

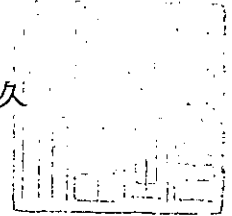


厚生労働省発食安 0303 第1号

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 セダキサン
- 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 フルチアセットメチル
- 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 項の規定に基づくフルチアセットメチルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フルチアセツトメチル

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

1. 概要

(1) 品目名：フルチアセツトメチル [Fluthiacet-methyl (ISO)]

(2) 用途：除草剤

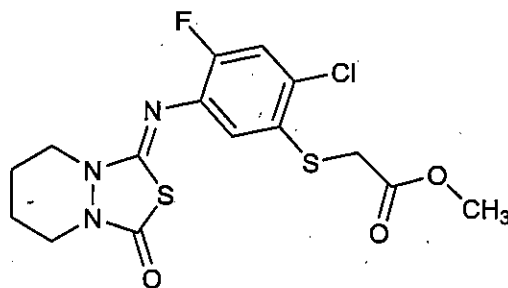
イソウラゾール系除草剤である。光合成におけるクロロフィル生合成経路のプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼを阻害することで、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

Methyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5,6,7,8-tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*-[1,3,4]thiadiazolo[3,4-*a*]pyridazin-1-ylideneamino]phenylthio]acetate
(IUPAC)

Methyl [[2-chloro-4-fluoro-5-[(tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*-[1,3,4]thiadiazolo-
[3,4-*a*]pyridazin-1-ylidene)amino]phenyl]thio]acetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{15}ClFN_3O_3S_2$
分子量	403.88
水溶解度	0.78 mg/L (pH5, 25°C) 0.78 mg/L (pH7, 25°C) 0.22 mg/L (pH9, 25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.77$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

国内での使用方法

5.0%フルチアセットメチル乳剤

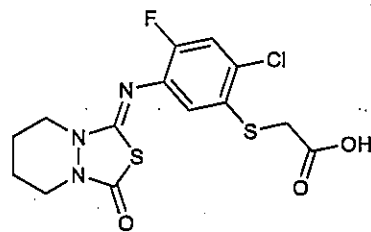
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルチアセットメチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	散布水量				
とうもろこし	イチビ	イチビ3~5葉期 (とうもろこし4葉期以降。ただし、は種後45日まで)	5~10 mL/10a	100L/10a	1回	雑草茎葉散布	全域 (北海道を除く)	1回
		イチビ5~8葉期 (とうもろこし4葉期以降。ただし、は種後45日まで)	10 mL/10a					

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ フルチアセットメチル
- ・ [[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*,3*H*-[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-*a*]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニル]チオ]酢酸 (以下、代謝物M-5という。)



代謝物 M-5

② 分析法の概要

i) フルチアセットメチル

試料からメタノール・水 (2:1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂し、シリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラム、又はシリカゲル・NH₂連結カラム、あるいはシリカゲルカラム及びグラファイトカーボンカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD 又は FTD) で定量する。

または、試料に 0.1 mol/L 塩酸を加えて 2 時間放置した後、メタノール・水 (2:

1) 混液で抽出する。C₁₈カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

ii) 代謝物 M-5

試料からメタノール・水 (2:1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。酢酸を加えて pH3 として *n*-ヘキサン・酢酸エチル (1:1) 混液に転溶する。C₁₈カラム及びトリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) カラムで精製し、さらに C₁₈カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

または、試料からメタノール・水 (2:1) 混液で抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。0.2 mol/L 酢酸塩緩衝液 (pH4) を加え、*n*-ヘキサン・酢酸エチル (1:1) 混液に転溶する。C₁₈カラムで精製し、トリメチルシリルジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲル・NH₂ 連結カラムで精製し、ガスクロマトグラフ (FTD) で定量する。

あるいは、試料に 0.1 mol/L 塩酸を加えて 2 時間放置した後、メタノール・水 (2:1) 混液で抽出する。C₁₈カラム及び SAX カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルチアセットメチルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① ADI

無毒性量 : 0.1 mg/kg 体重/day

(動物種)	マウス
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	発がん性試験
(期間)	18 か月間

安全係数 : 100

ADI : 0.001 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度が、雄のラットで腭外分泌

細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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 設定の必要なし

フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルチアセットメチルとする。

作物残留試験において、代謝物 M-5 の分析が行われているが、代謝物 M-5 は定量下限値未満であることから、代謝物 M-5 は残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農畜産物中の暴露評価対象物質としてフルチアセットメチル (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI/ADI (%) ^{註)}
一般 (1 歳以上)	0.4
幼小児 (1~6 歳)	1.6
妊婦	0.5
高齢者 (65 歳以上)	0.4

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

TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算した。

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

フルチアセットメチル作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルチアセットメチル本体/代謝物M-5】
とうもろこし (未成熟)	2	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20mL/100L/10a	1	76, 83, 90	圃場A : <0.01/<0.01(#) ^{注2)}
					38, 45, 52	圃場B : <0.01/<0.01(#)
とうもろこし (乾燥子実)	2	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20mL/100L/10a	1	121, 128, 135	圃場A : <0.01/<0.01(#)
					91	圃場B : <0.01/<0.01(#)
とうもろこし (乾燥子実)	2	5.0%乳剤	雑草茎葉散布 20mL/100L/10a	1	63, 84	圃場A : <0.01/<0.01(#)
					43, 63	圃場B : <0.01/<0.01(#)

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類	0.05	0.1 0.1 0.1 0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
大豆		0.01				

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

(別紙3)

フルチアセツトメチル推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
計		0.2	0.3	0.3	0.2
ADI比 (%)		0.4	1.6	0.5	0.4

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14年 8月29日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成23年11月15日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年12月 2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 国立大学法人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

フルチアセツメチル

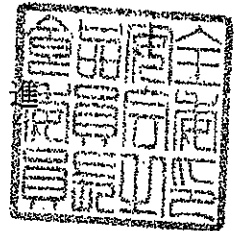
食品名	残留基準値
とうもろこし	ppm 0.05



府食第 927 号
平成 26 年 12 月 2 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 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 10 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルチアセットメチルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 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

フルチアセットメチルの一日摂取許容量を 0.001 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1

農薬評価書

フルチアセツトメチル

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.....	7
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) 畜産動物(ヤギ).....	14
(3) 畜産動物(ニワトリ).....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) とうもろこし.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	17
(2) 土壌吸着試験.....	18
4. 水中運命試験.....	18
(1) 加水分解試験.....	18
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び滅菌自然水).....	18
(3) 水中光分解試験(滅菌自然水).....	19
5. 土壌残留試験.....	19
6. 作物残留試験.....	19
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	20
(1) 急性毒性試験.....	20
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	22
10. 亜急性毒性試験.....	22

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
(3) 4~8週間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
1 1. 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(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	26
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	28
1 2. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
1 3. 遺伝毒性試験	31
1 4. その他の試験	33
(1) フルチアセツトメチルのProtox阻害作用試験(ラット)	33
(2) ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄への影響試験(マウス)	33
(3) 肝臓における脂質過酸化作用に対する影響試験(ラット及びマウス)	34
(4) ヘム合成関連酵素に対する影響試験	35
(5) 血漿及び肝臓におけるフルチアセツトメチルの加水分解等速度の種間比較試験及びエステラーゼ阻害試験(<i>in vitro</i>)	36
(6) 肝臓及び脾臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類測定	38
III. 食品健康影響評価	40
▪ 別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	46
▪ 別紙2: 検査値等略称	48
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	50
▪ 参照	53

<審議の経緯>

2002年	8月	29日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2011年	11月	15日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安1115第10号)
2011年	11月	18日	関係書類接受(参照2~4)
2011年	11月	24日	第408回食品安全委員会(要請事項説明)
2014年	9月	17日	第38回農薬専門調査会評価第三部会
2014年	10月	8日	第114回農薬専門調査会幹事会
2014年	10月	21日	第534回食品安全委員会(報告)
2014年	10月	22日	から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	11月	27日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014年	12月	2日	第540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6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉直子(委員長)	熊谷 進(委員長)
熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理)
長尾 拓	山添 康(委員長代理)
野村一正	三森国敏(委員長代理)
畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子
村田容常	村田容常

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
白井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至

川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳* (座長)
長野嘉介 (座長代理*;
座長**)
山手丈至 (座長代理**)
井上 薫**

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)
赤池昭紀
浅野 哲
上路雅子

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)

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)	代田真理子	山手丈至
井上 薫	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

イソウラゾール系の除草剤「フルチアセットメチル」(CAS No.117337-19-6)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(とうもろこし)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルチアセットメチル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、血液系(貧血)及び肝臓(変性壊死等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度が、雄ラットで腭外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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。

各種毒性試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた18か月間発がん性試験の0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルチアセットメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)を設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルチアセットメチル

英名：fluthiacet-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=[2-クロロ-4-フルオロ-5-[5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*,3*H*[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-*a*]ピリダジン-1-イリデンアミノ]フェニルチオ]アセタート

英名：methyl [2-chloro-4-fluoro-5-[5,6,7,8-tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*[1,3,4]thiadiazolo[3,4-*a*]pyridazin-1-ylideneamino]phenylthio]acetate

CAS (No.117337-19-6)

和名：メチル=[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(テトラヒドロ-3-オキソ-1*H*,3*H*[1,3,4]チアジアゾロ[3,4-*a*]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニルチオ]アセタート

英名：methyl [[2-chloro-4-fluoro-5-[(tetrahydro-3-oxo-1*H*,3*H*[1,3,4]thiadiazolo[3,4-*a*]pyridazin-1-ylidene) amino] phenyl]thio] acetate

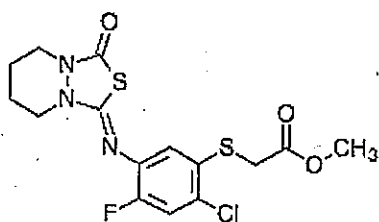
4. 分子式

$C_{15}H_{15}ClFN_3O_3S_2$

5. 分子量

403.87

6. 構造式



7. 開発の経緯

フルチアセットメチルは、クミアイ化学工業株式会社、イハラケミカル株式会社及びケイ・アイ研究所の共同研究によって開発されたイソウラゾール系の除草剤であり、葉緑体中のクロロフィル生合成経路における酵素の働きを抑制することにより除草効果を示すと考えられている。

国内では2002年に初回農薬登録されており、海外では米国で登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年）及び米国資料（2005年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2、3）

各種運命試験〔II.1~4〕は、フルチアセットメチルのテトラヒドロピリダジン環6,7位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチル」という。）及びフルチアセットメチルのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルチアセットメチルに換算した値（mg/kg又はµg/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. 血漿中濃度推移

SDラット（一群雌雄各4匹）に[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを1 mg/kg体重（以下〔1.(1)〕において「低用量」という。）又は200 mg/kg体重（以下〔1.(1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

いずれの投与群においても、C_{max}及びAUCは雌で雄よりも低い値を示した。（参照2）

表1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	1				200			
	雄		雌		雄		雌	
性別	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
試料	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血	血漿	全血
T _{1/2} (α相) (hr)	5.7	5.8	5.4	5.4	5.9	5.8	6.4	5.9
T _{1/2} (β相) (hr)	45.6	45.6	48.0	50.4	43.2	50.4	40.8	45.6
T _{max} (hr)	3.0	3.5	1.5	1.5	3.0	4.0	1.0	1.0
C _{max} (µg/mL)	0.401	0.225	0.157	0.096	115	66.6	36.7	20.6
AUC _{0-168hr} (hr・µg/mL)	5.75	3.30	2.15	1.30	1,730	1,020	631	384
AUC _{0-∞} (hr・µg/mL)	5.92	3.48	2.33	1.47	1,770	1,050	657	406

b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1.(1)④b.〕で得られた単回投与後48時間の尿及び胆汁の放射能から推定した吸収率は、少なくとも雄で55.9%、雌で62.2%であった。

（参照2）

② 分布

a. 分布-1

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [pyr-¹⁴C]フルチアセトメチル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。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、T_{max} 付近では肝臓中の放射能濃度は血漿中の濃度より高かったが、その後、放射能濃度は速やかに減少した。同様の傾向は腎臓、胆管、腸間膜リンパ節及び消化管でも認められた。各臓器及び組織中の放射能は、投与 168 時間後に低用量群で 0.01 µg/g 以下、高用量群で 0.5 µg/g 未満となり、特定の臓器及び組織への蓄積は認められなかった。（参照 2）

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 168 時間後
1	雄	肝臓(3.54)、十二指腸(2.69)、回腸(1.99)、腎臓(0.663)、空腸(0.627)、胆管(0.563)、腸間膜リンパ節(0.356)、血漿(0.306)、膀胱(0.218)、全血(0.179)	腎臓(0.005)、肝臓(0.002)、盲腸(0.001)、その他(nd)
	雌	肝臓(1.98)、十二指腸(1.52)、回腸(1.44)、腎臓(0.921)、胆管(0.563)、空腸(0.416)、腸間膜リンパ節(0.234)、胃(0.192)、膀胱(0.184)、血漿(0.124)、全血(0.080)	腎臓(0.010)、肝臓(0.002)、盲腸(0.002)、回腸(0.001)、その他(nd)
200	雄	十二指腸(309)、回腸(273)、肝臓(230)、胆管(193)、膀胱(122)、腎臓(105)、血漿(74.3)、全血(44.9)	血漿(0.359)、腎臓(0.323)、肝臓(0.181)、褐色脂肪(0.142)、皮膚(0.137)、その他(nd)
	雌	肝臓(115)、腎臓(80.3)、十二指腸(72.8)、回腸(54.8)、胆管(47.9)、胃(34.9)、膀胱(34.2)、空腸(29.6)、血漿(20.1)、腸間膜リンパ節(19.1)、全血(12.5)	盲腸(0.429)、腎臓(0.424)、回腸(0.372)、肝臓(0.310)、血漿(0.280)、結腸(0.268)、皮膚(0.171)、褐色脂肪(0.135)、その他(nd)

a: 雄：投与 4 時間後、雌：投与 1.5 時間後。
血漿及び全血の単位は µg/mL。
nd: 検出されず。

b. 分布-2

排泄試験 [1. (1)④a.] で採取された投与 168 時間後の主要臓器及び組織を用いて残留放射能が測定された。

各臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

全ての臓器及び組織において、放射能濃度は低用量単回投与群及び低用量反復投与群では 0.018 µg/g 以下、高用量投与群では 0.833 µg/g 以下であった。反

復投与による組織中残留への影響は認められなかった。(参照 2)

表 3 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	1	雄	骨(0.014)、全血(0.006)、血漿(0.004)、腎臓(0.003)、肝臓(0.002)、血球(0.002)
		雌	骨(0.014)、脚部筋肉(0.013)、腎臓(0.007)、全血(0.005)、血漿(0.003)、肝臓(0.002)、血球(0.002)
反復経口	1	雄	脚部筋肉(0.009)、血漿(0.006)、腎臓(0.005)、血球(0.005)、骨(0.004)、全血(0.002)
		雌	脚部筋肉(0.018)、腎臓(0.007)、血漿(0.006)、血球(0.005)、骨(0.003)、カーカス ¹ (0.003)、肝臓(0.002)、全血(0.002)
単回経口	200	雄	血漿(0.833)、脚部筋肉(0.574)、全血(0.244)、血球(0.221)
		雌	カーカス(0.548)、全血(0.504)、腎臓(0.476)、脚部筋肉(0.421)、血球(0.418)、血漿(0.368)

血漿及び全血の単位は µg/mL。

③ 代謝

a. 尿及び糞中

排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた投与後 72 時間の尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のフルチアセットメチルは高用量投与群の糞中にのみ認められた。主要代謝物は M-6 及び M-9 であり、ほかに M-15、M-18、M-21 及び M-22 が認められた。また、M-23 は M-21 の互変異性体と推定された。

フルチアセットメチルのラット体内における主な代謝経路は、チアジアゾール環の転位及びメチルエステルの加水分解による M-6 及び M-9 の生成で、M-6 はさらに酸化、加水分解、水酸化反応による M-15、M-18、M-21 及び M-22 の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表 4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	フルチアセットメチル	代謝物
単回経口	1	尿	雄	nd	M-23 (5.4)、M-9(4.2)、M-15(3.6)、M-22(2.0)
			雌	nd	M-9(18.0)、M-6(16.1)、M-15(3.6)、M-22(2.6)、M-23 (2.5)
		糞	雄	nd	M-9(27.3)、M-6(15.4)、M-18(4.6)、M-22(4.6)、M-15(3.6)、M-23 (2.0)
			雌	nd	M-6(18.3)、M-9(13.1)、M-18(3.9)、M-15(3.5)、M-23 (1.8)、M-5(0.9)、M-22(0.8)

¹ 臓器、組織を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

反復 経口	1	尿	雄	nd	M-9(3.4)、M-23 (2.8)、M-15(2.1)、M-6(0.9)、M-22(0.6)、M-21(0.4)
			雌	nd	M-6(14.8)、M-9(13.5)、M-15(4.6)、M-22(2.6)、M-23 (1.7)
		糞	雄	nd	M-6(26.2)、M-9(24.1)、M-18(5.7)、M-15(4.7)、M-22(3.1)、M-23 (2.7)
			雌	nd	M-6(28.5)、M-9(7.1)、M-23 (2.5)、M-15(1.9)、M-22(1.9)
単回 経口	200	尿	雄	nd	M-6(11.3)、M-9(5.4)、M-15(2.4)、M-23 (1.3)、M-22(0.5)
			雌	nd	M-6(38.7)、M-9(6.1)、M-15(1.5)、M-18(0.5)、M-23 (0.5)
		糞	雄	11.2	M-6(26.1)、M-9(7.6)、M-18(5.9)、M-15(4.3)、M-22(3.5)、M-5(3.2)、M-23 (1.3)
			雌	8.1	M-6(12.1)、M-9(3.8)、M-18(3.4)、M-15(3.3)、M-22(3.2)、M-5(2.2)、M-23 (1.9)

注) 試料採取時間は投与後 72 時間。反復投与群では最終投与後 72 時間。

nd: 検出されず。

b. 組織及び臓器中

Fischer ラット (雄 1 匹) に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 1 時間後に血液及び肝臓を採取して代謝物同定・定量試験が実施された。

肝臓及び血漿中に未変化のフルチアセットメチルは認められず、肝臓では代謝物 M-6 及び M-9 が、血漿中では M-6 が認められた。

c. 胆汁

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 12 時間の胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

胆汁中には未変化のフルチアセットメチルは認められず、主要代謝物として M-6 (6.3~7.1%TAR)、M-9 (2.0~8.7%TAR) 及び M-15 (3.7~6.6%TAR) が認められたほか、M-18、M-22 及び M-23 が認められた。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量でフルチアセットメチルを 14 日間反復経口投与後、15 日目に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを単回経口投与 (以下 [1. (1)] において「反復投与」という。) し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群でも排泄は速やかで、投与後 48 時間で尿及び糞中へ 80%以

上が排泄された。投与放射能は雄では主に糞中に、雌では尿及び糞中に同程度排泄された。(参照 2、3)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	尿	糞	ケージ 洗浄液	排泄 合計	全血	組織・ カーカス	総合計
単回 経口	1	雄	15.5	74.2	0.13	89.8	0.04	0.07	89.9
		雌	45.6	50.5	0.25	96.4	0.03	0.13	96.5
反復 経口	1	雄	21.1	67.1	0.11	88.3	0.01	0.07	88.4
		雌	48.3	38.8	0.26	87.3	0.02	0.25	87.6
単回 経口	200	雄	11.3	86.7	0.00	98.0	0.02	0.07	98.1
		雌	40.4	51.8	0.14	92.3	0.01	0.34	92.7

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-¹⁴C]フルチアセトメチルを 0.8 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中への総排泄率は雄で 85.9%TAR、雌で 92.0%TAR であり、雄で 37.4%TAR、雌で 18.8%TAR が胆汁中に排泄された。雄では胆汁中への排泄が、雌では尿中への排泄が主であった。(参照 2、3)

表 6 胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	採取時間 (時間)	雄	雌
胆汁	0~4	11.9	8.76
	4~8	16.0	7.51
	8~12	5.73	1.58
	12~24	2.92	0.79
	24~48	0.82	0.11
	計	37.4	18.8
尿	0~24	17.7	42.1
	24~48	0.71	1.21
	計	18.5	43.4
糞	0~24	29.0	29.0
	24~48	1.06	0.85
	計	30.1	29.9
総排泄量		85.9	92.0

(2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ヤギ (アルパイン種、雌 2 頭) に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 150 mg/頭/日 (100 mg/kg 飼料相当) で 1 日 1 回 4 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 時間後にと殺して動物体内運命試験が実施された。

試料中残留放射能は表 7、試料中代謝物は表 8 にそれぞれ示されている。最終投与後 6 時間で 47.8%TAR が糞中に、21.9%TAR が尿中に排泄された。尿中で認められた主要代謝物は M-6 (70.1%TRR) 及び M-9 (27.8%TRR) であった。糞中では、54.0%TRR が未変化のフルチアセットメチルで、主要代謝物として M-6 (25.4%TRR) 及び M-5 (15.3%TRR) が認められた。

可食組織及び乳汁中では、主な代謝物として M-6 が肝臓で最大 69.5%TRR (0.521 µg/g) 及び M-9 が腎臓で 25.7%TRR (0.211 µg/g) 認められたほか、M-12、M-15 及び M-16 が認められた。(参照 2、3)

表 7 試料中残留放射能

試料	%TAR	µg/g
尿	21.9	
糞	47.8	
消化管内容物	19.5	
胆汁	0.03	7.41
全血	0.04	0.094
筋肉	0.03	0.012
脂肪	<0.01	0.011
肝臓	0.10	0.750
腎臓	0.02	0.824
乳汁	第 1 日午後	<0.01
	第 2 日午後	<0.01
	第 3 日午後	<0.01
	第 4 日午後	<0.01
	第 1 日午前	<0.01
	第 2 日午前	<0.01
	第 3 日午前	<0.01
合計	89.3	

尿、糞及び組織については最終投与約 6 時間後の試料中残留放射能。
全血の単位は µg/mL。

表 8 試料中代謝物

親化合物 及び代謝物	尿 ^a	糞 ^a	腎臓		肝臓		筋肉		脂肪		乳汁 ^b		
	%TRR		µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	
フルチアセ ットメチル	nd	54.0	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	
代謝物	M-5	nd	15.3	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	M-6	70.1	25.4	0.445	56.1	0.521	69.5	0.005	43.5	0.005	41.0	0.016	42.5
	M-9	27.8	2.0	0.211	25.7	0.117	15.7	0.002	14.0	0.002	13.3	0.001	3.9
	M-15	2.1	nd	0.033	3.6	0.016	2.1	<0.001	2.0 ^a	<0.001	1.8 ^a	0.001	2.6
	M-12	/	/	nd	nd	0.019	2.5 ^a	<0.001	2.8 ^a	nd	nd	nd	nd
M-16	/	/	nd	nd	nd	nd	nd	3.7 ^a	nd	nd	nd	nd	

nd: 検出されず。

a: ヤギ 1 頭の数値。その他の値はヤギ 2 頭の平均値。

b: 第 4 日午後採取した乳汁を試料とした。

(3) 畜産動物 (ニワトリ)

産卵鶏 (白色レグホン種、雌 5 羽) に [pyr-¹⁴C]フルチアセツトメチルを 12.5 mg/羽/日 (100 mg/kg 飼料相当) で 1 日 1 回 8 日間カプセル経口投与し、最終投与 6 日後にと殺して動物体内運命試験が実施された。

試料中代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能の 91.7% TAR が排泄物中に排泄され、血液及び組織における残留放射能は 0.02% TAR 以下であった。また、卵黄及び卵白においては、いずれの採取時期においても、残留放射能は 0.01% TAR 未満であった。

試料中の主要代謝物は M-6 で、肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪で 10% TRR を超えて認められた (0.002~0.120 µg/g)。腹腔内脂肪では未変化のフルチアセツトメチルも認められた。

糞中では未変化のフルチアセツトメチルが 51.9% TRR、代謝物 M-6 が 39.2% TRR 認められ、ほかに代謝物 M-5、M-15 及び M-18 がいずれも 2% TRR 程度認められた。(参照 2、3)

表 9 可食組織試料中の代謝物

親化合物及び 代謝物	肝臓		全卵		筋肉		腹腔内脂肪		
	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	µg/g	%TRR	
フルチアセツトメチル	nd	nd	0.001	3.1	nd	nd	0.002	10.7	
代謝物	M-5	nd	nd	<0.001	0.4	nd	nd	nd	
	M-6	0.120	44.8	0.005	9.9	0.002	13.8	0.002	10.3
	M-15	0.014	5.4	nd	nd	0.001	4.1	<0.001	2.9
	M-18	0.016	5.9	0.001	2.1	<0.001	0.8	<0.001	1.1

nd: 検出されず。

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし

高さが約 30 インチ (約 76 cm) に達したとうもろこし (品種: cv.4393) に [phe-¹⁴C]フルチアセトメチル又は[pyr-¹⁴C]フルチアセトメチルを 15 g ai/ha (通常施用量の 3 倍量処理区) 又は 150 g ai/ha (通常施用量の 30 倍量処理区) の用量で茎葉部に 1 回散布し、散布直後及び 30 日後に採取した地上部を青刈り試料、38 日後に採取した地上部をサイレージ試料、71 日後収穫期に採取した茎葉部、穀粒及び穂軸試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能の分布は表 10、試料中の代謝物は表 11 に示されている。

いずれの処理区においても、収穫期には主に茎葉部に残留し、穀粒及び穂軸では 0.005 mg/kg 以下であった。

有機溶媒画分中の主な成分は未変化のフルチアセトメチル (1.1~15.1%TRR)、代謝物 M-5 (3.5~19.7%TRR) 及び M-8 (0.8~22.9%TRR) であり、ほかに M-1 (1.0~5.4%TRR) が認められた。

水溶性画分はさらに 5 画分に分画され、通常施用量の 3 倍量処理区ではいずれの画分も 0.003 mg/kg 以下であった。水溶性放射能成分の一部は代謝物 M-23、M-25 及び M-26 と推定された。

フルチアセトメチルの植物体内における主な代謝経路は、メチルフェニルチオアセテートのチオール基の酸化による M-1 の生成、メチルエステルの加水分解による M-5 及び M-8 の生成、チアジアゾール環の転移と異性化による推定代謝物 M-6 を経由し、さらなる酸化、加水分解及び水酸化による M-23、M-25 及び M-26 の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表 10 各試料中の放射能の分布 (mg/kg)

散布量	15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)		
	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	
標識体	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	[phe- ¹⁴ C]	[pyr- ¹⁴ C]	
処理直後	0.086	0.173			
処理 30 日後	0.028	0.030	0.120	0.245	
サイレージ	0.019	0.023	0.085	0.093	
収 穫 期	茎葉部	0.027	0.033	0.283	0.303
	穀粒	0.000	0.003	0.000	0.005
	穂軸	0.000	0.002	0.000	0.003

/: 試料なし。

表 11 試料中の代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C]フルチアセットメチル							
試料	サイレージ				茎葉部			
処理区	15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)		15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留量	100	0.019	100	0.023	100	0.027	100	0.033
有機溶媒画分	24.8	0.005	31.6	0.027	15.3	0.004	24.7	0.070
フルチアセットメチル	4.0	0.001	7.7	0.007	1.1	<0.001	15.1	0.043
M-1	2.5	<0.001	1.9	0.002	1.5	<0.001	5.4	0.015
M-5	9.9	0.002	17.1	0.015	4.3	0.001	3.5	0.010
M-8	8.4	0.002	4.9	0.004	8.4	0.002	0.8	0.002
未同定代謝物	—	—	—	—	—	—	—	—
水溶性画分	39.0	0.007	32.9	0.028	24.7	0.007	28.7	0.081
抽出残渣	20.8	0.004	20.3	0.017	29.3	0.008	25.9	0.073
回収率 (%)	84.6		84.8		69.3		79.3	
標識体	[pyr- ¹⁴ C]フルチアセットメチル							
試料	サイレージ				茎葉部			
処理区	15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)		15 g ai/ha (3 倍量処理区)		150 g ai/ha (30 倍量処理区)	
成分	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
総残留量	100	0.023	100	0.093	100	0.033	100	0.303
有機溶媒画分	44.8	0.010	38.1	0.035	21.1	0.007	24.1	0.073
フルチアセットメチル	3.9	0.001	10.8	0.010	5.4	0.002	5.1	0.015
M-1	1.0	<0.001	1.8	0.002	1.5	<0.001	2.0	0.006
M-5	13.7	0.003	19.7	0.018	3.5	0.001	13.2	0.040
M-8	22.9	0.005	4.5	0.004	10.3	0.003	2.2	0.007
未同定代謝物	3.3	—	1.2	0.001	0.4	<0.001	1.5	0.004
水溶性画分	31.7	0.007	25.6	0.024	28.7	0.009	25.6	0.077
抽出残渣	16.0	0.004	20.6	0.019	33.5	0.011	31.0	0.094
回収率 (%)	92.5		84.3		83.3		80.7	

/: 試料なし。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

壤土 (米国) に [phe-¹⁴C]フルチアセットメチル又は [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルをそれぞれ 10.2 mg/kg 乾土又は 10.5 mg/kg 乾土 (10,000 g ai/ha 相当) となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 360 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。

[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区とも、未変化のフルチアセットメチルは、処理直後の 97.2~97.4% TAR から速やかに減少し、7 日後に 1.3~4.8% TAR となった。残留成分としては、分解物 M-5 が処理 2 日後に 52.6~55.1% TAR 認められた後、14 日後には 2.4~

6.7%TAR に減少した。分解物 M-6 が処理 14~30 日後に 18.5~20.8%TAR 認められた後、360 日後には 1.0~1.1%TAR に減少した。ほかには分解物 M-1、M-8、M-15 及び M-18 が認められた。さらに、[phe-¹⁴C]フルチアセットメチル処理区では揮発成分が最大で 29.6%TAR、推定分解物 2 種 (M-24 及び M-27) が認められた。

推定半減期は、1.1~1.2 日と考えられた。(参照 2)

(2) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 (砂質埴壌土、埴壌土 2 種及び壤質砂土) を用いたフルチアセットメチルの土壌吸着試験が実施された。

各土壌における Freundlich の吸着係数 $K_{F^{ads}}$ は 5.41~18.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{F^{ads}_{oc}}$ は 427~1,460 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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、[pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 1.5 mg/kg となるように添加し、25±1°C の暗所条件下で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5 における主要成分は未変化のフルチアセットメチルで、処理 30 日後に 92.6%TAR であった。ほかには分解物として M-1 及び M-5 が僅かに認められた。

pH 7 では、未変化のフルチアセットメチルは処理 10 日後に 61.4%TAR、30 日後に 26.2%TAR に減少した。主要分解物は M-5 で、30 日後には 65.2%TAR に増加した。ほかには分解物 M-1、M-8 及び M-18 が認められたが、いずれも 2%TAR 以下であった。

pH 9 では、未変化のフルチアセットメチルは急激に減少して処理 1 日後に 3.0%TAR となり、処理 3 日後以降は検出されなかった。主要分解物は M-5 で、3 日後に最高値 90.1%TAR を示したのち減少し、30 日後には 80.5%TAR であった。ほかには分解物 M-1、M-8 及び M-18 が認められたが、いずれも 4%TAR 以下であった。

未変化のフルチアセットメチルの安定性は緩衝液の pH に依存しており、推定半減期は pH 5 で 484 日、pH 7 で 17.7 日及び pH 9 で 0.2 日であった。

(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び滅菌自然水)

リン酸緩衝液 (pH 7、滅菌) 及び自然水 [河川水 (茨城)] にフルチアセットメチルを 0.4 mg/L となるように添加し、25±1°C で最長 10 時間、キセノン光 (光強度: 44.7 W/m²、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して、水中光分

解試験が実施された。

リン酸緩衝液及び河川水中でフルチアセットメチルは光照射により速やかに分解され、推定半減期は pH 7 緩衝液中で 4.95 時間、自然水中で 5.88 時間であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 (フミン酸ナトリウム水溶液) に [pyr-¹⁴C]フルチアセットメチルを 0.4 mg/L となるように添加し、25±2°C で最長 75 時間、キセノン光 (光強度: 53.8 W/m²、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

自然水中におけるフルチアセットメチルの光分解による推定半減期は 12.8 時間 (東京春の太陽光換算値で 3.7 日) であった。光照射区における分解物として M-1 及び M-5 が認められた。また、暗所対照群では、フルチアセットメチルの加水分解は認められなかった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・砂壤土 (群馬) 及び洪積・軽埴土 (兵庫) を用いて、フルチアセットメチル及び分解物 M-5 を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。

畑地ほ場 (乳剤: 10 g ai/ha) においてはいずれの土壌でも全ての経過日数で定量限界未満であり、推定半減期は算出できなかった。(参照 2)

表 12 土壌残留試験結果

試験	濃度	土性	推定半減期 (hr)	
			フルチアセットメチル	フルチアセットメチル+分解物 M-5
容器内試験	0.2 mg/kg ^a	火山灰・砂壤土	1.3	7.4
		洪積・軽埴土	1.0	5.5

^a: 純品

6. 作物残留試験

日本国内において、とうもろこし (青刈り、未成熟及び乾燥子実) を用いたフルチアセットメチル及び代謝物 M-5 を分析対象とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されているとおり、全て定量限界未満であった。(参照 2)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2)

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 5	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動 量	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	収縮期血 圧、心拍 数	SD ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
経系 自律神	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 5	$1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-3}$ (g/mL) (<i>in vitro</i>)	1×10^{-3} g/mL	—	影響なし
消化器系	小腸 輸送能	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
筋骨格	懸垂動作	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
固系 血液凝	APTT、 PT、フィブリ ノーゲン	SD ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

溶媒は全て 0.5% CMC を用いた。
—：最小作用量は設定できず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

フルチアセットメチル（原体）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 2、3）

表 14 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	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

経口	ICR マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 (ガス)	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		立毛及び呼吸困難 死亡例なし
		>5.05	>5.05	

代謝物及び原体混在物を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 2)

表 15 急性経口毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-1	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎 死亡例なし
代謝物 M-5/原 体混在 物 I-1	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	3,160~5,000	3,160	流涎、下痢、下腹部被毛の汚れ、 自発運動減少、体温低下、腹臥、 呼吸困難 5,000 mg/kg 体重の雌雄で死亡例
代謝物 M-6	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	3,160	2,630	流涎、下痢、下腹部被毛の汚れ、 自発運動減少、体温低下 2,000 mg/kg 体重の雌及び 5,000 mg/kg 体重の雌雄で死亡例
代謝物 M-8	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、肛門周囲の汚れ、雄で下痢 死亡例なし
代謝物 M-9	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	流涎、下痢、肛門周囲の汚れ、自 発運動減少 死亡例なし
代謝物 M-24	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	下腹部被毛の汚れ 死亡例なし
原体混 在物 I-16	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

原体混在物 I-19	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
---------------	---------------------	--------	--------	-----------

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口 (原体 : 0、10、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与による変化は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 2、3)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フルチアセットメチル (原体) の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。

その結果、ウサギの眼粘膜において軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法及び Maximization 法) が実施され、Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では中等度の陽性であった。(参照 2、3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、100、3,500、7,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	100	3,500	7,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.60	6.19	216	427	1,220
	雌	0.69	6.80	249	490	1,420

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞変性/壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 6.19 mg/kg 体重/日、雌 : 6.80 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 17 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"> 肝色素沈着（ヘモジデリン） 腎色素沈着
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少（投与 3 週以降） Hb 減少 脾絶対及び対脳重量比減少² 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄 M/E 比及び MCH 減少 SDH 増加 尿ウロビリノーゲン増加 尿の色調変化（黄色・琥珀色） 肝絶対及び比重量³増加
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制^a Ht、MCV、MCH、骨髄 M/E 比及び骨髄赤血球成熟指数⁴減少 PT 短縮 ALP 及び 5'-N 増加 尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加 肝色素沈着（ヘモジデリン） 小葉中心性肝細胞変性/壊死、細胞浸潤 脾色素沈着減少（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> 骨髄赤血球成熟指数減少 5'-N 及び Glu 増加 小葉中心性肝細胞変性/壊死、細胞浸潤、脂肪変性
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^a: 3,500 ppm は投与 4 週以降、7,000 及び 20,000 ppm では投与 3 週以降に体重増加抑制が認められた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	10	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg/体重日)	雄	0.13	1.3	66	655
	雌	0.17	1.6	83	782

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞脂肪変性等が認められたので、無毒量は雌雄とも 10 ppm（雄：1.3 mg/kg 体重/日、雌：1.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

² 脳重量に比した重量を対脳重量比という（以下同じ。）。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁴ 増殖性赤血球系細胞（原始赤芽球+前赤芽球+正赤芽球）数を非増殖性赤血球系細胞（後赤血球）数で除した値（以下同じ。）。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 増加 ・ ALP 増加 ・ 骨髄顆粒球系細胞造血亢進 ・ 脾色素沈着[§]（ヘモジデリン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 及び MCH 減少 ・ 胆汁酸増加 ・ 肝細胞色素沈着（セロイド/リポフスチン） ・ 脾色素沈着[§]（ヘモジデリン）
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH、骨髄 M/E 比及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ SDH、ALT、AST、5'-N、胆汁酸増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性、細胞浸潤、核大小不同、単細胞壊死及び色素沈着（セロイド/リポフスチン） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、骨髄 M/E 比及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ PLT 増加 ・ SDH、ALT、5'-N 及び Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞脂肪変性、細胞浸潤、核大小不同^{§§}及び単細胞壊死
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

^{§§}: 500 ppm 群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(3) 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬 [一群雌雄各 3 匹 (50,000 ppm 投与群は雌雄各 2 匹)] を用いた混餌（原体：0、500、2,000、6,500、20,000 及び 50,000⁵ ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 4~8 週間亜急性毒性試験が実施された。各投与群の投与期間は表 21 に示されている。

表 20 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		500	2,000	6,500	20,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.1	75.1	236	709	1,940
	雌	19.6	77.7	232	766	2,130

表 21 4~8 週間亜急性毒性試験（イヌ）の投与期間

投与群 (ppm)		0	500	2,000	6,500	20,000	50,000
投与期間 (週)	雄	8	6	6	6	8	6
	雌	8	6	6	8	8	4

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄及び 6,500 ppm 以上投与群の

⁵ 本試験の投与開始後 2 週で 20,000 ppm 投与群に毒性が認められなかったため、50,000 ppm 投与群が追加された。

雌で体重増加抑制（雄：投与 1 週以降、雌：投与 3 週以降）等が認められたので、無毒性量は雄で 6,500 ppm（236 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（77.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3）

表 22 4～8 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50,000 ppm	・体重減少（投与 1 週以降） ・MCHC 及び Alb 減少（いずれも投与 6 週）	・MCH（投与 2 週以降）及び MCV 減少（投与 4 週）
20,000 ppm 以上	・体重増加抑制 [§] （投与 1 週以降）	・体重減少 ^{a、b}
6,500 ppm 以上	6,500 ppm 以下毒性所見なし	
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

a：20,000 ppm 投与群のみで認められた。

b：6,500 ppm 以上投与群における体重増加抑制及び 20,000 ppm 投与群における体重減少はいずれも投与 1 週以降に認められた。

（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 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 23. 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.576	556	1,130
	雌	0.652	668	1,350

10,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量減少（投与 3 週以降）が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 10 ppm（0.576 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm（1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、3）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、10、150、1,000、2,000、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 24 1年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	150	1,000	2,000	5,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.351	4.19	/	57.6	/	582
	雌	0.313	5.00	30.3	/	145	/

/: 該当なし。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝クッパー細胞黒褐色色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm (雄: 4.19 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (30.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、3)

表 25 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週から体重増加抑制傾向) ・MCV 及び MCH 減少 ・ALP 増加 ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン) 	/
5,000 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§](投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降) ・MCV 減少 ・ALP 増加[§] ・肝細胞褐色色素沈着(リポフスチン)及びクッパー細胞黒褐色色素沈着(ヘモジデリン)
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝クッパー細胞黒褐色色素沈着(ヘモジデリン) 	/
1,000 ppm	/	1,000 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	150 ppm 以下毒性所見なし	/

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

/: 該当なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、51 週時中間と殺群：一群雌雄各 10 匹（中間用量群）及び 20 匹（対照群及び最高用量群）] を用いた混餌（原体：0、5、50、3,000、5,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		5	50	3,000	5,000	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	2.1	130	219	/
	雌	0.2	2.5	154		

/: 該当なし。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、脾臓の腫瘍性病変の発生頻度は表 28 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雄で脾外分泌腺細胞及び島細胞に腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝胆管増生、細胞浸潤、クッパー細胞色素沈着増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.1 mg/kg 体重/日、雌：2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 2、3）

表 27 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
7,000 ppm	/	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、MCV、MCH 及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ Alb 減少 ・ AST 及び SDH 増加 ・ 肝細胞細胞質内色素沈着 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 ・ 子宮出血性壊死を伴う細胞浸潤^b
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下痢（投与 71 日以降） ・ Hb 及び骨髄赤血球成熟指数減少 ・ Alb 減少 	/
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（投与 2 週以降）及び摂餌量減少（投与 3 週以降） ・ リンパ球細胞質内異型封入物増加 ・ RBC 及び PLT 増加 ・ PT 延長^b ・ Ht、MCV、MCH、Eos、赤血球浸透圧抵抗性及び骨髄 M/E 比減少 ・ カルシウム、Glu、TP、Glob、T.Chol 及び TG 減少 ・ T.Bil、ALP、ALT、AST、GGT、SDH 及び 5'-N 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 尿ケトン体、Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 尿色調変化（琥珀色） ・ 肝胆管増生、細胞浸潤、クッパー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚の蒼白化^a ・ リンパ球細胞質内異型封入物増加 ・ 骨髄 M/E 比減少 ・ ALT、GGT 及び 5'-N 増加 ・ 尿 Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 尿色調変化（琥珀色） ・ 肝胆管増生及び細胞浸潤

	細胞色素沈着及び変異細胞増加 ^b ・膵腺房細胞過形成 ^b 、腺房萎縮 ^b 、 細胞浸潤 ^b 、脂肪変性 ^b 、傍膵臓リ ンパ節反応性増生 ^b 、色素沈着	
50 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

f: 該当なし。

a: 3,000 ppm 投与群では投与 57 日以降、7,000 ppm 投与群では投与 155 日以降に認められた。

b: 発がん性試験群のみで認められた所見。

表 28 雄の膵外分泌腺細胞腫及び島細胞腺腫の発生頻度

投与群 (ppm)	0	5	50	3,000	5,000
検査動物数	69	59	60	60	69
外分泌腺細胞腺腫	1 [#]	2	1	5	7 [*]
島細胞腺腫	1 [#]	3	2	4	8 [*]
島細胞癌	1	0	0	1	0

[#]: p<0.05 (Cochran-Armitage の傾向検定)。

^{*}: p<0.05 (Fisher の直接確率検定法 (片側検定))。

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1、10、100 及び 300 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	10	100	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.1	1.0	10	32
	雌	0.1	1.2	12	37

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 30、肝腫瘍の発生頻度は表 31 に示されている。

腫瘍性病変として、100 ppm 以上投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度が、300 ppm 投与群の雄で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。

本試験において、10 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 2、3)

表 30 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
300 ppm	・体重増加抑制 (投与 78 週) ・肝胆管増生 [§]	・RBC、Ht 及び Hb 減少 ・肝脂肪化及び単細胞壊死

100 ppm 以上	・ MCV 及び MCH 減少 ・ 肝絶対 [§] 及び比重量増加 ・ 肝変異細胞巢	・ 肝絶対及び比重量増加
10 ppm 以上	・ 肝細胞変性、単細胞壊死、核大小不同及び細胞内色素沈着 ・ 腸間膜リンパ節リンパ球増生	・ 肝細胞変性、核大小不同及び細胞内色素沈着
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§]: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

表 31 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	1	10	100	300	0	1	10	100	300
投与群 (ppm)	0	1	10	100	300	0	1	10	100	300
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	12 [#]	9	10	19	22	2 [#]	0	1	7	7
肝細胞癌	3 [#]	5	6	12 [*]	13 [*]	1	0	1	2	2
肝細胞腺腫及び/又は肝細胞癌	15	13	15	26	31 [*]	3	0	2	9	8

[#]: $p < 0.01$ (Cochran-Armitage の傾向検定法)。

^{*}: $p < 0.05$ (累積 χ^2 検定及び χ^2 検定法)。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体: 0、25、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	500	5,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.59	31.8	313
		雌	1.79	36.2	369
	F ₁ 世代	雄	1.72	35.2	361
		雌	1.86	37.2	388

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

親動物では 500 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で肝細胞脂肪変性、核肥大等が認められ、児動物では 5,000 ppm 投与群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雄で 25 ppm (P 雄: 1.59 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 1.72 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.2 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄とも 500 ppm (P 雄: 31.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 35.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 37.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。

(参照 2、3)

表 33 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	5,000 ppm	・摂餌量減少 (投与 30 日以降)	・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着、核肥大及び胆管増生	・摂餌量減少 (投与 8 日以降)	・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着、核肥大及び胆管増生
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 (投与 8 日以降) ・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着及び核肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 (500 ppm:投与 70 日以降、5,000 ppm:投与 8 日以降) ・肝細胞脂肪変性、クッパー細胞色素沈着及び核肥大	500 ppm 以下 毒性所見なし
	25 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	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

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、5、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 3%コーンスターチ溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した変化は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 3%コーンスターチ溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

いずれの投与群においても検体投与に関連した影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、3)

13. 遺伝毒性試験

フルチアセットメチル（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにラット肝細胞及び骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 34 に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた染色体異常試験においては、代謝活性化非存在下で陽性であったが、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験ではより高用量まで調べた結果、陰性であった。また、DNA 修復試験及び UDS 試験においても DNA 損傷性は認められなかった。*In vivo* 小核試験（肝細胞及び骨髄細胞）はいずれも陰性であったことから、フルチアセットメチルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、3）

表 34 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2, WP67, CM871 株)	100~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ v-t (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1)	50~200 µg/mL (+/-S9) (3 時間処理)	-S9 で陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①37.5~150 µg/mL (-S9) (20 時間処理) 150~600 µg/mL (+S9) (20 時間処理) ②75~300 µg/mL (-S9) (20 時間処理) 75~300 µg/mL (+S9) (3 時間処理 17 時間回復) ③150 µg/mL (-S9) (42 時間処理) 300 µg/mL (+S9) (3 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	①3.3~90 µg/mL (-S9) 31.7~857 µg/mL (+S9) ②3.7~100 µg/mL (-S9) 31.7~857 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	SD ラット初代培養肝細胞	3.7~200 µg/mL	陰性

in vivo	小核試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	1,250、2,500 及び 5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回 2 日間経口投 与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

代謝物 M-5/原体混在物 I-1 (動物、植物、土壌及び水中由来)、M-6 (動物及び土壌由来)、M-8 (植物、土壌及び水中由来)、M-9 (動物由来)、M-1 (植物、土壌及び水中由来) 及び M-24 (土壌由来) 並びに原体混在物 I-16 及び I-19 について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 35 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 35 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

検体	対象	処理濃度	結果	
代謝物 M-1	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	TA98、TA100、TA1535、TA1537 : 39.1~1,250 µg/7° v- (S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/7° v- (S9)	陰性	
代謝物 M-5/ 原体混在物 I-1		TA98、TA100、TA1535、TA1537、 WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/7° v- (+S9)		
代謝物 M-6		156~5,000 µg/7° v- (+S9)		
代謝物 M-8		156~5,000 µg/7° v- (+S9)		
代謝物 M-9		TA98、TA1537 : 9.77~313 µg/7° v- (S9) TA100、TA1535 : 39.1~1,250 µg/7° v- (S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/7° v- (S9)		陰性
		代謝物 M-24		
原体混在物 I-16	156~5,000 µg/7° v- (+S9)	陰性		
		TA98、TA100、TA1535、TA1537 : 4.88~156 µg/7° v- (S9) WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/7° v- (S9) TA1537 : 39.1~2,500 µg/7° v- (+S9) TA98、TA100、TA1535、WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/7° v- (+S9)	陰性	

原体混在物 I-19		TA98: 2.44~156 µg/プレート (-S9) TA1537: 9.77~313 µg/プレート (-S9) TA100、TA1535、WP2 <i>uvrA</i> : 19.5~1,250 µg/プレート (-S9) TA98、TA100、TA1535、TA1537、 WP2 <i>uvrA</i> : 156~5,000 µg/プレート (+S9)	陰性
------------	--	---	----

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

14. その他の試験

(1) フルチアセットメチルの Protox 阻害作用試験 (ラット)

Fischer ラット (雄) の肝臓から調製したミトコンドリアをフルチアセットメチル (0, 0.01, 0.1, 1 及び 10 µM) 存在下で 60 分間インキュベートして、フルチアセットメチルの Protox 阻害作用が検討された。比較対照としてオキサジアゾン及びニトロフェンが用いられた。

フルチアセットメチルは 10 µM でラット肝ミトコンドリア画分の Protox をほぼ完全に阻害し、その IC₅₀ 値は約 0.1 µM であった。(参照 2)

(2) ポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄への影響試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雄 5 匹) に 4 週間混餌 (原体 : 0, 10, 50, 500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は不明) 投与して、フルチアセットメチルのポルフィリンの肝内蓄積性及び尿中排泄に対する影響検討試験が実施された。比較対照としてオキサジアゾン及びアシフルオルフェンが用いられた。

試験結果概要は表 36 に示されている。

フルチアセットメチルの投与量の増加に伴い、肝 Proto-IX、尿ウロポルフィリン I 及び尿コプロポルフィリン I の増加が認められた。(参照 2)

表 36 試験結果概要

検体	投与量 (ppm)	肝 (nmol/g 肝)		尿 (nmol/mL)	
		ポルフィリン		ポルフィリン	
		Proto-IX	コプロポルフィリン I	ウロポルフィリン I	コプロポルフィリン I
フルチアセットメチル	0	trace	nd	nd	trace
	10	0.22	nt	trace	0.157
	50	1.05	nt	0.230	0.956
	100	0.96	nt	8.35	1.11
	500	3.22	nt	32.0	5.01
	5,000	5.27	1.33	61.6	4.60
オキサジアゾン	500	4.87	nt	53.6	3.96
アシフルオルフェン	500	0.50	nt	trace	1.18

trace: 検出されるが、定量限界未満。
 nd: 検出されず。
 nt: 分析せず。

(3) 肝臓における脂質過酸化作用に対する影響試験 (ラット及びマウス)

Fischer ラット (雄) 及び B6C3F₁ マウス (雄) に単回経口又は混餌投与して、フルチアセットメチルの肝臓における脂質過酸化作用が検討された。試験群構成は表 37 に示されている。

試験結果概要は表 38 に示されている。

ラットにおいて、フルチアセットメチルの単回投与及び 4 週間混餌投与では肝 TBARS (チオバルビツール酸反応生成物量) に変化は認められなかったが、陽性対照である四塩化炭素 4,000 mg/kg 体重の単回投与では、肝 TBARS は溶媒対照群の約 22 倍に増加した。

また、マウスでは、フルチアセットメチルの単回投与では肝 TBARS に変化はなかったが、4 週間混餌投与では 50 ppm 以上投与群で溶媒対照群の 3~10 倍の増加が認められ、陽性対照の四塩化炭素 4,000 mg/kg 体重の単回投与では、肝 TBARS は溶媒対照群の約 3 倍に増加した。(参照 2)

表 37 試験群構成

投与方法	動物種	検体	投与量 ^a
単回経口	ラット	フルチアセットメチル	0 ^b 、1,000、5,000
		オキサジアゾン ^c	1,000
		アシフルオルフェン ^c	1,000
		トブチルヒドロパーオキシド ^d	1,000
		四塩化炭素 ^d	1,000、4,000
	マウス	フルチアセットメチル	0 ^b 、5,000
		四塩化炭素 ^d	4,000
4 週間混餌	ラット	フルチアセットメチル	0、500 (52.6)、7,000 (680)、20,000 (1,980)
		オキサジアゾン ^c	500 (51.0)
	マウス	フルチアセットメチル	0、10 (2.0)、50 (10.5)、100 (21.7)、500 (101)、5,000 (1,070)
		オキサジアゾン ^c	500 (107)
		アシフルオルフェン ^c	500 (111)

a: 単位は単回経口投与では mg/kg 体重。4 週間混餌投与では ppm (平均検体摂取量: mg/kg 体重/日)。

b: 溶媒対照として 0.5% CMC を用いた。

c: 比較対照化合物 (いずれも Protox 阻害剤)。

d: 陽性対照化合物。

表 38 試験結果概要

投与方法	動物種	検体	投与量 (mg/kg 体重又は ppm) ^a	動物 数	肝 TBARS	肝 Proto-IX
					(nmol/g 肝)	
単回 経口	ラット		0	3	49	/
		フルチアセットメチル	1,000	1	46	
			5,000	2	36	
			オキサジアゾン	1,000	1	
		アシフルオルフェン	1,000	1	42	
		ε-ブチルヒドロパー オキシド	1,000	1	184	
		四塩化炭素	1,000	1	44	
	4,000		1	1,060		
	マウス	フルチアセットメチル	0	2	110	
			5,000	2	108	
四塩化炭素		4,000	1	310		
4 週間 混餌	ラット		0	5	27	0
		フルチアセットメチル	500	5	28	0
			7,000	5	42	0.7
			20,000	5	40	1.3
			オキサジアゾン	500	5	48
	マウス	フルチアセットメチル	0	5	66	trace ^b
			10	5	85	0.22 ^b
			50	5	441*	1.05 ^b
			100	5	305	0.96 ^b
			500	5	227	3.22 ^b
			5,000	5	660*	5.27 ^b
		オキサジアゾン	500	5	122	4.87
		アシフルオルフェン	500	5	50	0.50

^a: 単回経口投与の投与量単位は mg/kg 体重、4 週間混餌投与の投与量単位は ppm。

^b: 13 (2) の試験データを引用した。

/: 該当なし。

*: Dunnett's t-test p<0.01

(4) ヘム合成関連酵素に対する影響試験

フルチアセットメチル及び代謝物 (M-5、M-6 及び M-12) の Protox 阻害に関連する作用を検討するために、ラット、マウス又はヒトの初代培養肝細胞における細胞毒性作用、ALA 合成 (ヘム合成の律速酵素) に対する作用及びフェロキラーターゼ (プロトポルフィリン中への Fe²⁺付加酵素) に対する作用が検討された。(参照 2)

① Protox に対する作用

Protox 阻害作用の動物種による差を検討するために、RAIf ラット、MAGf マウス (いずれも雄) 及びヒトの肝臓から調製したミトコンドリアをフルチアセットメチル又は代謝物 M-5、M-6 及び M-12 存在下でインキュベートする試験が

実施された。

試験結果概要は表 39 に示されている。

ラット、マウス及びヒトにおいて、フルチアセットメチルによる Protox の IC₅₀ 値はそれぞれ 75、18 及び 300 nM であったことから、Protox 阻害作用はマウスで最も強く、次いでラット、ヒトの順であると考えられた。また、代謝物 M-5、M-6 及び M-12 の Protox 阻害作用もマウスで最も強く、ヒトの 5.2 倍以上であった。

表 39 試験結果概要

検体	IC ₅₀ 値 (nM)		
	ラット	マウス	ヒト
フルチアセットメチル	75	18	300
代謝物 M-5	600	53	>1,000
代謝物 M-6	66	27	140
代謝物 M-12	49	23	147
オキシフルオフェン	8	2	40

② 細胞毒性作用

初代培養肝細胞を 0.1~1,000 µM のフルチアセットメチル並びに代謝物 M-5 及び M-6 溶液中で最長 19 時間インキュベートした結果、マウスでは 200 µM 以上の濃度で細胞顆粒形成を主な所見とする障害がみられ、培養液への LDH の漏出も認められた。ラットでは 300 µM でも細胞の形態に変化はみられず、培養液への LDH の漏出も認められなかった。

③ ALA 合成酵素及びフェロキラーゼに対する作用

初代培養肝細胞を 10 及び 100 µM のフルチアセットメチル並びに代謝物 M-5 及び M-6 溶液中で 48 時間インキュベートした結果、各検体によって ALA 合成酵素の軽度な誘導が認められたが、その程度に濃度依存性はなく、ラット及びマウスでの差もなかった。

肝細胞フェロキラーゼに対しては、ラット及びマウスともに各検体の 100 µM よっても阻害作用又は活性作用は認められなかった。

(5) 血漿及び肝臓におけるフルチアセットメチルの加水分解等速度の種間比較試験及びエステラーゼ阻害試験 (*in vitro*)

雄 RAIf ラット、雄 MAGf マウス及びヒトの血漿及び肝ホモジネート中におけるフルチアセットメチルの加水分解及び異性化速度に関する検討が実施された。(参照 2)

① 代謝試験 (*in vitro*)

フルチアセットメチル 300 μ M 存在下、*in vitro* における代謝試験が実施された。

試験結果概要は表 40 に示されている。

ラット及びマウスの血漿中では、フルチアセットメチルはほぼ完全に加水分解され、主要代謝物 M-5 (カルボン酸体) となった。ヒト血漿中における代謝は緩やかで、フルチアセットメチルのチアジアゾール基が異性化した異性体エステル M-12 が代謝物として認められたが、フルチアセットメチルの 10%以下の生成であった。

ラット及びマウスの肝ホモジネート中では、フルチアセットメチルは 10 分間で 75%以上がカルボン酸体の異性体である M-6 に代謝された。

ヒトの肝ホモジネート中でも代謝物が認められたが、その生成速度はラット及びマウスに比べて緩やかであった。10 分間のインキュベーションでフルチアセットメチルは検出されなくなり、代謝物 M-6 と同量の M-5 が認められたが、60 分後にはほとんどが M-6 となった。

表 40 試験結果概要 (*in vitro* 代謝)

血漿 ^a						
動物種	血漿濃度 (%)	回収率 (%)	検体 (nmol/mL)			
			フルチアセットメチル	M-5	M-6	M-12
ラット	10	94	nd	283	nd	nd
マウス		100	1	300	nd	nd
ヒト		97	272	<1	nd	18
肝ホモジネート ^b						
動物種	インキュベーション時間 (分)	回収率 (%)	検体 (nmol/mL)			
			フルチアセットメチル	M-5	M-6	M-12
ラット	0	101	301	4	nd	nd
	0.5	91	nd	16	203	53
	10	76	2	nd	226	nd
	60	83	nd	nd	250	nd
マウス	0	100	293	6	nd	2
	0.5	94	2	14	241	25
	10	87	nd	nd	260	nd
	60	94	nd	nd	281	nd
ヒト	0	100	293	6	nd	2
	0.5	104	90	189	7	7
	10	90	nd	135	134	nd
	60	85	nd	nd	256	nd

nd: 検出されず。

a: 血漿濃度 10%、フルチアセットメチル 300 μ M で 37°C、4 分間のインキュベーション。

b: 肝ホモジネート濃度 2.5w/v%、フルチアセットメチル 300 μ M で 37°C、所定時間のイン

キューベーション。

② エステラーゼ阻害試験 (*in vitro*)

フッ化ナトリウム (以下「NaF」という。)、エゼリン及びリン酸フッ化ジイソプロピル (以下「DFP」という。) の各 100 μ M を用いて、エステラーゼ阻害が検討された。

ラット及びマウス血漿中では、フルチアセットメチルの代謝物 M-5 への加水分解は、コリンエステラーゼ阻害剤であるエゼリン及び NaF により阻害されなかったが、血清 B-エステラーゼ阻害剤である DFP によって強く阻害された。ヒト血漿中でも、DFP は代謝物 M-12 への異性化を部分的に阻害した。ラット、マウス及びヒトの肝ホモジネート中においても、フルチアセットメチルの M-5 への代謝は DFP によって阻害された。

(6) 肝臓及び膵臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類測定

ICR マウス又は SD ラット (一群各雄 5 匹) に 4 週間又は 13 週間混餌 (マウス: 原体: 0 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量: 730 mg/kg 体重/日、ラット: 原体: 0 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量: 1,300 mg/kg 体重/日) 投与して、肝臓及び膵臓中の過酸化脂質及びポルフィリン類の蓄積が検討された。

マウスにおいて、肝臓及び膵臓の過酸化脂質 (指標として TBARS を測定) 並びに 6 種類のポルフィリンの濃度を測定したところ、肝及び膵 TBARS は 5,000 ppm 投与 4 週後に対照群と比べてそれぞれ約 1.9 倍及び 1.3 倍に増加した。投与 13 週後では、肝 TBARS は対照群の約 1.5 倍に増加したが、膵臓では変化が認められなかった。ラットでは、肝及び膵 TBARS は 20,000 ppm 投与 4 週後に対照群と比べて増加傾向にあったが、統計学的に有意ではなかった。投与 13 週後では、肝 TBARS は対照群の約 2 倍に増加したが、膵臓では変化が認められなかった。

ポルフィリン類は、マウスにおいて 5,000 ppm 投与 4 週後に肝臓のウロポルフィリン、proto-IX、コプロポルフィリン、ヘプタカルボキシルポルフィリン及びペンタカルボキシルポルフィリンの増加が認められた。膵臓のウロポルフィリン及び Proto-IX も投与 4 週後に軽度な増加が認められた。投与 13 週後では、肝臓及び膵臓とも投与 4 週後の結果とほぼ同様であった。また、ラットでは、5,000 ppm 投与 4 週後に肝臓のウロポルフィリン、Proto-IX、コプロポルフィリン、ヘプタカルボキシルポルフィリン及びペンタカルボキシルポルフィリンに増加が認められた。特にウロポルフィリン及びプロトポルフィリン IX の蓄積量が多かった。膵臓では、いずれのポルフィリン類にも有意な増加は認められなかった。投与 13 週後では、肝臓及び膵臓ともウロポルフィリン及びプロトポルフィリン IX の蓄積量が多かった。(参照 2)

