代謝物Bの分布率は表9、稲幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度は表10に示されている。

ジクロベニルは小麦の根から吸収され茎葉に移行し、茎葉上部に比べ茎葉下部に蓄積された。また、稲のジクロベニル濃度は小麦に比べ高く、総代謝物の濃度は小麦の方が高かったことから、小麦においては稲に比べ代謝を受けやすいと考えられた。

小麦で5日間吸収後の代謝物は主としてエタノールに可溶性グリコシドで存在すると考えられ、時間の経過に伴いエタノールに不溶性植物体ポリマーとの抱合体に移行し、主要代謝物はいんげん幼苗と同様にBであり、微量のC及びDも認められた。また、稲の主要代謝物としてBが同定され、Cも認められた。(参照2、14)

表8 小麦幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

溶液濃度	経過日数	ジクロベニル (mg/kg)			総代謝物 (mg/kg)		
		茎葉上部	茎葉下部	根	茎葉上部	茎葉下部	根
9 ppm	5日	2.5	24	9	22	60	1.2
1 ppm		0.5	3	1.2	2.5	14	0.3
9 ppm	11日	-*	45	13	41*	124	0.2
1 ppm		1.5	-*	1.4	3.3	22*	0.2

*: 少量のジクロベニルを含む

-: 定量限界以下

表9 小麦幼苗における代謝物Bの分布率

経過日数	代謝物Bの分布率 (%)		
	遊離体	エタノール抽出された 抱合体	エタノール不溶性、植物体 ポリマーとの抱合体
5日	20	65	15
11日	60		40

表10 稲幼苗における各試料中のジクロベニル及び総代謝物濃度

経過日数	ジクロベニル (mg/kg)			総代謝物 (mg/kg)		
	茎葉上部	茎葉下部	根	茎葉上部	茎葉下部	根
5日	225	41	20	1.2	2.2	1.4

(3) ぶどう

1,280本/haの密度(畝間:3.8m、樹間:2.2m)で植えられたぶどう(品種:Emperor)の木1本が中心になるように幅1.22m、長さ3.05mの処理区用の2区を隣接して設け、[phe-14C]ジクロベニルを2.5g含む処理液を6,720g ai/haの用量でじょうろを用いて各処理区の土壌表面に散布し、7.5cm厚の無処理土壌で被覆した。収穫時期の63及び32日前並びに収穫期にぶどうの木から果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実中における残留放射能の経時変化は表11、収穫期のメタノール抽出液中放射能の各画分への分布は表12に示されている。

土壌処理後、ぶどう果実部に移行したジクロベニル及びその代謝物の総残留量は少なく、収穫期のぶどう果実では0.357~0.392 mg/kgの放射能が認められた。また、果実中残留放射能の99%が回収されたメタノール抽出液について、ジクロロメタン分配で得られた有機及び水性画分の放射性成分の解析同定を実施した結果、ジクロロメタン相へ移行した放射能の大部分(75.9%TRR)が代謝物Eであることが確認された。水相中の未同定の放射性成分(22.3%TRR)についてはEの抱合体及び水酸化体の存在が示唆されたが、完全な分離同定には至らなかった。したがって、ぶどうにおける想定代謝経路としては、大部分がEとして果実部に存在し、その一部はその後代謝を受けて抱合体及び水酸化体などを生成するものと推定された。(参照2、14)

表11 ぶどう果実中における残留放射能の経時変化 (mg/kg)

試料	収穫前63日	収穫前32日	収穫期
処理区1*	0.322	0.286	0.357
処理区2**			0.392

*:放射能分析用に均質化した試料 ** :代謝物の特性検討用に均質化した試料 / :該当なし

表 12 収穫期のメタノール抽出液中放射能の各画分への分布

画分		帰属	%TRR
ジクロロメタン		代謝物 E	75.9
		未同定	5.7
水相 (加水分解前)		代謝物 E	6.0
		未同定	22.3
水相 (加水分解後)	有機相	代謝物 E	4.3
		未同定	5.2
	水相	代謝物 E	1.9
		代謝物 E の水酸化体	2.1
		未同定	4.1
	残渣	未同定	7.2

(4) りんご

列状に植えられたりんごの木から細長い処理区用の 2 区を隣接して設け、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 5.0 g 含む処理液を 6,720 g ai/ha の用量でじょうろを用いて処理区の土壌表面に散布し、7.5 cm 厚の無処理土壌で被覆した。収穫時期の 63 及び 30 日前並びに収穫期にりんごの木から果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実中における残留放射能の経時変化は表 13、収穫期のメタノール抽出液中放射能のトルエン分配後の各画分への分布は表 14 に示されている。各時期に収穫した果実は、0.012~0.042 mg/kg の放射能を含有していた。有機相へ移行した放射能成分中の主要代謝物は E であった (56.5%TRR)。他の有機画分中には同定された代謝物は認められなかった。(参照 2、14)

表 13 りんご果実中における残留放射能の経時変化 (mg/kg)

試料	収穫前 63 日	収穫前 30 日	収穫期
処理区 1*	0.012	0.028	0.025
処理区 2**			0.042

*: 放射能分析用に均質化した試料 ** : 代謝物の特性検討用に均質化した試料 / : 該当なし

表 14 収穫期のメタノール抽出液中放射能のトルエン分配後の各画分への分布

画分	残留放射能に対する割合 (%TRR)
代謝物 E	56.5
非抽出性残留	10.7
エチルエーテル分配後の水相	16.7
分配後のエチルエーテル相の HPLC による未同定分	13.2
合計	97.1

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌における分解試験

4 種類の土壌（埴壤土、砂質壤土、壤土及び泥炭土）に、ほ場条件下でジクロベニル粒剤を 9,000 g ai/ha で処理し、処理後一定期間ごとに表面から 0~10.2 cm、10.2~20.3 cm 及び 20.3~30.5 cm の深度ごとにジクロベニル及び分解物残留量を定量し、0~10.2 cm の深度の分析値からジクロベニルの半減期を求める土壌中運命試験が行われた。

各種土壌におけるジクロベニル残留量及び分解物 E の経時変化は表 15 に示されている。

ジクロベニルの推定半減期は泥炭土（3~20 週）を除き短く、埴壤土及び砂質壤土で 1~2 週間、壤土で 3~4 週間であった。また、土壌表面下 10.2 cm 以上の深さでのジクロベニルの残留量は泥炭土を除き少なく、縦浸透性は小さいと考えられた。（参照 2、14）

表 15 各種土壌におけるジクロベニル残留量及び分解物 E の経時変化

深度 (cm)		0~10.2		10.2~20.3		20.3~30.5	
土壌	経過時間(週)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)	ジクロベニル (mg/kg)	分解物 E (mg/kg)
埴壤土	0	18	ND	ND	ND	ND	ND
	8	0.48	0.40	ND	ND	ND	ND
	32	0.07	0.15	ND	0.15	ND	0.09

砂質壤土	0	6.8	ND	ND	-	ND	ND
	8	0.85	0.34	0.018	-	ND	ND
	16	0.15	0.20	0.011	-	ND	ND
壤土	0	5.0	ND	ND	-	ND	ND
	8	0.27	0.48	ND	-	ND	ND
	32	0.06	0.09	ND	-	ND	ND
泥炭土	0	6.5	ND	ND	-	ND	ND
	8	3.4	0.3	0.18	-	0.18	ND
	32	2.8	1.1	0.05	-	0.02	ND

ND：検出限界以下 -：分析を実施せず

(2) 砂壤土における分解試験

飽和水分状態の砂壤土 60 g (湿重量) に、140 μg 乾土当たり 2 mg/kg の [nit- ^{14}C] ジクロベニルを処理し、200 mL 三角フラスコに入れ、 20 ± 1 °C の暗黒条件下で経時的にジクロベニル及び分解物を定量した。

その結果、8 か月後の非滅菌土壌中の分解物は約 99% が分解物 E であり、滅菌土壌では大部分がジクロベニルのままであった。ジクロベニルの土壌中での分解は主として微生物によるものであった。(参照 2、14)

(3) 好氣的土壌中運命試験

水分含有量を保水量の $45 \pm 5\%$ の範囲で維持した 3 種の英国土壌 (壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土) に、乾燥土壌換算約 50 g の土壌に対して [phe- ^{14}C] ジクロベニルを 8.1 mg/kg の割合で処理し、暗所、 20 ± 2 °C で最長 273 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。

所定時間インキュベートした各種土壌における放射能回収率は表 16 に、ラジオ HPLC 分析による放射活性の分布は表 17 に示されている。

標識化合物を土壌処理した後のメタノールによる放射能回収率は、処理 273 日後の壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土でそれぞれ 53.9% TAR、76.5% TAR 及び 56.9% TAR に低下し、揮発した放射能は CO_2 以外は全て未変化のジクロベニルであり、壤質砂土、埴壤土及びシルト質埴壤土でそれぞれ 50.2% TAR、12.8% TAR 及び 17.9% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は各種土壌で 0.91~2.55% TAR の範囲内で検出された。埴壤土及びシルト質埴壤土の抽出残渣についてフミン、フルボ酸及びフミン酸に分画した結果、埴壤土 (112 日後) でそれぞれ 11.2% TAR、1.32% TAR 及び 0.20% TAR、シルト質埴壤土 (273 日後) ではそれぞれ 12.8%

TAR、1.55% TAR 及び 1.68% TAR であった。

処理直後 (0 日) における各種土壌抽出物に存在した放射能は全てジクロベニルであった。処理後 273 日の壤質砂土ではジクロベニルが 6.4%TAR が残存し、分解物 E が 47.5%TAR 検出された。埴壤土ではジクロベニルが 7.07%TAR、E が 69.4%TAR、シルト質埴壤土ではジクロベニルが 5.13%TAR、E が 51.7%TAR 検出された。ジクロベニルの揮発を除外した分解速度 (50%減衰期: DT₅₀) は、壤質砂土で 101 日、埴壤土で 77.9 日及びシルト質埴壤土で 70.7 日であった。(参照 2、14)

表 16 各種土壌における放射能回収率

土壌	経過日数	処理放射能に対する回収率 (%TAR)					
		メタノール抽出物	¹⁴ CO ₂	揮発した ¹⁴ C	抽出残渣	器具の洗浄液	合計
壤質砂土	0	105	-	-	0.48	-	105
	84	58.5	0.41	39.9	4.57	0.01	103
	273	53.9	0.91	50.2	5.69	0.01	111
埴壤土	0	99.8	-	-	1.77	-	102
	84	77.3	0.68	12.6	11.8	0.00	102
	273	76.5	1.86	12.8	12.3	0.00	103
シルト質埴壤土	0	103	-	-	2.11	-	105
	84	75.7	0.73	17.8	8.86	0.00	103
	273	56.9	2.55	17.9	17.4	0.00	94.6

-: 試料なし

表 17 ラジオ HPLC 分析による放射活性の分布

土壌	経過日数	処理放射能に対する各成分の割合 (TAR%)	
		ジクロベニル	分解物 E
壤質砂土	0	105	ND
	84	18.7	39.8
	273	6.4	47.5

埴壤土	0	99.8	ND
	84	19.9	57.3
	273	7.07	69.4
シルト質 埴壤土	0	103	ND
	84	17.0	58.8
	273	5.13	51.7

ND：検出されず

(4) 好氣的湛水土壤中運命試験

2種の水/底質系（Goorven 試験系：オランダ土壤（砂土）及び Engelse Di jk 試験系：オランダ土壤（微砂質埴壤土））を用い、褐色の 1L 容代謝試験用フラスコに湿った各底質（Goorven 試験用：約 250 g、Engelse Di jk 試験系：約 125 g）及び水 470 mL を入れて、底質層が約 2 cm 及び水層が約 6 cm になるようにして約 20°C でプレインキュベーションした。その後、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを水層中濃度が 2.7 mg/L（最大ほ場処理薬量 8,100 g ai/ha に相当）となるように添加し、20±2°C で両試験系とも最長 100 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

両試験系における放射能の分布は表 18 に、ジクロベニル及び主要分解物の各画分への分布は表 19 に示されている。

2種の試験系とも、ジクロベニルは水層と底質層間で急速に分配されるとともに、添加したジクロベニルの多くが揮散によって失われ、また、これに伴って水層と底質層間の連続的な再配分が認められた。水及び底質中のジクロベニルは、分解物 E、I 及び数種のマイナーな分解物に分解したが、分解物 I 及び数種のマイナーな分解物への分解は、Goorven 系に比べ Engelse Di jk 系において顕著であった。完全な無機化及び結合残留の形成は、両試験系において主要なプロセスではなかった。水+底質層の揮散を除いた分解による推定半減期（標準化）は、それぞれの試験系で、307 日及び 65.6 日であった。（参照 2、14）

表 18 両試験系における放射能の分布 (%TAR)

試験系	経過日数	揮発性物質 (合計)	水層			底質層			物質収支
			全体	DCM 抽出液合計	抽出残分	MeOH/SOX 抽出液の合計	抽出残分	合計	
Goorven	0	-	98.5	98.3	0.56	1.42	0.04	1.46	100
	3	3.54	54.3	54.2	0.50	41.0	0.42	41.4	99.2
	15	9.61	31.4	31.0	0.66	45.6	1.27	56.8	97.9
	30	15.7	26.1	25.7	0.98	55.2	1.44	56.7	98.5
	100	37.0	18.8	15.6	3.34	39.3	3.03	42.3	98.2
Engelse Dijk	0	-	98.8	99.6	0.85	2.07	0.09	2.16	101
	3	4.85	65.6	64.1	0.83	28.4	1.69	30.6	101
	15	11.3	37.6	36.5	1.25	49.8	2.43	52.3	101
	30	17.0	34.7	32.4	2.65	45.2	3.41	48.6	100
	100	31.6	27.4	11.2	1.66	32.0	7.75	39.8	98.8

-: 該当せず、DCM: ジクロロメタン、MeOH: メタノール、SOX: ソックスレー

表 19 ジクロベニル及び主要分解物の各画分への分布 (%TAR)

試験系	経過日数	水				底質			揮発性物質	
		ジクロベニル	分解物 E	分解物 I	その他 ¹	ジクロベニル	分解物 E	その他 ²	ジクロベニル	その他
Goorven	0	97.5	0.00	ND	1.36	1.41	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	54.0	0.00		0.67	41.0	0.00	0.00	3.49	0.00
	15	30.4	0.43		0.79	55.6	0.00	0.00	9.48	0.00
	30	24.4	1.17		1.08	55.2	0.00	0.00	15.5	0.00
	100	11.1	4.46		3.34	37.6	1.73	0.00	36.4	0.00

Engelse Dijk	0	98.3	0.00	0.00	2.09	2.07	0.00	0.00	0.00	0.00
	3	63.9	0.00	0.00	0.98	26.8	0.00	2.02	4.74	0.09
	15	33.1	0.70	0.00	4.00	47.1	0.00	2.77	10.5	0.63
	30	20.7	3.38	3.35	7.59	40.0	1.76	3.41	16.6	0.00
	100	7.24	5.32	7.91	7.55	22.7	2.04	7.25	25.9	1.21

ND : 不検出 (<0.01)

1 : 非抽出性残留を含む。Goorven 系で最多 4 種、Engelse Dijk 系で最多 8 種の代謝物を含む。

2 : 非抽出性残留を含む。Engelse Dijk 系で最多の 4 種の代謝物を含む。

(5) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [水田土壌 (茨城 : 軽埴土)、水田土壌 (高知 : 軽埴土)、畑地土壌 (茨城 : 重埴土) 及び畑地土壌 (宮崎 : 壤質砂土)] に、ジクロベニルを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 6.01~16.4 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 407~492 であった。(参照 2、14)

(6) 土壌吸着試験 (代謝物 E)

4 種類の国内土壌 [水田土壌 (茨城 : 軽埴土)、水田土壌 (高知 : 軽埴土)、畑地土壌 (茨城 : 重埴土) 及び畑地土壌 (宮崎 : 壤質砂土)] に、代謝物 E を添加して土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.186~0.534 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 15.4~23.6 であった。(参照 2、14)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH5 (フタル酸緩衝液)、pH7 (フタル酸緩衝液) 又は pH9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、ジクロベニルを 7~9 ppm となるように添加した後、22°C で 150 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各緩衝液中におけるジクロベニル濃度は表 20 に示されている。

いずれの pH においても、ジクロベニルの分解はほとんど認められなかった。

(参照 2、14)

表 20 各緩衝液中におけるジクロベニル濃度

経過日数	ジクロベニル濃度 ppm (初期濃度に対する割合%)		
	pH 5	pH 7	pH 9
0	7.24	8.90	8.93
30	7.14 (98.6)	8.64 (97.1)	8.65 (96.8)
150	6.83 (94.3)	8.24 (92.6)	8.18 (91.6)

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (pH 5、pH 7 及び pH 9) 及び滅菌自然水 [湖沼水 (米国)、pH 6.67] に、[phe-¹⁴C]ジクロベニルを 1.04 mg/L となるように添加した後、設定温度 25 ± 2°C で 168 時間、キセノンランプ (光強度: 123 W/m²、波長範囲: 290~800 nm) を照射するか、同温度に維持したインキュベーター内の暗所に設置して水中光分解試験が実施された。

各試験液におけるジクロベニル及び主要分解物の経時変化は表 21 に示されている。

回帰直線分析の結果から、実験室条件下での推定半減期はそれぞれ pH 5 ; 71.4 時間 (2.98 日)、pH 7 ; 56.7 時間 (2.36 日)、pH 9 ; 48.3 時間 (2.01 日) 及び自然水 ; 28.4 時間 (1.18 日) であり、蒸留水に比べ自然水の方が速やかに光分解することが予測された。暗対照では各試験液ともジクロベニルの有意な減少はみられなかった。なお、東京 (北緯 35°C) の春の太陽光換算による推定半減期は、pH 5 ; 6.81 日、pH 7 ; 5.39 日、pH 9 ; 4.59 日及び自然水 ; 2.19 日であった。

10%TAR 以上生成した光分解物の構造決定を行った結果、分解物 K 及び L が同定された。分解物 K は pH 7 で最高 17.5%TAR、L は pH 7 で最高 24.5%TAR 認められた。(参照 2、14)

表 21 各試験液におけるジクロベニル及び主要分解物の経時変化 (%TAR)

試験水	pH 5			pH 7			pH 9			自然水		
	24	72	168	24	72	168	24	72	168	24	72	144
ジクロベニル	86.8	45.5	23.0	94.3	68.1	10.9	88.0	44.3	32.1	75.8	22.4	1.2
K	-	2.1	14.7	-	5.4	17.5	0.3	3.6	0.3	5.3	15.2	11.0
L	-	0.9	3.9	-	11.8	24.5	1.0	5.6	0.9	1.0	5.6	0.9

-: 未検出

5. 土壤残留試験

沖積埴壤土（岡山、福岡及び新潟）、洪積埴壤土（福島）、火山灰壤土（長野）及び洪積壤土（長野）を用いて、ジクロベニル及び代謝分解物 E を分析対象化合物とした土壤残留試験（ほ場・容器内）が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2、14）

表 22 土壤残留試験成績

試験	土壤		処理濃度	推定半減期（日）		
				ジクロベニル	ジクロベニル+E	E
ほ場試験	水田土壤	沖積埴壤土	3,000 g ai/ha ¹⁾ (1回)	約 39 日	約 40 日	/
		沖積埴壤土	2,000 g ai/ha ¹⁾ (1回)	約 2 日	約 2 日	/
	畑土壤	洪積埴壤土	8,040 g ai/ha ²⁾ (1回/2回)	約 6 日	約 8 日	/
		火山灰壤土		約 6~8 日	約 9 日	/
容器内試験	水田土壤	沖積埴壤土	ジクロベニル 1 ppm (乾土換算 2.06 ppm)	約 20 日	/	/
			E 1 ppm (乾土換算 2.06 ppm)	/	/	約 120 日
	沖積埴壤土	ジクロベニル 1 ppm (乾土換算 2.16 ppm)	約 12 日	/	/	
		E 1 ppm (乾土換算 2.16 ppm)	/	/	約 220 日	
	畑土壤	洪積壤土	ジクロベニル 7.5 ppm	約 11 日	/	/
			E 3.77 ppm	/	/	約 108 日
		沖積埴壤土	ジクロベニル 8.0 ppm	約 30 日	/	/
			E 4.01 ppm	/	/	300 日以上

1) : 2.5%粒剤を使用 2) : 6.7%粒剤を使用 / : 該当なし

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

果樹、稲、小麦等を用いて、ジクロベニル及び代謝物 E 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。ジクロベニル及び代謝物 E とも可食部においては定量限界未満であり、最大残留値はいずれも散布 98 日後の稲わらで認められた 0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg であった。（参照

2、14)

(2) 魚介類における最大推定残留値

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

ジクロベニルの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF は 44（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.048 mg/kg であった。（参照 6）

7. 一般薬理試験

ジクロベニルのラット、ネコ、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2、14）

表 23 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種 #	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	
呼吸・循環器系	心電図、 心拍数、 動脈血 圧、呼吸 数	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交 雑種)	100 (腹腔内)	-	100	15 分後に一過性の心 拍数低下 その後徐々に増加 2 時間後に血圧及び 呼吸数の軽度な低下
	心電図、 心拍数、 動脈血 圧、呼吸 数	ネコ (系統不明)	100 (腹腔内)	-	100	心拍数は投与後 30 分 に一過性の低下 2 回目投与後には低 下せず持続的に増加 血圧は投与後 15 分以 内に収縮期血圧の低 下、2 回目投与後も同 様 呼吸数は 1 回目投与 後には変化なく、2 回 目投与後に増加
	摘出 心臓	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	20*	-	影響なし
	摘出 耳介	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	血管の拡張を示唆す る血流量の軽度な増 加

試験の種類		動物種 #	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
泌尿生殖器系	利尿作用	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	100 (腹腔内)	-	100	抗利尿作用を示唆する尿排泄量の低下
	摘出子宮	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出精管	Pirbright モルモット	20* (<i>in vitro</i>)	20*		影響なし
自律神経系	摘出回腸	Pirbright モルモット	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出小腸	NZW ウサギ	20* (<i>in vitro</i>)	-	20*	自動運動の抑制
	摘出横隔膜	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	20* (<i>in vitro</i>)	20*		影響なし
中枢神経系	脳波	ネコ (系統不明)	100 (腹腔内)	-	100	脳波電位の低下
	鎮痛作用	ラット (Carworth Farm と Hooded Lister の交雑種)	100 (腹腔内)	100		影響なし

: 性別、例数不明 - : 最大無作用量又は最小作用量は設定されず * : ppm

8. 急性毒性試験

ジクロベニルのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 2、14)

表 24 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	ラット (系統不明) 雌雄各 5 匹	>2,150	>2,150	死亡例なし
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,250	4,250	鎮静状態、呼吸困難、昏睡状態、筋硬直、昏迷 死亡例剖検所見: 黄疸症状 (皮下組織、粘膜)、肝臓の黄変、膀胱内赤黒色尿貯留 雌雄: 3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,680	1,330	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見: 死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄: 1,210 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 930 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,540	3,930	自発運動低下、眼瞼下垂、流涎、不整呼吸、血涙、血尿、鎮静、体温下降 歩行異常、立毛、体重増加抑制 死亡例剖検所見: 肝臓退色、胃膨満、胸腺暗赤色化、胸腺萎縮、腎臓退色、腺胃の暗赤色斑
経口	マウス (系統不明) 雌雄各 10 匹	2,140	2,100	雄: 1,230 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 675 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	マウス (系統不明) 雌雄各 10 匹	2,060	1,920	雌雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	ICR マウス 雌雄各 10 匹	2,000	2,040	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見: 死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雄: 1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 1,440 mg/kg 体重以上で死亡例

経口	モルモット (系統不明) 雌雄各 5 匹	501	501	雌雄 : 464 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	16,000	7,750	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見 : 死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄 : 7,800 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 6,000 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	ICR マウス 雌雄各 10 匹	9,300	9,100	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見 : 死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雄 : 8,640 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 7,200 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	641	1,000	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見 : 死亡例及び生存例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 死亡例のみ肝臓の灰白色化 雄 : 507 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 857 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	マウス (系統不明) 雌 10 匹	-	603	非活動的、食欲低下、鎮静状態、昏睡 雌 : 482 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,260	1,340	自発運動低下、筋弛緩、歩行失調、涙液の増加、呼吸緩慢 剖検所見 : 死亡例で肝臓の退色、混濁、肥大、肥厚、小葉像明瞭及び各葉辺縁の鈍化 生存例で胆のうの膨満、胆汁の緑色化及び各葉の黄緑色壊死巣 雌雄 : 977 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雄 4 匹	1,350	-	不活発、衰弱、倦怠、食欲欠如、昏睡 雄 : 1,350 mg/kg 体重以上で死亡例

経皮	NZW ウサギ 雌 5 匹	-	>2,000	死亡例なし
吸入 (全身 暴露)	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難 (軽微)、体重減少 (雄)、 体重増加抑制傾向 (雌) 死亡例なし
		>5.0 (設定) >0.045 (実測)	>5.0 (設定) >0.045 (実測)	

- : 設定されず。

9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギを用いた皮膚刺激性試験が実施された結果、ジクロベニルの皮膚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) が実施された。その結果、ジクロベニルの皮膚感作性はないものと考えられた。(参照 2、14)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、140 及び 480 ppm: 平均検体摂取量は表 25 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	140 ppm	480 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.9	10.2	34.5
	雌	3.5	13.4	41.3

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

Irwin の多次元観察法を参考にした症状観察並びに正向反射、視覚、聴覚、握力及び自発運動量の機能検査において検体投与の影響はみられなかった。本試験において、140 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 2.9 mg/kg/日、雌: 3.5 mg/kg/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、14)

表 26 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
480 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol、PL、TP、Alb 及びカルシウム増加 ・ クロール低下 ・ 肝絶対及び比重量増加² ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 腎尿細管上皮細胞内に好酸性小体増加/硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網状赤血球増加 ・ 桿状核好中球増加 ・ Alb 増加 ・ 血清 ChE 活性低下 ・ 腎尿細管上皮細胞内に好酸性小体増加/硝子滴変性
140 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少[§] ・ 分節核好中球増加 ・ T.Chol、PL、TP 及び TG 増加 ・ クロール低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
40 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 480 ppm では有意差はないが減少傾向が認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹 : ただし 10,000 ppm 投与群は雄 6 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000、3,000 及び 10,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雄で 5 例が死亡した。本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (5 mg/kg 体重/日 (計算値³)) であると考えられた。(参照 2、14)

表 27 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (5 例) 	
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝細胞の空胞変性及び顆粒状腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び RBC 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞の空胞変性及び顆粒状腫大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/ : 該当なし

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

³ 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (以下同じ。) (参照 7)。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス [一群雌雄各 10 匹 (対照群は雌雄各 20 匹)] を用いた混餌 (原体: 0、25、125、625 及び 3,130 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は発がん性試験の用量設定を目的として実施された。

表 28 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	125 ppm	625 ppm	3,130 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	19	95	473
	雌	4	19	95	473

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、625 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄雌とも 125 ppm (19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 10)

表 29 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,130 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、円背位、立毛及び眼瞼下垂 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Chol 及び PL 増加 ・肝、胸腺絶対及び比重量増加 ・グリコーゲン蓄積の増加[§] ・間質性腎炎[§] ・好塩基性皮質尿細管の増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下、円背位、立毛及び眼瞼下垂 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Chol 及び PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加
625 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・腎盂炎[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大[§] ・グリコーゲン蓄積の増加[§]
125 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計検定は行われていない。

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ハムスター)

シリアンハムスター [主群: 一群雌雄各 10 匹 (対照群は雌雄各 20 匹)、4 週間回復群: 一群雌雄各 10 匹 (対照及び最高用量群)] を用いた混餌 (原体: 60、300、1,500 及び 7,500/5,000 ppm⁴: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による

⁴ 最高用量は 7,500 ppm の 2 週間投与で顕著な体重増加抑制がみられたため、3 週目より 5,000 ppm とした。

13 週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は発がん性試験の用量設定を目的として実施された。

表 30 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	300 ppm	1,500 ppm	7,500/5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3	16	79	395/263
	雌	3	16	79	395/263

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で前立腺絶対及び比重量減少等が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 11)

表 31 13 週間亜急性毒性試験（ハムスター）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,500/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§] ・摂餌量減少 ・RBC 減少 ・MCV 及び MCH 増加 ・Chol、PL、Alb 及び Ure 増加 ・精囊絶対及び比重量減少 ・精巢の精細管変性 ・精巢上体の精母細胞減少 ・胆嚢結石[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§§} ・摂餌量減少 ・MCV 増加 ・WBC 及び Neu 減少 ・Alb、Ure 及び TP 増加 ・子宮及び脾臓の絶対及び比重量減少 ・胆嚢結石[#]
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT 増加 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前立腺絶対及び比重量減少 ・前立腺石灰化 	<ul style="list-style-type: none"> ・PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加
60 ppm 以上	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 各投与群の実測値: 60→41 ppm、300→209 ppm、1,500→1,290 ppm 及び 5,000→4,650 ppm。

§: 投与 9 週間後まで認められた。§§: 投与 3 週間後まで認められた。

#: 4 週間の回復期においても認められた。

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹: ただし 450 ppm は雄 3 匹、雌 1 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 450 ppm: 平均検体摂取量は表 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	450 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	4.9	14.7
	雌	1.6	4.9	14.7

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、450 ppm 投与群の雌及び 150 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm (1.6 mg/kg 体重/日)、雌で 150 ppm (4.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、14)

表 33 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
450 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加[§] ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 脾絶対及び比重量増加[§]
150 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 [§]	150 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§] : 有意差検定は行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

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 5 頭) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、6 及び 36 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で T.Chol、TG 及び PL 増加、貧血、肝絶対重量及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、14)

表 34 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
36 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少[§] ・ カルシウム減少 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎皮質空胞化^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 子宮絶対及び比重量減少 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大^{§§} ・ 副腎皮質空胞化^{§§}
6 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、RBC 及び MCV 減少 ・ T.Chol、TG、PL 及び ALP 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol、TG 及び PL 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 有意差は認められないが検体投与による影響と考えられた。

^{§§} : 有意差検定は実施されていないが検体投与による影響と考えられた。

(2) 2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、20、50 及び 350 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 35 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	350 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.4	1.3	9.0
	雌	0.4	1.3	9.0

本試験において、350 ppm 投与群の雌雄で ALP 増加並びに多量のグリコーゲン蓄積を伴った小葉中心性肝細胞の肥大及び軽い炎症が認められ、また同群雌では肝及び甲状腺の絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (1.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、14)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、400 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 36 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 36 2 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	400 ppm	3,200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.18	29.0	241 [§]
	雌	3.16	26.3	248

[§] : 98 週まで

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に、各投与群における腫瘍発生数は表 38 に示されている。

腫瘍性病変については、3,200 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。精巣に認められた間細胞腫は自然発生的病変と考えられた。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で、体重増加抑制、肝絶対及び比重量の増加並びに慢性腎症の発症頻度の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 3.18 mg/kg 体重/日、雌 : 3.16 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、14)

表 37 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・全例死亡[#] ・摂餌量及び食餌効率低下[§] ・Ht、Hb、MCV及びMCH減少 ・無機リン増加 ・Glu及びAlb減少 ・尿糖増加[§] ・肝脂肪変性[§] ・肝細胞巣状壊死 ・ラ氏島好酸性細胞の出現[§] ・骨萎縮及び線維化[§] ・胃粘膜、腎及び血管の石灰沈着[§] ・骨髄血管拡張[§] ・結節状肝細胞増殖（過形成）[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量及び食餌効率低下[§] ・Ht、Hb、MCV及びMCH減少 ・T.Chol、BUN及び無機リン増加 ・Alb減少 ・尿糖増加傾向[§] ・尿黄褐色化[§] ・腎絶対及び比重量増加 ・肝細胞巣状壊死 ・ラ氏島好酸性細胞の出現[§] ・上皮小体肥大[§] ・骨萎縮[§] ・結節状肝細胞増殖（過形成）[§]
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§§} ・T.Chol及びBUN増加 ・尿量増加及び尿比重低下[§] ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・慢性腎症の頻度増加[§] ・上皮小体肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^{§§} ・肝絶対及び比重量増加 ・慢性腎症の頻度増加[§] ・肝脂肪変性[§]
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[#]：73週以降に死亡例増加。102週までに全例死亡。

[§]：有意差検定は行われていないが検体投与による影響と考えられた。

^{§§}：400 ppm 投与群では軽度ながら検体投与の影響と考えられた。

表 38 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた腫瘍の発生数

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		対照	50	400	3,200	対照	50	400	3,200
精巢	間細胞腫	42**	38	49	42	/	/	/	/
	肝細胞腺腫	(1)	0	0	4	0*	0	2	6
肝臓	肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1(1)
	肝細胞腺腫 + 肝細胞癌	1 [#]	0 [#]	0 [#]	5 [#]	0*	0	2	8

表中の()内数字は52、78週における腫瘍発生数 *：p≤0.05 **：p<0.01 (Peto検定)

[#]：統計検定は実施されていない /：該当なし

(4) 発がん性試験（ハムスター）

ゴールデンハムスター（一群雌雄各50匹：対照群は雌雄各100匹）を用いた混餌（原体：0、5、26、132及び675 ppm：平均検体摂取量は表39参照）投与による雄88週間及び雌80週間の発がん性試験が実施された。マウス及びハムスターを用いた13週間混餌投与の亜急性毒性試験[10.(3)及び(4)]において、ハ

ムスターではマウスに比べてより低い用量で肝臓に影響が認められたことから本試験の使用動物とした。

表 39 発がん性試験（ハムスター）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	26 ppm	132 ppm	675 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.34	1.69	9.39	45.6
	雌	0.35	1.78	9.20	48.9

腫瘍の発生頻度に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、675 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が、雌で小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質過形成が認められ、その他の投与群では検体投与による変化が認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 132 ppm（雄：9.39 mg/kg 体重/日、雌：9.20 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、14）

(5) 2年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）＜参考資料＞

SD ラット（一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（原体：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間（106 週間）慢性毒性試験が実施された。

表 40 2年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.2	3.6	6.5	18.8
	雌	2.8	4.7	8.5	23.8

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、180 ppm 以上投与群の雄で RBC 減少、雌で Hb 及び Ht 減少が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：3.6 mg/kg 体重/日、雌：4.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

代謝物 E は殺菌剤フルオピコリドの代謝物 M-1 と同じ物質（2,6-ジクロロベンズアミド：BAM）であり、本試験の内容は原報告書を用いて評価が行われたフルオピコリド評価書（第 2 版）にも収載されている。フルオピコリドの評価においては、病理組織学的変化について解析例数が適切でないこと等から参考資料とされていることから、食品安全委員会では本評価書においても参考資料とした。（参照 2、14）

表 41 2年間慢性毒性試験（ラット、代謝物 E）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb 及び Ht 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率減少[§] ・RBC 及び MCHC 減少
180 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・Ht 及び Hb^{§§}減少
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 軽度ながら検体投与の影響と考えられた。

^{§§} : 180 ppm のみで認められた所見。

(6) 2年間慢性毒性試験（イヌ、代謝物 E）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、60、100、180 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 42 2年間慢性毒性試験（イヌ、代謝物 E）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	100 ppm	180 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.19	3.83	6.95	20.5
	雌	2.31	4.08	7.52	23.4

本試験において、500 ppm 投与群の雄雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 180 ppm（雄：6.95 mg/kg 体重/日、雌：7.52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、14）

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、60、350 及び 2,000 ppm）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 43 に示されている。

本試験において、親動物では 2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、児動物では同群雌及び 350 ppm 投与群雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物で 350 ppm（雄：24.9 mg/kg 体重/日、雌：29.9 mg/kg 体重/日）、児動物で 60 ppm（雄：4.60 mg/kg 体重/日、雌：5.18 mg/kg 体重/日）であると考えられた⁵。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2）

⁵ 申請者の計算値から求めた検体摂取量。

表 43 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	2,000 ppm		・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	350 ppm 以上	・体重増加抑制	350 ppm 以下毒性所見なし	350 ppm 以下毒性所見なし	350 ppm 以下毒性所見なし
	60 ppm	毒性所見なし			

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントゴム溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

本試験において、60 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認められ、胎児においては 60 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、母動物に影響の認められる用量である 180 mg/kg 体重/日投与群の胎児において過剰肋骨が認められた。（参照 2、14）

表 44 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
180 mg/kg 体重/日		・過剰肋骨（両側）
60 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・骨化遅延
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、15、45 及び 135 mg/kg 体重/日、溶媒：1%トラガントゴム溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、135 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制及び摂餌量の有意な減少が認められた。

胎児においては、135 mg/kg 体重/日投与群で外表又は内臓異常を示す胎児の発現率が有意に高かった。これらの同腹児では胎児体重の低下も認められたので、

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響の認められる用量で胎児に外表異常又は内臓異常が認められた。(参照 2、14)

(4) 3 世代繁殖試験 (ラット、代謝物 E)

Long-Evans ラット (一群雄 10 匹、雌 20 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、60、100 及び 180 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 45 3 世代繁殖試験 (ラット、代謝物 E) の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	100 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.5	7.5	13.5

親動物では、毒性所見は認められなかった。児動物では、生存率低下、体重増加抑制、腎及び肝重量増加等が散見されたが、これらの所見は用量相関性がない又は世代間で共通の所見でない等の理由から、米国は毒性所見でないと評価している。食品安全委員会はこの見解を支持した。

本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量 180 ppm (13.5 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、12、14、15)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ、代謝物 E)

NZW ウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1% トラガントゴム溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

本試験において、対照群を含めた各群で母動物の死亡 (と殺) が観察され、その発現例数は対照群で 2 例、10 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、30 mg/kg 体重/日投与群で 2 例及び 90 mg/kg 体重/日投与群の母動物で 5 例であった。また、90 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児で平均体重の低値傾向が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 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、13、14)

表 46 発生毒性試験（ウサギ、代謝物 E）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児動物
90 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（5例）[§] ・削瘦、被毛の汚れ ・体重減少[§]、体重増加抑制[§] ・摂餌量減少 	・体重低値 ^{§§}
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：切迫と殺（3匹：流産、2匹：健康状態の悪化）

§§：有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

13. 遺伝毒性試験

ジクロベニル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 47 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ジクロベニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、14）

表 47 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~5,000 µg/7 ^h イスカ (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 ^{hcr} 株)	5~5,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	①5~50 µL/mL (-S9) 1.5~50 µL/mL (+S9) ②1.5~50 µL/mL (-S9) 1.5~50 µL/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	0.1、0.5、1 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスターCHO 細胞	①45~100 µg/mL (-S9) ②25~100 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss マウス（骨髄細胞） （一群雌雄各 5 匹）	300、600、1,200 mg/kg 体重 （2 回強制経口投与）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主に植物及び土壌由来の代謝物 E の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験並びにマウスを用いた宿主経由復帰突然変異試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、代謝物 E に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、14)

表 48 遺伝毒性試験概要 (代謝物 E)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 [°] イスカ (-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	1~5,000 µg/7 [°] レット (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (G46 株)	1~5,000 µg/7 [°] レット (-S9)	
	不定期 DNA 合成試験	Wistar ラット由来初代培養肝細胞	3~1,000 µg/mL (-S9)	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群 5~6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	20、100 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Swiss マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	250 mg/kg 体重 (3 回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジクロベニル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したジクロベニルのラット、ウサギ及びイヌを用いた動物体内運命試験の結果、いずれの動物種でも投与後 96 時間までに大部分の放射能が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿、皮膚、毛及びカーカス中の残留放射能から推定されたラットにおける吸収率は少なくとも雄で 74.3%、雌で 78.5%であった。ラット及びウサギの尿及び糞中における主要代謝物として B が検出され、そのほか C、F 及びグルクロニドやメルカプツール酸等との抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したジクロベニルを用いた植物体内運命試験の結果、いんげん、小麦及び稲においては未変化のジクロベニルのほか、主要代謝物として B (いんげん：10%TRR) が検出され、抱合体の存在も認められた。ぶどう及びりんごにおいては、果実部へ移行した放射能は少量であったが、その大部分が代謝物 E (ぶどう：75.9%TRR、りんご：56.5%TRR) として検出された。

ジクロベニル及び代謝物 E を分析対象とした作物残留試験が実施され、ジクロベニル及び代謝物 E とも可食部においては定量限界未満であり、最大残留値はいずれも稲わらで認められた 0.006 mg/kg 及び 0.036 mg/kg であった。魚介類におけるジクロベニルの最大推定残留値は 0.048 mg/kg であった。

各種毒性試験の結果から、ジクロベニル投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症の頻度増加等)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ジクロベニルのラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、肝細胞腫瘍の有意な増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

母動物に毒性の認められる用量で、ラットでは胎児に過剰肋骨が、ウサギでは外表異常又は内臓異常が認められた。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B 及び E が認められたが、B はラットにおいても検出される代謝物であること、E は作物残留試験における残留量が低かったことから、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をジクロベニル(親化合物のみ)と設定した。

ジクロベニルの各試験における無毒性量等は表 49 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	1 年間慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 49 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) ¹⁾				
			米国	豪州	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性/ 神経 毒性 併合 試験	0、40、140、 480 ppm 雄：0、2.9、 10.2、34.5 雌：0、3.5、 13.4、41.3	/	/	/	雄：2.9 雌：3.5 雌雄：小葉中 心性肝細胞 肥大等	雄：2.9 雌：3.5 雌雄：腎尿細 管好酸性小 体増加/硝子 滴変性、肝細 胞肥大等
	90 日間 亜急性 毒性試 験	0、100、 1,000、 3,000、 10,000 ppm	5 肝及び腎絶 対及び比重 量増加	/	/	雄：5 雌：5 雌雄：肝絶対 及び比重量 増加	雄：10 雌：10 雌雄：肝細胞 変性、肝絶対 及び比重量 増加等
	2年 間慢 性毒 性/ 発が ん性 併合 試験	0、50、400、 3,200 ppm 雄：0、3.18、 29.0、241 雌：0、3.16、 26.3、248	2.3 肝絶対及び 比重量増加 等	/	/	雄：3.18 雌：3.16 雌雄：体重増 加抑制、肝絶 対及び比重 量増加等 (雌で肝細 胞腫瘍増加)	雄：3.18 雌：3.16 雌雄：体重増 加抑制、肝臓 絶対及び比 重量増加等

	2世代繁殖試験	0、60、350、2,000 ppm	親動物：17.5 児動物：3 親動物：体重減少、摂餌量減少 児動物：体重減少	親動物：4 児動物：4 親動物：体重減少、摂餌量減少 児動物：体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物雄：24.9 雌：29.9 児動物雄：4.60 雌：5.18 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物雄：24.9 雌：29.9 児動物雄：4.60 雌：5.18 親動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、20、60、180	母動物：20 胎児：60 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：胸部肋骨の過剰骨形成	母動物：20 胎児：180 母動物：体重減少、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延 (過剰肋骨が認められた)	母動物：20 胎児：20 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：骨化遅延等
マウス	13週間亜急性毒性試験	0、25、125、625、3,130 ppm 雌雄：0、4、19、95、473			雄：19 雌：19 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	
ハムスター	13週間亜急性毒性試験	0、60、300、1,500、7,500/5,000 ppm 雌雄：0、3、16、79、395/263			雌雄：3 雄：前立腺絶対及び比重量減少等 雌：肝絶対及び比重量増加等	

	発がん性試験	0、5、26、132、675 ppm 雄：0、0.34、1.69、9.39、45.6 雌：0、0.35、1.78、9.20、48.9	9.20 膵島細胞過形成、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)	/	9.20 (発がん性は認められない)	雄：9.39 雌：9.20 雄：体重増加抑制 雌：小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)	雄：9.39 雌：9.20 雄：体重増加抑制 雌：肝細胞腫大及び副腎皮質過形成 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、45、135	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後胚損失率及び後期吸収の増加、外表、内臓及び骨格異常	/	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下 (催奇形性は認められない)	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下等 (外表異常又は内臓異常が認められた)	母動物：45 胎児：45 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：体重低下 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、50、150、450 ppm 雌雄：0、1.6、4.9、14.7	/	/	/	雄：1.6 雌：4.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：1.6 雌：4.9 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0、1、6、36	/	/	1 肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等	雄：1 雌：1 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雄：1 雌：1 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2年間慢性毒性試験	0、20、50、350 ppm 雌雄：0、0.4、1.3、9.0	1.25 ALP 増加、肝小葉中心性白血球浸潤等	/	1.3	雄：1.3 雌：1.3 雌雄：ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大等	雄：1.3 雌：1.3 雌雄：ALP 増加、肝小葉中心性肝細胞肥大等

ADI (cRfD)	NOEL : 1.25 SF : 100 cRfD : 0.013	NOEL : 1.25 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01
ADI 設定根拠資料	イヌ 2 年間 慢性毒性試 験	イヌ 2 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験	イヌ 1 年間慢 性毒性試験

注) NOAEL : 無毒性量 NOEL : 無影響量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 参照
 用量 / : 資料なし ① 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	3-ヒドロキシ DBN	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシベンズニトリル
C	4-ヒドロキシ DBN	2,6 ジクロロ-4-ヒドロキシベンズニトリル
D	2,6-CBA	2,6-ジクロロ安息香酸
E	BAM	2,6 ジクロロベンズアミド
F	3-ヒドロキシ CBA	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシ安息香酸
G	3-ヒドロキシ BAM	2,6 ジクロロ-3-ヒドロキシベンズアミド
H	4-ヒドロキシ BAM	2,6 ジクロロ-4-ヒドロキシベンズアミド
I	2-CBA	2-クロロ安息香酸
K	4-ヒドロキシ BOZ	4-ヒドロキシ-2(3H)ベンゾオキサゾロン
L	4-クロロ BOZ	4-クロロ-2(3H)ベンゾオキサゾロン

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
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)]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T.Chol	総コレステロール
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 栽培期間 (分析単位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					公的分析機関			社内分析機関			
					シクロペニル			シクロペニル			
					最高値	平均値	最高値	最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 昭和50年 度	1	1,000g	1	98	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	126	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
稲 (稲わら) 昭和50年 度	1	1,000g	1	98	0.003	<0.05	0.006	0.005	0.036	0.036	0.036
	1		1	126	<0.003	<0.05	0.002	0.002	<0.01	<0.01	<0.01
小麦 (子実) 昭和56年 度	1	900 WF	1	253	<0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	164	<0.002	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
みかん [露地] (果肉) 昭和46年 度	1	6,700g	1	92	/	/	/	<0.003	<0.003	/	/
	1		1	91	/	/	/	<0.003	<0.003	/	/
みかん [露地] (果皮) 昭和46年 度	1	6,700g	1	92	/	/	/	<0.003	<0.003	/	/
	1		1	91	/	/	/	<0.003	<0.003	/	/
みかん [露地] (果肉) 平成6年度	1	3,600g	1	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	7		7	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	14		14	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
1	1	1	1	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

<参照>

- 1 食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号）
- 2 農薬抄録 ジクロベニル（除草剤）（平成22年3月23日改訂）：アグロカネシヨウ株式会社、一部公表
- 3 EPA①: Reregistration eligibility decision (RED). Dichlobenil. List A. Case 0263 (1998)
- 4 Japanese Priority List Response in Support of Australian MRLs for: Dichlobenil (2009)
- 5 食品健康影響評価について（平成22年9月24日付け厚生労働省発食安0924第2号）
- 6 ジクロベニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 7 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 8 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance dichlobenil (2010)
- 9 平成24年1月24日付け「食品健康影響評価に係る追加資料の提出依頼について」への回答書、平成25年、未公表
- 10 A 13-Week (Dietary) Toxicity Study with Dichlobenil in Male and Female Mice. Duphar B.V. (1987) 未公表
- 11 A 13-Week Toxicity Study with Dichlobenil in Male and Female Hamster Followed by a 4-Week Recovery Period. Duphar B.V. (1988) 未公表
- 12 Results of Reproduction Study of Rats Fed Diets Containing 2,6-Dichlorobenzamide(BAM) Over Three Generations: The Hine Laboratories. (1970) 未公表
- 13 2,6-Dichlorobenzamide: Oral (Gavage) Teratology Study in the Rabbit. Hazleton Laboratories. (1986) 未公表
- 14 農薬抄録 ジクロベニル（除草剤）（平成25年11月5日改訂）：アグロカネシヨウ株式会社、一部公表
- 15 EPA ②: 2,6-Dichlorobenzamide (BAM) as a Metabolite/Degradate of Fluopicolide and Dichlobenil. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses of Fluopicolide on Tuberous and Corm Vegetables, Leafy Vegetables (except *Brassica*), Fruiting Vegetables, Cucurbit Vegetables, Grapes, Turf, and Ornamentals, and for Indirect or Inadvertent Residues on the Rotational Crop Wheat (2007)

ジクロベニル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5月14日～平成26年6月12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>資料は良く整理され分かり易い資料です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI 値は妥当でしょう。 2. 当該農薬の発ガン性試験結果が、遺伝毒性は無いということに基づいて、遺伝毒性との因果関係はないと結論しております。ラットや犬を用いた長期毒性試験を行った毒性学者の結論は尊重いたします。しかし、遺伝毒性と関係なく発生する発癌が最も怖い癌であることも、毒性学者はご存知と感じます。つまり人における発癌は遺伝毒性とも因果関係を追跡できていません。 3. 従いまして、当該物質は自然界では分解しにくい物質ではあるが、農薬の薬効は優れた効果を示すものであり、残留したとしてもその値は、ADI 値を遥かに下回る値なので、人へのリスクは極めて低いと結論付けるのが妥当でしょう。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. について 御意見ありがとうございます。 2. ～3. について ジクロベニルの発がん性については、非遺伝毒性メカニズムにより発生するため、閾値を設定することが可能であることから、閾値を下回るADI のレベルで摂取した場合には、発がんリスクはないと考えています。 そのため、食品安全委員会では、ADI に基づく管理が適切に行われれば、安全性は担保されると考えております。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

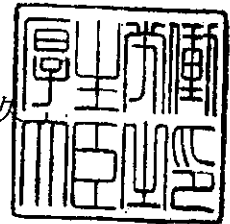




厚生労働省発食安1215第1号
平成26年12月15日

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 テフルペンズロン
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項の規定に基づくフルミオキサジンに係る食品規格（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。

フルミオキサジン

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

1. 概要

(1) 品目名：フルミオキサジン [Flumioxazin (ISO)]

(2) 用途：除草剤

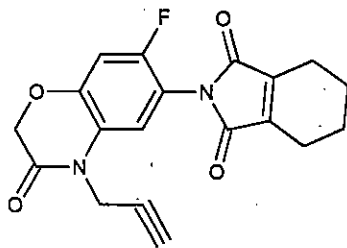
フェニルフタルイミド系除草剤である。光合成におけるクロロフィル生合成経路のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することで、殺草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl)-cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide (IUPAC)

2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₉ H ₁₅ FN ₂ O ₄
分子量	354.33
水溶解度	1.79 ± 0.07 mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow = 2.55 (20°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。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、ホップに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

① 50%フルミオキサジン顆粒水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	フルミオキサジンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量			
だいず えだまめ いんげんまめ べにばないんげん	一年生 広葉雑草	は種後出芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～埴土	5～10 g/10a	100 L/10a	1回	全面 土壌 散布	1回以内

② 1.2%フルミオキサジン・12.0%グルホシネート顆粒水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	フルミオキサジンを含む農薬の総使用回数
りんご かんきつ ぶどう なし	一年生雑草	雑草生育期 (草丈 30cm 以下) ただし、 収穫 21 日前まで	300～500 g/10a	100L/10a	3回以内	雑草茎葉 散布	3回以内
	多年生雑草		500～1000 g/10a				

(2) 海外での使用方法（米国）

① 51%フルミオキサジン顆粒水和剤

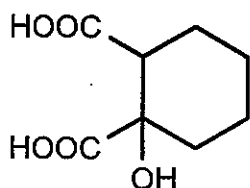
作物名	使用目的	使用時期	フルミオキサジンの総使用量
ホップ	広葉雑草の除草	ホップの休眠期 (1月～3月)	420 g/10 ha (6oz/A)
	脇芽の抑制	収穫 30 日前まで	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フルミオキサジン
- ・1-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid(略称1-OH-HPA) (以下、代謝物 M20 という)
- ・代謝物 M20 の抱合体



代謝物 M20

② 分析法の概要

フルミオキサジン

試料からアセトンで抽出し、 C_{18} カラム、シリカゲルカラム及び NH_2 カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) 又は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。

または、試料からアセトンで抽出し、 C_{18} カラム、シリカゲルカラム及び NH_2 カラムで精製した後、LC-MS/MS を用いて定量する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、ヘキサン・酢酸エチル (4 : 1) 混液に転溶した後、 C_{18} カラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。

定量限界 : 0.005~0.01 ppm

代謝物 M20 及びその抱合体

試料に 2 mol/L 塩酸を加えて加熱し、代謝物 M20 抱合体を代謝物 M20 に加水分解した後、多孔性ケイソウ土カラムで精製し、LC-MS/MS を用いて定量する。

定量限界 : 0.005 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 1-1、海外で実施さ

れた作物残留試験の結果の概要については別紙1-2を参照。

4. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルミオキサジ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。

無毒性量：1.8 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
(試験の種類)	慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.018 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において小麦、だいず等に、カナダにおいてだいず、ぶどう等に、EUにおいて小麦、ぶどう等に、オーストラリアにおいて米、小麦等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルミオキサジンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物M20及びその抱合体の分析が行われているが、定量限界未満であることから、代謝物M20及びその抱合体は残留の規制対象には含まないこととする。

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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてフルミオキサジン(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

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/ADI (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	0.9
幼小児 (1~6 歳)	2.9
妊婦	0.8
高齢者 (65 歳以上)	1.1

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

フルミオキサジン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【フルミオキサジン本体/代謝物M20】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
だいず (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1回	130日	圃場A : <0.005/<0.005
					119日	圃場B : <0.005/<0.005
べにばないんげん (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1回	109日	圃場A : <0.01/-
					113日	圃場B : <0.01/-
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1回	90日	圃場A : <0.01/-
					99日	圃場B : <0.01/-
えだまめ (さや)	2	50%顆粒水和剤	10000倍土壌全面散布 100L/10a	1回	69日	圃場A : <0.01/-
					82日	圃場B : <0.01/-
りんご (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 14日</i>	圃場A : <0.01/- (#) 注2)
					<i>1, 8, 15日</i>	圃場B : <0.01/- (#)
みかん (果肉)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 14日</i>	圃場A : <0.01/- (#)
					<i>1, 8, 14日</i>	圃場B : <0.01/- (#)
みかん (果皮)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 14日</i>	圃場A : <0.02/- (#)
					<i>1, 8, 14日</i>	圃場B : <0.02/- (#)
なつみかん (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 15日</i>	圃場A : <0.01/- (#)
					<i>1, 8, 15日</i>	圃場B : <0.01/- (#)
ゆず (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 15日</i>	圃場A : <0.01/- (#)
					<i>1, 7, 14日</i>	圃場B : <0.01/- (#)
日本なし (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 14日</i>	圃場A : <0.01/- (#)
					<i>1, 7, 13日</i>	圃場B : <0.01/- (#)
ぶどう (果実)	2	1.2%顆粒水和剤	100倍土壌全面散布 100L/10a	3回	<i>1, 7, 14日</i>	圃場A : <0.01/- (#) 圃場B : <0.01/- (#)

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

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

フルミオキサジン作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【フルミオキサジン本体/代謝物M20】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総使用量0.827 kg ai/ha 散布	2回	30日	圃場A : 0.04/- (#) 注2)
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総使用量0.817 kg ai/ha 散布	2回	28日	圃場A : <0.02/- (#)
ホップ (乾花)	1	51%顆粒水和剤	総使用量0.906 kg ai/ha 散布	2回	28日	圃場A : <0.02/- (#)

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆	0.02	0.02	○			<0.005,<0.005
小豆類	0.05	0.1	○			<0.01,<0.01(いんげんまめ) <0.01,<0.01(べにはないんげん)
えんどう		0.1				
そら豆		0.1				
らっかせい	0.02	0.02				
その他の豆類		0.1				
ばれいしょ		0.02				
さといも類(やつがしらを含む)		0.02				
かんしょ		0.02				
やまいも(長いもをいう)		0.02				
その他のいも類		0.02				
さとうきび		0.2				
たまねぎ		0.02				
にんにく		0.02				
その他のうり科野菜		0.02				
しょうが		0.02				
えだまめ	0.05		申			<0.01,<0.01
その他の野菜		0.04				
みかん	0.1	0.1	○			
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	○			
レモン	0.1	0.1	○			
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	0.1	0.1	○			
グレープフルーツ	0.1	0.1	○			
ライム	0.1	0.1	○			
その他のかんきつ類果実	0.1	0.1	○			
りんご	0.1	0.1	○			
日本なし	0.1	0.1	○			
西洋なし	0.1	0.1	○			
マルメロ		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず(アブリコットを含む)		0.1				
すもも(プルーンを含む)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む)		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハックルベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう	0.1	0.1	○			
かき		0.1				
バナナ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				
グアバ		0.1				

