

## 分科会 報告事項（農薬関係）

- ・アセトクロール（暫定基準の見直し） . . . . . 1-1~1-66
- ・イソピラザム（新規農薬登録申請+インポートトレランス申請）・ 2-1~2-118
- ・エトフメセート（暫定基準の見直し+新規農薬登録申請） . . . . . 3-1~3-63
- ・ジエトフェンカルブ（暫定基準の見直し+適用拡大申請に伴う基準値の設定）  
. . . . . 4-1~4-82
- ・1,3-ジクロロプロペン（適用拡大申請に伴う基準値の設定） . . . . . 5-1~5-108
- ・テブコナゾール（適用拡大申請に伴う基準値の設定） . . . . . 6-1~6-141
- ・テプラロキシジム（暫定基準の見直し） . . . . . 7-1~7-107
- ・トリフロキシストロビン（適用拡大申請に伴う基準値の設定+インポート  
トレランス申請） . . . . . 8-1~8-96
- ・フェノブカルブ（暫定基準の見直し+魚介類の基準値設定） . . . . . 9-1~9-84
- ・フェンヘキサミド（適用拡大申請に伴う基準値の設定） . . . . . 10-1~10-68
- ・フルオピラム（適用拡大申請に伴う基準値の設定+インポートトレランス  
申請） . . . . . 11-1~11-150
- ・ベンチアバリカルブイソプロピル（適用拡大申請に伴う基準値の設定）  
. . . . . 12-1~12-82
- ・フルアジホップブチル（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請）  
. . . . . 13-1~13-145
- ・エリスロマイシン（暫定基準の見直し） . . . . . 14-1~14-61

・ピペラジン（暫定基準の見直し）	．．．．．	15-1～15-34
・フルアズロン（暫定基準の見直し）	．．．．．	16-1～16-44
・フルベンダゾール（暫定基準の見直し）	．．．．．	17-1～17-49
・フルメトリン（暫定基準の見直し+承認事項変更に伴う基準値の設定）	．．．．．	18-1～18-76
・フロルフェニコール（暫定基準の見直し+国内承認申請及び承認事項変更に伴う基準値の設定）	．．．．．	19-1～19-63
・ベダプロフェン（暫定基準の見直し）	．．．．．	20-1～20-33
・メトクロプラミド（暫定基準の見直し）	．．．．．	21-1～21-48

各品目について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）

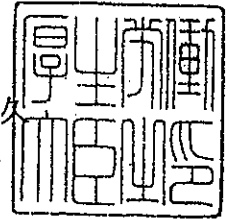
と2文書がございます。



厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロビン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアセトクロールに係る食品規格（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。

# アセトクロール

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：アセトクロール [ Acetochlor (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

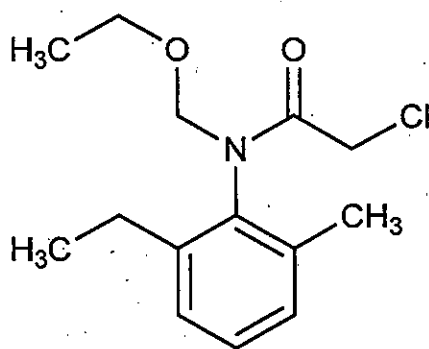
酸アミド系除草剤である。植物の炭素数 20 以上の超長鎖脂肪酸の生合成酵素阻害作用により、雑草の主に幼芽部の伸長を抑制し殺草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

2-Chloro-*N*-ethoxymethyl-6'-ethylacet-*o*-toluidide (IUPAC)

2-Chloro-*N*-(ethoxymethyl)-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{20}ClNO_2$
分子量	269.77
水溶解度	282 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.14$ (20°C)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

### 海外での使用方法

#### (1) 359 g/L アセトクロールマイクロカプセル剤 (米国)

作物名	適用雑草名	1回当たりの使用量	使用回数	1シーズン当たりの総使用量	使用時期	使用方法
とうもろこし (サイトコンを除く)	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	1.26~2.52 kg ai/ha (1.5~3.0 qt form./A)	1~2回	3.36 kg ai/ha	播種前~高さ30インチまで	全面土壌散布
大豆	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	1.05~1.68 kg ai/ha (1.25~2.0 qt form./A)	1~2回	3.36 kg ai/ha	播種前~開花前 (大豆の生長ステージR2の前) (最適散布時期は大豆の生長ステージV2-V3)	全面土壌散布

ai: active ingredient (有効成分)

#### (2) 454 g/L アセトクロールマイクロカプセル剤 (米国)

作物名	適用雑草名	1回当たりの使用量	使用回数	1年当たりの総使用量	使用時期	使用方法
とうもろこし	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	1.19~2.65 kg ai/ha (2.25~5.0 pt form./A)	1~2回	3.36 kg ai/ha	播種前~高さ11インチまで ただし、サイトコンは発芽後に散布しない	全面土壌散布または土壌混和処理

#### (3) 839 g/L アセトクロール乳剤 (米国)

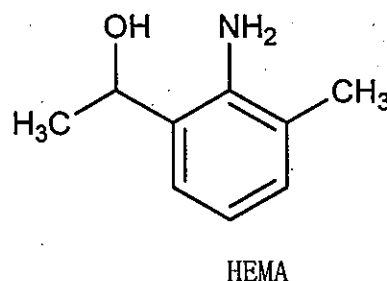
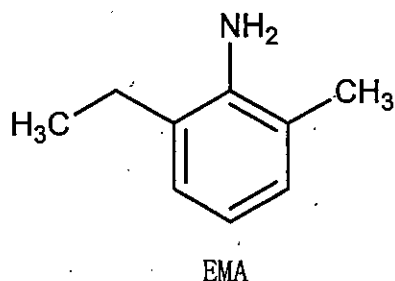
作物名	適用雑草名	1回当たりの使用量	使用回数	1年当たりの総使用量	使用時期	使用方法
とうもろこし	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	1.47~2.95 kg ai/ha (1.5~3.0 pt form./A)	1~2回	3.34 kg ai/ha	播種前~高さ11インチまで ただし、サイトコンは発芽後に散布しない	全面土壌散布

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・アセトクロール
- ・塩基性条件下で2-Ethyl-6-methylaniline (以下、EMAという) に加水分解される代謝物
- ・塩基性条件下で2-(1-Hydroxyethyl)-6-methylaniline (以下、HEMAという) に加水分解される代謝物



##### ② 分析法の概要

###### i) 大豆

試料からアセトニトリル：水（4：1）混液で抽出する。50%水酸化ナトリウム溶液を加えて加熱蒸留し、加水分解物（EMA及びHEMA）を1.25 mol/L硫酸溶液中に捕集する。ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体（HLB）カラムを用いて精製した後、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。EMA及びHEMAの残留量については、それぞれ換算係数2.00、1.78を用いてアセトクロールに換算した値で示す。

定量限界（アセトクロールに換算）：EMA 0.0059 mg/kg  
HEMA 0.0061 mg/kg

###### ii) とうもろこし

試料からアセトニトリル：水（4：1）混液で抽出する。飽和水酸化カリウム溶液及びメタノールを加えて加熱還流後、加水分解物（EMA及びHEMA）をトルエンに転溶し、ヘプタフルオロ酪酸無水物を用いて誘導体化後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）で定量する。EMA及びHEMAの残留量については、それぞれ換算係数2.00、1.78を用いてアセトクロールに換算した値で示す。

定量限界（アセトクロールに換算）：EMA 0.02 mg/kg  
HEMA 0.02 mg/kg

## (2) 作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1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、食品安全委員会にて意見を求めたアセトクロールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1.1 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ヶ月間  
安全係数：100  
ADI：0.011 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットでは肝臓、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝臓、肺、腎臓及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの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。

いくつかの *in vitro* 遺伝毒性試験で陽性の結果が得られたが、細胞毒性の見られる用量において陽性反応が認められる傾向であった。また、*in vivo* 試験では、UDS 試験を除き陰性であった。UDS 試験では弱陽性の結果が得られたが、これは肝細胞毒性(グルタチオンの枯渇)に関連したものと考えられている。これらのことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

## 5. 諸外国における状況

2015年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大豆、とうもろこ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

アセトクロール及び塩基性条件下でEMAまたはHEMAに加水分解される代謝物とする。

なお、アセトクロールと類似の構造を有するメトラクロール及びその代謝物は、塩基性条件下においてEMAまたはHEMAに加水分解される可能性があることから、メトラクロールの基準が設定されている食品において、EMAまたはHEMAが検出された場合には、メトラクロールの使用状況または残留試験結果を踏まえ、規格基準への適否を判断する



こととする。

植物体内運命試験において、とうもろこし（穀粒）等に未変化のアセトクロールは認められず、少量多数の代謝物が認められ、それらの代謝物が残留する飼料に由来する畜産物中の残留は複雑であることから、規制対象に適した単一の残留物質がなく、JMPRにおいても、規制対象として塩基性条件下で EMA または HEMA に変換される代謝物のグループを推奨している。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農作物中の暴露評価対象物質としてアセトクロール（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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	6.5
幼小児 (1~6歳)	11.4
妊婦	4.9
高齢者 (65歳以上)	7.5

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

(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。

## アセトクロール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) <sup>注1)</sup>	各化合物の残留量 (ppm) <sup>注2)</sup> [EMA/HEMA]
		剤型	使用量・使用方法	回数			
とうもろこし (スイートコーン)	14	767 g ai/L 乳剤	3.36 kg ai/ha 全面土壌散布 播種前又は発芽前	1	88	圃場A: <0.04	圃場A: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					76	圃場B: <0.04	圃場B: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					80	圃場C: <0.04	圃場C: <0.02/<0.02
					58	圃場D: <0.04	圃場D: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					103	圃場E: <0.04	圃場E: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					87	圃場F: <0.04	圃場F: <0.02/<0.02
					81	圃場G: <0.04	圃場G: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					72	圃場H: <0.04	圃場H: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					81	圃場I: <0.04	圃場I: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					61	圃場J: <0.04	圃場J: <0.02/<0.02
					83	圃場K: <0.04	圃場K: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					91	圃場L: <0.04	圃場L: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					65	圃場M: <0.04	圃場M: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
					113	圃場N: <0.04	圃場N: <0.02/<0.02 <sup>注3)</sup>
大豆	21	454 g ai/L マイクロカプセル剤	3.36 kg ai/ha 全面土壌散布 R1-R2生長ステージ (開花期)	1	90	圃場A: 0.247	圃場A: 0.192/0.055 (#) <sup>注4)</sup>
					83	圃場B: 0.540	圃場B: 0.434/0.106 (#)
					90	圃場C: 0.081	圃場C: 0.054/0.026 (#)
					97	圃場D: 0.050	圃場D: 0.035/0.015 (#)
					100	圃場E: 0.118	圃場E: 0.093/0.025 (#)
					83	圃場F: 0.296	圃場F: 0.223/0.073 (#)
					80	圃場G: 0.999	圃場G: 0.696/0.302 (#)
					91	圃場H: 0.228	圃場H: 0.167/0.060 (#)
					73	圃場I: 0.272	圃場I: 0.188/0.084 (#)
					78	圃場J: 0.313	圃場J: 0.236/0.077 (#)
					90	圃場K: 0.172	圃場K: 0.129/0.044 (#)
					93	圃場L: 0.123	圃場L: 0.082/0.041 (#)
					77	圃場M: 0.383	圃場M: 0.286/0.098 (#)
					86	圃場N: <0.012	圃場N: <0.0059/<0.0061 (#)
					82	圃場O: 0.148	圃場O: 0.107/0.041 (#)
					96	圃場P: 0.232	圃場P: 0.173/0.059 (#)
					103	圃場Q: 0.137	圃場Q: 0.099/0.038 (#)
					87	圃場R: 0.155	圃場R: 0.077/0.078 (#)
					78	圃場S: 0.202	圃場S: 0.152/0.051 (#)
78	圃場T: 0.177	圃場T: 0.097/0.079 (#)					
99	圃場U: 0.675	圃場U: 0.399/0.276 (#)					

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) EMA及びHEMAの残留量はアセトクロールに換算したものの。

アセトクロールへの換算係数として、とうもろこしの試験結果においては、2 (EMA)、1.78 (HEMA) が用いられ、大豆の試験結果においては、1.9952 (EMA)、1.7841 (HEMA) が用いられた。

注3) 穀粒及び穂軸中の残留量である。

注4) (#)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	
小麦 とうもろこし その他の穀類	0.05				0.05 米国	【<0.04 (n=14) (米国)】
大豆	1				1.0 米国	【<0.012-0.999(μ)(n=21)(米国)】
たまねぎ ねぎ(リーキを含む。)						
えだまめ						

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)

アセトクロール推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) 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
大豆	1	39.0	20.4	31.3	46.1
計		39.2	20.7	31.6	46.3
ADI比 (%)		6.5	11.4	4.9	7.5

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年 7月29日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年 1月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 1月28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組合員活動部部長  
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

アセトクロール

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.05
大豆	1

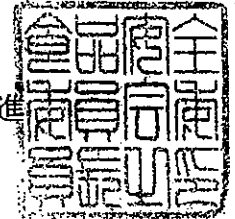
※今回基準値を設定するアセトクロールとは、アセトクロール及び塩基性条件下でEMA【2-エチル-6-メチルアニリン】及びHEMA【2-(1-ヒドロキシエチル)-6-メチルアニリン】に変換される代謝物をアセトクロールに換算したものの和をいう。



府食第 620 号  
平成 25 年 7 月 29 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 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアセトクロ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 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

### 記

アセトクロールの一日摂取許容量を 0.011 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

# アセトクロール

2013年7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	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 動物体内運命試験	10
(1) ラット①	10
(2) ラット②	10
(3) 畜産動物	11
①ヤギ及びウシ	11
②ニワトリ	12
2. 植物体内運命試験	13
(1) トウモロコシ①	13
(2) トウモロコシ②	13
(3) 後作物① (レタス、はつかだいこん及び小麦)	14
(4) 後作物② (小麦、大豆及びソルガム)	14
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 土壌吸着試験	15
4. 水中運命試験	15
5. 土壌残留試験	15
6. 作物残留試験	16
7. 一般薬理試験	16
8. 急性毒性試験	16
(1) 急性毒性試験 (原体)	16
(2) 急性毒性試験 (分解物 ESA 及び OXA)	16

(3) 急性神経毒性試験 .....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	17
10. 亜急性毒性試験 .....	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)① .....	17
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)② .....	18
(3) 119日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	18
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	19
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	19
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	20
(7) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) .....	20
(8) 90日間亜急性毒性試験(ラット、分解物 ESA) .....	20
(9) 90日間亜急性毒性試験(ラット、分解物 OXA) .....	21
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	21
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)① .....	21
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)② .....	22
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)① .....	23
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)② .....	24
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③ .....	25
(6) 18か月間発がん性試験(マウス) .....	26
(7) 23か月間発がん性試験(マウス) .....	28
12. 生殖発生毒性試験 .....	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)① .....	29
(2) 2世代繁殖試験(ラット)② .....	30
(3) 2世代繁殖試験(ラット)③ .....	31
(4) 発生毒性試験(ラット)① .....	32
(5) 発生毒性試験(ラット)② .....	32
(6) 発生毒性試験(ウサギ)① .....	32
(7) 発生毒性試験(ウサギ)② .....	32
(8) 発生毒性試験(分解物 OXA、ラット) .....	33
(9) アラクロール ESA を用いた発生毒性試験(ラット) <参考資料> .....	33
13. 遺伝毒性試験 .....	33
14. その他の試験 .....	37
(1) 鼻腔における発がん性 .....	37
(2) 甲状腺における発がん性 .....	39
(3) 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討 .....	40
(4) 分解物 ESA 及び OXA の代謝と甲状腺に関する検討 .....	41
III. 食品健康影響評価 .....	42

・別紙 1：代謝物/分解物略称.....	49
・別紙 2：検査値等略称.....	50
・参照.....	51

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2007年 12月 18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 1218004 号）、関係書類の接受（参照 2、3、4）  
2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2008年 3月 7日 第 12 回農薬専門調査会確認評価第二部会  
2013年 3月 19日 第 22 回農薬専門調査会評価第二部会  
2013年 4月 24日 第 23 回農薬専門調査会評価第二部会  
2013年 5月 31日 第 93 回農薬専門調査会幹事会  
2013年 6月 17日 第 478 回食品安全委員会（報告）  
2013年 6月 18日 から 7月 17日 まで 国民からの意見・情報の募集  
2013年 7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  
2013年 7月 29日 第 483 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)

見上 彪（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

(2011年 1月 6日まで)

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

\*：2009年 7月 9日から

(2012年 6月 30日まで)

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

\*：2011年 1月 13日から

(2012年 7月 1日から)

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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 真	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	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)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	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	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

佐々木有  
代田真理子  
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)  
赤池昭紀  
上路雅子

三枝順三  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
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)

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)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第 22 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾                      長尾哲二

<第 23 回農薬専門調査会評価第二部会専門参考人名簿>

小澤正吾

<第 93 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾                      林 真

## 要 約

酸アミド系除草剤である「アセトクロール」(CAS No. 34256-82-1)について、米国及び EU が行った評価を用いて食品健康影響評価を実施した。食品安全委員会は、参照した資料には安全性評価に十分な試験が記載されており、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(トウモロコシ及び後作物)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、アセトクロール投与による影響は主に肝臓(肝細胞萎縮、肝細胞壊死等)、甲状腺(重量増加等)、腎臓(腎好塩基性尿細管、慢性腎症)、精巣(精細管変性、多発性動脈炎等)及び中枢神経系(頭部痙攣等)に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは肝臓、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝臓、肺、腎臓及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、母体毒性の認められる用量で着床率低下が認められたが、母体毒性のない用量では異常は認められなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がマウスを用いた18か月発がん性試験の1.1 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0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アセトクロール

英名：acetochlor (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-*N*-エトキシメチル-6'-エチルアセト-*o*-トルイジド

英名：2-chloro-*N*-ethoxymethyl-6'-ethylacet-*o*-toluidide

CAS (No. 34256-82-1)

和名：2-クロロ-*N*-(エトキシメチル)-*N*-(2-エチル-6-メチルフェニル)アセタミド

英名：2-chloro-*N*-(ethoxymethyl)-*N*-(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide

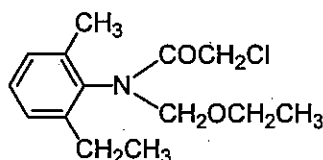
### 4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

### 5. 分子量

269.77

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アセトクロールは米国モンサント社により開発された酸アミド系除草剤で、植物の炭素数 20 以上の超長鎖脂肪酸の生合成酵素阻害作用により、雑草の主に幼芽部の伸長を抑制し殺草活性を示す。

日本では農薬として登録されておらず、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

米国資料（2006年）、欧州資料（2011年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照3～5）

各種運命試験 [II.1～4] は、アセトクロールを<sup>14</sup>Cで標識（標識位置不明）したもの（以下「<sup>14</sup>C-アセトクロール」という。）、アセトクロールのフェニル基を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]アセトクロール」という。）、アセトクロールのカルボニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[car-<sup>14</sup>C]アセトクロール」という。）、エチルメチルアニリン誘導体（EMA）型代謝物、ヒドロキシエチルメチルアニリン誘導体（HEMA）型代謝物及び代謝物57のフェニル基の炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下、<sup>14</sup>C-EMA、<sup>14</sup>C-HEMA及び<sup>14</sup>C-代謝物57という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアセトクロールに換算した値（mg/kg又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

ラット（系統、性別及び匹数不明）に<sup>14</sup>C-アセトクロールを10又は400 mg/kg体重の用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与後2日で70%TAR超が排泄された。EPA評価書では、消失は2相性を示し、10 mg/kg体重投与群の $T_{1/2}$ は、分布相で5.4～10.4時間、消失相で129～286時間であったとされている。赤血球を除き、組織中に高濃度の放射能の残留は認められなかった。試験終了時における赤血球中の残留放射能は約2.5%TARであった。

主要代謝物はメルカプツール酸誘導体であり、そのほかに含硫黄誘導体が検出された。主要代謝経路は、*N*-脱アルキル化、メルカプツール酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化であると考えられた。（参照3）

#### (2) ラット②

ラット（系統、性別及び匹数不明）に<sup>14</sup>C-アセトクロールを10若しくは200 mg/kg体重の用量で単回経口投与、又は10 mg/kg体重/日の用量で14日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

アセトクロールの吸収及び消失は速やかで、経口からの吸収率は80%を超え、投与後5日間で92～96%TARが排泄され、 $T_{1/2}$ は20～30時間であった。主要排泄経路は尿中であり、投与後24時間で約60%TARが尿中に排泄された。200 mg/kg体重投与群の雄では、胆汁排泄を介した糞中排泄が増加した。消失は2相性を示した。

放射能は、赤血球に高濃度で分布したほか、心臓、脾臓、腎臓、肺及び肝

臓で主に認められたが、組織及びカーカスへの残留は僅かであった。アセトクロールは、広範に代謝され、尿中で 15 種類、胆汁中で 4 種類、糞中で 5 種類の代謝物が検出された。糞中では、ほかにスルホキシメチル及びシステイン抱合体が検出された。主要代謝物は、尿中では *N*-脱エチル化されたアセトクロールのメルカプツール酸抱合体、胆汁中ではグルクロン酸抱合体であった。主要代謝経路は、*N*-脱エチル化されたアセトクロールのグルタチオン抱合化、メルカプツール酸抱合化又はグルクロン酸抱合化であった。(参照 3)

### (3) 畜産動物

#### ①ヤギ及びウシ

泌乳期ヤギ又は泌乳牛(いずれも品種不明)に  $^{14}\text{C}$ -EMA、 $^{14}\text{C}$ -HEMA、 $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 又は[phe- $^{14}\text{C}$ ]アセトクロールを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

$^{14}\text{C}$ -EMA が投与された試験 1 及び 2 の組織中の残留放射能が肝臓で 0.046  $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で 0.160  $\mu\text{g/g}$  認められ、脂肪、筋肉及び乳汁では 0.01  $\mu\text{g/g}$  未満であった。 $^{14}\text{C}$ -HEMA が投与された試験 3 の残留放射能は乳汁及び組織中で 0.01  $\mu\text{g/g}$  であった。

試験 1 及び 2 の尿及び糞中には、主に EMA が約 80%TRR 認められた一方で HEMA は僅かであったことから、EMA から HEMA への酸化は限定的であると考えられた。 $^{14}\text{C}$ -HEMA が投与された試験 3 の乳汁及び組織中に EMA 及び HEMA はいずれも 0.001  $\mu\text{g/g}$  未満であった。[phe- $^{14}\text{C}$ ]アセトクロールが投与された試験 4 及び 5 で得られた試料中に未変化のアセトクロールは糞中に 0.8%TRR 認められたのみで、尿及び組織中には認められなかった。主要成分は、アセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 であり、乳汁、肝臓及び腎臓中に 15~18.6%TRR 認められた。 $^{14}\text{C}$ -代謝物 57 が投与された試験 6 の尿、糞及び腎臓中には代謝物 57 がそれぞれ 80、88 及び 43%TRR 検出された。(参照 3)

表 1 試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度

試験番号	1		2		3		
動物	ヤギ		ヤギ		ヤギ		
匹数	2		2	1	4	4	4
標識化合物	$^{14}\text{C}$ -EMA				$^{14}\text{C}$ -HEMA		
混餌濃度(ppm)	20		10	50	0.5	1.5	5
投与回数	5		7	7	28		
残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	乳汁	0.007	$\leq 0.003$	0.013~ 0.014	<0.001	<0.001	<0.001
	腎臓	0.025	0.008	0.160	<0.001	<0.001	<0.001

	肝臓	0.046	0.136	0.097	<0.001	<0.001	<0.001
	筋肉	<0.001	0.006	0.010	<0.001	<0.001	<0.001
	脂肪	<0.001	<0.005	<0.005	<0.001	<0.001	<0.001
試験番号		4		5	6		
動物		ヤギ		ヤギ	ウシ		
匹数		2	1	2	1		
標識化合物		[phe- <sup>14</sup> C]アセトクロール			<sup>14</sup> C-代謝物 57		
混餌濃度(ppm)		1	90	10	25		
投与回数		4		4	7		
残留放射能濃度 (μg/g)	乳汁	-	0.15~0.19	0.016	0.0063		
	腎臓	-	4.16	0.479	0.015		
	肝臓	-	4.55	0.588	0.008		
	筋肉	-	0.23~0.25	0.020~0.024	<0.004		
	脂肪	-	0.10	≤0.008	≤0.004		

注) <sup>14</sup>C-EMA は、<sup>14</sup>C-EMA 型代謝物 4 種の混合物

∴ 不明

## ②ニワトリ

産卵鶏 (品種及び匹数不明) に <sup>14</sup>C-EMA、<sup>14</sup>C-代謝物 57 又は [phe-<sup>14</sup>C]アセトクロールを混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

試験 1 及び 2 では 92~98% TAR、試験 3 では 98% TAR 超、試験 4 では 76~89% TAR が排泄物から回収された。

<sup>14</sup>C-EMA が投与された試験 1 及び 2 の試料中の代謝物分析により、試験 1 では肝臓、筋肉及び脂肪中に EMA が 63、20~48 及び 86% TRR 検出された。筋肉ではさらに HEMA が 1~10% TRR、ヒドロキシエチルヒドロキシメチルアニリン誘導体 (HEHMA) が 3~6% TRR 検出された。卵白及び卵黄中には EMA 及び HEMA が、45~52 及び 92% TRR 検出された。試験 2 では、卵黄及び肝臓中に EMA が 0.015 及び 0.01 μg/g 認められたが、HEMA は検出されなかった。排泄物中の EMA 及び HEMA 型代謝物は 84 及び 8% TRR であった。<sup>14</sup>C-代謝物 57 が投与された試験 3 では脂肪、卵黄及び排泄物中の主要成分は代謝物 57 であり、それぞれ 41、36 及び 77% TRR であった。<sup>14</sup>C-アセトクロールが投与された試験 4 では肝臓中に未変化のアセトクロールが 5.6% TRR 認められたほか、EMA が 12% TRR、排泄物中には EMA が 19% TRR 検出された。(参照 3)

表 2 試験の概要及び主要組織における残留放射能濃度

試験番号	1		2	3	4		
標識化合物	<sup>14</sup> C-EMA			<sup>14</sup> C- 代謝物 57	[phe- <sup>14</sup> C] アセトクロール		
混餌濃度(ppm)	15	100	10	10	1	90	
投与回数	6		7	10	4		
残留放射能濃度 (µg/g)	卵白	0.009	0.107	0.006	<0.003	<0.004	0.16
	卵黄	0.027	0.173	0.015	0.016		
	腎臓	—	—	0.013	—	0.053~ 0.062	3.48~7.48
	肝臓	0.045	0.266	0.031	0.006	0.041~ 0.055	2.48~5.13
	筋肉	0.010	0.032	0.002	0.005	0.004~ 0.006	0.30~0.63
	脂肪	0.005	0.007	0.010	0.025	<0.010	0.16~0.46

注) <sup>14</sup>C-EMA は、<sup>14</sup>C-EMA 型代謝物 4 種の混合物

—: 不明

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トウモロコシ①

温室内で栽培した発芽前のトウモロコシ (品種不明) に、<sup>14</sup>C-アセトクロールを 1,680 g ai/ha の用量で処理し、処理 3.5 か月後 (成熟期) に収穫した穀粒及び茎葉 (foliage) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は、穀粒で 0.2 mg/kg、茎葉で 26.7 mg/kg であった。穀粒及び茎葉の溶媒抽出層における残留放射能は、それぞれ 81 及び 37%TRR であり、未変化のアセトクロールは認められず、約 65 種の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。抽出残渣の強酸加水分解処理により、EMA 又は HEMA 型代謝物の遊離が認められた。(参照 3)

### (2) トウモロコシ②

温室内で栽培したトウモロコシ (品種不明) の移植前に、乳剤に調製した <sup>14</sup>C-アセトクロールを 2,800 g ai/ha の用量で処理し、処理 55 日後に茎葉飼料 (青刈り)、処理 134 日後 (成熟期) に穀粒、茎葉飼料 (穀粒、穂軸を除く) 及び穂軸を採取して、植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能濃度は茎葉及び飼料で 4.6~4.7 mg/kg、穀粒及び穂軸で 0.06~0.08 mg/kg であった。茎葉、飼料及び穀粒中の残留放射能に未変化のアセトクロールは認められなかった。

飼料中には、代謝物 57 が 12.7%TRR、代謝物 55 が 3.2%TRR、8 種の EMA が合計で 23.2%TRR (個々の代謝物はそれぞれ 5.8%TRR 以下) 検出された。

茎葉飼料 (処理 55 日後) 中で認められた代謝物は、茎葉飼料 (処理 134 日後) 中の代謝物と同様であり、主要成分は代謝物 57 及び 55、ほかに EMA

が合計で 27.9%TRR 及び HEMA が 4.6~4.8%TRR 認められた。

穀粒中には代謝物 57 が 8.8%TRR、代謝物 55 が 3.0%TRR、最大で 4 種の EMA が合計で 3.6%TRR 以下検出された。トウモロコシの植物運命試験 [2. (1)] では加水分解によって EMA 又は HEMA の遊離が認められたが、本試験の穀粒中にはいずれも検出されなかった。

代謝物 57 及び 55 は茎葉飼料中の主要代謝物であり、土壌中分解物 17 の吸収により形成されたと考えられた。トウモロコシの植物運命試験 [2. (1)] では臭化メチルの土壌燻蒸消毒により、土壌中の微生物の活性が失われたことによると推察された。(参照 3)

### (3) 後作物① (レタス、はつかだいこん及び小麦)

<sup>14</sup>C-アセトクロールを 3,360 g ai/ha の用量で砂壤土に 1 回処理し、レタス、はつかだいこん及び小麦 (いずれも品種不明) をそれぞれ 3 作連続して播種 (処理 30、120 及び 365 日後) し、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能は、いずれも 0.01 mg/kg を超えて検出され、処理 120 日後に播種した作物で最も高く検出された。未変化のアセトクロールは、処理 120 日後に播種したはつかだいこんの茎葉でのみ 4%TRR (0.03 mg/kg) 認められた。後作物中には、EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物がそれぞれ 12、3 及び 2 種認められ、EMA 型代謝物の残留濃度が高かった。(参照 3)

### (4) 後作物② (小麦、大豆及びソルガム)

米国のトウモロコシ栽培地にトウモロコシの発芽前に乳剤に調製したアセトクロールを 3,360 g ai/ha の用量で 1 回処理し、トウモロコシ収穫 3.0~5.9 か月後に小麦、トウモロコシ収穫 10.4~14.2 か月後に大豆及びソルガム (いずれも品種不明) を播種し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の代謝物濃度は、表 3 に示されている。(参照 3)

表 3 各試料中の代謝物濃度

後作物	代謝物 (mg/kg)				
	穀粒	茎葉	麦わら		
小麦	<0.03 (<0.02)	<0.03~0.531 (0.457)	<0.03~0.124 (0.104)		
ソルガム	穀粒 <0.03 (<0.02)	茎葉 <0.03~0.103 (0.093)	茎葉飼料 <0.03~0.082 (0.068)	干草 <0.03~0.206 (0.186)	サイレージ <0.03~0.068 (0.057)
大豆	種子 <0.03~0.128 (0.101)	茎葉 <0.03~0.769 (0.648)	干草 <0.034~1.217 (1.064)		

上段：EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物の合計

下段：EMA 及び HEMA 型代謝物の合計の最大値

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

土壤（採取地不明）に [phe-<sup>14</sup>C]アセトクロール又は[car-<sup>14</sup>C]アセトクロールを処理し、土壤水分を最大容水量の 50%に調整し、好氣的条件下、22℃の暗所でインキュベートして土壤中運命試験が実施された。

アセトクロールの土壤からの主な消失は、微生物による分解、流出及び溶脱によるものと考えられ、非生物学的プロセス（加水分解及び光分解）では安定であった。推定半減期は 8～18 日であった。

粒子の細かい好氣的土壤において、アセトクロールの半減期は比較的短く、より粒子の粗い土壤（砂地で低有機質土壤では微生物の活性が低いことに関連して）比較的安定であると考えられた。

分解物は OXA、分解物 48、ESA 及び分解物 32 がそれぞれ最大で 11～17.1% TAR、9.2～18% TAR、5.9～11.8% TAR 及び 1.5～9.8% TAR 認められた。CO<sub>2</sub>として検出された放射能は 0.3～15% TAR であった。主な好氣的土壤中分解経路は、塩素の酸化的置換によるオキサミド酸の生成及びグルタチオン抱合後のスルホン酸（分解物 48）への分解であった。（参照 3、4、5）

#### (2) 土壤吸着試験

アセトクロールを用いて、海外土壤（埴土、壤質砂土、砂壤土、砂土、シルト質壤土及びシルト質埴壤土、いずれも採取地不明）における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_d$  は 0.62～17、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 28～377 であった。（参照 5）

### 4. 水中運命試験

水相及び底質（採取地不明）の 2 つの試験系に <sup>14</sup>C-アセトクロールを添加し、20℃でインキュベートして水-底質試験が実施された。

主な分解物は OXA 及び NCA で、未変化のアセトクロールよりも高濃度で検出され、それぞれ最大で、水相で 13.1% TAR 及び 10.4% TAR、底質で 2.9% TAR 及び 19.2% TAR 認められた。

推定半減期は水相で 26～55 日、底質で 7.5～9.6 日、水相-底質全体で 17～22 日であった。（参照 3、5）

### 5. 土壤残留試験

未変化のアセトクロールは、土壤に処理されると速やかに分解されたが、土壤によっては、残留する場合があった。推定半減期は、36 日以下であった。（参

照 3)

海外土壌（シルト質埴壌土、砂壌土、壤土、シルト質壤土、埴壌土及び壤質砂土、いずれも採取地不明）を用いて、アセトクロールを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内）が実施された。結果は表 4 に示されている。（参照 5）

表 4 土壌残留試験成績

土壌	推定半減期（日）
シルト質埴壌土	10~29
砂壌土	7.7~17.3
壤土	3.4~11.7
シルト質壤土	7.9~23.7
埴壌土	12.9~13.7
壤質砂土	6.7~12.9

#### 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

#### 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料には記載がなかった。

#### 8. 急性毒性試験

##### (1) 急性毒性試験（原体）

アセトクロール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。（参照 3、5、6）

表 5 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	SD ラット（雌雄各 5 匹）	4,240	4,030
経口	SD ラット（雌雄各 5 匹）	2,390	1,930
経皮	SD ラット（雌雄各 5 匹）	>2,000	
経皮	NZW ウサギ（雌雄各 5 匹）	3,540~5,000	
吸入	Wistar ラット（雌雄各 5 匹）	LC <sub>50</sub> (mg/L)	
		>4.46	3.99
吸入	SD ラット（雌雄各 5 匹）	>3.0	>3.0

##### (2) 急性毒性試験（分解物 ESA 及び OXA）

分解物 ESA 又は OXA を用いた急性毒性試験が実施された。ラットにおけ



る LD<sub>50</sub> はいずれの分解物についても雌雄とも 2,000 mg/kg 体重超であった。  
(参照 3、5)

### (3) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回経口 (原体: 0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重投与群では、投与 8 日後の雄及び投与 1、8 及び 15 日後の雌で体重減少、投与 7 から 8 日の雄及び全ての投与期間の雌で体重増加量減少並びに雌雄とも投与 1 週目の摂餌量減少がそれぞれ認められた。投与日に実施された FOB では 1,500 mg/kg 体重投与群の雌雄で円背位、立毛及び口周囲の汚れ、同群の雄で努力性呼吸及び横腹の収縮、雌で自発運動量減少、紅涙、低体温及び脊椎上方彎曲が認められた。

投与日に 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で総自発運動量が対照群及び投与前と比べ減少した。投与 8 日後に 1,500 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量の増加が認められた。

脳重量測定、病理組織学的及び神経病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、1,500 mg/kg 体重投与群雄で FOB で円背位等が、500 mg/kg 体重投与群雌で自発運動量の減少が認められたので、急性神経毒性に関する無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重、雌で 150 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 3、5)

## 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一次刺激性試験が実施された。その結果、眼に対しては軽微な刺激性が認められた。皮膚に対しては、組織学的変化を伴う重度の刺激性が認められた。Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された結果、重度の皮膚感作性が認められた。(参照 3、5、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、800、2,000 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 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	800 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	40	100	300

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量

減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm (40 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 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		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	16.1	162
	雌	1.9	18.7	192

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制並びに血液学的検査結果の変動、肝、腎及び脳比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 16.1 mg/kg 体重/日、雌: 18.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6)

### (3) 119 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、25、75<sup>1</sup> 及び 200<sup>2</sup> mg/kg 体重/日) 投与による 119 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 3)

表 8 119 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
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (5 例)</li> <li>・出血性下痢、嘔吐</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>a</sup></li> <li>・骨髓造血細胞増加<sup>b</sup> (3 例)</li> <li>・胸腺萎縮<sup>b</sup> (4 例)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (全例)</li> <li>・出血性下痢、嘔吐</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・骨髓造血細胞増加<sup>b</sup> (2 例)</li> <li>・肝細胞萎縮<sup>b</sup> (1 例)</li> <li>・腎炎症性細胞浸潤<sup>b</sup> (4 例)</li> <li>・胸腺萎縮<sup>b</sup> (3 例)</li> </ul>
75 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例: 下痢及び自発運動)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>

<sup>1</sup> 用量設定試験で嘔吐が認められたので、25 mg/kg 体重/日投与で投与を開始し、1 週間毎に 25 mg/kg 体重から 75 mg/kg 体重/日まで増量された。

<sup>2</sup> 用量設定試験で嘔吐が認められたので、50 mg/kg 体重/日投与で投与を開始し、1 週間毎に 25 mg/kg 体重から 200 mg/kg 体重/日まで増量された。

	量低下) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 <sup>a</sup> ・ALT 増加 ・肝比重量 <sup>3</sup> 増加 ・肝細胞萎縮 <sup>b</sup> (1 例) ・腎炎症性細胞浸潤 <sup>b</sup> (1 例)	・ALT 増加 ・肝比重量増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>: 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

#### (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、2.0、10 及び 60 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 9 に示されている。

血漿、赤血球及び脳 ChE 測定においては、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、60 mg/kg 体重/日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 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 9 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
60 mg/kg 体重/日	・粘液性下痢、液状便 ・体重増加抑制 ・ALT 増加、Glu 減少 ・肝比重量増加	・粘液性下痢、液状便、流涎、嘔吐及び排糞時発声 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・軽度貧血 (Ht、Hb 及び RBC 減少) ・ALT 増加、Glu 減少・肝比重量増加
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注: 体重増加抑制及び摂餌量減少については、統計検定が実施されている。それ以外については、統計処理されたか不明である。

#### (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、200、600 及び 1,750 ppm: 平均検体摂取量は表 10 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。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 10 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		200 ppm	600 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.4	47.6	139
	雌	18.3	55.9	167

本試験において、1,750 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 600 ppm（雄：47.6 mg/kg 体重/日、雌：55.9 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 5、6）

#### (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、0.1、1.0、10 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日間/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

対照群及び全投与群において、投与部位の皮膚に刺激性変化が認められ、特に 100 mg/kg 体重/日投与群では、上皮（表皮の）過形成を伴っていた。

本試験において、検体投与による全身への影響は認められなかったので、一般毒性に対する無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

#### (7) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、400 及び 1,200 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日間/週）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,200 mg/kg 体重/日投与群において、死亡率が増加した（雄 8/10、雌 7/10）。臨床症状〔流涙、鼻汁、食欲減退、呼吸性鬱血（respiratory congestion）、努力性呼吸、運動失調、自発運動低下、硬直、強直性痙攣、四肢緊張低下、立ち直り反射低下、削瘦、低体温〕が投与第 5 日から認められ、検体投与の影響と考えられた。

剖検及び病理組織学的検査において、全投与群の動物で投与部皮膚に刺激性変化（紅斑及び水腫、落屑）が認められた。

本試験において、1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涙等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、5）

#### (8) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 ESA）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた分解物 ESA の混餌（ESA：0、1,000、3,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 11 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（ラット、ESA）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	75	225	919
	雌	85	259	1,070

12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌効率減少が認められた。また、統計学的有意差はなかったが鼻腔での細胞増殖減少が認められた。

本試験において、12,000 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 3,000 ppm（雄：225 mg/kg 体重/日、雌：259 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

### (9) 90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 OXA）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた分解物 OXA の混餌（OXA：0、1,000、3,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 12 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験（ラット、OXA）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	77	230	995
	雌	86	268	1,080

12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌効率減少が認められた。甲状腺の重量変化は認められなかったが、雄では、T<sub>4</sub>-UDP-GT の誘導が統計学的有意差はなかったが増加し、一方、雌では有意差のある減少が認められた。

本試験において、12,000 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 3,000 ppm（雄：230 mg/kg 体重/日、雌：268 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、5、6）

## 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）①

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、4、12 及び 40 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。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雄で、体重増加抑制、肝重量増加、精巣重量減少及び精巣萎縮、雌で体重増加抑制、肝及び副腎重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、10 及び 50 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日投与群の雌で腎臓及び肝臓における病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、5)

表 13 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ② で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (2 例)</li> <li>・神経症状 (頭部痙攣/點頭痙攣、運動失調、円背位、異常歩行、振戦)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・ALT、GGT、OCT、T.Chol、TG、Ure 及び Cre 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・尿量増加、尿比重減少</li> <li>・精巢絶対及び比重量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対重量増加</li> <li>・腎皮質線維化/癒痕、集合管過形成、ボーマン嚢拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成及び皮質尿細管リポフスチン沈着</li> <li>・脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞脱落、顆粒細胞軸索の脱髓及び変性</li> <li>・精巢成熟抑制</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (4 例)</li> <li>・流涎</li> <li>・神経症状 (頭部痙攣/點頭痙攣、運動失調、円背位、異常歩行、振戦)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・ALT、TG、Ure 及び Cre 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・血漿中 AChE 及び BChE 増加</li> <li>・尿比重減少</li> <li>・脳比重量増加</li> <li>・副腎絶対重量増加</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎皮質線維化/癒痕、集合管過形成、ボーマン嚢拡張、皮質萎縮、移行上皮細胞過形成、皮質尿細管リポフスチン沈着、腎乳頭壊死及び限局性壊死</li> <li>・脳顆粒層細胞変性、プルキンエ細胞脱落、顆粒細胞軸索の脱髓及び変性</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎</li> <li>・間質性腎炎、腎慢性血管炎</li> <li>・精巢精細管変性、精巢上体内精子減少</li> <li>・肝 (細胞内) グリコーゲン減少</li> </ul>	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

注 : 体重増加抑制、血漿中 AChE 及び BChE については、統計検定が実施されている。それ以外については、統計処理されたか不明である。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①

SDラット(発がん性試験群:一群雌雄各50匹、慢性毒性試験群:一群雌雄各10又は20匹<sup>4)</sup>)を用いた、混餌(原体:0、18、175及び1,750ppm:平均検体摂取量は表14参照)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)が実施された。

表14 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①の平均検体摂取量

投与群		18 ppm	175 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.67	6.37	66.9
	雌	0.88	8.53	92.1

各投与群に認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表15、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度は表16に示されている。

腫瘍性病変として、1,750ppm投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、鼻腔嗅上皮腺腫及び癌の増加が認められた。鼻腔嗅上皮腺腫は投与12か月後にも増加が認められた。

本試験において、1,750ppm投与群の雌雄で鼻腔、腎臓、網膜及び膵臓に病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも175ppm(雄:6.37mg/kg体重/日、雌:8.53mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照3)

(甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14.(1)~(2)]を参照。)

表15 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少<sup>b</sup>、食餌効率減少<sup>b</sup></li> <li>・眼球硝子体内又は水晶体後部被膜白斑<sup>a</sup></li> <li>・GGT及びT.Chol増加</li> <li>・鼻腔上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・腎盂上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・網膜外顆粒層変性<sup>b</sup></li> <li>・膵脂肪浸潤<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少<sup>b</sup>、食餌効率減少<sup>b</sup></li> <li>・眼反射亢進<sup>a</sup></li> <li>・GGT<sup>b</sup>及びT.Chol<sup>b</sup>増加</li> <li>・鼻腔上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・腎盂上皮細胞過形成<sup>b</sup></li> <li>・網膜外顆粒層変性</li> <li>・膵脂肪浸潤<sup>b</sup></li> <li>・脳絶対重量減少<sup>b</sup>及び比重量増加<sup>b</sup></li> </ul>
175 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

a: 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

b: 有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>4</sup> 18及び175ppm投与群は一群雌雄各10匹、0及び1,750ppm投与群は一群雌雄各20匹

表 16 甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度 (%)

性別	雄				雌			
	0	18	175	1,750	0	18	175	1,750
投与群 (ppm)	0	18	175	1,750	0	18	175	1,750
甲状腺：ろ胞細胞腺腫	4	2	4	10*	1	2	5	10*
ろ胞細胞癌	2	6	0	6	0	0	0	2*
ろ胞細胞腺腫及び癌	6	8	4	16	1	1	5	11↑*
鼻腔：嗅上皮腺腫 (投与 12 か月後)	0	0	0	25	0	0	0	50
嗅上皮腺腫 (投与 24 か月後)	0	0	0	50↑*	0	0	0	57↑*
嗅上皮癌	0	0	0	3	0	0	0	2

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p<0.01

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

SD ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた、混餌 (原体：0、40、200 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) が実施された。

表 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②の平均検体摂取量\*

投与群	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	2	10	50

\*：米国 EPA による計算値

各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 18、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雌雄で鼻腔嗅上皮乳頭状腺腫、同群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加が認められた。EFSA の報告書には、再評価の結果、高用量群で前胃の扁平上皮癌が背景データを超えて認められたと記載されているが、詳細は不明である。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5)

(甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)～(2)] を参照。)

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制、食餌効率減少 <sup>a</sup>	・体重増加抑制 <sup>b</sup>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GGT 増加、T.Chol 増加<sup>a</sup></li> <li>• 肝絶対<sup>b</sup>及び比重量増加</li> <li>• 甲状腺 C 細胞過形成</li> <li>• 鼻腔乳頭状過形成<sup>a</sup>、鼻粘膜炎症<sup>a</sup></li> <li>• 肝細胞変異巣<sup>b</sup>、肝細胞壊死<sup>b</sup></li> <li>• リンパ節形質細胞過形成<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T.Bil 増加<sup>a</sup></li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>b</sup> : 有意差はないが投与の影響と判断した。

表 19 甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度 (%)

性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
	0	40	200	1,000	0	40	200	1,000
甲状腺：ろ胞細胞腺腫	(増加は認められなかった)				2.6	4.5	5.6	8.7
ろ胞細胞癌					0	0	0	2.8
ろ胞細胞腺腫及び癌					2.6	4.5	5.6	10.9*
鼻腔：嗅上皮乳頭状腺腫	1.7	0	0	20.3†*	0	0	0	28†*

傾向検定\*

ペアワイズ検定 † : p<0.01

### (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③

SD ラット (発がん性試験群<sup>5</sup> : 一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 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 20 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) が実施された。

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ③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)	雄	22	69	250
	雌	30	93	343

各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 21、肝臓、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度は表 22 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加し、1,500 及び 5,000 ppm 投与群の雄では鼻腔嗅上皮乳頭状腺腫が増加した。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌で甲状腺絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm 未満 (22 mg/kg 体重/日未満、雌 : 30 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3)

<sup>5</sup> 雄は 115 週間、雌は 103 週間投与された。

(肝臓、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (1)~(3)]を参照。)

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存率低下<sup>b</sup></li> <li>甲状腺絶対重量増加<sup>b</sup></li> <li>肝比重量増加</li> <li>脳比重量増加<sup>b</sup></li> <li>鼻腔粘膜炎症、鼻腔炎症性粘膜上皮過形成<sup>b</sup></li> <li>精巣多発性動脈炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存率低下<sup>b</sup></li> <li>摂餌量減少</li> <li>Ht 及び Hb 減少</li> <li>肝比重量増加</li> <li>脳比重量増加<sup>b</sup></li> <li>胃線維化</li> <li>鼻腔炎症性粘膜上皮過形成<sup>b</sup>及び鼻腔粘膜炎症<sup>b</sup></li> <li>末梢神経ニューロパシー(4例)<sup>b</sup></li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺比重量増加<sup>b</sup></li> <li>脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>脳絶対重量減少</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(500 及び 5,000 ppm 投与群)</li> <li>脳比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺絶対及び比重量増加</li> </ul>

a: 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

b: 有意差はないが投与の影響と判断した。

表 22 肝臓、甲状腺及び鼻腔の腫瘍発生頻度(%)

性別 投与群	雄				雌			
	0	500	1,500	5,000	0	500	1,500	5,000
肝臓: 肝細胞腺腫	3	2	2	11*	0	0	2	7↑*
肝細胞癌	2	5	5	11*	0	0	0	13*
肝細胞腺腫及び癌	5	7	7	20↑*	0	0	2	12↑*
甲状腺: 嚢胞細胞腺腫	0	0	4.3	7.1↑	2.9	0	0	4.3
鼻腔: 嗅上皮乳頭状腺腫	0	1.4	8.7↑	26.1↑↑	0	0	2.9	1.4
嗅上皮乳頭状腺癌	0	0	0	2.9	0	0	0	0

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p<0.05、↑↑: p<0.01

### (6) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群: 一群雌雄各 10 匹)を用いた、混餌(原体: 0、10、100 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照)投与による 18 か月間発がん性試験(マウス)が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	11	116
	雌	1.4	13	135

各投与群に認められた毒性所見は表 24、肺及び子宮の腫瘍発生頻度は表 25 に示されている。

10 ppm 以上投与群の雄で、腎好塩基性尿細管 (tubular basophilia) が対照群と比較し増加した (対照群、10、100 及び 1,000 ppm 投与群でそれぞれ 5、33、28、44%)。EFSA は 10 ppm 以上投与群で増加した同病変を毒性と評価している。一方、EPA は、100 ppm 投与群までの変化は明らかな毒性ではないとしている。同系統のマウスを用いて高用量まで投与された 23 か月間発がん性試験 [11. (7)] では、雄で 1,500 ppm 以上投与群、雌では 5,000 ppm 投与群で腎毒性が認められ、500 ppm 投与群では雌雄とも血液・血液生化学的検査を含めて腎の毒性指標は認められなかった。食品安全委員会は、18 か月間発がん性試験及び 23 か月間発がん性試験 [11. (6) 及び (7)] を総合的に判断し、EPA の判断が妥当であると考えた。

1,000 ppm 投与群の雌で、眼球の水晶体前極空胞の発生頻度が有意に増加したが、EPA では毒性と判断しておらず、食品安全委員会はこの判断を支持した。

腫瘍性病変として、1,000 ppm 投与群の雄で肺腺腫、同群の雌雄で肺腺腫及び腺癌の合計に増加が認められた。また、1,000 ppm 投与群の雌で子宮組織球肉腫の発生頻度が増加した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で細気管支上皮過形成、1,000 ppm 投与群の雌で肺腺腫及び腺癌の合計及び子宮組織球肉腫の発生頻度増加が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.1 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (13 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6)

表 24 18 か月間発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎絶対及び比重量増加</li> <li>腎好塩基性尿細管<sup>a</sup></li> <li>腎症 (皮質石灰沈着、硝子円柱、間質線維化及び尿細管上皮過形成)</li> </ul>	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎比重量増加</li> <li>細気管支上皮過形成</li> </ul>	
10 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

表 25 肺及び子宮の腫瘍発生頻度 (%)

性別	雄				雌			
	0	10	100	1,000	0	10	100	1,000
投与群 (ppm)								
肺: 腺腫	15	8	19	30↑*	7	8	10	15
腺癌	5	5	5	7	2	0	3	3
腺腫及び腺癌	18	13	22	33↑*	9	8	14	18*

子宮：組織球肉腫					3	2	0	8*
----------	--	--	--	--	---	---	---	----

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p<0.05

### (7) 23 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 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 26 参照) 投与による 23 か月間発がん性試験 (マウス) が実施された。

表 26 23 か月間発がん性試験 (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)	75	225	750

\*：米国 EPA による計算値

各投与群に認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 27、肝臓、肺、子宮及び腎臓の腫瘍発生頻度は表 28 に示されている。

500 ppm 以上投与群の雄で、腎絶対及び比重量増加、肝絶対及び比重量増加が認められたが、500 及び 1,500 ppm 投与群においては、関連する血液生化学的検査及び病理組織学的所見が認められないため、最小毒性量の設定根拠には用いなかった。5,000 ppm 投与群における肝重量の増加は、腫瘍の発生を反映していると考えられた。

腫瘍性病変として、500 ppm 以上投与群の雌で肺の腫瘍増加が認められたが、5,000 ppm 投与群においては、高用量の検体投与による影響であると考えられた。また、500 ppm 以上投与群の雌で子宮組織球肉腫の増加が認められ、検体投与の影響と判断された。

5,000 ppm 投与群雄において腎腺腫の発生頻度 (対照群：0%、5,000 ppm 投与群：14%) が増加し、傾向検定で有意であった。肝臓では雌雄で腫瘍増加が認められた。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、500 ppm 以上投与群の雌で肺の腫瘍及び子宮組織球肉腫の増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (75 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm 未満 (75 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 3、5)

(肝臓の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14. (3)]を参照。)

表 27 23 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> </ul>

	・甲状腺比重量増加 <sup>a</sup>	・間質性腎炎 ・網膜変性
1,500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・間質性腎炎 <sup>a</sup>	・生存率低下 <sup>a</sup> ・甲状腺絶対及び比重量増加 <sup>a</sup>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 有意差はないが投与の影響と判断した。

表 28 肝臓、肺、子宮及び腎臓の腫瘍発生頻度 (%)

性別	雄				雌			
	0	500	1,500	5,000	0	500	1,500	5,000
投与群 (ppm)	0	500	1,500	5,000	0	500	1,500	5,000
肝臓：肝細胞腺腫	16	18	22	48↑*	5	0	3	21↑*
肝細胞癌	9	11	9	23↑*	0	0	0	9*
肝細胞腺腫及び癌	24	26	31	65↑*	5	0	3	29↑*
肺：腺腫	(増加は認められなかった)				2	17↑	22↑	23↑*
腺癌					0	9↑	2	18↑*
腺腫及び腺癌					2	23↑	25↑	33↑*
子宮：組織球肉腫	/	/	/	/	0	7↑	15↑	15↑
腎臓：腺腫	0	0	0	14*	0	0	0	7

傾向検定\*

ペアワイズ検定 ↑: p<0.05、↑↑: p<0.01

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①

ラット (系統不明、一群雄 12 匹、雌 24 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 29 を参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 29 2 世代繁殖試験 (ラット) ①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)	P 世代	雄	30.8	60.4	316
		雌	46.2	130	442
	F <sub>1</sub> 世代	雄	29.9	87.8	333
		雌	43.6	130	441

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、親動物及び児動物の 1,500 ppm 以上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、親動物及び児動物とも 500 ppm (P 雄: 30.8 mg/kg 体重/日、P 雌: 46.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 29.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 43.6 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、5、6)

表 30 2 世代繁殖試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm		・甲状腺 <sup>a</sup> 、肝 <sup>a</sup> 並びに腎 <sup>a</sup> 絶対 及び比重量増加	・摂餌量減少 <sup>a</sup> ・甲状腺 <sup>a</sup> 、肝 <sup>a</sup> 並びに腎 <sup>a</sup> 絶対 及び比重量増加 ・慢性腎症増加 <sup>a</sup>
	1,500 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制 <sup>b</sup>	・体重増加抑制 <sup>b</sup>
	500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	5,000 ppm	・体重増加抑制 (哺育 21 日) ・同腹児数減少 <sup>b</sup>		・同腹児数減少 <sup>c</sup>
	1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下 毒性所見なし		・体重増加抑制 <sup>d</sup> (哺育 21 日)
	500 ppm			毒性所見なし

a : 有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

b : 有意差はないが投与の影響と判断した。

c : F<sub>1b</sub> 世代で有意差あり

d : F<sub>2b</sub> 世代の雄で有意差あり

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、18、175 及び 1,750 ppm：平均検体摂取量は表 31 を参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		18 ppm	175 ppm	1,750 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.27	12.6	124
		雌	1.63	15.5	157
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.53	15.2	152
		雌	1.83	18.3	192

本試験において、親動物では 1,750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では、体重増加抑制（哺育 21 日）が認められたので、無毒性量は、親動物及び児動物とも 175 ppm（P 雄：12.6 mg/kg 体重/日、P 雌：15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：15.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：18.3 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、5、6）

(3) 2世代繁殖試験 (ラット) ③

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、600 及び 1,750 ppm: 平均検体摂取量は表 32 を参照) 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) ③の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	F <sub>1</sub> 世代			
	雄	21.2	65.6	196
	雌	22.4	70.9	216

注) P 世代の平均検体摂取量は不明

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

1,750 ppm 投与群で黄体数の計測データが欠落していたため、検体投与による着床数減少の程度は不明であったが繁殖能に対する影響が示唆された。

本試験において、親動物では 600 ppm 以上投与群の雌雄で、鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ (polypoid adenoma) 等が、児動物では 600 ppm 以上投与群で低体重等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物とも 200 ppm (F<sub>1</sub> 雄: 21.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 22.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,750 ppm 投与群で着床数減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 600 ppm (F<sub>1</sub> 雄: 65.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 70.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、5、6)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>卵巣<sup>a</sup>比重量減少</li> <li>鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>腎、肝及び甲状腺比重量増加</li> <li>卵巣比重量<sup>a</sup>減少</li> </ul>
	600 ppm 以上	600 ppm 以下 毒性所見なし	600 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>鼻腔上皮限局性過形成及び腺腫様ポリープ</li> </ul>
	200 ppm			毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>着床数減少</li> <li>産児 (死亡児を含む) 数減少</li> <li>膈開口遅延 (雌)<sup>a</sup></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>着床数減少</li> <li>生存児数減少</li> <li>肛門生殖突起間距離短縮 (雄)<sup>a</sup></li> </ul>	

600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少（雄）<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児（死亡児を含む）数減少</li> <li>・低体重</li> <li>・脾絶対重量減少（600 ppm 投与群の雌では比重量も減少）<sup>a</sup></li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：有意差があるか不明であるが、投与の影響と判断した。

#### (4) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、50、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、400 mg/kg 体重/日投与群の母動物に流涎、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加抑制が、胎児に統計学的に有意ではないが、軽度の低体重が認められたので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、5）

#### (5) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、40、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物に死亡（2 例）、流涎、泌尿生殖器周辺部汚染、体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児に早期吸収胚及び全吸収胚増加、着床後胚・胎児死亡率増加並びに低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3、6）

#### (6) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、15、50 及び 190 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、190 mg/kg 体重/日投与群の母動物では体重増加抑制が認められ、胎児では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 190 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、5）

#### (7) 発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物及び胎児ともに検体投与による影響は認められな



かったので、無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量である 300 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、6)

#### (8) 発生毒性試験 (分解物 OXA、ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に分解物 OXA を強制経口 (0、250、500 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。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群では母動物が 2 例死亡し、生存例では投与後の流産及び摂餌量の減少が認められている。しかし、胎児では検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 500 mg/kg 体重/日、胎児では本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、5、6)

#### (9) アラクロール ESA を用いた発生毒性試験 (ラット) <参考資料><sup>6</sup>

ラットにアラクロール ESA 投与して、発生毒性試験が実施された (詳細不明)。

本試験において、母動物及び胎児にも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は、母動物及び胎児とも 900 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)

### 1 3. 遺伝毒性試験

アセトクロール (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換 (SCE) 試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、ラットを用いたコメット試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験並びにラット及びマウスを用いた優性致死試験が実施された。

結果は表 34 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験で、陰性と陽性の結果が得られたが、細胞毒性のみられる用量において陽性反応が認められる傾向があった。SCE 試験では 2 例中 1 例で弱陽性の結果が得られたが、EPA では発がんリスクとの関連性は考えられないとされている。また、*in vitro* 試験では染色体異常誘発

<sup>6</sup> アセトクロールの水中分解物 ESA のデータがなく、アラクロール ESA を用いて実施された試験であることから、参考資料とした。

性が認められたが、ラットの骨髄細胞を用いた *in vivo* 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優性致死試験では陰性であった。ラット肝細胞を用いた UDS 試験では弱陽性の結果が得られたが、これは肝細胞毒性（グルタチオンの枯渇）に関連したものと考えられた。鼻腔腫瘍を誘発するアセトクロールを投与したラットの嗅上皮及び呼吸上皮細胞を用いたコメット試験の結果は陰性であった。以上の結果から、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 3、5、6）

