

分科会 審議事項（農薬関係）

- ・セダキサン（インポートトレランス申請） 1-1~1- 75
- ・トルプロカルブ（新規+魚介類への基準値設定） 2-1~2- 58

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）

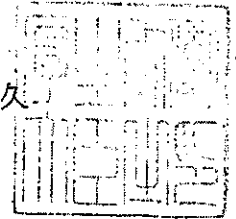
と2文書がございます。



厚生労働省発食安 0303 第1号
平成 27 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 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 アシユラム
- 農薬 スルホキサフロル
- 農薬 セダキサシ
- 動物用医薬品 トリクラベンダゾール
- 農薬 トルプロカルブ
- 農薬 フルチアセツトメチル
- 農薬 ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）

平成 27 年 5 月 8 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 3 月 3 日付け厚生労働省発食安 0303 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくセダキサンの係る食品規格（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。

セダキサン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セダキサン [Sedaxane (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤である。コハク酸脱水素酵素阻害剤であり、TCA サイクルを阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

trans 体

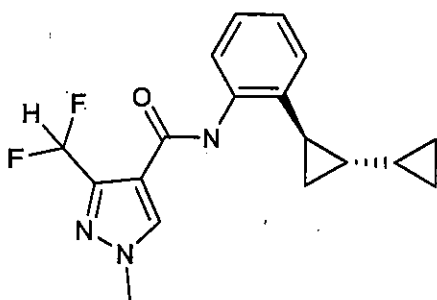
2'-[(1*RS*, 2*SR*)-1, 1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide (IUPAC)

cis 体

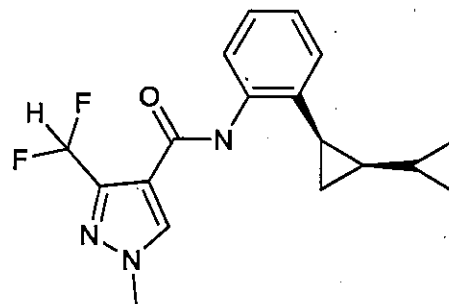
2'-[(1*RS*, 2*RS*)-1, 1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide (IUPAC)

1*H*-pyrazole-4-carboxamide, *N*-[2-[1, 1'-bicyclopropyl]-2-ylphenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl (CAS)

(4) 構造式及び物性



trans 体



cis 体

trans 体:*cis* 体=81~85:10~15

分子式	C ₁₈ H ₁₉ F ₂ N ₃ O
分子量	331.36
水溶解度	14 mg/L (25°C)
分配係数	log ₁₀ Pow =3.3 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

また、ばれいしょ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。

海外での使用方法 (米国)

45. 45%セダキサンプロアブル

作物名	適用病害虫名	1回当りの使用量		使用方法
		fl oz. 製品 / 100lb 種いも	g ai / 100 kg 種いも	
ばれいしょ	Seed-borne black scurf and stem and stolon canker (<i>Rhizoctonia solani</i>)	0.05 ~ 0.08	1.5 ~ 2.5	種いも塗沫
	Seed-borne silver scurf (<i>Helminthosporium solani</i>)	0.08	2.5	

ai : active ingredient (有効成分)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・セダキサン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、希釈又はジビニルベンゼン-*N*-
ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデ
ム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01ppm (*trans*体及び*cis*体として0.005ppm)

(2) 作物残留試験結果

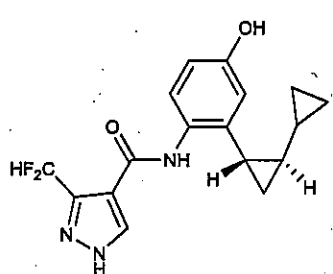
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1 及び 1-2 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

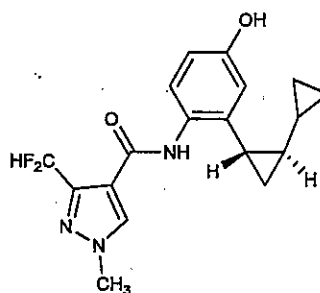
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・セダキサン
- ・*N*-[2-[(1*S*, 2*R*)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物 B という。)
- ・*N*-[2-[(1*S*, 2*R*)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-ピラゾール-4-カルボキサミド (以下、代謝物 E という。)



代謝物 B



代謝物 E

② 分析法の概要

i) セダキサン

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、高速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。

ii) 代謝物 B、代謝物 E 及びそれらの抱合体

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、 β -グルコシダーゼで加水分解した後、高速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 セダキサン : 0.01ppm (*trans*体及び*cis*体として0.005ppm)
代謝物 B、代謝物 E 及びそれらの抱合体 : 0.01ppm

(2) 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、セダキサンが飼料中濃度として 0.11、0.54 及び 2.2ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 29 日又は 30 日間にわたり摂食させ筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるセダキサン、代謝物 B 及び代謝物 E の含量を測定した。また、乳については投与前日、1、2、3、5、7、10、14、17、21、24 及び 28 日後に搾乳し、それぞれ測定した。(定量限界: セダキサン *trans* 体及び *cis* 体として: 0.005ppm、

代謝物 B 及び代謝物 E : 0.01ppm) 結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	0.11ppm 投与群			0.54ppm 投与群			2.2ppm 投与群		
	セダキサン	代謝物 B	代謝物 E	セダキサン	代謝物 B	代謝物 E	セダキサン	代謝物 B	代謝物 E
筋肉	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
脂肪	—	—	—	—	—	—	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.027
腎臓	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.018
乳	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

— : 測定していない。

各組織中のセダキサンの残留は、一部を除いてほとんどの投与濃度、組織においても定量限界未満とされている。

上記の結果に関連して、JMPR では、肉牛及び乳牛における MDB^註 はそれぞれ 0.09ppm 及び 0.08ppm と評価している。

② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。

フェニル環又はピラゾール環をそれぞれ ¹⁴C で標識したセダキサン (*trans* 体 : *cis* 体 = 6 : 1) を 20ppm 含有するゼラチンカプセルを 14 日間にわたり強制経口投与し、鶏卵は毎日 2 回採卵した。投与終了後 12 時間の筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵に含まれる放射線残留物質を測定した。結果については、表 2-1 及び表 2-2 参照。

表 2-1. セダキサン及び主要代謝物の残留量(フェニル環 ¹⁴C 標識) (ppm)

分析部位	筋肉	肝臓	腹部 脂肪	皮膚 +脂肪	卵黄	卵白
セダキサン	0.001	ND	0.007	0.006	0.002	0.001
代謝物	J	<0.001	ND	0.001	0.001	0.001
	F (抱合体 として)	ND	0.003 (0.003)	ND	ND	0.001 (0.001)
	E (抱合体 として)	ND	0.036 (0.033)	ND	ND	0.013 (0.013)
	C/B (抱合体 として)	ND	0.006 (0.006)	ND	ND	ND

ND : not detected

表 2-2. セダキサン及び主要代謝物の残留量(ピラゾール環 ¹⁴C 標識) (ppm)

分析部位	筋肉	肝臓	腹部 脂肪	皮膚 +脂肪	卵黄	卵白	
セダキサン	<0.001	ND	0.004	0.003	0.001	<0.001	
代謝物	J	<0.001	ND	0.001	0.001	0.001	
	F (抱合体として)	ND	0.002 (0.002)	ND	ND	0.001 (0.001)	ND
	E (抱合体として)	ND	0.031 (0.028)	ND	ND	0.009 (0.006)	ND
	C/B (抱合体として)	ND	0.002 (0.002)	ND	ND	0.001 (0.001)	ND
	G (抱合体として)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (<0.001)	ND

ND : not detected

(代謝物の略号)

代謝物 J

N-[2-[(1*S*, 2*R*)-2-シクロプロピルシクロプロピル]フェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

代謝物 F

N-[2-[(1*S*, 2*S*)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド

代謝物 C

N-[2-[(1*S*, 2*S*)-2-シクロプロピルシクロプロピル]-4-ヒドロキシフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド

代謝物 G

3-(ジフルオロメチル)-*N*-[2-[(1*S*, 2*S*)-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)シクロプロピル]フェニル]-1-メチルピラゾール-4-カルボキサミド

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MDB は 0.01ppm と評価している。これを受けて JMPR は、産卵鶏のいずれの部位においても推定残留量が 0.01ppm を超えないとし、残留基準値を 0.01ppm と設定している。

注) 最大飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden:MDB) :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)

(3) 推定残留量

乳牛について、MDB 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；牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01

5. ADI および ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセダキサンの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：11 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI : 0.11 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子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた 80 週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、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。

② ARfD

無毒性量：30 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 : 0.3 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

2012 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。国際基準は小麦、大麦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、米国において小麦、ばれいしょ等に、カナダにおいて小麦、大麦等に、オーストラリアにおいて穀類、畜産物等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

セダキサン（*cis*体と *trans*体の総和）とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質として、セダキサン（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 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）	0.9
幼小児（1～6歳）	3.1
妊婦	1.1
高齢者（65歳以上）	0.8

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

TMDI 試算式：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）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。

セダキサン 海外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 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量(ppm) 【 <i>trans</i> 異性体/ <i>cis</i> 異性体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数 ^{注2)}		
ばれいしょ (塊茎)	16	45.45% 水和剤	2.6 g ai/100 kg 種いも処理	1回	/	圃場A:< 0.0075	圃場A:<0.005 /ND
			1.1 g ai/100 kg 種いも処理			圃場B:< 0.0075	圃場B:<0.005 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場C:< 0.0075(#)	圃場C:<0.005 /ND(#)
			2.5 g ai/100 kg 種いも処理			圃場D: 0.0103	圃場D:0.0078 /ND
			2.2 g ai/100 kg 種いも処理			圃場E:< 0.0075	圃場E:<0.005 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場F:< 0.0075	圃場F:<0.005 /ND
			2.5 g ai/100 kg 種いも処理			圃場G:< 0.0075	圃場G:<0.005 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場H: 0.0082	圃場H:0.0057 /ND
			2.5 g ai/100 kg 種いも処理			圃場I: 0.0085	圃場I:0.0060 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場J:< 0.0075	圃場J:<0.005 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場K:< 0.0075	圃場K:<0.005 /ND
			2.5 g ai/100 kg 種いも処理			圃場L:< 0.0075	圃場L:<0.005 /ND
			2.6 g ai/100 kg 種いも処理			圃場M: 0.0159	圃場M:0.013 /ND
			2.7 g ai/100 kg 種いも処理			圃場N:< 0.005	圃場N:ND /ND
	圃場O:< 0.0075	圃場O:<0.005 /ND					
	圃場P:< 0.01	圃場P:<0.005 / <0.005					

注1) 最大残留量欄に記載した残留値は、セダキサンの*trans*異性体及び*cis*異性体の和。各異性体の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大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) 経過日数については、記載されていないが、試料採取は収穫時(成熟期)におこなった。

注3) (#)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。

ND=not detected (検出限界は定量限界0.005ppmの1/2を用い 0.0025ppmとして計算した)

セダキサン 海外作物残留試験一覧表(カナダ)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 ^{注1)} (ppm)	各化合物の残留量(ppm) 【 <i>trans</i> 異性体/ <i>cis</i> 異性体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ばれいしょ (塊茎)	13	45.45% 水和剤	2.5 g ai/100 kg 種いも処理	1回	95、97、102、106、111日	圃場A:<0.01	圃場A:<0.005 / <0.005(1回,95日)
					87、93日	圃場B:<0.01	圃場B:<0.005 / <0.005(1回,87日)
					78、84日	圃場C:<0.01	圃場C:<0.005 / <0.005(1回,78日)
					95、97、102、106、111日	圃場D:<0.01	圃場D:<0.005 / <0.005(1回,95日)
					95、102日	圃場E:<0.01	圃場E:<0.005 / <0.005(1回,95日)
					86、92日	圃場F:<0.01	圃場F:<0.005 / <0.005(1回,86日)
					86、92日	圃場G:<0.01	圃場G:<0.005 / <0.005(1回,86日)
					88、94日	圃場H:<0.01	圃場H:<0.005 / <0.005(1回,88日)
					93、99日	圃場I:<0.01	圃場I:<0.005 / <0.005(1回,93日)
					99、104日	圃場J:<0.01	圃場J:<0.005 / <0.005(1回,99日)
					98、104日	圃場K:<0.01	圃場K:<0.005 / <0.005(1回,98日)
					110、117日	圃場L:<0.01	圃場L:<0.005 / <0.005(1回,110日)
					110、117日	圃場M:<0.01	圃場M:<0.005 / <0.005(1回,110日)

注1) 最大残留量欄に記載した残留値は、セダキサンの*trans*異性体及び*cis*異性体の和。各異性体の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大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。

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	0.01			0.01		
大麦	0.01			0.01		
ライ麦	0.01			0.01		
その他の穀類	0.01			0.01		
大豆	0.01			0.01		
ばれいしょ	0.02		IT		0.02 米国	【<0.0075-0.0159(n=16)(米国)】 【<0.01(n=13)(カナダ)】
なたね	0.01			0.01		
牛の筋肉	0.01			0.01		
豚の筋肉	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01		
牛の脂肪	0.01			0.01		
豚の脂肪	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01		
牛の肝臓	0.01			0.01		
豚の肝臓	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01			0.01		
牛の腎臓	0.01			0.01		
豚の腎臓	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01			0.01		
牛の食用部分	0.01			0.01		
豚の食用部分	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01			0.01		
乳	0.01			0.01		
鶏の筋肉	0.01			0.01		
その他の家きんの筋肉	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	0.01			0.01		
その他の家きんの肝臓	0.01			0.01		
鶏の腎臓	0.01			0.01		
その他の家きんの腎臓	0.01			0.01		
鶏の食用部分	0.01			0.01		
その他の家きんの食用部分	0.01			0.01		
鶏の卵	0.01			0.01		
その他の家きんの卵	0.01			0.01		

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。

(別紙3)

セダキサン推定摂取量 (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
小麦	0.01	0.6	0.4	0.7	0.5
大麦	0.01	0.1	0.0	0.1	0.0
ライ麦	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の穀類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
なたね	0.01	0.1	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
計		5.7	5.7	7.1	4.9
ADI比 (%)		0.9	3.1	1.1	0.8

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

セダキサン推定摂取量 (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	0.01	0.01	0.0	0
大麦	大麦	0.01	0.01	0.0	0
	麦茶	0.01	0.01	0.0	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.2	0

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。

セダキサン推定摂取量 (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	0.01	0.01	0.0	0
大麦	大麦	0.01	0.01	0.0	0
	麦茶	0.01	0.01	0.0	0
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.02	0.02	0.5	0

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。

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年10月24日 インポートトレランス申請(ばれいしょ)
平成26年 1月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年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 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年 3月13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 |
| ○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 |
| 佐々木 一昭 | 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 佐野 元彦 | 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授 |
| 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 |
| 二村 睦子 | 日本生活協同組合連合会環境事業推進部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 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

セダキサン

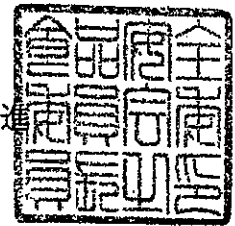
食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.01	※今回基準値を設定するセダキサンとは、セダキサン(cis体とtrans体の総和)とする。
大麦	0.01	
ライ麦	0.01	
その他の穀類 ^{注1)}	0.01	
大豆	0.01	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
ばれいしょ	0.02	
なたね	0.01	注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の筋肉	0.01	
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注2)} の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.01	注3)「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。
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	
牛の肝臓	0.01	
豚の肝臓	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	
牛の腎臓	0.01	
豚の腎臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	
牛の食用部分 ^{注3)}	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
豚の食用部分	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	
乳	0.01	
鶏の筋肉	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん ^{注4)} の筋肉	0.01	
鶏の脂肪	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの脂肪	0.01	
鶏の肝臓	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの肝臓	0.01	
鶏の腎臓	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの腎臓	0.01	
鶏の食用部分	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの食用部分	0.01	
鶏の卵	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きんの卵	0.01	



府食第953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1月30日付け厚生労働省発食安0130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セダキサンの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

セダキサンの一日摂取許容量を0.11 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.3 mg/kg体重と設定する。

農薬評価書

セダキサン

2014年12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
○ 食品安全委員会農業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.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ.....	15
(3) ニワトリ.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) とうもろこし.....	17
(2) 春小麦.....	17
(3) だいず.....	18
(4) フダンソウ.....	19
(5) カノーラ.....	19
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	20
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	21
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	22
(5) 土壌吸脱着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験.....	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24

(1) 作物残留試験	24
(2) 畜産物残留試験	24
7. 一般薬理試験	24
8. 急性毒性試験	24
(1) 急性毒性試験	24
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	26
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	27
(3) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	27
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	28
(5) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	28
(6) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	28
(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	29
(8) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	29
(9) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 AB)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	30
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 80週間発がん性試験 (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	36
(1) 28日間亜急性毒性試験 (異性体比較試験) (ラット)	36
(2) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	39
III. 食品健康影響評価	40
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	45
▪ 別紙2: 検査値等略称	47
▪ 別紙3: 作物残留試験成績—海外	49
▪ 参照	50

<審議の経緯>

2013年	10月	24日	インポートトレランス設定の要請(ばれいしょ)
2014年	1月	30日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0130第2号)
2014年	2月	3日	関係書類の接受(参照1~61)
2014年	2月	17日	第503回食品安全委員会(要請事項説明)
2014年	6月	6日	第34回農薬専門調査会評価第二部会
2014年	7月	16日	第35回農薬専門調査会評価第二部会
2014年	8月	7日	第36回農薬専門調査会評価第二部会
2014年	9月	11日	第112回農薬専門調査会幹事会
2014年	9月	30日	第531回食品安全委員会(報告)
2014年	10月	1日	から10月30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	10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>

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

- ・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

- ・評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
- ・評価第四部会

西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

- ・幹事会

西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
- ・評価第一部会

上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
- ・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	吉田 充
桑形麻樹子		
- ・評価第三部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
- ・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健

井上 薫
加藤美紀

玉井郁巳
中塚敏夫

山手丈至
與語靖洋

要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「セダキサン」(CAS No. 87497-67-6)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(春小麦、だいず等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、セダキサン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、摂餌量減少及び肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、催奇形性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた80週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をセダキサン(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11 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0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、セダキサンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 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0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：セダキサシ

英名：sedaxane (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：トランス体；2'-[(1*RS*,2*SR*)-1,1'-ビスシクロプロパ-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシアニリド

シス体；2'-[(1*RS*,2*RS*)-1,1'-ビスシクロプロパ-2-イル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチルピラゾール-4-カルボキシアニリド

英名：トランス体；2'-[(1*RS*,2*SR*)-1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide

シス体；2'-[(1*RS*,2*RS*)-1,1'-bicycloprop-2-yl]-3-(difluoromethyl)-1-methylpyrazole-4-carboxanilide

CAS (No. 87497-67-6)

和名：1*H*-ピラゾール-4-カルボキシアミド，*N*-[2-[1,1'-ビスシクロプロピル]-2-イルフェニル]-3-(ジフルオロメチル)-1-メチル

英名：1*H*-pyrazole-4-carboxamide，*N*-[2-[1,1'-bicyclopropyl]-2-ylphenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl

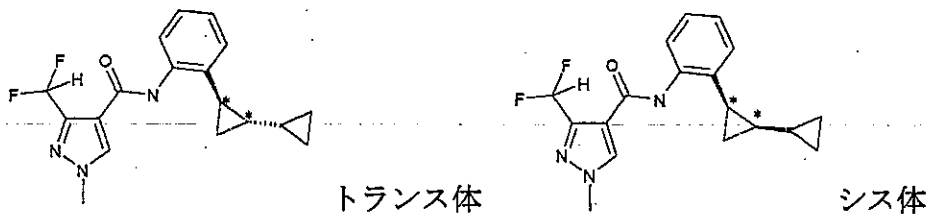
4. 分子式

$C_{18}H_{19}F_2N_3O$

5. 分子量

331.4

6. 構造式



トランス体：シス体比 81～85：10～15

7. 開発の経緯

セダキサンは、シンジェンタ社により開発されたピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である。コハク酸脱水素酵素阻害剤であり、TCA サイクルを阻害して殺菌効果を示すと考えられている。セダキサンはシス-トランス異性体を有し、両異性体とも殺菌効果を示す。国際基準がだいた、小麦等に、米国でトウモロコシ、ばれいしょ、小麦等に、そのほかカナダ及び豪州で基準が設定されている。