以上 (1) ~ (6) の試験結果から、フルチアセットメチルは、Protox 阻害作用によりラット及びマウスにおいて肝臓及び膵臓にプロトポルフィリンを蓄積させることが明らかとなった。また、ラット肝臓並びにマウス肝臓及び膵臓の過酸化脂質量を増加させることが確認された。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルチアセットメチル」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したフルチアセットメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたフルチアセットメチルの吸収率は、少なくとも雄で 55.9%、雌で 62.2%と算出された。排泄は比較的速やかで、投与後 48 時間で 80%TAR 以上が排泄され、雄では主に糞中に、雌では尿及び糞中に同程度排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、 T_{\max} 付近では肝臓、腎臓及び消化管で高かったが、経時的に減少し、特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。尿、糞及び胆汁中における主要成分は代謝物 M-6 及び M-9 であった。

^{14}C で標識されたフルチアセットメチルの畜産動物体内運命試験の結果、未変化のフルチアセットメチルはニワトリでは全卵及び腹腔内脂肪で認められたが、ニワトリの他の組織及びヤギの組織においては検出されなかった。主要代謝物として M-6 がヤギの肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁、ニワトリの肝臓、筋肉及び腹腔内脂肪において、M-9 がヤギの腎臓において 10%TRR を超えて認められた。

^{14}C で標識されたフルチアセットメチルの植物体内運命試験の結果、とうもろこしにおいては未変化のフルチアセットメチルが認められたほか、代謝物 M-5 (3.5~19.7%TRR) 及び M-8 (0.8~22.9%TRR) が 10%TRR を超えて認められた。

フルチアセットメチル及び代謝物 M-5 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、フルチアセットメチル及び代謝物 M-5 は全ての試料において定量限界 (0.01 ppm) 未満であった。

各種毒性試験結果から、フルチアセットメチル投与による影響は、主に体重 (増加抑制)、血液系 (貧血) 及び肝臓 (変性壊死等) に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雄マウスで肝細胞癌の発生頻度が、雄のラットで腭外分泌細胞腺腫及び島細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズム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、10%TRR を超える代謝物として M-5 及び M-8 が認められた。代謝物 M-5 はラットにおいても検出される代謝物であること、代謝物 M-8 はラットでは認められていないが、急性毒性試験における LD_{50} 値が 5,000 mg/kg 体重超であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 41 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 42 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、マウスを用い

た 18 か月間発がん性試験の 0.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.001 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、フルチアセツトメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) を設定する必要がないと判断した。

ADI	0.001 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	18 か月間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

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

表 41 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、 3,500、7,000、 20,000 ppm	雄：6.19 雌：6.80	雄：6.19 雌：6.80	雄：6.19 雌：6.80
		雄：0、0.60、 6.19、216、 427、1,220 雌：0、0.69、 6.80、249、 490、1,420	体重増加抑制、血 液、臨床化学及び 尿検査値異常、肝 重量減少、肝病理 学組織学的異常	雄雌：小葉中心性 肝細胞変性/壊死等	雄：ALP、5'-N 増加及び肝ヘモ ジデリン沈着等 雌：5'-N 増加及 び肝小葉中心性 細胞変性/壊死等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、10、10,000、 20,000 ppm	雄：0.576 雌：1,354	雄：0.576 雌：1,350	雄：1,128 雌：1,354
		雄：0、0.576、 556、1,130 雌：0、0.652、 668、1,350	体重増加抑制及び 節餌量減少	雄：体重増加抑制 及び摂餌量減少 雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性 はみられない)	雄：体重増加抑 制及び摂餌量減 少 雌：毒性所見な し (亜急性神経毒 性はみられな い)
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	雄：0、5、50、 3,000、5,000 ppm 雌：0、5、50、 3,000、7,000 ppm	雄：2.1 雌：2.5	雄：2.1 雌：2.5	雄：2.1 雌：2.5	
	雄：0、0.2、 2.1、130、219 雌：0、0.2、 2.5、154、368	雄：体重増加抑制 及び小球性貧血、 肝及び脾形態異常 (脾外分泌腺細胞 腺腫及び島細胞腺 腫の増加) 雌：小球性貧血、 肝及び子宮形態異 常	雌雄：肝胆管増 生、細胞浸潤等 (雄：脾外分泌腺 細胞腺腫及び島細 胞腺腫の増加)	雌雄：5'-N 増 加、肝胆管増生 及び反応性細胞 浸潤等 (雄：脾外分泌 腺細胞腺腫及び 島細胞腺腫の増 加)	
2 世代 繁殖試験	0、25、500、 5,000 ppm	親動物 雄：1.59 雌：1.73	親動物 P 雄：1.59 P 雌：36.2 F ₁ 雄：1.72 F ₁ 雌：37.2	親動物 P 雄：1.41 P 雌：28.3 F ₁ 雄：1.51 F ₁ 雌：29.6	
	P 雄：0、1.59、 31.8、313 P 雌：0、1.79、 36.2、369	児動物 雄：31.8 雌：37.1	児動物 P 雄：31.8 P 雌：36.2	児動物 P 雄：28.2 P 雌：28.3	
	F ₁ 雄：0、1.72、	児動物：			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		35.2、361 F ₁ 雌：0、1.86、 37.2、388	体重増加抑制	F ₁ 雄：35.2 F ₁ 雌：37.2 親動物 雌雄：肝細胞脂肪 変性等 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)	F ₁ 雄：31.1 F ₁ 雌：29.6 親動物 雌雄：肝脂肪変 性及び核肥大等 児動物：体重増 加抑制 (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性試験	0、5、300、 1,000	母動物：1,000	母動物及び胎児： 1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎 児：1,000 母動物及び胎 児：毒性所見 なし (催奇形性は認め られない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、500、 5,000 ppm ----- 雄：0、0.13、 1.3、66、655 雌：0、0.17、 1.6、83、782	雄：1.3 雌：1.6 赤血球合成系異常 (Ht、Hb、M/E 比、赤血球成熟指 数等)、肝関連検 査値異常(肝絶対 及び比重量増加、 SDH、5'-N、病理 学的形態等)	雄：1.3 雌：1.6 雌雄：肝細胞脂肪 変性等	雄：1.3 雌：1.6 雌雄：5'-N 増 加、肝絶対重 量、比重量及び 脳重量比増加等
	18か月間 発がん性試験	0、1、10、100、 300 ppm ----- 雄：0、0.1、 1.0、10、32 雌：0、0.1、 1.2、12、37	雌雄：0.1 肝における非腫瘍 性病変の発生 雄：100 ppm 以上 で肝細胞腺腫及び 肝細胞癌の発生数 増加 雌：100 ppm 以上 で肝細胞腺腫及び	雌雄：0.1 雌雄：肝細胞変性 等 (雄：肝細胞癌の 発生頻度増加)	雌雄：0.1 雌雄：肝細胞変 性、核大小不 同、細胞質内色 素沈着 (雄：肝細胞癌 の発生頻度増 加)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			EPA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			又は肝細胞癌の発生数増加		
ウサギ	発生毒性試験	0、5、300、1,000	母動物：1,000 胎児：骨格変異（胸骨分節形態異常）（有意ではない）	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：1,000 胎児：300 母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節形態異常頻度増加 （催奇形性は認められない）
イヌ	4～8週間亜急性毒性試験	0、500、2,000、6,500、20,000、50,000 ppm 雄：0、18.1、75.1、236、709、1,940 雌：0、19.6、77.7、232、766、2,130	雄：236 雌：77.7 体重増加抑制	雄：236 雌：77.7 雌雄：体重増加抑制等	雄：236 雌：77.7 雌雄：体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験	雄：0、10、150、2,000、20,000 ppm 雌：0、10、150、1,000、5,000 ppm 雄：0、0.351、4.19、57.6、582 雌：0、0.313、5.00、30.3、145	雄：57.6 雌：30.3 赤血球合成系異常（MCH、MCV）、肝関連検査値異常（病理学的形態等）	雄：4.19 雌：30.3 雌雄：肝クッパー細胞黒褐色色素沈着等	雄：57.6 雌：30.3 雌雄：体重増加抑制及び肝細胞褐色色素沈着等
ADI			NOAEL：0.1 UF：100 cRfD：0.001	NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001	NOAEL：0.1 SF：100 ADI：0.001
ADI設定根拠資料			マウス18か月間発がん性試験	マウス18か月間発がん性試験	マウス18か月間発がん性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

表 42 単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	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 (mg/kg 体重)
ラット	急性神経毒性試験	0、10、1,000、 2,000	>2,000 雌雄：関連する毒性所見なし
ARfD			設定の必要なし

ARfD：急性参照用量

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	名称 (略称)	化学名
M-1	SO-9201	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> [1,3,4]チアジアゾロ[3,4- <i>a</i>]ピリダジン-1-イリデン)アミノ]フェニル]スルフィニル]アセタート
M-5	—	—
M-6	FA-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]トリアゾロ[1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-8	FA-SO-9201	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3-オキソ-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> [1,3,4]-チアジアゾロ [3,4- <i>a</i>]ピリダジン-1-イリデンアミノ)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-9	FA-6 or 7-OH-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-10	Des-FA-SO-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-12	KIB-2602	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-15	DES-FA-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-16	6/7-OH-2602	メチル[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-18	FA-SO-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-オキソ-3-チオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート
M-21	FA-Py-N-CHO-Anilide	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(2-ホルミル-ペルヒドロピリダジン-1-イルカルボニルアミノ)フェニル]チオ]アセタート
M-22	DES-FA-6-OH-2602	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,7,8-トリヒドロ-6-ヒドロキシ-1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]チオ]アセタート
M-23	Polar-8 (B-1)	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフォニル]アセタート (推定構造)

記号	名称 (略称)	化学名
M-24	A-CFPSA	[[5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル]スルフィニル]アセタート (推定構造)
M-25	代謝物 C'-1	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート (推定構造)
M-26	代謝物 D-1	[[2-クロロ-4-フルオロ-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ヒドロ-1-ヒドロキシ-3-オキソ-1 <i>H</i> [1,2,4]-トリアゾロ [1,2- <i>a</i>]ピリダジン-2-イル)フェニル]スルフィニル]アセタート (推定構造)
M-27	ACA-CFPSA	[[5-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-クロロ-4-フルオロフェニル]スルフィニル]アセタート (推定構造)
I-1		—
I-16		—
I-19		—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
5'-N	5'-ヌクレオチダーゼ
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ALA	δ-アミノレブリン酸
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
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
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
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (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)]
IC ₅₀	50%阻害濃度
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
M/E 比	顆粒系細胞/赤芽球系細胞比
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
Proto-IX	プロトポルフィリン IX
Prottox	プロトポルフィリノーゲン IX オキシダーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{max}	最高濃度到達時間

T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値(ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					フルチアセットメチル			
					最高値	平均値	最高値	平均値
とうもろこし (青刈り) 1998年度	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				39	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (未成熟) 1998年度	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	38	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				52	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (乾燥子実) 1998年度	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				128	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				135	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (青刈り) 2003年度	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (乾燥子実) 2003年度	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	0	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 EC	1	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値 (ppm)															
					公的分析機関			社内分析機関			公的分析機関			社内分析機関						
					7/17アセトチラル			7/17アセトチラル (代謝物 M-5)			7/17アセトチラル			7/17アセトチラル (代謝物 M-5)						
					最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値	最高値	平均値	最低値				
とうもろこし (青刈り) 1998年度	1	0	0	-	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01
					最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01
					最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (未成熟) 1998年度	1	10 _{EC}	1	-	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01
					最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01
					最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (乾燥子実) 1998年度	1	0	0	-	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01
					最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01	最低値	<0.01	<0.01	<0.01
					最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01	最高値	<0.01	<0.01	<0.01
					平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01	平均値	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	使用 回数	PHI (日)	残留値 (ppm)								
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
とうもろこし (青刈り) 1998年度	1	0	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	57	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		0	0	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	20	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		0	0	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
とうもろこし (未成熟) 1998年度	1	0	0	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		0	0	84	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	-	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		0	0	43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		10 ^{EC}	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

EC: 乳剤
全てのデータが定量限界未満の場合は、定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 フルチアセットメチル（平成 23 年 1 月 31 日作成）：エフエムシー・ケミカルズ株式会社、未公表
3. US EPA: Fluthiacet-methyl: Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Cotton. PC Code: 108803, Petition No: 7F4821, DP Barcode: D269687, Decision #301228. 2005.
4. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 10 号）

フルチアセットメチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成26年10月22日～平成26年11月20日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>1. 当物質は自然界では分解しやすい化合物のようで、環境を介するヒトへの懸念は少ない唯一の化学物質とします。しかし、</p> <p>2. 当物質は乳汁ならびに卵に比較的多く分布するデータが示されています。思うに、畜産経済動物を用いた当物質の残留試験データが存在しているのであれば提示して欲しいものです。当データをふまえた後、当物質に対するヒトへのリスクを包括的な判断をしてはいかがでしょうか。</p>	<p>1. ～2. について</p> <p>動物体内運命試験の結果から、御指摘のヤギの乳汁及びニワトリの全卵中を含むフルチアセットメチルの主要臓器、組織等における残留量は僅かとなっています。</p> <p>食品安全委員会は、今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省に伝えます。</p>

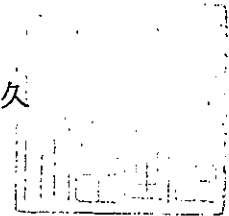
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 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 セダキサン
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 フルチアセットメチル
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 項の規定に基づくベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）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。

ベンジルアデニン

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

1. 概要

(1) 品目名：ベンジルアデニン [Benzyladenine]
ベンジルアミノプリン [Benzylaminopurine]

(2) 用途：植物生長調整剤

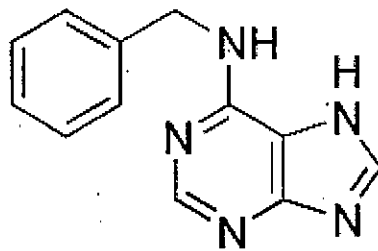
サイトカニン類似の植物生長調整剤である。生体内の核酸に取り込まれ RNA 合成が誘導されることで、タンパク質合成促進効果や生長促進効果が引き起こされると考えられている。

(3) 化学名

N-(phenylmethyl)-7*H*-purin-6-amine (IUPAC)

N-(phenylmethyl)-1*H*-purin-6-amine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₁₂ H ₁₁ N ₅
分子量	225.25
水溶解度	62.2 mg/L (20°C)
分配係数	log ₁₀ Pow =2.19 (20°C、pH7)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

① 3%ベンジルアデニン液剤

作物名	適用場所	使用目的	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤 の 使用 回数	使用方法	ベンジル アデニンを 含む農薬の 総使用回数
りんご	—	高接1年枝 側芽発生促 進	50～ 100 倍	200～ 700L/10a	伸長旺盛期 (6月上旬以 降)	1回	立木全面 散布	1回
ぶどう (テラウエア)	露地栽培園	無種子化処 理の 第1回ジベリ ン 処理時期の 早期への拡 大	300 倍	—	満開予定日 の 14～17日前		ジベリン 処理の第 1回処理 液に 添加して 蓄 (果房)を 浸漬処理 する。	
	ハウス栽培の 花振り発生 園	花振り防止			満開予定日 の 11～14日前			
ぶどう (マスカット・ペリ ーA、 旅路(紅塩 谷)、 パッファー (アーリースチ ュー ベン))	露地栽培の 花振り発生 園				ハウス等施設 栽培の花振 り発生園			

① 3%ベンジルアデニン液剤(つづき)

作物名	適用場所	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンジルアデニンを含む農薬の総使用回数
温州みかん	露地栽培 加温ハウス栽培園	新梢発生促進	100 ～ 200 倍	200～ 700L/10a	萌芽直前 ～萌芽期 (加温ハウス栽培園では収穫後)	1回	緑枝部へ 散布	2回以内 (萌芽直前 ～萌芽期 (加温ハウス栽培園では収穫後)は1回以内、 早期加温ハウス栽培園での加温直後は1回以内)
	早期加温 ハウス栽培園	着花促進	100 ～ 400 倍		加温直後		散布	
アスパラガス	—	萌芽促進	300 ～ 600 倍	100～ 300L/10a	夏秋どり、慣行最終 収穫予定日の 10～30日前 (但し、収穫前日まで)		茎葉散布	1回

② 1%ベンジルアデニン塗布剤

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンジルアデニンを含む農薬の総使用回数
すいか	着果促進	原液	100果当たり 1mL	開花当日	1花当たり 1回	果梗部に 塗布	1花当たり 1回
かぼちゃ				開花前日～ 開花当日			

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ベンジルアデニン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル、メタノール又はメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、塩酸酸性下ジクロロメタン又は *n*-ヘキサンで洗浄した後、水酸化ナトリウム溶液で pH6~8 としてジクロロメタン又は酢酸エチルに転溶する。ヨウ化メチル、ヨウ化エチル又はヨウ化プロピル及び水素化ナトリウムでメチル化、エチル化又はプロピル化した後、アルミナカラム、シリカゲルカラム又はフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

または、試料からアセトニトリル又はアセトンで抽出し、塩酸酸性下ジクロロメタン又は *n*-ヘキサンで洗浄した後、水酸化ナトリウム溶液で pH7~8 としてジクロロメタンに転溶する。そのまま又は凝固液処理して *n*-ヘキサンで洗浄後、水酸化ナトリウム溶液で pH8 としてジクロロメタンに転溶した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル又はアセトンで抽出し、凝固液処理した後、水酸化ナトリウム溶液で pH6~7 として酢酸エチルに転溶する。ヨウ化メチル及び水素化ナトリウムでメチル化した後、シリカゲルカラムで精製又は薄層クロマトグラフで分離してメチル化物の展開部分を掻き採ってメタノールで溶出し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

定量限界: 0.005~0.04 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

4. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたベンジルアデニン (ベンジルアミノプリンをいう。) に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 6.25 mg/kg 体重/day

(動物種) ウサギ

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 6~19 日

安全係数：100

ADI：0.062 mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。
米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、オーストラリアにおいてりんご、西洋なし等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ベンジルアデニンとする。

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ベンジルアデニン (親化合物のみ) を設定している。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) 暴露評価

1 日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	0.1
幼小児 (1~6 歳)	0.4
妊婦	0.1
高齢者 (65 歳以上)	0.2

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

ベンジルアデニン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
りんご (果実)	2	3%液剤	50倍 散布 300L/10a	1回	118日	圃場A: <0.01
					70日	圃場B: <0.01
かぼちゃ (果実)	2	1%塗布剤	原液を果梗部へ塗布	1回	45日	圃場A: <0.01
					43日	圃場B: <0.01
ぶどう (果実)	3	3%液剤	300倍 果房浸漬	1回	82日	圃場A: <0.005
					90日	圃場B: <0.005
					77日	圃場C: <0.005
すいか (果肉)	2	1%塗布剤	原液を果梗部へ塗布	1回	42-44日	圃場A: <0.005
					38日	圃場B: <0.005
みかん (果肉)	2	3%液剤	100倍 散布 100L/10a	1回	203日	圃場A: <0.005 (#) 注2)
					208日	圃場B: <0.005 (#)
みかん (果肉)	2	3%液剤	50倍 散布 100L/10a	1回	203日	圃場A: <0.005 (#)
					208日	圃場B: <0.005 (#)
みかん (果肉)	2	3%液剤	100倍 散布 400L/10a	2回	156, 217日	圃場A: <0.02 (2回, 156日)
					153, 230日	圃場B: <0.02 (2回, 153日)
みかん (果皮)	2	3%液剤	100倍 散布 100L/10a	1回	203日	圃場A: <0.01 (#)
					208日	圃場B: <0.01 (#)
みかん (果皮)	2	3%液剤	50倍 散布 100L/10a	1回	203日	圃場A: <0.01 (#)
					208日	圃場B: <0.01 (#)
みかん (果皮)	2	3%液剤	100倍 散布 400L/10a	2回	156, 217日	圃場A: <0.04 (2回, 156日)
					153, 230日	圃場B: <0.04 (2回, 153日)
アスパラガス (露地) (若莖)	1	3%液剤	300倍 散布 200L/10a	1回	3, 7, 14日	圃場A: <0.01 (1回, 3日)
アスパラガス (施設) (若莖)	1	3%液剤	300倍 散布 100L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.08 (1回, 3日)
アスパラガス (施設) (若莖)	3	3%液剤	300倍 散布 200L/10a	1回	1, 3, 7日	圃場A: 0.02 圃場B: <0.01 圃場C: 0.02

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

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

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば その他の穀類		0.02				
大豆 小豆類 えんどう そら豆 らっかせい その他の豆類		0.02				
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む。) かんしょ やまいも(長いもをいう。) こんにやくいも その他のいも類		0.02				
てんさい さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー その他のあぶらな科野菜		0.02				
ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。) その他のきく科野菜		0.02				
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。) にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜	0.3	0.02	○			0.08(\$), 0.02, <0.01, 0.02
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば		0.02				

食品名	基準値 茶 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のせり科野菜		0.5				
トマト		0.1				
ピーマン		0.02				
なす		0.1				
その他のなす科野菜		0.02				
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろり		0.1				
すいか	0.02	0.1	○			<0.005, <0.005
メロン類果実		0.1				
まくわり		0.1				
その他のうり科野菜		0.1				
ほうれんそう		0.5				
たけのこ		0.02				
オクラ		0.02				
しょうが		0.02				
未成熟えんどう		0.02				
未成熟いんげん		0.02				
えだまめ		0.02				
マッシュルーム		0.02				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		0.5				
みかん	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
なつみかんの果実全体		0.02				
レモン		0.02				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.02				
グレープフルーツ		0.02				
ライム		0.02				
その他のかんきつ類果実		0.02				
りんご	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01
日本なし		0.1				
西洋なし		0.1				
マルメロ		0.1				
びわ		0.1				
もも		0.1				
ネクタリン		0.1				
あんず(アブリコットを含む。)		0.1				
すもも(プルーンを含む。)		0.1				
うめ		0.1				
おうとう(チェリーを含む。)		0.1				
いちご		0.1				
ラズベリー		0.1				
ブラックベリー		0.1				
ブルーベリー		0.1				
クランベリー		0.1				
ハuckleベリー		0.1				
その他のベリー類果実		0.1				
ぶどう	0.02	0.1	○			<0.005, <0.005, <0.005
かき		0.1				
バナナ		0.1				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.1				
アボカド		0.1				
パイナップル		0.1				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし		0.1 0.1 0.1 0.1				
その他の果実		0.1				
ひまわりの種子 ごまの種子 べにばなの種子 綿実 なたね その他のオイルシード		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ		0.02 0.02 0.02 0.02				
その他のスパイス	0.2	0.5	○			<0.04, <0.04 (みかん果皮)
その他のハーブ		0.5				

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

(別紙3)

ベンジルアデニン推定摂取量 (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
アスパラガス	0.3	0.5	0.2	0.3	0.8
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.05	0.5	0.2	0.4	0.7
すいか	0.02	0.2	0.1	0.3	0.2
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
りんご	0.05	1.2	1.5	0.9	1.6
ぶどう	0.02	0.2	0.2	0.4	0.2
その他のスパイス	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
計		4.3	3.9	2.4	6.1
ADI比 (%)		0.1	0.4	0.1	0.2

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

(参考)

これまでの経緯

- 昭和55年12月 6日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成22年 3月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて残留農薬設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年 4月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成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

ベンジルアデニン(ベンジルアミノプリンをいう。)

食品名	残留基準値 ppm
アスパラガス	0.3
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05
すいか	0.02
みかん	0.1
りんご	0.05
ぶどう	0.02
その他のスパイス ^{注)}	0.2

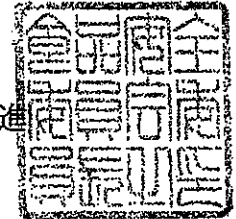
注)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 290 号
平 26 年 4 月 8 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安 0319 第 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ベンジルアデニン（ベンジルアミノプリンをいう。）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

ベンジルアデニンの一日摂取許容量を 0.062 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

ベンジルアデニン

2014年4月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) ラット①	9
(2) ラット②	12
(3) イヌ	15
2. 植物体内運命試験	18
(1) ぶどう	18
(2) だいず(培養組織) <参考資料>	19
(3) オナモミ(切取り葉) <参考資料>	20
(4) だいこん <参考資料>	20
(5) とうもろこし <参考資料>	20
3. 土壌中運命試験	21
(1) 好氣的土壌中運命試験	21
(2) 土壌吸脱着試験	21
4. 水中運命試験	21
(1) 加水分解試験	21
(2) 水中光分解試験	22
5. 土壌残留試験	23
6. 作物残留試験	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25

10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①	27
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②	27
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(6) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 2年間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 発生毒性試験(ウサギ)	32
13. 遺伝毒性試験	32
III. 食品健康影響評価	34
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	39
▪ 別紙2: 検査値等略称	40
▪ 別紙3: 作物残留試験成績	41
▪ 参照	43

<審議の経緯>

1980年	12月	6日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2010年	3月	19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0319第4号)
2010年	3月	23日	関係書類の接受(参照2、3)
2010年	3月	25日	第325回食品安全委員会(要請事項説明)
2013年	8月	9日	第29回農薬専門調査会評価第一部会
2014年	2月	14日	第102回農薬専門調査会幹事会
2014年	2月	24日	第504回食品安全委員会(報告)
2014年	2月	25日	から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年	3月	28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	4月	8日	第510回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

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

*: 2009年7月9日から

*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年3月31日まで)		
鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄

義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)

津田修治
福井義浩

山崎浩史
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**)	代田真理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

* : 2013年9月30日まで
** : 2013年10月1日から

<第29回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第102回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 西川秋佳 林 真

要 約

植物成長調整剤「ベンジルアデニン」(CAS No. 1214-39-7)について、農薬抄録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(ラット及びイヌ)、植物体内運命(ぶどう)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(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、ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(重量増加等)及び腎臓(尿細管上皮変性等:イヌ)に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンジルアデニン(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、ウサギを用いた発生毒性試験の 6.25 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 0.062 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：ベンジルアデニン

英名：benzyladenine

和名：ベンジルアミノプリン

英名：benzylaminopurine

3. 化学名

IUPAC

和名：*N*⁶-ベンジルアデニン または *N*-ベンジル-1*H*-プリン-6-アミン

英名：*N*⁶-benzyladenine or *N*-benzyl-1*H*-purin-6-amine

CAS (No.1214-39-7)

和名：*N*(フェニルメチル)-1*H*-プリン-6-アミン

英名：*N*(phenylmethyl)-1*H*-purin-6-amine

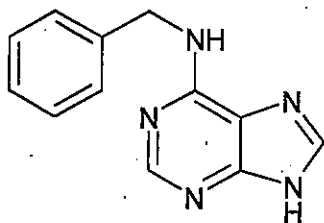
4. 分子式

C₁₂H₁₁N₅

5. 分子量

225.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

ベンジルアデニンは、サイトカイニン類似の植物成長調整剤であり、生体内の核酸に取り込まれ RNA 合成が誘導されることで、タンパク質合成促進効果や生長促進効果が引き起こされると考えられている。国内では 1980 年に初回農薬登録され

ており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。諸外国では豪州でりんご、なし等に基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験 [II.1~4] に用いた放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。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）からベンジルアデニンに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

略称	標識位置
[pur- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのプリン環の8位の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
[met- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのメチレン基の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
[phe-1- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのフェニル基の1位の炭素を ¹⁴ Cで標識したもの
[phe- ¹⁴ C]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンのフェニル基の炭素を均一に ¹⁴ Cで標識したもの
[G- ³ H]ゼアチン	ゼアチンの全ての位置の水素を全般的に ³ Hで標識したもの（分布は均一ではなく分布比も明確でない）
[G- ³ H]ベンジルアデニン	ベンジルアデニンの全ての位置の水素を全般的に ³ Hで標識したもの（分布は均一ではなく分布比も明確でない）

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

① 吸収

a. 血中濃度推移

CFY ラット (SD 由来) (一群雌雄各 3 匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で単回経口投与又は 7 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回投与後の放射能濃度のピークは、投与 20 分後及び 24 時間後にみられた。反復投与期間中の投与直前の血漿中濃度はほぼ一定であり、最終投与 20~40 分後、6 時間後及び 48 時間後に放射能濃度のピークがみられた後、2 日以内に放射能濃度は急速に減少し、その後は緩やかに減衰した。（参照 2、4）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口		7日間反復経口	
投与量 (mg/kg 体重)	2.5		2.5	
性別	雄	雌	雄	雌
T _{max} (min)	20	20	40	20
C _{max} (μg/mL)	0.71	0.75	0.84	1.08
T _{1/2} (hr)	4.1	4.1	46.2	53.3
AUC ₀₋₂₄₀ (hr · μg/mL)	16.3	23.5	35.6	44.4

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④ b]における胆汁、尿、肝臓及びカーカス¹中放射能の合計から、ベンジルアデニンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 86.9%と算出された。(参照 2)

② 分布

CFY ラット (雌雄各 5 匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与して体内分布試験が実施された。また、非妊娠及び妊娠雌ラット各 5 匹に同様に投与して、全身オートラジオグラフィーによる分析が行われた。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

最高放射能濃度は最終投与 0.5 時間及び 6 時間後に認められ、胃腸 (内容物を含む。) のほか、肝臓、肺及び腎臓で高かった。最終投与 6 時間後以降に放射能濃度は緩やかに減少したが、240 時間後においても多くの組織中で検出された。

非妊娠及び妊娠ラットへの反復投与による全身オートラジオグラフィー分析では、両ラットとも肝臓、腎臓、肺、副腎、脾臓及び甲状腺に高い放射能が検出され、脳を除いて全身に分布していた。妊娠ラットにおいては、乳腺組織で比較的高い放射能が検出され、胎盤には中程度の放射能が検出されたが、胎児中ではごく僅かであった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (μg/g)

性別	最終投与 0.5 時間後	最終投与 240 時間後
雄	肝臓(37.9)、肺(19.6)、胃腸 ^a (11.1)、腎臓(7.6)、心臓(3.4)、副腎(3.4)、脾臓(2.7)、膵臓(2.5)、カーカス(0.83)、筋肉(0.55)、脂肪(0.52)、血漿(0.41)	肝臓(11.0)、肺(10.2)、腎臓(2.7)、心臓(1.9)、脾臓(1.4)、副腎(1.2)、膵臓(0.58)、カーカス(0.43)、脂肪(0.28)、筋肉(0.24)、胃腸 ^a (0.20)、眼(0.18)、脳(0.15)、精巣(0.11)、血漿(0.02)

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。)

雌	肝臓(73.2)、肺(27.5)、胃腸 ^a (19.3)、腎臓(12.9)、副腎(5.8)、心臓(5.4)、脾臓(5.1)、膵臓(4.5)、卵巣(2.3)、カーカス(1.1)、筋肉(0.77)、血漿(0.71)	肝臓(16.5)、肺(8.8)、腎臓(4.2)、脾臓(2.7)、副腎(2.2)、心臓(2.0)、膵臓(2.0)、卵巣(0.63)、筋肉(0.44)、カーカス(0.43)、脂肪(0.38)、胃腸 ^a (0.32)、眼(0.16)、脳(0.13)、血漿(0.02)
---	--	---

a: 内容物を含む

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿及び糞並びに胆汁を試料として、また、雄 2 匹に[¹⁴C]ベンジルアデニンを 36 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間で得られた尿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

TLC による代謝物の検討により、尿中から約 9 成分、胆汁中から 11 成分が認められ、尿中成分の一つは、ベンジルアデニンのプリン環の 2 位又は 8 位の水酸化体であった。(参照 2)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

CFY ラット (雌雄各 3 匹) に、[¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重/日で 7 日間反復経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与開始後 12 日間における尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに性差はみられなかった。(参照 2)

表 3 投与開始後 12 日間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	尿	糞	呼気 ^a	胃腸 ^b	カーカス ^b	ケージ洗浄液 ^b
雄	53.7	12.8	7.6	0.3	12.8	1.4
雌	52.2	13.7	7.5	0.2	11.9	2.2

a: 最終投与後 6 日間採取した合計。

b: 12 日間の試料採取後測定。

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した CFY ラット (雄 5 匹) に、[¹⁴C]ベンジルアデニンを 2.5 mg/kg 体重で単回経口投与して胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。(参照 2)

表4 投与後48時間における胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

胆汁	尿 (含ケージ洗浄液)	糞	カーカス	肝臓 ^a	胃腸 ^a (含内容物)
23.7	39.8	3.1	5.9	17.5	0.5

^a: 投与48時間後における放射能残存率

(2) ラット②

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各3匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを10 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「低用量」という。) 又は200 mg/kg 体重 (以下 [1. (2)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表5に示されている。

ベンジルアデニンは速やかに吸収され、比較的緩やかに減少した。全血中濃度の減少には二相性がみられた。血漿中濃度では複数の極大値がみられたため、 C_{max} からの α 相半減期のみが算出された。(参照2)

表5 血中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿				
	10		200		10		200		
投与量 (mg/kg 体重)									
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
T_{max} (hr)	1	1	12	24	0.5	0.5	6	6	
C_{max} (μ g/mL)	5.77	4.03	32.0	29.5	3.24	2.47	22.8	19.2	
$T_{1/2}$ (hr)	α 相	3.4	12.0	37.1	59.2	55	59	34	47
	β 相	98	78	88	119	/	/	/	/
AUC_{0-240} (hr \cdot μ g/mL)	161	169	1,950	2,380	42	49	829	1,030	

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2)④ b.]における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から、ベンジルアデニンの経口投与後48時間における体内吸収率は、低用量で少なくとも63.4%、高用量で少なくとも64.0%と算出された。(参照2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各8匹) に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニ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。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表6に示されている。

残留放射能濃度は、肝臓、肺及び腎臓で高く、投与168時間後においても多

くの組織で血漿中濃度より高い値を示した。(参照 2)

表 6 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	試料採取時間	投与 1 時間後	投与 168 時間後
10 mg/kg 体重	雄	肝臓(24.2)、腎臓(13.4)、肺(9.8)、副腎(7.0)、甲状腺(4.3)、心臓(4.2)、全血(4.1)、脾臓(3.8)、血漿(3.3)	肝臓(10.9)、肺(7.2)、腎臓(2.8)、甲状腺(1.8)、副腎(1.7)、心臓(1.3)、全血(1.3)、脾臓(1.1)、下垂体(0.7)、脾臓(0.7)、骨(0.3)、骨髄(0.2)、眼(0.2)、脂肪(0.2)、筋肉(0.2)胸腺(0.2)、脳(0.1)、精巣(0.1)、血漿(0.02)
	雌	肝臓(30.1)、腎臓(18.9)、肺(15.0)、副腎(10.0)、心臓(6.0)、全血(5.8)、脾臓(5.7)、甲状腺(5.3)、脾臓(5.0)、子宮(4.7)、血漿(4.7)	肝臓(18.9)、肺(10.0)、腎臓(4.4)、副腎(3.0)、甲状腺(2.2)、脾臓(2.1)、脾臓(1.9)、全血(1.8)、心臓(1.7)、下垂体(0.7)、卵巣(0.6)、子宮(0.4)、骨髄(0.3)、脂肪(0.3)、筋肉(0.3)、胸腺(0.3)、骨(0.2)、眼(0.2)、脳(0.1)、血漿(0.02)
投与量	試料採取時間	投与 6 時間後	投与 168 時間後
200 mg/kg 体重	雄	肝臓(196)、腎臓(85.7)、肺(70.6)、副腎(62.9)、甲状腺(36.4)、心臓(31.9)、脾臓(31.9)、全血(28.1)、脾臓(26.3)、下垂体(19.6)、血漿(18.1)	肝臓(217)、甲状腺(110)、肺(104)、腎臓(76.0)、副腎(57.6)、心臓(37.0)、脾臓(32.9)、脾臓(16.0)、全血(15.1)、下垂体(8.7)、胸腺(5.9)、筋肉(5.5)、骨(5.1)、脂肪(4.3)、眼(4.0)、骨髄(3.2)、脳(2.2)、精巣(2.0)、血漿(0.3)
	雌	肝臓(161)、甲状腺(125)、副腎(97.1)、腎臓(78.0)、肺(73.8)、脾臓(31.1)、心臓(30.5)、全血(27.8)、脾臓(27.4)、下垂体(24.6)、卵巣(21.1)、血漿(20.4)	肝臓(314)、肺(126)、腎臓(83.0)、副腎(72.2)、脾臓(42.5)、甲状腺(41.1)、心臓(35.9)、脾臓(34.0)、全血(17.8)、卵巣(14.6)、下垂体(11.6)、子宮(9.7)、胸腺(6.6)、筋肉(5.5)、骨(4.0)、骨髄(3.9)、眼(3.5)、脂肪(3.2)、脳(2.2)、血漿(0.3)

③ 代謝

排泄試験 [1. (2)④] で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに分布試験 [1. (2)②] で得られた肝臓、腎臓及び肺を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料における代謝物は表 7 に示されている。

尿中からは主要代謝物として[6]及び[8]が、少量代謝物として[7]が同定された。糞及び胆汁中では[6]のみが同定された。

低用量群の雄の組織抽出物について分析が行われた結果、主要代謝物は[6]であり、未変化のベンジルアデニンの存在も確認された。

主要代謝経路として、プリン環の8位の水酸化（[6]の生成）と、その後ベンジル基の脱離から[8]の生成が考えられた。（参照2）

表7 各試料における代謝物（%TAR）

試料	投与量 (mg/kg 体重)	性別	ベンジル アデニン	代謝物
尿	10	雄	-	[6] (19.5)、[7] (1.4)、[8]+極性物質(11.4)
		雌	-	[6] (15.7)、[7] (2.2)、[8]+極性物質(11.0)
	200	雄	-	[6] (19.1)、[7] (2.2)、[8]+極性物質(10.2)
		雌	-	[6] (19.8)、[7] (3.0)、[8]+極性物質(12.8)
糞	10	雄	-	[6] (1.2)
		雌	-	[6] (1.3)
	200	雄	-	[6] (1.9)
		雌	-	[6] (2.5)
胆汁	10	雄	-	[6] (0.4)
	200	雄	-	[6] (0.4)

-: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各3匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表8に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、排泄パターンに性差はみられなかった。（参照2）

表8 尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料採取時期 投与量 (mg/kg 体重)	投与後 24 時間				投与後 14 日間			
	10		200		10		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	45.8	42.5	41.6	44.6	58.8	56.7	59.9	63.3
糞	10.3	8.61	7.77	6.57	12.8	12.2	13.8	11.6
呼気	10.9	8.78	6.62	4.99	15.8	14.2	13.0	11.3
ケージ洗浄液					0.11	0.08	0.35	0.23
カーカス					6.30	7.23	6.49	6.75

/: 試料採取なし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雄 3 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニ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 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。（参照 2）

表 9 投与後 48 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	10	200
胆汁	21.5	22.7
尿	41.3	40.9
糞	4.26	4.29
ケージ洗浄液	0.56	0.44

(3) イヌ

① 吸収

a. 血中濃度推移

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [1. (3)] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 10 に示されている。

全血及び血漿中濃度の減少はともに二相性を示した。T_{max} はいずれも 1.5~2 時間であり、第二相での減衰速度は緩やかであった。（参照 2）

表 10 血中薬物動態学的パラメータ^a

試料	全血		血漿	
	5	100	5	100
投与量 (mg/kg 体重)	5	100	5	100
T _{max} (hr)	1.5	1.5	1.5	2
C _{max} (µg/mL)	5.89	34.1	10.4	49.6
T _{1/2} (hr)	α相	7.6	3.8	6.9
	β相	630	770	83
AUC ₀₋₂₄₀ (hr·µg/mL)	248	1,140	84	862

^a: 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

b. 吸収率

排泄試験 [1. (3) ④ a.] における尿、ケージ洗浄液、全血及び組織中放射能の合計から、ベンジルアデニンの経口投与後 14 日間における体内吸収率は、低用量で少なくとも 61.8%、高用量で少なくとも 28.6% と算出された。（参照 2）

② 分布

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹又は一群雌雄各 1 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニ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。

主要臓器及び組織の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓、肺、副腎及び腎臓で高く、投与 14 日後においても多くの組織で血漿中濃度より高値を示した。（参照 2）

表 11 主要臓器及び組織の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	投与 1 日後 ^a	投与 14 日後 ^b
5		肝臓(6.39)、肺(1.49)、脾臓(0.91)、腎臓(0.84)、副腎(0.77)、全血(0.57)、下垂体(0.50)、甲状腺(0.47)、膵臓(0.40)、心臓(0.33)、卵巣(0.19)、子宮(0.19)、胃(0.16)、骨髄(0.15)、筋肉(0.13)、腸管(0.12)、胸腺(0.10)、精巣(0.08)、皮膚(0.06)、消化管内容物(0.05)、脂肪(0.05)、眼(0.04~0.05)、骨(0.03)、小脳(0.02)、大脳(0.02)、血漿(0.01)
100	消化管内容物(1,040)、肝臓(102)、腸管(56.5)、副腎(25.8)、腎臓(25.8)、肺(23.5)、下垂体(15.1)、脾臓(14.0)、膵臓(12.2)、血漿(11.9)	肝臓(38.7)、肺(9.2)、副腎(9.2)、腎臓(8.2)、心臓(4.4)、脾臓(4.3)、下垂体(3.4)、膵臓(3.2)、甲状腺(3.1)、卵巣(2.6)、子宮(2.1)、全血(1.9)、胃(1.8)、筋肉(1.5)、腸管(1.3)、骨髄(1.0)、胸腺(0.8)、脂肪(0.7)、精巣(0.6)、消化管内容物(0.5)、皮膚(0.5)、眼(0.4~0.5)、骨(0.3)、小脳(0.2)、大脳(0.2)、血漿(0.1)

a: 一群雌雄各 1 匹の計 2 匹の平均 (生殖腺を除く)

b: 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均 (生殖腺を除く)

/: 試料採取なし

③ 代謝

排泄試験 [1. (3)④] で得られた投与後 48 時間の尿及び糞並びに高用量群の投与 24 時間後及び 14 日後にと殺した雌雄各 2 匹から採取した肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における代謝物は表 12 に示されている。

いずれの試料からも未変化のベンジルアデニンは認められなかった。

尿中からは主要代謝物として[7]が、少量代謝物として[6]及び[8]が同定された。糞中においても尿中と同様の代謝物[7]及び[6]の存在が確認された。組織抽出物中の放射能レベルは低く、代謝物の定量には至らなかった。（参照 2）

表 12 尿中における代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	ベンジル アデニン	代謝物
5	雄	-	[6] (4.4)、[7] (12.3)、[8]+極性物質(4.3)
	雌	-	[6] (3.9)、[7] (12.1)、[8]+極性物質(4.8)
100	雄	-	[6] (3.1)、[7] (3.8)、[8]+極性物質(1.4)
	雌	-	[6] (5.4)、[7] (3.2)、[8]+極性物質(1.8)

-: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13 尿及び糞中排泄率^a (%TAR)

試料採取時期 投与量 (mg/kg 体重)	投与後 24 時間		投与後 14 日間	
	5	100	5	100
尿	40.4	19.1	52.2	24.5
糞	15.4	23.0	20.6	27.9
ケージ洗浄液	/	/	3.02	1.60
全血	/	/	0.45	0.17
組織	/	/	6.16	2.35
嘔吐物 ^b	/	/	.	28.4

^a: 一群雌雄各 2 匹の計 4 匹の平均

^b: 100 mg/kg 体重投与群で全例が 2 時間以内に嘔吐した。

/: 試料採取なし

b. 呼気中排泄

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを低用量及び高用量で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

呼気中排泄試験における試料中放射能濃度は表 14 に示されている。

投与後 24 時間で呼気中に 1.8~5.1%TAR 排泄された。（参照 2）

表 14 呼気中排泄試験における試料中放射能濃度 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	5		100	
	雄	雌	雄	雌
呼気 ^a	1.8	3.6	3.4	5.1
尿 ^a	-	24.1	22.8	17.1
糞 ^a	-	0.4	-	1.4
ケージ洗浄液 ^a	-	1.2	4.9	6.0
膀胱内容物 ^b	46.3	7.7	1.3	1.2
肝臓 ^b	11.6	15.1	3.8	2.3
腎臓 ^b	0.2	0.3	0.1	0.1
消化管 ^b	-	-	28.4	17.7

a: 試料採取は投与後 24 時間

b: 試料採取は投与 24 時間後

-: 試料なし

/: 測定せず

2. 植物体内運命試験

(1) ぶどう

① 葉面処理

2 か月間ポット栽培したぶどう若木 (品種: Marshall Joffre) の葉面に、^[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンの 200 mg/L 含水アセトン溶液を塗布処理し、処理 177 日後まで経時的に葉及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理後の各試料における放射能分布は表 15 に、処理葉における代謝物分布は表 16 に示されている。

葉面処理された放射能の大部分は葉に存在し、植物体の他の部分への移行はほとんどみられなかった。葉中の放射能のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出された。(参照 2)

表 15 葉面処理後の各試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	処理 1 日後	処理 15 日後	処理 64 日後	処理 128 日後
処理葉	19.2	12.5	13.4	15.6
未処理葉	<0.01	0.03	<0.01	0.004
茎部	<0.002	0.007	0.004	0.001

表 16 処理葉における代謝物分布

処理後 日数	画分	ベンジルアデニン		代謝物[9]		未同定その他合計		抽出 残渣 mg/kg
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
1	洗浄液	98	0.008	0.5	<0.001	1.2	<0.001	0.062
	抽出液	97	0.002	1.3	<0.001	<2.3	<0.001	
15	洗浄液	94	0.005	<0.8	<0.001	6.0	<0.001	0.093
	抽出液	100	0.001	<3.8	<0.001	<3.8	<0.001	

64	洗浄液	76	0.003	1.6	<0.001	22.4	0.001	0.312
	抽出液	92	0.002	4.4	<0.001	<5.2	<0.001	
128	洗浄液	87	0.194	3.8	0.008	9.7	0.022	0.264
	抽出液	77	0.011	14	0.002	9.2	<0.001	

② 房への処理

ぶどう樹木から採取した枝付きぶどう房（品種：Madeleine Angevine 6772）の枝部分を栄養培地に浸漬して、ぶどう房に[$\text{pur-}^{14}\text{C}$]ベンジルアデニンの 220 mg/L 含水アセトン溶液を散布処理し、処理 21 日後まで経時的に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

房への散布処理後の残留放射能分布は表 17 に、果実における代謝物分布は表 18 に示されている。

果実中の放射能濃度は 21 日間を通してほぼ一定であった。洗浄液中の放射能は経時的に減少し、果実抽出液中放射能及び抽出残渣は増加した。果実中放射能のほとんどが未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出されたが、10%TRR 未満であった。（参照 2）

表 17 房への散布処理後の残留放射能分布

試料		処理 1 日後	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 21 日後
房洗浄液	%TRR	79.1	52.0	51.1	40.7
果実抽出液	%TRR	15.8	25.4	21.4	32.0
抽出残渣	%TRR	5.0	22.6	27.5	27.3
合計濃度	mg/kg	2.3	3.0	1.1	2.2

表 18 果実における代謝物分布

処理後 日数	画分	ベンジルアデニン		代謝物[9]		未同定その他合計		抽出残渣	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1	洗浄液	97	0.005	0.3	<0.001	2.4	<0.001	5.0	0.047
	抽出液	97	<0.001	<0.7	<0.001	<4.0	<0.001		
7	洗浄液	92	0.001	1.2	<0.001	6.8	<0.001	22.6	0.089
	抽出液	87	<0.001	3.9	<0.001	9.0	<0.001		
14	洗浄液	82	<0.001	2.1	<0.001	15.5	<0.001	27.5	0.018
	抽出液	91	<0.001	5.2	<0.001	<7.8	<0.001		
21	洗浄液	91	0.001	0.8	<0.001	8.3	<0.001	27.3	0.026
	抽出液	85	<0.001	3.3	<0.001	11.4	<0.001		

(2) だいでず（培養組織）＜参考資料²＞

だいでず組織の培養液中に[$\text{pur-}^{14}\text{C}$]ベンジルアデニン、[$\text{met-}^{14}\text{C}$]ベンジルアデニン又は[$\text{phe-1-}^{14}\text{C}$]ベンジルアデニンの各標識体を 0.5 mg/L 添加し、20 日間組織培養した後、組織中核酸を分画して、各画分への放射能の取り込みが測定され

² 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

た。

いずれの標識体においても、放射能は可溶性 RNA 画分に取り込まれ、そのほとんどはベンジルアデニンのヌクレオチドと考えられた。(参照 2)

(3) オナモミ (切取り葉) <参考資料³⁾>

オナモミの成熟葉を直径 12 mm のディスクに切って滅菌し、50 mg/L の濃度の [pur-¹⁴C]ベンジルアデニン液が入ったシャーレに入れ、22 時間、20°C の暗所に保管した後、ディスクの抽出放射能の測定及び代謝物の同定が行われた。

その結果、未変化のベンジルアデニンが確認された。また、ベンジルアデニンは速やかに代謝され、代謝物[2]及び[3]が生成した。ほかに[8]、[9]、[10]、[11]、[12]、[13]及び尿素が少量検出された。(参照 2)

(4) だいこん<参考資料⁴⁾>

① [pur-¹⁴C]ベンジルアデニン処理

9 日齢のだいこん苗 (品種不明) の根部を切り取り、胚軸を [pur-¹⁴C]ベンジルアデニン溶液 (60 μM) に 8 時間浸漬した後、16 時間水中に静置して、代謝物同定試験が実施された。

根を除いた部分に、代謝物[4]及び[5]が検出され、これら 2 つのグルコシドで抽出代謝物の放射エネルギーの約 90% を占めた。(参照 2)

② [G-³H]ゼアチン処理

9 日齢のだいこん苗 (品種不明) の根を切り取り、胚軸の切り口を [G-³H]ゼアチン溶液に 24°C で 18 時間浸漬して、代謝物同定試験が実施された。

主要代謝物は[19] (ゼアチン[18]のグルコシド) で、主に苗の子葉部分に存在した。その他の代謝物として[9]、[20]、[21]、[22]及び[23]が確認された。(参照 2)

(5) とうもろこし<参考資料⁵⁾>

10 日齢のとうもろこしの実生 (品種不明) の根部を [G-³H]ゼアチン溶液 (8 μM) に 20 時間浸漬した後、根部を切り取って代謝物同定試験が実施された。

とうもろこし実生の主要代謝物は[24]であり、そのほかに[9]、[20]、[21]、[22]、[23]及び[25]が認められた。(参照 2)

³⁾ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

⁴⁾ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

⁵⁾ 文献報告であり、定量的解析がなされていないことから、参考資料とした。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土（英国）及び砂壤土（英国）に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニンを 10 mg/kg 乾土の濃度で添加し、好氣的条件下、22±2°Cの暗所で 128 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 19 に示されている。

土壌抽出物の分析では両土壌とも同一パターンを示し、12 成分が検出されたが、未変化のベンジルアデニンを除きいずれも同定されなかった。抽出放射能の主要成分は未変化のベンジルアデニンで、処理 32 日後で 1.2~2.0%TAR 以下まで減少し、揮散性放射能 (¹⁴CO₂) が増加した。

ベンジルアデニンは土壌中で速やかに分解し、最終的にはほとんどが二酸化炭素として揮散するものと考えられた。ベンジルアデニンの推定半減期は、シルト質壤土で 11 日、砂壤土で 7 日と算出された。（参照 2）

表 19 好氣的土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後 経過日数	ベンジル アデニン	抽出残渣	処理後 経過週	¹⁴ CO ₂
シルト質壤土	0	86	13.4	1	4.6
	4	55	22.5	2	34.2
	8	21	26.0	4	48.0
	32	2.0	24.5	8	53.5
	128	0.5	16.0	10	54.6
砂壤土	0	87	3.6	1	9.9
	4	47	11.7	2	26.3
	8	20	14.5	4	59.4
	32	1.2	8.4	8	66.2
	128	0.4	4.8	10	67.4

(2) 土壌吸脱着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (高知、和歌山)、壤土 (北海道) 及び砂土 (宮崎)] を用いた土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 13.8~38.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 791~1,790、脱着係数 K_{des} は 29.3~60.7 であった。（参照 2）

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) の各緩衝液に、ベンジルアデニンを約 27 mg/L となるように添加し、50°C で 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4、pH 7 及び pH 9 の各緩衝液における分解率はそれぞれ 0.3、0 及び 0%

であり、いずれの緩衝液中においてもベンジルアデニンは安定であった。ベンジルアデニンの加水分解における半減期は、いずれの pH においても 1 年以上 (25°C) と推定された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験

蒸留水 (pH 6.0) 及び自然水 [河川水、pH 8.0 (静岡)] に、[pur-¹⁴C]ベンジルアデニン又は[phe-¹⁴C]ベンジルアデニンを 2 mg/L となるように添加し、25 ± 2°C で最長 120 時間、キセノンアークランプ (光強度: 51.1 W/m²、波長: 290 nm 以下をカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

水中における光分解物は表 20 に示されている。

10%TAR を超えて検出された分解物は[9]であった。ほかに少量の分解物として[14]、[15]、[16]及び[17]が同定された。

水中光分解におけるベンジルアデニンの推定半減期は、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 22.2~26.3 日及び 4.6~6.1 日 (北緯 35° 春の太陽光換算でそれぞれ 146~173 日及び 30~40 日) であった。(参照 2)

表 20 水中における光分解物 (%TAR)

供試水	標識体	化合物	光照射時間 (hr)				
			0	6	48	120	
蒸留水	[pur- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	95.6	93.2	87.4	83.6	
		[9]	0.0	0.5	3.9	7.4	
		[15]、[16]の混合物	1.0	1.0	2.0	2.2	
		[17]	0.0	0.0	1.2	0.8	
		その他合計	3.9	3.9	4.0	4.4	
	[phe- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	94.6	91.5	85.4	80.3	
		[14]	0.5	1.0	1.5	1.7	
		[15]	2.0	1.3	2.3	2.6	
		[16]		1.2	2.5	3.4	
		[17]	0.0	0.6	1.3	1.1	
		揮発性物質	-	-	-	0.2	
	その他合計	1.0	2.5	5.2	6.7		
	自然水	[pur- ¹⁴ C] ベンジル アデニン	ベンジルアデニン	97.5	93.1	72.2	54.5
			[9]	1.0	3.0	13.8	25.8
[15]、[16]の混合物			1.0	2.0	4.0	4.0	
[17]			0.0	0.6	1.6	0.0	
その他合計		2.0	3.8	10.5	16.1		
[phe- ¹⁴ C] ベンジル アデニン		ベンジルアデニン	97.0	91.1	64.5	45.6	
		[14]	0.5	1.0	2.5	3.0	
		[15]	1.5	3.5	3.0	3.7	
		[16]			3.9	3.7	
		[17]	0.0	0.8	1.0	0.0	
		揮発性物質	-	-	-	0.3	
その他合計		0.5	4.2	19.5	36.0		

∴ 測定せず

5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（鳥取）、洪積土・壤土（福島）、沖積土・砂壤土（兵庫）及び火山灰土・埴壤土（茨城）を用いて、ベンジルアデニンを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 21 に示されている。（参照 2）

表 21 土壌残留試験成績

試験		濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）
				ベンジルアデニン
ほ場試験		900 g ai/ha (土壌表面処理)	火山灰土・埴壤土	5
			洪積土・壤土	43
容器内 試験	水田 状態	11 mg/kg 乾土	沖積土・砂壤土	5
			火山灰土・埴壤土	15
	畑地 状態		沖積土・砂壤土	8
			火山灰土・埴壤土	23

^a: ほ場試験では 3%液剤、容器内試験では原体を使用

6. 作物残留試験

果実、野菜等を用いてベンジルアデニ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。

ベンジルアデニンの最大残留値は、散布 3 日後に収穫したアスパラガス（若茎）の 0.09 mg/kg であり、その他の作物では全て定量限界未満であった。（参照 2）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2）

表 22 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	自発行動 への影響 Irwin 多元 観察法	ICR マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重では 30 分後に 3 例で、1,000 mg/kg 体重では 5~15 分 後に全例で自発運動抑 制、腹筋緊張度及び触反 応低下、体温下降 24 時間後までに全例回 復

	自発運動量への影響 Irwin 回転カゴ法	ICR マウス	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	100	300	300 mg/kg 体重で 20 分、40~120 分に有意な低値、1,000 mg/kg 体重で 10 分、30~130 分後に有意な低値
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数、心電図	日本白色種ウサギ	雄 5	0、1、5、25 (静脈内)	心電図：5 その他：1	心電図：25 その他：5	5 mg/kg 体重以上で呼吸数増加、呼吸振幅減少、血圧下降、心拍数増加（いずれも回復） 25 mg/kg 体重では 2 例で心電図 R-R 間隔の短縮 ACh、Epi の反応への影響なし
平滑筋	摘出回腸への影響	Hartley モルモット	雄 5~6	10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} g/mL	-	単独作用では影響なし
				10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-4} g/mL	ACh、His の累積投与による収縮に抑制的に作用
	摘出子宮への影響	Wistar ラット	雌 5~6	10^{-6} ~ 3×10^{-4} g/mL	3×10^{-4} g/mL	-	単独作用では影響なし
				10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	ACh、His の累積投与による収縮に抑制的に作用
肝機能	BSP 排泄能	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、 1,000 (経口)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重で有意な BSP 排泄抑制

注) 溶媒として 0.5% CMC 生理食塩水溶液が用いられた。

-: 最小作用量は設定されない。

8. 急性毒性試験

ベンジルアデニン (原体) のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。(参照 2)

表 23 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 又は 10 匹	2,130	2,130	脱力、自発運動低下、チェーンストーク型呼吸、流涙、沈うつ、腹臥位 雄：1,430 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,100 mg/kg 体重以上で死亡例

	ddY マウス 雌雄各 5、10 又は 15 匹	1,300	1,300	脱力、自発運動低下、チェインスト ーク型呼吸、流涙、沈うつ、腹臥位 雄：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：808 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、体温下降、振戦 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	285	333	自発運動低下、体の伸張、ふらつき 歩行、流涙、四肢の弛緩、閉眼 雄：230 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：300 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	538	440	自発運動低下、体の伸張、ふらつき 歩行、流涙、四肢の弛緩、閉眼 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：417 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>6,000	>6,000	自発運動低下、立毛 死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 5 匹	>2,310	>2,310	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下、立毛 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸促迫、円背位 雄：死亡例なし 雌：4.77 mg/L で死亡例
		>4.77	>4.77	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ベンジルアデニン（原体）の日本在来種ウサギ（系統不明）を用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験並びに 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、ウサギの眼粘膜に対して刺激性は認められなかったが、皮膚に対して弱い刺激性が認められた。皮膚感作性は陰性であった。（参照 2）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、200、300、500、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	200	300	500	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8	17	26	44	87	412
	雌	9	19	30	48	94	378

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、1,000 ppm 以上投与群の雄で膵臓腺房細胞の変性・壊死 (軽度) 等が、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (44 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (94 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 25 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎皮質尿細管上皮の硝子滴変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・卵巣顆粒膜細胞核濃縮 (軽度)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・膵臓腺房細胞の変性・壊死 (軽度) 	1,000 ppm 以下、毒性所見なし
500ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた強制経口 (原体: 雄; 0、45、180 及び 440 mg/kg 体重/日、雌; 0、35、135 及び 340 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、180 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 135 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で運動抑制が認められたので、無毒性量は雄で 45 mg/kg 体重/日、雌で 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
440 (雄) / 340 (雌) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (9 例) ・筋麻痺及び歩行失調 (軽度) ・衰弱、呼吸麻痺 ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (1 例) ・筋麻痺及び歩行失調 (軽度) ・体重増加抑制傾向 ・肝比重量⁶増加 ・肝小円形細胞浸潤
180 (雄) / 135 (雌) mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・運動抑制 (軽度) 	<ul style="list-style-type: none"> ・運動抑制 (軽度)
45 (雄) / 35 (雌) mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

⁶体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ddY マウス (一群雌雄各 40 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、100、200、500、1,000 及び 10,000 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) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	100	200	500	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.8	17.2	34.1	91.2	173	638
	雌	8.4	13.6	34.4	86.8	174	571

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雌雄において、投与初期から死亡例がみられ、雄では投与 13 日までに、雌では投与 21 日までに全例が死亡した。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、200 ppm 以上投与群の雌で副腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (173 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・体重増加抑制 ・死亡 (全例)	・体重増加抑制 ・死亡 (全例)
1,000 ppm	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
500 ppm 以上	・肝絶対及び比 [§] 重量増加	
200 ppm 以上	・副腎絶対及び比重量増加	
100 ppm 以下	毒性所見なし	

§: 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差なし。

(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

dd マウス (一群雌雄各 21 匹) を用いた混餌 (原体: 雄; 0、35、150 及び 500 mg/kg 体重/日、雌; 0、50、200 及び 600 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が、600 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、4)

表 29 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 (雄) / 600 (雌) mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞腫大及び変性 ・ 肝グリソン鞘細胞浸潤
150 (雄) / 200 (雌) mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Ht 及び Hb 減少等が、雌で腎血管炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 30 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
90 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切迫と殺 (1 例) [全身状態悪化、嘔吐、流涎、自発運動減少、体温低下、体重及び摂餌量減少] ・ 嘔吐、流涎 ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少傾向 ・ ALT 増加^a ・ 胸腺絶対及び比重量減少^a ・ 腎尿細管拡張、尿細管上皮再生^a、線維化^a、血管炎^a、乳頭部及び腎盂粘膜の炎症性細胞浸潤^a ・ 胸腺皮質萎縮^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐 ・ ALT 及び T.Chol 増加^a ・ 腎尿細管上皮再生^a及び線維化^a
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ RBC、Ht 及び Hb 減少^b ・ 網赤血球数減少^a ・ 肝絶対^b及び比重量増加 ・ 副腎絶対^b及び比^a重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 網赤血球数減少^c ・ 腎血管炎^a
10 mg/kg 体重/日	・ 毒性所見なし	毒性所見なし