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>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	0.001~1 µg/plate (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	1.6~5,000 µg/plate (+/-S9)	擬陽性 <sup>a</sup> (TA1538, +S9)
		<i>S. typhimurium</i> (TA1538 株のみ)	100~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性 <sup>b</sup>
	UDS 試験	Fischer ラット (雄、初代培養肝細胞)	0.032~320 µg/well	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	25~150 µg/mL (-S9) 25~125 µg/mL (+S9)	陽性
		チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	50~200 µg/mL (-S9) 50~300 µg/mL (+S9)	陰性
		マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	20~400 µg/mL (-S9) 5~250 µg/mL (+S9)	陽性(+S9)
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (1例)	①10~150 µg/mL (+/-S9) (全血) ②100 µg/mL (-S9) (全血) ③75 µg/mL (-S9) (分離血液)	陽性
		ヒトリンパ球 (2例)	10~100 µg/mL (+/-S9)	陽性(+S9)
	SCE 試験	ヒトリンパ球 (2例)	2.7 µg/mL	弱陽性 <sup>c</sup>
<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 2~3 匹)	500, 1,000, 2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	弱陽性

コメット試験	ラット (嗅上皮細胞及び呼吸上皮細胞) (系統等詳細不明)	175 mg/kg 体重/日 (混餌投与、7日間)	陰性
染色体異常試験	SD ラット (骨髄細胞) (一群雌雄 6 匹)	40、150、500 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
小核試験	ICR マウス (赤血球) (一群雌雄各 27 匹)	200、660、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	ICR マウス (赤血球) (一群雌雄 5 匹)	898、1,440 mg/kg 体重 (雄) 1,080、1,720 mg/kg 体重 (雌) (強制経口投与)	陰性
優性致死試験	Wistar ラット (一群雄 3 又は 7 匹)	200、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	ラット (系統等詳細不明) (一群雄 21~28 匹)	200、1,000、2,000 mg/kg 体重 (混餌投与、10 週間)	陰性
	ICR マウス (一群雄 5 匹)	200、1,000、3,500 mg/kg 体重 (混餌投与、8 週間)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : TA1538 では用量相関性がない。TA98 では陰性であった。

b : 異なる 3 ロットの原体で陰性であった。

c : 2 例中、1 例が陽性であった。

環境 (土壌及び水中) 由来の分解物 ESA 及び OXA の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験、環境水中由来の分解物 NCA のマウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験、植物由来の代謝物 57 のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験、並びに代謝物 PJ2 (代謝物 55 及び 57 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 35 に示されている。

ESA、OXA、57 及び PJ2 については、陰性の結果が得られている。NCA はマウスリンフォーマ TK 試験では代謝活性化系存在下及び非存在下で陽性であったが、*in vitro* の染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験では陰性であった。したがって、NCA は生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。(参照 3、5)

表 35 遺伝毒性試験概要 (ESA、OXA、NCA、57 及び PJ2)

代謝分解物	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
ESA	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	100~5,000 µg/plate (+/-S9) (標準プレート法及びブレイン キョベート法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	250~3,010 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球 (詳細不明)	250~3,010 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (赤血球) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
OXA	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	100~5,000 µg/plate (+/-S9) (標準プレート法及びブレイン キョベート法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	250~2,650 µg/mL (+/-S9)	陰性 <sup>a</sup>
		染色体異常試験	ヒトリンパ球 (詳細不明)	250~2,650 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (赤血球) (雌雄、一群あたりの匹 数不明)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
NCA	<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	100~450 µg/mL (+/-S9)	陽性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球 (詳細不明)	25~7500 µg/mL (-S9) 50~750 µg/mL (+S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (赤血球) (一群雄 5 匹)	312、625、1,250 mg/kg 体重 (経口投与)	陰性
57	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	ヒトリンパ球 (2 例)	1 例: 500~2,500 µg/mL (+/-S9) 1 例: 200~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	1,250、2,000 mg/kg 体 重 (経口投与)	陰性
PJ2	<i>in</i>	復帰突然	<i>S. typhimurium</i>	100~5,000 µg/plate	陰性

	<i>vitro</i>	変異試験 (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	(+/-S9) (標準プレート法及びプレイン キューベート法)
--	--------------	--	---------------------------------------

a : 毒性の見られる 2,000、2,650 µg/mL (+S9) で陽性であった。

#### 14. その他の試験

##### (1) 鼻腔における発がん性

アセトクロールの鼻腔における発がん性に関するメカニズム試験が実施された。メカニズム試験概要は表 36 に示されている。

表 36 鼻腔における発がん性に関するメカニズム試験概要

試験	動物種	処理濃度・投与量 及び方法	結果
<i>in vivo</i> 代謝試験	ラット 及び マウス	(1)200 mg/kg 体重単 回経口投与 (2)1,750 ppm 6 か月間 混餌投与後 200 mg/kg 体重単回経口 投与 (3)0、10、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体 重単回経口 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)	ラット及びマウスともに <i>N</i> -エトキシメ チル側鎖の <i>O</i> -脱メチル化及びメチロー ル基のグルクロン酸抱合が初期の代謝 反応で共通して認められたが、その後の 代謝反応は以下のように異なっていた。 ラットでは、グルクロン酸抱合体が胆汁 中に排泄され、肝臓でメチロール基の切 断に続いてグルタチオン抱合され、最終 的にメルカプツール酸となり尿中から 排泄された。マウスの尿中には、腸肝循 環は認められず、グルタチオン抱合は主 要代謝経路ではなかった。
鼻腔上皮 細胞増殖 性	ラット	0、200、1,750 及び 5,000 ppm : 160 日間 混餌投与	1,750 ppm 以上投与群で投与 60 日後か ら鼻甲介嗅上皮細胞増殖活性化、投与 160 日後から BrdU の取り込み増加が認 められた。呼吸上皮細胞の増殖及び BrdU の取り込みに増加は認められな かった。
鼻腔上皮 細胞増殖 性	マウス	0、1,000 及び 5,000 ppm : 60 及び 90 日間 混餌投与	鼻甲介嗅上皮細胞及び呼吸上皮細胞と も細胞増殖を示さなかった。
オートラ ジオグラ フィーに よるキノ ンイミン ー蛋白結 合の観察	ラット	1,710 及び 5,170 ppm : 14 日間混餌投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)	ラットの鼻甲介において、 3-ethyl,5-methyl-benzoquinoneimine- cysteine (EMIQ-cystein) 付加体が用量 依存的に認められた。 全身オートラジオグラフィーによって 腸管、胃内容物、膀胱、鼻甲介、副腎及 び包皮腺で残留放射能の分布が認めら れた。脱灰した鼻甲介の切片のマイクロ オートラジオグラフィーの結果、1,720

			ppm 以上投与群でボーマン腺、5,710 ppm 投与群で RBC への分布が認められ、また嗅上皮表面のニューロン層にも僅かな分布が認められた。
オートラジオグラフィによるキノニンイミン-蛋白結合の観察	マウス	1,800 及び 4,750 ppm : 14 日間混餌投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)	EMIQ-cystein 付加体は認められなかった。
オートラジオグラフィによるキノニンイミン-蛋白結合の観察	ラット	7 mg/kg 体重/日で 5 日連続投与又は単回投与後、最終投与 1 日又は 5 日後に試料採取 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)	EMIQ-cystein 付加体が鼻甲介に認められた。オートラジオグラフィ及びマイクロオートラジオグラフィによって、鼻甲介への分布及びボーマン腺への結合が認められた。
オートラジオグラフィによるキノニンイミン-蛋白結合の観察	アカゲザル	126 mg/kg 体重 : 14 日間連続投与 ( <sup>14</sup> C-アセトクロール)	鼻甲介において、EMIQ-cystein 付加体は認められなかった。
鼻腔腫瘍の組織化学的検索	ラット	アセトクロール (1,750 ppm 投与群) 及びブタクロール (3,000 ppm 投与群) の慢性毒性/発がん性併合試験並びにアラクロール (126 mg/kg 体重投与群) の胃における 1 年間イニシエーション・プロモーション試験で鼻腔組織を採取	いずれの投与群においても過形成及び前腫瘍/腫瘍性病変は篩骨甲介の嗅粘膜に沿って認められ、嗅-呼吸上皮境界部にも認められた。嗅上皮の呼吸上皮化生は腫瘍発生に伴う特徴であった。アセトクロール投与群の雌では、背部及び中部気道内のボーマン腺下部に沿った基底細胞過形成も認められた。
<i>in vitro</i> 代謝試験	ラット、マウス及びヒト	<sup>14</sup> C-アセトクロールスルホキシド (0.025 mM) を、ラット (肝、鼻腔嗅上皮及び鼻腔呼吸上皮)、マウス (鼻腔嗅上皮及び肝) 及びヒト (鼻腔嗅上皮及び呼吸上皮) ミクロソームとインキュベートし、代謝物を検索した。	アセトクロールスルホキシドは、ラット及びマウスの嗅上皮細胞のミクロソームでは速やかに水酸化されたが、呼吸上皮及び肝では代謝されなかった。主な代謝物は (1) アセトクロールスルホキシドの側鎖の酸化物、(2) アセトクロールスルホキシドのパラ位の水酸化物であった。アセトクロールスルホキシドの水酸化はヒト鼻腔組織では認められなかった。
<i>in vitro</i> 代謝試験	ラット、マウス	<sup>14</sup> C-アセトクロール (30 mM) をラット及	アセトクロールから pOH-EMA (キノニイミンの前駆体) への変換を種々動物の

	及びリスザル	びマウス（肝細胞、鼻腔嗅上皮及び呼吸上皮細胞）並びにサル（鼻腔嗅及び呼吸上皮細胞）の細胞抽出液とインキュベートし、代謝物を検索した。	組織で比較した。アセトクロールから活性中間体である pOH-EMA への変換はラットよりマウスで遅かった。サルの鼻腔組織では代謝活性が最も低く、活性中間体の生成は起こりにくいことが示唆された。
<i>in vivo</i> 及び <i>in vitro</i> 蛋白付加体の検索	ラット	<i>in vivo</i> 蛋白結合 ( $^{14}\text{C}$ -アセトクロールスルホキシド 10 mg/kg 体重投与) 及び <i>in vitro</i> 蛋白結合 ( $^{14}\text{C}$ -アセトクロールスルホキシド 0.4 mM 処理後の鼻腔及び肝臓組織)	残留放射能の分布は、呼吸上皮より嗅上皮粘膜で有意に高く、嗅上皮中の成分は、スルホキシド構造を保持する化合物であると考えられた。ラット鼻腔のマイクロオートラジオグラフィから、ボウマン腺への分布が最も高く、呼吸上皮に残留放射能は認められなかった。残留放射能の分布は、鼻腔の代謝酵素の局在部位に一致していた。
<i>in vitro</i> 代謝試験	ラット、マウス、リスザル及びヒト		アセトクロールスルフィドの水酸化活性は、ラット及びマウスの鼻腔嗅上皮で高く、サル及びヒトの組織では認められなかった。

以上より、ベンゾキノニンイミン代謝物のタンパクへの結合がみられ、鼻甲介の細胞に傷害を与えたことが考えられた。本剤に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたことから、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生は、遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。循環してきたアセトクロールの代謝物が、鼻腔嗅上皮に局在する代謝酵素により代謝されて生じたベンゾキノニンイミン代謝物は、細胞タンパクとの結合、酸化ストレス及び細胞死を起こし、組織学的には鼻腔嗅上皮細胞内にリポフスチン色素の沈着が観察された。嗅上皮細胞への細胞傷害によって未分化上皮の呼吸上皮細胞化生とこれに続く細胞増殖刺激によって腫瘍が発生したと考えられた。ラットにおける鼻腔での発がん性に関するメカニズム試験 [14. (1)] により、反応中間体であるベンゾキノニンイミン体は、マウス、サル及びヒトよりラットの鼻腔組織で形成されやすいことが示され、ラットでは鼻腔での腫瘍形成の感受性が高いと考えられた。（参照 3、5）

## (2) 甲状腺における発がん性

アセトクロールの甲状腺における発がん性に関するメカニズム試験が実施された。メカニズム試験概要は表 37 に示されている。

表 37 甲状腺における発がん性に関するメカニズム試験概要

試験	動物種	処理濃度・投与量 及び方法	結果
----	-----	------------------	----

甲状腺及び肝臓への影響（混餌投与後160日）	ラット	0、1,750及び5,000 ppm（平均検体摂取：0、101、281mg/kg 体重/日）：14、28及び56日間混餌投与、又は、0、200、1,750及び5,000 ppm（平均検体摂取：0、10.4、91.9、270 mg/kg 体重/日）：160日間混餌投与	1,750 ppm 以上投与群で肝及び甲状腺の重量増加、肝 UDPGT 活性誘導、TSH 及び T <sub>4</sub> 増加並びに T <sub>3</sub> 減少が認められた。
------------------------	-----	---	---

アセトクロールの肝 UDPGT 誘導によって、甲状腺ホルモンの分解が促進し、ネガティブフィードバックによる下垂体からの TSH 分泌の増加が認められた。甲状腺腫瘍は TSH 刺激によるものであり、遺伝毒性メカニズムによるものではないと考えられた。（参照 3）

### （3）急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討

急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験が実施された。メカニズム試験概要は表 38 に示されている。

表 38 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関するメカニズム試験概要

試験	動物種	処理濃度・投与量及び方法	結果
急性肝毒性①	ラット	(1)2,000 mg/kg 体重（溶媒：コーン油） 強制経口投与 (2)0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体（溶媒：コーン油） 強制経口投与	2,000 mg/kg 体重投与群で軽微な UDS の増加、血清 AST 及び ALT 増加、500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞内グルタチオンの減少が認められた。以上より、UDS は肝細胞毒性が現れ、かつ肝細胞内のグルタチオンが枯渇した状態で観察されたと考えられた。
急性肝毒性②	ラット	0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重（溶媒：コーン油） 強制経口投与	500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞内グルタチオンが減少し、減少のピークは、投与 6～12 時間後であった。肝細胞壊死と血液生化学値が回復した後、肝細胞内グルタチオンの濃度も正常値まで回復した。
肝細胞増殖性	マウス（雄のみ）	0、1,000 及び 5,000 ppm（平均検体摂取：0、167、888 mg/kg 体重/日）：90 日間混餌投与	投与群の BrdU の取り込みは、対照群の約 2 倍であった。

アセトクロールの高用量投与により、肝臓に肝細胞のグルタチオン枯渇と関連する急性毒性が引き起こされ、UDS の軽微な増加が認められた。UDS



増加は、グルタチオン枯渇の生じる条件下での二次的影響によるもので、遺伝毒性メカニズムの寄与は低いと考えられた。

肝細胞増殖をマウスで検討した試験において、BrdU の取り込みが増加したことから、肝細胞腫瘍の発生に非遺伝毒性メカニズムによる細胞増殖刺激が関与していることが考えられた。(参照 3)

#### (4) 分解物 ESA 及び OXA の代謝と甲状腺に関する検討

環境由来の分解物 ESA 及び OXA を用いたラットでのメカニズム試験概要は表 39 に示されている。

表 39 メカニズム試験概要 (ESA 及び OXA)

検体	試験	動物種	結果
ESA	動物体内運命試験	ラット	経口投与による吸収率は 10~12%であった。生体内での代謝は限られており、75~79% TAR が未変化体として排泄された。鼻甲介への分解物の結合は認められなかった。
	甲状腺に対する作用	ラット	4 週間混餌投与により、甲状腺への作用が検討された。高用量群 (1,580 mg/kg 体重/日投与) で T <sub>4</sub> -UDPGT 誘導、中用量 (雄: 767 mg/kg 体重/日、雌: 762 mg/kg 体重/日) で体重増加抑制並びに TSH 及び T <sub>3</sub> 増加が認められた。無毒性量は雄で 370 mg/kg 体重/日、雌で 375 mg/kg 体重/日であると考えられた。
OXA	動物体内運命試験	ラット	経口投与による吸収率は 33.9~38.6%であった。生体内での代謝は限られており、81.4~84.9% TAR が未変化体として排泄された。2 種の未同定代謝物がそれぞれ 5 及び 2% TAR 認められた。鼻甲介への分解物の結合は認められなかった。
	甲状腺に対する作用	ラット	769 mg/kg 体重/日投与群の雄で TSH 及び T <sub>3</sub> の減少、甲状腺絶対及び比重量の増加、737 mg/kg 体重/日投与群の雌で TSH 及び T <sub>3</sub> の減少が認められたので、無毒性量は雄で 373 mg/kg 体重/日、雌で 367 mg/kg 体重/日であると考えられた。

以上より、分解物 ESA 及び OXA とも、①極性物質でラット体内に吸収されにくく、そのほとんどが未変化体として排泄される、②遺伝毒性試験 [13] の結果は全て陰性である、③反応性の高いクロルメチレン基はない、④キノニン体を形成し鼻腔腫瘍を生じる可能性は低い、⑤アセトクロールに比べ高濃度でのみ T<sub>4</sub>-UDPGT 誘導や TSH への影響が見られた。(参照 3)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アセトクロール」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識されたアセトクロールのラットを用いた動物体内運命試験において、経口からの吸収率は 80% を超え、投与 5 日後で 92~96% が排泄された。主要排泄経路は尿中であると考えられた。

$^{14}\text{C}$  で標識したアセトクロールの畜産動物（ヤギ、ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、ヤギの乳汁、肝臓及び腎臓中にアセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 が 15~18.6% TRR 認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識されたアセトクロールを用いた植物体内運命試験の結果、トウモロコシ（穀粒及び茎葉）中に未変化のアセトクロールは認められず、多数の代謝物が検出されたが、いずれも 10% TRR 未満であった。後作物では、EMA、HEMA 及び HMEA 型代謝物が認められた。

各種毒性試験結果から、アセトクロール投与による影響は主に肝臓（肝細胞萎縮、肝細胞壊死等）、甲状腺（重量増加等）、腎臓（腎好塩基性尿細管、慢性腎症）、精巣（精細管変性、多発性動脈炎等）及び中枢神経系（頭部痙攣等）に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットでは肝臓、甲状腺及び鼻腔、マウスでは肝臓、肺、腎臓及び子宮に腫瘍の増加が認められたが、遺伝毒性試験及び各種メカニズム試験等の結果から、これらの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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、母体毒性の認められる用量で着床率低下が認められたが、母体毒性のない用量では異常は認められなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアセトクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 40 に示されている。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③において、無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで検討された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①において無毒性量が得られており、ラットにおける無毒性量の最小値は雄で 6.37 mg/kg 体重/日、雌で 8.53 mg/kg 体重/日と考えられた。

マウスを用いた 23 か月間発がん性試験において、雌で無毒性量が設定できなかったが、より低用量まで検討された 18 か月間発がん性試験で無毒性量が得られており、マウスの雌における無毒性量の最小値は 13 mg/kg 体重/日と考えられた。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がマウスを用いた 18 か月間発がん性試験の 1.1 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 0.011 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.011 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)	1.1 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 40 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			米国	EU	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、800、 2,000、 6,000 ppm 0、40、100、 300	雌雄：40  雌雄：体重増加抑 制等		雌雄：40  雌雄：体重増加抑 制等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、20、200、 2,000 ppm 雄：0、1.6、 16.1、162 雌：0、1.9、 18.7、192	雄：16.1 雌：18.7  雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：16  雌雄：詳細不明	雄：16.1 雌：18.7  雌雄：体重増加抑 制等
	90日間 亜急性神 経毒性試 験	0、200、 600、1,750 ppm 雄：0、15.4、 47.6、139 雌：0、18.3、 55.9、167		雌雄：48  雌雄：体重増加抑 制	雄：47.6 雌：55.9  雌雄：体重増加抑 制  (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 ①	0、18、175、 1,750 ppm 雄：0、0.67、 6.37、66.9 雌：0、0.88、 8.53、92.1	雄：6.37 雌：8.53  雌雄：鼻腔、腎臓、 網膜及び脾臓で病 理組織学的変化等  (雌雄で甲状腺及 び鼻腔嗅上皮にお ける腫瘍が増加)		雄：6.37 雌：8.53  雌雄：鼻腔、腎臓、 網膜及び脾臓で病 理組織学的変化等  (雌雄で甲状腺及 び鼻腔嗅上皮にお ける腫瘍が増加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、40、200、 1,000 ppm 0、2、10、 50	雌雄：10  雌雄：体重増加抑 制等  (雌雄で鼻腔嗅上 皮、雌で甲状腺腫 瘍が増加)	雌雄：9.4  雌雄：体重増加抑 制等  (鼻腔上皮腺腫及 び前胃の扁平上皮 癌が増加)	雌雄：10  雌雄：体重増加抑 制等  (雌雄で鼻腔嗅上 皮、雌で甲状腺腫 瘍が増加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ③	0、500、 1,500、 5,000 ppm 雄：0、22、 69、250 雌：0、30、	雄：— 雌：—  雄：体重増加抑制 等 雌：甲状腺絶対及		雄：— 雌：—  雄：体重増加抑制 等 雌：甲状腺絶対及

	93、343	び比重量増加  (雌雄で肝臓、甲状腺及び鼻腔嗅上皮の腫瘍が増加)		び比重量増加  (雄で肝臓、甲状腺及び鼻腔嗅上皮の腫瘍、雌で肝臓腫瘍が増加)
2世代繁殖試験 ①	0、500、1,500、5,000 ppm P雄： 0、30.8、60.4、316 P雌： 0、46.2、130、442 F <sub>1</sub> 雄： 0、29.9、87.8、333 F <sub>1</sub> 雌： 0、43.6、130、441	親動物及び児動物 雄：30.8 雌：46.2  親動物： 体重増加抑制  児動物：低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雄：30-45 雌：130  親動物： 体重増加抑制  児動物：低体重  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：30.8 P雌：46.2 F <sub>1</sub> 雄：29.9 F <sub>1</sub> 雌：43.6  親動物 雌雄：体重増加抑制  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)
2世代繁殖試験 ②	0、18、175、1,750 ppm P雄： 0、1.27、12.6、124 P雌： 0、1.63、15.5、157 F <sub>1</sub> 雄： 0、1.53、15.2、152 F <sub>1</sub> 雌： 0、1.83、18.3、192	親動物及び児動物 雄：12.6 雌：15.6  親動物： 体重増加抑制  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 雌雄：14-17  児動物 雌雄：17  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：12.6 P雌：15.5 F <sub>1</sub> 雄：15.2 F <sub>1</sub> 雌：18.3  親動物 雌雄： 体重増加抑制等  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)
2世代繁殖試験 ③	0、200、600、1,750 ppm	親動物及び児動物 雄：21.2 雌：22.4	親動物及び児動物 ：20	親動物及び児動物 F <sub>1</sub> 雄：21.2 F <sub>1</sub> 雌：22.4

		F <sub>1</sub> 雄： 0、21.2、 65.6、196 F <sub>1</sub> 雌： 0、22.4、 70.9、216	児動物及び繁殖能 雄：65.6 雌：70.9  親動物：鼻腔上皮 限局性過形成等  児動物：低体重等  繁殖能：着床数減 少	繁殖能 ：61  親動物：鼻腔過形 成等  児動物：低体重等  繁殖能：着床数減 少等	繁殖能 雄：65.6 雌：70.9  親動物 雌雄：鼻腔上皮限 局性過形成等  児動物：低体重等  繁殖能：着床数減 少
発生毒性 試験①	0、50、200、 400	母動物及び胎児： 200  母動物：体重増加 抑制等  胎児：低体重  (催奇形性は認め られない)	母動物：200  胎児：400  母動物：体重増加 抑制等  胎児：骨化遅延  胎児：低体重  (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 200  母動物：体重増加 抑制等  胎児：低体重  (催奇形性は認め られない)	
発生毒性 試験②	0、40、150、 600	母動物及び胎児： 150  母動物：体重増加 抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 150  母動物：体重増加 抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 150  母動物：体重増加 抑制等  胎児：低体重等  (催奇形性は認め られない)	
マウス	18 か月間 発がん性 試験	0、10、100、 1,000 ppm  雄：0、1.1、 11、116 雌：0、1.4、 13、135	雄：1.1、 雌：135  雄：気管支上皮過 形成 雌：毒性所見なし  (雌雄で肺腺腫/ 腺癌が増加、雄で 肺腺腫が増加)	雌雄：-  雌雄：腎好塩基性 尿細管  (肺腺腫/腺癌及 び子宮組織球肉腫 が増加)	雄：1.1 雌：13  雄：細気管支上皮 過形成 雌：肺腺腫/腺癌及 び子宮組織球肉腫 増加  (雌雄で肺腫瘍、 雌で子宮腫瘍が増 加)
	23 か月間 発がん性 試験	0、500、 1,500、 5,000 ppm	雌雄：75  雄：体重増加抑制	雌雄：不明  雌雄：不明	雄：75 雌：-

		0、75、225、750	等 雌：甲状腺絶対及び比重量増加等  (肺及び子宮の腫瘍が増加)	(肺腺腫/腺癌及び子宮組織球肉腫の増加)	雄：体重増加抑制等 雌：子宮組織球肉腫  (雌雄で肝臓腫瘍、雄で腎臓腫瘍、雌で肺及び子宮の腫瘍が増加)
ウサギ	発生毒性試験①	0、15、50、190	母動物：50 胎児：190  母動物： 体重増加抑制  胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：190  母動物： 体重増加抑制  胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：190  母動物： 体重増加抑制  胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、30、100、300	母動物及び胎児：300  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：100 胎児：300  母動物：体重増加抑制  胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：300  母動物及び胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	119日間 亜急性 毒性試験	0、25、75、200	雌雄：25  雌雄：体重増加抑制等		雌雄：25  雌雄：体重増加抑制等
	90日間 亜急性 毒性試験	0、2.0、10、60	雌雄：10  雌雄：体重増加抑制等		雌雄：10  雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験①	0、4、12、40	雌雄：12  雌雄：体重増加抑制等		雌雄：12  雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験②	0、2、10、50	雌雄：2  雄：精巣及び腎臓の病理組織学的変	雌雄：2  雌雄：腎臓及び肝臓の病理組織学的	雄：2 雌：10  雌雄：腎臓及び肝

		化等	変化	臓の病理組織学的 変化等
ADI (cRfD)		NOAEL : 2 UF : 100 cRfD : 0.02	LOAEL : 1.1 SF : 300 ADI : 0.0036	NOAEL : 1.1 SF : 100 ADI : 0.011
ADI (cRfD) 設定根拠資料		イヌ 1年間慢性毒性試験	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

— : 無毒性量を設定できず。

ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数

UF : 不確実係数

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を記した。



<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

略称	化学名
EMA	2-ethyl-6-metylaniline
ESA	Acetochlor ethane sulfonic acid
HEMA	2-hydroxyethyl-6-methylaniline
HEHMA	2-(1-hydroxyethyl-6-hydroxymethylaniline
HMEA	2-hydroxymethyl-6-ethylaniline
OXA	Acetochlor oxanilic acid
NCA	<i>N</i> -(ethoxymethyl)- <i>N</i> -(2-ethyl-6-methylphenyl)acetamide
17	<i>N</i> -ethoxymethyl- <i>N</i> -(2'-ethyl-6'-methylphenyl)oxamic acid
32	2-[(2-ethyl-6-methylphenyl)amino]-2-oxoethanesulfonic acid
44	Cysteine conjugate of acetochlor
48	((2-[(ethoxymethyl)(2-ethyl-6-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl)sulfinyl)acetic acid
55	57 のフェニル環の水酸基の位置異性体
57	<i>N</i> -(6-ethyl-3-hydroxy-2-methylphenyl) oxamic acid

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
AChE	アセチルコリンエステラーゼ
ai	有効成分量
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) )
BChE	ブチリルコリンエステラーゼ
BrdU	ブロモキシデオキシウリジン
ChE	コリンエステラーゼ
Cre	クレアチニン
FOB	機能観察総合評価
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP) )
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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
RBC	赤血球数
SCE	姉妹染色分体交換
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
T <sub>4</sub> -UDP-GT	T <sub>4</sub> -UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
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	トリグリセライド
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218004 号）
3. U.S. EPA : ACETOCHLOR. Revised HED Chapter of the Tolerance Reassessment Eligibility Decision (TRED) Document. PC Code:121601, DP Barcode: D292336. (2006)
4. The e-Pesticide Manual (14 edn) ver. 4.0 (2006)
5. The EFSA Journal (2011);9(5):2143
6. EFSA : Draft Assesmen Report(DAR): ACETOCHLOR(2006)

アセトクロー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25年6月18日～平成25年7月17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】                      良く整理された資料に基づき以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. ADI値は妥当です。</p> <p>2. 当該除草剤は広範囲に使用される現状を鑑みれば、人への健康に留意すべきです。つまり、毒性情報によれば雄性における生殖毒性の発現と、雌性における甲状腺への影響に関するデータには注意を払うべきと考えます。疫学的に男性の不妊発言の増加と女性の甲状腺疾患の増加の原因は現況では分からないのです。</p> <p>3. 当該農薬のみならず同様な毒性を誘発する農薬が複数、ともども市場で使用されているのであれば、人は無差別に暴露されているわけです。使用領域での疫学調査として、人の血液中での関連農薬の濃度を調査することも視野にいれるのも、行政側の政策ではないでしょうか。人の健康影響が大事です。</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. ～3. について                      御意見ありがとうございます。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> <p>なお、アセトクロールは国内での農薬登録がなされておりませんので、国内で農薬として使用することはできません。</p>

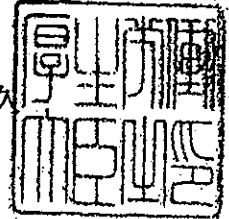
※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 日

葉事・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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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 項の規定に基づくイソピラザムに係る食品規格（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。

# イソピラザム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準値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：イソピラザム [ Isopyrazam (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

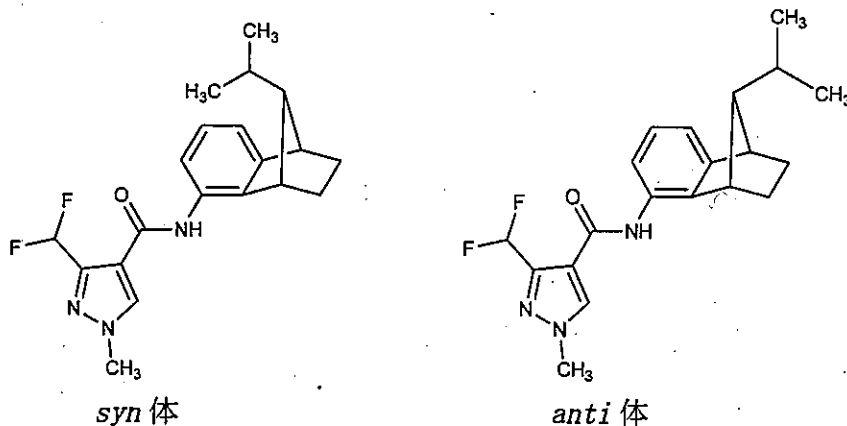
ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤である。ミトコンドリア内膜電子伝達系複合体Ⅱ（コハク酸脱水素酵素）を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。

(3) 化学名

Mixture of 2 *syn*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*, 4*SR*, 9*RS*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-isopropyl-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and 2 *anti*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*, 4*SR*, 9*SR*)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-isopropyl-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide (IUPAC)

3-(Difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[1, 2, 3, 4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1, 4-methanonaphthalen-5-yl]-1*H*-pyrazole-4-carboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{20}H_{23}F_2N_3O$   
 分子量 359.41  
 水溶解度 *syn* 体 : 1.05 mg/L (25°C)  
           *anti* 体 : 0.55 mg/L (25°C)  
 分配係数 *syn* 体 :  $\log_{10}Pow = 4.1$  (25°C)  
           *anti* 体 :  $\log_{10}Pow = 4.4$  (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、かぼちゃ（スカッシュを含む）に係る残留基準の設定についてインポートトランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

① 18.7%イソピラザムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イピラザムを含む農薬の総使用回数
いちご	うどんこ病	1000 倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
トマト	うどんこ病						
ミニトマト	葉かび病						
なす	すすかび病						
きゅうり	うどんこ病 褐斑病						
メロン	うどんこ病 つる枯病						
レタス	すそ枯病						
はくさい	黒斑病						
キャベツ	株腐病	1500 倍	200~700 L/10a	収穫前日まで	3 回以内	散布	3 回以内
りんご	黒星病						
なし	黒星病						
	輪紋病						
もも	黒星病						
小粒核果類	黒星病						
かき	うどんこ病						
ぶどう							



(2) 海外での使用方法

① 6.2%イソピラザム・18.5%シプロジニル乳剤 (EU)

作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 間隔	使用方法
大麦	125 g ai/ha	250 g ai/ha	BBCH51 <sup>注)</sup> (小穂開花前)	2回以内	—	茎葉散布

ai:active ingredient (有効成分)

注)BBCH スケールで示される植物の成長段階

② 11.7%イソピラザム・8.4%エポキシコナゾール乳剤 (EU)

作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 間隔	使用方法
大麦	125 g ai /ha	250 g ai /ha	BBCH51 (小穂開花前)	2回以内	21日	茎葉散布
小麦						

③ 12.5%イソピラザム水和剤 (ニュージーランド)

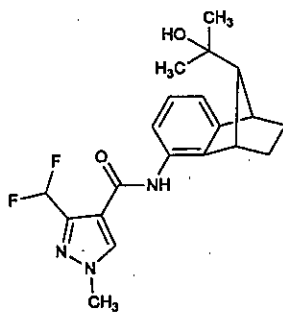
作物名	1回当たりの 使用量	総使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用 間隔	使用方法
かぼちゃ ウインタースカッシュ サマースカッシュ	75 g ai /ha	150 g ai /ha	収穫14日前 まで	2回以内	14~21日	茎葉散布

3. 作物残留試験

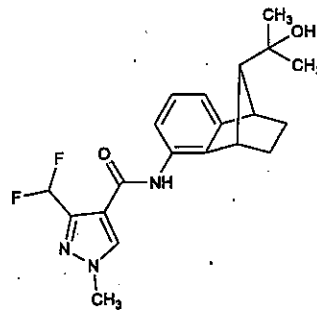
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ イソピラザム
- ・ 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-*N*-[9-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(1*RS*, 4*SR*, 9*RS*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-メタノナフタレン-5-イル]カルボキサミド(*syn* 異性体) (以下、代謝物 Fs という)
- ・ 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-*N*-[9-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(1*RS*, 4*SR*, 9*SR*)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4-メタノナフタレン-5-イル]カルボキサミド(*anti* 異性体) (以下、代謝物 Fa という)



代謝物 Fs



代謝物 Fa

## ② 分析法の概要

### 【国内】

#### i) イソピラザム

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、グラファイトカーボンミニカラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm (*syn* 体及び *anti* 体として 0.005 ppm)

#### ii) 代謝物 Fs 及び Fa

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、抱合体を HCl で加水分解する。グラファイトカーボンミニカラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.005 ppm

### 【海外】

#### i) イソピラザム

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、スチレンジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラム及び NH<sub>2</sub> カラム、シリカゲルカラムを用いて精製した後、LC-MS/MS 又はガスクロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (GC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、希釈した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm (*syn* 体及び *anti* 体として 0.005 ppm)

ii)代謝物 Fs 及び Fa

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、抱合体を HCl で加水分解した後、アセトニトリル・水 (1 : 1) 混液で希釈し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.005~0.008 ppm

(2) 作物残留試験結果

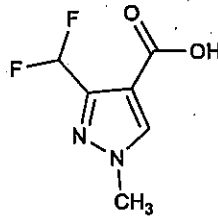
国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ イソピラザム
- ・ 3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (以下、化合物 W という)



化合物 W

② 分析法の概要

i)イソピラザム

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm (*syn* 体及び *anti* 体として 0.005 ppm)

ii)化合物 W

試料からアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、KOH でイソピラザム及び類似した構造を有する代謝物を化合物 W に加水分解する。ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体 (HLB) カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界 : 0.005 ppm

## (2) 乳牛における残留試験

乳牛に対して、イソピラザムが飼料中濃度として15~137 ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるイソピラザム(定量限界:0.01 ppm)及び化合物Wとしての含量(定量限界:イソピラザム換算として0.01 ppm)を測定した。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		15ppm 投与群	42ppm 投与群	137ppm 投与群
筋肉	イソピラザム	<0.01	0.01	0.030
	化合物W	0.026	0.057	0.206
脂肪	イソピラザム	<0.01	0.053	0.152
	化合物W	0.045	0.099	0.580
肝臓	イソピラザム	0.010	0.036	0.174
	化合物W	0.240	0.656	1.958
腎臓	イソピラザム	<0.01	0.012	0.042
	化合物W	0.073	0.174	0.678
乳(平均)	イソピラザム	<0.01	<0.01	0.012
	化合物W	0.025	0.069	0.194

※化合物Wについては、イソピラザム換算としての濃度を示す(化合物Wは、親化合物であるイソピラザムから加水分解されたものも含む)。

上記の結果に関連して、JMPRでは肉牛及び乳牛におけるMDB<sup>(注)</sup>はいずれも12.0ppmと評価している。

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

## (3) 推定残留量

乳牛について、MDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定最大残留量と平均的な残留量を算出した。結果については表2を参照。

表2. 畜産物中の推定残留量; 牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008

## 5. ADI 及び ARfD の評価

### (1) ADI

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、食安全委員会あて意見を求めたイソピラザム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：5.5 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌
(試験の種類)	慢性毒性/発がん性併合試験
(期間)	2年間

安全係数：100

ADI：0.055 mg/kg 体重/day

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

### (2) ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(試験の種類)	急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.3 mg/kg 体重

## 6. 諸外国における状況

2011 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI 及び ARfD が設定されている。国際基準は大麦、バナナ等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてバナナ、りんご等に、カナダにおいてバナナに、EU において大麦、ライ麦等に、ニュージーランドにおいて大麦、小麦等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

イソピラザム (*syn* 体) 及びイソピラザム (*anti* 体) とする。

農産物については、作物残留試験において代謝物Fs及び代謝物Faの分析が行われているが、Fsは一部の試験を除いて親化合物より残留量が低く、Faはいずれも定量限界未満であることから、代謝物Fs及び代謝物Faは残留の規制対象には含めないこととする。

畜産物については、主な代謝物に対して適切な試験方法が確立されていない。なお、乳牛における残留試験では共通の構造を有する化合物Wでの分析を行ったものの、化合物Wは、イソピラザムに特異的な代謝物ではないこと、また JMPR や EU による評価では親化合物のみとしたことなどを踏まえ分析の対象として必ずしも適当ではないと考え、規制対象物質を親化合物のみとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質として、イソピラザム（親化合物のみ）を設定している。

## (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

## (3) 暴露評価

### ①長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	23.3
幼小児 (1~6歳)	53.5
妊婦	24.0
高齢者 (65歳以上)	26.4

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試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

### ②短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案を用い、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。



## イソピラザム海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) <sup>(注1)</sup>	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【イソピラザム/代謝物Fs/代謝物Fa】
大麦(玄麦)	30	12.5% 乳剤 (Syn:Anti=92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2	54	圃場A: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##) <sup>(注2)</sup>
					48	圃場B: 0.024 (Syn:0.019, Anti:<0.005)/0.019/<0.005(##)
					54	圃場C: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					48	圃場D: 0.014 (Syn:0.009, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)
					60	圃場E: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					54	圃場F: 0.028 (Syn:0.023, Anti:<0.005)/0.02/<0.005(##)
					52	圃場G: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					45	圃場H: 0.026 (Syn:0.021, Anti:<0.005)/0.022/<0.005(##)
					53	圃場I: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					31, 45	圃場J: 0.016 (Syn:0.011, Anti:<0.005)/0.016/<0.005(##)
					57	圃場K: 0.014 (Syn:0.009, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					30, 42	圃場L: 0.17 (Syn:0.154, Anti:0.016)/0.041/<0.005(##)
					52	圃場M: 0.011 (Syn:0.006, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					41	圃場N: 0.173 (Syn:0.168, Anti:<0.005)/0.046/<0.005(##)
					56	圃場O: 0.015 (Syn:0.010, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
	42, 50	圃場P: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	30, 41	圃場A: 0.504 (Syn:0.338, Anti:0.166)/0.03/<0.005(##)				
	42	圃場B: 0.233 (Syn:0.19, Anti:0.08)/0.09/<0.005(##)				
	30, 43	圃場C: 0.046 (Syn:0.03, Anti:0.016)/0.016/<0.005(##)				
	45	圃場D: 0.024 (Syn:0.014, Anti:0.01)/0.028/<0.005(##)				
	45, 63	圃場E: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/0.017/<0.005(##)				
	48	圃場G: 0.015 (Syn:0.010, Anti:<0.005)/0.011/<0.005(##)				
	48	圃場H: 0.014 (Syn:0.008, Anti:0.006)/0.006/<0.005(##)				
	54	圃場I: 0.035 (Syn:0.02, Anti:0.015)/0.023/<0.005(##)				
	45	圃場J: 0.022 (Syn:0.014, Anti:0.008)/0.02/<0.005(##)				
	45	圃場K: 0.02 (Syn:0.012, Anti:0.008)/0.012/<0.005(##)				
	38	圃場L: 0.015 (Syn:0.009, Anti:0.007)/0.013/<0.005(##)				
	42	圃場M: 0.016 (Syn:0.011, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)				
	61	圃場N: 0.017 (Syn:0.01, Anti:0.007)/0.012/<0.005(##)				
	42	圃場O: 0.026 (Syn:0.015, Anti:0.011)/0.02/<0.005(##)				
小麦(玄麦)	30	12.5% 乳剤 (Syn:Anti=92.8:7.2)	125 g ai/ha 茎葉散布 (総使用量: 250 g ai/ha)	2	61	圃場A: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					62	圃場B: 0.013 (Syn:0.008, Anti:<0.005)/0.005/<0.005(##)
					61	圃場C: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					51	圃場D: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					52	圃場E: 0.014 (Syn:0.009, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					51	圃場F: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					67	圃場G: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					55	圃場H: 0.01 (Syn:0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					51	圃場A: 0.012 (Syn:0.007, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)
					51	圃場B: 0.017 (Syn:0.012, Anti:<0.005)/0.009/<0.005(##)
					41	圃場C: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
					41	圃場D: 0.03 (Syn:0.025, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)
					35	圃場E: 0.028 (Syn:0.023, Anti:<0.005)/0.008/<0.005(##)
					43	圃場F: 0.019 (Syn:0.014, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)
					46	圃場G: 0.018 (Syn:0.013, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)
	51	圃場A: 0.012 (Syn:0.007, Anti:<0.005)/0.007/<0.005(##)				
	51	圃場B: 0.013 (Syn:0.008, Anti:<0.005)/0.006/<0.005(##)				
	41	圃場C: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	29, 35	圃場D: 0.011 (Syn:0.006, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	43	圃場E: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	43	圃場F: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	42	圃場G: 0.014 (Syn:0.009, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	30, 44, 57	圃場H: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	30, 44	圃場I: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	30, 42	圃場J: 0.086 (Syn:0.059, Anti:0.027)/0.005/<0.005(##)				
	42	圃場K: 0.116 (Syn:0.08, Anti:0.036)/0.038/<0.005(##)				
	53	圃場L: 0.041 (Syn:0.027, Anti:0.014)/0.021/<0.005(##)				
	41	圃場M: <0.01 (Syn:<0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				
	45, 60	圃場N: 0.041 (Syn:0.025, Anti:0.016)/0.056/<0.005(##)				
	3	圃場A: 0.01 (Syn:0.005, Anti:<0.005)/<0.005/<0.005(##)				

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

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





食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
小麦	0.2	0.2		0.03	0.2	EU	【<0.01-0.116(#)(n=30)(EU)】
大麦	0.6	0.6		0.07	0.6	EU	【<0.01-0.504(#)(n=30)(EU)】
ライ麦	0.2	0.2		0.03	0.2	EU	【EU小麦参照】
その他の穀類	0.2	0.2		0.03	0.2	EU	【EU小麦参照】
はくさい	5		申				1.87(\$),0.29
キャベツ	3		申				0.65,1.40
レタス(サラダ菜及びちりしやを含む。)	10		申				2.30,5.51
トマト	3		申				0.69,1.39
なす	2		申				0.32,0.58(\$)
きゅうり(ガーキンを含む。)	1		申				0.42(\$),0.09
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05		IT		0.05	ニュージーランド	【<0.013-<0.0239(n=8)(ニュージーランド)】
メロン類果実	0.05		申				<0.01,<0.01
りんご	5		申				1.04,2.32
日本なし	3		申				0.74,1.06(\$)
西洋なし	3		申				(日本なし参照)
もも	0.2		申				0.03(\$),0.02
あんず(アプリコットを含む。)	5		申				(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	2		申				0.51,0.90
うめ	5		申				2.34,2.85
いちご	5		申				1.76,1.27
ぶどう	10		申				0.62-3.59(\$)(n=4)
かき	2		申				0.27-0.74(\$)(n=4)
バナナ	0.06	0.06		0.06			
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01			
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01			
牛の脂肪	0.01	0.01		0.01			
豚の脂肪	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	0.01		0.01			
牛の肝臓	0.02	0.02		0.02			
豚の肝臓	0.02	0.02		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02		0.02			
牛の腎臓	0.02	0.02		0.02			
豚の腎臓	0.02	0.02		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02		0.02			
牛の食用部分	0.02	0.02		0.02			
豚の食用部分	0.02	0.02		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.02		0.02			
乳	0.01	0.01		0.01			
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01			
鶏の脂肪	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01		0.01			
鶏の肝臓	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの肝臓	0.01	0.01		0.01			
鶏の腎臓	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01		0.01			
鶏の食用部分	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01		0.01			

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	
鶏の卵	0.01	0.01		0.01		
その他の家さんの卵	0.01	0.01		0.01		

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において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。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく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。

イソピラザム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.2	12.0	8.9	13.8	10.0
大麦	0.6	3.2	2.6	5.3	2.6
ライ麦	0.2	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の穀類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
はくさい	5	88.5	25.5	83.0	108.0
キャベツ	3	72.3	34.8	57.0	71.4
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	10	96.0	44.0	114.0	92.0
トマト	3	96.3	57.0	96.0	109.8
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	1	20.7	9.6	14.2	25.6
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.05	0.5	0.2	0.4	0.7
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
日本なし	3	19.2	10.2	27.3	23.4
西洋なし	3	1.8	0.6	0.3	1.5
もも	0.2	0.7	0.7	1.1	0.9
あんず (アプリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (プルーンを含む。)	2	2.2	1.4	1.2	2.2
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ぶどう	10	87.0	82.0	202.0	90.0
かき	2	19.8	3.4	7.8	36.4
バナナ	0.06	0.8	0.9	1.0	1.1
陸棲哺乳類の肉類	0.01	0.6	0.4	0.6	0.4
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
家禽の肉類	0.01	0.2	0.2	0.2	0.2
家禽の卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
計		705.0	486.0	773.2	815.7
ADI比 (%)		23.3	53.5	24.0	26.4

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

## インピラザム推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (2桁目以降を括弧で示す)	食品名 (ESTI/ARFDを括弧で示す)	濃度 (ppm)	食用量 (ppm)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.2	0.2	0.3	0
大麦	大麦	0.6	0.6	0.5	0
	麦茶	0.6	0.6	0.5	0
はくさい	はくさい	5	5	64.8	20
キャベツ	キャベツ	3	3	28.6	10
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	10	10	56.4	20
	非結球レタス類	10	10	40.3	10
	レタス	10	10	57.3	20
トマト	トマト	3	3	32.8	10
なす	なす	2	2	12.9	4
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	1	1	6.3	2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.05	0.05	0.5	0
	ズッキーニ	0.05	0.05	0.4	0
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	0
りんご	りんご	5	5	71.4	20
	りんご果汁	5	5	52.9	20
日本なし	日本なし	3	3	45.4	20
西洋なし	西洋なし	3	3	42.1	10
もも	もも	0.2	0.2	2.7	1
すもも(ブルーンを含む。)	ブルーン	2	2	11.7	4
うめ	うめ	5	5	6.9	2
いちご	いちご	5	5	19.1	6
ぶどう	ぶどう	10	10	134.7	40
かき	かき	2	2	28.6	10
バナナ	バナナ	0.06	0.06	0.7	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

## イソピラザム推定摂取量(短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名	食品名 (ESTI推定対象)	含有率 (ppm)	推定摂取量 (ppm)	ESDI (%)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.2	0.2	0.6	0
大麦	大麦	0.6	0.6	0.4	0
	麦茶	0.6	0.6	1.1	0
はくさい	はくさい	5	5	78.4	30
キャベツ	キャベツ	3	3	46.9	20
レタス(サラダ菜及びびらしゃを含む。)	レタス類	10	10	98.2	30
	非結球レタス類	10	10	139.1	50
	レタス	10	10	88.3	30
トマト	トマト	3	3	81.5	30
なす	なす	2	2	31.3	10
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	1	1	14.6	5
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.05	0.05	0.8	0
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	1
りんご	りんご	5	5	160.5	50
	りんご果汁	5	5	168.7	60
日本なし	日本なし	3	3	86.3	30
もも	もも	0.2	0.2	8.5	3
うめ	うめ	5	5	17.1	6
いちご	いちご	5	5	54.0	20
ぶどう	ぶどう	10	10	306.1	100
かき	かき	2	2	41.8	10
バナナ	バナナ	0.06	0.06	2.3	1

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年 9月 7日 インポートトレランス申請 (小麦、大麦等)
- 平成23年10月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年12月26日 インポートトレランス申請 (バナナ)
- 平成24年11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25年10月22日 残留農薬基準告示
- 
- 平成27年 2月20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:はくさい、キャベツ等)
- 平成27年 2月27日 インポートトレランス申請 (かぼちゃ)
- 平成27年 6月23日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成27年11月10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28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 5月27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]

- 穉山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
- 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組合員活動部部长
- 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

インピラザム

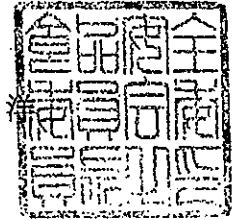
食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.2	※今回基準を設定するインピラザムとは、インピラザム(syn体)及びインピラザム(anti体)とする。
大麦	0.6	
ライ麦	0.2	
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.2	
はくさい	5	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
キャベツ	3	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	10	
トマト	3	
なす	2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	1	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	
メロン類果実	0.05	
りんご	5	
日本なし	3	
西洋なし	3	
もも	0.2	注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
あんず(アプリコットを含む。)	5	
すもも(プルーンを含む。)	2	
うめ	5	
いちご	5	
ぶどう	10	
かき	2	
バナナ	0.06	
牛の筋肉	0.01	
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注2)</sup> の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.01	注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	
牛の肝臓	0.02	
豚の肝臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	
牛の腎臓	0.02	
豚の腎臓	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	
牛の食用部分 <sup>注3)</sup>	0.02	
豚の食用部分	0.02	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	
乳	0.01	注4)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
鶏の筋肉	0.01	
その他の家きん <sup>注4)</sup> の筋肉	0.01	
鶏の脂肪	0.01	
その他の家きんの脂肪	0.01	

食品名	残留基準値
	ppm
鶏の肝臓	0.01
その他の家さんの肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
その他の家さんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家さんの食用部分	0.01
鶏の卵	0.01
その他の家さんの卵	0.01

府 食 第 848 号  
平成 27 年 11 月 10 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 1 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イソピラザム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

イソピラザムの一日内摂取許容量を 0.055 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別添

## 農薬評価書

# イソピラザム

(第2版)

2015年11月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	4
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	5
○ 要 約 .....	8
I. 評価対象農薬の概要 .....	9
1. 用途 .....	9
2. 有効成分の一般名 .....	9
3. 化学名 .....	9
4. 分子式 .....	9
5. 分子量 .....	9
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) ヤギ .....	18
(3) ニワトリ .....	18
2. 植物体内運命試験 .....	19
(1) 小麦 .....	19
(2) ぶどう .....	20
(3) レタス .....	21
(4) 後作物 .....	22
3. 土壌中運命試験 .....	23
(1) 好氣的土壌中運命試験① .....	23
(2) 好氣的土壌中運命試験② .....	23
(3) 好氣的土壌中運命試験③ .....	24
(4) 好氣的/嫌氣的土壌中運命試験 .....	24
(5) 土壌表面光分解試験① .....	25
(6) 土壌表面光分解試験② .....	25
(7) 土壌吸着/脱着試験 .....	25
4. 水中運命試験 .....	26
(1) 加水分解運命試験 .....	26
(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水) .....	26
5. 土壌残留試験 .....	27

6. 作物等残留試験 .....	28
(1) 作物残留試験 .....	28
(2) 後作物残留試験 .....	28
(3) 畜産物残留試験 .....	28
(4) 推定摂取量 .....	29
7. 一般薬理試験 .....	29
8. 急性毒性試験 .....	30
(1) 急性毒性試験 .....	30
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) .....	31
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	32
10. 亜急性毒性試験 .....	32
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ① .....	32
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ② .....	33
(3) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料> .....	34
(4) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料> .....	35
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ① .....	35
(6) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) ② .....	36
(7) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....	36
(8) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物Y、ラット) .....	37
(9) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物Fs、ラット) .....	37
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	38
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	38
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	39
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス) .....	40
12. 生殖発生毒性試験 .....	41
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) .....	41
(2) 発生毒性試験 (ラット) ① .....	42
(3) 発生毒性試験 (ラット) ② .....	43
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ① (用量設定試験) .....	43
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ② (用量設定試験) .....	44
(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ (用量設定試験) .....	44
(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ④ .....	45
13. 遺伝毒性試験 .....	46
(1) 遺伝毒性試験 (原体) .....	46
(2) 遺伝毒性試験 (代謝物) .....	48
14. その他の試験 .....	49
(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討 .....	49
(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討 .....	50

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	51
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	53
▪ 別紙 1: 代謝物/分解物略称 .....	62
▪ 別紙 2: 検査値等略称 .....	65
▪ 別紙 3: 作物残留試験成績 (国内) .....	67
▪ 別紙 4: 作物残留試験成績 (海外) .....	76
▪ 別紙 5: 後作物残留試験成績 (海外) .....	85
▪ 別紙 6: 畜産物残留試験 .....	86
▪ 別紙 7: 推定摂取量 .....	87
▪ 参照 .....	88

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 2011年 9月 7日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）  
2011年 10月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1006 第 14 号）  
2011年 10月 11日 関係書類の接受（参照 1~78）  
2011年 10月 13日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2011年 12月 26日 インポートトレランス設定の要請（バナナ）  
2012年 1月 5日 関係書類の接受（参照 79）  
2012年 5月 16日 第 17 回農薬専門調査会評価第四部会  
2012年 9月 27日 第 86 回農薬専門調査会幹事会  
2012年 10月 15日 第 449 回食品安全委員会（報告）  
2012年 10月 16日 から 11月 14 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2012年 11月 19日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2012年 11月 26日 第 455 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 80）  
2013年 10月 22日 残留農薬基準告示（参照 81）

### —第2版関係—

- 2015年 2月 20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：はくさい、キャベツ等）  
2015年 2月 27日 インポートトレランス設定の要請（かぼちゃ）  
2015年 6月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0623 第 1 号）、関係書類の接受（参照 82~106）  
2015年 6月 30日 第 567 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2015年 8月 3日 第 46 回農薬専門調査会評価第四部会  
2015年 9月 11日 第 127 回農薬専門調査会幹事会  
2015年 9月 29日 第 578 回食品安全委員会（報告）  
2015年 9月 30日 から 10月 29 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 11月 4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 11月 10日 第 583 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) | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
| 小泉直子（委員長）      | 熊谷 進（委員長）      | 佐藤 洋（委員長）     |
| 熊谷 進（委員長代理*）   | 佐藤 洋（委員長代理）    | 山添 康（委員長代理）   |



長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

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

熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

\* : 2011年1月13日から

### <食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

#### ・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

赤池昭紀

上路雅子

#### ・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

#### ・評価第二部会

三枝順三

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

松本清司

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

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)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

(2014年3月31日まで)

・幹事会		
納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\* : 2013年9月30日まで  
\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋

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

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

<第17回農業専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第86回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「イソピラザム」(CAS No. 881685-58-1)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(はくさい、キャベツ等)、一般薬理試験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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、イソピラザム投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験(ラット)において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験(ウサギ)においては400 mg/kg体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソピラザム(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がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.5 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.055 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イソピラザム

英名：isopyrazam

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2 *syn*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-

[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-  
メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド 及び

2 *anti*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-  
1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]  
ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：mixture of 2 *syn*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-

[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-  
methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and

2 *anti*-isomers 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-  
1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]  
pyrazole-4-carboxamide

#### CAS (No. 881685-58-1)

和名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[1,2,3,4-テトラヒドロ-9-

(1-メチルエチル)-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-1*H*-ピラゾール  
4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[1,2,3,4-tetrahydro-9-

(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-1*H*-pyrazole-  
4-carboxamide

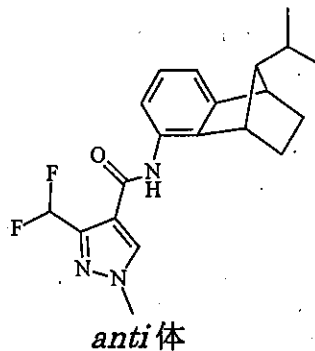
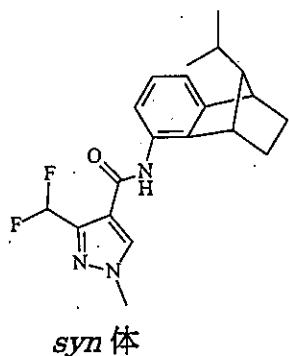
### 4. 分子式

$C_{20}H_{23}F_2N_3O$

### 5. 分子量

359.4

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

イソピラザムは、1990年代後半にシンジェンタ社（スイス）によって開発されたピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。海外ではEU諸国、米国、ニュージーランド等、10か国で登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：はくさい、キャベツ等）及びインポートトレランス設定の要請（かぼちゃ）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、イソピラザムのピラゾール環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザム」という。）、イソピラザム *anti* 異性体のピラゾール環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]anti-イソピラザム」という。）及びフェニル基の全ての炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザム」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）からイソピラザムの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 13 匹）に、[pyr- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザムを 1 mg/kg 体重（以下 [1.]において「低用量」という。）又は 75 mg/kg 体重（以下 [1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

両投与量群において、全血と血漿の薬物動態学的パラメータに明らかな差はなかった。

$C_{\max}$ 及び AUC は、ほぼ用量に相関して増加した。雌における  $C_{\max}$ 及び AUC は雄に比べ 1.3~2.5 倍高かった。雌で血漿からの消失がより速いことが示唆された。（参照 1、2）

表 1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料 投与量(mg/kg 体重)	全血				血漿			
	1		75		1		75	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	3	3	3	4	6	3	3	4
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.0750	0.126	6.31	12.2	0.0857	0.160	7.56	17.7
$T_{1/2}$ (hr)	NC	4.81	8.68	6.21	NC	4.60	7.52	NC
$\text{AUC}_{0-48}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	1.00	1.62	96.9	210	1.14	1.44	81.4	207
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	NC	1.67	98.7	211	NC	1.49	82.7	NC

NC：最終相が特定できず計算できなかった。

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及び

カーカス<sup>1</sup>における放射能の合計から、イソピラザムの経口投与後 48 時間の吸収率は低用量で 63.7~72.9%、高用量で 63.1~71.4%と算出された。(参照 1、5)

## ② 分布

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 15 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] イソピラザムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar Hannover ラット (一群雄 21 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C] イソピラザムを低用量で反復経口 (14 日間) 投与して体内分布が検討された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

両投与量群とも雌で 96 時間後の残留放射能が雄より低い傾向が認められた。

168 時間後の残留放射能は全て 0.586 µg/g 以下であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。(参照 1、3、4、8)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 96 時間後 <sup>b</sup>
単 回 経 口	1	雄	消化管 (6.16)、肝臓 (0.551)、腎臓 (0.310)、副腎 (0.196)、血漿 (0.088)	消化管 (0.303)、甲状腺 (0.040)、肝臓 (0.030)、副腎 (0.013)、腎臓 (0.012)、脂肪 (腎周囲) (0.008)、脾臓 (0.007)、カーカス (0.007)
		雌	消化管 (7.04)、肝臓 (0.677)、腎臓 (0.397)、副腎 (0.356)、脂肪 (腎周囲) (0.351)、脾臓 (0.204)、卵巣 (0.179)、甲状腺 (0.164)、心臓 (0.145)、肺 (0.132)、血漿 (0.125)	消化管 (0.223)、卵巣 (0.028)、副腎 (0.019)、肝臓 (0.015)、甲状腺及び脂肪 (腎周囲) (0.012)、腎臓 (0.007)、カーカス (0.007)
	75	雄	消化管 (536)、肝臓 (53.5)、腎臓 (17.0)、甲状腺 (16.1)、骨 (14.1)、副腎 (13.8)、カーカス (7.76)、脂肪 (腎周囲) (7.20)、脾臓 (6.62)、血漿 (6.43)	消化管 (29.3)、肝臓 (2.16)、腎臓 (0.596)、脂肪 (腎周囲) (0.584)、カーカス (0.482)、副腎 (0.437)、脾臓 (0.258)、全血 (0.219)、甲状腺 (0.190)、肺 (0.149)、心臓 (0.133)、血漿 (0.126)
		雌	消化管 (521)、脂肪 (腎周囲) (58.0)、肝臓 (35.5)、副腎 (28.2)、卵巣 (23.7)、子宮 (20.2)、脾臓 (16.6)	肝臓 (0.579)、消化管 (0.441)、脂肪 (腎周囲) (0.426)、卵巣 (0.217)、カーカス (0.201)、副腎 (0.113)、腎臓 (0.105)、