今回、インポートトレランス設定（ばれいしょ）の要請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、セダキサンのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]セダキサン」という。）及びフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]セダキサン」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）からセダキサンに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 11 匹）に、[pyr- ^{14}C]セダキサンを 1 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 80 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与して、投与後 72 時間の血中濃度推移が検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿及び全血中における T_{\max} 、 C_{\max} 及び $T_{1/2}$ に雌雄間で顕著な差異は認められなかった。（参照 2）

表 1 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口			
投与量		1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	1	1.5	5	6
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.106	0.110	10.6	12.4
	$T_{1/2}$ 消失相 (hr)	22.7	24.9	28.8	23.3
	AUC_{0-72} (hr · $\mu\text{g/g}$)	1.66	1.63	234	192
全血	T_{\max} (hr)	1	1.5	5	4
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.071	0.075	9.04	9.60
	$T_{1/2}$ 消失相 (hr)	39.9	33.9	31.6	20.7
	AUC_{0-72} (hr · $\mu\text{g/g}$)	1.46	1.30	197	158

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④c 及び d] で得られた投与後 48 時間までの胆汁、尿、カーカス¹及びケージ洗浄液中の放射能の合計から、吸収率は、低用量群で少なくとも 87.4%、高用量群で少なくとも 87.1%と算出された。（参照 4、5）

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 分布

a. 単回投与①

排泄試験[1. (1)④b]で得られた投与 168 時間後の臓器及び組織を試料として、体内分布が検討された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、いずれの投与群の雌雄とも肝臓で最も高かった。ほかに、高用量群の雄では、甲状腺、腎臓、脾臓及び肺で残留放射能濃度が認められたが、その他の臓器、組織及び血液中からは検出されなかった。

(参照 3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
1	雄	肝臓(0.020)、腎臓(0.006)、全血(0.003)
	雌	肝臓(0.008)、腎臓(0.003)
80	雄	肝臓(1.34)、甲状腺(0.84)、腎臓(0.48)、脾臓(0.15)、肺(0.14)
	雌	肝臓(1.01)、腎臓(0.32)、全血(0.15)

b. 単回投与②

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]セダキサ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。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

臓器及び組織中の分布に雌雄間で顕著な差は認められず、臓器及び組織中の残留放射能は 0.1~3.2 日の半減期で減衰した。

肝臓及び腎臓で高い濃度が認められたほか、低用量群では脾臓、副腎及び脂肪に、高用量群では、脂肪、脾臓、副腎及び甲状腺に高い濃度が認められた。

(参照 6)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 96 時間後
1	雄	消化管(5.37)、肝臓(1.10)、副腎(0.245)、腎臓(0.208)、脾臓(0.162)、腎脂肪(0.124)、肺(0.086)、血漿(0.079)、甲状腺(0.077)、心臓(0.073)	肝臓(0.025)、消化管(0.013)、腎臓(0.006)、血漿(0.004)、肺(0.002)、脾臓(0.001)、精巣(0.001)、心臓(0.001)
	雌	消化管(5.92)、肝臓(1.03)、脾臓(0.323)、脾臓(0.317)、副腎(0.312)、腎脂肪(0.295)、腎臓(0.227)、甲状腺(0.155)、肺(0.129)、卵巣(0.120)	消化管(0.017)、肝臓(0.014)、腎臓(0.004)、全血(0.002)
80	雄	消化管(605)、肝臓(71.7)、腎脂	肝臓(2.85)、消化管(1.60)、甲

		肪(62.7)、脾臓(47.1)、腎臓(35.2)、副腎(32.4)、胸腺(28.5)、甲状腺(19.4)、心臓(18.9)、肺(18.5)	状腺(1.05)、腎臓(0.59)、全血(0.38)、肺(0.19)、心臓(0.14)、筋肉(0.06)
	雌	消化管(296)、腎脂肪(108)、甲状腺(79.0)、脾臓(65.7)、副腎(65.5)、肝臓(64.6)、卵巣(46.0)、腎臓(31.4)、子宮(24.9)、肺(23.2)	肝臓(1.42)、消化管(1.27)、腎臓(0.45)、全血(0.29)、肺(0.14)、脾臓(0.13)

*:低用量群では雄及び雌でそれぞれ投与1時間後及び1.5時間後、高用量群では雌雄で投与5時間後。

c. 反復投与

Wistar ラット (雄 33 匹) に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量で 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

多くの臓器・組織において最終投与 24 時間後までに定常状態に到達した。投与終了後 42 日までに肝臓、腎臓及び脾臓を除く臓器・組織で残留濃度が定量限界未満となり、蓄積性は認められなかった。(参照 7)

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	投与 3 日後	投与 7 日後	投与 14 日後
1	雄	胃腸管(1.61)、肝臓(0.287)、腎臓(0.066)、血漿(0.037)、全血(0.037)、肺(0.023)、脾臓(0.018)、心臓(0.013)、脾臓(0.013)、筋肉(0.008)、精巣(0.008)	胃腸管(2.19)、肝臓(0.460)、腎臓(0.119)、全血(0.062)、血漿(0.060)、肺(0.037)、脾臓(0.032)、心臓(0.020)、脾臓(0.019)、腎脂肪(0.013)、精巣(0.013)	胃腸管(2.64)、肝臓(0.507)、腎臓(0.194)、甲状腺(0.189)、副腎(0.099)、全血(0.070)、血漿(0.066)、肺(0.044)、骨(0.032)、脾臓(0.027)

③ 代謝

[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを用いた吸収試験 [1. (1) ①a~c] 及び分布試験 [1. (1) ②a 及び c] で得られた血漿、尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物は表 5 に示されている。

未変化のセダキサンは血漿、糞及び胆汁中に少量認められたが、尿中からは検出されなかった。主な代謝物として糞及び胆汁中に B 及び E 並びにこれらのグルクロン酸抱合体が認められたほか、20 種以上の代謝物が認められた。

標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラゾール環の結合部位の開裂はほとんど認められなかった。

セダキサンは、主に N-脱メチル化、水酸化、脱メチル水酸化、グルクロン酸又は硫酸抱合化により代謝された。(参照 8)

表 5 血漿、尿、糞及び胆汁中における代謝物

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	セダキ サン ¹⁾	代謝物 ¹⁾
[pyr- ¹⁴ C] セダキ サン	1	雄	血漿 ²⁾	0.022	J(0.051)、D(0.015)
		雌		0.018	J(0.054)、T(0.012)
	80	雄		4.73	J(4.01)、G(0.933)、D(0.536)、C(0.496)、E(0.417)
		雌		8.12	J(4.73)、E(0.237)、T(0.204)、D(0.102)
	1	雄	尿 ³⁾	nd	B(2.58)、M(2.11)、E(1.46)、Q(0.70)、P(0.56)、R(0.42)、C(0.35)、N/O(0.30)、N(0.22)
			糞 ³⁾	1.71	B(26.9)、E(10.1)、N(5.17)、C(5.08)、G(5.05)、F(2.29)、L(2.17)、D(1.32)、B/C/D(1.26)、U(1.21)、Q(0.88)
		雌	尿 ³⁾	nd	B(9.33)、M(2.71)、E(2.34)、C(1.55)、U(0.96)、T(0.36)、F(0.28)
			糞 ³⁾	1.56	B(29.2)、E(11.7)、C(9.32)、B/C/D(2.99)、U(2.10)、F(1.98)、L(1.63)、N(1.56)、D(1.47)、Q(0.80)
	80	雄	尿 ³⁾	nd	Q(2.02)、E(1.70)、B(1.68)、R(1.32)、M(1.22)、P(0.73)、N/O(0.40)、H(0.25)、C(0.24)、N(0.20)
			糞 ³⁾	4.25	B(15.4)、C(3.04)、D(2.08)、E(16.8)、G(9.77)、F(4.27)、K(0.83)、B/C/D(2.95)、L(0.99)、N(5.03)、Q(2.36)、U(2.02)
		雌	尿 ³⁾	nd	M(4.78)、U(3.08)、B(2.58)、E(2.02)、T(0.48)、C(0.27)、F(0.26)、H(0.25)、N(0.23)、Q(0.19)、N/O(0.17)
			糞 ³⁾	1.68	B(22.4)、E(16.7)、C(6.99)、F(3.37)、N(2.78)、B/C/D(2.43)、L(1.84)、Q(1.54)、G(1.22)、D(0.96)、K(0.75)、U(0.73)
	1	雄	尿 ³⁾ (0-24h)	nd	B(3.56)、M(2.96)、U(1.58)、E(1.52)、T(1.00)、N/O(0.95)、C(0.40)
			尿 ³⁾ (312-336h)	nd	M(5.76)、U(4.29)、B(1.03)、N/O(0.95)、T(0.64)、E(0.59)、R(0.48)、C(0.25)
			糞 ³⁾ (0-24h)	3.86	B(21.7)、E(7.32)、G(5.33)、C(5.26)
			糞 ³⁾ (312-336h)	nd	B(35.1)、E(11.5)、C(7.46)、G(2.92)、F(2.03)
	1	雄	尿 ⁴⁾	nd	B(1.04)、E(0.86)、M(0.87)、U(0.47)、Q(0.42)、N/O(0.39)、P(0.36)
			糞 ⁴⁾	6.41	nd
			胆汁 ⁵⁾	0.34	U(31.8)、T(31.7)、B(3.46)、E(2.30)、F(1.06)、C(0.96)、X(0.85)、S(0.51)、Z(0.32)、I(0.16)
			胆汁 ⁶⁾	0.72	B(25.4)、E(22.5)、F(5.63)、C(5.31)、G(4.99)、S(3.07)、W(2.77)、D(1.32)、N(0.60)、E/F/G(0.57)
雌		尿 ⁴⁾	nd	B(2.36)、M(1.66)、E(0.62)、C(0.50)、U(0.47)、P(0.23)、O(0.22)	

[phe- ¹⁴ C] セダキ サン		糞 ⁴⁾	4.49	nd	
		胆汁 ⁵⁾	0.73	T(33.6)、U(30.2)、E(3.06)、B(3.05)、X(1.25)、S(1.20)、C(1.17)、F(0.57)、I(0.84)	
		胆汁 ⁶⁾	nd	B(28.8)、E(25.3)、C(6.59)、F(5.99)、S(3.03)、G(2.33)、D(1.52)	
	80	雄	尿 ⁴⁾	0.05	Q(0.76)、M(0.73)、F(0.70)、P(0.49)、U(0.32)、V(0.28)、E(0.23)、B(0.22)、N/O(0.16)、T(0.09)
			糞 ⁴⁾	6.99	nd
			胆汁 ⁵⁾	1.40	U(38.9)、T(16.9)、E(5.30)、B(2.34)、F(2.19)、S(1.18)、X(1.11)、C(1.01)、I(0.96)、Z(0.61)、D(0.59)
		胆汁 ⁶⁾	0.59	E(30.9)、B(14.7)、G(9.85)、F(7.53)、S(2.59)、C(2.15)、D(1.60)、E/F/G(0.96)、N(0.74)、K(0.52)、W(0.15)	
		雌	尿 ⁴⁾	nd	B(1.89)、E(1.84)、M(1.29)、S(0.90)、U(0.71)、O(0.57)、Q(0.37)、C(0.34)、P(0.34)、N/O(0.33)、T(0.20)、H(0.18)、V(0.16)
			糞 ⁴⁾	2.69	J(0.41)
			胆汁 ⁵⁾	0.98	U(43.4)、T(23.8)、E(3.15)、F(2.18)、B(1.67)、S(1.10)、C(0.85)、I(0.52)、Y(0.32)
	胆汁 ⁶⁾		nd	E(34.9)、B(20.1)、F(8.20)、C(5.09)、G(5.09)、S(3.25)、D(1.37)	
	1	雄	尿 ⁴⁾	nd	T(1.12)、B(0.86)、N/O(0.75)、E(0.46)、P(0.43)、U(0.32)、Q(0.29)
			糞 ⁴⁾	4.31	E(0.38)、M(0.38)、G(0.33)
			胆汁 ⁴⁾	1.17	T(40.2)、U(36.9)、B(1.47)、E(1.22)、F(1.19)、C(1.04)、S(1.02)
雌		尿 ⁴⁾	nd	M(2.51)、B(1.62)、U(0.85)、E(0.64)、C(0.54)、Q(0.33)、T(0.26)、N/O(0.15)、P(0.13)	
		糞 ⁴⁾	7.38	C(0.57)、E(0.27)、G(0.18)	
		胆汁 ⁴⁾	nd	T(40.9)、U(32.5)、W(2.33)、B(1.27)、E(0.79)、S(0.65)、F(0.50)	
80		雄	尿 ⁴⁾	nd	N/O(0.67)、U(0.63)、T(0.58)、P(0.56)、Q(0.50)、R(0.47)、M(0.44)、B(0.31)、E(0.29)、V(0.16)
			糞 ⁴⁾	3.69	E(0.27)、M(0.23)
			胆汁 ⁴⁾	0.87	U(48.8)、T(32.8)、S(2.11)、G(1.88)、E(1.55)、C(1.35)、B(0.75)
	雌	尿 ⁴⁾	nd	B(1.30)、M(0.96)、E(0.68)、S(0.38)、N/O(0.27)、U(0.40)、C(0.21)、P(0.21)	
		糞 ⁴⁾	9.60	E(0.31)、C(0.20)、J(0.19)	
胆汁 ⁴⁾	nd	U(40.7)、T(39.4)、F(2.42)、S(0.86)、E(0.69)、B(0.57)、C(0.47)			

nd : 検出されず

1) : 表中のセダキサン及び代謝物は異性体の合計値 (血漿 : µg/g、血漿以外 : %TAR)

2) : 試料採取時間 : 1 mg/kg 体重 ; 1~1.5 時間後、80 mg/kg 体重 ; 5~6 時間後

3) : 試料採取時間 : 0~96hr

4) : 試料採取時間 : 尿及び糞 ; 0~48hr、胆汁 ; 0.5~48hr

5) : 加水分解前。試料採取時間 : 0.5~48hr

6) : 加水分解後。試料採取時間 : 0.5~48hr

④ 排泄

a. 尿糞中排泄①

血中濃度推移試験 [1. (1)①a] で得られた投与 72 時間後の尿及び糞を試料として、排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 48 時間に 84%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 2)

表 6 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	11.8	16.8	13.1	17.2
糞	79.3	71.9	83.4	73.4
消化管及び内容物	1.2	0.7	1.4	0.6
カーカス	0.5	0.3	0.8	0.3
ケージ洗浄液	1.7	1.8	2.3	5.1
合計	94.4	91.5	101	96.6

b. 尿糞中排泄②

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高用量で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能の排泄は速やかで、投与後 72 時間に大部分が排泄され、主に糞中に排泄された。排泄に顕著な性差は認められなかった。(参照 3)

表 7 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	11.8	19.6	11.9	17.6
糞	88.4	79.4	83.1	74.9
消化管及び内容物	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
臓器、組織及びカーカス	0.2	0.1	0.3	0.1
ケージ洗浄液	1.7	5.8	2.0	3.7
合計	102	105	97.2	96.3

c. 胆汁中排泄①

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高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、尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。
本剤は主に胆汁に排泄された。(参照 4)

表 8 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	6.7	6.9	5.9	10.2
糞	6.6	4.7	7.1	3.3
胆汁	79.0	79.4	81.8	81.2
ケージ洗浄液	1.4	1.5	1.3	0.9
カーカス	0.3	0.1	0.5	0.2
合計	94.1	92.6	96.6	95.9

d. 胆汁中排泄②

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[phe-¹⁴C]セダキサンを低用量又は高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、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。
本剤は主に胆汁に排泄された。(参照 5)

表 9 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌
尿	6.5	8.1	6.7	5.3
糞	5.7	8.6	4.4	10.6
胆汁	81.1	78.6	85.3	81.0
ケージ洗浄液	1.2	0.7	1.6	0.7
カーカス	0.3	0.2	0.3	0.1
合計	94.9	96.1	98.4	97.7

(2) ヤギ

泌乳ヤギ (品種不明、一群各 1 頭) に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンをそれぞれ平均 40.1 又は 38.8 mg/頭/日の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与し、最終投与 12 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は主に尿又は糞中に排泄され、排泄率は尿中に 18.4~26.1%TAR、糞中に 49.4~62.1%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始約 2 日後に定常状態に達した。

腎臓の主要な残留成分は代謝物 B/C、D 及び E で、それぞれ 10.6~12.8、3.7~12.6 及び 13.5~22.3%TRR 認められた。肝臓の主要な残留成分は代謝物 E で、13.4~19.3%TRR 認められ、脂肪の主要な残留成分はセダキサン及び代謝物 J で、それぞれ 28.4~43.7 及び 16.1~17.6%TRR 認められた。乳汁では 10%TRR を超える残留成分は認められなかった。

各試料中において、標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラゾール環の結合部位の開裂は認められなかった。(参照 9)

表 10 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能	セダキサン	B/C ¹⁾	D ¹⁾	E ¹⁾	F ¹⁾	G ¹⁾	J	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.268 (57.4)	0.009 (2.0)	0.014 (2.9)	nd	0.063 (13.4)	0.010 (2.2)	0.001 (0.3)	0.005 (1.0)	0.199 (42.7)
	腎臓	0.070 (88.7)	nd	0.008 (10.6)	0.003 (3.7)	0.011 (13.5)	0.002 (3.1)	0.001 (1.2)	nd	0.009 (11.3)
	脂肪	0.010 (96.2)	0.005 (43.7)	nd	nd	nd	nd	nd	0.002 (16.1)	<0.001 (3.9)
	乳汁	0.031 (97.0)	nd	0.003 (9.7)	0.001 (2.2)	0.002 (6.3)	nd	nd	0.001 (1.7)	0.001 (3.1)
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.421 (68.6)	0.034 (5.5)	0.020 (3.3)	0.009 (1.5)	0.119 (19.3)	0.007 (1.2)	0.008 (1.3)	0.015 (2.4)	0.193 (31.5)
	腎臓	0.174 (91.6)	nd	0.024 (12.8)	0.024 (12.6)	0.042 (22.3)	0.002 (1.3)	0.009 (4.7)	nd	0.016 (8.5)
	脂肪	0.015 (96.0)	0.004 (28.4)	nd	nd	nd	nd	nd	0.003 (17.6)	0.001 (4.1)
	乳汁	0.044 (96.5)	nd	0.004 (8.5)	0.001 (1.7)	0.001 (2.8)	nd	nd	nd	0.002 (3.5)

1) : 抱合体を含む。

nd : 検出されず

下段 () : %TRR

(3) ニワトリ

産卵鶏(品種:イザワレーン、一群 10羽)に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを平均 2.41 又は 2.30 mg/動物/日の用量で 1日 1回、14日間カプセル経口投与し、最終投与 12時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 12 時間に 89.0~93.8%TRR が排泄物中に排泄された。卵中残留放射能は投与開始約 9 日後に定常状態に達した。

肝臓及び卵黄における主な残留成分は代謝物 E で 13.3~16.2%TRR 認められた。卵白、筋肉、腹部脂肪、皮膚及び脂肪における主な残留成分はセダキサン及び代謝物 J で、それぞれ 4.7~53.1 及び 3.6~13.7%TRR 認められた。

各試料中において、標識体による代謝に顕著な違いはなく、フェニル環とピラ

ゾール環の結合部位の開裂は認められなかった。(参照 10)

表 11 各試料における残留放射能分布及び代謝物 (µg/g)