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	
マンゴー パッションフルーツ なつめやし		0.01				
その他の果実		0.01				
綿実 なたね		0.05 0.01				
アーモンド		0.02				
ホップ	0.05		IT		0.05 米国	【0.032,<0.02,<0.02(米国)】
その他のスパイス	0.1	0.01	○			<0.02(#),<0.02(#)(みかんの果皮)
その他のハーブ		0.04				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01 0.01 0.01				
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01 0.01 0.01				
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.01 0.01 0.01				
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.01 0.01 0.01				
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.01 0.01 0.01				
乳		0.01				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉		0.01 0.01				
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪		0.01 0.01				
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓		0.01 0.01				
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓		0.01 0.01				
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分		0.01 0.01				
鶏の卵 その他の家きんの卵		0.01 0.01				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

フルミオキサジン推定摂取量 (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	0.02	0.8	0.4	0.6	0.9
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.05	0.1	0.1	0.0	0.1
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	0.1	0.1	0.1	0.5	0.2
レモン	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	0.1	0.7	1.5	1.3	0.4
グレープフルーツ	0.1	0.4	0.2	0.9	0.4
ライム	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.1	0.6	0.3	0.3	1.0
りんご	0.1	2.4	3.1	1.9	3.2
日本なし	0.1	0.6	0.3	0.9	0.8
西洋なし	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
ぶどう	0.1	0.9	0.8	2.0	0.9
ホップ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
計		8.7	8.5	8.5	10.9
ADI比 (%)		0.9	2.9	0.8	1.1

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12年 4月28日 初回農薬登録
- 平成15年 7月 1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15年 9月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成20年 6月17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23年10月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請の連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ）
- 平成23年11月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成25年 9月18日 インポートトレランス申請（ホップ）
- 平成26年 5月20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
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

フルミオキサジン

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.02	
小豆類 ^{注1)}	0.05	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。
らっかせい	0.02	
えだまめ	0.05	
みかん	0.1	注2) 「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。
なつみかんの果実全体	0.1	
レモン	0.1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	
グレープフルーツ	0.1	
ライム	0.1	
その他のかんきつ類果実 ^{注2)}	0.1	
りんご	0.1	注3) 「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
日本なし	0.1	
西洋なし	0.1	
ぶどう	0.1	
ホップ	0.05	
その他のスパイス ^{注3)}	0.1	

府 食 第 391 号
平成 26 年 5 月 20 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 6 月 17 日付け厚生労働省発食安第 0617002 号及び平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 6 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フルミオキサジ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

フルミオキサジンの一日摂取許容量を 0.018 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬評価書

フルミオキサジン

2014年5月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	9
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	12
1. 動物体内運命試験	12
(1) ラット	12
(2) 妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験	15
(3) 畜産動物	19
2. 植物体内運命試験	19
(1) みかん	19
(2) ぶどう	20
(3) だいず	20
(4) らっかせい	21
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験	21
(2) 湛水土壌中運命試験	22
(3) 土壌吸着試験	22
(4) 土壌溶脱性試験	23
4. 水中運命試験	23
(1) 加水分解試験	23
(2) 水中光分解試験	24
5. 土壌残留試験	25
6. 作物残留試験	25
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	27

(1) 急性毒性試験	27
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	29
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	30
(4) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	31
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	33
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	35
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	36
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	36
13. 遺伝毒性試験	36
14. その他の試験	37
(1) 貧血発現検討試験 (ラット)	37
(2) 貧血発現種間比較試験 (ラット及びマウス)	38
(3) 貧血発現種間比較試験 (イヌ)	38
(4) 28日間亜急性毒性試験 (サル)	39
(5) ProtoXの蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ①	39
(6) ProtoXの蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ②	39
(7) Protox 阻害種間比較試験 (ラット、マウス及びイヌ)	40
(8) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験 (ラット及びウサギ)	40
(9) 肝組織 Protox 阻害種間比較試験 (ヒト、ラット及びウサギ)	41
(10) フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験 (<i>in vitro</i>)	41
(11) 発生毒性臨界期検索試験 (ラット)	41
(12) 発生毒性病理組織検討試験 (ラット及びウサギ)	42
(13) 発生毒性発現メカニズム試験 (ラット)	42
(14) ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)	42
(15) 代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)	43
(16) 循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験 (ラット)	43
(17) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験 (ラット)	43

(18) 経皮吸収試験 (妊娠ラット)	44
(19) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びウサギ)	44
(20) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びマウス)	45
(21) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発①.....	46
(22) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発②.....	47
(23) 28日間免疫毒性試験 (ラット)	48
III. 食品健康影響評価	50
・別紙1: 代謝物/分解物略称	57
・別紙2: 検査値等略称	58
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	60
・別紙4: 作物残留試験成績 (海外)	61
・参照	62

<審議の経緯>

- 2000年 4月 28日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 9月 18日 第11回食品安全委員会
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照2）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2008年 6月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0617002号）、関係書類の接受（参照4～10）
- 2008年 6月 19日 第243回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 12月 22日 第26回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2011年 10月 19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：えだまめ）
- 2011年 11月 15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1115第6号）
- 2011年 11月 18日 関係書類接受（参照11～13）
- 2011年 11月 24日 第408回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 1月 5日 追加資料受理（参照14）
- 2012年 6月 1日 第83回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 9月 18日 インポートトレランス設定の要請（ホップ）
- 2013年 10月 2日 追加資料受理（参照15～29）
- 2013年 12月 9日 追加資料受理（参照32）
- 2014年 2月 7日 第33回農薬専門調査会評価第三部会
- 2014年 3月 12日 第103回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 3月 24日 第508回食品安全委員会（報告）
- 2014年 3月 25日から4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 5月 7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 5月 20日 第514回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

- | | | |
|----------------|-----------------|----------------|
| (2006年6月30日まで) | (2006年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) |
| 寺田雅昭（委員長） | 寺田雅昭（委員長） | 見上 彪（委員長） |
| 寺尾允男（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理） | 小泉直子（委員長代理*） |

小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上 彪

小泉直子
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
石井康雄
江馬 眞
太田敏博

小澤正吾
高木篤也
武田明治
津田修治*
津田洋幸

出川雅邦
長尾哲二
林 眞
平塚 明
吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

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

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

小林裕子
三枝順三***

根岸友恵
根本信雄

* : 2009年1月19日まで
** : 2009年4月10日から
*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子***

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳* (座長代理)

三枝順三 (座長代理**)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

松本清司

山手丈至**

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

松本清司 (座長代理)	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

<第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第 33 回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

小澤正吾 高木篤也 中塚敏夫

<第 103 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

要 約

Nフェニルフタルイミド系除草剤である「フルミオキサジン」(CAS No.103361-09-7)について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)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、ウサギ、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(みかん、だいず等)、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、免疫毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液(貧血等)及び肝臓(肝細胞肥大、重量増加等)に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後4日生存率減少が認められた。

発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩甲骨彎曲等の骨格奇形が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルミオキサジン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.8 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0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルミオキサジン

英名：flumioxazin (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：N-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-プロパ-2-イニル-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)シクロヘキサ-1-エン-1,2-ジカルボキシミド

英名：N-(7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-prop-2-ynyl-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)cyclohex-1-ene-1,2-dicarboximide

CAS (No. 103361-09-7)

和名：2-(7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-3-オキソ-4-(2-プロピニル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-6-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イソインドール1,3(2H)-ジオン

英名：2-[7-fluoro-3,4-dihydro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2H-1,4-benzoxazin-6-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-isindole-1,3(2H)-dione

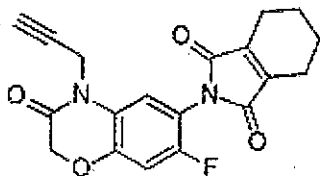
4. 分子式

$C_{19}H_{15}FN_2O_4$

5. 分子量

354.33

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルミオキサジンは、住友化学株式会社により開発された N-フェニルフトルイミド系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (Protox) を阻害す

る。その結果、細胞内に蓄積したプロトポルフィリノーゲンIX (Proto-IX) が植物内で一重項酸素(活性酸素)を生成させ、植物を枯死させることが確認されている。

わが国では、2000年に初めてグルホシネートとの混合剤として農薬登録が取得され、その後、単剤でも登録が取得された。海外ではアルゼンチン、米国等で登録が取得されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大:えだまめ)及びインポートトレランス設定の要請(ホップ)がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007、2011年及び2013年）、米国資料（2004及び2006年）及び豪州資料（2002、2003及び2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照4～32）

各種運命試験[II.1～4]は、テトラヒドロフタロイル基の1及び2位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[tet-¹⁴C]フルミオキサジン」という。）及びフルミオキサジンのフェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]フルミオキサジン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルミオキサジンに換算した値（mg/kg又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SDラット（一群雌雄各5匹）に[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを1 mg/kg体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は100 mg/kg体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。（参照11、15）

表1 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	4	4	16	8
C _{max} (µg/g)	0.255	0.213	5.53	4.71
T _{1/2} (hr)	12	12	28	46
AUC (hr · µg/g)	6.7	6.0	319	344

b. 吸収率

胆汁中排泄試験①[1.(1)④b.]で得られた尿及び胆汁中排泄率から低用量でラットに経口投与したフルミオキサジンの吸収率は、少なくとも雄で85.1%、雌で80.4%であると算出された。（参照11、15）

② 体内分布

SDラット（一群雌雄各3匹）に[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

低用量群の雌雄とも、 T_{max} 時（投与4時間後）では、組織中放射能濃度は、胃（5.98～7.85 $\mu\text{g/g}$ ）、消化管（3.40～3.70 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（0.61～0.76 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（0.34～0.48 $\mu\text{g/g}$ ）において血漿（0.20～0.25 $\mu\text{g/g}$ ）に比べ高い値であった。投与168時間後には、全組織で放射能濃度は0.03 $\mu\text{g/g}$ 以下に減少した。

高用量群の雌雄とも、 T_{max} 時（雄：投与16時間後、雌：投与8時間後）では、組織中放射能濃度は、胃（25.8～1,200 $\mu\text{g/g}$ ）、消化管（227～607 $\mu\text{g/g}$ ）、肝臓（7.3～11.0 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（4.6～5.9 $\mu\text{g/g}$ ）において血漿（3.4～4.0 $\mu\text{g/g}$ ）より高い値であった。その後各組織中放射能濃度は減衰したが、投与168時間後でも、胃及び消化管で1.04～15.0 $\mu\text{g/g}$ 、全血で0.75～1.67 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓で0.49～0.88 $\mu\text{g/g}$ となり、血漿（0.30～0.43 $\mu\text{g/g}$ ）に比べ高い放射能濃度が認められた。

また、排泄試験[1. (4)]の各投与群における試験終了時（投与7日後）の組織中放射能を測定したところ、放射能濃度は全ての組織において、低用量群（単回経口投与及び反復経口投与）では0.05 $\mu\text{g/g}$ 以下、高用量群では3.1 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。いずれの投与群も、最も放射能濃度が高かったのは血球（低用量群：0.04～0.05 $\mu\text{g/g}$ 、高用量群：2.18～3.04 $\mu\text{g/g}$ ）であり、そのほか心臓、腎臓及び肝臓で比較的放射能濃度が高かった。（参照11、15）

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④a.]、胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]及び体内分布試験[1. (1)②]で得られた尿、糞、胆汁、肝臓、腎臓及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では、未変化のフルミオキサジンは0.7% TAR未満であった。代謝物は少なくとも13～29種類存在すると考えられ、そのうちの多くは未同定であった。主要代謝物として代謝物M7（1.2～8.2% TAR）及びM8（0.9～5.4% TAR）、そのほかM1、M5、M9、M10、M15、M16、M17、M18、M19及びM20が認められた。

糞中では、高用量群で未変化のフルミオキサジンが46.2～65.9% TAR存在したが、低用量群では0.2～2.2% TARであった。代謝物は少なくとも12～29種類存在し、主要代謝物として代謝物M7（1.1～12.9% TAR）及びM10（0.2～6.1% TAR）、そのほかM1、M2、M5、M8、M9、M15、M16、M17、M18、M19及びM20が認められた。

胆汁中では、未変化のフルミオキサジンは0.1% TAR未満であり、代謝物は12種類存在した。主要代謝物はM9（2.7～5.4% TAR）、M7（3.3～4.8% TAR）、M10（3.3～3.9% TAR）及びM18（2.2～2.9% TAR）であり、そのほかM1及びM19が認められた。

組織中では、肝臓及び腎臓中には未変化のフルミオキサジンが存在したが、血液中には少量（高用量群で0.021 $\mu\text{g/g}$ 以下）検出されるか又は検出されなかった。

肝臓、腎臓及び血液中には M7 及び M10 (合計量で分析) が比較的多く存在した。肝臓及び腎臓中に M2 が存在したが、血液中には僅かに存在するか又は存在しなかった。

フルミオキサジンのラットにおける主要代謝経路は、①環状イミドの開裂、②ベンゾキサジノン環のアミド結合の開裂、③シクロヘキセン環又はシクロヘキサン環の水酸化、④テトラヒドロフタルイミドの二重結合の還元、⑤アニリン誘導体のアミノ基部分のアセチル化、⑥テトラヒドロフタルイミドの二重結合への亜硫酸の付加であると考えられた。(参照 7~9、11、15)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C]フルミオキサジン若しくは [tet-¹⁴C]フルミオキサジンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) し、排泄試験が実施された。

投与後 (反復経口投与群では最終投与後) 7 日間の尿及び糞中排泄率は、表 2 に示されている。

標識体によって排泄に差は認められず、いずれの投与群も、投与後 2 日間に 93.2~101% TAR が尿及び糞中に排泄された。主に糞中に排泄された。(参照 6~9、11、15)

表 2 投与後 7 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン											
	単回経口投与						反復経口投与					
投与方法	1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 1 日	29.4	56.9	41.1	45.1	11.7	70.6	20.0	52.8	27.3	59.8	37.2	46.6
投与後 2 日	30.3	70.4	42.3	55.2	12.8	84.7	22.9	76.8	28.1	68.4	38.8	58.4
投与後 7 日	30.8	71.5	42.8	56.4	13.0	85.2	23.4	78.1	28.6	69.3	39.3	59.6
標識体	[tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン											
投与方法	単回経口投与						反復経口投与					
投与量	1 mg/kg 体重				100 mg/kg 体重				1 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 1 日	29.0	47.2	34.5	36.1	10.8	72.8	12.5	56.5	30.2	55.8	33.3	53.1
投与後 2 日	30.0	64.3	35.8	57.4	11.6	87.1	13.7	82.6	31.1	64.9	34.5	61.4
投与後 7 日	30.7	65.8	36.8	59.6	11.8	87.5	14.1	83.4	31.7	65.7	35.3	62.5

b. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌雄各3匹）に[tet-¹⁴C]フルミオキサジン¹を低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の胆汁中には、雄で42.6%TAR、雌で39.2%TARが排泄された。尿中には、雄で42.5%TAR、雌で41.2%TARが排泄され、糞中の排泄は雄で6.1%TAR、雌で8.7%TARであった。（参照11、15）

c. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入したSDラット（一群雌3匹）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジン¹を1,000 mg/kg体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後72時間の胆汁中に5.2%TAR、尿中に6.8%TAR及び糞中に84.7%TAR排泄され、カーカス¹中に0.3%TAR認められた。

胆汁中排泄試験①[1. (1)④b.]と比較して糞中排泄率が高かったのは、高用量だったため吸収されずに糞中に出たフルミオキサジンの割合が高かったためと考えられた。（参照15、25）

(2) 妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける薬物動態試験

Wistarラット（一群雌3～12匹、妊娠6日）及びNZWウサギ（一群雌2～6匹、妊娠6日）に[phe-¹⁴C]フルミオキサジン¹を30 mg/kg体重/日の用量で1日1回7日間強制経口投与し、薬物動態試験が実施された。

妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要は表3に示されている。

表3 妊娠ラット及び妊娠ウサギの薬物動態試験概要

投与群	動物数(匹)	検討項目
I	ラット：3 ウサギ：3	血液及び血漿中放射能濃度推移 試料採取時点： 各回：2、24時間後 最終投与：2、4、6、8、24時間後
II	ラット：3 ウサギ：3	尿及び糞中排泄 試料採取時点：各回投与後24時間
III	ラット：3 ウサギ：3	組織中放射能濃度 試料採取時点： ラット：最終投与7時間後 ウサギ：最終投与3時間後
IV	ラット：3 ウサギ：2	組織中放射能濃度 試料採取時点：最終投与24時間後
V	ラット：12 ウサギ：6	尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点： ラット：最終投与7時間後

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。）。

		ウサギ：最終投与 3 時間後
VI	ラット：12 ウサギ：6	尿、糞及び組織中の代謝物分析 試料採取時点：最終投与 24 時間後

① 血液及び血漿中放射能濃度

投与群 I において、妊娠ラットの血液中の放射能濃度は、4 回投与 24 時間後に 5.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった後ほぼ一定の濃度となり、最終投与 6 時間後に最大 8.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。血漿中の放射能濃度は、2 回投与 24 時間後に 1.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった後ほぼ一定となり、最終投与 8 時間後に最大 4.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

妊娠ウサギの血液中放射能濃度は、2 回投与以後、投与回数に伴い上昇し、最終投与 2 時間後に 3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。血漿中の放射能濃度は、2 回投与以後投与回数に伴い上昇し、最終投与 4 時間後に最大 4.14 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

血液及び血漿中放射能濃度は、妊娠ラットでは投与 4 及び 2 日後に概ね定常状態となり、ウサギでも投与 7 日後には定常状態に近いと考えられた。(参照 15、27)

② 分布

投与群 III 及び IV における最終投与 7 時間及び 24 時間後の各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織の血漿濃度比率は表 4 に示されている。

妊娠ラットにおいて、最終投与 7 時間後では、残留放射能の最高値は血球 (22.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で認められ、ほかに肝臓、腎臓、血液、内臓脂肪、胎盤、脾臓及び卵巢で血漿より高値であった。雌性生殖組織の血漿濃度比率の最高値は、胎盤で 169% であり、卵巢、子宮、羊水及び胎児の順であった。最終投与 24 時間後では、残留放射能は全ての組織において 7 時間後より低下し、最高値は血球で 13.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は胎盤で 219% であった。

妊娠ウサギにおいては、最終投与 3 時間では、最高値は腎臓で 24.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、ほかに肝臓が血漿より高値であった。雌性生殖器の血漿濃度比率の最高値は子宮で 44.3% であった。最終投与 24 時間後では、内臓脂肪、卵巢、子宮及び羊水を除けば 3 時間後に比べ低下し、最高値は腎臓の 14.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、雌性生殖器への血漿濃度比率の最高値は卵巢の 95.2% であった。(参照 15、27)

表4 各臓器及び組織中の放射能濃度及び生殖組織への血漿濃度比率
($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

動物	組織	最終投与 7 時間後(ラット) 最終投与 3 時間後(ウサギ)		最終投与 24 時間後	
		濃度 ^a	血漿濃度比率 ^b	濃度 ^a	血漿濃度比率 ^b
ラット	血液	11.2	—	6.41	—
	血漿	3.34	—	1.07	—
	血球	22.2	—	13.6	—
	腎臓	12.0	—	4.81	—
	肝臓	21.7	—	6.68	—
	脾臓	4.21	—	2.01	—
	内臓脂肪	6.90	—	1.60	—
	卵巣	3.57	107	1.13	106
	子宮	2.96	88.6	1.03	96.3
	胎盤	5.66	169	2.34	219
	胎児	1.14	34.1	0.73	68.2
羊水	0.98	29.3	0.36	33.6	
ウサギ	血液	3.02	—	2.22	—
	血漿	3.91	—	2.69	—
	血球	1.88	—	1.63	—
	腎臓	24.4	—	14.6	—
	肝臓	15.8	—	13.9	—
	脾臓	2.28	—	1.30	—
	内臓脂肪	0.44	—	1.14	—
	卵巣	1.38	35.3	2.56	95.2
	子宮	1.73	44.3	2.51	93.3
	胎盤	1.26	32.2	1.02	37.9
	胎児	0.32	8.18	0.20	7.43
羊水	0.69	17.7	1.04	38.7	

—: 算出せず

a: $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$

b: 放射能の雌性生殖組織への血漿濃度比率(%)=組織中放射能濃度/血漿中放射能濃度 \times 100

③ 代謝

投与群V及びVIにおける最終投与後の尿及び糞中代謝物は表5に、各臓器及び組織中の代謝物は表6に示されている。

妊娠ラット及び妊娠ウサギにおける尿及び糞中に未変化のフルミオキサジン並びに代謝物M5、M7、M8、M10、M16及びM17が認められたが、いずれも2.2% TAR 以下であった。

血漿、血球、肝臓、胎児及び羊水においても未変化のフルミオキサジン並びに尿及び糞中の代謝物と同様の代謝物が認められ、いずれも2.97 $\mu\text{g/g}$ 以下であつ

た。(参照 15、27)

表 5 尿、糞中の代謝物 (%TAR)

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17
ラット	尿	24	0.1	1.2	0.5	0.4	0.3	0.1	0.3
	糞	24	2.2	0.5	0.1	0.1	0.6	0.4	0.4
ウサギ	尿	24	0.0	0.6	0.1	0.0	0.3	0.2	0.5
	糞	24	2.0	0.3	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1

表 6 各臓器及び組織中の代謝物 (µg/g 又はµg/mL)

動物	試料	最終投与 後採取時 間	フルミ オキサ ジン	M16	M5	M8	M7	M10	M17	
ラット	血漿	7	0.02	0.94	0.08	0.02	0.03	0.02	0.13	
		24	0.00	0.17	0.03	0.00	0.01	0.01	0.02	
	血球	7	0.01	0.43	0.02	0.02	0.01	0.01	0.09	
		24	0.00	0.08	0.01	0.00	0.01	0.00	0.01	
	肝臓	7	1.74	2.97	0.54	1.11	0.37	0.08	0.18	
		24	0.21	0.45	0.13	0.14	0.05	0.02	0.02	
	胎児	7	0.02	0.48	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	
		24	0.01	0.29	0.01	0.00	0.01	0.01	0.02	
	羊水	7	0.02	0.41	0.07	0.08	0.01	0.01	0.07	
		24	0.01	0.14	0.03	0.02	0.00	0.00	0.03	
	ウサギ	血漿	3	0.00	0.18	0.03	0.01	0.03	0.02	0.13
			24	0.01	0.10	0.02	0.01	0.03	0.02	0.07
血球		3	0.02	0.06	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05	
		24	0.01	0.03	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	
肝臓		3	0.03	0.16	0.01	0.18	0.06	0.03	0.17	
		24	0.13	0.17	0.03	0.04	0.03	0.02	0.06	
胎児		3	0.01	0.02	0.00	0.00	—	—	0.03	
		24	0.00	0.01	0.00	0.00	—	—	0.00	
羊水		3	0.00	0.03	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	
		24	0.00	0.04	0.00	0.00	0.01	0.00	0.06	

— : 算出せず。

④ 尿及び糞中排泄

投与群 II において、妊娠ラットでは、各回投与 24 時間後の尿及び糞中への放射能の排泄率は投与回数に伴い上昇した。最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 31.9%TAR 及び 65.6%TAR であり、主に糞中に排泄された。

妊娠ウサギでは、最終投与後 24 時間の累積排泄量は尿及び糞中に 47.3%TAR 及び 47.8%TAR であり、尿及び糞中に同程度に排泄された。ラット及びウサギとも速やかに排泄された。(参照 15、27)

(3) 畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明、投与群 2 匹、対照 1 匹)に [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 0.3~0.5 mg/kg 体重/日(7~12 ppm 混餌投与相当)で 5 日間カプセル経口投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。血液及び各臓器は最終投与 6 時間後までに採取された。

尿及び糞中に 65.0~78.8%TAR の放射能が排泄され、消化管内容物に 14.6~18.8%TAR の放射能が存在した。乳汁中放射能は 0.05~0.22%TAR、組織中放射能濃度は 0.8%TAR 以下であった。乳汁中又は組織中で 10%TRR を超えて検出された代謝物は M1(乳汁:14.4%TRR、0.004 µg/g)及び M8(腎臓:13.7%TRR、0.025 µg/g)であった。(参照 7、9)

② ニワトリ

産卵期ニワトリ(品種不明、投与群 10 羽、対照群 4 羽)に [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 0.68 mg/kg 体重/日(10 ppm 混餌投与相当)で 14 日間経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。血液及び各臓器は最終投与 4 時間後までに採取された。

78.3~92.6%TAR の放射能が、排泄物中に存在した。卵黄中の放射能濃度は 0.6 µg/g 以下、卵白中の放射能濃度は 0.04 µg/g 以下、組織中の放射能濃度は 0.04~1.3 µg/g であった。

畜産動物における主要代謝経路は、シクロヘキサン環の水酸化、イミド結合の開裂並びにテトラヒドロフタロイル基への亜硫酸の付加による代謝物 M7 及び M10 の生成であると考えられた。(参照 7、9)

2. 植物体内運命試験

(1) みかん

温室栽培の果実がついた温州みかんの苗木を移植したポットの土壌表層に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを混和した土壌をのせ(処理量:360 g ai/ha)、処理 21、45 及び 60 日(収穫期)後に採取した果実(果肉及び果皮)を試料として、みかんにおける植物体内運命試験が実施された。

いずれの時期にも、果肉及び果皮から放射能は検出されず(0.001 mg/kg 未満)、土壌中のフルミオキサジン及びその代謝物は果実には移行しないと考えられた。

処理 60 日後の土壌中には、85.0~89.8%TAR が存在した。未変化のフルミオ

キサジンが 74.4~75.6%TAR 存在したほか、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では M16 (2.1%TAR)、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では M18、M19 及び M20 (0.2~2.8%TAR) が存在した。(参照 11、15)

(2) ぶどう

温室栽培のぶどう (品種 : Seyval Blanc) 果樹周囲の土壌 (直径 25 cm) に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 600 g ai/ha の用量で散布し、処理直後及び収穫期 (処理 94 日後) の土壌、収穫期の果実及び若枝を試料として、ぶどうにおける植物体内運命試験が実施された。

果実及び若枝中の放射能濃度は、それぞれ 0.002~0.005 mg/kg 及び 0.014~0.040 mg/kg であり、果実への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

(参照 11、15)

(3) だいず

だいず (品種 : Williams 82) 播種 3 日後の土壌表面に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 98.8 g ai/ha 又は 198 g ai/ha (3 倍処理区) で処理し、処理 53 日後 (半成熟期) に採取した植物体及び 138 日後 (成熟期) に採取した子実、さや及び茎葉を試料として、だいずにおける植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中放射能分布は、表 7 に示されている。植物体及び可食部 (子実) への移行はごく少量であると考えられた。

未変化のフルミオキサジンは、半成熟期の植物体で最大 0.008 mg/kg、成熟期の子実中には、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で 0.004 mg/kg 未満であり、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では検出されなかった。

主要代謝物は、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区の半成熟期の植物体、成熟期の子実のいずれにおいても M20 であり、半成熟期で 15.3~25.2%TRR、成熟期子実で 37.9~42.2%TRR 存在した。そのほか[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体及び成熟期子実で M19、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では半成熟期植物体で M1 及び M16 (いずれも 0.7%TRR 未満) が検出された。(参照 11、14、15)

表7 だいず試料中放射能分布

標識体		[phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン				[tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン			
処理量		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha		98.8 g ai/ha		198 g ai/ha	
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR	mg/kg	%TAR
半成熟期	植物体	0.055	0.6	0.108	0.7	0.069	0.7	0.196	0.5
成熟期	子実	0.033	0.1	0.055	0.1	0.245	0.7	0.177	0.3
	さや	0.060	0.1	0.118	0.1	0.326	0.9	0.551	0.8
	茎葉	0.152	0.6	0.176	0.3	0.207	1.7	0.254	0.6

(4) らっかせい

温室内で、らっかせい（品種：Florunner 又は Florunner2）を [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は [tet-¹⁴C]フルミオキサジンを 110 g ai/ha（通常処理区）又は 330 g ai/ha（3倍処理区）で処理した土壤に移植し、移植3か月後に採取した落花生の果肉、さや、茎葉及び果皮を試料として、らっかせいにおける植物体内運命試験が実施された。

らっかせい試料中放射能分布は、表8に示されている。

植物体への放射能の移行はごく少量であると考えられた。

各試料中に未変化のフルミオキサジンは検出されなかった。各試料中の 51～83%TRR が未抽出残渣に存在した。さや及び茎葉抽出物からは、代謝物 M1、M16、M18、M19 及び M20 が同定され、それぞれの残留量は 0.004 mg/kg 以下であった。その他多くの極性化合物が存在し、フルミオキサジンはらっかせいにおいて、広範に代謝されると考えられた。（参照7、9）

表8 らっかせい試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン		[tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン	
	110 g ai/ha	330 g ai/ha	110 g ai/ha	330 g ai/ha
果肉	0.012	0.044	0.031	0.093
さや	0.019	0.166	0.020	0.097
茎葉	0.009	0.027	0.021	0.023
果皮	0.013	0.045	0.036	0.085

フルミオキサジンの植物体における主要代謝経路は、環状イミドの開裂による中間体 M1 の生成、M1 の加水分解による M19 又は M16 の生成及び M19 の水酸化による M20 の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は [tet-¹⁴C]フルミオキサジンを砂壤土（米国、非

滅菌)に0.25~0.26 mg/kg 乾土の濃度で添加し、25±1°C、暗所でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。インキュベート期間は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で181日間、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で91日間とした。

フルミオキサジンは経時的に減少し、試験開始90日前後には3.2~11.8% TARであった。フルミオキサジンの好氣的土壤における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンで11.9日、[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで17.5日と算出された。

いずれの処理区も、主要分解物はCO₂であり、試験終了時の発生量は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ11.5及び55.1% TARであった。試験終了時には土壤結合性放射能が[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区でそれぞれ73.6及び29.0% TARであった。

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では分解物M1、M11、M12及びM16が、[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区では分解物M11、M12、M18及びM19が検出されたが、いずれも最大で6.6% TAR以下であった。

フルミオキサジンの好氣的土壤中における主要分解経路は、環状イミドの開裂による中間体M1の生成、M1の加水分解によるM19又はM16の生成後、CO₂及び結合残留物になると考えられた。(参照7、11、15)

(2) 湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを砂壤土(米国、非滅菌)に添加(添加濃度不明)し、182日間インキュベート(詳細な条件不明)する湛水土壤中運命試験が実施された。

フルミオキサジンは水相から速やかに土壤相に移行し、水相における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで、それぞれ3.1及び4.1時間と算出された。土壤相における推定半減期は、[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジンで、それぞれ117及び73日と算出された。

試験開始1日後に、主要分解物はアミド化合物(約50% TAR)であった。その後、この化合物は減少し、試験終了時には[phe-¹⁴C]フルミオキサジン及び[tet-¹⁴C]フルミオキサジン処理区で、それぞれ16.2及び14.7% TARであった。

(参照7)

(3) 土壤吸着試験

4種類の国内土壤[埴壤土(北海道)、軽埴土(和歌山)、砂質埴壤土(岡山)及びシルト質埴壤土(熊本)]を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は5.35~60.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は239~775であった。(参照11、15)

(4) 土壤溶脱性試験

4種類の土壤〔砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土（採取地不明）〕に [phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを処理し、土壤溶脱性試験が実施された。

浸出液からは、砂土、砂壤土、シルト質壤土及び埴壤土で、それぞれ 64～67%TAR、51～54%TAR、7～15%TAR 及び 3～4.9%TAR の放射能が認められた。

好氣的条件下に 30 日間エージングした土壤を充てんしたカラムを用い [phe-¹⁴C]フルミオキサジンを処理した試験では、放射能の大部分はカラム上部に存在し、浸出液中には 3.6 (埴壤土) ～28.0 (砂壤土) %TAR の放射能が認められた。浸出液中の主要成分はフルミオキサジンであり、数種類の少量分解物が認められた。（参照 7）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 0.1 mg/L の濃度で添加し、25±1℃、暗所条件下で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

各 pH における推定半減期は、表 9 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1 及び M16 が存在した。pH 5 及び 7 では M16 が試験終了時にそれぞれ最大 86.8 及び 80.0%TAR 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.3%TAR 認められ、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 60.9%TAR となった後減少し、試験終了時には 10.4%TAR となった。pH 9 では分解物は M1 のみであり、試験開始 1 日後にほぼ 100%TAR となり、試験終了時まで同程度であった。

[tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では、分解物として M1、M18 及び M19 が存在した。pH 5 及び 7 では M19 が試験終了時にそれぞれ最大 95.5 及び 83.6%TAR 存在し、M1 が pH 5 では最大 5.9%TAR、pH 7 では試験開始 2 日後に最大 69.4%TAR となった後減少し、試験終了時には 8.2%TAR となった。分解物 M18 は、pH 5 及び 7 で、いずれも最大 6.2%TAR 以下であった。pH 9 では分解物は M1 のみであり、試験開始 1 日後に 98%TAR 以上となり、試験終了時まで同程度であった。

フルミオキサジンの緩衝液における加水分解経路は、環状イミドの開裂及びそれに続くアミド結合の開裂を経て、それぞれ M1 及び M16 又は M19 に分解されると考えられた。（参照 7、11、15）

表 9 各 pH における推定半減期

	[phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン	[tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン
pH 5	5.1 日	3.4 日
7	24.6 時間	21.4 時間
9	22.0 分	14.6 分

(2) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン又は[tet-¹⁴C]フルミオキサジンを、蒸留水（滅菌）又は自然水〔河川水（兵庫）、pH 7.9、滅菌〕に 1 mg/L の濃度でそれぞれ添加し、キセノン光（光強度：8.8 W/m²、測定波長：300～400 nm）を 25±1℃で 7 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

フルミオキサジンの水中光分解試験における推定半減期は、表 10 に示されている。

[phe-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では、CO₂が、試験終了時まで、蒸留水及び自然水でそれぞれ 10.3 及び 1.5% TAR 発生した。

蒸留水中では、主要分解物は M13 であり、試験開始 1～2 日後に最大 66.7～69.6% TAR に達した後減少し、試験終了時には 29.3～33.1% TAR となった。[tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では M19（最大 9.0% TAR）、M21（最大 11.3% TAR）も比較的多く存在した。

自然水中では、まず分解物 M1 が増加し、試験開始 85 分後に最大 32.8～37.8% TAR となった後減少し、試験開始 1 日後には検出されなかった。また分解物 M14 が投与開始 2 日後に最大値 58.2～63.0% TAR に達した後減少し、試験終了時には 21.1～26.5% TAR となったほか、M13 が最大 8.3～8.6% TAR 存在した。[tet-¹⁴C]フルミオキサジン添加区では分解物 M19 が経時的に増加し、試験終了時に 30.9% TAR となった。

暗所対照区でもフルミオキサジンは分解され、蒸留水中では M16 又は M19 が、自然水中では M1 が、試験終了時に 69% TAR 以上存在した。

フルミオキサジンの水中における光分解経路は、環状イミドの開裂による M1 又はフェニル環の開裂による M13 を生成した。さらにこれらがイミド及びアミド結合の開裂並びにシクロヘキセン環の開裂により、M14、M19 及び M21 を経て極性分解物へと分解されると考えられた。（参照 11、15）

表 10 水中光分解試験における推定半減期（時間）

標識体	光照射区		東京、春の太陽光下換算値	
	蒸留水	自然水	蒸留水	自然水
[phe- ¹⁴ C]フルミオキサジン	8.8	3.0	10.0	3.5
[tet- ¹⁴ C]フルミオキサジン	7.2	12.0	8.2	13.6

5. 土壌残留試験

火山灰土・シルト質壤土（茨城）及び堆積土・シルト質壤土（岡山）を用いて、フルミオキサジン分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。推定半減期は表 11 に示されている。（参照 11、15）

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験	濃度*	土壌	フルミオキサジン
容器内試験	0.3 mg/kg	火山灰土・シルト質壤土	40 日
		堆積土・シルト質壤土	10 日
ほ場試験	240 g ai/ha	火山灰土・シルト質壤土	9 日
		堆積土・シルト質壤土	4 日

注) *: 容器内試験では標準品、ほ場試験では顆粒水和剤を使用

6. 作物残留試験

野菜、果実及び豆類を用いて、フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体を分析対象化合物とした国内作物残留試験並びにフルミオキサジン分析対象化合物とした海外作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 及び別紙 4 に示されている。

国内においてフルミオキサジン及び M20+M20 抱合体はいずれも定量限界未満であった。海外におけるフルミオキサジンの最大残留値は、最終散布 30 日後のホップの 0.04 mg/kg であった。（参照 11、12、32）

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、イヌ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 11、15）

表 12 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス 雄 3 雌 3	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で 30 分後に軽度の自発運動減少を認めたが 60 分後に回復した。
	自発運動量	ICR マウス 雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で投与 10~20 分後に有意な減少
	ヘントバルビタール睡眠	ICR マウス 雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重で有意に延長

	抗痙攣 (ペンチレンテトラ ール誘発)	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
	鎮痛作用 (酢酸 writhing 法)	ICR マウス	雄 9~ 10	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重 で有意な苦悶反応 抑制
	体温	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
	脳波	NZW ウサギ	雄 3	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
自律 神経系	摘出回腸	NZW ウサギ	雄 3	0, 10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で筋の緊 張度低下
		Hartley モルモッ ト	雄 3	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL で直接作 用抑制、また ACh、 His、5-HT、塩化 バリウムの収縮作 用抑制
体性 神経系	摘出横隔膜 神経筋	SD ラット	雄 3	10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁵ g/mL	—	影響なし
	局所麻酔作用	NZW ウサギ	雄 3	0, 0.6, 6% (点眼) ³⁾	6	—	影響なし
循環 器系	呼吸、血圧、心 拍数、心電図及 び血流量	ビーグル 犬	雄 3	0, 0.3, 1, 3, 10, 30 (静脈内) ³⁾	1	3	3 mg/kg 体重以上 で一過性の呼吸促 進、10 mg/kg 体重 以上投与群で血 圧、心拍数の一過 性低下に引き続く 上昇及び血流量の 減少、30 mg/kg 体 重投与群で全例死 亡
	摘出心房	Hartley モルモッ ト	雄 3	0, 10 ⁻⁸ ~ 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>) ²⁾	10 ⁻⁵ g/mL	—	影響なし
消化 器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
水・ 電解 質	尿量、 尿中電解質	SD ラット	雄 10	0, 100, 500, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	1,500	5,000	5,000 mg/kg 体重 投与群で尿量の減 少、尿中ナトリウ ム、カリウムの有 意な増加

代謝							
血液	血液凝固	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし
	溶血	SD ラット	雄 5	0, 1,500, 5,000 (経口) ¹⁾	5,000	—	影響なし

注) —：作用量を設定できなかった。

溶媒は 1)1%MC、2)DMSO、3)グリセロールフォルマルール を用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルミオキサジン（原体）の急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 5～8、11、15）

表 13 急性毒性試験結果概要（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	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		不規則呼吸、呼吸緩徐、自発運動量低下 死亡例なし
		>3.93	>3.93	

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、200、700 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 15、16）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、フルミオキサジンは眼に対し軽微な刺激性を示したが、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 5～8、11、15）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

SDラット(主群:一群雌雄各10匹、中間と殺群(投与5週):一群雌雄各6匹)を用いた混餌(原体:0、30、300、1,000及び3,000ppm:平均検体摂取量は表14参照)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表14 90日間亜急性毒性試験(ラット)①の平均検体摂取量

投与群(ppm)		30	300	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	1.9	19.3	65.0	196
	雌	2.2	22.4	72.9	218

各投与群に認められた毒性所見は表15に示されている。死亡動物1例を含む3,000ppm投与群の雌3例において、投与の影響による溶血性黄疸が認められ、耳介、眼球及び四肢の蒼白、眼底血管の不明瞭化等、BUN、ALP、AST、ALT、LDH、GGT、TG、T.Bil及びD.Bilの増加傾向並びにChE減少傾向が認められた。

本試験において、1,000ppm以上投与群の雄でHb、MCV、MCH、MCHC減少等が、300ppm以上投与群の雌でMCV、MCH減少等が認められたので、無毒性量は雄で300ppm(19.3mg/kg体重/日)、雌で30ppm(2.2mg/kg体重/日)であると考えられた。(貧血発現に関しては[14.(1)]を参照)(参照11、15)

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・RBC、網状赤血球比、赤芽球比増加 ・Ht 減少 ・骨髓顆粒球系細胞/赤芽球系細胞比 (M/E 比) 減少 ・肝類洞内褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・耳介、眼球、四肢の蒼白 ・RBC 減少、WBC、Neu、赤芽球比増加 ・TP、ChE、α1-Glob、β-Glob 減少、T.Bil、GGT、A/G 比増加 ・肝絶対重量、腎比重量²、脾及び心絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞風船様変性及び壊死 ・肝細胞褐色色素沈着 ・大腿骨骨髓線維症及び骨形成 ・腎尿管上皮細胞内褐色色素沈着及び空胞化 ・副腎皮質細胞質空胞化 ・胸腺泡沫細胞浸潤を伴う萎縮 ・リンパ節組織球症
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、MCV、MCH、MCHC 減少 ・肝、腎、心及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・脾髓外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb、Ht、MCHC 減少、網状赤血球比増加 ・骨髓 M/E 比減少 ・カリウム、無機リン減少 ・肝比重量増加 ・肝類洞内褐色色素沈着 ・肝髓外造血亢進 ・大腿骨骨髓過形成 ・脾髓外造血亢進
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV、MCH 減少 毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300	1,000	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.3	21	70	244
	雌	2.2	22	72	230

死亡例はなかった。各投与群に認められた毒性所見は表 17 に示されている。

²体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で MCV 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 21 mg/kg 体重/日、雌: 22 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 7、8)

(貧血発現に関しては [14. (1)] 参照)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Hb、Ht、MCH、骨髓 M/E 比減少、PLT、網状赤血球比、赤芽球比増加 ・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht、骨髓 M/E 比減少、WBC、網状赤血球比、赤芽球比増加 ・Alb、A/G 比増加 ・脾絶対及び比重量増加、肝比重量増加 ・脾髄外造血亢進 ・骨髓及び肝造血亢進 (1 例) ・肝リンパ球浸潤
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV 減少 ・T.Bil 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・MCV、MCH 減少、PLT 増加
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP、T.Chol、PL 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6~10、11、15)

表 18 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・ALP、T.Chol、PL 増加 ・肝絶対及び比重量増加 (1 例) ・肝胆管増生 (1 例) ・肝中心静脈周囲線維組織増生 ・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便 ・ALP、T.Chol、PL 増加 ・APTT 延長 ・肝絶対及び比重量増加 (1 例) ・肝胆管増生 ・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 9 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 19 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 28 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	3,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	152	420	1,370
	雌	165	482	1,700

10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (420 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (165 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、8)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 20 に示されている。) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	110	323
	雌	41	124	358

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で MCV 及び MCH 減少が、1,500 ppm 以上投与群の雌で、Hb、Ht、MCV、MCH の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm 未満 (37 mg/kg 体重/日未満)、雌で 500 ppm (41 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 15、17)

表 21 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCHC 減少 ・ Ret 及び網赤血球比率増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ Ret 及び網赤血球比率増加 ・ 大型非染色球比率及び絶対数減少
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV、MCH 減少 	毒性所見なし

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 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、7 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

雄では、検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、Hb 及び Ht 減少並びに脾髄外造血亢進が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、8、11、15)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

死亡例は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、8、11、15)

表 22 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・軟便、粘液便、下痢・T.Chol、PL、α2-Glob 増加・肝絶対及び比重量増加・グリソン鞘結合組織増加 (褐色色素沈着、胆管増生を伴う)・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張	<ul style="list-style-type: none">・軟便、粘液便、下痢・T.Chol、PL、α2-Glob 増加・肝絶対及び比重量増加・胆嚢及び胆汁黒色沈渣・グリソン鞘結合組織増加 (褐色色素沈着、胆管増生を伴う)・肝細胞滑面小胞体増生及び拡張
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none">・ALP 増加・脾髄外造血亢進	<ul style="list-style-type: none">・ALP 増加
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	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)

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 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 23 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 (ppm)		50	500	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.8	18.0	36.5
	雌	2.2	21.8	43.6

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。貧血は、雄より雌で顕著であった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で脾髄外造血亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.8 mg/kg 体重/日、雌：2.2 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 5～8、11、15）

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・ MCV、MCH、MCHC 減少、赤芽球数増加	・ RBC、赤芽球数増加、骨髄 M/E 比減少
500 ppm 以上	・ Hb 減少 ・ 慢性腎症 ・ 脾髄外造血亢進	・ Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 減少、Ret 増加 ・ 脾髄外造血亢進
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（主群：一群雌雄各 51 匹、中間と殺群：一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（0、300、3,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 25 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	3,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.1	315	754
	雌	36.6	346	859

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で RBC 減少が認められ、3,000 ppm 以上投与群では、用量相関性はないものの雄で小葉中心性肝細胞肥大が、同群の雌でび慢性肝細胞肥大が認められ、これらの肝細胞肥大は肝細胞の核肥大及び細胞質肥大を伴っていた。また、雌で肝単細胞壊死が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で核肥大を伴った肝細胞肥大等

が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 31.1 mg/kg 体重/日、雌: 36.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 7、8、11、15)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、200 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			50	100	200	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.2	6.3	12.7	18.9
		雌	3.8	7.6	15.1	22.7
	F ₁ 世代	雄	3.7	7.5	15.0	22.4
		雌	4.3	8.5	17.2	25.6

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

児動物では、F₁ 世代では 300 ppm 投与群において、F₂ 世代では 200 ppm 以上投与群で生存児動物数が減少し、両世代ともに 300 ppm 投与群において出生児数が減少し、生後 4 日までの生存率が低下した。

本試験において、親動物では 200 ppm 以上投与群の F₁ 雄において精巣上体絶対及び比重量が減少し、300 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 200 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物では、雄は 100 ppm (P 雄: 6.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.5 mg/kg 体重/日)、雌は 200 ppm (P 雌: 15.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17.2 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 7.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 8.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また、300 ppm 投与群の雄で交尾率の減少が、雌で出産率減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は雌雄とも 200 ppm (P 雄: 12.7 mg/kg 体重/日、P 雌: 15.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 15.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 17.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 11、15)

表 27 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	300 ppm	300 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・臆周囲赤色物質 ・摂餌量減少（哺育期） ・出産率減少 ・全胚・胎児吸収（5例） 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1例） ・蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少 ・精巣絶対及び比重量減少 ・前立腺絶対重量減少 ・交尾率減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（4例） ・蒼白、体重増加抑制、摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・胆汁うっ滞 ・出産率減少傾向 ・全胚・胎児吸収（2例）
	200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体絶対及び比重量減少 	200 ppm 以下毒性所見なし	
	100 ppm 以下		毒性所見なし		
児動物	300 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・腹当たり出産児動物数及び出産児数減少 ・生後 4 日生存率減少 ・腹当たり生存児動物数減少 ・衰弱 	<ul style="list-style-type: none"> ・腹当たり出産児動物数及び出産児数減少 ・生後 4 日生存率減少 ・低体重 ・低体温、尾の紋輪 		
	200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 	<ul style="list-style-type: none"> ・死産数増加（200 ppm 投与群のみ） ・腹当たり生存児動物数減少 ・胃内に乳汁なし 		
	100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量の減少によるもので、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加して、腹当たり平均生存胎児数が減少し、体重は低値を示した。胎児内臓観察において、心奇形の心室中隔欠損が増加し、これを含めて心血管系の異常が増加した。心室中隔欠損を主とする心血管系の異常は、10 mg/kg 体重/日投与群でも背景値を上回る頻度で認められ、用量相関性が認められたことから、検体投与の影響と判断された。骨格検査では、30 mg/kg 体重/日投与群で、奇形として肩甲骨彎曲が、骨格変異として波状肋骨がそれぞれ増加し、骨化仙尾椎数の減少が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 3 mg/kg 体重/日

あると考えられた。(参照 6~8、11、15)

(発生毒性メカニズム関連試験に関しては [14. (11)~(20)] を参照)

(3) 発生毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌 24~25 匹) の妊娠 6~15 日に経皮 (原体: 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油、6 時間/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められたが、これは生存胎児数減少及び胎児低体重による子宮内受胎産物の重量減少によるもので、母動物に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では 300 mg/kg 体重/日投与群で胚・胎児死亡率が増加、腹当たり平均生存胎児数が減少し、体重が低値を示した。また、内臓観察では、内臓奇形として心室中隔欠損が、内臓変異として右奇静脈遺残及び過剰冠状動脈口等が増加し、これらを含む心血管系の異常が増加した。心血管系の異常は、100 mg/kg 体重/日投与群でも背景値の上限付近の頻度で認められ、用量相関性が認められることから、検体投与の影響と判断された。骨格観察では、300 mg/kg 体重/日投与群で波状肋骨が増加し、骨化仙尾椎体数の減少が認められた。

本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6~8、11、15)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、300、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 3,000 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 6~8、11、15)

13. 遺伝毒性試験

フルミオキサジンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro/in vivo* UDS 試験、マウスを用いた小核試験並びにラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 28 に示されており、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO-K1) を用いた *in vitro* 染色体異常試験で、代謝活性化系存在下で陽性で

あったが、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験を含む他の試験の結果が全て陰性であったことから、フルミオキサジンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6~8、11、15、23)

表 28 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	113~7,200 µg/ディスク(-S9) 113~3,600 µg/ディスク(+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~2,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来(V79)細胞	14.1~225 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO-K1) 細胞	10.6~177 µg/mL (+/-S9)	陽性 ¹⁾
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	①5,000 mg/kg 体重 (投与 3、12 及び 24 時間後 と殺) ②1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (投与 12 時間後と殺)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群各 4 匹、性別不明)	300、1,000、5,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①雄 : 5,000 mg/kg 体重 雌 : 4,400 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、12、24 及び 48 時間 後と殺) ② 1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重(投与 24 時間後と 殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1)代謝活性化系存在下で陽性

1.4. その他の試験

(1) 貧血発現検討試験 (ラット)

フルミオキサジンによる貧血誘発メカニズムを明らかにするために、SD ラット (一群雌 6 匹) に、フルミオキサジンを最長 37 日間³⁾混餌 (原体 : 0、3,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量 : 0、179 及び 852 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

³⁾ 10,000 ppm 投与群は 15 日間投与、3,000 ppm 投与群は 37 日間投与

いずれの投与群でも、投与開始 5 日後以降、RBC、Hb、Ht、MCV、MCH、MCHC 及び骨髓 M/E 比減少並びに赤芽球数増加が認められた。Ret は、いずれの投与群も投与開始 5 日後までは減少したが、8 日後には対照群と同等となり、15 日後以降は増加した。これらの変化に、3,000 及び 10,000 ppm 投与群で明らかな差は認められなかった。また、担鉄赤血球出現率がいずれの投与群においても経時的に増加したが、この変化は 3,000 ppm 投与群より 10,000 ppm 投与群で明瞭であった。10,000 ppm 投与群では投与 5 日後以降（投与 5 日後のみ有意差あり）に血中の鉄増加が認められた。

両投与群で投与開始 8 日以降、脾絶対及び比重量増加が認められ、15 日後には肝比重量増加が認められ、投与開始 37 日後の 3,000 ppm 投与群では、肝及び脾絶対及び比重量増加が認められた。3,000 ppm 投与群では尿中コプロポルフィリン及び FEP 増加が認められた。（10,000 ppm 投与群では測定しなかった。）

以上より、フルミオキサジン投与によりラットで誘発された貧血は、鉄欠乏によるものではなく、ポルフィリン合成阻害によることが示唆された。尿中及び赤血球中ポルフィリン濃度の増加から、ポルフィリンがヘモグロビンに変換されないことが示され、その結果、通常はヘモグロビン合成に用いられる鉄が、赤血球に過剰に蓄積したと考えられた。（参照 7、8、11、15）

(2) 貧血発現種間比較試験（ラット及びマウス）

フルミオキサジンによる貧血発現及び Prottox 阻害に関する種差を検討するために、SD ラット（一群雌 6 匹）又は ICR マウス（一群雌 6 匹）に、フルミオキサジンを 15 日間混餌（原体：ラット：0 及び 3,000 ppm、マウス：0 及び 7,000 ppm）投与する試験が実施された。平均検体摂取量は、ラットで 336 mg/kg 体重/日、マウスで 1,200 mg/kg 体重/日であった。

ラットでは、検体投与群で投与開始後 1 週から RBC、Hb、Ht、MCV、MCH 及び MCHC 減少並びに Ret、赤芽球数、担鉄赤血球数及び FEP 増加が認められたが、マウスの検体投与群では投与開始後 2 週で FEP の軽微な増加が認められたほかに、検体投与の影響は認められなかった。

フルミオキサジン投与による貧血発現及び Prottox 阻害の指標である担鉄赤血球数及び FEP 増加の程度については、ラットとマウスで明らかな種差があると考えられた。（参照 11、15）

(3) 貧血発現種間比較試験（イヌ）

フルミオキサジンによる貧血発現及び Prottox 阻害に関する種差を検討するために、ビーグル犬（一群雌 2 匹）に、フルミオキサジンを 14 日間カプセル経口（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施されたが、検体投与の影響は認められなかった。

ラット及びマウスを用いた試験の結果[14. (2)]と比較して、フルミオキサジン

投与による貧血発現並びに Protox 阻害の指標である担鉄赤血球数及び FEP 増加の程度については、ラットとイヌで明らかな種差があると考えられた。(参照 11、15)

(4) 28 日間亜急性毒性試験 (サル)

貧血作用に対する毒性変化を検討するため、カニクイザル (一群雌 3 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 15、18)

(5) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ①

フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIX の蓄積性の種差を検討するために、SD ラット (一群雌 2~4 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 2~3 匹) の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットでは、投与群の胚で、投与 2 時間後以降 ProtoIX の濃度が経時的に増加し、投与 12 時間後に最高値 (投与前値の約 130 倍) に達した。その後濃度は速やかに減少し、投与 24 時間後には投与 2 時間後と同等となった。投与群母動物の肝臓でも、投与 2 時間後以降 ProtoIX の濃度増加が認められたが、投与 12 時間後までほぼ同等の値であり、投与 18 時間後以降減少した。母動物の肝臓 ProtoIX 濃度は、最大値で投与前値の約 11 倍であった。

ウサギの胚及び母動物の肝臓では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低いか定量限界未満であった。(参照 7、8、11、15)

(6) ProtoIX の蓄積性の種間比較試験 (ラット及びウサギ) ②

フルミオキサジンによる Protox 阻害の結果生じる ProtoIX の蓄積性の種差を検討するために、SD ラット (一群雌 3~5 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 3~5 匹) の妊娠 10~15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: ラット: 0 及び 400 mg/kg 体重、ウサギ: 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットでは、投与群の胚における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は、いずれの投与日でも対照群より増加しており、特に、妊娠 11 及び 12 日投与群で最大値 (対照群に比べ 69~84 倍) を示した。母動物肝臓における検体投与 14 時間後の ProtoIX 濃度は、試験期間中対照群と同等であった。

ウサギの胚及び母動物では、ProtoIX の濃度は試験期間中、非常に低い又は定量限界未満であった。(参照 7、8、11、15)

(7) Protox 阻害種間比較試験 (ラット、マウス及びイヌ)

フルミオキサジンによる Protox 阻害作用の動物種による差を検討するために、SD ラット、ICR マウス又はビーグル犬 (いずれも雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン添加濃度は、ラット及びマウスミトコンドリアで 10^{-10} ~ 10^{-5} M、イヌミトコンドリアで 10^{-9} ~ 10^{-4} M とした。

ラット、マウス及びイヌにおける Protox の IC_{50} 値は、それぞれ 5.63、10.6 及び 384 nM であった。(参照 11、15)

(8) 肝及び胚組織中 Protox 阻害種間比較試験 (ラット及びウサギ)