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)



			腎臓 (15.2)、肺 (10.3)、 カーカス (9.98)、血漿 (9.94)	全血 (0.082)、脾臓 (0.072)
反 復 経 口	1	雄		消化管 (0.683)、肝臓 (0.164)、 腎臓 (0.053)、カーカス (0.043)、 全血 (0.016)、副腎 (0.016)、 脾臓 (0.012)、甲状腺 (0.012)、 肺 (0.007)、骨 (0.007)、血 漿 (0.006)

a: 低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 10 時間後

b: 反復経口投与のみ 72 時間後

/: 記載なし

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] で採取された尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] で採取された胆汁、反復経口投与後の尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④d.] で採取された尿、糞及び胆汁並びに血中濃度推移試験 [1. (1) ①a.] で採取された血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物は表 3 に示されている。

また、胆汁中排泄試験（構造異性体間比較試験） [1. (1) ④c.] で採取された尿及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物は表 4 に示されている。

未変化のインピラザムは雌の血漿中及び雌雄の糞中に僅かに認められるのみであった。抱合体を含めて 25 種類の代謝物が検出された。

尿中では非抱合体が主であったが、雌では硫酸抱合体も認められた。胆汁中では大部分がグルクロン酸抱合体であった。糞中には雌では硫酸抱合体が多かったが雄では見られなかった。また、雌では *N*-脱メチル化反応、雄ではカルボン酸生成反応後の代謝物が多く認められた。

このような性差が認められたものの、ラットの主要代謝経路は試料、用量、異性体間及び投与回数にかかわらず同様で、①イソプロピル側鎖、及び又はピシクロ環の水酸化、*N*-脱メチル化及び水酸基のカルボン酸への酸化、②生成した水酸基又はカルボキシル基のグルクロン酸又は硫酸抱合化であった。（参照 1、9）

表3 血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物 (%TAR)

試験の種類	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 採取時間	イソピ ラザム	代謝物
血中濃度 推移試験	単回 経口	1	雄	血漿 (3及び6h)	ND	S(0.062)、U(0.013)
			雌	血漿 (3及び6h)	0.007	Ls(0.054)、N(0.046)、P(0.027)、 S(0.010)、M-sul(0.004)
		75	雄	血漿 (3及び6h)	ND	S(5.07)、U(1.26)
			雌	血漿 (3及び6h)	0.989	Ls(10.1)、N(7.50)、M-sul(0.261)、 P(0.215)、S(0.106)
尿及び糞 中排泄試験		1	雄	尿 (0-48h)	ND	U(4.65)、T(2.84)、V(2.79)、I(2.37)、 S(1.51)、P(1.26)、I-glu(0.58)
				糞 (0-48h)	0.40	T(23.4)、P(10.1)、I(9.96)、K(8.08)、 Q(3.69)、U(3.43)、M(2.96)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(10.4)、M-sul(3.32)、P-sul(3.12)、 S(2.95)、I(2.72)、U(1.78)
				糞 (0-48h)	0.48	P-sul(16.2)、P(15.9)、I-sul(7.74)、 M(7.56)、B-sul(7.26)、I(2.40)
	75	雄	尿 (0-48h)	ND	U(3.79)、V(1.98)、T(1.61)、 S(1.30)、P(0.97)、I(0.59)、 I-glu(0.56)	
			糞 (0-48h)	0.86	T(16.5)、I(12.1)、P(9.03)、S(7.74)、 U(7.60)、K(6.85)、M(3.84)	
		雌	尿 (0-48h)	ND	P(5.73)、M-sul(3.97)、P-sul(1.78)、 I(1.51)、U(1.23)、S(1.02)	
			糞 (0-48h)	1.37	M(21.8)、P(12.3)、P-sul(9.30)、 B-sul(8.60)、M-sul(4.51)、C(4.17)、 I-sul(3.83)	
胆汁中排 泄試験	1	雄	胆汁 (0.5-24h)	ND	I-glu(13.5)、B-glu(11.9)、C(5.32)、 U(4.81)、D(4.77)、T(4.31)、 P-glu(3.76)	
		雌	胆汁 (0.5-24h)	ND	M-glu(20.9)、P-glu(9.11)、 B-glu(8.46)、I-glu(5.25)	
	75	雄	胆汁 (1-48h)	ND	B-glu(27.8)、S-glu(7.42)、 M-glu(6.43)、I-glu(5.33)、D(4.05)、 P-glu(2.66)	
		雌	胆汁 (1-48h)	ND	M-glu(36.1)、B-glu(12.6)、 P-glu(6.63)、I-glu(2.75)	
尿及糞 中排泄 試験	反復 経口	1	雄	尿 (0-24h) <sup>a</sup>	ND	U(4.82)、D(3.14)、I(1.77)、V(1.75)、 T(1.37)、P(1.19)、I-glu(0.97)
				糞 (0-24h) <sup>a</sup>	ND	P(23.4)、I(17.2)、K(14.1)、Q(7.59)、 T(3.02)

ND: 検出されず

<sup>a</sup>: 最終投与 (14回目投与) 後 0-24時間

表 4 構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	採取 時間	イソ ピラ ザム	代謝物
[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム	2	雄	尿*	0-48h	ND	U(2.84)、I(1.07)、P(0.78)、 I-glu(0.64)、S(0.3)
			胆汁	1-48h	ND	B-glu(18.5)、I-glu(13.8)、 U(4.53)、M-glu(4.36)、 P-glu(3.09)
尿*	0-48h		ND	P(4.64)、U(2.95)、V(2.61)、 T(1.16)、I(1.02)、S(0.97)		
胆汁	1-48h		ND	S-glu(13.0)、B-glu(6.11)、 T(4.96)、M-glu(3.49)、I-glu (2.37)、P-glu(2.37)		

ND: 検出されず

\*: カニキュレ挿入下で採取された尿

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット (雌雄各 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回強制経口投与して、尿及び糞中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。

単回経口投与したイソピラザムの排泄経路及び速度に投与量及び性別による差は認められなかった。投与後 48 時間に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。(参照 1、3、7)

表 5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	雄	雌	雄	雌
尿	19.6	27.1	13.3	17.5
糞	83.0	77.3	79.4	78.5
ケージ洗浄液	3.3	1.9	2.9	4.4
組織+カーカス*	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	106	106	95.7	100

\*: 最終採取時点で採取した血液及び組織を含む。

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニキュレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。  
 いずれの用量群及び雌雄とも排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。  
 (参照 1、5)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	57.9	47.6	54.7	57.0
尿	14.9	15.9	7.3	13.6
糞	26.4	35.7	27.3	21.2
消化器+内容物	0.1	0.2	0.2	0.2
ケージ洗浄液	2.4	3.3	1.6	2.7
カーカス	0.1	0.2	1.1	0.8
総回収率	102	103	92.2	95.4

c. 胆汁中排泄 (構造異性体間比較試験)

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 4 匹、高用量 [pyr-<sup>14</sup>C] イソピラザム投与群の雌のみ 7 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C] イソピラザム又は [pyr-<sup>14</sup>C] *anti* イソピラザムを 2 mg/kg 体重若しく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 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

構造異性体間に吸収や排泄経路の顕著な差は認められなかった。投与量及び性別にかかわらず排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。(参照 1、6)

表 7 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム				[pyr- <sup>14</sup> C] <i>anti</i> イソピラザム			
	2		75		2		75	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	56.3	48.9	58.0	41.6	38.3	56.1	36.5	61.1
尿	15.4	26.0	7.6	7.0	22.1	12.2	16.3	15.9
糞	23.8	19.8	34.1	48.3	32.5	28.3	38.3	20.4
消化器+内容物	<0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
ケージ洗浄液	1.1	1.5	1.2	1.8	3.5	2.1	3.2	1.3
カーカス	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2
総回収率	96.8	96.4	101	98.7	96.6	99.1	94.5	98.8

d. 反復経口投与後の尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを低用量で反復経口（14 日間）投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

初回及び 14 回投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。（参照 1、8）

表 8 投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量(mg/kg 体重)	1	
	1	14*
投与回数(回)	1	14*
尿	19.7	21.6
糞	47.9	88.6
ケージ洗浄液	2.51	2.89
総回収率	70.1	113

\* : 14 回投与の値は、14 日目に投与された放射能に対する割合として示されている。

e. 呼気排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを 2.5 mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、呼気排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表 9 に示されている。

イソピラザムの呼気中への排泄放射能は投与量及び雌雄の違いにかかわらず全て検出限界未満であり、48 時間の総排泄量は 0.05%TAR 未満であった。（参照 1、7）

表 9 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	2.5		250	
	雄	雌	雄	雌
性別				
尿	17.4	24.7	14.0	18.0
糞	77.9	70.3	68.2	49.3
呼気	CO <sub>2</sub>	<0.04	<0.04	<0.03
	揮発性代謝物	<0.01	<0.01	<0.01
ケージ洗浄液	0.33	0.84	0.62	1.73
消化管+内容物	0.51	1.51	3.39	6.14
カーカス	0.14	0.20	0.31	0.71
総回収率	96.3	97.6	86.6	75.9

⑤ オートラジオグラフィ

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを 2.5

mg/kg 体重又は 250 mg/kg 体重で単回経口投与して、オートラジオグラフィーによる組織分布が検討された。

全身オートラジオグラフィーによる組織中放射能分布は、雌雄及び両投与量群で類似していた。放射能は投与後 2 時間で広く組織中に分布したが、48 時間後の残留放射能は極めて低く、その大部分は消化管及び胃で検出され、肝臓及び腎臓では低レベルであった。(参照 1、7)

## (2) ヤギ

### ① 原体

泌乳ヤギ(品種不明)(3匹)に、[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5)又は[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5及び70:30)を29~45 mg/kg 乾燥飼料で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

乳汁中の総残留放射能は標識体や異性体比の違いにかかわらず4日目に定常状態になった。組織中の残留放射能は肝臓で0.33~0.6 µg/g、腎臓で0.14~0.19 µg/gであったほか、筋肉、脂肪及び乳汁では0.04 µg/g以下であった。代謝物Jが筋肉、肝臓、腎臓及び乳汁で、それぞれ最大44%TRR (<0.01 µg/g)、17%TRR (0.1 µg/g)、25%TRR (0.04 µg/g)及び32%TRR (0.02 µg/g)認められた。また、代謝物Gが肝臓で最大21%TRR (0.13 µg/g)認められた。(参照76)

### ② 代謝物Fs

泌乳ヤギ(品種不明)(1匹)に、ピラゾール環の炭素を<sup>14</sup>Cで標識した(標識位置の詳細不明)代謝物Fsを19 mg/kg 乾燥飼料で7日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

組織中の残留放射能は肝臓(0.44 µg/g)や腎臓(0.25 µg/g)を除いて0.05 µg/g以下であり、Fsは脂肪で最も多く(6.2%TRR、<0.01 µg/g)、その他の組織中では1.5%TRR以下であった。主要代謝物はJで筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳汁でそれぞれ最大56%TRR、36%TRR、36%TRR、38%TRR及び33%TRR認められた。(参照76)

## (3) ニワトリ

産卵鶏(品種不明)(15羽)に、[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5)又は[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn/anti*比=95:5及び70:30)を11 mg/kg 乾燥飼料で7日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

鶏卵の総残留放射能は投与7日目に定常状態になった。鶏卵も含めた組織中総残留放射能は肝臓(0.12~0.16 µg/g)を除き0.03 µg/g以下であった。卵黄中のイソピラザム及び代謝物Jはそれぞれ3.4~4.9%TRR (<0.01 µg/g)及び6.6~12%TRR (<0.01 µg/g)、卵白ではイソピラザムは同定されず代謝物Jのみが7~29%TRR (<0.01 µg/g)認められた。脂肪組織における主な残留物はイソピラ

ザムであった (5.9~18%TRR)。肝臓中のイソピラザム及び代謝物 J は 1~2%TRR であった。(参照 76)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦

小麦 (品種: Tybalt) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム S (*syn/anti* 比=96.4:3.6)、[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム A (*syn/anti* 比=70.4:29.6) 又は[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95.4:4.6) を 125 g ai/ha の用量で、BBCH31 (第 1 節形成時)、BBCH39 (止め葉が開く時期)、BBCH69 (開花終了時) にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、2 回目処理 13 日後 (出穂始期~出穂終期) に茎葉を、最終処理 46~48 日後 (成熟期) に玄麦及びわら (もみ殻を含む) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中における残留放射能濃度は表 10 に、主要代謝物は表 11 に示されている。

最終処理後の総残留放射能はわらに多く認められ、玄麦では低かった。標識体や試料の違いにかかわらず、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムであり、代謝物では Fs、次いで G が多かった。このほか、わらでは代謝物 D や H が認められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 1、10)

表 10 小麦試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前	抽出後			
		総放射能 mg/kg	抽出液		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] イソピラザム S	茎葉	7.09	6.46	98.9	0.065	1.0
	わら	20.8	21.6	96.1	0.855	3.8
	玄麦	0.058	0.050	89.5	0.0058	10.5
[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム	茎葉	6.18	6.17	98.7	0.081	1.3
	わら	20.2	19.1	95.3	0.921	4.6
	玄麦	0.059	0.050	86.1	0.0079	13.9
[phe- <sup>14</sup> C] イソピラザム A	茎葉	4.75	4.91	99.5	0.025	0.5
	わら	14.1	13.0	97.0	0.414	3.1
	玄麦	0.031	0.0256	78.6	0.007	21.4

表 11 小麦試料中における主要代謝物

標識体	試料		抽出液						抽出 残渣
			イソ ピラ ザム	D	Fs	G	H	未同定	
[phe- <sup>14</sup> C]イ ソピラ ザム S	わら	mg/kg	15.5	0.472	1.64	0.652	0.495	2.67	0.855
		%TRR	68.7	2.1(1.6)	7.3(5.2)	2.9(2.3)	2.2(1.8)	11.9	3.8
	玄麦	mg/kg	0.037	ND	0.0007	ND	ND	0.0067	0.0058
		%TRR	65.6	ND	1.2	ND	ND	12	10.5
[pyr- <sup>14</sup> C]イ ソピラ ザム	わら	mg/kg	12.1	0.540	1.94	0.760	0.320	3.8(3.4)	0.921
		%TRR	60.7	2.7(2.4)	9.7(7.0)	3.8(3.4)	1.6(1.4)	2.40	4.6
	玄麦	mg/kg	0.030	ND	0.0008	0.0003	0.0013	0.010	0.0079
		%TRR	53.3	ND	1.4	0.5	2.4	17.7	14.4
[phe- <sup>14</sup> C]イ ソピラ ザム A	わら	mg/kg	8.56 <sup>ab</sup>	0.241	1.02	0.374	0.201	1.95	0.414
		%TRR	64.0 <sup>ab</sup>	1.8(1.6)	7.6(6.5)	2.8(2.2)	1.5(1.3)	14.6	3.1
	玄麦	mg/kg	0.021 <sup>a</sup>	ND	0.0004	0.0002	—	0.003	0.007
		%TRR	63.2 <sup>a</sup>	ND	1.3	0.5	—	8.4	21.4

( )内の値は抱合体として検出された%TRR

ND: 検出されず

—: データなし

<sup>a</sup>: *syn* 体、*anti* 体がともに存在したが、個別に定量できなかったため含量値として記載。

<sup>b</sup>: LC/MS/MS により *syn/anti* 比を確認したところ、散布処理液との比較で大きな変化は認められなかった。

## (2) ぶどう

ぶどう (品種: syrah) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.5: 30.5) 及び[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.1: 30.9) を 400 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理 21 日後に成熟果房及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう試料中における残留放射能濃度は表 12 に示されている。

ぶどうの果実及び葉の放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても大部分は未変化のイソピラザムであった (果実: 89.4~90.3%TRR、葉: 86.4~91.2%TRR)。果実中の主な代謝物として G 及び Ds が合計で最大 1.7%TRR、Fs が最大 1.4%TRR 認められた。10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。回収された未変化のイソピラザムの *syn/anti* 比は処理前と比較して大きな変化はなかった。(参照 1、11)



表 12 ぶどう試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] イソピラザム	果実	0.156	0.126	98.2	0.002	1.8
	葉	11.0	10.8	98.5	0.187	1.7
[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム	果実	0.147	0.145	98.6	0.002	1.4
	葉	3.77	3.70	98.3	0.068	1.8

(3) レタス

レタス (品種: Mona) に、[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.7:30.3) 及び[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn*: *anti*=69.3:30.7) を 125 g ai/ha の用量で BBCH40 以前 (播種 42 日後)、BBCH42 (播種 53 日後)、BBCH46 (播種 63 日後) にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 3 及び 14 日後に葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

レタス葉における残留放射能濃度は表 13 に、代謝物は表 14 に示されている。

最終処理 14 日後の総残留放射能は 0.217~0.316 mg/kg であった。残留放射能の大部分はアゼトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても主成分は未変化のイソピラザムであった。10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs (抱合体を含む) であった。処理後経過日数に伴い、イソピラザムが減少し代謝物が増加する傾向が認められた。(参照 1、12)

表 13 レタス葉における残留放射能濃度

標識体	処理後 日数 (日)	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出相		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] イソピラザム	3	1.61	1.51	96.9	0.048	3.1
	14	0.316	0.279	89.8	0.032	10.2
[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム	3	1.47	1.48	96.4	0.054	3.5
	14	0.217	0.187	85.1	0.033	14.9

表 14 最終処理 14 日後のレタスにおける代謝物

標識体	[phe- <sup>14</sup> C] イソピラザム		[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラザム		
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
抽出相	イソピラザム	0.108	34.8	0.100	45.3
	Ds+G	0.018(0.018)	5.8(5.8)	0.011(0.011)	4.7(4.7)
	Da	0.005(0.005)	1.6(1.6)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
	Ls	0.002(0.002)	0.7(0.7)	0.002(0.002)	0.8(0.8)

Es	0.008(0.008)	2.6(2.6)	0.004(0.004)	1.9(1.9)
Fs	0.053(0.050)	17.1(16.2)	0.031(0.031)	14.1(14.1)
H	0.012(0.012)	4.0(4.0)	0.008(0.008)	3.7(3.7)
R	0.009(0.009)	2.8(2.8)	0.006(0.006)	2.8(2.8)
W	NA	NA	0.008(0.008)	3.7(3.7)
Y	NA	NA	0.002(0.002)	1.0(1.0)
極性糖抱合体	0.049	16.0	0.042	19.4
未同定	0.002	0.5	0.004	1.8
抽出残渣	0.032	10.2	0.033	14.8

( )内は抱合体として検出されたものの値  
NA: 分析せず

植物におけるイソピラザムの主要代謝経路はイソプロピル基の水酸化及びピシクロ環の水酸化並びに抱合体の生成であった。ほかにピラゾール環の *N*-脱メチル化や2つの芳香環を結ぶアミド結合の開裂も考えられた。

#### (4) 後作物

土壌に[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム又は[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザムを 360 g ai/ha の用量で処理した土壌に、処理 30、90 及び 300 日後、レタス、小麦及びかぶを作付けして、未成熟及び成熟作物を採取して、植物体内運命試験が実施された。

後作物における最大残留放射能濃度は表 15 に示されている。

イソピラザムは処理 30 日後のレタス及びかぶ(根)に、それぞれ 13%TRR 及び 26~34%TRR 認められたが、処理 90 日後には全ての作物で 3%TRR 以下となった。

代謝物は、Y (抱合体を含む) がレタス、小麦(茎葉)及びかぶ(葉)においてそれぞれ最大で 35%TRR、21.7%TRR 及び 47%TRR、Fs (抱合体を含む) が小麦(茎葉、乾草及びわら)においてそれぞれ最大で 18%TRR、13.8%TRR 及び 17.6%TRR 認められた。ほかに 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。(参照 76、77)

表 15 後作物における最大残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	処理後日数 (日)	レタス	小麦(玄麦)	小麦(わら)	かぶ(葉)	かぶ(根)
[pyr- <sup>14</sup> C] イソピラ ザム	30	0.02	0.02	0.92	0.05	—
	90	0.03	0.02	0.88	0.05	0.02
	300	0.02	0.02	0.71	0.04	<0.01

—: データなし

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

壤土(英国及びスイス)、砂壤土(スイス)及び微砂質埴土(フランス)に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]イソピラザム ( $\text{syn: anti}=73.4:26.6$ ) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分をほ場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ の暗所で最長 369 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処理 120 日後の分解物分布は表 16 に、各土壌の半減期は表 17 に示されている。

4 種の土壌の 0~120 日における残留放射能の回収率は 89.2~100%TAR、壤土(スイス)の 180~369 日における回収率は 84.2~92.6%TAR であり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。主要分解物は Fs で、Fs の異性体 Fa も検出された。このほか N 脱メチル化体 Ls 及びその異性体 La も認められた。また、非標識体 Y が壤土(スイス)、砂壤土及び微砂質埴土で認められ、アミド結合の開裂が示唆された。

好氣的土壌中におけるイソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化であった。マイナーな経路としてピラゾール環の N 脱メチル化が認められた。

(参照 1、13)

表 16 好氣的土壌における処理 120 日後の分解物分布 (%TAR)

分解物	土壌			
	壤土(英国)	壤土(スイス)	砂壤土	微砂質埴土
イソピラザム	79.6	44.7	73.1	61.0
Fs	2.5	12.6	5.0	13.7
Fa	0.3	ND	0.1	ND
Ls+La	0.1	1.2	0.6	0.1

ND: 検出せず

表 17 好氣的土壌における各土壌の半減期

土壌	壤土(英国)	壤土(スイス)	砂壤土	微砂質埴土
半減期(日)	592	121	349	231

#### (2) 好氣的土壌中運命試験②

壤土(スイス)に[ $\text{pyr-}^{14}\text{C}$ ]イソピラザム ( $\text{syn: anti}=69.4:30.6$ ) を 0.168 mg/kg 乾土となるように処理し、土壌水分をほ場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、 $20\pm 2^\circ\text{C}$ の暗所で 360 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分解物分布は表 18 に示されている。

好氣的条件下でイソピラザムは緩やかに減少し、処理後 360 日には 2.61%TAR まで減少した。主要分解物は Fs 及び Y であった。

イソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化及びアミド結合の開

裂であった。それらはさらに分解され、無機化されてCO<sub>2</sub>が生成されるか、又は結合残留成分中に組み込まれた。

半減期は40日と算出された。(参照1、14)

表 18 好氣的土壤における分解物分布 (%TAR)

経過日数 (日)		0	14	60	120	360
抽出物	イソピラザム	93.4	67.2	26.8	15.3	2.61
	<i>syn/anti</i>	70.9/29.1	78.2/21.8	78.7/21.3	80.2/19.8	81.2/18.8
	Fs	0.00	11.4	19.8	12.4	2.16
	Y	0.00	0.57	5.21	9.23	5.38
	未同定*	0.00	15.1	25.7	27.4	19.3
	合計	93.4	94.2	77.5	64.5	29.4
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		NS	0.06	1.95	3.25	22.7
抽出残渣		0.27	2.07	17.4	25.7	58.3
回収率		93.7	96.3	96.8	93.5	110

NS: 試料なし

\*: 単独で4.75%TAR以上の分解物画分は存在しなかった。

### (3) 好氣的土壤中運命試験③

砂質埴壤土(英国)、砂壤土(スイス、2種類)及び微砂質埴壤土(フランス)に[phe-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn: anti*=69.7:30.3)を0.17 mg/kg乾土となるように処理し、土壤水分をほ場容水量(pF2.0)相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長361日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。

4種の土壤における残留放射能の回収率は91.9~105%TARであり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。イソピラザムは緩やかに減少し、処理123日後には48.4~87.6%TAR認められた。分解物Fsは徐々に増加し、123日後には23.6%TAR検出された。無機化は僅かであり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成量は試験期間を通じて1.9%TAR以下であった。

半減期は141日~976日と算出された。(参照1、15)

### (4) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

砂質埴壤土(英国)に[pyr-<sup>14</sup>C]イソピラザム (*syn: anti*=69.4:30.6)を0.17 mg/kg乾土となるように処理し、土壤水分をほ場容水量(pF2.0)相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で30日間インキュベートした後、窒素を通気して嫌氣的条件とし、20±2°Cの暗所で90日間インキュベートして好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

総残留放射能の回収率は92.0~95.8%TARであった。非抽出性残渣は最大で4.63%TARで86%TAR以上が抽出された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は嫌氣的条件開始時に最大

(0.23% TAR)であったことから、嫌氣的条件下では $^{14}\text{CO}_2$ までは分解されないと考えられた。抽出された放射能の大部分はイソピラザムであり、嫌氣的条件開始後変化はなく80% TAR以上で推移した。分解物としては、嫌氣的条件開始時にFsが3.51% TAR検出され、その後も2~3% TARで変化しなかったことから、Fsは嫌氣的条件下で安定と考えられた。

半減期は1年以上と算出された。(参照1、16)

#### (5) 土壤表面光分解試験①

壤土(スイス)に[pyr- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザム (*syn* : *anti* = 70 : 30) を、乾燥土壤(風乾)及び湿土壤(水分含量 : pF2.5)に131~142 g ai/haとなるように処理し、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で21日間キセノンランプ(平均光強度 : 乾燥土壤 36.7 W/m<sup>2</sup>、湿土壤 36.0 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 295 nm 未満をフィルターでカット)照射して土壤表面光分解試験が実施された。

照射21日後にイソピラザムは乾燥土壤で68.3% TARまで減少した一方、湿土壤では93.8% TAR認められた。乾燥土壤では分解物として、X(最大8.0% TAR)及びW(最大5.4% TAR)が認められた。暗所対照区では[pyr- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザムは安定であった。

乾燥土壤における半減期は、42.0日(東京春換算198日)と算出された。湿土壤では、イソピラザムの明瞭な分解が認められず、半減期は求められなかった。(参照1、17)

#### (6) 土壤表面光分解試験②

乾燥壤土(スイス)に[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザム (*syn* : *anti* = 73.7 : 26.3) を、133~136 g ai/haとなるように処理した後、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ で21日間キセノンランプ(平均光強度 : 40.7 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 295 nm 未満をフィルターでカット)照射して土壤表面光分解試験が実施された。

イソピラザムは21日後には72.4% TARに減少した。また、14種の未同定成分が検出されたが、いずれも単独では3% TAR以下であった。暗所対照区では[phe- $^{14}\text{C}$ ]イソピラザムは安定であった。

イソピラザムの半減期は、35.9日(東京春換算188日)と算出された。(参照1、18)

#### (7) 土壤吸着/脱着試験

##### ① 海外土壤を用いた土壤吸脱着試験

イソピラザムを用いて、6種類の土壤[砂質埴壤土(英国)、砂壤土(米国)、砂土(米国)、壤土(スイス)、微砂質埴土(米国)及び微砂質埴壤土(フランス)]における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{\text{ads}}$ は11.6~51.8、有機炭素含有率により補正した吸

着係数  $K_{ads,oc}$  は 1,730~4,120 であった。土壤脱着係数  $K_{des}$  は 18.1~68.3、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K_{des,oc}$  は 1,950~6,240 であった。(参照 1、19)

## ② 国内土壌を用いた土壌吸着試験

イソピラザムを用いて、壤土(栃木及び埼玉)における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  はイソピラザム *syn* 体で 6.41~30.9、イソピラザム *anti* 体で 6.21~33.1、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{ads,oc}$  はイソピラザム *syn* 体で 567~1,020、イソピラザム *anti* 体で 550~1,100 であった。(参照 82、105)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解運命試験

pH4 (クエン酸緩衝液：予備試験のみ)、pH5 (酢酸緩衝液)、pH7 (リン酸緩衝液) 及び pH9 (ホウ酸緩衝液) の各種滅菌緩衝液に  $[pyr-^{14}C]$  イソピラザム (*syn* : *anti* = 91.3 : 8.7) を 0.32 mg/L となるように添加した後、 $49.7 \pm 0.02^\circ C$  (予備試験) 又は  $25.3 \pm 0.1^\circ C$  (本試験) で予備試験では 5 日間、本試験では 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

$[pyr-^{14}C]$  イソピラザムは、両試験条件下において、全ての pH 値で安定であり、本試験 30 日間培養後の回収率は、pH5~9 で 91.5%~95.6% TAR であった。予備試験及び本試験において、10% TAR を超える分解物は認められなかった。

経時的な減衰が認められなかったため、半減期は求められなかった。(参照 1、20)

### (2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

滅菌リン酸緩衝液 (pH7.0) 及び滅菌自然水 (湖沼水 (英国)、pH7.37) に  $[phe-^{14}C]$  イソピラザム (*syn* : *anti* = 73.4 : 26.6、72.6 : 27.4) 又は  $[pyr-^{14}C]$  イソピラザム (*syn* : *anti* = 69.3 : 30.7) を 0.5 mg/L となるように添加した後、 $25 \pm 2^\circ C$  で最長 29 日間キセノンランプ (光強度 :  $25.2 \sim 28.1 W/m^2$ 、波長範囲 : 295 nm 未満をフィルターでカット) 照射して水中光分解試験が実施された。

光分解における放射能分布は表 19 に示されている。

試験水や標識体の違いにかかわらずイソピラザムは経時的に減少し、自然水中でより速く減少した。緩衝液中と自然水中で分解経路に違いはなく、分解物として  $[pyr-^{14}C]$  標識体からは X 及び W が確認された。 $[phe-^{14}C]$  標識体からは同定された分解物はなかった。暗所対照区では、イソピラザムはいずれも安定であった。いずれも試験期間を通して、イソピラザムの *syn/anti* 比に変化は認められなかった。

イソピラザムの主要分解経路は、アミド結合の開裂による分解物 X 及び W の生成、脱離したフェニル環の高極性化合物への分解であった。これらの分解物は最終的に  $^{14}\text{CO}_2$  まで分解されるものと考えられた。

イソピラザムの緩衝液中での半減期は 54.3 日（東京春換算 176 日）、自然水中での半減期は 4.2~4.9 日（東京春換算 15.2~16.4 日）と算出された。（参照 1、21）

表 19 光分解における放射能分布 (%TAR)

標識体	試験水	照射日数	0	1	3	6 <sup>a</sup> /7 <sup>b</sup> /8 <sup>c</sup>	12 <sup>d</sup> /14 <sup>e</sup> /15 <sup>f</sup>	25 <sup>g</sup> /29 <sup>h</sup>
[phe- $^{14}\text{C}$ ] イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	100	95.8 <sup>c</sup>	94.4 <sup>f</sup>	75.8 <sup>h</sup>
		極性画分 1	0.0	—	0.0	0.0 <sup>c</sup>	0.0 <sup>f</sup>	1.8 <sup>h</sup>
		極性画分 2	0.0	—	0.0	0.0 <sup>c</sup>	0.0 <sup>f</sup>	0.0 <sup>h</sup>
		$^{14}\text{CO}_2$	—	—	0.0	0.2 <sup>c</sup>	0.7 <sup>f</sup>	2.2 <sup>h</sup>
	自然水 (pH7.37)	イソピラザム	100	94.3	65.0	32.6 <sup>b</sup>	21.6 <sup>e</sup>	12.2 <sup>h</sup>
		極性画分 1	0.0	0.5	2.4	6.7 <sup>b</sup>	8.7 <sup>e</sup>	11.0 <sup>h</sup>
		極性画分 2	0.0	0.6	2.6	7.1 <sup>b</sup>	5.9 <sup>e</sup>	4.7 <sup>h</sup>
		$^{14}\text{CO}_2$	—	0.0	0.5	3.0 <sup>b</sup>	8.4 <sup>e</sup>	14.3 <sup>h</sup>
[pyr- $^{14}\text{C}$ ] イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	99.2	69.1 <sup>c</sup>	63.1 <sup>f</sup>	71.9 <sup>h</sup>
		W	0.0	—	1.0	11.5 <sup>c</sup>	14.8 <sup>f</sup>	10.9 <sup>h</sup>
		X	0.0	—	0.0	4.7 <sup>c</sup>	7.4 <sup>f</sup>	4.4 <sup>h</sup>
		$^{14}\text{CO}_2$	—	—	0.0	0.7 <sup>c</sup>	1.3 <sup>f</sup>	1.5 <sup>h</sup>
	自然水 (pH7.37)	イソピラザム	102	92.7	60.0	31.6 <sup>a</sup>	20.2 <sup>d</sup>	9.6 <sup>g</sup>
		W	0.0	4.3	15.4	27.5 <sup>a</sup>	31.9 <sup>d</sup>	36.4 <sup>g</sup>
		X	0.0	1.1	5.3	12.9 <sup>a</sup>	16.8 <sup>d</sup>	20.1 <sup>g</sup>
		$^{14}\text{CO}_2$	—	0.0	0.1	0.7 <sup>a</sup>	3.4 <sup>d</sup>	9.9 <sup>g</sup>

— : 試験を実施せず

<sup>a-h</sup> : それぞれの照射日数に対応

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土（茨城）及び沖積土・壤土（高知）を用いて、イソピラザム、代謝物 Fs 及び代謝物 Y 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 20 に示されている。（参照 1、83、105）

表 20 イソピラザムの推定半減期<sup>a</sup>（日）

試験	処理濃度	分析対象化合物	土壌	推定半減期
ほ場試験 (畑地状態)	873 g ai/ha <sup>a</sup>	イソピラザム( <i>syn</i> 体)及びイソピラザム( <i>anti</i> 体)	火山灰土・壤土	42.9
			沖積土・壤土	12.5
		イソピラザム( <i>syn</i> 体)、イソピラザム( <i>anti</i> 体)、代謝物 Fs 及び代謝物 Y	火山灰土・壤土	47.0
			沖積土・壤土	14.0

<sup>a</sup> : 18.7%フロアブル剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体)、代謝物 Fs 及び代謝物 Fa 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。

イソピラザムの最大残留値は、散布 1 日後に収穫したもも (果皮) で認められた 14.0 mg/kg であった。また、可食部における最大残留値は、散布 1 日後に収穫した結球レタス (茎葉) の 5.51 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、散布 7 日後に収穫したメロン (果皮) における 0.040 mg/kg、可食部においては散布 7 日後に収穫した結球レタス (茎葉) の 0.038 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界未満であった。

海外において、大麦、小麦及びバナナ等を用い、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体)、代謝物 Fs 及び代謝物 Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

イソピラザムの最大残留値は、散布 30 日後に収穫した大麦 (玄麦) で認められた 0.504 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、散布 45 日後に収穫した小麦 (玄麦) で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界未満であった。(参照 1、22、84~100、105)

### (2) 後作物残留試験

小麦の栽培中にイソピラザム (*syn/anti* 比=70:30) を 375 g ai/ha の用量で 3 回茎葉散布処理した土壌で、大麦、にんじん及びほうれんそうを栽培して、イソピラザム、代謝物 Fs 及び Y を分析対象とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

イソピラザムはにんじん (根部) で 0.01 mg/kg 認められたほかは、いずれの作物においても定量限界未満であった。可食部における代謝物 Fs の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けした大麦 (玄麦) で認められた 0.031 mg/kg で、代謝物 Y の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けしたほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であった。(参照 76、77)

### (3) 畜産物残留試験

泌乳牛 (品種不明) (一群 3 匹) にイソピラザム (*syn/anti* 比=70:30) を 0.545、1.53 及び 5.09 mg/kg 体重/日 (飼料中濃度 15、42 及び 140 mg/kg) で 28 日間投与して、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

イソピラザム並びにイソピラザム及び代謝物 J の合計値は最大でそれぞれ



0.17 及び 2.0 µg/g (肝臓) 検出された。(参照 76)

#### (4) 推定摂取量

作物残留試験成績に基づき、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) を暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量及びイソピラザムを暴露評価対象化合物として畜産物から摂取される推定摂取量が表 21 に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) が最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大値を用いた。

表 21 食品中より摂取されるイソピラザムの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	297	204	319	343

注) 畜産物における推定摂取量については、農薬登録の使用条件の範囲内での計算が困難であることから、試験結果のうちの最大残留値を用いたため、農産物に比べて過大評価となっている可能性がある。

#### 7. 一般薬理試験

ラットを用いたイソピラザムの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 105、101~103)

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
系	中枢神経	Wistar Hannover ラット	雄 6	0 <sup>a</sup> 、30、250、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	循環器系 呼吸及び	Wistar Hannover ラット (麻酔下)	雄 4	0 <sup>a</sup> 、30、250、 2,000 (十二指腸内)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与 群：収縮期/拡張期/平均 血圧低下

腎機能	尿検査、 Cre クリアランス	Wistar Hannover ラット	雌 6	0 <sup>a</sup> 、30、250、 2,000 (経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与 群：浸透圧、Cre <sup>§</sup> 、蛋 白質 <sup>§</sup> 、Na <sup>§</sup> 、K <sup>§</sup> 、Cl、 Ca <sup>§</sup> 、P <sup>§</sup> 増加
-----	--------------------	---------------------------	-----	--	-----	-------	--

使用したイソピラザムの *syn/anti* 比は、全て 92.8 : 7.2

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

<sup>a</sup>：溶媒として 0.5% CMC 水溶液が用いられた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

イソピラザム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 23 に示されている。(参照 1、23~27)

表 23 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	<i>syn/anti</i> 比	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 <sup>b</sup>	/	>2,000	175 mg/kg 体重：立毛 275 mg/kg 体重：立毛 2,000 mg/kg 体重：立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
	69.7 : 30.3	Wistar Hannover ラット 雌 1~7 匹 <sup>b</sup>	/	推定値 2,000	175 mg/kg 体重：立毛 550 mg/kg 体重：立毛、鎮静、運動失調、円背位 2,000 mg/kg 体重：立毛、鎮静、円背位、低体温、腹臥位、横臥位、痙攣、胃の膨満、十二指腸の水溶性内容物及び灰白色内容物、空・回腸の内容物なし、死亡 (5/7 例切迫と殺)
	100 : 0	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹 <sup>b</sup>	/	>2,000	2,000 mg/kg 体重：立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
	0 : 100	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 <sup>b</sup>	/	310	175 mg/kg 体重：立毛、円背位、鎮静、運動失調 550 mg/kg 体重：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、死亡 (3/3 例切迫と殺) 2,000 mg/kg 体重：腹臥位、運動失調、死亡 (1/1 例切迫と殺)
	50 : 50	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 <sup>b</sup>	/	310	175 mg/kg 体重：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、運動失調 550 mg/kg 体重：腹臥位、鎮静、運動失調、死亡 (3/3 例切迫と殺)

					2,000 mg/kg 体重：立毛、腹臥位、運動失調、死亡 (1/1 例切迫と殺)
経皮 <sup>c</sup>	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>d</sup>	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		被毛湿潤、鼻周囲の汚れ、血涙、流涎、呼吸異常音 死亡例なし
			>5.28	>5.28	

<sup>a</sup> : 0.5%CMC 水溶液に懸濁

<sup>b</sup> : 上げ下げ法による評価

<sup>c</sup> : 最小量の蒸留水でペーストにして腹部皮膚に 24 時間閉塞貼付

<sup>d</sup> : Aerosil 添加、4 時間鼻部暴露

代謝物 Y 及び Fs のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 24 に示されている。(参照 1、28、29)

表 24 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質 <sup>a</sup>	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 Y	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹		>2,000	立毛、円背位、鎮静 死亡例なし
代謝物 Fs	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹		>2,000	症状及び死亡例なし

<sup>a</sup> : 0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与

## (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体 ; 異性体比 *syn* : *anti* = 92.8 : 7.2 ; 0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されているが、全て一過性であった。また、投与に関連した神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において 250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 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 1、30)

表 25 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		・摂餌量減少
250 mg/kg 体重以上	・活動低下 <sup>§</sup> 、立ち上がり回数減少 <sup>§</sup>	・活動低下 <sup>§</sup> 、衰弱、立ち上がり回数減少、横臥位 <sup>§</sup> ・よろめき歩行 <sup>§</sup> ・体重増加抑制 ・自発運動量（移動距離、中央部からの移動時間、立ち上がり回数）減少
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソピラザム原体の 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、軽度な眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

（参照 1、31、32）

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）が実施され、イソピラザムは皮膚感作性を示すと判断された。（参照 1、31～33）

### 10. 亜急性毒性試験

#### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、300、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,500	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.3	106	463
	雌	23.8	118	484

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 21.3 mg/kg 体重/日、雌 23.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 1、34）

表 27 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
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2~3 週)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・GGT 及び AST 増加</li> <li>・CK 増加</li> <li>・ナトリウム、クロール及びビリリン増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量<sup>2</sup>減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・Chol 増加</li> <li>・GGT 及び ALT 増加</li> <li>・ナトリウム及びクロール増加</li> </ul>
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対、比及び補正重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(1,500 ppm 投与群：投与 4 週以降、6,000 ppm 投与群：投与 2 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝比及び補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
300 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

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [検体①：原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) 及び検体②：原体 (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) : 0、100、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

検体	投与群 (ppm)	100	250	2,000
①	雄	8.30	20.3	159
	雌	9.87	24.1	193
②	雄	8.24	20.8	163
	雌	9.49	24.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

*syn/anti* 異性体比の異なる検体において、検体投与による影響は同様であり、毒性学的プロファイルに大きな差はなかった。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められるので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (検体①：雄 20.3 mg/kg 体重/日、雌 24.1 mg/kg 体重/日、検体②：雄 20.8 mg/kg 体重/日、雌 24.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、35)

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

<sup>3</sup> 最終体重を共変量として調整した平均値 (以下同じ。)

表 29 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	検体①		検体②	
	雄	雌	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝及び甲状腺絶対、比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与0~14日以降)</li> <li>食餌効率低下</li> <li>Chol 増加</li> <li>Glob 増加</li> <li>A/G 比低下</li> <li>肝比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与0~14日以降)</li> <li>食餌効率低下</li> <li>肝比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>小葉中間帯肝細胞空胞化</li> </ul>
250 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

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①<参考資料 4>

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 [原体 (syn/anti 比=92.8 : 7.2) : 0、300、4,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照] 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 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)		300	4,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.4	393	793
	雌	28.1	390	721

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められた。(参照 1、36)

表 31 28 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
8,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>GGT 及びカリウム増加</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与 4 日以降)</li> <li>摂餌量減少 §(投与 1 週以降)</li> <li>TG 減少</li> <li>肝比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与 4 日以降)</li> <li>摂餌量減少 §(投与 1 週以降)</li> <li>Ure、Chol 及びビリリン増加</li> <li>肝比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

4 投与期間が短いため参考資料とした。

(4) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料<sup>5)</sup>>

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 5 匹、対照群 15 匹のうち 9 匹は投与 1 日目にと殺) を用いた混餌 [原体 (*syn/anti* 比=89 : 11) : 0、100、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照] 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.1	46.1	175
	雌	9.6	48.1	191

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で総 P450、EROD 及び PROD 活性の増加が、500 ppm 投与群雌で PROD 活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導があることが示された。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、同群雌で体重増加抑制が認められた。(参照 1、37)

表 33 28 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TG 減少</li> <li>・ Cre 及び CK 増加</li> <li>・ 肝絶対、比及び補正重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 11 日以降)</li> <li>・ Ure 増加</li> </ul>
500 ppm 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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、30、100 及び 300 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 34 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、38)

<sup>5)</sup> 投与期間が短いため参考資料とした。

表 34 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の低下、異常行動 (左右首振り/身震い)、ふらつき、異常発声(投与 2 及び/又は 3 日)</li> <li>・運動失調、起立不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、前肢反射の消失、攻撃性、興奮性(投与 2 日)</li> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Alb、TP 及び Chol 減少</li> <li>・肝 (胆嚢を含む) 比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 5 週以降)</li> <li>・摂餌量減少(投与 5 週以降)</li> <li>・TP、Chol 及びナトリウム減少</li> <li>・尿比重減少</li> <li>・肝(胆嚢を含む)絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝 (胆嚢を含む) 絶対及び補正重量増加<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 増加</li> <li>・Alb 減少</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口 [原体 (syn/anti 比=69.7:30.3) : 0、10、30 及び 250 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 35 に示されている。

本試験において 250 mg/kg 体重/日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 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、39)

表 35 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 3 日以降)</li> <li>・異常行動 (鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振り及び眼瞼下垂) (投与 27 日以降)</li> <li>・活動性の低下(投与 3 日)</li> <li>・体重増加抑制(投与 1~2 週 : 1 匹)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎(投与 2 日以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 1~2 週 : 1 匹)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週に減少傾向)</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [原体 (syn/anti 比=92.8:7.2) : 0、300、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 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 36 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)		300	1,500	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.3	98.0	382
	雌	24.9	114	468

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、雌では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 8 日以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 6,000 ppm (382 mg/kg 体重/日)、雌で 1,500 ppm (114 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 1、40）

(8) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 Y: 0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 37 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）の平均検体摂取量

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

本試験においていずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 12,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,110 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、41）

(9) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 Fs：0、300、4,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 38 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	4,000	10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	370	927
	雌	29	388	906

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雄で PROD 活性及び総 P450 増加、雌で肝臓 1 g 当た

りのタンパク量増加、300 ppm 以上投与群の雌雄で EROD 増加、雄で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、雌で PROD 活性増加が認められ、薬物代謝酵素誘導があることが示された。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 27 mg/kg 体重/日、雌 29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、42)

表 39 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Fs、ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・Glob 増加	・リン及びカルシウム減少
4,000 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 <sup>§</sup>	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 <sup>§</sup>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いたカプセル経口 [原体 (*syn/anti* 比=92.8:7.2) : 0、25、100 及び 250 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 40 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加が、更に雄では肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、43)

表 40 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
250 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・網赤血球数減少 ・GDH 及び ALT 増加 ・TP 減少	・体重減少(投与 1 週)/体重増加抑制(投与 6 週以降) ・摂餌量減少(投与 1~3 週) ・Alb 及び TP 減少
100 mg/kg 体重/日以上	・体重減少(投与 1 週) <sup>a</sup> /体重増加抑制(投与 2 週以降) <sup>b</sup> ・ALP 増加 ・Alb 減少 ・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重量増加	・ALP 増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 100 mg/kg 体重/日投与群では絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

a: 250 mg/kg 体重/日投与群では投与 1、3、5 週

b: 250 mg/kg 体重/日投与群では投与 2、4、6 週以降

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (発がん群; 一群雌雄各 52 匹、慢性群; 中間と殺群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 [原体 (*syn/anti* 比=92.8:7.2) : 0、100、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 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 41 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	27.6	174
	雌	6.9	34.9	233

各投与群で認められた毒性所見は表 42、子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度は表 43、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 44 にそれぞれ示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 3,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌及び肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。3,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、前腫瘍性病変が認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 5.5 mg/kg 体重/日、雌 6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、44)

(肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生に関するメカニズム試験は [14. (1) ~ (2)] 参照)

表 42 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率低下</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ Lym 及び Mon 減少</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ ALP 減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 腸間膜リンパ節洞赤血球增多症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ 後肢握力低下</li> <li>・ Hb、Ht 及び RBC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ Chol 増加及び Glu 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ ALP 及び AST 減少</li> <li>・ ナトリウム、クロール、カルシウム、Cre 及び尿素増加</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞空胞化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 好酸性変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4 週以降)<sup>a</sup>及び食餌効率低下</li> <li>・ TG 及び Bil 減少</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・好酸性変異肝細胞巢</li> <li>・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着</li> <li>・腎尿細管褐色色素沈着</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

表 43 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度

投与量 (ppm)	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52
子宮内膜腺腫	1	0	1	0
子宮内膜腺癌	1	2	3	15***

Peto 検定 : \*\* : p<0.01

Fisher 検定 : ## : p<0.01

表 44 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
投与量 (ppm)	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	1	0	0	3	0	1	1	11***
肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1

Peto 検定 : \*\* : p<0.01

Fisher 検定 : ## : p<0.01

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/10J<sub>f</sub>CD-1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、70、500 及び 3,500 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照] 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 45 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		70	500	3,500
検体摂取量 (mg/kg体重/日)	雄	7.8	56.2	433
	雌	9.9	74.9	554

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。  
 検体投与に関連して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、3,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (56.2 mg/kg 体重/日)、雌で 70 ppm (9.9 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 1、45)

表 46 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
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼分泌物(投与 48 週以降)</li> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・食餌効率低下</li> <li>・肝 (胆嚢を含む) 比及び補正重量増加</li> <li>・小葉中間帯肝細胞肥大</li> <li>・鼻涙管炎症・滲出液</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 4 週以降)</li> <li>・肝 (胆嚢を含む) 絶対、比及び補正重量増加</li> <li>・鼻腔・咽頭上皮内好酸性小体</li> <li>・涙腺マクロファージ褐色色素沈着</li> <li>・胆嚢上皮内好酸性小体</li> <li>・脾絶対、比及び補正重量減少</li> <li>・卵巣マクロファージ褐色色素沈着</li> </ul>
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食餌効率低下</li> <li>・小葉周辺性肝細胞肥大</li> </ul>
70 ppm		毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 47 参照] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 47 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		100	500	3,000	100	500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	8.3	41.2	250	9.3	46.6	277
	F <sub>1</sub> 世代	9.5	47.8	289	10.2	50.1	301

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大等が認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対、比及び補正重量増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物において雌雄とも 100 ppm (P 雄 : 8.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 10.2 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄 : 8.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 9.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 9.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 10.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、3,000 ppm 投与群において着床数の低下が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm (P 雄 : 41.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 46.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 47.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 50.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、46)

表 48 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (投与 2 週以降)</li> <li>摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>食餌効率低下</li> <li>肝絶対、比及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少 (投与 3 週以降)</li> <li>食餌効率低下</li> <li>肝絶対、比及び補正重量増加</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>卵巣及び子宮絶対、比<sup>§</sup>及び補正重量増加</li> <li>着床数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>肝絶対、比及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対、比及び補正重量増加</li> <li>腎比及び補正重量増加</li> <li>卵巣、子宮絶対、比及び補正重量減少</li> <li>脾絶対及び比重量減少</li> <li>着床数減少</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺絶対、比及び補正重量増加</li> <li>小葉中心性/び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (投与 9~10 週)<sup>a</sup></li> <li>小葉中心性/び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性/び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>摂餌量減少</li> <li>小葉中心性/び慢性肝細胞肥大</li> </ul>
	100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>包皮分離遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝絶対<sup>§§</sup>、比及び補正重量増加</li> <li>膈開口遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝絶対<sup>§</sup>、比及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対<sup>§§</sup>、比及び補正重量増加</li> </ul>	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対<sup>§§</sup>、比及び補正重量増加</li> </ul>
	100 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし

§ : 比重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

§§ : 絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

a : 3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

## (2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 4~20 日に強制経口 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、20、75 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上之母動物で妊娠子宮重量低下が、胎児では骨化遅延等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、47)

表 49 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（2例：妊娠19日及び20日）</li> <li>・体重減少(妊娠5日～6日)/体重増加抑制(妊娠7日以降)</li> <li>・摂餌量減少(妊娠4～7日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・骨化遅延（第2、4、6頸椎体、第2尾椎弓、手足骨格、第4頸椎弓）</li> <li>・着床後胚死亡率増加</li> <li>・早期子宮内死亡率増加</li> </ul>
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠子宮重量低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延（第3、5頸椎体及び頸椎歯突起）並びに剣状突起軟骨不完全増加</li> <li>・生存胎児数減少</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群妊娠雌 24 匹）の妊娠 4～20 日に強制経口 [ 原体 (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) : 0、20、75 及び 200 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が、胎児では低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、48）

表 50 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腹臥位(妊娠4～18日)、鎮静(妊娠4～20日)、立毛(妊娠13～21日)</li> <li>・体重減少(妊娠5～7日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延（第5、6胸骨分節、第1、2頸椎体、基節骨、中足骨）</li> <li>・剣状突起軟骨分岐例の増加</li> </ul>
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(妊娠7日以降)<sup>a</sup></li> <li>・摂餌量減少(妊娠4日以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・骨化遅延（距骨、第3頸椎体）</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 200 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①（用量設定試験）

ヒマラヤウサギ（一群雌 10 匹）の妊娠 4～27 日に強制経口 [ 原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、200 及び 400 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。

400 mg/kg 体重/日投与群の胎児 5 例で心室中隔欠損が、また胎児 2 例で小眼球が認められ、うち 1 例では網膜皺壁、重度の後鼻孔狭窄等を伴っていた。

本試験において母動物では検体投与による影響は認められず、胎児で小眼球等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 400 mg/kg 体重

/日、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、49)

### (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ② (用量設定試験)

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 4~27 日に強制経口 [原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、600、800 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

検体投与群の胎児に小眼球が認められ、病理組織学検査では、小眼球が認められた全例に網膜異形成、脈絡膜低形成、後水晶体線維配列異常又は水晶体胞遺残のいずれかが観察された。同様の所見は肉眼的に小眼球が認められなかった胎児にも観察された。対照群では肉眼的に小眼球が認められなかった 1 例の胎児に軽度の片側性網膜異形成が観察されたのみであったことから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、600 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で小眼球が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 600 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 1、50)

表 51 発生毒性試験 (ウサギ) ② で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・四肢の屈曲又は回転異常を有する腹数の増加、変異胎児数増加 (冠状縫合線の異常 <sup>§</sup> 、前頭骨及び頭頂骨の癒合 <sup>§</sup> 、頭頂骨不規則骨化 <sup>§</sup> )
800 mg/kg 体重/日以上 600 mg/kg 体重/日以上		・小眼球 ・網膜異形成 ・脈絡膜低形成 ・後水晶体線維の配列異常 ・水晶体胞遺残

§ : 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

### (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ (用量設定試験)

NZW ウサギ (一群雌 10 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 [原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、400、700 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

400 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物それぞれ 1 例で摂餌量減少に伴い著しく体重が減少したため、切迫と殺された。また、400 及び 700 mg/kg 体重



/日投与群でそれぞれ 1 例が流産し、これらの動物においても体重減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に認められた小眼球は、有意差は認められなかったが、試験施設の背景値を上回る頻度で出現したことから検体投与の影響と判断した。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝絶対及び比重量増加等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 400 mg/kg 体重/日未満、胎児では 700 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、51)

表 52 発生毒性試験 (ウサギ) ③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺 (1 例: 妊娠 21 日)</li> <li>早期胚吸収率増加</li> <li>BUN 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>着床後胚死亡率増加<sup>§</sup></li> <li>低体重</li> <li>外表奇形 (小眼球<sup>§</sup>)</li> <li>内臓変異 (虹彩周囲出血)</li> <li>眼の赤色化又は暗赤色域</li> <li>胆嚢小型化発現頻度増加</li> </ul>
700 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>流産 (1 例: 妊娠 25 日)</li> <li>体重減少(妊娠 9 日以降)/体重増加抑制(妊娠 23 日以降)<sup>¶</sup></li> <li>摂餌量減少(妊娠 7 日以降)</li> <li>肝細胞肥大</li> <li>小葉中心性肝細胞空胞化</li> <li>肝細胞グリコーゲン空胞化減少</li> </ul>	700 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>切迫と殺 (1 例: 妊娠 23 日)</li> <li>流産 (1 例: 妊娠 25 日)</li> <li>GGT 上昇</li> <li>肝絶対及び比重量増加<sup>‡</sup></li> </ul>	

§: 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

‡: 比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

¶: 1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 21 日以降

#### (7) 発生毒性試験 (ウサギ) ④

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 [原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、30、150 及び 500 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が妊娠 24 日に死亡した。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた小眼球については、1 例のみの発現であるものの、発生毒性試験 (ウサギ) ③ [12. (6)] においても、1,000 mg/kg 体重/日投与群で発現頻度増加が認められていることから、検体投与との関連性は否定できないと考えられた。

本試験において、150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞肥大等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で小眼球等が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、52)

表 53 発生毒性試験 (ウサギ) ④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1例: 妊娠 24 日)</li> <li>・摂餌量減少(妊娠 7 日以降)</li> <li>・小葉中心性肝細胞空胞化 (軽微～中等度)</li> <li>・肝細胞グリコーゲン空胞化減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・外表奇形 (小眼球)</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§: 比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

発生毒性試験 (ウサギ) ①～④[12. (4)～(7)]で認められた所見には系統による差はなかったことから、発生毒性試験 (ウサギ) における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。400 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において、小眼球が認められた。なお、発生毒性試験 (ウサギ) ①で認められた心室中隔欠損の増加は②～④の試験では再現されなかったので、毒性影響とは判断しなかった。

### 13. 遺伝毒性試験

#### (1) 遺伝毒性試験 (原体)

イソピラザム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、イソピラザムをラットに投与しての *in vivo* / *in vitro* 肝 UDS 試験及びラットの骨髓細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 54 に示されている。

全て陰性であったことから、イソピラザムに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、53～61)

表 54 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	<i>Escherichia coli</i> ( WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1回目: 100~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2回目: 5~5,000 µg/プレート (-S9) (プレート法)、 100~5,000 µg/プレート (+S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 <sup>b</sup>	<i>E. coli</i> ( WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1回目: 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2回目: 10~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 <sup>c</sup>	<i>E. coli</i> ( WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1回目: 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2回目: 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 <sup>a</sup>	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> <sup>+</sup> ) 細胞	1回目: 0.63~30 µg/mL (-S9)、2.5~50 µg/mL (+S9) 2回目: 1~20 µg/mL (-S9)、5.5~30 µg/mL (+S9) 3回目: 2~25 µg/mL (-S9)、15~40 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 <sup>b</sup>	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> <sup>+</sup> ) 細胞	1回目: 2.8~44.0 µg/mL (-S9)、5.5~88.0 µg/mL (+S9) 2回目: 0.7~44.0 µg/mL (-S9)、5.5~88.0 µg/mL (+S9)	陰性
	染色体異常試験 <sup>a</sup>	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目: 20~40 µg/mL (-S9)、20~50 µg/mL (+S9) 2回目: 10~20 µg/mL (-S9)、20~50 µg/mL (+S9) 処理時間: 3時間又は20時間	陰性
	染色体異常試験 <sup>b</sup>	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目: 16.9~51.7 µg/mL (-S9)、29.6~90.5 µg/mL (+S9) 2回目: 3.0~16.0 µg/mL (-S9)、25.0~75.0 µg/mL (+S9) 処理時間: 4時間又は22時間	陰性

<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	UDS 試験 <sup>a</sup>	Wistar Hannover ラット (一群雄 3 匹) (培養肝細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体: 0.5% CMC 水溶液、肝細胞調製: 2、16 時間後)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 <sup>a</sup>	Wistar Hannover ラット (一群雄 5 匹) (骨髄細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体: 0.5% CMC 水溶液、標本作成: 24、48 時間後)	陰性

注) +/- S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下  
使用された原体の異性体比

<sup>a</sup>: *syn*: *anti*=92.8: 7.2、<sup>b</sup>: *syn*: *anti*=69.7: 30.3、<sup>c</sup>: *syn*: *anti*=86.2: 13.8

## (2) 遺伝毒性試験 (代謝物)

主として植物及び土壌由来の代謝物 Y 及び Fs について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。結果は表 55 に示されており、いずれの試験においても陰性であった。(参照 1、62~67)

表 55 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Y	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>E. coli</i> ( WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> / pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目: 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2 回目: 33~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> <sup>+</sup> ) 細胞	1 回目、2 回目: 110~1,760 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目: 575~1,760 µg/mL (-S9)、328~1,006 µg/mL (+S9) 2 回目: 575~1,760 µg/mL (+/-S9) 処理時間: 4 時間又は 22 時間	陰性
代謝物 Fs	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>E. coli</i> ( WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> / pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目: 3~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 2 回目: 33~5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> <sup>+</sup> ) 細胞	1回目：50~800 µg / mL (+/-S9) 2回目：25~400 µg / mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1回目：171~522 µg / mL (+/-S9) 2回目：31.8~522 µg / mL (-S9)、171~522 µg / mL (+S9) 処理時間：4時間又は22時間	陰性