標識体	試料	総残留放射能	セダキサン	B/C ¹⁾	E ¹⁾	F ¹⁾	J	抽出残渣
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.126 (65.0)	nd	0.002 (1.2)	0.031 (16.2)	0.002 (0.9)	nd	0.067 (34.8)
	卵黄	0.055 (78.1)	0.001 (1.5)	0.001 (1.3)	0.009 (13.3)	0.001 (0.9)	0.001 (1.6)	0.015 (22.0)
	卵白	0.009 (96.8)	<0.001 (4.7)	nd	nd	nd	0.001 (7.6)	<0.001 (3.2)
	筋肉	0.004 (83.1)	<0.001 (5.8)	nd	nd	nd	<0.001 (3.6)	0.001 (16.9)
	腹部脂肪	0.007 (91.9)	0.004 (53.1)	nd	nd	nd	0.001 (7.5)	0.001 (8.1)
	皮膚及び脂肪	0.009 (77.8)	0.003 (26.9)	nd	nd	nd	0.001 (7.9)	0.003 (22.2)
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	肝臓	0.168 (64.1)	nd	0.006 (2.3)	0.036 (13.5)	0.003 (1.1)	nd	0.094 (35.7)
	卵黄	0.062 (78.5)	0.002 (2.1)	nd	0.013 (16.3)	0.001 (0.7)	0.001 (1.9)	0.017 (21.6)
	卵白	0.007 (94.1)	0.001 (12.1)	nd	nd	nd	0.001 (13.7)	<0.001 (5.9)
	筋肉	0.004 (72.9)	0.001 (12.9)	nd	nd	nd	<0.001 (8.9)	0.001 (27.1)
	腹部脂肪	0.015 (93.5)	0.007 (46.0)	nd	nd	nd	0.001 (9.3)	0.001 (6.5)
	皮膚及び脂肪	0.017 (69.7)	0.006 (24.6)	nd	nd	nd	0.001 (6.0)	0.007 (30.4)

1): 抱合体を含む。

nd.: 検出されず

下段 () : %TRR

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

とうもろこし (品種: Samsara) の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを 124~131 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、可食部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

穀粒中の残留放射能濃度は 0.008 mg/kg 以下であった。(参照 11)

(2) 春小麦

春小麦 (品種: Tybalt) の種子に [pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 41.5~42.5 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。春小麦試料における放射能分布は表 12 に示されている。

穀粒中の残留放射能は 0.008 mg/kg 以下であった。

未変化のセダキサンは、青刈り、乾燥青刈り及び麦わらのいずれの試料からも 10%TRR 以上認められ、青刈り試料で最大 18.3%TRR (0.082 mg/kg) であった。代謝物では、E がいずれの試料からも 10%TRR 以上認められたほか、青刈り試料で代謝物 G 及び H が 10%TRR 以上認められた。また、代謝物 E が N-脱メチル化した代謝物 B がいずれの試料からも認められたが、10%TRR 未満であった。

そのほか、アミド結合が開裂した代謝物 I、AA 及び AB が認められたが、残留量は僅かであった。代謝物 B、E、G 及び H の一部はグルコシド抱合体として認められた。(参照 11、12)

表 12 春小麦試料における放射能分布

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.606	10.9	E ¹⁾ (16.4)、G ¹⁾ (9.4)、H ¹⁾ (8.8)、B ¹⁾ (5.8)、J(3.2)、I(0.3)、AB ²⁾ (0.2)	10.4
	乾燥青刈り	1.04	15.7	E ¹⁾ (17.1)、H ¹⁾ (8.0)、G ¹⁾ (6.5)、B ¹⁾ (6.0)、J(3.5)、I(0.3)	16.0
	麦わら	0.884	11.8	E ¹⁾ (12.6)、B ¹⁾ (5.2)、G ¹⁾ (4.7)、H ¹⁾ (4.7)、J(3.9)、AB ²⁾ (0.5)、I(0.2)	30.5
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.451	18.3	E ¹⁾ (15.8)、G ¹⁾ (12.0)、H ¹⁾ (11.2)、B ¹⁾ (7.2)、J(5.1)	11.9
	乾燥青刈り	0.730	15.1	E ¹⁾ (9.5)、G ¹⁾ (5.9)、B ¹⁾ (5.2)、H ¹⁾ (4.9)、J(3.5)	21.8
	麦わら	1.13	13.4	E ¹⁾ (13.2)、H ¹⁾ (5.6)、B ¹⁾ (5.0)、G ¹⁾ (4.3)、J(2.9)	37.3

1) : 抱合体を含む。

2) : 代謝物 AA を含む。

(3) だいず

だいず (品種 : S12-C2) の種子に [pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 120 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

だいず試料における放射能分布は表 13 に示されている。

青刈り及び乾燥青刈り試料における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、代謝物 AC 及び AD が青刈り試料で 13.0~28.1%TRR、乾燥青刈り試料で 12.6~26.9%TRR 認められた。成熟種子では代謝物 AB 及びその抱合体が 31.4%TRR 認められたが、その残留放射能は 0.017 mg/kg であった。(参照 11、13)

表 13 だいず試料における放射能分布

標識体	試料	総残留放射能量 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.123	16.5	AC(23.9)、AD(16.5)、AB(4.2)、J(3.4)、I(2.7)、E(0.4)、G(0.3)	12.1
	乾燥青刈り	0.438	16.6	AC(22.3)、AD(22.1)、AB(3.3)、J(5.1)、I(1.0)、E(0.6)	14.7
	成熟種子	0.055	nd	AB ¹⁾ (31.4)	8.6
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	青刈り	0.138	12.0	AC(28.1)、AD(13.0)、J(3.1)、E(0.5)、G(0.2)	18.1
	乾燥青刈り	0.354	23.2	AC(26.9)、AD(12.6)、J(5.3)、E(0.9)、G(0.2)	18.3
	成熟種子	0.009	—	—	16.4

1) : 抱合体を含む。

— : 分析せず

(4) フダンソウ

フダンソウ (品種 : Fordhook Giant) の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 41.6~42.4 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、4~5 葉期 (BBCH14~15) に植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。

フダンソウ試料における代謝物は表 14 に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、代謝物 I 及び AB がそれぞれ 10%TRR を超えて認められたが、残留放射能はそれぞれ 0.007 mg/kg 以下であった。[phe-¹⁴C]セダキサン処理区における主要な残留成分は未変化のセダキサンで、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

(参照 14)

表 14 フダンソウ試料における放射能分布

標識体	総残留放射能量 (mg/kg)	セダキサン (%TRR)	代謝物(%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	0.0556	28.5	I ¹⁾ (12.9)、AB ¹⁾ (11.5)、J(2.3)、E/G ^{1,2)} (0.9)、H ^{1,2)} (0.9)、AA ¹⁾ (0.8)	2.95
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	0.0452	52.3	J(4.5)、H ^{1,2)} (1.5)、E/G ^{1,2)} (1.1)	4.54

1) : 抱合体を含む。

2) : 代謝物 G 及び H は暫定的な同定。

(5) カノーラ

カノーラ (品種 : Mozart) の種子に [pyr-¹⁴C]セダキサン又は [phe-¹⁴C]セダキサンを 9.65~9.73 g ai/100 kg 種子の用量で処理し、成熟期さや (BBCH89 : 成

熟期) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

成熟種子における残留放射能はいずれの標識体処理区でも検出限界 (0.002 mg/kg) 未満であり、処理放射能はカノーラ種子に移行しなかった。

(参照 15)

セダキサンの植物体における主な代謝経路は、N-脱メチル化、フェニル環及びシクロプロピル環の水酸化、脱メチル水酸化、シクロプロピル環の開環及びアミド結合の開裂、N-抱合化であった。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験①

小麦 (品種: Tybalt) の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサンを 2.94 µg/種子の用量で処理し、壤土 (スイス) に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2°Cの暗所で 365 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。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 15 に示されている。

セダキサンは経時的に分解し、主要分解物として AB が処理 112 日後に最大 13.5% TAR 認められた。そのほか、分解物 J 及び AA が処理 20~37 日後に最大となったが 5% TAR 未満であった。脱メチル水酸化セダキサン及び水酸化セダキサンと推定される分解物がそれぞれ最大で 1.9 及び 2.7% TAR 検出されたが、同定には至らなかった。

セダキサンは最終的に結合性残留物及び CO₂ に分解され、処理 365 日後で最大となった。結合性残留物の約 65% がフミン画分に、約 35% がフルボ酸画分に分布した。

セダキサンの推定半減期は 70.6 日であった。(参照 16)

表 15 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後日数 (日)	セダキサン及び分解物				¹⁴ CO ₂	結合性 残留物
	セダキサン	J	AA	AB		
0	99.2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.1
20/21	75.3	2.1	0.8	2.9	0.2	13.9
37	64.7	3.2	0.4	3.4	0.5	24.6
112	29.3	1.8	0.0	13.5	3.7	34.4
365	14.4	1.4	0.0	3.8	20.3	48.9

(2) 好氣的土壌中運命試験②

小麦 (品種: Tybalt) の種子に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 4.23 µg/種子の用量で処理し、シルト質埴土 (フランス)、壤土 (スイス)、壤質砂土 (スイス) 及び砂質埴土 (英国) に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長 365 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。

セダキサンは経時的に分解し、分解物としてJ及びPが認められたが、いずれも6% TAR未満であった。ほかに、水酸化セダキサンと推定される分解物が最大で2.9% TAR 検出されたが同定には至らなかった。

結合性残留物は経時的に増加し、処理最終採取日123又は365日後で最大32.2～50.9% TAR に達した。CO₂は徐々に増加したが、処理123日後で最大3.2～9.9% TAR であった。結合性残留物は、大部分がフミン画分、そのほかフルボ酸及びフミン酸画分に分布した。

セダキサンの好氣的条件下における推定半減期は、シルト質埴土で57.6日、壤土で63.7日、壤質砂土で77.7日、砂質埴壤土で95.0日であった。(参照17)

(3) 好氣的土壤中運命試験③

小麦(品種:Tybalt)の種子に、[pyr-¹⁴C]セダキサン若しくは[phe-¹⁴C]セダキサンをそれぞれ4.33 µg/種子及び5.90 µg/種子の用量で処理し、壤土(スイス)、砂土(米国)及び砂質埴壤土(米国)に播種し、又は、壤土(スイス)、砂土(米国)及び砂質埴壤土(米国)に[pyr-¹⁴C]セダキサン若しくは[phe-¹⁴C]セダキサンを190 µg ai/kg 乾土～195 µg ai/kg 乾土となるように処理し、密閉系の好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長367日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下の土壤中における推定半減期は表16に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区において、セダキサンは経時的に分解し、主要な分解物としてAA及びABがそれぞれ最大で14.5% TAR 及び31.9% TAR 認められた。ほかに、分解物I及びAEが認められたが、いずれも6.3% TAR 未満であった。CO₂及び結合性残留物は経時的に増加し、それぞれ最大で11.6% TAR 及び48.0% TAR に達した。

[phe-¹⁴C]セダキサン処理区において、セダキサンは経時的に分解し、CO₂及び結合性残留物は経時的に増加し、それぞれ最大で24.5% TAR 及び58.2% TAR に達した。分解物は同定されなかった。

種子処理では、分解物AB、CO₂及び結合性残留物の残留量が土壌処理よりも多く、種子処理によるセダキサンの分解速度は土壌処理よりも速いと考えられた。

セダキサンの推定半減期は、種子処理で78～160日、土壌処理で296～422日であった。(参照18、19)

表16 好氣的条件下の土壤中における推定半減期

標識体	処理方法	土壌	推定半減期(日)
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	種子	砂土	77.7
		砂質埴壤土	160
	土壌	壤土	296
		砂土	343
		砂質埴壤土	377

[phe- ¹⁴ C] セダキサン	種子	壤土	87.9
		砂質埴壤土	105
	土壌	砂質埴壤土	422

(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

小麦 (品種: Cokker9555) の種子に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 4.2 μg/種子の用量で処理し、シルト質壤土 (スイス) に播種し、密閉系の好氣的条件下、20±2°C の暗所で 30 日間インキュベートした後、湛水状態として窒素パージし、嫌氣的条件下、20±2°C の暗所で最長 120 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

セダキサンは、好氣的条件下において処理 30 日後に 61.9% TAR に減少し、嫌氣的条件に転換した 120 日後に 46.7% TAR となった。嫌氣条件下におけるセダキサンの推定半減期は 375 日であった。

好氣的条件下において、5 種類の分解物が認められたが、いずれも 5.2% TAR 以下であった。嫌氣的条件に転換後、新たな分解物は認められなかった。分解物として、水酸化セダキサン及びシクロプロピル環の開環体が推定されたが、同定には至らなかった。

結合性残留物は、嫌氣条件に転換時の 17.2% TAR から、90 日後には最大 30.6% TAR に増加し、120 日後には 27.7% TAR になった。嫌氣条件下 120 日後の結合性残留物は、フミン画分に約 45%、フルボ酸画分に約 40%、フミン酸画分に約 5% が分布した。(参照 20)

(5) 土壌吸脱着試験

6 種類の海外土壌を用いたセダキサンの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数及び脱着係数は表 17 に示されている。(参照 21)

表 17 セダキサンの Freundlich 吸着係数及び脱着係数

土壌 (採取地)	K^{ads_F}	$K^{ads_{Foc}}$	K^{des_F}	$K^{des_{Foc}}$
壤土 (スイス)	6.82	262	9.55	367
シルト質埴土 (フランス)	5.72	548	7.39	708
砂質埴壤土 (英国)	16.7	602	19.9	716
砂壤土 (米国)	3.06	588	3.94	758
シルト質埴土 (米国)	13.1	538	18.8	769
砂土 (米国)	2.00	666	2.72	907

K^{ads_F} : Freundlich の吸着係数、 $K^{ads_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数
 K^{des_F} : Freundlich の脱着係数、 $K^{des_{Foc}}$: 有機炭素含有率により補正した脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び

pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C]セダキサンを 0.0017 mg/L となるように添加し、50°Cの暗条件下で5日間(予備試験)、又は、pH5、pH7及びpH9では25°Cの暗条件下で、30日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

いずれの温度条件及び緩衝液中においても、セダキサンの分解はほとんど認められず、半減期は1年以上と推定された。未同定の分解物が2種類認められたが、いずれも5.4% TAR 以下であった。(参照 22)

(2) 水中光分解試験

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) 又は滅菌自然水 (pH 7.37、池水) に、[pyr-¹⁴C]セダキサン又は[phe-¹⁴C]セダキサンを約 2 µg/mL となるように添加し、25±2°Cで最長 34 又は 28 日間、キセノン光 (光強度: 23.8~26.9 W/m²、波長: 290 nm 未満をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

緩衝液及び自然水中における放射能分布及び分解物は表 18 に示されている。

[pyr-¹⁴C]セダキサン処理区において、主な分解物は AA、AG、AF で、それぞれ最大で 25.7% TAR、13.4% TAR 及び 13.0% TAR 認められた。

[phe-¹⁴C]セダキサン処理区において、分解物は AG、AF で、それぞれ最大で 18.1% TAR 及び 13.0% TAR 認められた。

両標識体処理区とも、セダキサンは、自然水中において緩衝液中よりも約 3 倍の速度で光分解した。

緩衝液及び自然水中におけるセダキサンの半減期は、東京の春季の自然太陽光換算値でそれぞれ 172 日及び 48 日と推定された。(参照 23)

表 18 緩衝液及び自然水中における放射能分布及び分解物(%TAR)

標識体	水溶液	経過 日数	セダキサン及び代謝物				
			セダキサン	I	AA	AF	AG
[pyr- ¹⁴ C] セダキサン	緩衝液	0	97.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		1	99.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		8	92.2	0.0	1.5	1.0	0.4
		14	81.8	0.7	8.9	3.0	3.0
		34	55.8	1.4	11.7	4.3	6.0
	自然水	0	104	0.0	0.0	0.0	0.0
		1	84.4	0.0	2.0	2.5	1.2
		8	57.8	1.5	10.1	7.1	6.0
		14	41.0	2.5	15.2	12.4	11.3
		28	19.5	5.4	25.7	13.0	13.4
[phe- ¹⁴ C] セダキサン	緩衝液	0	101	NA	NA	0.0	0.0
		1	98.1	NA	NA	0.0	0.0
		8	97.9	NA	NA	0.0	0.0
		14	87.1	NA	NA	1.7	2.2
		34	58.6	NA	NA	5.9	5.5

	自然水	0	103	NA	NA	0.0	0.0
		1	84.4	NA	NA	2.2	2.5
		8	57.8	NA	NA	9.0	9.9
		14	41.0	NA	NA	12.4	7.8
		28	19.5	NA	NA	13.0	18.1

NA：該当せず

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、ばれいしょを用いて、セダキサン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。

セダキサンの最大残留値は、ばれいしょ（塊茎）の0.0159 mg/kgであった。（参照24、25、26）

(2) 畜産物残留試験（乳牛）

ホルスタイン・フリージアン種泌乳牛（一群3頭、対照群2頭）にセダキサンを1.76、8.78及び35.1 mg/頭/日で28日間カプセル経口投与し、投与開始28日後に乳汁、臓器及び組織（腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪）を採取して、セダキサン、代謝物B及びEが分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

セダキサン及び代謝物Bは全ての試料で検出限界未満であり、代謝物Eの最大残留値は肝臓で0.03 µg/g、腎臓で0.02 µg/gであった。（参照27）

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

セダキサン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表19に示されている。（参照28、29、30）

表19 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌 5 匹	/		5,000 mg/kg 体重で運動協調性の低下、腹臥位、呼吸深大、ラッセル音、流涎、緩徐呼吸 175 mg/kg 体重以上で軽度粗毛、円背位、鎮静化（投与後 30 分～5 時間）

				雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		緩徐呼吸、ラッセル音、自発運動の低下、 円背位、粗毛 雌雄：死亡例なし
		>5.24	>5.24	

a：0.5%CMC 懸濁液にて投与

b：精製水懸濁液にて投与

c：4 時間鼻部暴露

d：推定値

／：実施せず

代謝物 AB を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 20 に示されている。(参照 31)

表 20 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
AB ^a	Wistar ラット 雌 5 匹		>2,000	軽度の粗毛、鎮静化、円背位 雌：死亡例なし

a：0.5%CMC 懸濁液にて投与

／：実施せず

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、30、250 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

神経病理組織学的検査結果に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。(参照 32)

表 21 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
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 切迫と殺 (4 例) 緩徐呼吸、筋緊張低下及び円背位 (投与 2 及び 5 時間後) 平均体温の低下、前肢及び後肢の平均握力の低下 (投与 2 時間後) 被毛光沢消失及び衰弱 (投与 2~7 日後) 	<ul style="list-style-type: none"> 切迫と殺 (3 例) 緩徐呼吸及び歩行異常 (投与 1 及び 5 時間後) 平均体温の低下、前肢及び後肢の平均握力の低下 (投与 2 時間後) 粗毛、活動性低下、虚脱及び円背位 (投与 2~7 日後) 体重増加抑制 (投与 8 日後)
250 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量減少 (投与 3 時間後) 	<ul style="list-style-type: none"> 自発運動量減少 (投与 3 時間後)

以上	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下、立ち上がり回数減少、初期不活発、立毛及び臥位（投与2及び5時間後） ・粗毛（投与2～7日後） ・体重増加抑制（投与8日後）及び摂餌量減少（投与1～2日後） 	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性低下、立ち上がり回数減少、初期不活発、立毛及び筋緊張低下（投与1及び5時間後） ・衰弱及びよろめき歩行（投与1時間後、2～7日後） ・摂餌量減少（投与1～2日後）
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼・皮膚刺激性試験が実施された。眼結膜に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験）が実施され、結果は陰性であった。（参照 33、34、35）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、250、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 22 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.6	72.9	300
	雌	21.4	85.7	315

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、1,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び補正重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (72.9 mg/kg 体重/日)、雌で 250 ppm (21.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 36）

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・PT 延長 ・TG、TP 及び Alb 増加 ・尿量減少及び尿 pH 低下 ・肝絶対及び補正重量²増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・PLT 増加 ・TG、Chol 及び TP 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着

² 最終体重を共変量として共分散分析した臓器重量を補正重量という（以下同じ。）。

	・小葉中心性肝細胞肥大及び色素沈着	
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下	・肝絶対及び補正重量増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] と同系統の Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、2,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.8	168	325
	雌	28.3	186	350

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等、2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び前肢握力低下が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (168 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (28.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37)

表 25 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・円背位及び立毛 ・PT 延長 ・RBC 減少 ・GGT、TG 及び TP 増加、Glu 減少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・後肢握力低下 (投与 12~13 週後) ・PT 延長 ・GGT 及び Chol 増加、Glu 減少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・前肢握力低下 (投与 12~13 週後)
300 ppm		毒性所見なし