フルミオキサジンとその構造類似化合物 (S-23121 及び S-23031⁴) による組織中 Protox 阻害作用の種差及び化合物による差を検討するために、非妊娠 SD ラット (雌) 及び NZW ウサギ (雌) の肝臓並びに SD ラット (雌) 及び NZW ウサギの妊娠 12 及び 15 日胚から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン及び構造類似化合物存在下でインキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン及び S-23121 の添加濃度は 10^{-10} ~ 10^{-5} M、S-23031 の添加濃度は 10^{-9} ~ 10^{-4} M とし、インキュベート時間は肝ミトコンドリアで 20 分、胚ミトコンドリアで 30 分とした。

いずれの組織のミトコンドリアにおいても、Protox の最高反応速度はウサギよりラットで高値であった。

ラット及びウサギの各組織での Protox 活性に対する IC_{50} 値は表 29 に示されている。

いずれの化合物も、ウサギよりラットで Protox 活性を強く阻害した。いずれの化合物でも胚及び成体の肝臓における Protox 活性阻害作用に対する感受性は同等であったことから、成体の肝臓を用いて、胎児の Protox 活性に対する作用を検討することが可能であることが示唆された。(参照 7、8、11、15)

表 29 ラット及びウサギの各組織における Protox 活性の IC_{50} 値 (μ M)

	ラット			ウサギ		
	肝臓	妊娠 12 日 胚	妊娠 15 日 胚	肝臓	妊娠 12 日 胚	妊娠 15 日 胚
フルミオキサジン	0.008	0.012	0.006	0.052	0.095	0.308
S-23121	0.011	0.047	0.020	1.56	6.49	1.27
S-23031	0.793	0.344	0.204	4.75	5.92	5.09

⁴ S-23121 : 一般名フルミプロビン、S-23031 : 一般名フルミクロラックペンチル

(9) 肝組織 Protox 阻害種間比較試験 (ヒト、ラット及びウサギ)

フルミオキサジンによる肝組織 Protox 阻害作用の種差を検討するために、ヒト (成人女性、脳死患者 6 名)、SD ラット (雌) 及び NZW ウサギ (雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン存在下で 20 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は、ヒトで 10^{-9} ~ 10^{-4} M、ラット及びウサギで 10^{-10} ~ 10^{-5} M とした。

ヒト、ラット及びウサギにおける Protox 活性に対する IC_{50} 値は、それぞれ 17.3、7.15 及び 138 nM であった。(参照 7、8、11、15)

<種差についてのまとめ>

ウサギでは、胎児に検体投与の影響は認められなかった。フルミオキサジンの Protox 活性阻害作用は、ウサギと比較して、ラットにおいて強く発現した。また、Protox 活性阻害の結果生じると考えられる ProtoIX が、ラット胚・胎児では顕著に蓄積が認められたが、ウサギでは蓄積は認められなかった。(参照 10、15)

(10) フルミオキサジン及び代謝物の Protox 阻害試験 (*in vitro*)

フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の Protox 阻害作用を検討するために、SD ラット (雌) の肝臓から調製したミトコンドリアを、フルミオキサジン、代謝物 M5、M8 及び M16 存在下で 60 分間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン、代謝物 M5、M8 及び M16 の添加濃度は、 10^{-11} ~ 10^{-6} M、 10^{-10} ~ 10^{-5} M、 10^{-9} ~ 10^{-4} 及び 10^{-9} ~ 10^{-4} M とした。

フルミオキサジン、代謝物 M5 及び M8 の IC_{50} 値は、それぞれ 4.55 nM、62.5 nM 及び 667 nM であり、代謝物 M16 については、100 μ M でも阻害作用は認められなかった。

代謝物 M5 及び M8 の Protox 阻害作用はフルミオキサジンより弱いと考えられた。(参照 15、19)

(11) 発生毒性臨界期検索試験 (ラット)

ラットを用いた発生毒性試験①及び② [12. (2) 及び(3)]において、フルミオキサジン投与により、胚・胎児死亡率増加、心室中隔欠損等の心血管系異常の増加が認められた。これらの毒性が、妊娠期間中のどの時期に投与した場合に最も強く発現するのか (臨界期) を検討するため、SD ラット (一群雌 4~5 匹) の妊娠 11~15 日のいずれか 1 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 400 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% MC) 投与し、妊娠 20 日に母動物をと殺・帝王切開した。

母動物に死亡は認められなかった。いずれの投与群でも、胚・胎児死亡、胎児低体重及び心室中隔欠損が誘発されたが、胚・胎児死亡率及び心室中隔欠損発現率が最も高かったのは、妊娠 12 日投与群であり、胎児体重は同群で最も低かつ

た。(参照 6~8、11、15)

(12) 発生毒性病理組織検討試験 (ラット及びウサギ)

フルミオキサジン投与により誘発される心室中隔欠損が、胚への直接的作用によるものか、間接的作用によるものか検討するために、SD ラット (一群雌 1~4 匹) 又は日本白色種ウサギ (一群雌 2 匹) に、両動物種において発生段階がほぼ一致し、ラット胎児に影響を及ぼした妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

ラットの投与群では、投与 36 時間後より胚死亡が認められ、投与 48 時間後には胚死亡率が 93%に達した。ラット胚では、投与 12 時間後以降ミトコンドリア損傷 (ミトコンドリア拡張及び鉄沈着) を伴う赤芽球への鉄沈着の増加が認められた。また、投与 12 時間後以降に赤芽球変性が、24 時間後以降に肝臓類洞内マクロファージによる赤芽球貪食及び肝臓類洞血管拡張等が、36 時間後以降心室壁菲薄化等の心臓の変化がそれぞれ認められた。

ウサギでは、検体投与の影響は認められなかった。(参照 7、8、11、15)

(13) 発生毒性発現メカニズム試験 (ラット)

フルミオキサジン投与により胎児死亡、奇形 (心室中隔欠損等) 及び発育遅延が誘発されるメカニズムを検討するため、SD ラット (対照群: 一群雌 7~8 匹、投与群: 8~18 匹) の妊娠 12 日に、フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 400 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与し、経日的に胚・胎児を観察する試験が実施された。

妊娠 14 日までは、胚・胎児死亡率に検体投与の影響は認められなかったが、妊娠 15 日に死亡率が増加し、妊娠 20 日まで同等の値で推移した。したがって、胚・胎児死亡は妊娠 15 日 (投与 72 時間後) までに発現し、その時点で死亡しなかった胚・胎児は妊娠末期まで生存すると考えられた。

胚・胎児血液中の RBC 及び Hb は、妊娠 13~16 日に顕著に減少 (対照群の 38~53%) し、血清中 TP は妊娠 15~16 日に顕著に減少 (対照群の 46~53%) した。

妊娠 17 日以降に骨化遅延が認められ、妊娠 20 日には波状肋骨及び肩甲骨弯曲等の異常が発現した。

以上より、フルミオキサジン投与により最初に現れる影響は、RBC 及び Hb の減少であった。(参照 11、15)

(14) ヘム合成経路及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)

フルミオキサジンのヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞 (K562 細胞) を赤血

球系細胞に分化させ、フルミオキサジンの存在下で最長 8 日間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジンの添加濃度は 0.01、0.1、1.0 及び 5.0 μM とした。

1.0 μM 以上の処理により用量依存性の ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、5.0 μM の用量においても、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められず、フルミオキサジンは 5.0 μM 以下では、ヘム合成及び細胞増殖には影響しないと考えられた。(参照 15、20)

(15) 代謝物のヘム合成及び細胞増殖への影響試験 (K562 細胞)

代謝物 M5、M8 及び M16 のヒト赤血球系細胞におけるヘム合成及び細胞増殖に対する影響を検討するために、慢性骨髄性白血病患者由来細胞 (K562 細胞) を赤血球系細胞に分化させ、フルミオキサジン並びに代謝物 M5、M8 及び M16 の存在下で最長 8 日間インキュベートする試験が実施された。フルミオキサジン及びいずれの代謝物も添加濃度を 5.0 μM とした。

フルミオキサジン処理により ProtoIX の蓄積が分化 K562 細胞に認められたが、細胞増殖及びヘム合成に対する影響は認められなかった。

代謝物 M5、M8 及び M16 においては、ProtoIX 蓄積、ヘム合成及び細胞増殖に影響は認められなかった。(参照 15、21)

(16) 循環赤芽球の形態及びその構成の検討試験 (ラット)

妊娠 SD ラット (12 匹) の胎齢 11~14 日の各同腹胎児血液細胞を臍帯から採取して、胎児赤芽球の形態学的分類が行われた。

胎齢 11 日では、循環赤芽球の 95% 以上が好塩基球性赤芽球であり、胎齢 12~13 日では、主に多染性赤芽球となり、胎齢 14 日では多染性赤芽球は減少し、主な循環赤芽球は正染性赤芽球及び少数の Ret となった。

胎齢 11~14 日のラット胎児では循環赤芽球は同期して分化すると考えられ、胎齢 12 日の循環赤芽球のほとんどが Hb 合成が活発とされる多染性赤芽球であった。(参照 15、22)

(17) 経皮投与時と経口投与時の血中濃度比較及び経皮吸収率検討試験 (ラット)

経皮投与時と経口投与時の血中濃度を比較し、また経皮吸収率を検討するため、SD ラット (一群雌 3 匹) に [phe- ^{14}C]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0、1 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与又は経皮 (原体: 0、200 及び 800 mg/kg 体重、6 時間、溶媒: 0.5%MC) 投与する試験が実施された。

経口投与群及び経皮投与群の血中薬物動態学的パラメータは表 30 に示されている。経皮投与群では、投与 2 時間後まで血中に放射能は検出されず、また T_{max} 後も放射能濃度は緩慢に減少したため、 $T_{1/2}$ は計算されなかった。

経皮投与群では、投与開始後 48 時間で、尿、糞及びカーカス中の放射能濃度

は、200 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.7、3.1 及び 0.1% TAR、800 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.2、6.5 及び 0.3% TAR であった。これらの値と血液中放射能濃度から、投与後 48 時間の経皮吸収率は、200 mg/kg 体重投与群で 4.0%、800 mg/kg 体重投与群で 8.3% と算出された。（参照 6～8、11、15）

表 30 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	経口投与		経皮投与	
	1	30	200	800
投与量 (mg/kg 体重)	1	30	200	800
T _{max} (hr)	2	2	6	24
C _{max} (µg/g)	0.24	1.87	0.48	1.96
T _{1/2} (hr)	17.3	23.1	—	—

注) — : 計算されず

(18) 経皮吸収試験 (妊娠ラット)

SD ラット (一群雌 3 匹) の妊娠 13 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを経皮 (原体: 100 mg/kg 体重、2 又は 6 時間、溶媒: コーン油) 投与して経皮吸収試験が実施された。

投与開始 2、6、24 及び 48 時間後の、皮膚内 (皮膚投与部位) における放射能濃度は、それぞれ 3.4、4.1、2.0 及び 1.1% TAR であった。尿、糞及び組織 (血液、腎臓、肝臓、胎児及びカーカス) における放射能濃度は、投与開始 2 及び 6 時間後には合計で 1% TAR 以下であったが、投与開始 48 時間後にはそれぞれ 0.8、4.4 及び 0.6% TAR であった。これらの合計から、投与後 48 時間の経皮吸収率は 6.9% と算出された。（参照 7、8、11、15）

(19) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びウサギ)

SD ラット (一群雌 4 匹) 及び日本白色種ウサギ (一群雌 2 匹) の妊娠 12 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与して胎盤移行率検討試験が実施された。また、代謝物同定・定量のために、SD ラット (一群雌 15 匹) 及び日本白色種ウサギ (一群雌 7 匹) の妊娠 12 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口 (原体: 0 及び 30 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与する試験も実施された。

投与後 24 時間で、尿及び糞中にラットで 76.6% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 21.7 及び 54.9% TAR)、ウサギで 30.2% TAR (尿及び糞中にそれぞれ 12.0 及び 18.3% TAR) 排泄された。

投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度は表 31 に示されている。血漿濃度比率 (胎児組織中放射能濃度/母動物血漿中放射能濃度) は、ラットでは 21～26%、ウサギでは 9～14% であった。

ラットにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分 (38.4% TAR)

であり、主要代謝物はM7 (3.1%TAR) であった。尿中ではフルミオキサジンは0.2%TAR であり、主要代謝物はM16 (3.4%TAR) であった。そのほか尿及び糞中には、M5、M8、M10、M15 及びM17 が存在した (0.3~2.4%TAR)。

ウサギにおいては、糞中ではフルミオキサジンが最も多い成分 (12.3%TAR) であり、そのほかの代謝物はいずれも 0.5%TAR 以下であった。尿中にはフルミオキサジンは検出されず、主要代謝物はM17 (2.3%TAR) であった。M17 以外、1%TAR を超える代謝物は存在しなかった。

ラットにおける臓器及び組織中の放射能濃度は、投与 2 時間後の肝臓で未変化のフルミオキサジンが 2.80 µg/g、代謝物としてM8 が投与 4 時間後に最大 1.39 µg/g 認められた。そのほかM5、M7、M10、M15、M16 及びM17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。血球、血漿及び胎児において 1 µg/g を超える代謝物は認められなかった。

ウサギにおける臓器組織中の放射能濃度は、未変化のフルミオキサジンが血球及び肝臓において最大 0.15 µg/g であり、代謝物としてM5、M7、M8、M16 及びM17 が認められたが、いずれも 1 µg/g 未満であった。(参照 7、8、11、15)

表 31 投与 24 時間後までの母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度 (µg/g)

動物種	ラット			ウサギ		
	2	4	24	2	4	24
投与後の時間 (時間)						
血漿	3.14	2.96	0.50	1.5	1.7	0.8
羊水	1.14	1.46	0.33	0.2	0.2	0.3
胎児	0.672	0.782	0.12	0.1	0.2#	0.1

: 1 匹が検出限界以下のため、1 匹の数値を示す。

(20) 胎盤移行率検討試験 (ラット及びマウス)

SD ラット (一群雌 4 匹) の妊娠 12 日及び ICR マウス (一群雌 4 及び 15 匹) の妊娠 10 日に、[phe-¹⁴C]フルミオキサジンを単回経口 (原体 : 30 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) 投与して胎盤移行率検討試験が実施された。

投与後 24 時間に、尿及び糞中にラットで 79.7%TAR (尿及び糞中にそれぞれ 18.8 及び 60.9%TAR)、マウスで 95.8%TAR (尿及び糞中にそれぞれ 22.9 及び 72.9%TAR) 排泄された。

母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値は表 32 に示されている。ラットでは投与 1~4 時間後に、マウスでは投与 1 時間後に最大値に達した。胎児における血漿濃度比率 (胎児組織中最大放射能濃度/母動物最大血漿中放射能濃度) は、ラットでは 38%、マウスでは 19% であった。

ラット及びマウスの糞中では、未変化のフルミオキサジンが最も多い成分 (ラット及びマウスでそれぞれ 40.3 及び 36.9%TAR) であったが、尿中には、ラットで 0.1%TAR 検出され、マウスでは未変化のフルミオキサジンは検出されな

った。マウス及びラットで、排泄物中の代謝物の種類に差は認められず、主要代謝物はM5及びM8であった。(参照8、15、26)

表 32 母動物血漿、羊水及び胎児組織中放射能濃度の最大値 (µg/g)

動物種	ラット	マウス
血漿	2.80	9.07
羊水	1.19	4.80
胎児	1.05	1.72

<胎児奇形の発生機序のまとめ>

発生毒性発現のメカニズム検討試験として貧血との関連等が検討 [14. (11) ~ (20)] されたが、検証が不十分な点もありメカニズムの解明には至らなかった。

(21) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発①

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来マイクロゾームに [phe-¹⁴C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 µM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートして、フルミオキサジンの代謝試験が実施され、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝マイクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、¹⁴C-フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝マイクロゾームによる ¹⁴C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 33 に示されている。

K_m 値及び V_{max} 値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 33 ラット及びヒトマイクロゾームによる ¹⁴C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
K_m (mg/L)	34.8	202
V_{max} (mg/hr/ kg 体重)	84.8	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 µg/g であり、比較的低かったが、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed: 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的 low、フルミオキサジンの低い血中濃度は

肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体のほかの部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

妊娠又は非妊娠ラットを用いた代謝試験の結果より、1、30 及び 100 mg/kg 体重で経口投与した場合の吸収率は、それぞれ 89%、50%及び 35%となり、対数近似により 1,000 mg/kg 体重の用量における吸収率を算出すると 9%であった。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (9%)、*in vitro* 代謝試験における K_m (202 mg/L)、 V_{max} (208 mg/hr/kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.61 µg/mL (1.72 µM) 及び 0.49 µg/mL (1.38 µM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的低濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、28)

(22) フルミオキサジンの生理学的薬物動態モデルの開発 ②

妊娠ヒトの血液及び胎児におけるフルミオキサジンの濃度を予測するために、妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で経口投与後のフルミオキサジン濃度のデータ、文献から得られた生理学的パラメータ並びに SD ラット及びヒト由来マイクロゾームに [phe-¹⁴C]フルミオキサジンを 5.6、20、50 及び 100 µM の濃度となるように添加し、37°C で 20 分間インキュベートしたフルミオキサジンの代謝試験から、フルミオキサジンの代謝速度パラメータを用いた生理学的薬物動態モデルが開発された。

肝マイクロゾームを用いた代謝試験において、ラット及びヒトで同様の生成物が認められ、¹⁴C-フルミオキサジンの *in vitro* での代謝に種差は認められなかった。

ラット及びヒト肝マイクロゾームによる ¹⁴C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータは表 34 に示されている。

K_m 値及び V_{max} 値はラットよりヒトの方が大きかった。

表 34 ラット及びヒトマイクロゾームによる ¹⁴C-フルミオキサジンの代謝速度パラメータ

代謝速度パラメータ	ラット	ヒト
K_m (mg/L)	34.8	202
V_{max} (mg/hr/kg 体重)	84.7	208

生理学的薬物動態モデルは血液、肝臓、胎盤、胎児及び体の他の部分の 5 個のコンパートメントで構成された。

妊娠ラットに 30 mg/kg 体重の用量で投与した結果、最高血中濃度は 0.09 $\mu\text{g/g}$ であり、比較的 low、吸収率は比較的高かった (Fraction absorbed : 50%)。フルミオキサジンの分布容積は比較的 low、フルミオキサジンの低い血中濃度は肝臓の高いクリアランスによると考えられ、フルミオキサジンが体の他の部分よりも肝臓により容易に分布すると考えられた。胎児中フルミオキサジン濃度は血中濃度とほぼ同様であると考えられた。

1,000 mg/kg 体重における吸収率 (12%)、*in vitro* 代謝試験における K_m (202 mg/L)、 V_{max} (208 mg/hr/kg 体重) 及び文献で得られた生理学的パラメータを用いて妊娠ヒトの生理学的薬物動態モデルが開発された。

フルミオキサジンを 1,000 mg/kg 体重の用量で経口投与後の血中及び胎児中フルミオキサジン濃度の予測値の最高濃度は、それぞれ 0.86 $\mu\text{g/mL}$ (2.43 μM) 及び 0.68 $\mu\text{g/mL}$ (1.92 μM) と算出された結果から、妊娠ヒトの血中及び胎児中フルミオキサジンは比較的 low 濃度であると予測され、肝臓のクリアランスも高かった。これは、1,000 mg/kg 体重の用量において吸収率が低いことと関連すると考えられた。(参照 15、29)

(23) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (T 細胞依存性抗体産生検査群 : 一群群 10 匹、血液学的検査群 : 一群 5 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、500、1,500 及び 4,500 ppm、平均検体摂取量は表 35 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 (動物数不明) として、シクロフォスファミドを試験 24~27 日に腹腔内 (50 mg/kg 体重/日) 投与する群が設定された。

表 35 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	1,500	4,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	T 細胞依存性抗体 産生検査群	44	127	375
	血液学的検査群	42	126	371

血液検査群の 1,500 ppm 以上で MCV 及び MCH の統計学的に有意な減少、4,500 ppm 投与群において、Hb、Ht、MCHC の統計学的に有意な減少並びに Ret、網赤血球比率、WBC、Neu 及び Lym の統計学的に有意な増加が認められた。

T 細胞依存性抗体産生検査群の 4,500 ppm 投与群で脾臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

陽性対照群では、脾臓及び胸腺の絶対及び比重量の減少が認められ、総脾臓細胞数及びヒツジ赤血球に対する脾臓における IgM 抗体産生細胞数の減少が認められた。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。(参照 15、24)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルミオキサジン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したフルミオキサジンを用いたラットにおける動物体内運命試験の結果、フルミオキサジンは、低用量では投与 4 時間後、高用量では投与 8~16 時間後に C_{max} に達した。低用量での吸収率は少なくとも 80.4% と算出された。体内では、消化管、肝臓及び腎臓に比較的多く分布した。高用量群の糞中には未変化のフルミオキサジンが 46.2~65.9% TAR 存在したが、低用量群の糞中、尿、胆汁及び組織中には、ごく少量であった。主要代謝物として M7、M8、M9 及び M10 が検出された。排泄は速やかであり、投与後 2 日間で、93.2~101% TAR が尿及び糞中に排泄された。主に胆汁を介して糞中に排泄された。

¹⁴C で標識したフルミオキサジンの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRR を超えて検出された代謝物は M1 及び M8 であった。

¹⁴C で標識したフルミオキサジンを用いた植物体内運命試験の結果、土壌処理したフルミオキサジンの植物体への移行はごく僅かであると考えられた。植物体内でフルミオキサジンは広範に代謝され、10% TRR を超える代謝物としてだいで M20 が認められた。

国内における作物残留試験の結果、フルミオキサジン及び M20+M20 抱合体は、いずれも定量限界未満であった。海外における作物残留試験の結果、フルミオキサジンの最大残留値はホップの 0.04 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルミオキサジン投与による影響は主に血液（貧血等）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加等）に認められた。神経毒性、免疫毒性、発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、交尾率及び出産率の低下並びに児動物の生後 4 日生存率減少が認められた。

発生毒性試験において、ラット胎児に心室中隔欠損を含む心血管系の奇形及び肩甲骨弯曲等の骨格奇形が認められた。

これらの奇形の発生について、貧血との関連等種々のメカニズム試験が実施されたが、検証が不十分な点もあり、メカニズムの解明には至らなかった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 M1 及び M8、植物体内運命試験において代謝物 M20 が 10% TRR を超えて認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルミオキサジン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 36 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の雄で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量でより長期に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた

2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.8 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0.018 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.018 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 36 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) ¹⁾				参考 (農薬抄録)
			EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、30、300、1,000、 3,000 ppm	雄：65.0 雌：72.9	雄：19 雌：22	雄：19.3 雌：2.2	雄：19.3 雌：2.2	雄：Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減 少等 雌：MCV 及び MCH 減少等
		雄：0、1.9、19.3、 65.0、196 雌：0、2.2、22.4、 72.9、218	可逆的血液毒性（ △合成）、肝毒性	雌雄：貧血症状	雄：Hb、MCV、 MCH、MCHC 減 少等 雌：MCV 及び MCH 減少等		
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、30、300、1,000、 3,000 ppm	雄：69.7 雌：71.5	雄：21 雌：22	雄：21 雌：22	雄：21 雌：22	雄：MCV 減少等 雌雄：MCV 減少等
		雄：0、2.3、21、70、 244 雌：0、2.2、22、72、 230	雌雄：MCV 減少等	雌雄：MCV 減少等	雌雄：MCV 減少等		
マウス	90日間 急性神経 毒性試験	0、500、1,500、 4,500 ppm	雄：— 雌：41	雄：— 雌：41	雄：— 雌：41	雄：— 雌：41	雄：MCV 及び MCH 減少 雌：Hb、Ht 減少等 (亜急性神経毒性は 認められない)
		雄：0、37、110、 323 雌：0、41、124、 358	雌雄：MCV 及び MCH 減少 雌：Hb、Ht 減少等 (亜急性神経毒性は 認められない)	雌雄：Hb 減少等 (亜急性神経毒性は 認められない)			

動物種		無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾				
試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSА	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、500、1,000 ppm	1.8	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2	雄：1.8 雌：2.2
	雄：0、1.8、18.0、 36.5 雌：0、2.2、21.8、 43.6	可逆的血液毒性(ヘ ム合成)、肝毒性 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾臓外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾臓外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾臓外造血亢 進等 (発がん性は認めら れない)	雌雄：脾臓外造血亢 進 (発がん性は認めら れない)
2世代 繁殖試験	0、50、100、200、 300 ppm	7.5	親動物 雄：12.7 雌：15.1	親動物及び繁殖能 P雄：5.2~10.7 P雌：6.0~10.9	親動物 P雄：6.3 P雌：15.1	親動物及び繁殖能 P雄：12.7 P雌：15.1
	12.7、18.9 P雌：0、3.8、7.6、 15.1、22.7 F ₁ 雄：0、3.7、7.5、 15.0、22.4 F ₁ 雌：0、4.3、8.5、 17.2、25.6	(毒性域での繁殖能 の障害)	親動物 雄：6.3 雌：7.6	F ₁ 雄：5.4~16.0 F ₁ 雌：6.5~16.2 見動物 P雄：10.2~21.6 P雌：12.1~21.5 F ₁ 雄：10.7~32.5 F ₁ 雌：12.7~32.3	F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：17.2 見動物 P雄：6.3 P雌：7.6 F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：8.5	F ₁ 雄：15.0 F ₁ 雌：17.2 見動物 P雄：6. P雌：7.6 F ₁ 雄：7.5 F ₁ 雌：8.5
			親動物：腔周囲赤色	親動物	親動物	親動物

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
				物質、体重増加抑制等 動物物：低体重、生存率減少 (繁殖能に対する影響は認められない)	雌雄：体重増加抑制等 動物物：哺育期間中生存率減少	雌雄：体重増加抑制及び比重量減少 動物物：低体重等	雄：精巢上体絶対及び比重量減少 雌：体重増加抑制等 動物物：低体重等
マウス	発生毒性試験①	0、1、3、10、30	10	動物物：30 胎児：3	動物物：30 胎児：3	動物物：30 胎児：3	動物物：30 胎児：10
				母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等	母動物：毒性所見なし 胎児：心室中隔欠損等
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm	雄：152 雌：165	雄：420 雌：165	雄：420 雌：165	雄：420 雌：165	雄：420 雌：165
		雄：0、152、420、1,370 雌：0、165、482、1,700	雌雄：肝絶対及び比重量増加	雌雄：肝絶対及び比重量増加	雌雄：肝絶対及び比重量増加	雌雄：肝絶対及び比重量増加	雌雄：肝絶対及び比重量増加
マウス	18か月間発がん性試験	0、300、3,000、7,000 ppm	雄：754 雌：859	雄：31.1 雌：36.6	雄：31.1 雌：36.6	雄：31.1 雌：36.6	雄：31.1 雌：36.6
		雄：0、31.1、315、754	雌雄：毒性所見なし	雌雄：肝細胞肥大等	雌雄：肝細胞肥大等	雌雄：肝細胞肥大等	雌雄：肝細胞肥大等

無毒性量(mg/kg体重/日) ¹⁾							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	EFSA	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性 試験	雌：0、36.6、346、 859 0、300、1,000、 3,000		(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	(発がん性は認められ ない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	(発がん性は認めら れない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)	(発がん性は認めら れない) 母動物：1,000 胎児：3,000 親動物：体重増加抑 制及び摂餌量減少 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、10、100、1,000		雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加	雌雄：10 雌雄：ALP、T.Chol 及びPL増加
	1年間 慢性毒性 試験	0、10、100、1,000		雌雄：100 雌雄：肝絶対及び比 重量増加、ALP増加	雌雄：10 雌雄：ALP増加等	雌雄：10 雌雄：ALP増加等	雌雄：10 雌雄：ALP増加等
ADI(cRED)			NOAEL：1.8 SF：200 ADI：0.009	NOAEL：1.8 UF：100 cRED：0.02	NOAEL：3 SF：1,000 ADI：0.003	NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018	NOAEL：1.8 SF：100 ADI：0.018
ADI(cRED)設定根拠資料			ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験	ラット発生毒性試験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試 験

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

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

一：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	482-HA	<i>N</i> [7-fluoro-3-oxo-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxiazin-6-yl]-3,4,5,6-tetrahydrophthalamic acid
M2	SAT-482	6-(<i>cis</i> -1,2-cyclohexanedicarboximido)-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M5	3-OH-S-53482	7-fluoro-6-(3-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M7	3-OH-S-53482-SA	7-fluoro-6-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M8	4-OH-S-53482	7-fluoro-6-(4-hydroxy-3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M9	4-OH-SAT-482	7-fluoro-6-(4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M10	4-OH-S-53482-SA	7-fluoro-6-(1-sulfo-4-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M11	482-CA	2-[7-fluoro-3-oxo-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-4-yl]propionic acid
M12	IMOXA	7-fluoro-6-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxiazin-3(4 <i>H</i>)-one
M13	482-PHO	<i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(3,4,5,6-tetrahydrophthalimido)-2-butenylidene]-azetidine-2-one
M14	PHO-HA	<i>N</i> (2-propynyl)-4-[4-carboxy-3-fluoro-2-(2-carboxy-1-cyclohexenecarbonylamino)-2-butenylidene]-azetidine-2-one
M15	3-OH-S-53482A-SA	5-fluoro-2-(2-propynylamino)-4-(1-sulfo-3-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboximido)phenoxyacetic acid
M16	APF	6-amino-7-fluoro-4-(2-propynyl)-2 <i>H</i> 1,4-benzoxazin-3(4 <i>H</i>)-one
M17	Ac-APFA	4-acetylamino-5-fluoro-2-(2-propynylamino)phenoxyacetic acid
M18	Δ^1 -TPA	3,4,5,6-tetrahydrophthalic anhydride
M19	THPA	3,4,5,6-tetrahydrophthalic acid
M20	1-OH-HPA	1-hydroxy-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid
M21	アジピン酸	adipic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
D.Bil	直接ビリルビン
DMSO	ジメチルスルホキシド
FEP	赤血球中遊離プロトポルフィリン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-HT	セロトニン
IC ₅₀	50%活性阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
M/E 比	顆粒系細胞/赤芽球系細胞比

Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
ProtoIX	プロトポルフィリン IX
Protox	プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PH I (日)	残留値 (mg/kg)							
					フルミオキサジン				M20+M20 抱合体			
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (乾燥子実) 2007年度	1	50WDG	1	130	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	<0.005	<0.005
	1		1	119	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	<0.005	<0.005
いんげん まめ (乾燥子実) 2009年度	1	50WDG	1	90	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	90	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
えだまめ (莢) 2010年度	1	50WDG	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1		1	82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
みかん* (果肉) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
みかん* (果皮) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
	1			14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
なつみかん* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
ゆず* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	15	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/	/
りんご* (果実) 1997年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
なし* (果実) 2000年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
ぶどう* (果実) 2000年度	1	120WDG	3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/
	1			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/	/

WDG：顆粒水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・*：PHIはだいず、いんげんまめ及びえだまめを除き、申請された使用方法における使用時期（収穫21日前まで）よりも短い。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					最高値	平均値
ホップ (乾花) 2005年	1	827 ^{WDG}	1	30	0.04	0.032
	1	817 ^{WDG}	1	30	<0.02	<0.02
	1	906 ^{WDG}	1	30	<0.02	<0.02

WDG：顆粒水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（平成 15 年 7 月 1 日付、厚生労働省発第 0701012 号）
- 2 委員会の意見の意見の聴取要請に関する案件（農薬の食品中の残留基準を設定又は改正することに関する案件）における厚生労働省提出資料
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 19 年 4 月 23 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 5 US EPA : Flumioxazin.Human Health Risk Assessment for the Proposed Food Use of the Herbicide Flumioxazin on Pome Fuit, Stone Fruit, and Strawberries (and for a Proposed Section 18 Exemption for Use on Alfalfa in Arizona). (2006)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol. 69, No. 62 ,16823~16832 (2004)
- 7 Australia APVMA : Evaluation of the new active FLUMIOXAZIN in the product Pledge 500 WG Herbicide (2003)
- 8 Australia APVMA : FLUMIOXAZIN (2002)
- 9 Australia APVMA : RESIDUES EVALUATION REPORT 'Flumioxazin' (2007)
- 10 食品健康影響評価について（平成 20 年 6 月 17 日付、厚生労働省食安第 0617002 号）
- 11 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 23 年 7 月 8 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 12 フルミオキサジンの作物残留試験成績（えだまめ）：住友化学株式会社、2010 年、未公表
- 13 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付、厚生労働省発食安 1115 第 6 号）
- 14 フルミオキサジン植物代謝試験（だいず）：住友化学株式会社、1993 年、未公表
- 15 農薬抄録 フルミオキサジン（除草剤）（平成 25 年 6 月 25 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
- 16 フルミオキサジン原体のラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd、2011 年、未公表
- 17 フルミオキサジン原体を用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Will Research Laboratories, Ltd.、2011 年、未公表
- 18 S-33308（フルミオキサジン）のカニクイザルにおける 4 週間反復経口投与毒性試験：（株）新日本科学、2010 年、未公表
- 19 フルミオキサジン原体及びその主要代謝物（3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF）のラット肝臓ミトコンドリアにおけるプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性阻害：住友化学株式会社、2011 年、未公表
- 20 フルミオキサジン原体の K562 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、2012 年、未公表

- 21 フルミオキサジン代謝物 (3-OH-S-53482、4-OH-S-53482、APF) の K-562 細胞におけるヘム合成経路および細胞増殖に及ぼす影響：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 22 卵黄嚢造血ラット胎児における循環赤芽球の形態およびその構成の経時変化：住友化学株式会社、2011年、未公表
- 23 フルミオキサジン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、2011年、未公表
- 24 フルミオキサジ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) : Will Research Laboratories, Ltd、2011年、未公表
- 25 フルミオキサジンの雌ラットにおける胆汁排泄試験：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 26 フルミオキサジンのラット及びマウスにおける胎盤移行性 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、1992年、未公表
- 27 妊娠ラット及び妊娠ウサギに ¹⁴C-フルミオキサジンを反復経口投与した際の薬物動態試験：(株) ネモト・サイエンス、2009年、未公表
- 28 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの開発：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 29 フルミオキサジンのラット及びヒトにおける生理学的薬物動態 (PBPK) モデルの開発：住友化学株式会社、2012年、未公表
- 30 US EPA : Flumioxazin. Human Health Risk Assessment for The Proposed Uses on Wheat, Safflower, Flax, Lentils, and Field Peas.(2012)
- 31 EFSA : Flumioxazine : Commision Working Documant-Does Not Necessarily Represent The Views of The CommissionServices.(2002)
- 32 フルミオキサジンの作物残留試験成績 (ホップ) : 住友化学株式会社、2005年、未公表

フルミオキサジ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3月25日～平成26年4月23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>除草剤でこれほど膨大な毒性試験を行った農薬はないと思います。資料は良く整理され理解できました。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. 当物質は自然界で易分解される様子なので、ヒトへの健康リスクは極めて低いと思われませんが、主な分解物の遺伝毒性はどうなのか気になりました。</p> <p>2. ADI 値は妥当でしょう。</p>	<p>1. について 加水分解試験等で、主な分解物としてM1、M16、M19等が検出されていますが、ラットを用いた動物体内運命試験においても検出されていることから、フルミオキサジンを用いた遺伝毒性試験において、主な分解物についての影響も含まれていると考えられます。</p> <p>食品安全委員会としては、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则认为します。</p> <p>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農林水産省及び環境省に伝えます。</p> <p>2. について 御意見ありがとうございました。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

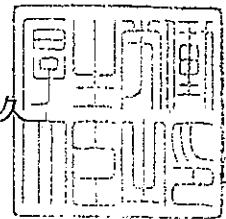




厚生労働省発食安0115第1号
平成27年1月15日

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 項の規定に基づくアセタミプリドに係る食品規格（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。

アセタミプリド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼及びはちみつへの基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品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：アセタミプリド [Acetamiprid (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

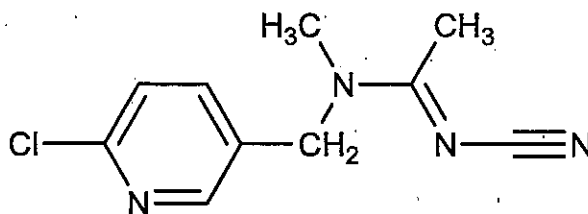
ネオニコチノイド系の殺虫剤である。昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に作用し、シナプス伝達の遮断を起こすことにより殺虫効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

(*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-*N*²-cyano-*N*¹-methylacetamidine (IUPAC)

(*E*)-*N*¹-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-*N*²-cyano-*N*-methylethanimidamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₀ H ₁₁ ClN ₄
分子量	222.67
水溶解度	4.25g/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow=0.80 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【作物名】、【使用時期】となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 20%アセタミプリド水溶剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
【麦類】	アブラムシ類	4000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内	
とうもろこし (未成熟とうもろこしを除く)		2000～4000倍		収穫14日前まで				
未成熟とうもろこし				収穫前日まで				
ソルガム		6000倍		収穫45日前まで				
【だいず】	アブラムシ類	4000倍	100～300L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内	
【豆類 (種実、ただし、だいずを除く)】	アブラムシ類	2000～4000倍		収穫14日前まで				
ばれいしょ	ジヤコイガ	2000倍		2000～4000倍				収穫7日前まで
	テトウムシガメシ	2000～4000倍						収穫7日前まで
【かんしょ】	アブラムシ類	2000～6000倍	収穫前日まで	3回以内		3回以内		
			収穫7日前まで					
やまのいも	アブラムシ類	4000倍		収穫7日前まで	5回以内		5回以内	
やまのいも (種芋栽培)	アザミウマ類 カゲイモガ			種芋掘取り7日前まで				
てんさい	テトウムシガメシ テトウイカリガエ	200倍	ペーパーポット 1冊当たり 1L(3L/m ²)	定植前	1回	苗床灌注	3回以内 (苗床灌注は1回以内)	

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数						
だいこん	コガ アオムシ キスジノミハムシ ダ イコンサルハムシ	2000 倍	100～ 300L/10a	収穫 14 日 前まで	1 回	散布	1 回						
	カブラハバチ アブラムシ類	2000～ 4000 倍											
はつかだいこん	アブラムシ類												
かぶ	キスジノミハムシ アブラムシ類	2000 倍		収穫 21 日 前まで				3 回以内	散布	4 回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1 回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計 3 回以内)			
	カブラハバチ	4000 倍											
わさびだいこん	コガ	2000 倍		収穫 7 日 前まで									
クレソン	アブラムシ類	4000 倍		収穫 3 日 前まで									3 回以内
はくさい	コガ アオムシ	1000～ 2000 倍		収穫 14 日 前まで							5 回以内	散布	6 回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1 回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計 5 回以内)
	アブラムシ類	2000～ 4000 倍											
	カブラハバチ	4000 倍											
キャベツ	コガ アオムシ	1000～ 2000 倍	収穫 7 日 前まで	1 回	散布	1 回							
	アブラムシ類 アザミヤカ類	2000～ 4000 倍											
メキャベツ	アブラムシ類	2000 倍											
こまつな	アブラムシ類 キスジノミハムシ カブラハバチ	4000 倍											

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
フゲンソイ	アブラムシ類 キスジノミハムシ カブラハバチ	4000 倍	100～ 300L/10a	収穫7日前 まで	1 回	散布	2 回以内 (粒剤の株元散布 は 1 回以内、 散布は 1 回以内)
なばな類	アブラムシ類 キスジノミハムシ			収穫14日 前まで			1 回
カリフラワー	コガ アオムシ アブラムシ類	2000 倍		収穫7日前 まで	3 回以内		3 回以内
ブロッコリー	コガ アオムシ アブラムシ類 アザミウマ類	2000 倍		収穫14日 前まで	3 回以内		4 回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1 回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計 3 回以内)
茎ブロッコリー	アブラムシ類	4000 倍		収穫前日 まで	2 回以内		2 回以内
非結球キャベツ		2000 倍					
非結球あぶら な科葉菜類 (こまつな、 フゲンソイを除 く)	アブラムシ類 キスジノミハムシ	4000 倍		収穫7日前 まで	1 回		1 回
なずな							
しゅんぎく	アブラムシ類	8000 倍		収穫3日 前まで	2 回以内		2 回以内
ワス	アブラムシ類 ナメクジハエ	2000～ 4000 倍		収穫前日 まで	3 回以内		4 回以内 (粒剤の株元散布 は 1 回以内、 散布は 3 回以内)

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
非結球トマト	アブラムシ類 アザミヤカ類 ナメクジハエ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は1回以内)	
くきちしゃ	アブラムシ類	8000倍			2回以内		2回以内	
ははこぐさ					1回		1回	
ふき	ヨシガラ類	3000倍		収穫14日 前まで	2回以内		3回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は2回以内)	
たまねぎ	アザミヤカ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内		3回以内	3回以内 (は種時の 土壌混和は 1回以内、植付時 の土壌混和及び 定植当日までの 株元散布は 合計1回以内)
ねぎ							3回以内	3回以内
にら	アブラムシ類 アザミヤカ類	4000倍		収穫前日 まで	2回以内		3回以内	3回以内
アスパラガス	アブラムシ類 ヨシガラ類 アザミヤカ類 ジュウボウガハムシ						2回以内	2回以内
わけぎ	アザミヤカ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内		4回以内 (土壌混和は 1回以内、 散布は3回以内)	
食用ゆり	アブラムシ類	4000倍		収穫前日 まで	4回以内		4回以内	
らっきょう	アザミヤカ類	2000倍	収穫14日 前まで	3回以内	3回以内			

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
にんじん	アブラムシ類 キガハ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
パセリ		8000倍		収穫3日前まで	1回		1回
セリ		4000倍		収穫7日前まで	2回以内		2回以内 (定植時の土壌混和は1回以内)
みつば	アブラムシ類	8000倍		収穫7日前まで ただし、伏せ込み栽培は伏せ込み前まで	1回		1回
あしたば	アブラムシ類 キガハ	4000倍					3回以内
トマト ミニトマト	アブラムシ類 コジラミ類 アザミヤカ類	2000倍		収穫前日まで	3回以内		4回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計3回以内)
ピーマン	アブラムシ類 コジラミ類 アザミヤカ類	4000倍		収穫前日まで	2回以内		3回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計2回以内)

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
なす	アブラムシ類 テントウムシダマシ類	4000 倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	4 回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1 回以内、散布、 くん煙及び定植 後の株元散布は 合計 3 回以内)
	コナジラミ類	2000 倍					
	アザミヤカ類	2000～ 4000 倍					
とうがらし類		8000 倍			2 回以内		2 回以内
食用 ほおずき	アブラムシ類	4000 倍		収穫 14 日 前まで			3 回以内
きゅうり	コナジラミ類 ウリノメイガ	2000 倍		収穫前日 まで	3 回以内		5 回以内 (2%粒剤の定植時 の株元散布は 1 回以内、2%粒剤 の定植後の 株元散布は 1 回以内、散布、 くん煙及び 1%粒剤の 株元散布は 合計 3 回以内)
	アブラムシ類 アザミヤカ類	2000～ 4000 倍					
	ウリハムシ	4000 倍					
かぼちゃ	アブラムシ類	2000～ 4000 倍		収穫前日 まで	2 回以内		3 回以内 (は種時又は 定植時の 土壌混和は 合計 1 回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計 2 回以内)
	カボチャミバエ	2000 倍					
	ウリハムシ	4000 倍					
うり類 (漬物用)	アブラムシ類 アザミヤカ類	2000～ 4000 倍		3 回以内	3 回以内		

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
すいか	アブラムシ類	2000～	100～ 300L/10a	収穫3日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (定植時の 土壌混和は 1回以内、散布、 くん煙及び定植 後の株元散布は 合計3回以内)
	アザミヤカ類	4000倍					
	コジラミ類 カメムシ	2000倍					
	カハムシ	4000倍					
メロン		8000倍		収穫前日 まで	2回以内 3回以内		3回以内
まくわうり		4000倍					
にがうり		4000倍					
ほうれんそう	アブラムシ類	8000倍		収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
オクラ		4000倍		収穫前日 まで	3回以内		3回以内
さやいんげん		2000～ 4000倍					
さやえんどう							
えだまめ			収穫7日 前まで	3回以内	4回以内 (は種時又は 定植時の 土壌混和は 合計1回以内、 散布は3回以内)		
豆類 (未成熟、 ただし、 えだまめ、 さやいんげん、 さやえんどう を除く)	アブラムシ類 コジラミ類 アザミヤカ類	4000倍					
アマランサス (茎葉)	アブラムシ類	8000倍	収穫3日 前まで	1回	1回		

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数				
エンダイ	アブラムシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内				
食用さくら (葉)	アザミヤカ類		200～ 700L/10a	収穫3日 前まで	1回		1回				
食用金魚草	アブラムシ類	8000倍	100～ 300L/10a	収穫14日 前まで	2回以内		2回以内				
食用プリムラ	アザミヤカ類	2000倍									
食用ぎく	アブラムシ類 アザミヤカ類			8000倍	収穫14日 前まで		2回以内	2回以内			
食用カーネーション 食用エキゾチカ 食用せんいちこう 食用トコフ 食用ハンゾー 食用なでしこ	アブラムシ類										
モロヘイヤ	コナジラミ類	4000倍							収穫21日 前まで	1回	1回
つるな		4000～ 8000倍							収穫14日 前まで	3回以内	3回以内
ふだんそう	アブラムシ類	4000倍		収穫7日 前まで	2回以内		2回以内				
ヤングコーン		2000倍		収穫前日 まで							
かき(葉)	アザミヤカ類 カガラムシ類 カキノハタムシカ カキノヒメヨコバイ カメムシ類	4000倍		200～ 700L/10a	収穫14日 前まで		3回以内	3回以内			
たらのき	センガミキリ	2000倍			収穫45日 前まで						
やまのいも (むかご)	アブラムシ類 アザミヤカ類 カゲイロカ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫21日 前まで							

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
なんてん(葉)	アザミヤ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫21日 前まで	2回以内		2回以内
かんきつ	アブラムシ類 ミカンホムシ類 アザミヤ類 カイガラムシ類 ゴマダラカミキリ成虫 コアホナムシ類 ケシキイ類 アゲハ類 カメムシ類 ミカンハエ	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫14日 前まで		散布	
	コナジラミ類	4000倍					
	ゴマダラカミキリ	200～ 400倍	30～ 75L/10a			主幹から 株元に 散布	
りんご	アブラムシ類 キンモンホムシ類 キンモンホムシ類 シクイムシ類 カメムシ類 リンゴワタムシ	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
	カイガラムシ類 モモチョッキリソウムシ	4000倍					
	ケムシ類	2000倍					
なし	カメムシ類 アブラムシ類 シクイムシ類 カイガラムシ類 カキノヒメヨコバイ	2000～ 4000倍					
びわ	アブラムシ類 カミキリムシ類	2000倍					
	カイガラムシ類						

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
もも	アブラムシ類 モモハモグリガ シクイムシ類 アザミヤカ類 カメムシ類	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
	コスカシハ カイガラムシ類	2000倍		収穫3日 前まで			
すもも	アブラムシ類 モモハモグリガ シクイムシ類 アザミヤカ類 カメムシ類	4000倍					
	カイガラムシ類	2000倍					
	アブラムシ類 シクイムシ類	2000～ 4000倍 4000倍					
うめ	アブラムシ類	2000～ 6000倍		収穫前日 まで			
	ケキスイ類 ノメトカリキガ カイガラムシ類	2000倍					
小粒核果類 (うめ、すももを 除く)	アブラムシ類	2000～ 4000倍		収穫前日 まで			
	カイガラムシ類	2000倍					
おうとう	カメムシ類	2000～		収穫前日 まで	1回		1回
	オトウシヨウジヨウハエ	4000倍					
	アザミヤカ類	4000倍					

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
いちご	アブラムシ類	2000～4000倍	100～300L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	3回以内 (粒剤の株元散布及び土壌混和は合計1回以内、散布及びくん煙は合計2回以内)	
	コナジラミ類 アザミヤカ類	2000倍						
ブルーベリー	オオコシロウジ ヨウハエ	4000倍	200～700L/10a		1回		1回	
ぶどう	カイガラムシ類 アザミヤカ類 フタテンヒメヨコバイ コガネムシ類成虫	2000～4000倍		収穫14日前まで	3回以内			3回以内
	ツマグロオオカスミカメ トビイロカガ	2000倍		収穫後 秋期				
	ブドウトラカミキリ							
かき	アザミヤカ類 カイガラムシ類 カキノハタムシカ カキノヒメヨコバイ カメムシ類	2000～4000倍		収穫前日まで				
キウイフルーツ	カイガラムシ類	2000倍		収穫7日前まで				
	キウイヒメヨコバイ	2000～4000倍						
マンゴー	アザミヤカ類 カイガラムシ類	2000倍		収穫35日前まで				
パッションフルーツ	カイガラムシ類			収穫30日前まで				
あけび(果実)	アブラムシ類	4000倍	収穫7日前まで	2回以内		2回以内		
アヒロラ								

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
いちじく	アザミヤ類 キハシキリ カガラムシ類 イチジクヒトリトキ	2000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
かりん	ナシメシクイ	4000倍		収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
ゴロン	カガラムシ類			収穫21日 前まで	3回以内		3回以内
さるなし	クワシカガラムシ			2000倍	収穫7日 前まで		2回以内
なたね	アブラムシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫45日 前まで	1回		1回
くり	カガラムシ類	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫7日 前まで	3回以内		3回以内 (樹幹注入は 1回以内)
	クワシメゾウムシ						
茶	チャノミドリヒメコハイ チャノキイロアザミヤ チャノホリガ	2000～ 4000倍	200～ 400L/10a	摘採14日 前まで	1回		1回
さんしょう (果実)	アブラムシ類 アザミヤ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	3回以内	樹幹散布	4回以内 (散布は1回以内、 樹幹散布は 3回以内)
	ゴマダラカミキリ幼虫	200倍	20L/10a				
さんしょう (葉)	アブラムシ類 アザミヤ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫45日 前まで	6回以内	散布	6回以内
あさつき	アザミヤ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内		4回以内 (土壌混和は 1回以内、散布は 3回以内)

① 20%アセタミプリド水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
オカシ はつか	アブラムシ類	8000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	3回以内	
タイム チャービル ディール(葉) バジル				収穫21日 前まで				
マジョラム レモンバーム				収穫14日 前まで				
セージ		4000～ 8000倍		収穫21日 前まで	2回以内		2回以内	
しそ タラコソ		4000倍		収穫14日 前まで				
ザーサイ		アブラムシ類 キスジノミハムシ		4000倍	収穫7日 前まで		1回	1回

② 2%アセタミプリド粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	アブラムシ類	3～6kg/10a	植付時	1回	植溝 土壌混和	4回以内 (植付時の土壌混和 は1回以内、 植付後は3回以内)
さといも						
こんにゃく	ワタアブラムシ	3kg/10a	培土時 (出芽期)		株元 土壌混和	1回
だいこん			アブラムシ類		は種時	
はくさい	コガ アオムシ アブラムシ類 ハイマダラメイガ	0.5g/株	定植前日～ 定植当日	1回	株元散布	4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布及び定植後の 株元散布は 合計3回以内)
	コガ アオムシ アブラムシ類	1g/株	定植時		植穴 土壌混和	

② 2%アセタミプリド粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
キャベツ	コナガ アオムシ	1~2g/株	定植時	1回	植穴 土壌混和	6回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、 散布及び定植後の 株元散布は 合計5回以内)	
	コナガ アオムシ アブラムシ類	0.5~1g/株	定植前日~ 定植当日		株元散布		
	ハイマダラノメイガ ハスモンヨトウ	0.5g/株	定植時		植穴 土壌混和		
	アブラムシ類	1g/株 1~2g/株					
フキノソク	コナガ アブラムシ類 アオムシ	0.5g/株	定植前日~ 定植当日		株元散布		2回以内 (粒剤の株元散布は 1回以内、散布は 1回以内)
ブロッコリー	ハイマダラノメイガ	0.5~1g/株	定植前日~ 定植当日		植穴 土壌混和		4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布及び定植後の 株元散布は 合計3回以内)
	コナガ アオムシ アブラムシ類						
	アオムシ アブラムシ類 コナガ	1g/株 1~2g/株	定植時				
非結球あぶら な科葉菜類 (フキノソクを除く)	コナガ アブラムシ類	3kg/10a	は種時		播溝 土壌混和	1回	
ひこしまはるな	アブラムシ類	1g/株	定植時		植穴 土壌混和		
レタス	ナメグリバエ オオタバコガ ヨトウムシ	0.5g/株	定植前日~ 定植当日	株元散布	4回以内 (粒剤の株元散布は 1回以内、散布は 3回以内)		
	アブラムシ類	0.25~0.5g/株					
非結球レタス	ナメグリバエ オオタバコガ ヨトウムシ	0.5g/株					
ふき	コナガ アブラムシ類 モモアガアブラムシ	2g/株 (ただし、30kg/10a まで)	収穫90日 前まで			3回以内 (粒剤の株元散布は 1回以内、散布は 2回以内)	

② 2%アセタミプリド粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
ねぎ	ネギアザミヤ ネギハモグリハエ	0.25~0.5g/株	定植前日~ 定植当日	1回	株元散布	3回以内 (は種時の土壌混和 は1回以内、 植付時の土壌混和 及び定植当日まで の株元散布は 合計1回以内)
		6kg/10a	は種時		播溝 土壌混和	
植付時			植溝 土壌混和			
わけぎ		は種時	6kg/10a		植付時	播溝 土壌混和
	植付時					植溝 土壌混和
セリ	アブラムシ類	0.5g/株	定植時		3回以内	植穴 土壌混和
トマト ミニトマト	コジラミ類	1g/株	定植前日~ 定植当日	株元散布		4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計3回以内)
	コジラミ類 トマトハモグリハエ アブラムシ類		定植時		植穴 土壌混和	
	アブラムシ類	0.5g/株	生育期 ただし、収穫 前日まで	株元散布		
なす	アブラムシ類	0.5g/株	定植前日~ 定植当日	1回	株元散布	4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計3回以内)
		0.5~1g/株	定植時		植穴 土壌混和	
	ミナキイロアザミヤ 1g/株	株元散布				
コジラミ類	0.5~1g/株	定植前日~ 定植当日	植穴 土壌混和			
ピーマン	アブラムシ類	0.5g/株	定植時	3回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計2回以内)		
	アブラムシ類 コジラミ類		定植前日~ 定植当日		株元散布	

② 2%アセタミプリド粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
きゅうり	アブラムシ類	0.5~1g/株	定植時	1回	株元散布	5回以内 (2%粒剤の定植時の株元散布は1回以内、2%粒剤の定植後の株元散布は1回以内、散布、くん煙及び1%粒剤の株元散布は合計3回以内)
		0.5g/株	定植後、ただし収穫30日前まで			
かぼちゃ		1g/株	定植時		植穴 土壌混和	3回以内 (は種時又は定植時の土壌混和は合計1回以内、散布及び定植後の株元散布は合計2回以内)
			は種時			
すいか		1g/株	定植時		植穴 土壌混和	4回以内 (定植時の土壌混和は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計3回以内)
えだまめ		3kg/10a	は種時		播溝 土壌混和	4回以内 (は種時又は定植時の土壌混和は合計1回以内、散布は3回以内)
		1g/株 (ただし、30kg/10aまで)	定植時		植穴 土壌混和	
いちご	0.5g/株	定植時	株元散布	3回以内 (粒剤の株元散布及び土壌混和は合計1回以内、散布及びくん煙は合計2回以内)		
	0.5~1g/株	生育期 (定植30日後まで) ただし刈り被覆直前まで				
		定植時			植穴 土壌混和	
	コナジラミ類 コガネムシ類幼虫	1g/株	定植時			

② 2%アセタミプリド粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
ぶどう	ブドウネアブラムシ	30g/m ² (ただし6kg/10a以下)	収穫14日前まで	3回以内	樹冠下 又は 主幹周辺 に散布	3回以内
あさつき	ネギアザミヤ ネギハモグリバエ	6kg/10a	は種時	1回	播溝 土壌混和	4回以内 (土壌混和は 合計1回以内、 散布は3回以内)
			植付時		植溝 土壌混和	