#### 14. その他の試験

2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験(ラット)[11.(2)]において認められた肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

##### (1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

###### ① ラットを用いた飼料混入投与による14日間作用機序解明試験

Wistar Hannover ラット(一群雌30匹)を用いた14日間混餌[原体(*syn/anti*比=92.8:7.2):0、500及び3,000 ppm:平均検体摂取量は0、58、327 mg/kg 体重/日]投与による作用機序解明試験が実施された。

500及び3,000 ppm 投与群で肝絶対重量増加及び比重量増加傾向が認められた。また、総P450含量、PROD活性及びEROD活性が増加した。3,000 ppmの3日間投与群で肝細胞有糸分裂像の増加、7日間及び14日間投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、肝細胞のBrdU標識細胞数(S期標識指数)は、3,000 ppmの3日間投与群で有意に増加し、有糸分裂像の増加を裏付けた。(参照1、68)

###### ② ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討

Wistar Hannover ラット雌より得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム(*syn/anti*比=92.8:7.2)を1、3、10、30、65及び100 µM濃度で96時間処理し、P450活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照としてPBが用いられた。

イソピラザム処理により、肝細胞BrdU標識細胞数の増加並びにPROD及びBROD活性の上昇が認められたことから、イソピラザムはPBと同様にラット肝細胞中のP450(CYP2B)を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。(参照1、69)

### ③ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導に関する検討

ヒト (57 歳女性) から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 1、3、10、30、65 及び 100  $\mu$ M 濃度で 96 時間処理し、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB が用いられた。

イソピラザム処理は、細胞増殖及び PROD 活性に影響を及ぼさず、BROD 活性を上昇させたことから、イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450 (CYP2B 又は CYP3A) を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。(参照 1、70)

## (2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討

### ① 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

検体の子宮におけるエストロゲン様活性を調べるために、卵巣摘出ラットにおける子宮肥大の有無を検討した。

Wistar Hannover ラット [一群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)] にイソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 3 日間強制経口 (原体 : 0、300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC-Na) 投与し、試験が実施された。陽性対照として 17 $\alpha$ -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザム投与により、摂餌量の低下及び体重の低下傾向が認められたが、子宮絶対及び比重量には影響を及ぼさなかつたので、イソピラザムはエストロゲン様活性を有さないと考えられた。(参照 1、71)

### ② ヒト培養肝細胞を用いたエストロゲン $\alpha$ 受容体結合活性試験 (*in vitro*)

ヒト (hER $\alpha$ -HeLa-9903<sup>6</sup>) 細胞培養プレートにイソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 10<sup>-5</sup>M~10<sup>-12</sup>M の 8 濃度 (DMSO 溶液) で処理し、24 時間培養し、イソピラザムの *in vitro* におけるヒト由来エストロゲン受容体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) への結合能の有無が検討された。陽性対照として 17 $\beta$ -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザムはいずれの用量においても ER $\alpha$ への結合能を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないものと考えられた。(参照 1、72)

(メカニズム試験のまとめ)

イソピラザム投与による CYP2B の誘導は、PB による CYP の誘導パターンと一致しており、PB と同様のメカニズムでラットに肝細胞腺腫を発生させたと考えら

<sup>6</sup> ヒト HeLa 細胞にヒトエストロゲン $\alpha$ 受容体及びルシフェラーゼアッセイ用コンストラクト (ミバエ由来ルシフェラーゼ及びマウスメタロチオネイン由来のビテロジェニン-エストロゲン応答配列プロモーター) を組み込んだ細胞。

れた。イソピラザムはエストロゲン様活性を有さないと考えられた。

### (3) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 5 匹、対照群 3 匹) を用いた混餌 [ (検体①: 原体 (*syn/anti* 比=50.4:49.6)、検体②: 原体 (*syn/anti* 比=100:0) 及び検体③: 原体 (*syn/anti* 比=0:100) : それぞれ 0、500、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 56 参照 ] 投与による 28 日間亜急性毒性試験 (構造異性体間比較試験) が実施された。

表 56 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、構造異性体間比較試験) の平均検体摂取量

検体	投与群 (ppm)		500	2,000	5,000
①	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	44.7	181	456
		雌	44.6	198	372
②		雄	47.0	179	449
		雌	46.8	182	459
③		雄	43.8	170	407
		雌	44.4	183	372

各投与群で認められた毒性所見は表 57~59 に示されている。

いずれの検体においても肝薬物代謝酵素 (CYP、EROD 及び PROD) 活性の増加が認められた。いずれの検体においても検体投与の影響は肝臓 (小葉中心性肝細胞肥大等) に認められ、構造異性体間で毒性に差は認められなかった。(参照 1、73)

表 57 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

—検体①—

投与群	雄	雌
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・円背位(投与 4~8 日)、立毛(投与 4~26 日)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC 増加</li> <li>・Alb 及び TP 減少</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 3 日以降)<sup>a</sup></li> <li>・肝比及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 日以降)</li> <li>・Chol 増加</li> <li>・肝比及び補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 5,000 ppm 投与群では投与 2 日以降

表 58 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体②—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 日以降)</li> <li>・ WBC、PLT 及び Lym 減少</li> <li>・ ALP 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 日以降)</li> <li>・ Chol 及びカルシウム増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対、比及び補正重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝絶対、比及び補正重量増加</li> </ul>
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	毒性所見なし

表 59 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体③—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ RBC 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 円背位(投与 6~8 日)</li> <li>・ Hb 及び Ht 増加</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ GGT 及び ALT 増加</li> <li>・ カリウム及びリン増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 日以降)</li> <li>・ TG 減少及び GGT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 立毛(投与 10~26 日)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 2 日以降)</li> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ Alb 及び TP 減少</li> <li>・ Chol 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ 肝絶対、比及び補正重量増加</li> </ul>



### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソピラザム」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（はくさい、キャベツ等）、一般薬理試験の成績等が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したイソピラザムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたイソピラザムの体内吸収率は低用量で 63.7~72.9%、高用量で 63.1~71.4%と算出された。 $T_{\max}$  は投与量にかかわらず 3~6 時間であり、その後血中濃度は速やかに減少した。投与放射能は投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、組織への蓄積傾向はみられなかった。主に糞中に排泄された。主要代謝物はイソプロピル側鎖、及び又はピシクロ環の水酸化体であり、胆汁中では生成した水酸基のグルクロン酸抱合体、尿糞中においては、雌で硫酸抱合体、雄ではカルボン酸誘導体が多く認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、ヤギでは代謝物 G 及び J が、ニワトリでは代謝物 J が 10%TRR を超えて検出された。

植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムで、10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs（抱合体を含む）であった。後作物において 10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs 及び Y（いずれも抱合体を含む）であった。

イソピラザム、代謝物 Fs 及び Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、イソピラザムの最大残留値は、可食部では結球レタス（茎葉）の 5.51 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、結球レタス（茎葉）における 0.038 mg/kg であった。代謝物 Fa については全て定量限界未満であった。海外における試験では、イソピラザムの最大残留値は、大麦（玄麦）で認められた 0.504 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、小麦（玄麦）で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界未満であった。

イソピラザム、代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした後作物残留試験が海外で実施された。可食部における最大残留値は、イソピラザムはにんじん（根部）の 0.01 mg/kg、代謝物 Fs は大麦（玄麦）で認められた 0.031 mg/kg、代謝物 Y はほうれんそうで認められた 0.06 mg/kg であった。

乳牛を用いて、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。イソピラザム及び代謝物 J の合計値は最大で 2.0  $\mu\text{g/g}$ （肝臓）であった。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等）に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験（ラット）において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験（ウサギ）においては400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

植物体内運命試験において代謝物Fs及びYが、畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物G及びJがそれぞれ10%TRRを超えて認められた。これらはラットにおいて認められていないが、代謝物Fsの急性毒性は弱く（LD<sub>50</sub>:2,000 mg/kg 体重超）、28日間亜急性毒性試験において認められた所見の内容及び用量はイソピラザムと同様であり、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物Yの急性毒性は弱く（LD<sub>50</sub>:2,000 mg/kg 体重超）、28日間亜急性毒性試験において検体投与による影響は認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、代謝物Jと同様にジヒドロキシ体である代謝物Iがラットにおいて認められていること、代謝物Gは代謝物Iなどのジ又はトリヒドロキシ体の生成過程において生成されると考えられることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソピラザム（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60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61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がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.055 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、ADI及びARfDの設定根拠とされた用量と小眼球の認められた用量との間には十分なマージンが存在することから、追加の安全係数は不要と考えられた。

ADI	0.055 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (2011 年)

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国> (2011 年)

cRfD	0.055 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間)	90日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<EU> (2012年)

ADI

(ADI 設定根拠資料)	0.03 mg/kg 体重/日 慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200 (LOAELのため)

ARfD

(ARfD 設定根拠資料)	0.2 mg/kg 体重 発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	17日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参考 74、75、77、104)

表 60 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、300、1,500、 6,000 ppm	雄：21.3 雌：23.8	雄：106 雌：118	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、21.3、106、 463 雌：0、23.8、118、 484			
	90日間 亜急性毒 性試験② (構造異 性体間比 較試験)	( <i>syn/anti</i> 比= 92.8 : 7.2) 0、 100、250、2,000	雄：20.3 雌：24.1	雄：159 雌：193	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、8.30、20.3、 159 雌：0、9.87、24.1、 193			
		( <i>syn/anti</i> 比= 69.7 : 30.3) 0、 100、250、2,000	雄：20.8 雌：24.2	雄：163 雌：197	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
	雄：0、8.24、20.8、 163 雌：0、9.49、24.2、 197				
90日間 亜急性神 経毒性試 験	0、300、1,500、 6,000 ppm	雄：382 雌：114	雄：— 雌：468	雌：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制等  (神経毒性は認 められない)	
	雄：0、20.3、98.0、 382 雌：0、24.9、114、 468				
2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 3,000 ppm	雄：5.5 雌：6.9	雄：27.6 雌：34.9	雌雄：好酸性変 異肝細胞巢等  (雌の肝細胞腺 腫及び子宮内 膜腺癌の発生 頻度増加)	
	雄：0、5.5、27.6、 174 雌：0、6.9、34.9、 233				
2世代 繁殖試験	0、100、500、 3,000 ppm	親動物及び児動 物 P雄：8.3 P雌：9.3 F <sub>1</sub> 雄：9.5 F <sub>1</sub> 雌：10.2	親動物及び児動 物 P雄：41.2 P雌：46.6 F <sub>1</sub> 雄：47.8 F <sub>1</sub> 雌：50.1	親動物 雌雄：小葉中心 性/び慢性肝細 胞肥大等 児動物：肝絶 対、比及び補正 重量増加  (着床数の低下)	
	P雄：0、8.3、 41.2、250 P雌：0、9.3、 46.6、277 F <sub>1</sub> 雄：0、9.5、 47.8、289 F <sub>1</sub> 雌：0、10.2、	繁殖能 P雄：41.2 P雌：46.6	繁殖能 P雄：250 P雌：277		

		50.1、301	F <sub>1</sub> 雄：47.8 F <sub>1</sub> 雌：50.1	F <sub>1</sub> 雄：289 F <sub>1</sub> 雌：301	
	発生毒性試験①	0、20、75、250	母動物：20 胎児：20	母動物：75 胎児：75	母動物：妊娠子宮重量低下 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、20、75、200	母動物：20 胎児：20	母動物：75 胎児：75	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0、70、500、3,500 ppm 雄：0、7.8、56.2、433 雌：0、9.9、74.9、554	雄：56.2 雌：9.9	雄：433 雌：74.9	雄：体重増加抑制等 雌：小葉周辺性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、100、200、400	母動物：400 胎児：200	母動物：— 胎児：400	母動物：毒性所見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性試験②	0、600、800、1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：— 胎児：600	母動物：毒性所見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性試験③	0、400、700、1,000	母動物：— 胎児：700	母動物：400 胎児：1,000	母動物：肝絶対及び比重量増加等 胎児：小眼球等
	発生毒性試験④	0、30、150、500	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：500	母動物：肝絶対及び比重量増加等 胎児：小眼球等
	発生毒性試験①～④の総合評価			母動物：30 胎児：150	
イヌ	90日間亜急性毒性試験①	0、30、100、300	雄：30 雌：30	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等
	90日間亜急性毒性試験②	0、10、30、250	雄：30 雌：30	雄：250 雌：250	雌雄：体重増加抑制等

	1年間慢性毒性試験	0、25、100、250	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等
ADI			NOAEL: 5.5 SF: 100 ADI: 0.055		
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：一日摂取許容量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量  
 ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。  
 備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 61 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌: 0、30、250、2,000	雄: 2,000 雌: 毒性所見なし
	急性毒性試験	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌: 175、275、2,000	雌: - 雌: 立毛
		<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 雌: 175、550、2,000	雌: - 雌: 立毛
		<i>syn/anti</i> 比=100:0 雌: 2,000	雌: - 雌: 立毛、円背位、鎮静、運動失調
		<i>syn/anti</i> 比=0:100 雌: 175、550、2,000	雌: - 雌: 立毛、円背位、鎮静、運動失調
		<i>syn/anti</i> 比=50:50 雌: 175、550、2,000	雌: - 雌: 立毛、円背位、腹臥位、鎮静、運動失調
	急性神経毒性 試験	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌雄: 0、30、250、2,000 (強制経口)	雌雄: 30 雄: 活動低下及び立ち上がり回数減少 雌: 活動低下、衰弱、立ち上がり回数減少、 横臥位、よろめき歩行、体重増加抑制及び自 発運動量(移動距離、中央部からの移動時間、 立ち上がり回数)減少
	発生毒性試験 ①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物: 0、20、75、250 (強制経口)	母動物: 75 母動物: 体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験 ②	<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 母動物: 0、20、75、200 (強制経口)	母動物: 75 母動物: 体重及び摂餌量減少、腹臥位、鎮静
	ウサギ	発生毒性試験 ①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物: 0、100、200、 400 (強制経口)
発生毒性試験 ②		<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物: 0、600、800、 1,000 (強制経口)	胎児: - 胎児: 小眼球
発生毒性試験 ③		<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物: 0、400、700、 1,000 (強制経口)	胎児: 700 胎児: 小眼球



	発生毒性試験 ④	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、30、150、500 (強制経口)	胎児：150 胎児：小眼球
イヌ	90日間亜急性 毒性試験①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌雄：0、30、100、300 (カプセル経口)	雄：100 雄：活動性の低下、異常行動（左右首振り/ 身震い）、ふらつき、異常発声、運動失調、 起立不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、 前肢反射の消失、攻撃性、興奮性
	90日間亜急性 毒性試験②	<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 雌雄：0、10、30、250 (カプセル経口)	雌雄：30 雄：流涎、活動性の低下 雌：流涎
	90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評 価		雌雄：100
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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	略号	化学名
As	SYN534969 [AS]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド ( <i>syn</i> -異性体)
Aa	SYN534968 [AA]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-N[(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド ( <i>anti</i> -異性体)
B	[Ah] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体
B-glu	[Ah-glu]	Bのグルクロン酸抱合体
B-sul	[Ah-Sul] Hydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	Bの硫酸抱合体
C	[Ah1] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体 (イソプロピル部位のヒドロキシ化)
D	[Ah1a] CSCD563691	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
Ds	[Ah1aS-1] CSCD610195	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(( <i>R</i> )-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>syn</i> -異性体)
Da	[Ah1aA-2] CSCD573363	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(( <i>S</i> )-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>anti</i> 異性体)
Es	[Ah1bS] CSCD120604	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (( <i>S</i> )-9-ヒドロキシ-9-イソプロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド ( <i>syn</i> -異性体)
Fs	[Ah1cS] CSCD459488 SYN545364	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>syn</i> -異性体)
Fa	[Ah1cA] CSCD459489 SYN545449	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>anti</i> 異性体)

G	[Ah2] CSCD563692	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタ ノ-ナフタレン-5-イル)-アミド ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
H	[Ad] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I	[Ad1] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I-glu	[Ad-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated SYN520453	Iのグルクロン酸抱合体
I-sul	[Ad-sul] Dihydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	Iの硫酸抱合体
J	[Ad1a] CSCD656800	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テ トラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
K	[At] Trihydroxylated SYN520453	イソピラザムのトリヒドロキシ体
L	[B]	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)- アミド ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
LS	[BS] CSCD539372	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド ( <i>syn</i> 異性体)
La	[BA] CSCD539391	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i> )-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド ( <i>anti</i> 異性体)
M	[Bh] Hydroxylated CSCD539372	Lのヒドロキシ体
M-glu	[Bh-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	Mのグルクロン酸抱合体
M-sul	[Bh-sul] Sulphate	Mの硫酸抱合体

	Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	
P	[Bd] Dihydroxylated CSCD539372	Lのジヒドロキシ体
P-glu	[Bd-gul] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	Pのグルクロン酸抱合体
P-sul	[Bd-sul] Sulphate Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	Pの硫酸抱合体
Q	[Bt] Trihydroxylated CSCD539372	Lのトリヒドロキシ体
R	[C1] CSCC230729	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピリデン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド
S	[D] CSCD662024	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
S-glu	[D-glu] CSCD676513	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-(2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオニルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
T	[Dh] Hydroxylated CSCD662024	Sのヒドロキシ体
U	[E] CSCD676318	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオン酸 ( <i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
V	[Eh] Hydroxylated CSCD676318	Uのヒドロキシ体
W	[F] CSAA798670	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
X	[G] CSCC210616	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミド
Y	[H] CSCD465008 SYN545720	3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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) ]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン O-ベンジラーゼ
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
Cl	クロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	シトクロム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルフォキシド
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
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) ]
K	カリウム
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数

Mon	単球数
Na	ナトリウム
Neu	好中球数
P	リン
P450	シトクロム 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
PLT	血小板数
PROD	ペントキシシロルフィン O-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績 (国内) >

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)									
					イソピラザム (syn 体)		イソピラザム (anti 体)		合量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa		
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
はくさい (露地) 【茎葉】 平成 23 年度	1	561SC 散布	3	7	1.49	1.46	0.419	0.412	1.87	0.032	0.032	<0.005	<0.005	
			3	14	0.236	0.231	0.094	0.092	0.32	0.011	0.011	<0.005	<0.005	
			3	21	0.019	0.019	0.007	0.007	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
キヤベツ (露地) 【葉球】 平成 23 年度	1	374SC 散布	3	7	0.229	0.227	0.067	0.066	0.29	0.027	0.026	<0.005	<0.005	
			3	14	0.029	0.029	0.011	0.011	0.04	0.010	0.010	<0.005	<0.005	
			3	21	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005	
結球レタス (施設) 【茎葉】 平成 23 年度	1	468SC 散布	3	7	1.19	1.19	0.211	0.211	1.40	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	0.373	0.370	0.083	0.082	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	21	0.316	0.314	0.064	0.064	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
結球レタス (施設) 【茎葉】 平成 23 年度	1	281SC 散布	3	1	2.00	1.98	0.327	0.320	2.30	0.010	0.010	<0.005	<0.005	
			3	3	1.75	1.72	0.291	0.290	2.01	0.011	0.010	<0.005	<0.005	
			3	7	0.803	0.788	0.179	0.172	0.96	0.013	0.012	<0.005	<0.005	
結球レタス (施設) 【茎葉】 平成 23 年度	1	281SC 散布	3	14	0.562	0.551	0.119	0.117	0.67	0.014	0.014	<0.005	<0.005	

	1	561 <sup>sc</sup> 散布	3	1	4.77	4.76	0.811	0.754	5.51	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	3	3.02	2.95	0.454	0.443	3.39	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	7	1.93	1.90	0.291	0.288	2.19	0.038	0.037	<0.005	<0.005
			3	14	0.582	0.532	0.089	0.088	0.62	0.018	0.018	<0.005	<0.005
ミニトマト (施設) 【果実】 平成23年度	1	374 <sup>sc</sup> 散布	3	1	0.592	0.590	0.100	0.099	0.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.561	0.560	0.094	0.093	0.65	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.536	0.531	0.090	0.090	0.62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.368	0.370	0.063	0.063	0.43	0.006	0.006	<0.005	<0.005
	1	555 <sup>sc</sup> 散布	3	1	1.19	1.19	0.202	0.201	1.39	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.04	1.04	0.178	0.178	1.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.17	1.16	0.204	0.202	1.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.996	0.984	0.144	0.143	1.13	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) 【果実】 平成23年度	1	555 <sup>sc</sup> 散布	3	1	0.280	0.268	0.050	0.049	0.32	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	3	0.215	0.214	0.045	0.044	0.26	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	7	0.083	0.082	0.017	0.017	0.10	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	524 <sup>sc</sup> 散布	3	1	0.509	0.496	0.085	0.084	0.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.323	0.318	0.058	0.056	0.37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.141	0.139	0.026	0.026	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
きゅうり	1	546 <sup>sc</sup>	3	1	0.363	0.352	0.065	0.064	0.42	0.014	0.014	<0.005	<0.005



(施設) 【果実】 平成 23 年度	散布	3	3	0.161	0.160	0.032	0.031	0.19	0.013	0.013	<0.005	<0.005	
		3	7	0.024	0.024	0.006	0.006	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	1	0.074	0.072	0.013	0.013	0.09	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
メロン (施設) 【果肉】 平成 23 年度	374SC 散布	3	3	0.033	0.032	0.006	0.006	0.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	522SC 散布	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) 【果皮】 平成 23 年度	466SC 散布	3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	1	9.29	9.17	1.51	1.50	10.7	0.028	0.028	<0.005	<0.005	
	522SC 散布	3	3	8.52	8.48	1.39	1.36	9.84	0.029	0.028	<0.005	<0.005	
		3	7	9.47	9.44	1.56	1.54	11.0	0.040	0.040	<0.005	<0.005	
466SC 散布	3	1	4.33	4.28	0.770	0.750	5.03	0.009	0.008	<0.005	<0.005		
	3	3	3.47	3.44	0.592	0.588	4.03	0.007	0.007	<0.005	<0.005		
	3	7	1.92	1.90	0.325	0.324	2.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
	3	1	0.658	0.658	0.121	0.118	0.78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
りんご (露地・無袋) 【果実(しんを除く)】 平成 24 年度	561SC 散布	3	3	0.654	0.654	0.121	0.120	0.77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	7	0.885	0.881	0.160	0.158	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	14	0.600	0.596	0.127	0.127	0.72	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	3	28	0.860	0.858	0.183	0.182	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
		3	28	0.860	0.858	0.183	0.182	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

りんご (露地・無袋) 【しん(花落ち、 しん果梗部)】 平成24年度	1	561 <sup>sc</sup> 散布	3	1	1.99	1.98	0.348	0.344	2.32	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.57	1.54	0.278	0.277	1.82	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.24	1.24	0.216	0.212	1.45	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.495	0.489	0.098	0.096	0.59	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.905	0.904	0.188	0.188	1.09	0.008	0.008	<0.005
			3	1	0.845	0.838	0.159	0.158	1.00	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.08	1.06	0.201	0.198	1.26	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.771	0.762	0.140	0.138	0.90	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	1.08	1.06	0.232	0.231	1.29	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.979	0.968	0.209	0.204	1.17	<0.005	<0.005	<0.005
日本なし (露地・無袋) 【果実(しんを除く)】 平成24年度	1	561 <sup>sc</sup> 散布	3	1	2.30	2.30	0.388	0.387	2.69	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.82	1.80	0.307	0.307	2.11	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.99	1.98	0.334	0.331	2.31	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.492	0.489	0.091	0.090	0.58	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	1.10	1.10	0.212	0.211	1.31	0.007	0.007	<0.005
			3	1	0.629	0.624	0.109	0.106	0.73	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.645	0.630	0.115	0.113	0.74	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.551	0.528	0.103	0.102	0.63	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.448	0.438	0.079	0.078	0.52	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.314	0.312	0.055	0.054	0.37	<0.005	<0.005	<0.005
平成24年度	1	589 <sup>sc</sup> 散布	3	1	0.949	0.926	0.145	0.138	1.06	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.620	0.600	0.101	0.100	0.70	<0.005	<0.005	<0.005

日本なし (露地・無袋) 【しん(花落ち、 しん果梗部)】 平成24年度	1	561 <sup>SC</sup> 散布	3	7	0.801	0.767	0.121	0.120	0.89	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	0.680	0.660	0.104	0.101	0.76	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	28	0.367	0.366	0.059	0.058	0.42	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	1	0.421	0.420	0.068	0.068	0.49	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	3	0.394	0.390	0.064	0.064	0.45	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	7	0.312	0.312	0.050	0.050	0.36	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	0.311	0.306	0.056	0.054	0.36	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	28	0.149	0.147	0.024	0.024	0.17	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	1	0.817	0.810	0.134	0.132	0.94	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	3	0.765	0.756	0.123	0.123	0.88	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	7	0.857	0.836	0.134	0.132	0.97	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	0.602	0.596	0.095	0.092	0.69	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	28	0.322	0.320	0.061	0.060	0.38	<0.005	<0.005	<0.005			
			もも (露地・無袋) 【果肉】 平成24年度	1	436 <sup>SC</sup> 散布	3	1	0.020	0.020	<0.005	<0.005	0.03	<0.005	<0.005	<0.005
3	3	0.010				0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005			
3	7	0.009				0.009	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	14	0.006				0.006	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	28	0.012				0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.009	0.009	<0.005			
3	1	0.009				0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	3	0.008				0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	7	0.008				0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	14	0.010				0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005			
539 <sup>SC</sup> 散布	1	539 <sup>SC</sup> 散布				3	7	0.857	0.836	0.134	0.132	0.97	<0.005	<0.005	<0.005
						3	14	0.602	0.596	0.095	0.092	0.69	<0.005	<0.005	<0.005
						3	28	0.322	0.320	0.061	0.060	0.38	<0.005	<0.005	<0.005
						3	1	0.020	0.020	<0.005	<0.005	0.03	<0.005	<0.005	<0.005
						3	3	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	28	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.009	0.009	<0.005			
			3	1	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	1	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
			3	3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005			
3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005						
3	14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005						
3	1	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005						
3	3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005						
3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005						
3	14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005						

もも (露地・無袋) 【果皮】 平成24年度	436SC 散布	3	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005	
		3	1	12.4	12.2	1.85	1.84	14.0	0.022	0.022	0.022	<0.005	<0.005	
		3	3	4.24	4.24	0.645	0.642	4.88	0.009	0.009	0.009	<0.005	<0.005	
		3	7	2.77	2.76	0.390	0.380	3.14	0.010	0.010	0.010	<0.005	<0.005	
		3	14	1.02	0.980	0.163	0.157	1.14	0.005	0.005	0.005	<0.005	<0.005	
		3	28	3.44	3.42	0.578	0.577	4.00	0.030	0.030	0.030	<0.005	<0.005	
	すもも (露地) 【果実】 平成24年度	390SC 散布	3	1	3.76	3.75	0.719	0.718	4.47	0.010	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	3	3.15	3.10	0.604	0.604	3.70	0.010	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	7	2.15	2.14	0.408	0.396	2.54	0.010	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	14	2.71	2.70	0.553	0.552	3.25	0.019	0.018	0.018	<0.005	<0.005
			3	28	0.945	0.942	0.206	0.206	1.15	0.025	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	1	0.428	0.426	0.085	0.084	0.51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.304	0.300	0.060	0.060	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
うめ	467SC 散布	3	7	0.308	0.297	0.064	0.064	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	14	0.142	0.140	0.033	0.032	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	28	0.257	0.250	0.055	0.052	0.30	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	
		3	1	0.764	0.763	0.138	0.137	0.90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	3	0.714	0.713	0.136	0.132	0.85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	7	0.388	0.378	0.068	0.068	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	14	0.506	0.496	0.092	0.090	0.59	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	
		3	28	0.451	0.444	0.081	0.080	0.52	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	
うめ	499SC	3	1	1.98	1.98	0.363	0.360	2.34	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	

(露地) 【果実】 平成24年度	散布	3	3	1.20	1.20	1.20	0.235	0.235	1.44	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	0.972	0.972	0.972	0.216	0.216	1.19	0.006	0.006	<0.005
		3	14	1.07	1.06	1.06	0.241	0.240	1.30	0.008	0.008	<0.005
		3	28	0.550	0.542	0.542	0.128	0.124	0.67	0.009	0.008	<0.005
いちご (施設) 【果実】 平成23年度	467SC 散布	3	1	2.38	2.36	2.36	0.442	0.436	2.80	0.008	0.008	<0.005
		3	3	2.41	2.40	2.40	0.457	0.449	2.85	0.008	0.008	<0.005
		3	7	1.98	1.97	1.97	0.381	0.373	2.34	0.008	0.008	<0.005
		3	14	1.05	1.04	1.04	0.197	0.196	1.24	0.010	0.010	<0.005
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成24年度	350SC 散布	3	28	0.691	0.688	0.688	0.146	0.144	0.83	0.007	0.006	<0.005
		3	1	1.52	1.52	1.52	0.244	0.243	1.76	<0.005	<0.005	<0.005
		3	3	1.25	1.24	1.24	0.200	0.200	1.44	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	1.01	1.01	1.01	0.163	0.162	1.17	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成24年度	337SC 散布	3	14	0.466	0.462	0.462	0.071	0.070	0.53	<0.005	<0.005	<0.005
		3	1	1.09	1.09	1.09	0.176	0.176	1.27	<0.005	<0.005	<0.005
		3	3	0.865	0.858	0.858	0.137	0.136	0.99	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	0.646	0.640	0.640	0.097	0.097	0.74	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成24年度	415SC 散布	3	14	0.440	0.436	0.436	0.066	0.065	0.50	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	0.268	0.258	0.258	0.045	0.044	0.30	<0.005	<0.005	<0.005
		3	14	0.324	0.321	0.321	0.056	0.055	0.38	<0.005	<0.005	<0.005
		3	28	0.537	0.528	0.528	0.089	0.088	0.62	0.007	0.006	<0.005
ぶどう	375SC	3	42	0.512	0.509	0.509	0.086	0.086	0.60	0.022	0.022	<0.005
		3	7	2.67	2.64	2.64	0.480	0.476	3.12	<0.005	<0.005	<0.005

(小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 24 年度	散布	3	14	2.52	2.51	0.455	0.452	2.96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	28	3.07	3.06	0.535	0.534	3.59	0.019	0.018	<0.005	<0.005
		3	42	1.63	1.57	0.290	0.278	1.85	0.037	0.036	<0.005	<0.005
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 25 年度	389 SC 散布	3	7	2.74	2.72	0.466	0.466	3.19	0.009	0.008	<0.005	<0.005
		3	14	1.55	1.53	0.320	0.311	1.84	0.007	0.007	<0.005	<0.005
		3	28	0.899	0.892	0.175	0.171	1.06	0.010	0.010	<0.005	<0.005
	399 SC 散布	3	42	2.04	1.98	0.388	0.368	2.35	0.031	0.030	<0.005	<0.005
		3	7	0.738	0.732	0.141	0.138	0.87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	14	0.942	0.942	0.173	0.172	1.11	0.008	0.008	<0.005	<0.005
かき (露地) 【果実】 平成 24 年度	499 SC 散布	3	28	0.970	0.962	0.185	0.184	1.15	0.025	0.024	<0.005	<0.005
		3	42	0.521	0.514	0.108	0.102	0.62	0.029	0.027	<0.005	<0.005
		3	1	0.625	0.624	0.110	0.110	0.73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	561 SC 散布	3	3	0.513	0.508	0.090	0.090	0.60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	0.505	0.500	0.090	0.090	0.59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		3	14	0.623	0.620	0.116	0.116	0.74	0.007	0.006	<0.005	<0.005
1	3	28	0.471	0.470	0.087	0.086	0.56	0.009	0.009	<0.005	<0.005	<0.005
		1	0.391	0.389	0.071	0.070	0.46	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	0.219	0.218	0.039	0.039	0.26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
1	3	7	0.228	0.227	0.043	0.042	0.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		14	0.148	0.147	0.032	0.032	0.18	0.009	0.009	<0.005	<0.005	
		28	0.131	0.130	0.027	0.027	0.16	0.010	0.010	<0.005	<0.005	

かき (露地) 【果実】 平成25年度	561 <sup>SC</sup> 散布	3	1	0.198	0.196	0.041	0.040	0.24	<0.005	<0.005	<0.005
		3	3	0.227	0.226	0.045	0.045	0.27	<0.005	<0.005	<0.005
		3	7	0.114	0.113	0.023	0.023	0.14	<0.005	<0.005	<0.005
		3	14	0.159	0.156	0.032	0.032	0.19	0.007	0.007	<0.005
		3	28	0.099	0.096	0.021	0.020	0.12	0.011	0.011	<0.005
		3	1	0.459	0.454	0.087	0.086	0.54	<0.005	<0.005	<0.005
		3	3	0.434	0.434	0.083	0.083	0.52	<0.005	<0.005	<0.005
	520 <sup>SC</sup> 散布	3	7	0.596	0.583	0.117	0.115	0.70	<0.005	<0.005	<0.005
		3	14	0.305	0.304	0.072	0.071	0.38	0.007	0.007	<0.005
		3	28	0.286	0.275	0.065	0.064	0.34	0.009	0.009	<0.005

SC: フロアブル

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム ( <i>syn</i> 体： <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
大麦 (玄麦)	1	125EC ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.024 (0.019 : <0.005)	0.019	<0.005
	1			54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.014 (0.009 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			60	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			54	0.028 (0.023 : <0.005)	0.02	<0.005
	1	125EC ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	2	48	0.015 (0.010 : 0.005)	0.011	<0.005
	1			48	0.014 (0.008 : 0.006)	0.006	<0.005
1	54			0.035 (0.02 : 0.015)	0.023	<0.005	
大麦 (玄麦)	1	125EC ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.026 (0.021 : <0.005)	0.022	<0.005
	1	125EC ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.022 (0.014 : 0.008)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125EC ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.02 (0.012 : 0.008)	0.012	<0.005
	1			38	0.016 (0.009 : 0.007)	0.013	<0.005
	1			42	0.016 (0.011 : 0.005)	0.006	<0.005
	1			61	0.017 (0.01 : 0.007)	0.012	<0.005



	1			42	0.026 (0.015 : 0.011)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	53	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.016 (0.011 : <0.005)	0.016	<0.005
	1			57	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.17 (0.154 : 0.016)	0.041	<0.005
	1			52	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.173 (0.168 : <0.005)	0.046	<0.005
	1			56	0.015 (0.010 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			50	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.006	<0.005
	大麦 (玄麦)			1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	2	30
1		42	0.233 (0.19 : 0.08)	0.09			<0.005
1		43	0.046 (0.03 : 0.016)	0.016			<0.005
1		45	0.024 (0.014 : 0.01)	0.028			<0.005
1		45	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.008			<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			62	0.013 (0.008 : <0.005)	0.005	<0.005
	1			61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			51	0.017 (0.012 : <0.005)	0.009	<0.005

	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.007	<0.005
	1			51	0.013 (0.008 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	29	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	29	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =69.7:30.3) 茎葉散布	3	43	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			43	0.01 (0.005 : 0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> ( <i>syn:anti</i> =92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			67	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			55	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	41	0.03 (0.025 : <0.005)	0.006	<0.005
				35	0.028 (0.023 : <0.005)	0.008	<0.005
	1			43	0.019 (0.014 : <0.005)	0.006	<0.005

	1			46	0.018 (0.013 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 <sup>EC</sup> (syn:anti=69.7:30.3) 茎葉散布	3	30	0.086 (0.059 : 0.027)	0.005	<0.005
	1			42	0.116 (0.08 : 0.036)	0.038	<0.005
	1			53	0.041 (0.027 : 0.014)	0.021	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.041 (0.025 : 0.016)	0.056	<0.005
サマースカッシュ	5	75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	2	14	<0.0239 (0.0189 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
	5	150 <sup>EC</sup> 茎葉散布		14	<0.030 (0.025 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.0158 (0.0078 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.016 (0.0110 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
ウインタース カッシュ/か ぼちゃ	3	75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006	
			14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006	
			14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006	

	3	150 <sup>EC</sup> 茎葉散布		14	<0.0164 (0.0114 : <0.005)	<0.008	<0.006
14				<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006	
14				<0.018 (0.0058 : <0.005)	<0.008	<0.006	
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	3	0.053 (0.032 : 0.021)	0.017	<0.005
	1			0	0.017 (0.012 : <0.005)	0.01	<0.005
	1			0	0.015 (0.01 : <0.005)	0.012	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	0.008	<0.005

バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	3	0.063 (0.043 : 0.020)	0.016	<0.005
	1			0	0.031 (0.02 : 0.011)	0.013	<0.005
	1			0	0.045 (0.031 : 0.014)	0.016	<0.005
	1			0	0.029 (0.019 : 0.01)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	0.015 (0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	0.013 (0.008 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	1	0.043 (0.029 : 0.014)	0.009	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75EC 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	0.046 (0.029 : 0.017)	0.013	<0.005
	1			0	0.022 (0.014 : 0.008)	<0.0145	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	0.048 (0.031 : 0.017)	0.01	<0.005
	1			0	0.037 (0.024 : 0.013)	<0.007	<0.005
バナナ (果肉)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

(無袋)	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.021 (0.014 : 0.007)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.084 (0.057 : 0.027)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 <sup>EC</sup> 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

・試験には EC : 乳剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。



<別紙5：後作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位)	PBI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
		イソピラザム	Fs	Y
大麦 (玄麦)	30	<0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005~0.031	<0.01
	365	<0.01	<0.005~0.008	<0.01
大麦 (わら)	30	<0.01	0.017~0.054	<0.01
	60	<0.01	0.018~0.052	<0.01~0.04
	365	<0.01	0.008~0.049	<0.01
にんじん (根部)	30	0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005	<0.01
	365	<0.01	<0.005	<0.01
にんじん (葉部)	30	<0.01	<0.005	0.02~0.07
	60	<0.01	<0.005	0.03~0.15
	365	<0.01	<0.005	<0.01~0.07
ほうれんそう	30	<0.01	<0.005~0.006	0.01~0.02
	60	<0.01	<0.005~0.015	0.01~0.06
	365	<0.01	<0.005~0.006	<0.01~0.02

PBI：最終使用から植え付けまでの日数

<別紙 6 : 畜産物残留試験>

飼料への添 加量 (mg/kg/乾燥 重量)	摂取量* (mg/kg 体重/日)	試料	残留値 (µg/g)			
			イソピラザム		イソピラザム+代謝物 J	
			平均値	最高値	平均値	最高値
15	0.545	筋肉	<0.01	<0.01	0.02	0.03
		脂肪	<0.01	<0.01	0.02	0.05
		肝臓	0.01	0.01	0.22	0.24
		腎臓	<0.01	<0.01	0.06	0.07
		乳汁	<0.01	<0.01	0.03	0.05
42	1.53	筋肉	<0.01	0.01	0.05	0.06
		脂肪	0.03	0.05	0.07	0.1
		肝臓	0.03	0.04	0.6	0.66
		腎臓	0.01	0.01	0.16	0.17
		乳汁	<0.01	<0.01	0.07	0.14
140	5.09	筋肉	0.02	0.03	0.16	0.21
		脂肪	0.09	0.15	0.28	0.58
		肝臓	0.13	0.17	1.9	2.0
		腎臓	0.03	0.04	0.66	0.68
		乳汁	<0.01	0.02	0.19	0.38

\* : 体重 550 kg の乳牛が一日に 20 kg の飼料を摂取するとして算出

<別紙7：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	1.87	17.7	33.1	5.1	9.65	16.6	31.0	21.6	40.4
キャベツ (含芽キャベツ)	1.4	24.1	33.7	11.6	16.2	19	26.6	23.8	33.3
レタス (含サラダ菜及びちしゃ)	5.51	9.6	52.9	4.4	24.2	11.4	62.8	9.2	50.7
トマト	1.39	32.1	44.6	19	26.4	32.0	44.5	36.6	50.9
なす	0.58	12	6.96	2.1	1.22	10	5.80	17.1	9.92
きゅうり (含ガーキン)	0.42	20.7	8.69	9.6	4.03	14.2	5.96	25.6	10.8
りんご	2.32	24.2	56.1	30.9	71.7	18.8	43.6	32.4	75.2
日本なし	1.06	6.4	6.78	3.4	3.60	9.1	9.65	7.8	8.27
もも	0.03	3.4	0.10	3.7	0.11	5.3	0.16	4.4	0.13
すもも (含ブルー)	0.9	1.1	0.99	0.7	0.63	0.6	0.54	1.1	0.99
うめ	2.85	1.4	3.99	0.3	0.86	0.6	1.71	1.8	5.13
いちご	1.76	5.4	9.50	7.8	13.7	5.2	9.15	5.9	10.4
ぶどう	3.59	8.7	31.2	8.2	29.4	20.2	72.5	9	32.3
かき	0.74	9.9	7.33	1.7	1.26	3.9	2.89	18.2	13.5
牛・筋肉と脂肪	0.09	15.3	1.38	9.7	0.87	20.9	1.88	9.9	0.89
牛・肝臓	0.13	0.1	0.01	0	0.00	1.4	0.18	0	0.00
牛・腎臓	0.03	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
合計			297		204		319		343

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数 of イソピラザムの含量値の最大値を、畜産物の残留値は、イソピラザムの平均残留値のうち最大値を用いた。(参照：別紙3及び6)
- ・ff：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照107)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・摂取量：残留値から求めたイソピラザムの推定摂取量(μg/人/日)
- ・メロン(果実)は、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算には用いなかった。
- ・乳のデータは、定量限界未満であったため摂取量の計算には用いなかった。

<参照>

1. 農薬抄録 イソピラザム (殺菌剤) (平成 21 年 12 月 26 改訂) : シンジェンタ  
ジャパン株式会社、一部公表
2. SYN520453: Pharmacokinetics in the Rat following Single Oral  
Administration of [<sup>14</sup>C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River  
Laboratories、2009 年、未公表
3. SYN520453: The Excretion and Tissue Distribution of [<sup>14</sup>C]-SYN520453 in  
the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) :  
Charles River Laboratories、2008 年、未公表
4. SYN520453: The Tissue Depletion of [<sup>14</sup>C]-SYN520453 in the Rat Following  
Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River  
Laboratories、2008 年、未公表
5. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat  
Following Single Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg)  
(GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
6. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat  
Following Single Oral Administration of Syn or Anti [<sup>14</sup>C]-SYN520453 (2 and  
75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
7. SYN520453: Whole Body Autoradiography And Expired Air Study In The Rat  
(GLP) : Syngenta Central Toxicology Laboratories、2007 年、未公表
8. SYN520453: The Tissue Distribution and Elimination of [<sup>14</sup>C]-SYN520453 in  
the Rat Following Multiple Oral Administration (1 mg/kg) (GLP) : Charles  
River Laboratories、2008 年、未公表
9. SYN520453: Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled  
Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats  
Following Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-SYN520453. (GLP) : Charles River  
Laboratories、2009 年、未公表
10. SYN520453: Metabolism in Wheat (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill  
International Research Centre (英国)、2007 年、未公表
11. SYN520453: Metabolism in Grapes (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill  
International Research Centre (英国) 及び、Charles River Laboratories (英  
国)、2008 年、未公表
12. SYN520453: Metabolism in Lettuce (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008  
年、未公表
13. Route and Rate of Degradation of <sup>14</sup>C-Phenyl-Labelled SYN520453 in Four  
Soils Under Aerobic Conditions at 20 °C (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's  
Hill International Research Centre (英国) 及び、Syngenta Crop Protection AG  
(スイス)、2009 年、未公表

14. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [<sup>14</sup>C]-Pyrazole Labelled SYN520453 Under Aerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C (GLP) : Charles River Laboratories、2008年、未公表
15. <sup>14</sup>C-Phenyl Labelled SYN520453-Rate of Degradation in Four Soils (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
16. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [<sup>14</sup>C]-Pyrazole Labelled SYN520453 under Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C. : Charles River Laboratories、2008年、未公表
17. Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、修正報告書 2007、未公表
18. <sup>14</sup>C-Phenyl - SYN520453 Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2007年、未公表
19. SYN520453 Adsorption/Desorption Properties in Six Soils (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、未公表
20. SYN520453 Hydrolysis of [Pyrazole-5-<sup>14</sup>C]-labelled Material under Laboratory Conditions (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2007年、未公表
21. SYN520453 : Aqueous Photolysis in Sterile Buffer and Sterile Natural Water (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2008年、未公表
22. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験、シンジェンタジャパン 2006～2008年、未公表
23. SYN520453 : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
24. SYN520453 : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
25. SYN 534969 (Pure Syn), SYN 534968 (Pure Anti) and SYN 520453 (50% Syn:50% Anti) : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
26. SYN520453 : Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
27. SYN520453 : 4 Hour Acute Inhalation Toxicity Limit Study In The Rat (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
28. CSCD465008—Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
29. CSCD459488—Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表

30. SYN520453 : Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
31. SYN520453 : Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2006年、未公表
32. SYN520453 : Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-occlusive Application) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
33. SYN520453 : Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay In The Mouse) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
34. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
35. SYN520453—SYN520453 (89.5% Syn : 6.9% Anti) , SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) -13 Week (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
36. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1661/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
37. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1579/Technical Toxicology/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
38. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Dogs (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
39. SYN520453 : 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
40. SYN520453 : 90 Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
41. CSCD465008 : A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
42. CSCD459488 : 28 Day Dietary Toxicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
43. SYN520453 : 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
44. SYN520453 : 2 Year Dietary Toxicity And Carcinogenicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
45. SYN520453 : 80 Week Dietary Carcinogenicity Study In The Mouse (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
46. SYN520453 : Multigeneration Reproduction Toxicity Study In Rats (GLP対

- 応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
47. SYN520453 : Prenatal Developmental Toxicity Study In Rats (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
  48. SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
  49. SYN520453—Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
  50. SYN520453 : —Second Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
  51. SYN520453—A Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
  52. SYN520453—A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
  53. SYN520453 : Bacterial Mutation Assay in *S.typhimurium* and *E.coli* (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
  54. SYN520453 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  55. Isopyrazam Technical : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2010年、未公表
  56. SYN520453 : L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Mutation Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
  57. SYN520453 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  58. SYN520453 : *IN VITRO* CYTOGENETIC ASSAY IN HUMAN LYMPHOCYTES (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
  59. SYN520453 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  60. SYN520453 : In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
  61. SYN520453 : Rat Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : Syngenta

- Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
62. CSCD465008 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
  63. CSCD465008 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  64. CSCD465008 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  65. CSCD459488 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
  66. CSCD459488 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK<sup>+</sup>) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  67. CSCD459488 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
  68. Isopyrazam—14 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2011年、未公表
  69. Isopyrazam— Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Rat Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
  70. Isopyrazam— Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Human Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
  71. Isopyrazam—Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Hanover Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2011年、未公表
  72. Isopyrazam—Stably Transfected Human Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Activation Assay (GLP 対応) : Cee Tox (英国)、2011年、未公表
  73. SYN520453 (49.5% Syn:48.7% Anti), SYN534969 & SYN534968 28 Day Comparative Study In The Rat KR1662/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
  74. JMPR: "ISOPYRAZAM", Pesticide residues in food - 2011. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P165-187(2011)
  75. US EPA : Isopyrazam ; Human Health Risk Assesment for the establishment of a Tolerance for Isopyrazam(SYN52043) Fungicide in/on Imported Banana.



PC Code: 129222. Petition 9E7606. DP Barcode:392681(2011)

76. EFSA : Setting of new MRLs for isopyrazam in several cereals and food commodities of animal origin. 8(9)1975:(2010)
77. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isopyrazam, *EFSA Journal* (2012) 10(3), 2600.
78. 食品健康影響評価について (平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号)
79. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験 (バナナ)、シンジエンタジャパン 2007~2010 年、未公表
80. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 11 月 26 日付け府食第 1023 号)
81. 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 25 年 10 月 22 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 337 号)
82. イソピラザム (syn 体及び anti 体) の土壌吸着性に関する試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
83. イソピラザム (NC-233) の土壌残留分析結果報告書 : 日産化学工業株式会社、2012 年、未公表
84. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 はくさい 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
85. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 キャベツ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
86. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 結球レタス 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
87. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 ミニトマト 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
88. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 なす 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
89. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 きゅうり 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
90. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 メロン 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
91. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 りんご 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
92. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 日本なし 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
93. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 もも 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
94. イソピラザム作物残留分析結果報告 (すもも)、一般財団法人残留農薬研究所、

2012年、未公表

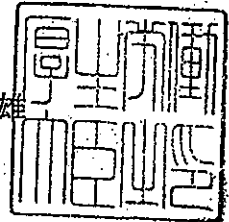
95. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 うめ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
96. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 いちご 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012年、未公表
97. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 ぶどう 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
98. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
99. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
100. イソピラザムの海外にて実施された作物残留試験成績 (3) (ニュージーランド：かぼちゃ)、シンジェンタジャパン株式会社 2012年、未公表
101. Isopyrazam technical – Modified Irwin Screen Test in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
102. Isopyrazam technical – Effect on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Anaesthetized Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
103. Isopyrazam technical – Effect on Renal Function in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
104. JMPR : “ISOPYRAZAM” , Pesticide residues in food: Toxicological evaluations. 387-440 (2011)
105. 農薬抄録 イソピラザム (殺菌剤) (平成 26 年 2 月 6 日改訂) : シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
106. 食品健康影響評価について (平成 27 年 6 月 23 日付け厚生労働省発食安 0623 第 1 号)
107. 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)

大

厚生労働省発食安1213第2号  
平成24年12月13日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 三井 辨雄



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

エトフメセート。

平成 28 年 6 月 14 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 24 年 12 月 13 日付け厚生労働省発食安 1213 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくエトフメセートに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

## エトフメセート

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品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：エトフメセート [ Ethofumesate (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

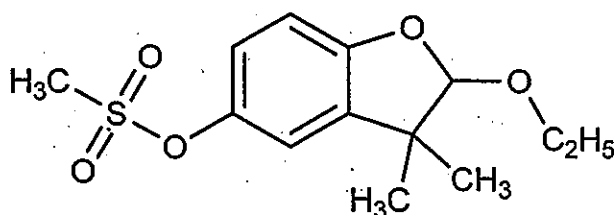
ベンゾフラン環を有する除草剤である。作用機構は、光合成及び呼吸を阻害することによって細胞分裂を抑制し、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

(*RS*)-2-Ethoxy-2, 3-dihydro-3, 3-dimethylbenzofuran-5-yl methanesulfonate  
(IUPAC)

2-Ethoxy-2, 3-dihydro-3, 3-dimethyl-5-benzofuranyl methanesulfonate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> S
分子量	286.35
水溶解度	50 mg/L (25°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow=2.7 (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

10.0%エトフメセート・6.4%デスメディファム・8.2%フェンメディファム乳剤

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	エトフメセートを 含む 農薬の総 使用回数
				薬量	希釈 水量				
てんさい (移植栽培)	一年生 雑草	活着後雑 草発生揃 期、ただ し、収穫 60日前 まで	全 土壌	350～ 450 mL/10a	60～80 L/10a	2回 以内	雑草 茎葉 散布	北海 道	2回以内
てんさい (直播栽培)		てんさい 2葉期以 降雑草発 生揃期、 ただし、 収穫60日 前まで							

(2) 海外での使用方法

①42%エトフメセート水和剤 (米国)

作物名	使用時期	1回当たり 使用量	エトフメセート の総使用量	本剤の 使用回数	使用方法
たまねぎ	出芽前	0.5～1.0 lb ai/A	3 lb ai/A	1回	土壌散布 (播種時又は 播種直後)
	出芽後 収穫前30日まで	0.5 lb ai/A		4回	葉面散布
てんさい (根部)	出芽前	2 lb ai/A	2.67 lb ai/A	1回	出芽前散布
	出芽後 収穫前50日まで	0.16～0.33 lb ai/A		3回	散布
ビート (茎葉)	出芽前	2 lb ai/A	2.67 lb ai/A	1回	出芽前散布
	出芽後 収穫前14日まで	0.16～0.33 lb ai/A		3回	散布

ai:active ingredient (有効成分)

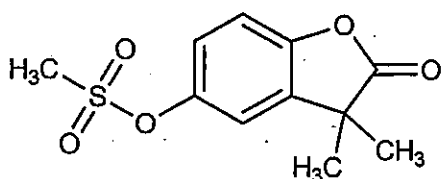
### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

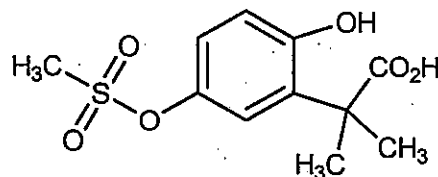
##### 【国内】

##### ① 分析対象の化合物

- ・ エトフメセート
- ・ 2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2-オキシ-ベンゾフラン-5-イル メタンスルホナート (以下、代謝物 M2 という)
- ・ 2-(2-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルオキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸 (以下、代謝物 M3 という。) (代謝物 M3 抱合体を含む) <sup>註)</sup>



代謝物 M2



代謝物 M3

##### ② 分析法の概要

エトフメセート及び代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体も含む)

試料に酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液を加え、加熱還流してエトフメセート及び代謝物 M2 を抽出する (抽出液 A)。残留物に水及び塩酸を加え、更に加熱還流して、代謝物 M3 とその抱合体の抽出<sup>註)</sup>並びにそれらの代謝物 M2 への変換を行う。この還流抽出液を pH3 に調整後、酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液に転溶する (抽出液 B)。抽出液 A 及び B を合わせ、シリカゲル、中性アルミナ及び C<sub>18</sub> カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又はガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

代謝物 M2 については、換算係数 1.12 を用いてエトフメセートに換算した値を示す。(以下、同じ)

定量限界：エトフメセート：0.05 ppm

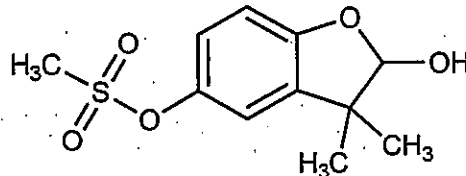
代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む)：0.05 ppm

注) 国内の作物残留試験で用いられた分析法では、代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を十分に抽出できているか確認できていない。

## 【海外】

### ① 分析対象の化合物

- ・ エトフメセート
- ・ 2,3-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-3,3-ジメチルベンゾフラン-5-イル=メタンスルホナート (以下、代謝物 M1 という) (代謝物 M1 抱合体を含む)
- ・ 代謝物 M2
- ・ 代謝物 M3 (代謝物 M3 抱合体を含む)



代謝物 M1

### ② 分析法の概要

#### i) エトフメセート、代謝物 M1 (代謝物 M1 抱合体を含む) 及び代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む) (米国)

試料にアセトンを加え加熱還流した後、抽出液に水を加えて濃縮する。得られた濃縮液を塩基性にしてエトフメセートをヘキサンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。抽出残留物及びヘキサン転溶後の水層を合わせ、塩酸を加えて加熱還流して代謝物の遊離体及び抱合体を抽出 (この熱酸処理で、代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体は代謝物 M2 に変換される) し、次いで、ジエチルエーテルに転溶する。ジエチルエーテル層を濃縮乾固後、トルエンに溶解し、無水酢酸及びピリジンを加えて代謝物 M1 をアセチル化する。次いで、シリカゲルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

または、試料からメタノール・ジクロロメタン (1:9) 混液で抽出し、抽出液を水で分配し、有機層を濃縮乾固する。得られた水層は抽出残留物と合わせ、水・メタノール・ヘキサン (9:1:2) 混液で抽出する。得られた水層に塩酸・酢酸エチル (1:1) を加えて加熱し、加水分解した後、ジエチルエーテルに転溶し濃縮乾固する。加水分解後の残留物及び最初の抽出時の有機層の残留物をそれぞれ無水酢酸及びピリジンで処理して代謝物 M1 をアセチル化し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

代謝物 M1 については、換算係数 1.11 を用いてエトフメセートに換算した値を示す。

定量限界：エトフメセート：0.01~0.05 ppm

代謝物 M1 (代謝物 M1 抱合体を含む)：0.01~0.05 ppm

代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む)：0.01~0.05 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. 畜産物への推定残留量

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

- ・ エトフメセート
- ・ 代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む)

#### ② 分析法の概要

##### i) 組織

試料に酢酸エチル、メタノール及び水を加えてホモジナイズし、エトフメセート及び代謝物 M2 を有機層に抽出する (抽出液 A)。水層は陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、酢酸エチル及び塩酸を加え加熱還流して代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を代謝物 M2 に変換し、代謝物 M2 を酢酸エチルに転溶して、抽出液 A と合わせる。アセトニトリル/ヘキサン分配で精製し、フロリジルカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

##### ii) 脂肪

試料に酢酸エチル及びメタノールを加え、加温して脂肪を融解した後、ホモジナイズする。次いで、塩酸及びシリカゲルを加えて 45 分間振とうし、酢酸エチル層を採る。水層を酢酸エチルで抽出し、先の酢酸エチル層に合わせる。アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂した後、フロリジルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

##### iii) 乳

試料に酢酸エチル、5 w/v% シュウ酸カリウム溶液、メタノール、塩酸及びシリカゲルを加えて加温した後、45 分間振とうする。酢酸エチル層を採り、メタノール/ヘキサン分配で精製し、ヒドロキシプロピル化デキストランカラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (FPD) で定量する。

定量限界：エトフメセート：0.05ppm (筋肉、腎臓、肝臓及び乳)

0.1ppm (脂肪)

代謝物 M2：0.02ppm (乳)

0.05ppm (筋肉)

0.1ppm (腎臓、肝臓及び脂肪)

### (2) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

乳牛に対して、エトフメセートが 65、195 及び 650 ppm 含有するカプセルを 28 日間

にわたり摂食させ、筋肉、腎臓、肝臓及び脂肪に含まれるエトフメセート及び代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む) を測定した。また、乳においては、1、2、4、8、12、16、22 及び 28 日後に搾乳したものを測定した。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		65 ppm 投与群	195 ppm 投与群	650 ppm 投与群
筋肉	エトフメセート	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.09 (最大) <0.05 (平均)
	代謝物 M2	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.08 (最大) <0.05 (平均)	0.30 (最大) 0.17 (平均)
腎臓	エトフメセート	0.07 (最大) 0.05 (平均)	0.11 (最大) 0.06 (平均)	0.17 (最大) 0.09 (平均)
	代謝物 M2	2.94 (最大) 1.23 (平均)	8.31 (最大) 3.94 (平均)	17.8 (最大) 11.47 (平均)
肝臓	エトフメセート	0.06 (最大) 0.05 (平均)	0.27 (最大) 0.17 (平均)	1.05 (最大) 0.43 (平均)
	代謝物 M2	0.11 (最大) <0.1 (平均)	0.28 (最大) 0.17 (平均)	1.05 (最大) 0.53 (平均)
脂肪	エトフメセート	<0.1 (最大) <0.1 (平均)	0.17 (最大) <0.1 (平均)	0.74 (最大) 0.38 (平均)
	代謝物 M2	<0.1 (最大) <0.1 (平均)	0.61 (最大) 0.28 (平均)	0.89 (最大) 0.44 (平均)
乳	エトフメセート	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.06 (最大) <0.05 (平均)	0.06 (最大) <0.05 (平均)
	代謝物 M2	<0.02 (最大) <0.02 (平均)	0.11 (最大) 0.04 (平均)	0.19 (最大) 0.10 (平均)

上記の結果に関連して、豪州では牛における MFL<sup>注)</sup>は 65 ppm と評価している。

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

### (3) 推定残留量

乳牛について、MFL と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果についてはエトフメセート及び代謝物 M2 (代謝物 M3 及び代謝物 M3 抱合体を含む) の合計値で表した。表 2 を参照。

表 2. 畜産物中の推定残留量；乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.1	0.2	0.17	3.01	0.07

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたエトフメセートに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

(動物種)                   ウサギ

(投与方法)                強制経口

(試験の種類)             発生毒性試験

(期間)                     妊娠6～18日

安全係数：100

ADI：0.3 mg/kg 体重/day

## 6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドにおいて調査した結果、米国においててんさい、たまねぎ等に、カナダにおいててんさい、その他の野菜等に、EUにおいてその他のスパイス、その他のハーブ等に、豪州においてその他の野菜及び畜産物等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

エトフメセート、代謝物M2及び熱酸処理で代謝物M2に変換される代謝物（代謝物M3及び代謝物M3抱合体を含む）とする。

代謝試験の結果から、試料中には多く代謝物M3及び代謝物M3抱合体が存在し、各国では酸加水分解により代謝物M3抱合体を遊離の代謝物M3に変換するとともに、代謝物M3を代謝物M2に変換してこれを測定していること並びに一部の農作物から代謝物M1が検出されるものの、代謝物M2も同等かそれ以上に検出されていることから、規制対象をエトフメセート、代謝物M2及び熱酸処理で代謝物M2に変換される代謝物（代謝物M3及び代謝物M3抱合体を含む）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は、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてエトフメセート（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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	1.0
幼小児 (1~6歳)	2.8
妊婦	1.1
高齢者 (65歳以上)	0.9