(3) 28 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: 雄; 0、1,000、5,000 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	178	920	1,270
	雌	248	1,150	1,800

本試験において、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄:1,270 mg/kg 体重/日、雌:1,800 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 38)

(4) 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：雄；0、500、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	567	1,170
	雌	112	810	1,460

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められたが、雌ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 3,500 ppm (567 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 7,000 ppm (1,460 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39)

(5) 13 週間亜急性毒性試験（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、50、150 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

(6) 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）〈参考資料³⁾〉

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、50、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄で、肝細胞肥大及び空胞化、同投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少及び肝細胞空胞化が認められた。(参照 41)

(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.7	66.0	260
	雌	24.3	79.7	303

4,000 ppm 投与群の雌雄で自発運動量 (移動距離) の減少が認められたが、これらの所見は直接的な神経毒性によるものではなく、体重増加抑制及び摂餌量減少に関連する二次的影響と考えられた。また、神経病理組織学的検査結果に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 66.0 mg/kg 体重/日、雌: 79.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 42)

(8) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43)

(9) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 AB)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた代謝物 AB の混餌 (代謝物 AB: 0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

³ 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 12,000 ppm (雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,110 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 44)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、15、50 及び 200 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 30 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の絶対及び補正重量の減少が認められたが、背景データの範囲内であり、病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 45)

表 30 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ ALP 増加 ・ Glu、Chol 及びビリルビン減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP 増加 ・ Glu 減少
50 mg/kg 体重/日以下	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)

Wistar ラット (主群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺群：一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、1,200 及び 3,600 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 31 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		200 ppm	1,200 ppm	3,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11	67	218
	雌	14	86	261

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 32、子宮の腫瘍発生頻度は表 33 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、3,600 ppm 投与群の雌で、104 週後に子宮腺癌の発生頻度 (9/52 例) が対照群 (0/52 例) に比べ有意に増加した。本腫瘍の頻度は対照群で、当該試験と同時期の試験実施施設での背景データ (5 試

験、0～19%) の下限であったが、3,600 ppm 群ではほぼ上限を示したことから、投与による影響であると判断した。

全投与群の雌で変異肝細胞巢 (好酸性) の頻度が用量相関性はないが有意に増加した。この増加は対照群の頻度が 2/52 (3.8%) と、当該試験と同時期の試験実施施設での背景データ (5 試験、7～32%) を下回っていたことに起因すると考えられることから、投与の影響でないと判断した。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、同投与群の雌で甲状腺好塩基性コロイド、ろ胞上皮剥離等が認められたので、無毒性量は雌雄で 200 ppm (雄: 11 mg/kg 体重/日、雌: 14 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 46)

表 32-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ GGT 増加 ・ 肝細胞色素沈着、変異肝細胞巢 (好酸性) ・ 甲状腺好塩基性コロイド ・ Alb 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 及び Chol 増加 ・ 肝絶対[§]及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着 ・ 摂餌量減少 ・ Alb 増加
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 甲状腺好塩基性コロイド及びろ胞上皮剥離
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 32-2 52週と殺群 (1年間慢性毒性試験群) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Chol 増加 ・ 肝絶対[§]及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞色素沈着
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 増加 ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 33 子宮の腫瘍発生頻度

投与群	0 ppm	200 ppm	1,250 ppm	3,600 ppm
-----	-------	---------	-----------	-----------

検査動物数	52	52	52	52
腺腫	0	0	1	0
腺癌	0 [§]	3 (4.7%)	2 (3.1%)	9* (17.3%)

a : 試験機関背景対照発現頻度 (2002~2007年に開始した全5試験) : 0~19%

b : RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal -data) 背景対照発現頻度 (試験期間 22~25 か月間の試験) : 0~28%

§ : Peto 傾向検定 (群 1~4) で増加傾向、 $p < 0.05$

* : Fisher 直接確率検定、 $p < 0.01$

(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、1,250 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 34 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,250 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25	157	900
	雌	29	185	1,000

雄の肝腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

7,000 ppm 投与群雄において肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。肝細胞腺腫の発生頻度 (30%) 及び肝細胞癌の発生頻度 (20%) は、当該試験と同時期に同一の試験実施施設において行われた 3 試験の背景データ (腺腫 : 10~28%、癌 : 6~10%) をいずれも上回っていたことから、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度の増加は投与による影響であると判断した。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,250 ppm (雄 : 157 mg/kg 体重/日、雌 : 185 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 47)

表 35 雄の肝腫瘍の発生頻度

投与群	0 ppm	200 ppm	1,250 ppm	7,000 ppm
検査動物数	50	50	50	50
肝細胞腺腫	7 (14%)	9 (18%)	10 (20%)	15 (30%)
肝細胞癌	5 (10%)	5 (10%)	3 (6%)	10 (20%)
肝細胞腺腫+癌	9 [§] (18%)	13 (26%)	12 (24%)	19* (38%)

a : 試験機関背景対照発現頻度 (3 試験) : 肝細胞腺腫 ; 10~28%、肝細胞癌 ; 6~10%

b : RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal -data) 背景対照発現頻度 (試験期間 18~19

か月間の試験) : 肝細胞腺腫 ; 0~13.6%、肝細胞癌 ; 4.0~22.0%
 § : Peto 傾向検定 (1~4 群) で増加傾向、 $p < 0.05$
 * : Fisher 直接確率検定、 $p < 0.05$

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			200 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	16	41	120
		雌	18	46	143
	F ₁ 世代	雄	17	43	134
		雌	19	47	141

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

1,500 ppm 投与群の P 及び F₁ 世代で黄体数の減少、同投与群の P 世代で原始卵胞数の減少、F₁ 世代で発育卵胞 (胞状卵胞を含む) 数の減少が認められた。また同投与群の両世代では膣スメアにおいて哺育期の発情休止期を示す個体が増加した。原始卵胞数については投与期間がより長期の F₁ 世代で確認されなかったことから、偶発的なものと考えられた。黄体数の減少、発育卵胞数の減少については、哺育期の同群での児動物の体重増加抑制による授乳期間が延びたために母動物の発情周期回帰が遅延したことによるものと考えられた。対照群の性周期回帰時の黄体像に対し、1,500 ppm 投与群の大部分が妊娠黄体であったことも回帰遅延を裏付けていると考えられた。したがってこれらの変化は、児動物の体重増加抑制による間接的な変化であり、検体投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 投与群の P 世代雌雄及び F₁ 世代雌雄で肝絶対及び補正重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 1,500 ppm 投与群の F₁ 世代雌雄及び F₂ 世代雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 500 ppm (P 雄 : 41 mg/kg 体重/日、P 雌 : 46 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 43 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 47 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 48)

表 37 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
	雄	雌	雄	雌
親動 1,500 ppm	・ 肝及び甲状腺絶対及び補正	・ 体重増加抑制及び摂餌量減	・ 肝絶対及び補正重量増加	・ 体重増加抑制及び摂餌量減

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
物		重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]	少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]	・小葉中心性肝細胞肥大 [§] ・甲状腺び慢性ろ胞肥大 [§]	少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・卵巣及び子宮絶対及び補正重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 [§]
	500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性試験なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）	・体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日） ・膈開口遅延 ^{§§}	・体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）	・体重増加抑制（哺育 14 及び 21 日）
	500 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

§：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

§§：体重増加抑制に伴う二次的な遅延であると考えられた。

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

（参照 49）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、第 13 肋骨の発生頻度の増加が統計学的に有意に認められたが、背景データの範囲内であり検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等が、胎児で低体重が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(参照 50)

表 38 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ 糞量減少 ・ 肝絶対及び比重量⁴増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 比重量について統計学的解析はされていないが毒性影響と判断した。

1 3. 遺伝毒性試験

セダキサン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

試験結果は表 39 に示されているとおり、全て陰性であったことから、セダキサンの遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 51~55)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2, WP2 <i>uvrA</i> 株)	3~5,000 µg/7 ⁺ レト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒトリンパ球細胞	70.8~217 µg/mL (+/-S9) (4 時間処理) 23.1~70.8 µg/mL (-S9) (22 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験 マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	①13.8~110 µg/mL (+S9) 6.9~82.5 µg/mL (-S9) ②20~100 µg/mL (+S9) 20~90 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日 (強制単回経口投与)	陰性
	UDS 試験 SD ラット (肝細胞) (一群雄 4 匹)	667 及び 2,000 mg/kg 体重/日 (単回経口投与) (2 及び 16 時間処理)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 AB (植物及び土壌由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ

⁴ 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験が実施された。結果は表 40 に示されているとおり、全て陰性であった。

(参照 56~58)

表 40 遺伝毒性試験概要 (代謝物 AB)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2, WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 3~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) (プレート法) ② 33~5,000 µg/7 ^レ ト (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	① 328.4~1,006 µg/mL (+S9) 575~1,760 µg/mL (-S9) (4 時間処理) ② 575~1,760 µg/mL (-S9) (22 時間処理) 575~1,760 µg/mL (+S9) (4 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ^{+/+})	55~1,760 µg/mL (+/-S9)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (異性体比較試験) (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用い、等量混合物 (セダキサンのトランス体 : シス体 = 1 : 1 混合物)、トランス体及びシス体を 28 日間混餌 (各検体 : 0、500、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照) 投与し、異性体間での毒性の比較試験が実施された。血漿中濃度推移の検討において、等量混合物はトランス体及びシス体を分別定量し、それぞれの血漿中薬物動態学的パラメータを算出した。

表 41 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	等量混合物 (トランス体 : シス体 = 1 : 1)	雄	47.5	181	445
		雌	46.7	181	428
	トランス体	雄	47.0	187	438
		雌	48.4	177	384
	シス体	雄	45.9	183	438

		雌	47.6	180	436
--	--	---	------	-----	-----

各投与群で認められた影響は表 42 に、肝臓生化学検査結果は表 43 に、血漿中薬物動態学的パラメータは表 44 にそれぞれ示されている。

全ての検体投与群の雌雄で肝 PROD 活性及び 16 β テストステロンヒドロキシラーゼ (TH) 活性の増加が認められ、セダキサンは CYP2B アイソフォームの誘導物質であると考えられた。一方、EROD 活性の増加は軽度であったことから、CYP1A アイソフォーム誘導能は低いと考えられた。

いずれの検体投与群の雌においても 16 α TH 及び 2 α TH が増加、又は 28TH 及び 68TH が増加したことから、セダキサン投与によりそれぞれ CYP2C11 又は CYP3A が誘導されると考えられた。

免疫プロット法において、全ての検体投与群において CYP2B 及び CYP3A の増加が認められた。

血漿中濃度推移分析の結果、トランス体の C_{max} 及び AUC はシス体よりも高い値を示した。

等量混合物、トランス体及びシス体の標的臓器は肝臓であり、毒性所見の発生頻度、影響の程度及び薬物代謝酵素誘導に質的な差は認められなかった。

(参照 59)

表 42 28 日間亜急性毒性試験 (異性体) (ラット) で認められた影響

	投与群	雄	雌
等量混合物 (トランス体 : シス体 = 1 : 1)	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ TP、Chol、TG 及び Ure 増加 ・ GGT 及び ALP 増加 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 増加 ・ ALT 及び GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加
	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加
トランス体	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 及び Ure 増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] ・ T.Bil 増加 ・ ALT 及び GGT 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 ・ 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び補正重量増加 ・ TP、Chol 及び TG 増加
	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 増加
シス体	5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少[§]

		<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び補正重量増加 Chol 及び TG 増加 GGT 及び CK 増加 小葉中心性肝細胞肥大 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 濃縮細胞の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び補正重量増加 子宮絶対及び補正重量増加 TP 増加 GGT 増加 小葉中心性肝細胞肥大 滑面小胞体、脂肪滴及びライソゾームの増加 濃縮細胞の増加
	2,000 ppm 以上	・ TP 増加	・ Chol 及び TG 増加
	500 ppm	・ 毒性所見なし	・ TP 及び Chol 増加

§ : 摂餌量について統計学的解析はされていないが毒性影響と判断した。

表 43 肝臓生化学検査結果

投与群	薬物代謝酵素活性 (活性/mg タンパク) ¹⁾								
	PROD	EROD	7αTH	6βTH	16αTH	16βTH	2αTH	2βTH	
等量混合物 (トランス体 : シス体 = 1 : 1)									
5,000 ppm	雄	50*	1.0	1.6*	1.4	0.6 [§]	22.4 [§]	0.1 [§]	1.3
	雌	12*	1.7*	2.0*	10.9 [§]	18.6 [§]	19.7 [§]	2.3 [#]	13.7 [§]
2,000 ppm	雄	73*	1.5	1.6 [#]	2.2 [§]	0.9	23.4 [§]	0.4 [#]	1.2
	雌	10*	1.5 [#]	1.3	3.2	6.7	6.5	1.9	3.7
500 ppm	雄	3.5*	1.3	1.1	1.2	0.7*	4.4	0.8	1.0
	雌	2*	1.2	1.0	1.4	2.0	1.8	0.9	1.4
トランス体									
5,000 ppm	雄	118*	0.8 [#]	1.8*	1.9*	0.8	35.6 [§]	0.2 [§]	1.1
	雌	12*	1.4	1.5	3.9	13.4*	14.4*	1.0	4.1
2,000 ppm	雄	64*	1.1	1.4	1.4	0.7*	24.2 [§]	0.2 [§]	0.8
	雌	18*	1.3	1.4	2.9	13.3*	13.6*	1.0	2.9
500 ppm	雄	2*	1.1	1.3	1.1	0.7*	2.2	0.6	0.9
	雌	1.3	1.1	1.0	0.9	1.3	1.2	0.7	0.9
シス体									
5,000 ppm	雄	46*	1.4	1.2	1.7 [#]	0.6 [§]	20.7 [§]	0.2 [§]	1.8 [§]
	雌	9*	1.5 [#]	1.7 [#]	8.8 [§]	11.2*	11.9 [#]	3.4 [§]	11.8 [§]
2,000 ppm	雄	52*	1.6 [#]	1.4 [#]	2.3 [§]	0.8 [#]	20.0 [§]	0.4*	1.5*
	雌	7*	1.4 [#]	1.3	4.6	5.5	5.4	1.2	6.1 [#]
500 ppm	雄	5.5*	2 [#]	1.4	1.2	0.8 [#]	4.8	0.7	0.9
	雌	2.3*	1.5 [#]	1.3	1.2	2.1	2.0	0.8	1.3

1) : 数値は対照群に対する変動倍率を示す。

: p<0.05、* : p<0.01、[§] : p<0.001

表 44 血漿中薬物動態学的パラメータ

性別	等量混合物 (トランス体) ¹⁾					
	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	17	19	23	12	16	19
C _{max} (µg/g)	0.112	1.22	1.61	0.0915	0.555	0.843

AUC (hr・μg/g)	1.42	14.3	21.2	1.23	8.48	11.4
等量混合物 (シス体) ¹⁾						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	20	19	19	—	17	19
C _{max} (μg/g)	0.0275	0.101	0.120	—	0.134	0.147
AUC (hr・μg/g)	0.320	1.42	2.03	—	1.55	1.78
トランス体						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	12	16	19	13	13	20
C _{max} (μg/g)	0.391	4.61	3.40	0.198	2.50	3.37
AUC (hr・μg/g)	4.89	59.0	44.8	2.73	28.6	44.6
シス体						
性別	雄			雌		
投与量	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
T _{max} (hr)	—	20	16	—	16	16
C _{max} (μg/g)	—	0.676	0.526	—	0.266	0.635
AUC (hr・μg/g)	—	5.53	6.45	—	2.63	6.38

1) : 等量混合物のトランス体及びシス体を分別定量し、パラメータを算出した。
 — : 分析せず。

(2) 28日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、2,000 及び 5,500 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 45 28 日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	93	367	1,080

いずれの投与群においても、脾臓及び胸腺の絶対、比及び補正重量並びに IgM 抗体産生脾臓細胞数に、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、免疫毒性は認められなかった。(参照 60)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「セダキサン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したセダキサンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたセダキサンの吸収率は少なくとも 87.1%TAR であり、主に糞中に排泄された。T_{max} 付近では、主に消化管及び肝臓に高い濃度が認められたが、速やかに減少し、蓄積性は認められなかった。未変化のセダキサンは糞中に僅かに認められたのみであり、主要代謝物として、B、C、E 及び F が認められた。

¹⁴C で標識したセダキサンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は B、C、D、E 及び J であった。

¹⁴C で標識したセダキサンの植物体内運命試験の結果、可食部においては、各試料中の残留放射能の成分として未変化のセダキサンのほか、代謝物 I 及び AB が 10%TRR を超えて認められた。

セダキサンを分析対象化合物とした海外におけるばれいしょの作物残留試験の結果、最大残留値は塊茎の 0.0159 mg/kg であった。

セダキサン、代謝物 B 及び E を分析対象化合物とした畜産物残留試験（乳牛）の結果、セダキサン及び代謝物 B は検出されず、代謝物 E の最大残留値は肝臓の 0.03 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、セダキサン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、摂餌量減少及び肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、催奇形性、繁殖能に対する影響、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた 80 週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、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。

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として I 及び AB が認められたが、残留量が少なかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をセダキサン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 46 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 47 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、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 11 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 0.11 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、セダキサンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.11 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)	11 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 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)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 46 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間 亜急性毒性	0、250、1,000、 4,000 ppm	雄：72.9 雌：21.4	雄：300 雌：85.7	雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少、 肝絶対及び補正 重量増加、小葉中 心性肝細胞肥大 等 雌：肝絶対及び補 正重量増加
		雄：0、18.6、 72.9、300 雌：0、21.4、 85.7、315			
	13週間 亜急性毒性	0、300、2,000、 4,000 ppm	雄：168 雌：28.3	雄：325 雌：186	雄：体重増加抑 制、肝絶対及び補 正重量増加、小葉 心性肝細胞肥 大等 雌：体重増加抑 制、前肢握力低下
		雄：0、24.8、 168、325 雌：0、28.3、 186、350			
	90日間亜急 性神経毒性 試験	0、300、1,000、 4,000 ppm	雄：66.0 雌：79.7	雄：260 雌：303	雌雄：体重増加抑 制、摂餌量減少等 (神経毒性は認 められない)
		雄：0、19.7、 66.0、260 雌：0、24.3、 79.7、303			
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200、1,200、 3,600 ppm	雄：11 雌：14	雄：67 雌：86	雄：小葉心性肝 細胞肥大、甲状腺 ろ胞上皮細胞肥 大等 雌：甲状腺好塩基 性コロイド、ろ胞 上皮剥離等 (雌：子宮腺癌)	
	雄：0、11、67、 218 雌：0、14、86、 261				
2世代 繁殖試験	0、200、500、 1,500 ppm	親動物及び児 動物 P雄：41 P雌：46 F ₁ 雄：43 F ₁ 雌：47	親動物及び児 動物 P雄：120 P雌：143 F ₁ 雄：134 F ₁ 雌：141	親動物 雌雄：肝絶対及び 補正重量増加、小 葉心性肝細胞 肥大等 児動物：体重増加 抑制等 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
	P雄：0、16、 41、120 P雌：0、18、 46、143 F ₁ 雄：0、17、 43、134 F ₁ 雌：0、19、 47、141				
発生毒性 試験	0、25、100、200	母動物：25 胎児：200	母動物：100 胎児：-	母動物：体重増加 抑制及び摂餌量	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
					減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、 5,000、7,000 ppm 雄：0、178、920、 1,270 雌：0、248、 1,150、1,800	雄：1,270 雌：1,800	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし
	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、3,500、 7,000 ppm 雄：0、80、567、 1,170 雌：0、112、810、 1,460	雄：567 雌：1,460	雄：1,170 雌：—	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
	80週間 発がん性 試験	0、200、1,250、 7,000 ppm 雄：0、25、157、 900 雌：0、29、185、 1,000	雄：157 雌：185	雄：900 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制 (雄：肝細胞腺腫、肝細胞癌)
ウサギ	発生毒性 試験	0、25、100、200	母動物：100 胎児：100	母動物：200 胎児：200	母動物：体重増加抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
イヌ	13週間 亜急性 毒性試験	0、50、150、400	雄：150 雌：50	雄：400 雌：150	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、15、50、200	雄：50 雌：50	雄：200 雌：200	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等