③ 15%アセタミプリドくん煙剤

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
アスパラガス	温室、 ビニールハウス等 の密閉 できる場所	アザミヤ類	くん煙室 容積400m ³ (床面積200m ² ×高さ2m) 当たり50g	収穫前日まで	2回以内	くん煙	2回以内
トマト ミニトマト		コナジラミ類 シキイロアザミヤ			3回以内		4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計3回以内)
ピーマン		アブラムシ類			2回以内		3回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計2回以内)
なす		アブラムシ類 シキイロアザミヤ			3回以内		4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布 は合計3回以内)

③ 15%アセタミプリドくん煙剤 (つづき)

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数		
きゅうり	温室、ビニールハウス等の密閉できる場所	アブラムシ類 コガネムシ類 シシトフシマ	くん煙室 容積 400 m ³ (床面積 200 m ² ×高さ 2m) 当たり 50g	収穫前日まで	3回以内	くん煙	5回以内 (2%粒剤の定植時の株元散布は、1回以内、2%粒剤の定植後の株元散布は1回以内、散布、くん煙及び1%粒剤の株元散布は合計3回以内)		
ズッキーニ		アブラムシ類					2回以内		
すいか		シシトフシマ アブラムシ類					3回以内	4回以内 (定植時の土壌混和は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計3回以内)	
メロン		アブラムシ類 アザミヤカ類					3回以内		
ズッキーニ(花)		アブラムシ類					2回以内		
みかん		アブラムシ類 カイガラムシ類					収穫3日前まで	3回以内	
いちご		アブラムシ類 アザミヤカ類					収穫前日まで	2回以内	3回以内 (粒剤の株元散布及び土壌混和は合計1回以内、散布及びくん煙は合計2回以内)
ぶどう		コガネムシ類					収穫14日前まで	3回以内	3回以内
アセロラ							収穫7日前まで	2回以内	2回以内
みょうが(花穂)		アブラムシ類					収穫前日まで	3回以内	くん煙、ただし花穂の発生期には花穂をマルチで被覆した状態で使用する

③ 15%アセタミプリドくん煙剤 (つづき)

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
みょうが (茎葉)	温室、 ビニールハウス等 の密閉 できる場所	アブラムシ類	くん煙室 容積 400 m ³ (床面積 200 m ² ×高さ 2m) 当たり 50g	みょうが(花穂) の 収穫前日まで ただし、花穂を 収穫しない 場合にあつては 開花期終了まで	3回以内	くん煙	3回以内

④ 0.005%アセタミプリドスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の 総使用回数
トマト	アブラムシ類 タバココナジラミ類 (シハリーフコナジラミを含む)	原液	収穫前日 まで	3回以内	希釈せず そのまま 散布する	4回以内 (粒剤の定植時までの 処理は1回以内、 散布、くん煙及び定植後の 株元散布は合計3回以内)
なす	シメキイロアザシマ ホシツコナジラミ					
きゅうり	アブラムシ類 シメキイロアザシマ					
かんきつ	アブラムシ類		収穫14日 前まで			3回以内
うめ		収穫前日 まで	3回以内			

⑤ 2%アセタミプリド液剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
はくさい	アオムシ	250倍		収穫14日前まで	3回以内		4回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布及び定植後の株元散布は合計3回以内)
キャベツ				収穫7日前まで	5回以内		6回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布及び定植後の株元散布は合計5回以内)
トマト	アブラムシ類	500倍	100～300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	4回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計3回以内)
なす							5回以内 (2%粒剤の定植時の株元散布は1回以内、2%粒剤の定植後の株元散布は1回以内、散布、くん煙及び1%粒剤の株元散布は合計3回以内)
きゅうり							3回以内
かんきつ			200～700L/10a	収穫14日前まで	3回以内		3回以内
うめ				収穫前日まで			
かき	収穫前日まで						

⑥ 18%アセタミプリド液剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
麦類	アブラムシ類	4000～6000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内
とうもろこし(子実)							
あずき	メカブ類	2000倍	100～300L/10a	収穫14日前まで	3回以内	散布	3回以内
いんげんまめ	アブラムシ類	2000～4000倍					
豆類 (種実、ただし、いんげんまめ、だいずを除く)		4000倍					

⑥ 18%アセタミプリド液剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	テントウムシガメ ナストビハムシ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (植付時の 土壌混和は 1回以内、 植付後は 3回以内)
	アブラムシ類	2000～ 6000倍	25L/10a				
		64倍	3.2L/10a				
	無人 ヘリコプター による 散布						
やまのいも		4000倍	100～ 300L/10a			散布	3回以内
てんさい	テントウムシガメ	200倍	ペーパーポット 1冊当たり 1L(3L/m ²)	定植前	1回	苗床灌注	3回以内 (苗床灌注は 1回以内)
	テントウムシガメ アブラムシ類	4000倍		収穫3日 前まで	3回以内		
だいこん	コガ アオムシ	2000倍		収穫14日 前まで	1回		1回
はつかだいこん	アブラムシ類	4000倍					
はくさい	コガ アオムシ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫14日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、 散布及び 定植後の 株元散布は 合計3回以内)

⑥ 18%アセタミプリド液剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
キャベツ	アブラムシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日前まで	5回以内	散布	6回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、 散布及び定植後の 株元散布は 合計5回以内)	
	コガ アムシ	2000倍					4回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、 散布及び定植後の 株元散布は 合計3回以内)	
ブロッコリー	アブラムシ類	4000倍		収穫14日前まで	3回以内		3回以内	3回以内
	コガ アムシ	2000倍		収穫7日前まで				2回以内
たまねぎ	アザミヤカ類	4000倍		収穫前日まで	3回以内		無人 ヘリコプター による 散布	3回以内
アスパラガス		4000～ 6000倍	3.2L/10a	3回以内				
未成熟 とうもろこし	アブラムシ類	64倍	3.2L/10a	収穫14日前まで	3回以内	無人 ヘリコプター による 散布	3回以内	
やまのいも (むかご)		4000倍	100～ 300L/10a	収穫21日前まで				散布

⑥ 18%アセタミプリド液剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
かんきつ	アブラムシ類 ミカンハモグリガ コアカナムシ ケシキイ類	4000倍	200～ 700L/10a	収穫14日 前まで	3回以内	散布	3回以内
	アザミウマ類 カイガラムシ類 ゴマダラミキ成虫 カメムシ類 ミカンハエ	2000～ 4000倍					
	ゴマダラミキ	400倍	30～ 75L/10a			主幹から 株元に 散布	
びわ	アブラムシ類	4000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで			
キウフルーツ	キウヒメヨコバイ			収穫7日 前まで			
茶	チャノミドリヒメヨコバイ チャノキイロアザミウマ マダラカサハラハムシ ツマグロオオカスミカメ	2000倍	200～ 400L/10a	摘採14日 前まで	1回	散布	1回
	コシロアブラムシ チャノホソガ	2000～ 4000倍					

⑦ 2%アセタミプリド液剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 方法	アセタミプリドを 含む農薬の 総使用回数
くり	カイガラムシ類	50 倍	胸高直径 20cm 未満は 800mL、 20～30cm 未満は 1000～1200mL、 30～40cm 未満は 1400～1600mL、 40～50cm 未満は 2200～3400mL、 50～60cm 未満は 3400～5200mL、 60cm 以上は直径 4cm 増すごとに 200mL を順次増量する	春季～秋季 ただし収穫 50 日前まで	1 回	樹幹 注入	3 回以内 (樹幹注入は 1 回以内)

⑧ 0.005%アセタミプリド・0.04%チオファネートメチルスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈 倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	アセタミプリドを 含む農薬の 総使用回数
きゅうり	炭疽病 うどんこ病 アブラムシ類 コナジラミ類	原液	収穫前日まで	3 回以内	希釈せず そのまま 散布する	5 回以内 (2%粒剤の定植時の 株元散布は 1 回以内、 2%粒剤の定植後の 株元散布は 1 回以内、 散布、くん煙及び 1%粒剤の株元散布は 合計 3 回以内)
トマト	葉かび病 コナジラミ類 アブラムシ類					4 回以内 (粒剤の定植時までの 処理は 1 回以内、 散布、くん煙及び 定植後の株元散布は 合計 3 回以内)
なす	アブラムシ類 コナジラミ類					

⑨ 1%アセタミプリド粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
はくさい	アブラムシ類	1~2g/株	定植後 ただし、 収穫14日 前まで	3回以内	株元散布	4回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布及び定植後の 株元散布は合計3回以内)
キャベツ		1~2g/株 (ただし、 9kg/10aまで)	定植後 ただし、 収穫7日 前まで	5回以内		6回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布及び定植後の 株元散布は合計5回以内)
ブロッコリー		1~2g/株	定植後 ただし、 収穫14日 前まで	3回以内		4回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布及び定植後の 株元散布は合計3回以内)
トマト ミニトマト		コナジラミ類	1g/株			定植後 ただし、 収穫前日 まで
ピーマン	アブラムシ類	1~2g/株	定植後 ただし、 収穫前日 まで	2回以内		3回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布、くん煙及び 定植後の株元散布は 合計2回以内)
なす	アブラムシ類	1g/株	定植時	1回		植穴 土壌混和
	アブラムシ類 コナジラミ類	1~2g/株	定植後 ただし、 収穫前日 まで	3回以内	株元散布	
	シキイロアザミウマ	1g/株	定植後 ただし、 収穫前日 まで			

⑨ 1%アセタミプリド粒剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
きゅうり	アブラムシ類	1~2g/株	定植後 ただし、 収穫前日 まで	3回以内	株元散布	5回以内 (2%粒剤の定植時の株元散布は1回以内、2%粒剤の定植後の株元散布は1回以内、散布、くん煙及び1%粒剤の株元散布は合計3回以内)
	コナジラミ類 シキイロアザミヤ	1g/株				3回以内
かぼちゃ	アブラムシ類	1~2g/株	2回以内	4回以内 (定植時の土壌混和は 1回以内、散布、くん煙及び 定植後の株元散布は 合計3回以内)		
すいか			3回以内	3回以内 (粒剤の株元散布及び 土壌混和は合計1回以内、 散布及びくん煙は 合計2回以内)		
いちご		1g/株	定植時	1回	植穴 土壌混和	

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数		
麦類	アブラムシ類	4000倍	60～150L/10a	収穫7日前まで	2回以内	散布	2回以内		
とうもろこし (未成熟とうもろこしを除く)		2000～4000倍	100～300L/10a	収穫14日前まで	3回以内			3回以内	
未成熟とうもろこし				収穫前日まで					
ソルガム		6000倍		収穫45日前まで					
だいず	アサジヒハムシ	4000倍		100～300L/10a	収穫14日前まで				3回以内
豆類 (種実、ただし、だいずを除く)	アブラムシ類	2000～4000倍							
ばれいしょ	ジャガイモ	2000倍	300L/10a	収穫7日前まで					
	アブラムシ類	2000～4000倍							
	アブラムシ類	2000～6000倍							
かんしょ	アブラムシ類			収穫前日まで			3回以内		
やまのいも	アブラムシ類	4000倍		収穫7日前まで			3回以内		
やまのいも (種芋栽培)	アザミヤカ カマキリ			種芋掘取り7日前まで	5回以内		5回以内		
てんさい	アサジヒハムシ アザミヤカ	200倍	ペーパーポット 1冊当たり 1L(3L/m ²)	定植前	1回	苗床灌注	3回以内 (苗床灌注は 1回以内)		

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数						
だいこん	コガ アオムシ キスジノミハムシ ダイコンカハムシ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫14日 前まで	1回	散布	1回						
	カブラハバチ アブラムシ類	2000～ 4000倍											
はつかだいこん	アブラムシ類												
かぶ	キスジノミハムシ アブラムシ類	2000倍		収穫21日 前まで				3回以内	散布	4回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計3回以内)			
	カブラハバチ	4000倍											
わさびだいこん	コガ	2000倍		収穫7日 前まで									
クレソン	アブラムシ類	4000倍		収穫3日 前まで									3回以内
はくさい	コガ アオムシ	1000～ 2000倍		収穫14日 前まで							3回以内	散布	4回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計3回以内)
	アブラムシ類	2000～ 4000倍											
	カブラハバチ	4000倍											
キャベツ	コガ アオムシ	1000～ 2000倍	収穫7日 前まで	5回以内	散布	6回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計5回以内)							
	アブラムシ類 アザミヤカ類	2000～ 4000倍											
メキャベツ	アブラムシ類	2000倍											
こまつな	アブラムシ類 キスジノミハムシ カブラハバチ	4000倍			1回	1回							

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
チンゲンサイ	アブラムシ類 キスジノミハムシ カブラハバチ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日前 まで	1回	散布	2回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は1回以内)	
なばな類	アブラムシ類 キスジノミハムシ			収穫14日 前まで			1回	
カリフラワー	コガ アオムシ アブラムシ類	2000倍		収穫7日前 まで	3回以内		3回以内	
ブロッコリー	コガ アオムシ アブラムシ類 アザミヤカ類			収穫14日 前まで			4回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計3回以内)	
茎ブロッコリー	アブラムシ類			収穫前日 まで			2回以内	2回以内
非結球キャベツ		2000倍			2回以内		2回以内	
非結球あぶら な科葉菜類 (こまつな、 チンゲンサイを除く)	アブラムシ類 キスジノミハムシ	4000倍		収穫7日前 まで	1回		1回	
なずな								
しゅんぎく	アブラムシ類	8000倍		収穫3日 前まで	2回以内		2回以内	
ワス	アブラムシ類 ナメグリハエ	2000～ 4000倍		収穫前日 まで	3回以内		4回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は3回以内)	

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
非結球トマト	アブラムシ類 アザミヤカ類 ナメコガハムシ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	1回	散布	2回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は1回以内)
くきちしゃ	アブラムシ類	8000倍			2回以内		2回以内
ははこぐさ					1回		1回
ふき	コナジラミ類	3000倍		収穫14日 前まで	2回以内		3回以内 (粒剤の株元散布 は1回以内、 散布は2回以内)
たまねぎ	アザミヤカ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内		3回以内
ねぎ							3回以内 (は種時の 土壌混和は 1回以内、植付時 の土壌混和及び 定植当日までの 株元散布は 合計1回以内)
にら							3回以内
アスパラガス	アブラムシ類 コナジラミ類 アザミヤカ類 ジュウボウガハムシ	4000倍		収穫前日 まで	2回以内		2回以内
わけぎ	アザミヤカ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内		4回以内 (土壌混和は 1回以内、 散布は3回以内)
食用ゆり	アブラムシ類	4000倍		収穫前日 まで	4回以内		4回以内
らっきょう	アザミヤカ類	2000倍	収穫14日 前まで	3回以内	3回以内		

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
にんじん	アブラムシ類 キアゲハ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内	
パセリ	アブラムシ類	8000倍		収穫3日前まで	1回		1回	
セリ		4000倍		収穫7日前まで	2回以内		2回以内 (定植時の土壌混和は1回以内)	
みつば		8000倍		収穫7日前まで ただし、伏せ込み栽培は伏せ込み前まで	1回		1回	
あしたば	アブラムシ類 キアゲハ	4000倍		収穫前日まで	3回以内		散布	3回以内
トマト ミニトマト	アブラムシ類 オゾラミ類 アザミヤカ類	2000倍						4回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計3回以内)
ピーマン		4000倍						3回以内 (粒剤の定植時までの処理は1回以内、散布、くん煙及び定植後の株元散布は合計2回以内)

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
なす	アブラムシ類 テントウムシダマシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	4回以内 (粒剤の定植時 までの処理は 1回以内、散布、 くん煙及び定植 後の株元散布は 合計3回以内)
	コジラシ類	2000倍					
	アザミヤ類	2000～ 4000倍					
とうがらし類	アブラムシ類	8000倍		2回以内	2回以内		
しょくよう ほおずき	アブラムシ類	4000倍		収穫14日 前まで			3回以内
きゅうり	コジラシ類 カメハガ	2000倍		収穫前日 まで	3回以内		5回以内 (2%粒剤の定植時 の株元散布は 1回以内、2%粒剤 の定植後の 株元散布は 1回以内、散布、 くん煙及び 1%粒剤の 株元散布は 合計3回以内)
	アブラムシ類 アザミヤ類	2000～ 4000倍					
	カハムシ	4000倍					
かぼちゃ	アブラムシ類	2000～ 4000倍		収穫前日 まで	2回以内		3回以内 (は種時又は 定植時の 土壌混和は 合計1回以内、 散布及び定植後 の株元散布は 合計2回以内)
	カハチヤミバエ	2000倍					
	カハムシ	4000倍					
うり類 (漬物用)	アブラムシ類 アザミヤ類	2000～ 4000倍	3回以内	3回以内			

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
すいか	アブラムシ類	2000～	100～ 300L/10a	収穫3日 前まで	3回以内	散布	4回以内 (定植時の 土壌混和は 1回以内、散布、 くん煙及び定植 後の株元散布は 合計3回以内)
	アザミヤカ類	4000倍					
	コジラミ類	2000倍					
	カノメカ	2000倍					
	ウハムシ	4000倍					
メロン		8000倍					
まくわうり	アブラムシ類	4000倍		収穫前日 まで	2回以内		2回以内
にがうり		4000倍		まで	3回以内		3回以内
ほうれんそう		8000倍		収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
オクラ	アブラムシ類	4000倍		収穫前日 まで	3回以内		3回以内
さやいんげん		2000～ 4000倍					
さやえんどう	アブラムシ類 コジラミ類 アザミヤカ類	4000倍					
えだまめ			収穫7日 前まで	3回以内	3回以内	4回以内 (は種時又は 定植時の 土壌混和は 合計1回以内、 散布は3回以内)	
豆類 (未成熟、 ただし、 えだまめ、 さやいんげん、 さやえんどう を除く)	アブラムシ類 コジラミ類 アザミヤカ類	4000倍					
アマランス (茎葉)	アブラムシ類	8000倍				収穫3日 前まで	1回

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数		
エンダイ	アブラムシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内		
食用さくら (葉)	アザミヤカ類		200～ 700L/10a	収穫3日 前まで	1回		1回		
食用金魚草 食用アブラムシ	アブラムシ類	8000倍	100～ 300L/10a	収穫14日 前まで	2回以内		2回以内		
食用ぎく	アブラムシ類 アザミヤカ類	2000倍							
食用カーネーション 食用エキゾチカ 食用せんいちこう 食用トリア 食用ハンゾー 食用なでしこ	アブラムシ類	8000倍							
モロヘイヤ	コナジラミ類	4000倍			収穫21日 前まで			1回	1回
つるな	アブラムシ類	4000～ 8000倍			収穫14日 前まで			3回以内	3回以内
ふだんそう		4000倍			収穫7日 前まで			2回以内	2回以内
ヤングコーン	アブラムシ類	2000倍			収穫前日 まで			2回以内	2回以内
かき(葉)	アザミヤカ類 カガラムシ類 カキハタムシガ カキヒメヨコバイ カメムシ類	4000倍	200～ 700L/10a	収穫14日 前まで	3回以内		3回以内		
たらのき	センノカミキリ	2000倍	200～ 700L/10a	収穫45日 前まで					
やまのいも (むかご)	アブラムシ類 アザミヤカ類 カゲイモガ	4000倍	100～ 300L/10a	収穫21日 前まで					

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
なんてん(葉)	アザミヤカ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫21日 前まで	2回以内		2回以内
かんきつ	アブラムシ類 ミカンホメダカ アザミヤカ類 カイガラムシ類 ゴマダラカミキリ成虫 コアホナダカ ケキスイ類 アゲハ類 カメムシ類 ミカンハエ	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫14日 前まで		散布	
	コナジラミ類	4000倍					
	ゴマダラカミキリ	200～ 400倍	30～ 75L/10a			主幹から 株元に 散布	
りんご	アブラムシ類 キンモンホメダカ キンモンホメダカ シクイムシ類 カメムシ類 リンゴワタムシ	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
	カイガラムシ類 モモチヨウキリゾウムシ	4000倍					
	ケムシ類	2000倍					
なし	カメムシ類 アブラムシ類 シクイムシ類 カイガラムシ類 カキヒメヨコバイ	2000～ 4000倍					
びわ	アブラムシ類 カミキリムシ類	2000倍					
	カイガラムシ類						

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数			
もも	アブラムシ類 モモハモクリガ シクイムシ類 アザミヤマ類 カメムシ類	2000～ 4000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内			
	コスカシハ カイガラムシ類	2000倍		収穫3日前 まで						
すもも	アブラムシ類 モモハモクリガ シクイムシ類 アザミヤマ類 カメムシ類	4000倍		収穫前日 まで				3回以内	散布	3回以内
	カイガラムシ類	2000倍								
	アブラムシ類 シクイムシ類	2000～ 4000倍 4000倍								
うめ	アブラムシ類	2000～ 6000倍		収穫前日 まで				3回以内	散布	3回以内
	ゲキスイ類 ノメトガリキリガ カイガラムシ類	2000倍								
	アブラムシ類	2000～ 4000倍								
小粒核果類 (うめ、すもも を除く)	アブラムシ類	2000～ 4000倍		収穫前日 まで				3回以内	散布	3回以内
	カイガラムシ類	2000倍								
おうとう	カメムシ類 オトウシヨウジヨバエ アザミヤマ類	2000～ 4000倍 4000倍	収穫前日 まで	1回		1回				

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
いちご	アブラムシ類	2000～4000倍	100～300L/10a	収穫前日まで	2回以内	散布	3回以内 (粒剤の株元散布及び土壌混和は合計1回以内、散布及びくん煙は合計2回以内)
	コナジラミ類 アザミヤカ類	2000倍					
ブルーベリー	オウトウシヨウゴヨウハエ	4000倍	200～700L/10a	収穫14日前まで	1回		1回
ぶどう	カイガラムシ類 アザミヤカ類 フタテンヒメヨコバイ コガネムシ類成虫	2000～4000倍			収穫後 秋期		3回以内
	ツマグロオアシカシメ トビイロトガ	2000倍					
	ブドウウラカミキリ						
かき	アザミヤカ類 カイガラムシ類 カキノハダムシカ カキノヒメヨコバイ カメムシ類	2000～4000倍		収穫前日まで			
キウイフルーツ	カイガラムシ類	2000倍		収穫7日前まで			
	キウイヒメヨコバイ	2000～4000倍					
マンゴー	アザミヤカ類 カイガラムシ類	2000倍		収穫35日前まで			
パッションフルーツ	カイガラムシ類		収穫30日前まで				
あけび(果実)	アブラムシ類	4000倍	収穫7日前まで	2回以内	2回以内		
アセロラ							

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数	
いちじく	アザミヤ類 キバシキリ カガラムシ類 イチジクヒトリモドキ	2000倍	200～ 700L/10a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	
かりん	ナシヒメジキ			収穫14日 前まで	2回以内		2回以内	
ゴロンソ	カガラムシ類	4000倍		収穫21日 前まで	3回以内		3回以内	
さるなし	クワシカガラムシ	2000倍		収穫7日 前まで	2回以内		2回以内	
なたね	アブラムシ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫45日 前まで	1回		1回	
くり	カガラムシ類 クワシカガラムシ		200～ 700L/10a	収穫7日 前まで	3回以内		3回以内 (樹幹注入は 1回以内)	
茶	チャノミドリヒメコハバイ チャノキイロアザミヤ チャノホガ	2000～ 4000倍	200～ 400L/10a	摘採14日 前まで	1回		1回	
さんしょう (果実)	アブラムシ類 アザミヤ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	1回		樹幹散布	4回以内 (散布は1回以内、 樹幹散布は 3回以内)
	コマダラムシキリ幼虫	200倍	20L/10a		3回以内			
さんしょう (葉)	アブラムシ類 アザミヤ類	4000倍	100～ 300L/10a	収穫45日 前まで	6回以内		散布	6回以内
あさつき	アザミヤ類	2000倍		収穫7日 前まで	3回以内	4回以内 (土壌混和は 1回以内、散布は 3回以内)		
オカノ はっか	アブラムシ類	8000倍				3回以内		

⑩ 20%アセタミプリド顆粒水溶剤 (つづき)

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	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
タイム チャービル ディール(葉) バジル	アブラムシ類	8000倍	100~ 300L/10a	収穫21日 前まで	3回以内	散布	3回以内
マジョラム		4000~ 8000倍		収穫14日 前まで			
レモンバーム				収穫21日 前まで			
セージ		4000倍		収穫14日 前まで	2回以内		2回以内
しそ タコソウ	収穫7日 前まで		1回	1回			
ザンサイ	アブラムシ類 キスジノミハムシ						

⑪ 0.005%アセタミプリド・0.01%フェンプロパトリン・0.04%チオファネートメチルスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
トマト	アブラムシ類 うどんこ病 葉かび病	原液	収穫前日 まで	3回以内	希釈せず そのまま 散布する	4回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布、くん煙及び 定植後の株元散布は 合計3回以内)
なす						5回以内 (2%粒剤の定植時の 株元散布は1回以内、 2%粒剤の定植後の 株元散布は1回以内、 散布、くん煙及び 1%粒剤の株元散布は 合計3回以内)
きゅうり	アブラムシ類 ハダニ類 うどんこ病					

⑫ 0.005%アセタミプリド・0.01%ペンチオピラドスプレー剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	アセタミプリドを含む農薬の総使用回数
トマト	うどんこ病 アブラムシ類	原液	収穫前日まで	3回以内	希釈せず そのまま 散布する	4回以内 (粒剤の定植時までの処理は 1回以内、散布、くん煙及び定 植後の株元散布は 合計3回以内)
なす						5回以内 (2%粒剤の定植時の 株元散布は1回以内、 2%粒剤の定植後の 株元散布は1回以内、 散布、くん煙及び 1%粒剤の株元散布は 合計3回以内)
きゅうり						

(2) 海外での使用方法

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
まめ類 エンドウマメ インゲンマメ ダイズ 等	アブラムシ類 ヨコバイ類 Cucumber beetle ダイズサルハムシ インゲンテントウ	0.044-0.1	航空散布 5 gallons/A	収穫 7日前 まで	3回 以内
	コナジラミ類	0.075-0.1	地上散布 20 gallons/A		
	アザミウマ類	0.085-0.1			
Tuberous And Corm Vegetables ジャガイモ サツマイモ クズウコン アーティチョーク 等	アブラムシ類	0.044-0.075	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	ヨコバイ類, コロラドハムシ Cucumber beetle	0.025-0.075			
	ノミハムシ類	0.025-0.05			
	ヨーロッパアワノメイガ (卵)	0.05-0.075			
アブラナ科作物 ブロッコリー キャベツ 芽キャベツ ミズナ カリフラワー ケール 等	アブラムシ類	0.035-0.054	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	コナジラミ類	0.05-0.075			
	アザミウマ類	0.075			
	コナガ	0.075			
	Swede midge	0.075			

ai : active ingredient (有効成分)

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
葉野菜 セロリ レタス カラシナ ホウレンソウ パセリ 等	アブラムシ類	0.035-0.075	航空散布 5 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	コナジラミ類	0.05-0.075	地上散布 20 gallons/A		
タマネギ および Bulb Vegetable 類 タマネギ ニンニク ユリネ 等	アザミウマ類	0.094-0.15	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
果菜類 ナス トマト ホウズキ トウガラシ 等	アブラムシ類	0.035-0.075	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	コロラドハムシ	0.025-0.05			
	コナジラミ類	0.05-0.075			
	アザミウマ類	0.075			
	Pepper weevil	0.05-0.075			
うり類 メロン キュウリ カボチャ スイカ 等	Cucumber beetle Melonworm Pickleworm	0.05-0.10	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 直後 まで (PHI 0)	5回 以内
	ヘリカメムシ類 Squash vine borer	0.1			
	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.05-0.075			
	シルバーリーフ コナジラミ	0.05-0.10			

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
柑橘類 グレープフルーツ キンカン レモン ライム オレンジ ミカン 等	アブラムシ類	0.05-0.1	航空散布 20 gallons/A 地上散布 100 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	Citrus thrips, ミカンハモグリガ Caribbean black scale, Glassywinged shaepshooter	0.75-0.125			
	アカマルカイガラムシ, カンキツカタカイガラムシ	0.15-0.25			
	キリギリス類	0.11-0.19			
Pome Fruit リンゴ ナシ マルメロ ビワ 等	アブラムシ類	0.05-0.075	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	Tentiform leafminer	0.05			
	ヨコバイ類	0.05-0.075			
	コドリングア	0.075-0.15			
	ナシヒメシンクイ Lesser apple worm	0.1-0.15			
	コナカイガラムシ類 <i>Psylla mullein</i> カスミカメムシ類	0.075-0.15			
	European apple sawfly マメコガネ	0.1-0.15			
	Apple maggot Plum curculio ナシマルカイガラムシ	0.15			
	Dogwood borer	0.15			

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
Stone Fruit アプリコット オウトウ ネクタリン モモ プラム 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.05-0.10	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	Glassywinged sharpshooter	0.075-0.15			
	ナシヒメシクイ Peach twing borer Plum curculio Cat-Facing insects	0.1-0.15			
	Cherry fruit fly Black cherry fly Western cherry fly	0.10-0.15			
	ナシマルカイガラムシ マメコガネ Rose chafer	0.1-0.15			
イチゴ および Low growing berry 類	Blueberry maggot, Blueberry spanworm, Cherry fruitworm, ノミハムシ類, マメコガネ, Oblique banded leaf roller, カスミカメムシ類 ケシキスイ類, アザミウマ類 コナジラミ類 Fireworm	0.075-0.13	航空散布 10 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 1日前 まで	2回 以内
	アブラムシ類 ヨコバイ類 アワフキムシ類	0.035-0.075			

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	葉量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
ブルーベリー および Bush and Cane berry 類 ブルーベリー ラズベリー 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.044-0.1	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 1 日前 まで	5 回 以内
	コナジラミ類	0.075-0.1			
	マメコガネ, Blueberry maggot, ケシキスイ類, Tamished plant bug, Strawberry rootworm, Carnberry fruitworm, Cherry fruitworm, ノミハムシ類, Blueberry spanworm アザミウマ類	0.085-0.1			
ぶどう キウイフルーツ (Fuzzy kiwifruit を除く)	ヨコバイ類, Glassywinged sharpshooter, アブラムシ類, コナカイガラムシ類 Western grapeleaf skeletonizer (ロッキー山脈東側のみの登録) ブドウネアブラムシ Banded grape bug Rose chafer マメコガネ	0.05	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7 日前 まで	2 回 以内

① 70% アセタミプリド 水和剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
綿実	アブラムシ類	0.025-0.05	地上散布 5~10 gallos/A	収穫 28 日前 まで	4 回 以内
	シルバーリーフ コナジラミ	0.075-0.1			
	カスミカメムシ類	0.05-0.1			
	ノミハムシ類	0.025-0.05			
	アザミウマ類	0.05-0.075			
	オオタバコガ (卵)	0.025-0.05			
	コナジラミ類 (卵)	0.075-0.1			
Tree Nuts アーモンド ペカン マカデミアナッツ ピスタチオ 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.05-0.18	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 14 日前 まで	4 回 以内
	Glassywinged Sharpshooter Pecan Nut Casebearer	0.075-0.125			
	コドリンガ ナシヒメシクイ Peach twing borer ナシマルカイガラムシ Hickory shuckworm Pecan weevil Red humped caterpillar Filbertworm Navel orangeworm	0.1-0.18			

② 30% アセタミプリド 顆粒水溶剤 (米国)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
まめ類 エンドウマメ インゲンマメ ダイズ 等	アブラムシ類 ヨコバイ類 Cucumber beetle ダイズサルハムシ インゲンテントウ	0.047-0.1	航空散布 5 gallons/A	収穫 7日前 まで	3回 以内
	コナジラミ類	0.075-0.1	地上散布 20 gallons/A		
	アザミウマ類	0.085-0.1			
Tuberous And Corm Vegetables ジャガイモ サツマイモ クズウコン アーティチョーク 等	アブラムシ類	0.047-0.075	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	ヨコバイ類, コロラドハムシ Cucumber beetle	0.028-0.075			
	ノミハムシ類	0.028-0.047			
	ヨーロッパアワノメイガ (卵)	0.047-0.075			
アブラナ科作物 ブロccoliリー キャベツ 芽キャベツ ミズナ カリフラワー ケール 等	アブラムシ類	0.038-0.075	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	コナジラミ類	0.047-0.075			
	アザミウマ類	0.075			
	コナガ	0.075			
	Swede midge	0.075			

② 30% アセタミプリド顆粒水溶剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
葉野菜 セロリ レタス カラシナ ホウレンソウ パセリ 等	アブラムシ類	0.038-0.075	航空散布 5 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	コナジラミ類	0.056-0.075	地上散布 20 gallons/A		
タマネギ および Bulb Vegetable 類 タマネギ ニンニク ユリネ 等	アザミウマ類	0.094-0.15	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
果菜類 ナス トマト ホウズキ トウガラシ 等	アブラムシ類	0.038-0.075	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	コロラドハムシ	0.028-0.047			
	コナジラミ類	0.047-0.075			
	アザミウマ類	0.075			
	Pepper weevil	0.047-0.075			
うり類 メロン キュウリ カボチャ スイカ 等	Cucumber beetle Melonworm Pickleworm	0.047-0.10	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 直後 まで (PHI 0)	5回 以内
	ヘリカメムシ類 Squash vine borer	0.10			
	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.047-0.075			
	シルバーリーフ コナジラミ	0.047-0.10			

② 30% アセタミプリド顆粒水溶剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
柑橘類 グレープフルーツ キンカン レモン ライム オレンジ ミカン 等	アブラムシ類	0.047-0.103	航空散布 20 gallons/A 地上散布 100 gallons/A	収穫 7日前 まで	5回 以内
	Citrus thrips, ミカンハモグリガ, Caribbean black scale, Glassywinged shaepshooter	0.075-0.13			
	アカマルカイガラムシ, カンキツカタカイガラムシ	0.15-0.25			
	キリギリス類	0.11-0.19			
Pome Fruit リンゴ ナシ マルメロ ビワ 等	アブラムシ類	0.047-0.075	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	Tentiform leafminer	0.047			
	ヨコバイ類	0.047-0.075			
	コドリंगा	0.075-0.15			
	ナシヒメシンクイ Lesser apple worm	0.094-0.15			
	コナカイガラムシ類 <i>Psylla mullein</i> カスミガメムシ類	0.075-0.15			
	European apple sawfly マメコガネ	0.094-0.15			
	Apple maggot Plum curculio ナシマルカイガラムシ	0.15			
	Dogwood borer	0.15			

② 30% アセタミプリド顆粒水溶剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 Ib ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
Stone Fruit アプリコット オウトウ ネクタリン モモ プラム 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.047-0.10	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 7日前 まで	4回 以内
	Glassywinged sharpshooter	0.075-0.15			
	ナシヒメシンクイ Peach twing borer Plum curculio Cat-Facing insects	0.10-0.15			
	Cherry fruit fly Black cherry fly Western cherry fly	0.10-0.15			
	ナシマルカイガラムシ マメコガネ Rose chafer	0.10-0.15			
イチゴ および Low growing berry 類	Blueberry maggot, Blueberry spanworm, Cherry fruitworm, ノミハムシ類, マメコガネ, Oblique banded leaf roller, カスミカメムシ類 ケシキスイ類, アザミウマ類 コナジラミ類 Fireworm	0.075-0.13	航空散布 10 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 1日前 まで	2回 以内
	アブラムシ類 ヨコバイ類 アワフキムシ類	0.035-0.075			

② 30% アセタミプリド顆粒水溶剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 lb ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
ブルーベリー および Bush and Cane berry類 ブルーベリー ラズベリー 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.047-0.1	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 1日前 まで	5回 以内
	コナジラミ類	0.075-0.1			
	マメコガネ Blueberry maggot, ケシキスイ類, Tamished plant bug, Strawberry rootworm, Cranberry fruitworm, Cherry fruitworm, ノミハムシ類, Blueberry spanworm アザミウマ類	0.085-0.1			
ぶどう キウイフルーツ (Fuzzy kiwifruit を除く)	ヨコバイ類, Glassywinged sharpshooter, アブラムシ類, コナカイガラムシ類 Western grapeleaf skeletonizer (ロッキー山脈東側のみの登録) ブドウネアブラムシ Banded grape bug Rose chafer マメコガネ	0.047	航空散布 5 gallons/A 地上散布 20 gallons/A	収穫 7日前 まで	2回 以内

② 30% アセタミプリド顆粒水溶剤 (米国) (つづき)

作物群	適用病 害虫名	薬量 Ib ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
綿実	アブラムシ類	0.028-0.047	航空散布 5 gallons/A 地上散布 10 gallons/A	収穫 28日前 まで	4回 以内
	シルバーリーフ コナジラミ	0.075-0.1			
	カスミカメムシ類	0.047-0.1			
	ノミハムシ類	0.028-0.047			
	アザミウマ類	0.047-0.075			
	オオタバコガ (卵)	0.028-0.047			
	コナジラミ類 (卵)	0.075-0.1			
Tree Nuts アーモンド ペカン マカデミアナッツ ピスタチオ 等	アブラムシ類 ヨコバイ類	0.047-0.18	航空散布 10 gallons/A 地上散布 50 gallons/A	収穫 14日前 まで	4回 以内
	Glassywinged Sharpshooter Pecan Nut Casebearer	0.075-0.15			
	コドリंगा ナシヒメシンクイ Peach twing borer ナシマルカイガラムシ Hickory shuckworm Pecan weevil Red humped caterpillar Filbertworm	0.10-0.18			

③ 4%アセタミプリド+5%インドキサカルブ 水和剤 (韓国)

作物群	適用病 害虫名	薬量 Ib ai/A	使用 液量	使用 時期	使用 回数
Unipe red peppers	アブラムシ類、蛾類、 シラミ類、アザミウマ	1000倍希釈 (a. i. 0.010 kg/10a)	葉面散布 250 L/10 a	収穫 2日前 まで	2回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

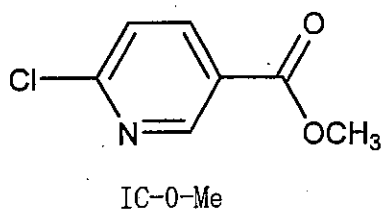
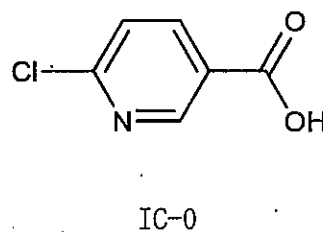
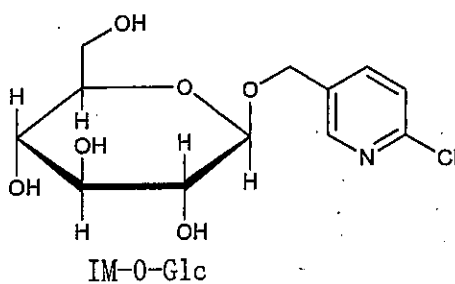
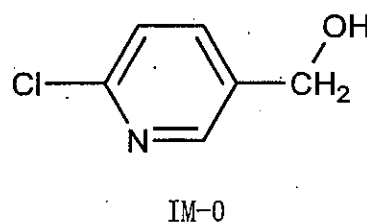
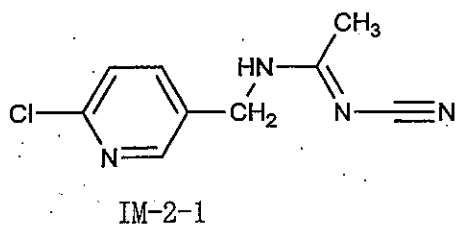
① 分析対象の化合物

ガスクロマトグラフ (GC) 法、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) 法

- ・ アセタミプリド

統一法

- ・ アセタミプリド
- ・ *N*-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-*N*'-シアノアセトアミジン (以下、代謝物 IM-2-1 という)
- ・ 6-クロロ-3-ピリジルメタノール (以下、代謝物 IM-0 という)
- ・ (6-クロロ-3-ピリジル)メチル-β-D-グルコピラノシド (以下、代謝物 IM-0-Glc という)
- ・ 6-クロロニコチン酸 (以下、代謝物 IC-0 という)
- ・ 6-クロロニコチン酸メチル (以下、代謝物 IC-0-Me という)



② 分析法の概要

・ GC 法

試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムで精製した後、GC (FTD 又は NPD) で定量する。

・ HPLC 法

試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラム、又は多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム及び C₁₈ カラムで精製した後、HPLC (UV) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶、又はヘキサンで洗浄した後酢酸エチルに転溶する。グラファイトカーボン・NH₂ 連結カラム及びフロリジルカラム、又はシリカゲルカラムで精製した後、HPLC (UV) で定量する。

・ LC-MS/MS 法

試料からアセトニトリル又はアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム及び NH₂ カラム、又は多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

または、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。強酸性陽イオン交換体 (SCX) カラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

・ 統一法

試料からメタノールで抽出する。水酸化ナトリウムで加水分解し、更に過マンガン酸カリウムで酸化してすべての化合物を同一化合物 (IC-0) とする。ジクロロメタン・アセトン (1:1) 混液に転溶後、ジアゾメタンを用いてエステル化し、シリカゲルカラムで精製した後、GC (ECD) で定量する。

アセタミプリド、IM-2-1、IM-0、IM-0-G1c 及び IC-0 を IC-0-Me に統一して分析する。なお、IC-0-Me については変換係数 1.30 を用いてアセタミプリドに換算する。

定量限界 : 0.005~0.5 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 1-1、海外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 1-2、1-3 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として 0, 6, 18, 60 ppm に相当する量のアセタミプリドを封入したカプセルを 1 日 1 回、28 日間にわたって強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び牛乳に含まれるアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の含量が測定された (定量下限 : 0.01~0.05 ppm)。

結果については表1を参照。牛乳については、アセタミプリドは約1日後に、代謝物 IM-2-1 は約8日後に、平衡濃度に達するものと推察された。

表1. 乳牛 組織中のアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の残留 (ppm) (平均値)

	6 ppm 投与群		18 ppm 投与群		60 ppm 投与群	
	アセタミ プリド	代謝物 IM-2-1	アセタミ プリド	代謝物 IM-2-1	アセタミ プリド	代謝物 IM-2-1
筋肉	<0.01	0.038	0.019	0.16	0.074	0.90
脂肪	<0.01	0.027	0.011	0.064	0.033	0.33
肝臓	<0.05	0.10	0.053	0.39	0.16	2.1
腎臓	<0.05	0.19	<0.05	0.65	0.094	2.3
乳	0.012~ 0.016	0.031~ 0.059	0.042~ 0.059	0.13~ 0.21	0.17~0.21	0.54~0.95

注) 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓は 28 日後の、牛乳は 投与期間中の残留値

上記の結果に関連して、米国では、肉牛及び乳牛における最大理論的飼料負荷 (MTDB) ^{注)} は、4.5 ppm と評価されている。

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

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

なお、ヤギに対して、¹⁴C 標識したアセタミプリドを、7 日間強制経口投与 (飼料中濃度として、1, 10 ppm 相当) した運命試験において、可食部 (筋肉、脂肪、肝臓、腎臓)、乳汁に含まれるアセタミプリド及び代謝物が測定されている。その結果、吸収されたアセタミプリドは、代謝され、主な組織残留物は、筋肉では 代謝物 IM-2-2、その他の組織では 代謝物 IM-2-1 と同定されている。組織中での残留は少ないとされ、大部分は速やかに尿中に排泄されるものと考えられている。

また、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価において、アセタミプリドが乳汁中に蓄積する可能性は 低いと記載されている。

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、飼料中濃度として 0, 1.2, 3.6, 12 ppm に相当する量のアセタミプリドを封入したカプセルを 1 日 1 回、28 日間にわたって強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び卵に含まれるアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 含量が測定された (定量下限 : 0.01 ppm)。

結果については表 2 を参照。鶏卵中の代謝物 IM-2-1 は、約 8 日後に、平衡濃度に達するものと推察された。

表 2. 産卵鶏 組織中のアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の残留 (ppm) (平均値)

	1.2 ppm 投与群		3.6 ppm 投与群		12 ppm 投与群	
	アセタ ミプリ ド	代謝物 IM-2-1	アセタ ミプリ ド	代謝物 IM-2-1	アセタ ミプリ ド	代謝物 IM-2-1
筋肉	<0.01	<0.01	<0.01	0.023	<0.01	0.069
脂肪	—	—	<0.01	<0.01	<0.01	0.011
肝臓	<0.01	0.067	<0.01	0.18	<0.01	0.47
卵	<0.01	0.012~ 0.028	<0.01	0.042~0.093	<0.01	0.12~0.31

注) 筋肉、脂肪及び肝臓は 28 日後の、卵は 投与期間中の残留値。

なお、産卵鶏に対して、¹⁴C 標識したアセタミプリド (飼料中濃度として、1, 10 ppm 相当) を 14 日間強制経口投与した運命試験において、可食部 (筋肉、脂肪、肝臓)、卵 (卵白・卵黄) 等に含まれるアセタミプリド及び代謝物が測定されている。その結果、吸収されたアセタミプリドは、代謝され、主な組織残留物は代謝物 IM-2-1 と同定されている。組織での残留は少なく、速やかに糞中に排泄されるものと考えられている。卵での回収率は、投与量の 1.3~1.4% と算出されている。

また、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価において、卵黄・卵白中にアセタミプリドが蓄積する可能性は低いと記載されている。

(2) 推定残留量

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については表 3 を参照。

表 3. 畜産物中の推定残留量 ; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
アセタミプリド	0.008	0.008	0.037	0.037	0.010
代謝物 IM-2-1	0.028	0.020	0.075	0.143	0.034

5. はちみつへの推定残留量

本剤については環境を通じたはちみつへの残留が想定されることから、農林水産省からはちみつに関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、国際的に用いられているモニタリングデータに基づく農薬の残留基準の設定の考え方^{註1)}を参考に、本剤の残留分析データから、以下のとおりはちみつ中の最大残留濃度を推定した。

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・アセタミプリド

②分析法の概要

試料に水を加えて混和し、アセトニトリルで抽出した後、無水硫酸マグネシウム、塩化ナトリウム、クエン酸三ナトリウム及びクエン酸水素二ナトリウムを加えて攪拌し、遠心分離する。アセトニトリル層に無水硫酸マグネシウム及びC18充填剤（固相抽出カラム用）を加えて攪拌し、遠心分離する。アセトニトリル層をエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル（PSA）カラムで精製し、LC-MS/MSで定量する。

または、試料に炭酸水素ナトリウム緩衝液（pH8）を加えて混和し、アセトニトリルで抽出した後、塩化ナトリウムを加えて攪拌し、遠心分離する。アセトニトリル層をPSAカラムで精製し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 ppm

(2) 残留分析結果

事業者から、日本全国から収集した国産はちみつについて残留分析結果が提出された。このうち、添加回収試験の結果等から、アセタミプリドのはちみつ中の最大残留濃度の推定に用いることが妥当と判断されるものとして、合計で608試料の分析結果が得られた。608試料の分析結果のうち、はちみつにおけるアセタミプリドの最大残留値は0.19 ppm、中央値は0.01 ppmであった。また、512試料で分析結果が定量限界（0.01 ppm）未満であった。

(3) 最大残留濃度の推定

はちみつ一般におけるアセタミプリドの推定される最大残留濃度として、(2)の結果から科学的に妥当と考えられた分析結果（608試料）の99.5^{註2)}パーセンタイル値に相当する残留濃度を算出したところ^{註3)}、0.17 ppmであった。

注1) Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed. (2009) FAO, Chapter 6

注2) 本剤の分析結果の数から95%の信頼水準で算出可能な値であること等を考慮して設定した。

注3) 分析結果（608試料）の8割以上が定量限界未満であったことから、定量限界以上の96試料について対数正規分布に当てはめて統計的に解析を行い、定量限界未満の結果と合わせることで、全体の99.5パーセンタイル値を算出した。

6. 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、食品安全委員会あて意見を求めたアセタミプリド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：7.1 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)	慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.071 mg/kg 体重/day

② ARfD

無毒性量：10 mg/kg 体重

(動物種)	ラット
(投与方法)	単回強制経口
(試験の種類)	急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.1 mg/kg 体重

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、アセタミプリドは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

7. 諸外国における状況

2011年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準はとうもろこし、綿実、ベリー類果実等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてレタス、ベリー類果実等に、カナダにおいてあぶらな科野菜、なす科野菜等に、EUにおいて葉菜類、畜産物等に、オーストラリアにおいてばれいしょ、綿実等に基準値が設定されている。

8. 基準値案

(1) 残留の規制対象

農産物及びはちみつにあってはアセタミプリドとし、その他の畜産物にあってはアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 をアセタミプリドに換算したものの和とする。

はちみつについては、アセタミプリドが検出された5試料について、代謝物 IC-0 の分析が行われたが、すべて定量限界 (0.005 ppm) 未満であった。また、別に実施されたはちみつ 25 試料の分析結果では、アセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の分析が行われ、11 試料でアセタミプリドが検出されたが、代謝物 IM-2-1 はすべて定量限界 (0.01 ppm) 未満であった。これらを踏まえ、代謝物は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、農産物の暴露評価対象物質としてアセタミプリド、畜産物中の暴露評価対象物質としてアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 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

① 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)	30.0
幼小児 (1~6 歳)	52.6
妊婦	26.5
高齢者 (65 歳以上)	35.3

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 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量 (ESTI) を推定したところ、一般 (1 歳以上) 及び幼小児 (1~6 歳) のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量 (ARFD) を超えていない^{注)}。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度 (HR) を用い、平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を推定した。

アセタミプリド作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{註1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 ^{註2)} (脱粒した種子)	2	20%水溶液	4000倍 散布 150L/10a	3回 2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.10 圃場B: 0.04
小麦 ^{註2)} (脱粒した種子)	2	20%水溶液	4000倍 散布 150L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.08
とうもろこし (種子)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
未成熟とうもろこし (種子)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
未成熟とうもろこし (種子)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
未成熟とうもろこし (種子)	2	18%液剤	64倍 産業用無人ヘリによる航空散布 3.2L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
アサギ (葉部)	2	20%水溶液	3000倍 散布 300L/10a	1回	28, 42, 56, 84日	圃場A: <0.01(4) 圃場B: <0.01(4)
アサギ (乾燥子)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	3回	21, 28, 42, 70日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
アサギ (乾燥子)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/200L/10a	3回	21, 28, 42, 70日	圃場A: <0.07(3回, 42日) 圃場B: <0.11(3回, 28日) 圃場C: <0.05 圃場D: <0.05
あずき (乾燥子実)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	3回	21, 28, 35日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.60
あずき (乾燥子実)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	3回	14, 28, 42日	圃場A: 0.40(3回, 28日) 圃場B: 0.15(3回, 28日)
アサギ (乾燥子実)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	1回	14, 21, 42日	圃場A: 0.06(3回, 42日) 圃場B: <0.05
アサギ (乾燥子実)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	3回	21, 28, 35日	圃場A: 0.16(3回, 28日) 圃場B: 0.16(3回, 21日)
アサギ (豆)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	3回	14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ばれいしょ ^{註3)} (塊茎)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200, 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.02 (3回, 21日) 親化合物: <0.005 圃場B: 0.06 (3回, 21日) 親化合物: <0.005
ばれいしょ (塊茎)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	6kg/10a 播溝処理+ 2000倍 散布 200L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ばれいしょ (塊茎)	2	2%粒剤+ 18%液剤	6kg/10a 播溝土壌混和 + 64倍 無人ヘリ散布 3.2L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ばれいしょ (塊茎)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	6kg/10a 播溝土壌混和 + 1000倍 散布 20L/10a	4回 (1+3)	7, 14日	圃場A: <0.01(3回, 14日) 圃場B: <0.01(1回)
さといも (塊茎)	2	2%粒剤	6kg/10a 播溝散布処理	1回	185, 190, 197日 160, 167, 174日	圃場A: <0.05 (1回, 183日) 圃場B: <0.05 (1回, 160日)
さといも (塊根)	2	20%水溶液	4000倍 散布 195, 180L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
やまのいも (塊根)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.01(4) 圃場B: 0.01 (3回, 21日) (4)
こんにゃくいも (球茎)	2	2%粒剤	3kg/10a 株元土壌混和	1回	136, 142, 150日 134, 141, 148日	圃場A: <0.05 (1回, 136日) 圃場B: <0.05 (1回, 134日)
てんさい (塊茎)	2	20%水溶液	120倍 苗床灌注 6L/10a 播付相当分	1回	167日 162日	圃場A: <0.05(4) 圃場B: <0.05(4)
てんさい (塊茎)	2	20%水溶液	4000倍 散布 195, 208L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.02(4) 圃場B: <0.01(4)
てんさい (塊茎)	2	20%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	1回	7, 21日	圃場A: <0.01(4) 圃場B: <0.01(4)
だいこん ^{註3)} (つまみ菜)	2	2%粒剤	4kg/10a 播溝土壌混和	1回	13日 12日	圃場A: 4.42(4) 親化合物: 1.98(4) 圃場B: 0.67(4) 親化合物: 0.397(4)
だいこん ^{註3)} (間引き菜)	2	2%粒剤	4kg/10a 播溝土壌混和	1回	20日 26日	圃場A: 3.71(4) 親化合物: 0.490(4) 圃場B: 0.09(4) 親化合物: 0.020(4)
だいこん ^{註3)} (葉部)	2	2%粒剤	4kg/10a 播溝土壌混和	1回	42日 70日	圃場A: 0.28(4) 親化合物: <0.005(4) 圃場B: 0.03(4) 親化合物: <0.005(4)
だいこん ^{註3)} (葉部)	2	20%水溶液	2000倍 散布 100~200L/10a	1回	14, 21, 32日 14, 21, 30日	圃場A: 0.06 親化合物: <0.005 圃場B: 0.24 親化合物: 0.092
だいこん ^{註3)} (根部)	2	2%粒剤	4kg/10a 播溝土壌混和	1回	42日 70日	圃場A: 0.03(4) 親化合物: <0.005(4) 圃場B: <0.01(4) 親化合物: <0.005(4)
だいこん ^{註3)} (根部)	2	20%水溶液	2000倍 散布 100~200L/10a	1回	14, 21, 32日 14, 21, 30日	圃場A: <0.01 親化合物: <0.005 圃場B: <0.01 親化合物: <0.005