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。

## エトフメセート作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) <sup>(注)</sup> 【エトフメセート/代謝物M2】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
てんさい (根)	2	10%乳剤	450 mL/水60 L/10 a 散布	2	62	圃場A : <0.05/<0.05
					60	圃場B : <0.05/<0.05

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

エトフメセート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)	最大残留量 (ppm) 【エトフメセート/代謝物M1/代謝物M2】
		剤型	使用量・使用方法	回数			
てんさい (根部)	10	44.9% 水和剤	2.78 lb ai/A散布1回 +1.53 lb ai/A散布1回	2	132	圃場A:0.194	圃場A:0.07/<0.05/0.11
			2.86 lb ai/A散布1回 +1.42 lb ai/A散布1回		149	圃場B:0.107	圃場B:<0.05/<0.05/<0.05
			2.95 lb ai/A散布1回 +1.48 lb ai/A散布1回		107	圃場C:0.107	圃場D:<0.05/<0.05/<0.05
			2.92 lb ai/A散布1回 +1.49 lb ai/A散布1回		106	圃場D:0.107	圃場C:<0.05/<0.05/<0.05
			2.96 lb ai/A散布1回 +1.52 lb ai/A散布1回		102	圃場E:0.118	圃場E:<0.05/<0.05/0.06
			2.80 lb ai/A散布1回 +1.45 lb ai/A散布1回		141	圃場F:0.107	圃場F:<0.05/<0.05/<0.05
			2.94 lb ai/A散布1回 +1.50 lb ai/A散布1回		81	圃場G:0.151	圃場G:<0.05/<0.05/0.09
			2.95 lb ai/A散布1回 +1.50 lb ai/A散布1回		83	圃場H:0.107	圃場H:<0.05/<0.05/<0.05
			2.93 lb ai/A散布1回 +1.49 lb ai/A散布1回		276	圃場I:0.107	圃場I:<0.05/<0.05/<0.05
			2.80 lb ai/A散布1回 +1.60 lb ai/A散布1回		180	圃場J:0.118	圃場J:<0.05/<0.05/0.06
			たまねぎ		10	42%水和剤	1.1 lb ai/A土壌表面散布 1回 +0.6 lb ai/A 茎葉散布 3回
1.0 lb ai/A土壌表面散布 1回 +0.5~1.0 lb ai/A 茎葉散布 4回	29	圃場B:0.106		圃場B:<0.050/<0.043/<0.050 (#) 注2)			
1.1 lb ai/A土壌表面散布 1回 +0.6 lb ai/A 茎葉散布 4回	29	圃場C:0.106		圃場C:<0.050/<0.043/<0.050			
1.0 lb ai/A土壌表面散布 1回 +0.5 lb ai/A 茎葉散布 4回	30	圃場D:0.159		圃場D:0.076/<0.043/0.074			
	32	圃場E:0.106		圃場E:<0.050/<0.043/<0.050			
	29	圃場F:0.106		圃場F:<0.050/<0.043/<0.050			
	30	圃場G:0.162		圃場G:<0.050/<0.043/0.100			
	29	圃場H:0.106		圃場H:<0.050/<0.043/<0.050			
	28	圃場I:0.164		圃場I:<0.050/<0.043/0.102			
	30	圃場J:0.106		圃場J:<0.050/<0.043/<0.050			
ビート (茎葉)	5	42%水和剤	1.9~2.0 lb ai/A散布 1回 +0.16~0.17 lb ai/A散布 2回 +0.33 lb ai/A散布 1回	4	14	圃場A:1.79	圃場A:<0.05/0.081/1.558
					15	圃場B:1.00	圃場B:<0.05/0.127/0.846
					14	圃場C:4.15	圃場C:<0.05/0.100/3.657
					14	圃場D:1.00	圃場D:<0.05/0.054/0.848
					13	圃場E:1.10	圃場E:<0.05/<0.05/0.938

注1) 「最大残留量」欄に記載した値は、エトフメセート本体、代謝物M2及び熱酸処理で代謝物M2に変換される代謝物 (代謝物M3及び代謝物M3抱合体を含む) をエトフメセートに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

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	
てんさい	0.3		申		0.3 米国	【0.107-0.194(n=10)(米国)】
たまねぎ	0.3				0.25 米国	【0.106-0.164(#)(n=10)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)						
にんにく	0.3				0.25 米国	【米国たまねぎ参照】
わけぎ						
その他のゆり科野菜						
その他のせり科野菜						
その他の野菜	5				5.0 米国	【1.00-4.19(ME-3)参照】
その他のオイルシード						
その他のスパイス						
その他のハーブ						
牛の筋肉	0.5				0.5 豪州	【牛の脂肪参照】
豚の筋肉	0.5				0.5 豪州	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5				0.5 豪州	【牛の脂肪参照】
牛の脂肪	0.5				0.5 豪州	推:0.2
豚の脂肪	0.5				0.5 豪州	【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5				0.5 豪州	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.5				0.5 豪州	推:0.17
豚の肝臓	0.5				0.5 豪州	【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5				0.5 豪州	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	3					推:3.01
豚の腎臓	3					【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	3					【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	3					【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	3					【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3					【牛の腎臓参照】
乳	0.2				0.2 豪州	推:0.07

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

エトフメセート推定摂取量 (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
てんさい	0.3	9.8	8.3	12.3	10.0
たまねぎ	0.3	9.4	6.8	10.6	8.3
にんにく	0.3	0.1	0.0	0.3	0.2
その他の野菜	5	67.0	31.5	50.5	70.5
陸棲哺乳類の肉類	0.5	28.9	21.6	32.2	20.5
陸棲哺乳類の食用部分(肉類除く)	3	4.2	2.4	14.4	2.7
陸棲哺乳類の乳類	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
計		172.1	137.0	193.2	155.4
ADI比 (%)		1.0	2.8	1.1	0.9

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	残留農薬基準告知
平成19年 3月 6日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年 2月12日	農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規：てんさい)
平成22年 6月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年 5月30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24年12月13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年12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
平成25年 9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28年 5月27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]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○ 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組合員活動部部长
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

エトフメセート

食品名	残留基準値 ppm
てんさい	0.3
たまねぎ	0.3
にんにく	0.3
その他の野菜 <sup>注1)</sup>	5
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注2)</sup> の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
豚の脂肪	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	3
豚の腎臓	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	3
牛の食用部分 <sup>注3)</sup>	3
豚の食用部分	3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3
乳	0.2

※今回基準値を設定するエトフメセートとは、エトフメセート、代謝物M2【2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-2-オキソ-ベンゾフラン-5-イルメタンスルホナート】をエトフメセートに換算したものと及び熱酸処理で代謝物M2に変換される代謝物(代謝物M3【2-(2-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルオキシフェニル)-2-メチルプロピオン酸】及び代謝物M3抱合体を含む)をエトフメセートに換算したものの和をいう。

注1)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

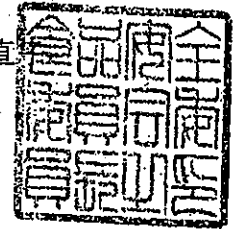
注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 546 号  
平成 24 年 5 月 31 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305009 号及び平成 22 年 6 月 18 日付け厚生労働省発食安 0618 第 3 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エトフメセートに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成 15 年法律第 48 号) 第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

エトフメセートの一日摂取許容量を 0.3 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## エトフメセート

2012年5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.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ビーグル犬.....	11
(3) 畜産動物(ウシ).....	12
(4) 畜産動物(ニワトリ).....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) てんさい.....	14
(2) ライグラス.....	15
(3) 後作物(ハツカダイコン、キャベツ、小麦).....	16
3. 土壌中運命試験.....	16
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	16
(2) 嫌氣的土壌中運命試験.....	17
(3) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	17
(4) 土壌表面における光分解試験.....	18
(5) 土壌カラムリーチング試験.....	18
(6) 土壌吸着試験①.....	18
(7) 土壌吸着試験②.....	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①(緩衝液).....	19
(3) 水中光分解試験②(緩衝液) <参考資料>.....	19

(4) 水中光分解試験③(自然水)	19
5. 土壌残留試験	19
6. 作物等残留試験	20
(1) 作物残留試験	20
(2) 後作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	21
8. 急性毒性試験	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	23
10. 亜急性毒性試験	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)	25
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	26
(4) 18か月間発がん性試験(マウス)	27
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験①(ラット)	28
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(ラット)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(3) 発生毒性試験(ラット)	30
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	31
13. 遺伝毒性試験	32
III. 食品健康影響評価	33
・別紙1: 代謝物/分解物略称	40
・別紙2: 検査値等略称	41
・別紙3: 作物残留試験成績	42
・参照	43

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2007年 3月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0305009号)、関係書類の接受(参照2~6)
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 4月 13日 第6回農薬専門調査会確認評価第一部会
- 2010年 2月 12日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(新規:てんさい)
- 2010年 6月 18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0618第3号)、関係書類の接受(参照7~53)
- 2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2011年 2月 4日 第5回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 2月 13日 追加資料受理(参照54~55)
- 2012年 3月 26日 第16回農薬専門調査会評価第四部会
- 2012年 4月 18日 第82回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 4月 26日 第429回食品安全委員会(報告)
- 2012年 4月 26日 から5月25日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 5月 29日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 5月 30日 第433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)	(2011年1月7日から)
見上 彪(委員長)	小泉直子(委員長)	小泉直子(委員長)
小泉直子(委員長代理*)	見上 彪(委員長代理*)	熊谷 進(委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常

\*: 2007年2月1日から

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

\*\* : 2007年4月1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)                      三枝順三                      西川秋佳\*\*

林 真 (座長代理\*)  
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

佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

布柴達男  
根岸友惠  
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

根岸友惠

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\*: 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

白井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

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\*1

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手文至

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)

納屋聖人 (座長)

西川秋佳 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲

泉 啓介

上路雅子

小野 敦

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

佐々木有

代田真理子

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

永田 清

長野嘉介

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

福井義浩

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一

松本清司

森田 健

山崎浩史

山手文至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

<sup>1</sup> 第16回農薬専門調査会評価第四部会に参考人として出席

三枝順三

藤本成明

若栗 忍

<第 82 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

ベンゾフラン環を有する除草剤である「エトフメセート」(CAS No.26225-79-6)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、イヌ、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(てんさい、ライグラス等)、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(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、3及び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、エトフメセート投与による影響は主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加)に認められた。また、ウサギの発生毒性試験において、胎児に骨化遅延が認められた。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30 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0.3 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：エトフメセート

英名：Ethofumesate (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチルベンゾフラン  
-5-イルメタンスルフォネート

英名：(RS)-2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethylbenzofuran  
-5-ylmethanesulfonate

CAS (No.26225-79-6)

和名：2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-5-ベンゾフラニル  
メタンスルフォネート

英名：2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl  
methanesulfonate

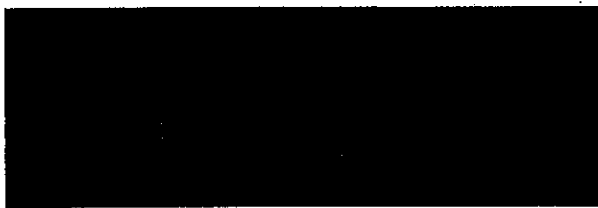
### 4. 分子式

$C_{13}H_{18}O_5S$

### 5. 分子量

286.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

エトフメセートは、シェーリング社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）によって開発されたベンゾフラン環を有する除草剤であり、その作用機構は細胞分裂の阻害に加えて、光合成及び呼吸の抑制によるものと考えられる。エトフメセートは米国等 30 以上の諸外国で登録されており、EU（2002 年）及び米国（2005 年）

において ADI が設定されている。日本では、ポジティブリスト制度の導入に伴い、暫定基準が設定されている。

また、バイエルクロップサイエンス社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

新規登録に係る資料並びに米国（2005年）、EU（2010年）及び豪州評価書を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～55）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、エトフメセートのベンゼン環部分の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセート」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エトフメセートに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は、別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

SDラット（一群雌雄各5匹）に[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを10 mg/kg体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）若しくは500 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、又は低用量のエトフメセートを14日間反復経口投与後、15日目に[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを低用量で単回経口投与（以下〔1. (1)〕において「反復経口投与」という。）し、体内運命試験が実施された。

#### ①吸収率

排泄試験〔1. (1)④〕の尿中排泄率から推定された吸収率は、少なくとも70%であった。（参照3、7、8、54）

#### ②分布

標識体投与5日後のと殺時に血液及び組織内の残留放射能が測定され、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群においても血液及び組織中の放射能濃度は僅かで、ほとんどが検出限界未満であった。残留放射能濃度は肝臓、胃消化管及びカーカス<sup>2</sup>で比較的高く、最大値は高用量単回投与群雄の胃消化管で7.43 µg/g (0.202% TAR)であった。組織内残留放射能の分布は、単回の低用量群及び反復経口投与群で同様の傾向を示し、雌雄差は認められなかった。（参照7、8、54）

#### ③代謝

投与後48時間までの尿及び糞を試料とし、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中に検出された代謝物のプロファイルは、いずれの投与群においても同様であり、尿中には主要成分としてM3が約67～87% TAR、ほかにM2が0.6

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

～1.3%TAR、M1 が 0.12%TAR 以下検出された。未変化のエトフメセートは 1%TAR 未満であった。糞中には高用量単回投与群で未変化のエトフメセートが 6～13%TAR 程度存在したが、低用量の単回及び反復投与群では 1%TAR 未満であった。糞中の主要代謝物は尿と同様で、M3 が 9%TAR 未満、他に M2 及び M1 が 0.5%TAR 未満検出された。(参照 3、7、8、54)

#### ④排泄

最終投与後 120 時間までの尿及び糞を試料とし、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中には 95%TAR 以上の放射能が排泄され、その大部分が投与後 24 時間で速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中で、70～90%TAR が尿中から排泄された。高用量単回投与群での尿への排泄はやや遅く、10%TAR 程度低いことから、吸収の飽和が示唆された。低用量の単回及び反復投与群並びに高用量の単回投与群で排泄のパターンは同様に、雌雄間に顕著な差は認められなかった。また、呼気中への排泄は僅かであると推察された。(参照 3、7、8、54)

#### (2) ビーグル犬

ビーグル犬(一群雌雄各 1 匹)に[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートをカプセル経口(10、50 及び 250 mg/kg 体重)投与し、体内運命試験が実施された。

#### ①吸収

各投与群における血漿中放射能から得られた薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

排泄試験 [1. (2)③] の尿中排泄率から推定された吸収率は、60～85%であった。(参照 7、9、54)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重		50mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7.2	16.5	22.4	33.0	101	162
T <sub>1/2</sub> (hr)	2.1	2.2	2.0	2.5	2.6	2.1
AUC <sub>0-168</sub> (µg · min/mL)	2,000	1,610	5,480	5,980	17,100	37,200

#### ②代謝

血漿中濃度推移試験 [1. (2)①] 並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (2)③] で得られた血漿、尿及び糞を試料とし代謝試験が実施された。

血漿中の放射能成分のうち親化合物は微量で、250 mg/kg 体重投与群の雌の血漿中エトフメセート濃度の最大値は投与 2 時間後の 0.12 µg/ml 未満 [総放射能

濃度 (162 µg/mL) ] であったことから、エトフメセートは速やかに代謝され、血中に未変化のエトフメセートは僅かであると考えられた。

投与後 12 時間の尿中代謝物は表 2 に示されている。

糞中には未変化のエトフメセートのみが認められたことから、胆汁中排泄はほとんどないと推測された。(参照 7、9、54)

表 2 投与後 12 時間の尿中代謝物 (%TRR)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	エトフメセート	代謝物
10	雄	n.d.	M8(67)、M3(28)、その他(5)
	雌	n.d.	M3(62)、M8(35)、その他(3)
50	雄	n.d.	M3(65)、M8(33)、その他(2)
	雌	n.d.	M3(55)、M8(42)、その他(3)
250	雄	n.d.	M3(59)、M8(38)、その他(3)
	雌	n.d.	M8(59)、M3(33)、その他(8)

n.d. : 検出せず

### ③排泄

投与後 12、24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で尿及び糞中へ 88.6~96.6% TAR の放射能が排泄され、大部分の 82.6~91.6% TAR が投与 12 時間後までに速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で 61.5~85.1% TAR が尿中へ排泄され、投与量に依存して糞中排泄率が増加した。(参照 7、9、54)

表 3 投与後 12、24 及び 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料		投与量 (mg/kg 体重)	10		50		250	
		性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	採取時間 (投与後時間)	12	78.7	83.8	67.3	70.8	60.9	59.0
		24	81.7	84.9	70.8	73.1	62.4	61.2
		48	82.0	85.1	71.0	73.4	62.7	61.5
糞	採取時間 (投与後時間)	12	11.7	7.8	23.1	13.2	21.7	24.3
		24	13.4	8.4	25.5	22.2	30.1	26.8
		48	13.6	8.6	25.6	22.8	30.1	27.1
総回収率			95.6	93.7	96.6	96.2	92.8	88.6

### (3) 畜産動物 (ウシ)

泌乳期ウシ (品種: ホルスタイン、一群雌 1 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] エトフメセートを 200 mg/日 (飼料中濃度 13 ppm に相当) で 7 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。(参照 3、7、10、54)



### ①吸収

投与直前の血液が毎日採取され、血中濃度推移が検討された。放射能濃度は投与 2 日後に一定値に達し、全血で 0.008~0.009  $\mu\text{g/mL}$ 、血漿で 0.010~0.013  $\mu\text{g/mL}$  であった。

### ②分布

乳汁 (1 日 2 回、投与約 18 及び 6 時間後) 及び最終投与 23 時間後のと殺時の組織が採取され、組織内残留放射能が測定された。

乳汁中の残留放射能は <0.002~0.005  $\mu\text{g/mL}$  で推移した。

放射能濃度は腎及び肝臓で高く、それぞれ 0.122 及び 0.027  $\mu\text{g/g}$  であった。筋肉及び脂肪の残留放射能は、0.010  $\mu\text{g/g}$  未満であった。

### ③代謝

投与 1 日及び 7 日後の尿、体内分布の検討 [1. (3)②] で採取された腎及び肝臓を用いて代謝物同定・定量が実施された。

各試料中の代謝物は表 4 に示されている。

組織残留放射能中に未変化のエトフメセートは僅かであり、主要成分として M3 が腎臓で 90.0%TRR (0.122  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓で 12.6%TRR (0.027  $\mu\text{g/g}$ ) 認められた。

表 4 各試料中の代謝物

試料	試料採取	エトフメセート ( $\mu\text{g/g}$ )	代謝物 (%TRR)
尿	投与 1 日後	n.d.	M3(96.9)、その他(3.1)
	投与 7 日後	n.d.	M3(94.4)、その他(5.6)
腎臓	と殺時	n.d.	M3(90.0)、その他(1.6)
肝臓	と殺時	0.005	M3(12.6)、その他(6.8)

n.d.: 検出せず

### (4) 畜産動物 (ニワトリ)

産卵ニワトリ (品種: Ross Hisex Brown、雌、対照群: 2 匹、投与群: 6 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ] エトフメセートを 1.04 mg/日 (飼料中濃度 8.4 ppm に相当) で 14 日間反復カプセル経口投与し、体内運命試験が実施された。(参照 3、7、11、54)

### ①分布

卵及び最終投与約 24 時間後の血液及び組織を採取し、組織内残留放射能が測定された。

試験期間中の卵中の残留放射能は、0.004  $\mu\text{g/g}$  未満であった。

最終投与約 24 時間後の残留放射能濃度は、胃消化管で 0.0358  $\mu\text{g/g}$ 、胃消化管

内容物で 0.160  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓で 0.028  $\mu\text{g/g}$ 、筋肉、脂肪及び皮膚ではいずれも 0.01  $\mu\text{g/g}$  未満であった。

## ②代謝

排泄試験 [1. (4)③] 及び体内分布の検討 [1. (4)①] で得られた排泄物及び肝臓を用いて代謝物同定・定量が実施された。

排泄物中には未変化のエトフメセートが 4~17%TRR、M1 が 1.4~2.7%TRR、M2 が 2.7~10.9%TRR、M3 が 63~79%TRR 認められた。

## ③排泄

投与 2 日前から 24 時間間隔で最終投与約 24 時間後までの排泄物を試料とし、排泄試験が実施された。排泄物中には 82.3%TRR が認められ、初回投与後 24 時間で 82.5%TRR が排泄物中に回収された。

エトフメセートの動物体内での代謝反応は、ラット、ウシ及びニワトリで同様と考えられ、①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝と考えられ、尿及び糞中に排泄されると考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) てんさい

てんさい (品種 : Gala) の 2~3 葉期に、フロアブル製剤に調製した [phe- $^{14}\text{C}$ ] エトフメセートを 1,270 g ai/ha (通常処理区) 又は 6,370 g ai/ha (5 倍処理区) の用量で散布処理し、処理 0 (処理約 1 時間後)、10、30、81 及び 152 日後に採取された試料を用いて、植物体内運命試験が実施された。

通常処理区における各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物は表 5 に示されている。

茎葉部及び根部に認められた溶媒抽出画分中の代謝物は共通しており、M2、M3 及び M1 が認められた。

通常処理区 152 日後の茎葉部では原点を含む高極性画分に 57.0%TRR 残留していたが、6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析により、M2 が 58.4%TRR、M3 が 14.4%TRR、M1 が 4.3%TRR 認められた。

通常処理区の根部では、残留量が 0.02 mg/kg と僅かで 41.9%TRR が高極性画分に存在していたため、残留成分を同定できなかった。5 倍処理区 10 日後の根部試料の 6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析から、M2 が 33.9%TRR、M1 が 12.1%TRR 認められた。通常処理区 152 日後の茎葉試料の 6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析では M2 が 58.4%TRR、M3 が 14.4%TRR 認められ、M1 は僅かであった。この結果から、てんさいの体内では M1 及び M3 の抱合体である

M8 及び M9 が残留していると推察された。(参照 3、7、12、54)

表 5 通常処理区における各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物

試料	採取日 (処理後 日数)	総残留 放射能濃度 (mg/kg)	エトフメセート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
茎葉	0	163		
	10	35.0	59.5	M3(4.1)、M1(1.5)
	30	3.25	20.9	M3(2.7)、M1(0.3)
	81	0.98	37.6	M3(43.5*)
	152	0.41	0.1	M3(21.1)、M1(0.2)、M2(0.1)
根	0	0.49		
	10	0.25	未同定成分(41.9)	
	30	0.04		
	81	0.02		
	152	0.02		

/: 分析されず \* : 原点を含む値

## (2) ライグラス

1年生ライグラス(品種: Billion)の2~3葉期に、フロアブル製剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 2,090 g ai/ha (通常処理量)の用量で散布処理し、処理 0 (処理約 1 時間後)、7、28 日後及び 16 週後に採取された茎葉部を試料として植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能表面洗浄液及び抽出液における代謝物は表 6 に示されている。

処理 16 週後に採取した茎葉中に代謝物 M3 が 23.2%TRR 検出された以外に 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

処理 28 日及び 16 週後の試料には高極性未同定化合物が相当量含まれていたが、6M 塩酸加水分解処理後の代謝物解析からライグラスの体内では M1 及び M3 の抱合体である M8 及び M9 の形で残留していると推察された。(参照 3、7、13、54)

表 6 各試料中の総残留放射能並びに表面洗浄液及び溶媒抽出画分中の代謝物

処理後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	エトフメセート (%TRR)	代謝物 (%TRR)
0 日	566	96.1	M1(0.8)、M3(0.6)
7 日	47.6	80.9	M1(2.4)、M3(1.0)、M2(0.4)
28 日	3.01	26.9	M1(1.6)、M3(1.2)
16 週	1.37	8.7	M3(23.2)、M1(4.1)、M2(2.3)

植物体中におけるエトフメセートの代謝反応は、てんさい及びライグラスで共通し、①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝と考えられた。また、植物体内において、M1 及び M3 は抱合体 M8 及び M9 の形で存在していると考えられる。

### (3) 後作物 (ハツカダイコン、キャベツ、小麦)

温室条件下において、[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを、約 4,600 g ai/ha の用量で砂壌土に処理し、処理 96、157、276 及び 366 日後に後作物のハツカダイコン、キャベツ及び小麦を植え付けて、植物体内運命試験が実施された。

ハツカダイコンの根部では、残留放射能中の主要成分は未変化のエトフメセートで最大 60%TRR 検出されたが、キャベツ、小麦のわら及び子実では、未変化のエトフメセートは 3%TRR 未満であった。残留放射能中には M2 が最大で 57%TRR、M3 が最大で 26%TRR 認められた。(参照: 3)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを最大溶水量 75% (湿潤条件) 又は 1.75% (乾燥条件) に調製した砂壌土(英国)及びシルト質壤土(英国:湿潤条件のみ)に 4.8 mg/kg (4.8 kg ai/ha に相当) となるように滴下処理後、暗条件下 25±1°C で CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を送風しながら最長 365 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

好氣的土壌中での推定半減期は表 7 に示されている。

いずれの場合もエトフメセートの土壌中での分解様式は同様で、主に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 及び未抽出の結合残留物へと分解され、土壌処理後 365 日までに、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は湿潤土壌で最大 22~25% TAR、乾燥土壌で 12% TAR であった。土壌処理 365 日後における未抽出残渣は、湿潤土壌では最大 55~57% TAR、乾燥土壌では 41% TAR であった。同定された分解物は M5 が最も量が多く最大値は 3.38% TRR (湿潤砂壌土)、2.42% TRR (湿潤シルト質壤土) 及び 12.2% TRR (乾燥砂壌土) であった。M1、M2 及び M3 は最大 1.5~6% TAR 認められた。主要分解経路は①脱エチル反応による M1 の生成、②M1 の酸化による M2 の生成、③M2 のカルボン酸体 M3 への代謝であり、他にスルホン酸メチル部分が水酸化した M4 (未検出) や M1 から M5 への経路も推測された。これら分解物は土壌結合残留物へ分解されると考えられた。(参照 5、7、14、54)

表 7 好氣的土壤中での推定半減期 (日)

土壌		推定土壌半減期
湿潤	砂壤土	122
	シルト質壤土	83
乾燥	砂壤土	253

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを砂壤土 (英国) の土壌表面に約 4.8 mg/kg (通常使用量) となるように滴下後、CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を通気しながら暗条件下 25±1°C の水浴中でインキュベーションした。処理 30 日後に脱イオン水で湛水 (3 cm 深) したが、嫌氣条件が達成されなかったことから、さらに湛水 37 日後に CO<sub>2</sub> を含まない加湿空気を加湿窒素で置換し、嫌氣条件を確認し、検体処理 221 日後まで嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的条件下では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> への無機化の進行や未抽出残渣に分布する代謝物の増加が見られ、湛水条件下では 19~25% TAR の放射能の水層への脱着が認められた。嫌氣的条件下では分解は緩慢になり、推定半減期は 759 日であった。

嫌氣的条件下では分解物 M1、M2、M3 及び M5 が最大で 2.60% TAR 認められ、他に好氣的条件下では未検出であった M4 が 1% TAR 未満認められた。嫌氣的土壤中での分解経路は緩やかではあるものの、好氣的条件下と同様に <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> へと無機化するとともに未抽出残渣に分布する代謝物が増加すると考えられたが、微生物を介した酸化的無機化は認められなかった。(参照 5、7、15、54)

(3) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 0.38 mg ai/L の用量で、【実験系 1】河川水とその底質 (壤質砂土) 及び【実験系 2】池水とその底質 (埴壤土) に処理し、20±1°C の暗所条件下で 103 日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

いずれの系においても、エトフメセートの分解は緩慢で、試験系全体の半減期は 103 日以上であり、エトフメセートは、処理 0~7 日後で 91.2~99.0% TAR、試験終了時には 48.8~60.4% TAR に減少した。水層のエトフメセートは、処理 0 日後で 92.4~96.1% TAR、2 週間後で 46.4~54.9% TAR、試験終了時で 11.9~21.5% TAR と減少した。底質層のエトフメセートは、処理 2 日後で 6.8~10.0% TAR、1 か月後で 47.6~51.0% TAR、試験終了時で 34.8~46.4% TAR であった。エトフメセートの半減期は、【実験系 1】では、水層、底質層及び試験系全体で、それぞれ 35 日、169 日及び 105 日であり、【実験系 2】では、それぞれ 45 日、258 日及び 156 日であった。(参照 5)

#### (4) 土壤表面における光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを 15 µg/cm<sup>2</sup>の用量で砂壤土に処理し、28.5°Cで 212 時間、二重ガラスフィルター使用のキセノンランプによる光照射 (290~320 nm、北緯 40 度での夏期真昼の太陽光に相当) を行い、土壤表面における光分解試験が実施された。

エトフメセートは、処理直後には 92.6% TAR であったが、処理 70.5 時間後では 63.0% TAR、212 時間後では 34.6% TAR に減衰した。半減期は 165 時間で、日照 12 時間の太陽光換算で 14 日であった。主要分解物として M1 が、212 時間後で最大 29.8% TAR 認められた。一方、暗所対照では、親化合物は 82.9~92.6% TAR の幅で存在し、M1 が 3% TAR 程度認められた。(参照 5)

#### (5) 土壤カラムリーチング試験

砂壤土を用いて土壤カラムリーチング試験が実施された。

エトフメセートはエージング中に CO<sub>2</sub> に分解されたが、溶媒抽出物中に中間代謝物は認められなかった。土壤カラム中の未抽出残渣は 32.4% TAR であり、カラムの溶出液中からの回収放射能は 2.38~3.11% TAR であった。溶出液中にはエトフメセート及び分解物 M3 が、それぞれ 0.3% TAR 及び 0.2% TAR 検出された。(参照 5)

#### (6) 土壤吸着試験①

壤質砂土 (宮崎)、壤土 (北海道)、砂壤土 (岡山) 及び埴土 (茨城) を用いて土壤吸着試験が実施された。

壤質砂土、壤土、砂壤土及び埴土の吸着係数  $K_F$  は、それぞれ 1.4、5.5、6.8 及び 5.4 で、有機炭素含有率で補正した有機炭素吸着係数  $K_{FOC}$  は、84、289、405 及び 141 であり、移動性は中程度であった。(参照 7、16、54)

#### (7) 土壤吸着試験②

砂土、砂壤土、シルト質埴壤土及び埴土を用いて土壤吸着試験が実施された。

砂土における吸着係数  $K$  は 0.73 で、エトフメセートの移動性は極めて高かった。砂壤土、シルト質埴壤土及び埴土における Freundlich の吸着係数  $K$  は、それぞれ 2.35、5.32 及び 6.16 であった。(参照 5)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 10 及び 100 mg/L となるように加えた後、25 及び 35°C でインキュベートする加水分解試験が実施された。

エトフメセートは pH 7 及び pH 9 の緩衝液中ではいずれの温度においても処

理 36 日後まで加水分解せず、分解物は認められなかった。

pH 5 の緩衝液中での加水分解は僅かであり、36 日後に 96.9～98.7% TAR がエトフメセートとして残留し、唯一の分解物 M1 が最大 1.57% TAR 検出された。pH 5 における推定半減期は 25℃で 2,050 日、35℃で 940 日であった。(参照 5、7、17、54)

## (2) 水中光分解試験① (緩衝液)

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH 7 (トリス-マレイン酸緩衝液) の滅菌緩衝液に 25 mg/L となるように加えた後、20±3℃で最長 15 日間キセノン光 (光強度: 443 W/m<sup>2</sup>、波長: 290～800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

エトフメセートは 15 日後に 23.5% TAR まで経時的に分解した。分解物 M4 及び M7 (推定分解物) が最大で約 5% TAR、M6 (推定分解物) は経時的に増加し最大約 18% TAR 認められた。他に未同定分解物が 3% TAR 未満、極性画分には約 50% TAR の分解物が存在した。

エトフメセートの緩衝液中の推定半減期は 7 日、北緯 35℃ (東京、春) に換算した推定半減期は 31 日であった。暗対照区では、エトフメセートは分解しなかった。(参照 5、7、17、54)

## (3) 水中光分解試験② (緩衝液) <参考資料>

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを pH7 の滅菌緩衝液に 50 mg/L の用量で添加し、27℃で 70.9 時間、水銀灯による光照射 (290～320 nm、北緯 40 度での夏期真昼の太陽光の 3～5 倍に相当) を行い、水中光分解試験が実施された。

半減期は 31.1 時間であり、分解物として M4 が、22.7 時間で最大 6.2% TAR、70.9 時間で 2.3% TAR 検出された。(参照 5)

## (4) 水中光分解試験③ (自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]エトフメセートを滅菌した自然水 (池水、英国) に 1.01 mg/L となるように加えた後、25±2℃で 7 日間キセノン光 (光強度: 338 W/m<sup>2</sup>、波長: 290～750 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

エトフメセートは 7 日後に 15.6% TAR まで経時的に分解した。分解物 M4 が最大で約 2.5% TAR、M5 が最大で約 0.5% TAR 認められた。

エトフメセートの自然水中の推定半減期は 3.02 日、北緯 35℃ (東京、春) に換算した推定半減期は 14.8 日であった。暗対照区では、エトフメセートは分解しなかった。(参照 7、19、54)

## 5. 土壌残留試験

洪積・埴壤土 (北海道) 及び火山灰・埴壤土 (北海道) を用いて、エトフメセートを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 8 に示されている。(参照 7、54)

表 8 土壤残留試験成績

試験	濃度*	土壤	推定半減期 (日)
圃場試験	450 g ai/ha	洪積・植壊土	31
	450 g ai/ha	火山灰・植壊土	12

\* : 10%乳剤を使用

砂壊土 (米国) 及び植壊土 (米国) におけるエトフメセートの土壤残留試験が実施された。

エトフメセートの分解は二相性を示し、砂壊土での半減期は、処理 0~120 日後のデータから 75 日と、120~546 日後のデータから 120 日とされた。植壊土では 95 日及び 150 日であった。(参照 5)

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

てんさいを用いてエトフメセート及び代謝物 M2 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 に示されているとおり、エトフメセート及び M2 の根 (可食部) における残留は、ともに定量限界未満であった。(参照 7、54)

### (2) 後作物残留試験

エトフメセートを、約 3,470 g ai/ha 及び約 5,600 g ai/ha の用量でてんさいに処理し、3 及び 7 か月 (カリフォルニア州) 又は 10 か月 (ノースダコタ州) の PBI の後に後作物 (ニンジン、ほうれんそう、飼料用大麦、キャベツ、飼料用エンバク) を植え付け、後作物残留試験が実施された。

エトフメセートは、3 か月の PBI の後に植え付けたニンジン (0.15 mg/kg) にのみ検出され、代謝物 M1 は、3 か月の PBI の後に植え付けたほうれんそう (0.08 mg/kg) 及び飼料用大麦 (barley fodder) (0.05 mg/kg) に検出された。M2 は 10 か月までの PBI の後に植え付けたキャベツ (0.08 mg/kg) 及び飼料用エンバク (oat fodder) (0.09 mg/kg) に認められた。

このほかに、エトフメセートを、総処理量約 4,600~5,160 g ai/ha の用量でてんさいに 2 回 (出芽前及び出芽後) 処理し、10 か月までのいくつかの PBI の後に後作物 (レタス、小麦、大麦、ニンジン) を植え付けて、後作物残留試験が実施された。

エトフメセートの残留値は、レタス、小麦及び大麦の茎葉飼料や子実では、全ての試料で定量下限値 (0.05 mg/kg) 未満であった。10 か月の PBI の後に植え付けた作物では、ニンジン地上部の 1 試料及び根部の 2 試料においてのみエトフ



メセートが 0.051~0.207 mg/kg 検出された。M1 の残留値は、全ての試料で定量下限値未満であった。M2 も多くの試料に認められた (最大 0.126 mg/kg) が、大部分が定量下限値未満であった。(参照 3)

## 7. 一般薬理試験

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 9 に示されている。睡眠延長作用の最大無作用量は 60 mg/kg 体重であった。(参照 7、20、54)

表 9 一般薬理試験概要

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	一般症状 (FOB)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	自発 運動量	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
	睡眠作用	ICR マウス	雄 8 1回目：0、200、 600 及び 2,000 2回目：0、2、6、 20、60 及び 200 (経口)	60	200	200 mg/kg 体重以上投 与群で睡眠 延長
	体温 (FOB に 含む)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
循環系	血圧・ 心拍数	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
自律神経系	瞳孔径 (FOB に 含む)	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし
腎機能	尿量、電解 質及び 浸透圧	SD ラット	雄 5 0、200、600 及び 2,000 (経口)	2,000	—	投与による 影響なし

∴ 最小作用量を設定できなかった。

注) 検体は 1%MC 水溶液に懸濁して用いられた。

### 8. 急性毒性試験

エトフメセート（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 3、4、7、21～28、54）

表 10 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 一群雌雄各 4 匹	>6,400	>6,400	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	>6,400	>6,400	症状及び死亡例なし
	SD ラット 一群雌雄各 6 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 一群雌雄各 5 匹	>20,050	>20,050	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
吸入	SD ラット 一群雄 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
		>500		
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>300	>300	症状及び死亡例なし <sup>§</sup>
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,385	>5,385	症状及び死亡例なし

§：投与に用いられた原体の純度不明

代謝物 M1 及び M2 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 7、29、30、54）

表 11 急性毒性試験概要 (代謝物 M1 及び M2)

代謝物	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
M1 <sup>§</sup>	経口	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/	>1,200	症状及び死亡例なし
		Hartley モルモット 一群雌 2 匹		900	1,200 mg/kg 体重投与群で死亡 (全例)
	腹腔	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/	300	300 mg/kg 体重投与群で頻呼吸 (1例 <sup>#</sup> ) 及び死亡 (1例)
M2 <sup>§</sup>	経口	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/	>1,100	症状及び死亡例なし
		Hartley モルモット 一群雌 2 匹		>1,100	症状及び死亡例なし
	腹腔	Wistar ラット 一群雌 2 匹	/	>275	症状及び死亡例なし

§ : 投与に用いられた原体の純度不明

# : 死亡動物とは別個体

### 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。眼に対して一過性の軽微な刺激性が認められた。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陽性であった。一方、モルモット (系統不明) を用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、陰性であった。(参照 3、4、7、31~34、54)

### 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 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、3,000 及び 30,000 ppm : 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.2	190	1,900
	雌	23.4	230	2,310

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、30,000 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 3,000 ppm (雄 : 190 mg/kg 体重/日、雌 : 230 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、7、35、54)

表 13 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
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝<sup>§</sup>及び腎の補正重量<sup>§</sup>増加</li> <li>・ 門脈周囲性肝細胞好酸性変化<sup>§</sup>及び脂肪滴沈着<sup>§</sup></li> <li>・ 腎臓尿細管の好塩基性化、拡張、炎症及び線維症<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量低下</li> <li>・ 肝補正重量増加</li> </ul>
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差はないが影響と判断した。

(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、300、3,000、10,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。ただし、血液及び尿検査値は評価しておらず、眼科的検査は実施していない。

表 14 90日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量<sup>4</sup>

投与群		300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌雄	45	450	1,500

本試験において、いずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,500 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 3、4)

(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）を用いた強制経口〔原体：0、250、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC 水溶液（試験 1～4 日）、0.5%CMC 水溶液（試験 5～8 日）及び 2%MC 水溶液（試験 9～最終投与日）〕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 15 に示されている。

本試験において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP 増加等が認められたため、無毒性量は雄で 250 mg/kg 体重/日、雌で 750 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 7、36、53、55)

3 最終体重の共分散値から補正した値（以下同じ。）

4 Food factor (0.15) を用いた計算値

5 1%MC 及び 0.5%CMC では懸濁液が均一に調整できなかったため、9 日後以降は 2%MC が溶媒に

表 15 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
1,500 mg/kg 体重/日		・ALP 増加 <sup>§</sup>
750 mg/kg 体重/日以上	・ALP 増加 <sup>§</sup> ・カルシウム及びTP 減少 ・肝絶対 <sup>§</sup> 及び比重量増加	750 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
250 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：有意差はないが影響と判断した。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、1,750、5,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 16 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,750 ppm	5,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	118	342	1,140
	雌	151	425	1,370

16,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、16,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量の 16,000 ppm (1,140 mg/kg 体重/日)、雌で 5,000 ppm (425 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 7、37、54)

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、検体投与による影響は認められなかったので、一般毒性及び投与局所の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4、7、38、53、54)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

用いられた。

表 17 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	135	470	1,340
	雌	164	630	1,850

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で変異肝細胞巣、雌で門脈周囲の肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 135 mg/kg 体重/日、雌: 164 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 4、7、39、54)

表 18 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量低下<sup>§</sup></li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化</li> <li>・甲状腺ろ胞の嚢胞状拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝臓の補正重量増加</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・変異肝細胞巣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・門脈周囲の肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 有意差はないが影響と判断した。

### (2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌（原体：0、800、4,000、20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	4,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.5	118	632
	雌	23.7	109	620

20,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 及び ALT 増加傾向、同群の雄で肝絶対及び比重量増加並びに同群の雌で肝絶対重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm (雄: 118 mg/kg 体重/日、雌: 109 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、4、7、40、54)

### (3) 2年間発がん性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 20 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	115	392	1,160
	雌	143	529	1,600

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に、投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 22 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雄で精巣の間細胞腺腫の増加が認められ、限局性間細胞過形成を伴っていたが、背景データの範囲内であり、発がん性を示すとは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄及び 7,000 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 7,000 ppm (392 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (143 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、4、7、41、54)

表 21 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・門脈周囲性肝細胞好酸性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝補正重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾臓の巣状肥大</li> <li>・尿細管上皮の色素沈着（リポフスチン）</li> </ul>
7,000 ppm 以上	7,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制
2,000 ppm		毒性所見なし

§：有意差はないが投与の影響と判断した

表 22 2年間発がん性試験（ラット）で認められた腫瘍性病変

性別		雄				
投与群 (ppm)		0	2,000	7,000	20,000	背景データ
検査動物数		50	50	50	50	
精巣	間細胞腺腫	0	5	6*	8**	0/100~9/48
	限局性間細胞過形成	1	4	2	6	2/19~10/50

Fisher 検定；\*：p<0.05、\*\*：p<0.01

#### (4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、3,000、10,000 ppm；平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 23 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	161	477	1,600
	雌	204	644	2,150

雄では検体投与による影響は認められず、3,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 10,000 ppm (1,600 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (204 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3、4、7、42、54)

(5) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①（ラット）

Wistar ラット（対照群及び高用量群：一群雌雄各 60 匹、中間用量の 3 群：一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、8、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①（ラット）の平均検体摂取量

投与群		8 ppm	40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.29	1.47	7.36	37.6	207
	雌	0.36	1.73	8.68	44.5	236

雄では検体投与による影響は認められず、5,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 5,000 ppm (207 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (44.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 4、7、43、54、55)

(6) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（ラット）

Wistar ラット [慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹（対照）又は一群雌雄各 20 匹（最高用量）、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹] を用いた混餌（原体：0 及び 10,000 ppm（慢性毒性試験群）又は 0、100、1,000 及び 10,000 ppm（発がん性試験群）：平均検体摂取量は表 25 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 25 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	69.0	715
	雌	9.8	101	1,170



雄では検体投与による影響は認められず、10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は、雄で本試験の最高用量である 10,000 ppm (715 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (101 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 7、44、53、54、55)

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 26 3 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	14.7	73.4	389
		F <sub>1</sub>	15.8	79.2	401
		F <sub>2</sub>	16.2	80.2	400
	雌	P	17.5	89.2	448
		F <sub>1</sub>	18.4	93.3	472
		F <sub>2</sub>	18.0	91.1	468

5,000 ppm 投与群の P 世代の雌で、甲状腺の絶対及び比重量が増加したが、病理組織学的所見は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに本試験の最高用量 5,000 ppm (P 雄: 389 mg/kg 体重/日、P 雌: 448 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 401 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 472 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄: 400 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌: 468 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3、4、7、45、54)

### (2) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3,000、10,000 及び 30,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	P	233	778	2,380
		F <sub>1</sub>	289	968	3,060
	雌	P	219	794	2,740
		F <sub>1</sub>	350	1,200	3,870

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

親動物では 30,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制、10,000 ppm 以上投与群の雌で卵巣絶対及び比重量減少等、児動物では 10,000 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 世代で低体重等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10,000 ppm (P 雄: 778 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 968 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (P 雌: 219 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 350 mg/kg 体重/日)、児動物では雌雄ともに 3,000 ppm (P 雄: 233 mg/kg 体重/日、P 雌: 219 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 289 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 350 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能への影響は認められなかった。(参照 7、46、54)

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物	30,000 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 <sup>§</sup> ・下垂体絶対重量減少	・下垂体絶対重量減少
	10,000 ppm 以上	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 ・卵巣絶対及び比重量減少
	3,000 ppm			毒性所見なし
児動物	30,000 ppm	・低体重 ・開眼遅延 <sup>§</sup>	・同腹児数減少	
	10,000 ppm 以上	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	・低体重 ・開眼遅延	
	3,000 ppm		毒性所見なし	

§: 有意差はないが影響と判断した。

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物ではいずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。

胎児では 100 mg/kg 体重/日投与群で内臓逆位が、10 mg/kg 体重/日投与群で動脈幹遺残、浮腫及び大動脈弓位置異常が認められたが、用量相関性がなかったことから、投与による影響ではないと判断された。

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 3、4、7、47、54)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、30、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5% CMC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

胎児では 3,000 mg/kg 体重/日投与群で臍帯ヘルニア (1 例)、300 mg/kg 体重/日投与群で水頭症 (1 例)、30 及び 300 mg/kg 体重/日投与群で腎盂拡張が認められたが、臍帯ヘルニア及び水頭症は例数が少なかったことから検体投与の影響と明確に判断されず、腎盂拡張は用量相関性が認められなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物で 3,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が、胎児で 300 mg/kg 体重/日以上投与群で椎骨弓の骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3、4、7、48、54)

表 29 発生毒性試験 (ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
3,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"><li>・死亡例増加</li><li>・体重減少・吸収胚増加</li><li>・生存胎児数減少</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・低体重<sup>§</sup></li><li>・骨格変異 (13 肋骨及び第 4 胸骨)</li><li>・骨化遅延 (頭頂骨、舌骨及びいずれかの指趾骨)</li></ul>
300 mg/kg 体重/日以上	300 mg/kg 体重/日以下	・骨化遅延 (椎骨弓)
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>: 有意差はないが影響と判断した。

### 13. 遺伝毒性試験

エトフメセートの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、マウスリンフォーマ TK 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 30 に示されているとおり、試験結果は全て陰性であったので、エトフメセートに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、4、7、49~52、54)

表 30 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	15~5,000 µg/7 日レト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> CM881 (WP2 <i>uvr</i> /pKM101) CM891 (WP2 <i>uvr</i> A/pKM101)	50~5,000 µg/7 日レト (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	F344 ラット (雄、1 匹) (初代培養肝細胞)	1.56~200 µg/mL (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) ( <i>Hgp</i> rt 遺伝子座)	7.9~250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健常者、例数不明)	11~110 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) (骨髓細胞)	8,100mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「エトフメセート」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したエトフメセートのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中排泄率から推定された吸収率は、少なくとも 70%であった。投与 5 日後までに 95%TRR 以上が排泄され、そのうちのほとんどが投与 24 時間後までに速やかに排泄された。主要排泄経路は尿中であり、主要代謝物は M3 であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したエトフメセートの畜産動物（ウシ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験が実施され、ウシにおいては、組織残留放射能中に未変化のエトフメセートは僅かであり、主要成分として M3 が腎臓で 90%TRR (0.122  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓で 12.6%TRR (0.027  $\mu\text{g/g}$ ) 認められた。ニワトリでは組織中残留放射能濃度の最高値は、胃消化管で 0.036  $\mu\text{g/g}$  であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したエトフメセートを用いた植物体内運命試験の結果、ライグラスにおいて M3 が 10%TRR 以上認められ、後作物においては、10%TRR を超える代謝物として M2 及び M3 が認められた。

てんさいを用いてエトフメセート及び代謝物 M2 を分析対象とした国内における作物残留試験が実施されており、エトフメセート及び M2 は、ともに根（可食部）ではいずれも定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、エトフメセート投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において骨化遅延が認められたが、奇形の増加は認められなかった。また、ラットにおいては胎児への影響が認められなかった。これらのことから、エトフメセートに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をエトフメセート（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 31 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.3 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 6~18 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 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 31 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重 /日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) D				参考 (農薬抄録)
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄: 190 雌: 230 雄: 0.18.2.190、 1,900 雌: 0.23.4.230、 2,310	/	/	/	雄: 190 雌: 230 雌雄: 体重増加抑制等	雄: 190 雌: 230 雌雄: 体重増加抑制等
		雄: 1,140 雌: 425 雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)				雄: 1,140 雌: 425 雄: 毒性所見なし 雌: 体重増加抑制等 (神経毒性は認められ ない)	
/	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄: 115 雌: 144 雄: 肝臓の病理組織学 的变化 雌: 体重増加抑制	/	/	/	雄: 115 雌: 144 雄: 変異肝細胞巢 雌: 門脈周囲の肝細胞 肥大等	雄: 135 雌: 164 雄: 肝細胞変化 雌: 体重増加抑制等
		雄: 2,000、7,000、 20,000 ppm 雄: 0.135、470、 1,340 雌: 0.164、630、 1,850				雄: 332 雌: 127 雄: 肝細胞の病理組織 学的変化 雌: 体重増加抑制等	雄: 392 雌: 143 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)
/	1年間 慢性毒性 試験	雄: 332 雌: 127 雄: 肝細胞の病理組織 学的変化 雌: 体重増加抑制等	/	/	/	雄: 332 雌: 127 雄: 肝細胞の病理組織 学的変化 雌: 体重増加抑制等	雄: 392 雌: 143 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)
		雄: 2,000、7,000、 20,000 ppm 雄: 0.115、392、 1,160 雌: 0.143、529、 1,600				雄: 392 雌: 143 雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められ ない)	

無毒性量 (mg/kg体重/日) D						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
			(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①	0、8、40、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、0.29、1.47、7.36、37.6、207 雌：0、0.36、1.73、8.68、44.5、236	雄：37.6 雌：44.5 雄：死亡率増加 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)			雄：37.6 雌：44.5 雄：死亡率増加 雌：体重増加抑制 (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②	0、100、1,000、10,000 ppm 雄：0、6.9、69.0、715 雌：0、9.8、101、1,170	雄：7 雌：詳細不明 (発がん性は認められない)			<参考データ> 雄：715 雌：101 雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)
	3世代繁殖試験	0、200、1,000、5,000 ppm P雄：0、14.7、73.4、389 P雌：0、17.5、89.2、448 F <sub>1</sub> 雄：0、15.8、79.2、401 F <sub>2</sub> 雄：0、15.8、79.2、401	親動物 雄：396.8 雌：462.5 児動物 雄：396.8 雌：462.5	親動物及び児動物 雄：78 児動物：親動物の影響に伴う低体重 繁殖能：記載なく詳細不明	親動物及び児動物 P雄：389 P雌：448 F <sub>1</sub> 雄：401 F <sub>1</sub> 雌：472 F <sub>2</sub> 雄：400 F <sub>2</sub> 雌：468	親動物及び児動物 P雄：389 P雌：448 F <sub>1</sub> 雄：401 F <sub>1</sub> 雌：472 F <sub>2</sub> 雄：400 F <sub>2</sub> 雌：468



		無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		F <sub>1</sub> 雄: 0、18.4、 98.3、472 F <sub>2</sub> 雄: 0、16.2、 80.2、400 F <sub>2</sub> 雌: 0、18.0、 91.1、468	親動物及び児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)			親動物及び児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代 繁殖試験	0、3,000、 10,000、30,000 ppm P雄: 0、233、 778、2,380 P雌: 0、219、 794、2,740 F <sub>1</sub> 雄: 0、289、 968、3,060 F <sub>1</sub> 雌: 0、350、 1,200、3,870				親動物 P雄: 778 P雌: 219 F <sub>1</sub> 雄: 968 F <sub>1</sub> 雌: 350 児動物 P雄: 233 P雌: 219 F <sub>1</sub> 雄: 289 F <sub>1</sub> 雌: 350 親動物 雌雄: 体重増加抑制 児動物: 低体重等 親動物 雄: 体重増加抑制 雌: 卵巣絶対及び比重量減少等 児動物: 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄: 233 P雌: 219 F <sub>1</sub> 雄: 289 F <sub>1</sub> 雌: 350 親動物 雌雄: 体重増加抑制 児動物: 低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない)

無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	発生 毒性試験	0、10、100、 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、300、3,000、 10,000 ppm 雌雄：0、45、 450、1,500	雌雄：1,500 雌雄：毒性所見なし			雌雄：1,500 雌雄：毒性所見なし	
	18か月間 発がん性 試験	0、1,000、3,000、 10,000ppm 雄：0、161、477、 1,600 雌：0、204、644、 2,150	雄：1,600 雌：2,150 雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)			雄：1,600 雌：204 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量 増加 (発がん性は認められ ない)	雄：1,600 雌：204 雄：毒性所見なし 雌：肝絶対及び比重量 増加 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生 毒性試験	0、30、300、 3,000	母動物：300 胎児：30 母動物：体重増加抑制 等 胎児：椎骨弓骨化遅延	母動物及び胎児：300 母動物：吸反胚 胎児：骨化遅延等		母動物：300 胎児：30 母動物：体重減少等 胎児：椎骨弓骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：300 母動物：体重減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					参考 (農薬抄録)
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	豪州	食品安全委員会		
		(催奇形性は認められない)					
イヌ	0、250、750、1,500		雌雄：250 雌雄：肝及び腎臓重量増加		雄：250 雌：750 雌雄：ALP 増加等	雄：250 雌：750 雌雄：ALP 増加等	
	0、800、4,000、20,000 ppm 雄：0、24.5、118、632 雌：0、23.7、109、620	雄：117.8 雌：109 雌雄：ALP 増加等			雄：118 雌：109 雌雄：ALP 増加等	雄：118 雌：109 雌雄：ALP 増加等	
	ADI (cRfD)	(一般) NOAEL：127 cRfD：1.3 UF：100 (13~49歳の女性) NOAEL：30 cRfD：0.3 UF：100	NOAEL：7 SF：100 ADI：0.07	NOEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：30 SF：100 ADI：0.3	NOAEL：109 SF：100 ADI：1.09	
	ADI (cRfD) 設定根拠資料	(一般) ラット2年間 発がん性試験 (13~49歳の女性) 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②	詳細不明	ウサギ発生毒性試験	イヌ2年間慢性毒性試験	

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 SF：安全係数

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	2,3-dihydro-2-hydroxy-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl methanesulfonate
M2	2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-oxobenzofuran-5-yl methanesulfonate
M3	2-(2-hydroxy-5-methanesulfoxy-phenyl)-2-methylpropanoic acid
M4	2-ethoxy-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-hydroxy benzofuran
M5	2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2,5-dihydroxybenzofuran
M6	4-[ethoxy(hydroxyl)methoxy]phenyl methanesulfonate
M7	3-(1-ethoxy-2-methylpropan-2-yl)benzoic acid
M8	M1 の抱合体
M9	M3 の抱合体

<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) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
PBI	休閑期間
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (kg ai/ha)	回数(回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					エトフメセート		M2	
					公的分析機関 最高値	社内分析機関 最高値	公的分析機関 最高値	社内分析機関 最高値
てんさい (根) 2002年	1	60 <sup>EC</sup>	2	62	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		2		60	<0.05	<0.05	<0.05

EC：乳剤

<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）の一部を改定する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働小告示第 499 号）
2. U.S.EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED) for Ethofumesate (2005)
3. U.S.EPA : HED Human Health Risk Assessment For Phase 2; Response to Error Only Comments from the Registrant (2005)
4. U.S.EPA : Toxicology Disciplinary Chapter for the Reregistration Eligibility Decision Document (2004)
5. U.S.EPA : Environmental Fate and Effects Division's Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision Document for Ethofumesate (2005)
6. Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority (APVMA) : Australian Residues Monograph for Ethofumesate
7. 農薬抄録 エトフメセート（除草剤）（平成 21 年 11 月 13 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
8. ラットにおける  $^{14}\text{C}$  エトフメセートの代謝（GLP 対応）：ハンチンドン リサーチセンター、1992 年、未公表
9.  $^{14}\text{C}$  エトフメセートのビーグル犬における薬物動態及び代謝（非 GLP 対応）：Finsons Limited、1977 年、未公表
10.  $^{14}\text{C}$  標識エトフメセートを用いた乳牛における代謝試験（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター、1992 年、未公表
11.  $^{14}\text{C}$  標識エトフメセートを用いた雌鶏における代謝試験（GLP 対応）：ハンチンドンリサーチセンター、1992 年、未公表
12. てんさいにおける  $^{14}\text{C}$ -エトフメセートの代謝（GLP 対応）：Inveresk Research International、1992 年、未公表
13. ライグラスにおける  $^{14}\text{C}$ -エトフメセートの代謝（GLP 対応）：Inveresk Research International、1992 年、未公表
14. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセート：2 種土壌における好氣的代謝（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表
15. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセート：嫌気条件土壌における代謝（GLP 対応）：Hazleton UK、1992 年、未公表
16. エトフメセートの土壌吸着試験（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005 年、未公表
17. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの加水分解運命試験（緩衝液）：Finsons Limited、1978 年、未公表
18. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの水中光分解運命試験（緩衝液）（GLP 対応）：インバレスク リサーチ、2000 年、未公表
19. [ $^{14}\text{C}$ ] -エトフメセートの水中光分解運命試験（自然水）（GLP 対応）：Battelle Agrifood Ltd.、2004 年、未公表

20. 生体機能への影響 (GLP 対応) : (株) バイリス研究所、2005 年、未公表
21. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
22. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Finsons Limited、1980 年、未公表
23. エトフメセートのラットにおける急性経口毒性試験 : Safepfarm Laboratories Ltd.、1988 年、未公表
24. エトフメセートのウサギにおける急性経皮毒性試験 : Inveresk Research International、1978 年、未公表
25. エトフメセートのラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
26. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 : Finsons Limited、1977 年、未公表
27. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1989 年、未公表
28. エトフメセートのラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
29. 代謝物 NC8493 のラット及びモルモットにおける急性毒性 (経口及び腹腔内投与) 試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
30. 代謝物 NC9607 のラット及びモルモットにおける急性毒性試験 : Finsons Limited、1973 年、未公表
31. エトフメセートのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 (GLP 対応) : Schering Agrochemicals Ltd.、1991 年、未公表
32. エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験 : Finsons Limited、1976 年、未公表
33. エトフメセートのウサギを用いた眼一次刺激性試験 (GLP 対応) : Schering Agrochemicals Ltd.、1991 年、未公表
34. エトフメセートのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1984 年、未公表
35. エトフメセートのラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1989 年、未公表
36. エトフメセートのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Limited、1994 年、未公表
37. エトフメセートのラットを用いた反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエルクロップサイエンス LP、2005 年、未公表
38. エトフメセートのウサギを用いた経皮投与による 21 日間亜急性毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1991 年、未公表
39. エトフメセートのラット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) : Inveresk Research International、1991 年、未公表
40. エトフメセートのイヌを用いた 2 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1980 年、未公表
  41. エトフメセートのラットを用いた混餌投与による 2 年間反復経口投与発がん性試験 (GLP 対応) : Inveresk Research International、1991 年、未公表
  42. エトフメセートのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Ltd.、1992 年、未公表
  43. エトフメセートのラットを用いた 2 年間反復経口毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Finsons Limited、1976 年、未公表
  44. エトフメセートのラットを用いた 2 年間反復経口毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Rallis Agrochemical Research Station、1995 年、未公表
  45. エトフメセートのラットを用いた三世代繁殖試験 (GLP 対応) : ライフサイエンスラボラトリーズ、1980 年、未公表
  46. エトフメセートのラットの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : Toxicol Laboratories Ltd.、1990 年、未公表
  47. エトフメセートのラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Hazleton UK、1991 年、未公表
  48. エトフメセートのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Schering、1986 年、未公表
  49. エトフメセートの細菌を用いた復帰突然変異性試験 (GLP 対応) : ハンチンドンリサーチセンター、1994 年、未公表
  50. エトフメセートのマウスリンパ腫細胞—HGPRT (前進突然変異) 法による *in vitro* 変異原性誘発試験 : Microtest Research Ltd.、1986 年、未公表
  51. エトフメセートのラット初代肝培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA (UDS) 試験 : Inveresk Research International、1988 年、未公表
  52. エトフメセートの染色体異常誘発作用を評価するためのヒトのリンパの培養における *In vitro* 細胞遺伝学試験 : ハンチンドンリサーチセンター、1986 年、未公表
  53. Review report for the active substance ethofumesate (2002)
  54. 農薬抄録 エトフメセート (除草剤) (平成 23 年 11 月 15 日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定
  55. エトフメセートの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について (回答) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表