—：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 47 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性	雌：0、175、550、 1750、5000	雌：<175 雌：軽度粗毛（投与後約 30 分～5 時間）、円 背位及び鎮静化（投与後 2～3 時間）
	急性神経毒 性	0、30、250、2,000	雌雄：30 雌雄：衰弱、よろめき歩行、活動性低下等
	13 週間 亜急性毒性	0、300、2,000、4,000 ppm 雄：0、24.8、168、 325 雌：0、28.3、186、 350	雄：168 雌：186 雄：体重増加抑制（投与後 0～7 日）、摂餌量 減少（投与後 7 日） 雌：体重増加抑制（投与後 0～7 日）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、3,500、7,000 ppm	雄：567 雌：1,460
		雄：0、80、567、1,170 雌：0、112、810、 1,460	雄：体重増加抑制（投与後 0～7 日）、食餌効 率減少（投与後 1～4 週）
イヌ	13 週間 亜急性 毒性試験	0、50、150、400	雄：150 雌：50 雌雄：体重増加抑制（雄：投与後 1～8 日、雌： 投与後 1～8 日）及び摂餌量減少（雄：投与後 1～15 日、雌：投与後 1～8 日）
ARfD			NOAEL：30 SF：100 ARfD：0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1)：最少毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	CSCD659087 デスメチルフェノール体 (トランス体)	N-[2-[(1S,2R)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide
C	CSCD668404 デスメチルフェノール体 (シス体)	N-[2-[(1S,2S)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide
D	CSCD659088 デスメチルヒドロキシ体 (トランス体)	3-(difluoromethyl)-N-[2-[(1S,2S)-2-(1-hydroxycyclopropyl)cyclopropyl]phenyl]-1H-pyrazole-4-carboxamide
E	CSCD658906 フェノール体 (トランス体)	N-[2-[(1S,2R)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
F	CSCD659090 フェノール体 (シス体)	N-[2-[(1S,2S)-2-cyclopropylcyclopropyl]-4-hydroxy-phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
G	CSCD659089 シクロプロピル環ヒドロキシ体 (トランス体)	3-(difluoromethyl)-N-[2-[(1S,2S)-2-(1-hydroxycyclopropyl)cyclopropyl]phenyl]-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
H	CSCD668403 β-ヒドロキシカルボニル体 (トランス体)	3-(difluoromethyl)-N-[2-[(1S,2S)-2-(3-hydroxypropanoyl)cyclopropyl]phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide
I	CSCC210616 ピラゾールアミド体	3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
J	CSCD667584 N-デスメチル体 (トランス体)	N-[2-[(1S,2R)-2-cyclopropylcyclopropyl]phenyl]-3-(difluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxamide
K	β-ヒドロキシカルボニルシステイン抱合体 (ラセミ体)	代謝物 H (CSCD668403) の propanoyl 基 3 位の S-システイン抱合体
L	デスメチルジヒドロキシ体	セダキサンの N-デスメチル、フェノール及びシクロプロピル環ジヒドロキシ体
M	デスメチル β-ヒドロキシカルボニル体	代謝物 H (CSCD668403) のデスメチル体
N	ジヒドロキシ体	セダキサンのジヒドロキシ体 (フェニル環ジヒドロキシ又はフェニル環及びシクロプロピル環の各ヒドロキシ体)
O	CSCD668403 β-ヒドロキシカルボニル体 (ラセミ体)	3-(difluoromethyl)-N-[2-[(1S,2S)-2-(3-hydroxypropanoyl)cyclopropyl]phenyl]-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide
P	カルボン酸体	セダキサンのシクロプロパンカルボン酸体
Q	ヒドロキシ β-ヒドロキシカルボニル体	代謝物 H (CSCD668403) のフェノール体
R	デスメチルヒドロキシ硫酸抱合体	セダキサンの N-デスメチル、フェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の O-硫酸抱合体
S	デスメチルグルクロン酸抱合体	セダキサンの N-デスメチル、N-グルクロン酸抱合体 (立体配置記載なし)
T	デスメチルヒドロキシ	セダキサンの N-デスメチル、フェノール又はシクロプロピル環のヒ

	シングルクロン酸抱合体	ドロキシ体の O-グルクロン酸抱合体
U	ヒドロキシグルクロン酸抱合体	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の O-グルクロン酸抱合体
V	ヒドロキシ硫酸抱合体	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環ヒドロキシ体の硫酸抱合体
W	ヒドロキシシステイン抱合体	セダキサンのフェノール、シクロプロピル環の S-システイン抱合体
X	ジヒドロキシグルクロン酸抱合体	セダキサンのフェノール又はシクロプロピル環のヒドロキシ体の O-グルクロン酸抱合体
Y	ヒドロキシグルタチオン抱合体	セダキサンのフェノール、シクロプロピル環 S-グルタチオン抱合体
Z	ジヒドロキシグルタチオン抱合体	セダキサンのフェノール及びシクロプロピル環のジヒドロキシ体、フェニル環 S-グルタチオン抱合体
AA	CSAA798670 (CSCD798670) ピラゾール酸	3-(difluoromethyl)-1-methyl-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid
AB	CSCD465008 N-デスメチルピラゾール酸	3-(difluoromethyl)-1 <i>H</i> -pyrazole-4-carboxylic acid
AC	CSCD667555 N-グルコシド	N-[2-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-cyclopropylcyclopropyl]phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydropyran-2-yl]pyrazole-4-carboxamide
AD	CSCD667556 N-マロニルグルコシド	3-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-[4-[[2-(2-cyclopropylcyclopropyl)phenyl]carbamoyl]-3-(difluoromethyl)pyrazol-1-yl]-3,4,5-trihydroxy-tetrahydropyran-2-yl]methoxy]-3-oxo-propanoic acid
AE	CSCD728931	N-[2-(3-cyclopropyl-1-hydroxy-3-oxo-propyl)phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
AF	CSCD668094	N-[2-(3-cyclopropyl-1,3-dihydroxy-propyl)phenyl]-3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carboxamide
AG	CSCD668095	3-[2-[[3-(difluoromethyl)-1-methyl-pyrazole-4-carbonyl]amino]phenyl]-3-hydroxy-propanoic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CK	クレアチニンキナーゼ
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
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)]
Ig	免疫グロブリン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
P	リン
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TH	テストステロンヒドロキシラーゼ

TP	総蛋白質
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績－海外>

作物名 (分析部位) 実施国 (実施年)	試験 ほ場数	試験条件				最大残留値 ²⁾ (mg/kg)		トランス体:シス 体 ³⁾ (mg/kg)
		剤型	使用量・使 用方法	回数	経過 日数 ¹⁾			
ばれいしょ (塊茎) 米国 (2012年)	16	45.45% 水和剤	2.5 g a.i./100 kg 種いも処 理	1		ほ場01	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場02	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場03	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場04	0.0103	0.0078 : <0.0025
						ほ場05	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場06	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場07	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場08	0.0082	0.0057 : <0.0025
						ほ場09	0.0085	0.0060 : <0.0025
						ほ場10	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場11	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場12	<0.0075	<0.005 : <0.0025
						ほ場13	0.0159	0.013 : <0.0025
						ほ場14	<0.005	<0.0025 : <0.0025
						ほ場15	<0.01	<0.005 : <0.005
						ほ場16	<0.01	<0.005 : <0.005
ばれいしょ (塊茎) カナダ (2011年)	13	45.45% 水和剤	2.5 g a.i./100 kg 種いも処 理	1	95	ほ場01	<0.01	<0.005 : <0.005
					87	ほ場02	<0.01	<0.005 : <0.005
					78	ほ場03	<0.01	<0.005 : <0.005
					95	ほ場04	<0.01	<0.005 : <0.005
					95	ほ場05	<0.01	<0.005 : <0.005
					86	ほ場06	<0.01	<0.005 : <0.005
					86	ほ場07	<0.01	<0.005 : <0.005
					88	ほ場08	<0.01	<0.005 : <0.005
					93	ほ場09	<0.01	<0.005 : <0.005
					99	ほ場10	<0.01	<0.005 : <0.005
					98	ほ場11	<0.01	<0.005 : <0.005
					110	ほ場12	<0.01	<0.005 : <0.005
					110	ほ場13	<0.01	<0.005 : <0.005

- 1) : 経過日数が記載されていないほ場では、収穫期(成熟期)に試料を採取した。
 2) : 最大条件下の作物残留試験を実施し、最終使用から収穫までの最短期間で収穫した。
 3) : 試験に供した検体の異性体比:トランス体:シス体=約6:1

<参照>

1. セダキサシ (殺菌剤) 農薬等の残留基準設定に係る要請書添付資料概要 : シンジェンタジャパン株式会社、2013年、一部公表
2. Pharmacokinetics in the Rat Following a Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
3. Excretion and Tissue Distribution in the Rat Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
4. Excretion in Bile Duct Cannulated Rats Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
5. Excretion in Bile Duct Cannulated Rats Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Phenyl-U-¹⁴C]-SYN524464/kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
6. Tissue Depletion in the Rat Following Single Oral Administration of 1 mg or 80 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464 /kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
7. Tissue Distribution and Elimination in the Rat Following Repeated Daily Oral Administration of 1 mg [Pyrazole-5-¹⁴C]-SYN524464/kg : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
8. Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats Following Oral Administration of [¹⁴C]-SYN524464 : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
9. Metabolism of [¹⁴C]-SYN524464 in the Lactating Goat : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
10. Metabolism of [¹⁴C]-SYN524464 in the Laying Hen : Charles River Laboratories (英国)、2010年、未公表
11. Translocation of Radioactive Residues in Spring Wheat, Soybean and Maize : Syngenta UK (英国)、2007年、未公表
12. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Spring Wheat (Analytical Phase Only) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010年、未公表
13. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Soya Wheat (Analytical Phase Only) : Covance Laboratories Limited (英国)、2010年、未公表
14. [¹⁴C]SYN524464 - Metabolism in Swiss Chard : Covance Laboratories Limited (英国)、2010年、未公表
15. [¹⁴C]SYN524464 - Uptake & Translocation of Radioactive Residues in Canola :

- Covance Laboratories Limited (英国)、2010年、未公表
16. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Pyrazole-Labelled SYN524464, Applied as Treated Seed, in One Soil under Aerobic Laboratory Conditions at 20°C : Syngenta (英国)、2009年、未公表
 17. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Phenyl-Labelled SYN524464, Applied as Treated Seed, in Four Soils under Aerobic Laboratory Conditions at 20°C : Syngenta (英国)、2008年、未公表
 18. [¹⁴C]-SYN524464 - Rate of Degradation in Three Soils at 20°C : Battelle UK Ltd. (英国)、2009年、未公表
 19. [¹⁴C]-SYN524464 – Identification of a Metabolite formed in Study NC/07/015: Battelle UK Ltd. (英国)、2010年、未公表
 20. Metabolism of [Phenyl-U-¹⁴C]Labeled SYN524464 Treated Seeds under Aerobic/Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20°C : Syngenta Crop Protection, Inc. (米国)、2007年、未公表
 21. Adsorption/Desorption of [Phenyl-U-¹⁴C]-labeled SYN524464 on six soils (Gartenacker, Marsillargues, 18 Acresm Visalia, Washington and Champaign) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2008年、未公表
 22. Hydrolysis of [Phenyl-U-¹⁴C]-labelled Material under Laboratory Condition : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2007年、未公表
 23. Aqueous Photolysis in Sterile Buffer Solution and Sterile Natural Water : Syngenta Ltd. (英国)、2007年、未公表
 24. 作物残留試験成績 : 米国及びカナダ、試験年不明、未公表
 25. SYN524464 500FS (A16148C) – Magnitude of the Residues in Potato Following Seed Treatment Application USA 2011 : Syngenta Crop Protection, LLC (米国)、2012年、未公表
 26. Sedaxane FS (A16148C) and Diquat SN (A12872A) – Residue Levels on Potatoes from Trials Conducted in Canada During 2011 : Syngenta Canada Inc. (カナダ)、2012年、未公表
 27. Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Dairy Cows Following Multiple Oral Administrations of SYN524464: Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
 28. SYN524464 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 29. SYN524464 - Acute Dermal Toxicity Study in the Rat : RCC Ltd. (スイス)、2007年、未公表
 30. SYN524464 - 4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study In Rats : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 31. CSCD465008 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down

- Procedure) : RCC Ltd. (スイス)、2008年、未公表
32. SYN524464 - Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in the Rat : RCC Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 33. SYN524464 - Primary Eye Irritation Study in Rabbits : RCC Ltd. (スイス)、2007年、未公表
 34. SYN524464 - Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4 Hour Semi-Occlusive Application) : RCC Ltd. (スイス)、2007年、未公表
 35. SYN524464 - Local Lymph Node Assay in the Mouse : Safeparm Laboratories Limited (英国)、2007年、未公表
 36. 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2007年、未公表
 37. SYN524464 - 13 Week Rat Dietary Toxicity Study : Charles River Laboratories (英国)、2009年、未公表
 38. SYN524464 - 4 Week Mouse Dietary Preliminary Study : Charles River (英国)、2009年、未公表
 39. SYN524464 - 90 Day Mouse Preliminary Carcinogenicity Study : Charles River Laboratories (英国)、2008年、未公表
 40. SYN524464 - 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 41. SYN524464 - 4-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 42. SYN524464 - 90-Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 43. SYN524464 - 28-Day Dermal Toxicity (Semi-Occlusive) Study in the Wistar Rat : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2008年、未公表
 44. CSCD465008 - A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats : WIL Research Laboratories, LLC (米国)、2008年、未公表
 45. SYN524464 - 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 46. SYN524464 - 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with Combined 52 Week Toxicity Study : Charles River Laboratories (英国)、2010年、未公表
 47. SYN524464 - 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study : Charles River Laboratories (英国)、2010年、未公表
 48. SYN524464 - Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Han Wistar Rat : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2010年、未公表
 49. SYN524464 - Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat : Harlan Laboratories Ltd. (スイス)、2009年、未公表
 50. SYN524464 - A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand

- White Rabbits : WIL Research Laboratories, LLC (米国) 、2010年、未公表
51. SYN524464 – Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ) 、2009年、未公表
 52. SYN524464 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ) 、2009年、未公表
 53. SYN524464 – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ) 、2009年、未公表
 54. SYN524464 - Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Mouse : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ) 、2010年、未公表
 55. SYN524464 - In vivo Liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay : Harlan Laboratories Ltd. (英国) 、2009年、未公表
 56. CSCD465008 - Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ) 、2008年、未公表
 57. CSCD465008 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes In Vitro : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ) 、2008年、未公表
 58. CSCD465008 – Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ) 、2008年、未公表
 59. SYN508210, SYN508211 and SYN524464 28 Day Comparative Study in the Rat : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国) 、2010年、未公表
 60. SYN524464 - A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in CD-1 Male Mice : WIL Research Laboratories, LLC (米国) 、2010年、未公表
 61. 食品健康影響評価について (平成26年1月30日付け厚生労働省発食安0130第2号)

セダキサ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10月1日～平成26年10月30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 3通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. ADI値の設定が妥当です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>2. 当親化合物は比較的広範囲にいろいろの臓器に重篤な毒性を誘発する性質があるようです。しかし、当物質は自然界では分解されやすい物質なので、親化合物が農作物あるいは畜産食品物に長期残留し、ヒト曝露することはないと理解できます。</p> <p>3. 従いまして、諸毒性の記載は本文にまとめられているのですから、冒頭要約ならびに最後の文章でのクドイ比較的高濃度での毒性情報要約記載は不要と思います。つまり要約での不要な文章は削除し、2に述べたような記載が妥当なのではないでしょうか</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございました。</p> <p>2. 及び4. について セダキサンは、作物残留試験において僅かではありますが残留が認められており、本剤がヒトへ曝露する可能性はないとは言い切れませんが、食品安全委員会農薬専門調査会では、今回設定したADI及びARfDに基づき適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。 なお、いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。</p> <p>3. について 農薬評価書は、要約や食品健康影響評価のみを御覧頂いても、評価の概要を御理解いただけるように作成しております。</p>

4. ただし、野菜などの摂取にあたり、うすい洗剤でよく洗浄した後、食するよう指導するのが妥当でしょう。

同趣旨他1件

【意見2】

表47に記載されている体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少は本当に単回投与により起こりうる急性影響なのでしょう。反復経口の結果とは考えられませんか。特に雄のイヌで投与後8～15日に見られた摂餌量減少。もし急性影響であるなら投与0日後からみられるのでは？また、体重増加抑制を急性影響としていないのであれば、摂餌量が減少したとしても急性毒性とする必要はないのでは？一方、イヌの13週試験において、雌について慢性評価では150mg/kgでの摂餌量、体重増加抑制を毒性影響としているが、急性評価では400mg/kgのみ影響としている。150mg/kgを急性影響としなかった理由を教えてください。

この剤の評価では、反復経口投与試験における体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少が投与1週から見られており急性のエンドポイントとして採用されているが、他の剤ではこれらの所見が例え投与1週から見られていても、急性影響とみなされていない場合もある。これらの所見に関して、単回投与の影響か反復投与の影響かは専門家としてケースバイケースでご判断されているのかもしれませんが、明確な判断基準を作るか、ケースバイケースの判断であるならば、判断根拠を明示しないと、剤ごとの評価にバラツキを感じてしまい不公平感が否めない。剤ごとの評価のバラツキ感をなくすには、部会間での評価基準統一や幹事会での調整が必要と思われる。

【回答2】

急性参照用量（ARFD）設定の根拠とすべきエンドポイントについては、評価対象農薬の毒性プロファイルを個々に検討し、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を選定することとされています。

御指摘の反復投与試験における体重増加抑制、摂餌量減少等は、摂食忌避による影響ではないことが明確であれば、ARFDのエンドポイントに選定することができると考えられており、このことは、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方」（平成26年2月14日農薬専門調査会決定）の4.(8)④に記載しています。

本剤のARFD設定に当たっては、農薬専門調査会は毒性プロファイル、所見の発現時期等を検討し、体重増加抑制等も単回投与により惹起される可能性のある影響であると判断しました。

なお、御指摘いただいたイヌを用いた13週間亜急性毒性試験の400 mg/kg体重/日投与群雄における体重増加抑制及び摂餌量減少については、それぞれ投与後1～8日及び1～15日、150 mg/kg体重/日以上投与群雌における体重増加抑制及び摂餌量減少については、いずれも投与後1～8日に認められており、これらは単回経口投与等により生ずる可能性があると考えられておりました。このため、評価書表47の当該試験における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の記載を修正しました。

	<p>農薬専門調査会幹事会は、「農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について」（平成24年7月24日農薬専門調査会決定）の1.(2) 2)において、各評価部会における調査審議結果について報告を受け、評価部会の結論を最大限尊重しつつ内容を確認することとされており、各評価部会で審議された剤については、全て農薬専門調査会幹事会で確認されております。</p>
--	--

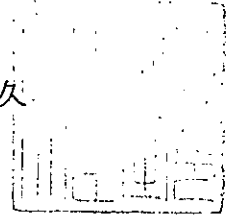
※頂いた意見・情報については、内容によりまとめており、原文のまま記載しています。



厚生労働省発食安 0303 第1号
平成 27 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 橋田 充 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 アシュラム
- 農薬 スルホキサフロル
- 農薬 セダキサシ
- 動物用医薬品 トリクラベンダゾール
- 農薬 トルプロカルブ
- 農薬 フルチアセツトメチル
- 農薬 ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）

平成 27 年 5 月 8 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 3 月 3 日付け厚生労働省発食安 0303 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 項の規定に基づくトルプロカルブに係る食品規格（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。

トルプロカルブ

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼及び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：トルプロカルブ [Tolprocarb (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤

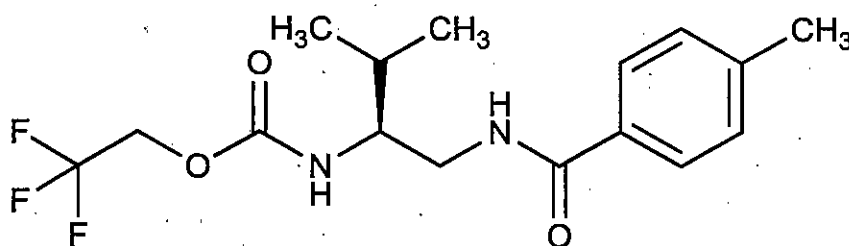
イネいもち病菌の付着器のメラニン化を阻害することにより、感染阻害作用（付着器から植物体内への菌糸の侵入阻止）を示すものと考えられている。