注) ・ []内は切迫と殺動物の所見

・ 90 mg/kg 体重/日投与群の雄の病理組織学的所見には切迫と殺動物の所見を含む。

a: 統計学的有意差なし

b: 90 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差なし

c: 30 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差なし

(6) 28 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が

実施された。

表 31 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	4,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.3	92.8	314
	雌	19.4	96.2	297

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、前肢及び後肢の握力低下並びに自発運動量低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：92.8 mg/kg 体重/日、雌：96.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、消瘦、沈うつ、眼漏、流涎、角膜混濁、嘔吐、痙攣、体重減少及び摂餌量減少が認められ、雌雄各 2 例が投与 17 週から 56 週までの間に死亡し、残る雌雄各 2 例は切迫と殺された。これらの動物には腎障害が共通して認められ、腎以外には顕著な病変が認められていないことから、死因は腎不全によるものと考えられた。

全動物の腎臓の病理組織学標本について再検査が行われた結果、100 mg/kg 体重/日投与群で観察された腎障害は、尿細管内針状結晶沈着、尿細管拡張、尿細管上皮変性、皮質硬化、尿円柱及び間質内炎症性細胞浸潤を特徴とし、結晶析出や尿細管上皮変性に伴う一種の間質性腎炎と診断された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に死亡等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Slc:Wistar ラット〔主群（104 週と殺群）：一群雌雄各 30～33 匹、衛星群（26、52 及び 78 週と殺群）：一群雌雄各 8～10 匹〕を用いた混餌（原体：0、25、50、100、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 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 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		25	50	100	200	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	2.7	5.2	10.5	54.7
	雌	1.7	3.3	6.5	13.0	66.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数は表 34 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雌雄において白血病の発生頻度に増加傾向がみられた。各症例について病理組織標本及び血液塗抹標本の再検査が行われた結果、本試験で認められた白血病は、アズール顆粒陽性に裏付けられた単核球性白血病が主であった。1,000 ppm 投与群における単核球性白血病の発生率は対照群に比べて高い傾向がみられたが、明確な用量相関性はなかった。また、骨髄性白血病、原発巣の識別不能な白血病及び悪性リンパ腫の発生例数は少なく、特定の投与群に偏らないことから、検体投与による特異的な造血系腫瘍の発生を示唆するものではなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：10.5 mg/kg 体重/日、雌：13.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 33 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
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Ht 及び Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Ht 及び Hb 減少 ・肝絶対[§]及び比重量増加
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：104 週では統計学的有意差なし

表 34 白血病及び悪性リンパ腫症例の分類と発生例数

投与群 (ppm)		0	25	50	100	200	1,000		
104 週計画と殺動物	雄	検査動物数	18	20	20	15	13	14	
		白血病 単核球性	4	10	1	5	2	7	
		悪性リンパ腫	0	1	0	0	0	1	
		合計	4	11	1	5	2	7	
		発生率%	22.2	55.0	5.0	33.3	15.4	50.0	
	雌	検査動物数	16	22	20	22	19	13	
		白血病 単核球性	1	3	2	5	3	4	
		悪性リンパ腫	0	0	0	2	1	0	
		合計	1	3	2	6	3	4	
		発生率%	6.3	13.6	10.0	27.3	15.8	30.8	
主群全動物	雄	検査動物数	26	26	26	26	26	26	
		白血病	単核球性	8	13	3	13	8	16
			骨髄性	0	0	0	0	2	0
	不明	0	0	0	0	0	1		
	悪性リンパ腫	0	1	1	0	1	2		
	合計	8	14	4	13	11	18		
発生率%	30.8	53.8	15.4	50.0	42.3	69.2			

雌	検査動物数	26	27	27	27	27	28	
	白血病	単核球性	8	5	7	5	8	14
		骨髄性	0	0	0	1	0	0
	悪性リンパ腫	0	1	0	2	2	0	
	皮膚悪性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	
	合計	9	6	7	7	9	14	
	発生率%	34.6	22.2	25.9	25.9	33.3	50.0	

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 35 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		80	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.6	58.8	327
	雌	15.1	76.4	396

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、400 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 80 ppm (雄: 11.6 mg/kg 体重/日、雌: 15.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

CFY ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、500 及び 1,250 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。また、各世代の 2 産目 (F_{1b} 及び F_{2b}) において、各群 5 又は 10 匹の母動物を妊娠 20 日にと殺して、胎児の催奇形性検査が行われた。

表 36 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			200	500	1,250
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	11.3	28.4	71.2
		雌	13.6	35.1	86.4
	F ₁ 世代	雄	14.0	35.7	88.7
		雌	17.4	46.0	117
	F ₂ 世代	雄	13.4	35.9	88.6
		雌	15.3	43.9	97.4

本試験において、親動物では 1,250 ppm 群の F₁ 及び F₂ 雌雄の生育期におい

て体重増加抑制及び摂餌量減少（F₂雄の生育期の摂餌量を除く。）が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与に関連する異常は認められなかった。無毒性量は親動物の雌雄で500 ppm（P雄：28.4 mg/kg 体重/日、P雌：35.1 mg/kg 体重/日、F₁雄：35.7 mg/kg 体重/日、F₁雌：46.0 mg/kg 体重/日、F₂雄：35.9 mg/kg 体重/日、F₂雌：43.9 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量1,250 ppm（P雄：71.2 mg/kg 体重/日、P雌：86.4 mg/kg 体重/日、F₁雄：88.7 mg/kg 体重/日、F₁雌：117 mg/kg 体重/日、F₂雄：88.6 mg/kg 体重/日、F₂雌：97.4 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。

各世代の2産目（F_{1b}及びF_{2b}）において実施された胎児の催奇形性検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連した異常は認められなかったことから、胎児に対する無毒性量は本試験の最高用量1,250 ppm（P雌：86.4 mg/kg 体重/日、F₁雌：117 mg/kg 体重/日）であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2）

（2）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌18匹）の妊娠6～19日に強制経口（原体：0、6.25、12.5及び25 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では25 mg/kg 体重/日投与群で内耳の蝸牛出血の頻度増加が認められたことから、無毒性量は母動物で6.25 mg/kg 体重/日、胎児で12.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照2）

13. 遺伝毒性試験

ベンジルアデニン（原体）の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL/IU）を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。

試験結果は表37に示されているとおり、全て陰性であったことから、ベンジルアデニンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照2）

表37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45株)	20~2,000 µg/テ ¹ イカ	陰性
		<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45株)	25~10,000 µg/テ ¹ イカ	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 ^{hcr} 株)	10~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	100~10,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 try ⁻ 株)	400~40,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺線維芽細胞 (CHL/IU)	80~320 µg/m (-S9) (24 時間処理) 30~120 µg/mL(-S9) (48 時間処理) 160~640 µg/mL (+S9) (6 時間処理、18 時間回復) 60~240 µg/mL (-S9) (6 時間処理、18 時間回復)	陰性
宿主 経路	復帰突然 変異試験	ICR マウス (一群雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	55 及び 110 mg/kg 体重/日 (3 回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	BDF ₁ マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	550、1,100 及び 2,200 mg/kg 体重 (単回経口投与) 700 mg/kg 体重/日 (5 回反復経口投与)	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンジルアデニン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴Cで標識したベンジルアデニンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたベンジルアデニンの体内吸収率は、投与後 48 時間で少なくとも 63.4%と算出された。血中濃度の減少は緩やかで、残留放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、投与 168 時間後においても多くの組織で血漿中濃度より高い値を示した。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 14 日間で 56.7~63.3%TAR が排泄された。尿中の主要代謝物は[6]及び[8]であり、少量代謝物として[7]が同定された。糞及び胆汁中では[6]のみが同定された。尿、糞及び胆汁中において未変化のベンジルアデニンは検出されなかった。

¹⁴Cで標識したベンジルアデニンのぶどうを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のベンジルアデニンであり、代謝物として[9]が少量検出されたのみで、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

ベンジルアデニンを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値はアスパラガス（若茎）の 0.09 mg/kg であり、その他の作物では全て定量限界未満であった。

ベンジルアデニン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加等）及び腎臓（尿細管上皮変性等：イヌ）に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をベンジルアデニン（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 38 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、ウサギを用いた発生毒性試験の 6.25 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 0.062 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.062 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(期間)	妊娠 6~19 日
(投与方法)	強制経口投与
(無毒性量)	6.25 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認す

ることとする。

表 38 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、100、200、300、 500、1,000、5,000 ppm	雄：44 雌：94	雄：17 雌：19
		雄：0、8、17、26、 44、87、412 雌：0、9、19、30、 48、94、378	雄：膵臓腺房細胞の変 性・壊死（軽度）等 雌：体重増加抑制等	雄：体重増加抑制
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：0、45、180、440 雌：0、35、135、340	雄：45 雌：35 雌雄：運動抑制（軽度）	雄：45 雌：35 雌雄：軽度な中毒症状、 肝臓重量の増加
	28日間 亜急性 神経毒性 試験	0、200、1,000、4,000 ppm	雄：92.8 雌：96.2	雄：92.8 雌：96.2
		雄：0、18.3、92.8、 314 雌：0、19.4、96.2、 297	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認め られない)	雌雄：体重増加抑制等 (亜急性神経毒性は認め られない)
2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、25、50、100、200、 1,000 ppm	雄：10.5 雌：13.0	雄：5.2 雌：6.5	
	雄：0、1.3、2.7、5.2、 10.5、54.7 雌：0、1.7、3.3、6.5、 13.0、66.9	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められな い)	雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められな い)	
2世代 繁殖試験	0、200、500、1,250 ppm	親動物 P雄：28.4 P雌：35.1 F ₁ 雄：35.7 F ₁ 雌：46.0 F ₂ 雄：35.9 F ₂ 雌：43.9	一般毒性 雄：33.3 雌：41.7	
	P雄：0、11.3、28.4、71.2 P雌：0、13.6、35.1、86.4 F ₁ 雄：0、14.0、35.7、88.7 F ₁ 雌：0、17.4、46.0、117 F ₂ 雄：0、13.4、35.9、88.6 F ₂ 雌：0、15.3、43.9、97.4	児動物 P雄：71.2 P雌：86.4 F ₁ 雄：88.7 F ₁ 雌：117 F ₂ 雄：88.6 F ₂ 雌：97.4	繁殖毒性 雄：82.8 雌：100	
	P、F ₁ 及びF ₂ の平均値 雄：0、12.9、33.3、82.8 雌：0、15.4、41.7、100	胎児 P雌：86.4 F ₁ 雌：117	胎児：100	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			親動物雌雄：体重増加抑制等 児動物：毒性所見なし 胎児：毒性所見なし (繁殖能に対する影響、 催奇形性は認められない)	一般毒性 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響、 催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験①	0、50、100、200、 500、1,000、10,000 ppm	雄：173 雌：13.6	雄：17.2 雌：13.6
		雄：0、8.8、17.2、 34.1、91.2、173、638 雌：0、8.4、13.6、 34.4、86.8、174、571	雄：体重増加抑制等 雌：副腎絶対及び比重量 増加	雄：AST 増加等 雌：副腎重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験②	雄：0、35、150、500 雌：0、50、200、600	雄：150 雌：200 雄：体重増加抑制 雌：肝比重量増加等	雄：35 雌：50 雄：肝重量変化及び病理 学的変化 雌：生化学的影響
	2年間 発がん性 試験	0、80、400、2,000 ppm	雄：11.6 雌：15.1	雄：11.6 雌：15.1
		雄：0、11.6、58.8、 327 雌：0、15.1、76.4、 396	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、6.25、12.5、25	母動物：6.25 胎児：12.5 母動物：体重増加抑制等 胎児：内耳の蝸牛出血の 頻度増加 (催奇形性は認められ ない)	母動物：6.25 胎児：25 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、30、90	雄：10 雌：10 雄：RBC、Ht 及び Hb 減少等 雌：腎血管炎等	雄：10 雌：10 雌雄：血液学的検査値の 変化

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2年間 慢性毒性 試験	0、1、10、100	雄：10 雌：10 雌雄：死亡等	雄：10 雌：10 雌雄：死亡等
ADI			NOAEL：6.25 SF：100 ADI：0.062	NOAEL：5.2 SF：100 ADI：0.052
ADI 設定根拠資料			ウサギ 発生毒性試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性併合 試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 —：無毒性量は設定されない

¹⁾ 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[2]	ベンジルアデノシン	6-benzylaminopurine riboside
[3]	ベンジルアデニル酸	6-benzylaminopurine ribotide
[4]		6-benzylaminopurine-7-glucoside
[5]		6-benzylaminopurine-9-glucoside
[6]		8-hydroxy-6-benzylaminopurine
[7]		2, 8-dihydroxy-6-benzylaminopurine
[8]	アラントイン	5-ureidohydantoin glyoxyldiureido
[9]	アデニン	6-aminopurine
[10]	グアニン	2-amino-6-oxopurine
[11]	AMP アデニル酸	adenosine monophosphate adenylic acid
[12]	IMP イノシン酸	inosine monophosphate inosinic acid
[13]	GMP グアニル酸	guanosine monophosphate guanylic acid
[14]		benzaldehyde
[15]		6-(4-hydroxybenzyl)aminopurine
[16]		6-(3-hydroxybenzyl)aminopurine
[17]		6-(2-hydroxybenzyl)aminopurine
[18]	ゼアチン zeatin	6-(4-hydroxy-3-methylbut-trans-2-enylamino)purine
[19]	ゼアチンのグルコシド rapahnatin	
[20]	アデノシン	
[21]	5'-リン酸アデノシン	
[22]	ゼアチンリボシド	
[23]	5'-リン酸ゼアチンリボシド	
[24]	9-グルコシゼアチン	
[25]	7-グルコシゼアチン	

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
BSP	プロモサルファレイン
C _{max}	最高濃度
Epi	エピネフリン
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
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
TLC	薄層クロマトグラフ
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンジルアデニン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
アスパラガス (露地) (若茎) 1992年	1	200 L	1	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
アスパラガス (露地) (若茎) 1992年	1	100 L	1	1	0.03	0.03	0.03	0.03
				3	0.06	0.06	0.09	0.08
				7	0.01	0.01	0.03	0.02
アスパラガス (露地) (若茎) 1995年	3	200 L	1	1	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	1	/	/	<0.01	<0.01
				3	/	/	<0.01	<0.01
				7	/	/	<0.01	<0.01
かぼちゃ (果実) 1979年	2	原液(1%) 果梗部へ塗布	1	45	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	43	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
すいか (果実) 1982年	2	原液(1%) 果梗部へ塗布	1	42~ 44	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			1	38	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
メロン (施設) (果肉) 1982年	1	100 ppm L 果房浸漬	1	59	<0.005	<0.005	/	/
みかん (施設) (果肉) 1986年	2	① 300 L ② 600 L 散布	①1	203	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			②1	203	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			①1	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
			②1	208	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004
みかん (施設) (果皮) 1986年	2	① 300 L ② 600 L 散布	①1	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			②1	203	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			①1	208	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			②1	208	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果肉) 2003年	2	1,200 L 散布	2	156 217	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
			2	153 230	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
			2	156 217	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
みかん (施設) (果皮) 2003年	2	1,200 L 散布	2	153 230	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			2	156 217	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					ベンジルアデニン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (果実) 1979年	2	1,800 L 散布	1	118	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	70	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
ぶどう (果実) 1982年	3	100 ppm L 果房浸漬	1	82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

L: 液剤、無印: 塗布剤

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 ベンジルアミノプリン（植物成長調整剤）（平成 21 年 9 月 17 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
3. 食品健康影響評価について（平成 22 年 3 月 19 日付け厚生労働省発食安 0319 第 4 号）
4. ベンジルアデニンの要求事項に対する回答資料（2014 年）：クミアイ化学工業株式会社、未公表

ベンジルアデニ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2月25日～平成26年3月26日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要*	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>資料は良く整理され理解しやすい資料です。以下の意見を述べさせていただきます</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ADI 値は妥当です。 2. しかし、反復毒性試験において、腎尿管変性の発症が認められたことは注意を要すると感じます。動物実験成績を人に外挿するのは難しいのですが、実証されている以上は十分な注意を払う必要があります。 3. つまり、近来、腎臓障害者が増え続けております。当物質が原因ではありません。動物実験において同様に腎臓障害を誘発する他剤ともども、一般人は無差別に曝露するリスクを回避できない現実があります。 4. 従って、行政側としては類似の薬効を示す化合物あるいは、類似の毒性を示す化合物群において、それぞれ薬効を示す数種類の化合物の混合物で効果の相乗効果を上げ、毒性リスクを極力減少させる方策を企業側に提案していただき、国民の健康を守って欲しく、意見具申するしだいです。 	<p>【回答1】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ～4. について <p>御意見ありがとうございました。</p> <p>食品安全委員会としては、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p> <p>いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。</p>

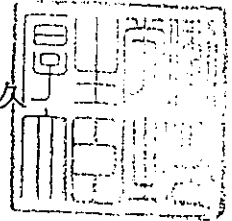
*頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安 0331 第 1 号
平成 27 年 3 月 31 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

動物用医薬品 ケトプロフェン
農薬 シモキサニル
農薬 フェノチオカルブ
農薬 プロパクロール
農薬 メタフルミゾン
農薬 メソトリオン
動物用医薬品及び飼料添加物 モランテル

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 31 日付け厚生労働省発食安 0331 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 項の規定に基づくメソトリオンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

メソトリオン

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：メソトリオン[Mesotrione (ISO)]

(2) 用途：除草剤

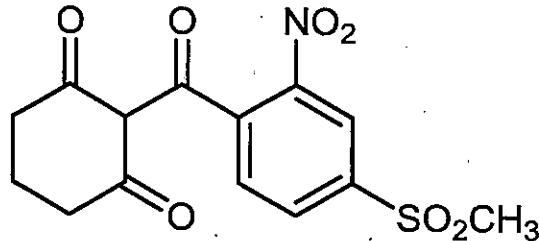
トリケトン系除草剤である。カロチノイド生合成系に關与する補酵素（4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ）活性を阻害することにより、白化症状を発現させて、枯死させるものと考えられている。

(3) 化学名

2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione (IUPAC)

2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{13}NO_7S$
分子量	339.32
水溶解度	0.16 g/L (20°C、蒸留水) 2.2 g/L (20°C、pH4.8) 15 g/L (20°C、pH6.9) 22 g/L (20°C、pH9)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 0.11$ (20°C、蒸留水) $\log_{10}P_{ow} = -1.076$ (20°C、pH5) $\log_{10}P_{ow} = <-1.0$ (20°C、pH7、pH9)

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。

今回、だいに係る残留基準値の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

①9.1%メソトリオンフロアブル

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	刈り刈を含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
とうもろこし	一年生 広葉雑草	は種後出芽前(雑草発生前)	砂壤土～ 埴土	150～ 200mL /10a	100L /10a	1回	全面土壌散布	北海道を除く 全域	1回
	一年生雑草	とうもろこし2～4葉期(雑草3葉期まで)	砂壤土～ 埴土	100～ 150mL /10a	100L /10a	1回	雑草茎葉散布	全域	1回

②0.50%メソトリオン、1.5%ピリフタリド、4.5%プレチラクロール、0.75%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	刈り刈を含む農薬の総使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及びマツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ クログワイ (北海道を除く) オモダカ ヒルムシロ セリ シズイ (北海道を除く) アオミドロ・藻類による表層はく離	移植直後～ ノビエ3葉期。ただし、 移植後 30日まで。	壤土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	北海道 東北	2回以内
		移植後5日 ～ノビエ3 葉期。ただ し、移植後 30日まで。	砂壤土					
		移植時	壤土～ 埴土			田植 同時 散布 機で 施用		

②0.50%メソトリオン、1.5%ピリフタリド、4.5%プレチラクロール、0.75%ベンスルフロンメチル粒剤（つづき）

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用 方法	適用地 帯	メトリオンを含 む農薬の総 使用回数
直播水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヒルムシロ セリ	稲1葉期～ ノビエ3葉 期。ただし、 収穫90日 前まで。	壤土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域	2回以内

③0.90%メソトリオン、1.2%ピリフタリド、4.6%プレチラクロール、0.51%ベンスルフロンメチル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用 方法	適用地 帯	メトリオンを含 む農薬の総 使用回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ミズガヤツリ クログワイ オモダカ ヒルムシロ セリ アオミドロ・藻類 による表層はく 離	移植直後～ ノビエ3葉 期。ただし、 移植後30 日まで。 移植時	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布 田植 同時 散布 機で 施用	全域（北 海道、東 北を除く）の普 通期及 び早期 栽培地 帯	2回以内
直播 水稻	水田一年生雑草 及び ホタルイ ミズガヤツリ セリ	稲1葉期～ ノビエ2.5 葉期。 ただし、収 穫90日前 まで。	壤土～ 埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	北陸、関 東・東 山・東 海、近 畿・中 国・四国	2回以内

④0.60%メソトリオン、4.2%プレチラクロール粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤 の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	メソトリオン を含む 農薬の 総使用 回数
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ミズガヤツリ (北海道を除く) ヘラオモダカ (北海道、東北) ヒルムシロ (東北、九州を除く)	移植直後 ～ノビエ 1.5葉期。 ただし、移 植後30日 まで。	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1回	湛水 散布	全域 の普 通期 及び 早期 栽培 地帯	2回以内
		移植時				田植 同時 散布 機で 施用		

(2) 海外での使用方法

①4 lbs メソトリオン/gallonフロアブル (米国)

作物名	1回当たりの 使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回 数
オートムギ	0.188 lb ai/A	0.188 lb ai/A	土壌散布	発芽前まで	1回
	0.094 lb ai/A	0.094 lb ai/A	散布	発芽後 収穫50日前まで	
ソルガム	—	0.2 lb ai/A	土壌散布/散 布	収穫30日前まで	—
さとうきび	0.24 lb ai/A	0.24 lb ai/A	土壌散布	発芽前 発芽後処理も行う場 合、収穫114日前まで	2回以内
	0.094 lb ai/A	0.094 lb ai/A	散布	発芽後 収穫100日前まで	
アスパラ ガス	0.24 lb ai/A	0.24 lb ai/A	土壌散布	幼芽発生前まで (春期)	2回以内

①4 lbs メソトリオン/gallonフロアブル (米国) (つづき)

作物名	1回当たりの 使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
オクラ	0.188 lb ai/A	0.188 lb ai/A	土壌散布	収穫28日前ま で	1回
	0.094 lb ai/A	0.094 lb ai/A	散布		
ベリー類	—	0.188 lb ai/A	散布	開花前まで	—
クランベリー	0.25 lb ai/A	0.5 lb ai/A	散布	収穫45日前ま で	2回以内
亜麻	0.188 lb ai/A	0.188 lb ai/A	土壌散布	—	1回
ルバーブ	0.188 lb ai/A	0.188 lb ai/A	土壌散布	収穫21日前ま で	1回

ai : active ingredient (有効成分)

②メソトリオン 480g ai/Lフロアブル (カナダ)

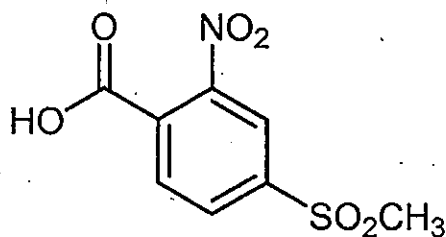
作物名	1回当たりの 使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
メソトリオン耐 性 だいず	144 g ai/ha	144 g ai/ha	散布	植えつけ前最大 7日まで、 収穫45日前ま で	1回
	144 g ai/ha	144 g ai/ha	散布	出芽前、 収穫45日前ま で	
	100.8~144 g ai/ha	144 g ai/ha	散布	出芽後初期、 収穫45日前ま で	
	100.8 g ai/ha	144 g ai/ha	散布	出芽後後期、 収穫45日前ま で	

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・メソトリオン
- ・4-メタンスルホニル-2-ニトロ安息香酸 (以下、MNBAという。)



MNBA

② 分析法の概要

【国内】

試料からアセトニトリル・水 (1:1) 混液で抽出し、グラファイトカーボンカラム、逆相-陰イオン交換ミックスモード (MAX) カラム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。

なお、代謝物MNBA の分析値はメソトリオンに換算した値で示す。(換算係数:1.38)

定量限界：メソトリオン 0.002~0.01 ppm

MNBA 0.003~0.02 ppm

【海外】

試料に塩化ナトリウムを加えてアセトニトリル・水 (1:1) 混液で抽出し、メタノール・水 (1:9) 混液で希釈、又はHLBカラムで精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：メソトリオン 0.01 ppm

MNBA 0.01 ppm

(2) 作物残留試験結果

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

4. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメソトリオンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① ADI

無毒性量：0.3 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 繁殖試験
(期間) 3世代

安全係数：100

ADI：0.003 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の軽度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性とは考え難く、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 設定の必要なし

メソトリオ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、マウスを用いた一般薬理試験の500 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)は設定する必要がないと判断した。

5. 諸外国における状況

2014年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は設定されていない。

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ところ、米国においてとうもろこし、大豆等に、カナダにおいてとうもろこし、アスパラガス等に、欧州連合(EU)において小麦、ばれいしょ等に、ニュージーランドにおいてとうもろこしに基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

メソトリオンとする。

作物残留試験において、メソトリオン及びMNBAを対象として分析が行われているが、いずれも定量限界未満とされており、また、MNBAは動物体内でも生じる代謝物であるが、毒性試験で生体への特段の影響は認められないことから、規制の対象をメソトリオン本体とすることとした。

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、農作物中の暴露評価対象物質としてメソトリオン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3 参照。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	2.4
幼小児 (1~6 歳)	4.8
妊婦	1.9
高齢者 (65 歳以上)	2.6

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

メソトリオン 国内作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【メソトリオン/MNBA】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.25%粒剤	湛水散布 4kg/10a	1回	91日 89日	圃場A:<0.002 /<0.003 (#) 注2) 圃場B:<0.002 /<0.003 (#)
水稻 (玄米)	2	0.25%粒剤	湛水散布 4kg/10a	2回	45日、61日、76日 45日、60日、75日	圃場A:<0.002 /<0.003 (#) 圃場B:<0.002 /<0.003 (#)
未成熟とうもろこし (生食用子実)	2	9.1%水和剤	全面茎葉散布 200mL/10a	1回	55日 71日	圃場A:<0.002 /<0.003 圃場B:<0.002 /<0.003
未成熟とうもろこし (生食用子実)	2	9.1%水和剤	土壌処理 200mL/10a	1回	83日 86日	圃場A:<0.002 /<0.003 圃場B:<0.002 /<0.003
成熟とうもろこし (乾燥子実)	2	9.1%水和剤	全面茎葉散布 200mL/10a	1回	84日 110日	圃場A:<0.002 /<0.003 圃場B:<0.002 /<0.003
成熟とうもろこし (乾燥子実)	2	9.1%水和剤	土壌処理 200mL/10a	1回	112日 125日	圃場A:<0.002 /<0.003 圃場B:<0.002 /<0.003

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、メソトリオン本体及び代謝物MNBAをメソトリオンに換算したもの(換算係数:1.38)。
 最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大
 使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定
 における暴露評価の精密化に係る意見具申」)
 表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの
 期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日
 数について()内に記載した。

注2) (#)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。
 注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

メソトリオ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			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【メソトリオン/MNBA】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
オートムギ (種子)	16	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.188 lbs ai/A 土壌散布	1回	90日	圃場A: <0.01/-
					246日	圃場B: <0.01/-
					90日	圃場C: <0.01/-
					84日	圃場D: <0.01/-
					91日	圃場E: <0.01/-
					80日	圃場F: <0.01/-
					87日	圃場G: <0.01/-
					96日	圃場H: <0.01/-
					83日	圃場I: <0.01/-
					88日	圃場J: <0.01/-
					81日	圃場K: <0.01/-
					180日	圃場L: <0.01/-
	16	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.094 lbs ai/A 散布	1回	92日	圃場M: <0.01/-
					81日	圃場N: <0.01/-
					90日	圃場O: <0.01/-
					83日	圃場P: <0.01/-
					49日	圃場A: <0.01/-
					51日	圃場B: <0.01/-
					50日	圃場C: <0.01/-
					54日	圃場D: <0.01/-
					49日	圃場E: <0.01/-
					52日	圃場F: <0.01/-
					49日	圃場G: <0.01/-
					49日	圃場H: <0.01/-
50日	圃場I: <0.01/-					
50日	圃場J: <0.01/-					
52日	圃場K: <0.01/-					
54日	圃場L: <0.01/-					
49日	圃場M: <0.01/-					
51日	圃場N: <0.01/-					
49日	圃場O: <0.01/-					
50日	圃場P: <0.01/-					
ソルガム (種子)	12	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.2 lbs ai/A 土壌散布	1回	113日	圃場A: <0.01/-
					120日	圃場B: <0.01/-
					134日	圃場C: <0.01/-
					134日	圃場D: <0.01/-
					127日	圃場E: <0.01/-
					128日	圃場F: <0.01/-
					108日	圃場G: <0.01/-
					128日	圃場H: <0.01/-
					132日	圃場I: <0.01/-
					128日	圃場J: <0.01/-
					145日	圃場K: <0.01/-
					103日	圃場L: <0.01/-
	12	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.2 lbs ai/A 散布	1回	86日	圃場A: <0.01/-
					87日	圃場B: <0.01/-
					111日	圃場C: <0.01/-
					101日	圃場D: <0.01/-
					98日	圃場E: <0.01/-
					101日	圃場F: <0.01/-
					69日	圃場G: <0.01/-
					90日	圃場H: <0.01/-
					99日	圃場I: <0.01/-
					103日	圃場J: <0.01/-
					85日	圃場K: <0.01/-
					78日	圃場L: <0.01/-
さとうきび (茎)	8	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.24 lbs ai/A 土壌散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	118日	圃場A: <0.01/-
					118日	圃場B: <0.01/-
					118日	圃場C: <0.01/-
					114日	圃場D: <0.01/-
					113日	圃場E: <0.01/-
					114日	圃場F: <0.01/-
					114日	圃場G: <0.01/-
					114日	圃場H: <0.01/-

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) ^(注1) 【メソトリオン/MNBA】			
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			
さとうきび (茎)	8	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.24 lbs ai/A 土壌散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	104日	圃場A : <0.01/-		
					104日	圃場B : <0.01/-		
					104日	圃場C : <0.01/-		
					100日	圃場D : <0.01/-		
					99日	圃場E : <0.01/- (#) ^(注2)		
					100日	圃場F : <0.01/-		
					100日	圃場G : <0.01/-		
					100日	圃場H : <0.01/-		
	8	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.094 lbs ai/A 散布 + 0.094 lbs ai/A 散布	2回	104日	圃場A : <0.01/-		
					104日	圃場B : <0.01/-		
					104日	圃場C : <0.01/-		
					100日	圃場D : <0.01/-		
					99日	圃場E : <0.01/- (#)		
					100日	圃場F : <0.01/-		
					100日	圃場G : <0.01/-		
					100日	圃場H : <0.01/-		
アスパラガス (芽)	8	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.24 lbs ai/A 土壌散布	1回	9日	圃場A : <0.01/-		
					13日	圃場B : <0.01/-		
					16日	圃場C : <0.01/-		
					26日	圃場D : <0.01/-		
					8日	圃場E : <0.01/-		
					12日	圃場F : <0.01/-		
					8日	圃場G : <0.01/-		
					10日	圃場H : <0.01/-		
オクラ (可食部)	3	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.2 lbs ai/A 土壌散布	1回	73日	圃場A : <0.01/- (#)		
					28日	圃場B : <0.01/- (#)		
					83日	圃場C : <0.01/- (#)		
	5		0.094 lbs ai/A 散布	1回	45日	圃場A : <0.01/-		
					45日	圃場B : <0.01/-		
					45日	圃場C : <0.01/-		
					45日	圃場D : <0.01/-		
					45日	圃場E : <0.01/-		
	4		0.094 lbs ai/A 散布	1回	28日	圃場A : <0.01/-		
					28日	圃場B : <0.01/-		
					28日	圃場C : <0.01/-		
					28日	圃場D : <0.01/-		
ラズベリー (果実)	3	4 lbs ai/gallon フロアブル	85g ai/A (0.17 lbs ai/A) 散布	1回	74日	圃場A : <0.01/-		
ブラックベリー (果実)	1				52日	圃場B : <0.01/-		
					83日	圃場C : <0.01/-		
				ブルーベリー (果実)	6	1回	62日	圃場A : <0.01/-
77日	圃場A : <0.01/-							
39日	圃場B : <0.01/-							
34日	圃場C : <0.01/-							
72日	圃場D : <0.01/-							
64日	圃場E : <0.01/-							
88日	圃場F : <0.01/-							
クランベリー (果実)	5			480 g/L フロアブル	0.3 lbs ai/ha 散布 + 0.2 lbs ai/ha 散布	2回	44日	圃場A : <0.01/- (#)
							43日	圃場B : <0.01/- (#)
		43日	圃場C : <0.01/- (#)					
		43日	圃場D : <0.01/- (#)					
		48日	圃場E : <0.01/- (#)					
亜麻 (種子)	5	4 lbs ai/gallon フロアブル	85 g ai/A (0.17 lbs ai/A) 土壌散布	1回	144日	圃場A : <0.01/-		
					170日	圃場B : <0.01/-		
					136日	圃場C : <0.01/-		
					89日	圃場D : <0.01/-		
					133日	圃場E : <0.01/-		
	5		42.5 g ai/A (0.085 lbs ai/A) 散布	1回	103日	圃場A : <0.01/-		
					130日	圃場B : <0.01/-		
					89日	圃場C : <0.01/-		
					46日	圃場D : <0.01/-		
					95日	圃場E : <0.01/-		
ルバーブ (葉柄)	4	4 lbs ai/gallon フロアブル	0.3 lbs ai/A 土壌散布	1回	28日	圃場A : <0.01/- (#)		
					42日	圃場B : <0.01/- (#)		
					42日	圃場C : <0.01/- (#)		
					42日	圃場D : <0.01/- (#)		

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【メントリオン/MNBA】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
メントリオン耐性 だいず (乾燥子実)	20	480 g ai/L フロアブル	0.201 lbs ai/A (225 g ai/ha) 散布	1回	98日	圃場A: <0.01/<0.01(#)
					59日、79日、85日、 92日、99日	圃場B: <0.01/<0.01(#)
					66日	圃場C: <0.01/<0.01(#)
					67日、76日	圃場D: <0.01/<0.01(#)
					65日、119日	圃場E: <0.01/<0.01(#)
					66日、106日	圃場F: <0.01/<0.01(#)
					73日、116日	圃場G: <0.01/<0.01(#)
					77日、108日	圃場H: <0.01/<0.01(#)
					70日、102日	圃場I: <0.01/<0.01(#)
					82日、93日、104日、 110日、117日	圃場J: <0.01/<0.01(#)
	76日、99日	圃場K: <0.01/<0.01(#)				
	81日、112日	圃場L: <0.01/<0.01(#)				
	64日、72日	圃場M: <0.01/<0.01(#)				
	76日、115日	圃場N: <0.01/<0.01(#)				
	83日、129日	圃場O: <0.01/<0.01(#)				
	76日、113日	圃場P: <0.01/<0.01(#)				
	66日、106日	圃場Q: <0.01/<0.01(#)				
	67日、107日	圃場R: <0.01/<0.01(#)				
	68日、145日	圃場S: <0.01/<0.01(#)				
	67日、96日	圃場T: <0.01/<0.01(#)				
11	480 g ai/L フロアブル	0.201 lbs ai/A (225 g ai/ha) 土壌表面散布	2回	49日、58日	圃場A: <0.01/<0.01(#)	
				45日、76日	圃場B: <0.01/<0.01(#)	
				49日、58日	圃場C: 0.0249(2回:49日、58日)/<0.01(#)	
				45日、76日	圃場D: 0.01(2回:76日)/<0.01(#)	
				43日、75日	圃場E: <0.01/<0.01(#)	
				47日、69日	圃場F: <0.01/<0.01(#)	
				47日、70日	圃場G: <0.01/<0.01(#)	
				46日、85日	圃場H: <0.01/<0.01(#)	
				48日、94日	圃場I: <0.01/<0.01(#)	
				49日、86日	圃場J: <0.01/<0.01(#)	
30	480 g ai/L フロアブル	0.201 lbs ai/A (225 g ai/ha) 土壌表面散布	2回	50日、76日	圃場A: <0.01/<0.01(#)	
				49日、58日	圃場B: <0.01/<0.01(#)	
				48日、102日	圃場C: 0.0249(2回:58日)/<0.01(#)	
				45日、85日	圃場D: <0.01/<0.01(#)	
				47日、90日	圃場E: <0.01/<0.01(#)	
				45日、76日	圃場F: <0.01/<0.01(#)	
				47日、55日	圃場G: <0.01/<0.01(#)	
				47日、87日	圃場H: <0.01/<0.01(#)	
50日、79日	圃場I: <0.01/<0.01(#)					
3	480 g ai/L フロアブル	0.201 lbs ai/A (225 g ai/ha) 土壌混和	2回	94日	圃場A: <0.01/<0.01(#)	
				90日	圃場B: 0.0249/<0.01(#)	
				97日	圃場C: <0.01/<0.01(#)	
				106日	圃場D: <0.01/<0.01(#)	
				79日	圃場E: <0.01/<0.01(#)	
				77日	圃場F: <0.01/<0.01(#)	

注1) 最大残留量:当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考:平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)
表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

注2) (#)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。

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.01	0.01	○			<0.002(#), <0.002(#)
とうもろこし	0.01	0.01	○			<0.002, <0.002
その他の穀類	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=32)(オート麦)(米国)】 【<0.01(n=24)(ソルガム)(米国)】
大豆	0.03		IT		0.03 カナダ	【<0.01-0.0249(#)(n=47)(米国)】
さとうきび	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=24)(米国)】
アスパラガス	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=8)(米国)】
オクラ	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=12)(米国)】
ラズベリー	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=3)(米国)】
ブラックベリー	0.01	0.01			0.01 アメカ	【米国ラズベリー及び米国ブルーベリー参照】
ブルーベリー	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=6)(米国)】
クランベリー	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=5)(米国)】
その他のベリー類果実	0.01	0.01			0.01 アメカ	【米国ラズベリー及び米国ブルーベリー参照】
その他のオイルシード	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=10)(亜麻)(米国)】
その他のハーブ	0.01	0.01			0.01 アメカ	【<0.01(n=4)(ルバーブ)(米国)】

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(別紙3)

メソトリオン推定摂取量 (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
米 (玄米をいう。)	0.01	1.6	0.9	1.1	1.8
とうもろこし	0.01	0.0	0.1	0.1	0.0
その他の穀類	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.03	1.2	0.6	0.9	1.4
さとうきび	0.01	1.0	0.8	1.2	1.0
アスパラガス	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
オクラ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ラズベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
クランベリー	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のオイルシード	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
計		3.9	2.4	3.3	4.3
ADI比 (%)		2.4	4.8	1.9	2.6

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17年11月29日	暫定基準告示
平成19年3月26日	農林水産大臣から厚生労働大臣へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規: 水稻及びとうもろこし)
平成19年4月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成11年3月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年5月19日	残留農薬基準告示
平成26年2月28日	インポートトレランス申請(だいず)
平成26年7月1日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あて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27年2月3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31日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年4月21日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
○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基礎薬学部門教授
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
鰐渕 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○: 部会長)

答申

メトリオン

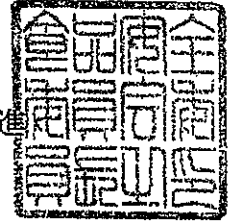
食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.01	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
とうもろこし	0.01	
その他の穀類 ^{注1)}	0.01	
大豆	0.03	注2)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
さとうきび	0.01	
アスパラガス	0.01	
オクラ	0.01	
ラズベリー	0.01	
ブラックベリー	0.01	注3)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。
ブルーベリー	0.01	
クランベリー	0.01	
その他のベリー類果実 ^{注2)}	0.01	
その他のオイルシード ^{注3)}	0.01	注4)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソング、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
その他のハーブ ^{注4)}	0.01	



府 食 第 92 号
平成 27 年 2 月 3 日

厚生労働大臣
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 26 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安 0701 第 5 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたメソトリオンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メソトリオンの一日摂取許容量を 0.003 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

メソトリオン (第2版)

2015年2月
食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	10
1. 用途	10
2. 有効成分の一般名	10
3. 化学名	10
4. 分子式	10
5. 分子量	10
6. 構造式	10
7. 開発の経緯	10
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット	11
(2) マウス	16
2. 植物体内運命試験	20
(1) とうもろこし①	20
(2) とうもろこし②	21
(3) とうもろこし③	22
(4) らっかせい①	23
(5) らっかせい②	24
(6) 水稻	24
(7) メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず	25
3. 土壌中運命試験	27
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験	27
(2) 好氣的土壌中運命試験①	28
(3) 好氣的土壌中運命試験②	28
(4) 好氣的土壌中運命試験③	29
(5) 好氣的土壌中運命試験 (分解物 III)	29
(6) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①	29
(7) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②	30
(8) 土壌表面光分解試験	31
(9) 土壌吸脱着試験	31

(10) 土壤吸着試験 (分解物 II 及び III)	31
4. 水中運命試験	32
(1) 加水分解試験	32
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)	32
(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)	32
5. 土壤残留試験	33
6. 作物残留試験	33
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	35
(1) 急性毒性試験 (原体)	35
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	35
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	36
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	36
10. 亜急性毒性試験	36
(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①	36
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②	37
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)	38
(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	39
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	39
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	40
(2) 1 年間慢性毒性試験 (マウス)	41
(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	42
(4) 18 か月間発がん性試験 (マウス)	43
12. 生殖発生毒性試験	44
(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)	44
(2) 2 世代繁殖試験 (マウス)	47
(3) 発生毒性試験 (ラット)	48
(4) 発生毒性試験 (マウス)	48
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	49
13. 遺伝毒性試験	49
14. その他の試験	50
(1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)	50
(2) 90 日間亜急性毒性試験 (体重等の変化の用量相関性: ラット)	51
(3) 血中チロシン濃度測定: 90 日間亜急性用量反応試験 (ラット) ①	52
(4) 血中チロシン濃度測定: 90 日間亜急性用量反応試験 (ラット) ②	52
(5) 血中チロシン濃度: 90 日間亜急性用量反応試験 (マウス)	53
(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)	54

(7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討 (ラット)	54
(8) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット)	54
(9) 1世代繁殖試験 (ラット)	55
(10) 発生毒性試験 (ウサギ: 追加試験)	55
(11) 代謝物 II の 4-HPPDase 活性に対する影響	56
(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定	56
(13) ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験	57
(14) 28日間免疫毒性試験 (マウス)	57
III. 食品健康影響評価	59
▪ 別紙1: 代謝物/分解物略称	65
▪ 別紙2: 検査値等略称	66
▪ 別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	68
▪ 別紙4: 作物残留試験成績 (海外)	69
▪ 参照	74

＜審議の経緯＞

―第1版関係―

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 3月 26日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：水稻及びとうもろこし）
- 2007年 4月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0409002号）
- 2007年 4月 10日 関係書類の接受（参照2～79）
- 2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 8月 1日 第14回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2008年 10月 15日 追加資料受理（参照81）
- 2008年 10月 17日 第24回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2008年 11月 18日 第45回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 2月 12日 第273回食品安全委員会（報告）
- 2009年 2月 12日 から3月13日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 3月 25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
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照82）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準値告示（参照83）

―第2版関係―

- 2014年 2月 28日 インポートトレランス設定の要請（だいでず）
- 2014年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0701第5号）
- 2014年 7月 2日 関係書類接受（参照84～88）
- 2014年 7月 8日 第521回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 9月 11日 第113回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 10月 8日 第114回農薬専門調査会幹事会
- 2014年 10月 21日 第534回食品安全委員会（報告）
- 2014年 10月 22日 から11月20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 1月 28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
- 2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

- | | | |
|----------------|---------------|----------------|
| (2009年6月30日まで) | (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) |
| 見上 彪 (委員長) | 小泉直子 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |

小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田真理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***
西川秋佳**
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三***

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

上路雅子

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

浅野 哲

篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

小澤正吾

三枝順三

代田眞理子

永田 清

長野嘉介

清家伸康

林 真

平塚 明

福井義浩

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

根岸友恵

林 真

本間正充

松本清司

與語靖洋

吉田 緑

藤本成明

堀本政夫

山崎浩史

若栗 忍

細川正清

本間正充

山本雅子

吉田 充

桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

中塚敏夫

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

要 約

トリケトン系除草剤である「メソトリオン」(CAS No.104206-82-8)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。

なお、今回、免疫毒性試験(マウス)、植物体内運命試験(だいず)及び作物残留試験(だいず)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(とうもろこし、らっかせい等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ及びマウス)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、2世代繁殖(マウス)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性、免疫毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼(角膜混濁等)及び肝臓(重量増加等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞腺腫の軽度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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メソトリオン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の0.09 mg/kg 体重/日であったが、無毒性量と最小毒性量の比が100倍以上であった。一方、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が90日間亜急性毒性試験①の試験より低く、無毒性量は90日間亜急性毒性試験①より高い値であり、その比も1.5であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、90日間亜急性毒性試験①の試験より正確であり、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における無毒性量は、90日間亜急性毒性試験②の試験における値(0.21 mg/kg 体重/日)を用いることが妥当であると考えられた。

一方、ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量は0.3 mg/kg 体重/日であり、90日間亜急性毒性試験における最小毒性量(0.41 mg/kg 体重/日)及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量(0.48 mg/kg 体重/日)を下回っていた。したがって、3世代繁殖試験における無毒性量0.3 mg/kg 体重/日をラットにおける無毒性量としても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

ラット及びウサギの発生毒性試験において、胎児の無毒性量が設定できなかったが、これらの試験は他の試験に比べ高用量で実施されていることが原因と考えられた。

食品安全委員会は、ラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量である0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メソトリオ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、マウスを用いた一般薬理試験の 500 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) は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：メソトリオン

英名：mesotrione (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-(4-メシル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

英名：2-(4-mesyl-2-nitrobenzoyl)cyclohexane-1,3-dione

CAS (No.104206-82-8)

和名：2-[4-(メチルスルホニル)-2-ニトロベンゾイル]-1,3-シクロヘキサジオン

英名：2-[4-(methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl]-1,3-cyclohexanedione

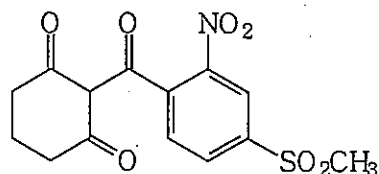
4. 分子式

$C_{14}H_{13}NO_7S$

5. 分子量

339.31

6. 構造式



7. 開発の経緯

メソトリオンは、キンポウジュ（別名：ブラジノキ）の産生するアレロパシー物質の派生研究により発見された、トリケトン系除草剤である。

作用機序は、感受性植物（一年生雑草全般）のカロチノイド生合成に関与する4-HPPDase活性を阻害することにより、白化症状を発現させて枯死に至らしめる。海外では、米国、アルゼンチン等において登録が取得されている。

2010年に初回農薬登録された。今回、インポートトレランス設定の要請（だいでず）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、メソトリオンのフェニル基炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]メソトリオン」という。）、シクロヘキサンジオン環の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cyc- ^{14}C]メソトリオン」という。）、MNBA（代謝物 II）のフェニル基炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -MNBA」という。）及び AMBA（代謝物 III）のフェニル基炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「 ^{14}C -AMBA」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）からメソトリオンに換算した値（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

Wistar ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 1 に示されている。

表 1 動物体内運命試験（ラット）における試験構成

試験群	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	一群当たりの 動物数	検討項目
I	単回経口投与	1	雌雄各 5 匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
II	単回経口投与	1	雌雄各 1 匹	呼吸、尿及び糞中排泄
III	単回経口投与	1	雌雄各 4 匹	尿及び糞中排泄・体内分布
IV	単回経口投与	100	雌雄各 5 匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
V	単回静脈内投与	1	雌雄各 5 匹	尿及び糞中排泄・体内分布
VI	反復経口投与 ¹⁾	1	雌雄各 5 匹	尿及び糞中排泄・体内分布・代謝
VII	単回経口投与	1、100	雌雄各 9 匹	血中濃度推移
VIII	単回経口投与	1、100	雌雄各 18 匹	体内分布
IX	単回経口投与	50、100	雌雄各 2 匹	尿、糞及び胆汁中排泄

1) 14 日間非標識体投与 + 標識体単回投与

・試験群 I~VIII には [phe- ^{14}C]メソトリオン、IX には [cyc- ^{14}C]メソトリオン及び [phe- ^{14}C]メソトリオンが用いられた。

① 吸収

a. 血中濃度推移

試験群 VII において、Wistar ラット（一群雌雄各 9 匹）に、[phe- ^{14}C]メソトリオンを 1 mg/kg 体重（以下 [I.] において「低用量」という。）又は 100 mg/kg 体重（以下 [I.] において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。吸収は速やかであり、 T_{max} は、低用量群では投与 0.5 時間後、高用量群では投与 1.5 時間後であった。

投与量にかかわらず、 $T_{1/2}$ は約 10 時間であったが、低用量群の雌でやや長かった。(参照 3、4、84)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	0.5	0.5	1.5	1.5
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.265	0.253	40.4	19.9
$T_{1/2}$ (hr)	10.8	17.9	9.1	10.6
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)	0.777	0.614	80.9	49.9

b. 吸収率

試験群 IX の胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]で得られた尿及び胆汁中排泄率の合計より、吸収率は少なくとも雄で 58~65%、雌で 51~66%であると考えられた。

② 分布

試験群 I、III、IV、V、VI 及び VIII において、Wistar ラット（一群雌雄各 5 又は 18 匹）に[phe- ^{14}C]メソトリオンを低用量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 3 及び表 4 に示されている。

いずれの投与群も、肝臓及び腎臓で放射能濃度が高かった。

また、試験群 VIII において、投与 96 時間後における残留放射能濃度は多くの組織で検出限界以下となったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。腎臓、肝臓及び消化管以外の組織では、血漿より高濃度の放射能は認められなかった。

(参照 3、4~9、84)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試験終了時 ¹⁾
試験群 I (単回経口投与)	1	雄	肝臓(1.85)、腎臓(0.28)、消化管(0.003)、カーカス ¹⁾ (0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(1.75)、腎臓(0.98)、カーカス(0.012)、消化管(0.004)、全血(0.003)、肺(0.002)、血漿(0.002)
試験群 III (単回経口投与)	1	雄	肝臓(1.39)、腎臓(0.19)、血漿(<0.01)
		雌	肝臓(1.43)、腎臓(0.88)、血漿(<0.01)
試験群 IV (単回経口投与)	100	雄	肝臓(3.53)、腎臓(0.835)、カーカス(0.517)、消化管(0.350)、大腿骨(0.101)、脾臓(0.093)、全血(0.083)、大腿筋(0.072)、血漿(0.070)

¹⁾ 組織・臓器を取り除いた残渣をカーカスという (以下同じ。)

		雌	肝臓(3.66)、腎臓(1.48)、カーカス(1.07)、消化管(0.28)、全血(0.10)、血漿(0.09)
試験群 V (単回静脈内投与)	1	雄	肝臓(1.60)、腎臓(0.282)、尾(0.016)、カーカス(0.004)、大腿骨(0.002)、全血(0.002)、肺(0.001)、腹部脂肪(0.001)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(1.79)、腎臓(0.953)、尾(0.048)、全血(0.003)、大腿骨(0.002)、腹部脂肪(0.002)、カーカス(0.002)、肺(0.001)、血漿(0.001)
試験群 VI (反復経口投与)	1	雄	肝臓(0.795)、腎臓(0.112)、カーカス(0.006)、大腿骨(0.002)、消化管(0.001)、精巣(0.001)、全血(0.001)、血漿(0.001)
		雌	肝臓(0.713)、腎臓(0.496)、カーカス(0.016)、消化管(0.003)、大腿骨(0.003)、全血(0.002)、血漿(0.001)

1) 低用量単回経口試験③のみ投与 168 時間後、他は投与 (最終投与) 72 時間後

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近	投与 96 時間後
試験群 VIII (単回経口投与)	1	雄	腎臓(3.07)、肝臓(2.92)、消化管(1.52)、血漿(0.46)、血液(0.37)	肝臓(1.30)、腎臓(0.27)、消化管(0.002)、カーカス(0.002)、血漿(<0.001)、血液(<0.001)
		雌	腎臓(1.96)、肝臓(1.64)、消化管(1.12)、血液(0.12)、血漿(0.09)	肝臓(1.01)、腎臓(0.87)、消化管(0.005)、カーカス(0.002)、血漿(0.001)、血液(0.001)
	100	雄	消化管(250)、腎臓(175)、肝臓(47.5)、血漿(41.8)、血液(30.3)	肝臓(2.66)、カーカス(1.01)、腎臓(0.74)、消化管(0.59)、血液(0.07)、血漿(<0.06)
		雌	消化管(265)、腎臓(115)、血漿(27.9)、肝臓(21.0)、血液(20.2)	肝臓(2.57)、腎臓(1.44)、消化管(1.14)、カーカス(0.27)、血液(0.11)、血漿(0.08)

T_{max}付近：投与 1 時間後

③ 代謝物同定・定量

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]における試験群 I、IV 及び VI で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]における試験群 IX で得られた胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 5 に示されている。

いずれの試料中も、主要成分は未変化のメソトリオンであり、代謝物は少量であった。また、未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で 10% TAR を超えなかった。

メソトリオンは、ラット体内でほとんど代謝を受けないと考えられ、糞中に検出される代謝物 II 及び III は、胆汁中に検出されないこと、糞中に未変化のメソトリオンがほとんど検出されなかったことから、メソトリオンが腸内微生物によって代謝されたものと考えられる。また、尿中に検出された代謝物 II 及び III は腸管から吸収された後に尿中に排泄されたものと考えられた。(参照 3、10、84)

表 5 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

試験群	標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	メソトリオン	代謝物
試験群 I (単回経口投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリオン	1	雄	尿	47	IV(5)、III(1)
				糞	3	III(2)、V(2)、II(1)、IV(1)
			雌	尿	53	II(1)
				糞	7	III(5)、II(2)
試験群 IV (単回経口投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリオン	100	雄	尿	56	IV(3)、II(1)
				糞	8	III(5)、II(2)、V(2)
			雌	尿	59	II(1)
				糞	3	III(12)、V(2)、II(1)
試験群 V (反復経口投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリオン	1	雄	尿	54	IV(4)、II(1)
				糞	1	III(6)、II(3)
			雌	尿	64	II(1)
				糞	1	III(7)、II(2)
試験群 IX (単回経口投与)	[phe- ¹⁴ C] メソトリオン	50	雄	尿	48	V(5)
				糞	2	III(8)、V(1)
				胆汁	8	IV(2)
			雌	尿	60	II(1)、III(1)
				糞	—	III(10)、IV(2)、II(1)
				胆汁	2	—
	[cyc- ¹⁴ C] メソトリオン		雄	尿	43	IV(3)
				糞	1	—
			雌	胆汁	11	IV(1)
				尿	51	—
雌	糞	—	V(1)			
	胆汁	3	—			

—: 痕跡量以下

④ 排泄

a. 尿、糞及び呼気中排泄

試験群 I、II、III、IV、V 及び VI において、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反

復経口投与（14日間、1日1回低用量で非標識体を投与後、15日目に標識体を投与）又は低用量で単回静脈内投与して、排泄試験が実施された。

投与後12時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は表6に示されている。なお、低用量単回経口投与による試験は3回実施された（試験I、II及びIII）。試験IIでは投与後24時間、試験IIIでは投与後168時間試料を採取し、他の試験では投与後72時間試料を採取した。

いずれの投与群も、79.6～92.8%TARが尿及び糞中に排泄された。また、メソトリオンは投与方法、投与量、性別にかかわらず、主に尿中に排泄された。

なお、試験群IIでは、呼気中の放射能を測定したが、投与後24時間の呼気中の放射能は、0.1%TAR未満であった。（参照3、5～9、84）

表6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与後時間(hr) ¹⁾	
				12	試験終了時まで
試験群 I (単回経口投与)	1	雄	尿	51.2	55.1*
			糞	12.1	24.5
		雌	尿	50.1	57.2*
			糞	8.9	23.8
試験群 II (単回経口投与)	1	雄	尿	41.7	46.1*
			糞	19.8	36.2
		雌	尿	56.1	72.8*
			糞	3.5	10.2
試験群 III (単回経口投与)	1	雄	尿	41.6	48.4*
			糞	23.3	37.0
		雌	尿	42.9	57.5*
			糞	15.6	31.1
試験群 IV (単回経口投与)	100	雄	尿	58.2	62.3*
			糞	8.8	30.5
		雌	尿	57.5	64.0*
			糞	8.9	28.8
試験群 V (単回静脈内投与)	1	雄	尿	76.5	79.9*
			糞	2.6	6.8
		雌	尿	79.8	84.7*
			糞	0.7	2.4
試験群 VI (反復経口投与)	1	雄	尿	59.1	61.1*
			糞	9.4	30.3
		雌	尿	61.9	67.7*
			糞	14.5	23.1

1)試験群②では投与後24時間、③では投与後168時間、他の試験では投与後72時間

*: ケージ洗浄液を含む

b. 胆汁中排泄

試験群 IX において、胆管カニューレを装着した Wistar ラット（一群雌雄各 2 匹）に [phe-¹⁴C]メソトリオン及び [cyc-¹⁴C]メソトリオンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの投与群においても、尿中排泄が最も多く、44.0～64.1%TAR が尿中に排泄された。胆汁中排泄率は雄で 10.3～14.1%TAR、雌で 2.0～3.7%TAR であった。（参照 3、10、84）

表 7 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	排泄率
[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	50	雄	尿	55.1
			糞	25.3
			胆汁	10.3
		雌	尿	64.1
			糞	26.3
			胆汁	2.0
[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	50	雄	尿	44.0
			糞	16.2
			胆汁	14.1
		雌	尿	47.4
			糞	11.0
			胆汁	3.7

(2) マウス

ICR マウスを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表 8 に示されている。

表 8 動物体内運命試験（マウス）における試験構成

試験群	用量 (mg/kg 体重)	一群当たりの動物数	検討項目
I	1	雌雄各 30 匹	血中濃度推移
II	100	雌雄各 27 匹	血中濃度推移
III	1	雌雄各 18 匹	分布
IV	100	雌雄各 18 匹	分布
V	1	雌雄各 1 匹	呼気、尿及び糞中排泄
VI	1	雌雄各 4 匹	分布・尿及び糞中排泄

VII	1	雌雄各 4 匹	分布・代謝
VIII	100	雌雄各 4 匹	分布・代謝

・全ての群において[phe-¹⁴C]メソトリオンが単回経口投与された。

① 吸収

試験群 I 及び II において、ICR マウス（一群雌雄各 27~30 匹）に[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量又は高用量で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 9 に示されている。

吸収は速やかであり、 T_{max} は、低用量群及び高用量群で投与 1 時間後であった。 $T_{1/2}$ は、低用量群で約 4 時間、高用量群で約 1 時間であった。（参照 3、11、84）

表 9 薬物動態学的パラメータ

投与量	試験群 I (1 mg/kg 体重)		試験群 II (100 mg/kg 体重)	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1	1	1	1
C_{max} (µg/mL)	0.06	0.08	5.04	14.3
$T_{1/2}$ (hr)	4.18	4.22	1.00	0.921
AUC (µg·hr/g)	0.23	0.26	7.99	18.0

② 体内分布

試験群 III、IV、VII 及び VIII において、ICR マウス（一群雌雄各 18 匹）に[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量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 10 及び表 11 に示されている。

投与 1 時間後では、多くの組織で放射能濃度が血漿より高かったが、投与 168 時間後では、血漿より放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及びカーカスのみであったため、組織残留の可能性は低いと考えられた。

試験群 III 及び IV において、投与 1 時間後では、多くの組織で放射能濃度が血漿より高かったが、投与 168 時間後では、血漿より放射能濃度が高かったのは肝臓、腎臓及びカーカスのみであった。組織残留の可能性は低いと考えられた。試験群 VII 及び VIII において、投与 72 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高かった。（参照 3、11、12、84）

表 10 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近	投与 168 時間後
試験群 III (単回経口投与)	1	雄	肝臓(1.59)、消化管(0.55)、腎臓(0.46)、膵臓(0.19)、副腎(0.18)、甲状腺(0.16)、肺(0.09)、心臓(0.08)、カーカス(0.08)、筋(0.07)、腹部脂肪(0.07)、大腿骨(0.06)、脾臓(0.05)、胸腺(0.05)、血漿(0.04)	肝臓(1.02)、腎臓(0.028)、カーカス(0.002)、血漿(<0.004)
		雌	肝臓(1.61)、腎臓(0.80)、消化管(0.47)、甲状腺(0.24)、膵臓(0.15)、心臓(0.09)、副腎(0.09)、肺(0.08)、筋(0.06)、胸腺(0.05)、子宮(0.05)、カーカス(0.05)、脾臓(0.05)、血漿(0.05)	肝臓(0.971)、腎臓(0.471)、血漿(<0.004)
試験群 IV (単回経口投与)	100	雄	消化管(40.0)、腎臓(37.4)、カーカス(27.8)、甲状腺(12.2)、肝臓(7.11)、精巢(6.46)、腹部脂肪(5.89)、血漿(5.51)	肝臓(2.51)、カーカス(0.52)、血漿(<0.29)
		雌	消化管(59.2)、腎臓(31.7)、血漿(7.25)	肝臓(2.91)、腎臓(0.63)、カーカス(0.29)、血漿(<0.29)