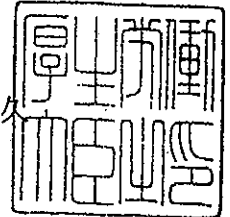




厚生労働省発生食 0120 第4号  
平成 28 年 1 月 20 日

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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロピン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくジエトフェンカルブに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ジエトフェンカルブ

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

## 1. 概要

(1) 品目名：ジエトフェンカルブ [ Diethofencarb (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

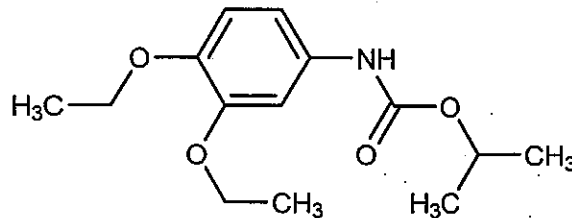
*N*-フェニルカーバメート系殺菌剤であり、ベンズイミダゾール系殺菌剤耐性菌に高い抗菌作用を示す。紡錘糸に結合し、細胞分裂を阻害することにより殺菌活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

Isopropyl 3,4-diethoxycarbanilate (IUPAC)

1-Methylethyl *N*-(3,4-diethoxyphenyl) carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{21}NO_4$
分子量	267.33
水溶解度	27.64 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.0$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

**作物名**となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

① 25%ジェットフェンカルブ水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジェットフェンカルブを含む農薬の総使用回数
きゅうり なす	灰色かび病	2000～ 3000 倍	150～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	5回以内	散布	5回以内
トマト いちご					6回以内		6回以内

② 25%ジェットフェンカルブ・25%ベノミル水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジェットフェンカルブを含む農薬の総使用回数
豆類 (種実、ただし、だいず、らっかせいを除く)	灰色かび病 菌核病 炭疽病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫14日 前まで	4回以内	散布	4回以内
だいず	灰色かび病 菌核病 紫斑病 炭疽病						4回以内 (種子粉衣は 1回以内)
<b>小麦</b>	赤かび病	1000～ 1500 倍	60～150 L/10 a	収穫21日 前まで	2回以内		2回以内
<b>茶</b>	輪斑病	1000 倍	200～400 L/10 a	摘採14日 前まで	1回		1回

③ 12.5%ジェットフェンカルブ・37.5%プロシミドン水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジェットフェンカルブを含む農薬の総使用回数				
みかん	灰色かび病	2000倍	200~700 L/10 a	開花期ただし収穫30日前まで	3回以内	散布	5回以内				
トマト							6回以内				
なす	菌核病	1500倍	150~300 L/10 a	収穫前日まで	5回以内		5回以内				
	灰色かび病	1500~2000倍									
きゅうり	灰色かび病	1500~2000倍		150~300 L/10 a	収穫7日前まで			5回以内	5回以内		
	褐斑病										
菌核病	1500倍	150~300 L/10 a		収穫7日前まで	5回以内			5回以内			
	1500~2000倍										
レタス	菌核病	1000~2000倍		150~300 L/10 a	収穫7日前まで					5回以内	5回以内
たまねぎ	灰色かび病	1000~2000倍									
いんげんまめ	灰色かび病	1500倍		150~300 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内				5回以内	
	菌核病					4回以内					
すいか	つる枯病	1500~2000倍	150~300 L/10 a	収穫21日前まで	5回以内	5回以内					
	菌核病	2000倍									
ふき	灰色かび病	1500倍	150~400 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内		2回以内				
キウイフルーツ	貯蔵病害(灰色かび病)	2000倍	200~700 L/10 a	収穫前日まで	4回以内		4回以内				
みつば	灰色かび病		-	収穫21日前まで	1回		1回				
つるむらさき	菌核病		150~300 L/10 a	収穫21日前まで	2回以内		2回以内				
にがうり	斑点病	100~300 L/10 a	100~300 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内		2回以内				

④ 12.5%ジェットフェンカルブ・52.5%チオファネートメチル水和剤

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジェットフェンカルブを含む農薬の総使用回数				
みかん	灰色かび病	1000~2000倍	200~700 L/10 a	開花期	5回以内	散布	5回以内				
	そうか病	1000~1500倍		収穫7日前まで							
かんきつ(みかんを除く)	灰色かび病	1500~2000倍		1500~2000倍				開花期	5回以内	散布	5回以内
	そうか病	1500倍						収穫21日前まで			

④ 12.5%ジエトフェンカルブ・52.5%チオファネートメチル水和剤(つづき)

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジエトフェンカルブを含む農薬の総使用回数	
ぶどう	灰色かび病	1000～1500倍	200～700 L/10 a	収穫45日前まで	1回	散布	3回以内	
うめ	黒星病	1000倍		収穫21日前まで	3回以内			
	灰色かび病	1000～1500倍		収穫7日前まで				
かき	落葉病 炭疽病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫開始21日前まで			3回以内	6回以内
いちご	炭疽病			収穫前日まで	3回以内			
さやえんどう 実えんどう	灰色かび病	1500倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内			3回以内
ズッキーニ								
だいず	紫斑病	乾燥種子重量の0.5%	-	は種前		1回	種子粉衣	4回以内 (種子粉衣は1回以内)
		1000倍						
いんげんまめ	灰色かび病	1000～1500倍	100～300 L/10 a	収穫14日前まで	4回以内	散布	4回以内	
	菌核病	1000倍						
	炭疽病	1500倍						
あずき	灰色かび病	1000～1500倍		1500倍	収穫7日前まで		3回以内	3回以内
	菌核病	1000倍						
	炭疽病 輪紋病							
えだまめ	紫斑病 莢汚損症			100～300 L/10 a	収穫7日前まで		3回以内	5回以内
たまねぎ	灰色腐敗病	1000倍						
トマト	灰色かび病 菌核病	1000～1500倍						
ミニトマト	葉かび病	1500倍		100～300 L/10 a	収穫前日まで		5回以内	6回以内
なす	灰色かび病 菌核病	1000～1500倍					3回以内	3回以内
	黒枯病						5回以内	5回以内
きゅうり	褐斑病 炭疽病 灰色かび病 菌核病	1500倍						



④ 12.5%ジエトフェンカルブ・52.5%チオファネートメチル水和剤(つづき)

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ジエトフェンカルブを含む農薬の総使用回数
すいか	炭疽病	1500倍	100~300 L/10a	収穫21日前まで	5回以内	散布	5回以内
レタス	菌核病 灰色かび病			収穫7日前まで	2回以内		
キャベツ	菌核病			2回以内			

(2) 海外での使用方法

25.0%ジエトフェンカルブSC

作物名	適用病害名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
バナナ	<i>Sigatoka negra</i> <i>Mycosphaerella fijiensis</i>	0.6~0.8 L/ha	収穫当日まで	6回以内	散布 空中散布

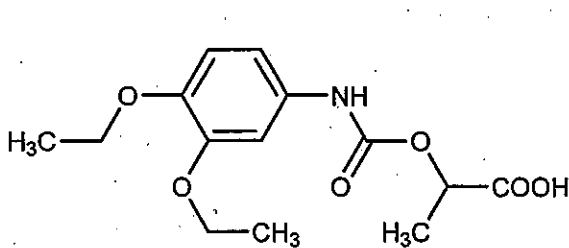
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

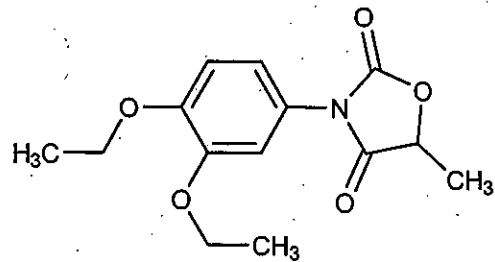
【国内】

① 分析対象の化合物

- ・ジエトフェンカルブ
- ・2-(3,4-Diethoxyphenylcarbamoyloxy)propionic acidの抱合体 (以下、代謝物D抱合体という)
- ・3-(3,4-Diethoxyphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione (以下、代謝物Fという)



代謝物D



代謝物F

② 分析法の概要

i) ジエトフェンカルブ

試料からアセトン又はメタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製、もし

くはジクロロメタン又は酢酸エチルに転溶する。必要に応じて、アセトニトリル/ヘキサン分配し、フロリジルカラム又はエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) カラム及びフロリジ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、ヘキサンに転溶する。グラファイトカーボン・NH<sub>2</sub> 積層カラム及び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・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

定量限界：0.005～0.05 ppm

#### ii) 代謝物D抱合体

試料からメタノール・水 (4:1) 混液で抽出し、1 mol/L 塩酸を加えて酢酸エチルに転溶する。薄層クロマトグラフで精製した後、セルラーゼおよび0.05 mol/L 酢酸緩衝液を添加して酵素処理を行い、代謝物D抱合体を代謝物Fとする。1 mol/L 塩酸を加えてジクロロメタンに転溶し、フロリジ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。

定量限界：0.01 ppm

#### iii) 代謝物F

試料からメタノールで抽出し、ジクロロメタンに転溶する。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。

定量限界：0.01 ppm

### 【海外】

- ① 分析対象の化合物  
・ ジェトフェンカルブ

② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで脱脂後、メタノール層を濾過 (0.2 μm) した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.01 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 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジエトフェンカルブに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

##### (1) ADI

無毒性量：42.7 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2 年間

安全係数：100

ADI：0.42 mg/kg 体重/day

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められたが、そ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、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

##### (2) ARfD

無毒性量：200 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性神経毒性試験

(期間) 単回

安全係数：100

ARfD：2 mg/kg 体重

#### 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてバナナに、EU においてトマト、ぶどう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

ジエトフェンカルブとする。

作物残留試験において、代謝物 D 抱合体及び代謝物 F の分析が行われているが、いずれも定量限界未満であることから、代謝物 D 抱合体及び代謝物 F 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ジエトフェンカルブ（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	6.4
幼小児 (1~6歳)	13.7
妊婦	5.6
高齢者 (65歳以上)	7.5

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度(HR)を用い、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

(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。

ジェットフェンカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	各化合物の残留量 (ppm) (注1) 【ジェットフェンカルブ/代謝物D抱合体/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
だいず (乾燥子実)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	8, 14, 21	圃場A: <0.01/-/- (注2) 圃場B: <0.01/-/- (注)
だいず (乾燥子実)	2		1000倍散布, 150L/10a 1000倍散布, 200L/10a	4	1, 7, 14, 28, 42	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
あずき (乾燥子実)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	7, 14	圃場A: <0.01/-/- (注) 圃場B: <0.01/-/- (注)
あずき (乾燥子実)	2		1000倍散布 200L/10a	4	1, 7, 14, 28, 42	圃場A: 0.02/-/- 圃場B: <0.01/-/-
いんげんまめ (乾燥子実)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	7, 14, 21	圃場A: <0.01/-/- (注) 圃場B: <0.01/-/- (注)
いんげんまめ (乾燥子実)	2		1000倍散布, 150L/10a 1000倍散布, 200L/10a	4	1, 7, 14, 28, 42	圃場A: <0.01/-/- 圃場B: <0.01/-/-
キャベツ (葉球)	2	12.5%水和剤	500倍散布, 200L/10a 500倍散布, 250L/10a	6	3, 7, 14	圃場A: 0.06/-/- (注) 圃場B: 0.04/-/- (注)
レタス (莖葉)	2		25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	5	7, 14
レタス (莖葉)	2	2000倍散布 200L/10a		5	7, 14	圃場A: 2.66/-/- (注) 圃場B: 0.02/-/- (注)
ふき (莖部)	2	12.5%水和剤	1500倍散布 400L/10a	4	1, 3, 7	圃場A: 0.44/-/- (4回, 7日) (注) 圃場B: 0.86/-/- (4回, 7日) (注)
たまねぎ (鱗茎)	2	25%水和剤	1000倍散布 150L/10a	5	7, 14, 21	圃場A: <0.01/-/- (5回, 7日) (注) 圃場B: <0.01/-/- (5回, 7日) (注)
みつば (莖葉)	2	12.5%水和剤	2000倍散布, 44.0~64.4/10a 2000倍散布, 100L/10a	1	14, 21, 28	圃場A: <0.05/-/- 圃場B: <0.05/-/-
トマト (果実)	2		25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	3	1, 3, 7
トマト (果実)	2	2000倍散布 300L/10a		6	1, 3, 7	圃場A: 0.221/-/- 圃場B: 0.252/-/-
ミニトマト (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.36/-/- (3回, 3日) (注) 圃場B: 0.08/-/- (3回, 3日) (注)
なす (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.164/-/- (注) 圃場B: 0.268/-/- (注)
なす (果実)	2		2000倍散布 200L/10a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.145/-/- 圃場B: 0.288/-/-
なす (果実)	2	12%くん煙剤	<くん煙処理 10g/100m <sup>3</sup>	3	1, 3	圃場A: <0.005/-/- (注) 圃場B: <0.005/-/- (注)
なす (果実)	2		<くん煙処理 10g/100m <sup>3</sup>	5	1, 3	圃場A: 0.012/-/- (注) 圃場B: <0.005/-/- (注)
きゅうり (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布 250L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.063/-/- (注) 圃場B: 0.233/-/- (注)
きゅうり (果実)	2		2000倍散布 250L/10a	5	1, 3, 7	圃場A: 0.056/-/- 圃場B: 0.232/-/-
きゅうり (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布, 250L/10a 2000倍散布, 200~250L/10a	5	1, 3, 7, 36, 66 1, 3, 7, 28, 49	圃場A: 0.24/<0.01/<0.01 圃場B: 0.10/<0.01/<0.01
きゅうり (果実)	2		12%くん煙剤	<くん煙処理 8g/100m <sup>3</sup>	5	1, 3
ズッキーニ (果実)	2	12.5%水和剤	1500倍散布, 200L/10a 1500倍散布, 300L/10a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.05/-/- 圃場B: <0.05/-/-
すいか (果実)	2		25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	3	21
すいか (果実)	2	2000倍散布 300L/10a		5	21	圃場A: <0.01/-/- (注) 圃場B: <0.01/-/- (注)
にがうり (果実)	2	12.5%水和剤	2000倍散布 300L/10a	2	1, 3, 7, 14	圃場A: 0.06/-/- 圃場B: 0.06/-/-

ジェットフェンカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			各化合物の残留量 (ppm) <sup>注1)</sup> 【ジェットフェンカルブ/代謝物D/代謝物E】
		剤型	使用量・使用方法	回数	
さやえんどう (さや)	2	25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	3	1, 3, 6 圃場A: 0.48/-/(3回, 3日) (#)
	えだまめ (さや)		2000倍散布 200L/10a		3
えだまめ (さや)	2	12.5%水和剤	1500倍散布 300L/10a	2	6, 13, 20 圃場A: 0.08/-/(3回, 6日) (#)
つるむらさき (莖葉)	2	12.5%水和剤	2000倍散布 300L/10a	2	7, 14, 21 圃場B: 0.01/-/(3回, 7日) (#)
					14, 21, 29 圃場A: <0.05/-/
みかん (果肉)	2	12%くん煙剤	<くん煙処理 17g/100m <sup>3</sup>	3	14, 21, 30 圃場B: <0.1/-/
					139 圃場A: <0.005/-/ (#)
みかん (果皮)	2	12%くん煙剤	<くん煙処理 17g/100m <sup>3</sup>	3	90 圃場B: <0.005/-/ (#)
					139 圃場A: 0.27/-/ (#)
みかん (果肉)	2	25%水和剤	2000倍散布, 1000L/10a	3	90 圃場B: 0.13/-/ (#)
			2000倍散布, 400L/10a		3
みかん (果肉)	2	25%水和剤	2000倍散布, 1000L/10a	5	圃場B: <0.01/-/(3回, 7日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		5
みかん (果皮)	2	25%水和剤	2000倍散布, 1000L/10a	3	圃場B: <0.01/-/(5回, 7日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		3
みかん (果皮)	2	25%水和剤	2000倍散布, 1000L/10a	5	圃場B: 1.60/-/(3回, 7日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		5
なつみかん (果肉)	2	25%水和剤	2000倍散布, 600L/10a	5	圃場B: 1.66/-/(5回, 7日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		5
なつみかん (果皮)	2	25%水和剤	2000倍散布, 600L/10a	5	圃場B: <0.01/-/(5回, 14日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		5
なつみかん (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布, 600L/10a	5	圃場B: 2.24/-/(5回, 14日) (#)
			2000倍散布, 400L/10a		5
なつみかん (果実)	2	12.5%水和剤	1000倍散布, 600L/10a	5	圃場B: 0.68/-/(5回, 14日) (#) <sup>注4)</sup>
			1000倍散布, 611L/10a		5
ゆず (果実)	2	25%水和剤	2000倍散布, 400L/10a	5	圃場B: 0.07/-/ (#)
			2000倍散布, 500L/10a		5
うめ (果実)	2	25%水和剤	1000倍散布, 500L/10a	3	圃場B: 0.04/-/(5回, 14日) (#)
			1000倍散布, 400L/10a		3
いちご (果実)	3	25%水和剤	2000倍散布, 200L/10a	3	圃場B: 0.020/-/(3回, 7日) (#)
			2000倍散布, 300L/10a		3
いちご (果実)	3	25%水和剤	2000倍散布, 200L/10a	3	圃場B: 0.918/-/ (#)
			2000倍散布, 300L/10a		3
ぶどう (果実)	2	25%水和剤	1000倍散布, 300L/10a	3	圃場A: 1.17/-/
			1000倍散布, 250L/10a		3
ぶどう (果実)	2	25%水和剤	1000倍散布, 300L/10a	5	圃場C: 1.41/-/
			1000倍散布, 250L/10a		5
かき (果実)	2	25%水和剤	1000倍散布 400L/10a	3	圃場B: 1.58/-/(3回, 14日) (#)
			1000倍散布, 300L/10a		3
キウイフルーツ (果肉)	2	25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	2	圃場B: 0.374/-/(3回, 7日) (#)
			2000倍散布 300L/10a		2
キウイフルーツ (果肉)	2	25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	4	圃場B: 0.02/-/(2回, 3日) (#)
			2000倍散布 300L/10a		4
キウイフルーツ (果皮)	2	25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	2	圃場B: 0.02/-/(4回, 7日) (#)
			2000倍散布 300L/10a		2
キウイフルーツ (果皮)	2	25%水和剤	2000倍散布 300L/10a	4	圃場B: 21.0/-/(2回, 1日) (#)
			2000倍散布 300L/10a		4
					圃場B: 24.4/-/(4回, 1日) (#)

## ジェットフェンカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留量 (ppm) <sup>注1)</sup> 【ジェットフェンカルブ/代謝物D抱合体/代謝物F】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
さやいんげん (さや)	2	25%水和剤	2000倍散布 200L/10a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.06/-/- (3回, 7日) (#) 圃場B: 0.02/-/- (3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。

注3) 最大残留量: 果肉と果皮の最大残留値を重量比 (果肉: 果皮=72.1%: 27.9%) で換算して得られた残留量。

注4) 最大残留量: 果肉と果皮の最大残留値を重量比 (果肉: 果皮=70.1%: 29.9%) で換算して得られた残留量。

注5) 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。

## ジェトフェンカルブ海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
バナナ (果実・無袋)	12	25.0% SC剤	200-202 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布	6	0, 1, 3, 5, 7, 10	圃場A: <0.01 <sup>注2)</sup>
			200-205 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場B: <0.01 <sup>注2)</sup>
			200-202 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場C: <0.01 <sup>注2)</sup>
			185-200 g ai/ha (0.16-0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場D: 0.02 <sup>注2)</sup>
			185-200 g ai/ha (0.16-0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場E: <0.01 <sup>注2)</sup>
			185-200 g ai/ha (0.16-0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場F: <0.01 <sup>注2)</sup>
			198-203 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場G: <0.01 <sup>注2)</sup>
			198-202 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場H: 0.02 <sup>注2)</sup>
			197-201 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場I: 0.07 <sup>注2)</sup>
			200-201 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場J: <0.01 <sup>注2)</sup>
			199-201 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0	圃場K: <0.01 <sup>注2)</sup>
			199-201 g ai/ha (0.18 lb ai/A)・散布		0, 1, 3, 5, 7, 10	圃場L: <0.01 <sup>注2)</sup>

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) 最大残留量: 無袋の果肉と果皮の最大残留値を重量比 (果肉: 果皮=55.8%: 44.2%) で換算して得られた残留量。



食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小麦	0.05		申			<0.01, <0.01
大豆	0.1	0.1	○			
小豆類	0.1	0.1	○			
えんどう	0.1	0.1	○			
そら豆	0.1	0.1	○			
らっかせい		0.1				
その他の豆類	0.1	0.1	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		5.0				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	5	5.0				
かぶ類の根		5.0				
かぶ類の葉		5.0				
西洋わさび		5.0				
クレソン	5	5.0				
はくさい		5.0				
キャベツ	5	5.0	○			
芽キャベツ		5.0				
ケール		5.0				
こまつな		5.0				
きょうな	5	5.0				
チンゲンサイ		5.0				
カリフラワー		5.0				
ブロッコリー		5.0				
その他のあぶらな科野菜	5	5.0				
ごぼう		5.0				
サルシフィー		5.0				
アーティチョーク		5.0				
チコリ		5.0				
エンダイブ	5	5.0				
しゅんぎく		5.0				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	5	5.0	○			
その他のきく科野菜	5	5.0	○			
たまねぎ	5	5.0	○			
ねぎ(リーキを含む。)		5.0				
にんにく	5	5.0				
にら		5.0				
アスパラガス		5.0				
わけぎ		5.0				
その他のゆり科野菜		5.0				
にんじん		5.0				
パースニップ		5.0				
パセリ		5.0				
セロリ		5.0				
みつば	5	5.0	○			
その他のせり科野菜		5.0				
トマト	5	5.0	○			
ピーマン	5	5.0				
なす	5	5.0	○			
その他のなす科野菜	5	5.0				
きゅうり(ガーキンを含む。)	5	5.0	○			
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	5	5.0	○			
しろりり	5	5.0				
すいか	5	5.0	○			
メロン類果実	5	5.0				
まくわうり		5.0				
その他のうり科野菜	5	5.0	○			

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	
ほうれんそう		5.0				
たけのこ		5.0				
オクラ	5	5.0				
しょうが		5.0				
未成熟えんどう	5	5.0	○			
未成熟いんげん	5	5.0				
えだまめ	5	5.0	○			
マッシュルーム		5.0				
しいたけ		5.0				
その他のきのこ類		5.0				
その他の野菜	5	5.0	○			
みかん	5	5.0	○			
なつみかんの果実全体	5	5.0	○			
レモン	5	5.0	○			
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	5.0	○			
グレープフルーツ	5	5.0	○			
ライム	5	5.0	○			
その他のかんきつ類果実	5	5.0	○			
りんご	5	5.0				
日本なし	5	5.0				
西洋なし	5	5.0				
マルメロ		5.0				
びわ		5.0				
もも		5.0				
ネクタリン		5.0				
あんず(アプリコットを含む。)		5.0				
すもも(プルーンを含む。)		5.0				
うめ	5	5.0	○			
おうとう(チェリーを含む。)		5.0				
いちご	5	5.0	○			
ラズベリー		5.0				
ブラックベリー		5.0				
ブルーベリー		5.0				
クランベリー		5.0				
ハuckleベリー		5.0				
その他のベリー類果実		5.0				
ぶどう	5	5.0	○			
かき	5	5.0	○			
バナナ	0.1	5.0			0.1 米国	【<0.01-0.07(n=12)(米国)】
キウイ	5	5.0	○			
パパイヤ		5.0				
アボカド		5.0				
パイナップル		5.0				
グアバ		5.0				
マンゴー		5.0				
パッションフルーツ		5.0				
なつめやし		5.0				
その他の果実	5	5.0				
ひまわりの種子		5.0				
ごまの種子		5.0				
べにばなの種子		5.0				
綿実		5.0				
なたね		5.0				

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他のオイルシード		5.0				
ぎんなん		5.0				
くり		5.0				
ペカン		5.0				
アーモンド		5.0				
くるみ		5.0				
その他のナッツ類		5.0				
茶	5		申			1.74(\$), 0.58(あら茶)
その他のスパイス	10					4.56, 1.66 (みかん果皮)
その他のハーブ						

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

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

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

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太線枠で囲んで示した。

ジेटフェンカルブ推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.05	3.0	2.2	3.5	2.5
大豆	0.1	3.9	2.0	3.1	4.6
小豆類	0.1	0.2	0.1	0.1	0.4
えんどう	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
その他の豆類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	5	8.5	3.0	15.5	14.0
クレソン	5	0.5	0.5	0.5	0.5
キャベツ	5	120.5	58.0	95.0	119.0
きょうな	5	11.0	2.0	7.0	13.5
その他のあぶらな科野菜	5	17.0	3.0	4.0	24.0
エンダイブ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	5	48.0	22.0	57.0	46.0
その他のきく科野菜	5	7.5	0.5	3.0	13.0
たまねぎ	5	156.0	113.0	176.5	139.0
にんにく	5	2.0	0.5	5.0	2.5
みつば	5	2.0	0.5	0.5	2.5
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	5	60.0	10.5	50.0	85.5
その他のなす科野菜	5	5.5	0.5	6.0	6.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	5	103.5	48.0	71.0	128.0
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	5	46.5	18.5	39.5	65.0
しろうり	5	2.5	0.5	0.5	4.5
すいか	5	38.0	27.5	72.0	56.5
メロン類果実	5	17.5	13.5	22.0	21.0
その他のうり科野菜	5	13.5	6.0	3.0	17.0
オクラ	5	7.0	5.5	7.0	8.5
未成熟えんどう	5	8.0	2.5	1.0	12.0
未成熟いんげん	5	12.0	5.5	0.5	16.0
えだまめ	5	8.5	5.0	3.0	13.5
その他の野菜	5	67.0	31.5	50.5	70.5
みかん	5	89.0	82.0	3.0	131.0
なつみかんの果実全体	5	6.5	3.5	24.0	10.5
レモン	5	2.5	0.5	1.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	5	35.0	73.0	62.5	21.0
グレープフルーツ	5	21.0	11.5	44.5	17.5
ライム	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のかんきつ類果実	5	29.5	13.5	12.5	47.5
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
日本なし	5	32.0	17.0	45.5	39.0
西洋なし	5	3.0	1.0	0.5	2.5
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
かき	5	49.5	8.5	19.5	91.0
バナナ	0.1	1.3	1.5	1.6	1.9
キウイ	5	11.0	7.0	11.5	14.5
その他の果実	5	6.0	2.0	4.5	8.5
茶	5	33.0	5.0	18.5	47.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
計		1474.0	952.4	1369.9	1776.5
ADI比 (%)		6.4	13.7	5.6	7.5

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

## ジェトフェンカルブ推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

品名 (JAS品名)	品名 (JAS品名)	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (g)	ESD (%)	ESD/ARD (%)
小麦	小麦	0.05	0.05	0.1	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
小豆類	いんげん	0.1	0.1	0.2	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	だいこんの葉	5	5	41.3	2
かぶ類の根	かぶの根	5	5	36.7	2
かぶ類の葉	かぶの葉	5	5	13.3	1
はくさい	はくさい	5	5	64.8	3
キャベツ	キャベツ	5	5	47.7	2
ケール	ケール	5	5	40.2	2
こまつな	こまつな	5	5	21.2	1
きょうな	きょうな	5	5	16.7	1
チンゲンサイ	チンゲンサイ	5	5	37.1	2
カリフラワー	カリフラワー	5	5	37.1	2
ブロッコリー	ブロッコリー	5	5	30.0	2
その他のあぶらな科野菜	たかな	5	5	39.2	2
	菜花	5	5	13.8	1
ごぼう	ごぼう	5	5	24.5	1
しゅんぎく	しゅんぎく	5	5	16.3	1
	レタス類	5	5	28.2	1
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	5	5	20.1	1
	レタス	5	5	28.7	1
たまねぎ	たまねぎ	5	5	41.1	2
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	5	5	19.1	1
にんにく	にんにく	5	5	3.1	0
にら	にら	5	5	6.7	0
アスパラガス	アスパラガス	5	5	10.4	1
わけぎ	わけぎ	5	5	9.9	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	5	5	8.8	0
	らっきょう	5	5	5.3	0
にんじん	にんじん	5	5	22.4	1
	にんじんジュース	5	5	33.9	2
パセリ	パセリ(生)	5	5	0.8	0
セロリ	セロリ	5	5	27.6	1
みつば	みつば	5	5	4.0	0
その他のせり科野菜	せり	5	5	8.2	0
トマト	トマト	5	5	54.7	3
ピーマン	ピーマン	5	5	12.8	1
なす	なす	5	5	32.3	2
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	5	5	8.1	0
	ししとう	5	5	5.1	0
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	5	5	31.7	2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	5	5	49.1	2
	ズッキーニ	5	5	36.2	2
しろうり	しろうり	5	5	41.4	2
すいか	すいか	5	5	164.7	8
メロン類果実	メロン	5	5	85.0	4
その他のうり科野菜	とうがん	5	5	85.1	4
	にがうり	5	5	40.4	2
ほうれんそう	ほうれんそう	5	5	24.2	1
たけのこ	たけのこ	5	5	40.1	2
オクラ	オクラ	5	5	7.4	0
しょうが	しょうが	5	5	4.6	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	5	5	8.1	0
	未成熟えんどう(豆)	5	5	8.5	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	5	5	9.7	0
えだまめ	えだまめ	5	5	12.7	1
マッシュルーム	マッシュルーム	5	5	5.6	0
しいたけ	しいたけ	5	5	5.4	0
	きくらげ	5	5	4.6	0
	しめじ	5	5	6.9	0
	なめこ	5	5	7.7	0
その他のきのこ類	エリンギ	5	5	7.7	0
	ひらたけ	5	5	5.7	0
	まいたけ	5	5	6.3	0
	えのきたけ	5	5	6.4	0

## ジエトフェンカルブ推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

食品群	食品名	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (g)	ESTI (mg)	ESTI/ARFD (%)
その他の野菜	ずいき	5	5	50.6	3
	もやし	5	5	11.5	1
	れんこん	5	5	31.1	2
	そら豆(生)	5	5	14.7	1
みかん	みかん	5	5	46.7	2
	なつみかんの果実全体	5	5	62.1	3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	レモン	5	5	10.5	1
	オレンジ	5	5	47.0	2
	グレープフルーツ	5	5	86.1	4
	きんかん	5	5	12.0	1
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	5	5	52.6	3
	ゆず	5	5	7.9	0
	すだち	5	5	7.9	0
	りんご	5	5	71.4	4
日本なし	日本なし	5	5	75.6	4
	西洋なし	5	5	70.1	4
びわ	びわ	5	5	35.9	2
	もも	5	5	67.8	3
すもも(ブルーンを含む。)	ブルーン	5	5	29.3	1
	うめ	5	5	6.9	0
おうとう(チェリーを含む。)	おうとう	5	5	12.5	1
	いちご	5	5	19.1	1
ブルーベリー	ブルーベリー	5	5	7.2	0
	ぶどう	5	5	67.4	3
かき	かき	5	5	71.5	4
	バナナ	5	5	55.8	3
キウイ	キウイ	5	5	28.3	1
	アボカド	5	5	35.6	2
パイナップル	パイナップル	5	5	74.8	4
	マンゴー	5	5	67.4	3
その他の果実	いちじく	5	5	38.3	2
	ごまの種子	5	5	1.2	0
ぎんなん	ぎんなん	5	5	2.6	0
	くり	5	5	10.7	1
アーモンド	アーモンド	5	5	2.7	0
	くるみ	5	5	2.5	0
茶	緑茶類	5	5	3.0	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

## ジェットフェンカルブ推定摂取量(短期): 幼児(1~6歳)

食品名 (食品群)	食品名 (食品群)	推定摂取量 (g/日)	推定摂取量 (g/日)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
小麦	小麦	0.05	0.05	0.1	0
大豆	大豆	0.1	0.1	0.1	0
キャベツ	キャベツ	5	5	78.2	4
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	5	5	49.1	2
	非結球レタス類	5	5	69.6	3
	レタス	5	5	44.2	2
たまねぎ	たまねぎ	5	5	87.7	4
にんにく	にんにく	5	5	3.6	0
トマト	トマト	5	5	135.8	7
ピーマン	ピーマン	5	5	32.7	2
なす	なす	5	5	78.2	4
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	5	5	73.0	4
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	5	5	80.2	4
すいか	すいか	5	5	432.8	20
メロン類果実	メロン	5	5	146.5	7
オクラ	オクラ	5	5	21.6	1
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	5	5	6.2	0
	未成熟えんどう(豆)	5	5	9.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	5	5	20.1	1
えだまめ	えだまめ	5	5	14.0	1
その他の野菜	もやし	5	5	21.0	1
	れんこん	5	5	51.4	3
みかん	みかん	5	5	136.9	7
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	5	5	134.7	7
りんご	りんご	5	5	160.5	8
日本なし	日本なし	5	5	143.8	7
うめ	うめ	5	5	17.1	1
いちご	いちご	5	5	54.0	3
ぶどう	ぶどう	5	5	153.1	8
かき	かき	5	5	104.5	5
バナナ	バナナ	5	5	192.3	10
茶	緑茶類	5	5	4.8	0

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成 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24年 8月21日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年11月28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基準設定依頼 (適用拡大:小麦及び茶)  
平成27年 1月 8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追加要請  
平成27年 5月12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28年 1月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 1月28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組合員活動部部长  
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

ジエトフェンカルブ

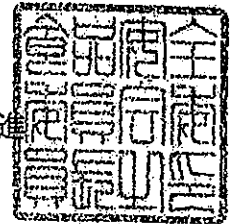
食品名	残留基準値	
	ppm	
小麦	0.05	
大豆	0.1	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.1	
えんどう	0.1	
そら豆	0.1	
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	0.1	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	5	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
クレソン	5	
キャベツ	5	注3)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
きょうな	5	
その他のあぶらな科野菜 <sup>注3)</sup>	5	
エンダイブ	5	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	5	注4)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
その他のきく科野菜 <sup>注4)</sup>	5	
たまねぎ	5	注5)「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。
にんにく	5	
みつば	5	注6)「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。
トマト	5	
ピーマン	5	
なす	5	
その他のなす科野菜 <sup>注5)</sup>	5	
きゅうり(ガーキンを含む。)	5	注7)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	5	
しろり	5	注8)「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。
すいか	5	
メロン類果実	5	注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
その他のうり科野菜 <sup>注6)</sup>	5	
オクラ	5	注10)「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。
未成熟えんどう	5	
未成熟いんげん	5	注10)「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。
えだまめ	5	
その他の野菜 <sup>注7)</sup>	5	注10)「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。
みかん	5	
なつみかんの果実全体	5	注10)「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。
レモン	5	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	注10)「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。
グレープフルーツ	5	
ライム	5	注10)「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。
その他のかんきつ類果実 <sup>注8)</sup>	5	
りんご	5	注10)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
日本なし	5	
西洋なし	5	注10)「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。
うめ	5	
いちご	5	注10)「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。
ぶどう	5	
かき	5	注10)「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。
バナナ	0.1	
キウイ	5	注10)「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。
その他の果実 <sup>注9)</sup>	5	
茶	5	注10)「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。
その他のスパイス <sup>注10)</sup>	10	



府 食 第 406 号  
平成 27 年 5 月 12 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 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 7 号及び平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジエトフェンカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジエトフェンカルブの一日摂取許容量を 0.42 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 2 mg/kg 体重と設定する。

別添

## 農薬評価書

# ジエトフェンカルブ

2015年5月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要 約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット①.....	8
(2) ラット②.....	12
(3) ラット③.....	13
(4) ラットにおける <i>in vitro</i> 代謝試験 (代謝物[B]の脱アミノ化).....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) きゅうり.....	15
(2) きゅうり及びぶどう.....	15
(3) ぶどう.....	16
(4) トマト.....	17
(5) レタス.....	17
(6) きゅうりへの吸収移行試験 (土壌分解物[G]).....	18
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 土壌表面光分解試験.....	20
(3) 土壌吸着試験.....	21
(4) カラムリーチング試験.....	21
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(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.....	25
(1) 急性毒性試験.....	25
(2) 急性神経毒性試験.....	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	27
10. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	28
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	28
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	29
(1) 1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).....	30
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	31
12. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	32
(2) 発生毒性試験(ラット).....	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	33
(5) 発生毒性試験(ウサギ)③.....	34
13. 遺伝毒性試験.....	34
14. その他の試験.....	35
(1) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験.....	35
(2) 免疫毒性試験(ラット).....	35
<b>Ⅲ. 食品健康影響評価.....</b>	<b>39</b>
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	45
・別紙2: 検査値等略称.....	46
・別紙3: 作物残留試験成績.....	48
・参照.....	57

### <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）
- 2012年 8月 21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0821第7号）、関係書類の接受（参照2～3）
- 2012年 8月 27日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 11月 28日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小麦及び茶）
- 2015年 1月 8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0108第3号）
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受（参照4～8）
- 2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 2月 12日 第43回農薬専門調査会評価第一部会
- 2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
- 2015年 3月 25日 から2015年4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 4月 24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 5月 12日 第560回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2014年3月31日まで）

#### ・幹事会

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

#### ・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
----------	------	------

赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで ** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

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

西川秋佳 (座長)  
長野嘉介 (座長代理)  
井上 薫  
加藤美紀

佐々木有  
代田真理子  
玉井郁巳  
中塚敏夫

本多一郎  
森田 健  
山手丈至  
與語靖洋



## 要 約

Nフェニルカーバメート系の殺菌剤である「ジエトフェンカルブ」(CAS No.87130-20-9)について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(きゅうり、ぶどう等)、作物残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ジエトフェンカルブ投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、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。

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、雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められたが、そ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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をジエトフェンカルブ(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の42.7 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0.42 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ジエトフェンカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の200 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ジエトフェンカルブ

英名：diethofencarb (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：イソプロピル=3,4-ジエトキシカルバニラート

英名：isopropyl 3,4-diethoxycarbanilate

CAS (No.87130-20-9)

和名：1-メチルエチル=N-(3,4-ジエトキシフェニル)カーバメート

英名：1-methylethyl N-(3,4-diethoxyphenyl)carbamate

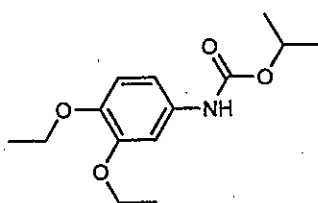
### 4. 分子式

$C_{14}H_{21}NO_4$

### 5. 分子量

267.33

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ジエトフェンカルブは住友化学株式会社により開発された *N*-フェニルカーバメート系の殺菌剤であり、ベンズイミダゾール系殺菌剤耐性菌に高い抗菌作用を示す。作用機序は、紡錘系に結合し、細胞分裂を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、1990年11月に初回農薬登録されており、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：小麦及び茶）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

各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物は、表 1 に示されている。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からジエトフェンカルブに換算した値 (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。

表 1 各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物

略称	標識位置
[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	ジエトフェンカルブのフェニル基の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの。
[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	ジエトフェンカルブのイソプロピル基の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの。
[phe- <sup>14</sup> C]代謝物[B]システイン抱合体	代謝物[B]の 6 位システイン抱合体のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの。
[phe- <sup>14</sup> C]分解物[G]	分解物[G]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> C で均一に標識したもの。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雄 5 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを 10 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(3)] において「低用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討され、放射能濃度は 0.5 時間以内に C<sub>max</sub> に達し、2.44 µg/g となった。半減期は 14 時間であった。（参照 3）

##### b. 吸収率

排泄試験 [1. (1)④] における単回経口投与後 168 時間の尿中排泄率から、吸収率は低用量群で少なくとも 83.3%、300 mg/kg 体重（以下 [1. (1)~(3)] において「高用量」という。）群で少なくとも 82.7% であると考えられた。

#### ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は 14 日間非標識体を低用量で反復投与後に [phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを低用量で単回経口投与（以下 [1. (1)~(3)] において「反復投与」という。）し、体内分布試験が実施された。また、血中濃度推移試験 [1. (1)① a.] で得られた臓器及び組織を試料として、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量単回投与群の雄の投与 1 時間後における残留放射能濃度は、小腸、胃、腎臓及び肝臓で高かった。投与 168 時間後における組織中放射能濃度は、いずれの投与群においても肝臓で高かったが、低用量群で 0.08  $\mu\text{g/g}$  以下、高用量群で 2.22  $\mu\text{g/g}$  以下と僅かであった。反復投与による蓄積性は認められなかった。(参照 3)

表 2 臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 1 時間後	168 時間後
単回投与	10	雄	小腸(8.23)、胃(8.09)、腎臓(5.71)、肝臓(4.24)、血漿(3.57)、血液(2.15)、血球(1.45)、リンパ節(1.34)、大腸(0.96)、甲状腺(0.8)、下垂体(0.59)、骨髄(0.45)、胸腺(0.29)	肝臓(0.05)、副腎(0.04)、血球(0.02)、腎臓(0.01)、血液(0.01)、皮膚(0.01)
		雌		肝臓(0.07)、副腎(0.04)、腎臓(0.02)、血液(0.01)、皮膚(0.01)
	300	雄		肝臓(1.70)、血液(0.46)、皮膚(0.44)、腎臓(0.32)、肺(0.24)、脾臓(0.20)
		雌		肝臓(2.22)、血液(0.56)、皮膚(0.41)、腎臓(0.40)
反復投与	10	雄		肝臓(0.08)、副腎(0.04)、腎臓(0.01)、血液(0.01)、皮膚(0.01)
		雌		肝臓(0.08)、副腎(0.02)、腎臓(0.02)、血液(0.02)、皮膚(0.01)

/: 該当なし

### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④] で得られた尿及び糞並びに血中濃度推移試験 [1. (1)①a.] で得られた血液、腎臓及び肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中代謝物は表 3、血液、腎臓及び肝臓における代謝物は表 4 に示されている。

尿中には未変化のジエトフェンカルブは検出されなかった。主要代謝物は代謝物[B]の硫酸抱合体であり、次いで[C]の硫酸抱合体、[B]のグルクロン酸抱合体及び[C]のグルクロン酸抱合体が認められ、[B]及び[C]の遊離体は僅か (0.7% TAR 以下) であった。

糞中に認められた未変化のジエトフェンカルブは 1.7% TAR 以下であった。主要代謝物は代謝物[B]であり、2.1~3.9% TAR 認められた。

血液、肝臓及び腎臓中では、未変化のジエトフェンカルブは経時的に減少し、代謝物プロファイルは尿中と同様であった。(参照 3)

表 3 各投与群における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料 (採取時間)	ジエトフェンカルブ	代謝物
単回投与	10	雄	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(39.6)、[C]の硫酸抱合体(16.9)、[B]のグルクロン酸抱合体(5.9)、[C]のグルクロン酸抱合体(2.6)、[B](0.1)、[C]( $<0.1$ )
			糞 (0-48hr)	1.7	[B](3.7)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(37.1)、[C]の硫酸抱合体(14.3)、[B]のグルクロン酸抱合体(10.5)、[C]のグルクロン酸抱合体(3.4)、[C] (0.1)、[B] ( $<0.1$ )
			糞 (0-48hr)	0.1	[B](3.1)
	300	雄	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(48.7)、[C]の硫酸抱合体(13.6)、[B]のグルクロン酸抱合体(6.8)、[C]のグルクロン酸抱合体(2.1)、[B] (0.3)、[C] (0.1)
			糞 (0-48hr)	0.9	[B](2.4)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(41.6)、[C]の硫酸抱合体(9.9)、[B]のグルクロン酸抱合体(9.4)、[C]のグルクロン酸抱合体(2.5)、[B] (0.7)、[C] (0.1)
			糞 (0-48hr)	0.9	[B](3.9)
反復投与	10	雄	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(35.0)、[C]の硫酸抱合体(17.4)、[B]のグルクロン酸抱合体(13.1)、[C]のグルクロン酸抱合体(2.4)、[B] (0.1)、[C] (0.1)
			糞 (0-48hr)	0.3	[B](2.1)
		雌	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(30.0)、[B]のグルクロン酸抱合体(15.5)、[C]の硫酸抱合体(13.2)、[C]のグルクロン酸抱合体(2.9)、[C] (0.1)、[B] ( $<0.1$ )
			糞 (0-48hr)	0.5	[B](3.8)

ND : 検出されず。

表 4 血液、腎臓及び肝臓における代謝物 (µg/g)

試料	採取時間 (hr)	総残留放射能	ジエトフェンカルブ	代謝物
血液	0.5	2.45	0.249	[B]の硫酸抱合体(1.04)、[C]の硫酸抱合体(0.729)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.050)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.010)
	1	2.07	0.130	[C]の硫酸抱合体(0.811)、[B]の硫酸抱合体(0.783)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.044)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.008)
	2	1.18	0.012	[C]の硫酸抱合体(0.620)、[B]の硫酸抱合体(0.371)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.026)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.007)
	4	0.741	0.022	[C]の硫酸抱合体(0.371)、[B]の硫酸抱合体(0.220)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.031)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.006)
腎臓	0.5	9.92	0.452	[B]の硫酸抱合体(5.80)、[C]の硫酸抱合体(1.16)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.040)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.032)、[B](0.014)
	1	9.33	0.268	[B]の硫酸抱合体(5.33)、[C]の硫酸抱合体(1.44)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.057)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.046)、[B](0.018)
	2	4.73	0.028	[B]の硫酸抱合体(2.48)、[C]の硫酸抱合体(1.12)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.021)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.018)、[B](0.005)
	4	3.58	0.067	[B]の硫酸抱合体(1.39)、[C]の硫酸抱合体(0.763)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.015)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.012)、[B](0.007)
肝臓	0.5	6.73	1.87	[B]の硫酸抱合体(3.22)、[C]の硫酸抱合体(0.466)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.064)、[B](0.033)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.019)
	1	4.27	1.04	[B]の硫酸抱合体(1.80)、[C]の硫酸抱合体(0.292)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.032)、[B](0.018)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.008)
	2	2.41	0.246	[B]の硫酸抱合体(0.808)、[C]の硫酸抱合体(0.126)、[B](0.018)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.008)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.006)
	4	1.71	0.088	[B]の硫酸抱合体(0.383)、[C]の硫酸抱合体(0.065)、[B]のグルクロン酸抱合体(0.014)、[C]のグルクロン酸抱合体(0.006)、[B](0.005)

④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復投与し、排泄試験が実施された。

各投与群における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 24 時間の尿及び糞への排泄率は、低用量単回経口投与群で 92.2~94.5%、

高用量単回経口投与群で 82.0~84.4%、反復投与群で 90.4~91.2%であり、排泄は速やかで、主に尿中に排泄された。排泄パターンに性差は認められなかった。  
(参照 3)

表 5 各投与群における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間	投与後 24 時間						投与後 168 時間					
	単回経口投与				反復投与		単回経口投与				反復投与	
投与経路												
投与量 (mg/kg 体重)	10		300		10		10		300		10	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	81.5	78.6	77.4	72.5	82.5	76.1	83.8	83.3	87.7	82.7	88.2	80.0
糞	13.1	13.6	7.0	9.4	7.9	15.2	15.0	16.9	11.9	15.8	11.2	19.5
合計	94.5	92.2	84.4	82.0	90.4	91.2	98.8	100	99.6	98.5	99.4	99.5

(2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ又は [iso-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブを低用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

① 分布

[phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ投与群の臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

投与 168 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で血液より高かったが、その他の臓器においては検出限界 (0.009 µg/g) 未満であり、性差は認められなかった。

表 6 臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	性別	168 時間後
[phe- <sup>14</sup> C] ジェトフェンカルブ	雄	肝臓(0.066)、腎臓 (0.024)、血液(0.014)、皮膚(0.009)
	雌	肝臓(0.066)、腎臓(0.021)、血液(0.018)、皮膚(0.009)

② 代謝

各投与群における尿及び糞中代謝物は表 7 に示されている。

尿中の主要代謝物として、[B]の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体並びに[C]の硫酸抱合体が、糞中の主要代謝物として[B]が認められた。(参照 3)

表7 各投与群における尿及び糞中代謝物 (%TAR)

標識体	性別	試料 (採取時間)	ジエトフェ ンカルプ <sup>a</sup>	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェ ンカルプ	雄	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(38.6)、[C]の硫酸抱合体 (16.7)、[B]のグルクロン酸抱合体(12.3)
		糞 (0-48hr)	1.0	[B](3.7)
	雌	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(37.9)、[C]の硫酸抱合体 (13.5)、[B]のグルクロン酸抱合体(10.5)
		糞 (0-48hr)	1.5	[B](3.8)
[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェ ンカルプ	雄	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(39.4)、[B]のグルクロン 酸抱合体(10.6)
		糞 (0-48hr)	0.9	[B](3.7)
	雌	尿 (0-48hr)	ND	[B]の硫酸抱合体(38.0)、[B]のグルクロン 酸抱合体(11.3)
		糞 (0-48hr)	1.3	[B](4.3)

<sup>a</sup>: 未同定代謝物を含む。

ND: 検出されず

### ③ 排泄

各投与群における尿、糞及び呼気中排泄率は表8に示されている。

いずれの標識体投与群とも主に尿中に排泄された。また、[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルプ投与群では呼気中(CO<sub>2</sub>)への排泄が認められた。(参照3)

表8 各投与群における尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルプ				[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルプ			
	投与後 24 時間		投与後 168 時間		投与後 24 時間		投与後 168 時間	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	83.3	79.4	87.1	84.2	59.8	58.0	62.2	59.8
糞	11.1	12.7	13.9	16.9	9.3	12.3	11.7	14.9
呼気	ND	/	/	/	19.8 <sup>a</sup>	18.5	21.1 <sup>b</sup>	20.6
合計	94.3	92.1	101.0	101.1	88.9 <sup>a</sup>	88.8	95.0 <sup>a</sup>	95.4

ND: 検出されず

/: 該当なし

<sup>a</sup>: 呼気中放射能を測定した2匹の平均値

<sup>b</sup>: 投与後72時間の2匹の平均値

### (3) ラット③

SDラット(一群雄4匹)に[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルプを低用量で単回経口



投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 9 に示されている。

投与後 168 時間の尿中排泄率及びカーカス<sup>1</sup>中残留率は 89.6 及び 0.1% TAR であったことから、投与後 168 時間における吸収率は少なくとも 89.7% と算出された。投与後 168 時間における糞中への排泄率は 9.0% TAR であった。

尿中の主要代謝物として、[B]の硫酸又はグルクロン酸抱合体並びに[C]、[D]及び[R]の硫酸又はグルクロン酸抱合体混合物が認められ、未変化のジエトフェンカルブは認められなかった。

糞中には未変化のジエトフェンカルブが 0.3% TAR 認められた。主要代謝物として[B]が認められ、そのほか代謝物[D]及び[T]が僅かに認められた。(参照 2)

表 9 尿及び糞中代謝物 (%TAR)

試料 (採取時間)	ジエトフェン カルブ	代謝物
尿 (0-48hr)	ND	[B]の抱合体 <sup>a</sup> (52.1)、[C]、[D]及び [R]の抱合体 <sup>a</sup> (18.9)、[B]の硫酸抱合体(3.1)、[V]の抱合体 <sup>a</sup> (2.8)、[Q]の抱合体 <sup>a</sup> (0.9)、[S]の抱合体 <sup>a</sup> (0.7)、[T]の抱合体 <sup>a</sup> (0.7)、[B](0.5)、[U]の抱合体 <sup>a</sup> (0.5)、[Q](0.1)、[C]、[D]及び[R](0.1)
糞 (0-48hr)	0.3	[B](2.5)、[D](0.5)、[T](0.2)

ND: 検出されず

<sup>a</sup>: 硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体。

ジエトフェンカルブのラットにおける主な代謝経路は、4-エトキシ基の脱エチル化、カーバメート基の開裂、アミノ基のアセチル化及びこれらの反応で生成したフェノール類と硫酸又はグルクロン酸との抱合化と考えられた。その他の経路として、イソプロピル基の酸化、酸化を受けたイソプロピルカーバメート基の環化、4-エトキシ基の酸化、フェノール類のグルタチオンによる抱合、グルタチオンの分解によるシステイン抱合体の生成、システインの N-アセチル化、システインの C-S 結合の開裂及びメチル化並びに S-メチル基の酸化が考えられた。

#### (4) ラットにおける *in vitro* 代謝試験 (代謝物[B]の脱アミノ化)

SD ラット (雄 3 匹) 由来肝臓サイトゾル反応液 [4 mg/mL ラット肝臓サイトゾルタンパク質、100 mM トリス緩衝液 (pH 7.0)、5 mM  $\alpha$ -ケトグルタル酸、1 mM NADH、1 mM NADPH 及び 1% DMSO] 0.5 mL に、1  $\mu$ mol の [phe-<sup>14</sup>C] 代謝物[B]システイン抱合体を最終濃度 2 mM となるように添加し、37°C で 16 時間インキュベートして *in vitro* 代謝試験が実施された。

反応液中の代謝物として[O]が 5.3% TAR 認められた。代謝物[O]の生成速度は

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

1.67 nmol/hr/mg タンパク質であった。(参照 3)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) きゅうり

きゅうり (品種: 相模半白) に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを 0.25 mg ai/果実で、播種 50 日後に果実表面に一様に塗布し、処理 3、7、10 及び 14 日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実における残留放射能は、69.8~81.8%TRR が表面洗浄液に存在し、果実抽出液及び残渣には 15.6~24.4%TRR 及び 2.7~5.8%TRR 認められた。

きゅうり果実における主要成分は未変化のジエトフェンカルブであり、76.0~85.0%TRR 認められた。代謝物として[B]の抱合体、[D]の抱合体、[E]、[E]の抱合体、[H]、[H]の抱合体及び[F]<sup>2</sup>が認められたが、いずれも 2.1%TRR 以下であった。これらの抱合体はセルラーゼにより加水分解されたことからグルコシド抱合体であると考えられた。ほかに、セルラーゼにより加水分解を受けない抱合体が 2.1~5.8%TRR 存在した。(参照 3)

### (2) きゅうり及びぶどう

果実形成期のきゅうり (品種: 霜不知地這) 及び 7~8 葉期のぶどう (品種: ネオマスカット) に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを苗 1 本当たり葉 2 枚に塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。試験の概要は表 10 に示されている。

表 10 きゅうり及びぶどうを用いた植物体内運命試験の概要

農作物	標識体	処理量	試料採取時期	試料採取部位
きゅうり	[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ	1.25 mg ai/葉	処理 3、7、14、 21 及び 30 日後	処理葉、処理葉以外 の地上部及び果実
	[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ			
ぶどう	[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ	0.125 mg ai/葉	処理 3、7、14、 21、30、45、60 及び 90 日後	処理葉及び処理葉以外 の地上部
	[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ			

きゅうりでは、処理 30 日後には残留放射能は処理葉において 46.4~51.6%TRR、処理葉以外の地上部で 2.2~2.7%TRR、果実で 0.5~2.0%TRR 認められた。

きゅうりの処理葉における主要成分は未変化のジエトフェンカルブ、代謝物[D]の抱合体及び[E]の抱合体であり、処理 30 日後にそれぞれ 17.8~26.2%TRR、15.3~16.3%TRR 及び 11.4~15.5%TRR 認められた。他の代謝物として[B]の抱合体、

<sup>2</sup> 代謝物[D]の酸性条件下における分析操作により生成したと考えられた。

[E]及び[F]が認められたが、いずれも 4.0%TRR 以下であった。処理葉以外の地上部及び果実において、未変化のジエトフェンカルブは僅か (0.1%TRR 未満) であり、移行した放射能の主要成分は代謝物の抱合体と考えられた。

ぶどうでは、処理 90 日後に残留放射能は処理葉において 30.7~35.7%TRR、処理葉以外の地上部で 0.5~0.9%TRR 認められた。

ぶどうの処理葉における主要成分は未変化のジエトフェンカルブであり、処理 90 日後に 61.6~71.0%TRR 認められた。代謝物として[D]の抱合体、[E]の抱合体及び[F]が認められたが、いずれも 4.2%TRR 以下であった。

きゅうり及びぶどうで認められた抱合体はセルラーゼによって加水分解されたことから、主にグルコシド抱合体であると考えられた。(参照 3)

### (3) ぶどう

果実形成期のぶどう (品種: Perlette) に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は [iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを 525 g ai/ha 又は 609 g ai/ha の用量で果実及びその周辺の葉に散布し、処理 35 日後の果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中における代謝物は表 11 に示されている。

果実中の総残留放射能は 2.83~5.47 mg/kg であり、このうち表面洗浄液、抽出液及び抽出残渣中の残留放射能は、20.5~23.3%TRR、60.1~63.5%TRR 及び 13.2~19.4%TRR であった。

果実中で未変化のジエトフェンカルブは 19.9~23.2%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物として [M]及び[P]がそれぞれ 14.6~15.5%TRR (0.438~0.798 mg/kg) 及び 20.7~21.5%TRR (0.608~1.13 mg/kg) 認められた。(参照 3)

表 11 果実中における代謝物 (mg/kg)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ	[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ
総残留放射能	2.83	5.47
表面洗浄液+抽出液	2.28 (80.6)	4.74 (86.8)
ジエトフェンカルブ	0.564 (19.9)	1.27 (23.2)
[B]	0.011 (0.39)	0.047 (0.86)
[D]	tr	tr
[M]	0.438 (15.5)	0.798 (14.6)
[N]	0.045 (1.59)	0.104 (1.90)
[O]	0.091 (3.21)	0.110 (2.01)
[P]	0.608 (21.5)	1.13 (20.7)
抽出残渣	0.549 (19.4)	0.722 (13.2)

( ): %TRR tr: 痕跡量

#### (4) トマト

成熟期のトマト（品種：Rio Grand）に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを、それぞれ合計 752 及び 767 g ai/ha の用量で収穫 10 及び 3 日前に散布処理し、最終処理 3 日後のトマト果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実中における代謝物は表 12 に示されている。

果実中の総残留放射能は 0.085～0.116 mg/kg であり、このうち抽出液及び抽出残渣の残留放射能はそれぞれ 94.8～98.8%TRR 及び 1.18～5.17%TRR であった。

果実中の残留放射能の主要成分は未変化のジエトフェンカルブであり、69.0～72.9%TRR 認められた。代謝物として[B]、[D]、[F]、[M]、[N]及び[P]が認められたが 10%TRR を超えるものはなかった。（参照 3）

表 12 果実中における代謝物 (mg/kg)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ	[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ
総残留放射能	0.116	0.085
抽出液	0.110 (94.8)	0.084 (98.8)
ジエトフェンカルブ	0.080 (69.0)	0.062 (72.9)
[B]/[D]	0.003 (2.6)	0.002 (2.4)
[M]/[N]	0.003 (2.6)	ND
[F]	0.001 (0.9)	0.001 (1.2)
[P]	0.002 (1.7)	0.002 (2.4)
抽出残渣	0.006 (5.17)	0.001 (1.18)

ND：検出されず

( )：%TRR

#### (5) レタス

播種 6 週後のレタス（品種：Saladin）に、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを、380 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 5 回処理し、最終処理 7 日後のレタスを採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中における代謝物は表 13 に示されている。

試料中の総残留放射能は 1.76～2.02 mg/kg 認められ、このうち表面洗浄液、アセトニトリル抽出液及び抽出残渣中の残留放射能は、44.1～48.9%TRR、31.7～36.5%TRR 及び 5.7～8.6%TRR であった。

レタス試料中の残留放射能の主要成分はジエトフェンカルブで、52.0～57.2%TRR 認められた。代謝物として[B]、[M]、[N]、[O]及び[P]が認められたが、10%TRR を超えるものはなかった。（参照 3）

表 13 試料中における代謝物 (mg/kg)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ	[iso- <sup>14</sup> C] ジエトフェンカルブ
総残留放射能	2.02	1.76
表面洗浄液+抽出液	1.91 (94.3)	1.61 (91.4)
ジエトフェンカルブ	1.16 (57.2)	0.915 (52.0)
[B]	0.010 (0.5)	0.005 (0.3)
[M]/[N]	0.019 (0.9)	0.033 (1.9)
[O]	0.013 (0.6)	ND
[P]	ND	0.011 (0.6)
抽出残渣	0.115 (5.7)	0.151 (8.6)