(3) 化学名：

2, 2, 2-trifluoroethyl (*S*)-[2-methyl-1-(*p*-toluoylaminoethyl)propyl]carbamate (IUPAC)

2, 2, 2-trifluoroethyl *N*-[(1*S*)-2-methyl-1-[[4-methylbenzoyl]amino]methyl]propyl]carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$
分子量	346.34
水溶解度	41.2 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.28$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

国内での使用方法

(1) 3%トルプロカルブ粒剤

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	トルプロカルブを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4kg/10a	出穂5~30日前まで (ただし、収穫30日前まで)	1回	散布	2回以内 (移植前は1回以内、本田では1回以内)

(2) 12%トルプロカルブ・2%ジノテフラン粒剤

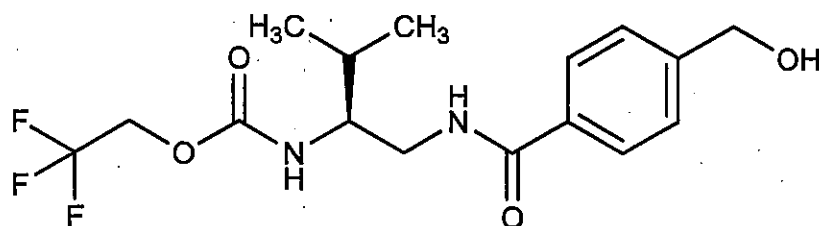
作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トルプロカルブを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病 ツマグロヨコバイ ツマグロヒョウメイ ツマグロヒョウメイ いもち病	育苗箱 (30×60×3cm 使用土壌約5L) 1箱当たり50g	移植3日前 ~移植当日	1回	育苗箱の苗の上から均一に散布する	2回以内 (移植前は1回以内、本田では1回以内)

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トルプロカルブ
- ・2, 2, 2-トリフルオロエチル=(S)-N-[1-(4-ヒドロキシメチルベンゾイルアミノメチル)-2-メチルプロピル]カルバマート(以下、代謝物Bという)(抱合体を含む)



代謝物B

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、ヘキサン・酢酸エチル（1：1）混液に転溶する。水層に、0.2%β-グルコシダーゼ含有酢酸緩衝液を加えて酵素分解し、代謝物Bの抱合体を代謝物Bに変換する。代謝物Bをエチルエーテルに転溶し、先のヘキサン・酢酸エチル（1：1）混液と合わせ、C₁₈カラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。なお、代謝物Bについては換算係数0.96を用いてトルプロカルブに換算する。

定量限界：0.01ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準値の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度^{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

本剤が水田においてのみ使用されることから、トルプロカルブの水田PECtier2^{注2)}を算出したところ、1.5ppbとなった。

(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3.28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127と算出された。

(3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、トルプロカルブの水産動植物被害予測濃度：1.5ppb、BCF：127とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 1.5 \text{ ppb} \times (127 \times 5) = 952 \text{ ppb} \approx 0.952 \text{ ppm}$$

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。
(参考)：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留す

5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたトルプロカルブ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：20.5 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) 発がん性試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.2 mg/kg 体重/day

② ARfD 設定の必要なし

トルプロカルブ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、ラットを用いた一般薬理試験の600 mg/kg体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要がないと判断した。

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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トルプロカルブとする。

作物残留試験において、代謝物B (抱合体を含む) はトルプロカルブと同程度の残留が認められたが、代謝物Bの構造や代謝経路を考慮すると、代謝物Bがトルプロカルブより強い毒性を示すとは考えにくく、仮に同等の毒性があるとしても、暴露評価におけるADI占有率が十分に低いことから、規制対象として代謝物Bを含めないこととした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び魚介類中の暴

露評価対象物質としてトルプロカルブ(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 ^{注)} / ADI (%)
一般 (1歳以上)	1.3
幼小児 (1~6歳)	2.0
妊婦	0.7
高齢者 (65歳以上)	1.5

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 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

トルプロカルブ 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)} 【トルプロカルブ/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
水稻 (玄米)	2	12%粒剤+ 3%粒剤	50g/箱 育苗箱処理 +	1+1回	29, 43, 58, 87日	圃場A:0.06/0.03 (2回, 43日)
			本田散布 4kg/10a		29, 43, 58, 86日	圃場B:0.02/0.02 (2回, 29日)

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.3		申			0.06(\$),0.02
魚介類	1		申			推:0.952

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

「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。

(別紙3)

トルプロカルブ推定摂取量 (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
米 (玄米をいう。)	0.3	49.3	25.7	31.6	54.1
魚介類	1	93.1	39.6	53.2	114.8
計		142.4	65.3	84.8	168.9
ADI比 (%)		1.3	2.0	0.7	1.5

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成25年11月 5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設定依頼（新規：水稻）
- 平成26年 1月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成26年11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27年 3月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成27年 3月13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
- 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
- 佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
- 佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
- 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
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
- 宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 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

トルプロカルブ

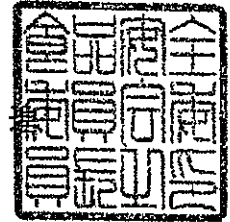
食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.3
魚介類	1



府食第 877 号
平成 26 年 11 月 18 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 26 年 1 月 30 日付け厚生労働省発食安 0130 第 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トルプロカルブ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

トルプロカルブの一日摂取許容量を 0.2 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

農薬評価書

トルプロカルブ

2014年11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
○ 食品安全委員会農業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.....	8
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) 水稻.....	14
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	16
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(3) 土壌吸脱着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験.....	18
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物等残留試験.....	19
(1) 作物残留試験.....	19
(2) 畜産物残留試験.....	19
(3) 魚介類にける最大推定残留値.....	20
(4) 推定摂取量.....	20
7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	22
(1) 急性毒性試験 (原体).....	22
(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物).....	22

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット).....	25
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	26
(3) 2年間発がん性試験(ラット).....	26
(4) 18か月間発がん性試験(マウス).....	27
12. 生殖発生毒性試験.....	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	27
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	29
13. 遺伝毒性試験.....	29
III. 食品健康影響評価.....	31
▪ 別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	36
▪ 別紙2: 検査値等略称.....	37
▪ 別紙3: 作物残留試験成績.....	38
▪ 参照.....	40

<審議の経緯>

- 2013年 11月 5日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻）
- 2014年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0130第4号）
- 2014年 2月 3日 関係書類の接受（参照1～65）
- 2014年 2月 17日 第503回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 7月 14日 第37回農薬専門調査会評価第一部会
- 2014年 9月 11日 第112回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 9月 30日 第531回食品安全委員会（報告）
- 2014年 10月 1日 から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 11月 6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 11月 18日 第538回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

- 熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

・幹事会

- | | | |
|--------------|------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 上路雅子 | 松本清司 |
| 西川秋佳*（座長代理） | 永田 清 | 山手丈至** |
| 三枝順三（座長代理**） | 長野嘉介 | 吉田 緑 |
| 赤池昭紀 | 本間正充 | |

・評価第一部会

- | | | |
|------------|------|------|
| 上路雅子（座長） | 津田修治 | 山崎浩史 |
| 赤池昭紀（座長代理） | 福井義浩 | 義澤克彦 |
| 相磯成敏 | 堀本政夫 | 若栗 忍 |

・評価第二部会

- | | | |
|----------|-------|------|
| 吉田 緑（座長） | 桑形麻樹子 | 藤本成明 |
|----------|-------|------|

松本清司 (座長代理) 泉 啓介	腰岡政二 根岸友恵	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) 赤池昭紀 浅野 哲 上路雅子	小澤正吾 三枝順三 代田眞理子 永田 清 長野嘉介	林 真 本間正充 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	中山真義 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

山手丈至

森田 健

與語靖洋

要 約

殺菌剤「トルプロカルブ」(CAS No. 911499-62-2) 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)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トルプロカルブ投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加、肝細胞肥大等)及び甲状腺(重量増加、コロイド変性等)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、農産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をトルプロカルブ(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年間発がん性試験の20.5 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0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、トルプロカルブ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、ラットを用いた一般薬理試験の600 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)を設定する必要がないと判断した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：トルプロカルブ

英名：tolprocarb

3. 化学名

IUPAC

和名：2,2,2-トリフルオロエチル=(*S*)-[2-メチル-1-(*p*-トルオイルアミノメチル)プロピル]カルバマート

英名：2,2,2-trifluoroethyl (*S*)-[2-methyl-1-(*p*-toluoylaminoethyl)propyl] carbamate

CAS (No. 911499-62-2)

和名：2,2,2-トリフルオロエチル=N-[(1*S*)-2-メチル-1-[[4-メチルベンゾイル)アミノ]メチル]プロピル]カルバマート

英名：2,2,2-trifluoroethyl N-[(1*S*)-2-methyl-1-[[4-methylbenzoyl)amino]methyl]propyl] carbamate

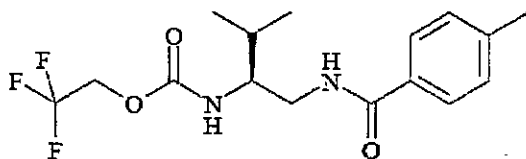
4. 分子式

$C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$

5. 分子量

346.34

6. 構造式



7. 開発の経緯

トルプロカルブは、三井化学アグロ株式会社により開発された殺菌剤であり、イネいもち病菌のメラニン生合成阻害作用、それに伴う感染阻害作用により殺菌効果を示すと考えられている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稲）がなされている。また、魚介類及び作物中への残留基準値の設定が要請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、トルプロカルブのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]トルプロカルブ」という。）及びバリン部の 1 位を ^{14}C で標識したもの（以下「[val- ^{14}C]トルプロカルブ」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）からトルプロカルブに換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在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

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- ^{14}C]トルプロカルブ又は [val- ^{14}C]トルプロカルブを 10 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 1,000 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、血漿中及び全血中濃度推移について検討された。

血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[phe- ^{14}C]トルプロカルブ及び[val- ^{14}C]トルプロカルブとも、AUC は雄が雌よりも僅かに高かった。[phe- ^{14}C]トルプロカルブと[val- ^{14}C]トルプロカルブの比較では、[val- ^{14}C]トルプロカルブで AUC が大きく、 $T_{1/2}$ も長かった。全血中放射能濃度は血漿中より低かったことから、放射能の大部分は血漿中にあり、血球には結合していないと考えられた。（参照 1、2）

表 1 血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe- ^{14}C] トルプロカルブ				[val- ^{14}C] トルプロカルブ			
		10		1,000		10		1,000	
投与量 (mg/kg 体重)		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{\max} (hr)	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.31	1.20	77.2	58.9	1.10	1.30	68.3	50.8
	$T_{1/2}$ (hr)	10.2	7.1	5.3	5.3	39.2 ^{a)}	24.1	21.3	22.9
	AUC_{0-120} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	5.41	4.82	484	390	10.5	8.44	613	532
全血	T_{\max} (hr)	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0
	C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	0.816	0.747	50.2	38.7	0.701	0.825	44.6	34.5
	$T_{1/2}$ (hr)	10.4 ^{a)}	10.7 ^{a)}	3.1	3.3 ^{a)}	74.1 ^{a)}	34.9	39.4	47.1
	AUC_{0-120} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/g}$)	3.66	3.44	294	234	8.58	6.26	536	457

a) : 回帰期間の長さに対する測定ポイント間隔の短さ又はばらつきから参考値とした。

b. 吸収率

単回投与後の胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]から得られた単回投与後 48 時間の尿、糞、胆汁、肝臓及びカーカス¹の放射能の合計から算出した吸収率は、低用量投与群で 89.5~94.2%TAR、高用量投与群で 47.7~58.4%TAR であった。(参照 1、2)

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]トルプロカルブ又は[val-¹⁴C]トルプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

T_{max} 付近では、組織中の放射能濃度は、いずれの標識体及び用量においても肝臓、腎臓及び前立腺で高い値が示された。

投与 120 時間後では、いずれの標識体及び用量においても肝臓及び腎臓に比較的高い放射能濃度が認められたが、他の組織における残留放射能は低用量投与群では 0.05 µg/g 未満であり、トルプロカルブの蓄積性は低いものと考えられた。

(参照 1、2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 120 時間後
[phe- ¹⁴ C] トルプロ カルブ	10	雄	肝臓(37.7)、副腎(28.5)、腎臓(11.9)、甲状腺(11.0)、前立腺(9.82)、下垂体(7.70)、膀胱(2.29)、血漿(1.93)	肝臓(0.169)、腎臓(0.018)、カーカス(0.010)、肺(0.008)、前立腺(0.006)、精巣(0.006)、脂肪(0.006)、精巣上体(0.005)、皮膚(0.005)、心臓(0.002)、脾臓(0.002)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(53.0)、腎臓(13.6)、血漿(1.65)	肝臓(0.048)、カーカス(0.012)、腎臓(0.009)、肺(0.009)、脂肪(0.008)、皮膚(0.004)、卵巣(0.003)、胸腺(0.002)、血漿(0.001)
	1,000	雄	膀胱(1,520)、肝臓(641)、前立腺(441)、腎臓(338)、血漿(79.1)	肝臓(2.40)、腎臓(0.733)、カーカス(0.477)、血球(0.405)、精巣(0.403)、皮膚(0.334)、精巣上体(0.260)、全血(0.137)、肺(0.073)、骨格筋(0.069)、血漿(0.000)
		雌	肝臓(585)、腎臓(434)、膀胱(229)、子宮(109)、卵巣(96.1)、血漿(83.1)	肝臓(1.90)、カーカス(0.924)、腎臓(0.586)、血球(0.362)、皮膚(0.320)、副腎(0.210)、肺(0.202)、全血(0.128)、血漿(nd)

¹組織及び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。）。

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	投与 120 時間後
[val- ¹⁴ C] トルプロ カルブ	10	雄	肝臓(41.5)、前立腺(11.2)、腎臓(10.1)、膀胱(10.0)、肺(1.85)、副腎(1.54)、膵臓(1.51)、血漿(1.50)	肝臓(0.254)、腎臓(0.125)、甲状腺(0.048)、胸腺(0.039)、肺(0.037)、副腎(0.036)、脾臓(0.035)、骨髄(0.034)、血球(0.033)、心臓(0.033)、膀胱(0.032)、前立腺(0.032)、カーカス(0.032)、皮膚(0.030)、膵臓(0.029)、骨格筋(0.026)、精巣上体(0.023)、精巣(0.023)、全血(0.019)、骨(0.017)、下垂体(0.014)、血漿(0.012)
		雌	肝臓(52.7)、腎臓(10.5)、膀胱(6.59)、子宮(2.09)、肺(2.00)、血漿(1.63)	肝臓(0.087)、腎臓(0.073)、肺(0.032)、副腎(0.032)、胸腺(0.032)、脾臓(0.028)、卵巣(0.028)、心臓(0.026)、骨髄(0.026)、カーカス(0.025)、子宮(0.024)、血球(0.021)、膵臓(0.021)、甲状腺(0.021)、膀胱(0.019)、骨格筋(0.017)、皮膚(0.016)、全血(0.013)、脂肪(0.013)、脳(0.009)、血漿(0.008)
	1,000	雄	膀胱(574)、肝臓(429)、前立腺(287)、腎臓(244)、膵臓(118)、甲状腺(73.7)、精巣上体(54.1)、血漿(50.0)	腎臓(4.57)、肝臓(4.10)、胸腺(2.07)、脾臓(1.98)、血球(1.97)、心臓(1.95)、副腎(1.87)、皮膚(1.77)、肺(1.67)、前立腺(1.63)、膵臓(1.60)、カーカス(1.50)、骨格筋(1.38)、膀胱(1.24)、精巣(1.18)、全血(1.09)、精巣上体(1.02)、脂肪(0.726)、骨(0.689)、脳(0.684)、骨髄(0.668)、血漿(0.521)
		雌	肝臓(298)、腎臓(232)、膵臓(53.4)、膀胱(49.2)、血漿(39.8)	腎臓(4.98)、肝臓(3.32)、卵巣(3.05)、胸腺(2.27)、心臓(2.24)、脾臓(2.20)、副腎(2.09)、膵臓(1.77)、肺(1.74)、カーカス(1.72)、血球(1.56)、皮膚(1.43)、骨格筋(1.34)、子宮(1.30)、膀胱(1.29)、全血(0.951)、脳(0.749)、脂肪(0.694)、骨髄(0.658)、骨(0.619)、血漿(0.527)

* : [phe-¹⁴C] トルプロカルブでは、10 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 0.5hr 後、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 1hr 後、[val-¹⁴C]トルプロカルブでは、10 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 1hr 後、1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で投与 2hr 後

nd : 検出限界未満

③ 代謝

単回投与後の分布試験[1. (1)②]及び排泄試験[1. (1)④]で得られた尿、糞及び胆汁並びに血漿、肝臓、腎臓及び脂肪組織を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び各臓器・組織における主要代謝物は表 3 に示されている。

尿、糞、胆汁中及び臓器・組織中には主要代謝物として代謝物 C が認められた。ほかに多数の微量代謝物が検出されたが、いずれも 5% TAR 未満であった。

トルプロカルブのラットにおける主要代謝経路はフェニル環メチル基のヒドロキシル化（代謝物 B の生成）及び B の生成を経た C の生成であると考えられた。（参照 1、2）

表 3 尿、糞、胆汁及び臓器・組織中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	性別	試料	試料採取 時間 (hr)	トルプロカ ルブ	代謝物
[phe- ¹⁴ C] トルプロ カルブ	10	雄	尿	0-72	nd	C(49.1)、未同定(8.6)
			糞	0-72	1.5	C(26.9)、未同定(4.9)
			胆汁	0-12	nd	C(30.1)、未同定(8.8)
			血漿	0.5	nd	C(0.592)、未同定(0.161)
			肝臓	0.5	0.033	C(14.9)、未同定(0.960)
			腎臓	0.5	nd	C(0.844)、未同定(0.122)
			脂肪組織	0.5	0.095	C(0.122)、未同定(0.076)
		雌	尿	0-48	nd	C(54.1)、未同定(8.0)
			糞	0-48	0.9	C(20.4)、未同定(6.3)
			胆汁	0-12	nd	C(24.5)、未同定(7.7)
			血漿	0.5	0.010	C(0.560)、未同定(0.095)
			肝臓	0.5	0.105	C(19.5)、未同定(1.37)
			腎臓	0.5	0.004	C(0.821)、未同定(0.178)
			脂肪組織	0.5	0.441	C(0.447)、未同定(0.152)
	1,000	雄	尿	0-48	nd	C(39.2)、未同定(5.8)
			糞	0-48	24.8	C(20.2)、未同定(4.9)
			胆汁	0-24	nd	C(8.8)、未同定(2.9)
			血漿	1	0.005	C(0.218)、未同定(0.071)
			肝臓	1	0.024	C(2.02)、未同定(0.378)
			腎臓	1	nd	C(0.182)、未同定(0.038)
			脂肪組織	1	0.064	C(0.039)、未同定(0.042)
		雌	尿	0-48	nd	C(39.7)、未同定(6.0)
			糞	0-48	29.2	C(13.7)、未同定(5.5)
			胆汁	0-24	nd	C(15.5)、未同定(4.5)
血漿			1	0.011	C(0.235)、未同定(0.071)	
肝臓			1	0.094	C(1.81)、未同定(0.291)	
腎臓			1	0.004	C(0.266)、未同定(0.051)	
脂肪組織			1	0.199	C(0.097)、未同定(0.094)	