農作物	試験圃数	試験条件			経過日数	最大残留量 ¹⁾ (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
はつかだいこん (根菜)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
はつかだいこん (葉部)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
かぶ (根)	2	20%水溶液	2000倍 散布 306.8, 242.4L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.02
かぶ (葉)	2	20%水溶液	2000倍 散布 306.8, 242.4L/10a	1回	14, 21, 28日	圃場A: 1.02 圃場B: 1.57
わさびだいこん (根菜)	2	20%水溶液	2000倍散布 150L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
わさびだいこん (葉部)	2	20%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.10 圃場B: <0.23
はくさい (葉部)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	2g/株 種穴混和処理+ 1000倍 散布 64~120, 150L/10a	4回 (1+3)	14, 21, 28日	圃場A: 0.15(≠) 圃場B: 0.18(≠)
はくさい (葉部)	2	2%粒剤+ 1%水溶液	1g/株 種穴土壌混和 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	14, 21, 28日	圃場A: 0.07(4回, 28日) 圃場B: 0.12(4回, 28日)
はくさい (葉部)	2	2%粒剤+ 1%水溶液	1g/株 種穴土壌混和 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	14, 21, 28日	圃場A: 0.08(4回, 28日) 圃場B: 0.12(4回, 28日)
キャベツ ²⁾ (葉球)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	2g/株 種穴土壌混和+ 1000倍 散布 150L/10a	6回 (1+5)	7, 14, 21日	圃場A: 1.09 親化合物: 1.23 圃場B: 0.90 親化合物: 0.881
キャベツ (葉球)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	2g/株 種穴混和処理+ 1000倍 散布 150L/10a	4回 (1+3)	14, 21, 28日	圃場A: 0.24 圃場B: 0.42
キャベツ (葉球)	2	2%粒剤+ 1%水溶液	2g/株 種穴土壌混和 2g/株 株元散布	6回 (1+5)	7, 14, 28日	圃場A: 0.09(6回, 28日) 圃場B: 0.09(6回, 28日)
キャベツ (葉球)	2	2%粒剤+ 1%水溶液	2g/株 種穴土壌混和 2g/株 株元散布	6回 (1+5)	7, 14, 28日	圃場A: 0.26(6回, 28日) 圃場B: 0.26(6回, 28日)
メキャベツ (芽球)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	1回	5, 13, 20日 7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: 0.10
こまつな (葉菜)	2	20%水溶液	4000倍散布 150L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 1.00 圃場B: 1.76
みずな (葉菜)	2	20%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	1回 2回	3, 7, 14日 3, 7, 14日	圃場A: 1.00 圃場B: 2.25 圃場A: 1.44(≠) 圃場B: 1.75(≠)
チンゲンサイ (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	1g/株 種穴処理+ 2000倍 散布 200L/10a	2回 (1+1)	3, 7, 14日	圃場A: 2.72 (2回, 14日) (≠) 圃場B: 1.22(≠)
カリフラワー (花蕾)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200, 266, 7~300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.34
ブロッコリー (花蕾)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	2g/株 種穴混和処理+ 1000倍 散布 150L/10a	4回 (1+3)	14, 21, 27日 14, 21, 28日	圃場A: 0.36(≠) 圃場B: 0.64(≠)
ブロッコリー (花蕾)	2	2%粒剤+ 1%水溶液	2g/株 種穴土壌混和 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	14, 21, 28日	圃場A: 0.07(4回, 28日) 圃場B: 0.05(4回, 28日)
茎ブロッコリー (花蕾及び茎)	2	20%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.40 圃場B: 0.12
なずな (葉菜部)	2	20%水溶液	8000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.24 圃場B: 0.48
非結球メキャベツ (えき芽菜)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.60 圃場B: 0.68
非結球メキャベツ (本葉)	2	20%水溶液	2000倍 散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.88 圃場B: 2.85
ひこしまはるな (葉菜部)	2	2%粒剤	1g/株 種穴土壌混和	1回	53, 60, 67日 54, 61, 68日	圃場A: <0.1 (1回, 63日) 圃場B: <0.1 (1回, 64日)
ひこしまはるな (葉菜部)	2	2%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.04 圃場B: 0.04
ひこしまはるな (葉菜部)	2	2%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ひこしまはるな (葉菜部)	2	2%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.22 圃場B: 0.46
ひこしまはるな (葉菜部)	2	2%水溶液	4000倍 散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.80 圃場B: 0.80
レタス (葉菜)	2	20%水溶液	2000倍 散布 150~250, 200L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.31
レタス (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	2g/株 種穴混和 2000倍 散布 80.8~200, 200L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: 0.54(≠) 圃場B: 0.34(≠)
レタス (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	0.5g/株 株元散布+ 2000倍 散布 200L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: 4.40 圃場B: 0.46
リーフレタス (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	0.5g/株 株元散布+ 4000倍 散布 245~257, 257, 1L/10a	2回 (1+1)	7, 14, 21日	圃場A: 1.68 圃場B: 1.48
ロメインレタス (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶液	0.5g/株 株元散布+ 4000倍 散布 200, 300L/10a	2回 (1+1)	7, 14, 21日	圃場A: 2.67 (2回, 14日) 圃場B: 1.02
くちりしゃ (葉菜)	2	20%水溶液	4000倍 散布 150L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
食用ぎく (花卉)	2	20%水溶液	2000倍散布 150, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 1.26 圃場B: 0.48
ははこぐさ(ゴギョウ) (葉菜)	2	20%水溶液	8000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.34 圃場B: 0.77
ふき (葉柄)	2	2%粒剤	2g/株 株元散布	1回	82, 89, 96日 100, 107, 114日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ふき (葉柄)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	2g/株 株元散布 3000倍 散布 300/10a	3回 (1+2)	14, 21, 28日	圃場A: 0.10 圃場B: 0.06
たまねぎ (鱗茎)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
根深ねぎ (茎葉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150L/10a	3回	7, 14, 28日	圃場A: <0.05 圃場B: 0.20
根深ねぎ (茎葉)	2	2%粒剤	6kg/10a 株元処理	3回	7, 14, 28日	圃場A: <0.05(＃) 圃場B: <0.05(＃)
菜ねぎ (茎葉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150L/10a	3回	7, 14, 28日	圃場A: 0.14 圃場B: 0.15
菜ねぎ (茎葉)	2	2%粒剤	6kg/10a 株元処理	3回	7, 14, 28日	圃場A: <0.05(＃) 圃場B: <0.05(＃)
にら (茎葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 1.46 圃場B: 1.84
アスパラガス (莖)	1	20%水溶剤	4000倍 散布 400L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.20(＃) 圃場B: 0.07(＃)
アスパラガス (莖)	1	15%くん煙剤	50g/400m ³ 5g/40m ³ くん煙	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
わけぎ (茎葉)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	5kg/10a 散布+ 2000倍 散布 300, 278L/10a 5kg/10a 散布+ 4000倍 散布 300, 278L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: 1.36 圃場B: 0.14 圃場A: 0.40(＃) 圃場B: <0.05(＃)
食用ゆり (鱗茎)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150, 200L/10a	4回	1, 7, 14日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
らっきょう (鱗茎)	3	20%水溶剤	2000倍 散布 150~200L/10a	3回	3, 7, 14日 3, 7, 14日 7, 14, 21, 28日	圃場A: <0.02 圃場B: <0.03 圃場C: <0.01
ピロヒル (根茎)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 171, 175L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
バセリ (茎葉)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 200L/10a	1回	1, 7, 14日	圃場A: 1.10 圃場B: 0.39
セロリ (茎葉)	2	2%粒剤	0.5g/株 植穴土壌混和	1回	57, 64, 71日 86, 93, 100日	圃場A: <0.05 (1回, 57日) 圃場B: <0.05 (1回, 86日)
セロリ (茎葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 250, 235L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.85 圃場B: 0.30
みつば (茎葉)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 200L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: 0.97 圃場B: 1.82
アスパラガス (莖)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 225, 225L/10a	3回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 1.02 圃場B: 0.65
トマト (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.42 (2回, 7日) 圃場B: 0.23
トマト (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.21 圃場B: 0.46 (2回, 7日)
トマト (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	2g/株 植穴混和処理 2000倍 散布 200L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.20(＃) 圃場B: 0.20 (3回, 3日) (＃)
トマト (果実)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.02 圃場B: 0.04 (2回, 7日)
トマト (果実)	2	2%粒剤	2g/株 植穴土壌混和+ 1g/株 株元散布	3回 (1+2)	1, 7, 14, 21, 28日	圃場A: <0.05(＃) 圃場B: <0.05(＃)
トマト (果実)	2	2%粒剤+ 0.005%水溶剤	1g/株 植穴土壌混和+ 原液 散布 300, 218L/10a	4回 (1+3)	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.34 (4回, 3日) 圃場B: 0.22
ミニトマト (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴土壌混和+ 2000倍 散布 300L/10a	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: 0.50 圃場B: 0.73
ミニトマト (果実)	2	2%粒剤+ 15%くん煙剤	1g/株 植穴土壌混和+ 50g/400m ³ くん煙	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: 0.16 圃場B: <0.05
ミニトマト (果実)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	1g/株 植穴土壌混和+ 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ピーマン ^{注2)} (果実)	2	2%粒剤	1g/株 植穴混和処理	1回	93日 44日	圃場A: 0.04(＃) 親化合物: <0.005(＃) 圃場B: 0.15(＃) 親化合物: <0.034(＃)
ピーマン ^{注2)} (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 250, 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 2.33(＃) 親化合物: 2.47(＃) 圃場B: 1.45(＃) 親化合物: 1.70 (3回, 3日) (＃)
ピーマン (果実)	2	2%粒剤	1g/株 植穴混和	1回	84日 78日	圃場A: 0.03(＃) 圃場B: 0.01(＃)
ピーマン (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 200, 400L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.18 (2回, 3日) (＃) 圃場B: 0.40(＃)
ピーマン (果実)	1	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.24(＃) 圃場B: 0.20 (3回, 3日) (＃)
ピーマン (果実)	2	2%粒剤+ 15%くん煙剤	0.5g/株 植穴土壌混和+ 50g/400m ³ くん煙処理	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.24(＃) 圃場B: 0.14 (3回, 3日) (＃)
ピーマン (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	0.5g/株 植穴土壌混和+ 4000倍 散布 150, 220.4L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.32 圃場B: 0.43
ピーマン (果実)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	0.5g/株 植穴土壌混和+ 2g/株 株元散布	3回 (1+2)	1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ¹⁾ (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
なす ^田 (果実)	2	2%粒剤	1g/株 植穴処理	1回	63日 60日	圃場A: 0.04 親化合物: <0.005 圃場B: 0.02 親化合物: <0.005
なす ^田 (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.32 親化合物: 0.150 圃場B: 0.74(3日) 親化合物: 0.584(3回, 3日)
なす (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.51 圃場B: 0.33 (3回, 7日)
なす (果実)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.07 (3回, 7日) 圃場B: 0.23 (3回, 3日)
なす (果実)	2	2%粒剤+ 15%くん煙剤	1g/株 植穴土壌混和+ 50g/400m ³ くん煙	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: 0.14 圃場B: 0.12
なす (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴土壌混和+ 2000倍 散布150, 400L/10a	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: 0.50(併) 圃場B: 0.27(併)
なす (果実)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	1g/株 植穴土壌混和+ 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	1, 3, 7, 14日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
なす (果実)	2	2%粒剤+ 0.005%水溶剤	1g/株 植穴土壌混和+ 原液 散布 206, 236, 242L/10a	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: 0.31 圃場B: 0.16 (4回, 3日)
ししとう (果実)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	2回	1, 3, 8日 1, 3, 7日	圃場A: 0.58 圃場B: 0.79
甘長とうがらし (果実)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 200, 267, 55L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.45 圃場B: 0.31
しよくようほおずき (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
きゅうり (果実)	2	2%粒剤	1g/株 株元処理	1回	48日 46日	圃場A: 0.09 圃場B: 0.02
きゅうり (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 171, 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.42 圃場B: 0.26 (3回, 3日)
きゅうり (果実)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.32 (3回, 3日) 圃場B: 0.52
きゅうり (果実)	2	2%粒剤+ 15%くん煙剤	1g/株 株元散布 (定植時) + 0.5g/株 株元散布 (生育期) + 50g/400m ³ くん煙処理	5回 (1+1+3)	1, 3, 7日	圃場A: 0.20 圃場B: 0.06
きゅうり (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 株元散布 (定植時) + 0.5g/株 株元散布 (生育期) + 2000倍 散布 150~200, 200L/10a	5回 (1+1+3)	1, 3, 7日	圃場A: 0.29 圃場B: 0.29
きゅうり (果実)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	1g/株 株元散布 (2%, 定植時) + 0.5g/株 株元散布 (2%, 生育期) + 2g/株 株元散布 (1%)	5回 (1+1+3)	1, 3, 7日	圃場A: 0.10 圃場B: <0.05
きゅうり (果実)	2	2%粒剤+ 0.005%水溶剤	1g/株 株元散布 (定植時) + 0.5g/株 株元散布 (生育期) + 原液 散布 200, 280L/10a	5回 (1+1+3)	1, 3, 7日	圃場A: 0.12 圃場B: 0.22
かぼちゃ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.05 圃場B: 0.21
かぼちゃ (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴土壌混和 2000倍 散布 300, 200L/10a	3回 (1+2)	1, 7, 14日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.08
かぼちゃ (果実)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	1g/株 植穴土壌混和 2g/株 株元散布	3回 (1+2)	1, 7, 14日	圃場A: 0.03 圃場B: 0.03 (3回, 14日)
ズッキーニ (果実)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.01 圃場B: <0.01
ズッキーニ (花)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.57 圃場B: 0.05
ズッキーニ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 273, 280, 180L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.56 圃場B: 0.56
すいか (果肉)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	2g/株 植穴処理+ 2000倍 散布 200L/10a	4回 (1+3)	3, 7, 14日	圃場A: 0.06(併) 圃場B: 0.07 (4回, 14日) (併)
すいか (果肉)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.06 (3回, 7日) 圃場B: 0.09 (3回, 3日)
すいか (果肉)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	1g/株 植穴土壌混和 2g/株 株元散布	4回 (1+3)	1, 7, 14日	圃場A: <0.05(併) 圃場B: <0.05(併)
メロン (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300, 200L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.14 (3回, 7日) (併) 圃場B: 0.03 (3回, 14日) (併)
メロン (果肉)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.16 (3回, 7日) 圃場B: 0.14 (3回, 7日)
メロン (果肉)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	0.5g/株 植穴土壌混和+ 8000倍 散布 150, 250L/10a	4回 (1+3)	3, 7, 14日 7, 14日	圃場A: <0.05(併) 圃場B: <0.05(併)
メロン (果肉)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	4000倍 散布 278, 201L/10a	2回	1, 3, 7日 1, 3, 7日	圃場A: 0.04 (2回, 3日) 圃場B: 0.05 (2回, 7日)
メロン (果肉)	2	2%粒剤+ 1%粒剤	4000倍 散布 278, 201L/10a	2回	1, 3, 7日 1, 3, 7日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.18
メロン (果皮)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 278, 201L/10a	2回	1, 3, 7日 1, 3, 7日	圃場A: 0.16 圃場B: 0.18
にがうり (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 200L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.16 圃場B: 0.20
漬物用メロン (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 221~251, 280L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.28 圃場B: 0.12
ほうれんそう (莖葉)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 1.52 圃場B: 0.32
ほうれんそう (莖葉)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 150~200, 200L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 0.42 圃場B: 0.06

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
オクラ (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	1回	1, 3日	圃場A: 0.17 圃場B: 0.33
オクラ (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	2回	1, 2, 3日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.41
オクラ (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	3回	1, 2, 3日	圃場A: 0.12 圃場B: 0.32
さやいんげん (さや)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.52 圃場B: 0.26 (3回, 3日)
さやいんげん (さや)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150, 400L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.50(#) 圃場B: 1.45(#)
さやえんどう (さや)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.84 圃場B: 0.26
えだまめ (さや (未成熟だいず))	2	20%水溶剤	2000倍 散布 150L/10a (3回)	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.31(#) 圃場B: 1.45(#)
えだまめ (さや)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	3kg/10a 土壌混和+ 2000倍 散布 150L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: 1.42(#) 圃場B: 0.83(#)
えだまめ (さや)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 土壌混和+ 4000倍 散布 170L/150L/10a	1回 (1+3)	7, 14, 28日	圃場A: 0.12 圃場B: 0.32
エンサイ (茎葉)	2	20%水溶剤	3000倍 散布 200L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 0.76 圃場B: 1.81
エンサイ (茎葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 200L/10a	2回	3, 7, 14, 21日	圃場A: 0.42 圃場B: 2.03
食用さくら (葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 1.22 圃場B: 0.33
つるな (茎葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	3, 7, 14, 28日	圃場A: 1.8 圃場B: 2.8
ふだんそう (葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150, 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 1.62 圃場B: 1.94
モロヘイヤ (茎葉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 200L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 1.02(#) 圃場B: 0.52(#)
きんぎょ (幼穂)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 200L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
きんぎょ (さや)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 250L/10a	3回	15, 30, 45日	圃場A: 0.03 (3回, 75日) 圃場B: 0.02 (3回, 60日)
きんぎょ (さや)	2	20%水溶剤	3000倍 散布 200L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 0.68 圃場B: <0.05
かき (葉)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 500, 600L/10a	1回	7, 14, 21, 30, 45日	圃場A: 1.15 圃場B: 2.0
かき (葉及び葉柄)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	2回	7, 14, 21, 30日	圃場A: 1.6 圃場B: 2.5
やまのいも むかご (芽芋)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	21, 30, 45日	圃場A: 0.15 圃場B: 0.08 (3回, 45日)
温州みかん (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.17 圃場B: 0.02
温州みかん (果肉)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ <くん煙	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.08 圃場B: 0.05
温州みかん (果肉)	2	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 30, 16L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05(#) 圃場B: <0.05(#)
温州みかん (果皮)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 2.76 圃場B: 1.22 (3回, 21日)
温州みかん (果皮)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ <くん煙	3回	3, 7, 14日	圃場A: 1.54 圃場B: 0.74
温州みかん (果皮)	2	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 30, 16L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05(#) 圃場B: <0.05(#)
なつみかん ^{注3)} (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	14, 21, 28, 43日 14, 21, 28, 44日	圃場A: 0.54 親化合物: 0.570 圃場B: 0.90 親化合物: 1.12
なつみかん (果実)	2	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 30L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
なつみかん (果実全体)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500, 65L/10a	3回	14, 21, 28, 42日	圃場A: 0.73 (3回, 42日) 圃場B: 0.57 (3回, 42日) 圃場C: 0.73
かぼす (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	14, 21, 28, 43日 14, 21, 28, 45日	圃場A: 0.88 圃場B: 0.53
かぼす (果実)	1	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 30L/10a	3回	9, 16, 23日	圃場A: <0.05
すだち (果実)	1	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 30L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05
りんご ^{注3)} (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	2回	14, 21, 28日 14, 20, 28日	圃場A: 0.19 親化合物: 0.182 (2回, 21日) 圃場B: 0.44 親化合物: 0.566
りんご (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 0.5 (2回, 7日) 圃場B: <0.2
りんご (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500, 600L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.41 圃場B: 0.50 (2回, 3日)
りんご (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A: 0.39 (3回, 7日) 圃場B: 0.80

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 ^{註1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なし (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	2回	14, 21, 28日	圃場A: 0.34 圃場B: 0.12 (2回, 21日)
なし (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 350, 700L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 0.18 圃場B: 0.28
なし (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 600L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.28 (2回, 3日) 圃場B: 0.74
なし (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500L/10a	1回	1, 21日	圃場A: 0.30 圃場B: 0.57
びわ (果肉)	1	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: <0.01 圃場B: 0.02
びわ (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 200L/10a	3回	1, 3, 8日	圃場A: 0.53 (3回, 8日) 圃場B: 0.22 圃場C: 0.51 (3回, 3日) (H)
びわ (果皮)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 200L/10a	3回	1, 3, 8日	圃場A: 0.17 圃場B: 0.25 圃場C: 0.43 (3回, 3日) (H)
もも (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 14, 21日	圃場A: 0.42 圃場B: 0.23 (3回, 14日)
もも (果皮)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 14, 21日	圃場A: 1.04 圃場B: 1.04
もも (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 500L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.69 (3回, 3日) 圃場B: 0.36 (3回, 3日)
もも (果皮)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 500L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 3.98 (3回, 3日) 圃場B: 2.46
ネクタリン (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 600, 700L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 0.28 圃場B: 0.42
すもも (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 14, 21日	圃場A: 0.12 (3回, 21日) 圃場B: 1.23
すもも (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 500L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A: 0.05 圃場B: 0.05
すもも (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 350L/10a	3回	1, 3, 7, 21日	圃場A: 0.06 圃場B: 0.36
うめ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	2回	1, 14, 21日	圃場A: 1.10 圃場B: 0.62 (2回, 21日)
うめ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 7, 21日	圃場A: 0.66 圃場B: 0.66
うめ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 7, 14日	圃場A: 0.34 圃場B: 0.92
おうとう (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 500, 700L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: 0.92 圃場B: 0.68
おうとう (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 500L/10a	1回	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.36 圃場B: 1.46 (1回, 3日) 圃場C: 1.56 圃場D: 0.78 圃場E: 0.32 圃場F: 0.76 圃場G: 1.00 圃場H: 0.32
いちご ^{註2)} (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.18 (2回, 3日) 親化合物: 0.190 圃場B: 0.44 親化合物: 0.453
いちご (果実)	2	15%くん煙剤	50g/360m ³ , 50g/400m ³ くん煙	2回	1, 3, 7日	圃場A: 0.41 圃場B: 0.41
いちご (果実)	1	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴混和処理+ 2000倍 散布 200L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.86
いちご (果実)	1	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴混和処理+ 4000倍 散布 200L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.70 (H)
いちご (果実)	1	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 植穴混和処理+ 2000倍 散布 200L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.78
いちご (果実)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	1g/株 株元散布+ 2000倍 散布 150, 200L/10a	3回 (1+2)	1, 3, 7日	圃場A: 0.46 圃場B: 1.38
ブルーベリー (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	1回	1, 7, 14, 21, 28日 1, 7, 14日	圃場A: <0.5 圃場B: 1.0
ぶどう ^{註3)} (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 250L/10a	2回	14, 21, 28, 45日	圃場A: 2.88 親化合物: 2.87 圃場B: 2.51 親化合物: 1.62
ぶどう (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 200, 250L/10a	2, 3回	14, 21, 28, 45日 11, 20, 27, 45日	圃場A: 1.47 圃場B: 2.361 (3回, 11日)
ぶどう (果実)	1	20%水溶剤	2000倍 散布 250L/10a	2回	14, 21, 28, 45日	圃場A: 0.24
ぶどう (果実)	2	2%粒剤	6kg/10a 樹幹下散布	2回	14, 30, 45日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05
ぶどう (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	3回	14, 21, 28日	圃場A: 0.98 圃場B: 1.14
ぶどう (果実)	3	20%水溶剤	2000倍 散布 300~500L/10a	3回	14, 21, 28日 14, 21, 28日 14, 21, 28, 42日	圃場A: 0.76 圃場B: 0.38 (3回, 28日) 圃場C: 0.94 (3回, 21日)

農作物	試験圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量 ^{ppm}
		剤型	使用量・使用方法	回数			
ぶどう (果実)	2	2%粒剤	6kg/10a 主幹周辺散布	3回	14, 21, 28日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05	
ぶどう (果実)	2	粒剤(15%)	50g/400m ²	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.28(3回, 28日) 圃場B: 0.09	
かき (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400, 420L/10a	3回	7, 14, 22日 7, 14, 21日	圃場A: 0.40 圃場B: 0.20(3回, 14日)	
かき (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 471, 440L/10a	3回	7, 14, 21, 28日	圃場A: 0.22 圃場B: 0.37(3回, 14日)	
キウイフルーツ (果肉)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 260, 500L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05	
マンゴー (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300, 700L/10a	3回	3, 7, 14, 21日 21, 28, 35日	圃場A: 0.44(※)(3回, 21日) 圃場B: 0.44	
パッションフルーツ (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 312.5, 267L/10a	2回	7, 14, 21, 28日	圃場A: 0.04(2回, 28日) 圃場B: 0.30(2回, 28日)	
あけび (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 500L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.17 圃場B: <0.05	
アセロラ (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 566, 220L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.22(※) 圃場B: 0.40(※)	
アセロラ (果実)	2	粒剤	50g/400m ²	2回	7, 14日	圃場A: 0.09 圃場B: <0.01	
いちじく (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 400L/10a	3回	1, 3, 7日	圃場A: 0.44 圃場B: 0.47(3回, 7日)	
かりん (果実)	1	20%水溶剤	1000倍 散布 40L/2樹	2回	14, 21, 30日	圃場A: 0.34(※)	
かりん (果実)	1		2000倍 散布 400L/10a			圃場A: 0.24	
さくら (果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	2回	7, 14, 21日	圃場A: 0.66 圃場B: 0.98	
(果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.09 圃場B: 0.55 圃場C: 0.05	
(乾燥した種子)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 200, 104L/10a	1回	7, 14, 21, 28, 35, 63日	圃場A: 0.02(1回, 35日)	
(果実)	2	20%水溶剤	50倍 樹幹注液 1200-1600ml/樹 1400-14800ml/10a	1回	6, 7, 14, 21, 28, 35, 62日	圃場A: 0.02(※)(1回, 35日) 圃場B: <0.01(※)	
(果実)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 375, 400L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.01(※) 圃場B: <0.01(※)	
茶 ^(註) (荒茶)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	1回	6, 13, 20日 7, 14, 21日	圃場A: 19.8(1回, 13日) 親化合物: 18.2(1回, 13日) 圃場B: 21.4 親化合物: 20.8	
茶 ^(註) (荒茶)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	1回	6, 13, 20日 7, 14, 21日	圃場A: 9.88(1回, 13日) 親化合物: 8.66(1回, 13日) 圃場B: 12.0 親化合物: 10.0	
茶 ^(註) (浸出液)	2	20%水溶剤	2000倍 散布 300L/10a	1回	6, 13, 20日 7, 14, 21日	圃場A: 14.7(1回, 13日) 親化合物: 15.8(1回, 13日) 圃場B: 14.2 親化合物: 17.6	
茶 ^(註) (浸出液)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	1回	6, 13, 20日 7, 14, 21日	圃場A: 6.88(1回, 13日) 親化合物: 7.52(1回, 13日) 圃場B: 10.7 親化合物: 8.20	
茶 (荒茶)	2	18%液剤	2000倍 散布 200L/10a	1回	7, 10, 14, 28日	圃場A: 6.47 圃場B: 5.40	
茶 (浸出液)	2	18%液剤	2000倍 散布 200L/10a	1回	7, 10, 14, 28日	圃場A: 4.62 圃場B: 4.50	
さんしょう (果実)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	1回	7, 14, 21, 30, 44日 7, 14, 21, 30, 45日	圃場A: 2.0 圃場B: 2.3(1回, 21日)	
さんしょう (果実)	2	20%水溶剤	200倍 樹幹散布 20L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: <0.2 圃場B: <0.2	
さんしょう (葉部)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	6回	7, 14, 30, 45日	圃場A: <0.4 圃場B: 1.2	
あさつき (葉菜)	2	2%粒剤+ 20%水溶剤	6kg/10a 種溝土壌混和 2000倍 散布 150, 200L/10a	4回 (1+3)	7, 14, 21日	圃場A: 0.42 圃場B: 0.56	
オレガノ (葉菜)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 1.4 圃場B: 2.1	
しそ (葉)	1	20%水溶剤	4000倍 散布 200L/10a	3回 2回	3, 7, 14日 3, 7, 14日	圃場A: 0.50(※) 圃場B: 0.65	
ゼージ (葉菜)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a 8000倍 散布 300L/10a	3回 3回	3, 7, 14, 21日 3, 7, 14, 21日	圃場A: 1.9 圃場B: <0.5 圃場A: 0.9 圃場B: <0.5	
タイム (葉菜及び花)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.6 圃場B: 2.4	
タラゴン (葉菜)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 150L/10a	2回	3, 7, 14日	圃場A: 2.06 圃場B: 1.3	
チャービル (葉菜)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 1.0 圃場B: 1.6	
ディル (葉菜)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日 6, 14, 21日	圃場A: <0.5 圃場B: 0.46	
レモンバーム (葉菜)	2	20%水溶剤	4000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 2.4 圃場B: 0.5	
はっか(スペアミント) (葉菜)	2	20%水溶剤	8000倍 散布 300L/10a	3回	3, 7, 14日	圃場A: 2.4 圃場B: 2.3	

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 ^{注1)} (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
バジル (葉菜)	2	20%水溶性	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 1.9 圃場B: 1.5
マジョラム (葉菜)	2	20%水溶性	8000倍 散布 300L/10a	3回	7, 14, 21日	圃場A: 0.5 圃場B: 2.8
みょうが (花穂)	2	15%くん煙剤	50g/400m ³ くん煙	3回	1, 3, 7日	圃場A: <0.04 圃場B: 0.03 (3回, 3日)
チーゴ (肥大茎)		20%水溶性	4000倍 散布 250L/10a	1回	7, 14, 21日	圃場A: <0.05 圃場B: <0.05

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

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

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) 当該試験は統一法により分析したものであり、親化合物について分析しているものについては最大使用条件下における親化合物のみの最大残留量を各圃場の下段に記載した。

アセタミプリド海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 回数	剤型	試験条件		経過日数	最大残留量 (ppm) ^{註1)}		
			使用量・使用方法	回数		試験A	試験B	試験C
ライマ豆 (Lima bean) 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.101 lb ai/A 11.32g ai/10a 散布	3回	7日 7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.0838 0.0342 0.109 0.0402 0.178 0.0195	(3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日)
えんどう (Green peas) 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.101 lb ai/A 11.32g ai/10a 散布	3回	7日 7日 7日 7日 8日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.0116 0.0299 0.0394 0.0158 0.00447 0.0235	(3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 8日) (3回, 7日)
そらまめ (Green bean) 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.101 lb ai/A 11.32g ai/10a 散布	3回	7日 7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.178 < 0.01 0.00410 0.00679 < 0.01 0.0201	(3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日) (3回, 7日)
レタス (外側葉込) 1997年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	6	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.550 0.140 0.376 0.277 0.423 0.576	(5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日)
レタス (外側葉を除く) 1997年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	6	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.061 0.287 0.018 0.052 < 0.01 0.060 0.170 0.274	(5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日)
レタス (外側葉を除く)	2	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a	5回	7日 7日	試験A: 試験B:	0.014 0.010	(5回, 7日) (5回, 7日)
サラダ菜 1997年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	6	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	0.606 0.298 0.412 0.959 0.868 0.116	(5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日)
サラダ菜 1998年	2	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a	5回	7日 7日	試験A: 試験B:	0.105 0.457	(5回, 7日) (5回, 7日)
たまねぎ (Buld Onion) 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.148 lb ai/A 12.69 g ai/10a 散布	4回	7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F:	< 0.008 < 0.006 < 0.005 0.012 < 0.005 < 0.005	(5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日)
ほうれん草 1997年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	5	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E:	0.036 0.211 2.49 0.552 2.09	(5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日) (5回, 7日)
ほうれん草 1998年 (アメリカ合衆国)	3	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C:	0.031 1.13 0.484	(5回, 7日) (5回, 7日) (3回, 7日)
きやえんどう (Beans in pod) 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	3	70%水和剤	0.101 lb ai/A 11.32g ai/10a 散布	3回	7日 8日 7日	試験A: 試験B: 試験C:	0.132 0.272 0.0814	(3回, 7日) (3回, 8日) (3回, 7日)
リンゴ 1997年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	7	70%水和剤	0.15 lb ai/A 16.82 g ai/10a 散布	4回	7日 7日 7日 7日 7日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D-1: 試験D-2: 試験E-1: 試験E-2:	0.16 0.59 0.27 0.14 0.12 0.28 0.18	(4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日)
リンゴ 1998年 (アメリカ合衆国) ECD-GC法	10	70%水和剤	0.15 lb ai/A 16.82 g ai/10a 散布	4回	7日 7日 7日 7日 7日 7日 7日 7日	試験A-1: 試験A-2: 試験B: 試験C-1: 試験C-2: 試験D: 試験E: 試験F-1: 試験F-2:	0.22 0.14 0.24 0.12 0.26 0.30 0.18 0.54 0.25	(4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日)
なし 1997年 (アメリカ合衆国) EDC-GC	7	70%水和剤	0.15 lb ai/A 16.82 g ai/10a 散布	4回	7日 7日 7日 7日 10日 7日	試験A: 試験B: 試験C: 試験D-1: 試験D-2: 試験E-1: 試験E-2:	0.31 0.15 0.25 0.09 0.32 0.32 0.09	(4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 7日) (4回, 10日) (4回, 7日)
なし 1998年 (アメリカ合衆国) EDC-GC	2	70%水和剤	0.15 lb ai/A 16.82 g ai/10a 散布	4回	7日	試験A: 試験B:	0.16 0.20	(4回, 7日) (4回, 7日)
いちご 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	10	70%水和剤	0.25 lb ai/A 29.15 g ai/10a 散布	2回	1日 1日 1日 1日 1日 1日 1日 1日	試験A-1: 試験A-2: 試験B: 試験C: 試験D: 試験E: 試験F: 試験G:	0.24 0.23 0.11 0.24 0.05 0.09 0.04 0.12	(2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日) (2回, 1日)
ラズベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	1	30%粒剤	0.25 lb ai/A 28.03 g ai/10a 散布	2回	1日	試験H:	0.05	(#) (5回, 1日)
ラズベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	1	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	5回	1日	試験A:	0.03	(2回, 1日)
ラズベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	1	70%水和剤	0.2 lb ai/A 0.1 lb ai/A 22.42g ai/10a 11.21g ai/10a 散布	3回	1日	試験A:	0.779	(#) (3回, 1日)
ブラックベリー 2003年	2	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	6回	1日 1日	試験A: 試験B:	0.531 0.554	(5回, 1日) (5回, 1日)
ブラックベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS	3	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	6回	1日 8日 7日	試験A: 試験B: 試験C:	0.545 0.302 0.302	(5回, 1日) (5回, 8日) (5回, 7日)
ブラックベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS	1	70%水和剤	0.4 lb ai/A (除) 0.1 lb ai/A 45.28g ai/10a 11.21g ai/10a 散布	2回 (除)	2日	試験A:	2.484	(#) (2回(除), 2日)

農作物	試験 回数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^{注1)}	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	農薬A
ブルーベリー 2004年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	5回	1日 1日 1日 1日 1日 1日	農薬A: 0.0867 (5回, 1日) 農薬B: 0.475 (5回, 1日) 農薬C: 0.615 (5回, 1日) 農薬D: 0.493 (5回, 1日) 農薬E: 0.200 (5回, 1日) 農薬F: 0.247 (5回, 1日)
綿実 1997年 アメリカ合衆国	12	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	4回	28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日 28日	農薬A: 0.023 (4回, 28日) 農薬B: < 0.01 (4回, 28日) 農薬C: 0.10 (4回, 28日) 農薬D: < 0.01 (4回, 28日) 農薬E: 0.056 (4回, 28日) 農薬F: 0.12 (4回, 28日) 農薬A: 0.10 (4回, 28日) 農薬B: 0.02 (4回, 28日) 農薬C: 0.50 (4回, 28日) 農薬D: 0.36 (4回, 28日) 農薬E: 0.029 (4回, 28日) 農薬F: 0.14 (4回, 28日)
綿実 1997年 アメリカ合衆国	2	70%水和剤	0.1 lb ai/A 11.21 g ai/10a 散布	4回	28日 28日	農薬A: 0.09 (4回, 28日) 農薬B: 0.048 (4回, 28日)
ペカン (分析部位:Nut) 2003年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	6	70%水和剤	0.179 lb ai/A 20.07 g ai/10a 散布	4回	14日 14日 14日 14日 14日 14日	農薬A: < 0.01 (4回, 14日) 農薬B: < 0.01 (4回, 14日) 農薬C: < 0.01 (4回, 14日) 農薬D: 0.047 (4回, 14日) 農薬E: 0.009 (4回, 14日) 農薬F: < 0.01 (4回, 14日)
アーモンド (NutおよびHull) 2003年 (アメリカ合衆国) LC/MS/MS法	5	70%水和剤	0.179 lb ai/A 20.07 g ai/10a 散布	4回	14日 14日 14日 14日 14日 14日 14日 14日	Nut*1: 農薬A: 0.022 (4回, 14日) 農薬B: 0.012 (4回, 14日) 農薬C: < 0.01 (4回, 14日) 農薬D: 0.010 (4回, 14日) 農薬E: < 0.01 (4回, 14日) Hull*2: 農薬A: 1.90 (4回, 14日) 農薬B: 3.93 (4回, 14日) 農薬C: 0.222 (4回, 14日) 農薬D: 1.59 (4回, 14日) 農薬E: 0.779 (4回, 14日)
エシヤロット (Green Onion) 1998年	3	70%水和剤	0.075 lb ai/A 8.41 g ai/10a 散布	5回	7日 7日 7日	農薬A: 0.050 (5回, 7日) 農薬B: 1.950 (5回, 7日) 農薬C: 0.384 (5回, 7日)

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、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) を複数の国で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。 (参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (※): これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

注3) (除): 登録内容・使用基準との対応が確認できないことから、評価対象から除外。

アセタミプリド海外作物残留試験一覧表 (韓国)

農作物	試験 圃場	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	圃場A: 1.14 (注2)
とうがらし (Unripe red peppers) 2005年	1	4%水和剤	250 L/10 a a.i. 0.010 kg/10 a 散布	2回	1日	

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.3		申			0.10,0.04
大麦	3		申			1.18(\$),0.08
ライ麦	3		申			(大麦参照)
とうもろこし	0.2	0.2	○			<0.05,<0.05
その他の穀類	3		申			(大麦参照)
大豆	0.3		申			<0.05,<0.05,0.07,0.11
小豆類	2	2	○	0.4		0.06,0.60(\$)(あずき)
えんどう	2	0.4	申			(あずき参照)
そら豆	2	0.4	申			(あずき参照)
らっかせい	0.2		申			<0.05,<0.05
その他の豆類	2		申			(あずき参照)
ばれいしょ	0.3	0.3	○			0.06(\$),0.02
さといも類(やつがしらを含む)	0.2	0.2	○			<0.05,<0.05
かんしょ	0.2		申			<0.05,<0.05
やまいも(長いもをいう)	0.05	0.05	○			0.01(#),0.01(#)
こんにゃくいも	0.2	0.2	○			<0.05,<0.05
てんさい	0.2	0.2	○			<0.05(#),<0.05(#)
だいこん類(ラディッシュを含む)の根	0.2	0.2	○			0.03(#)(\$),<0.01(だいこん)
だいこん類(ラディッシュを含む)の葉	5	5	○			1.98(#)(\$),0.397(#)(つまみ菜)
かぶ類の根	0.1	0.1	○			0.02,0.02
かぶ類の葉	5	5	○			1.02,1.57(\$)
西洋わさび	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
クレソン	3		申			0.10,1.23(\$)
はくさい	0.5	0.5	○			0.15(#),0.18(#)
キャベツ	3	3	○	0.7		1.09(\$),0.90
芽キャベツ	0.3	0.3	○			<0.05,0.10
ケール	5	5	○			(チンゲンサイ参照)
こまつな	5	5	○			1.00,1.76(\$)
きょうな	5	5	○			1.00,2.25
チンゲンサイ	5	5	○			2.72(#),1.22(#)
カリフラワー	1	1	○	0.4		0.18,0.34(\$)
ブロッコリー	2	2	○	0.4		0.36(#),0.64(#)(%)
その他のあぶらな科野菜	5	5	○	0.4		(チンゲンサイ参照)
チコリ	3	3			3.00	アメリカ 【米国レタス、ほうれんそう参照】
エンダイブ	3	3			3.00	アメリカ 【米国レタス、ほうれんそう参照】
しゅんぎく	10	5	○・申			4.80(\$),0.86
レタス(サラダ菜及びちしやを含む)	10	5	○・申			4.40(\$),0.46(レタス)
その他のきく科野菜	3	3	○			[0.08-2.67(n=8)(米国)] 1.26(\$),0.48(食用キウイ)
たまねぎ	0.2	0.2	○	0.02		<0.05,<0.05
ねぎ(リーキを含む)	5	4.5	⊕			
にんにく	0.02	0.02		0.02		
にら	5	5	○			1.84,1.46
アスパラガス	0.5	0.5	○			0.20(#),0.07(#)
わけぎ	3	3	○			1.36(\$),0.14
その他のゆり科野菜	5	0.2	○	5		
にんじん	0.2		申			<0.05,<0.05
パセリ	3	3	○			1.10(\$),0.39
セロリ	3	3	○	1.5	3.00	アメリカ 【米国レタス、ほうれんそう参照】
みつば	5	5	○			0.97,1.82(\$)
その他のせり科野菜	10		申			1.02,3.68(\$)(あしたば)
トマト	2	2	○	0.2		0.50,0.73(ミニトマト)
ピーマン	1	1	○	0.2		0.32,0.43
なす	2	2	○	0.2		0.584(\$),0.150
その他のなす科野菜	2	2	○	0.2	2.0	韓国 【1.14(#)(とうがらし)(韓国)】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(ガーキンを含む)	2	2	○	0.2		0.32, 0.52(\$)
かぼちゃ(スカッシュを含む)	0.7	0.7	○	0.2		0.21(\$), <0.05(かぼちゃ)
しろりり	2	2	○	0.2		
すいか	0.3	0.3	○			0.06, 0.09
メロン類果実	0.5	0.5	○			0.16, 0.14
まくわうり	0.2		申			0.04, 0.05
その他のうり科野菜	2	2	○	0.2		
ほうれんそう	3	3	○		3.00	1.52(\$), 0.32 【0.031-2.49(n=8)(米国)】
オクラ	1	1	○	0.2		0.41(\$), 0.18
未成熟えんどう	2	2	○	0.3		0.84, 0.26
未成熟いんげん	3	3	○			1.45(#), 0.50(#)
えだまめ	3	3	○			1.42(#), 0.83(#)
しいたけ	0.2			0.2		
その他のきのこ類	0.2			0.2		
その他の野菜	5	5	○	0.3		1.8, 2.8(つるな)
みかん	0.5	0.5	○			0.17(\$), 0.02
なつみかんの果実全体	2	2	○	1		0.570, 1.12,
レモン	2	2	○	1		(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む)	2	2	○	1		(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	2	2	○	1		(なつみかんの果実全体参照)
ライム	2	2	○	1		(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	2	2	○	1		0.88, 0.53(かぼす)
りんご	2	2	○	0.8	1.0	0.39, 0.80 【0.12-0.59(n=17)(米国)】
日本なし	2	2	○	0.8		0.28, 0.74
西洋なし	2	2	○	0.8	1.0	(日本なし参照)
マルメロ	1	1		0.8	1.0	【0.09-0.32(n=9)(米国)】
びわ	2	0.1	○			【米国りんご、西洋なし参照】 0.63(\$), 0.22, 0.51
もも	2	2	○			0.69, 0.36
ネクタリン	1	1	○	0.7		0.28, 0.42
あんず(アプリコットを含む)	3	3	○			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む)	3	3	○	0.6		0.12, 1.23(\$)
うめ	3	3	○			1.10(\$), 0.62
おうとう(チェリーを含む)	5	2	○・申	1.5		1.84, 3.62
いちご	3	3	○	0.5		0.46, 1.38(\$)
ラズベリー	2	1.6		2		
ブラックベリー	2	1.6		2		
ブルーベリー	2	2	○	2		
クランベリー	2	0.6		2		
ハuckleベリー	2	1.6		2		
その他のベリー類果実	2	2		2		
ぶどう	5	5	○	0.5		2.88, 2.51
かき	1	1	○			0.40(\$), 0.20
キウイ	0.2	0.2	○			<0.05, <0.05
マンゴー	1	1	○			0.44(#), 0.44
パッションフルーツ	0.7	0.7	○			0.04, 0.30(\$)
その他の果実	5	1	○・申	0.2		1.98, 1.66(さるなし)
綿実	0.7	0.6		0.7		
なたね	0.1		申			0.02, 0.02
ぎんなん	0.1	0.1		0.06		
くり	0.1	0.1	○	0.06	0.10	【米国ペカン、アーモンド参照】
ペカン	0.1	0.1		0.06	0.10	【<0.01-0.047(n=6)(米国)】
アーモンド	0.1	0.1		0.06	0.10	【<0.01-0.022(n=5)(米国)】

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm		
くるみ	0.1	0.1		0.06	0.10	アメリカ	【米国ペカン、アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.1	0.1		0.06	0.10	アメリカ	【米国ペカン、アーモンド参照】
茶	30	30	○				19.8,21.4(荒茶)
その他のスパイス	5	5	○	2			2.76,1.22(みかんの果皮)
その他のハーブ	5	5	○	0.2			(チンゲンサイ参照)
牛の筋肉	0.1	0.1		0.02			
豚の筋肉	0.1	0.1		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1		0.02			
牛の脂肪	0.1	0.1		0.02			
豚の脂肪	0.1	0.1		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1		0.02			
牛の肝臓	0.2	0.2		0.05			
豚の肝臓	0.2	0.2		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.2		0.05			
牛の腎臓	0.2	0.2		0.05			
豚の腎臓	0.2	0.2		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.2		0.05			
牛の食用部分	0.2	0.2		0.05			
豚の食用部分	0.2	0.2		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.2		0.05			
乳	0.1	0.1		0.02			
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01			
鶏の脂肪	0.01	0.01					
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01					
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05			
鶏の卵	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01			
はちみつ	0.2		申				推:0.17

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

「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。

(別紙3)

アセタミプリド推定摂取量 (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
小麦	0.3	17.9	13.3	20.7	15.0
大麦	3	15.9	13.2	26.4	13.2
ライ麦	3	0.3	0.3	1.5	0.3
とうもろこし	0.2	0.9	1.1	1.2	0.9
その他の穀類	3	0.6	0.3	0.3	0.9
大豆	0.3	11.7	6.1	9.4	13.8
小豆類	2	4.8	1.6	1.6	7.8
えんどう	2	0.2	0.2	0.2	0.2
そら豆	2	1.4	0.4	1.6	1.6
らっかせい	0.2	0.3	0.1	0.1	0.3
その他の豆類	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ばれいしょ	0.3	11.5	10.2	12.6	10.5
さといも類 (やつがしらを含む)	0.2	1.0	0.3	0.3	1.5
かんしょ	0.2	1.4	1.3	2.4	2.0
やまいも (長いもをいう)	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
こんにゃくいも	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3
てんさい	0.2	6.5	5.5	8.2	6.6
だいこん類 (ラディッシュを含む) の根	0.2	6.6	2.3	4.1	9.1
だいこん類 (ラディッシュを含む) の葉	5	8.5	3.0	15.5	14.0
かぶ類の根	0.1	0.3	0.1	0.0	0.5
かぶ類の葉	5	1.5	0.5	0.5	3.0
西洋わさび	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	3	0.3	0.3	0.3	0.3
はくさい	0.5	8.9	2.6	8.3	10.8
キャベツ	3	72.3	34.8	57.0	71.4
芽キャベツ	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	5	1.0	0.5	0.5	1.0
こまつな	5	25.0	9.0	32.0	32.0
きょうな	5	11.0	2.0	7.0	13.5
チンゲンサイ	5	9.0	3.5	9.0	9.5
カリフラワー	1	0.5	0.2	0.1	0.5
ブロッコリー	2	10.4	6.6	11.0	11.4
その他のあぶらな科野菜	5	17.0	3.0	4.0	24.0
チコリ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
エンダイブ	3	0.3	0.3	0.3	0.3
しゅんぎく	10	15.0	3.0	26.0	25.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む)	10	96.0	44.0	114.0	92.0
その他のきく科野菜	3	4.5	0.3	1.8	7.8
たまねぎ	0.2	6.2	4.5	7.1	5.6
ねぎ (リーキを含む)	5	47.0	18.5	34.0	53.5
にんにく	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	5	10.0	4.5	9.0	10.5
アスパラガス	0.5	0.9	0.4	0.5	1.3
わけぎ	3	0.6	0.3	0.3	0.6
その他のゆり科野菜	5	3.0	0.5	1.0	6.0
にんじん	0.2	3.8	2.8	4.5	3.7
パセリ	3	0.3	0.3	0.3	0.6
セロリ	3	3.6	1.8	0.9	3.6
みつば	5	2.0	0.5	0.5	2.5
その他のせり科野菜	10	2.0	1.0	3.0	3.0
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2

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
ピーマン	1	4.8	2.2	7.6	4.9
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり (ガーキンを含む)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
かぼちゃ (スカッシュを含む)	0.7	6.5	2.6	5.5	9.1
しろうり	2	1.0	0.2	0.2	1.8
すいか	0.3	2.3	1.7	4.3	3.4
メロン類果実	0.5	1.8	1.4	2.2	2.1
まくわうり	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のうり科野菜	2	5.4	2.4	1.2	6.8
ほうれんそう	3	38.4	17.7	42.6	52.2
オクラ	1	1.4	1.1	1.4	1.7
未成熟えんどう	2	3.2	1.0	0.4	4.8
未成熟いんげん	3	7.2	3.3	0.3	9.6
えだまめ	3	5.1	3.0	1.8	8.1
しいたけ	0.2	1.2	0.6	0.6	1.5
その他のきのこ類	0.2	2.0	0.9	2.1	2.3
その他の野菜	5	67.0	31.5	50.5	70.5
みかん	0.5	8.9	8.2	0.3	13.1
なつみかんの果実全体	2	2.6	1.4	9.6	4.2
レモン	2	1.0	0.2	0.4	1.2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む)	2	14.0	29.2	25.0	8.4
グレープフルーツ	2	8.4	4.6	17.8	7.0
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	11.8	5.4	5.0	19.0
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
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
マルメロ	1	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	2	1.0	0.6	3.8	0.8
もも	2	6.8	7.4	10.6	8.8
ネクタリン	1	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず (アプリコットを含む)	3	0.6	0.3	0.3	1.2
すもも (プルーンを含む)	3	3.3	2.1	1.8	3.3
うめ	3	4.2	0.9	1.8	5.4
おうとう (チェリーを含む)	5	2.0	3.5	0.5	1.5
いちご	3	16.2	23.4	15.6	17.7
ラズベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ブラックベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ブルーベリー	2	2.2	1.4	1.0	2.8
クランベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
ハuckleベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	2	0.2	0.2	0.4	0.2
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
かき	1	9.9	1.7	3.9	18.2
キウイ	0.2	0.4	0.3	0.5	0.6
マンゴー	1	0.3	0.3	0.1	0.3
パッションフルーツ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の果実	5	6.0	2.0	4.5	8.5
綿実	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
なたね	0.1	0.6	0.4	0.5	0.5
ぎんなん	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
ペカン	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0

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
くるみ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	30	198.0	30.0	111.0	282.0
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	1.0
その他のハーブ	5	4.5	1.5	0.5	7.0
陸棲哺乳類の肉類	0.2	11.8	8.8	13.8	8.4
陸棲哺乳類の乳類	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
家禽の肉類	0.01	1.1	0.8	1.1	0.8
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
はちみつ	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
計		1172.6	616.8	1101.4	1404.4
ADI比 (%)		30.0	52.6	26.5	35.3

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

アセタミプリド推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.3	0.3	0.4	0
大麦	大麦	3	3	2.6	3
	麦茶	3	3	2.4	2
とうもろこし	スイートコーン	0.2	0.2	2.3	2
大豆	大豆	0.3	0.3	0.3	0
小豆類	いんげん	2	2	3.2	3
らっかせい	らっかせい	0.2	0.2	0.3	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.3	0.3	2.8	3
さといも類(やつがしらを含む。)	さといも	0.2	0.2	1.1	1
かんしょ	かんしょ	0.2	0.2	2.5	3
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.05	0.05	0.4	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2	0.2	2.3	2
だいこん類(ラディッシュを含む。)	だいこんの葉	5	5	41.3	40
かぶ類の根	かぶの根	0.1	0.1	0.7	1
かぶ類の葉	かぶの葉	5	5	13.3	10
はくさい	はくさい	0.5	0.5	6.5	7
キャベツ	キャベツ	3	3	28.6	30
ケール	ケール	5	5	40.2	40
こまつな	こまつな	5	5	21.2	20
きょうな	きょうな	5	5	16.7	20
チンゲンサイ	チンゲンサイ	5	5	37.1	40
カリフラワー	カリフラワー	1	1	7.4	7
ブロッコリー	ブロッコリー	2	2	12.0	10
その他のあぶらな科野菜	たかな	5	5	39.2	40
	菜花	5	5	13.8	10
しゅんぎく	しゅんぎく	10	10	32.6	30
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	10	10	56.4	60
	非結球レタス類	10	10	40.3	40
	レタス	10	10	57.3	60
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	1.6	2
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	5	5	19.1	20
にんにく	にんにく	0.02	0.02	0.0	0
にら	にら	5	5	6.7	7
アスパラガス	アスパラガス	0.5	0.5	1.0	1
わけぎ	わけぎ	3	3	5.9	6
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	5	5	8.8	9
	らっきょう	5	5	5.3	5
にんじん	にんじん	0.2	0.2	0.9	1
	にんじんジュース	0.2	0.2	1.4	1
パセリ	パセリ(生)	3	3	0.5	1
	パセリ(乾燥)	3	3	2.7	3
セロリ	セロリ	3	3	16.5	20
みつば	みつば	5	5	4.0	4
その他のせり科野菜	せり	10	10	16.4	20
トマト	トマト	2	2	21.9	20
ピーマン	ピーマン	1	1	2.6	3
なす	なす	2	2	12.9	10
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	2	2	3.2	3
	ししとう	2	2	2.0	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	12.7	10
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.7	0.7	6.9	7
	ズッキーニ	0.7	0.7	5.1	5
しろうり	しろうり	2	2	16.6	20
すいか	すいか	0.3	0.3	9.9	10

アセタミプリド推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用 いた数值 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARFD (%)
メロン類果実	メロン	0.5	0.5	8.5	9
その他のうり科野菜	とうがん	2	2	34.0	30
	にがうり	2	2	16.1	20
ほうれんそう	ほうれんそう	3	3	14.5	10
オクラ	オクラ	1	1	1.5	2
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	2	2	3.3	3
	未成熟えんどう(豆)	2	2	3.4	3
未成熟いんげん	未成熟いんげん	3	3	5.8	6
えだまめ	えだまめ	3	3	7.6	8
しいたけ	しいたけ	0.2	0.2	0.2	0
その他のきのこ類	きくらげ	0.2	0.2	0.2	0
	しめじ	0.2	0.2	0.3	0
	なめこ	0.2	0.2	0.3	0
	エリンギ	0.2	0.2	0.3	0
	ひらたけ	0.2	0.2	0.2	0
	まいたけ	0.2	0.2	0.3	0
	えのきたけ	0.2	0.2	0.3	0
その他の野菜	ずいき	5	5	50.6	50
	もやし	5	5	11.5	10
	れんこん	5	5	31.1	30
	そら豆(生)	5	5	14.7	10
みかん	みかん	0.5	0.5	4.7	5
なつみかんの果実全体	なつみかん	2	2	24.9	20
レモン	レモン	2	2	4.2	4
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	2	2	18.8	20
	オレンジ果汁	2	2	19.9	20
グレープフルーツ	グレープフルーツ	2	2	34.4	30
その他のかんきつ類果実	きんかん	2	2	4.8	5
	ぼんかん	2	2	21.0	20
	ゆず	2	2	3.2	3
	すだち	2	2	3.1	3
りんご	りんご	2	2	28.6	30
	りんご果汁	2	2	21.2	20
日本なし	日本なし	2	2	30.3	30
西洋なし	西洋なし	2	2	28.1	30
びわ	びわ	2	2	14.4	10
もも	もも	2	2	27.1	30
すもも(ブルーンを含む。)	ブルーン	3	3	17.6	20
うめ	うめ	3	3	4.1	4
おうとう(チェリーを含む。)	おうとう	5	5	12.5	10
いちご	いちご	3	3	11.4	10
ブルーベリー	ブルーベリー	2	2	2.9	3
ぶどう	ぶどう	5	5	67.4	70
かき	かき	1	1	14.3	10
キウイ	キウイ	0.2	0.2	1.1	1
その他の果実	いちじく	5	5	38.3	40
ぎんなん	ぎんなん	0.1	0.1	0.1	0
くり	くり	0.1	0.1	0.2	0
アーモンド	アーモンド	0.1	0.1	0.1	0
くるみ	くるみ	0.1	0.1	0.1	0
茶	緑茶類	30	30	18.2	20

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

○ : 基準値を用いて試算した場合にARFDを超えた食品については、最高残留濃度 (HR) を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

アセタミプリド推定摂取量 (短期) : 幼小児 (1~6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた 数値 (ppm)	ESTI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 /day)	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.3	0.3	0.9	1
大麦	大麦	3	3	2.1	2
	麦茶	3	3	5.3	5
とうもろこし	スイートコーン	0.2	0.2	4.8	5
大豆	大豆	0.3	0.3	0.3	0
らっかせい	らっかせい	0.2	0.2	0.2	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.3	0.3	6.8	7
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.2	0.2	2.5	3
かんしょ	かんしょ	0.2	0.2	5.0	5
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.05	0.05	0.7	1
だいこん類 (ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.2	0.2	4.4	4
はくさい	はくさい	0.5	0.5	7.8	8
キャベツ	キャベツ	3	3	46.9	50
こまつな	こまつな	5	5	44.4	40
ブロッコリー	ブロッコリー	2	2	28.8	30
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	10	10	98.2	100
	非結球レタス類	10	○ 2.67	37.1	40
	レタス	10	10	88.3	90
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	3.5	4
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	5	5	32.4	30
にんにく	にんにく	0.02	0.02	0.0	0
にら	にら	5	5	10.5	10
にんじん	にんじん	0.2	0.2	2.1	2
パセリ	パセリ (生)	3	3	0.5	1
トマト	トマト	2	2	54.3	50
ピーマン	ピーマン	1	1	6.5	7
なす	なす	2	2	31.3	30
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	2	2	29.2	30
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.7	0.7	11.2	10
すいか	すいか	0.3	0.3	26.0	30
メロン類果実	メロン	0.5	0.5	14.7	10
ほうれんそう	ほうれんそう	3	3	33.7	30
オクラ	オクラ	1	1	4.3	4
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	2	2	2.5	3
	未成熟えんどう (豆)	2	2	3.6	4
未成熟いんげん	未成熟いんげん	3	3	12.1	10
えだまめ	えだまめ	3	3	8.4	8
しいたけ	しいたけ	0.2	0.2	0.4	0
その他のきのこ類	しめじ	0.2	0.2	0.4	0
	えのきたけ	0.2	0.2	0.4	0
その他の野菜	もやし	5	5	21.0	20
	れんこん	5	5	51.4	50
みかん	みかん	0.5	0.5	13.7	10
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	2	2	53.9	50
	オレンジ果汁	2	2	35.7	40
りんご	りんご	2	2	64.2	60
	りんご果汁	2	2	67.5	70
日本なし	日本なし	2	2	57.5	60
もも	もも	2	2	84.8	80
うめ	うめ	3	3	10.2	10
いちご	いちご	3	3	32.4	30
ぶどう	ぶどう	5	○ 2.88	88.2	90
かき	かき	1	1	20.9	20
茶	緑茶類	30	30	28.9	30