ND : 検出されず  
( ): %TRR

ジエトフェンカルブの植物体における推定代謝経路は、フェニル環の 4 位のエトキシ基の脱エチル化を経た、グルコース抱合化又はフェニル環の 5 位のグルタチオン由来によるメルカプト乳酸抱合化とそれに続くフェニル環 4 位又はメルカプト乳酸の水酸基のグルコース抱合化であると考えられた。また、イソプロピルメチル基が酸化されてカルボン酸を生成し、続いて分子内環化する経路も考えられた。

#### (6) きゅうりへの吸収移行試験 (土壌分解物[G])

砂質壤土 (兵庫) に、[phe-<sup>14</sup>C]分解物[G]を 0.1 mg/kg 乾土となるように混和処理し、第 2 本葉期のきゅうり苗 (品種不明) を移植し、処理 58 及び 62 日後 (収穫期) の植物体を採取して、植物体内運命試験が実施された。また、処理直後及び処理 62 日後の土壌が採取された。

収穫期の果実において、放射能は検出限界 (0.0008 mg/kg) 未満であり、茎葉部では 0.0027 mg/kg 認められた。

処理 62 日後の土壌から、99.2%TAR が回収され、そのうち 81.1%TAR が未変化の分解物[G]であった。(参照 3)

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験

壤土 (茨城) 又は砂壤土 (滋賀) の土壌水分を 0.33 気圧での容水量の 75% に調整し、好氣的条件下では 25±2°C、嫌氣的条件下では 27±2°C の暗所で、2 週間ブレインキュベートした後、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを 0.5 mg/kg 乾土となるように処理し、好氣的条件下では CO<sub>2</sub> を除去した空気を連続通気し最大 270 日間、嫌氣的条件下では窒素、CO<sub>2</sub> 及び水素を混合し連続通気して最大 60 日間、いずれも暗所 (温度はブレインキュベーション時と

同じ) でインキュベートして、好氣的及び嫌氣的土壤中運命試験が実施された。なお、好氣的条件下では滅菌処理区が設定された。

各土壤の放射能分布及び分解物は表 14 に示されている。

試験終了時において、好氣的条件では、未変化のジエトフェンカルブは 0.1 未満～0.3% TAR 認められ、嫌氣的条件及び滅菌条件においては、未変化のジエトフェンカルブが 60.0～70.5% TAR 及び 86.4～94.8% TAR 認められたことから、分解は主に好氣性土壤微生物によるものと考えられた。

好氣的条件において、いずれの標識体とも砂壤土における主要分解物は[G]であり、最大 4.7% TAR 認められたが、壤土においては 0.1% TAR 以下であった。揮発性物質のほとんどは CO<sub>2</sub> であり、いずれの標識体を用いた場合においても経時的に増加し、最大 57.0% TAR 認められた。

嫌氣的条件において、分解物[G]は試験期間を通じて認められなかった。処理 60 日における抽出残渣中放射能が[iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブに比べて[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブで約 2 倍高かったことから、嫌氣的土壤微生物によりジエトフェンカルブのイソプロピル部分が分解され、CO<sub>2</sub> が生成するものと考えられた。

好氣的非滅菌土壤におけるジエトフェンカルブの推定半減期は壤土及び砂壤土において 6.2 及び 0.3 日と算出された。

ジエトフェンカルブは好氣的条件下で速やかに分解され、フェニル環の 6 位の炭素がニトロ化された分解物[G]を生成した。また、C-N 結合の開裂に続いて、アニリン部分及びイソプロピル部分が CO<sub>2</sub> まで無機化されるか、土壤中のヒューミン、フミン酸及びフルボ酸類と結合し土壤中に残留すると考えられた。(参照 3)

表 14 各土壌の放射能分布及び分解物 (%TAR)

試験条件	好氣的条件							
土壌	壤土				砂壤土			
標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	
処理後 日数 (日)	1	270	1	270	1	270	1	270
抽出液	91.1	1.4	91.8	0.9	32.6	6.6	44.8	8.2
ジエトフェンカルブ	89.2	0.3	90.2	0.3	7.9	<0.1	12.6	<0.1
分解物[G]	0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3.8	2.4	4.7	2.9
抽出残渣	8.9	66.2	6.5	29.3	48.5	32.7	39.9	28.2
CO <sub>2</sub>	<0.1	30.5	0.2	48.8	5.5	57.0	5.7	44.0
試験条件	嫌氣的条件							
土壌	壤土				砂壤土			
標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	
処理後 日数 (日)	1	60	1	60	1	60	1	60
抽出液	96.9	69.8	96.9	71.3	93.1	66.6	96.4	63.3
ジエトフェンカルブ	95.8	66.2	96.0	70.5	90.5	60.8	94.6	60.0
分解物[G]	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
抽出残渣	1.9	26.4	1.4	11.5	1.8	28.6	1.1	12.4
試験条件	滅菌条件							
土壌	壤土				砂壤土			
標識体	[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ		[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	
処理後 日数 (日)	1	30	1	30	1	30	1	30
抽出液	98.7	93.8	98.7	94.7	99.3	98.3	100	98.9
ジエトフェンカルブ	95.1	86.4	95.2	87.4	97.6	94.0	98.4	94.8
分解物[G]	0.1	<0.1	0.2	<0.1	0.1	<0.1	0.1	<0.1
抽出残渣	1.6	5.3	1.5	5.4	0.2	1.0	0.2	0.8

ND : 検出されず

(2) 土壌表面光分解試験

埴土 (ドイツ) 土壌薄層の水分を最大容水量の 40% になるように調整し、[phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブ又は [iso-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを約 0.5 µg/g 乾土となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 40~50% に維持して 20±1°C でキセノン光 (551 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 290 nm 未満をフィルターでカット) 照射及び

非照射を 12 時間のサイクルで 10 日間繰り返し、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

未変化のジエトフェンカルブは光照射 10 日後には 12.0~12.8%TAR まで減少した。主要分解物として分解物[B]及び[G]並びに CO<sub>2</sub> が、それぞれ最大 4.4~9.8%TAR、18.0~28.9%TAR 及び 15.3~16.9%TAR 認められた。そのほか未同定分解物が認められたが、いずれも 5%TAR 以下であった。

暗所対照区では、未変化のジエトフェンカルブは照射 10 日後に 40.0~56.2%TAR まで減少した。主要分解物として分解物[B]及び[G]並びに CO<sub>2</sub> が、最大 4.1~5.7%TAR、2.2~4.3%TAR 及び 2.0~17.9%TAR 認められた。

ジエトフェンカルブの推定半減期は表 15 に示されている。

ジエトフェンカルブの土壌表面上における主要分解経路は、フェニル環 6 位の炭素のニトロ化及びフェニル環 4 位の炭素の O 脱エチル化であった。生成した分解物はさらに分解を受け、最終的に土壌残渣となるか、CO<sub>2</sub> まで無機化されると考えられた。(参照 3)

表 15 ジエトフェンカルブの推定半減期 (日)

標識体	光照射区		暗所対照区
	キセノン光	太陽光 (北緯 40 度、夏季)	
[phe- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	3.6	5.2	15
[iso- <sup>14</sup> C]ジエトフェンカルブ	4.1	5.9	9.5

### (3) 土壌吸着試験

4 種の土壌 [埴壌土 (北海道)、シルト質埴壌土 (茨城)、軽埴土 (和歌山) 及び砂土 (宮崎)] にジエトフェンカルブを添加して土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 1.36~7.41、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{F^{ads}_{oc}}$  は 87.2~177 であった。(参照 3)

### (4) カラムリーチング試験

4 種の土壌 [壤土 (茨城)、埴壌土 (北海道)、砂壤土 (滋賀) 及び砂土 (兵庫)] に [phe-<sup>14</sup>C]ジエトフェンカルブを 0.5 mg/kg 乾土で添加し、カラム (内径 3 cm) に充填した同種の土壌層 (30 cm 長) の上部に充填した。このカラムの上部から 25±2°C、暗条件下で蒸留水 350 mL を流速 2.0 mL/hr で滴下して、カラムリーチング試験が実施された。

壤土、埴壌土及び砂壤土において処理放射能は処理土壌及び 0~6 cm の土壌層中に合計 86.2~93.6%TAR 認められたが、砂土では溶出液中に 68.7%TAR 検出された。いずれの土壌においても主要成分は未変化のジエトフェンカルブであった。主要分解物として[G]が最大 2.8%TAR 認められた。抽出残渣中の放射能は 2.3~



48.4%TAR 認められ、ヒューミン及びフルボ酸画分に多く分布していた。揮発性物質はいずれの土壌においても 0.1%TAR 未満であった。(参照 3)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 3 (グリシン緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 11 (グリシン緩衝液) の各緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ又は [iso-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブを 1 mg/L となるように添加し、25±1°C、40±1°C 又は 60±1°C で 30 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 11、60°C 条件下でのみ [phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ及び [iso-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブの加水分解が認められ、処理 30 日後にジェトフェンカルブはそれぞれ 50.5 及び 82.0%TAR に減少した。[phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ処理において、主要分解物として [J] が最大 23.8%TAR 認められ、ほかに 8 種の微量分解物が合計で最大 28.9%TAR 認められた。

[phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ処理におけるジェトフェンカルブの推定半減期は 30.2 日と算出された。(参照 3)

##### (2) 水中光分解試験

自然水 (英国、pH 7.4~8.0) 及び純水 (pH 6.2~6.9) に、[phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ又は [iso-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブを 1 mg/L となるように添加し、25±2 °C で 15 日間キセノン光 (16.2 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射し、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

[phe-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ処理の光照射区における主要分解物は CO<sub>2</sub> であり、自然水では照射 13 日後に最大 20.1%TAR、純水中では最大 2.1%TAR 認められた。そのほか 4 種の未同定分解物が最大 7.3%TAR (合計値では 31.6%TAR) 認められた。

[iso-<sup>14</sup>C] ジェトフェンカルブ処理の光照射区において、CO<sub>2</sub> は認められず、主要分解物は [K] 及び [L] であり、自然水中においてそれぞれ最大 16.9%TAR (照射 15 日後) 及び 14.4%TAR (照射 13 日後) 認められたが、純水中では両分解物ともに試験期間を通じて 5%TAR 未満であった。自然水中において、そのほか 1 種の未同定分解物が最大 7.2%TAR (13 日後) 認められた。

暗所対照区においては、いずれの試料においてもジェトフェンカルブの分解は遅かった。

ジェトフェンカルブの水中光分解における推定半減期は表 16 に示されている。

ジェトフェンカルブの水中光分解における主要分解経路は、*N*-フェニル結合の開裂による分解物 [K] の生成、さらにカルバモイル基の脱離による分解物 [L] の生成

並びにフェニル基の開裂による CO<sub>2</sub> への無機化と考えられた。(参照 3)

表 16 ジェトフェンカルブの水中光分解における推定半減期 (日)

供試水	標識体	光照射区	
		キセノン光	太陽光 (北緯 35 度、春季)
純水	[phe- <sup>14</sup> C]ジェトフェンカルブ	122	262
	[iso- <sup>14</sup> C]ジェトフェンカルブ	121	256
自然水	[phe- <sup>14</sup> C]ジェトフェンカルブ	10.6	22.7
	[iso- <sup>14</sup> C]ジェトフェンカルブ	10.1	21.3

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（茨城）及び沖積土・砂壤土（滋賀）を用いて、ジェトフェンカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3)

表 17 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期 (日)
容器内試験	畑地状態	0.5 mg/kg <sup>a</sup>	火山灰土・埴壤土	6
			沖積土・砂壤土	<1
ほ場試験	畑地	313 g ai/ha <sup>WP</sup>	火山灰土・埴壤土	25
		250 g ai/ha <sup>WP</sup>	沖積土・砂壤土	16

<sup>a</sup>: 純品を使用

<sup>WP</sup>: 水和剤

### 6. 作物残留試験

穀物、野菜、果実、茶等を用い、ジェトフェンカルブ、代謝物[D]抱合体及び代謝物[F]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

ジェトフェンカルブの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したキウイフルーツ（果皮）の 24.7 mg/kg であった。また、可食部におけるジェトフェンカルブの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したレタス（茎葉）の 2.71 mg/kg であった。

きゅうり及びレタスにおける代謝物[D]抱合体及び代謝物[F]の残留値はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 3)

### 7. 一般薬理試験

ジェトフェンカルブのマウス、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 18 に示されている。(参照 3)

表 18 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)	dd マウス	雌雄 各 3	0、300、1,000、 3,000 (経口 a)	300	1,000	1,000 mg/kg 体重 以上投与群で振戦、 攣縮、呼吸数減少、 反応性減少、自発運 動低下、立毛、痛覚 及び驚愕反応亢進 3,000 mg/kg 体重 投与群で四肢筋緊 張低下及び握力低 下
	瞳孔径 心拍数 呼吸数 体温 異常行動 反射の有無	日本 白色種 ウサギ	雌雄 各 3	0、100、300、 1,000 (経口 a)	1,000	-	影響なし
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、3、10、30 (静脈内漸増 投与 b)	10	30	30 mg/kg 体重投与 で投与直後から減 衰、全例死亡
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、3、10 (静脈内投与 b)	10	-	影響なし
呼吸及び循環器系	呼吸、血 圧、心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、1、3、10、 30 (静脈内漸増 投与 b)	-	1	1 mg/kg 体重以上 投与で一過性の血 圧低下、用量相関的 な回復時間の延長 30 mg/kg 体重投与 で血圧及び呼吸数 低下、2 例が死亡
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、3、10 (静脈内投与 b)	10	-	影響なし
	腸管運動	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、3、10、30 (静脈内漸増 投与 b)	30	-	影響なし
	摘出 輸精管	Hartley モルモッ ト	雄 4	$1 \times 10^{-6}$ 、 $3 \times$ $10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $3 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times$ $10^{-4}$ 、 $3 \times 10^{-4}$	$1 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$	$3 \times 10^{-5}$ g/mL 以上 で ACh、Adr によ る収縮を増強

				g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )			
	摘出 回腸	Hartley モルモツ ト	雄 9	1×10 <sup>-6</sup> 、3× 10 <sup>-6</sup> 、1×10 <sup>-5</sup> 、 3×10 <sup>-5</sup> 、1× 10 <sup>-4</sup> 、3×10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	1×10 <sup>-6</sup>	3×10 <sup>-6</sup>	直接作用：3×10 <sup>-6</sup> g/mL以上で弱い収 縮(アトロピン及び コカイン前処理の 影響を受けない) ACh、His、ニコチ ン収縮：1×10 <sup>-4</sup> g/mL以上で抑制 5-HT収縮：1×10 <sup>-5</sup> g/mL以上で抑制
消化器 系	腸管 輸送能	dd マウス	雄 6	0、300、1,000、 3,000 (経口 <sup>a</sup> )	3,000	-	影響なし
骨格 筋	前脛骨筋	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、3、10、30 (静脈内漸増 投与 <sup>b</sup> )	3	10	10 mg/kg 体重以上 投与で微弱又は軽 度の収縮の増加 30 mg/kg 体重投与 で微弱又は軽度の 収縮の減少、10分 以内に全例死亡
血液 系	凝固 作用	日本 白色種 ウサギ	雄雌 各 3	3、10 (静脈内投与 <sup>a</sup> )	10	-	影響なし
	溶血 作用	日本 白色種 ウサギ	雄雌 各 3	3、10 (静脈内投与 <sup>a</sup> )	10	-	影響なし

- a: 検体を 5% アラビアゴム溶液に懸濁した。  
b: 検体をグリセロールフォルマルに溶解した。  
-: 最大無作用量又は最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ジエトフェンカルブ (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 19 に示されている。(参照 3)

表 19 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	1,500 mg/kg 体重以上投与群雌雄：自発運動低下、歩行失調、不規則呼吸及び立毛 5,000 mg/kg 体重投与群：尿失禁（雌雄）、軽度の体重増加抑制及び流涎（雄） 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	1,000 mg/kg 体重以上投与群雌雄：自発運動低下 1,000 mg/kg 体重以上投与群雌及び 2,500 mg/kg 体重以上投与群雄：歩行失調、不規則呼吸及び立毛 2,500 mg/kg 体重以上投与群雌及び 5,000 mg/kg 体重以上雄：四肢麻痺及び筋攣縮 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：鼻汁及び流涎 死亡例なし
		>1.05	>1.05	

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、600 mg/kg 体重以上投与群の雄で前肢握力低下等、2,000 mg/kg 体重投与群の雌で筋緊張低下等が認められたので、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重、雌で 600 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 3）

表 20 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>警戒性低下（投与 6 時間後）</li> <li>排便減少（投与 6 時間後）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>筋緊張低下（投与 6 時間後）</li> <li>瞳孔反射低下（投与 6 時間後）</li> <li>体温低下（投与 6 時間後）</li> <li>自発運動低下（投与直後～10 分）</li> <li>着地開脚幅増加（投与 6 時間後）</li> </ul>
600 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体温低下（投与 6 時間後）</li> <li>自発運動低下（投与直後～20 分）</li> <li>前肢握力低下（投与 6 時間後）</li> </ul>	600 mg/kg 体重以下 毒性所見なし
200 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼に対してごく軽度の刺激性を示した。皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法及び Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 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 15 匹）を用いた混餌（原体：0、300、1,000、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.3	78.2	232	752
	雌	27.2	90.8	275	824

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

脳及び赤血球 ChE 活性が測定されたが、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、同投与群の雌で Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：78.2 mg/kg 体重/日、雌：90.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 22 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（投与1週）</li> <li>・RBC、Hb及びHt減少</li> <li>・PLT増加</li> <li>・Alb、Chol及びPL増加</li> <li>・Glu減少</li> <li>・肝及び精巣絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝滑面小胞体増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与2日以降）及び摂餌量減少（投与1週）</li> <li>・飲水量減少</li> <li>・RBC、Hb及びHt減少</li> <li>・TP、Alb、PL及びカルシウム増加</li> <li>・尿pH増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝滑面小胞体増加</li> </ul>
3,000 ppm 以上	・体重増加抑制 <sup>a</sup> （投与35日以降）	・Chol増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：10,000 ppm 投与群では投与2日以降。

(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、30、100及び300 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23に示されている。

本試験において300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、嘔吐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)

表 23 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
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・Alb及びA/G比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup></li> <li>・ALP増加</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(3) 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、1,000、3,000及び10,000 ppm：平均検体摂餌量は表24参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	56.7	172	571
	雌	65.4	194	654

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

10,000 ppm 投与群の雌において、統計学的有意差は認められなかったが、投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量 10,000 ppm (571 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (194 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。(参照 3)

#### (4) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

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

本試験において、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 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 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、10、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重) 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 25 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重以上投与群の雄で体重増加抑制等、同投与群の雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・食欲不振、自発運動低下（投与11週以降）、るい瘦（投与7週以降）及び脱水症状（3/6例、投与9週以降）</li> <li>・流涎（5/6例、投与5週以降）</li> <li>・Hb<sup>§</sup>及びHt減少</li> <li>・APTT延長</li> <li>・分葉核 Neu 増加</li> <li>・TG 及びカリウム増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涎（5/6例、投与9週以降）</li> <li>・体重増加抑制（投与0～13週）</li> <li>・Hb<sup>§</sup>及びHt減少</li> <li>・A/G比減少</li> <li>・Glob 増加</li> <li>・カルシウム減少</li> <li>・び慢性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・黄体減少<sup>§</sup></li> </ul>
250 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・体重増加抑制（投与0～4週）及び摂餌量減少<sup>§</sup>（投与0～13週）</li> <li>・ALP、T.Chol 及び PL 増加</li> <li>・肝絶対<sup>§§</sup>及び比重量増加</li> <li>・肝細胞褐色顆粒状色素増加<sup>§,b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・BUN 減少</li> <li>・肝絶対<sup>§§</sup>及び比重量増加</li> <li>・肝細胞褐色顆粒状色素増加<sup>§,b</sup></li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>§§</sup>：250 mg/kg 体重/日投与群においては統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

<sup>a</sup>：細胞質透明化を伴う軽微から軽度の変化

<sup>b</sup>：軽度又は中等度の変化であり、胆汁、鉄色素又はセロイドではない。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹（投与 52 週後にと殺）] を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 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		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.69	8.42	42.7	219
	雌	2.18	10.9	54.5	288

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 27、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度は表 28 に示されている。

脳及び赤血球 ChE 活性が測定されたが、検体投与による影響は認められなかった。

5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、同投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 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 1,000 ppm (雄: 42.7 mg/kg 体重/日、雌: 54.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、14)

(甲状腺腫瘍発生メカニズム試験については [14. (1)] 参照)

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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与13週以降)</li> <li>・RBC減少</li> <li>・T.Chol増加<sup>§</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与13週以降)</li> <li>・PLT及びLym増加</li> <li>・T.Chol及びGlob増加</li> </ul>
1,000 ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 28 甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	40	200	1,000	5,000	0	40	200	1,000	5,000
検査 動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腺腫	2	1	0	3	5	0	1	1	0	5*
腺癌	1	0	1	0	7*	1	2	1	1	2
腺腫+腺癌	3	1	1	3	10*	1	3	2	1	7*

\*: Fisher 直接確率法、P<0.05

### (3) 18か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス [主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 25 匹(投与13週に一群雌雄各 10 匹、52週に一群雌雄各 15 匹をと殺)] を用いた混餌(原体: 0、10、100、1,000 及び 10,000 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		10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.63	16.5	164	1,680
	雌	2.03	20.5	203	2,110

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

100 ppm 投与群の雄において肝細胞腺腫が有意に増加したが、用量相関が認められず、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度にも検体投与による増加は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、肝細胞過形

成等、雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 164 mg/kg 体重/日、雌: 203 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)

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

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝及び精巣絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分葉核 Neu 減少</li> <li>・Lym 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 26 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 31 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群			200	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	13.1	65.5	328
		雌	16.0	88.0	427
	F <sub>1</sub> 世代	雄	16.6	84.8	420
		雌	19.4	105	510

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌、児動物では F<sub>2</sub> 世代の 5,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm (P 雄: 13.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 16.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌: 88.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 105 mg/kg 体重/日)、児動物で 1,000 ppm (P 雄: 65.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 88.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 84.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 105 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)

表 32 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・摂餌量減少（投与1週以降） ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制（投与9週以降）及び摂餌量減少（投与6週）	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	1,000 ppm	・体重増加抑制（投与1週以降）	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm	毒性所見なし			
児動物	5,000 ppm	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	5,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重 <sup>a</sup> 増加抑制	・体重 <sup>a</sup> 増加抑制
	1,000 ppm 以下			毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：同腹児数を共変数として補正した体重。

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 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：0.5% MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 6～8 日）及び摂餌量減少（妊娠 6～8 日）、同投与群の胎児で統計学的有意差はないが尿管拡張が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 300 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）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、50、125、300 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 7～10 日以降）が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。（参照 3）

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）②

発生毒性試験（ウサギ）①[12. (3)]において、全体の妊娠率が 74%と低かったことから、再試験として、NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、125、300 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかつ

た。

750 mg/kg 体重/日投与群の胎児で統計学的有意差はないものの、胚死亡率増加（全胚吸収及び早期吸収胚数増加）及び仙椎前椎骨数の増加が認められた。

（参照 3）

#### （5）発生毒性試験（ウサギ）③

NZW ウサギ（一群雌 28 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、800 及び 900 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、900 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例）及び早産（1 例）が、800 mg/kg 体重/日以上投与群で流産（900 mg/kg 体重/日：7 例、800 mg/kg 体重/日：2 例）、排便又は排尿の減少、体重増加抑制（妊娠 8 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 8 日以降）が認められた。胎児では、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。（参照 3）

ウサギを用いた発生毒性試験①～③ [12. (3)～(5)] の結果を総括すると、発生毒性試験①及び③ [12. (3)及び(5)] において、750 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児においては発生毒性試験③ [12. (5)] において 900 mg/kg 体重/日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。発生毒性試験② [12. (4)] において 750 mg/kg 体重/日投与群で認められた胚死亡率増加及び仙椎前椎骨数の増加については、発生毒性試験③ [12. (5)] で最高用量 900 mg/kg 体重/日投与群においても胎児に影響が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量は、母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 900 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。

### 1 3. 遺伝毒性試験

ジエトフェンカルブ（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由来細胞（V79）を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO-K1）を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験並びにマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験が行われた。

結果は表 33 に示されており、全て陰性であったことから、ジエトフェンカルブに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 33 遺伝毒性試験概要

	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、M45 株)	100~5,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズ ハムスター 肺由来細胞 (V79) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	20~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズ ハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	13.4~134 µg/mL (-S9) 26.7~267 µg/mL (+S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズ ハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1)	26.7~134 µg/mL	陰性
	UDS 試験	Fischer ラット (雄、肝細胞)	① 0.507~25.3 µg/mL ② 6.32~202 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄各 6 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	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) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

##### ① 肝臓絶対重量、甲状腺絶対重量、甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン及び肝薬物代謝酵素の測定

SD ラット (一群雄 10 匹、投与開始時 6、36 又は 65 週齢) にジエトフェンカルブを 14 日間混餌 (原体: 0、5,000 及び 20,000 ppm) 投与し、血清中甲状腺ホルモン ( $T_3$ 、遊離型  $T_3$ 、 $T_4$  及び遊離型  $T_4$ )、TSH、UDP-GT、CYP、GST、肝重量及び甲状腺重量が測定された。

最終体重並びに肝及び甲状腺絶対重量は表 34、血清中甲状腺ホルモン及び TSH は表 35 に示されている。

20,000 ppm 投与群ではいずれの週齢群のラットにおいても体重増加抑制又は抑制傾向が認められた。肝絶対重量は、全投与群で増加又は増加傾向が認められた。甲状腺絶対重量にはいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

20,000 ppm 投与群において、T<sub>3</sub>及び遊離型 T<sub>3</sub>ではいずれの投与群においても有意な差は認められなかった。T<sub>4</sub>では全ての週齢群で、遊離型 T<sub>4</sub>では36及び65週齢群で有意な減少が認められた。TSHではいずれの投与群においても、全週齢群で増加傾向が認められた。

肝 UDP-GT、CYP 及び GST 活性は、いずれの投与群においても全ての週齢群で濃度依存的な上昇が認められた。(参照 3)

表 34 最終体重並びに肝及び甲状腺絶対重量

投与開始時週齢	6 週齢		36 週齢		65 週齢	
	5,000	20,000	5,000	20,000	5,000	20,000
投与量 (ppm)	5,000	20,000	5,000	20,000	5,000	20,000
最終体重	↓91	↓89	103	94	103	↓91
肝絶対重量	105	↑119	↑113	↑118	↑114	111
甲状腺絶対重量	107	105	109	99	96	99

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値。  
Student の t 検定 ↑↓: P < 0.05, ↑↑: P < 0.01

表 35 血清中甲状腺ホルモン及び TSH

投与開始時週齢	6 週齢		36 週齢		65 週齢	
	5,000	20,000	5,000	20,000	5,000	20,000
投与量 (ppm)	5,000	20,000	5,000	20,000	5,000	20,000
T <sub>3</sub>	104	90	87	110	103	97
遊離型 T <sub>3</sub>	103	86	77	77	96	91
T <sub>4</sub>	115	↓77	108	↓69	91	↓74
遊離型 T <sub>4</sub>	111	87	105	↓77	90	↓76
TSH	119	120	115	↑153	124	120

表中の数値は対照群を 100 とした場合の値  
T<sub>3</sub>及び T<sub>4</sub>: Student の t 検定、↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01  
TSH: Mann-Whitney の U 検定、↑↓: P < 0.05

## ② ジェトフェンカルブの甲状腺における蓄積性

SD ラット (一群雄 5 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]ジェトフェンカルブを 7 及び 14 日間混餌 (原体: 0 及び 20,000 ppm) 投与し、臓器及び組織における投与放射能濃度が測定された。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 36 に示されている。

いずれの投与期間においても甲状腺への投与放射能の蓄積は認められなかった。(参照 3)

表 36 臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

組織	投与期間	
	7日	14日
血液	3.0	5.6
甲状腺	< 6.6	6.5
腎臓	21.7	40.3
肝臓	9.2	14.8
皮膚・被毛	5.5	13.0

### ③ T<sub>4</sub>の胆汁中排泄試験

SD ラット (一群雄 2~4 匹、投与開始時 7 又は 37 週齢) に 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 20,000 ppm) 投与後、胆管カニューレを挿入し、<sup>125</sup>I-T<sub>4</sub> を 2 µg/kg 体重で静脈内投与して、T<sub>4</sub> の胆汁中排泄試験が実施された。

検体投与群では、胆汁流量の増加が認められ、<sup>125</sup>I の排泄が約 2 倍に促進された。胆汁中の主要代謝物は T<sub>4</sub> のグルクロン酸抱合体であった。(参照 3)

### ④ 甲状腺への影響検討試験

SD ラット (一群雄 20 匹) に 3 か月間混餌 [原体 : 0、5,000 及び 20,000 ppm (平均検体摂取量 : 0、308 及び 1,280 mg/kg 体重/日)] 投与し、各群 10 匹については投与期間終了後に Na<sup>125</sup>I を腹腔内投与し、約 24 時間後にと殺して甲状腺重量及び <sup>125</sup>I 取り込み量が測定され、残りの各群 10 匹については血清中 TSH、T<sub>3</sub>、遊離型 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、遊離型 T<sub>4</sub>、肝 UDP-GT 及び肝臓重量の測定及び病理組織学的検査が実施された。

本試験において、20,000 ppm 投与群で限局性体幹部脱毛、5,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

また、20,000 ppm 投与群において、遊離型 T<sub>4</sub> の低下、TSH の増加、肝 UDP-GT 活性の上昇並びに肝絶対及び比重量の増加が認められた。同投与群では甲状腺比重量の増加が認められたが、低体重に起因しているものと考えられた。

甲状腺重量、甲状腺への <sup>125</sup>I 取り込み量及び甲状腺の病理組織学的検査において検体投与の影響は認められなかった。(参照 3)

甲状腺腫瘍発生メカニズム試験 [14. (1) ①~④] から、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において 5,000 ppm 投与群の雌雄で認められた甲状腺腫瘍の発生頻度の増加は、検体投与により T<sub>4</sub> の代謝が促進され血中 T<sub>4</sub> が減少し、ネガティブフィードバックにより増加した TSH が甲状腺へ慢性的に作用したことによる二次的な影響と考えられた。



## (2) 免疫毒性試験 (ラット)

SD ラット (検体投与群一群雌 10 匹、陽性対照群一群雌 8 匹) を用いた混餌 [原体: 0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm (平均検体摂取量: 0、79.6、236 及び 764 mg/kg 体重/日)] 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照としてシクロホスファミドを強制経口 (10 mg/kg 体重/日) 投与した。

10,000 ppm 投与群において、体重増加抑制 (投与 4 日以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週) が認められた。

いずれの検体投与群においても、抗ヒツジ赤血球 IgM 価、脾臓、副腎及び胸腺重量並びに肉眼的病理検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は、3,000 ppm (236 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。(参照 3、6)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ジエトフェンカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>Cで標識したジエトフェンカルブのラットにおける動物体内運命試験の結果、単回経口投与後 168 時間の吸収率は少なくとも 82.7%であった。ジエトフェンカルブは投与後速やかに排泄され、投与後 24 時間の尿及び糞への排泄率は、低用量単回経口投与群で 92.2~94.5%、高用量単回投与群で 82.0~84.4%、反復投与群で 90.4~91.2%であり、主に尿中に排泄された。雄の投与 1 時間後における残留放射能濃度は、小腸、胃、腎臓及び肝臓で高かった。尿中の主要成分は代謝物[B]の硫酸抱合体であり、そのほか代謝物[B]、[B]のグルクロン酸抱合体、[C]、[D]、[Q]、[R]並びに[C]、[D]、[Q]、[R]、[S]、[T]、[U]及び[V]の硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体が認められた。

<sup>14</sup>Cで標識した植物体内運命試験の結果、可食部における主要成分は未変化のジエトフェンカルブであり、代謝物として[M]及び[P]が 10%TRR 以上認められた。

ジエトフェンカルブ、代謝物[D]抱合体及び代謝物[F]を分析対象とした作物残留試験の結果、ジエトフェンカルブの可食部における最大残留値は、レタス（茎葉）の 2.71 mg/kg であった。代謝物[D]抱合体及び代謝物[F]の残留値はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。

各種毒性試験結果から、ジエトフェンカルブ投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。神経毒性、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。

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、雄で甲状腺ろ胞細胞腺癌、雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫、雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び腺癌の合計の発生頻度に有意な増加が認められたが、そ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]及び[P]が認められたが、代謝物[M]は代謝物[B]のグルコース抱合体、代謝物[P]はラットにおいて認められた代謝物[B]の代謝により生成する代謝物[O]のグルコース抱合体であることから、農産物中の暴露評価対象物質をジエトフェンカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 37 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 38 にそれぞれ示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における 13.1 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 65.5 mg/kg 体重/日であった。一方、より長期間実施されたラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 42.7 mg/kg 体重/日であり、ラットにおける無毒性量は 42.7 mg/kg 体重/日であると考えられた。

以上から、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

の無毒性量 42.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.42 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、ジエトフェンカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 200 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.42 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	42.7 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	200 mg/kg 体重
(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 37 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)	EFSA	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、300、1,000、 3,000、10,000 ppm ----- 雄：0、23.3、78.2、 232、752 雌：0、27.2、90.8、 275、824	78.2  肝絶対及び比 重量増加等	雄：78.2 雌：90.8  雄：体重増加抑 制 雌：Chol 増加	雄：78.2 雌：275  雌雄：体重増加 抑制等
	90日間 亜急性 神経毒性試 験	0、1,000、3,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、56.7、172、 571 雌：0、65.4、194、 654	/	雄：571 雌：194  雄：毒性所見な し 雌：体重増加抑 制  (亜急性神経毒 性は認められな い)	雄：172 雌：194  雄：瞳孔反射低 下 雌：体重増加抑 制  (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、40、200、1,000、 5,000 ppm ----- 雄：0、1.69、8.42、 42.7、219 雌：0、2.18、10.9、 54.5、288	42.7  発がん性： 42.7~54.5  肝絶対及び比 重量増加  (甲状腺ろ胞 細胞腫瘍)	雄：42.7 雌：54.5  雌雄：体重増加 抑制等  (雌雄：甲状腺 ろ胞細胞腺腫及 び腺癌の合計 雄：甲状腺ろ胞 細胞腺癌 雌：甲状腺ろ胞 細胞腺腫)	雄：42.7 雌：54.5  雌雄：体重増加 抑制等  (甲状腺ろ胞細 胞腫瘍)
	2世代 繁殖試験	0、200、1,000、 5,000 ppm	親動物及び児 動物： 75 繁殖毒性：374	親動物 P雄：13.1 P雌：88.0 F <sub>1</sub> 雄：16.6 F <sub>1</sub> 雌：105	親動物 P雄：13.1 P雌：16.0 F <sub>1</sub> 雄：16.6 F <sub>1</sub> 雌：19.4

		P 雄 : 0、13.1、65.5、328 P 雌 : 0、16.0、88.0、427 F <sub>1</sub> 雄 : 0、16.6、84.8、420 F <sub>1</sub> 雌 : 0、19.4、105、510	親動物 : 肝重量増加等 児動物 : 体重増加抑制	児動物 P 雄 : 65.5 P 雌 : 88.0 F <sub>1</sub> 雄 : 84.8 F <sub>1</sub> 雌 : 105  親動物 雌雄 : 体重増加抑制等 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)	児動物 : P 雄 : 65.5 P 雌 : 88.0 F <sub>1</sub> 雄 : 84.8 F <sub>1</sub> 雌 : 105  親動物及び児動物 : 体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0, 100, 300, 1,000	母動物 : 300  発生毒性 : 1,000  母動物 : 体重増加抑制  (催奇形性は認められない)	母動物及び児動物 : 300  母動物 : 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 尿管拡張  (催奇形性は認められない)	母動物及び児動物 : 300  母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 内臓変異  (催奇形性は認められない)
マウス	18 か月間発がん性試験	0、10、100、1,000、10,000 ppm  雄 : 0、1.63、16.5、164、1,680 雌 : 0、2.03、20.5、203、2,110	雌雄 : 164  肝絶対及び比重量増加等	雄 : 164 雌 : 203  雄 : 肝絶対及び比重量増加、肝細胞過形成等 雌 : 肝絶対及び比重量増加等  (発がん性は認められない)	雄 : 164 雌 : 203  雄 : 肝細胞過形成等 雌 : 生存率低下  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、50、125、300、750	母動物 : 300  発生毒性 : 900  (催奇形性は認められない)	母動物 : 体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児 : 毒性所見なし	母動物 : 300 胎児 : 750  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)

	発生毒性試験②	0、125、300、750		母動物:毒性所見なし 胎児:胚死亡率増加等	母動物:750 胎児:300  母動物:胚死亡率増加等 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③	0、800、900		母動物:体重増加抑制等 胎児:毒性所見なし	母動物:- 胎児:900  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)
	発生毒性試験①~③の総合評価				母動物:300 胎児:900  (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、100、300	記載なし	雌雄:100  雌雄:肝絶対及び比重量増加、嘔吐等	雌雄:100  雌雄:嘔吐等
	1年間慢性毒性試験	0、10、50、250、1,000	50  肝絶対及び比重量増加等	雌雄:50  雄:体重増加抑制等 雌:RBC減少等	雌雄:50  雄:体重増加抑制等 雌:RBC減少等
ADI			NOAEL:42.7 SF:100 ADI:0.43	NOAEL:42.7 SF:100 ADI:0.42	NOAEL:42.7 SF:100 ADI:0.42
ADI設定根拠資料			2年間慢性毒性/発がん性併合試験	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	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 /:該当なし

表 38 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	急性神経毒性試験	0、200、600、2,000	雄：200 雌：600  雌雄：体温低下、自発運動量減少等
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 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	名称	化学名
B	4-OH-DFC	isopropyl 3-ethoxy-4-hydroxycarbanilate
C	3-OEt-4-OH-AA	<i>N</i> -(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)acetamide
D	DFC-COOH	2-(3,4-diethoxyphenylcarbamoxy)propionic acid
E	3-OH-DFC	isopropyl 4-ethoxy-3-hydroxycarbanilate
F	DPO	3-(3,4-diethoxyphenyl)-5-methyl-1,3-oxazolidine-2,4-dione
G	6-NO <sub>2</sub> -DFC	isopropyl 4,5-diethoxy-2-nitrocarbanilate
H	DFC-CH <sub>2</sub> OH	1-hydroxypropan-2-yl <i>N</i> -(3,4-diethoxyphenyl)carbamate
I	3,4-OEt-6-OH-AA	<i>N</i> -(4,5-diethoxy-2-hydroxyphenyl)acetamide
J	DEA	3,4-diethoxyaniline
K	IPC	isopropyl carbamate
L	IPA	propan-2-ol
M	4-Glc-DFC	Isopropyl 3-ethoxy-4-β-glucopyranosyloxycarbanilate
N	4-Glc-5-TLA-DFC	2-hydroxy-3-{{3-(2-propiloxy)carbonylamino-5-ethoxy-6-β-glucopyranosyloxy phenyl}sulfanyl} propanoic acid
O	4-OH-5-TLA-DFC	2-hydroxy-3-{{3-(2-propiloxy)carbonylamino-5-ethoxy-6-hydroxyphenyl}sulfanyl}propanoic acid
P	4-OH-5-(O-Glc-TLA)-DFC	2-β-glucopyranosyloxy-3-{{3-(2-propiloxy)carbonylamino-5-ethoxy-6-hydroxyphenyl}sulfanyl}propanoic acid
Q	4-OH-5-SMe-DFC	isopropyl 3-ethoxy-4-hydroxy-5-methylsulfanylcarbanilate
R	3-OEt-4-OH-PHO	3-(3-ethoxy-4-hydroxyphenyl)-4-hydroxy-5-methyl-1,3-oxazolidin-2-one
S	3-OEt-4-OH-5-SOMe-AA	<i>N</i> -(3-ethoxy-4-hydroxy-5-methylsulphanylphenyl)acetamide
T	4-OH-5-MA-DFC	2-acetamido-3-{{3-(2-propiloxy)carbonylamino-5-ethoxy-6-hydroxyphenyl}Sulfanyl}propanoic acid
U	3-OEt-4-OH-5-MA-AA	2-acetamido-3-{{3-(2-propiloxy)carbonylamino-5-ethoxy-6-hydroxyphenyl}sulfanyl}propanoic acid
V	3-OEt-4-OACA-AA	2-(4-acetamido-2-ethoxyphenoxy)acetic acid



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
Adr	アドレナリン
A/G 比	アルブミン/ globulin 比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
Chol	コレステロール
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース (血糖)
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
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) ]
5-HT	セロトニン
Ig	免疫グロブリン
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

略称	名称
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙3：作物残留試験成績>  
 ジェトフェンカルブ

作物名 (栽培形態) [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)			
					公的分析機関		私的分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) [玄麦] 平成24年度	365 <sup>WP</sup>	1	2	7 <sup>a</sup>	/	/	0.16	0.16
				14 <sup>a</sup>			0.01	0.01
21	<0.01	<0.01						
	375 <sup>WP</sup>	1	2	7 <sup>a</sup>	/	/	0.04	0.04
				14 <sup>a</sup>			<0.01	<0.01
21	<0.01	<0.01						
だいず (露地) [乾燥子実] 昭和63年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	8 <sup>a</sup>	<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
		1	3	7 <sup>a</sup>	<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				
だいず (露地) [乾燥子実] 平成21年度	375 <sup>WP</sup>	1	4	1 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	500 <sup>WP</sup>	1	4	1 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.04	0.04
				7 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.03	0.03
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
28				<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
あずき (露地) [乾燥子実] 昭和63年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) [乾燥子実] 平成20年度	500 <sup>WP</sup>	1	4	1 <sup>a</sup>	0.10	0.10	0.10	0.10
				7 <sup>a</sup>	0.07	0.07	0.06	0.06
				14	0.02	0.02	0.02	0.02
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
	1	4	1 <sup>a</sup>	0.01	0.01	0.01	0.01	
			7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
14			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
いんげん まめ (露地) [乾燥子実] 昭和63年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
いんげん まめ (露地) [乾燥子実] 平成20年度	375 <sup>WP</sup>	1	4	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1 <sup>a</sup>			0.05	0.04
いんげん まめ (露地) [乾燥子実] 平成21年度	500 <sup>WP</sup>	1	4	7 <sup>a</sup>			0.01	0.01
				14 <sup>a</sup>			<0.01	<0.01
				28			<0.01	<0.01
				42			<0.01	<0.01
キャベツ (露地) [葉球] 平成21年度	500 <sup>WP,a</sup>	1	6	3	0.07	0.07	0.08	0.08
				7	0.06	0.06	0.02	0.02
	625 <sup>WP,a</sup>	1	6	14	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				3	0.12	0.12	0.15	0.15
レタス (施設) [茎葉] 昭和62年度	250 <sup>WP</sup>	1	5	7	1.18	1.15	1.25	1.23
				14	0.259	0.256	0.43	0.43
		1	5	7	0.021	0.020	0.08	0.08
				14	0.009	0.008	<0.01	<0.01
レタス (施設) [茎葉] 平成元年	250 <sup>WP</sup>	1	5	7			2.71	2.66
				14			0.99	0.99
		1	5	7			0.02	0.02
				14			<0.01	<0.01
ふき (施設) [茎部] 平成5年度	333 <sup>WP</sup>	1	4	1 <sup>a</sup>	0.52	0.52	0.92	0.92
				3 <sup>a</sup>	0.45	0.43	0.59	0.58
				7 <sup>a</sup>	0.39	0.39	0.45	0.44
		1	4	1 <sup>a</sup>	0.82	0.80	0.79	0.78
				3 <sup>a</sup>	1.10	1.06	1.09	1.08
				7 <sup>a</sup>	0.88	0.86	0.76	0.75
たまねぎ (露地) [鱗茎]	375 <sup>WP</sup>	1	5	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

昭和 63 年度		1	5	7 14 21	< 0.01 < 0.01 < 0.01	< 0.01 < 0.01 < 0.01	< 0.01 < 0.01 < 0.01	< 0.01 < 0.01 < 0.01	
みつば (施設) [茎葉] 平成 16 年度	27.5~ 40.3 <sup>WP</sup>	1	1	14 <sup>a</sup> 21 28	0.20 < 0.05 < 0.05	0.20 < 0.05 < 0.05			
みつば (施設) [茎葉] 平成 15 年度	62.5 <sup>WP</sup>	1	1	14 <sup>a</sup> 21 28	0.10 < 0.05 < 0.05	0.10 < 0.05 < 0.05			
トマト (施設) [果実] 昭和 59 年度	375 <sup>WP</sup>	1	3	1	0.244	0.240	0.17	0.17	
3				0.118	0.116	0.18	0.17		
7				0.065	0.062	0.05	0.05		
昭和 60 年度		1	6	1	0.224	0.221	0.12	0.12	
				3	0.152	0.148	0.07	0.07	
				7	0.119	0.114	0.09	0.09	
トマト (施設) [果実] 昭和 60 年度	1	3	1	0.202	0.194	0.27	0.27		
			3	0.334	0.322	0.20	0.19		
			7	0.196	0.188	0.18	0.18		
昭和 60 年度	1	6	1	0.255	0.252	0.18	0.18		
			3	0.232	0.229	0.18	0.17		
			7	0.123	0.120	0.19	0.19		
ミニトマト (施設) [果実] 平成 15 年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	1	0.18	0.18	0.19	0.18	
3				0.36	0.36	0.16	0.16		
7				0.26	0.25	0.15	0.14		
平成 15 年度		1	3	1	0.07	0.07	0.05	0.05	
				3	0.08	0.08	0.07	0.07	
				7	0.09	0.08	0.04	0.04	
なす (施設) [果実] 昭和 61 年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	1	0.083	0.082	0.165	0.164	
				3	0.015	0.014	0.080	0.077	
				7	0.005	0.005	0.015	0.014	
		昭和 61 年度	1	5	1	0.056	0.056	0.148	0.145
					3	0.033	0.032	0.081	0.080
					7	0.005	0.005	0.017	0.016
昭和 61 年度	1	3	1	0.268	0.263	0.270	0.268		
			3	0.107	0.104	0.143	0.142		
			7	0.010	0.010	0.025	0.025		
昭和 61 年度	1	5	1	0.161	0.159	0.289	0.288		
			3	0.079	0.076	0.123	0.121		
昭和 61 年度	1	5	7	0.011	0.011	0.017	0.016		
なす	120 <sup>a</sup>	1	3	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	

(施設) [果実] 昭和63年度				3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005		
				5	1	0.010	0.010	0.012	0.012	
					3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	
				1	3	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
						3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
					5	1	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
3	< 0.005	< 0.005	< 0.005			< 0.005				
きゅうり (施設) [果実] 昭和61年度	313WP	1	3	1	0.022	0.022	0.064	0.063		
				3	0.015	0.015	0.015	0.014		
				7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005		
			5	1	0.057	0.056	0.037	0.036		
				3	0.026	0.025	0.014	0.013		
				7	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005		
		1	3	1	0.204	0.201	0.234	0.233		
				3	0.005	0.005	0.009	0.009		
				7	0.005	0.005	0.006	0.006		
			5	1	0.153	0.148	0.232	0.232		
				3	0.038	0.036	0.016	0.016		
				7	0.005	0.005	0.008	0.008		
きゅうり (施設) [果実] 昭和61年度	313WP	1	5	1	/	/	0.26	0.24		
				3			0.18	0.18		
				7			0.04	0.04		
				36			0.02	0.02		
				66			< 0.01	< 0.01		
きゅうり (施設) [果実] 昭和62年度	250~ 313WP	1	5	1	/	/	0.10	0.10		
				3			0.06	0.06		
				7			0.01	0.01		
				28			< 0.01	< 0.01		
				49			< 0.01	< 0.01		
きゅうり (施設) [果実] 昭和61年度	0.08 g/m <sup>3</sup> くん煙 <sup>a</sup>	1	5	1	0.005	0.005	< 0.005	< 0.005		
				3	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005		
きゅうり (施設) [果実] 昭和62年度		1	5	1	0.010	0.010	0.009	0.008		
				3	0.007	0.006	0.007	0.006		
ズッキーニ (施設) [果実] 平成16年度	167WP	1	3	1 <sup>a</sup>	/	/	< 0.05	< 0.05		
				3 <sup>a</sup>			< 0.05	< 0.05		
				7			< 0.05	< 0.05		

ズッキーニ (施設) [果実] 平成 17 年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	1 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 7			0.24 < 0.05 < 0.05	0.24 < 0.05 < 0.05
すいか (施設) [果実] 平成 4 年度	375 <sup>WP, a</sup>	1	3	21	< 0.01	< 0.01	0.008	0.008
			5	21	< 0.01	< 0.01	0.009	0.008
にがうり (施設) [果実] 平成 20 年度	188 <sup>WP</sup>	1	2	1 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 7 14			0.25 0.16 0.06 < 0.01	0.24 0.16 0.06 < 0.01
		1	2	1 <sup>a</sup> 3 <sup>a</sup> 7 14			0.21 0.06 0.06 < 0.01	0.21 0.06 0.06 < 0.01
さや えんどう (施設) [鞘] 平成 4 年度	375 <sup>WP, a</sup>	1	3	1 3 6	0.45 0.41 0.24	0.44 0.40 0.24	0.46 0.48 0.34	0.45 0.48 0.34
		1	3	1 3 7	0.56 0.53 0.35	0.56 0.53 0.34	0.76 0.72 0.45	0.75 0.72 0.44
えだまめ (露地) [鞘] 昭和 63 年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	6 <sup>a</sup> 13 20	0.05 0.03 0.01	0.04 0.02 0.01	0.08 0.05 < 0.01	0.08 0.05 < 0.01
		1	3	7 14 21	0.01 0.01 < 0.01	0.01 0.01 < 0.01	0.01 < 0.01 < 0.01	0.01 < 0.01 < 0.01
		1	3	1 <sup>a</sup> 7 14	0.46 < 0.05 < 0.05	0.46 < 0.05 < 0.05	0.67 < 0.05 < 0.05	0.66 < 0.05 < 0.05
えだまめ (露地) [鞘] 平成 16 年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	1 <sup>a</sup> 7 14	0.52 0.11 0.06	0.51 0.11 0.06	0.50 < 0.08 < 0.05	0.48 < 0.08 < 0.05
		1	3	1 <sup>a</sup> 7 14	0.52 0.11 0.06	0.51 0.11 0.06	0.50 < 0.08 < 0.05	0.48 < 0.08 < 0.05
		1	3	1 <sup>a</sup> 7 14	0.52 0.11 0.06	0.51 0.11 0.06	0.50 < 0.08 < 0.05	0.48 < 0.08 < 0.05
つる	188 <sup>WP</sup>	1	2	14 <sup>a</sup>	0.24	0.23		

むらさき (施設) [茎葉] 平成 17 年度				21	< 0.1	< 0.1		
				29	< 0.1	< 0.1		
	1	2	14 <sup>a</sup>	< 0.1	< 0.1			
			21	< 0.1	< 0.1			
			30	< 0.1	< 0.1			
みかん (施設) [果肉] 昭和 62 年度	0.17 g/m <sup>3</sup> くん煙 <sup>a</sup>	1	3	139	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
		1	3	90	< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005
1		3	139	0.27	0.26	0.28	0.27	
			90	0.12	0.12	0.14	0.13	
みかん (施設) [果肉] 昭和 63 年度	1,250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	0.07	0.06	0.01	0.01
				14 <sup>a</sup>	0.02	0.02	0.02	0.02
			5	7 <sup>a</sup>	0.10	0.10	0.02	0.02
				14 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.02	0.02
	500 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				14 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
			5	7 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				14 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
みかん (施設) [果皮] 昭和 63 年度	1,250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	3.97	3.94	2.70	2.68
				14 <sup>a</sup>	2.76	2.64	3.54	3.48
			5	7 <sup>a</sup>	4.28	4.22	4.60	4.56
				14 <sup>a</sup>	4.32	4.06	3.95	3.92
	500 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	1.60	1.60	1.29	1.28
				14 <sup>a</sup>	1.25	1.19	1.44	1.43
			5	7 <sup>a</sup>	1.68	1.66	1.49	1.42
				14 <sup>a</sup>	1.59	1.56	1.25	1.20
なつみかん (露地・無袋) [果肉] 平成 4 年度	750 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				14 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
	500 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
				14 <sup>a</sup>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
なつみかん (露地・無袋) [果皮] 平成 4 年度	750 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	1.90	1.88	3.31	3.28
				14 <sup>a</sup>	2.98	2.94	2.58	2.40
	500 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	1.38	1.38	2.15	2.15
				14 <sup>a</sup>	1.26	1.26	2.32	2.24
なつみかん (露地・無袋) [果実全体 (含量値)]	750 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	/	0.53	/	0.99
				14 <sup>a</sup>	/	0.83	/	0.73
	500 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>	/	0.40	/	0.66
				14 <sup>a</sup>	/	0.38	/	0.68



平成4年度								
なつみかん (露地) [果実全体] 平成21年度	750 <sup>WP</sup>	1	5	14 <sup>a</sup>	0.82	0.82	1.31	1.30
				21	0.95	0.94	0.64	0.61
				42	0.24	0.24	0.66	0.64
ゆず (露地) [果実] 平成5年度	500 <sup>WP</sup>	1	5	7 <sup>a</sup>			0.39	0.38
				14 <sup>a</sup>			0.36	0.36
				7 <sup>a</sup>			0.04	0.04
うめ (露地) [果実] 平成3年度	1,250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	0.676	0.662	1.17	1.14
				14 <sup>a</sup>	0.215	0.213	0.423	0.383
				21	0.070	0.067	0.214	0.212
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	250 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	1.06	1.04	0.45	0.44
				14 <sup>a</sup>	0.852	0.837	0.78	0.78
				21	0.582	0.574	0.56	0.55
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	375 <sup>WP</sup>	1	6	7 <sup>a</sup>	1.00	0.990	1.17	1.17
				14 <sup>a</sup>	1.01	1.00	0.90	0.90
				21	0.581	0.564	0.63	0.58
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	375 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	0.920	0.918	0.634	0.615
				14 <sup>a</sup>	0.896	0.853	0.841	0.836
				21	0.712	0.700	0.325	0.320
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	375 <sup>WP</sup>	1	6	7 <sup>a</sup>	1.06	1.06	1.20	1.16
				14 <sup>a</sup>	1.25	1.23	1.11	1.10
				21	1.13	1.12	0.698	0.693
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	375 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	2.18	2.14	1.14	1.08
				14 <sup>a</sup>	1.74	1.70	1.42	1.38
				21			1.13	1.11
いちご (施設) [果実] 昭和60年度	375 <sup>WP</sup>	1	6	7 <sup>a</sup>	1.42	1.41	1.15	1.15
				14 <sup>a</sup>	1.35	1.35	0.95	0.93
				21	1.01	0.990	0.74	0.74
ぶどう (施設) [果実] 昭和61年度	750 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	1.33	1.33	1.11	1.08
				14 <sup>a</sup>	0.608	0.606	0.488	0.476
				21	0.521	0.512	0.737	0.737
ぶどう (施設) [果実] 昭和61年度	625 <sup>WP</sup>	1	3	7 <sup>a</sup>	0.978	0.968	2.10	2.08
				14 <sup>a</sup>	1.09	1.08	1.59	1.58

			5	7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup>	0.981 1.22	0.980 1.19	1.55 1.26	1.54 1.22
かき (露地) [果実] 平成3年度	1,000 <sup>WP, a</sup>	1	3	7	0.160	0.156	0.225	0.214
				14	0.076	0.076	0.072	0.071
		1	3	7	0.241	0.232	0.380	0.374
				14	0.117	0.112	0.113	0.108
			21	0.056	0.054	0.089	0.086	
			21	0.088	0.084	0.082	0.081	
キウイ フルーツ (露地) [果肉] 平成4年度	375 <sup>WP</sup>	1	2	1	0.02	0.02	0.01	0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.02	0.02	0.02	0.02
				3	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	2	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	1	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				3	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				7	0.02	0.02	<0.01	<0.01
1	2	1	15.6	15.2	14.2	14.0		
		3	18.6	18.2	13.3	13.2		
		7	12.8	12.6	9.17	9.03		
	4	1	23.0	22.2	13.3	13.2		
		3	24.1	23.3	9.42	9.30		
		7	17.0	16.2	9.45	9.34		
1	2	1	21.1	21.0	7.52	7.36		
		3	21.9	21.0	7.54	7.34		
		7	8.67	8.58	7.11	7.00		
	4	1	24.7	24.4	17.4	17.3		
		3	17.7	17.5	13.6	13.4		
		7	14.0	14.0	12.6	2.4		
茶 (露地) [あら茶] 平成23年度	1,000 <sup>WP</sup>	1	1	7 <sup>a</sup>			10.4	10.0
				14			1.76	1.74
		1	1	7 <sup>a</sup>			18.4	18.2
				14			0.59	0.58
		1	1	21			0.33	0.32
				21			0.37	0.36
茶 (露地) [浸出液]		1	1	7 <sup>a</sup>			6.96	6.86
				14			1.30	1.30
				21			0.24	0.23

平成 23 年度		1	1	7 <sup>a</sup> 14 21			12.8 0.48 0.25	12.8 0.47 0.24
ピーマン <sup>a</sup> (施設) [果実] 平成元年度	250WP	1	3	1 3	1.01 0.71	1.00 0.70	1.17 0.74	1.14 0.74
			5	1 3	0.94 0.73	0.92 0.70	1.15 0.92	1.12 0.88
		1	3	1 3	0.52 0.34	0.50 0.34	0.36 0.35	0.36 0.34
			5	1 3	0.50 0.31	0.49 0.30	0.60 0.30	0.60 0.30
さや いんげん <sup>a</sup> (露地) [鞘] 昭和 63 年度	250WP	1	3	7 14 21	0.06 0.02 0.01	0.06 0.02 0.01	0.05 0.02 0.01	0.04 0.02 0.01
				1	3	7 14 21	0.02 0.01 <0.01	0.02 0.01 <0.01

植物代謝物[D]<sup>1)</sup>抱合体及び代謝物[F]

作物名 (栽培形態) [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)			
					[D]抱合体		[F]	
					最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) [果実] 昭和 61 年度	313WP	1	5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				36	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
きゅうり (施設) [果実] 昭和 62 年度	250~ 313WP	1	5	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				49	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス (施設) [茎葉] 昭和 62 年度	250WP	1	5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

<sup>1)</sup> : 代謝物[D]抱合体は酵素処理条件下でただちに代謝物[F]となるため、代謝物[F]としての測定値。

WP : 水和剤

・ 農薬の作物名、使用量、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、作物名、使用量、回数又は PHI に a を付した。

・ 全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、< を付した。

<参照>

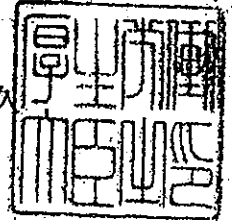
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 24 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安 0821 第 7 号）
3. 農薬抄録 ジェトフェンカルブ（除草剤）（平成 26 年 11 月 16 日改定）：住友化学株式会社、一部公表
4. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance diethofencarb (2010)
5. EFSA : Review report for the active substance Diethofencarb (2011)
6. 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 3 号）
7. ジェトフェンカルブの安全性考察：住友化学株式会社 生物環境科学研究所、片木敏行、平成 26 年 6 月 30 日作成
8. ジェトフェンカルブの発がん性に関する考察：住友化学株式会社 生物環境科学研究所、坂田信以、平成 23 年 9 月 21 日作成

大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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 1, 3-ジクロロプロペンに係る食品規格（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。

# 1,3-ジクロロプロペン

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：1,3-ジクロロプロペン [ 1,3-Dichloropropene (ISO) ]

(2) 用途：殺虫剤

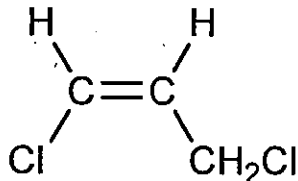
土壌くん蒸用に使用される殺虫剤(殺線虫剤)である。線虫の酵素の求核反応中心(チオール基、アミノ基及び水酸基等)と化学結合をすることにより、酵素活性を阻害し、殺虫効果を示すと考えられている。

(3) 化学名：

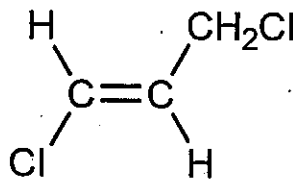
(*EZ*)-1,3-Dichloropropene (IUPAC)

1,3-Dichloro-1-propene (CAS)

(4) 構造式及び物性



Z体



E体

(Z体 : E体 = 1.5 ~ 1.1 : 1.0)