T_{max}付近：投与 1 時間後

表 11 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 72 時間後
試験群 VII (単回経口投与)	1	雄	肝臓(2.84)、腎臓(0.19)、全血(0.021)、カーカス(0.013)、腹部脂肪(0.009)、精巢(0.006)、肺(0.005)、脾臓(0.005)、消化管(0.005)、心臓(0.002)、大腿骨(0.002)、大腿筋(0.002)、血漿(<0.002)
		雌	肝臓(2.61)、腎臓(0.80)、心臓(0.006)、全血(0.006)、消化管(0.005)、腹部脂肪(0.004)、カーカス(0.004)、肺(0.003)、大腿筋(0.001)、血漿(<0.001)
試験群 VIII (単回経口投与)	100	雄	肝臓(2.86)、全血(0.463)、腎臓(0.210)、消化管(0.192)、カーカス(0.136)、腹部脂肪(0.051)、血漿(<0.032)
		雌	肝臓(4.97)、腎臓(1.21)、全血(0.624)、腹部脂肪(0.258)、消化管(0.202)、カーカス(0.183)、血漿(0.041)

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (2) ④]における試験群 VII 及び VIII で得られた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。

尿及び糞中の代謝物は表 12 に示されている。

いずれの試料中も、未変化のメソトリオンが主要成分であり、代謝物は少量であった。また、複数の未同定成分も存在したが、いずれの試料中でも、合計で10%TARを超えなかった。

メソトリオンは、マウス体内で尿及び糞中にほぼ未変化のまま排泄されると考えられた。(参照 3、12、84)

表 12 尿及び糞中の代謝物 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	メソトリオン	代謝物
試験群 VII (単回経口投与)	1	雄	尿	39	II(<0.5)、III(<0.5)
			糞	10	III(4)、II(2)
		雌	尿	58	ND
			糞	7	III(2)、II(<0.5)
試験群 VIII (単回経口投与)	100	雄	尿	61	III(1)、IV/V(1)、II(<0.5)
			糞	9	III(1)、II(1)
		雌	尿	70	IV/V(<0.5)
			糞	8	III(2)、II(1)

ND：検出されず

④ 排泄

試験群 V、VI、VII 及び VIII において、ICR マウス（一群雌雄各 4 匹）に、[phe-¹⁴C]メソトリオンを低用量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 12 時間及び試験終了時までの各試料中排泄率は表 13 に示されている。なお、試験群 V では投与後 24 時間、試験群 VI では投与後 168 時間試料を採取し、他の試験では投与後 72 時間試料を採取した。

試験群 V の雌を除き、79.0～94.7%TAR が尿及び糞中に排泄された。試験群 V の雌で排泄率が低かったのは、試料採取時間が短かったためと考えられた。また、試験群 V の雌及び試験群 VI の雄以外では、主に尿中に排泄された。

なお、試験群 V では、呼気中の放射能を測定したが、投与後 24 時間の呼気中の放射能は、0.8%TAR 未満であった。(参照 3、11、12、84)

表 13 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	試料	投与後時間(hr) ¹⁾	
				12	試験終了時まで
試験群 V (単回経口投与)	1	雄	尿	42.7	54.0*
			糞	20.9	25.8
		雌	尿	0.85	11.0*
			糞	23.9	32.7

試験群 VI (単回経口投与)	1	雄	尿	23.3	37.2*
			糞	38.2	47.0
		雌	尿	44.9	59.4*
			糞	17.5	24.3
試験群 VII (単回経口投与)	1	雄	尿	34.4	41.3*
			糞	24.9	37.7
		雌	尿	55.5	59.5*
			糞	16.6	20.9
試験群 VIII (単回経口投与)	100	雄	尿	57.9	63.2*
			糞	22.0	27.3
		雌	尿	65.0	70.2*
			糞	18.1	24.5

1) 試験群 V では投与後 24 時間、VI では投与後 168 時間、他の試験では投与後 72 時間
*: ケージ洗浄液を含む

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

とうもろこし (品種: ハイブリッド 3183) の播種直後に [phe-¹⁴C] メソトリオンを 280 g ai/ha の用量で散布又は播種 28 日後に 164 g ai/ha の用量で散布して、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの処理区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表 14、とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

表 14 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前処理区 280 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 27 日後	青刈り茎葉 (植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 114 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
	散布 153 日後	乾燥子実 (子実、穂軸)
	散布 154 日後	土壌
出芽後処理区 164 g ai/ha	散布直後	土壌
	散布 28 日後 (播種 55 日後)	青刈り茎葉 (植物全体、茎、葉)、土壌
	散布 86 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎)
	散布 125 日後	乾燥子実 (子実、穂軸)
	散布 127 日後	土壌

散布直後の土壌中放射能濃度は、出芽前処理区及び出芽後処理区で、それぞれ 0.374 及び 0.149 mg/kg であったが、出芽前処理区の散布 154 日後及び出芽後処理区の散布 127 日後では、それぞれ 0.034 及び 0.012 mg/kg に減少していた。土

壤中に未変化のメソトリオン及び代謝物 II がそれぞれ、最大 89.6%TRR (0.335 mg/kg) 及び 20.5%TRR (0.049 mg/kg) 認められた。

子実における放射能濃度は 0.013~0.014 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。青刈り茎葉よりも茎葉における放射能濃度が高かったことから、処理 27~28 日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されるものと考えられた。

青刈り茎葉における未変化のメソトリオンの残留濃度は 0.4~2.2%TRR (0.001~0.008 mg/kg) であり、茎葉では定量限界未満であった。代謝物としては II、III、IV 及び VII が認められ、このうち代謝物 III は、青刈り茎葉中で 12.2~13.2%TRR、茎葉中で 13.6~28.2%TRR 認められた。また、出芽前処理区の青刈り茎葉中では、代謝物 II が 19.7%TRR 認められたが、これは土壤中で生成された代謝物 II を吸収したものと考えられた。(参照 3、13、84)

表 15 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前処理区				出芽後処理区			
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸	青刈り 茎葉	茎葉	子実	穂軸
試料採取時期 ¹⁾	27	114	153	153	28	114	125	125
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.356	0.795	0.013	0.020	0.244	1.07	0.014	0.027
メソトリオン	2.2	<0.4	/	/	0.4	<0.3	/	/
代 謝 物	II	19.7	1.0	/	3.4	1.9	/	/
	III	12.2	13.6	/	13.2	28.2	/	/
	IV	3.8	0.9	/	3.0	0.7	/	/
	VII	3.8	<1.2	/	3.6	<0.1	/	/
	その他 ²⁾	59.6	67.8	/	/	66.0	69.6	/

注) / : 分析せず

1) 散布後日数 (日) を示した。 2) 可溶性画分のうち、未同定の複数の画分の合計。

(2) とうもろこし②

とうもろこし (品種: ハイブリッド 3183) の播種翌日又は播種 31 日後に [phe-¹⁴C]メソトリオンを 302 g ai/ha 又は 179 g ai/ha の用量で散布し、播種 79 日後 (最終散布 48 日後) に採取した青刈り茎葉及び播種 122 日後 (最終散布 91 日後) に採取した茎葉及び子実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

子実における残留放射能濃度は 0.03 mg/kg であり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。

未変化のメソトリオンは、いずれの試料でも検出限界未満であった。代謝物として II、III、IV 並びに代謝物 II 及び III の抱合体が存在したが、いずれも 0.01

mg/kg (5.4%TRR) 以下であった。(参照 3、14、84)

表 16 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

試料	青刈り茎葉	茎葉	子実	
試料採取時期 ¹⁾	79	122	122	
総残留放射能濃度	0.27	0.57	0.03	
メソトリオン	ND	ND	ND	
代謝物	II	0.01(3.3)	0.01(2.2)	ND
	II 抱合体	<0.01(2.2)	0.01(1.0)	ND
	III	0.01(1.7)	0.01(1.7)	ND
	III 抱合体	0.01(2.3)	0.01(2.3)	ND
	IV	0.01(5.4)	ND	ND
未同定	0.14(45.7)	0.27(47.7)	ND	

ND: 検出されず、(): %TRR 1) 播種後日数 (日) を示した。

(3) とうもろこし③

とうもろこし(品種:ハイブリッド3183)の播種直後又は播種28日後に[cyc-¹⁴C]メソトリオンを307 g ai/haの用量又は161 g ai/haの用量で散布し、植物体内運命試験が実施された。

それぞれの処理区の散布量、試料採取時期及び採取試料は表17に示されている。

表 17 散布量、試料採取時期及び採取試料

処理区及び散布量	試料採取時期	採取試料
出芽前処理区 307 g ai/ha	散布 27 日後	青刈り茎葉 (植物全体)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎) 乾燥子実 (子実、穂軸)
出芽後処理区 161 g ai/ha	散布 28 日後 (播種 56 日後)	青刈り茎葉 (茎、葉)
	散布 153 日後	茎葉 (葉、苞皮、茎) 乾燥子実 (子実、穂軸)

とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物は表18に示されている。

子実における総残留放射能濃度は0.001~0.011 mg/kgであり、可食部への移行は極めて少ないと考えられた。出芽後処理において青刈り茎葉よりも、散布153日後の茎葉における放射能濃度が高かったことから、散布27又は28日後以降も、メソトリオン及びその代謝物が植物体に吸収されたと考えられた。

青刈り茎葉における未変化のメソトリオンの残留放射能濃度は0.001~0.002 mg/kgであった。代謝物としてIVが認められた。また、炭水化物を含む成分に放射能が認められ、放射性残留物のほとんどは、シクロヘキサンジオン環由来の¹⁴CO₂の固定によるものと考えられた。[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた試験と

結果が異なるのは、シクロヘキサンジオン環が、ベンゼン環より速やかに $^{14}\text{CO}_2$ に代謝されたことによると考えられた。(参照 3、13、84)

表 18 とうもろこし試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	出芽前処理区			出芽後処理区		
	青刈り 茎葉	茎葉	子実	青刈り 茎葉	茎葉	子実
試料採取時期 ¹⁾	27	153	153	28	153	153
総残留放射能濃度 (mg/kg)	0.067	0.015	0.001	0.098	0.330	0.011
メソトリオン	3.0	/	/	1.0	ND	/
代謝物 IV	10.4	/	/	6.1	ND	/
炭水化物を含む成分	56.7	/	/	68.4	34.2	/

注) / : 分析せず ND : 検出されず。 1) 散布後日数 (日) を示した。

(4) らっかせい①

らっかせい (品種: NCV11) の播種翌日に、[phe- ^{14}C]メソトリオンを 305 g ai/ha 又は 796 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に 50% 成熟茎葉及び散布 153 日後に乾燥植物体、さや及び子実を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、796 g ai/ha 処理区で、散布 90 及び 153 日後の土壤中放射能濃度を測定した。

らっかせい試料中放射能分布及び代謝物は表 19 に示されている。

散布直後の土壤中放射能濃度は 0.462 mg/kg であったが、散布 153 日後には 0.106 mg/kg に減少していた。散布直後の土壤中の未変化のメソトリオンの濃度は 76.9%TRR (0.355 mg/kg) であったが、散布 90 日後には検出されなかった。また、土壤中には代謝物 II、III、IV 及び VI が存在したが、いずれも 7.8%TRR (0.008 mg/kg) 以下であった。

子実中の総残留放射能濃度は 305 g ai/ha 処理区で 0.013 mg/kg、796 g ai/ha 処理区で 0.037 mg/kg であった。

各試料中から未変化のメソトリオンは検出されず、代謝物 II、III、IV 及び VI が認められた。(参照 3、16、84)

表 19 らっかせい試料中放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区		305 g ai/ha				796 g ai/ha			
試料		50%成熟 茎葉	乾燥 植物体	さや	子実	50%成熟 茎葉	乾燥 植物体	さや	子実
試料採取時期 ¹⁾		90	153	153	90	90	153	153	153
総残留放射能濃度 (mg/kg)		0.028	0.012	0.011	0.013	0.064	0.028	0.025	0.037
代謝物	II	12.3	5.1	3.6	ND	10.7	6.4	9.6	2.4
	III	16.7	6.9	1.6	15.0	7.1	4.6	1.4	1.4
	IV	ND	ND	ND	6.9	ND	ND	ND	ND
	VII	ND	3.2	ND	6.7	0.6	2.8	ND	ND

ND: 検出されず 1) 散布後日数(日)を示した。

(5) らっかせい②

らっかせい(品種: NCV11)の播種直後に、[cyc-¹⁴C]メソトリオンを 327 g ai/ha 又は 836 g ai/ha の用量で散布し、散布 90 日後に 50%成熟茎葉、散布 154 日後に乾燥植物体、さや及び子実を採取し、植物体内運命試験が実施された。

327 g ai/ha 処理区では、総残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 以下であったので、代謝物の分析は実施されなかった。

836 g ai/ha 処理区における 50%成熟茎葉、乾燥植物体、さや及び子実の総残留放射能濃度は、それぞれ 0.020、0.011、0.015 及び 0.022 mg/kg であった。

50%成熟茎葉中には未変化のメソトリオンが痕跡程度存在した。また、代謝物 IV も認められたが、定量限界未満であった。その他の試料からは、未変化のメソトリオンは検出されず、代謝物は同定されなかった。子実中では、中性脂質、脂肪酸及びリン脂質から放射能が検出され(合計で 47.6%TRR)、これらは [cyc-¹⁴C]メソトリオンが代謝されて生じた ¹⁴CO₂ が植物体内に取り込まれたものと考えられた。[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた試験と結果が異なるのは、シクロヘキサジオン環が、ベンゼン環より速やかに ¹⁴CO₂ に代謝されたことによると考えられた。

(参照 3、17、84)

(6) 水稻

水稻(品種: きらら 397)の 2~3 葉期に [phe-¹⁴C]メソトリオンを 92.1 g ai/ha 又は 230 g ai/ha の用量で田面水中に処理し、処理 14、27、40 及び 109 日(成熟期)後に採取し、植物体内運命試験が実施された。処理 40 日後に採取した植物体は穂部及び茎部に分け、処理 109 日後に採取した植物体は穀粒、もみ殻及び稲わらに分けて試験に供した。

水稻試料中放射能分布は表 20 に示されている。成熟期穀粒中の放射能濃度は 0.010~0.019 mg/kg であった。

未変化のメソトリオンは、92.1 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部では、15.0%TRR (0.0098 mg/kg) 存在したが、同処理区の処理 40 日後の茎部では 5.0%TRR (0.0010 mg/kg)、成熟期の稲わらでは 1.8%TRR (0.0006 mg/kg) であった。

成熟期の穀粒中には、同定できるレベルの化合物は存在しなかった。その他の試料中には、代謝物として II、III 及び V が存在したが、92.1 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部で代謝物 V が 11.4%TRR、処理 40 日後の茎部で代謝物 V 及び II の合計が 11.1%TRR、230 g ai/ha 処理区の処理 14 日後の地上部で V 及び II の合計が 14.1%TRR 存在したほかには、5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。(参照 3、18、84)

表 20 水稻試料中放射能分布 (mg/kg)

処理後日数	試料	処理量 (g ai/ha)	
		92.1	230
14	地上部全体	0.065	0.254
27	地上部全体	0.033	0.069
40	穂部	0.006	0.012
	茎部	0.019	0.038
109 (成熟期)	穀粒	0.010	0.019
	もみ殻	0.010	0.033
	稲わら	0.032	0.066

(7) メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず

メソトリオン耐性遺伝子組換えだいず (品種: Jack、イベント: SYHT04R) に [phe-¹⁴C]メソトリオン又は [cyc-¹⁴C]メソトリオンを処理し、植物体内運命試験が実施された。各処理区の概要は表 21、各試料における残留放射能濃度及び代謝物は表 22 に示されている。

未変化のメソトリオンは、出芽後処理区の乾燥子実を除く、いずれの試料からも検出され、青刈り茎葉で 0.03 mg/kg 以下、茎葉で 0.178 mg/kg 以下及び子実で 0.006 mg/kg 以下であった。主要代謝物として、II、III 及び IV/V が認められ、それぞれの最大値は、代謝物 II は青刈り茎葉で 24.5%TRR (0.052 mg/kg) 代謝物 III は茎葉で 2.7%TRR (0.055 mg/kg)、代謝物 IV/V は茎葉で 24.9%TRR (0.407 mg/kg) であったが、子実では 10%TRR 未満であった。(参照 84、85)

表 21 各処理区の概要

処理区	処理標識体	処理量 (g ai/ha)	試料採取時期		
			青刈り茎葉	茎葉	子実
出芽前	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	226	処理 28 日後	処理 42 日後	処理 123 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	218			

出芽前及び出芽後	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	226 及び 130	出芽前処理 28 日後	出芽前処理 42 日後 出芽後処理 9 日後	出芽前処理 123 日後 出芽後処理 90 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	218 及び 128			
出芽後	[cyc- ¹⁴ C]メソトリオン	230	処理 22 日後	処理 40 日後	処理 110 日後 処理 118 日後
	[phe- ¹⁴ C]メソトリオン	224			

表 22 各試料における残留放射能濃度及び代謝物 (mg/kg)

標識体	試料	処理区	PHI (日)	総残留 放射能	抽出 性	メソ トリ オン	代謝物			残渣
							II	III	IV/V	
[cyc- ¹⁴ C] メソトリ オン	青刈り 茎葉	出芽前	28	0.077	0.056 (72.7)	0.013 (16.9)	ND	ND	0.011 (14.3)	0.021 (27.3)
		出芽前 及び 出芽後	28	0.055	0.039 (70.9)	0.010 (18.2)	ND	ND	0.007 (12.7)	0.016 (29.1)
		出芽後	22	0.260	0.205 (78.9)	0.022 (8.5)	ND	ND	0.050 (19.2)	0.055 (21.2)
	茎葉	出芽前	42	0.076	0.053 (69.7)	0.005 (6.6)	ND	ND	0.012 (15.8)	0.023 (30.3)
		出芽前 及び 出芽後	42/9	1.63	1.47 (89.7)	0.134 (8.2)	ND	ND	0.407 (24.9)	0.167 (10.2)
		出芽後	40	0.082	0.057 (69.6)	0.006 (7.3)	ND	ND	0.016 (19.5)	0.025 (30.5)
	子実	出芽前	123	0.039	0.036 (92.3)	0.002 (5.1)	ND	ND	0.001 (2.6)	0.003 (7.7)
		出芽前 及び 出芽後	123/90	0.093	0.087 (93.6)	0.003 (3.2)	ND	ND	0.003 (3.2)	0.006 (6.5)
		出芽後	118	0.015	0.007 (46.6)	ND	ND	ND	ND	0.008 (53.3)
[phe- ¹⁴ C] メソトリ オン	青刈り 茎葉	出芽前	28	0.212	0.150 (70.8)	0.030 (14.2)	0.052 (24.5)	0.003 (1.4)	0.017 (8.0)	0.062 (29.2)
		出芽前 及び 出芽後	28	0.162	0.109 (67.3)	0.021 (13.0)	0.039 (24.1)	0.001 (0.6)	0.011 (6.8)	0.053 (32.7)
		出芽後	22	0.499	0.313 (62.7)	0.028 (5.6)	0.065 (13.0)	0.004 (0.8)	0.073 (14.6)	0.187 (37.5)
	茎葉	出芽前	42	0.142	0.090	0.009	0.015	0.000	0.013	0.052

				(63.4)	(6.3)	(10.6)	(0.0)	(9.2)	(36.6)	
		出芽前 及び 出芽後	42/9	2.02	1.57 (77.8)	0.178 (8.8)	0.410 (20.3)	0.055 (2.7)	0.331 (16.4)	0.447 (22.2)
		出芽後	40	0.370	0.224 (60.5)	0.023 (6.2)	0.042 (11.4)	0.000 (0.0)	0.054 (14.6)	0.146 (39.5)
	子実	出芽前	123	0.063	0.048 (76.1)	0.006 (9.5)	0.001 (1.6)	0.000 (0.0)	0.003 (4.8)	0.015 (23.8)
		出芽前 及び 出芽後	123/90	0.104	0.078 (75.0)	0.003 (2.9)	0.005 (4.8)	0.002 (1.9)	0.007 (6.7)	0.026 (25.0)
		出芽後	110	0.052	0.040 (76.9)	0.002 (3.8)	0.000 (0.0)	0.000 (0.0)	0.004 (7.7)	0.013 (25.0)

() : %TRR、ND : 検出されず

植物におけるメソトリオンの主要代謝経路は、4位又は5位の水酸化、シクロヘキサンジオン環の開裂による代謝物 II の生成、ニトロ基のアミノ基への還元による代謝物 III の生成であると考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

水（自然水、土壌と同時に採取）と混和した砂壤土若しくは砂土（英国）に [phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを 185~189 g ai/ha 相当量で添加し、20±2°Cの暗所条件下で最長 101 日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に 87.5~100%TAR であったが、試験終了時には、2.2~13.3%TAR に減少した。非抽出性放射能及び土壌抽出性放射能は試験開始時より増加し、試験終了時の非抽出性放射能は、砂壤土で 63.8~73.7%TAR、砂土で 44.7~64.5%TAR であり、抽出性放射能は、砂壤土で 7.6~16.6、砂土で 22.9~25.1%TAR であった。試験終了時までの ¹⁴CO₂は、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区の砂壤土及び砂土で 5.5 及び 15.6%TAR、[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区の砂壤土及び砂土で 27.8 及び 26.8%TAR であった。

水相及び底質中の未変化のメソトリオンは、処理直後より減少し、砂壤土では処理 28 日後、砂土では処理 28~56 日後には水相及び底質より検出されなくなった。両土壌とも[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区では分解物は同定されず、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区では砂壤土で分解物 III が、砂土で II 及び III が検出された。分解物 III は、水相/底質中で、砂壤土で最大 17.5%TAR、砂土で最大 19.2%TAR 認められたが、試験終了時には砂壤土で 13.8%TAR、砂土で 3.1%TAR であった。分解物 II は、水相/底質中で、最大 7.9%TAR 認められたが、処理 56 日以降は検

出されなかった。

メソトリオンの湛水条件における水相中推定半減期は、砂壤土及び砂土でそれぞれ3及び6日と算出された。水/底質系全体における推定半減期は、水相中とほぼ同程度であると考えられた。

メソトリオンの好氣的湛水土壤における主要分解経路はシクロヘキサンジオン環の開裂による分解物 II の生成、ニトロ基のアミノ基への還元による分解物 III の生成であると考えられた。(参照 3、19、84)

(2) 好氣的土壤中運命試験①

シルト質壤土(米国)に[phe-¹⁴C]メソトリオンを 0.313 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗所条件下で最長 121 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壤を用いた試験も実施された。

非滅菌土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 103%TAR であったが、試験終了時(121 日後)には 25.8%TAR に減少し、非抽出性放射能が 25.9%TAR 存在した。¹⁴CO₂は試験終了時に 37.6%TAR 認められた。

未変化のメソトリオンは、試験開始直後には 97.9%TAR であったが、試験終了時には 2.2%TAR であった。分解物として II 及び III が認められたが、最大でそれぞれ 7.6 及び 9.7%TAR であり、試験終了時には両分解物とも 1%TAR 未満であった。

滅菌土壤中では、抽出された放射能は試験終了時に 88.2%TAR であり、非抽出性放射能は 12.0%TAR であった。未変化のメソトリオンは試験開始 16 日後に 84.2%TAR、試験終了時に 77.8%TAR 認められた。分解物 II 及び III が検出されたが、いずれも 0.1%TAR 以下であったので、滅菌土壤中ではメソトリオンの分解はほとんど起こらないと考えられた。

非滅菌土壤における、好氣的条件下での[phe-¹⁴C]メソトリオン及び分解物 II の推定半減期は、それぞれ 12.1 及び 1.1 日と算出された。(参照 3、20、84)

(3) 好氣的土壤中運命試験②

シルト質壤土(米国)に[phe-¹⁴C]メソトリオンを 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20°Cの暗所条件下で最長 56 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 99.1%TAR であったが、試験終了時(56 日後)には 33.4%TAR に減少し、非抽出性放射能が 37.0%TAR 存在した。¹⁴CO₂は試験終了時に 24.5%TAR 認められた。

未変化のメソトリオンは、試験開始直後には 94.6%TAR であったが、試験終了時には 11.9%TAR であった。分解物は II 及び III が、最大でそれぞれ 5.8 及び 7.9%TAR 認められ、試験終了時には分解物 II は検出されず、分解物 III は 7.9%TAR であった。

好氣的条件下での[phe-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、14日と算出された。
(参照 3、21、84)

(4) 好氣的土壤中運命試験③

シルト質壤土(米国)に[cyc-¹⁴C]メソトリオンを 0.348 mg/kg 乾土となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 180 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 93.4% TAR であったが、試験終了時(180 日後)には 2.34% TAR に減少した。非抽出性放射能は試験開始 3 日後より、6.8~15.9% TAR の範囲内で推移した。試験終了時までには ¹⁴CO₂ が 82.6% TAR 認められた。

未変化のメソトリオンは、試験開始直後には 81.3% TAR であったが、試験開始 58 日後には 5.04% TAR に減少した。また、抽出された放射能の 73% を占めていた。抽出物中で 0.01 mg/kg を超える分解物は検出されなかった。

好氣的条件下での[cyc-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、13.5 日と算出された。
(参照 3、22、84)

メソトリオンの好氣的土壤中運命試験における主要分解経路は、シクロヘキサンジオン環の開裂(分解物 II)及びニトロ基のアミノ基への還元(分解物 III)及び CO₂への無機化であると考えられた。

(5) 好氣的土壤中運命試験(分解物 III)

埴土(英国)、シルト質壤土(米国)及び砂壤土(英国)に ¹⁴C-AMBA を 0.187~0.213 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2°Cの暗所条件下で最長 56 日間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、試験開始直後には 84.0~96.4% TAR であったが、試験終了時(56 日後)には 16.7~30.3% TAR に減少し、非抽出性放射能が 37.2~53.4% TAR 認められた。¹⁴CO₂量は試験終了時に 13.9~42.7% TAR であった。¹⁴CO₂以外に 10% TAR を超える分解物は存在しなかった。

好氣的条件下での分解物 III の推定半減期は、埴土、シルト質壤土及び砂壤土でそれぞれ 3、6 及び 2 日と算出された。(参照 3、23、84)

(6) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

水を加えたシルト質壤土(米国)に[phe-¹⁴C]メソトリオンを 0.34 mg/kg 乾土となるように添加し、25±1°Cの暗所条件下で最長 365 日間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。また、同条件で滅菌土壤を用いた試験も実施された。

非滅菌処理区の水相中の放射能は、添加直後に 71.2% TAR であったが、試験終

了時（試験開始 365 日後）には、1.2% TAR に減少した。土壌中の放射能（抽出性及び非抽出性の合計）は、試験開始直後の 22.8% TAR から、試験開始 30 日後の 72.6% TAR まで増加したが、試験開始 59 日後には 44.6% TAR まで減少した。試験開始 59 日後の土壌抽出性放射能及び非抽出性放射能は、それぞれ 27.7 及び 16.9% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ は、試験開始 275 日後に最大 11.2% TAR 認められた。

水相中の未変化のメソトリオンは、試験開始直後には 90% TAR であったが、試験開始 14 日後には 2.7% TAR となり、試験開始 30 日後以降は検出されなかった。土壌中では、試験開始 3 日後から増加して 7 日後に最大 18% TAR 認められたが、その後減少し、試験開始 30 日後には検出されなくなった。

水相及び土壌中には、分解物 III 以外の分解物は同定されなかった。分解物 III は、水相中では試験開始 14 日後に最大 9.2% TAR、土壌中では試験開始 30 日後に最大 38% TAR 認められた。

滅菌処理区の水相中の放射能は、添加 30 日後に 51.1% TAR、365 日後に 37.7% TAR であった。土壌中の放射能は、添加 30 及び 365 日後にそれぞれ 35.9 及び 48.3% TAR であった。 $^{14}\text{CO}_2$ 発生量は、1% TAR 未満であった。

嫌気的非滅菌土壌系（水及び土壌）におけるメソトリオンの推定半減期は約 3.6 日と算出された。（参照 3、24、84）

（7）嫌気的湛水土壌中運命試験②

水を加えたシルト質壤土（米国）に [cyc- ^{14}C] メソトリオンを 0.32 mg/kg 乾土となるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗所条件下で最長 30 日間インキュベートし、嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、添加直後に 72.6% TAR であったが、試験終了時（試験開始 30 日後）には、6.49% TAR に減少した。土壌抽出物中の放射能は、試験開始直後から試験開始 14 日後にかけては、24.6~31.4% TAR であったが、試験終了時に 8.70% TAR まで減少した。土壌非抽出残渣中の放射能は、試験開始直後の 4.26% TAR から終了時の 62.1% TAR まで増加した。 $^{14}\text{CO}_2$ は、試験終了時まで 9.75% TAR 認められた。

水相及び抽出物中の未変化のメソトリオンは、試験開始直後には 102% TAR であったが、試験開始 14 日後には 9.32% TAR となった。

土壌抽出物中には、分解物が 2 種類存在したが、いずれも 10% TAR 未満であり、同定されなかった。

嫌気的湛水土壌系（水及び土壌）におけるメソトリオンの推定半減期は約 4.1 日と算出された。（参照 3、25、84）

メソトリオンの嫌気的湛水土壌中における主要分解経路は、シクロヘキサンジオン環の開裂（分解物 II）、ニトロ基のアミノ基への還元（分解物 III）及び CO_2 への無機化であると考えられた。

(8) 土壤表面光分解試験

シルト質壤土（米国）に[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを 64.4 mg/kg 乾土となるように添加した後、20～24℃で 14～15 日間キセノンランプ（光強度：455～508 W/m²、波長：290nm 未満をフィルターでカット）を照射し、土壤表面光分解試験が実施された。[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた試験は 2 種類実施された。

いずれの試験においても、メソトリオンは急速に分解を受け、推定半減期は [phe-¹⁴C]メソトリオンで 9.63 又は 15.2 日（東京春の太陽光下に換算して 45.0 又は 77.9 日）、[cyc-¹⁴C]メソトリオンで 15.8 日（東京春の太陽光下に換算して 73.9 日）と算出された。

主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区では試験終了時に 5.9～14.4% TAR、[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区では 44.4% TAR 認められた。[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区では、そのほかに分解物 II 及び III がそれぞれ最大で 11.5 及び 8.3% TAR 認められた。

メソトリオンの土壤表面光分解における主要分解経路は、シクロヘキサンジオン環の開裂（分解物 II）、ニトロ基のアミノ基への還元（分解物 III）及び CO₂ への無機化であると考えられた。（参照 3、26、84）

(9) 土壤吸脱着試験

[phe-¹⁴C]メソトリオンを用いた、1 種類の国内土壤 [火山灰土（群馬）] 及び 4 種類の海外土壤 [砂壤土（米国）、壤土（フランス）、シルト質壤土（米国）及び埴壤土（英国）] における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.16～2.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads,oc}$ は 19～58 であった。脱着係数 K_{des} は 0.28～3.0、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K_{des,oc}$ は 33～130 であった。脱着段階後の値は全て吸着段階後の値より高く、メソトリオンの吸着が完全には可逆性ではないことが示された。（参照 3、27、28、84）

(10) 土壤吸着試験（分解物 II 及び III）

¹⁴C-MNBA 及び ¹⁴C-AMBA を用いた、4 種類の海外土壤 [壤土（英国）、砂土（英国）、砂壤土（米国）及びシルト質壤土（米国）] における土壤吸着試験が実施された。

分解物 II の、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.1 未満～0.42、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 7 未満～14 であった。

分解物 III の、Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.29～4.67、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 22.7～158 であった。（参照 3、29、30、84）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (酢酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 1.01 又は 1.02 mg/L となるように添加し、25°C の暗所条件下で最長 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。また、[phe-¹⁴C]メソトリオンを 0.98 mg/L 添加し、50°C の暗所条件下で最長 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

いずれの試験区でも、メソトリオンは試験終了時に 91.7~98.3% TAR 存在し、本試験条件下では加水分解はほとんどないと考えられた。(参照 3、31、84)

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

[phe-¹⁴C]メソトリオン又は[cyc-¹⁴C]メソトリオンを pH 7 (滅菌リン酸緩衝液) にそれぞれ 2.24 又は 2.15 mg/L となるように加えた後、24~25°C でキセノンランプ (光強度: 529 W/m²、波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を最長 19 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

[phe-¹⁴C]メソトリオン及び[cyc-¹⁴C]メソトリオンの推定半減期は、それぞれ 34.4 及び 31.2 日 (東京春の太陽光下に換算してそれぞれ 184 及び 167 日) と算出された。

未変化のメソトリオンは [phe-¹⁴C]メソトリオン処理区において、照射開始時で 98.4% TRR、照射 18.7 日後に 67.2% TRR に減少した。[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区においては、照射開始時に 98.5% TRR、照射 16.2 日後に 91.9% TRR であった。

分解物として、[phe-¹⁴C]メソトリオン処理区では分解物 II が検出されたが、4% TRR を超えることはなかった。[cyc-¹⁴C]メソトリオン処理区では、主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、試験終了時には 18.8% TAR 発生した。

暗対照区では、メソトリオンの分解は認められなかった。(参照 3、32、84)

(3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

[phe-¹⁴C]メソトリオンを滅菌自然水 (池水: 英国、pH 7.37) に約 8 mg/L となるように添加し、25±2°C で 25 日間キセノンランプ (光強度: 39.4 W/m²、波長: 300~400 nm) を照射し、水中光分解試験が実施された。

メソトリオンの推定半減期は 12.1 日 (東京春の太陽光下に換算して 61.2 日) と算出された。未変化のメソトリオンは、101% TAR から 25.1% TAR に減少した。主要分解物は ¹⁴CO₂ であり、試験終了時に 22.8% TAR であった。ほかに 8 種類以上の分解物が存在したが、いずれも 10% TAR 未満であり、分解物 II、III、IV 及び V がそれぞれ最大 5.2、1.9、2.2 及び 2.7% TAR 認められた。

暗対照区ではメソトリオンの分解は認められなかった。(参照 3、33、84)

5. 土壌残留試験

沖積土・埴壤土（宮城）、腐植質火山灰土（熊本）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・砂質壤土（福島）を用いて、メソトリオン、分解物 II 及び III を分析対象とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は表 23 に示されている。（参照 3、34、84）

表 23 土壌残留試験成績

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 (日)	
				メソトリオン	メソトリオン+ 分解物 II 及び III
容器内 試験	水田状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壤土	1	2
			腐食質火山灰土	3	3
	畑地状態	0.2 mg/kg	火山灰土・軽埴土	2	3
			洪積土・砂質壤土	7	20
ほ場 試験	水田状態	100 ^G g ai/ha	沖積土・埴壤土	5	7
			腐食質火山灰土	4	6
	畑地状態	182 ^{WP} g ai/ha	火山灰土・軽埴土	5	7
			洪積土・砂質壤土	1	6

1) ; 容器内試験では純品、ほ場試験では G : 粒剤又は WP : 水和剤を使用

6. 作物残留試験

国内において、水稻及びとうもろこしを用いて、メソトリオン及び代謝物 II 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。

また、海外において、メソトリオン耐性遺伝子組換えだいずを用いて、メソトリオン及び代謝物 II を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。

メソトリオンの最大残留値は、海外だいずの成熟種実の 0.025 mg/kg であった。代謝物 II はいずれの試料においても定量限界 [0.003 mg/kg (国内)、0.01 mg/kg (海外)] 未満であった。

国内におけるいずれの試料においてもメソトリオン及び代謝物 II の残留値は、定量限界 (0.002~0.01 mg/kg) 未満であったため、推定摂取量は算定しなかった。

(参照 3、35、36、84、86)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 24 に示されている。（参照 3、37、84）

表 24 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	Wistar ラット	雄 3 雌 3	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし	
	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群の雌で探索行動の亢進、姿勢及び歩行の異常、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で、毛づくろい行動亢進、落ち着きのなさ、振戦及び痙攣、死亡 (2 例)	
	自発運動量	ICR マウス	雄 18	0, 20, 100, 250, 500, 1,000, 2,000 (経口)	250	500	自発運動量の統計学的に有意な低下
	麻酔作用	ICR マウス	雄 8	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
	痙攣誘発作用	ICR マウス	雄 10	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
自律神経系・平滑筋	炭末輸送能	Hartley モルモット 摘出回腸	雄 13	10^{-6} , 10^{-5} , $10^{-4}M$ (<i>in vitro</i>)	$10^{-4}M$	—	投与による影響なし また、ACh、His、バリウムによる収縮反応に影響なし
呼吸循環器系	呼吸数・ 血圧・ 心拍数・ 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 4	0, 500, 1,000, 2,000 (経口)	500	1,000	1,000 mg/kg 体重投与群で平均血圧低下、心拍数低下、死亡 (2 例) 2,000 mg/kg 体重投与群で平均血圧低下、心拍数低下、心電図波形の変化 (T 波平坦化)

試験の種類	動物種	動物数 匹/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
骨格筋系	神経筋 接合部	Wistar ラット 摘出横隔膜	雄 8 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ M (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ M	—	投与による影響なし
消化管	炭末輸送能	ICR マウス	雄 8 0、500、 1,000、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響なし
腎臓	尿量・ 比重・ 尿中電解質 排泄能	Wistar ラット	雄 6 0、500、 1,000、2,000 (経口)	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重投 与群でナトリウム、 クロール 排泄量減 少傾向

注) 検体は、経口投与試験では注射用水に溶解し、*in vitro* 試験では DMSO に溶解して用いた。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

メソトリオン (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 25 に示されている。(参照 3、38~40、84)

表 25 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	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>4.75	>4.75	

(2) 急性毒性試験 (代謝物)

メソトリオンの代謝物 II 及び III のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 26 に示されている。(参照 3、41、42、84)

表 26 急性毒性試験結果概要 (代謝物 II 及び III)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 II	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

代謝物 III	経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
---------	----	-----------------------	--------	--------	-----------

(3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体 : 0、20、200 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。

投与に関連した死亡例は認められず、FOB、自発運動量、脳重量及び神経病理組織学的検査に関して、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 3、43、84)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対する軽度の刺激性が観察された。皮膚刺激性は認められなかった。(参照 3、44、45、84)

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 3、46、84)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1、125、1,250 及び 12,500 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 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	125 ppm	1,250 ppm	12,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	11	112	1,110
	雌	0.1	13	126	1,210

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,250 ppm 以上投与群の雌雄で、受け皿の敷き紙に黄色若しくは紫色又はその両方の着色が認められたが、これはチロシン分解産物であるフェノール類が排泄されたことに起因したものと考えられた。

本試験において、125 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 ppm (雄 : 0.09 mg/kg 体重/日、雌 : 0.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、47、84)

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（1 週以降） ・尿細管上皮硝子滴沈着増加 ・RBC 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（1 週以降） ・RBC、PLT 減少 ・CK 増加
1,250 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（12,500 ppm 投与群：2 週以降、1,250 ppm 投与群：3 週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・T.Bil 増加
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（125 及び 12,500 ppm 投与群：2 週以降、1,250 ppm 投与群：9 週以降）、食餌効率減少 ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・Cre 増加 ・肝及び腎補正重量増加 ・角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG、Cre 増加 ・肝補正重量²増加 ・角膜炎
1 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、5.0、7.5 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	5.0 ppm	7.5 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.21	0.41	0.63	12.5
	雌	0.23	0.47	0.71	14.5

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、5.0 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量³増加が、150 ppm 投与群の雌で角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 2.5 ppm（雄：0.21 mg/kg 体重/日）、雌で 7.5 ppm（0.71 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、48、84）

² 最終体重を共変量として補正した数値（以下同じ。）。

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150 ppm	・ALT、AST 増加	・体重増加抑制（5 週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁） [§] （眼科学的検査） ・PLT 減少 ・Chol 及び TG 増加 ・肝比重量増加 ・角膜炎 [§]
7.5 ppm 以上	・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生 [§] （眼科学的検査） ・角膜炎 [§] ・角膜上皮損傷 （7.5 ppm 投与群のみ） [§]	7.5 ppm 以下毒性所見なし
5.0 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	
2.5 ppm	毒性所見なし	

§：7.5 ppm 投与群では統計学的有意差なし。

§：統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

Alpk ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、350 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	8.4	61.5	1,210
	雌	2.4	12.4	80.1	1,540

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雄で ALT 及び無機リン増加が、同群の雌で Ure 減少が、350 ppm 以上投与群の雌で無機リン増加が認められたが、病理組織学的検査において、関連する変化が認められなかったため、これらの影響の毒性学的意義は小さいと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、雌で RBC 減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：61.5 mg/kg 体重/日、雌：80.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、49、84）

表 32 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・ひげ数減少 [§] 及び脱毛 [§] ・体重増加抑制（2週以降）、食餌効率減少	・RBC 減少
350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、600 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で耳の発赤、耳介肥厚、耳道開口部湿性びらん、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿及び糞の変色（黄緑色）、被毛の黄色着色（四肢、胸部腹側）が認められたが、尿、糞及び被毛の着色はチロシン分解物が排泄されたことに起因し、耳の病変は排泄されたフェノール類（チロシン分解物）に動物が接触したことにより生じた変化と考えられた。

本試験において、600 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で RBC 増加、MCH 及び MCV 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、50、84）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ PLT 増加 ・ Cre、Ure 及び Chol 減少	
600 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制（2週以降） ・ RBC 増加、MCH 及び MCV 減少 ・ Alb 及び TP 増加	・ RBC 増加、MCH 及び MCV 減少 ・ カリウム減少
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 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、2.5、100 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34 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		2.5 ppm	100 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.20	8.25	403
	雌	0.23	9.29	467

100 ppm 投与群の雄 1 例が、一般状態が悪化したために切迫と殺されたが、検体投与に関連した死亡又は切迫と殺例はなかった。

5,000 ppm 投与群の雌及び 100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生が眼科学的検査において認められ、100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制（2 週以降）、摂餌量及び食餌効率減少が認められた。

FOB、自発運動量、神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。5,000 ppm 投与群の雌で、脳絶対重量の減少が認められたが、体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で角膜混濁等が、雌で体重増加抑制（2 週以降）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 ppm（雄：0.20 mg/kg 体重/日、雌：0.23 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 3、51、84）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 600 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 35 に示されている。

600 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例は、痙攣、体温低下、徐脈、急激な体重減少等（47 週）を示したため、47 週目に切迫と殺された。この個体は Neu の増加を伴う WBC 増加、Lym 及び Eos 減少、RBC、Hb 及び Ht 増加、角膜混濁等を示した。

血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群の雌雄でチロシン濃度の用量相関性の増加が認められた。600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた角膜炎及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められた肝、腎及び甲状腺重量増加は、血漿中チロシン濃度の増加に起因したものと考えられたが、臓器重量の増加は、投与に関連した病理所見が認められないことから、毒性所見とは考えられなかった。

尿中の遊離又は抱合フェノール類を分析したところ、検体の投与量と相関性は認められなかったものの、全投与群の雌雄で対照群に比べ尿中の遊離フェノール類が増加した。

一般症状観察、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査において、指間嚢胞、皮膚炎/毛包炎等の皮膚の変化が認められたが、これらの変化は、本剤の投与によって血漿中チロシン濃度が上昇し、チロシン分解物が尿中に排泄されることで尿中に増加した遊離フェノール類が、動物の皮膚に接触し、長期間皮膚が刺激された結果生じたものと考えられた。

また、一般症状観察において、被毛への着色、尿及び糞の着色が認められたが、これはチロシン分解物が排泄されたことに起因したものであり、毒性所見とは考

えられなかった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌又は雄で、ALT 及び無機リンの増加が認められたが、一過性であり、関連する病理組織学的所見が認められなかったので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で MCH 及び MCV 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。
(参照 3、52、84)

(眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照)

表 35 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
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・水晶体混濁 # (眼科学的検査) ・MCH 及び MCV 減少 ・Ure、Chol、Cre、T.Bil 減少 ・角膜混濁 # ・角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・水晶体混濁 # (眼科学的検査) ・体重増加抑制 (52 週以降) ・RBC 増加、MCH 及び MCV 減少 ・T.Bil 減少 ・角膜炎
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

: 統計学的検定は実施されていない。

(2) 1 年間慢性毒性試験 (マウス)

Alpk ICR マウス (一群雌雄各 60 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、350 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 36 1 年間慢性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	350 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.5	7.8	56.2	1,110
	雌	2.1	10.3	72.4	1,490

検体投与に関連した死亡例はなかった。7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄 : 2 週以降、雌 : 5 週以降)、食餌効率減少、肝補正及び比重量増加が、同群の雌で腎補正及び比重量増加、胆嚢上皮の好酸性変化が認められた。

尿中ケトン体は、雌雄とも用量相関性に増加が認められたが、これはチロシン代謝物の 4-HPPA が尿中に排泄されたことに関連した影響であり、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雌雄とも 350 ppm (雄：56.2 mg/kg 体重/日、雌：72.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、54、84)

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 64 匹) を用いた混餌 (原体：0、7.5、100 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 37 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 37 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		7.5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.48	6.48	160
	雌	0.57	7.68	190

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度は表 39 に示されている。

雄では、各投与群で生存率が 25～31%に低下したため、92～98 週で試験を終了した。しかし、生存率について、対照群と統計学的な有意差は認められなかった。雌は 104 週間投与を継続し、生存率に検体投与の影響は認められなかった。

100 ppm 以上投与群の雌及び 7.5 ppm 以上投与群の雄で被毛の尿着色が、また 2,500 ppm 投与群の雌雄で受け皿の敷き紙に黄色又は紫色の着色が認められたが、これらは検体投与によってチロシン代謝物であるフェノール類が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

尿検査において、100 ppm 投与群の雌雄で尿中ケトン体の増加が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (4-HPPA) が排泄されたことに関連した変化と考えられた。

2,500 ppm 投与群の雌で、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。発生率は 6.5%であり、背景データ (0～4%) を僅かに上回った。これは、本剤投与により血漿チロシン濃度が増加し、甲状腺ろ胞細胞が持続的に刺激されたことが主たる原因と考えられた。

本試験において、7.5 ppm 以上投与群の雄及び 100 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は、雄で 7.5 ppm 未満 (0.48 mg/kg 体重/日未満)、雌で 7.5 ppm (0.57 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、53、84)

表 38 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（13週以降） ・ALP減少 ・尿量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（1週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・T.Bil増加 ・尿pH低下 ・肺炎 ・随意筋の退行性筋変性
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・PLT減少 ・尿比重増加、尿pH低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（3週以降）、食餌効率減少 ・MCH、MCV増加、PLT減少 ・角膜炎 ・腎間質単核細胞浸潤[#] ・甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う）[§] ・坐骨神経脱髄
7.5 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（7.5 ppm投与群：7週以降、100 ppm投与群：3週以降、2,500 ppm投与群：2週以降） ・角膜混濁（不透明～完全混濁）及び角膜血管新生（眼科学的検査） ・TP、Alb減少 ・角膜炎 ・肝細胞脂肪空胞化 ・慢性糸球体腎症 ・甲状腺ろ胞性嚢胞（過形成を伴う）[§] ・坐骨神経脱髄^{&} 	7.5 ppm 毒性所見なし

#：100 ppm 投与群では、統計学的有意差なし。

&：2,500 ppm 投与群では、統計学的有意差なし。

§：統計学的な有意差は認められないが、検体投与の影響と判断した。

表 39 甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度

性別	雄				雌			
	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64
投与群 (ppm)	0	7.5	100	2,500	0	7.5	100	2,500
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	3	1	0	1	1	4*

Fisherの直接確率計算法 *：p<0.05

（眼病変に係る補足試験に関しては、[14. (8)]を参照）

（4）18か月間発がん性試験（マウス）

Alpk ICR マウス（一群雌雄各 55 匹）を用いた混餌（原体：0、10、350 及び

3,500/7,000 ppm⁴: 平均検体摂取量は表 40 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 40 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	350 ppm	3,500/7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	49.7	898
	雌	1.8	63.5	1,100

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

生存率に検体投与の影響は認められなかった。

350 ppm 投与群の雄で肝絶対、補正及び比重量増加が、同群の雌で腎絶対、補正及び比重量増加が認められたが、同群の雌雄で関連する病理所見が認められなかったため、350 ppm 投与群の雌雄における肝及び腎重量変化は、毒性所見とは考えられなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、3,500/7,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、350 ppm 以上投与群の雌で胆嚢上皮の好酸性変化が認められたので、無毒性量は雄で 350 ppm (49.7 mg/kg 体重/日)、雌で 10 ppm (1.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、55、84)

表 41 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,500/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(2 及び 13 週以降)、食餌効率減少 ・ 唾液腺萎縮 ・ 肝絶対、補正及び比重量増加 ・ 脾臓リンパ球増生 ・ 包皮腺炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝[§]及び腎絶対、補正及び比重量増加
350 ppm 以上	350 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ 胆嚢上皮の好酸性変化
10 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

12. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2.5、10、100 及び 2,500 ppm: 平均検体摂取量は表 42 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

⁴ 試験開始後 7 週間までは 3,500 ppm で投与、その後 7,000 ppm として試験終了時まで投与。

表 42 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2.5 ppm	10 ppm	100 ppm	2,500 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.3	1.1	11.6	278
		雌	0.3	1.2	12.4	307
	F ₁ 世代	雄	0.3	1.1	11.7	297
		雌	0.3	1.2	12.3	316

注) F₂ 世代は、離乳後 14 週間検体投与後そのまま投与を継続した群（継続群）と、投与を中止して対照飼料を与えた群（回復群）のそれぞれ二群に分けた。

親動物及び児動物における各投与群（継続群）で認められた毒性所見は、それぞれ表 43 に示されている。

また、児動物の血漿中チロシン濃度を測定したところ、全投与群で高チロシン血症が認められた。全体的に、雌より雄でチロシン濃度が高値であった。回復群では、F₂ 及び F₃ 児動物のいずれも対照群と同等の値に回復した。

本試験において、親動物では、10 ppm 以上投与群の雄で腎絶対、補正及び比重量増加等が、雌で摂餌量減少が、児動物では、10 ppm 以上投与群で腎盂拡張等が認められたので、無毒性量は、親動物の雌雄とも 2.5 ppm (P 雄: 0.3 mg/kg 体重/日、P 雌: 0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.3 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 2.5 ppm (F₁ 雄: 0.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 0.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雄: 0.3 mg/kg 体重/日、F₂ 雌: 0.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、56、84)

(児動物生存率の低下とチロシンの関連に関しては、[14. (9)]を参照)

表 43 3 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		親 : F ₂ 、児 : F ₃	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
2,500 ppm	・体重増加抑制 (4~9 週)	・腎補正重量増加	・水腎症	・腎盂拡張	・腎盂拡張 ・水腎症	・摂餌量減少 ・水腎症
100 ppm 以上	・角膜混濁 ・角膜血管新生 (眼科学的検査) ・角膜炎 (血管新生を伴う)	・体重増加抑制 (2,500 ppm : 生育期 6~11 週以降、100 ppm : 授乳期 5 日~15 日)、摂餌量 (授乳期 : 1~4 週) 及び食餌効率減少 ・角膜混濁、角膜血管新生 (眼科学的検査) ・角膜炎 (血管新生を伴う)	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 (眼科学的検査)	・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 (眼科学的検査) ・角膜炎 (血管新生を伴う) ・水腎症	・体重増加抑制 ・角膜混濁 ・角膜血管新生 (眼科学的検査)	・角膜混濁 ・角膜血管新生 (眼科学的検査)
10 ppm 以上	・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし	・腎盂拡張 ・腎絶対、補正及び比重量増加 ・角膜炎 (血管新生を伴う)	・摂餌量減少	・食餌効率減少 ・腎絶対、補正及び比重量増加	10 ppm 以下 毒性所見なし
2.5 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	

親動物

児動物	2,500 ppm	・眼瞼閉鎖 ・生後 22 日生存率低下	・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・腎絶対、補正及び比重増加 (雌雄) ・水腎症 (雌雄)	・出生時及び生後 22 日生存率低下 ・水腎症 (雄)
	100 ppm 以上	・眼球混濁 ・腎盂拡張 (雌) ・角膜炎 (血管新生を伴う、雌雄) ・水腎症 (雌雄)	・眼球混濁 ・腎盂拡張 (雌) ・角膜炎 (血管新生を伴う、雌雄)	・眼球混濁 ・水腎症 (雌)
	10 ppm 以上	・腎盂拡張 (雄)	・生存児数減少 ・腎盂拡張 (雄)	10 ppm 以下 毒性所見なし
	2.5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	なし

注) ・児動物の所見は、雌雄が区別できるものは雌雄を示した。
・F₂親動物及びF₃児動物の所見は、いずれも継続群の所見を示した。

(2) 2 世代繁殖試験 (マウス)

Alpk ICR マウス (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、50、350、1,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 44 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 44 2 世代繁殖試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群			10 ppm	50 ppm	350 ppm	1,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.1	10.2	71.4	312	1,470
		雌	2.4	12.0	84.4	372	1,630
	F ₁ 世代	雄	2.1	10.0	71.3	302	1,440
		雌	2.4	11.4	80.5	354	1,670

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 45 に示されている。

また、児動物の血漿中チロシン濃度は用量相関性に増加し、投与によりチロシン血症が誘起されたことが示唆された。

全投与群の児動物で眼脂が認められ、7,000 ppm 投与群において眼脂の観察された腹の頻度が有意に増加した。

本試験において、親動物では、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 1,500 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄で 350 ppm (P 雄 : 71.4 mg/kg 体重/日、P 雌 : 84.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 71.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 80.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、57、84)

表 45 2 世代繁殖試験（マウス）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	7,000 ppm	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	・体重増加抑制(授乳期：5～15日)	・眼球混濁 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・眼球白内障性変化	・眼球混濁 ・眼球白内障性変化
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制(7,000 ppm 投与群：1～4週、1,500 ppm 投与群：1～2週)	・摂餌量減少(7,000 ppm：授乳期：1～4週、1,500 ppm：授乳期：4週)	1,500ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	350 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	7,000 ppm	・包皮分離遅延 ・眼球白内障性変化		・包皮分離遅延	
	1,500 ppm 以上	・低体重		・低体重 ・眼球混濁 ・眼球白内障性変化	
	350 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(3) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：脱イオン水）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群において摂餌量の低下及び体重増加抑制が認められた。また、尿による被毛の着色及び糞の着色（ピンク色又は紫色）も認められたが、これは検体投与により、チロシン分解産物である 4-HPPA 等が尿中に排泄されたことに起因した変化と考えられ、毒性所見と考えられなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。全投与群において、頸椎体未骨化、歯突起未骨化等の骨化遅延及び短小過剰肋骨の発生が増加し、骨格異常又は骨格変異を有する胎児の発生頻度が上昇し、手足骨格の骨化進行度が低下した。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、58、84）

(4) 発生毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 23～26 匹）の妊娠 4～17 日に、強制経口（原体：0、10、60、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：水）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験における対照群（0 mg/kg 体重/日投与群）は、マウス胎児の骨格発達におけるばらつきの程度を検討する目的で 2 群設定された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、600 mg/kg 体重/日投与群で、頸椎体未骨化、齒突起未骨化、胸骨分節不完全裂等の骨化遅延が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で本試験の最高用量 600 mg/kg 体重/日、胎児で 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 3、59、84)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15~20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒: 脱イオン水) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で体重減少及び一般状態の悪化 (妊娠 22 日) が認められたので、切迫と殺した。500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 17 日) が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産が認められたが、100 mg/kg 体重/日投与群の発生率は背景データの範囲内にあり、追加試験 [14. (10)] では、500 mg/kg 体重/日単独投与では流産の発生を再現できなかったことから、検体投与による毒性影響と考えられなかった。

胎児では、外表、内臓及び骨格に検体投与に起因した奇形は認められず、内臓異常又は変異の増加も認められなかった。骨格については、検体投与に起因する異常の増加は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群において、骨格変異の認められた胎児の発生率が増加した。認められた変化のうち、椎骨数過剰及び完全過剰肋骨の発生率増加は、腹単位での解析及び背景データとの比較から検体投与による影響と考えられた。これらのほかに、齒突起不完全骨化等の骨化遅延が全投与群で認められ、これらの骨格変異又は骨化遅延は、検体投与による血中チロシン濃度の上昇との関連性が示唆されている ([14. (10)] 参照)。

本試験における無毒性量は、母動物で 250 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、60、84)

1 3. 遺伝毒性試験

メソトリオンの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験が実施された。結果は表 46 に示されている。試験結果は全て陰性であったので、メソトリオンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、61~65、84)

表 46 遺伝毒性試験結果概要 (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> (WP2P, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK ⁺)	125~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	250~2,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物 II 及び III の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 47 に示されており、いずれも陰性であった。(参照 3、66、67、84)

表 47 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物 II 及び III)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 II	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2uvrA 株)	100~5,000 µg/7 ^h レット (+/-S9)	陰性
代謝物 III				陰性

注) +/-S9 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 90 日間亜急性毒性及び回復試験 (ラット)

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1) 及び (2)] で認められた、肝及び腎の重量増加について回復性を検討するため、Wistar ラット (一群雄 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5、100 及び 2,500 ppm : 平均検体摂取量は表 48 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性及び回復試験が実施された。

2,500 ppm 投与群には、それぞれ 4 群を設け、投与終了後、回復期間をそれぞれ 1、2、4、及び 9 週間とした。5 及び 100 ppm 投与群にはそれぞれ 3 群を設け、回復期間をそれぞれ 2、6 及び 9 週間とした。

表 48 90 日間亜急性毒性及び回復試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	5 ppm	100 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.37	7.52	192

検体投与に関連した死亡はなく、2,500 ppm 投与群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の減少、100 ppm 以上投与群で角膜混濁、全投与群で肝及び腎重量（絶対、補正及び比重量）増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

回復期間中には、眼への影響は回復し、体重並びに肝及び腎重量の変化は軽減が認められた。

血漿中チロシン濃度については、投与前約 130 μM であったが、投与後 14 週で用量相関的に 10~20 倍に増加した。回復 4 週間で対照値の範囲に戻ったが、回復速度は 2,500 ppm 投与群では他の群より遅かった。肝臓 4-HPPDase 活性は対照群で約 0.8~1.0 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白であったが、本剤投与により用量相関的に著しく減少し、100 ppm 以上投与群で対照の 4% 程度のレベルとなった。回復性がみられたが、回復 9 週でなお対照の約 70% のレベルであった。チロシンアミノトランスフェラーゼ (TAT) 活性は、対照で約 2 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白であったが、投与により約 2 倍程度に増加し、回復期間に対照群と同等の値に戻った。（参照 3、68、84）

(2) 90 日間亜急性毒性試験（体重等の変化の用量相関性：ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1) 及び (2)] で認められた、体重の変化、肝及び腎の重量増加について用量相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：0、10、20、50 及び 125 ppm：平均検体摂取量は表 49 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 49 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	20 ppm	50 ppm	125 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.9	1.7	4.3	10.7

125 ppm 投与群で、体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少が認められた。眼球混濁は全投与群で認められた。

本試験において、全投与群で肝及び腎絶対、補正及び比重量の増加が認められたが、明確な用量相関性は認められなかった。

90 日間亜急性毒性及び回復試験 [14. (1)] 及び血中チロシン濃度測定 [14. (3)] より、肝臓及び腎臓の重量増加は血漿中チロシン濃度と相関が認められたが、投

与量が一定量（雄：7.5 ppm）を超えると反応が横ばい状態となった。肝臓及び腎臓の病理組織学的所見では、毒性を示唆する所見はなく、肝臓では血漿中の高濃度アミノ酸処理により誘発された機能亢進性の肥大を反映していると考えられた。したがって、肝臓及び腎臓で認められた重量増加は、投与の影響ではあるが、毒性所見とは考えられなかった。（参照 3、69、84）

（3）血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）①

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度の上昇と、眼、体重及び臓器重量の変化との相関関係を検討するため、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、1、3、4、5、7.5、10 及び 100 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 50 90 日間亜急性用量反応試験（雄ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	0.5	1	3	4	5	7.5	10	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.04	0.09	0.27	0.35	0.44	0.67	0.89	8.96

本試験の結果、100 ppm 投与群で体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少、7.5 ppm 以上投与群で角膜混濁、5 ppm 以上投与群で腎補正重量増加、4 ppm 以上投与群で肝補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は、対照群約 110 μ M に対し、0.5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 投与群では約 30 倍に達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 0.3 μ L/min/mg 蛋白であったが、投与群では 0.5 ppm 以上で用量相関的に抑制され、100 ppm 投与群では対照群比 3%に低下した。TAT 活性は対照群で約 1.7 nmol/min/mg 蛋白に対し 3 ppm 以上投与群で約 1.5 倍のレベルで定常状態に達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。（参照 3、70、84）

（4）血中チロシン濃度測定：90 日間亜急性用量反応試験（ラット）②

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との相関性を検討するため、Wistar ラット（一群雌 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1、5、10、50、100、1,000 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 51 90 日間亜急性用量反応試験（雌ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	1	5	10	50	100	1,000	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.09	0.48	0.95	4.82	9.54	94.8	237

本試験の結果、2,500 ppm 投与群で摂餌量減少、1,000 ppm 以上投与群で角膜混濁、50 ppm 以上投与群で肝絶対重量及び補正重量増加が認められた。