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARfD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

○: 基準値を用いて試算した場合にARfDを超えた食品については、最高残留濃度 (HR) を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 7年11月28日 初回農薬登録
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成20年 2月12日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 8月29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22年 8月15日 残留農薬基準告示
- 平成22年 2月25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：麦類、豆類（種実）等）
- 平成22年 8月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年 6月 9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 5月20日 農林水産省から厚生労働省へはちみつにおける基準値設定依頼
- 平成26年 6月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ、にんじん等）
- 平成26年 7月 1日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成26年12月16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 |
| 鱈渕 | 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

アセタミプリド

食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし その他の穀類 ^{注1)}	0.3 3 3 0.2 3	※今回基準値を設定するアセタミプリドとは、農産物にあつては、アセタミプリドとし、畜産物にあつては、アセタミプリド及び代謝物IM-2-1をアセタミプリドに換算したものの和とする。
大豆 ^{注2)} 小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類 ^{注3)}	0.3 2 2 2 0.2 2	
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いものをいう。) こんにやくいも	0.3 0.2 0.2 0.05 0.2	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。 注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。 注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
てんさい	0.2	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)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 その他のあぶらな科野菜 ^{注4)}	0.2 5 0.1 5 0.05 3 0.5 3 0.3 5 5 5 5 1 5	注4)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、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。
チョコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしやを含む。) その他のきく科野菜 ^{注5)}	3 3 10 10 3	
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜 ^{注6)}	0.2 5 0.02 5 0.5 3 5	注5)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。 注6)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
にんじん パセリ	0.2 3	

食品名	残留基準値	
		ppm
セロリ		3
みつば		5
その他のせり科野菜 ^{注7)}		10
トマト		2
ピーマン		1
なす		2
その他のなす科野菜 ^{注8)}		2
きゅうり(ガーキンを含む。)		2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.7
しろうり		2
すいか		0.3
メロン類果実		0.5
まくわうり		0.2
その他のうり科野菜 ^{注9)}		2
ほうれんそう		3
オクラ		1
未成熟えんどう		2
未成熟いんげん		3
えだまめ		3
しいたけ		0.2
その他のきのこ類 ^{注10)}		0.2
その他の野菜 ^{注11)}		5
みかん		0.5
なつみかんの果実全体		2
レモン		2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		2
グレープフルーツ		2
ライム		2
その他のかんきつ類果実 ^{注12)}		2
りんご		2
日本なし		2
西洋なし		2
マルメロ		1
びわ		2
もも		2
ネクタリン		1
あんず(アブリコットを含む。)		3
すもも(ブルーンを含む。)		3
うめ		3
おうとう(チェリーを含む。)		5
いちご		3
ラズベリー		2
ブラックベリー		2
ブルーベリー		2
クランベリー		2
ハックルベリー		2
その他のベリー類果実 ^{注13)}		2
ぶどう		5
かき		1
キウイ		0.2
マンゴー		1
パッションフルーツ		0.7

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

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

注9)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注10)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

注11)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注12)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注13)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

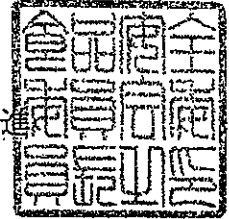
食品名	残留基準値	
		ppm
その他の果実 ^{注14)}	5	注14)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
綿実	0.7	
なたね	0.1	
ぎんなん	0.1	
くり	0.1	
ペカン	0.1	
アーモンド	0.1	
くるみ	0.1	注15)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
その他のナッツ類 ^{注15)}	0.1	
茶	30	
その他のスパイス ^{注16)}	5	
その他のハーブ ^{注17)}	5	注16)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
牛の筋肉	0.1	
豚の筋肉	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注18)} の筋肉	0.1	
牛の脂肪	0.1	
豚の脂肪	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	注17)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、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。
牛の肝臓	0.2	
豚の肝臓	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	
牛の腎臓	0.2	
豚の腎臓	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	注18)「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。
牛の食用部分 ^{注19)}	0.2	
豚の食用部分	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	注19)「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。
乳	0.1	
鶏の筋肉	0.01	
その他の家きん ^{注20)} の筋肉	0.01	注20)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の脂肪	0.01	
その他の家きんの脂肪	0.01	
鶏の肝臓	0.05	
その他の家きんの肝臓	0.05	
鶏の腎臓	0.05	
その他の家きんの腎臓	0.05	
鶏の食用部分	0.05	
その他の家きんの食用部分	0.05	
鶏の卵	0.01	
その他の家きんの卵	0.01	
はちみつ	0.2	



府食第950号
平成26年12月16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7月1日付け厚生労働省発食安0701第4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アセタミ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1のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

アセタミプリドの一日摂取許容量を0.071 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.1 mg/kg体重と設定する。

農薬評価書

アセタミプリド (第3版)

2014年12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.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット.....	12
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	16
(4) マウス（腹腔内投与）＜参考資料＞.....	17
(5) ネオニコチノイド化合物のニコチン性アセチルコリン受容体への親和性＜参考資料＞.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) なす.....	18
(2) りんご.....	19
(3) キャベツ①.....	20
(4) キャベツ②.....	21
(5) にんじん.....	21
(6) わた.....	22
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	23
(2) 土壌吸着試験.....	23
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験.....	23
(2) 水中光分解試験①.....	24
(3) 水中光分解試験②.....	24

5. 土壤残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	25
(1) 作物残留試験.....	25
(2) 作物残留実態試験.....	25
(3) 畜産物残留試験.....	25
(4) 推定摂取量.....	26
7. 一般薬理試験.....	26
8. 急性毒性試験.....	28
(1) 急性毒性試験.....	28
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	31
(3) 急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ).....	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	32
10. 亜急性毒性試験.....	32
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	32
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	32
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	33
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	34
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット:代謝物 IM-0).....	34
(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット:代謝物 IM-1-4).....	34
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	35
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	35
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	35
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	35
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	36
12. 生殖発生毒性試験.....	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①.....	37
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②.....	38
(3) 発生毒性試験(ラット).....	39
(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	39
(5) 発達神経毒性試験(ラット).....	40
13. 遺伝毒性試験.....	40
14. その他の試験.....	43
(1) ラット肝薬物代謝酵素への影響.....	43
(2) ラットを用いた肝・複製 DNA 合成試験.....	43
(3) 解毒試験.....	43
III. 食品健康影響評価.....	45

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物及び原体混在物略称	52
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	53
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	54
▪ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績	92
▪ 別紙 5 : 推定摂取量	93
▪ 参照	96

<審議の経緯>

－第1版関係－

- | | | | |
|-------|-----|-----|---|
| 1995年 | 11月 | 28日 | 初回農薬登録 |
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示(参照1) |
| 2008年 | 2月 | 12日 | 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0212003号)、関係書類の接受(参照2~6) |
| 2008年 | 2月 | 14日 | 第226回食品安全委員会(要請事項説明) |
| 2008年 | 5月 | 13日 | 第21回農薬専門調査会総合評価第一部会 |
| 2008年 | 6月 | 3日 | 第39回農薬専門調査会幹事会 |
| 2008年 | 6月 | 19日 | 第243回食品安全委員会(報告) |
| 2008年 | 6月 | 19日 | から7月18日まで 国民からの意見・情報の募集 |
| 2008年 | 8月 | 6日 | 第24回農薬専門調査会総合評価第一部会 |
| 2008年 | 8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 |
| 2008年 | 8月 | 28日 | 第252回食品安全委員会(報告) |
| 2008年 | 8月 | 29日 | 厚生労働大臣へ通知(参照8) |
| 2010年 | 8月 | 15日 | 残留農薬基準告示(参照9) |

－第2版関係－

- | | | | |
|-------|----|-----|--|
| 2010年 | 2月 | 25日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:麦類、豆類(種実)等) |
| 2010年 | 8月 | 11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0811第1号) |
| 2010年 | 8月 | 12日 | 関係書類の接受(参照10~13) |
| 2010年 | 8月 | 19日 | 第344回食品安全委員会(要請事項説明) |
| 2011年 | 4月 | 15日 | 第71回農薬専門調査会幹事会 |
| 2011年 | 6月 | 7日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告 |
| 2011年 | 6月 | 9日 | 第385回食品安全委員会(報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知) |

－第3版関係－

- | | | | |
|-------|----|-----|--|
| 2014年 | 5月 | 20日 | 農林水産省から厚生労働省へはちみつにおける残留基準値設定依頼 |
| 2014年 | 6月 | 4日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:かんしょ、にんじん等) |
| 2014年 | 7月 | 1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0701第4号) |
| 2014年 | 7月 | 2日 | 関係書類の接受(参照14~19) |

2014年 7月 8日 第521回食品安全委員会（要請事項説明）
 2014年 8月 20日 第111回農薬専門調査会幹事会
 2014年 9月 9日 第529回食品安全委員会（報告）
 2014年 9月 10日 から10月9日まで 国民からの意見・情報の募集
 2014年 12月 3日 第117回農薬専門調査会幹事会
 2014年 12月 9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 12月 16日 第542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>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2012年7月1日から)
 熊谷 進（委員長）
 佐藤 洋（委員長代理）
 山添 康（委員長代理）
 三森国敏（委員長代理）
 石井克枝
 上安平冽子
 村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友惠
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清

臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫

石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

*: 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)
西川秋佳* (座長代理)
三枝順三 (座長代理**)
赤池昭紀

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子
玉井郁巳

根本信雄
森田 健
與語靖洋

*: 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)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

上路雅子

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

浅野 哲

篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

小澤正吾

三枝順三

代田眞理子

永田 清

長野嘉介

清家伸康

林 真

平塚 明

福井義浩

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

根岸友恵

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

林 真

本間正充

松本清司

與語靖洋

吉田 緑

藤本成明

堀本政夫

山崎浩史

若栗 忍

細川正清

本間正充

山本雅子

吉田 充

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

要 約

ネオニコチノイド系殺虫剤である「アセタミプリド」(CAS No. 135410-20-7)について、農薬抄録、米国資料、JMPR 資料、EU 資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(かんしょ、にんじん等)等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(なす、りんご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アセタミプリド投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において特段問題となるような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アセタミプリド(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をアセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の6.5 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は17.9 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は7.1 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は17.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である7.1 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当であると考えられた。したがって、食品安全委員会は、これを根拠として安全係数100で除した0.071 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、アセタミプリド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の10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺虫剤

2. 有効成分の一般名

和名：アセタミプリド

英名：acetamiprid (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(E)-N-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-N²-シアノ-N¹-メチルアセトアミジン

英名：(E)-N-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-N²-cyano-N¹-methylacetamidine

CAS (No. 135410-20-7)

和名：(E)-N¹-[(6-クロロ-3-ピリジニル)メチル]-N²-シアノ-N¹-メチルエタンイミダミド

英名：(E)-N¹-[(6-chloro-3-pyridinyl)methyl]-N²-cyano-N¹-methylethanimidamide

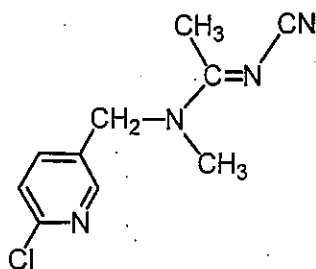
4. 分子式

C₁₀H₁₁ClN₄

5. 分子量

222.68

6. 構造式



7. 開発の経緯

アセタミプリドは、日本曹達株式会社によって開発されたネオニコチノイド系殺虫剤であり、昆虫神経のシナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し、

神経の興奮とシナプス伝達の遮断を引き起こすことで殺虫活性を示す。2010年時点で、アメリカ、EU等100か国以上で登録が取得されている。

日本においては1995年11月に初回農薬登録された。今回、はちみつへの基準値設定の要請及び農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんしょ、にんじん等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007、2010 及び 2014 年）、米国資料（2002 及び 2007 年）、JMPR 資料（2011 年）、EU 資料（2013 年）等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～5、7、10～12、14～18）

各種運命試験 [II.1～4] は、アセタミプリドのピリジン環の 2 位及び 6 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]アセタミプリド」という。）及びシアノ基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cya- ^{14}C]アセタミプリド」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアセタミプリドに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移（単回投与）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [pyr- ^{14}C]アセタミプリドを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）若しくは 50 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「高用量」という。）で単回経口投与又は [cya- ^{14}C]アセタミプリドを低用量で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

低用量群では、 T_{\max} は標識位置、性別にかかわらず投与 0.5～2 時間後であった。高用量群では T_{\max} は投与 3～7 時間後であった。（参照 2、4）

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量	[pyr- ^{14}C]アセタミプリド				[cya- ^{14}C]アセタミプリド	
	1 mg/kg 体重		50 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.5~2.0	0.5~1.0	3.0~5.0	3.0~7.0	1.0	1.0~2.0
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.91	1.01	40.5	31.5	0.97	0.98
$T_{1/2}$ (hr)	7.11	5.84	8.07	15.0	5.53	5.13
AUC_{48} (hr · $\mu\text{g/g}$)	7.06	8.61	621	595	10.9	10.2

b. 血中濃度推移（反復投与）

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に [pyr- ^{14}C]アセタミプリドを低用量で反復経口投与（1 日 1 回、15 日間連続投与）又は低用量で非標識体を反復経口投与（1 日 1 回、14 日間）後、15 日目に [pyr- ^{14}C]アセタミプリドを低用量で単回投与して血中濃度推移について検討された。

標識体を反復経口投与した場合、投与開始 1～15 日（試験終了時）の血中放射

能濃度は、雌雄とも 0.47~0.75 µg/mL で推移し、ほぼ一定であった。

非標識体と標識体を反復経口投与した場合の薬物動態学的パラメータは表 2 に示されており、単回経口投与時と大きな差はなかった。(参照 2、4)

表 2 反復経口投与試験における薬物動態学的パラメータ

投与条件	非標識体 14 日間反復投与 +[pyr- ¹⁴ C]アセタミプリド単回投与	
投与量	1 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌
T _{max} (hr)	1.93~3.62	1.98~4.26
C _{max} (µg/mL)	0.80	0.86
T _{1/2} (hr)	4.42	5.56
AUC ₄₈ (hr · µg/mL)	8.48	10.4

c. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④c.]で得られた尿中(ケージ洗浄液を含む。)及び胆汁中排泄率並びに消化管を除く体内残存率の合計から、経口投与における吸収率は投与後 48 時間で 84.7~87.0%と算出された。

② 分布

a. 体内分布(単回投与)

SD ラット(一群雌雄各 9 匹)に[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群も、ほとんどの組織で投与 1 時間後の放射能濃度が最も高く、その後速やかに減衰し、投与 96 時間後には低用量群及び高用量群とも、カーカス¹に放射能が 0.40~0.71%TAR 存在したが、他の組織における放射能は 0.02%TAR 以下であった。

低用量投与群及び高用量投与群とも、肝臓、腎臓、甲状腺及び副腎で放射能濃度が高く、低用量投与群では、投与 1 時間後で 1.34~2.41 µg/g (0.01~6.2%TAR) 存在したが、投与 96 時間後にはいずれも 0.004 µg/g 以下 (0.01%TAR 以下) となった。高用量投与群では、これらの臓器における放射能濃度は投与 5 時間後で 51.9~68.1 µg/g (0.01~4.60%TAR) であったが、投与 96 時間後には 0.05~0.21 µg/g (0.02%TAR 以下) となった。

脳における放射能濃度は、いずれの時点でも血中濃度より低く、低用量投与群では、投与 1 時間後で 0.677~0.712 µg/g (0.63~0.86%TAR) であったが、投与 96 時間後には 0.001 µg/g (0.01%TAR 以下) となった。高用量投与群では、投与 5 時間後で 27.8~28.9 µg/g (0.53~0.70%TAR) であったが、投与 96 時間後には 0.03~0.06 µg/g (0.01%TAR 以下) となった。(参照 2、4)

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。)

b. 体内分布 (反復投与)

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを低用量で反復経口投与 (1 日 1 回、15 日間連続投与) 又は低用量で非標識体を反復経口投与 (1 日 1 回、14 日間) 後、15 日目に [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを単回投与して、体内分布試験が実施された。

標識体を 15 日間連続経口投与した場合、全ての臓器で最終投与 1 時間後の放射能濃度が最も高かったが、その後速やかに減少し、最終投与 96 時間後には全ての組織で 0.02% TAR となった。放射能濃度が高かったのは消化管 (小腸及び大腸)、肝臓及び腎臓で、最終投与 1 時間後に消化管に 3.79~4.48 µg/g (3.3~4.1% TAR)、肝臓に 1.62~1.86 µg/g (0.66~0.67% TAR)、腎臓に 1.43~1.48 µg/g (0.11~0.12% TAR) 存在したが、最終投与 96 時間後にはいずれも 0.03 µg/g 以下 (0.01% TAR 以下) となった。

脳における放射能濃度は、いずれの時点でも血中濃度より低く、最終投与 1 時間後に 0.59~0.75 µg/g (0.03~0.05% TAR) 存在したが、最終投与 96 時間後には 0.002 µg/g (0.0001% TAR) となった。

非標識体と標識体を反復経口投与した場合、最終投与 96 時間後の組織内放射能濃度はいずれの組織も 0.01 µg/g 以下 (脳は 0.001 µg/g 以下) であった。アセタミプリドは反復投与によって組織に蓄積しないと考えられた。(参照 2、4)

③ 代謝

単回投与による排泄試験 [1. (1) ④a.] 及び非標識体と標識体の反復投与による排泄試験 [1. (1) ④b.] における尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

単回投与群では、いずれの群でも未変化のアセタミプリドが投与後 24 時間の尿中に 3.4~7.2% TAR、糞中に 0.6~0.9% TAR 存在した。

両標識体の単回投与群で共通してみられた主要代謝物は IM-2-1 であり、低用量群では尿中に 12.7~18.8% TAR、糞中に 0.7~0.9% TAR、高用量群 ([pyr-¹⁴C] アセタミプリドのみ) では尿中に 20.1~23.8% TAR、糞中に 0.6~1.3% TAR 存在した。

[pyr-¹⁴C] アセタミプリド単回投与群では、ほかに主要代謝物として IC-0 が、尿中に 24.4~27.8% TAR、糞中に 0.2~1.0% TAR 存在した。また代謝物 IM-0、IM-1-3、IM-1-4、IM-2-3、IM-2-4、IC-0-Gly 及び MeS-IC-0 が少量ずつ存在した。[cya-¹⁴C] アセタミプリド単回投与群では、IM-2-1 以外に存在した代謝物は IS-2-1 (尿中に 29.3~34.4% TAR、糞中に 0.9~1.2% TAR) 及び IS-1-1 (尿中に 12.9~16.0% TAR、糞中に 0.3~0.4% TAR) のみであった。

反復投与群の最終投与後 24 時間の尿中及び糞中に、未変化のアセタミプリドはそれぞれ 3.1~3.4% TAR 及び 1.2~1.8% TAR 存在した。

主要代謝物は IM-2-1 (尿中に 9.9~10.8% TAR、糞中に 1.3~2.0% TAR)、IC-0

(尿中に 3.3~8.0%TAR、糞中に 0.8~0.9%TAR)、IC-0-Gly (尿中に 6.9~9.3%TAR、糞中に存在せず)であり、そのほかに MeS-IC-0、IM-0、IM-1-4、IM-2-4、IM-1-3 及び IM-2-3 が存在したが、全て 2%TAR 以下であった。

ラットにおけるアセタミプリドの主要代謝経路は、*N*-脱メチル化による IM-2-1 の生成、IM-2-1 からシアノアセタミド側鎖の脱離によるニコチン酸誘導体 IC-0 の生成、またアセタミプリド及び IM-2-1 から脱離したシアノアセタミド側鎖からの IS-1-1 及び IS-2-1 の生成であると考えられた。

また、SD ラット (一群雄 5 匹) に非標識体を 0.6 又は 6 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿中のチオシアン濃度を測定したところ、いずれの投与量でも、投与後 18 時間の尿中のチオシアン濃度は、検出限界 (0.1 mmol/L) 未満であった。(参照 2、4)

④ 排泄

a. 排泄 (単回投与)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを低用量若しくは高用量で単回経口投与、[cya-¹⁴C]アセタミプリドを低用量で単回経口投与又は [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを低用量で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

標識位置、性別、投与量及び投与経路にかかわらず排泄は速やかで、投与後 48 時間で 88.4~97.3%TAR が、投与後 96 時間で 91%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。

投与後 48 時間の尿中排泄率は 71.6~88.8%TAR、糞中排泄率は 5.0~16.8%TAR であり、主に尿中に排泄された。(参照 2、4)

b. 排泄 (反復投与)

SD ラット (一群雌雄各 3~5 匹) に [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを低用量で反復経口投与 (1 日 1 回、15 日間連続投与) 又は低用量で非標識体を反復経口投与 (1 日 1 回、14 日間) 後、15 日目に [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを単回投与して、排泄試験が実施された。

標識体を 15 日間連続投与した場合、最終投与後 1~96 時間で、雄では尿中排泄率が 53.4~61.4%TAR、糞中排泄率が 29.8~32.0%TAR、雌では尿中排泄率が 56.0~59.3%TAR、糞中排泄率が 21.9~27.5%TAR とほぼ一定であり、反復投与による排泄率の変化はないものと考えられた。

非標識体と標識体を反復経口投与した場合、最終投与後 96 時間で雄では尿中に 64.8%TAR、糞中に 35.3%TAR が排泄され、雌では尿中に 62.1%TAR、糞中に 28.7%TAR が排泄された。(参照 2、4)

c. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr-¹⁴C]アセタミ

プリドを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中には、雄で 19.9% TAR、雌で 18.6% TAR が排泄された。尿中（ケージ洗浄液を含む）には、雄で 60.2% TAR、雌で 64.4% TAR が、糞中には雄で 6.7% TAR、雌で 5.8% TAR が排泄された。（参照 2、4）

(2) ヤギ

ザーネン種泌乳期ヤギ（各用量 1 頭）に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 2 mg/頭/日（以下[1. (2)]において「低用量」という。）又は 20 mg/頭/日（以下[1. (2)]において「高用量」という。）で 7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

初回投与後 168 時間で尿中、糞中及び乳汁中に排泄された放射能は、低用量投与群ではそれぞれ 88.6% TAR、9.7% TAR 及び 0.2% TAR、高用量投与群ではそれぞれ 72.2% TAR、19.8% TAR 及び 0.6% TAR であった。乳汁中の放射能は、低用量及び高用量投与群とも、試験期間中増加する傾向は見られず、乳汁中に蓄積する可能性は低いと考えられた。

最終投与 22 時間後の各組織中の放射能は、低用量投与群では肝臓 (0.01 µg/g) が最高値であったが、それ以外の組織では 0.01 µg/g 未満であり、高用量投与群では肝臓 (0.49 µg/g) 及び腎臓 (0.36 µg/g) で比較的高かったが、それ以外の組織では 0.08 µg/g 未満であった。

肝臓、腎臓、筋肉、尿中に未変化のアセタミプリドは検出されず、乳汁中及び糞中に少量 (3.2~4.1% TRR) 存在した。主要代謝物は IM-2-1 であり、ほとんどの組織及び排泄物中で 60% TRR 以上を占めたが、筋肉では代謝物 IM-2-2 が 49.8% TRR を占め、代謝物 IM-2-1 は 9.6% TRR であった。（参照 2、3）

(3) ニワトリ

白色レグホン種ニワトリ（一群雌 5 羽）に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 0.15 mg/羽/日（以下[1. (3)]において「低用量」という。）又は 1.5 mg/羽/日（以下[1. (3)]において「高用量」という。）で 14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

試験終了時（初回投与 14 日後）までに、排泄物（ケージ洗液を含む）中に排泄された放射能は、低用量投与群及び高用量投与群でそれぞれ 97.1% TAR 及び 93.1% TAR であった。卵中に排泄された放射能は、低用量投与群及び高用量投与群でそれぞれ 1.3% TAR 及び 1.4% TAR であった。卵黄及び卵白中の放射能は、低用量及び高用量投与群とも、投与開始 4~8 日後に安定し、その後試験終了時まで増加する傾向はみられず、卵黄及び卵白中にアセタミプリドが蓄積する可能性は低いと考えられた。

試験終了時の各組織中の放射能は、低用量投与群では卵管内の発育中の卵黄 (0.08 µg/g)、発育中の卵白 (0.03 µg/g) 及び肝臓 (0.03 µg/g) で比較的高く、

高用量投与群では発育中の卵黄 (0.98 $\mu\text{g/g}$)、肝臓 (0.57 $\mu\text{g/g}$) 及び発育中の卵白 (0.32 $\mu\text{g/g}$) で比較的高かった。

各組織及び排泄物中に未変化のアセタミプリドは検出されなかった。主要代謝物は IM-2-1 であり、各組織及び排泄物中で 41.7~83.4%TRR を占めた。(参照 2、3)

(4) マウス (腹腔内投与) <参考資料²>

Swiss-Webster マウス (一群雄 3~4 匹) に、アセタミプリド、イミダクロプリド若しくはチアクロプリドを 10 mg/kg 体重又はニテンピラム³を 20 mg/kg 体重で単回腹腔内投与 (溶媒: DMSO) して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間で尿中に排泄された化合物は、アセタミプリド、イミダクロプリド、チアクロプリド及びニテンピラムでそれぞれ 1.6、22、1.3 及び 46% TAR であり、糞中への排泄は、いずれの化合物も 0.02% TAR 以下であった。

脳、肝臓及び血漿中の化合物の濃度は、アセタミプリドを除く各化合物では投与直後に最大値を示し、その後投与 240 分後まで経時的に減少した。一方、アセタミプリド投与群では、脳では投与 15 分後の 1.3 $\mu\text{g/g}$ から 3.3 $\mu\text{g/g}$ (投与 240 分後)、肝臓中では投与 15 分後の 5.7 $\mu\text{g/g}$ から 12 $\mu\text{g/g}$ (投与 120 分後)、血漿中では投与 15 分後の 2.2 $\mu\text{g/g}$ から 6 $\mu\text{g/g}$ (投与 240 分後) へと、それぞれ増加した。(参照 5)

(5) ネオニコチノイド化合物のニコチン性アセチルコリン受容体への親和性<参考資料⁴>

アセタミプリドを含むネオニコチノイド化合物について、ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に対する親和性が検討された。結果は表 3 に示されており、アセタミプリドの昆虫と脊椎動物の IC_{50} (活性の 50%抑制濃度) 比は 84 倍であり、他のネオニコチノイド化合物と比較して脊椎動物の nAChR に対する親和性が高かった。(参照 7)

² 本試験は文献データであり、評価に必要な詳細が不明であるため参考資料とした。

³ イミダクロプリド、チアクロプリド及びニテンピラム: いずれもアセタミプリド類似化合物 (クロロピリジニル系ネオニコチノイド殺虫剤) である。

⁴ 本試験は文献データであり、評価に必要な詳細が不明であるため参考資料とした。

表3 ネオニコチノイド化合物等の nAChR への特異性

化合物		IC ₅₀ , nM		活性抑制の濃度比
		昆虫	脊椎動物 α4β2	
ネオニコチノイド	アセタミプリド	8.3	700	84
	クロチアニジン	2.2	3,500	1,591
	ジノテフラン	900	>100,000	>111
	イミダクロプリド	4.6	2,600	565
	ニテンピラム	14	49,000	3,500
	ニチアジン	4,800	26,000	5.4
	チアクロプリド	2.7	860	319
	チアメトキサム	5,000	>100,000	>20
ニコチノイド	ニコチン	4,000	7.0	0.002

2. 植物体内運命試験

(1) なす

果実のついたなす（品種：黒陽）の中位葉3枚に、水溶剤に調製した[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを47.5 μg ai/葉の用量で点滴処理（葉面処理）又は47.5 μg ai/果実の用量で果実に点滴処理（果実処理）し、処理7及び14日後に葉及び果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

なす試料中放射能分布は表4に示されている。

非処理部位への放射能の移行はごく僅かであった。

表4 なす試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	葉面処理区				果実処理区			
	処理葉 ^a		非処理葉	非処理果実	処理果実 ^a		非処理葉	非処理果実
	表面	内部			表面	内部		
処理7日後	17.7 (79.0)	4.53 (20.2)	0.01	0.00	0.34 (84.2)	0.09 (21.6)	0.01	
処理14日後	14.9 (74.4)	5.02 (25.1)	0.01	0.00	0.82 (69.9)	0.35 (30.1)	0.00	0.00

注) ()内は%TRR

^a: 処理部位の『表面』は表面洗浄液中の値、『内部』は抽出物+残渣中の値

/: 試料なし

葉面処理区の処理葉中（表面及び内部）には、未変化のアセタミプリドが85.2～89.2%TRR（20.0～17.0 mg/kg）存在した。代謝物としては、IM-0-Glcが処理7日後の2.4%TRR（0.54 mg/kg）から処理14日後の4.6%TRR（0.92 mg/kg）に増加したほか、IM-2-1及びIM-0がそれぞれ1.0～1.8及び0.4～0.6%TRR存在した。さらに、複数の未知代謝物が検出されたが、いずれも0.5%TRR以下であった。

果実処理区の処理果実中（表面及び内部）では、未変化のアセタミプリドが 93.9～95.4%TRR (0.38～1.10 mg/kg) 存在した。代謝物は IM-2-1 が処理 7 日後に 0.4%TRR 検出されたが、処理 14 日後には検出されなかった。（参照 2）

(2) りんご

りんご樹に水溶剤に調製した [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを葉面処理又は果実処理して植物体内運命試験が実施された。

葉面処理区では、りんご（品種：つがる）の一枝あたり 4 枚の葉に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 2.08 µg ai/cm² の用量で点滴処理し、処理 0、7、14、28、62 及び 90 日後に処理葉及び非処理葉を採取した。果実処理区では、りんご（品種：ふじ）の果実に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 73.3 µg ai/果実の処理量で点滴処理し、処理 0、14、28 及び 62 日後に処理果実を採取した。

りんご試料中放射能分布は表 5 に示されている。

処理葉では処理 90 日後に 55.6%TRR が内部に、処理果実では処理 62 日後に 78.1%TRR が果肉に移行した。

表 5 りんご試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	葉面処理区				果実処理区			
	処理葉 ^a		上位非 処理葉	下位非 処理葉	処理果実 ^a			
	表面	内部			表面	果皮	果肉	芯
処理 0 日後	35.8 (99.9)	0.04 (0.1)	—	—	0.48 (99.9)	0.00 (0.1)	—	—
処理 62 日後	9.5 (37.2)	15.1 (58.5)	0.02	0.01	0.02 (5.6)	0.04 (15.5)	0.24 (78.1)	0.01 (2.2)
処理 90 日後	10.1 (42.9)	12.9 (55.6)	0.04	0.03	/	/	/	/

注) ()内は%TRR

^a: 処理部位の『表面』は表面洗浄液中の値、それ以外は抽出物+残渣中の値

—: 分析せず、/: データなし

アセタミプリドは、いずれも処理直後から徐々に減少し、処理葉では処理直後に 34.9 mg/kg (97.4%TRR)、処理 90 日後に 11.5 mg/kg (49.0%TRR)、果実では処理直後に 0.47 mg/kg (97.1%TRR)、処理 62 日後に 0.24 mg/kg (80.8%TRR) であった。

代謝物としては、IM-2-1 が、処理葉では処理 90 日後に最大 15.6%TRR、処理果実では処理 62 日後に最大 3.6%TRR 存在した。次いで代謝物 IM-0-Glc が処理葉で処理 90 日後に最大 8.3%TRR、処理果実で処理 62 日後に最大 1.8%TRR 存在した。そのほかに、代謝物 IM-1-3、IM-1-4、IM-2-3 及び IC-0 が存在したが、3%TRR を超える代謝物は存在しなかった。（参照 2）

(3) キャベツ①

キャベツ (品種: 金春) に [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを茎葉処理又は土壌処理して植物体内運命試験が実施された。

茎葉処理では、15 葉期のキャベツに水溶剤に調製した [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを 300 g ai/ha の用量で散布し、散布 0、7、14、21、28 及び 63 日後に茎葉部及び根部を採取した。土壌処理では、6~7 葉期のキャベツ苗の定植時に粒剤に調製した [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを 0.04 g ai/株の用量で植穴処理し、処理 7、14 及び 28 日後に茎葉部及び根部を採取した。

キャベツ試料中放射能分布は表 6 に示されている。

茎葉処理区では、処理茎葉表面から内部への放射能の移行が認められたが、結球部及び根部への移行は僅かであった。土壌処理区では、根部から植物体への放射能の吸収が認められた。

表 6 キャベツ試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	茎葉処理区			土壌処理区		
	処理茎葉部 ^a			根部	茎葉部	根部
	非結球部		結球部			
	表面	内部				
処理 7 日後	1.83 (36.5)	3.01 (60.3)		0.09	100	41.6
処理 28 日後	0.74 (30.8)	1.54 (64.3)		0.06	20.7	9.2
処理 63 日後	0.33 (12.1)	2.30 (83.5)	0.05	0.02		

注) ()内は%TRR

a: 処理部位の『表面』は表面洗浄液中の値、それ以外は抽出物+残渣中の値

/: データなし

茎葉部 (結球部を除く。) ではアセタミプリドが処理直後 6.69 mg/kg (84.6%TRR) から経時的に減少し、処理 63 日後で 1.84 mg/kg (66.7%TRR) 存在した。代謝物は IM-2-1 が処理 63 日後に最大の 0.20 mg/kg (7.2%TRR) であった。そのほか代謝物 IM-0-Glc、IC-0、IM-1-3 及び IM-2-3 が存在したが、3%TRR を超える代謝物は存在しなかった。結球部では未変化のアセタミプリドは検出されず、処理 63 日後に代謝物 IC-0 (0.03 mg/kg、45.6%TRR) のみが同定された。

土壌処理区でも、アセタミプリドが処理直後 93.1 mg/kg (90.2%TRR) から経時的に減少し、処理 28 日後に茎葉部で 17.2 mg/kg (60.5%TRR)、根部で 4.72 mg/kg (50.3%TRR) 存在した。代謝物は根部及び茎葉部で共通して代謝物 IM-1-4 が処理 28 日後に最大 7.6%TRR 存在した。その他の代謝物として茎葉部では IM-2-1、IC-0 及び IM-0-Glc (最大で 2.0%TRR) が存在したが、根部ではこれらの代謝物は同定されなかった。(参照 2)

(4) キャベツ②

15 葉期のキャベツ (品種: 金春) に、水溶剤に調製した [cya-¹⁴C] アセタミプリドを 300 g ai/ha の用量で茎葉散布し、散布 0、7、14、28 及び 63 日に茎葉部及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料中放射能分布は表 7 に示されている。

処理茎葉表面から内部への放射能の移行が認められたが、結球部及び根部への移行量はごく僅かであった。

表 7 キャベツ試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	処理茎葉部 ^a			根部
	非結球部		結球部	
	表面	内部		
処理 7 日後	2.38 (49.2)	2.60 (53.9)		0.02
処理 63 日後	0.49 (15.8)	2.71 (86.9)	0.01	0.01

注) ()内は%TRR

^a: 処理部位の『表面』は表面洗浄液中の値、それ以外は抽出物+残渣中の値

/: データなし

茎葉部(結球部を除く。)でアセタミプリドが、処理直後 5.07 mg/kg (100%TRR) から経時的に減少し、処理 63 日後に 2.03 mg/kg (65.2%TRR) 存在した。代謝物 IS-1-1、IS-2-1 及び IM-2-1 が処理 63 日後にそれぞれ 0.48 mg/kg (15.6%TRR)、0.33 mg/kg (10.5%TRR) 及び 0.13 mg/kg (4.1%TRR) 存在した。(参照 2)

(5) にんじん

にんじん (品種: Chantenay Red Cored 2) に [pyr-¹⁴C] アセタミプリドを 100 g ai/ha の用量で 2 回散布 (播種 2 及び 3 か月後) し、2 回目散布前及び 2 回目散布 14 日後に地上部及び根部を採取して植物体内運命試験が実施された。

にんじん試料中放射能分布は表 8 に示されている。

放射能は地上部に多く存在した。

表 8 にんじん試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	根部		地上部
	皮	果肉	
2 回目処理前	0.037	0.017	0.087
2 回目処理 14 日後	0.135	0.055	0.446

2 回目処理前 (未成熟期) には、未変化のアセタミプリドは根部及び地上部でそれぞれ 0.62%TRR 及び 0.17%TRR (いずれも 0.0001mg/kg) 存在した。地上

部及び根部の代謝物は IC-0、IM-1-4、IM-0-Glc、IM-0、IM-2-3、IM-1-2 及び IM-2-1 であった。地上部では IM-1-4 が最も多く (42.8%TRR)、根部の皮では IM-0-Glc、IM-0 及び IM-2-3 (それぞれ 6.2~7.6%TRR) が、根部の果肉では IM-0 及び IC-0 (それぞれ 13.8 及び 11.3%TRR) が最も多かった。

2 回目処理 14 日後には、いずれの試料でも未変化のアセタミプリドが 26.9 (地上部 0.120 mg/kg) ~34.1%TRR (果肉 0.017 mg/kg) 存在した。代謝物は未成熟期とほぼ同じであったが、主要な代謝物は、地上部で IM-0-Glc 及び IM-1-4 (32.9 及び 14.7%TRR)、根部の皮で IC-0 (16.6%TRR)、根部の果肉で IC-0 (31.1%TRR) であった。

以上より、にんじんにおける代謝経路は、成長の時期によって異なることが示唆された。また、収穫期に根部にアセタミプリドが存在したことから、アセタミプリドが地上部から根部に移行したと考えられた。(参照 2)

(6) わた

わた (品種 : Delta Pine-20) に [pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 506 g ai/ha (通常処理区) 又は 5,060 g ai/ha (10 倍処理区) の用量で、植え付け 84 日後から 1 週間間隔で 4 回散布し、最終散布 14 及び 28 日後に種子、種子を除いた殻、綿花及び葉を採取して植物体内運命試験が実施された。

わた試料中放射能分布は表 9 に示されている。

表 9 わた試料中放射能分布 (mg/kg)

試料採取時期	通常処理区				10 倍処理区			
	種子	殻	綿花	葉	種子	殻	綿花	葉
最終散布 14 日後	1.50	2.81	1.39	12.94				
最終散布 28 日後	1.11	1.56	2.74	6.72	14.4	19.0	6.1	74.8

/: 試料採取せず

通常処理区の種子及び種子を除いた殻において、代謝物の同定及び定量が行われた。

種子において、アセタミプリドは 3.1~4.9%TRR (0.05~0.06 mg/kg) であった。代謝物で最も多かったのは IC-0 であり、最終散布 14 及び 28 日後の種子でそれぞれ 45.7%TRR 及び 24.2%TRR 存在した。また代謝物 IM-2-1 が 6.0~8.2%TRR 存在したほか、IM-0、IM-0-Glc 及び IM-1-3 が存在した。数種の未同定代謝物は、いずれも 2.5%TRR (0.04mg/kg) 未満であった。

種子を除いた殻においては、未変化のアセタミプリドが最も多い成分で、45.2~50.4%TRR (0.71~1.42 mg/kg) 存在した。代謝物は IM-2-1 が 8.4~9.4%TRR、IM-0-Glc が 5.0%TRR、IC-0 が 3.9~5.2%TRR 存在したほか、IM-1-4 及び IM-1-3 が検出された。数種の未同定代謝物は、いずれも 1%TRR (0.03 mg/kg) 未満であった。

アセタミプリドの植物における主要代謝経路は、1) アセタミプリドの *N*-脱メチル化による IM-2-1 の生成、2) アセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の側鎖の開裂による IS-1-1、IS-2-1 及び IM-0 の生成並びに IC-0 の生成、3) IM-0 のグルコース抱合による IM-0-Glc の生成と考えられた。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

沖積土・軽埴土(高知)又は火山灰土・砂質埴壤土(茨城)に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 0.6 mg/kg 乾土の濃度で添加し、25°C で 180 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中のアセタミプリドは処理直後に軽埴土及び砂質埴壤土でそれぞれ 85.7 及び 82.2% TAR であったが、試験開始 3 日後にはそれぞれ 3.9 及び 18.2% TAR となり、試験開始 120 日後には、両土壌から検出されなかった。土壌抽出物中の分解物として、IM-1-4 が試験開始後から増加し、軽埴土では試験開始 1 日後に最大値 45.3% TAR、砂質埴壤土では試験開始 30 日後に最大値 37.6% TAR に達したが、その後減少し、試験終了時には検出されなかった。¹⁴CO₂ 発生量は経時的に増加し、試験終了時には軽埴土で 59.4% TAR、砂質埴壤土で 47.4% TAR 発生した。その他の分解物として、IM-1-2 が試験開始 1 日後に最大で 10.2% TAR、IC-0 が試験開始 14 日後に最大で 9.0% TAR、IM-1-3 が試験開始 3 日後に最大で 1.5% TAR 以下存在した。これらの分解物もその後減少し、試験終了時には検出されなかった。非抽出性放射能は、試験終了時に軽埴土で 30.3% TAR、砂質埴壤土で 26.2% TAR であった。

アセタミプリドの推定半減期は、軽埴土及び砂質埴壤土で、それぞれ 1.1 日及び 2.1 日と算出された。(参照 2)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌[埴壤土(福島)、シルト質埴壤土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)及び砂土(宮崎)]を用いてアセタミプリドの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 1.53~7.65、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 123~267 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 及び 5 (以上フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 並びに pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 10.2 mg/L の用量で添加後、22、35 及び 45°C で 35 日間暗所条件下に静置し、加水分解試験が実施された。

アセタミプリドは pH 4、5 及び 7 では安定であった。pH 9 では、22、35 及び

45°Cにおけるアセタミプリドの推定半減期は、それぞれ 812 日、52.9 日及び 13.0 日と算出され、さらにこれらの値から、pH9、25°Cにおける推定半減期は 420 日と算出された。分解物として、IM-1-3 及び IM-1-4 が存在し、未変化のアセタミプリドの減少に伴い経時的に増加した。(参照 2)

(2) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水(神奈川)、pH 8.3、非滅菌〕に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 10 mg/L の用量で添加し、25±1°C でキセノンランプ光(光強度: 800 W/m²、測定波長: 300~800 nm)を 30 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

アセタミプリドの推定半減期は、蒸留水及び自然水でそれぞれ 68.0 及び 20.1 日と算出された。なお、自然水では暗対照区での推定半減期が 22.2 日と算出された。

試験終了時、未変化のアセタミプリドは蒸留水及び自然水でそれぞれ 73.7 及び 35.5% TAR であった。蒸留水では、試験終了時に 17.2% TAR 存在する成分が認められたが同定されず、その他に少量の未同定の成分が存在した以外、分解物は確認されなかった。自然水では、試験終了時に分解物 IC-0、IM-1-3 及び IM-2-1 がそれぞれ 10.0、4.7 及び 2.0% TAR 存在した。また 15.7~16.3% TAR 存在する成分が 2 種類確認されたが、同定されなかった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験②

滅菌蒸留水(pH 8.1)及び滅菌自然水〔河川水(神奈川)、pH 8.1〕に、[pyr-¹⁴C]アセタミプリドを 10.6 mg/L の用量で添加し、25±2°C でキセノンランプ光(光強度: 706 W/m²、測定波長: 290~800 nm)を 188 時間照射し、水中光分解試験が実施された。

アセタミプリドの推定半減期は蒸留水及び自然水でそれぞれ 66.1 日及び 48.9 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算すると、それぞれ 472 日及び 349 日であった。

試験終了時、未変化のアセタミプリドは蒸留水及び自然水でそれぞれ 89.4 及び 88.5% TAR であった。分解物として、蒸留水、自然水とも IB-1-1 が存在し、試験終了時に最大値 3.7~4.0% TAR 存在した。また分解物 IM-1-3 が存在したが、蒸留水中では試験期間中存在量はほとんど変化せず、自然水中では光照射区、暗対照区とも経時的に増加した。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土(茨城)、沖積土・埴壤土(高知)及び洪積土・埴壤土(福島)を用いて、アセタミプリド及び分解物 IM-1-2、IM-1-3、IM-1-4 及び IC-0 を分析対象化合物とした土壌残留試験(ほ場及び容器内)が実施された。

推定半減期は表 10 に示されている。(参照 2)

表 10 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			アセタミプリド	アセタミプリド+ 分解物
ほ場 試験	200~400 g ai/ha × 5	火山灰土・軽埴土	<1	14
	300 g ai/ha × 5	沖積土・埴壤土	<1	35
容器内 試験	1.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	1~2	18
		洪積土・埴壤土	1	25

*ほ場試験では水溶剤、容器内試験では標準品を使用

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

アセタミプリドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。一部の試験ではアセタミプリドと代謝物 IM-2-1、IM-0、IC-0 及び IM-0-Glc をメチル化して IC-0-Me に統一し、分析した。結果は別紙 3 に示されている。可食部においては、アセタミプリド及び代謝物の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫した茶（荒茶）の 22.5 mg/kg であった。(参照 2、14)

(2) 作物残留実態試験

アセタミプリドを作物（キャベツ、だいこん、ばれいしょ、ピーマン、なす、ブドウ（小粒種）、いちご、りんご及び茶）に、登録された使用条件で施用した後、アセタミプリド（親化合物のみ）又は親化合物と代謝物（IM-2-1、IM-0、IC-0 及び IM-0-Glc）をメチル化して IC-0-Me に統一した分析が行われ作物残留実態試験が実施された。

処理から経過日数が短い試料では、残留物の約 50% が親化合物として存在したが、経過日数が長くなるにつれ、親化合物及び代謝物も減少し、残留物中に占める代謝物の割合が多くなる傾向が示唆された。(参照 2)

(3) 畜産物残留試験

ウシ（ホルスタイン種乳牛）及びニワトリ（品種不明）を用い、アセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

畜産物におけるアセタミプリドの最大残留値は、ウシに 60 ppm で 28 日間強制経口投与した際の投与第 1 日目の乳汁における 0.26 µg/g であった。代謝物

IM-2-1の最大残留値は、ウシに60 ppmで28日間強制経口投与後の肝臓及び腎臓における2.4 µg/gであった。

また、国産はちみつ(608試料)について、アセタミプリドを分析対象化合物とした残留試験が実施された。その結果、はちみつにおけるアセタミプリドの最大残留値は0.19 µg/gであった。アセタミプリドが検出されたはちみつ5試料について、代謝物IC-0の分析が行われたが、全て定量限界(0.005 µg/g)未満であった。さらに、はちみつ25試料について、アセタミプリド及び代謝物IM-2-1を分析対象化合物として実施された残留試験(参考資料⁵)では、11試料でアセタミプリドが0.0166~0.155 µg/g検出されたが、代謝物IM-2-1は全て定量限界(0.01 µg/g)未満であった。(参照10、16)

(4) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、アセタミプリド(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量並びにアセタミプリド及び代謝物IM-2-1を暴露評価対象化合物として畜産物から摂取される推定摂取量が表11に示されている(別紙5参照)。

なお、農産物における推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からアセタミプリドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大残留値を用いた。

表11 食品中から摂取されるアセタミプリド及び代謝物IM-2-1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)	1,050	759	1,160	1,150

注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうちの最大残留値(アセタミプリド及び代謝物IM-2-1の合計の最大値)を用いたため、農産物に比べて過大評価となっている可能性がある。

7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表12に示されている。(参照2)

⁵ 試験実施時の添加回収試験は実施されているが、試験法の妥当性評価は未実施。

表 12 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	
一般症状 及び行動	ICR マウス	雄 3	0、1、3、5、 10、20、30、 60 (腹腔内)	5	10	自発運動量低下、警戒性低下、毛繕い減少、握力低下、異常姿勢、受動態、よろめき歩行、振戦、痙攣	
	NZW ウサギ	雄 3	0、10、30、60 (静脈内)	10	30	自発運動量低下、警戒性低下、筋緊張及び瞳孔反射低下、呼吸数の増加及び異常、痙攣、運動失調、散瞳、チアノーゼ 60 mg/kg 体重で死亡例	
中枢神経系	自発運動量	ICR マウス	雄 9	0、5、10、20 (腹腔内)	10	20	10 mg /kg 体重で自発運動量低下傾向 (有意差なし) 20 mg/kg 体重で有意な自発運動量低下
	ペンタバルビタル 麻酔作用	ICR マウス	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	10	20	麻酔時間の延長
	痙攣作用	ICR マウス	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし
	鎮痛作用	ICR マウス	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	10	20	Writhing (身悶え)反応減少傾向
	体温	SD ラット	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし
末梢神経系	筋弛緩作用	ICR マウス	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	10	20	20 mg/kg 体重で筋弛緩作用傾向 (有意差なし)
自律神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 7	$10^{-6} \sim 10^{-3}$ g/mL (<i>in vitro</i>)	直接作用 10^{-5} g/mL ACh 等への作用 10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL 10^{-3} g/mL	直接作用： 10^{-4} g/mL 以上で一過性の収縮後弛緩 ACh 等への作用： 10^{-3} g/mL で ACh、His、バリウム及びニコチンによる収縮作用を抑制

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
呼吸・ 循環器系	血圧 心拍数 呼吸	NZW ウサギ	雄 3~4	0、1、3、10 (静脈内)	1	3	血圧低下、呼吸数増加、心拍数への影響なし。
消化器系	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 8	0、10、20、40 (経口)	20	40	胃腸管内輸送能低下
水・ 電解質	水及び 電解質 代謝	SD ラット	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	10	20	尿量減少、尿中ナトリウム及びクロール濃度低下
血液	血液 凝固 作用	SD ラット	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし
	溶血 作用	SD ラット	雄 8	0、5、10、20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし
その他	血漿 ChE 活性	SD ラット	雄 6	0、5、10、20 (腹腔内)	20	—	投与による影響なし

注) 溶媒として20%DMSO 添加生理食塩水を使用。—: 最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

アセタミプリド、代謝物 IM-0、IM-1-2、IM-1-3、IM-1-4、IM-2-1、IM-2-3、IM-2-4、IC-0、IS-1-1 及び IS-2-1 並びに原体混在物 AM-1、AM-2 及び AM-4 を用いた急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 13 及び表 14 に示されている。(参照 2、4)

表 13 急性毒性試験結果概要 (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	SD ラット ¹⁾ (雌雄各 5 匹)	217	146	体重減少、振戦、うずくまり、反応性低下、側臥位、腹臥位、流涎、尿失禁、歩行失調、剖検例で肺の暗赤色化 雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：120 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット ²⁾ (雌雄各 5 匹)	195	140~ 200	全投与群で散瞳及び振戦 200 mg/kg 体重以上の雄及び 280 mg/kg 体重以上の雌で間代性痙攣 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス ¹⁾ (雌雄各 5 匹)	198	184	体重減少、振戦、うずくまり、痙攣 剖検例で肺の暗赤色化 雌雄：150 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット (雌雄各 5 匹)	LC ₅₀ (mg/L)		体重減少、脱毛、散瞳、振戦、間代性痙攣 雌雄：死亡例なし
		>0.3	>0.3	
	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>1.15	>1.15	体重減少、体重増加抑制、振戦、頭部被毛の汚れ及び脱毛、嗜眠、鼻汁、眼周囲の被毛汚れ 雌雄：死亡例なし

注) 溶媒として¹⁾はイオン交換水、²⁾はコーン油を使用。

表 14 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 IM-0	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,840	1,840	体重減少、脱力、正向反射低下、運動性低下、腹臥位、歩行失調 剖検時に胃の出血 雌雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 IM-1-2	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	体重減少、自発運動量低下、体温低下 雌雄：死亡例なし
代謝物 IM-1-3	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,140	900~ 1,000	体重減少、自発運動量低下、腹臥位、側臥位、歩行失調、間代性痙攣、振戦、喘鳴、血尿 剖検例で腸出血及び膀胱中血尿 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：900 mg/kg 体重以上で死亡例

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 IM-1-4	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,260	1,180	体重減少、自発運動量低下、流涎、眼球突出、強直性痙攣、振戦、歩行失調、呼吸緩徐、腹臥位、側臥位 雌雄：1,000 mg/kg 体重で死亡例
		SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,220	963	自発運動量低下、流涎、うずくまり、鼻周囲赤色物、尿による汚れ、痙攣、呼吸過多、疲弊、呼吸促迫 剖検例で胃の退色、腎臓淡色化、下顎下リンパ節の膨大 雄：1,200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：900 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000	血涙、鼻表面硬化 剖検例で腎退色化、精巣縮小、副腎肥大、子宮角液体貯留 雌雄：死亡例なし
代謝物 IM-2-1	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	2,540	1,760	体重減少、うずくまり、閉眼、振戦、体温低下、強直性痙攣、腹臥位、側臥位、間代性痙攣、流涎、眼球突出 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 IM-2-3	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,380	900~ 1,000	体重減少、自発運動量低下、腹臥位、側臥位、歩行失調、流涎 剖検例で胃出血 雄：1,300 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 IM-2-4	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	1,590	1,380	体重減少、うずくまり、流涎、振戦、強直性痙攣、間代性痙攣、体温低下、尿失禁、腹臥位、側臥位、呼吸緩徐 剖検例で胃の出血、腺胃うっ血、腺胃粘膜の充血、びらん、粘膜下組織水腫 雌雄：1,190 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 IC-0	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
代謝物 IS-1-1	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	2,660	2,420	体重減少、自発運動量低下、腹臥位、歩行失調、強直性痙攣 剖検例で胸腺出血 雄：2,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 IS-2-1	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 AM-1	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	>5,000	4,810	自発運動量低下、腹臥位、振戦、間代性痙攣 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：4,000 mg/kg 体重以上で死亡例

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体 混在物 AM-2	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	603	806	体重増加抑制、自発運動量低下、腹臥位、振戦、強直性又は間代性痙攣 雌雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物 AM-4	経口	SD ラット (雌雄各 5 匹)	924	1,120	自発運動量低下、腹臥位、側臥位、振戦、強直性又は間代性痙攣 雌雄：790 mg/kg 体重以上で死亡例

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重、溶媒:0.5%CMC ナトリウム溶液)投与による急性神経毒性試験が実施された。

一般症状として、100 mg/kg 体重投与群の雌雄で振戦及び落ち着きのなさが、同群雌で円背位及び接触時の冷感が認められた。100 mg/kg 体重投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

FOB において、投与 6 時間後に 100 mg/kg 体重投与群の雌雄で顕著な振戦、瞳孔拡張及び低体温が、同群雄でケージから出すときの扱いにくさ、つま先立ち歩行及び前肢握力増加が、同群雌で嘔む動作、接触時の冷感、円背位、後肢の滑り、後肢開脚幅減少及び自発運動量低下が、30 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量低下が認められた。投与 7 日後以降は、検体投与の影響は認められなかった。

脳重量及び神経病理学的検査においては、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、30 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量低下等が、100 mg/kg 体重投与群の雌で顕著な振戦及び自発運動量低下等が認められたので、神経毒性に関する無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重、雌で 30 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2)

(3) 急性遅発性神経毒性試験 (ニワトリ)

褐色レグホン種ニワトリ(投与群:雌 32 羽、対照群:雌 12 羽)を用いた単回強制経口(0 及び 129 mg/kg 体重、溶媒:0.5%CMC 溶液)投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

投与群の 4 例が死亡した。また投与群では不穏、起立不能、活動性低下等が認められ、投与後 7 日間、体重減少が認められた。

遅発性神経毒性を示す運動失調の症状は認められず、脳 ChE 活性、脳及び脊髄の神経障害標的エステラーゼ (NTE) 並びに神経組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において一般症状及び死亡例が認められたが、遅発性神経毒性は認められなかった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アセタミプリドはウサギの眼及び皮膚に対し刺激性を示さなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2、4)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、100、200、800 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 15 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 15 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	800	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.1	6.0	12.4	50.8	99.9
	雌	3.7	7.2	14.6	56.0	117

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 12.4 mg/kg 体重/日、雌 : 14.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

表 16 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・T.Chol 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1~2 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週) ・肝比重量増加⁶ ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a ・摂餌量減少^b ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 800 ppm 投与群では投与 6~8 週、1,600 ppm 投与群では投与 1~2 週以降