[val- ¹⁴ C] トルプロ カルブ	10	雄	尿	0-48	nd	C(46.0)、未同定(6.9)
			糞	0-48	0.2	C(32.5)、未同定(3.5)
			胆汁	0-12	nd	C(27.0)、未同定(8.5)
			血漿	1	nd	C(0.525)、未同定(0.105)
			肝臓	1	nd	C(16.0)、未同定(0.921)
			腎臓	1	nd	C(0.709)、未同定(0.081)
			脂肪組織	1	0.097	C(0.138)、未同定(0.160)
		雌	尿	0-48	nd	C(52.8)、未同定(6.9)
			糞	0-48	0.2	C(27.0)、未同定(4.2)
			胆汁	0-12	nd	C(18.8)、未同定(4.9)
			血漿	1	0.016	C(0.528)、未同定(0.135)
			肝臓	1	0.090	C(21.3)、未同定(1.01)
			腎臓	1	nd	C(0.695)、未同定(0.101)
			脂肪組織	1	0.258	C(0.156)、未同定(0.216)
	1,000	雄	尿	0-48	nd	C(31.6)、未同定(3.6)
			糞	0-48	35.6	C(15.9)、未同定(2.4)
			胆汁	0-24	nd	C(14.5)、未同定(5.4)
			血漿	2	0.002	C(0.134)、未同定(0.049)
			肝臓	2	0.057	C(1.52)、未同定(0.205)
			腎臓	2	nd	C(0.165)、未同定(0.015)
			脂肪組織	2	0.050	C(0.113)、未同定(0.053)
		雌	尿	0-48	nd	C(30.5)、未同定(3.7)
			糞	0-48	38.1	C(14.0)、未同定(2.5)
			胆汁	0-24	nd	C(16.8)、未同定(3.9)
血漿			2	0.012	C(0.103)、未同定(0.043)	
肝臓			2	0.070	C(1.04)、未同定(0.105)	
腎臓			2	0.003	C(0.144)、未同定(0.033)	
脂肪組織			2	0.166	C(0.058)、未同定(0.038)	

nd : 検出限界未満

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] トルプロカルブ又は [val-¹⁴C] トルプロカルブを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 及び 120 時間の尿及び糞を採取し、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

標識体、投与量及び雌雄にかかわらず、約 90% TAR 以上が単回経口投与後 48 時間で尿及び糞中に排泄された。低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。(参照 1、2)

表4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (hr)	[phe- ¹⁴ C] トルプロカルブ				[val- ¹⁴ C] トルプロカルブ			
		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0-48	56.6	62.2	45.0	45.6	52.9	59.8	35.3	34.4
	0-120	58.1	63.3	45.4	46.3	53.6	60.6	35.6	35.0
糞	0-48	31.8	30.4	51.9	50.0	38.9	33.0	56.4	57.5
	0-120	36.9	31.0	52.8	50.6	39.9	33.6	57.3	58.5
ケージ洗浄液	0-120	1.99	1.06	0.71	1.11	0.99	0.87	0.45	0.81
胃腸管及び内容物		0.04	0.04	0.02	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
カーカス		0.08	0.10	0.04	0.07	0.24	0.18	0.12	0.13
合計		97.1	95.6	98.9	98.2	94.7	95.3	93.5	94.4

b. 胆汁中排泄

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4~5 匹) に [phe-¹⁴C] トルプロカルブ又は [val-¹⁴C] トルプロカルブ を低用量又は高用量で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁を採取し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間には低用量投与群で 25.0~39.9%TAR、高用量投与群で 12.1~21.3%TAR が胆汁中に排泄された。(参照 1、2)

表5 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	[phe- ¹⁴ C] トルプロカルブ				[val- ¹⁴ C] トルプロカルブ			
	10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	39.9	32.9	12.1	20.1	36.3	25.0	20.7	21.3
尿	53.3	56.2	40.7	38.1	57.3	66.1	26.8	31.2
糞	5.27	6.09	44.5	38.8	3.12	4.73	47.7	46.9
ケージ洗浄液	0.48	3.02	0.73	0.89	0.94	1.12	0.48	0.63
肝臓	0.14	0.07	0.02	0.06	0.17	0.12	0.04	0.03
胃腸管及び内容物	0.07	0.12	0.12	0.10	0.08	0.17	0.09	0.13
カーカス	0.21	0.35	0.16	0.21	0.38	0.50	0.14	0.21
合計	99.4	98.8	98.3	98.2	98.3	97.7	96.0	100

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

2.2 葉期の水稲（品種：コシヒカリ）をワグネルポットに移植し、粒剤に調製した[phe-¹⁴C]トルプロカルブ、[val-¹⁴C]トルプロカルブ又は対照区として非標識トルプロカルブを移植直後に 900 g ai/ha の用量で 1 回目、出穂期の約 20 日前に 1,200 g ai/ha の用量で 2 回目に田面水処理を行い、移植約 10 週間後に茎葉部、15 週間後（収穫期）に玄米、もみ殻、稲わら及び根部試料をそれぞれ採取して植物体内運命試験が実施された。

稲試料中の残留放射能分布は表 6 に、各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

稲試料中の放射能分布に標識体の違いによる差異は見られなかった。

対照区の試料において、[phe-¹⁴C]トルプロカルブ処理区で 0.120～0.156 mg/kg、[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区で 0.040～0.058 mg/kg の残留放射能が認められたことから、処理土壌から発生した ¹⁴CO₂ が対照区の水稲に取り込まれたものと考えられた。

茎葉部においては、未変化のトルプロカルブが 25.3～27.5%TRR 認められ、主な代謝物として B 及び B のグルコース抱合体がそれぞれ 15.4～16.6%TRR 及び 29.7～34.5%TRR 認められ、ほかに代謝物 C 及び E が認められた。

玄米においては、未変化のトルプロカルブが 2.16～6.77%TRR 認められ、代謝物として B、B のグルコース抱合体、C 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

稲わらにおいては、未変化のトルプロカルブが 9.29～9.65%TRR 認められ、主な代謝物として B 及び B のグルコース抱合体がそれぞれ 28.0～28.2%TRR 及び 9.79～10.2%TRR 認められ、ほかに代謝物 C 及び E が認められた。

20%TRR を超える抽出残渣が玄米（61.1～83.1%TRR、0.262～0.666 mg/kg）及び稲わら（21.5～21.8%TRR、4.89～5.46 mg/kg）で認められ、酸/塩基処理による特徴付けの結果から、放射性残留物はデンプン、タンパク質及び穀物構成成分（玄米）、リグニン及びヘミセルロース（稲わら）の植物体構成成分に取り込まれたものと考えられた。

稲における主要代謝経路はトルプロカルブのフェニル環メチル基の酸化による代謝物 B 及び C の生成、代謝物 B からのグルコース抱合体の生成並びに代謝物 B 又は C のアミド結合の開裂後に、アセチル化して E を生成すると考えられた。（参照 1、3）

表6 稲試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

試料		[phe- ¹⁴ C] トルプロカルブ		[val- ¹⁴ C] トルプロカルブ	
		処理区	対照区	処理区	対照区
中間採取期	茎葉部	9.73	/	10.8	/
収穫期	玄米	0.801	0.156	0.429	0.040
	もみ殻	7.23	0.161	7.79	0.056
	稲わら	25.1	0.138	22.7	0.058
	根部	8.73	0.120	6.10	0.039

/: 該当なし

表7 各試料中の総残留放射能及び代謝物

代謝物		[phe- ¹⁴ C] トルプロカルブ		[val- ¹⁴ C] トルプロカルブ	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
茎葉部	トルプロカルブ	2.68	27.5	2.73	25.3
	B	1.62	16.6	1.66	15.4
	C	0.190	1.95	0.152	1.39
	E	—	—	0.040	0.39
	Bのグルコース抱合体	2.89	29.7	3.73	34.5
	ソックス抽出液	0.211	2.17	0.265	2.46
	抽出残渣	1.13	11.6	1.11	10.3
玄米	トルプロカルブ	0.017	2.16	0.029	6.77
	B	0.023	2.82	0.030	7.02
	C	0.002	0.23	0.002	0.35
	E	—	—	0.004	0.96
	Bのグルコース抱合体	0.022	2.78	0.025	5.85
	ソックス抽出液	0.013	1.58	0.012	2.90
	抽出残渣	0.666	83.1	0.262	61.1
稲わら	トルプロカルブ	2.33	9.29	2.19	9.65
	B	7.01	28.0	6.42	28.2
	C	0.544	2.17	0.553	2.43
	E	—	—	0.208	0.91
	Bのグルコース抱合体	2.58	10.2	2.23	9.79
	ソックス抽出液	1.13	4.50	1.21	5.32
	抽出残渣	5.46	21.8	4.89	21.5

—: 非検出

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

シルト質壤土（高知）を湛水状態とし、[phe-¹⁴C]トルプロカルブ又は[val-¹⁴C]トルプロカルブを 0.90 mg/kg 乾土の用量で水層に処理し、25±2℃、暗条件下で最長 180 日間インキュベートして好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

いずれの標識体処理区においても処理放射能の水層から土壌層への移行が認められた。[phe-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では、水層において放射能は処理 0 日の 12.4%TAR から処理 180 日後に 1.99%TAR に減少した。土壌抽出放射能は、処理 0 日の 90.4%TAR から処理 180 日後に 56.0%TAR に減少した。[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では、水層において放射能は処理 0 日の 13.5%TAR から処理 180 日後に 4.64%TAR に減少した。土壌抽出放射能は、処理 0 日の 87.9%TAR から処理 180 日後に 79.2%TAR に減少した。

トルプロカルブの分解は緩慢であり、推定半減期は[phe-¹⁴C]トルプロカルブで 218 日、[val-¹⁴C]トルプロカルブで 207 日と算出された。

[phe-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では、水層及び土壌層とも主要放射性残留物は未変化のトルプロカルブであり、処理 180 日後にそれぞれ 1.33%TAR 及び 54.1%TAR 認められた。そのほか、水層では分解物 B、C 及び未同定分解物、土壌層では分解物 C、F 及び未同定分解物が検出されたが、いずれの分解物も 10%TAR 未満であった。

[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では、水層及び土壌層とも主要放射性残留物は未変化のトルプロカルブであり、処理 180 日後にそれぞれ 0.95%TAR 及び 52.2%TAR 認められた。そのほか、水層では A のメチルプロピル基の水酸化体、B、C、D、E 及び未同定分解物が、土壌層では分解物 C、D、E 及び未同定分解物が検出され、このうち土壌層で分解物 D 及び E が処理 180 日後に、最大 13.9%TAR 及び 11.8%TAR 認められた。

滅菌湛水土壌を用いた[phe-¹⁴C]トルプロカルブ処理において、田面水及び土壌中に検出されたのは未変化のトルプロカルブのみであったことから、好氣的湛水土壌における分解は、主に土壌微生物によるものと考えられた。

好氣的湛水土壌における分解経路はトルプロカルブのフェニル環メチル基の酸化による分解物 C の生成及びトルプロカルブ又は C のアミド結合の開裂による D の生成、D のアセチル化による E の生成であると考えられた。これら代謝分解物は最終的には土壌構成成分と結合して、非抽出性の複合体を形成するか、CO₂に無機化されると考えられた。（参照 1、4）

(2) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土（高知）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、[phe-¹⁴C]トルプロカルブ又は[val-¹⁴C]トルプロカルブを 0.90 mg/kg 乾土の用量で処理し、25±2℃、暗条件下で最長 84 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。

トルプロカルブの推定半減期は[phe-¹⁴C]トルプロカルブで6.2日、[val-¹⁴C]トルプロカルブで6.3日であり、比較的速やかに分解された。

いずれの標識体処理区においても、抽出可能な土壤中放射能の経時的な減少が認められ、[phe-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では処理0日の106%TARから処理84日後に8.24%TARとなった。[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では処理0日の102%TARから処理84日後に6.98%TARとなった。

抽出残渣は処理22日後に30.6%TAR～38.5%TARに増加し、その後は緩やかに減少した。

経時的な¹⁴CO₂の増加が認められ、処理84日後に51.4%TAR～59.1%TARとなった。

いずれの標識体処理区においても、未変化のトルプロカルブのほか、主要放射性成分として分解物Cが認められ、処理3日後に11.7%TAR～12.8%TARとなったが、経時的に分解し、処理56日までに検出限界未満となった。その他の分解物として、[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区でDが処理7日後に最大8.07%TAR検出された。その他の分解物は全て5%TAR未満であった。

滅菌土壌を用いた[val-¹⁴C]トルプロカルブ処理区では、土壌から抽出可能な放射能の量に顕著な減少は見られず、¹⁴CO₂を含む揮発性放射性成分は認められなかったことから、好氣的土壌におけるトルプロカルブの分解は主に、土壌微生物によるものと考えられた。

好氣的湛水土壌における分解経路はトルプロカルブのフェニル環メチル基の酸化による分解物Cの生成及びトルプロカルブ又はCのアミド結合の開裂によるDの生成であると考えられた。これら分解物は最終的には土壌構成成分と結合して、非抽出性の複合体を形成するか、CO₂に無機化されると考えられた。(参照1、5)

(3) 土壌吸脱着試験

トルプロカルブを用いた、5種類の土壌[砂壤土(青森)、壤土(福島)、シルト質埴土(栃木)、シルト質埴土(埼玉)及び砂土(徳島)]における土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表8に示されている。

トルプロカルブの土壌への吸着性は低く、土壌中において中程度又は高い移動性を示すと考えられた。(参照1、6)

表 8 各土壌における吸着及び脱着係数

土壌	砂壌土	壤土	シルト質 埴壌土	シルト質 埴土	砂土
$K_{F^{ads}}$	1.67	0.79	5.48	3.91	0.14
$K_{F^{des}}$	2.46	1.08	7.29	8.69	0.15
$K_{F_{oc}^{ads}}$	58	168	61	94	200

$K_{F^{ads}}$ 及び $K_{F^{des}}$: Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{F_{oc}^{ads}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[phe-¹⁴C] トルプロカルブ又は[val-¹⁴C]トルプロカルブを 2 mg/L となるように添加した後、50±0.5°C、遮光下で 5 日間インキュベートし、並びに pH 9 の滅菌緩衝液において、25±0.5°C、40±0.5°C 又は 50±0.5°C の条件で、最大 31 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各滅菌緩衝液におけるトルプロカルブの推定半減期は表 9 に示されている。

トルプロカルブは 25°C の試験条件において、pH 4~pH 9 の範囲で加水分解に対して安定であると考えられた。トルプロカルブは高温 (40°C 及び 50°C) の塩基性条件下でのみ加水分解を受けると考えられた。

トルプロカルブの塩基性条件下における主要な加水分解経路はアミド結合の開裂による F の生成、エステル結合の開裂及びその後の環化による G の生成であると考えられた。(参照 1、7)

表 9 各滅菌緩衝液におけるトルプロカルブの推定半減期

pH	試験温度	標識体	推定半減期 (日)
4	25°C	[phe- ¹⁴ C]	>1 年
7	25°C	[phe- ¹⁴ C]	>1 年
9	25°C	[phe- ¹⁴ C]	618
	40°C	[phe- ¹⁴ C]	58.1
	50°C	[phe- ¹⁴ C]	8.30
		[val- ¹⁴ C]	7.65
		平均	7.98

(2) 水中光分解試験

滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液、pH 7) 及び滅菌自然水[田面水 (茨城)、pH 6.8] に [phe-¹⁴C] トルプロカルブを 2 mg/L となるように添加した後、25±1°C で最長

14日間キセノンランプ（光強度：22.8 W/m²、波長：290～800 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌緩衝液及び滅菌自然水のいずれにおいても、トルプロカルブの分解は認められなかった。

トルプロカルブは緩衝液（pH 7）及び自然水において安定であり、推定半減期は1年超と算出された。（参照 1、8）

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）及び沖積・埴壤土（千葉）を用いて、トルプロカルブ及び分解物 C、D 及び E を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場試験、水田）が実施された。推定半減期は表 10 に示されている。（参照 1、9）

表 10 土壌残留試験成績

試験	処理方法	濃度	土壌	推定半減期（日）	
				トルプロカルブ	トルプロカルブ ＋分解物
ほ場試験 （水田）	育苗箱処理 （1回） ＋ 本田散布 （1回）	6 g ai/箱 ^{a)} ＋ 1,200 g ai/ha ^{a)}	火山灰・壤土	16.3	21.9
			沖積・埴壤土	16.9	23.0

a)：粒剤

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、トルプロカルブ及び代謝物 B 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。

トルプロカルブ及び代謝物 B の最大残留値は水稻（稲わら）で認められ、それぞれ 0.97 mg/kg 及び 1.96 mg/kg であった。また、水稻（玄米）における最大残留値はそれぞれ 0.06 mg/kg 及び 0.03 mg/kg であった。（参照 1、10、11、12、13）

(2) 畜産物残留試験

① 泌乳牛-1

ホルスタイン種泌乳牛（雌、2頭）にトルプロカルブを 33 mg/動物/日の用量で 7日間反復経口投与し、投与開始 1、3 及び 7 日後並びに最終投与終了 1、3 及び 5 日後に乳汁を採取して、トルプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とする。

畜産物残留試験が実施された。

トルプロカルブ及び代謝物 B はいずれの採取時点の乳汁試料においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 1、14、15)

② 泌乳牛-2

ホルスタイン種泌乳牛 (雌、2 頭) に代謝物 B を 65 mg/動物/日の用量で 7 日間反復経口投与し、投与開始 1、3 及び 7 日後並びに最終投与終了 1、3 及び 5 日後に乳汁を採取して、代謝物 B を分析対象化合物とする畜産物残留試験が実施された。

代謝物 B はいずれの採取時点の乳汁試料においても定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 1、16)

(3) 魚介類における最大推定残留値

トルプロカルブ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。

トルプロカルブの水産 PEC は 1.5 µg/L、BCF は 127 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 0.95 mg/kg であった。また、トルプロカルブ (代謝物 C、D 及び E を含む。) の水産 PEC は 1.6 µg/L、BCF は 127 (計算値)、魚介類における最大推定残留値 (トルプロカルブ並びに代謝物 C、D 及び E の合計) は 1.0 mg/kg であった。

(4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いてトルプロカルブを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 11 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、トルプロカルブ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、かつ、魚介類への残留が上記の最大残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 11 食品中から摂取されるトルプロカルブの推定摂取量

作物名等	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)
米	0.06	164	9.85	85.7	5.14	105	6.32	180	10.8
魚介類	0.95	93.1	88.4	39.6	37.6	53.2	50.5	115	109
合計			98.3		42.8		56.9		120

- ・ ff：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 66）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・ 摂取量：残留値から求めたトルプロカルブの推定摂取量（μg/人/日）

7. 一般薬理試験

トルプロカルブのラット及びマウスを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 12 に示されている。（参照 1、17）

表 12 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態	Irwin	雄 4	0、200、600、 2,000（経口）	2,000	—	投与による影響なし
		雌 4		600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で投与 2～6 時間に毛づくろい動作減少、いらだち反応低下、自発運動量減少、疼痛反応の鈍化、体姿勢の弛緩、異常歩行の増加、正向反射の減弱、握力低下、耳介反射消失及び眼裂の狭小
	多次元観察	雄 4		2,000	—	投与による影響なし
		雌 4		2,000	—	投与による影響なし
中枢神経系	自発運動量	ICR マウス	雌 6	2,000	—	投与による影響なし

呼吸・循環器系	呼吸数	SD ラット	雄 6		2,000	—	投与による影響なし
	血圧、心拍数	SD ラット	雄 6		2,000	—	投与による影響なし
腎機能	尿量、尿比重、pH、尿中電解質排泄量	SD ラット	雄 6	0、200、600、2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で尿比重値の増加

注：検体は0.5%MC水溶液に懸濁。

—：最小作用量を設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

トルプロカルブ (原体) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 1、18、19、20)

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 ^{a)}	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮 ^{b)}	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^{c)}	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.21	>5.21	

a)：毒性等級法による評価

b)：24 時間閉塞

c)：20% (w/w) ホワイトカーボン混合によるミストを技術的に可能な最高濃度で暴露

(2) 急性毒性試験 (代謝物及び原体混在物)

代謝物 B、C、D 塩酸塩及び E 並びに原体混在物 1、2、3、5、6 及び原体混在物 4/代謝物 F を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 1、21~25、27~30)

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	
B	経口 ^{a)}	SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
C		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
D 塩酸塩		SD ラット 雌 3 匹	/	300～ 2,000	300 mg/kg 体重以上で振戦 2,000 mg/kg 体重で死亡例
E		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	体重増加抑制、摂餌量減少、歩行異常、自発運動量低下、不規則呼吸、呼吸数減少、流涎、排糞量減少、粘液便、無便、口腔周囲の汚れ等 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 1		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 2		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 3		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 4 /代謝物 F		SD ラット 雌 3 匹	/	300～ 2,000	歩行異常、不規則呼吸、立毛、流涎、自発運動量の低下、粘液便等 2,000 mg/kg 体重で死亡例
原体混在物 5		SD ラット 雌 3 匹	/	>2,000	呼吸数減少、不規則呼吸、立毛、歩行異常、粘液便、排糞量減少、無便、鼻端の汚れ等 死亡例なし
原体混在物 6		ICR マウス 雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