血中チロシン濃度は対照群約 120 μ M に対し、5 ppm 以上投与群で有意に増加し、100 ppm 投与群では約 10 倍、2,500 ppm 投与群では約 15 倍に達し、その後 14 週までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は対照で約 1.4 μ L/min/mg 蛋白であったが、1 ppm 以上投与群では用量相関的に抑制され、1,000 ppm 以上投与群では、対照比 1% に低下した。TAT 活性は対照約 1.7 nmol/min/mg 蛋白に対し 5 ppm 以上投与群で約 2 倍のレベルで定常状態に達した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールが低くなった。（参照 3、71、84）

(5) 血中チロシン濃度：90 日間亜急性用量反応試験（マウス）

メソトリオン投与で誘発される血中チロシン濃度と眼、体重及び臓器重量の変化との用量相関関係を検討するため、AP/Alpk ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、10、50、100、350、1,000、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 52 参照）投与による 90 日間亜急性用量反応試験が実施された。

表 52 90 日間亜急性用量反応試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1	10	50	100	350	1,000	3,500	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.16	1.69	8.49	18.0	58.5	179	600	1,220
	雌	0.19	1.94	10.8	20.5	72.7	215	715	1,440

本試験の結果、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で食餌効率減少が認められた。

血中チロシン濃度は対照約 170 μ M に対し 1 ppm 以上投与群で用量相関的に有意に増加し 100 ppm 以上投与群で約 800 μ M のレベルで定常状態に達し、投与終了時までそのレベルを維持した。4-HPPDase 活性は、対照群で約 0.2 μ L/min/mg 蛋白であったが、1 ppm 以上投与群では用量相関的に抑制され、7,000 ppm 投与群では対照比 9% に低下した。TAT 活性は、対照群で約 10 μ L/min/mg 蛋白に対し、100 ppm 以上投与群で約 1.2~1.5 倍のレベルに、有

意に増加した。また、高用量群ほど、尿中に排泄されるフェノール濃度が増加し、抱合型フェノールの比率が低くなった。(参照 3、72、84)

(6) 眼毒性病変の発現及び回復性の検討 (ラット)

メソトリオン投与により誘発される眼病変の、投与中止による回復性を明らかにするため、Wistar ラット (対照群: 雄 16 匹、投与群: 雄 40 匹) に 90 日間混餌 (原体: 0、2,500 ppm) 投与して、眼毒性病変の発現及び回復性が検討された。

投与群で認められた角膜混濁については、病理組織学的には角膜上皮損傷、角膜炎、虹彩前癒着であった。8 週間の回復期間をおくと角膜炎は消失したが、眼科検査で癒痕化した血管新生が認められた個体では、角膜に血管残存が認められた。(参照 3、73、84)

(7) チロシン添加の低蛋白飼料投与による眼毒性病変の形態等の検討 (ラット)

L-チロシン投与によりラットで誘発される眼病変の発現を経時的に検討するため、Wistar ラット (一群雄 8 匹) に 21 日間混餌 (L-チロシン: 0、0.5、1.0、2.5 及び 5.0%) 投与して、眼毒性病変の形態及び病理組織学的な検討がなされた。

本試験において 2.5% 以上の L-チロシン添加低蛋白飼料投与により投与後 3~4 日で高頻度に角膜病変 (眼科検査では混濁、病理検査では角膜炎) が誘発されることが確認された。(参照 3、74、84)

(8) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット)

検体の低用量、長期投与時の眼に対する慢性毒性を検討するために、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] 時に、Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 1 及び 2.5 ppm: 平均検体摂取量は表 53 参照) 投与による 2 年間の補足試験が実施された。

表 53 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	2.5 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.06	0.16
	雌	0.08	0.19

全投与群の雄で、体重増加抑制、副腎淡明化、腎表面粗造、腎嚢胞及び肝淡明化が認められたが、眼以外の病理組織学的検査を実施していないことから、投与との関連性は不明である。雌では検体投与の影響は認められなかった。また、全投与群雌雄で、眼に対する検体投与の影響は認められなかった。(参照 3、53、84)

(9) 1世代繁殖試験 (ラット)

3世代繁殖試験[12. (1)]における児動物生存率の低下とチロシンの関連を調べるため、Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠確認日から分娩 5 日後まで (約 4 週間)、メソトリオン (原体: 0、2,500 ppm) 及びチロシン (0、0.5、1 及び 2%、w/w) を混餌投与する 1 世代繁殖試験が実施された。

児動物の生存率については表 54 に示されている。メソトリオン 2,500 ppm 投与群において、3 世代繁殖試験と同様に児動物の生存率が低下し、チロシン併用投与により児動物の生存率はさらに低下した。血漿中チロシン濃度と比較して、生存率低下はチロシン濃度増加に関連した変化であることが示唆された。(参照 3、75、84)

表 54 1 世代繁殖試験 (ラット) における児動物生存率

メソトリオン (ppm)	0				2,500			
	0	0.5	1	2	0	0.5	1	2
チロシン (%)								
血漿中チロシン濃度 (μM)	182	200	209	293	2,050	2,640	2,010	3,480
生後 5 日一腹平均 生存児総数	11.1	10.7	10.7	10.9	9.67	8.54*	5.20**	— ¹⁾
総死亡率 (%)	6.9	7.3	3.0	8.7	14.5	22.5*	43.2**	—

1) 2,500 ppm (チロシン 2% 添加) 群については、母動物の体重増加抑制及び眼球混濁等の一般状態が重篤であったため、試験を中止した。

*: <0.05、** : <0.001 (Student の t 検定)

(10) 発生毒性試験 (ウサギ: 追加試験)

発生毒性試験 (ウサギ) [12. (5)] で、母動物で観察された流産及び胎児で観察された骨化遅延がメソトリオン投与によるものか、血漿中過剰チロシンによるものか検討するため、NZW ウサギ (一群雌 17~18 匹) の妊娠 8~20 日にメソトリオンを強制経口 (原体: 0、500 mg/kg 体重/日、溶媒: 水) 投与及びチロシン混餌 (1%) 投与して、発生毒性試験が実施された。試験群の設定は表 55 に示されている。

表 55 発生毒性試験 (ウサギ: 追加試験) の試験群

試験群	メソトリオン (強制経口) (mg/kg 体重/日)	チロシン (混餌) (%)
I: 対照群	0	0
II: チロシン単独投与群	0	1
III: 検体単独投与群	500	0
IV: 検体+チロシン併用投与群	500	1

母動物では、IV群で流産が1例認められたが、流産はこの1例であり、メソトリオン投与による流産は再現されなかった。IV群で、体重増加抑制が認められた。血漿中チロシン濃度は、II、III及びIV群の順に増加し、いずれもI群より高値であった。

胎児では、椎骨数過剰、完全過剰肋骨及び歯突起不完全骨化に関して、母動物の血漿中チロシン濃度と正の相関が認められたので、これらの変化は検体投与により、血中チロシン濃度が上昇したことに起因すると考えられた。(参照3、76、84)

(11) 代謝物IIの4-HPPDase活性に対する影響

代謝物IIの4-HPPDase活性に対する影響を調べるため、Wistarラット由来の肝サイトゾルを用いた *in vitro* 4-HPPDase活性測定試験(代謝物II: 0、0.02及び20 μM) が、メソトリオン及び4-HPPDase阻害剤NTBC(2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン)を陽性対照として実施された。

代謝物IIの20 μM の濃度において、4-HPPDase活性の弱い阻害が認められたが、0.02 μM の濃度においては4-HPPDase活性阻害は全く観察されなかった。(参照3、77、84)

(12) ヒト男性志願者を用いた血漿中チロシン濃度の測定

ヒト志願者(一群男性3名、年齢18~55歳、体重60~90 kg)に、メソトリオンを単回カプセル経口(原体: 0.1、0.5及び4 mg/kg体重)投与して、血漿中チロシン濃度及び尿中のマーカーについて検討された。

本試験の結果、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度は投与前の109 μM と比較して309 μM と高値を示し、尿中にチロシン代謝物である4-ヒドロキシフェニル酢酸(4-HPAA)及び4-HPPAが認められたが、血漿中チロシン濃度及び尿中代謝物は、ともに投与後24時間で投与前の値に回復した。このことから、メソトリオン投与による、ヒトにおける4-HPPDase活性阻害は、投与後24時間までに回復すると考えられた。

メソトリオンの、ヒトにおける半減期は約1時間と推定され、投与量の大部分が、投与後12時間以内に尿中に排泄された。

メソトリオン投与による毒性学的な影響は、4 mg/kg体重においても認められず、投与前後の眼科検査においても、被験者の眼に検体投与の影響は認められなかった。

また、メソトリオン暴露のマーカーとして、メソトリオンの尿中排泄の測定値を利用することが可能であることが示された。(参照3、78、84)

(13) ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験

ヒト志願者（男性 10 名、体重、年齢不明）に、NTBC 1 mg/kg 体重を、液剤又はカプセルで単回経口投与し、投与 14 日後に液剤を投与した被験者にはカプセル剤を、カプセル剤を投与した被験者には液剤を投与し、血漿中チロシン濃度を測定した。

試験の結果、投与前の血漿中チロシン濃度は平均約 100 μM 、1 回目投与後の最高濃度は、1,200 μM であったが、14 日間の回復期間後（2 回目投与前）には約 800 μM であり、毒性学的な影響は認められなかった。このことから、NTBC はメソトリオンと異なり、不可逆的に 4-HPPDase 活性を阻害すると考えられ、ヒトの血漿チロシン濃度は、約 800 μM で安定状態が維持されると考えられた。

また、血漿中チロシン濃度の上昇パターンは、マウスに類似していると考えられた⁵。（参照 3、79、84）

[14. (1)～(13)]の試験結果より、メソトリオン投与により血漿中チロシン濃度が上昇し、体重増加抑制、肝及び腎重量増加並びに眼毒性が誘発されると考えられた。

メソトリオンは肝酵素 4-HPPDase を阻害するが、その場合は第 2 の代謝酵素である TAT がチロシン代謝を律速することが知られている。

マウスでは TAT 基礎活性がラットよりも高いことが知られており、ヒトにおいても [14. (12)] の試験結果より、メソトリオンにより 4-HPPDase 活性阻害が生じて TAT により血漿中過剰チロシンは速やかに代謝されると考えられた。また、[14. (13)] の試験結果より不可逆的に 4-HPPDase 活性が阻害された場合には、血漿中チロシン濃度の上昇パターンはマウスに類似していると考えられた。

しかし、ヒトにおいても TAT 欠損などチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されている（参照 80）。したがって、食品安全委員会では、ラットが本剤に対して高い感受性であることは理解できるものの、マウスのみでヒト健康評価を行うことは適切ではないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果をもとに評価を行うこととした。

(14) 28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群（一群雌 10 匹）としてシクロホスファミド腹腔内（50 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

⁵ Lewis and Botham, C.R.T., (2013), 43(3), 185-199

表 56 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	1,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	110	332	1,170

陽性対照群では、免疫毒性として、脾臓細胞数の減少、脾臓及び脾臓細胞数当たりの IgM 抗体産生細胞数の減少、脾臓及び胸腺の絶対及び補正重量の有意な低下が認められたが、検体投与群ではこれらの指標に影響は認められなかった。本試験条件下において、免疫毒性はないと考えられた。（参照 84、87）

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「メソトリオン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、免疫毒性試験（マウス）、植物体内運命試験（だいず）及び作物残留試験（だいず）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたメソトリオンを用いた動物体内運命試験の結果、いずれも投与 0.5~1.5 時間後に C_{max} に達し、投与後 72~168 時間に 79~95% TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。放射能は主に肝臓及び腎臓に分布した。代謝物は尿及び糞中に II、III、IV 及び V が検出された。

^{14}C で標識されたメソトリオンを用いた植物体内運命試験が実施された。主要代謝物は、II、III、IV、V 及び VI であり、II 及び III の抱合体も存在した。

国内において、メソトリオン及び代謝物 II を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。いずれの試験区においてもメソトリオン及び代謝物 II は定量限界未満であった。

海外において、メソトリオン及び代謝物 II を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、メソトリオンの最大残留値は、だいずの成熟種実の 0.025 mg/kg であった。代謝物 II の最大残留値は、定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。

各種毒性試験結果から、メソトリオン投与による影響は主に眼（角膜混濁等）及び肝臓（重量増加等）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の軽度の増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性とは考え難く、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。

メソトリオンの毒性発現は、血漿中チロシン濃度上昇によると考えられ、ラット及びマウスで差があると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をメソトリオン（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 57 に、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表 58 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験①の 0.09 mg/kg 体重/日であった。また、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の無毒性量は 0.2 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験②では、雄の最小毒性量が亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒性試験より低く、無毒性量は亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒性試験より高い値であるため、亜急性毒性試験における無毒性量として、亜急性毒性試験①及び亜急性神経毒性試験より正確であり、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における無毒性量は、亜急性毒性試験②の試験における値 (0.21 mg/kg 体重/日) を用いることが妥当であると考えられた。また、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、雄の無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量の雄において認められ

た毒性所見は軽度な変化であり、無毒性量は最小毒性量に近い値であると考えられた。

一方、ラットを用いた3世代繁殖試験における無毒性量は0.3 mg/kg 体重/日であり、90日間亜急性毒性試験における最小毒性量(0.41 mg/kg 体重/日)及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験における雄の最小毒性量(0.48 mg/kg 体重/日)を下回っていた。したがって、3世代繁殖試験における無毒性量0.3 mg/kg 体重/日をラットにおける無毒性量としても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

ラット及びウサギの発生毒性試験において、胎児の無毒性量が設定できなかったが、これらの試験は他の試験に比べ高用量で実施されていることが原因と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量である0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、メソトリオ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、マウスを用いた一般薬理試験の500 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)は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.003 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	3世代
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	0.3 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

表 57 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
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験①	0、1、125、1,250、 12,500 ppm 雄：0、0.09、11、 112、1,110 雌：0、0.1、13、 126、1,210	雄：0.09 雌：0.1	雄：11 雌：13	雌雄：角膜炎等
	90 日間 亜急性毒性 試験②	0、2.5、5.0、7.5、 150 ppm 雄：0、0.21、0.41、 0.63、12.5 雌：0、0.23、0.47、 0.71、14.5	雄：0.21 雌：0.71	雄：0.41 雌：14.5	雄：肝絶対及び比重 量増加 雌：角膜混濁等
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、2.5、100、5,000 ppm 雄：0、0.20、8.25、 403 雌：0、0.23、9.29、 467	雄：0.2 雌：0.23	雄：8.25 雌：9.29	雄：角膜混濁 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認めら れない)
	2 年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	0、7.5、100、2,500 ppm 雄：0、0.48、6.48、 160 雌：0、0.57、7.68、 190	雄：— 雌：0.57	雄：0.48 雌：7.68	雌雄：体重増加抑制 等 (2,500 ppm 投与群 の雌で甲状腺ろ胞腺 腫増加)
	3 世代 繁殖試験	0、2.5、10、100、 2,500 ppm	親動物 P 雄：0.3	親動物 P 雄：1.1	親動物 雄：腎絶対、補正及

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
		P 雄: 0, 0.3, 1.1, 11.6, 278	P 雌: 0.3 F ₁ 雄: 0.3	P 雌: 1.2 F ₁ 雄: 1.1	び比重量増加等 雌: 摂餌量減少
		P 雌: 0, 0.3, 1.2, 12.4, 307 F ₁ 雄: 0, 0.3, 1.1, 11.7, 297 F ₁ 雌: 0, 0.3, 1.2, 12.3, 316	F ₁ 雌: 0.3 児動物 P 雄: 0.3 P 雌: 0.3 F ₁ 雄: 0.3 F ₁ 雌: 0.3	F ₁ 雌: 1.2 児動物 P 雄: 1.1 P 雌: 1.2 F ₁ 雄: 1.1 F ₁ 雌: 1.2	児動物: 腎盂拡張等 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 100, 300, 1,000	母動物及び胎 児: -	母動物及び胎 児: 100	母動物: 体重増加抑 制等 胎児: 骨化遅延等
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0, 10, 50, 350, 7,000 ppm	雄: 61.5 雌: 80.1	雄: 1,210 雌: 1,540	雄: 体重増加抑制等 雌: RBC 減少
		雄: 0, 1.7, 8.4, 61.5, 1,210 雌: 0, 2.4, 12.4, 80.1, 1,540			
	1年間 慢性毒性 試験	0, 10, 50, 350, 7,000 ppm	雄: 56.2 雌: 72.4	雄: 1,110 雌: 1,490	雌雄: 体重増加抑制 等
		雄: 0, 1.5, 7.8, 56.2, 1,110 雌: 0, 2.1, 10.3, 72.4, 1,490			
18か月間 発がん性 試験	0, 10, 350, 3,500/7,000 ppm	雄: 49.7 雌: 1.8	雄: 898 雌: 49.7	雄: 体重増加抑制等 雌: 胆嚢上皮の好酸 性変化 (発がん性は認めら れない)	
	2世代 繁殖毒性	0, 10, 50, 350, 1,500, 7,000 ppm	親動物及び児動 物	親動物及び児動 物	親動物: 体重増加抑 制等

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
	試験	P 雄:0, 2.1, 10.2, 71.4, 312, 1,470 P 雌:0, 2.4, 12.0, 84.4, 372, 1,630 F ₁ 雄: 0, 2.1, 10.0, 71.3, 302, 1,440 F ₁ 雌: 0, 2.4, 11.4, 80.5, 354, 1,670	P 雄: 71.4 P 雌: 84.4 F ₁ 雄: 71.3 F ₁ 雌: 80.5	P 雄: 312 P 雌: 372 F ₁ 雄: 302 F ₁ 雌: 354	児動物: 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 10, 60, 150, 600	母動物: 600 胎児: 150	母動物: - 胎児: 600	母動物: 毒性所見なし 胎児: 骨化遅延
ウサギ	発生毒性試験	0, 100, 250, 500	母動物: 250 胎児: -	母動物: 500 胎児: 100	母動物: 体重減少 胎児: 骨化遅延
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 100, 600, 1,000	雌雄: 100	雌雄: 600	雌雄: RBC 増加、 MCH 及び MCV 減少等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 10, 100, 600	雌雄: 100	雌雄: 600	雌雄: MCH 及び MCV 減少等
ADI			NOAEL: 0.3 mg/kg 体重/日 SF: 100 ADI: 0.003 mg/kg 体重/日		
ADI 設定根拠			ラット 3 世代繁殖試験		

ADI: 一日摂取許容量 SF: 安全係数 NOAEL: 無毒性量
 - : 無毒性量又は最小毒性量が設定できなかった。
 備考: 最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 58 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)	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)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	500、1,000、2,000	2,000 雌雄：投与による影響なし
	急性神経毒性 試験	0、20、200、2,000	雌雄：2,000 雌雄：毒性所見なし
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	500、1,000、2,000	500 雌：姿勢と歩行の異常等
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。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
II	MNBA	2-メタンサルホニル-4-ニトロ安息香酸
III	AMBA	2-アミノ-4-メタンサルホニル安息香酸
IV	4-OH メソトリオン	4-ヒドロキシ-2-(4-メタンサルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
V	5-OH メソトリオン	5-ヒドロキシ-2-(4-メタンサルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン
VI	MBA	4-メタンサルホニル安息香酸
VII	4-グルコオキシ メソトリオン	4-グルコシルオキシ-2-(4-メタンサルホニル-2-ニトロベンゾイル)シクロヘキサン-1,3-ジオン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
4-HPAA	4-ヒドロキシフェニル酢酸
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
4-HPPDase	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
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}	最高血中薬物濃度
CK	クレアチンキナーゼ
Cre	クレアチニン
DMSO	ジメチルスルホキシド
Eos	好酸球数
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IgM	免疫グロブリンM
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサンジオン
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数

T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
TAT	チロシンアミノトランスフェラーゼ
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					メソトリオン				代謝物 II					
					公的分析機関		社内分析機関		公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
水稻 (玄米) 2004年	100G	1	1	91	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				89	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				水稻 (稲わら) 2004年	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
					89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	
					水稻 (青刈り) 2004年	63	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
						77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
とうもろこし (生食用子 実) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	83	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
		1	86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
	182WP (茎葉散布)	1	1	55	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
		1	71	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
とうもろこし (乾燥子実) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	112	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
		1	125	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
	182WP (茎葉散布)	1	1	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
		1	110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
とうもろこし (青刈り) 2004年	182WP (土壌処理)	1	1	77	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				90	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
		1		87	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				101	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
				115	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003		
	182WP (茎葉散布)	1	51	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
			64	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
		1	78	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
			72	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003			
86	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003						
100	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003						

注) G：粒剤 WP：水和剤

- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
- ・代謝物IIの残留値はメソトリオンに換算して記載した。換算係数は、メソトリオン/代謝物II=1.38

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

米国

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)	
				メソトリオン	代謝物 II
				最高値	最高値
だいず (成熟種実) 2009年	350 SC	1	2	<0.01	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1 ¹ 種実) 2009年	350 SC	1	2	<0.01	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟7日前種実) 2009年	226 SC	1	1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 SC		2	<0.01	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟7日後種実) 2009年	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟14日後種実) 2009年	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1/成熟種実) 2009年	350 SC		2	0.01	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実)	350 SC	1	2	0.02	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 SC	2	0.02	<0.01	
	226 SC	1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1) 2009年	350 SC	1	2	<0.01	<0.01
	226 SC		1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 SC	2	<0.01	<0.01	
	226 SC	1	<0.01	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年	350 SC	1	2	<0.01	<0.01	
	226 SC		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC		2	<0.01	<0.01	
	226 SC		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年	350 SC		1	2	<0.01	<0.01
	226 SC			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC	2		<0.01	<0.01	
	226 SC	1		<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年	350 SC	1		2	<0.01	<0.01
	226 SC			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC		2	0.01	<0.01	
	226 SC		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年	350 SC		1	2	<0.01	<0.01
	226 SC			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC	2		<0.01	<0.01	
	226 SC	1		<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1 種実) 2009 年	350 SC	1		2	<0.01	<0.01
	226 SC			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC		2	<0.01	<0.01	
	226 SC		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟 7 日前種実) 2009 年	226 SC		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2009 年	350 SC		1	2	<0.01	<0.01
	226 SC	1		<0.01	<0.01	

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいず (成熟7日後種実) 2009年	226 ^{SC}	1	1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟14日後種実) 2009年	226 ^{SC}	1	1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (45DAR1種実) 2009年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2009年	350 ^{SC}			2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)		
				メソトリオン	代謝物 II	
				最高値	最高値	
だいで (45DAR1 種実) 2009 年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟種実) 2009 年	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1 種実) 2009 年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2009 年	350 ^{SC}	2		<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1 種実) 2009 年	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2009 年	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1 種実) 2009 年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2009 年	350 ^{SC}	2		<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}	1		<0.01	<0.01	
だいで (45DAR1 種実) 2009 年	350 ^{SC}	1		2	<0.01	<0.01
	226 ^{SC}			1	<0.01	<0.01
だいで (成熟種実) 2009 年	350 ^{SC}		2	<0.01	<0.01	
	226 ^{SC}		1	<0.01	<0.01	
だいで (成熟種実) 2012 年	350 ^{SC}		1	2	<0.01	<0.01
	350 ^{SC}		1	2	0.025	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年	使用量 (g ai/ha)	試験 ほ場 数	回数 (回)	残留値(mg/kg)	
				メソトリオン	代謝物 II
				最高値	最高値
だいず (成熟種実) 2012年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2012年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2012年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01
だいず (成熟種実) 2012年	350 ^{SC}	1	2	<0.01	<0.01

SC：フロアブル剤

・45DAR1：成長ステージ R1 の 45 日後に収穫されたもの。

・2009 年の試験はメソトリオン耐性だいず SYHT04R、2012 年の試験は SYHT02H が用いられた。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 食品健康影響評価について（平成 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409002 号）
- 3 農薬抄録メソトリオン（除草剤）：シンジェンタ ジャパン株式会社（2008 年改訂）、2008 年、一部公表
- 4 ラットにおける血中濃度及び経時的組織内分布代謝試験（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 5 ラットにおける単回投与による代謝試験（低用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 6 ラットにおける単回経口投与後の排泄および分布（低用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 7 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（高用量）（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 8 ラットにおける単回静脈内投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 9 ラットにおける反復経口投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、排泄及び組織内残留量）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 10 ラットにおける単回経口投与による代謝試験（¹⁴C-シクロヘキサンジオン環標識および ¹⁴C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1996 年、未公表
- 11 マウスにおける単回経口投与後の排泄、血中濃度および組織内分布（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, シンジェンタ社（英国）、2005 年、未公表
- 12 マウスにおける単回経口投与による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識、代謝物の同定）（GLP 対応）：Central Toxicology Laboratory, ゼネカ社（英国）、1997 年、未公表
- 13 とうもろこしにおける代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center, ゼネカ社（米国）、1997 年、未公表
- 14 とうもろこしにおける出芽前後 2 回散布による代謝試験（¹⁴C-フェニル環標識）（GLP 対応）：Western Research Center, ゼネカ社（米国）、1999 年、未公表

- 15 どうもろこしにおける代謝試験 (^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
- 16 らっかせいにおける代謝試験 (^{14}C -フェニル環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
- 17 らっかせいにおける代謝試験 (^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識) (GLP 対応) : シンジェンタ クロップ プロテクション社 (米国)、2003年、未公表
- 18 水稻における代謝試験 (^{14}C -フェニル環標識) (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
- 19 自然水-底質土壌系における運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Centre, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
- 20 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
- 21 好氣性条件下での土壌分解経路および分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
- 22 ^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの好氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
- 23 代謝物 AMBA の好氣的条件下における土壌中での分解速度 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1997年、未公表
- 24 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
- 25 ^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの嫌氣的土壌中運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1996年、未公表
- 26 ^{14}C -フェニル環および ^{14}C -シクロヘキサンジオン環標識メソトリオンの土壌表面光分解 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1999年、未公表
- 27 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの火山灰土壌を用いた土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国)、2005年、未公表
- 28 ^{14}C -フェニル環標識メソトリオンの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1997年、未公表
- 29 MNBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
- 30 AMBA の土壌吸着性 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1999年、未公表
- 31 pH 4、5、7 および 9、温度 25 および 50°C における加水分解運命試験 (GLP 対応) : Jealott's Hill Research Station, ゼネカ社 (英国)、1995年、未公表
- 32 緩衝液における水中光分解運命試験 (GLP 対応) : Western Research Center, ゼネカ社 (米国)、1995年、未公表

- 33 ¹⁴C-フェニル環標識メソトリオンの滅菌自然水中光分解 (GLP 対応) : Jealott's Hill International Research Centre, シンジェンタ社 (英国) 、2005 年、未公表
- 34 メソトリオンの土壌残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2003、2004 年、未公表
- 35 メソトリオンの作物残留試験成績 : (財) 残留農薬研究所、2004 年、未公表
- 36 メソトリオンの作物残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2004 年、未公表
- 37 生体機能への影響に関する試験 (GLP 対応) : 三菱化学安全科学研究所、2005 年、未公表
- 38 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994 年、未公表
- 39 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994 年、未公表
- 40 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995 年、未公表
- 41 代謝物 MNBA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996 年、未公表
- 42 代謝物 AMBA のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1996 年、未公表
- 43 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997 年、未公表
- 44 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994 年、未公表
- 45 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994 年、未公表
- 46 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1994 年、未公表
- 47 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1995 年、未公表
- 48 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997 年、未公表
- 49 マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997 年、未公表
- 50 ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997 年、未公表
- 51 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国) 、1997 年、未公表

- 52 ビーグル犬を用いた 1 年間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 53 ラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 54 マウスを用いた混餌投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 55 マウスを用いた混餌投与による 80 週間発がん試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 56 ラットを用いた混餌投与による多世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 57 マウスを用いた混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 58 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999 年、未公表
- 59 マウスを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999 年、未公表
- 60 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1999 年、未公表
- 61 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1993 年、未公表
- 62 マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 63 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 64 マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1994 年、未公表
- 65 ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2002 年、未公表
- 66 代謝物 MNBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996 年、未公表
- 67 代謝物 AMBA の細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1996 年、未公表
- 68 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与および 9 週間回復試験 肝・腎重量回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 69 眼病変以外のエンドポイントの検討のための雄ラットを用いた 90 日間反復経口投与試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995 年、未公表

- 70 雄ラットを用いた 90 日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 71 雌ラットを用いた 90 日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 72 マウスを用いた 90 日間反復経口投与用量反応試験 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 73 雄ラットを用いた眼毒性病変の発現および回復性の検討 (GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 74 チロシン添加の低蛋白飼料を投与した雄ラットに対する眼毒性病変の形態及び病理組織学的検討 (21 日間) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1995 年、未公表
- 75 ラットを用いた混餌投与による 1 世代繁殖毒性試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1997 年、未公表
- 76 ウサギの流産及び催奇形性へのチロシンの影響に関する確認試験 (一部 GLP 対応) : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、2000 年、未公表
- 77 代謝物 MNBA の 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (HPPD) 活性に対する影響 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998 年、未公表
- 78 ヒト男性志願者に対するメソトリオン単回経口投与後の尿中曝露マーカの検討及び血漿中チロシン濃度の測定 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998 年、未公表
- 79 ヒトを用いた NTBC の単回投与薬物動態試験 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)、1998 年、未公表
- 80 Scriver et al. eds "The metabolic & molecular basis of inherited disease" 8th ed. Vol.II, McGrawHill, 2001
- 81 メソトリオンの食品健康影響評価資料の追加提出について : シンジェンタジャパン株式会社、2008 年、未公表
- 82 食品健康影響評価の通知について (平成 21 年 3 月 26 日付け府食第 281 号)
- 83 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 22 年 5 月 19 日付け厚生労働省告示食安発 0519 第 1 号)
- 84 農薬抄録メソトリオン (除草剤) : シンジェンタ ジャパン株式会社 (2014 年 2 月 18 日改訂)、2014 年、一部公表
- 85 メソトリオン耐性作物における植物代謝試験 : シンジェンタジャパン株式会社、2014 年、未公表
- 86 メソトリオンの作物残留試験成績 : シンジェンタジャパン株式会社、2012 年、未公表
- 87 メソトリオン-CD-1 雌マウスを用いた 28 日間混餌投与免疫毒性試験 : WIL Research Laboratories LLC (米国)、2012 年、未公表

88 食品健康影響評価について (平成 26 年 7 月 1 日付け厚生労働省食安 0701 第 5 号)

メソトリオ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22日～平成26年11月20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>ADIの設定に関して、2年間慢性毒性試験では雄の無毒性量が設定できなかったが、無毒性量は最小毒性量に近い値と考えられたことから、本試験の最小毒性量より小さい繁殖試験の無毒性量を基にADIを設定している。しかし、慢性毒性試験では最低用量の7.5ppm以上の雄で体重増加抑制等が認められ、その補足試験でも1ppm以上の雄で体重増加抑制が認められている。従って、慢性毒性試験の雄の無毒性量は1ppm(0.06mg/kg 体重/日)未満と考えるべきで、ADIも0.0006より小さい値が妥当ではないか。慢性毒性試験では7.5ppm(0.48mg/kg 体重/日)で体重増加抑制以外にも様々な毒性所見が認められており、慢性毒性試験及びその補足試験を見る限り、慢性毒性試験の無毒性量が繁殖毒性試験の無毒性量(0.3mg/kg 体重/日)より同等か高いという根拠はないのではないかと。補足試験は動物数が少なく評価に値しないとのことで補足試験の体重増加抑制を慢性毒性の無毒性量には採用しないとの2008年の結論のようだが、慢性毒性試験で無毒性量が得られず、補足試験も無毒性量を推定するのに十分でないのであれば、更なる追加試験、もしくは追加の安</p>	<p>【回答1】</p> <p>ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[評価書11.(3)]実施時に、長期投与時の眼に対する慢性毒性を検討するため、より低用量の投与群(1ppm及び2.5ppm)が設けられましたが、眼以外の病理組織学的検査が未実施であること等から、同投与群については眼に対する影響以外を評価に用いることは困難であると判断し、2年間慢性毒性/発がん性併合試験補足試験[評価書14.(8)]と扱い、評価書に記載のとおり、当該補足試験において1ppm以上投与群で認められた体重増加抑制等の眼以外への影響については、検体投与との関連性は不明であると判断しました。</p> <p>ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の7.5ppm投与群において認められた体重増加抑制については、100ppm以上投与群と比較して軽度であると考えられ、同投与群では体重増加抑制のほか、眼に対する影響(角膜混濁、角膜血管新生及び角膜炎)、肝細胞脂肪空胞化等が認められていますが、眼に対する影響については検体投与の影響と考えられるものの、100ppm以上投与群に比べ発生頻度が低く、病</p>

全係数が必要ではないか。
なお、補足試験が評価に値しないのであれば、体重増加抑制が認められたなどと記載せず、評価に値しないとしておけば、長期投与により 1ppm でも体重増加抑制が起こると懸念されることもないと思われれます。

ウサギ発生毒性試験で、椎骨数過剰、過剰肋骨はチロシン投与に関連しているとしているが、そうであれば、チロシン濃度増加は単回投与で起こること(ヒトの単回投与で増加が見られている)、また、過剰肋骨は単回投与で起こりうるため ARFD のエンドポイントとするとの食安委の見解から、これらの所見も ARFD で考慮すべきではないですか。ラット発生毒性の短小過剰肋骨も同様です。ARFD のエンドポイントとしない相応の理由があるのであれば評価書に記載願いたい。

【意見 2】

1. 長期慢性毒性あるいは発癌性試験における用量設定が困難な為、NOAEL が求められなかったのですから、ラット 90 日間反復毒性試験結果における 1ppm を NOAEL 設定するのが、毒性学的には正しいと思います。
2. 3 世代繁殖試験結果から NOAEL 2.5ppm と上記ラット 90 日間反復毒性試験結果の NOAEL 値と比較すると、ラット 90 日間反復毒性試験結果の NOAEL 値が低いのですから、NOAEL は 1ppm が妥当と考えます。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

変の程度も明らかに軽度であり投与期間に伴う悪化が認められていないこと、そのほかの影響については検体投与による高チロシン血症の影響を完全には否定できないものの、100 ppm 以上投与群と比較し軽度であると考えられたことから、本試験における無毒性量は最小毒性量に近い値であると判断しました。また本剤はラットで感受性が非常に高く、眼に対する影響が鋭敏な毒性指標であると考えられますが、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 [評価書 12. (1)] の 2.5 ppm 投与群において検体投与の影響が認められなかったことから、同試験で得られた無毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、一日摂取許容量 (ADI) を 0.003 mg/kg 体重/日と判断しました。

血中チロシン濃度そのものは単回経口投与で増加する可能性があります。御指摘のウサギを用いた発生毒性試験 [評価書 12. (5)] で認められた椎骨数過剰及び完全過剰肋骨並びにラットを用いた発生毒性試験 [評価書 12. (3)] で認められた短小過剰肋骨については、単回経口投与で生ずる可能性はないと考えられたことから、いずれも急性参照用量 (ARFD) のエンドポイントとはしておりません。

【回答 2】

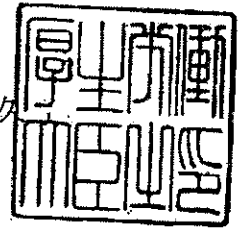
ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [評価書 11. (3)] の無毒性量の考え方は、回答 1 に記載したとおりであり、本剤の ADI については、ラットを用いた 3 世代繁殖試験 [評価書 12. (1)] の無毒性量である 0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、0.003 mg/kg 体重/日とすることが妥当であると判断しました。



厚生労働省発食安1215第1号
平成26年12月15日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 塩崎 恭久



諮問書

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

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

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

平成 27 年 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 26 年 12 月 15 日付け厚生労働省発食安 1215 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくテフルベンズロンに係る食品規格（食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

テフルベンズロン

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

1. 概要

(1) 品目名：テフルベンズロン [Teflubenzuron (ISO)]

(2) 用途：殺虫剤

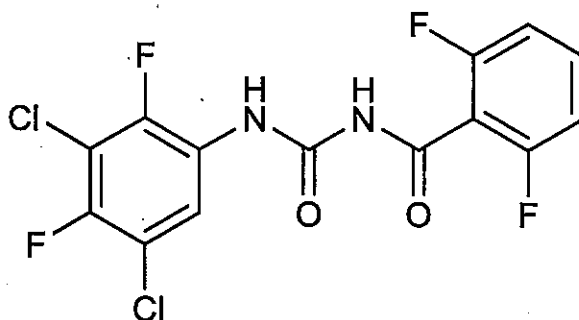
ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤である。昆虫のキチン質合成を阻害することにより、殺虫効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

1-(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)urea (IUPAC)

N-[[(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl) amino] carbonyl]-2,6-difluorobenzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$
分子量	381.11
水溶解度	5.0×10^{-5} g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow > 4.3$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

【作物名】となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、コーヒー豆、とうがらしについては、海外より残留基準値設定の申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

5%テフルベンズロン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テフルベンズロンを含む農薬の総使用回数					
みかん なつみかん	アゲハ類	2000倍	200～ 700L/10a	収穫21日 前まで	3回以内	散布	3回以内					
	シロハモグリガ	1000～										
かき	カキノハタムシガ	2000倍		収穫30日 前まで								
	イガ類	2000倍										
もも 初列ソ	モモハモグリガ シクイムシ類	1000～ 2000倍		200～ 700L/10a	収穫前日 まで		2回以内	散布				
		2000倍										
りんご	キンモンホソガ	2000～ 6000倍							2000～ 4000倍	2回以内	2回以内	散布
	キンモンハモグリガ	4000倍										
	ヒメシロモントクガ シクイムシ類	2000倍										
	ヨモギエダシヤク	2000～ 4000倍										
なし	シクイムシ類	1000～ 2000倍	2000倍			なし			なし	なし		
	ナシヒガ ナシホソガ	2000倍										
だいこん	コガ	8倍	0.8L/10a			収穫21日 前まで			4回以内	無人ヘリコプター による散布		
		16倍	1.6L/10a									
	アオムシ ヨトウムシ	2000倍	100～ 300L/10a	4回以内	散布		4回以内					
ごぼう	ゾウムシ類	1000倍				3回以内		3回以内				
とうがん	オゾラミ類	2000倍										
はくさい	タナギンウワバ コガ、アオムシ ヨトウムシ	2000倍	2000倍	収穫7日 前まで	2回以内	2回以内						

5%テフルベンズロン乳剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テフルベンズロンを含む農薬の総使用回数
トマト ミニトマト なす	ハスモンヨトウ コナジラミ類	2000倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布	2回以内
さやえんどう	シロイモシヨトウ						
キャベツ	コガ、アオムシ ヨウムシ タマキウワバ ハスモンヨトウ	16倍	1.6L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	無人ヘリコプター による散布	2回以内
	コガ						
ねぎ	シロイモシヨトウ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫3日 前まで	1回	散布	1回
ブロッコリー	コガ						
茎ブロッコリー	アオムシ						
なばな	コガ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
フゲンソイ たかな							
ほうれんそう	ヨウムシ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
いちご アスパラガス	ハスモンヨトウ						
しょうが		ハスモンヨトウ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫前日 まで	2回以内	散布
レタス							
非結球レタス	ハスモンヨトウ	2000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
えだまめ							
だいず	ハスモンヨトウ	8～16倍	0.8L/10a	収穫14日 前まで	2回以内	無人ヘリコプター による散布	2回以内
てんさい	ヨウムシ	1000～ 2000倍	100～ 300L/10a	収穫7日 前まで	2回以内	散布	2回以内
かんしょ	ハスモンヨトウ	1000倍					
	ナジロシタハ ハイロサビヒョウタンゾ ウムシ						
葉ごぼう	ハスモンヨトウ	2000倍	0.8L/10a	収穫14日 前まで	2回以内	散布	2回以内
茶	ヨモギエダシヤク チャノホカ	2000～ 4000倍	200～ 400L/10a	摘採7日 前まで	1回	散布	1回

(2) 海外での使用方法

① 150g/L テフルベンズロンフロアブル (ブラジル)

作物名	適用病害虫名	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テフルベンズロンを含む農薬の総使用回数
コーヒー豆	コーヒーハモグリカ	250 mL/ha	収穫30日前まで	2回	散布	2回

② 4%テフルベンズロン・16%フルベンジアミドフロアブル (韓国)

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	カカ	2000倍	収穫3日前まで	3回以内	散布

③ 2%テフルベンズロン・1%インドキサカルブ水和剤 (韓国)

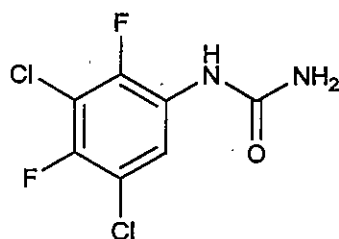
作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
とうがらし	カカ	1000倍	収穫3日前まで	3回以内	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ テフルベンズロン
- ・ 3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル尿素 (以下、代謝物Gという。)



代謝物G

② 分析法の概要

i) テフルベンズロン

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、ヨウ化メチルでメチル化する。次いでシリカゲルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム及び NH₂カラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 テフルベンズロン : 0.005~0.08 ppm

コーヒー豆は、試料からメタノール・水（17:3）混液で抽出し、アセトニトリル／ヘキサン分配した後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

定量限界 テフルベンズロン：0.1 ppm

とうがらしは、試料から酢酸エチル又はアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。シリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

定量限界 テフルベンズロン：0.01～0.05 ppm

ii) 代謝物G

試料からアセトニトリルで抽出し、酢酸エチルに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、ヨウ化メチルでメチル化し、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。

なお、代謝物Gについては、変換係数1.58を用いてテフルベンズロンに換算する。

定量限界 代謝物G：0.0079 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2及び1-3を参照。

4. ADIの評価

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

最小毒性量：2.1 mg/kg 体重/day

（動物種） マウス

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 78週間

安全係数：200

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム

試験の結果から、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。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値がマウスを用いた78週間発がん性試験の最小毒性量である2.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

5. 諸外国における状況

1994年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定されている。国際基準はばれいしょ、すもも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、EUにおいてとうもろこし、ばれいしょ等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

テフルベンズロンとする。

一部の作物残留試験において、代謝物Gの分析が行われているが、いずれも定量限界未満あるいは親化合物と比較して十分に低い残留量であることから、代謝物Gは残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてテフルベンズロン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

	EDI/ADI (%) ^{注)}
一般（1歳以上）	29.9
幼小児（1～6歳）	67.3
妊婦	29.7
高齢者（65歳以上）	34.3

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

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

テフルベンズロン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【テフルベンズロン/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
だいず (乾燥子実)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	14, 21日	圃場A: 0.01/0.008 圃場B: <0.01/0.008
だいず (乾燥子実)	1	5%乳剤	8倍散布 0.8L/10a	3	13日	圃場A: <0.01/- (3回, 13日) (#) 注2)
だいず (乾燥子実)	2	5%乳剤	8倍散布 0.8L/10a	2	14, 21日	圃場A: <0.01/-
かんしょ (塊根)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/- (2回, 8日)
てんさい (塊根)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2	14, 21, 31日	圃場A: 0.08/- 圃場B: 0.02/- (2回, 21日)
だいこん (根部)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	14, 21, 30日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
だいこん (葉部)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	14, 21, 30日	圃場A: 0.31/- 圃場B: 0.36/-
だいこん (根部)	2	5%乳剤	4000倍散布 200L/10a	2	14, 21日	圃場A: <0.01/- (2回, 21日) (#) 圃場B: <0.01/- (2回, 21日) (#)
だいこん (葉部)	2	5%乳剤	4000倍散布 200L/10a	2	14, 21日	圃場A: 0.13/- (2回, 21日) (#) 圃場B: 0.24/- (2回, 21日) (#)
だいこん (根部)	2	5%乳剤	8倍散布 0.8L/10a	2	21日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-
だいこん (葉部)	2	5%乳剤	8倍散布 0.8L/10a	2	21日	圃場A: <0.01/- 圃場B: 0.42/-
はくさい (茎葉)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.05/<0.008 (2回, 21日) (#) 圃場B: 0.07/<0.008 (2回, 7日) (#)
はくさい (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14日	圃場A: 0.03/- (2回, 14日) 圃場B: 0.09/-
キャベツ (葉球)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	3	7, 14, 21日	圃場A: 0.15/- (3回, 14日) (#) 圃場B: 0.34/- (3回, 14日) (#)
キャベツ (葉球)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.06/- (2回, 7日) (#) 圃場B: 0.036/- (2回, 14日) (#)
キャベツ (葉球)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14日	圃場A: 0.06/- (2回, 14日) 圃場B: 0.10/-
キャベツ (葉球)	2	5%乳剤	16倍散布 1.6L/10a	2	7日	圃場A: 0.04/- 圃場B: 0.12/-
チンゲンサイ (可食部)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	3, 7, 14日	圃場A: 0.12/- 圃場B: 0.02/-
チンゲンサイ (可食部)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	1	3, 7, 14日	圃場A: 0.15/- 圃場B: <0.02/-
ブロッコリー (花蕾)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.13/- 圃場B: 0.08/-
たかな (葉部)	2	5%乳剤	2000倍散布 250L/10a	2	14, 21日	圃場A: 0.30/- 圃場B: 0.42/-
なばな (茎葉)	1	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.43/- (2回, 7日) (#)
なばな (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 150, 200L/10a	1	7, 14, 21日	圃場A: 0.19/- 圃場B: 0.16/-
茎ブロッコリー (花蕾及び茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	3, 7, 14日	圃場A: 0.41/- 圃場B: 0.49/-
ごぼう (根部)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	4	7, 14, 21日	圃場A: <0.02/- 圃場B: <0.02/-
レタス (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 175~250, 300L/10a	2	3, 7, 14日	圃場A: 0.31/- 圃場B: 0.40/-
リーフレタス (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	18日	圃場A: <0.05/- (2回, 18日) (#) 圃場B: 0.34/- (2回, 14日) (#)
サラダ菜 (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	14日	圃場A: 0.62/- (2回, 14日) (#) 圃場B: 0.98/- (2回, 14日) (#)
サラダ菜 (茎葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	28日	圃場A: <0.05/- (2回, 28日) 圃場B: <0.05/- (2回, 28日)
葉ごぼう (茎葉及び根)	3	5%乳剤	2000倍散布 200, 300L/10a	2	1, 7, 14日	圃場A: 0.42/- 圃場B: 0.90/- 圃場C: 1.90/-
ねぎ (葉ねぎ) (葉茎)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.30/- 圃場B: 0.40/-
ねぎ (根深ねぎ) (葉茎)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 21日	圃場A: 0.20/- 圃場B: 0.26/-

農作物	試験 圃場数	試験条件				経過日数	最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【テフルベンズロン/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
アスパラガス (若葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 250, 300L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.08/- 圃場B: 0.10/-	
トマト (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.05/- (2回, 7日) 圃場B: 0.03/- (2回, 7日)	
ミニトマト (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.08/- 圃場B: 0.18/- (2回, 7日)	
なす (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.07/- 圃場B: 0.13/-	
とうがん (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	3	3, 7, 14日	圃場A: 0.04/- 圃場B: 0.02/-	
ほうれんそう (莖葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	7, 14, 22日	圃場A: 1.58/- (2回, 14日) 圃場B: 0.94/-	
しょうが (根莖)	2	5%乳剤	2000倍散布 200, 300L/10a	2	7, 13, 21日 7, 14, 21日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-	
さやえんどう (さや)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.93/- 圃場B: 1.45/-	
えだまめ (さや)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	14, 21, 30日	圃場A: 0.22/- 圃場B: 0.32/- (2回, 21日)	
しそ (莖葉)	2	5%乳剤	2000倍散布 150L/10a	2	7, 14日	圃場A: 0.30/- 圃場B: 0.29/-	
みかん (果肉)	2	5%乳剤	1000倍散布 500L/10a	3	21, 31, 45日 21, 30, 45日	圃場A: 0.01/- 圃場B: <0.01/-	
みかん (果皮)	2	5%乳剤	1000倍散布 500L/10a	3	21, 31, 45日 21, 30, 44日	圃場A: 1.79/- (3回, 31日) 圃場B: 1.16/-	
夏みかん (果肉)	2	5%乳剤	1000倍散布 300, 500L/10a	3	21, 30, 45日 21, 30, 44日	圃場A: <0.01/- 圃場B: <0.01/-	
夏みかん (果皮)	2	5%乳剤	1000倍散布 300, 500L/10a	3	21, 30, 45日 21, 30, 44日	圃場A: 1.72/- 圃場B: 1.10/- (3回, 44日)	
夏みかん (果実全体)	2	5%乳剤	1000倍散布 300, 500L/10a	3	21, 30, 45日 21, 30, 44日	圃場A: 0.45/- 圃場B: 0.32/- (3回, 44日)	
りんご (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 600L/10a	3	21, 28, 45日	圃場A: 0.19/<0.008 (3回, 45日) (#) 圃場B: 0.14/<0.008 (3回, 28日) (#)	
りんご (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 500L/10a	3	21, 30, 44日	圃場A: 0.22/- (3回, 44日) (#) 圃場B: 0.20/- (3回, 21日) (#)	
りんご (果実)	2	5%乳剤	4000倍散布 500, 700L/10a	3	21, 30, 44日	圃場A: 0.13/- (3回, 21日) (#) 圃場B: 0.13/- (3回, 44日) (#)	
りんご (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 350, 500L/10a	2	1, 3, 7, 14日	圃場A: 0.16/- 圃場B: 0.13/- (2回, 3日)	
なし (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 400L/10a	3	21, 30, 44日 21, 30, 45日	圃場A: 0.12/<0.008 (3回, 30日) (#) 圃場B: 0.07/<0.008 (3回, 30日) (#)	
なし (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 200, 300L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.16/- 圃場B: 0.12/- (2回, 3日)	
もも (果肉)	2	5%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	3	14, 21, 30日	圃場A: 0.01/- (3回, 14日) (#) 圃場B: 0.01/- (3回, 30日) (#)	
もも (果皮)	2	5%乳剤	1000倍散布 400, 500L/10a	3	14, 21, 30日	圃場A: 3.41/- (3回, 21日) (#) 圃場B: 2.86/- (3回, 21日) (#)	
もも (果肉)	2	5%乳剤	1000倍散布 400L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: <0.03/- 圃場B: <0.03/-	
もも (果皮)	2	5%乳剤	1000倍散布 400L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 2.55/- 圃場B: 3.14/-	
ネクタリン (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 300L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.11/- 圃場B: 0.20/- (2回, 3日)	
いちご (果実)	2	5%乳剤	2000倍散布 200L/10a	2	1, 3, 7日	圃場A: 0.11/- 圃場B: 0.33/-	
かき (果実)	2	5%乳剤	1000倍散布 500L/10a	3	30, 44日	圃場A: 0.16/- 圃場B: 0.19/- (3回, 44日)	
茶 (荒茶)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	1	7, 14, 21日	圃場A: 12.5/- (1回, 7日) (#) 圃場B: 12.7/- (1回, 7日) (#)	
茶 (浸出液)	2	5%乳剤	1000倍散布 200L/10a	1	7, 14, 21日	圃場A: 0.33/- (1回, 7日) (#) 圃場B: 0.37/- (1回, 7日) (#)	

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

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

注2) (#)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。

テフルベンズロン海外作物残留試験一覧表 (ブラジル)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)} [テフルベンズロン/代謝物G]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
コーヒー (露地) (豆)	1	150g/L フロアブル	37.5 g ai/ha 散布	2回	30日	圃場A: <0.1/-
コーヒー (露地) (豆)	1	150g/L フロアブル	75 g ai/ha 散布	2回	30日	圃場A: <0.1/-(#) ^{注2)}

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

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

注2) (#)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。

テフルベンズロン海外作物残留試験一覧表 (韓国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) ^{注1)} 【テフルベンズロン/代謝物G】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし (施設) (実)	1	2%水和剤	1000倍散布 250L/10a	3回	1, 3, 5, 7日	圃場A: <0.05/-
とうがらし (施設) (実)	1	4%フロアブル	2000倍散布 250L/10a	3回	1, 3, 5, 7日	圃場A: 0.12/-

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大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) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	0.05				
小麦	0.05	0.05				
大麦	0.05	0.05				
ライ麦	0.05	0.05				
とうもろこし	0.1	0.1				
そば	0.05	0.05				
その他の穀類	0.05	0.05				
大豆	0.1	0.1	○			
小豆類		0.02				
えんどう		0.02				
そら豆		0.02				
らっかせい		0.02				
その他の豆類		0.02				
ばれいしょ	0.1	0.1		0.05		
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1				
かんしょ	0.1	0.1	○			
やまいも(長いもをいう。)		0.1				
こんにやくいも		0.1				
その他のいも類		0.1				
てんさい	0.5	0.5	○			
さとうきび		0.02				
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.1	0.1	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)	1	1	○			0.31, 0.36
かぶ類の根		0.1				
かぶ類の葉		1				
西洋わさび		0.1				
クレソン		1				
はくさい	0.5	0.5	○			
キャベツ	0.5	0.5	○	0.2		
芽キャベツ	0.5	0.5	○	0.5		
ケール		1				
こまつな		1				
きょうな		1				
チンゲンサイ	1	1	○			
カリフラワー	0.05	0.05	○			
ブロッコリー	1	1	○			
その他のあぶらな科野菜	1	1	○			0.41, 0.49(茎ブロッコリー)
ごぼう	0.1	0.1	○			<0.02, <0.02
サルシフィー		0.1				
アーティチョーク		1				
チコリ		1				
エンダイブ		1				
しゅんぎく		1				
レタス(サラダ菜及びらしきを含む。)	1	1	○			0.31, 0.40(レタス)
その他のきく科野菜	5	1	申			0.42, 0.90, 1.90(\$)(葉ごぼう)
たまねぎ		0.02				
ねぎ(リーキを含む。)	1	1	○			0.30, 0.40(葉ねぎ)
にんにく		0.02				
にら		1				
アスパラガス	1	1	○			
わけぎ		1				
その他のゆり科野菜		1				
にんじん		0.1				
パースニップ		0.1				
パセリ		1				
セロリ		1				
みつば		1				
その他のせり科野菜		1				
トマト	0.5	0.5	○			0.08, 0.18(ミニトマト)
ピーマン	0.5	0.5				
なす	0.5	0.5	○			0.07, 0.13(\$)
その他のなす科野菜	0.2	0.5		0.2	韓国	[0.12, <0.05(韓国)]

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
きゅうり(カーキンを含む。)	0.2	0.2				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	0.2				
しろくり		0.5				
すいか		0.1				
メロン類果実	0.2	0.2				
まくわうり		0.1				
その他のうり科野菜	0.2	0.2	○			0.04, 0.02(とうがん)
ほうれんそう	5	5	○			1.58(\$), 0.94
たけのこ		0.1				
オクラ		0.02				
しょうが	0.05	0.1	○			<0.01, <0.01
未成熟えんどう	3	5	○			0.93, 1.45
未成熟いんげん		1				
えだまめ	1	1	○			0.22, 0.32(\$)
マッシュルーム	0.2	0.2				
しいたけ		0.02				
その他のきのこ類		0.02				
その他の野菜		1				
みかん	0.1	0.1	○			
なつみかんの果実全体	1	1	○			0.45, 0.32
レモン	1	1				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	1				
グレープフルーツ	1	1				
ライム	1	1				
その他のかんきつ類果実	1	1				
りんご	1	0.5	○	1		
日本なし	1	0.5	○	1		
西洋なし	1	1	○	1		
マルメロ	1	0.5		1		
びわ		1				
もも	0.3	0.3	○			
ネクタリン	1	1	○			
あんず(アプリコットを含む。)	0.3	0.3		0.1		
すもも(プルーンを含む。)	0.3	0.3				
うめ	0.3	0.3				
おうとう(チェリーを含む。)	0.3	0.3				
いちご	1	1	○			0.11, 0.33(\$)
ラズベリー		1				
ブラックベリー		1				
ブルーベリー		1				
クランベリー		1				
ハuckleベリー		1				
その他のベリー類果実		1				
ぶどう	1	1				
かき	0.5	0.5	○			0.16, 0.19
バナナ		0.5				
キウイ		0.1				
パパイヤ		0.5				
アボカド		0.5				
パイナップル		0.5				
グアバ		0.5				
マンゴー		0.5				
パッションフルーツ		0.5				
なつめやし		1				
その他の果実		1				
ひまわりの種子		0.02				
ごまの種子		0.02				
べにばなの種子		0.02				
綿実		0.02				
なたね		0.02				
その他のオイルシード		0.02				

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	
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ その他のナッツ類		0.02 0.02 0.02 0.02 0.02 0.02				
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ	20 0.5	20 0.02 0.02 0.02	○ IT		0.5 ブラジル	12.5, 12.7(荒茶) 【<0.1, <0.1(#)(ブラジル)】
その他のスパイス	5	1	○			1.79(\$), 1.16(みかん果皮)
その他のハーブ		1				
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 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。
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

テフルベンズロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値率 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) TMDI	高齢者 (65歳以上) EDI
米 (玄米をいう。)	0.05	0.05	8.2	8.2	4.3	4.3	5.3	5.3	9.0	9.0
小麦	0.05	0.05	3.0	3.0	2.2	2.2	3.5	3.5	2.5	2.5
大麦	0.05	0.05	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.4	0.2	0.2
ライ麦	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.1	0.1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4
そば	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の穀類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.1	0.1	3.9	3.9	2.0	2.0	3.1	3.1	4.6	4.6
ばれいしょ	0.1	0.1	3.8	3.8	3.4	3.4	4.2	4.2	3.5	3.5
かんしょ	0.1	0.1	0.7	0.7	0.6	0.6	1.2	1.2	1.0	1.0
てんさい	0.5	0.5	16.3	16.3	13.9	13.9	20.6	20.6	16.6	16.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.1	0.1	3.3	3.3	1.1	1.1	2.1	2.1	4.6	4.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	1	0.335	1.7	0.6	0.6	0.2	3.1	1.0	2.8	0.9
はくさい	0.5	0.5	8.9	8.9	2.6	2.6	8.3	8.3	10.8	10.8
キャベツ	0.5	0.5	12.1	12.1	5.8	5.8	9.5	9.5	11.9	11.9
非キャベツ	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
デンゲンサイ	1	1	1.8	1.8	0.7	0.7	1.8	1.8	1.9	1.9
カリフラワー	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	1	1	5.2	5.2	3.3	3.3	5.5	5.5	5.7	5.7
その他のあぶらな科野菜	1	0.45	3.4	1.5	0.6	0.3	0.8	0.4	4.8	2.2
ごぼう	0.1	0.02	0.4	0.1	0.2	0.0	0.4	0.1	0.5	0.1
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	1	0.355	9.6	3.4	4.4	1.6	11.4	4.0	9.2	3.3
その他のきく科野菜	5	1.073	7.5	1.6	0.5	0.1	3.0	0.6	13.0	2.8
ねぎ (リーキを含む。)	1	0.35	9.4	3.3	3.7	1.3	6.8	2.4	10.7	3.7
アスパラガス	1	1	1.7	1.7	0.7	0.7	1.0	1.0	2.5	2.5
トマト	0.5	0.13	16.1	4.2	9.5	2.5	16.0	4.2	18.3	4.8
ピーマン	0.6	0.5	2.4	2.4	1.1	1.1	3.8	3.8	2.5	2.5
なす	0.5	0.1	6.0	1.2	1.1	0.2	5.0	1.0	8.6	1.7
その他のなす科野菜	0.2	0.085	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2	0.1	0.2	0.1
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.2	0.2	4.1	4.1	1.9	1.9	2.8	2.8	5.1	5.1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.2	0.2	1.9	1.9	0.7	0.7	1.6	1.6	2.6	2.6
メロン類果実	0.2	0.2	0.7	0.7	0.5	0.5	0.9	0.9	0.8	0.8
その他のうり科野菜	0.2	0.03	0.5	0.1	0.2	0.0	0.1	0.0	0.7	0.1
ほうれんそう	5	1.26	64.0	16.1	29.5	7.4	71.0	17.9	87.0	21.9
しょうが	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
未成熟えんどう	3	1.19	4.8	1.9	1.5	0.6	0.6	0.2	7.2	2.9
えだまめ	1	0.27	1.7	0.5	1.0	0.3	0.6	0.2	2.7	0.7
マッシュルーム	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.0	0.0
みかん	0.1	0.1	1.8	1.8	1.6	1.6	0.1	0.1	2.6	2.6
なつみかんの果実全体	1	0.385	1.3	0.5	0.7	0.3	4.8	1.8	2.1	0.8
レモン	1	1	0.5	0.5	0.1	0.1	0.2	0.2	0.6	0.6
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	1	1	7.0	7.0	14.6	14.6	12.5	12.5	4.2	4.2
グレープフルーツ	1	1	4.2	4.2	2.3	2.3	8.9	8.9	3.5	3.5
ライム	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ果実	1	1	5.9	5.9	2.7	2.7	2.5	2.5	9.5	9.5
りんご	1	0.48	24.2	11.6	30.9	14.8	18.8	9.0	32.4	15.6
日本なし	1	0.48	6.4	3.1	3.4	1.6	9.1	4.4	7.8	3.7
西洋なし	1	0.48	0.6	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	0.5	0.2
マルメロ	1	0.48	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
もも	0.3	0.3	1.0	1.0	1.1	1.1	1.6	1.6	1.3	1.3
ネクタリン	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	0.3	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1
すもも (プルーンを含む。)	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3
うめ	0.3	0.3	0.4	0.4	0.1	0.1	0.2	0.2	0.5	0.5
おうとう (チェリーを含む。)	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1
いちご	1	0.22	5.4	1.2	7.8	1.7	5.2	1.1	5.9	1.3
ぶどう	1	1	8.7	8.7	8.2	8.2	20.2	20.2	9.0	9.0
かき	0.5	0.175	5.0	1.7	0.9	0.3	2.0	0.7	9.1	3.2
茶	20	0.35	132.0	2.3	20.0	0.4	74.0	1.3	188.0	3.3
コーヒード	0.5	0.1	1.7	0.3	0.1	0.0	0.1	0.0	1.2	0.2
その他のスパイス	5	1.475	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	1.0	0.3
計			411.6	164.9	194.5	111.1	356.8	173.8	532.2	192.3
ADI比 (%)			74.7	29.9	117.9	67.3	61.0	29.7	94.9	34.3