^b : 800 ppm 投与群では投与 2~3 週、1,600 ppm 投与群では投与 1 週以降

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、400、800、1,600 及び 3,200 ppm : 平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

⁶ 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

表 17 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		400	800	1,600	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	53.2	106	211	430
	雌	64.6	129	249	466

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で、肝比重量増加が、同群雌で T.Chol 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 53.2 mg/kg 体重/日、雌 : 64.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例) ・摂餌量減少、食餌効率低下 ・T.Chol 減少、ALT、AST、BUN、ChE 増加 ・尿 pH 低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎脂肪量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・死亡 (2 例) ・食餌効率低下 ・Glu 減少、ALT、BUN 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎脂肪量減少
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制^a ・Glu 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 1 週以降) ・摂餌量減少^b ・肝脂肪沈着
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 減少 ・肝比重量増加
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 1,600 ppm 投与群では投与 3~7 週以降、3,200 ppm 投与群では投与 1 週以降

^b : 1,600 ppm 投与群では投与 3 週以降、3,200 ppm 投与群では投与 1 週以降

(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、320、800 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		320	800	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	32	58
	雌	14	32	64

死亡例はなかった。2,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制 (投与 2 週まで体重減少、以降体重増加抑制) 及び摂餌量減少 (雄 : 投与 1~2 週、雌 : 投与 1~6 週) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雌雄 : 32 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、800 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 20 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 20 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	200	800	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.4	14.8	59.7	118
	雌	8.5	16.3	67.6	134

800 ppm 以上投与群の雌雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。一般症状、FOB、自発運動量及び神経病理学検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で試験期間をとおして体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14.8 mg/kg 体重/日、雌：16.3 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、4）

(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 IM-0）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、代謝物 IM-0 の混餌（0、160、800、4,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 IM-0）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		160	800	4,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.9	48.9	250	1,250
	雌	11.1	55.9	276	1,170

20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少及び食餌効率低下が、同群雄で肺及び肝の絶対重量減少が、同群雌で ALP 増加及び腎核内封入体が、4,000 ppm 以上投与群の雄で腎核内封入体が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 800 ppm（48.9 mg/kg 体重/日）、雌で 4,000 ppm（276 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、4）

(6) 90日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 IM-1-4）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた、代謝物 IM-1-4 の混餌（0、200、600、1,800 及び 5,400 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット：代謝物 IM-1-4）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	600	1,800	5,400
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.8	36.5	112	319
	雌	15.6	44.6	136	-

：投与 6 週目のデータ欠落のため算出されず。

5,400 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群雄で Glob の減少が、同群雌で脾の色素沈着が、1,800 ppm 以上投与群の雄で脾の色素沈着が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で 600 ppm (36.5 mg/kg 体重/日)、雌で 1,800 ppm (136 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

(7) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6~6.5 時間/日、5 日/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

検体投与による全身的な影響及び皮膚刺激性は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4)

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、240、600 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 23 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		240	600	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	20	55
	雌	9	21	61

死亡例はなかった。1,500 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（投与初期に体重減少、その後も体重増加抑制）、摂餌量減少（投与 1~2 週）が認められたので、本試験における無毒性量は、雌雄とも 600 ppm（雄：20 mg/kg 体重/日、雌：21 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 2、4)

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、160、400 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 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 24 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 (ppm)		160	400	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.1	17.5	46.4
	雌	8.8	22.6	60.0

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において 400 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大が、雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 160 ppm (雄: 7.1 mg/kg 体重/日、雌: 8.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞空胞変性	・肝細胞肥大
400 ppm 以上	・肝細胞肥大	・体重増加抑制、摂餌量減少
160 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、130、400 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 26 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		130	400	1,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.3	65.6	186
	雌	25.2	75.9	215

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められず、また検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 130 ppm (雄: 20.3 mg/kg 体重/日、雌: 25.2 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)

表 27 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,200 ppm	・ 摂餌量減少 ・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞肥大	・ 肝細胞肥大
400 ppm 以上	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制 ・ 肝比重量増加
130 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、280 及び 800 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			100	280	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.67	18.9	54.6
		雌	8.42	23.1	66.5
	F ₁ 世代	雄	7.60	21.5	65.0
		雌	9.40	27.0	87.1

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、親動物では 280 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大が、雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 800 ppm 投与群で体重増加抑制及び生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 100 ppm (P 雄: 6.67 mg/kg 体重/日、P 雌: 8.42 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.60 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.40 mg/kg 体重/日)、児動物で 280 ppm (P 雄: 18.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 23.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 21.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 27.0 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)

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm	・体重増加抑制 (投与1週以降) ・摂餌量減少 (投与1週以降)	・体重増加抑制 (妊娠期間、哺育期間) ・肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝細胞空胞変性 ・腎石灰化	・肝細胞肥大
	280 ppm 以上	・肝細胞肥大	・摂餌量減少 (投与1~2週)	・肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	800 ppm	・体重増加抑制		・体重増加抑制 ・生存率低下 (哺育0及び4日)	
	280 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、280 及び 800 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 30 2 世代繁殖試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			100	280	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.5	17.9	51.0
		雌	7.6	21.7	60.1
	F ₁ 世代	雄	7.5	21.0	63.3
		雌	8.4	23.8	72.6

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、親動物では 280 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、800 ppm 投与群の雌で摂餌量減少等が、児動物では 800 ppm 投与群で生存率低下等が認められたので、無毒性量は、親動物の雄で 100 ppm (P 雄 : 6.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 7.5 mg/kg 体重/日)、雌で 280 ppm (P 雌 : 21.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 23.8 mg/kg 体重/日)、児動物で 280 ppm (P 雄 : 17.9 mg/kg 体重/日、P 雌 : 21.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 21.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 23.8 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、4)

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動物	800 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~2 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
	280 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 (投与 0~1 週以降) ・摂餌量減少 (投与 1 週以降) 	280 ppm 以下 毒性所見なし	280 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm	毒性所見なし		
児動物	800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・生存児数減少 (哺育 14 及び 21 日) ・包皮分離遅延 ・臆開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・生存児数減少 (哺育 4 日) ・新生児生存率 (哺育 4 日生存率) 低下 ・離乳率低下 ・眼瞼開裂遅延 ・耳介開展遅延傾向 	
	280 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、16 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.01% Tween80 添加 5% アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 6~7、7~8 日)、摂餌量減少 (妊娠 7~11 日)、肝絶対及び比重量増加並びに腎比重量増加が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨短縮化の頻度が有意に増加した。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 16 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、4)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 17 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、7.5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.01% Tween80 添加 5% アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (投与開始直後から) 及び摂餌量減少 (妊娠 7~8 日) が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 15 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 30 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、4)

(5) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6 日～哺育 21 日に強制経口 (原体: 0、2.5、10 及び 45 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.01% Tween80 添加 5% アラビアゴム水溶液) 投与し、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、45 mg/kg 体重/日投与群で前肢脱毛、前肢痂皮及び鼻周囲の赤色物質付着が顕著に認められた。また同群で死亡 (1 例)、体重増加抑制 (妊娠 6～9 日における体重増加量の有意な減少) 及び摂餌量減少が認められた。妊娠率及び妊娠期間には検体投与の影響は認められなかった。

児動物では、45 mg/kg 体重/日投与群で生後 0～1 日の生存率の低下、体重増加抑制 (雌雄) 及び聴覚驚愕反応の低下 (雄) が認められたが、他の機能検査、学習及び記憶検査、脳の重量及び形態並びに神経病理学的検査において検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、45 mg/kg 体重/日投与群の母動物及び児動物で体重増加抑制等が、また児動物で聴覚驚愕反応の低下が認められたので、一般毒性の無毒性量は母動物及び児動物で 10 mg/kg 体重/日、発達神経毒性の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3)

1 3. 遺伝毒性試験

アセタミプリド (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) 及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット初代肝培養細胞を用いた UDS 試験、ラット肝臓での UDS 試験、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験並びにラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 32 に示されている。チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) 及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られたが、全ての *in vivo* 試験において陰性であった点を総合的に評価すると、アセタミプリドは生体において特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4)

表 32 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株) 679~10,870 µg/7 [°] ISK (+S9) 1,359~21,740 µg/7 [°] ISK (-S9)	陰性
	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) 313~5,000 µg/7 [°] V-T (+/-S9)	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 (CHO) (<i>Hprt</i> 遺伝子座) ①500~2,000 µg/mL (+S9) 2,000~3,500 µg/mL (-S9) ②2,000~2,750 µg/mL (+S9) 2,500~4,000 µg/mL (-S9)	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) ①250~2,000 µg/mL (-S9) (処理時間 24 時間) ②175~1,400 µg/mL (-S9) (処理時間 48 時間) ③750~5,000 µg/mL (+/-S9) (処理時間 3 時間)	陽性
		チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) ①175~700 µg/mL (-S9) ②338~1,350 µg/mL (+/-S9)	陽性*
	UDS 試験	Fischer ラット初代培養 肝細胞 ①5.0~1,000 µg/mL ②5.05~1,010 µg/mL	陰性
<i>in vitro/ in vivo</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) ①0, 75, 150, 300 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 2~4 時間 後にと殺) ②0, 75, 150, 300 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 12~16 時間後にと殺)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 0, 20, 40, 80 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24, 48 及び 72 時間後にと殺)	陰性
	染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄雌各 5 匹) 0, 200, 250, 300 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下、*: 代謝活性化系存在下で陽性

代謝物 IM-0、IM-2-3、IS-1-1 及び IS-2-1 (動物及び植物由来)、IM-1-4、IM-1-3 及び IC-0 (動物、植物、土壌及び水系由来)、IM-2-1 (動物、植物及び水系由来)、IM-1-2 (土壌及び水系由来)、IM-2-4 (動物由来) 並びに原体混在物 AM-1、AM-2 及び AM-4 を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。

結果は表 33 に示されている。代謝物 IM-0 に関して、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 小核試験の結果が陰性であったことから、IM-0 は生体において特段問題と

なる遺伝毒性はないと考えられた。

その他の代謝物及び原体混在物に関しては、試験結果は全て陰性であり、遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4)

表 33 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	結果
代謝物 IM-0	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)	313~5,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
	<i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	①1,000~3,000 µg/mL (-S9) (処理時間 24 時間) ②600~1,200 µg/mL (-S9) (処理時間 48 時間) ③2,000~5,000 µg/mL (+/-S9) (処理時間 6 時間)	陽性**
	<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0, 325, 650, 1,300 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24, 48 及び 72 時間後に と殺)	陰性
代謝物 IM-1-4	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)	313~5,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	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 (CHO-K1-BH4) (<i>Hprt</i> 遺伝子座)	250~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	0, 175, 350, 700 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 24, 48 及び 72 時間後に と殺)	陰性
代謝物 IM-1-2	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)	313~5,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
代謝物 IM-1-3				
代謝物 IM-2-1				
代謝物 IM-2-3				
代謝物 IM-2-4				
代謝物 IC-0				
代謝物 IS-1-1				
代謝物 IS-2-1				
原体混在物 AM-1				
原体混在物 AM-2				
原体混在物 AM-4				

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下、** : 代謝活性化系存在下では陰性

1.4. その他の試験

(1) ラット肝薬物代謝酵素への影響

SD ラット (一群雄 5 匹) にアセタミプリド (原体: 0 及び 1,000 ppm) 又はフェノバルビタール (PB: 500 ppm) を 7 日間混餌投与し、肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。

アセタミプリド投与群では、体重増加抑制、摂餌量減少が認められたが、肝重量に影響は認められなかった。PB 投与群では体重及び摂餌量に変化はなかったが、肝絶対及び比重量が増加した。

また両投与群でチトクローム P450、NADPH-チトクローム c 還元酵素、グルクロン酸転移酵素及びアミノピリン N-脱メチル酵素活性が増加し、アセタミプリド投与群ではさらにチトクローム b5 活性も増加したことから、アセタミプリド投与により、肝臓の薬物代謝酵素が誘導されることが確認された。

PCNA 免疫染色では、アセタミプリド投与群で検体投与の影響は認められなかった。(参照 2)

(2) ラットを用いた肝・複製 DNA 合成試験

Fischer ラット (一群雄 4 匹) にアセタミプリドを単回強制経口 (原体: 0、73、145 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% CMC 溶液) し、投与 24、39 及び 48 時間後に肝細胞を採取し、複製 DNA 合成試験が実施された。

いずれの投与群でも複製 DNA 合成は誘発されず、アセタミプリドは肝発癌プロモーター作用は有しないと考えられた。(参照 2)

(3) 解毒試験

ICR マウス (一群雄 2~19 匹、対照群: 一群雄 48 匹) にアセタミプリドを単回経口投与 (原体: 150 mg/kg 体重/日、溶媒: 1% ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油生理食塩水溶液) し、投与直後に塩酸ドキサプラム (5 及び 10 mg/kg 体重)、ジモルホラミン (3 及び 10 mg/kg 体重)、ジアゼパム (0.1、0.3 及び 1 mg/kg 体重)、メチル硫酸ネオスチグミン (0.2 mg/kg 体重)、グルタチオン (10 及び 30 mg/kg 体重)、グリチルリチン (2 及び 6 mg/kg 体重) 又は L-メチオニン (20 及び 50 mg/kg 体重) を単回投与 (メチル硫酸ネオスチグミンのみ皮下、他は静脈内) し、アセタミプリドの解毒試験が実施された。

グルタチオン、グリチルリチン及び L-メチオニン投与群で死亡率の有意な低下及び中毒症状の緩和が認められた。

また、ICR マウス (一群雄 5~15 匹) にアセタミプリドを単回経口投与 (原体: 100、120、140、160 及び 180 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% CMC 溶液) し、直後にグルタチオン (30 及び 100 mg/kg 体重) 又はグリチルリチン (6 及び 20 mg/kg 体重) を単回静脈内投与した試験も実施された。

グルタチオン及びグリチルリチン投与群で死亡率の低下が認められ、LD₅₀ 値

も改善されたが、LD₅₀ 値の改善は最高でも 1.38 倍程度であった。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アセタミプリド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（かんしょ、にんじん等）等が新たに提出された。

¹⁴C で標識したアセタミプリド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アセタミプリドの吸収率は、投与後 48 時間で 84.7~87.0%と算出された。吸収されたアセタミプリドの排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。尿及び糞中の主要成分は代謝物 IM-2-1、IC-0、IS-1-1 及び IS-2-1 であり、アセタミプリドの存在量は少量（8%TRR 未満）であった。畜産動物（ヤギ及びニワトリ）では、乳汁以外の可食部にアセタミプリドは検出されず、代謝物 IM-2-1 が最大で 83.4%TRR（卵白）、IM-2-2 が最大で 49.8%TRR（ヤギの筋肉）認められた。

¹⁴C で標識したアセタミプリドを用いた植物体内運命試験の結果、植物中の主要成分はアセタミプリドであり、10%TRR 以上認められた代謝物は IM-2-1、IS-1-1、IS-2-1、IM-1-4、IM-0、IM-0-Glc 及び IC-0 であった。キャベツの結球部ではアセタミプリドは検出されず、IC-0 が 45.6%TRR 検出された。代謝物 IM-0-Glc は植物のみに存在し、その存在量はにんじん地上部で 32.9%TRR であった。

アセタミプリドを分析対象化合物として（一部はアセタミプリド及び代謝物の含量を分析対象として）作物残留試験が実施された。可食部におけるアセタミプリド及び代謝物の最大残留値は茶（荒茶）の 22.5 mg/kg であった。

アセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、アセタミプリドの最大残留値は、ウシの乳汁における 0.26 µg/g、代謝物 IM-2-1 の最大残留値はウシの肝臓及び腎臓における 2.4 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、アセタミプリド投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において特段問題となるような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発達神経毒性試験において、児動物に聴覚驚愕反応の低下が認められた。

植物体内運命試験で 10%TRR 以上認められた代謝物の急性経口毒性は、いずれもアセタミプリドより弱く、復帰突然変異試験の結果は陰性であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアセタミプリド（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をアセタミプリド及び IM-2-1 と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 34 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 35 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 6.5 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 17.9 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期の試験であるラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 7.1 mg/kg 体重/日であり、最小毒性量は 17.5 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見等を検討した結果、より長期の結果である 7.1 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当であると

考えられた。したがって、食品安全委員会は、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.071 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、アセタミプリド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の 10 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.071 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	7.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	単回強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 34 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) D			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 50, 100, 200, 800, 1,600 ppm	12.4	雄: 12.4 雌: 14.6	雄: 12.4 雌: 14.6	雄: 12.4 雌: 14.6
		雄: 0, 3.1, 6.0, 12.4, 50.8, 99.9 雌: 0, 3.7, 7.2, 14.6, 56.0, 117	体重増加抑制等	体重増加抑制等	雌雄: 体重増加抑制等	雌雄: 体重増加抑制等
ラット	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 100, 200, 800, 1,600 ppm	雄: 14.8 雌: 16.3	雄: 14.8 雌: 16.3	雄: 14.8 雌: 16.3	雄: 14.8 雌: 16.3
		雄: 0, 7.4, 14.8, 59.7, 118 雌: 0, 8.5, 16.3, 67.6, 134	雌雄: 体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認 められない)	雌雄: 体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認 められない)	雌雄: 体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認 められない)	雌雄: 体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認 められない)
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 160, 400, 1,000 ppm	7.1	雄: 7.1 雌: 8.8	雄: 7.1 雌: 8.8	雄: 7.1 雌: 8.8
		雄: 0, 7.1, 17.5, 46.4 雌: 0, 8.8, 22.6, 60.0	小葉中心性肝細胞肥 大、肝細胞空胞化 (発がん性は認められ ない)	雄: 小葉中心性肝細胞 肥大 雌: 体重増加抑制 (発がん性は認められ ない)	雄: 肝細胞空胞化 雌: 体重増加抑制及び 摂餌量減少 乳腺腺癌が用量相関的 に増加	雄: 肝細胞肥大 雌: 体重増加抑制及び 摂餌量減少 (発がん性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①	
			JMPR	米国
	2世代 繁殖試験 ①	0、100、280、800 ppm ----- P雄:0、6.67、18.9、54.6 P雌:0、8.42、23.1、66.5 F ₁ 雄:0、7.6、21.5、65.0 F ₁ 雌:0、9.4、27.0、87.1 ----- <JMPR> 妊娠期間中の雌 P雌:0、5.04、13.9、 38.7 F ₁ 雌:0、5.67、15.1、 45.7	親動物: 6.67 児動物: 13.9 繁殖毒性: 38.7 親動物: 体重増加抑制 等 児動物: 体重増加抑制、 F ₂ の生存率低下 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 P雄:6.67 F ₁ 雄:7.60 P雌:8.42 F ₁ 雌:9.40 児動物 P雄:18.9 F ₁ 雄:21.5 P雌:23.1 F ₁ 雌:27.0 親動物、雌雄: 体重増 加抑制等 児動物: 体重増加抑制、 生存率低下 (繁殖能に対する影響 は認められない)
		0、100、280、800 ppm ----- P雄:0、6.5、17.9、51.0 P雌:0、7.6、21.7、60.1 F ₁ 雄:0、7.5、21.0、63.3 F ₁ 雌:0、8.4、23.8、72.6	母動物: 6.5 児動物: 6.5 母動物: 体重増加抑制 児動物: 生存率及び離 乳率の低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物、児動物及び繁 殖能 P雄:17.9 F ₁ 雄:21.0 P雌:21.7 F ₁ 雌:23.8 親動物 雌雄: 体重増加抑制 児動物 雌雄: 低体重等 繁殖能 新生児重量の減少等 親動物、雌雄: 体重増 加抑制等 児動物: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響 は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) ①			
			JMPR	EU	米国	食品安全委員会
	発生毒性 試験	0、5、16、50	母動物：16 胎児：16 母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨の短縮化	母動物：16 胎児：50 (催奇形性は認められない)	母動物：16 胎児：16 母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨の短縮化	母動物：16 胎児：16 母動物：体重増加抑制等 胎児：13肋骨の短縮化 (催奇形性は認められない)
			母体毒性、発生毒性及び発達神経毒性：10 母体毒性：体重増加抑制等 発生毒性：生後初期の生存率低下等 発達神経毒性：聴覚驚愕反応の低下	(2.5) ②	一般毒性：10 母動物：体重増加抑制 胎児：体重増加抑制及び生後0~1日生存率低下 発達神経毒性：10 聴覚驚愕反応の低下	一般毒性：10 母動物：体重増加抑制 胎児：体重増加抑制及び生後0~1日生存率低下 発達神経毒性：10 聴覚驚愕反応の低下
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、400、800、1,600、 3,200 ppm	53.2 雌：T.Chol減少	/	雄：106 雌：129 雌雄：体重増加抑制及び臓器重量変化等	雄：53.2 雌：64.6 雌雄：肝比重量増加 雌：T.Chol減少
		0、130、400、1,200 ppm 雄：0、20.3、65.6、186 雌：0、25.2、75.9、215	20.3 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)		雄：20.3 雌：75.9 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雄：20.3 雌：25.2 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性	0、7.5、15、30	母動物：15	母動物：15	母動物：15	母動物：15

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)		
			JMPR	EU	米国
イヌ	試験		胎児：30 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	胎児：30 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	胎児：30 母動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
	90日間 重急性 毒性試験	0、320、800、2,000 ppm ----- 雄：0、13、32、58 雌：0、14、32、64	32 (2試験の総合評価) 体重増加抑制等	雄：13 雌：14 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雌雄：32 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	1年間 慢性毒性 試験	0、240、600、1,500 ppm ----- 雄：0、9、20、55 雌：0、9、21、61		雄：20 雌：21 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	雄：20 雌：21 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少
	ADI (cRfD)		NOAEL：7.1 SF：100 ADI：0.07	NOAEL：7.1 UF：100 cRfD：0.071	NOAEL：7.1 SF：100 ADI：0.071
	ADI 設定根拠資料		ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

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

一：無毒性量は設定できず /：参照資料に記載なし

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2)：本試験の評価について結論が出ていない。信頼性の高いデータが得られるまでの間は保守的なNOAELを設定すべきとの意見書が出されている。

表 35 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	急性神経 毒性試験	0、10、30、100	雄：10 雌：30 雄：自発運動量低下 雌：振戦、自発運動量低下等
	発達神経 毒性試験	0、2.5、10、45	母動物：10 児動物：10 母動物：妊娠 6~9 日における体重増加量の有意な減少 児動物：生後 0~1 日の生存率低下、聴覚驚愕反応の低下
ARfD			NOAEL：10 SF：100 ARfD：0.1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験 ラット発達神経毒性試験（補助的資料）

NOAEL：無毒性量 ARfD：急性参照用量 SF：安全係数

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/分解物及び原体混在物略称>

記号	化学名
IM-1-2	<i>N</i> ² -カルバモイル- <i>N</i> ¹ -[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]- <i>N</i> ² -メチルアセトアミジン
IM-1-3	<i>N</i> ¹ [(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]- <i>N</i> ² メチルアセトアミド
IM-1-4	<i>N</i> ² メチル(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミン
IM-0	(6-クロロ-3-ピリジル)メタノール
IM-2-1	<i>N</i> ² -[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]- <i>N</i> ² -シアノアセトアミジン
IM-2-2	<i>N</i> ² -カルバモイル- <i>N</i> ¹ -[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]アセトアミジン (IM-2-1 amide)
IM-2-3	<i>N</i> ¹ [(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]アセトアミド
IM-2-4	(6-クロロ-3-ピリジル)メチルアミン
IC-0	6-クロロニコチン酸
IM-0-Glc	(6-クロロ-3-ピリジル)メチル-β-D-グルコピラノシド (IM-0 のグルクロン酸抱合体)
IS-1-1	<i>N</i> ² -シアノ- <i>N</i> ² -メチルアセトアミジン
IS-2-1	<i>N</i> ² -シアノアセトアミジン
MeS-IC-0	6-メチルチオニコチン酸
AS-IC-0	6-ヒドロキシカルボニルメチルチオニコチン酸
IC-0-Gly	6-クロロニコチヌール酸 (IC-0 のグリシン抱合体)
IB-1-1	<i>N</i> ² -シアノ- <i>N</i> ² -メチル- <i>N</i> ¹ -[(2-アザ-3-オキソビシクロ[2,2,0]ヘキシ-5-エン-6-イル)メチル]-アセトアミジン
AM-1	(原体混在物)
AM-2	(原体混在物)
AM-4	(原体混在物)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
FOB	機能観察総合評価
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
IC ₅₀	(酵素) 活性の 50%抑制濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (玄麦) (露地) 2007年度	2	75SP ×2	2	7	0.10	0.10	0.10	0.10
				14	0.02	0.02	<0.02	<0.02
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.04	0.04	0.04	0.04
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
大麦 (種子) (露地) 2007年度	2	75SP ×2	2	7	1.16	1.13	1.18	1.18
				14	0.91	0.88	0.86	0.86
				28	0.23	0.22	0.24	0.24
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.08	0.08	0.07	0.06
				14	0.06	0.06	0.04	0.04
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうもろこし (種子) (露地) 1996年度	2	200SP ×3	3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				28	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				28	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
未成熟 とうもろこし (種子) (露地) 1996年度	2	200SP ×3	3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				28	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				28	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
未成熟 とうもろこし (種子) (露地) 2006年度	2	90L ×3	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
未成熟 とうもろこし (種子) (露地) 2008年度	2	200SP ×3	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					アセタミプリド							
					公的分析機関		社内分析機関					
					最高値	平均値	最高値	平均値				
だいず (乾燥子実) (露地) 2004年度	2	150 ^{SP} ×3	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				70	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				70	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
だいず (乾燥子実) (露地) 2006年度	4	200 ^{SP} ×3	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				28	0.07	0.07	0.06	0.06				
				42	0.07	0.07	0.06	0.06				
				70	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
				28	0.11	0.11	0.10	0.10				
				42	0.09	0.09	0.06	0.06				
				70	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
			14			<0.05	<0.05					
			28			<0.05	<0.05					
			42			<0.05	<0.05					
			70			<0.05	<0.05					
			あずき (種子) (露地) 1997年度	2	150 ^{SP} ×3	3	21	<0.05	<0.05	0.07	0.06*	
							28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
							35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
							21	0.30	0.30	0.61	0.60	
28	0.36	0.36					0.59	0.58				
35	0.18	0.18					0.40	0.38				
あずき (乾燥子実) (露地) 2008年度	2	200 ^{SP} ×3					3	14	0.25	0.25	0.35	0.32
								28	0.40	0.40	0.25	0.24
			42	0.05	0.05	<0.05		<0.05				
			14	0.09	0.09	0.11		0.10				
			28	0.13	0.13	0.15		0.15				
			42	<0.05	<0.05	<0.05		<0.05				
			いんげんまめ (乾燥子実) (露地) 2000、2001年度	2	150 ^{SP} ×3	3		14	0.06	0.06	<0.05	<0.05
								28	0.08	0.08	0.08	0.08
42	0.08	0.08					0.06	0.06				
70	0.08	0.08					0.06	0.06				
14	<0.05	<0.05					<0.05	<0.05				
28	<0.05	<0.05					<0.05	<0.05				
42	<0.05	<0.05					<0.05	<0.05				
42	<0.05	<0.05					<0.05	<0.05				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)						
					アセタミプリド						
					公的分析機関		社内分析機関				
					最高値	平均値	最高値	平均値			
いんげんまめ (乾燥子実) (露地) 2007年度	2	150SP ×3	3	14	/	/	0.12	0.12			
				28	/	/	0.17	0.16			
				42	/	/	0.13	0.12			
				14	/	/	0.17	0.16			
				28	/	/	0.09	0.08			
				42	/	/	0.07	0.07			
らっかせい (豆) (露地) 2005年度	2	150SP ×3	3	14	/	/	<0.05	<0.05			
				21	/	/	<0.05	<0.05			
				14	/	/	<0.05	<0.05			
				21	/	/	<0.05	<0.05			
ばれいしょ ^b (塊茎) (露地) 1993年度	2	200~ 300SP ×3	3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01			
				21	0.02	0.02	0.02	0.02			
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01			
				21	0.01	0.01	0.06	0.06			
			ばれいしょ (塊茎) (露地) 1993年度	2	200~ 300SP ×3	3	14	/	/	<0.005	<0.005
							21	/	/	<0.005	<0.005
3	14	/				/	<0.005	<0.005			
	21	/				/	<0.005	<0.005			
ばれいしょ (塊茎) (露地) 1998年度	2	1,200G + 200SP×3	4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
			4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
ばれいしょ (塊茎) (露地) 2005、2006年度	2	1,200G + 90L×3	4	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
			4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
ばれいしょ (塊茎) (露地) 2007年度	2	1,200G + 50L×3	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
さといも (塊根) (露地) 2000年度	2	1,200G	1	183	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				190	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				197	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				160	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				167	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
				174	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
かんしょ (塊根) (露地) 2010年度	2	90~98SP ×3	3	1	/	/	<0.05	<0.05			
				3	/	/	<0.05	<0.05			
				7	/	/	<0.05	<0.05			
				1	/	/	<0.05	<0.05			
				3	/	/	<0.05	<0.05			
				7	/	/	<0.05	<0.05			

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
やまいも (塊根) (露地) 1995年度	2	200 ^{SP} ×3	3	7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				7	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
こんにゃくいも (球茎) (露地) 2002年度	2	600 ^G	1	136	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				142	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				150	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				134	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				141	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				148	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
てんさい (根部) (露地) 1997年度	2	100 ^{SP}	1	167	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				162	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
てんさい (根部) (露地) 2012年度	1	99.5~ 104 ^{SP} ×3	3	3	/	/	0.02	0.02
				7	/	/	<0.01	<0.01
				14	/	/	<0.01	<0.01
				21	/	/	<0.01	<0.01
てんさい (根部) (露地) 2012年度	1	100 ^{SP} ×3	3	3	/	/	<0.01	<0.01
				7	/	/	<0.01	<0.01
				14	/	/	<0.01	<0.01
				21	/	/	<0.01	<0.01
だいこん ^b (間引き菜) (露地) 1993年度	2	800 ^G	1	20	/	/	3.73	3.71
				26	/	/	0.08	0.08
だいこん (間引き菜) (露地) 1993年度	2	800 ^G	1	20	/	/	0.510	0.490
				26	/	/	0.021	0.020
だいこん ^b (葉部) (露地) 1993年度	2	800 ^G	1	42	0.18	0.17	0.30	0.28
				70	0.04	0.03	0.03	0.03
	2	100~ 200 ^{SP}	1	14	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				21	0.04	0.04	0.05	0.04
				32	0.02	0.02	0.04	0.04
				14	0.25	0.24	0.12	0.12
21	0.07	0.06	0.10	0.10				
30	0.02	0.02	0.02	0.02				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいこん (葉部) (露地) 1993年度	2	800G	1	42			<0.005	<0.005
				70			<0.005	<0.005
	2	100~ 200SP	1	14			<0.005	<0.005
				21			<0.005	<0.005
				32			<0.005	<0.005
				14			0.093	0.092
			21			0.038	0.038	
			30			<0.005	<0.005	
だいこん ^b (根部) (露地) 1993年度	2	800G	1	42	0.03	0.03	0.02	0.02
				70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2	100~ 200SP	1	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
だいこん (根部) (露地) 1993年度	2	800G	1	42			<0.005	<0.005
				70			<0.005	<0.005
	2	100~ 200SP	1	14			<0.005	<0.005
				21			<0.005	<0.005
				32			<0.005	<0.005
				14			<0.005	<0.005
			21			<0.005	<0.005	
			30			<0.005	<0.005	
はつかだいこん (葉部) (露地) 2006年度	2	150SP	1	14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
はつかだいこん (根部) (露地) 2006年度	2	150SP	1	14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
かぶ (葉部) (施設) 2004年度	2	242SP 又は 307SP	1	21	1.02	1.02	0.97	0.94
				28	0.59	0.59	0.80	0.80
				21	1.59	1.57	1.07	1.06
				28	0.92	0.91	1.06	1.02
かぶ (根部) (施設) 2004年度	2	242SP 又は 307SP	1	21	0.03	0.02	0.02	0.02
				28	0.01	0.01	0.01	0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				28	0.01	0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					アセタミプリド							
					公的分析機関		社内分析機関					
					最高値	平均値	最高値	平均値				
西洋わさび (根茎) (露地) 2004年度	2	150SP	1	7	/	/	<0.01	<0.01				
				14	/	/	<0.01	<0.01				
				21	/	/	<0.01	<0.01				
				7	/	/	<0.01	<0.01				
				14	/	/	<0.01	<0.01				
				21	/	/	<0.01	<0.01				
クレソン (茎葉) (施設) 2009年度	2	100SP ×3	3	3	0.10	0.10	/	/				
				7	<0.05	<0.05	/	/				
				14	<0.05	<0.05	/	/				
				3	1.23	1.23	/	/				
				7	0.43	0.42	/	/				
				14	0.06	0.06	/	/				
はくさい ^b (茎葉) (露地) 1993年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 128~ 300SP ×3	4	14	0.09	0.08	0.15	0.15				
				21	0.05	0.04	0.06	0.06				
				28	0.05	0.05	0.04	0.04				
				14	0.18	0.18	0.17	0.16				
				21	0.13	0.12	0.16	0.16				
				28	0.08	0.08	0.09	0.08				
				はくさい (茎葉) (露地) 2008年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	4	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
								28	0.07	0.07	0.07	0.06
14	0.06	0.06	0.12					0.12				
28	0.07	0.07	0.07					0.06				
はくさい (茎葉) (露地) 2009年度	1	0.02 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	4	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
				42	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02				
キャベツ ^b (葉球) (露地) 1992年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 300SP ×5	6	7	0.42	0.40	1.18	1.09				
				14	0.41	0.40	0.69	0.66				
				21	0.48	0.46	0.77	0.75				
				7	0.43	0.42	0.90	0.90				
				14	0.22	0.21	0.55	0.53				
				21	0.20	0.19	0.34	0.34				
キャベツ (葉球) (露地) 1992年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 300SP ×5	6	7	/	/	1.23	1.23				
				14	/	/	0.364	0.357				
				21	/	/	0.396	0.390				
				7	/	/	0.884	0.881				
				14	/	/	0.233	0.233				
				21	/	/	0.101	0.100				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ ^b (葉球) (露地) 1993年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 300 ^{SP} ×3	4	14	0.14	0.14	0.25	0.24
				21	0.10	0.10	0.19	0.18
				28	0.10	0.09	0.09	0.09
				14	0.27	0.26	0.42	0.42
				21	0.20	0.20	0.33	0.30
				28	0.15	0.15	0.29	0.29
キャベツ (葉球) (露地) 2008年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株×5	6	7	0.07	0.07	0.09	0.09
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	0.07	0.07	0.06	0.06
				14	0.05	0.05	0.09	0.09
				28	0.06	0.06	0.05	0.05
キャベツ (葉球) (露地) 2009年度	1	0.04 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株×5	6	7	0.15	0.15	0.16	0.14
				14	0.16	0.16	0.26	0.26
				28	0.08	0.08	0.08	0.08
メキャベツ (芽球) (露地) 2003年度	2	200 ^{SP}	1	13	<0.05	<0.05		
				20	<0.05	<0.05		
				7	0.10	0.10		
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
こまつな (茎葉) (施設) 1998年度	2	75 ^{SP}	1	3	2.46	2.46		
				7	1.04	1.04		
				14	0.10	0.10		
				3	1.49	1.49		
				7	1.44	1.44		
				14	0.55	0.54		
				3	1.24	1.14		
				7	0.81	0.69		
				14	0.14	0.12		
				3	2.54	2.42		
7	1.82	1.76						
14	0.67	0.66						
みずな (茎葉) (施設) 1998年度	2	100 ^{SP}	1	3	1.40	1.39	0.51	0.48
				7	1.04	1.00	0.45	0.44
				14	0.44	0.43	0.20	0.20
				3	3.90	3.88	2.17	2.10
				7	2.31	2.25	0.55	0.54
	14	1.80	1.79	0.59	0.58			
	2	100 ^{SP} ×2	2	3	1.92	1.86	0.98	0.96
				7	1.50	1.44	0.74	0.74
				14	0.62	0.62	0.41	0.40
				3	3.75	3.72	1.62	1.60
7				1.80	1.75	0.59	0.57	
14	1.14	1.14	0.50	0.50				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
チンゲンサイ (茎葉) (施設) 1997年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 200 ^{SP}	2	3	3.94	3.83		
				7	2.61	2.56		
				14	2.48	2.40		
				3	4.43	4.36		
				7	2.63	2.60		
				14	2.73	2.72		
				3	1.67	1.67		
				7	0.94	0.90		
				14	0.64	0.62		
				3	1.98	1.84		
				7	1.31	1.22		
				14	0.68	0.62		
カリフラワー (花蕾) (露地) 2004、2005年度	2	200、 266.7~ 300 ^{SP} ×3	3	7	0.18	0.18	0.12	0.12
				14	0.08	0.08	0.13	0.13
				21	<0.05	<0.05	0.13	0.13
				7	0.36	0.34	0.18	0.18
				14	0.14	0.13	0.15	0.14
				21	0.07	0.06	0.09	0.08
ブロッコリー ^b (花蕾) (露地) 1994年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 300 ^{SP} ×3	4	14	0.38	0.36	0.27	0.26
				21	0.29	0.28	0.22	0.22
				27	0.12	0.11	0.12	0.12
				14	0.54	0.52	0.66	0.64
				21	0.31	0.31	0.26	0.26
				28	0.18	0.18	0.19	0.18
ブロッコリー (花蕾) (露地) 2009年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	4	14	<0.05	<0.05	0.05	0.05
				21	<0.05	<0.05	0.05	0.05
				28	<0.05	<0.05	0.07	0.07
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
茎ブロッコリー (花蕾及び茎) (露地) 2003年度	2	100 ^{SP} ×2	2	1	0.42	0.40		
				3	0.32	0.31		
				7	0.14	0.14		
				14	<0.05	<0.05		
				1	0.13	0.12		
				3	0.09	0.08		
				7	<0.05	<0.05		
				14	<0.05	<0.05		
なずな (茎葉) (施設) 2004年	2	50 ^{SP}	1	7	0.23	0.24		
				14	0.21	0.22		
				21	0.17	0.18		
				7	0.47	0.48		
				14	0.34	0.29		
				21	0.23	0.24		

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
非結球 メキャベツ (えき芽葉) (露地) 2004年度	2	200 ^{SP} ×2	2	7	0.60	0.60	/	/
				14	0.18	0.18		
				21	0.17	0.17		
				7	0.69	0.68		
				14	0.54	0.54		
				21	0.28	0.28		
非結球 メキャベツ (本葉) (露地) 2004年度	2	200 ^{SP} ×2	2	7	0.88	0.88	/	/
				14	0.32	0.32		
				21	0.37	0.37		
				7	2.91	2.85		
				14	1.96	1.95		
				21	2.25	2.24		
ひこしまはるな (茎葉) (露地) 2004年度	2	0.02 ^G g ai/株	1	53	<0.1	<0.1	/	/
				60	<0.1	<0.1		
				67	<0.1	<0.1		
				54	<0.1	<0.1		
				61	<0.1	<0.1		
				68	<0.1	<0.1		
なばな (茎葉) (露地) 2011年度	2	100 ^{SP}	1	14	/	/	0.04	0.04
				21			0.01	0.01
		150 ^{SP}		14			<0.05	<0.05
				21			<0.05	<0.05
あすっこ (茎葉) (露地) 2011年度	2	137 ^{SP}	1	14	/	/	2.26	2.22
				21			1.68	1.64
				14			0.47	0.46
				21			0.18	0.18
しゅんぎく (茎葉) (施設) 2002年度	2	37.5、 75 ^{SP} ×2	2	3	4.96	4.80	3.78	3.76
				7	3.48	3.39	2.77	2.76
				14	2.07	2.02	1.78	1.72
				21	0.97	0.93	0.79	0.77
				3	0.78	0.76	0.86	0.86
				7	0.61	0.58	0.56	0.55
				14	0.37	0.36	0.40	0.39
				21	0.33	0.32	0.36	0.34
レタス (茎葉) (露地) 1995年度	2	150~ 250 ^{SP} ×3	3	7	0.04	0.04	0.09	0.08
				14	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
		200 ^{SP} ×3		7	0.08	0.08	0.32	0.31
				14	0.05	0.05	<0.05	<0.05
				21	0.09	0.09	0.08	0.08
レタス (茎葉) (露地) 1996年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 80.8~ 200 ^{SP} ×3	4	7	0.54	0.54	0.46	0.46
				14	0.47	0.46	0.39	0.38
				21	0.09	0.08	0.08	0.08
				7	0.36	0.34	0.09	0.09
				14	<0.04	<0.04	0.07	0.06
				21	<0.04	<0.04	0.08	0.08

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
レタス (茎葉) (露地) 2007年度	2	0.01G g ai/株 + 200SP ×3	4	1	3.51	3.46	4.52	4.40
				7	2.47	2.40	2.88	2.76
				14	1.62	1.62	1.01	0.92
				1	0.46	0.46	0.24	0.24
				7	0.27	0.27	0.35	0.34
				14	0.10	0.10	0.12	0.12
リーフレタス (茎葉) (露地) 2004年度	2	0.01G g ai/株 + 123~ 129SP	2	7	1.61	1.58	1.72	1.68
				14	0.52	0.52	0.53	0.48
				21	0.13	0.13	0.12	0.11
				7	1.50	1.48	1.23	1.20
				14	0.12	0.12	0.09	0.08
				21	<0.05	<0.05	0.06	0.06
ロメインレタス (茎葉) (施設) 2004年度	2	0.01G g ai/株 + 100、 150SP	2	7	0.73	0.73	1.47	1.44
				14	1.31	1.29	2.73	2.67
				21	0.20	0.20	0.34	0.34
				7	0.67	0.66	1.06	1.02
				14	0.59	0.58	0.50	0.50
				21	0.34	0.34	0.17	0.16
くきちしゃ (茎葉) (施設) 2005年度	2	75SP ×2	2	7	<0.05	<0.05		
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
				7	<0.05	<0.05		
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
食用ぎく (花卉) (施設) 1996年度	2	150、 200SP ×2	2	14	1.27	1.26		
				14	0.45	0.44		
				14	0.89	0.87		
				14	0.49	0.48		
ははこぐさ (茎葉) (施設) 2004年度	2	50SP	1	7	0.34	0.32		
				14	0.26	0.26		
				21	0.18	0.18		
				7	0.85	0.77		
				14	0.50	0.44		
				21	0.29	0.30		
ふき (葉柄) (施設) 2003年度	2	0.04G g ai/株	1	82	<0.05	<0.05		
				89	<0.05	<0.05		
				96	<0.05	<0.05		
				100	<0.05	<0.05		
				107	<0.05	<0.05		
				114	<0.05	<0.05		
ふき (葉柄) (施設) 2005年度	2	0.04G g ai/株 + 200SP ×2	3	14			0.11	0.10
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				14			0.07	0.06
				21			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (鱗茎) (露地) 1998年度	2	150 ^{SP} ×3	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
葉ねぎ (茎葉) (露地) 1995年度	2	150 ^{SP} ×3	3	7	0.13	0.13	0.15	0.14
				14	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				28	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				7	0.16	0.15	0.12	0.11
				14	0.05	0.04	<0.05	<0.05
				28	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
葉ねぎ (茎葉) (露地) 1999年度	2	1,200 ^G	3	7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
根深ねぎ (茎葉) (露地) 1995年度	2	150 ^{SP}	3	7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				28			<0.05	<0.05
根深ねぎ (茎葉) (露地) 1999年度	2	1,200 ^G	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	0.21	0.20
				14	<0.05	<0.05	0.05	0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
にら (茎葉) (施設) 1998年度	2	150 ^{SP} ×3	3	1	1.47	1.46	0.48	0.47
				3	1.05	1.00	0.67	0.67
				7	0.64	0.62	0.37	0.36
				1	1.84	1.84	1.82	1.71
				3	1.58	1.52	1.11	1.05
				7	0.60	0.58	0.30	0.29
アスパラガス (茎) (施設) 1999、2000年度	2	200 ^{SP} ×2	2	1	0.17	0.16	0.20	0.20
				3	0.06	0.06	0.09	0.08
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.07	0.07	0.07	0.06
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス (若茎) (施設) 2008年度	2	18.8 mg ai/m ³ + 19.0 mg ai/m ³ くん煙	2	1	/	/	<0.05	<0.05
				3			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				1	/	/	<0.05	<0.05
				3			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
わけぎ (茎葉) (露地) 2003年度	1	1,200 ^G + 150 ^{SP} ×3	4 ^a	7	0.42	0.40	0.41	0.39
				14	0.16	0.15	<0.05	<0.05
				21	0.12	0.12	<0.05	<0.05
				7	1.37	1.36	1.02	1.02
				14	0.38	0.38	0.69	0.68
				21	0.30	0.30	0.09	0.08
	1	1,200 ^G + 139 ^{SP} ×3	4 ^a	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	0.15	0.14	0.09	0.09
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
食用ゆり (鱗茎) (露地) 2004年	2	75、 100 ^{SP} ×4	4	1	/	/	<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
				1	/	/	<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				14			<0.05	<0.05
らっきょう (鱗茎) (露地) 2003年度	1	200 ^{SP} ×3	3	14	<0.02	<0.02	/	/
				14	0.03	0.03	/	/
らっきょう (鱗茎) (露地) 2004年度	1	150 ^{SP} ×3	3	14	0.03	0.03	/	/
				14	0.03	0.03	/	/
らっきょう (鱗茎) (露地) 2005年度	1	200 ^{SP} ×3	3	14	/	/	<0.01	<0.01
				21			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
にんじん (根部) (露地) 2010年度	1	85.7~ 87.5 ^{SP} ×3	3	1	/	/	<0.05	<0.05
				3			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05
				1	/	/	<0.05	<0.05
				3			<0.05	<0.05
				7			<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
パセリ (茎葉) (施設) 2004年度	1	50SP	1	3	1.10	1.10	/	/
				7	0.12	0.12		
				14	0.04	0.04		
				3	0.39	0.39		
				7	0.15	0.14		
				14	0.02	0.02		
セルリー (茎葉) (施設) 2005年度	1	0.01G g ai/株	1	57	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				64	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				71	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				86	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				93	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				100	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
セルリー (茎葉) (施設) 2004、2007年度	1	100~ 118SP ×2	2	7	0.26	0.24	/	/
				14	0.21	0.20		
				21	<0.13	<0.13		
				7	0.86	0.85		
	14			0.40	0.39			
	21			0.33	0.33			
	7			0.55	0.52			
	14			0.33	0.32			
21	0.26	0.23						
みつば (茎葉) (施設、水耕栽培) 2001年度	2	50SP	1	7	1.01	0.97	0.52	0.51
				14	0.36	0.36	0.18	0.18
				21	0.02	0.02	<0.05	<0.05
				7	1.93	1.82	1.21	0.17
				14	0.56	0.45	0.45	0.44
				21	0.49	0.47	0.36	0.36
あしたば (茎葉) (施設) 2012年度	1	113~ 114SP ×3	3	1	1.02	1.02	/	/
				3	0.35	0.35		
				7	0.06	0.06		
				14	0.01	0.01		
				1	3.72	3.68		
				3	2.82	2.82		
				7	0.14	0.14		
				14	0.08	0.08		

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					アセタミプリド				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
トマト ^b (果実) (施設) 1993年度	4	300 ^{SP} ×2	2	1	0.32	0.32	0.30	0.30	
				3	0.37	0.36	0.24	0.24	
				7	0.43	0.42	0.13	0.13	
				1	0.23	0.23	0.19	0.18	
				3	0.19	0.18	0.19	0.18	
				7	0.16	0.16	0.16	0.16	
				1			0.22	0.21	
				3			0.21	0.20	
				7			0.18	0.18	
				1			0.44	0.42	
				3			0.47	0.45	
				7			0.48	0.46	
トマト (果実) (施設) 1996年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 200 ^{SP} ×2	3	1	0.20	0.20	0.12	0.12	
				3	0.09	0.09	0.19	0.18	
				7	0.13	0.13	<0.05	<0.05	
				1	0.15	0.14	0.18	0.18	
				3	0.19	0.18	0.20	0.20	
				7	0.14	0.14	0.13	0.12	
トマト ^b (果実) (施設) 1993年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×2 くん煙	2	1	0.02	0.02	0.01	0.01	
				3	0.02	0.02	0.02	0.02	
				7	0.03	0.02	0.02	0.02	
				1	0.02	0.02	0.03	0.03	
				3	0.04	0.04	0.04	0.04	
				7	0.03	0.03	0.04	0.04	
トマト (果実) (施設) 1997年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×2	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
トマト (果実) (施設) 2009年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 150 ^{SP} ×3	4	1	0.34	0.33	0.33	0.32	
				3	0.29	0.28	0.34	0.34	
				7	0.29	0.29	0.33	0.33	
				14	0.25	0.24	0.28	0.27	
			4	0.02 ^G g ai/株 + 109 ^{SP} ×3	1	0.14	0.14	0.23	0.22
					3	0.18	0.18	0.18	0.17
					7	0.11	0.11	0.11	0.10
					14	0.10	0.10	0.06	0.06

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (果実) (施設) 2004年度	2	0.02 G g ai/株 + 300SP ×3	4	1	0.49	0.48	0.51	0.50
				7	0.34	0.34	0.48	0.48
				14	0.22	0.22	0.17	0.17
				1	0.64	0.64	0.74	0.73
				7	0.57	0.57	0.66	0.66
				14	0.44	0.44	0.47	0.46
ミニトマト (果実) (施設) 2004年度	2	0.02 G g ai/株 + 18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	4	1	0.16	0.16	0.10	0.10
				7	0.11	0.10	0.08	0.08
				14	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ミニトマト (果実) (施設) 2007年度	2	0.02G g ai/株 + 0.02G g ai/株 ×3	4	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				
ピーマン ^b (果実) (施設) 1992年度	2	0.02G g ai/株	1	93	0.05	0.04	0.03	0.03
				44	0.11	0.10	0.15	0.15
	2	250~ 300SP ×3	3	1	1.93	1.91	2.34	2.33
				3	2.05	2.02	2.09	1.98
				7	1.37	1.36	1.75	1.73
				1	1.33	1.30	1.46	1.45
3	1.23	1.22	1.27	1.20				
7	0.70	0.70	0.60	0.56				
ピーマン (果実) (施設) 1992年度	2	0.02G g ai/株	1	93			<0.005	<0.005
				44			0.035	0.034
	2	250~ 300SP ×3	3	1			2.53	2.47
				3			2.34	2.33
				7			1.91	1.89
				1			1.64	1.63
3			1.70	1.70				
7			0.476	0.468				
ピーマン ^b (果実) (施設) 1993年度	2	0.02G g ai/株	1	84	0.03	0.03	0.02	0.02
				78	0.01	0.01	<0.01	<0.01
	2	100~ 200SP ×2	2	1	0.10	0.10	0.06	0.06
				3	0.19	0.18	0.08	0.08
				7	0.11	0.10	0.08	0.08
				1	0.41	0.40	0.32	0.32
3	0.24	0.24	0.13	0.13				
7	0.17	0.17	0.12	0.12				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン ^b (果実) (施設) 1992年度	1	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.25	0.24	0.15	0.14
				3	0.21	0.21	0.17	0.17
				7	0.23	0.23	0.16	0.16
ピーマン ^b (果実) (施設) 1993年度	1	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.19	0.18	0.15	0.15
				3	0.20	0.20	0.16	0.16
				7	0.15	0.15	0.11	0.11
ピーマン (果実) (施設) 2003、2004年度	2	0.01 ^G g ai/株 + 18.8 mg ai/m ³ ×2 くん煙	3	1	0.24	0.24	0.20	0.20
				3	0.17	0.16	0.13	0.12
				7	0.06	0.06	0.05	0.05
				1	0.14	0.14	0.13	0.13
				3	0.14	0.14	0.13	0.13
				7	0.12	0.12	0.09	0.09
ピーマン (果実) (施設) 2003年度	2	0.01 ^G g ai/株 + 75~ 110 ^{SP} ×2	3	1	0.32	0.32	0.33	0.32
				3	0.31	0.30	0.27	0.26
				7	0.24	0.24	0.23	0.22
				1	0.40	0.40	0.45	0.43
				3	0.31	0.30	0.31	0.30
				7	0.22	0.22	0.22	0.21
ピーマン (果実) (施設) 2007年度	2	0.01 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×2	3	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
なす ^b (果実) (施設) 1993年度	2	0.02 ^G g ai/株	1	63	0.02	0.02	0.05	0.04
				60	0.02	0.02	0.01	0.01
	2	150 ^{SP} ×3	3	1	0.17	0.16	0.32	0.32
				3	0.15	0.15	0.27	0.26
				7	0.18	0.17	0.19	0.18
				1	0.58	0.58	0.60	0.58
				3	0.50	0.49	0.76	0.74
				7	0.32	0.31	0.49	0.47
なす (果実) (施設) 1993年度	2	0.02 ^G g ai/株	1	63			<0.005	<0.005
				60			<0.005	<0.005
	2	150 ^{SP} ×3	3	1			0.150	0.150
				3			0.099	0.099
				7			0.047	0.045
				1			0.527	0.504
				3			0.608	0.584
				7			0.193	0.187

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす ^b (果実) (施設) 1993年度	2	150 ^{SP} ×3	3	1	/	/	0.54	0.51
				3			0.46	0.46
				7			0.37	0.36
				1	/	/	0.32	0.30
				3			0.29	0.29
				7			0.34	0.33
なす ^b (果実) (施設) 1993年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.06	0.06	0.05	0.05
				3	0.07	0.07	0.04	0.04
				7	0.07	0.07	0.03	0.03
				1	0.20	0.20	0.09	0.09
				3	0.24	0.23	0.07	0.06
				7	0.20	0.20	0.07	0.06
なす (果実) (施設) 2006年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	4	1	0.11	0.11	0.15	0.14
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.12	0.12	0.10	0.10
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
なす (果実) (施設) 2006年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 150、 400 ^{SP} ×3	4	1	0.38	0.38	0.51	0.50
				7	0.07	0.07	0.08	0.08
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.20	0.20	0.27	0.27
				7	0.10	0.10	0.16	0.15
				14	0.06	0.06	0.06	0.06
なす (果実) (施設) 2007年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	4	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
なす (果実) (施設) 2009年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 103~ 121 ^{SP} ×3	4	1	0.27	0.27	0.32	0.31
				3	0.23	0.23	0.27	0.26
				7	0.15	0.14	0.18	0.18
				14	<0.05	<0.05	0.05	0.05
				1	0.15	0.14	0.17	0.16
				3	0.16	0.16	0.13	0.13
				7	0.11	0.11	0.08	0.08
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ししとう (果実) (施設) 2004年度	2	75 ^{SP} ×2	2	8	0.37	0.36	0.37	0.36
				7	0.29	0.28	0.26	0.26

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
甘長とうがらし (果実) (施設) 2004年度	2	50、 66.9 ^{SP}	2	7	0.14	0.14	0.16	0.16
				7	0.06	0.06	0.07	0.07
食用ほおずき (果実) (施設) 2004年度	2	100 ^{SP} ×3	3	14	<0.05	<0.05	/	/
				14	<0.05	<0.05	/	/
きゅうり ^b (果実) (施設) 1993年度	2	0.02 ^G g ai/株	1	48	0.09	0.09	0.06	0.05
				46	0.02	0.02	0.02	0.02
	2	171、 300 ^{SP} ×3	3	1	0.43	0.42	0.38	0.36
				3	0.38	0.38	0.32	0.31
				7	0.36	0.35	0.29	0.26
				1	0.19	0.18	0.18	0.18
3	0.19	0.18	0.29	0.26				
7	0.17	0.16	0.18	0.17				
きゅうり ^b (果実) (施設) 1993年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3	3	1	0.28	0.27	0.17	0.16
				3	0.32	0.32	0.19	0.18
	7	0.29	0.28	0.18	0.17			
	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.52	0.52	0.47	0.45
				3	0.43	0.42	0.41	0.40
				7	0.35	0.34	0.31	0.31
1				0.18	0.18	0.20	0.20	
2	0.02 ^G g ai/株 + 0.01 ^G g ai/株 + 18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	5	3	0.14	0.14	0.15	0.14	
			7	0.06	0.06	0.07	0.06	
きゅうり (果実) (施設) 2004年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.01 ^G g ai/株 + 18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	5	1	0.05	0.05	0.06	0.06
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05			
	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.01 ^G g ai/株 + 150~ 200 ^{SP} ×3	5	1	0.29	0.29	0.24	0.24
				3	0.22	0.22	0.18	0.18
				7	0.11	0.10	0.08	0.08
1				0.29	0.29	0.23	0.22	
3	0.23	0.22	0.20	0.19				
7	0.12	0.12	0.13	0.13				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) (施設) 2007年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.01 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	5	1	0.07	0.06	0.10	0.10
				3	0.08	0.08	0.07	0.07
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
きゅうり (果実) (施設) 2009年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.01 ^G g ai/株 + 100、 140 ^{SP} ×3	5	1	0.14	0.14	0.13	0.13
				3	0.09	0.09	0.09	0.09
				7	0.07	0.07	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.22	0.22	0.20	0.20
				3	0.15	0.15	0.16	0.15
				7	0.07	0.07	0.07	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
かぼちゃ (果実) (施設) 2004、2005年度	2	300 ^{SP} ×2	2	1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.21	0.21	0.20	0.20
				3	0.16	0.16	0.20	0.18
				7	0.15	0.14	0.13	0.13
かぼちゃ (果実) (露地) 2006年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 200~ 300 ^{SP} ×2	3	1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	0.07	0.07	0.09	0.08
				7	<0.05	<0.05	0.06	0.06
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
かぼちゃ (果実) (施設) 2009年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×2	3	1	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				1	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	0.03	0.03	<0.03	<0.03
ズッキーニ (果実) (施設) 2004年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×2 くん煙	2	1	<0.01	<0.01		
				3	<0.01	<0.01		
				7	<0.01	<0.01		
				1	<0.01	<0.01		
				3	<0.01	<0.01		
				7	<0.01	<0.01		