^{a)}：毒性等級法による評価

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

トルプロカルブ（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する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、皮膚感作性は陰性であった。（参照 1、35～37）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、800、4,000 及び 20,000 ppm、平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性

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

投与量(ppm)		800	4,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50.1	261	1,270
	雌	61.9	306	1,520

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、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で肝絶対及び比重量増加²等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm（雄：261 mg/kg 体重/日、雌：306 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、44）

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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ APTT 延長 ・ GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ T.Chol 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
4,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）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、1,250、5,000 及び 20,000 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。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		1,250	5,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36.0	145	621
	雌	39.7	157	643

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、5,000 ppm 以上投与群の雄で軟便が、同投与群の雌で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,250 ppm（雄：36.0 mg/kg 体重/日、雌：39.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、45）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制[§] ・ PLT 増加 ・ ALP、TG 及び BUN 増加 ・ Alb 及び Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 副腎束状帯細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便、嘔吐 ・ ALP 及び TG 増加 ・ 副腎絶対及び比重量増加 ・ 副腎束状帯細胞肥大
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 軟便 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大[§]
1,250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、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（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,800 及び 12,000 ppm（雄）/20,000 ppm（雌）、平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		400	2,800	12,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	125	559	
	雌	23.1	157		1,180

各投与群における毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄及び 20,000 ppm 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 2,800 ppm（雄：125 mg/kg 体重/日、雌：157 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、46）

表 20 1 年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol、GGT 及び BUN 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 盲腸粘膜下浮腫
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 延長 ・ TG 及び GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 	
2,800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 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、1,000、4,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 21 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		1,000	4,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27.0	105	440
	雌	27.3	109	473

各投与群における毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、16,000 ppm 投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 4,000 ppm (105 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (27.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、47)

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
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少[§]及び摂餌量減少 (投与 1 週目) ・ALP、T.Chol 及び TG[§]増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・副腎束状帯細胞肥大[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少[§]及び摂餌量減少[§] (投与 1 週目) ・ALP 増加 ・肝、副腎絶対及び比重量増加 ・副腎束状帯細胞肥大[§]及び脂肪化[§]
4,000 ppm 以上	4,000 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 増加[§] ・小葉中心性肝細胞肥大[§]
1,000 ppm		毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、2,800 及び 12,000 ppm (雄) / 20,000 ppm (雌)、平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量(ppm)		400	2,800	12,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16.4	115	512	
	雌	20.5	145		1,100

各投与群における毒性所見は表 24 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、12,000 ppm 投与群の雄で甲状腺コロイド変性等が、2,800 ppm 以上投与群の雌で WBC 減少が認められたので、無毒性量は雄で 2,800 ppm (115 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (20.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、48)

表 24 2年間発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
20,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・甲状腺コロイド変性 ・脾褐色色素沈着(リポフスチン)
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球/眼瞼蒼白 ・体重増加抑制 ・甲状腺コロイド変性 	
2,800 ppm 以上	2,800 ppm 以下毒性所見なし	・WBC 減少
400 ppm		毒性所見なし

(4) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 52 匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,400 及び 10,000 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

投与量(ppm)		200	1,400	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.8	154	1,150
	雌	20.3	143	1,070

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm (雄:1,150 mg/kg 体重/日、雌:1,070 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、49)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験(ラット)

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 24 匹)を用いた混餌(原体:0、600、3,000 及び 15,000 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

投与量(ppm)		600	3,000	15,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	40.4	200	1,020
		雌	50.6	245	1,230
	F ₁ 世代	雄	48.1	241	1,260
		雌	55.8	277	1,410

各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 15,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が、児動物では 15,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物の雌雄ともに、3,000 ppm (P 世代雄：200 mg/kg 体重/日、P 世代雌：245 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雄：241 mg/kg 体重/日、F₁ 世代雌：277 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、50)

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	15,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 ・門脈周辺性肝細胞肥大	・肝、甲状腺絶対及び比重量増加 ・子宮絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・門脈周辺性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・肝、甲状腺絶対及び比重量増加
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15,000 ppm	・体重増加抑制 ・包皮分離遅延	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・腔開口遅延	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少
	3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC ナトリウム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児ともに本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、51)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体: 0、50、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC ナトリウム水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群において、3 例 (妊娠 21、23 及び 27 日) で流産、1 例 (妊娠 28 日) で早産が認められた。また、同投与群で、体重増加抑制 (妊娠 21~28 日) 及び摂餌量減少 (投与開始直後~妊娠 28 日) が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、52)

1.3. 遺伝毒性試験

トルプロカルブ (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞) を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 28 に示されているとおり、全て陰性であったことから、トルプロカルブに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、53~55)

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>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①61.7~5,000 µg/7 ^h V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7 ^h V-ト (-S9) 313~5,000 µg/7 ^h V-ト (+S9)	陰性
	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞)	①6 時間処理: 27.5~440 µg/mL (-S9) 110~880 µg/mL (+S9) ②24 時間処理: 27.5~440 µg/mL (-S9) 48 時間処理: 27.5~220 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹、対照群と 2,000 mg/kg 体重投与群は 10 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (1 回、経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性系存在下及び非存在下

代謝物 B (動物、植物及び環境由来)、C (動物、植物及び環境由来)、D 塩酸塩 (植物及び環境由来) 及び E (植物及び環境由来) 並びに原体混在物 1、2、3、5、6 及び原体混合物 4/代謝物 F (環境由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 29 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 1、56~65)

表 29 遺伝毒性試験概要 (代謝物、原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	39.1~1,250 µg/7 ^o V-ト (-S9) (TA100 株)	陰性
				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (-S9) (TA98、TA1535、TA1537、WP2 <i>uvrA</i> 株)	
				156~5,000 µg/7 ^o V-ト (+S9) (TA100、TA1535 株)	
				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+S9) (TA98、TA1537、WP2 <i>uvrA</i> 株)	
C				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	
D 塩酸塩				156~5,000 µg/7 ^o V-ト (-S9)	陰性
				156~5,000 µg/7 ^o V-ト (+S9) (TA100、TA1535、TA1537 株)	
				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+S9) (TA98、WP2 <i>uvrA</i> 株)	陰性
E				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	
原体混在物 1					陰性
原体混在物 2				313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)	
原体混在物 3					
原体混在物 4		陰性			
/代謝物 F	156~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)				
原体混在物 5		陰性			
原体混在物 6	313~5,000 µg/7 ^o V-ト (+/-S9)				

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トルプロカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたトルプロカルブ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トルプロカルブは投与後 0.5~2.0 時間に C_{max} に達し、吸収率は少なくとも低用量投与群で 89.5%、高用量投与群で 47.7%であった。投与後 48 時間で約 90%TAR 以上が排泄され、主に低用量投与群では尿中に、高用量投与群では糞中に排泄された。尿、糞及び胆汁中の主要成分として代謝物 C が認められた。

¹⁴C で標識されたトルプロカルブを用いた水稻の植物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び B のグルコース抱合体の合計が玄米において 12.9%TRR (0.055 mg/kg) 認められた。

トルプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、トルプロカルブ及び代謝物 B の最大残留値は、水稻（稲わら）においてそれぞれ 0.97 mg/kg 及び 1.96 mg/kg であり、水稻（玄米）ではそれぞれ 0.06 mg/kg 及び 0.03 mg/kg であった。

トルプロカルブ及び代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、ホルスタイン種泌乳牛では、乳汁中において、未変化のトルプロカルブ及び代謝物 B はいずれも定量限界未満であった。

魚介類におけるトルプロカルブの最大推定残留値は 0.95 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トルプロカルブ投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加、肝細胞肥大等）及び甲状腺（重量増加、コロイド変性等）に認められた。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び B のグルコース抱合体の合計が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 B はラットにおいて認められていないが、ラットにおいて認められている代謝物 C の生成過程における推定代謝物であることから、農産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質をトルプロカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 30 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 31 にそれぞれ示されている。

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、ラットを用いた 2 年間発がん性試験の 20.5 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 0.2 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、トルプロカルブ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、ラットを用いた一般薬理試験の 600 mg/kg 体重であり、カットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、急性参照用量（ARfD）を設定する必要がないと判断した。

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	20.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

表 30 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90日間亜急性毒性試験	0, 800, 4,000, 20,000 ppm 雄:0, 50.1, 261, 1,270 雌:0, 61.9, 306, 1,520	雄: 261 雌: 306	雄: 1,270 雌: 1,520	雄: 体重増加抑制等 雌: 肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0, 400, 2,800, 12,000(雄)/20,000(雌) ppm 雄: 0, 18.5, 125, 559 雌: 0, 23.1, 157, 1,180	雄: 125 雌: 157	雄: 559 雌: 1,180	雌雄: 肝絶対及び比重量増加等
	2年間発がん性試験	0, 400, 2,800, 12,000(雄)/20,000(雌) ppm 雄: 0, 16.4, 115, 512 雌: 0, 20.5, 145, 1,100	雄: 115 雌: 20.5	雄: 512 雌: 145	雄: 甲状腺コロイド変性等 雌: WBC減少 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0, 600, 3,000, 15,000 ppm P雄: 0, 40.4, 200, 1,020 P雌: 0, 50.6, 245, 1,230 F ₁ 雄: 0, 48.1, 241, 1,260 F ₁ 雌: 0, 55.8, 277, 1,410	親動物及び児動物: P雄: 200 P雌: 245 F ₁ 雄: 241 F ₁ 雌: 277	親動物及び児動物: P雄: 1,020 P雌: 1,230 F ₁ 雄: 1,260 F ₁ 雌: 1,410	親動物 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等 児動物 雌雄: 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 50, 200, 1,000	母動物: 1,000 胎児: 1,000	母動物: - 胎児: -	母動物: 毒性所見なし 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0, 200, 1,400, 10,000 ppm 雄:0, 22.8, 154, 1,150 雌:0, 20.3, 143, 1,070	雄: 1,150 雌: 1,070	雄: - 雌: -	雌雄: 毒性所見なし (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0, 50, 150, 500	母動物: 150 胎児: 150	母動物: 500 胎児: 500	母動物: 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児: 低体重

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
					(催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、5,000、 20,000 ppm 雄:0、36.0、145、621 雌:0、39.7、157、643	雄:36.0 雌:39.7	雄:145 雌:157	雄:軟便 雌:肝絶対及び 比重量増加、小 葉中心性肝細胞 肥大
	1年間慢性 毒性試験	0、1,000、4,000、 16,000 ppm 雄:0、27.0、105、440 雌:0、27.3、109、473	雄:105 雌:27.3	雄:440 雌:109	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大等

— : 最小毒性量は設定できない。

1) : 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 31 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重 又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性 試験	0、2,000	雌：－ 雌：関連する毒性所見なし
	2 世代 繁殖試験	0、600、3,000、15,000 ppm P 雄：0、40.4、200、1,020 P 雌：0、50.6、245、1,230 F ₁ 雄：0、48.1、241、1,260 F ₁ 雌：0、55.8、277、1,410	親動物及び児動物：－ 親動物及び児動物：関連する毒性所見なし
		発生毒性 試験	0、50、200、1,000
マウス	一般 薬理試験 (症状 観察)	0、200、600、2,000	雄：－ 雌：600 雄：関連する毒性所見なし 雌：毛づくろい動作減少、いらいら反応 低下、自発運動量減少、疼痛反応の鈍化、 体姿勢の弛緩、異常歩行の増加、正向反 射の減弱、握力低下、耳介反射消失及び 眼裂の狭小
ウサギ	発生毒性 試験	0、50、150、500	母動物及び胎児：－ 母動物及び胎児：関連する毒性所見なし
ARfD			設定の必要なし カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上

ARfD：急性参照用量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	t-OH	2, 2, 2-トリフルオロエチル=(<i>S</i>)- <i>N</i> [1-(4-ヒドロキシメチルベンゾイルアミノメチル)-2-メチルプロピル]カルバマート
C	t-COOH	(<i>S</i>)- <i>N</i> [3-メチル-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニルアミノ)ブチル]-テレフタルアミド酸
D	D-TA	2, 2, 2-トリフルオロエチル=(<i>S</i>)- <i>N</i> (1-アミノメチル-2-メチルプロピル) カルバマート
E	D-TA-Ac	2, 2, 2-トリフルオロエチル=(<i>S</i>)- <i>N</i> [1-(アセチルアミノメチル)-2-メチルプロピル]カルバマート
F	—	—
G	CU	(<i>S</i>)-4-イソプロピルテトラヒドロイミダゾール-2(1 <i>H</i>)-オン
原体混在物 1	—	—
原体混在物 2	—	—
原体混在物 3	—	—
原体混在物 4	—	—
原体混在物 5	—	—
原体混在物 6	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
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
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
C _{max}	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
Neu	好中球数
PLT	血小板数
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
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

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)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				合計
					トルプロカルブ		代謝物 B ^{a)}		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
残留農業研究所 (GLP)									
水稻 (玄米) 平成 23 年度	1	6 g ai/箱	2	29	0.05	0.05	0.02	0.02	0.07
			2	43	0.06	0.06	0.03	0.03	0.09
			2	58	0.04	0.04	0.02	0.02	0.06
			2	87	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03
	1	1,200	2	29	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04
			2	43	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04
			2	58	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03
			2	86	0.02	0.02	0.01	0.01	0.03
水稻 (稲わら) 平成 23 年度	1	6 g ai/箱	2	29	0.97	0.96	1.96	1.92	2.88
			2	43	0.80	0.80	1.85	1.82	2.62
			2	58	0.56	0.56	1.72	1.72	2.28
			2	87	0.38	0.38	1.12	1.11	1.49
	1	1,200	2	29	0.35	0.34	0.70	0.69	1.08
			2	43	0.17	0.17	0.64	0.63	0.80
			2	58	0.24	0.24	0.61	0.60	0.84
			2	86	0.21	0.20	0.51	0.51	0.71
残留農業研究所									
水稻 (粳米) 平成 23 年度	1	6 g ai/箱	2	29	0.22	0.22	0.13	0.13	0.35
			2	44	0.15	0.15	0.11	0.10	0.25
			2	58	0.17	0.17	0.10	0.10	0.27
			2	90	0.15	0.14	0.07	0.07	0.21
	1	1,200	2	29	0.50	0.49	0.21	0.21	0.70
			2	43	0.51	0.50	0.25	0.25	0.75
			2	58	0.35	0.34	0.15	0.15	0.49
			2	87	0.21	0.21	0.11	0.10	0.31
残留農業研究所									
水稻 (WCS) 平成 23 年度	1	6 g ai/箱	2	14	0.19	0.18	0.33	0.33	0.51
			2	21	0.24	0.24	0.61	0.61	0.85
			2	29	0.13	0.12	0.47	0.47	0.59
			2	57	0.17	0.17	0.51	0.50	0.67
	1	1,200	2	14	0.79	0.78	1.10	1.08	1.86

			2	21	0.79	0.78	1.47	1.47	2.25
			2	29	0.45	0.44	1.01	1.00	1.44
			2	58	0.18	0.18	0.58	0.58	0.76

a) : 代謝物の測定値はトルプロカルブへの換算値

<参照>

1. 農薬抄録 トルプロカルブ (殺菌剤) (2013年) : 三井化学アグロ株式会社、一部公表
2. ラットにおける代謝 (GLP) : Huntingdon Life Sciences、2012年、未公表
3. [¹⁴C]MTF-0301 : 水稻における代謝運命試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
4. [¹⁴C]MTF-0301 : 好氣的湛水土壌中動態試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
5. [¹⁴C]MTF-0301 : 好氣的土壌中動態試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
6. MTF-0301 のバッチ平衡法を用いた土壌吸脱着性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
7. [¹⁴C]MTF-0301 : 加水分解動態試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
8. [¹⁴C]MTF-0301 : 水中光分解動態試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
9. 土壌残留試験成績 : 社団法人 日本植物防疫協会研究所、財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
10. MTF-0301(MIM-1003)粒剤 MTF-0301(MIF-1001)粒剤 水稻 作物残留試験 (GLP) : 社団法人 日本植物防疫協会研究所、財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
11. MTF-0301(MIM-1003)粒剤 MTF-0301(MIF-1001)粒剤 水稻 作物残留試験 (残留分析報告書) (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
12. MTF-0301(MIM-1003)粒剤 MTF-0301(MIF-1001)粒剤 水稻 作物残留試験 (残留分析報告書、粳米) (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
13. MTF-0301(MIM-1003)粒剤 MTF-0301(MIF-1001)粒剤 水稻 作物残留試験 (残留分析報告書、WCS) (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
14. MTF-0301 の搾乳牛における乳汁への移行試験 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所、2012年、未公表
15. MTF-0301 投与時の乳汁への代謝物の移行試験 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所、2012年、未公表
16. MTF-0301 の代謝物 t-OH の搾乳牛における乳汁への移行試験 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所、2012年、未公表
17. MTF-0301 の生体機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP) : 株式会社 化合物安全性研究所、2012年、未公表
18. MTF-0301 : ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表

19. MTF-0301 : ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
20. MTF-0301 : ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
21. FLTA のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
22. FILTA のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
23. FATA のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
24. TA のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
25. Bz-0301 のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
26. dimer-tol のマウスを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2013年、未公表
27. t-OH のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
28. t-COOH のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
29. D-TA-HCl のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
30. D-TA-Ac のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
31. MIF-1001 粒剤のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
32. MIF-1001 粒剤のラットを用いる急性経皮投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
33. MIM-1003 箱粒剤のラットを用いる急性経口投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
34. MIM-1003 箱粒剤のラットを用いる急性経皮投与毒性試験 (毒性等級法) (GLP) : Biototech Co., Ltd.、2012年、未公表
35. MTF-0301 : ウサギにおける皮膚刺激性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
36. MTF-0301 : ウサギにおける眼刺激性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
37. MTF-0301 : モルモットにおける皮膚感作性試験-Maximization 法- (GLP) : 財

- 団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
38. MIF-1001 粒剤のウサギを用いる皮膚刺激性試験 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 39. MIF-1001 粒剤のウサギを用いる眼刺激性試験 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 40. MIF-1001 粒剤のモルモットを用いる皮膚感作性試験-Buehler 法 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 41. MIM-1003 箱粒剤のウサギを用いる皮膚刺激性試験 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 42. MIM-1003 箱粒剤のウサギを用いる眼刺激性試験 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 43. MIM-1003 箱粒剤のモルモットを用いる皮膚感作性試験-Buehler 法 (GLP) : Biotoxtech Co., Ltd., 2012年、未公表
 44. MTF-0301 : ラットにおける90日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2010年、未公表
 45. MTF-0301 : イヌにおける90日間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
 46. MTF-0301 : ラットにおける1年間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2011年、未公表
 47. MTF-0301 : イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 48. MTF-0301 : ラットにおける発がん性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 49. MTF-0301 : マウスにおける発がん性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 50. MTF-0301 : ラットにおける繁殖毒性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 51. MTF-0301 : ラットにおける催奇形性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 52. MTF-0301 : ウサギにおける催奇形性試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2012年、未公表
 53. MTF-0301 : 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 54. MTF-0301 : 哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表
 55. MTF-0301 : マウスを用いる小核試験 (GLP) : 財団法人 残留農薬研究所、2007年、未公表

56. FLTA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
57. FILTA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
58. FATA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
59. TA の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
60. Bz-0301 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
61. dimer-tol の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2013年、未公表
62. t-OH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
63. t-COOH の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
64. D-TA 塩酸塩の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
65. D-TA-Ac の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP) : Biototech Co., Ltd., 2012年、未公表
66. 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)

トルプロカルブ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10月1日～平成26年10月30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. 極めて科学的な証左がなされており、本文は正しいものと感じます。</p> <p>【意見2】</p> <p>1. ADI値の設定は妥当です。</p> <p>2. 評価に関する内容も良く整理され理解しやすく、かつ妥当と思われま</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>【回答2】</p> <p>1. 及び2. について 御意見ありがとうございます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。