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

EDI:推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●:個別の作物残留試験がないことから、暴露評価を行うにあたり基準値 (案) の数値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 2年11月 7日 初回農薬登録
平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成23年 8月25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定依頼（適用拡大：葉ごぼう）
平成23年11月30日 インポートトレランス申請（コーヒー豆）
平成24年 1月19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 1月20日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年12月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年12月24日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
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 国立大学法人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

テフルベンズロン

食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	
小麦	0.05	
大麦	0.05	
ライ麦	0.05	
とうもろこし	0.1	
そば	0.05	
その他の穀類 ^{注1)}	0.05	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。
大豆	0.1	
ぼろいしよ	0.1	
かんしよ	0.1	
てんさい	0.5	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	1	
はくさい	0.5	
キャベツ	0.5	
芽キャベツ	0.5	
チンゲンサイ	1	
カリフラワー	0.05	
ブロッコリー	1	
その他のあぶらな科野菜 ^{注2)}	1	注2)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
ごぼう	0.1	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	1	
その他のきく科野菜 ^{注3)}	5	
ねぎ(リーキを含む。)	1	
アスパラガス	1	注3)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チョリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
トマト	0.5	
ピーマン	0.5	
なす	0.5	
その他のなす科野菜 ^{注4)}	0.2	注4)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	
メロン類果実	0.2	
その他のうり科野菜 ^{注5)}	0.2	注5)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
ほうれんそう	5	
しょうが	0.05	
未成熟えんどう	3	
えだまめ	1	
マッシュルーム	0.2	
みかん	0.1	
なつみかんの果実全体	1	
レモン	1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	
グレープフルーツ	1	
ライム	1	
その他のかんきつ類果実 ^{注6)}	1	注6)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

食品名	残留基準値	
	ppm	
りんご		1
日本なし		1
西洋なし		1
マルメロ		1
もも		0.3
ネクタリン		1
あんず(アプリコットを含む。)		0.3
すもも(プルーンを含む。)		0.3
うめ		0.3
おうとう(チェリーを含む。)		0.3
いちご		1
ぶどう		1
かき		0.5
茶		20
コーヒー豆		0.5
その他のスパイス ^{注7)}		5

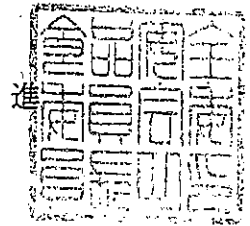
注7)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。



府 食 第 7 6 号
平成 26 年 1 月 20 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 10 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テフルベンズロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

テフルベンズロンの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

別添

農薬・動物用医薬品評価書

テフルベンズロン

2014年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	6
○要約.....	7
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット①.....	10
(2) ラット②.....	11
(3) ラット③.....	13
(4) ラット④.....	13
(5) ラット⑤.....	14
(6) 泌乳山羊①.....	15
(7) 泌乳山羊②.....	15
(8) 産卵鶏①.....	16
(9) 産卵鶏②.....	16
(10) さけ①.....	16
(11) さけ②.....	17
(12) さけ③.....	17
(13) さけ④.....	18
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) だいず.....	18
(2) りんご.....	20
(3) ばれいしょ.....	20
(4) ほうれんそう.....	21

(5) 後作物	21
3. 土壤中運命試験	22
(1) 好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験	22
(2) 土壤吸着試験	22
(3) 溶脱試験①	23
(4) 溶脱試験②	23
(5) 土壤表面上における光分解試験	23
4. 水中運命試験	24
(1) 加水分解試験	24
(2) 水中光分解試験① (緩衝液)	24
(3) 水中光分解試験② (自然水)	24
5. 土壤残留試験	25
6. 作物等残留試験	25
(1) 作物残留試験	25
(2) 畜水産物残留試験	25
7. 一般薬理試験	27
8. 急性毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	29
10. 亜急性毒性試験	29
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	29
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	30
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	32
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(2) 120週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	33
(4) 78週間発がん性試験 (マウス)	34
12. 生殖発生毒性試験	35
(1) 2世代繁殖試験 (ラット①)	35
(2) 2世代繁殖試験 (ラット②)	36
(3) 発生毒性試験 (ラット①)	36
(4) 発生毒性試験 (ラット②)	37
(5) 発生毒性試験 (ウサギ①)	37
(6) 発生毒性試験 (ウサギ②)	37
13. 遺伝毒性試験	37
14. その他の試験	40
(1) 肝酵素誘導試験	40

(2) 肝発がんプロモーション作用検討試験	40
(3) 肝臓 DNA への結合の可能性<参考資料>	41
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	42
▪ 別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	48
▪ 別紙 2：検査値等略称	49
▪ 別紙 3：作物残留試験成績	50
▪ 別紙 4：代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績	57
▪ 参照.....	58

<審議の経緯>

- 1990年 11月 7日 初回農薬登録
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2011年 8月 25日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る基準値設定
依頼（適用拡大：葉ごぼう）
2012年 1月 19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0119第10号）
2012年 1月 23日 関係書類の接受（参照2～10）
2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 5月 8日 第16回農薬専門調査会評価第一部会
2013年 9月 11日 第97回農薬専門調査会幹事会
2013年 10月 22日 第158回動物用医薬品専門調査会
2013年 11月 25日 第495回食品安全委員会（報告）
2013年 11月 26日 から12月25日まで 国民からの意見・情報の募集
2014年 1月 16日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から
食品安全委員会委員長へ報告
2014年 1月 20日 第500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6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 小泉直子（委員長） | 熊谷 進（委員長） |
| 熊谷 進（委員長代理*） | 佐藤 洋（委員長代理） |
| 長尾 拓 | 山添 康（委員長代理） |
| 野村一正 | 三森国敏（委員長代理） |
| 畑江敬子 | 石井克枝 |
| 廣瀬雅雄 | 上安平冽子 |
| 村田容常 | 村田容常 |

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- (2012年3月31日まで)
- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田眞理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 永田 清 | 柳井徳磨 |

太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子(座長)
赤池昭紀(座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑(座長)
松本清司(座長代理)
泉 啓介

桑形麻樹子
腰岡政二
根岸友惠

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三(座長)
納屋聖人(座長代理)
浅野 哲

小野 敦
佐々木有
田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*(座長)
長野嘉介(座長代理*;
座長**)

川口博明
代田眞理子

根本信雄
森田 健

山手丈至(座長代理**)
井上 薫**

玉井郁巳

與語靖洋

* : 2013年9月30日まで

** : 2013年10月1日から

<第16回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真 平塚 明

<第97回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

山手丈至 (座長*)

小川久美子 (座長代理*)

青木博史

青山博昭

石川さと子

石川 整

川治聡子

須永藤子

辻 尚利

寺岡宏樹

能美健彦

舞田正志

松尾三郎

宮田昌明

山崎浩史

吉田和生

吉田敏則

渡邊敏明

*: 2013年10月22日から

要 約

ベンゾイルフェニルウレア系殺虫剤「テフルベンズロン」(CAS No.83121-18-0)について、農業抄録及び各種資料(JMPR 及び EU)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(ラット等)、植物体内運命(だいず、ほうれんそう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果からテフルベンズロン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大、肝細胞壊死、変異肝細胞巣等)に認められた。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。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、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テフルベンズロン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた78週間発がん性試験の最小毒性量である2.1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数200(種差:10、個体差:10、最小毒性量を用いたことによる追加係数:2)で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤、外部寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：テフルベンズロン

英名：teflubenzuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)
尿素

英名：1-(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)-3-(2,6-difluorobenzoyl)
urea

CAS (No. 83121-18-0)

和名：N-[(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,6
-ジフルオロベンザミド

英名：N-[(3,5-dichloro-2,4-difluorophenyl)amino]carbonyl]-2,6
-difluorobenzamide

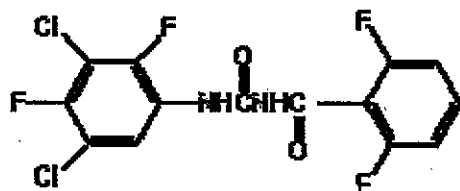
4. 分子式

$C_{14}H_6Cl_2F_4N_2O_2$

5. 分子量

381.1

6. 構造式



7. 開発の経緯

テフルベンズロンは、セラメルク社 (現 BASF 社) によって開発されたベンゾイ

ルフェニルウレア系の殺虫剤である。本剤はキチン質合成阻害作用を示すと考えられている。

国内においては、1990年11月に初回農薬登録された。海外では欧州、南米、アジア、豪州等の22か国で登録されている。また、動物用医薬品としては、国内では承認はないが、海外ではさけの外部寄生虫（サケジラミ(sea lice))の駆除を目的として使用（ペレット飼料に2 g/kgの濃度で混合し、1日1回、10 mg/kg体重の用量で連続7日間混餌投与）されている。（参照8、9、11、12）

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：葉ごぼう）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2012年）、JMPR資料（1994年等）及びEU資料（2008年等）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～9）

各種運命試験〔II.1～4〕は、テフルベンズロンのフェニル基の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「[phe-¹⁴C]テフルベンズロン」という。）又はテフルベンズロンのベンゾイル基の炭素を¹⁴Cで標識したもの（以下「[ben-¹⁴C]テフルベンズロン」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）からテフルベンズロンに換算した値（mg/kg又はμg/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

CHbb:THOM系ラット（一群雌雄各4匹）に[phe-¹⁴C]テフルベンズロンのDMSO溶液を25 mg/kg体重（以下〔1.〕において「低用量」という。）で7日間反復経口投与して、ラット体内運命試験が実施された。（参照2、5）

① 吸収

動物体内運命試験ラット③〔1. (3)〕においてテフルベンズロンが糞中で安定であったことから、代謝試験〔1. (1)③〕において糞中に検出された未変化のテフルベンズロン以外の代謝物は消化管から吸収されて体内で代謝されたものとし、糞中放射エネルギーからテフルベンズロンを除いたもの、尿中及びカーカス¹の放射エネルギーの合計から、吸収率は19.9～21.2%と算出された。

② 分布

経時的に組織中放射エネルギー濃度を測定して体内分布が検討された。

投与終了5日後における主要臓器及び組織における残留放射エネルギー濃度は表1に示されている。

テフルベンズロンの各組織中からの消失は速やかであり、投与終了5日後には肝臓で0.05%TAR検出されたほかは定量限界（0.01%TAR）以下であった。（参照2、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。）。

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性	投与 6 時間後	投与 5 日後
雄	胃 ^a (67.7)、小腸 ^a (60.3)、脂肪(12.5)、肝臓(11.0)、腎臓(5.16)、肺(4.49)、筋肉(2.54)、膵臓(2.28)、血漿(2.25)	肝臓(1.36)、肺(0.75)、腎臓(0.42)、脾臓(0.09)、脂肪(0.07)、小腸 ^a (0.07)、心臓(0.06)、胸腺(0.03)、血漿(0.03)
雌	小腸 ^a (114)、胃 ^a (49.5)、脂肪(10.1)、肝臓(8.17)、生殖腺(4.51)、腎臓(3.33)、肺(2.51)、筋肉(2.54)、膵臓(2.35)、胸腺(0.97)、心臓(0.94)、脾臓(0.94)、血漿(0.94)	肝臓(1.25)、肺(0.69)、腎臓(0.34)、脾臓(0.11)、小腸 ^a (0.05)、脂肪(0.04)、心臓(0.03)、胸腺(0.03)、生殖腺(0.03)、血漿(0.03)

a : 内容物を含む

③ 代謝

投与開始後 14 日に採取された糞及び尿について、代謝物の同定が実施された。糞中に排泄された放射能の大半 (71.4~75.2% TAR) は未変化のテフルベンズロンであり、尿中にはテフルベンズロンは検出されず、代謝物 B、C 及び D が同定されたがいずれも 1% TAR 以下であった。糞中の代謝物は少なくとも 15 種類からなっていたが、1% TAR を超える代謝物はなかった。

テフルベンズロンのラットにおける主要代謝経路は、テフルベンズロンから水酸化体 B、C 及び D が生じる経路であると考えられた。

④ 排泄

投与終了 7 日後までの尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。排泄は速やかであり、主に糞中に排泄された。

表 2 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
尿中 ¹⁴ C	2.7	2.2
糞中 ¹⁴ C	89.9	92.9
テフルベンズロン	71.4	75.2
その他の成分	18.5	17.7
カーカス	0.09	0.11

(2) ラット②

CHbb:THOM 系ラット (一群雌雄各 1~5 匹) に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンの水懸濁液を低用量若しくは 750 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、又は低用量で反復経口投与 (非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回経口投与) (以下 [1. (2)] において「反復投与」という。) して、ラット体内運命試験が実施された。(参照 2、5)

① 吸収

a. 血中濃度推移

低用量投与群及び高用量投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表 3 に示されている。

高用量投与群の C_{max} は低用量投与群の 3~7 倍、 $AUC_{(0-168)}$ の高用量/低用量比は 7.3~9.7 倍と、投与量に比例しなかった。また、 T_{max} は雄では低用量で 8 時間、高用量で 24 時間と長くなるが、雌では低用量で 1~8 時間、高用量で 0.67 時間と、短くなる傾向が見られた。

表 3 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	8	1~8	24	0.67
C_{max} ($\mu\text{g/g}$)	0.46	0.25	3.27	1.43
$T_{1/2}$ (hr)	13.6	21.7	15.6	39.5
$AUC_{(0-168)}$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/g}$)	14.0	10.1	136	73.7

b. 吸収率

[1. (3)] においてテフルベンズロンが糞中で安定であったことから、[1. (2) ③] において糞中に検出された未変化のテフルベンズロン以外の代謝物は消化管から吸収されて体内で代謝されたものとし、糞中放射エネルギーからテフルベンズロンを除いたもの及び尿中放射エネルギーの合計から、吸収率は 3.7~10.3% と算出された。

② 代謝

低用量投与群、高用量投与群及び反復投与群から採取した尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中における主要成分はテフルベンズロンで、82.2~91.4% TAR 認められた。代謝物として G が同定されたが、1% TAR 未満であった。

尿中の放射能は僅かで、テフルベンズロンは検出されなかった。また、代謝物は同定されなかった。

③ 排泄

投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90% TAR 以上が排泄され、主に糞中に排泄された。

低用量単回投与後 24 時間捕集した呼気中に放射能は検出されなかった。

表 4 投与後 8 日間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口投与				反復投与	
	25 mg/kg 体重		750 mg/kg 体重		25 mg/kg 体重/日	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	0.86	0.55	0.15	0.16	0.84	0.78
糞	93.3	90.7	95.0	93.6	94.0	95.1

(3) ラット③

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 1~4 匹) に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンの DMSO 溶液を 2.5 mg/kg 体重又は 25 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。また、比較のため、胆管カニューレを施していないラットに 25 mg/kg 体重単回投与して尿糞中の代謝物が検討された。

投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率は表 5 に、胆汁、尿及び糞における代謝物は表 6 に示されている。

尿中及び胆汁中排泄率から、吸収率は 2.5 mg/kg 体重では少なくとも 23.0%、25 mg/kg 体重では少なくとも 6.3% と算出された。

消化管から吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄された。用量を下げると尿及び胆汁中排泄率はそれぞれ 3~4 倍高くなり、消化管吸収率が高まることが示された。

尿及び糞中で認められた化合物は、主に芳香環の水酸化体であり、グルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。胆汁中の主要代謝物は代謝物 E を経由して生成する M (3.9% TAR) であった。(参照 2)

表 5 投与後 24 時間における尿及び胆汁中排泄率 (%TAR)

投与量	尿	胆汁	合計
2.5 mg/kg 体重	3.6	19.4	23.0
25 mg/kg 体重	1.1	5.2	6.3

表 6 胆汁、尿及び糞における代謝物 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	試料	テフルベンズロン	代謝物
2.5 (胆汁排泄)	胆汁	ND	M(3.9)、L(1.1)、C(0.8)、K(0.5)、E(0.2)、G(0.1)
25	尿	ND	G(0.3)
	糞	57.9	C(0.6)、G(0.5)、E(0.4)、H(0.3)

ND: 検出せず (<0.1%)

(4) ラット④

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンの水懸濁液を低用量又は高用量で単回経口投与し、経時的に組織、臓器を採取して体内分布が

検討された。

投与 48 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

各組織における濃度推移は、高用量投与の大腿骨で投与 24 時間後に最高値を示した以外は、いずれの組織とも投与 6 時間後に最高値を示した。肝臓、腎臓、白色脂肪等を除く組織においては血漿中濃度の推移と同様に速やかに減衰した。

(参照 2、5)

表 7 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性	T _{max} 付近 ^a	投与 48 時間後
25 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(22.4)、褐色脂肪(5.69)、白色脂肪(4.16)、副腎(3.18)、腎臓(2.04)、肝臓(1.69)、肺(1.61)、脳(1.02)、心臓(0.99)、脾臓(0.70)、骨格筋(0.63)、血漿(0.48)	白色脂肪(0.76)、腎臓(0.61)、肝臓(0.45)、肺(0.42)、消化管内容物(0.30)、副腎(0.24)、褐色脂肪(0.22)、大腿骨(0.15)、血液(0.08)、血漿(0.08)
	雌	消化管内容物(21.0)、白色脂肪(5.83)、褐色脂肪(4.22)、副腎(2.49)、肝臓(1.69)、腎臓(1.56)、肺(1.21)、脳(0.72)、心臓(0.69)、脾臓(0.54)、血漿(0.45)	肝臓(0.47)、腎臓(0.39)、肺(0.30)、白色脂肪(0.19)、褐色脂肪(0.07)、血漿(0.06)
750 mg/kg 体重	雄	消化管内容物(743)、褐色脂肪(30.7)、白色脂肪(19.8)、副腎(13.6)、腎臓(10.8)、肝臓(8.43)、肺(8.36)、脳(6.10)、心臓(5.33)、脾臓(3.47)、骨格筋(2.66)、血漿(2.61)	腎臓(3.31)、消化管内容物(3.13)、肺(2.83)、白色脂肪(2.81)、肝臓(2.52)、褐色脂肪(1.36)、血液(0.57)、カーカス(0.51)、大腿骨(0.47)、血漿(0.46)
	雌	消化管内容物(495)、白色脂肪(25.6)、褐色脂肪(23.8)、副腎(10.7)、腎臓(6.77)、肺(5.71)、肝臓(5.63)、脳(4.05)、心臓(3.63)、脾臓(2.30)、血漿(1.74)	肝臓(2.55)、腎臓(2.38)、肺(2.44)、白色脂肪(1.10)、褐色脂肪(0.67)、副腎(0.53)、血液(0.47)、消化管内容物(0.45)、血漿(0.37)

a : 投与 6 時間後

(5) ラット⑤

胆管カニューレを挿入した 2 群のラット(一群雌雄各 3 匹)を用いて、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを低用量又は高用量単回経口投与して胆汁中排泄及び代謝が検討された。

低用量投与後 48 時間に、胆汁中及び尿中にそれぞれ 16%TAR、1%TAR が認められた。高用量投与群では、それぞれ 2%TAR、0.4%TAR であった。尿、胆汁及び肝臓中の放射能の合計は、低用量及び高用量投与群でそれぞれ 18%TAR 及び 2%TAR であった。

水酸化体である C の存在から、代謝経路の一つが、ベンゾイル基の水酸化と抱合であることが示された。フェニル基が水酸化した B 及び X も微量に検出された。G の生成からベンゾイルウレア結合の開裂がもうひとつの代謝経路であることが確認された。

胆汁の加水分解処理により硫酸抱合体の存在の可能性が示された。胆汁中及び尿中の多数の未同定極性物質から、種々の酵素処理により、代謝物 C 及び G が生成した。アルカリ条件下では、これら極性物質から未同定の物質が生成した。胆汁中の代謝物の種類や水酸化処理の影響には、用量による差はなかった。(参照 5)

(6) 泌乳山羊①

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを泌乳山羊 (2頭) に 1 日 2 回 7.5 日間、7 mg/kg 体重/日の用量で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

放射能は主に糞中に排泄され、と殺後の腸内容物を含めて 99% TAR が検出された。糞中放射能の 76.9% TRR が未変化のテフルベンズロンであり、代謝物は C が 3.6% TRR 認められた。血漿中放射能濃度は投与 4 日目に最大 (8~10 ng/mL) となった。

乳汁中の放射能濃度は血漿中とほぼ同様であり、5 日目夕方に最大 (10~15 ng/mL) となった。

と殺後の臓器組織及び体液中の放射能の残留は投与量に比べて低かった。臓器における残留放射能は肝臓及び肺で最も高く、それぞれ 0.486 及び 0.136 µg/g であった。また胆汁では 1.30 µg/mL であった。消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されると考えられた。

胆汁中の放射能は、主にβ-グルクロン酸抱合体であった。主要代謝物は C で、酵素による水酸化処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

その他の臓器組織及び体液中の放射能レベルは、概して 0.1 µg/g 未満であった。吸収されたテフルベンズロンは肝臓で代謝されて抱合されたのち、主に胆汁中に排泄されると考えられた。

肝臓から抽出された放射能の主要成分は未同定極性物質であった。代謝物 C が僅かに検出された。放射能の分布は脱抱合酵素の処理の影響を受けなかったことから、極性物質がグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体でないことが示唆された。(参照 5)

(7) 泌乳山羊②

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを泌乳山羊に 1 mg/kg 体重/日の用量で 7.5 日間経口投与した。投与した放射能は糞中に 92.0% TAR、尿中に 0.91% TAR 認められた。乳汁中の放射能濃度は投与 5 日目に定常状態 (最大残留濃度 0.013 mg/kg) に達した。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留放射能濃度は、それぞれ 0.486、0.034、0.010 及び 0.08 µg/g であった。糞中の主要成分はテフルベンズロン (76.9 及び 83.3% TRR) であり、少量の代謝物 C が認められた。(参照 7)

(8) 産卵鶏①

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを産卵鶏（一群 6羽 3群）に 1日 2回 7.5日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与された放射能のほとんどが排泄物から回収（平均回収率 95.6% TAR）された。血漿、卵及び組織からは僅かな放射能しか検出されず、テフルベンズロンはほとんど吸収されないことが示された。卵及び血漿中の放射能のほとんどが投与終了時には消失した（消失半減期 1.5~2日）。

排泄物における放射能の主要成分はテフルベンズロンであった。

消化管吸収されたテフルベンズロンは主に胆汁中に排泄されると考えられた。胆汁中の放射能は主に水酸化物である C を経たグルクロン酸抱合体であった。酵素による水酸化処理の有無にかかわらず胆汁中に未変化のテフルベンズロンは検出されなかった。

排泄物、肝臓、腎臓、卵黄及び脂肪を試料とし、代謝物同定、定量試験が実施された。

肝抽出物においてテフルベンズロンが同定された。腎臓抽出物では、テフルベンズロンのほか、G が認められた。卵黄抽出物中の放射能の大半及び脂肪抽出物中の全ては、未変化のテフルベンズロンであった。（参照 5）

(9) 産卵鶏②

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを産卵鶏に 1日 2回 7.5日間、1.25 mg/kg 体重/日の用量で経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

ほとんどの放射能が排泄物から回収され（93.9% TAR）、卵中には 0.01% TAR 未満、組織中には 0.4% TAR 未満であった。肝臓、脂肪組織、皮膚及び筋肉中の残留放射能濃度はそれぞれ 0.0075、0.0015、0.0002 及び 0.00004 µg/g であった。

卵黄中、肝臓及び脂肪において同定された化合物はテフルベンズロンのみであり、それぞれ 62.2% TRR、30.2% TRR 及び 79.1% TRR であった。腎臓抽出物では、テフルベンズロン及び G（0.02 µg/g）が認められた。（参照 7）

(10) さけ①

水温 7~8、9 又は 13~14 °C の条件下で大西洋さけ（Atlantic salmon、尾数不明）にテフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与又は水温 7~8、9 °C の条件下で 10 mg/kg 体重/日を 7日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

各水温における血漿中薬物動態パラメータは表 8 に示されている。

表 8 各水温における血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	単回強制経口			7日間連続混餌	
	7~8	9	13~14	7~8*	9
T _{max} (hr)	9~24			約3日	
C _{max} (μg/mL)	0.311	0.150	0.572	0.170**	0.450**
T _{1/2} (hr)	15~20			23	

*: 実際の投与量 7.8 mg/kg 体重 **: 定常状態

水温 13~14 °C の条件下で 2 mg/kg 体重のテフルベンズロンを単回血管内投与した場合には、投与 15 分後の平均血漿中最高濃度は 5.192 μg/mL であった。

さけにおけるテフルベンズロンの生物学的利用率は非常に低く、9 °C で約 4%、13~14 °C では 9% であった。(参照 8、9)

(11) さけ②

水温 10 °C の条件下で大西洋さけ (Atlantic salmon、尾数不明) に ¹⁴C 標識テフルベンズロン (標識位置不明) を 10 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は胆嚢、肝臓及び腎臓にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 24 時間後に最高平均濃度に達し (筋肉 : 410 ng/g、皮膚 : 753 ng/g)、その後、それぞれ 4.7 及び 6.5 日の消失半減期で低下した。

投与 24 時間後の筋肉及び皮膚からは、残留放射能のそれぞれ約 99 及び 104% が抽出され、投与 8 日後ではそれぞれ 84 及び 77% が抽出された。投与 1 及び 8 日後の両時点において筋肉及び皮膚の両者から検出されたのは、未変化体テフルベンズロンのみであった。投与 1 及び 8 日後の総放射能に対する未変化体テフルベンズロンの割合は、筋肉ではそれぞれ 97 及び 79%、皮膚ではそれぞれ 99 及び 58% であった。肝臓及び腎臓では、未変化体テフルベンズロンが主要化合物で、投与 1 日後にそれぞれ 77 及び 69% であった。

微量代謝物も検出され、2-hydroxy-²及び 3-hydroxy-teflubenzuron³ (腎臓中で残留放射能のそれぞれ 4.6 及び 1.6%) 並びに代謝物 H (肝臓中 3.1%) が同定された。(参照 8、9)

(12) さけ③

水温 10 °C の条件下でさけ (尾数不明) に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 6 日間連続混餌投与し、その後 ¹⁴C 標識テフルベンズロン (標識位置不明) を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

² 代謝物 E と考えられる。

³ 代謝物 C と考えられる。

最高放射能濃度は投与 1 日後の肝臓中にみられた。筋肉及び皮膚では、投与 1 日後に最高平均濃度を示し（筋肉：310 ng/g、皮膚：554 ng/g）、初期消失半減期（initial half-lives）（測定期間：18 日以上）はそれぞれ 2.6 及び 3.6 日で、投与 8 日後にはそれぞれ 15 及び 41 ng/g に低下した。

代謝物の解析では、単回投与試験の場合とほぼ同様の結果が示された。投与 1 日後に測定された組織の全てに存在する主要化合物は、未変化体のテフルベンズロンであった。筋肉及び皮膚からは、投与 24 時間後にそれぞれ約 96 及び 88%TRR が抽出可能で、未変化体のテフルベンズロンの割合は、それぞれ 77 及び 82%TRR であった。投与 8 日後ではこの割合は筋肉及び皮膚の両者ともに 19%TRR であったが、測定された放射能の値は低く、用いられた放射能測定 HPLC で定量可能な濃度ではなかった。3 種類の微量代謝物が肝臓中から検出され、そのうちの 2 種類は 3-hydroxy-teflubenzuron⁴（7.9%TRR）及び代謝物 G（2.8%TRR）と同定された。

7 日間反復投与試験の最終投与量から算出された代謝物の残留割合は、推奨用量における反復投与試験から得られた結果と同様であるというデータは得られていない。（参照 8、9）

(13) さけ④

水温 6 °C の条件下でさけ（尾数不明）に非標識テフルベンズロンを 10 mg/kg 体重の用量で 13 日間連続混餌投与し、その後 ¹⁴C 標識テフルベンズロン（標識位置不明）を 10 mg/kg 体重の用量で単回投与して動物体内運命試験が実施された。

最高放射能濃度は肝臓中にみられた。投与 1 日後における筋肉及び皮膚の残留放射能濃度はそれぞれ 153 及び 218 ng/g でその後低下した。初期消失半減期はそれぞれ 3.8 及び 5.5 日であった。（参照 8、9）

2. 植物体内運命試験

(1) だいず

だいず（品種：白鳥）2 葉期幼苗を、[phe-¹⁴C]テフルベンズロン含有水耕液（0.036 µg/mL、300 mL）中で栽培して 1、3 及び 9 日後に葉、茎及び根を採取し（水耕法）、[phe-¹⁴C]テフルベンズロン水溶液を第 2 複葉 3 枚の上面に均一に塗布（0.45 µg/cm²、45 g ai/ha 相当）して 1、2 及び 4 週間後に処理葉、非処理葉、茎、根及びさやを採取し（葉面塗布法）、又は [phe-¹⁴C]テフルベンズロンを初生葉と第 1 複葉の間の茎部に注入（3.6 µg）して 1、2 及び 4 週間後に葉、茎、

⁴ 代謝物 C と考えられる。

根及びさやを採取し（茎注入法）で、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表9に示されている。

いずれの処理方法においても処理部位からの移行性は低く、大部分は未変化体のテフルベンズロンであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、同定された代謝物はGのみであった。（参照2）

表9 各試料中の残留放射能分布(mg/kg)

処理区	試料	残留放射能				溶媒抽出画分の同定成分	
		溶媒抽出画分	水溶性画分	非抽出性画分	テフルベンズロン(%TRR)	代謝物G(%TRR)	
水耕法 ^a	葉	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	茎	0.006	0.006	<0.005	<0.005	— —	— —
	根	0.59	0.59	<0.01	<0.01	0.58 (73.9)	<0.01 (0.1)
	水耕液	0.008	0.008	—	—	0.008 (23.3)	<0.001 (0.7)
葉面塗布法 ^b	処理葉	8.03	7.95	0.03	0.06	7.86 (88.9)	0.01 (0.2)
	非処理葉	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.008 (0.2)	ND
	茎	0.297	0.297	<0.005	<0.005	0.297 (8.8)	ND
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	さや	0.019	0.019	<0.005	<0.005	0.019 (0.2)	ND
茎注入法 ^b	葉	0.031	0.022	0.006	<0.005	0.017 (1.7)	<0.005 (0.2)
	茎	1.25	1.24	<0.01	0.01	1.23 (95.5)	<0.01 (0.1)
	根	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	さや	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	— —	— —
	合計	—	—	—	—	— —	— —

a: 処理9日後

b: 処理4週間後

—: 試料なし又は分析せず

ND: 検出せず

(2) りんご

りんご（品種：Alkmén 及び James Grieve）に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 0.2 mg/mL の用量で 21 日間隔で 3 回果実に滴下処理して、2 回目と 3 回目の処理前及び 3 回目処理 30 日後に処理果実を採取し、又は葉に滴下処理して 3 回目処理 30 日後に処理葉、非処理葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 30 日後における各試料中の残留放射能濃度及び分布は表 10 に示されている。

果実処理ではほとんど全ての放射能が溶媒抽出され、葉処理においても、ほとんどが処理葉の表面から回収された。処理果実の果皮及び処理葉の抽出性残留物はほぼ全量がテフルベンズロンであった。テフルベンズロンをりんごに処理した場合、果実及び葉の内部への浸透性はなく、植物体内における移行及び代謝は起こらなかった。（参照 2）

表 10 各試料中の残留放射能濃度及び分布

処理部位	試料	残留放射能(mg/kg)			溶媒抽出性画分の テフルベンズロン (%TRR)
		溶媒抽出性 画分	非抽出性 画分		
果実	果皮	0.92	0.90	<0.01	97.9
	果肉		0.02	<0.01	2.0
葉	処理葉	81.7	81.7	0.04	99.6
	非処理葉	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	果実	0.02	0.02	<0.01	ND

ND：検出せず

(3) ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 90 g ai/ha 相当の用量で、植付後 18 日、32 日、44 日及び 56 日にそれぞれ 1 回、計 4 回茎葉処理又は土壌処理し、最終処理 25 日後に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 11 に示されている。

茎葉処理区の地上部の溶媒抽出画分のほぼ全量が未変化体のテフルベンズロンで、代謝物は検出されなかった。土壌処理区の地上部及び塊茎中の残留放射能は 0.04～0.2% TAR と微量であり、成分の同定は不可能であった。テフルベンズロンの植物体中への吸収はほとんどなく、植物体内における移行及び代謝は起こらないと考えられた。（参照 2）

表 11 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

処理区	試料		残留放射能(mg/kg)
茎葉処理	茎葉		8.31
	塊茎	皮	<0.001
		剥いた塊茎	ND
土壌処理	茎葉		0.03
	塊茎	全体	0.002
		皮	0.009
		剥いた塊茎	0.001

ND: 検出せず

(4) ほうれんそう

ほうれんそう(品種:ユニバーサル)に、[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 60 g ai/ha 相当の用量で播種後 21 日に植物全体に散布処理し、処理 3 時間、8 日及び 15 日後に葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

処理 15 日後のほうれんそう葉部における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

放射能の残留はほとんどが表面洗浄液中に認められ、内部への浸透は僅かであった。10%TRR を超える代謝物は認められず、代謝物の同定はできなかった。

(参照 2)

表 12 ほうれんそう葉部における残留放射能濃度 (mg/kg)

	残留放射能			溶媒抽出画分の同定成分	
	表面洗浄液	メタノール/水抽出物	非抽出性画分	テフルベンズロン	代謝物
0.70	0.69 (99.2)	0.01 (0.8)	<0.01 (<0.01)	0.54 (77.1)	0.16 (22.9) ^a

(): %TRR

a: 最大の画分は 8.0%TRR(0.06 mg/kg)で多数の成分の集合体

(5) 後作物

[phe-¹⁴C]テフルベンズロンを 0.5 kg ai/ha の用量で土壌処理し、嫌氣的条件下でエージングし、処理 30、120 及び 360 日後にレタス、にんじん及び小麦を植付け又は播種し、成熟期に採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 13 に示されている。

植物体には主として微量 (0.05 mg/kg 以下) の極性化合物が多数存在すると考えられた。テフルベンズロン、既知の土壌分解物である G 及び H のいずれも検出されなかった (0.01 mg/kg 未満)。(参照 5)

表 13 各試料中の残留放射能濃度 (mg/kg)

作物		処理後エージング日数		
		30 日	120 日	360 日
レタス	葉球	0.007	0.006	0.002
にんじん	根全体	0.026	0.013	0.005
	皮	0.08	0.053	0.017
	剥皮後	0.013	0.006	0.002
麦	わら	0.24	0.088	0.035
	穀粒	0.005	0.003	0.002

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

砂壤土（ドイツ）に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンを 5 mg/kg 乾土となるように混和処理し、含水量 11% に水分を保持した土壌を通気下で 343 日間又は湛水した土壌を窒素置換後 59 日間密栓し、22±2°C の暗所でインキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

テフルベンズロンは好氣的条件において徐々に分解し、処理 343 日後には 29.2% TAR まで減少した。二酸化炭素及び非抽出性画分は徐々に増加し、処理 343 日後にそれぞれ 6.5 % TAR 及び 33.3 % TAR であった。回収率は 125 日後までは 90% TAR 以上であったが、その後経時的に減少し 343 日後には 78.1% TAR となった。テフルベンズロンの半減期は 12~13 週間と算出された。

嫌氣的条件においては、処理 59 日後に、溶媒抽出性画分が 55.0% TAR に減少し、非抽出性画分が 34.5% TAR に達した。回収率は処理後徐々に減少し、処理 59 日後に 89.5% TAR であった。テフルベンズロンの半減期は約 2 週間と算出された。

分解物として G が好氣的条件下において 29 日目で 10.4% TAR、嫌氣的条件下において 14 日目で 28.2% TAR、H が好氣的条件下において 29 日目で 5.4% TAR、嫌氣的条件下において 22 日目で 1.0% TAR の最高値を示した。両条件において、さらに分解されるか、又は土壌成分と結合すると考えられた。（参照 2）

(2) 土壌吸着試験

[phe-¹⁴C] テフルベンズロンを用いて、4 種類の土壌（砂土、砂壤土、埴壤土及び粘土）における土壌吸着試験が実施された。

各土壌におけるテフルベンズロンの土壌吸着パラメータは表 14 に示されている。（参照 2）

表 14 土壤吸着試験における土壤吸着パラメータ

供試土壤	K_F	K_{FOC}
砂土	159	12,300
砂壤土	447	14,900
埴壤土	585	18,900
粘土	936	14,400

(3) 溶脱試験①

3 種類のドイツ土壤（砂土、壤質砂土及び砂壤土）を用いた内径 5 cm×高さ 30 cm の土壤カラム表面にテフルベンズロン 0.12 mg (0.6 kg ai/ha 相当) を積層し、室温下、393 mL で 2 日間溶出して、溶脱試験が実施された。

溶出液中のテフルベンズロン濃度は 3 種類の土壤とも検出限界 (5 µg/L) 以下であった。テフルベンズロンは土壤からの溶脱はないと考えられた。(参照 2)

(4) 溶脱試験②

砂壤土（ドイツ）に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンを 5 mg ai/kg 乾土となるように添加し、22±2 °C 暗条件下で 30 日間好氣的にインキュベートし、代謝物の同定、定量が行われた。また、同試料を内径 5.2 cm×高さ 30 cm の土壤カラムに積層し、一日当たり 11 mL で 45 日間溶出して、溶脱試験が実施された。

30 日間好氣的にインキュベートした土壤では、テフルベンズロンが 75.5% TAR、分解物は G 及び H がそれぞれ 5.6% TAR 及び 2.1% TAR 認められた。

溶脱試験後の処理土壤画分中には 80.5% TAR に相当する放射能が残留し、テフルベンズロンが 45.6% TAR、分解物 G が 3.6% TAR、H が 2.0% TAR 検出された。流出水中の全放射性成分は 45 日間で 0.03% TAR であった。

テフルベンズロン及び好氣的条件で生成した分解物を土壤表面に処理した場合、いずれも土壤中での移動性は小さいことが明らかとなった。(参照 2)

(5) 土壤表面上における光分解試験

埴壤土（フランス）薄層板に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンを 300 g ai/ha 相当量処理し、24 °C で 15 日間、キセノン光（光強度：820 W/m²、波長範囲：300～830 nm）を照射して光分解試験が実施された。

照射区では、15 日後の溶媒抽出画分中の放射性成分の大部分はテフルベンズロン (77.4% TAR) であり、分解物として G (2.1% TAR) が認められた。また、7.2% TAR 生成した揮発性物質は CO₂ と推定された。非照射の対照試料中では顕著な分解は認められなかった。

非抽出性放射能を全てテフルベンズロンと仮定して算出した場合のテフルベンズロンの半減期は 104 日であり、東京春季太陽光換算で約 860 日に相当した。

(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5.0 (酢酸ナトリウム緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に [phe-¹⁴C] テフルベンズロン又は [ben-¹⁴C] テフルベンズロンを 40 µg/L の濃度となるように添加し、25 °C の暗所で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 5.0 及び 7.0 では半減期が 1 年以上と安定であったが、pH 9.0 での半減期は約 10 日であった。

30 日後の pH 9.0 緩衝液中には、[phe-¹⁴C] テフルベンズロン処理では分解物 G が 58.7% TAR、テフルベンズロンが 13.5% TAR、分解物 H が 11.5% TAR、F が 7.7% TAR 認められ、[ben-¹⁴C] テフルベンズロン処理では分解物 J が 59.1% TAR、テフルベンズロンが 17.6% TAR、分解物 I が 11.4% TAR、F が 4.6% TAR であった。G 及び J が H 及び I の約 5 倍生成することから、テフルベンズロンにおいては、ベンゾイル側の NH-CO 結合の加水分解がアニリン側の NH-CO 結合の開裂より容易に起こることが推定された。(参照 2)

(2) 水中光分解試験① (緩衝液)

滅菌酢酸緩衝液 (pH 5.0) に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンを 0.1 mg/L となるように添加し、25 °C で 15 日間、キセノン光 (光強度: 820 W/m²、波長範囲: 300 ~ 830 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射区で 7 日以降に揮発性物質が 5% TAR 生成し、CO₂ と推定された。15 日後にテフルベンズロンが 45% TAR 残存し、主要分解物として F が 32% TAR 認められた。その他の分解物は多数検出されたが、いずれも 2% TAR 以下であった。暗対照区では、89% TAR がテフルベンズロンとして残存し、F が 8% TAR 認められた。

テフルベンズロンの半減期は約 10 日であり、東京春季太陽光換算で 83 日と算出された。(参照 2)

(3) 水中光分解試験② (自然水)

ろ過滅菌した河川水 (大阪、pH 7.43) に [phe-¹⁴C] テフルベンズロンを 25 µg/L となるように添加し、25 ± 2 °C で 6 日間キセノン光 (光強度: 52.6 MJ/m²、波長範囲: 300 ~ 800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

テフルベンズロンは 6 日後に、照射区及び暗対照区でそれぞれ 91.1% TAR 及び 95.4% TAR となり、照射区で分解物 G が 3.5% TAR 認められ、F が暗対照試料及び試験 0 日の照射試料で検出されたが、10% TAR を超えて生成する分解物はなかった。テフルベンズロンの半減期は 67.3 日であり、東京春季太陽光換算

で414日であった。自然水中のテフルベンズロンの分解には、明らかな光の関与は認められなかった。(参照2)

5. 土壌残留試験

火山灰軽埴土(茨城)、沖積壤土(三重)及び沖積砂壤土(滋賀)を用いて、テフルベンズロン及び代謝物Gを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表15に示されている。(参照2)

表15 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期(日) (テフルベンズロン)
圃場試験	畑地	150 g ai/ha	火山灰軽埴土	25
			沖積砂壤土	31
容器内試験	畑地	0.15 mg/kg	火山灰軽埴土	14
			沖積壤土	12
			沖積砂壤土	19

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、テフルベンズロン及び代謝物G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及び4に示されている。テフルベンズロンの最大残留値は、散布7日後に収穫した茶(荒茶)で認められた13.1 mg/kgであり、代謝物Gは、散布14日及び30日後に収穫したえだまめで0.005 mg/kg検出されたほかは全て検出限界(0.005 mg/kg)未満であった。(参照2)

(2) 畜水産物残留試験

① 牛<参考資料⁵>

泌乳牛(一群3頭)にテフルベンズロンを10、30又は100 mg/kgの用量で28日間混餌投与し、又は2頭に100 mg/kgの用量で28日間混餌投与後基礎飼料のみを7又は14日間給与して、投与開始3日前から試験終了までの乳汁試料並びに皮下脂肪、腹膜脂肪、肝臓、腎臓及び骨格筋を採取して、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。肝臓については、代謝物Cも分析対象とされた。

テフルベンズロンは、筋肉及び乳汁において検出限界(0.01 µg/g)未満、その

⁵ 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

他の臓器及び組織中では 0.05 µg/g 未満であった。肝臓において代謝物 C は検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。(参照 5)

② 鶏<参考資料⁶>

鶏 (一群 10 羽) にテフルベンズロンを 0.5、1.5 若しくは 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与し、又は 20 羽に 5 mg/kg の用量で 28 日間混餌投与後基礎飼料のみを 7 日間又は 14 日間給与し、腎臓、肝臓、筋肉、腹腔内脂肪、皮膚+皮下脂肪及び卵を採取してテフルベンズロンの残留試験が実施された。肝臓については代謝物 C も分析対象とされた。

テフルベンズロンの最大残留値は卵で投与 26 日後の 0.30 µg/g、腎臓で 0.036 µg/g、肝臓で 0.092 µg/g、筋肉で 0.038 µg/g、腹腔内脂肪で 0.70 µg/g、皮下脂肪で 0.3 µg/g であった。

肝臓中の代謝物 C の残留は検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。(参照 5)

③ さけ

大西洋さけ (Atlantic salmon、尾数不明) にテフルベンズロンを 9.46 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間混餌投与 (水温 10 °C) 又は 9.76 mg/kg 体重/日の用量で 14 日間混餌投与 (水温 6 °C) し、テフルベンズロンを分析対象とした残留試験が実施された。

結果は表 16 に示されている。

皮膚付き筋肉におけるテフルベンズロンの初期消失半減期は、7 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 18 日後までの測定結果から計算され、3.4 日であった。組織中濃度は、最終投与 24 から 35 日後に 30~40 ng/g で定常状態となった。これはおそらく、試験系内に認められたテフルベンズロンの背景濃度によるものであった。14 日間混餌投与群では、最終投与 1 から 16 日後までの測定結果から初期消失半減期が計算され、4.8 日であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に 25~50 ng/g で定常状態となった。(参照 8、9)

表 16 各組織中のテフルベンズロン濃度 (ng/g)

投与期間 (日)	水温 (°C)	測定部位	最終投与後日数 (日)		
			1	4	8
7	10	皮膚	1,310 (813~1,863)	353 (66~1,126)	221 (48~784)
		筋肉	894 (373~2,000)	329 (136~818)	103 (20~189)
		皮膚付き筋肉*	931 (377~1,983)	331 (144~847)	116 (26~221)

⁶ 本試験は、対照群でも被験物質が検出されるなど信頼性に欠けることから、参考資料とした。

14	6	皮膚	443 (226~913)		106 (66~161)
		筋肉	405 (213~772)		63 (40~130)
		皮膚付き筋肉*	407 (245~747)		67 (43~128)

*：皮膚及び筋肉を合算したもの。数値は、計算値を示す。
() には測定結果の範囲を示した。

7. 一般薬理試験

テフルベンズロンのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 17 に示されている。(参照 2)

表 17 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	雄：313 雌：1,250	雄：1,250 雌：—	立毛
	全身症状	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：—	投与による 影響なし
呼吸 器循 環器 系	血圧、呼吸、 心電図	日本白色種 ウサギ	雄 3	0、5,000 (経口)	雄：5,000	雄：—	投与による 影響なし

投与には 0.5% CMC 懸濁液を用いた。
—：最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

テフルベンズロン原体及び代謝物のラット等を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。(参照 2)

表 18 急性毒性試験概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
テフルベ ンズロン	経口 ^a	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経口 ^a	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

	吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		呼吸困難、体毛のも つれ 死亡例なし
			>5.04	>5.04	

a : 0.5 %CMC 懸濁液にて投与

b : ポリエチレングリコール混濁液にて投与

代謝/分解物 G、H、I 及び J 並びに原体混在物の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 2)

表 19 代謝物及び原体混在物の急性毒性試験概要

検体	投与 経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
G	経口 ^f	SD ラット 雌雄各 5 匹	677	703	自発運動減少、うずくまり、横 たわり、流涙、紅涙、腺胃部肥 厚 死亡例：脾臓の萎縮、腎盂の拡 張、胃粘膜の中程度の壊死及び 軽度の出血 雄：659 mg/kg 体重以上で死亡 例 雌：507 mg/kg 体重以上で死亡 例
H	経口 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	1,990	1,550	自発運動減少、平伏姿勢、呼吸 困難、血涙、立毛 死亡例：胃及び小腸粘膜のびら ん 雄：1,800 mg/kg 体重以上で死 亡例 雌：1,500 mg/kg 体重以上で死 亡例
I	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,160	3,340	自発運動量の減少、伏臥姿勢、 呼吸粗大、眼瞼下垂 死亡例：肺、腺胃部又は大腸の 暗赤色斑、脾臓又は腎臓の褪 色、膀胱の暗赤色及び暗赤色液 の貯留 雌雄：2,500 mg/kg 体重以上で 死亡例
J	経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	6,080	5,180	自発運動減少、流涎、紅涙、振 戦、間代性痙攣 雌雄：3,900 mg/kg 体重以上で 死亡例
原体 混在物 N	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000		症状及び死亡例なし

原体 混在物 P	経口 ^d	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 Q	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 T	経口 ^e	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 U	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 V	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	自発運動量減少 死亡例なし
原体 混在 W	経口 ^d	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物の 混合物 R : 57%、 S : 31%、 U : 5%	経口 ^c	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	症状及び死亡例なし

a : 0.5%CMC-Na 懸濁液にて投与

b : ペトロラタム懸濁液にて投与

c : オリーブ油懸濁液にて投与

d : 0.25%Methocel 混濁液にて投与

e : Methocel 混濁液にて投与 (Methocel の濃度は不明)

f : 0.5%トラガントゴム懸濁液にて投与

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼刺激性試験において、投与後 1 時間で軽度の結膜発赤が認められたがその後消失し、総合的に眼粘膜刺激性は陰性と判断された。皮膚刺激性は陰性であった。

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

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 15 匹、100 及び 1,000 ppm 投与群は一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000、及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.02	81.6	809
	雌	9.12	94.0	942

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

本試験において 1,000 ppm 以上投与群の雄で AST 及び ALT 増加が、同群雌で AST 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 8.02 mg/kg 体重/日、雌: 9.12 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ ALP、OCT 増加 ・ 精巣絶対及び比重量増加	・ OCT 増加 ・ 肝絶対及び比重量 ⁷ 増加
1,000 ppm 以上	・ AST、ALT 増加	・ AST 増加
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体: 0、100、1,000 及び 10,000 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（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.9	115	1,210
	雌	13.7	143	1,450

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、1,000 ppm 以上投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 11.9 mg/kg 体重/日、雌: 13.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(肝細胞肥大のメカニズムについては [14. (1)] 参照。)

⁷ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡（1 例、排尿不全） ・ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加
1,000 ppm 以上	<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 ・小葉中心性肝細胞脂肪化[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 ppm 投与群では有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：100、1,000、10,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	1,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.45	33.7	318
	雌	3.97	42.8	417

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、ALT、ALP、OCT 増加[§] ・肝絶対重量及び対脳重量比増加 ・肝臓の炎症細胞浸潤（リンパ球、単球、形質細胞）、線維化、壊死、出血 ・胃幽門部粘膜リンパ球過形成^{§§} 	<ul style="list-style-type: none"> ・AST、ALT、ALP、OCT 増加[§] ・胃幽門部粘膜リンパ球過形成^{§§} ・肝比重量及び対脳重量比増加
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・巣状胃炎
100 ppm		毒性所見なし

§：有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

§§：肉眼・組織的病理所見については、統計学的検定が行われていないが、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、100 ppm 投与群雄 1 匹で、10,000 ppm 投与群の肝病変と類似した変化が認められたため、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、30 及び 100 ppm：検体摂取量は表 26 参照）投与による追加試験が実施

された。

表 26 追加試験の検体摂取量

投与量 (ppm)		30	100
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.24	4.42
	雌	1.49	5.07

追加試験においては全ての投与群で検体投与によると考えられる所見は認められなかったことから、本試験における 100 ppm 投与群雄 1 匹の肝臓に認められた変化は、偶発的な変化であり、本剤投与に起因するものではないと判断された。

本試験において 10,000 ppm 投与群雄で AST 増加等が、1,000 ppm 以上投与群の雌で巣状胃炎が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (33.7 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (3.97 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、100 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27 1 年間慢性毒性 (イヌ) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	100	500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.98	3.15	17.3
	雌	1.16	4.02	18.0

本試験において、検体投与によると考えられる所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験における最高用量である 500 ppm (雄: 17.3 mg/kg 体重/日、雌: 18.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (53 週中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹、107 週中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹、120 週最終と殺群: 一群雌雄各 50 匹) を用いて、テフルベンズロンを最長 120 週間、混餌 (原体: 0、20、100 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与し、120 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 28 120 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	最終と殺群 (120 週)	雄	1.0	4.8	24.8
		雌	1.2	5.9	29.9

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 29 に示されている。

腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度の増加が 500 ppm 投与群雄で、腭外分泌細胞癌が 500 ppm 投与群雄及び 100 ppm 投与群雌で認められ、腸間膜リンパ節血管腫では有意な増加と用量相関性が認められた。これらの変化は、より高用量を投与したラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、発生増加はみられず、検体投与の影響とは判断しなかった。

本試験において、500 ppm 以上投与群雌雄で肝変異細胞巣（明細胞型）等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：4.8 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 29 120 週間慢性毒性/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
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST、ALT 増加 ・ OCT 増加 ・ 肝変異細胞巣（明細胞型） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝変異細胞巣（明細胞型）
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

120 週間慢性毒性/発がん性試験 [11. (2)] において、500 ppm 投与群で肝臓逸脱酵素の増加が認められたものの、発がん性が認められなかったことから、より高用量における慢性毒性及び発がん性を検討するため、Wistar ラット（慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹）を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ 104 週間又は 111 週間、混餌（原体：0、2,500 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）投与し、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		2,500	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	122	487
	雌	154	615

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 31 に示されている。

10,000 ppm 投与群雌で子宮腺癌の発生頻度が有意に増加したが、発生頻度

(10%)は120週間慢性毒性/発がん性試験[11.(2)]の対照群での発生頻度(8%)とほぼ同じであり、背景データ(0~11.0%)の範囲内の変化であることから、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験においては、2,500 ppm以上投与群雌雄において小葉中心性肝細胞肥大等が認められたため、無毒性量は雌雄とも2,500 ppm未満(雄:122 mg/kg体重/日未満、雌:154 mg/kg体重/日未満)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照2)

表31 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
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝、腎絶対及び比重量増加 肝海綿状変性[#] 	
2,500 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ALT、AST増加 肝変異細胞巣(混合型)[#] 限局性肝細胞過形成[#] 肝変異細胞巣(好塩基型)[#] 小葉中心性肝細胞肥大[#] 肝細胞脂肪化[#] 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制[§] 肝変異細胞巣(好塩基型)[#] 小葉中心性肝細胞肥大[#] 肝細胞脂肪化[#]

§:有意差は認められないが検体投与の影響と考えられた。

#:Petoらの傾向検定で有意性あり

(4) 78週間発がん性試験(マウス)

NMRIマウス(52週時中間と殺群:一群雌雄各10匹、78週時最終と殺群:一群雌雄各50匹)を用いて、テフルベンズロンをそれぞれ52週間又は78週間、混餌(原体:0、15、75及び375 ppm:平均検体摂取量は表32参照)投与し、78週間発がん性試験が実施された。

表32 78週間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群(ppm)		15	75	375
平均検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	2.1	10.5	53.6
	雌	3.1	15.4	71.7

肝の変化に関しては病理学的に結論を導くに至らなかったため、病理学的な再評価が実施された。食品安全委員会で検討した結果、最も信頼がおける再評価結果を採用して、総合的な評価を行った。その結果、各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表33に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表34に示されている。マウスにおける発がん性に関しては375 ppm投与群雄で肝細胞腺腫が有意に増加したが、雌では肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生は認められなかった。

表 33 78 週間発がん性試験試験（マウス）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
375 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST、ALT、LDH、ALP、OCT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、LDH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝脂肪変性 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝臓の色素食細胞の遊走 ・ 肝クッパー細胞増生
75 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝変異細胞巢 ・ 肝単細胞壊死 ・ 肝臓の色素食細胞の遊走 	75 ppm 以下 毒性所見なし
15 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大 	

表 34 肝細胞腺腫及び癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	15	75	375	0	15	75	375
投与量(ppm)								
検査数	50	50	50	50	49	50	48	49
肝細胞腺腫	7	5	11	15*	0	0	0	0
肝細胞癌	2	5	3	5	0	0	0	0
肝細胞腺腫+肝細胞癌	9	10	14	20*	0	0	0	0

* : Fisher の直接確率法 $p < 0.05$

本試験において、15 ppm 以上投与群の雄及び 375 ppm 投与群雌で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 15 ppm 未満 (2.1 mg/kg 体重/日未満)、雌で 75 ppm (15.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(マウスにおける肝細胞肥大の発生機序については [14. (1)]、肝発がんプロモーション作用については [14. (2)] 参照。)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット①)

SD ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット①) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	100	500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.5	7.4	36.9
		雌	1.6	8.1	40.0
	F ₁ 世代	雄	1.9	9.6	48.2
		雌	2.1	10.5	53.4

本試験において、いずれの世代でも検体投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は親動物、児動物とも本試験における最高用量である 500 ppm (P 雄: 36.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 40.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 48.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 53.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット②)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、10,000 及び 50,000 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②) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	10,000	50,000	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.0	713	3,680
		雌	10.7	1,070	5,060
	F ₁ 世代	雄	7.5	791	4,150
		雌	9.5	966	5,060

本試験において、50,000 ppm 投与群 P、F₁ 世代の雄及び F₂ 世代の児動物並びに 10,000 ppm 投与群の F₁ 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm (P 雄: 713 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 791 mg/kg 体重/日)、親動物の雌で本試験の最高用量である 50,000 ppm (P 雌: 5,060 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 5,060 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄: 7.0 mg/kg 体重/日、P 雌: 10.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 7.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 9.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ラット①)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも本剤投与によると考えられる所見は認め

られなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量である 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(4) 発生毒性試験 (ラット②)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも本剤投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験における最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ①)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも本剤投与によると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験における最高用量である 250 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(6) 発生毒性試験 (ウサギ②)

NZW ウサギ (対照群 16 匹、投与群 22 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で肝臓の断面粗造の発生数が増加した。胎児では毒性所見は認められなかった。無毒性量は、母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で本試験における最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

13. 遺伝毒性試験

テフルベンズロン原体の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽 (V79) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽 (CHL) 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

全ての試験結果が陰性であり、テフルベンズロンに遺伝毒性はないものと考えら

れた。(参照 2)

表 37 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17 及び M45 株)	50~5,000 µg/7 ⁺ イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 ⁺ ヴ-ト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽 (V79) 細胞 (<i>Hgpri</i> 遺伝子)	5.0~50.0 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽 (CHL) 細胞	0.126~126 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット (初代培養肝細胞)	1.0~100 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24、48 及び 72 時間後 に採取)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び加水分解由来の代謝物 G、動物、土壌及び加水分解由来の代謝物 H、加水分解由来の分解物 I 及び J、原体混在物 N、P、Q、T、U、V 及び W 並びに R、S 及び U の混合物の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 38 に示されている。

試験結果は全て陰性であった。(参照 2)

表 38 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
G	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~2,000 µg/7 ⁺ ヴ-ト (+/-S9)	陰性
H	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株)	25~1,000 µg/7 ⁺ ヴ-ト (+/-S9)	陰性

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
J	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 N	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 P	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.1~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (-S9) 10~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+S9)	陰性
原体混在物 Q	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株)	0.01~2,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (-S9) 0.01~1,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0.005~500 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (-S9) 0.01~500 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+S9)	陰性
原体混在物 U	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 V	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物 W	復帰突然変異試験	① <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) ② <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 0.1~1,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (-S9) 10~1,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+S9) ② 10~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性
原体混在物の混合物	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及 び TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 $\mu\text{g}/7^\circ \text{V}$ -ト (+/-S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物の混合物 : R : 57%、S : 31%、U : 5%

14. その他の試験

(1) 肝酵素誘導試験

① マウスにおける肝細胞肥大の発生機序の検討

マウスを用いた亜急性毒性試験 [10. (2)] 及び発がん性試験 [11. (4)] で認められた肝細胞肥大のメカニズムを検討するため、ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) にテフルベンズロンを 28 日間混餌 (原体 : 0 及び 100 ppm : 平均検体摂取量は雄 : 178 mg/kg 体重/日、雌 : 261 mg/kg 体重/日) 投与して、4 週間亜急性毒性試験が行われた。

本剤の投与により、雌雄で肝重量当たりの P450 量の増加並びに滑面小胞体の軽度な増生及び拡張が、雄でミクロソームタンパク量当たりの P450 量及び肝重量当たりの P450+P420 量の増加が認められた。

このことから、本剤投与による肝細胞肥大は、本剤により肝臓の薬物代謝酵素が誘導された結果生じることが示唆された。(参照 2)

② 妊娠ウサギにおける肝酵素誘導試験

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) 投与し、妊娠 19 日における肝臓の重量、タンパク、ミクロソームタンパク、ミクロソーム P450、*N*-デメチラーゼ、*O*-デメチラーゼ活性が測定され、肝酵素誘導能が検討された。

本試験において、いずれの投与群でも肝臓の重量及び肝臓における測定項目に本剤投与の影響は認められなかった。(参照 2)

(2) 肝発がんプロモーション作用検討試験

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (4)] において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたため、その機序を明らかにするため、肝発がんプロモーション作用が検討された。

F344 ラット (一群雄 20 匹) にイニシエーターとして DEN200mg/kg 体重を単回腹腔内投与し、その 2 週間後からテフルベンズロン (原体 : 0、2,000、10,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 39 参照) を 6 週間混餌投与し、投与開始 1 週間後に肝部分切除を行い、投与終了後に肝重量測定と肝臓の免疫酵素組織学的検討 (胎盤型 glutathione S-transferase (GST-P) 染色陽性細胞巢の単位面積当たりの数及び面積の計測) が実施された。DEN を投与せず、テフルベンズロン 50,000 ppm 又は PB500 ppm を投与する群及び陽性対照群として PB500 ppm 投与群も設定された。

表 39 平均検体摂取量

投与群	イニシエーター(DEN)	2,000 ppm	10,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	あり	148	736	3,760
	なし			3,580

各投与群で認められた所見は表 40 に示されている。

DEN+テフルベンズロン投与群は DEN+PB 投与群と同様、体重増加抑制作用、肝重量増加及び GST-P 陽性細胞巢の増加が認められたが、その程度は弱かった。

テフルベンズロンは、本試験条件下で、ラットにおいて発がんプロモーション作用を有することが示されたが、その作用は弱いと考えられた。したがって、本剤はマウスにおいても肝腫瘍のプロモーション作用を有する可能性が示唆された。(参照 2)