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
しろうり (果実) (施設) 2011年度	2	180~ 280 ^{SP} ×3	3	1	/	/	0.67	0.66
				3			0.50	0.50
				7			0.53	0.52
				1	/	/	0.69	0.68
				3			0.44	0.44
				7			0.40	0.39
すいか ^b (果実) (施設) 1993年度	2	0.04 ^G g ai/株 + 200 ^{SP} ×3	4	3	0.07	0.06	0.04	0.04
				7	0.06	0.06	0.04	0.04
				14	0.05	0.04	0.04	0.04
				3	0.07	0.06	0.06	0.06
				7	0.07	0.06	0.07	0.06
				14	0.07	0.06	0.07	0.07
すいか ^b (果実) (施設) 1994年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.05	0.04	0.02	0.02
				3	0.05	0.05	0.03	0.03
				7	0.06	0.06	0.03	0.02
				1	0.03	0.02	0.06	0.05
				3	0.03	0.02	0.09	0.09
				7	0.04	0.04	0.06	0.06
すいか (果実) (施設) 2008、2009年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 0.02 ^G g ai/株 ×3	4	3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				3	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				7	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
メロン ^b (果実) (施設) 1993年度	2	200、 300 ^{SP} ×3	3	3	0.08	0.08	0.09	0.09
				7	0.14	0.14	0.11	0.11
				14	0.10	0.10	0.13	0.13
			3	3	0.03	0.02	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.02	0.02	0.02
				14	0.04	0.03	0.02	0.02
メロン ^b (果実) (施設) 1994年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	0.12	0.11	0.07	0.07
				3	0.11	0.10	0.09	0.09
				7	0.16	0.16	0.12	0.12
				1	0.10	0.10	0.12	0.12
				3	0.12	0.12	0.12	0.12
				7	0.12	0.10	0.15	0.14
メロン (果実) (施設) 1998年度	2	0.01 ^G g ai/株 + 38~ 68 ^{SP} ×3	4	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
まくわうり (果肉) (施設) 2013年度	2	139、 101SP ×2	2	1	/	/	0.02	0.02
				3	/	/	0.04	0.04
				7	/	/	0.03	0.03
				14	/	/	0.02	0.02
				1	/	/	0.02	0.02
				3	/	/	0.02	0.02
				7	/	/	0.05	0.05
				14	/	/	0.03	0.03
まくわうり (果皮) (施設) 2013年度	2	139、 101SP ×2	2	1	/	/	0.18	0.18
				3	/	/	0.13	0.12
				7	/	/	0.09	0.09
				14	/	/	0.05	0.05
				1	/	/	0.19	0.18
				3	/	/	0.15	0.15
				7	/	/	0.13	0.13
				14	/	/	0.06	0.06
ズッキーニ (花) (施設、無袋) 2008年度	2	18.8 mg ai/m ² ×3 くん煙	2	1	/	/	0.64	0.62
				3	/	/	0.14	0.12
				7	/	/	<0.01	<0.01
				14	/	/	<0.01	<0.01
				1	/	/	0.06	0.05
				3	/	/	0.01	0.01
				7	/	/	0.02	0.02
				14	/	/	<0.01	<0.01
にがうり (果実) (施設) 2003、2004年度	2	100SP	3	1	0.17	0.16	/	/
				3	0.09	0.08	/	/
				7	0.06	0.06	/	/
				1	0.21	0.20	/	/
				3	0.13	0.13	/	/
				7	0.05	0.05	/	/
漬物用メロン (果実) (施設) 2011、2012年度	2	221~ 280SP ×3	3	1	/	/	0.28	0.28
				3	/	/	0.18	0.18
				7	/	/	0.08	0.08
				1	/	/	0.12	0.12
				3	/	/	0.08	0.08
				7	/	/	0.04	0.04
ほうれんそう (茎葉) (施設) 2001年度	2	50SP×2	2	3	4.49	4.31	13.6	13.0
				7	4.26	4.26	5.55	5.27
				14	1.55	1.52	1.20	1.18
				3	1.39	1.32	2.15	2.10
				7	0.79	0.75	0.75	0.74
				14	0.14	0.14	0.34	0.32

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (茎葉) (施設) 2004年度	2	37.5~ 50SP×2	2	3	2.61	2.52	2.36	2.36
				7	2.00	1.91	1.98	1.94
				14	0.43	0.42	0.35	0.34
				3	1.68	1.66	1.18	1.16
				7	0.66	0.64	0.44	0.42
				14	0.07	0.06	0.05	0.05
オクラ (果実) (露地) 1997年度	2	75SP	1	1	0.14	0.14		
				2	0.08	0.08		
				3	0.08	0.08		
				1	0.34	0.34		
				2	0.22	0.22		
				3	0.18	0.17		
				1	0.10	0.09		
				2	0.07	0.07		
				3	0.07	0.06		
				1	0.22	0.22		
				2	0.18	0.17		
				3	0.11	0.10		
	2	75SP ×2	2	1	0.18	0.18		
				2	0.10	0.10		
				3	0.05	0.05		
				1	0.42	0.41		
				2	0.32	0.32		
				3	0.26	0.25		
				1	0.11	0.11		
				2	0.12	0.12		
				3	0.07	0.06		
				1	0.25	0.24		
				2	0.20	0.19		
				3	0.12	0.12		
2	75SP ×3	3	1	0.12	0.12			
			2	0.08	0.08			
			3	0.08	0.08			
			1	0.30	0.29			
			2	0.24	0.23			
			3	0.17	0.16			
			1	0.11	0.11			
			2	0.10	0.10			
			3	0.07	0.06			
			1	0.32	0.32			
			2	0.17	0.17			
			3	0.11	0.10			
さやいんげん (さや) (施設) 1998年度	2	150SP ×3	3	1	0.52	0.52	0.30	0.30
				3	0.38	0.38	0.23	0.22
				7	0.34	0.34	0.44	0.42
				1	0.27	0.26	0.14	0.14
				3	0.27	0.26	0.14	0.14
				7	0.25	0.24	0.16	0.16

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さやいんげん (さや) (施設) 2000年度	2	150~ 400SP	3	1	0.51	0.50	0.47	0.46
				7	0.10	0.10	0.15	0.15
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				1	1.41	1.39	1.49	1.45
				7	0.50	0.50	0.52	0.51
				14	0.11	0.11	0.16	0.16
さやえんどう (さや) (施設) 2004年度	2	150SP ×3	3	1	0.50	0.50	0.84	0.84
				3	0.39	0.38	0.34	0.33
				7	0.22	0.22	0.21	0.21
				1	0.25	0.24	0.28	0.26
				3	0.20	0.20	0.18	0.18
				7	0.11	0.10	0.12	0.12
えだまめ (さや) (露地) 1997年度	2	150SP	3	7	0.10	0.10	0.33	0.31
				14	<0.05	<0.05	0.20	0.20
				21	<0.05	<0.05	0.10	0.08
				7	0.51	0.50	1.48	1.48
				14	0.18	0.18	0.78	0.78
				21	0.07	0.06	0.48	0.47
えだまめ (さや) (露地) 2002年度	2	600G + 150SP ×3	4	7	0.31	0.30	1.47	1.42
				14	0.18	0.18	0.55	0.54
				21	0.06	0.06	0.23	0.22
				7	0.61	0.58	0.84	0.83
				14	0.33	0.32	0.57	0.56
				21	0.19	0.18	0.32	0.32
えだまめ (さや) (露地) 2009年度	2	200G + 85~95SP ×3	4	7			0.12	0.12
				14			0.07	0.06
				28			<0.05	<0.05
				7			0.33	0.32
				14			0.07	0.07
				28			<0.05	<0.05
アマランス (茎葉) (施設) 2007年度	2	50SP	1	3			0.79	0.78
				7			0.66	0.66
				14			0.55	0.54
				3			1.95	1.94
				7			1.93	1.89
				14			1.18	1.14
エンサイ (茎葉) (施設) 2005年度	2	100SP ×2	2	3	1.50	1.48		
				7	0.43	0.42		
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
				3	3.17	3.01		
				7	2.10	2.03		
				14	1.38	1.36		
				21	0.17	0.17		

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
食用さくら (葉部) (露地) 2004年度	2	150 ^{SP}	1	3	/	/	1.31	1.22
				7	/	/	1.01	0.98
				14	/	/	0.12	0.12
				3	/	/	0.33	0.33
				7	/	/	0.33	0.32
				14	/	/	0.07	0.06
つるな (茎葉) (施設) 2004年度	2	150 ^{SP} ×3	3	14	1.8	1.8	/	/
				14	2.8	2.8	/	/
ふだんそう (葉) (施設) 2004年度	2	75、 100 ^{SP}	2	7	1.65	1.62	/	/
				14	1.07	1.06	/	/
				21	0.41	0.40	/	/
				7	1.94	1.94	/	/
				14	0.43	0.42	/	/
				21	0.16	0.16	/	/
モロヘイヤ (茎葉) (施設) 2005、2006年度	2	200 ^{SP}	1	21	1.05	1.02	/	/
				21	0.55	0.52	/	/
ヤングコーン (幼穂) (露地) 2008年度	2	200 ^{SP} ×2	2	1	<0.05	<0.05	/	/
				3	<0.05	<0.05	/	/
				7	<0.05	<0.05	/	/
				1	<0.05	<0.05	/	/
				3	<0.05	<0.05	/	/
				7	<0.05	<0.05	/	/
たらのき (若芽) (露地、施設) 2009、2010年度	2	250 ^{SP} ×3	3	45	0.02	0.02	/	/
				60	0.03	0.02	/	/
				75	0.03	0.03	/	/
				45	0.03	0.02	/	/
				60	0.03	0.02	/	/
				75	0.01	0.01	/	/
122	<0.01	<0.01	/	/				
食用なでしこ (花) (施設) 2010、2011年度	2	50 ^{SP} ×2	2	14	0.69	0.68	/	/
				14	<0.05	<0.05	/	/
かき(葉) (葉及び葉柄) (露地) 2011年度	2	250、 300 ^{SP} ×3	3	14	1.8	1.5	/	/
				21	<0.2	<0.2	/	/
				30	<0.2	<0.2	/	/
				45	<0.2	<0.2	/	/
				14	3.1	3.0	/	/
				21	1.4	1.2	/	/
				29	0.9	0.9	/	/
				43	<0.2	<0.2	/	/

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なんてん (葉) (葉及び葉柄) (施設) 2011、2012 年度	2	150 ^{SP} ×2	2	21	1.7	1.6	/	/
				30	0.3	0.3		
				21	2.5	2.5		
				30	0.8	0.8		
やまのいも (かぶ) (珠芽) (露地) 2004 年度	2	150 ^{SP} ×3	3	21	0.15	0.15	/	/
				30	0.11	0.10		
				45	<0.05	<0.05		
				21	0.08	0.08		
温州みかん ^b (果肉) (施設) 1993 年度	2	400 ^{SP} ×3	3	14	0.18	0.17	0.14	0.14
				21	0.10	0.10	0.16	0.16
				14	0.01	0.01	0.02	0.02
				21	0.02	0.02	0.02	0.02
温州みかん ^b (果肉) (施設) 1994 年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	14	0.04	0.04	0.07	0.07
				14	0.04	0.04	0.05	0.04
温州みかん (果肉) (施設) 1996 年度	2	300、 160 ^{SP} ×3	3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
温州みかん ^b (果皮) (施設) 1993 年度	2	400 ^{SP} ×3	3	14	2.79	2.76	1.97	1.92
				21	1.82	1.82	1.48	1.43
				14	0.72	0.70	0.29	0.28
				21	1.25	1.22	0.76	0.72
温州みかん ^b (果皮) (施設) 1994 年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	14	0.80	0.80	0.64	0.63
				14	0.54	0.52	0.61	0.60
温州みかん (果皮) (施設) 1996 年度	2	300、 160 ^{SP} ×3	3	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				21	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
なつみかん ^b (果実) (露地) 1993 年度	2	400 ^{SP} ×3	3	14	0.39	0.38	0.54	0.54
				21	0.37	0.36	0.43	0.42
				28	0.30	0.29	0.40	0.40
				43	0.31	0.30	0.26	0.26
				14	0.23	0.22	0.94	0.90
				21	0.40	0.38	0.50	0.49
				28	0.24	0.24	0.24	0.24
				43	0.61	0.60	0.56	0.54

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実) (露地) 1993年度	2	400 ^{SP} ×3	3	14	/	/	0.612	0.570
				21			0.534	0.524
				28			0.345	0.338
				43			0.308	0.296
				14	/	/	1.15	1.12
				21			0.560	0.528
				28			0.270	0.250
				43			0.669	0.616
なつみかん (果実) (露地) 1995年度	2	300 ^{SP} ×3	3	14	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				14	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
				21	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05
なつみかん (果実全体) (露地) 2011年度	3	500~ 657 ^{SP} ×3	3	14	/	/	0.54	0.52
				21			0.64	0.64
				28			0.67	0.62
				42			0.83	0.73
				14	/	/	0.49	0.48
				21			0.50	0.50
				28			0.54	0.53
				42			0.59	0.57
				14	/	/	0.42	0.42
				21			0.17	0.16
				28			0.11	0.10
				42			0.21	0.20
かぼす ^b (果実) (露地) 1993年度	2	400 ^{SP} ×3	3	14	/	/	0.88	0.88
				21			0.62	0.58
				28			0.58	0.57
				43			0.74	0.74
				14	/	/	0.54	0.53
				21			0.43	0.42
				28			0.30	0.30
				45			0.48	0.48
かぼす (果実) (露地) 1996年度	1	300 ^{SP} ×3	3	16	/	/	<0.05	<0.05
23	<0.05	<0.05						
すだち (果実) (露地) 1996年度	1	300 ^{SP} ×3	3	14	/	/	<0.05	<0.05
21	<0.05	<0.05						
りんご ^b (果実) (露地、無袋) 1993年度	2	400 ^{SP} ×2	2	14	0.19	0.19	0.16	0.16
				21	0.14	0.14	0.16	0.16
				28	0.15	0.15	0.12	0.12
				14	0.41	0.41	0.45	0.44
				20	0.37	0.36	0.31	0.31
				28	0.32	0.32	0.40	0.40

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) (露地、無袋) 1993年度	2	400 ^{SP} ×2	2	14	/	/	0.173	0.166
				21			0.183	0.182
				28			0.171	0.170
				14	/	/	0.571	0.566
				20			0.479	0.478
				28			0.437	0.436
りんご (果実) (露地、無袋) 2003年度	2	500 ^{SP} ×2	2	14	0.4	0.4	0.4	0.4
				14	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
りんご (果実) (露地、無袋) 2005年度	2	500、 600 ^{SP} ×2	2	1	0.43	0.41	0.34	0.32
				3	0.25	0.24	0.26	0.25
				7	0.27	0.26	0.20	0.20
				1	0.50	0.50	0.46	0.46
				3	0.50	0.50	0.43	0.42
				7	0.32	0.32	0.27	0.27
りんご (果実) (露地、無袋) 2007年度	2	500 ^{SP} ×3	3	1	0.39	0.38	0.31	0.31
				7	0.39	0.39	0.33	0.32
				21	0.25	0.25	0.29	0.28
				1	0.81	0.80	0.59	0.56
				7	0.57	0.57	0.47	0.46
				21	0.42	0.42	0.40	0.40
なし ^b (果実) (露地、無袋) 1993年度	2	400 ^{SP} ×2	2	14	0.34	0.34	0.31	0.31
				21	0.27	0.27	0.28	0.28
				28	0.18	0.18	0.29	0.28
				14	0.11	0.11	0.13	0.12
				21	0.10	0.10	0.12	0.12
				28	0.07	0.07	0.11	0.10
なし (果実) (露地、無袋) 2004年度	2	350、 700 ^{SP}	2	3	0.18	0.18	0.16	0.16
				7	0.15	0.15	0.12	0.12
				14	0.12	0.12	0.09	0.09
				3	0.26	0.25	0.28	0.28
				7	0.16	0.16	0.17	0.16
				14	0.13	0.13	0.14	0.14
なし (果実) (露地、無袋) 2005年度	2	400、 600 ^{SP} ×2	2	1	0.29	0.28	0.22	0.22
				3	0.29	0.28	0.19	0.18
				7	0.16	0.15	0.17	0.17
				1	0.75	0.74	0.46	0.46
				3	0.58	0.58	0.35	0.34
				7	0.23	0.22	0.13	0.12
なし (果実) (露地、無袋) 2007年度	2	500 ^{SP} ×3	3	1	0.31	0.30	0.32	0.30
				7	0.25	0.24	0.28	0.26
				21	0.06	0.06	0.05	0.05
				1	0.55	0.54	0.71	0.67
				7	0.33	0.32	0.55	0.52
				21	0.24	0.24	0.27	0.27

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
びわ (果肉) (施設) 1995、1996年度	2	400 ^{SP} ×3	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも ^b (果肉) (露地) 1993年度	2	400 ^{SP} ×3	3	7	0.42	0.42	0.13	0.13
				14	0.16	0.16	0.06	0.06
				21	0.23	0.22	0.18	0.18
				7	0.24	0.23	0.13	0.12
				14	0.24	0.23	0.11	0.11
				21	0.14	0.14	0.11	0.11
もも (果肉) (露地) 2005年度	2	400~ 500 ^{SP} ×3	3	7	0.68	0.66	0.55	0.54
				7	0.26	0.26	0.23	0.22
もも ^b (果皮) (露地) 1993年度	2	400 ^{SP} ×3	3	7	1.06	1.04	0.96	0.91
				14	0.66	0.65	0.25	0.24
				21	0.65	0.64	0.52	0.51
				7	1.09	1.04	0.71	0.68
				14	0.55	0.52	0.36	0.36
				21	0.51	0.50	0.19	0.19
もも (果皮) (露地) 2005年度	2	400~ 500 ^{SP} ×3	3	7	2.48	2.38	2.22	2.22
				7	1.13	1.12	0.88	0.87
ネクタリン (果実) (露地) 2003年度	2	300 ^{SP} ×3	3	3	0.28	0.28	0.27	0.26
				7	0.23	0.22	0.16	0.15
				14	0.22	0.22	0.19	0.18
		350 ^{SP} ×3	3	3	0.38	0.37	0.43	0.42
				7	0.29	0.29	0.32	0.31
				14	0.20	0.20	0.18	0.16
すもも ^b (果実) (露地) 1995年度	2	400 ^{SP} ×3	3	7	0.13	0.12	0.10	0.09
				14	0.07	0.06	0.09	0.08
				21	0.10	0.09	0.13	0.12
				7	1.26	1.23	1.14	1.12
				14	0.75	0.75	0.94	0.92
				21	0.44	0.42	0.67	0.67
すもも (果実) (露地) 2008年度	1	500 ^{SP} ×3	3	1	/	/	<0.05	<0.05
				7	/	/	<0.05	<0.05
				21	/	/	<0.05	<0.05
	1	400 ^{SP} ×3	3	1	/	/	<0.05	<0.05
				7	/	/	<0.05	<0.05
				21	/	/	<0.05	<0.05

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					アセタミプリド				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
すもも (果実) (露地) 2010年度	2	350SP ×3	3	1	/	/	<0.05	<0.05	
				3			<0.05	<0.05	
				7			<0.05	<0.05	
				21			<0.05	<0.05	
				1	/	/	0.38	0.36	
				3			0.14	0.12	
7	0.24	0.22							
21	0.27	0.25							
うめ ^b (果実) (露地) 1994年度	2	400SP ×2	2	7	1.10	1.10	1.11	1.06	
				14	0.63	0.62	0.63	0.61	
				21	0.57	0.56	0.73	0.71	
				7	0.54	0.53	0.39	0.38	
				14	0.49	0.48	0.30	0.27	
				21	0.65	0.62	0.37	0.34	
うめ (果実) (露地) 2007年度	2	400SP ×3	3	1	0.96	0.96	0.76	0.73	
				7	0.56	0.55	0.41	0.38	
				21	0.25	0.24	0.20	0.18	
				1	0.69	0.68	0.49	0.45	
				7	0.41	0.41	0.22	0.22	
				21	0.25	0.24	0.15	0.14	
おうとう (果実) (施設) 2003年度	1	500SP	1	1	1.85	1.84	1.65	1.62	
				7	1.81	1.80	1.42	1.40	
				14	1.21	1.20	0.63	0.61	
	1	700SP	1	1	3.63	3.62	2.97	2.90	
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
				14	0.80	0.79	0.68	0.64	
おうとう (果実) (施設) 2005年度	1	500~ 700SP	1	3	/	/	0.92	0.92	
				7			0.71	0.71	
				14			0.39	0.39	
	1			1	3	/	/	0.69	0.68
					7			0.67	0.66
					14			0.28	0.28

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
おうとう (果実) (施設) 2010年度	5	400~ 500SP	1	1			0.38	0.36
				3			0.32	0.32
				7			0.27	0.27
				14			0.12	0.12
				1			1.45	1.42
				3			1.49	1.46
				7			1.00	1.00
				14			0.66	0.62
				1			1.56	1.56
				3			1.50	1.50
				7			0.96	0.95
				14			0.59	0.59
				1			0.78	0.78
				3			0.64	0.64
				7			0.52	0.51
				14			0.44	0.44
				1			0.83	0.82
				3			0.50	0.50
				7			0.42	0.42
				14			0.72	0.72
おうとう (果実) (施設) 2010年度	3	400~ 500SP	1	1			0.78	0.76
				3			0.63	0.62
				7			0.32	0.32
				14			0.20	0.20
				1			1.91	1.90
				3			1.07	1.04
				7			0.17	0.16
				14			0.14	0.14
				1			2.98	2.92
				3			1.36	1.28
				7			1.02	1.02
				14			0.72	0.71
いちご (果実) (施設) 1992年度	2	75SP ×2	2	1	0.16	0.16	0.15	0.15
				3	0.18	0.18	0.11	0.10
				7	0.12	0.12	0.11	0.10
				1	0.42	0.41	0.44	0.44
				3	0.25	0.24	0.41	0.40
				7	0.20	0.20	0.32	0.32
いちご (果実) (施設) 1992年度	2	75SP ×2	2	1			0.192	0.190
				3			0.131	0.128
				7			0.125	0.121
				1			0.456	0.453
				3			0.450	0.446
				7			0.310	0.296

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちご ^b (果実) (施設) 1992年度	2	18.8~ 20.8 mg ai/m ³ ×2 くん煙	2	1	0.28	0.28	0.44	0.41
				3	0.38	0.38	0.35	0.35
				7	0.32	0.30	0.35	0.32
				1	0.30	0.29	0.42	0.41
				3	0.26	0.26	0.31	0.28
				7	0.21	0.20	0.24	0.23
いちご (果実) (施設) 1995年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 100、 200 ^{SP} ×2	3	1	0.73	0.72	0.89	0.86
				3	0.66	0.65	0.65	0.65
				7	0.44	0.42	0.64	0.62
				1	0.46	0.44	0.71	0.70
				3	0.40	0.39	0.48	0.48
				7	0.29	0.28	0.34	0.34
いちご (果実) (施設) 1997年度	1	0.02 ^G g ai/株 + 200 ^{SP} ×2	3	1	0.77	0.74	0.79	0.78
				3	0.48	0.46	0.52	0.50
				7	0.33	0.32	0.35	0.34
いちご (果実) (施設) 1998年度	2	0.02 ^G g ai/株 + 150、 200 ^{SP} ×2	3	1	0.35	0.35	0.48	0.46
				3	0.21	0.21	0.22	0.22
				7	0.23	0.22	0.20	0.20
				1	0.94	0.93	1.39	1.38
				3	0.91	0.88	0.89	0.88
				7	0.70	0.68	0.72	0.72
ブルーベリー (果実) (露地) 2004、2005年度	1	150 ^{SP}	1	1	<0.5	<0.5		
				7	<0.5	<0.5		
				14	<0.5	<0.5		
				21	<0.5	<0.5		
				28	<0.5	<0.5		
				1	1.0	1.0		
7	0.7	0.6						
14	<0.5	<0.5						
ぶどう ^b (果実) (施設) 1993年度	2	250 ^{SP} ×2	2	14	2.90	2.88	2.87	2.86
				21	2.75	2.62	2.74	2.72
				28	2.64	2.53	2.72	2.64
				45	1.97	1.97	1.63	1.50
				14	2.56	2.51	1.51	1.44
				21	1.97	1.92	1.28	1.24
				28	1.77	1.70	1.42	1.32
				45	0.72	0.72	0.43	0.42

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) (施設) 1993年度	2	250 ^{SP} ×2	2	14	/	/	2.91	2.87
				21			2.65	2.62
				28			2.84	2.77
				45			1.04	1.02
				14			1.62	1.62
				21			1.10	1.08
				28			0.797	0.756
				45			0.140	0.136
ぶどう ^b (果実) (施設) 1993年度	2	200、 250 ^{SP} ×2~3	2	14	/	/	1.49	1.47
				21			1.39	1.34
				28			1.45	1.41
				45			0.22	0.22
			3	20			1.68	1.66
			3	27			1.38	1.35
			2	45			1.33	1.24
ぶどう ^b (果実) (施設) 1994年度	1	250 ^{SP} ×2	2	14	0.18	0.17	0.24	0.24
				21	0.18	0.18	0.16	0.16
				28	0.15	0.14	0.17	0.16
				45	0.11	0.11	0.21	0.20
ぶどう (果実) (施設) 1997年度	2	1,200 ^G ×2	2	14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				30	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				45	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				14	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
				30	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05
45	<0.04	<0.04	<0.05	<0.05				
ぶどう (果実) (施設) 2003年度	2	300 ^{SP} ×3	3	14	0.98	0.98	0.78	0.78
				21	0.80	0.80	0.65	0.64
				28	0.53	0.52	0.49	0.46
			3	14	1.15	1.14	1.02	1.00
				21	0.45	0.45	0.79	0.78
28	0.57	0.57	0.41	0.40				
ぶどう (果実) (施設) 2006、2007年度	3	300、 500 ^{SP} ×3	3	14	0.80	0.76	0.64	0.62
				21	0.53	0.52	0.65	0.62
				28	0.33	0.32	0.41	0.40
			3	14	0.32	0.32	0.39	0.38
				21	0.31	0.30	0.29	0.28
				28	0.38	0.38	0.25	0.24
				14	0.77	0.76	0.51	0.50
				21	0.30	0.29	0.99	0.94
28	0.58	0.58	0.59	0.59				
42	0.56	0.55	0.23	0.22				
ぶどう (果実) (施設) 2006年度	2	1,200 ^G ×3	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05				

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) (施設) 2010年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	14	/	/	0.26	0.26
				28			0.28	0.28
				14	/	/	0.08	0.08
				28			0.05	0.05
かき ^b (果実) (露地) 1994年度	1	420 ^{SP} ×3	3	7	0.41	0.40	0.26	0.26
				14	0.28	0.28	0.40	0.38
				22	0.34	0.32	0.19	0.19
	1	400 ^{SP} ×3	3	7	0.18	0.17	0.20	0.20
				14	0.14	0.14	0.21	0.20
				21	0.13	0.12	0.12	0.12
かき (果実) (露地) 2009年度	1	471 ^{SP} ×3	3	1	/	/	0.22	0.22
				3			0.19	0.18
				7			0.18	0.18
				14			0.07	0.06
	1	440 ^{SP} ×3	3	1	/	/	0.24	0.24
				3			0.19	0.18
キウイフルーツ (果肉) (露地) 2004年度	2	260、 500 ^{SP} ×3	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
マンゴー (果実) (露地) 2004年度	1	300 ^{SP} ×3	3	35	0.44	0.44	/	/
パッションフルーツ (果実) (施設) 2004、2005年度	2	267、 313 ^{SP} ×2	2	28 ^a	0.04	0.04	/	/
				28 ^a	0.30	0.30	/	/
あけび (果実) (露地) 2004年度	2	250 ^{SP} ×2	2	7	/	/	0.17	0.17
				14			0.08	0.08
				21	<0.05	<0.05		
				7	<0.05	<0.05		
アセロラ (果実) (露地) 2005年度	1	110~ 278 ^{SP} ×2	2	7	0.23	0.22	/	/
				14	0.11	0.11	/	/
				21	0.03	0.03	/	/
				7	0.40	0.40	/	/
アセロラ (果実) (施設) 2005年度	1	110~ 278 ^{SP} ×2	2	14	0.25	0.24	/	/
				21	0.12	0.12	/	/
				7	0.40	0.40	/	/

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アセロラ (果実) (施設) 2009、2010年度	2	18.8 mg ai/m ³ くん煙	2	7	0.09	0.09	/	/
				14	0.06	0.06	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/
いちじく (果実) (施設) 1998年度	2	400SP ×3	3	1	0.37	0.37	0.47	0.44
				3	0.25	0.24	0.20	0.20
				7	0.08	0.08	0.19	0.18
				1	0.46	0.45	0.44	0.42
				3	0.22	0.21	0.35	0.33
				7	0.12	0.12	0.49	0.47
かりん (果実) (露地) 2004年度	2	4SP g ai/樹 + 400SP	2	14	/	/	0.35	0.34
				21	/	/	0.26	0.26
				30	/	/	0.24	0.24
				14	/	/	0.25	0.24
				21	/	/	0.15	0.14
				30	/	/	0.12	0.12
さるなし (果実) (露地) 2007、2008年度	2	300SP ×3	2	7	1.69	1.66	/	/
				14	1.61	1.61	/	/
				21	1.26	1.23	/	/
				7	2.01	1.98	/	/
				14	1.91	1.91	/	/
				21	1.28	1.26	/	/
ゴレンシ (果実) (施設) 2007、2008、2010 年度	1	150SP ×3	3	21	0.09	0.09	/	/
				21	0.55	0.55	/	/
				21	0.06	0.06	/	/
なたね (乾燥種子) (露地) 2011、2012年度	2	100、97SP	1	63	/	/	<0.01	<0.01
				63	/	/	<0.01	<0.01
くり (果実) (露地) 2011年度	2	0.48-0.64、 0.56-1.92 ^L g ai/樹	1	53	/	/	<0.01	<0.01
				96	/	/	<0.01	<0.01
				77	/	/	<0.01	<0.01
				119	/	/	<0.01	<0.01
くり (果実) (露地) 2012年度	2	375、 400SP ×3	3	7	/	/	<0.01	<0.01
				14	/	/	<0.01	<0.01
				28	/	/	<0.01	<0.01
				7	/	/	<0.01	<0.01
				14	/	/	<0.01	<0.01
				28	/	/	<0.01	<0.01
茶 ^b (荒茶) (露地) 1993年度	2	300SP	1	20	3.92	3.92	3.63	3.56
				14	22.5	21.4	16.7	16.6
				21	5.53	5.48	5.44	5.44
		150SP		20	2.50	2.38	2.35	2.32
				14	12.4	12.0	9.78	9.55
				21	4.16	4.10	3.72	3.68

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (荒茶) (露地) 1993年度	2	300SP	1	20			3.12	3.10
				14			21.1	20.8
				21			5.74	5.37
		150SP		20			2.14	2.08
				14			10.1	10.0
				21			3.63	3.60
茶 ^b (浸出液) (露地) 1993年度	2	300SP	1	20	2.96	2.88	1.88	1.85
				14	14.5	14.2	12.0	11.8
				21	4.56	4.51	3.30	3.27
		150SP		20	1.57	1.56	1.60	1.58
				14	10.9	10.7	6.82	6.74
				21	3.20	3.18	1.96	1.91
茶 (浸出液) (露地) 1993年度	2	300SP	1	20			2.56	2.40
				14			17.7	17.6
				21			4.73	4.64
		150SP		20			2.24	2.20
				14			8.67	8.20
				21			2.99	2.96
茶 (荒茶) (露地) 2000年度	2	180L	1	14			5.62	5.47
				28			2.20	2.14
				7			12.3	12.2
				10			11.0	10.8
				14			5.48	5.40
				28			0.25	0.24
茶 (浸出液) (露地) 2000年度	2	180L	1	14			4.59	4.52
				28			2.10	1.87
				7			14.5	14.3
				10			10.1	9.74
				14			4.69	4.50
				28			0.26	0.24
さんしょう (果実) (露地) 2004年度	2	150SP	1	7	2.1	2.0		
				14	2.0	1.9		
				21	1.5	1.5		
				30	1.9	1.8		
				44	1.5	1.5		
				7	2.1	2.0		
				14	2.0	2.0		
				21	2.3	2.3		
				30	2.1	2.0		
				45	1.8	1.8		
さんしょう (果実) (露地) 2005年度	2	200SP ×3	3	7	<0.2	<0.2		
				14	<0.2	<0.2		
				21	<0.2	<0.2		
				7	<0.2	<0.2		
				14	<0.2	<0.2		
				21	<0.2	<0.2		

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さんしょう (葉部) (施設) 2004年度	2	75SP ×6	6	45	<0.4	<0.4	/	/
				45	1.2	1.2	/	/
あさつき (茎葉) (露地) 2005~2006年度	2	1,200G + 150~ 200SP ×3	4	7	/	/	0.42	0.42
				14	/	/	0.18	0.18
				21	/	/	0.08	0.08
				7	/	/	0.57	0.56
オレガノ (茎葉) (施設) 2005年度	2	75SP×3	3	14	1.5	1.4	/	/
				21	<0.5	<0.5	/	/
				7	2.1	2.1	/	/
				14	1.4	1.3	/	/
しそ (葉) (施設) 2004、2005年度	1	100SP×3	3	14	0.50	0.50	/	/
	1	100SP×2	2	14	0.66	0.65	/	/
セージ (茎葉) (施設) 2004年度	2	150SP ×3	3	21	1.9	1.9	/	/
				21	<0.5	<0.5	/	/
	2	75SP ×3	3	21	0.9	0.9	/	/
				21	<0.5	<0.5	/	/
タイム (茎葉及び花) (施設) 2004、2005年度	2	75SP ×3	3	21	0.7	0.6	/	/
				21	2.6	2.4	/	/
タラゴン (茎葉) (施設) 2005、2006年度	2	75SP ×2	2	14	1.3	1.3	/	/
				14	2.07	2.06	/	/
チャービル (茎葉) (施設) 2005年度	2	75SP ×3	3	21	1.0	1.0	/	/
				21	1.6	1.6	/	/
ディル (茎葉) (施設) 2005年度	2	75SP ×3	3	21	<0.5	<0.5	/	/
				21	0.50	0.46	/	/
レモンバーム (茎葉) (施設) 2004年度	2	150SP ×3	3	14	2.4	2.4	/	/
				21	1.3	1.3	/	/
				14	0.5	0.5	/	/
				21	0.3	0.3	/	/

作物名 (分析部位) (栽培形態) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					アセタミプリド			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はっか (スパアミト) (茎葉) (施設) 2004年度	2	75SP ×3	3	7	2.4	2.4	/	/
				14	<0.5	<0.5		
				7	2.3	2.3		
				14	0.8	0.8		
バジル (茎葉) (施設) 2004年度	2	75SP ×3	3	21	1.9	1.9	/	/
				21	1.5	1.5		
マジョラム (茎葉) (施設) 2005年度	2	75SP ×3	3	14	0.5	0.5	/	/
				21	<0.5	<0.5		
				14	2.8	2.8		
				21	2.2	2.2		
みょうが (花穂) (施設) 2003、2004年度	2	18.8 mg ai/m ³ ×3 くん煙	3	1	<0.04	<0.04	/	/
				3	<0.04	<0.04		
				7	<0.04	<0.04		
				1	0.02	0.02		
				3	0.03	0.03		
				7	0.02	0.02		
ザーサイ (肥大茎) (露地) 2012年度	2	125SP	1	7	<0.05	<0.05	/	/
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
				7	<0.05	<0.05		
				14	<0.05	<0.05		
				21	<0.05	<0.05		
ソルガム (茎葉) (露地) 2004、2005年度	2	100SP ×3	3	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
イネ科牧草 (茎葉) (露地) 2005年度	2	3.3~ 33.3SP 又は 100SP ×3	3	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
マメ科牧草 (茎葉) (露地) 2004年度	2	16.7~ 33.3SP 又は 50SP ×3	3	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし (茎葉) (露地) 2004年度	2	46~ 100SP ×3	3	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) 試験には SP:水溶剤、G:粒剤、L:液剤、無印:くん煙剤 を用いた

- ・ 定量限界未満のデータの場合は定量限界値に<を付して記載した。
- ・ 申請された使用時期又は使用回数と異なる場合は、PHI 又は回数に^aを付した
- ・ 分析対象化合物がアセタミプリド及びその代謝物の合計 (アセタミプリド、IM-2-1、IM-0、IM-0-Glc 及び IC-0 の 5 化合物を IC-0-Me に統一して分析) であるものは、作物名に^bを付した。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (µg/g)			
				アセタミプリド		IM-2-1	
				最大値	平均値	最大値	平均値
ホルスタ イン種 乳牛 雌 11	6 ppm 28日間 強制経口	乳汁	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	0.014~ 0.018	0.012~ 0.016	0.037~ 0.066	0.042~ 0.059
		筋肉	最終投与後 24時間以内	<0.01	<0.01	0.04	0.038
		脂肪		<0.01	<0.01	0.062	0.027
		肝臓		<0.05	<0.05	0.10	0.10
		腎臓		<0.05	<0.05	0.20	0.19
	18 ppm 28日間 強制経口	乳汁	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	0.050~ 0.079	0.042~ 0.059	0.14~0.30	0.16~0.21
		筋肉	最終投与後 24時間以内	0.029	0.019	0.26	0.16
		脂肪		0.013	0.011	0.14	0.064
		肝臓		0.06	0.053	0.58	0.39
		腎臓		<0.05	<0.05	0.81	0.65
	60 ppm 28日間 強制経口	乳汁	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	0.18~0.26	0.17~0.21	0.63~1.1	0.54~0.95
		筋肉	最終投与後 24時間以内	0.11	0.074	1.0	0.9
		脂肪		0.013	0.011	0.14	0.064
		肝臓		0.25	0.16	2.4	2.1
		腎臓		0.14	0.094	2.4	2.3
	ニワトリ 雌 40	1.2 ppm 28日間 強制経口	卵	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	<0.01	<0.01	0.015~ 0.031
筋肉			最終投与後 24時間以内	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪				—	—	—	—
肝臓				<0.01	<0.01	0.092	0.067
3.6 ppm 28日間 強制経口投与		卵	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	<0.01	<0.01	0.044~ 0.10	0.042~ 0.093
		筋肉	最終投与後 24時間以内	<0.01	<0.01	0.027	0.023
		脂肪		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓		<0.01	<0.01	0.21	0.18
12 ppm 28日間 強制経口		卵	投与1、4、8、11、 15、18、22、25 及び27日	<0.01	<0.01	0.14~0.30	0.12~0.29
		筋肉	最終投与後 24時間以内	<0.01	<0.01	0.075	0.069
		脂肪		<0.01	<0.01	0.012	0.011
		肝臓		<0.01	<0.01	0.50	0.47

—：測定されなかった。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者（65歳以上） (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小麦	0.1	59.8	5.98	44.3	4.43	69	6.90	49.9	4.99
大麦	1.18	5.3	6.25	4.4	5.19	8.8	10.38	4.4	5.19
大豆	0.11	39	4.29	20.4	2.24	31.3	3.44	46.1	5.07
小豆類	0.6	2.4	1.44	0.8	0.48	0.8	0.48	3.9	2.34
ばれいしょ	0.06	38.4	2.30	34	2.04	41.9	2.51	35.1	2.11
やまいも	0.01	3.1	0.03	0.9	0.01	1.7	0.02	4.4	0.04
てんさい	0.02	32.5	0.65	27.7	0.55	41.1	0.82	33.2	0.66
だいこん類 (根)	0.03	33	0.99	11.4	0.34	20.6	0.62	45.7	1.37
だいこん類 (葉)	3.71	1.7	6.31	0.6	2.23	3.1	11.50	2.8	10.39
かぶ類 (根)	0.02	2.8	0.06	0.8	0.02	0.1	0.00	5	0.10
かぶ類 (葉)	1.57	0.3	0.47	0.1	0.16	0.1	0.16	0.6	0.94
クレソン	1.23	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12	0.1	0.12
はくさい	0.18	17.7	3.19	5.1	0.92	16.6	2.99	21.6	3.89
キャベツ	1.23	24.1	29.64	11.6	14.27	19	23.37	23.8	29.27
こまつな	2.46	5	12.30	1.8	4.43	6.4	15.74	6.4	15.74
きょうな	3.88	2.2	8.54	0.4	1.55	1.4	5.43	2.7	10.48
チンゲンサイ	4.36	1.8	7.85	0.7	3.05	1.8	7.85	1.9	8.28
カリフラワー	0.34	0.5	0.17	0.2	0.07	0.1	0.03	0.5	0.17
ブロッコリー	0.64	5.2	3.33	3.3	2.11	5.5	3.52	5.7	3.65
その他のあぶ らな科野菜	2.85	3.4	9.69	0.6	1.71	0.8	2.28	4.8	13.68
しゅんぎく	4.8	1.5	7.20	0.3	1.44	2.6	12.48	2.5	12.00
レタス	4.4	9.6	42.24	4.4	19.36	11.4	50.16	9.2	40.48
その他の きく科野菜	1.26	1.5	1.89	0.1	0.13	0.6	0.76	2.6	3.28
ねぎ	0.2	9.4	1.88	3.7	0.74	6.8	1.36	10.7	2.14
にら	1.84	2	3.68	0.9	1.66	1.8	3.31	2.1	3.86
アスパラガス	0.2	1.7	0.34	0.7	0.14	1	0.20	2.5	0.50
わけぎ	1.36	0.2	0.27	0.1	0.14	0.1	0.14	0.2	0.27
その他の ゆり科野菜	0.03	0.6	0.02	0.1	0.00	0.2	0.01	1.2	0.04
パセリ	1.1	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.2	0.22
セロリ	0.85	1.2	1.02	0.6	0.51	0.3	0.26	1.2	1.02
みつば	1.82	0.4	0.73	0.1	0.18	0.1	0.18	0.5	0.91
その他の せり科野菜	3.68	0.2	0.74	0.1	0.37	0.3	1.10	0.3	1.10
トマト	0.73	32.1	23.43	19	13.87	32	23.36	36.6	26.72
ピーマン	2.47	4.8	11.86	2.2	5.43	7.6	18.77	4.9	12.10
なす	0.58	12	6.96	2.1	1.22	10	5.80	17.1	9.92
その他の なす科野菜	0.36	1.1	0.40	0.1	0.04	1.2	0.43	1.2	0.43
きゅうり	0.52	20.7	10.76	9.6	4.99	14.2	7.38	25.6	13.31
かぼちゃ	0.21	9.3	1.95	3.7	0.78	7.9	1.66	13	2.73

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重: 16.5 kg)		妊婦 (体重: 58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重: 56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
しろうり	0.68	0.5	0.34	0.1	0.07	0.1	0.07	0.9	0.61
すいか	0.09	7.6	0.68	5.5	0.50	14.4	1.30	11.3	1.02
メロン類果実	0.16	3.5	0.56	2.7	0.43	4.4	0.70	4.2	0.67
まくわうり	0.05	0.2	0.01	0.1	0.01	0.1	0.01	0.5	0.03
その他の うり科野菜	0.62	2.7	1.67	1.2	0.74	0.6	0.37	3.4	2.11
ほうれんそう	13.0	12.8	166.4	5.9	76.7	14.2	184.6	17.4	226.2
オクラ	0.41	1.4	0.57	1.1	0.45	1.4	0.57	1.7	0.70
未成熟 えんどう	0.84	1.6	1.34	0.5	0.42	0.2	0.17	2.4	2.02
未成熟 いんげん	1.45	2.4	3.48	1.1	1.60	0.1	0.15	3.2	4.64
えだまめ	1.48	1.7	2.52	1	1.48	0.6	0.89	2.7	4.00
その他の野菜	3.01	13.4	40.33	6.3	18.96	10.1	30.40	14.1	42.44
みかん	0.17	17.8	3.03	16.4	2.79	0.6	0.10	26.2	4.45
なつみかんの 果実全体	1.12	1.3	1.46	0.7	0.78	4.8	5.38	2.1	2.35
その他のかん きつ類果実	0.88	5.9	5.19	2.7	2.38	2.5	2.20	9.5	8.36
りんご	0.8	24.2	19.36	30.9	24.72	18.8	15.04	32.4	25.92
日本なし	0.74	6.4	4.74	3.4	2.52	9.1	6.73	7.8	5.77
びわ	0.02	0.5	0.01	0.3	0.01	1.9	0.04	0.4	0.01
もも	0.66	3.4	2.24	3.7	2.44	5.3	3.50	4.4	2.90
ネクタリン	0.42	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
すもも	1.23	1.1	1.35	0.7	0.86	0.6	0.74	1.1	1.35
うめ	1.1	1.4	1.54	0.3	0.33	0.6	0.66	1.8	1.98
おうとう	3.62	0.4	1.45	0.7	2.53	0.1	0.36	0.3	1.09
いちご	1.38	5.4	7.45	7.8	10.76	5.2	7.18	5.9	8.14
ブルーベリー	1	1.1	1.10	0.7	0.70	0.5	0.50	1.4	1.40
ぶどう	2.88	8.7	25.06	8.2	23.62	20.2	58.18	9	25.92
かき	0.4	9.9	3.96	1.7	0.68	3.9	1.56	18.2	7.28
マンゴー	0.44	0.3	0.13	0.3	0.13	0.1	0.04	0.3	0.13
パッション フルーツ	0.3	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
その他の果実	1.66	1.2	1.99	0.4	0.66	0.9	1.49	1.7	2.82
茶	21.4	6.6	141.24	1	21.40	3.7	79.18	9.4	201.16
みかんの皮	2.76	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28
その他の スパイス	2.3	0.1	0.23	0.1	0.23	0.1	0.23	0.2	0.46
その他の ハーブ	2.8	0.9	2.52	0.3	0.84	0.1	0.28	1.4	3.92
牛・筋肉と脂肪	1.82	15.3	27.91	9.7	17.69	20.9	38.12	9.9	18.06
牛・肝臓	2.65	0.1	0.27	0	0	1.4	3.71	0	0
牛・腎臓	2.54	0	0	0	0	0	0	0	0
鶏・筋肉と脂肪	0.087	18.7	1.63	13.6	1.18	19.8	1.72	13.9	1.21

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
鶏・肝臓	0.5	0.7	0.35	0.5	0.25	0	0	0.8	0.40
乳	1.3	264.1	343.33	332	431.6	364.6	473.98	216	280.8
鶏卵	0.33	41.3	13.63	32.8	10.82	47.8	15.77	37.7	12.44
はちみつ	0.19	0.8	0.15	1.1	0.21	1.1	0.21	0.5	1.0
合計			1,050		759		1,160		1,150

・農産物の残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区のアセタミプリドの平均残留値のうちの最大値を、畜産物の残留値は、アセタミプリド及び代謝物 IM-2-1 の合計の最大値を用いた（参照 別紙 3 及び 4）。

- ・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 20）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アセタミプリドの推定摂取量（μg/人/日）
- ・小豆類については、あずき及びいんげんまめのうち残留値の高いあずきの値を用いた。
- ・だいこん類（葉）については、だいこん（間引き菜）の値を用いた。・その他のあぶらな科野菜については、なずな、非結球芽きゃべつ、ひこしまはるな、なばな及びあすっこのうち残留値の高い非結球めきゃべつの値を用いた。
- ・レタスについては、レタス、リーフレタス、ロメインレタス及びくきちしゃのうちの残留値の高いレタスの値を用いた。
- ・その他のきく科野菜については、食用きく、ははこぐさ及びふきのうち残留値の高い食用きくの値を用いた。
- ・その他のゆり科野菜については、食用ユリ及びらっきょうのうち残留値の高いらっきょうの値を用いた。
- ・その他のせり科野菜については、あしたばの値を用いた。
- ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・その他のなす科野菜については、ししとう、甘長とうがらし及び食用ほおずきのうち残留値の高いししとうの値を用いた。
- ・その他のうり科野菜については、ズッキーニ（花）、にがうり及び漬物用メロンのうち残留値の高いズッキーニ（花）の値を用いた。
- ・その他の野菜については、アマランス、エンサイ、食用さくら、つるな、ふだんそう、モロヘイヤ、ヤングコーン、たらきの（若芽）、食用なでしこ、かき（葉）、なんてん（葉）及びやまのいも（むかご）のうち残留値の高いエンサイの値を用いた。
- ・その他のかんきつ類果実については、かぼす及びすだちのうち残留値の高いかぼすの値を用いた。
- ・その他の果実については、あけび、アセロラ、いちじく、かりん、さるなし及びゴレンシのうち残留値の高いさるなしの値を用いた。
- ・その他のスパイスについては、さんしょう（果実）の値を用いた。
- ・その他のハーブについては、あさつき、オレガノ、しそ、セージ、タイム、タラゴン、チャービル、ディル、レモンバーム、はっか、バジル、マジヨラム及びみょうがのうち残留値の高いマジヨラムの値を用いた。
- ・とうもろこし、らっかせい、さといも、かんしょ、こんにゃくいも、はつかだいこん、西洋わさび、ひこしまはるな、くきちしゃ、たまねぎ、食用ゆり、にんじん、ズッキーニ（果実）、ヤングコーン、すだち、キウイフルーツ、なたね（乾燥種子）、くり及びザーサイ（肥大茎）は、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 農薬抄録アセタミプリド（殺虫剤）（平成19年7月31日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 3 US EPA : Acetamiprid : Human Health Risk Assessment for Proposed Food Uses on Stone Fruits, Cucurbit Vegetables, Tree Nuts, Berries, Strawberries, Bulb Vegetables, Insecticide/Termiticide Uses. (2007年)
- 4 US EPA : Acetamiprid : Toxicology Chapter and Toxicology Data Evaluation Records. (2002年)
- 5 Ford K A and Casida J E : Chloropyridinyl Neonicotinoid Insecticides: Diverse Molecular Substituents Contribute to Facile Metabolism in Mice : Chem. Res. Toxicol. (2006) 19 : 944-951.
- 6 食品健康影響評価について（平成20年2月12日付け厚生労働省発食安0212003号）
- 7 Motohiro Tomizawa and John E. Casida : Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action : Annu. Rev. Pharmacol. 2005.45:247-268.
- 8 食品健康影響評価の結果の通知について（平成20年8月29日付け府食第928号）
- 9 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成22年8月10日付け平成22年厚生労働省告示第326号）
- 10 農薬抄録アセタミプリド（殺虫剤）（平成22年2月1日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 11 コーンオイルに懸濁したアセタミプリドのラットにおける急性経口毒性試験（GLP対応）：日本曹達株式会社小田原研究所、2002年、未公表
- 12 アセタミプリドの作物残留試験成績、日本曹達株式会社、未公表
- 13 食品健康影響評価について（平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第1号）
- 14 農薬抄録アセタミプリド（殺虫剤）（平成26年4月28日改訂）：日本曹達株式会社、一部公表
- 15 農作物への残留性に関する試験成績（かんしょ、にんじん、あしたば、クレソン、さるなし、なたね、おうとう、レタス及びまくわうりの作物残留性試験）、日本曹達株式会社、2014年、未公表
- 16 アセタミプリド：蜂蜜中の農薬の残留分析、日本曹達株式会社、2014年、未公表
- 17 JMPR : "Acetamiprid" Pesticide residues in food -2011 Evaluations. Part II -Toxicological. p.3-92. (2011)
- 18 EU EFSA : Scientific Opinion on the developmental neurotoxicity potential of acetamiprid and imidacloprid. EFSA Journal 2013; 11(12):3471.
- 19 食品健康影響評価について（平成26年7月1日付け厚生労働省発食安0701第4号）
- 20 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）

アセタミプリド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9月10日～平成26年10月9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 2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>【意見1】</p> <p>1. ADI 値の設定は妥当です。</p> <p>2. 当物質はある程度脳内に移行するの かどうか、ラジオオートグラフィーで確 認していただきたいと感じます。</p> <p>3. 即ち、発達神経毒性において、聴覚 障害を誘発することが指摘されていま す。 農村部において聴覚障害児童の発症例 が都心部よりも多い案件は知られて久 しいです。当物質が原因ではありません が、障害児の発症を抑える意味でも当該 物質の市場における使用方法などに工 夫が必要と感じました。つまり人への無 差別曝露を最小限にするべく、とりわけ 妊婦への無差別曝露がないようにして ほしいと思います</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございます。</p> <p>2. について 今回提出された試験成績にはラットの オートラジオグラフィの結果は含まれて おりませんが、ラットを用いた動物体内 運命試験における分布[評価書. 1. (1). ②]の結果、脳における放射能濃度はいず れの時点でも血中濃度より低く、蓄積性 も認められませんでした。</p> <p>3. について 本剤において聴覚障害は認められてお りません。 食品安全委員会は、ADI及びARfD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 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及び農林水産 省へ情報提供させていただきます。</p>

4. 当物質は昆虫における神経系において、神経情報伝達を遮断すること。このような作用は養蜂における蜂に対し、どのような影響を与えているのか調査が必要でしょう。つまり、蜂蜜にまで当物質が移行しているのですから。蜂への当物質の毒性情報を開示すべきと感じます。

【意見2】

1. アセタミプリドのハチミツの基準値を設定されることにより健康影響がないレベルにもかかわらず非科学的な違反食品としての廃棄リスクを軽減させることが出来るのは素晴らしいことと思います。

ところが、昨年欧州で騒がれ、日本でも一部の研究者の偉業のように扱われた論文(木村-黒田ら, PlosOne)に対して評価がされていないようですが、何故でしょう? EFSA の評価書では意味のないことが読み取れますが、日本では重大な研究として報道されているようにも感じます。あえて申し上げると科学的意味が無い明らかに程度の低いことを伝える責任が FSC にはあるのではないのでしょうか? (発達神経毒なのに分化し終わっている 15 日後の細胞を使用。反応に用量相関もない。エラーバーが大きいのにすべて同じ長さ(あり得ますか?)異なる特異的拮抗剤を使用しているのにいずれも 100%阻害しているが、何故?)。Bad Science does not protect anything です。

4. について

いただいた御意見はリスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である農林水産省へ情報提供させていただきます。

【回答2】

1. について

リスク評価機関である食品安全委員会では、リスク管理機関から提出された試験成績を用いて評価を行っております。

農林水産省は、農薬登録申請時に、申請者に対し局長通知に基づき試験成績を要求しており、本剤の評価に必要な試験成績は全て食品安全委員会に提出された上で、評価は行われております。

御指摘の論文については、査読済の科学論文であり、食品安全委員会が内容へのコメントを行うことは差し控えさせていただきます。なお、リスク評価の観点からは、本剤の発達神経毒性については、別途提出された *in vivo* で行われた試験成績によりリスク評価を行っており、培養細胞による実験で起こり得る事象は生体内で起こりうる事象とは必ずしも一致しないと考えられることから、*in vitro* で行われた御指摘の論文を発達神経毒性に係る評価に用いることはできないと判断しました。

いただいた御意見はリスク管理にも関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へ情報提供させていただきます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