表 40 肝発がんプロモーション作用検討試験で認められた所見

イニシエーター(DEN)	試験物質	投与群	雄
あり	テフルベンズロン	50,000 ppm	
		10,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加
	2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巢の数及び面積増加	
	PB	500 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巢の数及び面積増加
なし	テフルベンズロン	50,000 ppm	・肝絶対及び比重量増加 [§]
	PB	500 ppm	・肝絶対及び比重量増加 [§]

§ : 有意差検定は行われていないが投与の影響とした。

(3) 肝臓 DNA への結合の可能性<参考資料>[§]

テフルベンズロンのマウス肝臓 DNA への共有結合の可能性を検討する試験が実施された。DNA 結合によりテフルベンズロンが肝腫瘍誘導性メカニズムを示すという立証は得られなかった。(参照 7)

[§] 本試験は詳細不明のため参考資料とした。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「テフルベンズロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したテフルベンズロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテフルベンズロンの吸収率は 3.7~23.0%と算出された。血漿中における T_{max} は 0.67~24 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少し、いずれの投与群においても、投与後 2 日以内に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。糞中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。さけを用いた動物体内運命試験の結果、さけにおける強制経口又は混餌投与による生物学的利用率は低く、筋肉及び皮膚中放射能の主成分はテフルベンズロンであった。

植物体内運命試験の結果、いずれの植物においても残留放射能の主要成分はテフルベンズロンであり、代謝物はだいたず処理葉で G が同定されたが、G を含め 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

テフルベンズロンを分析対象化合物として作物残留試験が実施された。テフルベンズロンの最大残留値は、茶（荒茶）の 13.1 mg/kg であった。代謝物 G を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、最大残留値はえだまめの 0.005 mg/kg であった。また、テフルベンズロンを分析対象化合物とした畜水産物残留試験が実施された。テフルベンズロンの最大残留値は、7 日間混餌投与したさけの最終投与 1 日後の皮膚の 1,310 ng/g であった。組織中濃度は最終投与 24 から 35 日後に定常状態となった。

各種毒性試験結果から、テフルベンズロン投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、肝細胞壊死、変異肝細胞巣等）に認められた。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。

マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、メカニズム試験の結果から、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テフルベンズロン（親化合物のみ）と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 41 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又は最小毒性量のうち最小値がマウスを用いた 78 週間発がん性試験の最小毒性量である 2.1 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発がん性試験

(動物種)	マウス
(期間)	78 週間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	2.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200

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

表 41 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			参考 (農薬抄録)
			JMPR	EU	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性 試験	0、100、1,000、10,000 ppm	11.7	8.0	雄：8.02 雌：9.12	雄：8.02 雌：9.12
		雄：0、8.02、81.6、809 雌：0、9.12、94.0、942	肝毒性	肝重量増加等	雌雄：AST 増加等	雌雄：AST 増加等
	120週間 慢性毒 性/発が ん性併 合試験	0、20、100、500 ppm	4.8	4.8	雄：4.8 雌：5.9	雄：4.8 雌：5.9
		雄：0、1.0、4.8、24.8 雌：0、1.2、5.9、29.9		肝重量増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝変異細胞巢 (明細胞型) 等 (発がん性は認められない)	雌雄：肝変異細胞巢 (明細胞型) 等 (発がん性は認められない)
	2年間慢 性毒性/ 発がん 性併合 試験	0、2,500、10,000 ppm		—	雄：— 雌：—	雄：— 雌：—
		雄：0、122、487 雌：0、154、615		血清中酵素活性 増加等 (発がん性は認められない)	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雌雄：混合型肝細胞巢 等 (発がん性は認められない)

2世代繁殖試験	0、100、10,000、50,000 ppm P雄：0、7.0、713、3,680 P雌：0、10.7、1,070、5,060 F1雄：0、7.5、791、4,150 F1雌：0、9.5、966、5,060		親動物雄：P 713、F1 791 親動物雌：P 5,060、F1 5,060 児動物：P雄 7.0、P雌 10.7、F1雄 7.5、F1雌 9.5 親動物雄：F1新生児、F2新生児：体重増加抑制 親動物雌：毒性所見なし 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物雄：P 712.7、F1 790.7 親動物雌：P 5,055.9、F1 5,059.3 児動物：P雄 712.7、P雌 1,069.1、F1雄 790.7、F1雌 965.7 親動物雄、F1新生児、F2新生児：体重増加抑制 親動物雌：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
発生毒性試験	0、10、50、250	母動物：250 胎児：50 母動物：毒性所見なし 胎児：胎児数減少	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
発生毒性試験	0、100、300、1,000	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、11.9、115、1,210 雌：0、13.7、143、1,450	11.9	12 肝重量増加等	雄：11.9 雌：13.7 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：11.85 雌：13.7 雌雄：肝臓重量の増加等
	78週間 発がん 性試験	0、15、75、375 ppm (中間と殺群) 雄：0、2.1、10.9、61.2 雌：0、3.4、15.6、74.7 (最終と殺群) 雄：2.1、10.5、53.6 雌：3.1、15.4、71.7	- 肝毒性 (発がん性は認められない)	- 肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雄：- 雌：15.4 雌雄：肝細胞肥大等 (雄で肝細胞腺腫増加)	雄：2.1 雌：15.4 雌雄：肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、50、250		母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：250 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、1,000	胎児：1,000	1,000 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：- 胎児：1,000 母動物：肝断面粗造増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：500 胎児：1,000 母動物：肝断面粗造増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

イヌ	90日間 亜急性 毒性試 験	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、3.45、33.7、318 雌：0、3.97、42.8、417		一 肝重量増加等 (3.2 mg/kg 体重 /日で8頭中2頭 に肝毒性所見。下 記試験追加。)	雄：33.7 雌：3.97 雄：AST 増加等 雌：巣状胃炎
	90日間 亜急性 毒性試 験	0、30、100 ppm 雄：0、1.24、4.42 雌：0、1.49、5.07	4.1 (上記試験1,000 ppmで巣状胃炎)	4.1 毒性所見なし	雄：4.42 雌：5.07 雌雄：毒性所見なし
	1年間慢 性毒性 試験	0、30、100、500 ppm 雄：0.98、3.15、17.3 雌：1.16、4.02、18.0	3.2 肝重量増加	3.2 肝重量増加	雄：3.15 雌：17.98 雄：肝臓重量の増加 雌：毒性所見なし
	ADI (RED)		LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.01	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.01	LOAEL：2.1 SF：200 ADI：0.0105
	ADI 設定根拠資料		マウス78週間発 がん性試験	マウス78週間発 がん性試験	マウス78週間発がん 性試験

NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

一：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

	記号	略号	化学名
代謝分解物	B	4-OH-TFB	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア
	C		ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	D		ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	E		ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア
	F	E30	N-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロベンゼン)-5-フルオロ-[3H]-ジヒドロキシナゾリン-2,4-ジオン
	G	CFPU	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル-ウレア
	H	CFA	3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロアニリン
	I	DMA	2,6-ジフルオロベンズアミド
	J	DFBA	2,6-ジフルオロ安息香酸
	K	4-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	L	3'-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
	M	2'-OH-TFB -Gluc	1-(3,5-ジクロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾイル)-ウレア-β-グルクロン酸抱合体
X		1-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-ウレア	
原体混在物	N	-	-
	O	-	-
	P	-	-
	Q	-	-
	R	-	-
	S	-	-
	T	-	-
	U	-	-
	V	-	-
W	-	-	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
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
DEN	N-nitrosodiethylamine
DMSO	ジメチルスルホキシド
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
OCT	オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ
P420	チトクローム P420
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14	0.01	0.01	0.01	0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (露地) (乾燥子実) 平成12年	1	50 ^{EC}	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
かんしょ (露地) (塊根) 昭和62年度	1	100 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	8	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) (根部) 昭和62年度	1	100 ^{EC}	2	14	0.09	0.08	<0.01	<0.01
				21	0.02	0.02	<0.01	<0.01
	1		2	31	0.03	0.02	0.01	0.01
				14	0.01	0.01	0.01	0.01
てんさい (露地) (葉部) 昭和62年度	1	100 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	14	4.12	4.04	5.60	5.46
				21	3.97	3.81	4.14	4.06
だいこん (露地) (根部) 昭和61年度	1	50 ^{EC}	2	31	4.05	3.92	4.35	4.33
				14	2.26	2.25	2.60	2.58
	1		2	21	2.73	2.56	2.18	2.11
				31	2.06	2.02	1.45	1.43
だいこん (露地) (葉部) 昭和61年度	1	50 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 昭和61年度	1	50 ^{EC}	2	21	0.20	0.20	0.32	0.31
				30	<0.04	<0.04	0.01	0.01
	1		2	21	0.35	0.34	0.36	0.36
				30	0.09	0.09	0.07	0.07
だいこん (露地) (根部) 昭和61年度	1	25 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	0.11	0.10	0.13	0.13
				21	0.13	0.12	0.25	0.24
だいこん (露地) (根部) 平成4年度	1	50 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (葉部) 平成4年度	1	50 ^{EC}	2	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	21	0.43	0.42	0.24	0.24
				21	0.43	0.42	0.24	0.24

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					テフルベンズロン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
はくさい (露地) (茎葉) 昭和61年度	1	100 ^{EC}	2	7	0.04	0.04	0.01	0.01	
				14	<0.01	<0.01	0.03	0.02	
	1		2	7	0.04	0.04	0.07	0.07	
				14	0.03	0.03	0.03	0.03	
はくさい (露地) (茎葉) 昭和61年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.01	0.01	0.02	0.02	
				14	<0.01	<0.01	0.03	0.03	
	1		2	7	0.04	0.04	0.09	0.09	
				14	0.02	0.02	0.08	0.08	
キャベツ (露地) (葉球) 昭和61年度	1	100 ^{EC}	2	7	0.07	0.06	0.056	0.055	
				14	0.06	0.06	0.048	0.048	
	1		2	7	0.02	0.02	0.034	0.034	
				14	0.01	0.01	0.038	0.036	
キャベツ (露地) (葉球) 昭和61年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.04	0.04	0.018	0.018	
				14	0.06	0.06	0.034	0.034	
	1		2	7	0.10	0.10	0.057	0.054	
				14	0.08	0.08	0.033	0.033	
キャベツ (露地) (葉球) 平成8年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.04	0.04	0.0146	0.015	
	1		2	7	<0.01	<0.01	0.012	0.012	
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成4年度	1	50 ^{EC}	2	14	0.12	0.12			
	1		2	14	0.15	0.15			
チンゲンサイ (施設) (可食部) 平成5年度	1	50 ^{EC}	2	14	0.02	0.02			
	1		2	14	<0.02	<0.02			
フロッパー (露地) (花蕾) 平成4年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.13	0.13	<0.02	<0.02	
				14	0.04	0.04	<0.02	<0.02	
	1		2	21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	
				7	0.08	0.08	<0.02	<0.02	
たかな (露地) (葉部) 平成4年度	1	62 ^{EC}	2	14	0.31	0.30			
				21	0.20	0.20			
	1		2	7	0.44	0.42			
				14	0.43	0.42			
なばな (露地) (茎葉) 平成6年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.47	0.43			
				14	0.25	0.23			
	1		2	21	0.08	0.07			
				7	0.19	0.19			
なばな (露地) (茎葉) 平成6年度	1	50 ^{EC}	1	14	<0.03	<0.03			
				21	<0.03	<0.03			
	1		37 ^{EC}	1	7	0.19			0.16
					4	<0.03			<0.03
1	37 ^{EC}	1	21	<0.03	<0.03				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茎7°ロココー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成19年度	1	75 ^{EC}	2	3	0.43	0.41	/	
				7	0.28	0.28		
				14	0.24	0.24		
茎7°ロココー (露地) (花蕾及び茎葉) 平成20年度	1	75 ^{EC}	2	3	0.52	0.49	/	
				7	0.13	0.12		
				14	0.13	0.11		
ごぼう (露地) (根部) 平成4年度	1	100 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.02	<0.01
	1	100 ^{EC}	4	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
レタス (露地) (茎葉) 平成7年度	1	43~62 ^{EC}	2	3	0.18	0.18	0.31	0.31
				7	0.08	0.08	0.12	0.12
				14	0.02	0.02	0.02	0.02
リーフレタス (露地) (茎葉) 平成16年度	1	75 ^{EC}	2	18*	<0.05	<0.05	/	
				14*	0.34	0.34		
	1	75 ^{EC}	2	14*	0.34	0.34		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成16年度	1	75 ^{EC}	2	14*	0.63	0.62	/	
	1	63 ^{EC}	2	14*	1.01	0.98		
サラダ菜 (施設) (茎葉) 平成18年度	1	75 ^{EC}	2	28*	<0.05	<0.05	/	
	1		2	28*	<0.05	<0.05		
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成17年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.65	0.64	/	
				14	0.42	0.42		
	1	2	7	1.22	1.16			
葉ごぼう (施設) (茎葉及び根) 平成19年度	1	75 ^{EC}	2	14	1.97	1.90	/	
				21	1.20	1.12		
				28	0.57	0.47		
ねぎ (露地) (葉ねぎ) (葉茎) 平成3年度	1	50 ^{EC}	2	7	0.30	0.30	0.31	0.30
				14	0.10	0.10	0.15	0.14
				21	0.04	0.04	0.04	0.04
	1	50 ^{EC}	2	7	0.39	0.38	0.40	0.40
				14	0.03	0.02	0.07	0.06
				21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
ねぎ (露地) (根深ねぎ) (葉茎) 平成3年度	1	50 ^{EC}	2	7	/		0.20	0.20
				14			0.11	0.11
	21		0.04	0.04				
	1		2	7			0.26	0.26
14		0.03		0.02				
21	<0.02	<0.02						

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
7パカス (施設) (若茎) 平成7年度	1	62 ^{EC}	2	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1	75 ^{EC}	2	1	0.09	0.08	0.10	0.10
				3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
トマト (施設) (果実) 平成8年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.04	0.04	0.04	0.04
				3	0.04	0.04	0.03	0.03
				7	0.04	0.04	0.05	0.05
	1	50 ^{EC}	2	1	0.01	0.01	<0.02	<0.02
				3	0.02	0.02	0.02	0.02
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
ミニトマト (施設) (果実) 平成16年度	1	75 ^{EC}	2	1	0.08	0.08	0.08	0.08
				7	0.07	0.07	0.06	0.06
				14	0.06	0.06	0.05	0.05
	1	75 ^{EC}	2	1	0.19	0.18	0.17	0.16
				7	0.12	0.12	0.18	0.18
				14	0.15	0.15	0.19	0.17
なす (施設) (果実) 平成6年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.06	0.06	0.07	0.07
				3	0.03	0.03	0.07	0.07
				7	0.02	0.02	0.03	0.03
	1	50 ^{EC}	2	1	0.05	0.05	0.13	0.13
				3	0.04	0.04	0.13	0.13
				7	0.02	0.02	0.04	0.04
とうがん (施設) (果実) 平成17年度	1	50 ^{EC}	3	3	0.04	0.04	/	
				7	0.03	0.03		
				14	0.02	0.02		
	1	50 ^{EC}	3	3	0.02	0.02		
				7	0.02	0.02		
				14	<0.02	<0.02		
ほうれんそう (施設) (茎葉) 平成8年	1	50 ^{EC}	2	7	1.44	1.44	1.28	1.28
				14	1.34	1.32	1.59	1.58
				22	0.74	0.74	1.07	1.06
	1	50 ^{EC}	2	7	0.75	0.74	0.96	0.94
				14	0.23	0.22	0.53	0.50
				21	0.03	0.02	0.10	0.08
しょうが (露地) (根茎) 平成16年度	1	50 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				13	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	75 ^{EC}	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
さやえんどう (施設) (さや) 平成7年	1	50 ^{EC}	2	1	0.91	0.90	0.94	0.93
				3	0.62	0.61	0.89	0.89
				7	0.49	0.48	0.83	0.70
さやえんどう (施設) (さや) 平成8年	1	50 ^{EC}	2	1	1.46	1.45	1.49	1.34
				3	1.06	1.04	1.38	1.16
				7	0.91	0.90	1.31	1.17
えだまめ (露地) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14	0.23	0.22	0.23	0.22
				21	0.18	0.18	0.12	0.12
				30	0.06	0.06	0.05	0.05

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75 ^{EC}	2	14	0.31	0.31	0.28	0.26
				21	0.33	0.32	0.31	0.30
				30	0.14	0.14	0.11	0.11
しそ (露地) (茎葉) 平成 5 年度	1	37 ^{EC}	2	1	3.92	3.73	/	
				3	2.71	2.53		
				7	0.32	0.30		
	1		2	14	0.11	0.10		
				1	5.17	4.54		
				3	2.80	2.52		
温州みかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				31	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				45	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	1.64	1.60	1.22	1.21
				31	1.86	1.79	0.86	0.84
				45	0.95	0.94	1.58	1.53
	1		3	21	1.19	1.16	0.47	0.46
				30	1.13	1.09	0.64	0.59
				45	1.03	1.02	0.94	0.90
なつみかん (露地) (果肉) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	150 ^{EC}	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
なつみかん (露地) (果皮) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	1.22	1.19	1.77	1.72
				30	0.95	0.93	1.32	1.28
				45	1.14	1.12	1.28	1.24
	1	150 ^{EC}	3	21	0.94	0.93	0.99	0.97
				30	0.99	0.98	0.95	0.90
				44	0.71	0.70	1.12	1.10
なつみかん (露地) (果実全体、 計算値) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	0.36		0.45	
				30	0.26		0.34	
				45	0.31		0.30	
	1	150 ^{EC}	3	21	0.27		0.30	
				30	0.28		0.25	
				44	0.21		0.32	
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300 ^{EC}	3	21	0.16	0.16	0.15	0.15
				28	0.14	0.14	0.17	0.17
				45	0.19	0.19	0.18	0.17
	1		3	21	0.12	0.12	0.13	0.12
				28	0.14	0.14	0.12	0.12
				45	0.10	0.10	0.11	0.10
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成 4 年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.22	0.21	0.20	0.20
				30	0.16	0.16	0.19	0.18
				44	0.21	0.20	0.22	0.22

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					テフルベンズロン								
					公的分析機関		社内分析機関						
					最高値	平均値	最高値	平均値					
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成3年度	1	125 ^{EC}	3	21	0.21	0.20	0.20	0.20					
				30					0.19	0.18	0.15	0.15	
				44									0.16
りんご (果実) 平成5年度	1	87 ^{EC}	3	21	/	/	/	0.13					
				30				0.12	0.12				
				44				0.13	0.13				
りんご (果実) 平成5年度	1	62 ^{EC}	3	21	/	/	/	/	0.10	0.10			
				30					0.12	0.12			
				44					0.13	0.13			
りんご (露地) (無袋) (果実) 平成15年度	1	125 ^{EC}	2	1	0.17	0.16	0.15	0.14					
				3					0.13	0.12	0.11	0.11	
				7									0.17
	14	0.12	0.12	0.12	0.12								
	1					87 ^{EC}	2	1	0.10	0.10	0.09	0.09	
								3					0.13
7		0.12	0.12	0.11	0.10								
14	0.11					0.11	0.09	0.09					
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和61年度									1	200 ^{EC}	3	21	0.10
		30	0.12	0.12	0.09							0.09	
	44	0.07				0.06	0.06	0.06					
1	200 ^{EC}								3	21	0.06		0.06
			30	0.08	0.07					0.05		0.05	
		45	0.05			0.04	0.03	0.03					
なし (露地) (無袋) (果実) 平成14年	1	150 ^{EC}							2		1		0.13
				3	0.14					0.14	0.11	0.10	
			7	0.12		0.12	0.14	0.14					
1	100 ^{EC}	2	1						0.08				0.08
			3		0.12					0.12	0.14	0.12	
			7	0.11		0.11	0.12	0.11					
もも (露地) (無袋) (果肉) 昭和61年度	1	200 ^{EC}	3						14				<0.01
					21				<0.01	<0.01	0.01	0.01	
				30	<0.01	<0.01	0.01	0.01					
1	250 ^{EC}	3	14	<0.01									<0.01
			21						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			30		<0.01	<0.01	0.01	0.01					
もも (露地) (無袋) (果皮) 昭和61年度	1	200 ^{EC}	3	14									2.63
				21					1.90	1.88	3.42	3.41	
				30	1.33	1.33	1.31	1.29					
1	250 ^{EC}	3	14	2.20									2.20
			21						1.56	1.53	2.93	2.86	
			30		1.14	1.12	2.28	2.26					
もも (露地) (無袋) (果肉) 平成15年度	1	200 ^{EC}	2	1									<0.03
				3					<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03					
1	200 ^{EC}	2	1	<0.03									<0.03
			3						<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
			7		<0.03	<0.03	<0.03	<0.03					
もも (露地) (無袋) (果皮) 平成15年度	1	200 ^{EC}	2	1									1.96
				3					1.66	1.64	1.06	1.01	
				7	1.30	1.28	1.24	1.19					
1	200 ^{EC}	2	1	3.17									3.14
			3						1.01	1.00	1.14	1.11	
			7		0.98	0.98	0.81	0.80					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					テフルベンズロン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ネクタリン (露地) (無袋) (果実) 平成 16 年度	1	75 ^{EC}	2	1	0.11	0.11	/	
				3	0.11	0.11		
				7	0.10	0.10		
	1		2	1	0.17	0.17		
				3	0.20	0.20		
				7	0.12	0.12		
いちご (施設) (果実) 平成 7 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.12	0.11	0.08	0.08
				3	0.05	0.05	0.06	0.06
				7	0.06	0.06	0.05	0.05
いちご (施設) (果実) 平成 6 年度	1	50 ^{EC}	2	1	0.24	0.23	0.33	0.33
				3	0.19	0.18	0.29	0.29
				7	0.10	0.10	0.19	0.19
かき (露地) (果実) 昭和 61 年度	1	250 ^{EC}	3	21	0.15	0.14	0.13	0.12
				30	0.16	0.16	0.10	0.10
				44	0.11	0.10	0.11	0.11
	1		3	21	0.21	0.21	0.25	0.24
				30	0.15	0.14	0.18	0.18
				44	0.20	0.19	0.18	0.18
茶 (簡易被覆) (荒茶) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	1	7	13.1	12.5	11.8	11.4
				14	5.24	5.22	5.34	4.93
				21	1.47	1.42	1.53	1.50
	1		1	7	12.7	12.7	10.8	10.7
				14	3.81	3.74	3.68	3.34
				21	1.40	1.34	1.24	1.19
茶 (簡易被覆) (浸出液) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	1	7	0.33	0.33	0.24	0.22
				14	0.13	0.13	0.13	0.12
				21	0.04	0.04	0.03	0.03
	1		1	7	0.38	0.37	0.34	0.32
				14	0.12	0.12	0.13	0.12
				21	0.04	0.04	0.05	0.04

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、EC : 乳剤
 ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
 ・ 農薬の使用回数及び使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、回数又は PHI に*を付した。

<別紙 4 : 代謝物 G を分析対象とした作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)	
					代謝物 G	
					社内分析機関	
					最高値	平均値
だいず (露地) (成熟) (乾燥子実) 昭和61年度	1	75 ^{EC}	2	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
	1		2	14	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
はくさい (露地) (茎葉) 昭和 61 年度	1	100 ^{EC}	2	7	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005
	1		2	7	<0.005	<0.005
				14	<0.005	<0.005
えだまめ (露地) 昭和 61 年度	1	75 ^{EC}	2	21	<0.005	<0.005
				30	<0.005	<0.005
	1	75 ^{EC}	2	14	0.005	0.005
				21	<0.005	<0.005
				30	0.005	0.005
りんご (露地) (無袋) (果実) 昭和 60 年度	1	300 ^{EC}	3	21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
	1		3	45	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005
				45	<0.005	<0.005
なし (露地) (無袋) (果実) 昭和 61 年度	1	200 ^{EC}	3	21	<0.005	<0.005
				30	<0.005	<0.005
	1		3	44	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005
				30	<0.005	<0.005
				45	<0.005	<0.005

注) ai : 有効成分量、PHI : 最終使用から収穫までの日数、EC : 乳剤
 ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

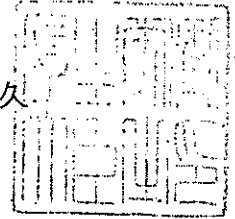
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録テフルベンズロン（殺虫剤）（平成 23 年 7 月 11 日改訂）：日本農薬株式会社、未公表
- 3 Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.28618-28620 (1994)
- 4 Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO Toxicological and Environmental Core Assessment Groups. p.82 (1996)
- 5 in food-1996 evaluations. Part I. Residues. p.443-524 (1997)
- 6 European Commission Health and Consumers Directorate-General: Review report for the active substance teflubenzuron (2010)
- 7 EFSA Scientific Report: Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance teflubenzuron (2008)184, 1-106
- 8 the European Agency for the Evaluation of Medical Products: Committee for Veterinary Medical Products Teflubenzuron Summary Report (1). 1997
- 9 the European Agency for the Evaluation of Medical Products: Committee for Veterinary Medical Products Teflubenzuron Summary Report (2). 1999
- 10 食品健康影響評価について（平成 24 年 1 月 19 日付け厚生労働省発食安 0119 第 10 号）
- 11 新魚病図鑑，畑井喜司雄，小川和夫監修，株式会社緑書房，2006 年，p.44
- 12 魚類の感染症・寄生虫病，江草周三監修，株式会社恒星社厚生閣，2004 年，p.395-397



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
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リクラベンダゾールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

トリクラベンダゾール

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

1. 概要

(1) 品目名：トリクラベンダゾール [Triclabendazole]

(2) 用途：内部寄生虫駆除剤

チアベンダゾール系の肝蛭駆除剤であり、チューブリンに結合し微小管の重合を阻害することにより、駆虫作用を示すと考えられている。肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 及び巨大肝蛭 (*F. gigantica*) 以外に巨大肝吸虫 (*Fascioloides magna*) や肺吸虫属 (*Paragonimus*) に対しても有効であり、線虫に対しては活性を示さない。

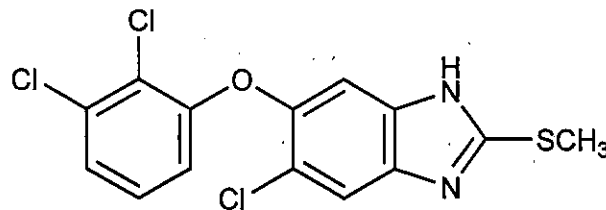
国内では、牛（搾乳牛を除く）の肝蛭の駆除を目的とした経口投与剤が承認されている。海外では、牛（搾乳牛を除く）、バッファロー、羊及び山羊に使用されている。

(3) 化学名：

5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfanyl)-1*H*-benzimidazole (IUPAC)

5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*-benzimidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C₁₄H₉Cl₃N₂OS

分 子 量 : 359.66

(5) 適用方法及び用量

トリクラベンダゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
トリクラベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤	牛（搾乳牛を除く）	1日量として体重1kg当たり 12mg以下の量を強制的に経口投与すること。	28日間

【海外】

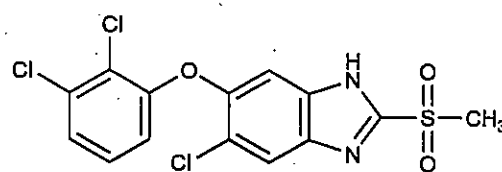
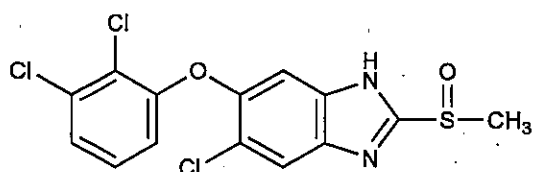
医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
トリクラベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤	牛 バッファロー	1日量として体重1kg当たり 12mg以下の量を強制的に経口投与すること。	28日間
	羊 山羊	1日量として体重1kg当たり 10mg以下の量を強制的に経口投与すること。	28日間

2. 対象動物における残留試験

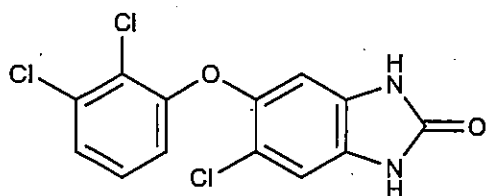
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トリクラベンダゾール
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-2-(メチルスルフィニル)-1*H*-ベンズイミダゾール (以下、代謝物Aという)
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-1*H*-ベンズイミダゾール (以下、代謝物Bという)
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン (以下、代謝物Dという)
- ・アルカリ分解後に抽出され、かつ代謝物Dに変換できる上記以外の化合物



代謝物A(トリクラベンダゾールスルホキシド) 代謝物B(トリクラベンダゾールスルホン)



代謝物D(ケト-トリクラベンダゾール)

② 分析法の概要

試料を熱アルカリ溶液で処理した後、酸性としてジクロロメタンで抽出する。脂肪の場合は、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。エタノール・酢酸(1:1)混液中で過酸化水素によりトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに酸化し、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル(SAX)カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(UV)を用いて定量する。

定量限界: 0.05 mg/kg (代謝物Dとして)

(2) 残留試験結果

- ① 牛にトリクラベンダゾールを28日間隔で2回経口投与（18mg/kg 体重）し、最終投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに変換し、その濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。（測定値は回収率により補正している。）

表1: 牛にトリクラベンダゾールを経口投与した後の食用組織中の代謝物Dとしての濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数			
		14日	28日	42日	56日
18 mg/kg 体重	筋肉	0.24±0.03(6)	0.14±0.03(6)	0.13±0.02(6)	0.09±0.01(6)
	脂肪 (腎周囲脂肪)	<0.05(2), 0.07(2), 0.08, 0.13	<0.05(5), 0.06	<0.05(6)	—
	肝臓	0.89±0.11(6)	0.37±0.06(6)	0.23±0.05(6)	0.10±0.03(6)
	腎臓	0.55±0.10(6)	0.13±0.01(6)	0.07±0.01(6)	<0.05(6)

定量限界：0.05 mg/kg

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず

- ② 羊にトリクラベンダゾールを経口投与（10～13mg/kg 体重）し、投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに変換し、その濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。（測定値は回収率により補正している。）

表2: 羊にトリクラベンダゾールを経口投与した後の食用組織中の代謝物Dとしての濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数			
		14日	28日	42日	56日
10～13mg/kg 体重	筋肉	0.15±0.03(6)	0.11±0.03(6)	0.06±0.01(6)	<0.05(3), 0.05, 0.05, 0.06
	脂肪 (腎周囲脂肪)	<0.05(6)	—	—	—
	肝臓	0.43±0.07(6)	0.16±0.04(6)	<0.05(6)	—
	腎臓	0.24±0.03(6)	0.10±0.02(6)	<0.05(6)	—

定量限界：0.05 mg/kg

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリクラベンダゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.2 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 繁殖毒性試験

（期間） 2 世代

安全係数：100

ADI : 0.002 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFA において評価されており、国際基準が設定されている。

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

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

トリクラベンダゾール及び酸性条件下で代謝物Dに変換される代謝物とする。

動物体内において、トリクラベンダゾールは速やかに代謝物A及び代謝物B等の代謝物に代謝されることを踏まえ、トリクラベンダゾール及び酸性条件下で代謝物Dに変換される代謝物としている。またJECFA、EU及び豪州においても指標残留を代謝物Dと設定している。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。なお、ADI はトリクラベンダゾールとして評価されていることから、基準値案に換算係数 1.0913 を乗じて試算を行った。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	5.2
幼小児 (1~6 歳)	9.7
妊婦	10.0
高齢者 (65 歳以上)	3.4

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

食品名	基準値 素 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.3	0.20	○	0.25		
豚の筋肉		0.5				
羊の筋肉		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉(羊を除く。)		0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2					
牛の脂肪	0.1	0.10	○	0.1		
豚の脂肪		1				
羊の脂肪		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪(羊を除く。)		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1					
牛の肝臓	0.9	0.30	○	0.85		
豚の肝臓		2				
羊の肝臓		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓(羊を除く。)		2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3					
牛の腎臓	0.4	0.30	○	0.4		
豚の腎臓		1				
羊の腎臓		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓(羊を除く。)		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2					
牛の食用部分	0.9	0.3	○			【牛の肝臓参照】
豚の食用部分		1				
羊の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分(羊を除く。)		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3					

今回基準値を設定するトリクラベンダゾールとは、トリクラベンダゾール及び酸性条件下でケトトリクラベンダゾールに変換される代謝物をいう。
 平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
 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2)

トリクラベンダゾールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた トリクラ ベンダゾ ール相当 量*1 (ppm)	一般(1歳 以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
牛の筋肉	0.3	0.327	5.0*2	3.2*2	6.8*2	3.2*2
牛の脂肪	0.1	0.109				
牛の肝臓	0.9	0.982	0.1	0.0	1.4	0.0
牛の腎臓	0.4	0.437	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.9	0.982	0.5	0.0	3.3	0.4
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.2	0.218	0.1*3	0.0*3	0.1*3	0.1*3
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1	0.109				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.3	0.327				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2	0.218				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.3	0.327				
計			5.7	3.2	11.7	3.8
ADI 比 (%)			5.2	9.7	10.0	3.4

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

*1: トリクラベンダゾール相当量とは、食品中の全ての残留をトリクラベンダゾールと仮定した場合の量。 基準値案 \times 1.0913 (分子量の比)

*2: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

*3: 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成24年2月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年3月11日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年5月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年5月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成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
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

トリクラベンダゾール

食品名	残留基準値	
	ppm	
牛の筋肉	0.3	※今回基準値を設定するトリクラベンダゾールとは、トリクラベンダゾール及び酸性条件下でケトトリクラベンダゾール【5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン】に変換される代謝物をいう。
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.2	
牛の脂肪	0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	
牛の肝臓	0.9	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	
牛の腎臓	0.4	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	
牛の食用部分 ^{注2)}	0.9	注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	

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

府食第387号
平成26年5月20日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成26年5月12日付け厚生労働省発食安0512第3号により貴省から当委員会に対し意見を求められた事項について、下記のとおり回答いたします。

記

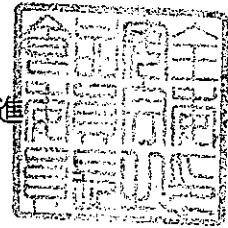
このことについては、平成25年3月11日付け府食第198号により食品健康影響評価結果を通知したところであり、その後、新たな科学的知見の存在は確認できないことから、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第11条第1項第2号の人の健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当すると認められる。



府食第198号
平成25年3月11日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成24年2月22日付け厚生労働省発食安0222第8号をもって貴省から当委員会に意見を求められたトリクラベンダゾールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

トリクラベンダゾールの一日摂取許容量を0.002 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

トリクラベンダゾール

2013年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性等に係る科学的知見の概要	6
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット）	6
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	10
(3) 薬物動態試験（イヌ）	10
(4) 薬物動態試験（豚）	11
(5) 薬物動態試験（羊及び山羊）	11
(6) 薬物動態試験（羊）	12
(7) 薬物動態試験（山羊）	14
(8) 薬物動態試験（馬、ポニー及びロバ）	17
(9) 薬物動態試験（牛）	17
(10) 薬物動態試験（ヒト）	20
(11) 結合型残留物の生物学的利用率	21
2. 残留試験	24
(1) 残留試験（牛）	24
(2) 残留試験（牛、乳汁）	29
(3) 残留試験（肝蛭感染牛）	31
(4) 残留試験（羊）	31
(5) 残留試験（羊、乳汁）	34
(6) 残留試験（山羊）	35
(7) 残留試験（山羊、乳汁）	35
(8) 残留マーカ－について	36
3. 遺伝毒性試験	36

4. 急性毒性試験	37
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)	37
(2) 急性毒性試験 (羊及び牛)	38
5. 亜急性毒性試験	39
(1) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	39
(2) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	39
6. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)	40
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
7. 生殖発生毒性試験	42
(1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット)	42
(2) 発生毒性試験 (ラット①)	42
(3) 発生毒性試験 (ラット②)	43
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
(5) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>	43
(6) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>	44
8. ヒトにおける知見	45
9. その他の試験	45
(1) 感作性試験 (モルモット)	45
(2) 皮膚刺激性及び眼刺激性作用 (ウサギ)	45
III. 食品健康影響評価	45
1. 諸外国における評価	45
(1) JECFA における評価	45
(2) EMEA における評価	45
(3) APVMA における評価	45
2. 食品健康影響評価について	46
・表 52 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	47
・別紙 1: 代謝物/分解物名称及び構造式	48
・別紙 2: 検査値等略称	49
・参照	50

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)
2012年 2月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安 0222 第 8 号)、関係資料の接受
2012年 3月 1日 第 421 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2012年 8月 22日 第 142 回動物用医薬品専門調査会
2013年 1月 28日 第 461 回食品安全委員会 (報告)
2013年 1月 29日 から 2月 27 日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 3月 6日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013年 3月 11日 第 466 回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

- | (2012年6月30日まで) | (2012年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 小泉 直子 (委員長) | 熊谷 進 (委員長) |
| 熊谷 進 (委員長代理*) | 佐藤 洋 (委員長代理) |
| 長尾 拓 | 山添 康 (委員長代理) |
| 野村 一正 | 三森 国敏 (委員長代理) |
| 畑江 敬子 | 石井 克枝 |
| 廣瀬 雅雄 | 上安平 冽子 |
| 村田 容常 | 村田 容常 |

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

- (2012年7月1日から)
- 山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*: 2012年8月22日から

**: 2012年10月1日から

要 約

寄生虫駆除剤である「トリクラベンダゾール (CAS No. 68786-66-3)」について、薬事承認申請時の資料、JECFA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット、ウサギ、イヌ、豚、羊、山羊、馬、ポニー、ロバ、牛及びヒト)、残留 (羊、山羊及び牛)、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ、羊及び牛)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ、羊及び牛)、遺伝毒性、ヒトにおける知見等の試験成績等である。

トリクラベンダゾールは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、トリクラベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率の増加であり、NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.002 mg/kg 体重/日をトリクラベンダゾールの ADI と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

内部寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリクラベンダゾール

英名：Triclabendazole

3. 化学名

IUPAC

英名：5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfanyl)-1*H*benzimidazole

(参照 2～5)

CAS (No. 68786-66-3)

英名：5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*benzimidazole

(参照 6)

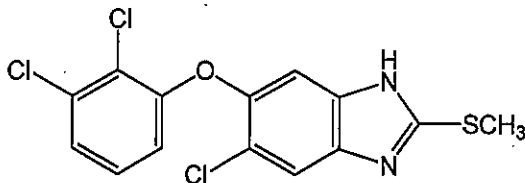
4. 分子式

$C_{14}H_9Cl_3N_2OS$ (参照 6)

5. 分子量

359.66 (参照 6)

6. 構造式



(参照 6)

7. 使用目的及び使用状況

トリクラベンダゾールは、チアベンダゾール系の肝蛭駆除剤であり、チューブリンに結合し微小管の重合を阻害することにより、微小管依存性の機能を抑制し、駆虫作用を示すと考えられている。(参照 7) 肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 及び巨大肝蛭 (*F. gigantica*) 以外に巨大肝吸虫 (*Fascioloides magna*) や肺吸虫属 (*Paragonimus*) に対しても有効であり、線虫に対しては活性を示さない。(参照 2)

海外では、牛 (搾乳牛を除く)、バッファロー (Buffalo)、羊及び山羊に使用されている。推奨用量は牛及びバッファローでは 12 mg/kg 体重 (経口) 又は 30 mg/kg 体重 (ポアオン) であり、羊及び山羊では 10 mg/kg 体重 (経口) を投与することとなっている。(参照 2、3)

日本では、牛 (搾乳牛を除く) の肝蛭の駆除を目的とした経口投与剤が承認されてい

る。承認された用法及び用量は、製剤 0.12 mL/kg (トリクラベンダゾールとして 12 mg/kg 体重) を 1 回強制経口投与することとなっている。(参照 8)

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

II. 安全性等に係る科学的知見の概要

本評価書では、薬事承認申請時資料、JECFA 評価書等を基に、トリクラベンダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物/分解物略称及び構造式並びに検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄) 試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

① 静脈内及び経口投与 (吸収・排泄)

雄ラットに ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) 又は単回経口投与 (1、10 又は 80 mg/kg 体重) し、吸収及び排泄が調べられた。

血液中及び血漿中の放射活性の AUC の結果を表 1 に示した。経口投与群における血漿中生物学的利用率は、1 mg/kg 体重の投与ではほぼ 100%であった (n=3) が、10 mg/kg 体重の投与では若干減少し、80 mg/kg 体重の投与ではさらに大きく減少した。(参照 4)

1 mg/kg 体重を投与した経口投与群及び静脈内投与群では、投与後 48 時間に投与量の 87~92%が尿中及び糞中に排泄された。主要な排泄経路は糞中であり、投与量の 82~85%が排泄された。投与量にかかわらず、経口投与時の血漿中放射活性の最高濃度 (C_{max}) は投与 8 時間後に認められた。経口及び静脈内投与後の組織中のトリクラベンダゾール代謝物の分布は広範であった。(参照 3、4)

表 1 ラットにおける ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口及び静脈内投与後の血液中及び血漿中の放射活性の AUC₀₋₁₆₈ (µg・h/mL) (投与量で補正した値)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	対象	AUC ₀₋₁₆₈ (µg・h/mL)
1	静脈内	血液	49、61、55
		血漿	55、66、61
	経口	血液	53、61、55
		血漿	58、66、57
10	経口	血液	46、37
80	経口	血液	26、27

② 静脈内及び経口投与 (分布・排泄)

ラットに ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回静脈内若しくは経口投与 (1 mg/kg 体重)、又は 10 日間連続経口投与 (1 日 1 回、1 mg/kg 体重/日) し、組織中放射活性の分布及び排泄が調べられた。

経口投与時における投与 8 時間後の放射活性濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心

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

臓、白色脂肪及び肺、脳、筋肉の順に高かった。消失は二相性であり、総消失率は白色脂肪、肝臓、肺及び腎臓、筋肉、心臓、脳の順に低下していた。投与 168 時間後における残留放射活性濃度はほとんどの組織で、静脈内投与時に比べて経口投与時の方が若干低かった。

10 日間連続経口投与では、血漿を除く全ての組織で残留が認められ、脳及び心臓で最も顕著であった。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は静脈内投与では投与量の 88.3~90.4%、経口投与では 92.7~95.1%であった。(参照 4)

③ 経口投与 (分布・排泄)

a. ラット (雌雄各 1 匹群) に[2-¹⁴C]標識トリクラベンダゾール²を経口投与 (0.5 又は 25 mg/kg 体重) し、分布及び排泄が調べられた。

投与後 144 時間の尿中及び糞中の放射活性排泄率を表 2 に示した。投与後 48 時間に投与量の 90%前後が糞中に、5%前後が尿中に排泄された。呼気 (¹⁴CO₂) からは 0.05% が排泄された。排泄パターンは性別及び投与量に影響されなかった。(参照 9)

尿中の極性代謝物の構造は、この試験では同定されなかった。

糞中の主要代謝物は、トリクラベンダゾールスルホキシド (以下「代謝物 A」という。) (投与量の 24%) であり、トリクラベンダゾールスルホン (以下「代謝物 B」という。) (投与量の 2%) 及びトリクラベンダゾール (投与量の 7%) は少量であった。糞中放射活性の約 27%は、メタノール水による 3 回の連続抽出では抽出されなかった。

投与 6 日後の組織中残留濃度は、心臓、脳及び血液で高かった。脂肪中残留濃度は、25 mg/kg 体重投与群の 1 検体を除き、検出限界 (0.06 mg/kg 体重) 未満であった。(参照 4、9)

表 2 ラットにおける ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の尿中及び糞中の放射活性排泄率 (%)

試料	投与量 (mg/kg)	性別	投与後時間 (時間)				小計
			0~24	24~48	48~72	72~144	
尿	0.52	雄	4.9	0.3	0	0	5.3
	0.54	雌	5.5	1.2	0.2	0.1	6.9
	25.30	雄	6.0	0.4	0.1	0.1	6.4
	25.21	雌	5.0	0.9	0.2	0.2	6.2
糞	0.52	雄	78.2	10.5	0.6	0.4	89.7
	0.54	雌	54.6	26.7	9.9	0.9	92.1
	25.30	雄	80.1	10.4	0.5	0.5	91.5
	25.21	雌	59.2	25.3	3.4	0.8	88.8

² トリクラベンダゾールのベンズイミダゾール環の 2 位の炭素を ¹⁴C 標識したもの。

b. ラット (SD 系、6 匹/群) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 10 及び 28 日後の分布及び排泄が調べられた。

投与後 10 日間の放射活性排泄率を表 3 に示した。糞中からの平均排泄率は 96%で、尿中からの平均排泄率は 8%であった。呼気中からでは 0.01%未満であった。放射活性の主な排泄は糞中であった。(参照 3)

組織中 (肝臓、腎臓及び筋肉) の放射活性は、投与 10 日後では腎臓で、また、投与 28 日後では腎臓及び筋肉で高かった。投与 10 日後までの排泄物及び組織中から抽出された放射活性抽出物のクロマトグラフィーを用いた分析により 4~12 種類の代謝画分が検出されたが、全てを特定することは出来なかった。(参照 3、4)

表 3 ラットにおける ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後 10 日間の放射活性排泄率 (%)

個体識別番号	101M	102M	103M	104M	105M	106M
投与量 (mg/kg 体重)	10.6	10.3	12.1	10.4	11.1	10.3
尿	7.7	10	6.8	10.1	7.8	3.9
糞	86.5	78.2	98.1	88.9	119.8	106.6
ケージ洗浄液	6.2	3.3	2	2.3	1.4	0.3
ケージ残屑 (残渣)	<LOQ	0.009	0.01	0.003	0.025	<LOQ
呼気	0.007	0.003	0.006	0.008	0.005	<LOQ
組織	0.16	0.19	0.19	0.28	0.17	0.17

④ 経口投与 (排泄)

ラット (雄雌各 1 匹) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (雄: 0.5 mg/kg 体重、雌: 25 mg/kg 体重) し、投与後 72 時間の尿中及び糞中への放射活性の排泄が調べられた。

総投与量に対するラットの尿中及び糞中排泄率は、ラットの薬物動態試験 [II. 1. (1) ③ a] と同様であった。糞中 (雄: 投与 0~72 時間、雌: 投与 0~48 時間) の代謝物は、総投与量のそれぞれ 90.0%及び 87.6%に相当し、放射活性の約 50~72%は抽出可能であった。

糞中代謝物を TLC により分析した結果を表 4 に示した。トリクラベンダゾールに加えて 4 種類の主要代謝物が確認され、代謝物 A が主要な排泄代謝物であった。

尿中についても同様に調べた。尿中代謝物は、糞中代謝物よりも極性が高く、最も極性の低い尿中代謝物はケト-トリクラベンダゾール (以下「代謝物 D」という。) であった。推定された代謝経路を図 1 に示した。(参照 2~4)

表 4 ラットにおける標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	雄 (0.5 mg/kg 体重投与)	雌 (25 mg/kg 体重投与)
トリクラベンダゾール	6	9
代謝物 A	20	27
代謝物 B 及び少量未同定物質	3	3
4-OH-トリクラベンダゾール (代謝物 C) 及び少量未同定物質	11	12
代謝物 D	8	10
未同定物質	9	13
非抽出物	32	16

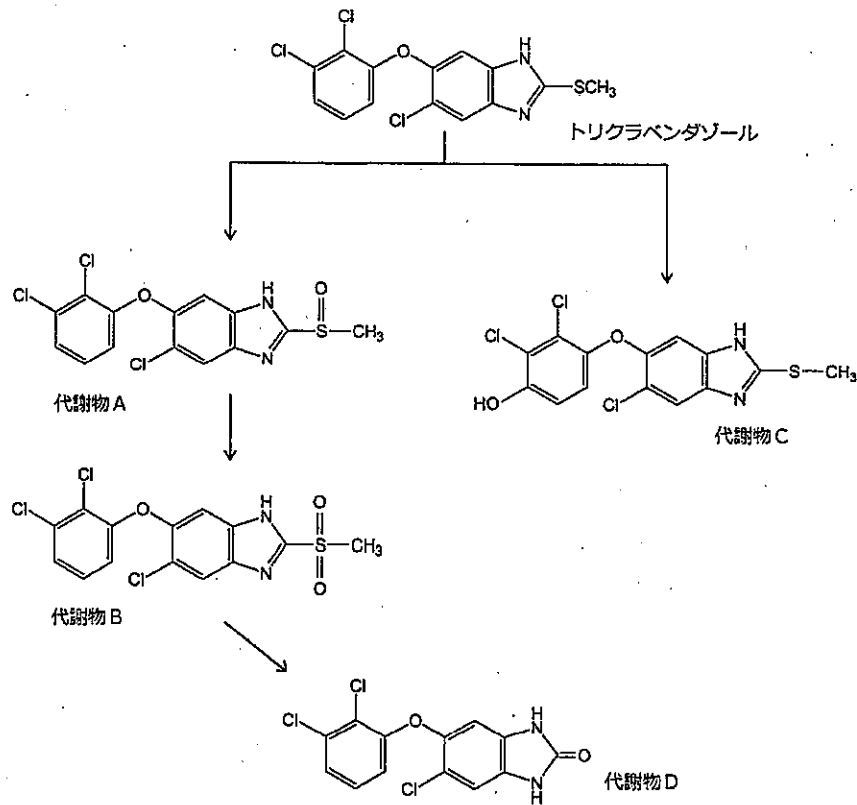


図 1 推定された代謝経路 (参照 3 を一部改変)

⑤ 経口投与 (胆管挿管、排泄)

胆管に挿管したラットにトリクラベンダゾールを強制経口投与 (5 mg/kg 体重) したところ、投与後 49 時間で投与量の 34% が胆汁中に排泄された。(参照 10)

(2) 薬物動態試験 (ウサギ)

ウサギ (チンチラ種、雌 2 匹、体重 2.7~4.3 kg) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを経口投与 (3 又は 26 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

静脈内及び経口投与後の薬物動態の比較により、消化管からの吸収が極めてよいことが示された。代謝は速やかで、3 mg/kg 体重投与群では血漿中にトリクラベンダゾールは検出されず、26 mg/kg 体重投与群でもわずかに認められたのみであった。

代謝物 A は投与 24 時間後までの血漿中の主要代謝物で、投与 24 時間後は代謝物 B が代謝物 A と同等又はやや高めの濃度でみられた。未同定代謝物は、投与 24~48 時間後の間にみられた。投与後 7 日間以内に、80~90%の放射活性が消失し、そのうちの 66~76%は糞中に、7~22%は尿中に排泄された。26 mg/kg 体重投与群では尿中排泄量の増大が認められた。代謝物 A、代謝物 B 及びその他の代謝物が尿中に検出されたが、未変化体であるトリクラベンダゾールは検出されなかった。(参照 2、10)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、2 匹) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) 及び単回経口投与 (0.5、5 又は 40 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与群における吸収率は、0.5 mg/kg 体重の投与では投与量の約 35~53%であったが、40 mg/kg 体重の投与では約 25%に減少した。血漿中放射活性は、0.5 mg/kg 体重の投与では投与 8 時間後に、40 mg/kg 体重の投与では投与 24 時間後に C_{\max} に到達し、その濃度は 2、3 日続いた。

血液中及び血漿中の総放射活性の AUC_{0-168} の結果を表 5 に示した。血漿中総放射活性に対する血液中総放射活性の濃度比は 0.5 mg/kg 体重を投与した経口投与群及び静脈内投与群で約 0.59 であった。

投与後 168 時間の排泄率を表 6 に示した。経口又は静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) では、放射活性のそれぞれ 79%及び 54%が糞中に排泄されたが、尿中へは 1%しか排泄されなかった。(参照 3、4、10)

代謝物 A 及び代謝物 B の血漿中濃度の和は、総放射活性とよく相関していた。静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) では、トリクラベンダゾールは速やかに代謝され、代謝物 A となった。投与 1 時間後以降では、トリクラベンダゾールは検出されなかった。経口投与 (0.5 又は 5 mg/kg 体重) では、トリクラベンダゾールは検出されなかった。投与 8~12 時間後では、代謝物 A が代謝物 B より多く存在したが、その後は代謝物 B が主要代謝物で、投与 7 日後でも有意な残留が認められた。(参照 4、10)

表 5 イヌにおける ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口及び静脈内投与後の血液中及び血漿中の総放射活性の AUC_{0-168} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 又は $\text{mg}\cdot\text{h/kg}$) (投与量で補正をした値)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	試料	個体識別番号	
			1014	1016
0.5	静脈内	血液	405	503
		血漿	686	881
	経口	血液	215	174
		血漿	353	303
5	経口	血液	141	
		血漿	252	
40	経口	血液		106
		血漿		213

表 6 尿中及び糞中の総放射活性排泄率 (%)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	個体識別番号	
		1014	1016
静脈内	0.5	83.3	77.2
経口	0.5	58.9	51.8
	5	68.8	
	40		89.7

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚にトリクラベンダゾールを経口投与 (10 又は 30 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

30 mg/kg 体重の投与のみ血漿中にトリクラベンダゾールが検出された。代謝物 A への代謝は速やかで最高濃度到達時間 (T_{\max}) は投与 8 時間後、代謝物 B の T_{\max} は投与 12~24 時間後であった。代謝物 B の $T_{1/2}$ は代謝物 A より長かった。また、豚における全体的な代謝は反すう動物より 3 倍速かった。(参照 2)

(5) 薬物動態試験 (羊及び山羊)

羊及び山羊に ^{14}C 標識トリクラベンダゾール (10 mg/kg 体重) 又は非標識トリクラベンダゾール (羊: 10 mg/kg 体重、山羊: 12 mg/kg 体重) のゼラチンカプセルを投与し、薬物動態試験が実施された。

吸収及び分布は 3 相性を示した。第 1 相は投与直後から 48 時間後までであった。第 2 相 (48~168 時間後) 及び第 3 相 (168 時間後~) では、排泄は一次速度論に従っており、見掛けの生物学的半減期は羊及び山羊でそれぞれ第 2 相では 26 及び 22 時間、第 3 相では 45 及び 60 時間であった。乳汁中の総放射活性濃度は、常に血漿中の約 10 分の 1 であった。(参照 2)

(6) 薬物動態試験 (羊)

① 静脈内及び経口投与 (生物学的利用率)

トリクラベンダゾールは速やかに代謝物 A に代謝されることから、静脈内及び経口投与後の代謝物 A の AUC を比較することにより、トリクラベンダゾールの経口投与時の生物学的利用率が調べられた。

経口投与時の生物学的利用率は 90% であった。静脈内投与では、投与後 6 日間で胆汁中に投与量の約 50% が、投与後 10 日間で尿中に 2.1% が排泄された。このことから、実際の生物学的利用率は経口及び静脈内投与の AUC の比較によって算出されたものよりずっと低いと考えられた。この原因としては、特定の組織によって静脈内投与量の一部が除去された可能性が考えられた。(参照 2)

② 経口投与 (分布・排泄)

a. 羊 (テクセル交雑種、雄雌各 1 頭、投与時体重: 雄 33 kg、雌 27 kg) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを強制経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射活性は投与 8 時間後で最も高く (19.59 mg eq/kg)、投与 48 時間後では 10.05 mg eq/kg まで減少した。投与 8 及び 48 時間後の血漿中における血漿タンパク質との結合率は 99% であった。

投与 28 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 7 に示した。放射活性は、筋肉で最も高く、次いで肝臓、腎臓、脂肪の順であった。

投与後 168 時間で、投与量の 4.7% 及び 77% が尿中及び糞中に排泄された。

排泄物のクロマトグラフィー分析により、糞中から 11 種類、尿中から 5 種類の代謝物が検出された。糞中では代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 C が同定された。羊における主要代謝経路は代謝物 A への酸化及びその後の代謝物 B への更なる酸化、並びにジクロロフェニル環の 4 位の水酸化 (代謝物 C) であり、牛と同様であった。糞中ではトリクラベンダゾールが主で、投与量の 16~17% が回収された。羊における代謝及び排泄はラットと同様であった。(参照 3、4)

表 7 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 28 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
筋肉 (前四半部)	0.24	腎臓	0.20
筋肉 (腰筋)	0.24	腎脂肪	0.02
肝臓	0.24	皮下脂肪	0.02

b. 羊 (Swiss White Alp × Ile de France 種、4 か月齢、体重 28.5 kg、雌 1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールをゼラチンカプセルで経口投与 (10.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 10 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 8 に示した。放射活性は肝臓で最も高く、次いで甲状腺、脊髄及び腎臓の順であった。

尿中及び糞中の放射活性排泄率は投与後 10 日間でそれぞれ、投与量の 3.5%及び 100.9%であった。糞抽出物中 (0~72 時間) には、トリクラベンダゾール、代謝物 A、代謝物 B 及びいくつかの未同定代謝物がみられ (表 9)、尿中では極性物質のみがみられた。(参照 4、5)

表 8 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 10 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
血液	0.11	第一胃壁	0.21
肝臓	1.84	第一胃内容物	0.02
胆嚢	0.4	腸壁	0.17
腎臓	1.11	腸内容物	0.09
肺	0.35	黄色骨髄	~LOQ
脾臓	0.24	赤色骨髄	~LOQ
心臓	0.92	脊髄	1.13
脳	0.95	リンパ節	0.22
胸腺	0.11	眼球	0.29
筋肉 (殿筋)	0.58	卵巣	0.14
筋肉 (大腿筋)	0.58	副腎	1.07
筋肉 (腰筋)	0.53	甲状腺	1.67
腎周囲脂肪	0.09	膀胱	0.41
皮下脂肪	0.08		

LOQ: 血液 0.006 mg eq/kg 又は L、組織 0.008~0.023 mg eq/kg 又は L

表 9 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	投与量に対する割合 (%)
トリクラベンダゾール	19.3
代謝物 A	6.6
代謝物 B 及び少量未同定物質	2.2
代謝物 C 及び少量未同定物質	13
代謝物 D	2
未同定物質	6
非抽出物	27

③ 胃内投与 (胆管挿管、排泄)

胆管に挿管した羊にトリクラベンダゾールを第一胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、血漿及び胆汁中のトリクラベンダゾールの代謝物を測定した。

血漿中では、代謝物 A 及び代謝物 B のみがみられ、それらは血漿アルブミン (Alb) と結合していた。胆汁中では、代謝物 C が主要代謝物で、主に硫酸抱合体として (一部はグルクロン酸抱合体として) 排泄された。投与量の 9.7% は遊離代謝物として胆汁中に排泄され、35.8% は抱合代謝物として排泄された。投与量の 6.5% は尿中に排泄された。(参照 4)

④ 胃内投与 (代謝物の薬物動態)

羊 (5 頭) にトリクラベンダゾールを胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 10 に示した。トリクラベンダゾールはいずれの時点においても検出されなかった (検出限界 0.02 µg/mL)。(参照 5)

表 10. 羊におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	8.59	32.89	682.75	32.37
代謝物 B	7.95	78.1	1,449.6	71.7

⑤ 代謝酵素について

羊の肝臓におけるトリクラベンダゾールの代謝には、代謝物 A の生成ではフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) が主に寄与し、代謝物 B の生成では FMO 及びシトクロム P450 がともに寄与していることが示唆された。(参照 5)

(7) 薬物動態試験 (山羊)

① 経口投与 (分布・排泄)

泌乳山羊 (3 歳、体重 42.5 kg、1 頭) に、[2-¹⁴C] 標識トリクラベンダゾールを経口投与 (10.1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血液中放射活性濃度は、投与 36 時間後に C_{max} (13.7 mg eq/kg) に達した。乳汁中放射活性の最高濃度は、投与 8~24 時間後にみられ、1.8 mg eq/kg であった。

投与 10 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 11 に示した。放射活性は肝臓及び甲状腺で比較的高く、赤色骨髄、黄色骨髄、脂肪及び血液では比較的低かった。

尿中、糞中及び乳汁中の放射活性の排泄率はそれぞれ、投与量の 2.12%、98.8% 及び 0.56% であった。糞抽出物中ではトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B がみられたが、尿中ではそれらはみられなかった (表 12)。(参照 4、5)

表 11 泌乳山羊における ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 10 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
肝臓	1.00	腎周囲脂肪	0.08
腎臓	0.69	皮下脂肪	0.07
肺	0.34	第一胃壁	0.23
心臓	0.73	腸壁	0.15
脳	0.79	胸腺	0.11
筋肉 (殿筋)	0.44	甲状腺*	1.3
筋肉 (大腿筋)	0.59	赤色骨髄*	0.06
		黄色骨髄*	<0.02
筋肉 (腰筋)	0.45	血液*	0.08

*: 参照 4 より引用

表 12 泌乳山羊における ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	投与量に対する割合 (%)
トリクラベンダゾール	25
代謝物 A	6
代謝物 B 及び少量未同定物質	2
代謝物 C 及び少量未同定物質	9
代謝物 D	3
未同定物質	6
非抽出物	29

② 胃内投与 (代謝物の薬物動態)

山羊 (5 頭) にトリクラベンダゾールを胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 13 に示した。トリクラベンダゾールはいずれの時点においても検出されなかった (検出限界 0.02 µg/mL)。 (参照 5)

表 13 山羊におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	10.34	27.82	760.97	32.18
代謝物 B	10.81	59.08	1,356.0	54.18

③ 経口投与（絶食及び非絶食時の代謝物の薬物動態）

投与前 24 時間及び投与後 6 時間絶食させた山羊及び非絶食山羊（各 4 頭/群）にトリクラベンダゾールを経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 14 に示した。摂餌は血漿中の代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータに影響した。非絶食群と比較して絶食群では高い吸収並びにトリクラベンダゾール及びその代謝物の全身生物学的利用率が認められた。（参照 5）

表 14 絶食及び非絶食山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	絶食	12.98	29.00	654.14	20.93
	非絶食	6.49	34.00	367.34	26.96
代謝物 B	絶食	12.07	52.00	882.93	27.04
	非絶食	6.45	56.00	533.93	34.15

④ 経口投与（室内飼育及び放牧時の代謝物の薬物動態）

室内飼育山羊及び放牧山羊（5～6 か月齢、体重 15～18 kg、各 6 頭/群）にトリクラベンダゾールを経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。室内飼育では 3 週間干し草の多い食餌を摂取させた。

結果を表 15 に示した。トリクラベンダゾールは、投与 20 時間後に非常に低濃度（T_{max} は投与 12 時間後）で検出された。室内飼育群では代謝物 A は、より高濃度に達した後、急速に減少し代謝物 B に代謝された。（参照 5）

表 15 室内飼育山羊及び放牧山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	室内飼育	13.22	18.40	613	24.77
	放牧	10.17	14.00	406	16.16
代謝物 B	室内飼育	11.66	44.80	890	29.75
	放牧	15.05	40.00	1108	21.43

⑤ 経口投与（肝蛭感染及び非感染時の代謝物の薬物動態）

山羊（各 5 頭）にトリクラベンダゾールを経口投与（12 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。同じ山羊に肝蛭を感染させ、同様の試験を実施した。

結果を表 16 に示した。トリクラベンダゾールは血漿中に検出されなかった（検出限界 0.02 µg/mL）。（参照 5）

表 16 肝蛭感染山羊及び非感染山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	肝蛭感染	12.99	17.60	490	23.53
	非感染	14.88	12.80	606	22.38
代謝物 B	肝蛭感染	12.11	34.80	699	21.80
	非感染	12.37	25.60	730	19.36

(8) 薬物動態試験（馬、ポニー及びロバ）

馬、ポニー (*Equus caballus*) 及びロバ (*E. assinus*) にトリクラベンダゾールを経口投与（12 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

トリクラベンダゾールはいずれの血漿中からも検出されなかった。馬及びロバにおける代謝物 A の血漿中濃度及び AUC のパターンは同様であった。代謝物 A の血漿中濃度は、同じ量を投与した山羊、羊及び牛において得られた濃度の約 33% であった。ロバにおける代謝物 B の濃度及び AUC は、他の種より低かった。（参照 2）

(9) 薬物動態試験（牛）

① 胃内投与（吸収・分布）

a. 子牛（ホルスタイン種、約 165 日齢、雄 3 頭）にトリクラベンダゾール製剤を単回胃内投与（24 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の血中濃度を表 17 に示した。トリクラベンダゾールは投与 48 時間後以降には検出限界（0.05 µg/g）未満になった。一方、代謝物 A は、投与 1 時間後から 12 時間後まで増加し、その後減少した。代謝物 B は、投与 3 時間後から 48 時間後まで増加し、その後減少した。トリクラベンダゾールは吸収されると代謝物 A 及び代謝物 B に代謝されると考えられた。（参照 9）

表 17 子牛におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血中濃度 (µg/g)

分析対象物質	投与後時間								
	1	3	5	8	12	24	48	72	96
トリクラベンダゾール	<LOD	0.09	0.09	0.09	<LOD、0.07、0.08	0.06、<LOD (2)	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.42	6.2	9.5	13	14	8.5	2.8	1.2	0.61
代謝物 B	0.06、<LOD (2)	1.2	4.2	7.7	16	25	56	24	19

()内は検体数 LOD: 検出限界 (0.05 µg/g) n=3

b. 子牛 (ホルスタイン種、約 165 日齢、雄 3 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回胃内投与 (24 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 24 時間後のトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の組織中濃度を表 18 に示した。投与 24 時間後では、トリクラベンダゾール及び代謝物がほぼ全身に分布していたが、血清中ではトリクラベンダゾールは検出されなかった。代謝物は、各組織中にトリクラベンダゾールより高い濃度で分布し、胆汁及び血清中に極めて高い濃度で検出されたことから、経口投与したトリクラベンダゾールは急速に吸収されて全身に分布し、速やかに代謝されることが示唆された。(参照 9)

表 18 子牛におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均組織中濃度 (µg/g)

分析対象物質	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸	肺	脾臓	脳	骨髄	胆汁	血清
トリクラベンダゾール	0.23	3.2	1.4	1.3	1.4	1.9	0.98	0.26	1.1	0.55	<LOD
代謝物 A	0.40	0.30	0.69	1.8	1.1	0.33	0.34	0.80	1.9	5.5	9.5
代謝物 B	1.0	2.3	5.0	1.7	3.6	4.5	2.0	0.30	2.5	12	28

LOD: 検出限界 (0.05 µg/g) n=3

② 経口投与 (分布・排泄)

a. 子牛 (アバディーンアンガス種、投与時体重 63 kg、雌 1 頭及び交雑種、投与時体重 96 kg、雄 1 頭) に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 2.2% 及び 76% であった。投与量の 4% が投与 7 日後の糞中で検出されたことから、糞中排泄は完全に終了していなかったとみなされた。血漿中タンパク質との結合率は 99% 超であった。

投与 28 日後の肝臓、腎臓、筋肉 (腰筋、後四半部及び前四半部)、腎周囲脂肪、皮下脂肪、血漿及び赤血球中の放射活性が測定された。放射活性は全ての組織中で認められ、

肝臓で最も高く、次いで筋肉及び腎臓で高く、脂肪で最も低かった。

投与後 168 時間の尿中にはトリクラベンダゾールは検出されず、4 種類の代謝物が検出されたが特定できなかつた。硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は尿中では全く検出されなかつた。投与後 168 時間の糞中では、主要代謝物はトリクラベンダゾール、代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 C のスルホン体 (以下「代謝物 E」という。) で、それぞれ投与量の 17%、3%、5%、4%及び 3%に相当した。(参照 3、4)

b. 子牛 (ホルスタイン種、9 週齢、体重 91 kg、雄 1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 28 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 19 に示した。放射活性濃度は肝臓で最も高く、次いで筋肉、腎臓、脂肪の順であった。血中及び血漿中の放射活性の全身量は組織中よりも一貫して低かった。

肝臓及び筋肉中の放射活性の 92~98.6%が脂質又はタンパク質と関連していた。組織中残留物は抽出溶媒の pH を酸性から塩基性に変更しても抽出されなかつたことから、細胞中の高分子に共有結合していると考えられた。トリクラベンダゾール由来残留物はアルカリ加水分解又はプロテアーゼ消化のどちらによっても遊離代謝物として放出されなかつたが、代謝物 D が酸化により分解された。血漿では、タンパク質画分に沈殿する放射活性の 90%がトリクラベンダゾール-タンパク質結合体であった。

投与後 10 日間の尿中及び糞中にそれぞれ、投与量の 3.4%及び 78.2%が排泄された。糞中の主要代謝物はトリクラベンダゾールで、少量の代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 C も含まれていた。尿中代謝物の大部分は、トリクラベンダゾールよりも極性が高く、少量の代謝物 A、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E 及び代謝物 C のスルホキシド体 (以下「代謝物 F」という。) が含まれていた。(参照 3、4)

表 19 子牛における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与 28 日後の組織中放射活性濃度

組織	放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)	組織	放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)
肝臓	283.3 (26.5%)	血液	70.4
腎臓	163.3 (29.4%)	赤血球	63.1
筋肉	209.1 (34.9%)	血漿	51.1
脂肪	25.8		

() 内は各総放射活性に対する割合

④ 経口投与 (代謝物の動態)

子牛 (体重 165~196 kg、4 頭) にトリクラベンダゾール (10 w/v%懸濁液) を経口投与 (12 mg/kg 体重) し、代謝物 A 及び代謝物 B の血漿中濃度について HPLC を用いて測定した。

代謝物 A は投与 24 時間後に、代謝物 B は投与 72 時間後にそれぞれ C_{max} に達した。(参照 4)

⑤ 経口投与及びボーラス投与（代謝物の動態）

子牛（ヘレフォード系交雑種、9か月齢、体重192～238 kg、各5頭/群）にトリクラベンダゾール（10 w/v%懸濁液）をボーラス又は経口投与（いずれも12 mg/kg 体重）し、代謝物A及び代謝物Bの血漿中濃度を測定した。

ボーラス及び経口投与の生物学的利用率は同等であった。（参照4）

⑥ 静脈内投与（トリクラベンダゾール及び代謝物の動態）

牛（ホルスタイン種、10か月齢、体重186～236 kg、各3頭/群）にトリクラベンダゾール及び代謝物Aを静脈内投与（12 mg/kg 体重、10 w/v%懸濁液）し、トリクラベンダゾール及び代謝物の血漿中濃度についてHPLCを用いて測定した。

トリクラベンダゾール投与群において、トリクラベンダゾールは速やかに代謝され、その血漿中濃度は、投与12時間後までに3例中2例において0.1 mg/L未満となった。代謝物Aは投与約4時間後に C_{max} （30.1 mg/L）に達し、 $T_{1/2}$ は約13時間であった。代謝物Bはより緩徐に生成され、投与約32時間後に C_{max} （23.9 mg/L）に達し、 $T_{1/2}$ は40時間であった。

代謝物A投与群において、代謝物Aは投与2分後（最初の採血時点）に C_{max} （159 mg/L）に達した。代謝物Bは投与32時間後に C_{max} （41.3 mg/L）に達した。（参照3、4）

（10）薬物動態試験（ヒト）

① 単回投与

肝蛭感染患者（3名）にトリクラベンダゾール（錠剤）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール及び代謝物の血漿中濃度についてHPLCを用いて測定した。

絶食患者では C_{max} は投与2時間後にみられた。このとき、トリクラベンダゾールの濃度は低かったが、代謝物Aの濃度が高く、次いで代謝物Bが検出された。トリクラベンダゾールは投与8時間後に検出されなかったが、代謝物A及び代謝物Bは投与24時間後でも検出された。食後1時間に投与した患者（1名）では、血漿中濃度は絶食患者の3倍高かったことから、食事により吸収が促進される可能性が示唆された。（参照10）

② 肝蛭感染患者への経口投与後の生物学的利用率に対する食事の影響

肝蛭感染患者（9～62歳、体重21～60 kg、男女各10名）にトリクラベンダゾールを2回経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物A及び代謝物Bの薬物動態パラメータへの食事の影響が調べられた。10名には、高カロリーの朝食を摂取させた30分後にトリクラベンダゾールを1回投与し、初回投与48時間後に一晚絶食した状態で再投与した。別の10名には、絶食後に1回投与し、初回投与48時間後の投与前に高カロリーの朝食を摂取させ、その後再投与した。絶食中は投与2時間後に低カロリーの朝食を摂取させた。

絶食時に比較して、摂食後のトリクラベンダゾール、代謝物A、代謝物BのAUC及び C_{max} は上昇した（表20）。トリクラベンダゾール、代謝物A及び代謝物BのAUCは、いずれも食事により増加した。また、代謝物Bがトリクラベンダゾールより多く血

中を占めていることが示された。(参照 11)

表 20 絶食及び摂食させたヒトにおけるトリクラベンダゾールの 2 回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の薬物動態パラメータ*

分析対象物質	状況	C _{max} ($\mu\text{mol/L}$)	T _{max} (h)	AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$)	T _{1/2} (h)
トリクラベンダゾール	絶食	0.34	2	1.55	
	摂食	1.16	3	5.72	
	摂食/絶食比	3.81	—	4.69	
代謝物 A	絶食	15.8	2	177	17.1
	摂食	38.6	4	386	11.2
	摂食/絶食比	2.47	—	2.11	
代謝物 B	絶食	1.04	4	13.9	18.9
	摂食	2.29	4	30.5	11.8
	摂食/絶食比	2.20	—	2.10	

*: C_{max}及びAUCは幾何平均で記載されている。

(11) 結合型残留物の生物学的利用率

① 牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール (ラット)

ラット (雄) に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口、静脈内及び混餌投与し、薬物動態試験が実施された。また、牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) して、投与 28 日後の各組織を由来とする ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物をラットに混餌投与し、生物学的利用率が調べられた。試験デザインを表 21 に示した。

血液中放射活性の T_{max} は、経口投与では投与 4 時間後であり、混餌投与では投与 4.8 時間後であった。牛の筋肉及び肝臓由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物投与群における T_{max} はそれぞれ 12 及び 6 時間であった。

牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用率は ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口及び混餌投与時より低かった (表 22)。

¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの強制経口投与時における絶対的生物学的利用率は約 70% であった。牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の強制経口投与では、絶対的生物学的利用率は肝臓において 9.4% であり、他の組織よりも高かったが、生物学的利用率はトリクラベンダゾール強制経口投与時の 13% であった。AUC に基づく生物学的利用率の算出から最終採血時点である 120 及び 168 時間後において、最終排泄は完了していないことが示された。(参照 2、3)

表 21 ラットを用いた薬物動態の試験デザイン

群	投与方法	動物数 (匹)	投与物質	投与量 (mg/kg 体重)
A	強制経口	6	¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール	0.25±0.001
B		6	¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール	0.24±0.034
C	混餌	5	牛筋肉由来 ¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール 残留物*	0.0035-0.0079
D	強制経口	3	牛肝臓由来 ¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール 残留物*	0.0015

* : 牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織より調製したもの

表 22 生物学的利用率 (%) 及び半減期

群	生物学的利用率 (%)	平均最終半減期 (h)
A*	69.4%	197.4
B**	91.3%	289.4
C**	8.6%	203.7
D**	9.4%	164.9

* : 投与 168 時間後までにおける放射活性測定結果により算出。

** : 投与 120 時間後までにおける放射活性測定結果により算出。

② 牛及び羊組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール (胆管挿管ラット)

a. 牛及び羊に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (牛 : 12 mg/kg 体重、羊 : 10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後に肝臓、筋肉及び腎臓を採取した。採取された組織由来の ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物を胆管に挿管したラット (雄) に 24 時間にわたって経口投与し、生物学的利用率 (尿、胆汁、組織及びと体中の放射活性の百分率の合計) が調べられた。

放射活性排泄率及び生物学的利用率を表 23 に示した。ラットを用いた結合型残留物の生物学的利用率を調べた試験 [II. 1. (11) ①] の結果と同様に、組織 (肝臓、筋肉及び腎臓) 由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用率は、ラットにトリクラベンダゾールを経口投与した時と比べて極めて低かった。

放射活性は投与後 48 時間でほぼ完全に主に糞中に排泄された。投与 48 時間後の組織中放射活性は肝臓及び腎臓においてのみ検出されたが、定量限界 (0.002 mg/kg) 以下であった。(参照 3、4)

表 23 ラットにおける牛及び羊組織*由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物の経口投与後の放射活性排泄率及び生物学的利用率 (%)

試料	牛			羊		
	肝臓**	腎臓***	筋肉**	肝臓***	腎臓***	筋肉**
動物数 (匹)	5	4	5	4	6	3
糞	85	68	91	88	88	88
尿 (0~48 時間)	0.9	0.4	1.7	1.5	0.5	1.0
胆汁 (0~48 時間)	6.3	9.3	1.4	4.9	5.6	2.8
組織及びカーカス	1.6	4.0	0.7	1.8	1.0	1.7
生物学的利用率 (%)	8.8	13.7	3.7	8.2	7.0	5.5

* : 牛及び羊に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (牛: 12 mg/kg 体重、羊: 10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織を採取したもの。

** : 粉末標準ラット飼料及び組織を 80/20 w/w の割合で混合したものを投与。

*** : 組織を水に混合したものを投与。

b. 子牛を用いた薬物動態試験 [II.1.(9)② b.] で得られた牛組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物を胆管に挿管したラット (SD 系、3 又は 6 匹/群) に 24 時間にわたり経口投与し、生物学的利用率 (尿、胆汁、組織及びと体中の放射活性の百分率として定義される) が調べられた。

放射活性排泄率及び生物学的利用率を表 24 に示した。放射活性の平均排泄率は投与量の 90% 超であり、主に糞中に排泄され (80% 超)、胆汁中では 3~19%、尿中では 1% 未満が排泄された。投与 72 時間後における組織中の放射活性は極めて低い又は定量限界以下であった。(参照 3、4)

表 24 ラットにおける牛組織*由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物の経口投与後の放射活性排泄率**及び生物学的利用率 (%)

試料	投与組織		
	肝臓	腎臓	筋肉
動物数 (匹)	6	3	6
尿	0.53±0.45	<LOQ***	0.78±0.79
糞	93.6±9.4	87.3±1.3	72.5±19.3
胆汁	19.2±5.0	3.3±0.4	17.2±7.7
平均排泄率	116.7±6.8	90.6±1.7	91.4±17.3
生物学的利用率 (%)	20	3.3	18

* : 牛に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織を採取した。

** : 概算値平均±標準偏差

*** : 定量限界 (数値不明)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 放射活性

牛 (アンガス種、約7か月齢：体重177 kg (投与28日後にと殺)、ヘレフォード種：体重160 kg (投与42日後にと殺)、雌各1頭) に¹⁴C標識トリクラベンダゾールを経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与28及び42日後の組織中の総残留物について燃焼法を用いて測定した。

各組織中総残留濃度を表25に示した。投与28日後の総残留濃度は肝臓で最も高かった。脂肪では投与42日後で0.01 mg eq/kg 未満となった。

投与28日後の組織をメタノール及び酢酸エチルで3回の連続抽出し抽出物の放射活性を測定した。抽出効率は低く (肝臓：13.8%、腎臓：4.7%、筋肉：4.7%、脂肪：0.0%)、クロマトグラフィーによる組織中残留物の特性解析はできなかった。(参照2~4)

表 25 牛における¹⁴C標識トリクラベンダゾールの経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)	
	28	42
肝臓	0.24	0.09
腎臓	0.11	0.07
筋肉 (複合)	0.13	0.10
脂肪 (複合)	0.01	<0.01

② 放射活性及び指標残留物³

a. 子牛 (雄1頭) に¹⁴C標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与28日後の肝臓、腎臓及び筋肉中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度は肝臓、腎臓及び筋肉でそれぞれ総残留濃度の24%、27%及び32%を占めた。(参照3)

b. 子牛 (2頭) に¹⁴C標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与28日後の組織中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度は肝臓、腎臓及び筋肉でそれぞれ総残留濃度の13%、21%及び31%を占めた。回収率による補正後は、それぞれ総残留濃度の19% (肝臓)、24% (腎臓) 及び42% (筋肉) であった。(参照3)

③ 指標残留物

a. 牛 (12頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与2、7、14、21及び28日後の組織中の指標残留物を測定した。

³ 抽出後の残留物をケト-トリクラベンダゾール (代謝物D) に変換して測定し、変換係数1.0913を用いてトリクラベンダゾール当量に変換した。

指標残留物の各組織中濃度を表 26 に示した。投与 1 日後の指標残留物は肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後に 0.03 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 26 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)				
	2	7	14	21	28
肝臓	2.9	0.43	0.096	0.089	0.055
	3.6	0.44	0.17	0.12	0.048
腎臓	2.8	0.41	0.14	0.068	0.049
	3.3	0.52	0.16	0.092	0.046
筋肉	1.01	0.14	0.080	0.056	< 0.03
	0.74	0.16	0.064	0.065	0.044
脂肪	1.7	0.088	< 0.03 (2)	< 0.03 (2)	< 0.03 (2)
	1.9	0.079			

() 内は検体数

b. 牛 (10 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 2、7、14、28 及び 42 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 27 に示した。指標残留物は投与 2 日後の肝臓で最も高かった。脂肪では投与 28 日後に 0.05 又は 0.06 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 27 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)				
	2	7	14	28	42
肝臓	7.46	1.0	0.61	0.17	0.07
	4.28	0.58	0.35	0.15	0.09
腎臓	4.33	0.70	0.29	0.09	0.08
	4.26	0.68	0.28	0.11	0.07
筋肉	1.42 (2)	0.34	0.20	0.09	0.11
		0.24	0.19	0.10	0.09
脂肪	2.55	0.11	0.07	< 0.05	< 0.05
	2.39	0.15	< 0.05	< 0.06	< 0.06

() 内は検体数

c. 牛 (ヘレフォード種、7~10 か月齢、体重 168~367 kg、雄雌計 6 頭/時点) に、トリクラベンダゾールを 28 日間隔で 2 回経口投与 (18 mg/kg 体重) し、最終投与 14、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物について HPLC を用いて測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 28 に示した。指標残留物は肝臓で最も高かった。腎

周囲脂肪では最終投与42日後に、腎臓では最終投与56日後に指標残留物は定量限界(50 µg eq/kg)未満となった。(参照4)

表 28 牛におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (µg eq/kg)

組織	最終投与後日数 (日)			
	14	28	42	56
肝臓	797、845、862、 871、1,084、1,413	263、300、339、 377、424、489	149、183、219、 262、269、288	48、91、96、103、 131、142
腎臓	476、487、514、 586、706、1,169	209、228 (2)、 129、133、165	49、53、62、 69、75、89	<LOQ (6)
筋肉	194、221、237、 248、254、271	104、118、128、 155、159、175	103、109、124、 129、132、162	70、85、87、90、 104、111
腎周囲脂肪	<LOQ (2)、72、74、 78、132	<LOQ (5)、162	<LOQ (6)	NA (6)

* : 回収率補正あり

() 内は検体数

LOQ : 定量限界 (50 µg eq/kg)

NA : 測定せず

n=6

④ トリクラベンダゾール及び代謝物

a. 牛 (ホルスタイン種、147~186 日齢、雄 2 頭/群) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 又は 24 mg/kg 体重) し、投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の血清中及び各組織中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中及び各組織中濃度を表 29 に示した。トリクラベンダゾールは、投与 1 日後の血清中では検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。組織中では、肝臓が最も高く、次いで腎臓、小腸、脂肪、筋肉の順に高かった。投与 7 日後では、全ての組織中で検出限界未満となった。

代謝物 A は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では、脂肪、小腸、腎臓、筋肉、肝臓の順に高かった。血清中及び組織中の濃度は、その後減少し、血清中では投与 14 日後以降に、組織中では投与 7 日後以降に検出限界未満となった。

代謝物 B は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では腎臓、小腸、肝臓、脂肪、筋肉の順に高かった。投与 21 日後には、血清及び全ての組織中で検出限界未満となった。代謝物 B は、トリクラベンダゾール及び代謝物 A に比べ高い濃度で、長期に残留した。(参照 9)

表 29 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中及び組織中濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	分析対象物質	投与後日数 (日)						
			1	7	14	21	28	35	
12	血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	4.8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	16	1.4	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	—	
	肝臓	トリクラベンダゾール	1.6	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.18	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.3	0.10	<LOD	<LOD	—	—	
	腎臓	トリクラベンダゾール	0.58	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.26	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	2.4	0.25	<LOD	<LOD	—	—	
	小腸	トリクラベンダゾール	0.52	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.62	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.9	0.17	<LOD	<LOD	—	—	
	筋肉	トリクラベンダゾール	0.08	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.23	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	0.60	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	—	—	
	脂肪	トリクラベンダゾール	0.42	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	1.1	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.0	0.11	<LOD	<LOD	—	—	
	24	血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 A	9.8	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 B	31	3.7	0.40	<LOD	<LOD	—
		肝臓	トリクラベンダゾール	3.5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 A	0.28	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 B	2.2	0.37	0.06、 <LOD	<LOD	<LOD	—
腎臓		トリクラベンダゾール	1.7	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	0.63	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	5.8	0.69	0.07	<LOD	<LOD	—	
小腸		トリクラベンダゾール	0.94	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	0.95	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	4.0	0.48	0.06、 <LOD	<LOD	<LOD	—	

	筋肉	トリクラベンダゾール	0.25	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 A	0.33	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 B	1.1	0.13	<LOD	<LOD	—	—
	脂肪	トリクラベンダゾール	1.3	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 A	1.8	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 B	1.8	0.27	<LOD	<LOD	—	—

LOD : 検出限界 (0.05 µg/g) — : 分析せず

b. 牛 (ホルスタイン種、約5か月齢、体重166~195 kg、雄2頭/群) にトリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与1、7、14、21、28及び35日後の血清中及び組織中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中及び各組織中濃度を表30に示した。トリクラベンダゾールは、投与1日後の血清中では検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。組織中では、肝臓が最も高く、次いで脂肪、腎臓、小腸、筋肉の順であった。投与7日後には、全ての組織中で検出限界未満となった。

代謝物 A は、投与1日後の血清中で最も高く、組織中では、脂肪、小腸、肝臓、腎臓、筋肉の順に高かった。投与7日後以降は、血清及び組織中で検出限界未満となった。

代謝物 B は、投与1日後の血清中で最も高く、組織中では、腎臓、肝臓、小腸、筋肉、脂肪の順に高かった。投与21日後には血清及び全ての組織中で検出限界未満となった。代謝物 B は、トリクラベンダゾール及び代謝物 A に比べ高い濃度で、長期に残留した。

(参照9)

表30 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中及び組織中濃度 (µg/g)

組織	分析対象物質	投与後日数 (日)					
		1	7	14	21	28	35
血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 A	5.2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 B	13	1.1	<LOD、0.22	<LOD	<LOD	—
肝臓	トリクラベンダゾール	1.2	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.23	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	1.3	0.12	<LOD	<LOD	—	—
腎臓	トリクラベンダゾール	0.51	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 A	0.22	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 B	1.9	0.23	<LOD、0.06	<LOD	<LOD	—
小腸	トリクラベンダゾール	0.37	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.30	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.93	0.10	<LOD	<LOD	—	—
筋肉	トリクラベンダゾール	0.14	<LOD	<LOD	<LOD	—	—

	代謝物 A	0.17	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.63	<LOD、0.06	<LOD	<LOD	—	—
脂肪	トリクラベンダゾール	0.55	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.72	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.59	0.08	<LOD	<LOD	—	—

LOD : 検出限界 (0.05 µg/g) - : 分析せず

(2) 残留試験 (牛、乳汁)

① 泌乳牛 (トリクラベンダゾール及び代謝物)

a. 泌乳牛 (系統不明、6 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、乳汁中及び乳脂肪中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

乳汁中濃度は投与 1 日後で最も高かった。乳脂肪中では 10 mg/kg 以上の総残留 (トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和) が認められた。主要な代謝物は代謝物 B であった。投与約 16 日後で定量限界 (0.02 mg/kg) となった。(参照 7)

b. 牛 (系統不明、6 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回経口 (ドレンチ) 投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 9 日後までの乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 31 に示した。残留パターンは泌乳牛を用いた残留試験 [II.2. (2) ① a.] と同様であった。トリクラベンダゾール及び代謝物 A は投与 1 日後で最も高く、代謝物 B は投与 2 日後で最も高かった。主要代謝物は代謝物 B であった。(参照 7)

表 31 泌乳牛におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
トリクラベンダゾール	0.070	0.019	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
代謝物 A	0.12	0.06	0.016	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
代謝物 B	0.29	0.71	0.58	0.37	0.22	0.13	0.09	0.06	0.04
総残留*	0.48	0.78	0.60	0.38	0.23	0.14	0.10	0.07	0.05

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和

c. 泌乳牛 (系統不明、雌 3 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 1、4、7、10、14 及び 21 日後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 32 に示した。トリクラベンダゾールは投与 1 日後には全例で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった。代謝物 A は投与 4 日後に、代謝物 B は投与 14 日後に全例で検出限界未満となった。(参照 7、9)

表 32 泌乳牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (µg/g)

分析対象物質	投与後日数 (日)					
	1	4	7	10	14	21
トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.11	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	0.53	0.54	0.19	<LOD、 0.07(2)	<LOD	<LOD
総残留*	0.64	0.60	0.25	LOD	<LOD	<LOD

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和
() 内は検体数 LOD: 検出限界 (0.05 µg/g)

d. 泌乳牛 (系統不明、4頭) にトリクラベンダゾール (5%懸濁液) を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 6 時間後並びに 1、3、7、10 及び 14 日後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 33 に示した。平均乳汁中濃度はトリクラベンダゾールでは投与 6 時間後、代謝物 A では投与 1 日後及び代謝物 B では投与 3 日後で最も高かった。トリクラベンダゾールでは投与 3 日後に、代謝物 A では投与 7 日後にそれぞれ 0.006 及び 0.008 mg/kg 未満となった。(参照 7)

表 33 泌乳牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)					
	6 時間	1	3	7	10	14
トリクラベンダゾール	0.067	0.044	<0.006	<0.006	<0.006	<0.005
代謝物 A	0.122	0.168	0.018	<0.008	<0.007	<0.008
代謝物 B	0.077	0.615	0.828	0.081	0.017	0.011
総残留*	0.266	0.827	0.846	0.095	0.030	0.024

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和

② 乾乳牛 (トリクラベンダゾール及び代謝物)

乾乳牛 (系統不明、雌 5 頭) にトリクラベンダゾール製剤を分娩 1~3 日前 (2 頭) 及び 20~25 日前 (3 頭) に単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、分娩後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物について HPLC を用いて測定した。

分娩 20~25 日前投与群では、分娩 1 日後のトリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度は検出限界未満であった。

分娩 1~3 日前投与群では、トリクラベンダゾール及び代謝物は投与 1 日後に認められた。トリクラベンダゾールは投与 4 日後に、代謝物 A は投与 7 日後に、代謝物 B が投与 14 日後に全例で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった (表 34)。(参照 7、9)

表 34 乾乳牛（分娩1～3日前）におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

分析対象物質	分娩後日数（日）					
	1	4	7	10	14	21
トリクラベンダゾール	<LOD、0.07	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.29	<LOD、0.16	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	0.41	0.72	0.27	<LOD、0.13	<LOD	<LOD

LOD：検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）

（3）残留試験（肝蛭感染牛）

肝蛭感染牛（系統不明、6頭）にトリクラベンダゾールを単回強制経口投与（12 mg/kg 体重）し、血清中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中濃度を表 35 に示した。トリクラベンダゾールは投与1日後には検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）未満となった。代謝物 A 及び代謝物 B は投与1日後に検出され、それぞれ投与14日後及び投与28日後で検出限界未満となった。健康な牛を用いた残留試験【Ⅱ.2.（1）④ a.】の結果と比較して肝蛭感染牛では残留が延長する傾向が見られた。（参照9）

表 35 肝蛭感染牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

分析対象物質	投与後日数				
	1	7	14	21	28
トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	6.0	0.20	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	10	5.9	0.59	<LOD (3)、 0.06 (2)、0.28	<LOD

（ ）内は検体数 LOD：検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）

（4）残留試験（羊）

① 放射活性

a. 羊（1頭）に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与（10.12 mg/kg 体重）し、投与10日後の組織中の抽出及び非抽出残留物の放射活性を測定した。

各組織中放射活性濃度及び回収率を表 36 に示した。肝臓及び筋肉では抽出されない放射活性は90%以上であった。（参照2）

表 36 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の組織中放射活性濃度 (mg/kg) 及び回収率 (%)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	抽出された放射活性		抽出されなかった放射活性	
		残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)	残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)
肝臓	1.84	0.13	7.2	1.66、1.72	90、93
腎臓	1.11	0.14	12.9		
筋肉	0.58	0.011、0.020	1.9、3.6	0.53、0.56、0.56	91、96、96
脂肪	0.09	0.012	13.0		

b. 羊 (1頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.5 mg/kg 体重) し、投与 240 時間後までの血液中及び投与 10 日後の組織中の総残留物を測定した。

血漿中の総残留濃度を表 37 に示した。一次排泄による $T_{1/2}$ は、投与の 48 時間後から 200 時間後までは 26 時間であり、200 時間後から 240 時間後 (検体採取終了時) までは 45 時間であった。投与 10 日後の組織中残留物の濃度は羊を用いた残留試験 [II. 2. (4) ① a.] と同程度であった。(参照 2)

表 37 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の血漿中総残留濃度 (ppm*)

投与後時間	1	4	8	24	48	72	96
血漿中総残留濃度	0.05	5.16	13.62	27.04	22.08	12.14	6.08

投与後時間	120	144	168	192	216	239
血漿中総残留濃度	3.00	1.62	0.71	0.37	0.22	0.11

*: トリクラベンダゾール当量として

② 放射活性及び指標残留物

羊 (2頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の肝臓及び筋肉中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度 (回収率補正なし) は肝臓及び筋肉中でそれぞれ総残留濃度の 17% 及び 29% を占めた。回収率補正後では、肝臓及び筋肉中でそれぞれ総残留濃度の 39% 及び 24% であった。(参照 3)

③ 指標残留物

a. 羊 (2頭/時点) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 又は 15 mg/kg 体重) し、投与 2、7、14、21 及び 28 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 38 に示した。投与 7 日後の指標残留物の濃度は両投与群ともに肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後に 10 mg/kg 体重投与群の全例及び 15 mg/kg 体重投与群の 1 例で 0.029 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 38 羊におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	投与後日数 (日)				
		2	7	14	21	28
10	肝臓	3.0、4.0	0.54、0.66	0.46、0.20	0.18、0.17	0.074、 0.18
	腎臓	2.8、3.4	0.34、0.42	0.35、0.15	0.15、0.15	0.11、0.12
	筋肉	1.1、1.5	0.16、0.19	0.17、0.13	0.092、 0.085	0.083、 0.14
	脂肪	1.6、1.1	0.043、 0.050	< 0.029 (2)	< 0.029 (2)	< 0.029 (2)
15	肝臓	/	1.2、1.3	0.33、0.44	/	/
	腎臓		0.79、0.82	0.19、0.22		
	筋肉		0.43、0.31	0.15、0.13		
	脂肪		0.11、0.14	< 0.029、 0.029		

() 内は検体数

b. 羊 (3 頭/時点) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 39 に示した。指標残留物は投与 7 日後の肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後、肝臓及び腎臓では投与 56 日後に指標残留物は 0.03 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 39 羊におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)					
	7	14	21	28	42	56
肝臓	0.62、 0.49、 0.52	NA、0.24、 0.21	0.16、0.11、 0.12	0.070、 0.098、0.061	< 0.03 (2)、 0.033	NA、 < 0.03 (2)
腎臓	0.28、 0.40、 0.20	0.14 (2)、0.11	0.097、0.11、 0.07	0.052、 0.048 (2)	0.044、 < 0.03 (2)	< 0.03 (3)
筋肉	0.30、 0.19、 0.20	0.25、0.15、 0.16	0.16/0.14、 0.15、0.12	0.13、 < 0.095、 0.082	0.036、 0.043、 0.061/0.058	0.092、 0.070、 0.070/0.066

脂肪	0.071、 0.061、 0.088	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)
----	---------------------------	------------	------------	------------	------------	------------

n=3

() 内は検体数 NA : 分析せず

c. 羊 (7 か月齢、体重 29~42 kg、雄雌各 3 頭/時点) にトリクラベンダゾールを経口投与 (10~13 mg/kg 体重) し、投与 14、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物について HPLC を用いて測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 40 に示した。指標残留物は投与 14 日後の肝臓で最も高かった。腎周囲脂肪では投与 14 日後で定量限界 (50 µg eq/kg) 未満であった。肝臓及び腎臓では投与 42 日後に定量限界未満となった。(参照 4)

表 40 羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (µg eq/kg)

組織	最終投与後日数 (日)			
	14	28	42	56
肝臓	327、353、428、 473、487、503	106、128、148、 181、183、201	<LOQ (6)	NA (6)
腎臓	200、219、228、 258、265、279	68、73、93、99、 118、122	<LOQ (6)	NA (6)
筋肉	111、143、148、 152、171、200	70、99、101、117、 140、144	50、51、60、64、 80、83	<LOQ(3)、51、54、 57
腎周囲脂肪	<LOQ (6)	NA (6)	NA (6)	NA (6)

* : 回収率補正あり

() 内は検体数

LOQ : 定量限界 (50 µg eq/kg)

NA : 分析せず

n=6

(5) 残留試験 (羊、乳汁)

羊にトリクラベンダゾール製剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物について HPLC を用いて測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 41 に示した。乳汁中濃度は泌乳牛と同様であった。乳汁中からの消失は牛よりも速かった。主な代謝物は代謝物 B であった。(参照 7)

表 41 羊におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)									
	0.29	0.5	0.88	1	1.29	2	3	6	9	10
トリクラベンダゾール	0.093	0.131	0.078	0.055	0.043	0.021	0.005	<0.004	<0.004	<0.004
代謝物 A	0.195	0.158	0.173	0.174	0.176	0.066	0.013	0.004	<0.004	<0.004
代謝物 B	0.367	0.174	0.363	0.466	0.474	0.316	0.114	0.020	<0.004	0.006

(6) 残留試験 (山羊)

山羊 (1頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.49 mg/kg 体重) し、投与 10 日後の組織中の抽出及び非抽出残留物の放射活性を測定した。

各組織中の放射活性濃度を表 42 に示した。抽出された放射活性は筋肉中で 2%、肝臓、腎臓及び脂肪中では 6.0~7.5% 程度であった。(参照 2)

表 42 山羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾール単回経口投与後の組織中放射活性濃度 (mg/kg) 及び回収率 (%)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	抽出された放射活性	
		残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)
肝臓	1.00	0.075	7.5
		0.069	6.9
腎臓	0.69	0.05	7.2
筋肉	0.44	0.009	2.0
脂肪	0.08	0.005	6.0

(7) 残留試験 (山羊、乳汁)

① 放射活性

泌乳山羊 (1頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.1 mg/kg 体重) し、投与 240 時間後までの血液中及び乳汁中の総残留物並びに投与 10 日後の組織中総残留物を測定した。

血漿中及び乳汁中の総残留濃度を表 43 に示した。組織中総残留濃度は山羊を用いた残留試験 [II. 2. (6)] と同程度であった。(参照 2)

表 43 泌乳山羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の血漿中及び乳汁中の総残留濃度 (ppm*)

対象	投与後時間 (時間)						
	8	24	48	72	96	120	144
血漿	15.75	22.78	15.30	7.28	3.17	1.28	0.52
乳汁	0.529	1.788	1.375	0.771	0.372	0.158	0.072

対象	投与後時間 (時間)						
	168	176	192	200	216	224	239
血漿	0.26	NA	0.15	NA	0.11	NA	0.09
乳汁	0.039	0.027	0.020	0.020	0.016	0.014	0.012

*: トリクラベンダゾール当量として NA: 分析せず

② トリクラベンダゾール及び代謝物

a. 泌乳山羊にトリクラベンダゾールを経口投与 (10.12 mg/kg 体重) し、乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

乳汁中にはトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B が認められた。トリクラベンダゾールは投与 96 時間後の乳汁中に検出された。代謝物 A 及び代謝物 B はともに、投与 24 時間後でそれぞれ最高濃度に達し、その後は減少した。(参照 2)

b. 泌乳末期の山羊 (toggenberg 種、6 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 14 日後までの乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物の残留濃度について HPLC を用いて測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 44 に示した。乳汁中でのトリクラベンダゾールの残留は、牛や羊より少なかった。(参照 7)

表 44 泌乳末期の山羊におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
トリクラベンダゾール	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
代謝物 A	0.16	0.06	0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
代謝物 B	0.33	0.63	0.34	0.16	0.07	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

(8) 残留マーカーについて

JECFA、EMEA 及びオーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) では抽出後にケト-トリクラベンダゾール (代謝物 D) に変換できる残留物の合計を残留マーカーとしている。(参照 4、7、12)

3. 遺伝毒性試験

トリクラベンダゾールの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 45 及び 46 に示した。(参照 7、9、10、13)

表 45 *in vitro* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.01~5,000 µg/plate (±S9)	陰性*
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>		
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	0.5~1,250 µg/plate (±S9)	陰性
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.025~0.5 µg/mL (-S9) 3.5~70 µg/mL (+S9)	陰性
DNA 修復試験	枯草菌 Rec ⁻ M45、Rec ⁺ H17	1、5、10、50、100、500、 1,000、5,000 µg/disk (± S9)	陰性
不定期 DNA 合成 試験	ラット肝臓初代培養細胞	0.3~40 µg/mL	陰性
	ヒト線維芽細胞	0.4~60 µg/mL	陰性

* S9 非存在下の *S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537 及び TA1538 株では 50 µg/plate で、TA1535 株では 100 µg/plate で、S9 存在下の TA1535 株では 500 µg/plate で菌株の発育阻害がみられた。

表 46 *in vivo* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	チャイニーズハムスター 骨髄細胞	172、344、688 mg/kg 体重/日、 2 日間経口投与	陰性
姉妹染色分体交換 試験	チャイニーズハムスター 骨髄細胞	173~692 mg/kg 体重/日、 強制経口投与	陰性

上記のとおり *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、トリクラベンダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

トリクラベンダゾール及び代謝物のマウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験の結果を表 47 に示した。

経口及び経皮投与並びに吸入暴露による急性症状として、屈曲位、鎮静、呼吸困難、被毛の乱れ及び眼球突出を示した。また、腹腔内投与による急性症状として、さらに歩行失調も示した。代謝物 A 及び代謝物 B の急性症状は、トリクラベンダゾールで起こるものと同様であった。(参照 9、10、13)

表 47 トリクラベンダゾール及び代謝物の LD₅₀

化合物	動物種	系統/週齢/動物数	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
				雄	雌
トリクラベンダゾール	マウス	不明	経口	>8,000	
		ICR 系/5 週齢 雌雄 10 匹/群	経口	6,057	6,086
			皮下	>10,000	>10,000
			腹腔	1,388	1,246
	ラット	不明	経口	>8,000	
			皮下	>4,000	
			腹腔	1,666	
			吸入	LC ₅₀ >500 mg/m ³	
		SD 系/5 週齢 雌雄 10 匹/群	経口	4,990	4,565
			皮下	>10,000	>10,000
	腹腔		1,012	931	
ウサギ	不明	経口	206		
代謝物 A	ラット	Tif:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5 匹/群	経口	>5,000	
代謝物 B	ラット	Tif:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5 匹/群	経口	>5,000	

(2) 急性毒性試験 (羊及び牛)

羊を用いたトリクラベンダゾール (10%懸濁液) の単回経口投与 (250、500 及び 1,000 mg/kg 体重) 試験では、それぞれの群で 20 例中 1 例、20 例中 6 例及び 5 例中全例の死亡が認められた。剖検では、肺のうっ血及び腎の障害がみられ、血液学的及び血液生化学的パラメータのいくつかに用量相関的な影響がみられた。(参照 14)

羊を用いたトリクラベンダゾール (5%懸濁液) の単回経口投与 (50、100 及び 200 mg/kg 体重) 試験では、全ての群において肝臓の絶対重量の軽度な増加が認められた。100 mg/kg 体重以上投与群では食欲減退、血中尿素窒素 (BUN) の増加及び血清 α₂-グロブリンの変化が観察された。(参照 14)

子牛を用いたトリクラベンダゾールの単回経口投与 (200 mg/kg 体重) 試験では、食欲不振及び一過性の体重減少が認められた。また、自発運動、血清ブドウ糖及び乳酸脱水素酵素⁴に軽度の変化がみられた。(参照 14)

⁴ 原文では 'serum glucose lactate dehydrogenase (GLDH)' とあるが 'serum glucose and lactate dehydrogenase (LDH)' として訳した。

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm (雄で 0、0.7、6.6 及び 68.5 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.8、7.9 及び 87.3 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

摂餌量は、100 ppm 投与群の雄で投与 6~13 週時に、1,000 ppm 投与群の雄で試験期間中に減少した。飲水量は 1,000 ppm 投与群の雄で投与 4 週時及び 11 週時に減少し、尿量は 12 週時で減少した。

体重増加量は、100 ppm 投与群の雄で 6~13 週に、1,000 ppm 投与群の雌雄で試験期間中に減少した。

眼科検査及び聴覚検査では、全ての群において変化はなかった。

血液学的変化としては、ヘモグロビン量 (Hb) が 100 ppm 投与群の雌で 5 週時に減少した。1,000 ppm 投与群の雄では、5 週時に赤血球数 (RBC) 及び白血球数 (WBC)、雌で Hb が減少した。12 週時に雌雄でヘマトクリット値 (Ht)、Hb 及び RBC が減少し、雌でリンパ球数が減少した。

血液生化学的変化として、無機リンが 100 ppm 以上投与群の雌雄の 5 週時及び 100 ppm 投与群の雌の 12 週時に低下した。アルカリホスファターゼ (ALP) が 100 ppm 投与群の雌の 12 週時に、1,000 ppm 投与群の雌雄で 5 週時及び 12 週時に上昇した。総コレステロール (T.Chol) は、1,000 ppm 投与群の雌雄の 5 週時及び雌の 12 週時に上昇した。総タンパク質及び Alb は、1,000 ppm 投与群の雌で上昇した。

剖検では、100 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の退色が、1,000 ppm 投与群の雌雄に腎臓の退色及び肺のうっ血が認められた。1,000 ppm 投与群の雄で心臓の絶対重量が低下した。全投与群で病理組織学的変化は認められなかった。(参照 9、10、13、14)

本試験において、100 ppm 投与群における体重増加量及び摂餌量の減少、無機リンの低下、ALP の上昇及び剖検で肝臓の退色が認められたことから、NOAEL は 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日及び雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄 6 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm (雄で 0、0.35、3.45 及び 37.04 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.35、3.53 及び 39.04 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

体重増加量は 1,000 ppm 投与群で低下した。摂餌量は変化しなかった。

心電図では、1,000 ppm 投与群の雌雄に QT 及び QTc 間隔の延長が 5 週時及び 9 週時にみられたが、13 週時にはみられなかった。

眼科検査では、全ての群において変化はなかった。

血液学的検査では、1,000 ppm 投与群で RBC、Hb 及び Ht が試験期間中を通じて、

網状赤血球数は9週時にのみ減少した。

血液生化学的検査では、100 ppm 以上投与群で ALP が試験期間中上昇していた。血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び T.Chol は 1,000 ppm 投与群で上昇した。

尿検査項目には影響はみられなかった。

1,000 ppm 投与群で肝臓重量が増加した。病理組織学的検査では、1,000 ppm 投与群に肝小葉中心性の肝細胞内色素沈着 (centrilobular hepatocellular pigment granules)、細胞質の好塩基性化 (cytoplasmic basophilia)、グリコーゲンの枯渇及びマクロファージ集簇巣がみられた。また、卵巣及び精巣重量が低下しており、雌は発情に至らず、雄は精子形成不全の状態、生殖器系の成熟遅延 (未成熟状態) が認められた。(参照 9、10、12)

本試験において、100 ppm 投与群に ALP の上昇がみられたことから、NOAEL は 10 ppm (0.35 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)

マウス (Tf:MAGf 系、雌雄各 80 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、3、15、60 及び 300 ppm (雄で 0、0.29、1.44、5.7 及び 29.6 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.27、1.39、5.35 及び 28.7 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

投与群における一般状態、死亡率、摂餌量及び飲水量は対照群と差がなかった。体重増加量が最初の一年間の全投与群の雄で上昇 (10%以下) 傾向がみられたが、用量相関性はなく、雌では観察されなかった。

血液生化学検査では、1 年目では 300 ppm 投与群の雄に血清中 ALT、同群の雌にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及び ALP の上昇が認められた。2 年目では 300 ppm 投与群の雄に血清 ALT 及び AST の上昇が認められ、雌では、3 及び 60 ppm 以上投与群に血清中 ALT、全投与群に AST 及び 15 及び 300 ppm 投与群に ALP の上昇が認められたが、明らかな用量相関性はなかった。

1 年目の剖検群には、トリクラベンダゾールの投与に起因する病理所見は認められなかった。試験終了時では、15 ppm 以上投与群の雄及び 60 ppm 以上投与群の雌において肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。

病理組織学的所見では、全投与群の雌において肝細胞腺腫の増加傾向がみられたが、有意差はなかった (表 48)。肝細胞がんの発生及び腫瘍の出現時期については、対照群と差が認められなかった。(参照 10)

本試験において、15 ppm 投与群の雄及び 60 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対重量及び相対重量の増加がみられたことから、NOAEL は雄で 3 ppm (0.29 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 15 ppm (1.39 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 48 雌マウスにおける肝腫瘍発生例数及び発生率 (%)

肝腫瘍	投与量 (ppm)				
	0	3	15	60	300
検査匹数	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	7 (8.8%)	16 (20%)	15 (18.8%)	9 (11.3%)	20 (25%)
肝細胞がん	1 (1.3%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)
肝芽腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
肝腫瘍数合計	8 (10%)	18 (22.5%)	17 (21.3%)	12 (15%)	23 (28.8%)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 90 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、3、15、30 及び 100 ppm (雄で 0、0.1、0.6、1.2 及び 4.0 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.2、0.7、1.5 及び 5.2 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。1 年目の中間検査には雌雄各 10 匹/群、血液学、血液生化学及び尿検査には雌雄各 20 匹/群を用いた。

生存率、臨床所見、摂餌量、飲水量、眼科検査、聴覚検査及び尿検査の結果並びに腫瘍発生率に、全投与群の雌雄で対照群と比べて有意な変化は認められなかった。

中間検査時に 100 ppm 投与群の雌で体重増加量の減少がみられた。雄における体重増加量は、全体的に減少傾向を示したが統計学的な有意差はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、30 ppm 以上投与群におけるリンパ球数の低下、100 ppm 投与群の雄における血漿中の塩素及び BUN の軽度の減少、カルシウム及びタンパク質の増加並びに全投与群の雌におけるタンパク質の軽度の増加及び BUN の減少がみられた。しかし、これらの変化は小さく、試験期間を通して一貫してみられず正常変動範囲内であることから、毒性学的意義のないものと判断された。

中間検査時でのみ 100 ppm 投与群の雄において腎臓重量が減少した。

病理組織学的検査では、15 及び 100 ppm 投与群の雄に、膵島細胞腺腫 (pancreatic islet cell adenoma) の発生に増加傾向がみられたが (表 49)、有意差はなく、明らかな用量相関性はなかった。なお、同投与群の膵島細胞がんの発生には増加傾向はみられなかった。(参照 10、13、14)

本試験において、100 ppm 投与群の雌に体重増加量の減少が認められたことから、NOAEL は雄で 100 ppm (4.0 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 30 ppm (1.5 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 49 雄ラットにおける膵島細胞腫瘍 (Pancreatic islet cell tumors) の発生例数及び発生率 (%)

膵島細胞腫瘍	投与量 (ppm)				
	0	3	15	30	100
検査匹数	70	70	70	70	70
腺腫 (Adenomas)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	12 (17.1%)	4 (2.8%)	11 (15.7%)
がん (Carcinomas)	6 (8.6%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)
膵島細胞 腫瘍数合計	9 (12.9%)	8 (11.4%)	16 (22.9%)	6 (4.2%)	15 (21.4%)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (Tif:RAIf 系、雌雄 20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの混餌投与 (混餌濃度として 0、3、15 及び 75 ppm (雄で 0、0.2、1.1 及び 5.5 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.3、1.4 及び 7.4 mg/kg 体重/日に相当)) による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。投与は、親動物 (P) の交配 62 日前に開始し、F₁ 世代を通じて F₂ 児分娩後 35 日まで継続した。

P 及び F₁ 親動物においては、一般状態に変化は認められず、体重増加量及び生殖パラメータに対する影響はみられなかった。

F₁ 児動物に、生後の初期発達や行動試験に影響はみられなかった。

F₂ 児動物では、15 ppm 以上投与群で、授乳期間中の死亡率が有意に増加した。また、離乳時の体重が低かったが、有意ではなかった。(参照 10)

本試験において、15 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で授乳期間中の死亡率が増加したことから、NOAEL は 3 ppm (0.2 mg/kg 体重/日に相当)⁵ と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット①)

妊娠ラット (Tif:RAIf 系、25 匹/群) を用いたトリクラベンダゾール (溶媒; 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロース懸濁液) の強制経口投与 (0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、母動物を妊娠 21 日にと殺した。

母動物については、死亡率や臨床症状について投与に関連した変化はみられなかった。100 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量及び摂餌量は著しく減少した。10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加量の減少は軽度であった。肉眼的検査及び病理組織学的検査に特記すべき事項はなかった。

着床率、胚吸収率及び胎児死亡率に投与による影響は認められなかった。

⁵ 混餌濃度の換算値については、EMEA 及び APVMA では下限値を用いているが、通常平均値が用いられることから、食品安全委員会では JECFA と同様に平均値を用いた。

100 mg/kg 体重/日投与群において、生存胎児体重の減少がみられた。胎児の外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。(参照 10)

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加量及び摂餌量の減少、生存胎児の体重の減少が認められたことから、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ラット②)

妊娠ラット (SD 系、20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの強制経口投与 (0、10、25、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8~15 日に行い、母動物を妊娠 21 日にと殺した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加量の減少が認められた。

子宮及び胎児の検査では、胚又は胎児の生存率及び胎児の形態に影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群において、胎児体重が減少した。(参照 10、13、14)

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量及び胎児体重の減少が認められたことから、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (チンチラ種、20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの強制経口投与 (0、3、10 及び 20 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に母動物をと殺して胎児を摘出した。

3 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が死亡し、全投与群の数例に下痢が認められた。母動物の体重増加量は全投与群で差がなかった。内容物を含めた子宮重量を除いた体重は、全投与群でわずかな減少傾向がみられたが、用量相関性はなかった。

着床数、吸収胚数、胎児死亡数及び胎児体重に影響は認められなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群において、胎児の前後肢の指骨に未骨化がみられ、また、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例には、ウサギのこの種では稀な臍帯ヘルニアが認められた。(参照 9、10)

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨化遅延がみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。明確な催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

妊娠羊 (メリノ種、4~5 歳齢、27~28 頭/群) を用いてトリクラベンダゾールの単回強制経口投与 (0 又は 50 mg/kg 体重) による発生毒性試験が実施された。妊娠初期 (交尾後 12、17、21、24 及び 28 日のいずれかの時点) に投与した。

分娩及び児動物の発育に影響はみられなかった。(参照 9、10)

妊娠羊 (雑種、1~13 歳齢、計 132 頭) にトリクラベンダゾールを常用量複数回経口投与 (0 又は 10 mg/kg 体重を妊娠 12、17、21 及び 28 日後の各時点) した試験では、出生率、妊娠期間、出生児の死亡率に影響はなかった。また、出生児の外表検査及び出

生後死亡した児動物の X 線検査の結果に影響は認められなかった。(参照 9)

妊娠第 3 三半期の羊 (メリノ種) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (0、5 又は 10 mg/kg 体重) した試験では、分娩、児動物の形態に影響は認められなかった。(参照 10)

羊 (メリノ種、雌) を用いたトリクラベンダゾール強制経口投与 (0 及び 30 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠前及び妊娠第 1 三半期中に表 50 のように投与した。

いずれの投与によっても、母動物の分娩及び児動物の発育に影響は認められなかった。(参照 10)

表 50 羊におけるトリクラベンダゾールの強制経口投与による発生毒性試験の概要

投与群	投与方法
A	3 回の投与を妊娠最初の 24 日中
B	4 回の投与を妊娠最初の 43 日中
C	2 回の投与を妊娠前 2~3 週に、さらに 2 回の投与を妊娠最初の 25 日中
D	3 回の投与を妊娠前 2~4 週に、さらに 1 回の投与を妊娠後 7~9 日
E	3 回の投与を妊娠前 2~4 週

(6) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>

妊娠牛にトリクラベンダゾールを単回経口投与し、トリクラベンダゾールの発生に対する影響が調べられた。牛の品種、齢数、頭数、投与量及び投与時期を表 51 に示した。

いずれの試験においても正常に分娩し、児動物に臨床的な異常は認められなかった。(参照 9、10)

表 51 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与による発生毒性試験の概要

品種	齢数	頭数	投与量 (mg/kg)	投与時期
不明	3~8 歳齢	67	約 24	妊娠 1 か月
ヘレフォード種	4~8 歳齢	72	約 24	交配 2 か月後
ヘレフォード種	3~4 歳齢	63	約 24	交配 2 か月後
ブラックポール/ブラックポール・シャロレー交雑種	2~5 歳齢	77	約 24	妊娠 3 か月
		66	約 24	妊娠 4 か月
		205	約 24	妊娠時期非特定
ブラックポール種	4~8 歳齢	146	12	妊娠 6~7 か月

8. ヒトにおける知見

トリクラベンダゾールは、ヒト体内における寄生虫増殖の治療の臨床治験として 10 mg/kg を単回又は 2 回経口投与された。一過性的の上腹部痛は死滅した寄生虫によるものと考えられた。(参照 13、14)

9. その他の試験

(1) 感作性試験 (モルモット)

モルモット (パーブライト種、雌雄各 10 匹/群) にトリクラベンダゾール (0.1 w/v% プロピレングリコール/生理食塩水の懸濁液) を 10 か所皮内投与し感作性試験を実施した。

皮内抗原投与により感作性を生じ、皮膚塗布では生じなかった。(参照 10)

(2) 皮膚刺激性及び眼刺激性作用 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雌雄各 3 匹/群) にトリクラベンダゾール (プロピレングリコール/生理食塩水懸濁液) を 24 時間塗布したパッチ試験の結果、軽度の皮膚刺激性が生じた。

ウサギ (NZW 種、雄 3 匹及び雌 6 匹/群) の結膜嚢にトリクラベンダゾールを点眼 (0.1 g) した眼刺激性試験では、眼刺激性は認められなかった。(参照 10)

III. 食品健康影響評価

1. 諸外国における評価

(1) JECFA における評価

JECFA は、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験における肝臓重量の増加に基づき、最も低い NOEL である 0.27 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0~3 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

(2) EMEA における評価

EMEA は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験でみられた F₂ 世代の出生後の死亡率増加に基づく NOEL 0.15 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。

EMEA が設定した ADI が JECFA が設定した ADI と異なっている理由について、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験の結果に対する解釈が JECFA と異なることにあると報告している。JECFA の報告では、0.75 mg/kg 体重/日の用量で認められた F₂ の児動物の死亡率の増加及び体重の低下は、投与に関連する影響ではないとし、NOEL を 0.75 mg/kg 体重/日と設定している。しかし、EMEA は、死亡率の増加や体重増加量の減少が投与に関連した影響であるとみなし、NOEL を 0.15 mg/kg 体重/日としている。(参照 13~15)

(3) APVMA における評価

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率増加に基づく NOEL 3

ppm (0.15 mg/kg 体重/日) に安全係数 75 を適用し、ADI を 2 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 7)

2. 食品健康影響評価について

トリクラベンダゾールは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、トリクラベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

トリクラベンダゾールの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率の増加であり、NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

トリクラベンダゾールの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.002 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

以上より、トリクラベンダゾールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。

トリクラベンダゾール 0.002 mg/kg 体重/日

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

表 52 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与方法及び投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2年間慢性 毒性/発が ん性併合	0、3、15、60、300 ppm、 混餌投与	0.27 (雌 3 ppm) 肝重量の増加	5.35 (60 ppm) 肝重量の増加
ラット	13週間亜 急性毒性	0、10、100、1,000 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 体重増加量の減少 (雄)	0.7 (雄 10 ppm) 血液学的及び血液生 化学的所見
	2年間慢性 毒性/発が ん性併合	0、3、15、30、100 ppm、 混餌投与	1.2 (雄 30 ppm) 体重増加量の減少	1.5 (30 ppm) 体重増加量の減少 (雌) 及び腎重量の低 下 (雄)
	2世代繁殖	0、3、15、75 ppm、 混餌投与	5.5 (75 ppm)	0.15 (3 ppm) 児の生存率及び体重 の低下、肝重量の低下 (F ₂ 雌)
	発生毒性	0、10、30、100、経口 投与	30 胎児体重の減少	— 母毒性に関連して胎 児の低体重及び骨化 遅延
	発生毒性	0、10、25、50、100、 200、経口投与	50 母動物の体重増加量 の減少	50 母動物及び児動物の 体重増加量の減少
ウサギ	発生毒性	0、3、10、20、経口投 与	3 骨化遅延	3 母毒性及び胎児の発 達遅延
イヌ	13週間亜 急性毒性	0、10、100、1,000 ppm、混餌投与	0.35 (雌雄 10 ppm)	0.35 (雌雄 10 ppm) ALPの上昇
ADI 設定根拠資料			マウス 2年間慢性毒 性/発がん性併合 NOEL: 0.27 SF : 100	ラット 2世代繁殖 NOEL: 0.15 SF : 100
ADI			0.003	0.0015

〈別紙1：代謝物/分解物名称及び構造式〉

略称	化学名	構造式
代謝物 A	トリクラベンダゾールスルホキシド: Triclabendazole sulfoxide: 5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-2-(methylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole	
代謝物 B	トリクラベンダゾールスルホン: Triclabendazole sulfone: 5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole	
代謝物 C	4-OH-トリクラベンダゾール: 4-Hydroxytriclabendazole: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-6-yloxy]phenol	
代謝物 D	ケト-トリクラベンダゾール: Keto-triclabendazole: 5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> benzimidazol-2-one	
代謝物 E	4-OH-トリクラベンダゾールスルホン: 4-Hydroxytriclabendazole sulfone: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-6-yloxy]phenol	
代謝物 F	4-OH-トリクラベンダゾールスルホキシド: 4-Hydroxytriclabendazole sulfoxide: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-6-yloxy]phenol	
代謝物 G	5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> benzimidazole-2-thione	

〈別紙 2 : 検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
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)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血 (漿) 中最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフィー
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付厚生労働省告示第499号）
2. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 1992; 41/5: 63~86
3. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2006; 2: 1~17
4. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2009; 6: 1~46
5. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2012; 12: 1~16
6. The Merck Index, 14th Ed., 2006
7. APVMA: Triclabendazole: Chemistry and Residues Program, Residues, 2009
8. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース
9. 平成19年度残留基準見直しに関する資料, 薬事資料, トリクラベンダゾール
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 31, 1993
11. JB Lecaillon, J Godbillon, J Campestrini, C Naquira, L Miranda, R Pacheco, et al: Effect of food on the bioavailability of triclabendazole in patients with fascioliasis. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998; 45: 601-604
12. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (4), 2006
13. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (1), 1996
14. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (3), 1997
15. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (2), 1998