分子式	$C_3H_4Cl_2$
分子量	110.97
水溶解度	Z体 2.45 g/L (20°C) E体 2.52 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow =$ Z体 1.82 (フラスコ振とう法) (20°C) E体 2.1 (HPLC法)

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。

国内での使用方法

(1) 97% 1,3-ジクロロプロペン油剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用 時期	本剤の 使用 回数	使用方法	1,3-ジクロ プロペンを 含む農薬の 総使用回数
はくさい レタス、非結球レタス ほうれんそう キャベツ パセリ、みつば きゅうり、すいか いちご、トマト ミニトマト メロン、かぼちゃ なす、ピーマン セルリー とうがらし類 まくわうり、だいこん はつかだいこん にんじん、かぶ ごぼう、てんさい こんにゃく、さといも らっかせい しょうが、やまのいも みょうが(花穂) みょうが(茎葉) ねぎ、しそ しそ(花穂) バジル、うど 食用ぎく オクラ、にがうり もりあざみ らっきょう にら つるむらさき  非結球あぶらな科 葉菜類	ネブセンチュウ ネグサセンチュウ コガネムシ類幼虫	15~20 L/10 a (1穴当たり 1.5~2 mL)	作付の 10~15日 前まで	1回	1) 全面処理 耕起整地 後、縦横 30cm 間隔の 碁盤の目に 切り千鳥状 に深さ 15~ 20cm に所定 量の薬液を 注入し直ち に覆土鎮圧 する。  2) 作条処理 は種又は植 付前にあら かじめ予定 された溝に 30cm 間隔に 所定量の薬 液を注入し 直ちに覆土 鎮圧する。	1回



(1) 97% 1,3-ジクロロプロペン油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
かんしょ	ネオブセンチュウ	15~30 L/10 a (1穴当たり 1.5~3 mL)	作付の 10~15日 前まで	1回	1) 全面処理 耕起整地後、縦横30 cm間隔の 碁盤の目に切り千鳥状に深さ15~20 cmに 所定量の薬液を注入し直ちに覆土鎮圧する。 2) 作条処理 は種又は植付前にあらかじめ予定された溝に30 cm間隔に所定量の薬液を注入し直ちに覆土鎮圧する。	1回
	ネグサレセンチュウ コガネムシ類幼虫	15~20 L/10 a (1穴当たり 1.5~2 mL)				
うり類 (漬物用)	センチュウ類 コガネムシ類幼虫	20 L/10 a (1穴当たり 2 mL)				
だいず えだまめ	ダイズシスト センチュウ	15~20 L/10 a (1穴当たり1.5~ 2 mL)				
豆類 (未成熟) (えだまめを除く)	ネオブセンチュウ ネグサレセンチュウ	30~40 L/10 a (1穴当たり 3~4 mL)				
	シヤカイト シストセンチュウ					
ばれいしょ	青枯病 そうか病				全面処理 耕起整地後、縦横30 cm間隔の 碁盤の目に切り千鳥状に深さ15~20 cmに 所定量の薬液を注入し直ちに覆土し、ポリ フィルム、ビニール等で被覆する。	

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
にんじん	しみ腐病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)	作付の 10~15 日前まで	1回	耕起整地後、30 cm 間隔のホリ 状に深さ約 15 cm に所定量を 注入し、直ちに 覆土し、ポリエチ レン、ビニール等で被 覆する。	1回
	ごぼう	ネバセンチュウ ネコセンチュウ				
すいか		黒あざ病 つる割病 黒点根腐病				
	メロン	ネバセンチュウ ネコセンチュウ				
だいこん		黒点根腐病 えそ斑点病 つる割病				
	はくさい	バーティシウム黒点病				
ネバセンチュウ ネコセンチュウ						
キャベツ	黄化病 根くびれ病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
なす	ネバセンチュウ ネコセンチュウ					
	トマト ミニトマト	青枯病				
きゅうり		萎凋病 ネバセンチュウ ネコセンチュウ				
	ピーマン とうがらし類	青枯病				
かぼちゃ		立枯病				
	ネバセンチュウ ネコセンチュウ					

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
ほうれんそう	萎凋病 ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)	作付の 10~15 日前まで	1回	耕起整地後、30 cm 間隔のホリ状に深さ約 15 cm に所定量を注入し、直ちに覆土し、ポリエチレン、ビニール等で被覆する。	1回
しょうが	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ					
ばれいしょ	根茎腐敗病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
	そうか病 青枯病	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
かんしょ	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
	立枯病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
さといも	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
やまのいも		根腐病 褐色腐敗病				
いちご	炭疽病	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
	萎黄病 ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ					
こんにゃく	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
	根腐病					
ねぎ	白絹病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
みょうが (花穂) みょうが (茎葉) にがうり 葉しょうが	ネグサセンチュウ ネコブセンチュウ	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)				
オクラ	苗立枯病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				

(2) 54.5% 1,3-ジクロロプロペン・41.5%クロルピクリンくん蒸剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
セルリー	ネグサセンチュウ ネブセンチュウ	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)	作付の 10~15 日前 まで	1回	耕起整地後、30 cm 間隔のフタリ状に深さ約 15 cm に所定量を注入し、直ちに覆土し、ポリエチレン、ビニール等で被覆する。	1回
	萎黄病	30 L/10 a (1穴当たり 3 mL)				
にんじん、ごぼう、かぼちゃ、ほうれんそう、しょうが、ばれいしょ、かんしょ、だいこん、はくさい、きゅうり、さといも、やまのいも、こんにゃく、キヤベツ、みょうが(花穂)、なす、みょうが(茎葉)、オクラ、にがうり、葉しょうが、すいか、メロン、トマト、ミニトマト、ピーマン、とうがらし類、いちご、ねぎ、セルリー	一年生 雑草	20~30 L/10 a (1穴当たり 2~3 mL)			耕起整地後、30 cm 間隔のフタリ状に深さ約 15 cm に2~3 mL ずつ注入し、直ちに覆土し、ポリエチレン、ビニール等で被覆する。	

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
しょうが	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	根茎腐敗病 立枯病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ごぼう	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の30日前まで			
	萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ねぎ わけぎ あさつき	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の14日前まで			
	根腐萎凋病	40 L/10 a				
	萎凋病 黒腐菌核病 白絹病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
たまねぎ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の14日前まで			
	黒腐菌核病	30 L/10 a				
	乾腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ふき	センチュウ類	20~30 L/10 a	植付の30日前まで			
	半身萎凋病 一年生雑草	30 L/10 a				
トマト ミニトマト	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			
	半身萎凋病	30 L/10 a				
	苗立枯病 (リゾクトニア菌)	40 L/10 a				
	萎凋病 根腐萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
だいこん	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			
	根こぶ病 パーテイシウム黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
だいこん	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の14日前まで (砂質土)	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7日後にガス抜き作業を行う。	1回
	根こぶ病 パーテイリウム黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
すいか	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
メロン	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の30日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
ほうれんそう	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の30日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土し、ポリエチレン、ビニール等で被覆する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	パーテイリウム萎凋病	30 L/10 a				
	萎凋病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
	苗立枯病 (ピシウム菌)	40 L/10 a				
かぶ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	根こぶ病 パーテイリウム黒点病	30 L/10 a				
	萎黄病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
らっきょう	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	黒腐菌核病 根腐病 乾腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
にんにく	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の30日前まで			
	乾腐病 紅色根腐病 黒腐菌核病 一年生雑草	30 L/10 a				
キャベツ	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで			
	パーティシウム萎凋病	40 L/10 a				
	萎黄病 根こぶ病 菌核病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
はくさい	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	萎黄病 根こぶ病	30~40 L/10 a				
	黄化病	30 L/10 a				
	一年生雑草	30~40 L/10 a				
レタス 非結球レタス	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	パーティシウム萎凋病	30 L/10 a				
	根腐病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
いちご	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	疫病 萎凋病	30 L/10 a				
	萎黄病 炭疽病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

(3) 40%1,3-ジクロロプロペン・20%メチルイソチオシアネート油剤 (つづき)

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	1,3-ジクロロプロペンを含む農薬の総使用回数
きゅうり	センチュウ類	20~30 L/10 a	は種又は植付の21日前まで	1回	圃場を耕起・整地した後、所定量を深さ約12~15 cmに注入し、直ちに覆土・鎮圧する。薬剤処理7~14日後にガス抜き作業を行う。	1回
	つる割病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
にんじん	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	萎凋病 しみ腐病 黒しみ病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
なす	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	萎凋病 半枯病 半身萎凋病 一年生雑草	30 L/10 a				
こんにゃく	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	乾腐病 根腐病 白絹病 一年生雑草	30~40 L/10 a				
やまのいも	センチュウ類	20~30 L/10 a				
	褐色腐敗病 一年生雑草	30~40 L/10 a				

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・1,3-ジクロロプロペン (E体及びZ体)

② 分析法の概要

試料に水及びn-ヘキサンを加え、Dean-Stark 蒸留装置を用いて加熱還流する。留出したn-ヘキサン及び水に塩化ナトリウムを加えてn-ヘキサンに転溶する。フロリジルを加えて振とう、又はフロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 1,3-ジクロロプロペン (E体) : 0.0008~0.04 ppm

1,3-ジクロロプロペン (Z体) : 0.0004~0.03 ppm



(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 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1,3-ジクロロプロペンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

無毒性量：2 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 慢性毒性/発がん性併合試験

（期間） 2年間

安全係数：100

ADI：0.02 mg/kg 体重/day

他の発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められた。しかし、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。

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、1,3-ジクロロプロペンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD

無毒性量：20 mg/kg 体重

（動物種） イヌ

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 亜急性毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.2 mg/kg 体重

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてどのように、EUにおいてにんじん、にんにく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

1,3-ジクロロプロペン（E体）及び1,3-ジクロロプロペン（Z体）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1,3-ジクロロプロペン（親化合物のみ）を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	0.4
幼小児 (1~6歳)	0.7
妊婦	0.4
高齢者 (65歳以上)	0.4

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 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARFD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案を用い、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

1,3-ジクロロプロペ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E体/Z体】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	使用時期		
大豆 (乾燥子実)	1	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	94	作付の13日前処理	圃場A:<0.02 (#) <sup>注2)</sup>	圃場A:<0.01/<0.01 (#)
	1		40L/10a 土壌かん注	1	94	作付の13日前処理	圃場A:<0.02 (#)	圃場A:<0.01/<0.01 (#)
	1		40L/10a 土壌かん注	1	161	作付の17日前処理	圃場A:<0.004 (#)	圃場A:<0.002/<0.002 (#)
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	190	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
	2		30L/10a 土壌かん注	1	112	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			30L/10a 土壌かん注	1	132	作付の10日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
らっかせい (乾燥子実)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	167	作付の17日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
	2		40L/10a 土壌かん注	1	197	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	113	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
ばれいしょ (塊茎)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	150	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
	2		40L/10a 土壌かん注	1	132	作付の16日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
	2	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	2	361	作付の218日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	2	112	作付の24, 14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
	2	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	112	作付の27, 16日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	83	作付の12日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
2	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	105	作付の13日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
		30L/10a 土壌かん注	1	210	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
さといも (球茎)	2	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	177	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	138	作付の18日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	154	作付の30日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
かんしょ (塊根)	2	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	132	作付の11日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
			40L/10a 土壌かん注	1	132	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
			40L/10a 土壌かん注	1	197	作付の30日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
やまのいも (塊根)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	243	作付の36日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
			40L/10a 土壌かん注	1	162	作付の6日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	195	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
2	92%油剤	20, 30L/10a 土壌かん注	1	174	作付の11日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
		20, 30L/10a 土壌かん注	1	168	作付の22日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
		40L/10a 土壌かん注	1	178	作付の20日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002	
こんにゃくいも (根節)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	162	作付の16日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
			40L/10a 土壌かん注	1	175	作付の25日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
			40L/10a 土壌かん注	1	204	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	175	作付の25日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	204	作付の21日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	112	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
てんさい (葉部)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	169	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	367	作付の209日前処理	圃場A:<0.006 (#)	圃場A:<0.003/<0.003 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	361	作付の194日前処理	圃場B:<0.006 (#)	圃場B:<0.003/<0.003 (#)
	2	92%油剤	60L/10a 土壌かん注	1	367	作付の209日前処理	圃場A:<0.006 (#)	圃場A:<0.003/<0.003 (#)
			60L/10a 土壌かん注	1	361	作付の194日前処理	圃場B:<0.006 (#)	圃場B:<0.003/<0.003 (#)
			60L/10a 土壌かん注	1	361	作付の209日前処理	圃場A:<0.006 (#)	圃場A:<0.003/<0.003 (#)
てんさい (根節)	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	367	作付の209日前処理	圃場A:<0.006 (#)	圃場A:<0.003/<0.003 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	361	作付の194日前処理	圃場B:<0.006 (#)	圃場B:<0.003/<0.003 (#)
			40L/10a 土壌かん注	1	367	作付の209日前処理	圃場A:<0.006 (#)	圃場A:<0.003/<0.003 (#)
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	361	作付の194日前処理	圃場B:<0.006 (#)	圃場B:<0.003/<0.003 (#)
			30L/10a 土壌かん注	1	382	作付の224日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
			30L/10a 土壌かん注	1	387	作付の218日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
てんさい (根節)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	382	作付の224日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
			30L/10a 土壌かん注	1	387	作付の218日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)

1,3-ジクロロプロペ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 <sup>(注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) [E体/Z体]		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			使用時期	
だいこん (根部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	86	作付の15日前処理	圃場A:<0.07	圃場A:<0.03/<0.04	
					82	作付の19日前処理	圃場B:<0.07	圃場B:<0.03/<0.04	
	2		40L/10a 土壌かん注	1	76	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					81	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	86	作付の18日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)	
					151	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)	
	2		30L/10a 土壌かん注	1	80	作付の12日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)	
					91	作付の22日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)	
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	73	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				65	作付の9日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
だいこん (葉部)		2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	86	作付の15日前処理	圃場A:<0.07	圃場A:<0.03/<0.04
						82	作付の19日前処理	圃場B:<0.07	圃場B:<0.03/<0.04
	2	40L/10a 土壌かん注		1	76	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					81	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	86	作付の18日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)	
					151	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)	
	2		30L/10a 土壌かん注	1	80	作付の12日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)	
					91	作付の22日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)	
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	73	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				65	作付の9日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
はつかだいこん (葉部)		2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	42	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
						41	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
はつかだいこん (根部)	2	92%油剤		20L/10a 土壌かん注	1	42	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
						41	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
だいこん(つまみ葉) (葉葉部)	1		97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1	20	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
だいこん(開引き葉) (葉葉部)	1		97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1	25	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
かぶ (根部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	76	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					78	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
	2		92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	59	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)
						62	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)
2	30L/10a 土壌かん注	1		57	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				48	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
かぶ (葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	76	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					78	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
	2		92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	59	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)
						62	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)
2	30L/10a 土壌かん注	1		57	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				48	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
はくさい (葉葉部)	2	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	110	作付の10日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01	
					97	作付の10日前処理	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01	
	2		40L/10a 土壌かん注	1	110	作付の10日前処理	圃場A:<0.02(≠)	圃場A:<0.01/<0.01(≠)	
					97	作付の10日前処理	圃場B:<0.02(≠)	圃場B:<0.01/<0.01(≠)	
	2	92%油剤		30L/10a 土壌かん注	1	77	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)
						125	作付の16日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)
2	30L/10a 土壌かん注		1	87	作付の12日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				78	作付の9日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
キャベツ (葉球)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	176	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
キャベツ (葉葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	86	作付の16日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
こまつな (葉葉部)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	71	作付の13日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)	
					69	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)	
2	20L/10a 土壌かん注		1	34	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(≠)	圃場A:<0.001/<0.001(≠)		
				34	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(≠)	圃場B:<0.001/<0.001(≠)		
みずな (葉葉部)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	56	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					62	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
2	20L/10a 土壌かん注		1	65	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001		
				65	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		
ちんげんさい (葉葉部)	2	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1	37	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
					31	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	

1,3-ジクロロプロペ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E体/Z体】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			使用時期
ごぼう (根節)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	190	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					166	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
	2		30L~30.9L/10a 土壌かん注	1	184	作付の15日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					184	作付の10日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
レタス (莖葉部)	3	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	55	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.01/<0.01(#)
					63	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
					63	作付の18日前処理	圃場C:<0.002(#)	圃場C:<0.001/<0.001(#)
食用ぎく (花)	2	92%油剤	31.2, 28.3L/10a 土壌かん注	1	113	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					112	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
ふき (葉柄)	2	40%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	138	作付の35日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					115	作付の31日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
もりあざみ (根節)	2	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	126	作付の15日前処理	圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025
					126	作付の15日前処理	圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025
たまねぎ (鱗茎)	2	40%油剤	46.2, 40L/10a 土壌かん注	1	194, 201, 208	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					185, 192, 199	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
	2		46.6, 40L/10a 土壌かん注	1	201, 208, 215	作付の21日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					185, 192, 199	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ねぎ (莖葉)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	182	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					146	作付の31日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
ねぎ(根深ねぎ) (莖葉)	1	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	176	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
ねぎ(葉ねぎ) (莖葉)	1	92%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	77	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
にんにく (鱗茎)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	292	作付の28日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					239	作付の28日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
にら (莖葉部)	2	97%油剤*	20L/10a 土壌かん注	1	118	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					113	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
らっきょう (鱗茎)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	305	作付の24日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					292	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	299	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
					292	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
にんじん (根節)	3	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	166, 234	作付の15日前処理	圃場A:<0.07(#)	圃場A:<0.03/<0.04(#)
					134, 197	作付の20日前処理	圃場B:<0.07	圃場B:<0.03/<0.04
					186	作付の17日前処理	圃場C:<0.07	圃場C:<0.03/<0.04
	2		40L/10a 土壌かん注	1	143	作付の27日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					147	作付の28日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
					153	作付の24日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
	3	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	118	作付の11日前処理	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
					122	作付の8日前処理	圃場C:<0.02	圃場C:<0.01/<0.01
					153	作付の24日前処理	圃場A:<0.02(#)	圃場A:<0.01/<0.01(#)
	3	40L/10a 土壌かん注	1	118	作付の11日前処理	圃場B:<0.02(#)	圃場B:<0.01/<0.01(#)	
				122	作付の8日前処理	圃場C:<0.02(#)	圃場C:<0.01/<0.01(#)	
				146	作付の20日前処理	圃場A:<0.01(#)	圃場A:<0.005/<0.005(#)	
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	146	作付の14日前処理	圃場B:<0.01(#)	圃場B:<0.005/<0.005(#)	
				118	作付の13日前処理	圃場A:<0.005(#)	圃場A:<0.003/<0.003(#)	
				114	作付の12日前処理	圃場B:<0.005(#)	圃場B:<0.003/<0.003(#)	
				118	作付の13日前処理	圃場C:<0.002(#)	圃場C:<0.001/<0.001(#)	
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	160	作付の16日前処理	圃場D:<0.002(#)	圃場D:<0.001/<0.001(#)	
				136	作付の14日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
				115	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
				123	作付の10日前処理	圃場A:<0.004(#)	圃場A:<0.002/<0.002(#)	
セルリー (莖葉部)	2	92%油剤	30, 20L/10a 土壌かん注	1	150	作付の10日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
					151	作付の13日前処理	圃場A:<0.005(#)	圃場A:<0.0025/<0.0025(#)
みつば (莖葉部)	2	92%油剤	30, 20L/10a 土壌かん注	1	283	作付の14日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
					71, 84	作付の18日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002
トマト (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	65, 73	作付の17日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
					74	作付の27日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	74	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
					96	作付の16日前処理	圃場A:<0.02(#)	圃場A:<0.01/<0.01(#)
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	92	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)
					76	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(#)	圃場A:<0.001/<0.001(#)
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	58	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(#)	圃場B:<0.001/<0.001(#)	

1,3-ジクロロプロペ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 <sup>(B)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) [E体/Z体]		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	使用時期				
ピーマン (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	103	作付の13日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		52	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
	2		30L/10a 土壌かん注	1	59	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		66	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
なす (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	54, 75	作付の19日前処理	圃場A:<0.004(μ)	圃場B:<0.002/<0.002(μ)		
			40L/10a 土壌かん注		71, 84	作付の18日前処理	圃場B:<0.004(μ)	圃場B:<0.002/<0.002(μ)		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	111	作付の15日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		42	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	64	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		35	作付の10日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
きゅうり (果実)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	52, 77	作付の15日前処理	圃場A:<0.07(μ)	圃場A:<0.03/<0.04(μ)		
			40L/10a 土壌かん注		65, 76, 88	作付の15日前処理	圃場B:<0.07(μ)	圃場B:<0.03/<0.04(μ)		
			2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	54, 63, 75	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001
					40L/10a 土壌かん注		67, 78, 88	作付の21日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001
	1	55%油剤	20L/10a 土壌かん注	1	83, 89, 119	作付の8日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01		
			40L/10a 土壌かん注		83, 89, 119	作付の8日前処理	圃場A:<0.02(μ)	圃場A:<0.01/<0.01(μ)		
	1	92%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	54, 69, 84	作付の21日前処理	圃場A:<0.004(μ)	圃場A:<0.002/<0.002(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		1	59	作付の19日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)	
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1		36	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)	
			30L/10a 土壌かん注		55	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	50	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		49	作付の11日前処理	圃場A:<0.003(μ)	圃場A:<0.001/<0.002(μ)		
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	43	作付の14日前処理	圃場B:<0.003(μ)	圃場B:<0.001/<0.002(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		86	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)			
かぼちゃ (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	85	作付の16日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		86	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	77	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		84	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)			
しるり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	59	作付の15日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		70	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	77	作付の17日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		94	作付の21日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001			
すいか (果肉)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	114	作付の22日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		
			40L/10a 土壌かん注		104	作付の25日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
	2	55%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	96	作付の15日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		92	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	90	作付の12日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		87	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	91	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		112	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001			
メロン (果肉)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	113	作付の30日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		
			30L/10a 土壌かん注		104	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	119	作付の18日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		106	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)			
2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	87	作付の13日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)			
		30L/10a 土壌かん注		90	作付の16日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)			
まくわり (果肉)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	83	作付の23日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
にがうり (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	50, 57	作付の14日前処理	圃場A:<0.003(μ)	圃場A:<0.001/<0.002(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		72, 79	作付の15日前処理	圃場B:<0.003(μ)	圃場B:<0.001/<0.002(μ)		
ほうれんそう (茎葉部)	2	40%油剤	40L/10a 土壌かん注	1	89	作付の28日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001		
			40L/10a 土壌かん注		72	作付の29日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	75	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		48	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	77	作付の10日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		71	作付の11日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
おくら (果実)	2	92%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	79, 86	作付の14日前処理	圃場A:<0.002(μ)	圃場A:<0.001/<0.001(μ)		
			30L/10a 土壌かん注		118, 125	作付の14日前処理	圃場B:<0.002(μ)	圃場B:<0.001/<0.001(μ)		
薬しょうが (塊茎)	2	52%油剤	30L/10a 土壌かん注	1	87	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001		
			30L/10a 土壌かん注		90	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		

1,3-ジクロロプロペ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【E体/Z体】		
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数			使用時期	
しょうが (球茎)	2	92%油剤	30L/10a	1	136	作付の15日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		140	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
	20L/10a		1	210	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001		
	土壤かん注			194	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001		
さやいんげん (さや)	2	97%油剤*	20L/10a	1	73	作付の10日前処理	圃場A:<0.002	圃場A:<0.001/<0.001	
			土壤かん注		74	作付の10日前処理	圃場B:<0.002	圃場B:<0.001/<0.001	
えだまめ (さや)	1		55%油剤	40L/10a	1	127	作付の17日前処理	圃場A:<0.004 (#)	圃場A:<0.002/<0.002 (#)
				土壤かん注		124	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
	2	92%油剤	30L/10a	1	100	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		75	作付の13日前処理	圃場A:<0.02 (#)	圃場A:<0.01/<0.01 (#)	
えだまめ (まめ)	1	55%油剤	20L/10a	1	75	作付の13日前処理	圃場A:<0.02 (#)	圃場A:<0.01/<0.01 (#)	
			土壤かん注		127	作付の17日前処理	圃場A:<0.004 (#)	圃場A:<0.002/<0.002 (#)	
	2		92%油剤	30L/10a	1	124	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
				土壤かん注		100	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
えだまめ (さやとまめ)	2	92%油剤	30L/10a	1	88	作付の10日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		105	作付の24日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
うど (軟白茎)	2		92%油剤	20L/10a	1	278	作付の17日前処理	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01
				土壤かん注		278	作付の17日前処理	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01
つるむらさき (茎葉部)	2	97%油剤*		20L/10a	1	30, 44, 58	作付の14日前処理	圃場A:<0.001**	圃場A:-/-
				土壤かん注		29, 43, 57	作付の14日前処理	圃場B:<0.001**	圃場B:-/-
	2		40%油剤	40L/10a	1	237	作付の17日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002
				土壤かん注		206	作付の22日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002
いちご (果実)	2	55%油剤	20L/10a	1	205, 209, 213	作付の10日前処理	圃場A:<0.004	圃場A:<0.002/<0.002	
			土壤かん注		126, 140, 151	作付の29日前処理	圃場B:<0.004	圃場B:<0.002/<0.002	
	2		92%油剤	40L/10a	1	206, 209, 213	作付の10日前処理	圃場A:<0.004 (#)	圃場A:<0.002/<0.002 (#)
				土壤かん注		126, 140, 151	作付の29日前処理	圃場B:<0.004 (#)	圃場B:<0.002/<0.002 (#)
	2	92%油剤	30L/10a	1	152, 165	作付の11日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		164, 166	作付の14日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
2	92%油剤		30L/10a	1	170	作付の10日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		224	作付の17日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
みょうが (花穂)	2	92%油剤	30L/10a	1	203	作付の13日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)	
			土壤かん注		197	作付の13日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)	
しそ (葉部)	2		92%油剤	33.3, 30.5L/10a	1	85	作付の14日前処理	圃場A:<0.002 (#)	圃場A:<0.001/<0.001 (#)
				土壤かん注		41	作付の9日前処理	圃場B:<0.002 (#)	圃場B:<0.001/<0.001 (#)
しそ (花穂)	2	92%油剤		29, 40L/10a	1	55	作付の15日前処理	圃場A:<0.005 (#)	圃場A:<0.0025/<0.0025 (#)
				土壤かん注		47	作付の10日前処理	圃場B:<0.005 (#)	圃場B:<0.0025/<0.0025 (#)

\*97%油剤は、中央値管理上の表記であり、抄録の作物残留試験で記載されている92%油剤と同一の組成である。

\*\*E体、Z体の含量を測定。

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、1,3-ジクロロプロペン (E体) 及び1,3-ジクロロプロペン (Z体) の和、各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

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

注2) (#)：これらの作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されてい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	
大豆	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
らっかせい	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
ばれいしょ	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
かんしょ	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
やまいも(長いもをいう。)	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
こんにゃくも	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
てんさい	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
かぶ類の根	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
かぶ類の葉	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
はくさい	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
キャベツ	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
ケール	0.01		申			(こまつな、きょうな、チンゲンサイ参照)
こまつな	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
きょうな	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
チンゲンサイ	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
その他のあぶらな科野菜	0.01		申			(こまつな、きょうな、チンゲンサイ参照)
ごぼう	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
その他のきく科野菜	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002(ふき)
たまねぎ	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002
ねぎ(リーキを含む。)	0.01	0.01	○			<0.002(根深ねぎ)/<0.002(葉ねぎ)
にんにく	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
にら	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
わけぎ	0.01	0.01	○			(根深ねぎ、葉ねぎ参照)
その他のゆり科野菜	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002(らっきょう)
にんじん	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
パセリ	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
セロリ	0.01	0.01	○			<0.004(＃),<0.004
みつば	0.01	0.01	○			<0.005(＃),<0.002
トマト	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
ピーマン	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
なす	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
その他のなす科野菜	0.01	0.01	○			(ピーマン参照)
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
しろりり	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
すいか	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
メロン類果実	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
まくわうり	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
その他のうり科野菜	0.01	0.01	○			<0.003(＃),<0.003(＃)(にがうり)
ほうれんそう	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
オクラ	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
しょうが	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
未成熟えんどう	0.01		申			<0.002,<0.002(さやえんどう)
未成熟いんげん	0.01	0.01	○			<0.002,<0.002
えだまめ	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
その他の野菜	0.01	0.01	○			<0.02,<0.02(うど)
いちご	0.01	0.01	○			<0.002(＃),<0.002(＃)
その他のハーブ	0.01	0.01	○			<0.005(＃),<0.005(＃)(しその花穂)
ミネラルウォーター類	0.02	0.02		0.02 <sup>(注)</sup>		

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において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。

注)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定(Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起こさない濃度を示す。



1,3-ジクロロプロペン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.01	0.4	0.2	0.3	0.5
らっかせい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.4	0.3	0.4	0.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.0	0.1
かんしょ	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
やまいも (長いもをいう。)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
こんにやくいも	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.01	0.3	0.3	0.4	0.3
だいこん類 (ラディツシュを含む。)	0.01	0.3	0.1	0.2	0.5
だいこん類 (ラディツシュを含む。)	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の根	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
かぶ類の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
キャベツ	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
ケール	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
きょうな	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のあぶらな科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ごぼう	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
その他のきく科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.01	0.3	0.2	0.4	0.3
ねぎ (リーキを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
にんにく	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
わけぎ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
にんじん	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
パセリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.01	0.3	0.2	0.3	0.4
ピーマン	0.01	0.0	0.0	0.1	0.0
なす	0.01	0.1	0.0	0.1	0.2
その他のなす科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.01	0.2	0.1	0.1	0.3
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
しろうり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
メロン類果実	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
まくわうり	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	0.01	0.1	0.1	0.1	0.2
オクラ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
えだまめ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の野菜	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
いちご	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のハーブ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
計		4.3	2.4	4.1	5.0
ADI比 (%)		0.4	0.7	0.4	0.4

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

## 1,3-ジクロロプロペン推定摂取量(短期):一般(1歳以上)

食品名	食品名	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (g/day)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.1	0
さといも類(やつがしらを含む。)	さといも	0.01	0.01	0.1	0
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	0
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	だいこんの根	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	だいこんの葉	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類の根	かぶの根	0.01	0.01	0.1	0
かぶ類の葉	かぶの葉	0.01	0.01	0.0	0
はくさい	はくさい	0.01	0.01	0.1	0
キャベツ	キャベツ	0.01	0.01	0.1	0
ケール	ケール	0.01	0.01	0.1	0
こまつな	こまつな	0.01	0.01	0.0	0
きょうな	きょうな	0.01	0.01	0.0	0
チンゲンサイ	チンゲンサイ	0.01	0.01	0.1	0
その他のあぶらな科野菜	たかな	0.01	0.01	0.1	0
	菜花	0.01	0.01	0.0	0
ごぼう	ごぼう	0.01	0.01	0.0	0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.01	0.01	0.1	0
	非結球レタス類	0.01	0.01	0.0	0
	レタス	0.01	0.01	0.1	0
たまねぎ	たまねぎ	0.01	0.01	0.1	0
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.01	0.01	0.0	0
にんにく	にんにく	0.01	0.01	0.0	0
にら	にら	0.01	0.01	0.0	0
わけぎ	わけぎ	0.01	0.01	0.0	0
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	0.01	0.01	0.0	0
	らっきょう	0.01	0.01	0.0	0
にんじん	にんじん	0.01	0.01	0.0	0
	にんじんジュース	0.01	0.01	0.1	0
パセリ	パセリ(生)	0.01	0.01	0.0	0
	パセリ(乾燥)	0.01	0.01	0.0	0
セロリ	セロリ	0.01	0.01	0.1	0
みつば	みつば	0.01	0.01	0.0	0
トマト	トマト	0.01	0.01	0.1	0
ピーマン	ピーマン	0.01	0.01	0.0	0
なす	なす	0.01	0.01	0.1	0
その他のなす科野菜	とうがらし(生)	0.01	0.01	0.0	0
	ししとう	0.01	0.01	0.0	0
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.01	0.01	0.1	0
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.01	0.01	0.1	0
	ズッキーニ	0.01	0.01	0.1	0
しろうり	しろうり	0.01	0.01	0.1	0
すいか	すいか	0.01	0.01	0.3	0
メロン類果実	メロン	0.01	0.01	0.2	0
	とうがん	0.01	0.01	0.2	0
その他のうり科野菜	にがうり	0.01	0.01	0.1	0
	ほうれんそう	0.01	0.01	0.0	0
オクラ	オクラ	0.01	0.01	0.0	0
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	0.01	0.01	0.0	0
	未成熟えんどう(豆)	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.01	0.01	0.0	0
	えだまめ	0.01	0.01	0.0	0
その他の野菜	ずいき	0.01	0.01	0.1	0
	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
	そら豆(生)	0.01	0.01	0.0	0
いちご	いちご	0.01	0.01	0.0	0

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

## 1,3-ジクロロプロペン推定摂取量(短期): 幼小児(1~6歳)

食品名	食品名	ESTI (%)	ESTI (%)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.01	0.01	0.0	0
らっかせい	らっかせい	0.01	0.01	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.2	0
さといも類(やつがしらを含む。)	さといも	0.01	0.01	0.1	0
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	0
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.01	0.01	0.1	0
だいこん類(ラディッシュを含む。)	だいこんの根	0.01	0.01	0.2	0
はくさい	はくさい	0.01	0.01	0.2	0
キャベツ	キャベツ	0.01	0.01	0.2	0
こまつな	こまつな	0.01	0.01	0.1	0
ごぼう	ごぼう	0.01	0.01	0.1	0
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.01	0.01	0.1	0
	非結球レタス類	0.01	0.01	0.1	0
	レタス	0.01	0.01	0.1	0
たまねぎ	たまねぎ	0.01	0.01	0.2	0
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.01	0.01	0.1	0
にんにく	にんにく	0.01	0.01	0.0	0
にら	にら	0.01	0.01	0.0	0
にんじん	にんじん	0.01	0.01	0.1	0
パセリ	パセリ(生)	0.01	0.01	0.0	0
トマト	トマト	0.01	0.01	0.3	0
ピーマン	ピーマン	0.01	0.01	0.1	0
なす	なす	0.01	0.01	0.2	0
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.01	0.01	0.1	0
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.01	0.01	0.2	0
すいか	すいか	0.01	0.01	0.9	0
メロン類果実	メロン	0.01	0.01	0.3	0
ほうれんそう	ほうれんそう	0.01	0.01	0.1	0
オクラ	オクラ	0.01	0.01	0.0	0
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう(さや)	0.01	0.01	0.0	0
	未成熟えんどう(豆)	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.01	0.01	0.0	0
えだまめ	えだまめ	0.01	0.01	0.0	0
その他の野菜	もやし	0.01	0.01	0.0	0
	れんこん	0.01	0.01	0.1	0
いちご	いちご	0.01	0.01	0.1	0

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 昭和25年 3月10日 初回農薬登録
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成20年 2月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：レタス、ほうれんそう等）
- 平成20年 3月 3日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年11月 7日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：みずな、チンゲンサイ等）
- 平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成26年 8月 8日 残留農薬基準告示
- 平成26年12月 4日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：非結球あぶらな科葉菜類等）
- 平成27年 2月13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10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28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成28年 5月27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]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 穉山 浩   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長            |
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所化学検査室長              |
| ○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組合員活動部部长   |
| 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

1,3-ジクロロプロペン

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.01	※今回基準値を設定する1,3-ジクロロプロペンとは、1,3-ジクロロプロペン(E体)及び1,3-ジクロロプロペン(Z体)の和をいう。
らっかせい	0.01	
ばれいしよ	0.01	
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	
かんしよ	0.01	
やまいも(長いもをいう。)	0.01	
こんにゃくいも	0.01	
てんさい	0.01	
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01	
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.01	
かぶ類の根	0.01	注1)「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。
かぶ類の葉	0.01	
はくさい	0.01	
キャベツ	0.01	
ケール	0.01	
こまつな	0.01	
きょうな	0.01	
チンゲンサイ	0.01	
その他のあぶらな科野菜 <sup>注1)</sup>	0.01	
ごぼう	0.01	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.01	
その他のきく科野菜 <sup>注2)</sup>	0.01	
たまねぎ	0.01	注3)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
ねぎ(リーキを含む。)	0.01	
にんにく	0.01	
にら	0.01	
わけぎ	0.01	
その他のゆり科野菜 <sup>注3)</sup>	0.01	
にんじん	0.01	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。
パセリ	0.01	
セロリ	0.01	
みつば	0.01	
トマト	0.01	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、しろり、すいか、メロン類果実及びまくわり以外のものをいう。
ピーマン	0.01	
なす	0.01	
その他のなす科野菜 <sup>注4)</sup>	0.01	注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.01	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.01	
しろり	0.01	
すいか	0.01	
メロン類果実	0.01	
まくわり	0.01	
その他のうり科野菜 <sup>注5)</sup>	0.01	注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
ほうれんそう	0.01	
オクラ	0.01	
しょうが	0.01	
未成熟えんどう	0.01	

食品名	残留基準値
	ppm
未成熟いんげん	0.01
えだまめ	0.01
その他の野菜 <sup>注6)</sup>	0.01
いちご	0.01
その他のハーブ <sup>注7)</sup>	0.01
ミネラルウォーター類	0.02

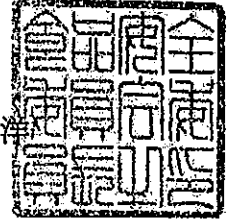
注7)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府食第807号  
平成27年10月20日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年2月13日付け厚生労働省発食安0213第1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1,3-ジクロロプロペ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

1,3-ジクロロプロペンの一日摂取許容量を0.02 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.2 mg/kg 体重と設定する。



別添

## 農薬評価書

# 1,3-ジクロロプロペン

(第2版)

2015年10月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	10
I. 評価対象農薬の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
(1) ラット.....	13
(2) マウス.....	16
(3) エポキシ化の検討試験.....	17
(4) 吸入暴露における動物体内運命試験(ラット).....	19
2. 植物体内運命試験.....	19
(1) レタス及びほうれんそう.....	19
(2) だいず.....	20
(3) てんさい.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌中運命試験.....	22
(3) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験.....	23
(2) 水中光分解試験①.....	23
(3) 水中光分解試験②.....	23
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物残留試験.....	24
7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	26

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	27
(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	27
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③.....	28
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット)④.....	28
(6) 5週間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	28
(7) 90日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	30
(8) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	30
(9) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	31
(10) 90日間亜急性吸入毒性試験(マウス).....	31
(11) 2週間亜急性毒性試験(イヌ).....	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	33
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	33
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①.....	33
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②.....	34
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③.....	34
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、吸入暴露).....	35
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス).....	36
(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露).....	36
(8) 18か月間発がん性試験(マウス).....	37
(9) 2年間発がん性試験(マウス).....	37
12. 生殖発生毒性試験.....	39
(1) 2世代繁殖試験(ラット、吸入暴露).....	39
(2) 1世代繁殖試験(ラット)〈参考資料〉.....	39
(3) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)①.....	39
(4) 発生毒性試験(ラット、吸入暴露)②.....	40
(5) 発生毒性試験(ウサギ、吸入暴露).....	40
13. 遺伝毒性試験.....	41
14. その他の試験.....	43
(1) 哺乳類細胞におけるGST活性測定.....	43
(2) <i>In vitro</i> DNA結合試験.....	43
(3) ラット及びマウスにおける腫瘍発生機序検討試験.....	44
(4) ラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験.....	45
(5) マウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験.....	46
III. 食品健康影響評価.....	48

▪ 別紙1：代謝物/分解物略称 .....	57
▪ 別紙2：検査値等略称 .....	58
▪ 別紙3：作物残留試験成績 .....	59
▪ 参照 .....	78

## ＜審議の経緯＞

### －第1版関係－

#### －清涼飲料水関連－

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 1950年 | 3月  | 10日 | 初回農薬登録   |
| 2003年 | 7月  | 1日  | 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号） |
| 2003年 | 7月  | 3日  | 関係書類の接受（参照1）   |
| 2003年 | 7月  | 18日 | 第3回食品安全委員会（要請事項説明）                                       |
| 2003年 | 10月 | 8日  | 追加資料受理（参照2）<br>（1,3-ジクロロプロペンを含む要請対象93農薬を特定）              |
| 2003年 | 10月 | 27日 | 第1回農薬専門調査会   |
| 2004年 | 1月  | 28日 | 第6回農薬専門調査会   |
| 2005年 | 1月  | 12日 | 第22回農薬専門調査会  |

#### －ポジティブリスト制度及び適用拡大作物の残留基準設定関連－

- |       |     |     |   |
|-------|-----|-----|---|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照3）   |
| 2008年 | 2月  | 19日 | 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：レタス、ほうれんそう等）               |
| 2008年 | 3月  | 3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0303012号）、関係書類の接受（参照4、5） |
| 2008年 | 3月  | 6日  | 第229回食品安全委員会（要請事項説明）  |
| 2008年 | 7月  | 1日  | 第17回農薬専門調査会確認評価第一部会   |
| 2010年 | 3月  | 30日 | 追加資料受理（参照6、7、9～15）  |
| 2010年 | 12月 | 6日  | 第4回農薬専門調査会評価第四部会  |
| 2011年 | 11月 | 7日  | 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みずな、チンゲンサイ等）               |
| 2011年 | 11月 | 18日 | 追加資料受理（参照16）  |
| 2012年 | 3月  | 29日 | 追加資料受理（参照17、18）   |
| 2012年 | 9月  | 18日 | 第20回農薬専門調査会評価第四部会   |
| 2012年 | 11月 | 20日 | 第88回農薬専門調査会幹事会  |
| 2012年 | 12月 | 10日 | 第457回食品安全委員会（報告）  |
| 2012年 | 12月 | 11日 | から2013年1月9日まで 国民からの意見・情報の募集                                       |
| 2013年 | 1月  | 25日 | 第90回農薬専門調査会幹事会  |
| 2013年 | 2月  | 14日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  |
| 2013年 | 2月  | 18日 | 第463回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照19）                         |

2014年 8月 8日 残留農薬基準告示 (参照 20)

—第2版関係—

2014年 12月 4日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼 [適用拡大: 非結球あぶらな科葉菜類及び豆  
類 (未成熟)]

2015年 2月 13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 0213 第1号)

2015年 2月 16日 関係書類の接受 (参照 21~26)

2015年 2月 24日 第550回食品安全委員会 (要請事項説明)

2015年 6月 15日 第45回農薬専門調査会評価第二部会

2015年 8月 19日 第126回農薬専門調査会幹事会

2015年 9月 8日 第576回食品安全委員会 (報告)

2015年 9月 9日 から10月8日まで 国民からの意見・情報の募集

2015年 10月 14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 10月 20日 第581回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田真理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(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)	代田真理子	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  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄

與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

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

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
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

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

津田修治  
福井義浩

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

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**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義

納屋聖人 (座長代理)

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

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

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

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

<第20回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第88回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第90回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

殺虫剤「1,3-ジクロロプロペン」(CAS No. 542-75-6) について、農薬抄録等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(さやえんどう)及び亜急性毒性試験(イヌ)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(レタス、ほうれんそう等)、作物残留、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(ラット及びマウス)、発がん性(マウス)、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、1,3-ジクロロプロペン投与による影響は、主に胃(前胃扁平上皮過形成、角化亢進)、膀胱(移行上皮過形成)及び血液(貧血)に認められた。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、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められたが、腫瘍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1,3-ジクロロプロペン(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、1,3-ジクロロプロペ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、イヌを用いた2週間亜急性毒性試験の20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：1,3-ジクロロプロペン

英名：1,3-dichloropropene (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(EZ)-1,3-ジクロロプロペン

英名：(EZ)-1,3-dichloropropene

CAS (No.542-75-6)

和名：1,3-ジクロロ-1-プロペン

英名：1,3-dichloro-1-propene

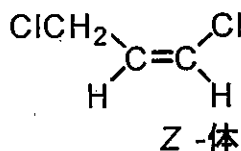
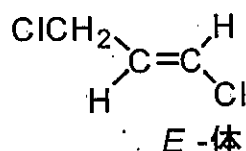
### 4. 分子式

$C_3H_4Cl_2$

### 5. 分子量

111.0

### 6. 構造式



Z-体/E-体=1.5~1.1/1.0

### 7. 開発の経緯

1,3-ジクロロプロペンは、土壌くん蒸用に使用される殺虫剤（殺線虫剤）であり、線虫の酵素の求核反応中心（チオール基、アミノ基及び水酸基等のグループ）と化学結合をすることにより酵素活性を阻害すると考えられている。日本では1950年に初回農薬登録された。諸外国ではアルジェリア、オーストラリア及びベルギー等、32か国で登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔適用拡大：非結球あぶらな科葉菜類及び豆類（未成熟）〕がなされている。

本剤原体には、当初安定化剤としてエピクロロヒドリン<sup>1</sup>が添加されていたが、

<sup>1</sup> IARCによる発がん性分類で「グループ2A」に分類されている物質。（参照8）

後に、安定化剤はエポキシ化大豆油に変更され、現在エピクロロヒドリンは含まれていない。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、1,3-ジクロロプロペンの全ての炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン」という。)、 $^{13}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{13}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン」という。 ) 又は四つの水素原子全てを重水素 (deuterium) で標識したもの (以下「 $\text{D}_4$ -1,3-ジクロロプロペン」という。 ) を用いて実施された。残留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 1,3-ジクロロプロペンの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌 3~6 匹) に  $^{13}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン ( $Z$ 体/ $E$ 体 = 1.3/1.0) のコーン油懸濁液又はマイクロカプセル化した非標識体 ( $Z$ 体/ $E$ 体 = 1.1/1.0) のコーン油懸濁液を 25 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 1 時間にわたって経時的に血液を採取して、異性体別の血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

いずれの投与群においても、血中濃度は投与後 10 分以内に  $T_{\max}$  に到達し、投与後 40 分以内に  $C_{\max}$  の 10 分の 1 未満に低下した。従来のコーン油懸濁液と比較して、マイクロカプセル化由来の 1,3-ジクロロプロペンの血中濃度は一貫して高く、吸収が速いことが確認された。 $Z$ 体と  $E$ 体との比較では、 $E$ 体の血中濃度が  $Z$ 体よりも一貫して高かった。

さらに、前述と同様の投与を行ったラットの頸静脈に中空ファイバー製プローブを埋め込み、連続的に血中濃度がモニターされた。その結果、 $^{13}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン及びマイクロカプセル化した非標識体の  $T_{1/2}$  ( $\alpha$ 相) は、それぞれ 4.7 及び 6.1 分、 $T_{1/2}$  ( $\beta$ 相) はそれぞれ 43 及び 29 分であった。(参照 18)

表 1 薬物動態学的パラメータ

標識体		$^{13}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン		非標識体(マイクロカプセル化)	
投与量 (mg/kg 体重)		25		25	
異性体		$Z$ 体	$E$ 体	$Z$ 体	$E$ 体
$T_{\max}$ (min)		10	10	5	3
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/L}$ )		78	279	127	286
$T_{1/2}$ (min)	$\alpha$ 相	3.1	3.5	3.7	2.8
	$\beta$ 相	40	32	37	27
AUC (min $\cdot$ $\mu\text{g/L}$ )		1,070	3,740	1,340	4,280

## b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]における尿、呼気、ケージ洗浄液、組織及びカーカス<sup>2</sup>中放射能の合計から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、少なくとも単回投与で 79.3%、反復投与で 96.3%と算出された。(参照 18)

## ② 分布

Fischer ラット (雌雄各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=53.3%/43.0%) を 5 mg/kg 体重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。

投与 48 時間後の臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、分布は雌雄で類似し、雌雄とも前胃及び膀胱で高かった(前胃:1.07~1.14 µg/g、膀胱:0.78~1.15 µg/g)。(参照 18)

表 2 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

性別	投与 48 時間後
雄	前胃(1.14)、膀胱(0.78)、皮膚(0.41)、脾臓(0.39)、肝臓(0.37)、心臓(0.30)、腎臓(0.26)、血液(0.24)
雌	膀胱(1.15)、前胃(1.07)、脾臓(0.33)、卵巣(0.30)、肝臓(0.29)、心臓(0.24)、血液(0.20)、腎臓(0.17)、皮膚(0.15)

## ③ 代謝

### a. 代謝-I

排泄試験[1. (1)④ a.]における投与後 24 時間の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。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

尿中における主要代謝物は D (メルカプツール酸抱合体) で、ほかに代謝物 E (D のスルホキシド体) 及び F (D のスルホン体) が検出された。糞中からは、代謝物の分離及び同定のために必要な量の放射能が検出されなかった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路は、グルタチオン抱合を経て、そのスルホキシド体及びスルホン体が生成され尿から排泄される経路、ほかにはいくつかの反応を経て、CO<sub>2</sub>として呼気中から排泄される経路と考えられた。(参照 18)

<sup>2</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

表3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	代謝物
単回経口 投与	5	雄	尿	D(22.7)、E(6.0)、F(7.4)
			糞	—
		雌	尿	D(14.3)、E(4.3)、F(4.8)
			糞	—
反復経口 投与	5	雄	尿	D(28.5)、E(8.2)、F(5.8)
			糞	—
		雌	尿	D(25.5)、E(6.7)、F(7.1)
			糞	—

—：検出されず。

b. 代謝-2

排泄試験[1. (1)④ b.]における投与後 48 時間の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。また、Fischer ラット (雄 2 匹) に D<sub>4</sub>-1,3-ジクロロプロペンを 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 9 時間における尿及び糞試料を採取して、代謝物のさらなる検討が行われた。

尿及び糞中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の代謝物 E、2,3-DMC 及び 3,3-DMC が検出された。50 mg/kg 体重投与群の糞中では 5%TAR を超える代謝物は検出されなかった。

呼気中の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 17.6%TAR、50 mg/kg 体重投与群で 15.1%TAR であった。

1,3-ジクロロプロペンのラット体内における主要代謝経路はグルタチオン抱合及び 3-クロロ基の加水分解経路であり、マイナーな経路として 1,3-ジクロロプロペン又はグルタチオン抱合体のエポキシ化が考えられた。(参照 18)

表4 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(22.0/5.6) <sup>a</sup> 、3,3-DMC(8.8)、E(8.1)、2,3-DMC(1.6)、未同定極性代謝物(10.4)
	糞	—
50	尿+糞	D(30.3/13.9) <sup>a</sup> 、尿中のみ)、E+未同定代謝物(7.0)、3,3-DMC(4.2)、2,3-DMC(0.6)、未同定極性代謝物(5.2)

—：測定されず、<sup>a</sup>：Z体/E体

④ 排泄

a. 排泄-1

Fischer ラット (雌雄各 2 匹) に <sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体 =53.3%/43.0%) を 5 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Fischer ラット (雌雄



各 5 匹) に非標識体を 5 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後に  $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 5 に示されている。

雌雄いずれにおいても、投与後 48 時間で投与放射能はほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排泄され、主に尿中に排泄された。1,3-ジクロロプロペンのラットにおける排泄は速やかで、大部分が投与後 24 時間で排泄された。投与方法及び雌雄による差は認められなかった。(参照 18)

表 5 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

投与方法		単回経口投与		反復経口投与	
投与量 (mg/kg 体重)		5		5	
性別		雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	53.2	60.3	61.4	63.5
	糞	5.5	5.2	3.5	3.8
	呼気 ( $^{14}\text{CO}_2$ )	23.7	31.6	25.2	25.0
投与後 48 時間	尿	53.9	61.4	62.4	64.7
	糞	6.3	5.8	4.5	4.8
	呼気 ( $^{14}\text{CO}_2$ )	24.9	32.5	26.6	26.3
	ケージ洗浄液 組織及びカーカス	0.5	0.6	1.3	1.0
				5.7	4.3

/: データなし。

#### b. 排泄-2

Fischer ラット (雄 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン (Z-体/E-体=52/48) を 1 又は 50 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で約 60%TAR が尿中に排泄され、糞中排泄率は 9%TAR 以下であった。(参照 18)

表 6 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	尿		糞	
	1	50	1	50
投与後 12 時間	52.7	55.4	7.6	3.8
投与後 24 時間	55.3	59.5		
投与後 48 時間	56.5	60.4	9.0	4.3

## (2) マウス

### ① 吸収

排泄試験[1. (2)③]における尿中放射能から、1,3-ジクロロプロペンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は、100 mg/kg 体重の単回投与で少なくとも 55.5% と推定された。(参照 18)

## ② 代謝

排泄試験[1. (2)③]における投与後 48 時間の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。

尿及び糞中の主要代謝物は表 7 に示されている。

尿中における主要代謝物は D で、ほかに少量の代謝物 E 及び 2,3-DMC が検出された。代謝物のプロファイルはラットと同様であり、定量的な相違のみが認められた。呼気中の  $^{14}\text{CO}_2$  検出量は、1985 年に実施された同用量での試験結果から、1 mg/kg 体重投与群で 14.4%TAR、100 mg/kg 体重投与群で 13.7%TAR であった。(参照 18)

表 7 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物
1	尿	D(5.4/0.4) <sup>a</sup> 、E+未同定代謝物(5.3)、2,3-DMC(2.1)、未同定極性代謝物(14.2)
	糞	—
100	尿+糞	D(13.7/3.4) <sup>a</sup> 、E+未同定代謝物(3.6)、3,3-DMC(0.7)、2,3-DMC(0.5)、未同定極性代謝物(14.8)

—: 測定されず、<sup>a</sup>: Z体/E体。

## ③ 排泄

B6C3F<sub>1</sub> マウス (雄 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン (Z体/E体=52/48) を 1 又は 100 mg/kg 体重で単回経口投与して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

投与後 48 時間で 55.5%TAR 以上が尿中に排泄され、糞中排泄率は 15.1%TAR 以下であった。(参照 18)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料 投与量 (mg/kg 体重)	尿		糞	
	1	100	1	100
投与後 12 時間	57.7	47.8	13.4	10.0
投与後 24 時間	63.2	54.5		
投与後 48 時間	64.0	55.5	15.1	10.7

## (3) エポキシ化の検討試験

1,3-ジクロロプロペンの代謝物の分析から代謝中間体としてエポキシ化体 (DCPO) の生成が想定されたので、エポキシ化経路の検討試験が実施された。

*In vivo* 試験として、Fischer ラット及び B6C3F<sub>1</sub> マウス (各雄 3~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は B6C3F<sub>1</sub> マウス及び Swiss マウス (各雄 2~4 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 100 若しくは 700 mg/kg

体重で単回腹腔内投与して、血液中の1,3-ジクロロプロペン及びDCPOの濃度、半減期及びAUC値が測定された。また、*in vitro*試験として、Fischerラット及びB6C3F<sub>1</sub>マウスの血液及び肝臓のホモジネートにDCPO（初期濃度300 ng/g）を添加し、37℃で最長10分間インキュベートして半減期が測定された。

*In vivo*試験における1,3-ジクロロプロペン及びDCPOのAUC値は表9に、*in vitro*試験における血液及び肝臓ホモジネート中のDCPOの半減期は表10に示されている。

*In vivo*試験では、マウスを用いた腹腔内投与試験の100及び700 mg/kg体重投与群を比較すると、DCPOのAUC値は7倍よりはるかに大きく、エポキシ化経路の存在とともに700 mg/kg体重投与群ではDCPOの分解代謝系が飽和していることが示唆された。しかし、1,3-ジクロロプロペンを100 mg/kg体重で経口投与したラット及びマウスの肝臓ではDCPOは検出限界以下であった。

*In vitro*試験では、血液中のDCPOの半減期はラット及びマウスのいずれにおいても極めて短く、1.04～2.42分であり、肝臓ホモジネートの10倍希釈液においても半減期は3分未満であった。100倍希釈液では半減期が10倍に延長した（9.45～15.7分）。100倍希釈液を煮沸した場合の半減期（16.5～20.6分）は緩衝液の半減期（19.5～21.8分）と同等に近く、DCPOの分解が酵素的に進行することが示唆された。異性体の比較では、*E*体が*Z*体と比較して約30%短かった。（参照13、14、18）

表9 1,3-ジクロロプロペン及びDCPOのAUC値 (min・μg/g)

動物	投与量 (mg/kg 体重)	投与 経路	1,3-ジクロロプロペン		DCPO	
			<i>Z</i> 体	<i>E</i> 体	<i>Z</i> 体	<i>E</i> 体
Fischer ラット	100	経口	0.74	4.5	ND	ND
B6C3F <sub>1</sub> マウス	100	経口	ND	0.92	ND	ND
B6C3F <sub>1</sub> マウス	100	腹腔内	44.3	181	0.42	0.43
B6C3F <sub>1</sub> マウス	700	腹腔内	3,970	5,710	85.4	26.8
Swiss マウス	700	腹腔内	2,910	4,620	33.0	15.8

ND：検出限界（0.29 μg/g）以下。

表10 血液中及び肝臓ホモジネートでのDCPOの半減期 (min)

動物	試料	DCPO <i>Z</i> 体	DCPO <i>E</i> 体
Fischer ラット	血液	1.37	1.04
	肝臓 10倍希釈	2.56	1.80
	肝臓 100倍希釈	15.7	12.4
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	18.6	20.6
B6C3F <sub>1</sub> マウス	血液	2.42	2.14
	肝臓 10倍希釈	1.89	1.04
	肝臓 100倍希釈	15.6	9.45
	肝臓 100倍希釈 加熱(煮沸)	16.5	19.8
	緩衝液	19.5	21.8

#### (4) 吸入暴露における動物体内運命試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雄 3~6 匹) に 1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体 =49.3%/42.8%、安定化剤を含まない) を 30、90、300 及び 900 ppm の濃度で 3 時間吸入暴露 (頭部暴露) して、動物体内運命試験が実施された。血液採取は暴露開始から暴露終了 2 時間後まで 1 時間毎に行われた。また、90 及び 150 ppm の濃度で、麻酔下での鼻部暴露又は外科的に上部気道と下部気道を分けたラットへの暴露により、各部位からの吸収量が測定された。

血中薬物動態学的パラメータは表 11 に示されている。

血中濃度は、30 及び 90 ppm 暴露群では暴露 1 時間後の血液採取時に定常状態に達していた。300 ppm 暴露群では定常状態到達に 2~3 時間を要し、900 ppm 暴露群では暴露 3 時間後においても定常状態に達しなかった。300 ppm 以下暴露群における組織への分布は速やかであったが、消失相の半減期は暴露濃度にかかわらず 30~40 分であった。E体の血中濃度が Z体よりも一貫して高かった。

各部位からの吸収量の測定の結果、上部気道では 16% (90 ppm) ~11% (150 ppm)、下部気道では 50% (90 ppm) ~48% (150 ppm) の吸収が認められた。したがって、ラットに吸入暴露された 1,3-ジクロロプロペンは、約 50% が主として肺から吸収されると考えられた。(参照 18)

表 11 血中薬物動態学的パラメータ

暴露濃度 (ppm)		30		90		300		900	
異性体		Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体	Z体	E体
定常状態到達時(hr)		1		1		2~3		暴露 3 時間で定常状態に達せず	
定常状態血中濃度 (µg/mL)		0.085	0.12	0.20	0.26	0.89	1.87		
T <sub>1/2</sub> (min)	α相	3.0		3.0		4.6		40	
	β相	暴露濃度にかかわらず 30~40							

## 2. 植物体内運命試験

### (1) レタス及びほうれんそう

<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壌に処理し、処理直後にレタス (品種名: Northrop-King Grank Rapids) 及びほうれんそう (品種名: Northrop-King Indian Summre) を播種して、植物体内運命試験が実施された。なお、レタスについては、土壌処理 25 日後に 2 回目の播種が行われた。試料採取は、ほうれんそうでは播種 42 日後、レタスでは播種 57 日後、2 回目に播種したレタスでは播種 39 日、52 日及び 75 日後に実施された。

土壌処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度は表 12 に示されている。

<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペンを処理した土壌で栽培したほうれんそう及びレタス

中の総残留放射能濃度は、0.34~1.92 mg/kg (生重量当たり) であった。1,3-ジクロロプロペン及び文献<sup>8</sup>から既知である主要代謝物 G/H (シス/トランス-3-クロロアリルアルコール) は揮発性であることから、これらの試料を水蒸気蒸留した結果、蒸留された放射能は 2%TRR 未満であった。同様の試料をメタノールで抽出したところ、40~66%TRR は溶解したが、溶解成分のうち揮発性成分は 1%TRR 以下であった。前述の水蒸気蒸留の結果と合わせて、試料中の 1,3-ジクロロプロペン及び代謝物 G/H の残留濃度は、最大でも 0.05 mg/kg (3%TRR) に達しないと考えられた。その他の可溶性の放射性化合物は、クロマトグラム等の挙動から高極性物質を構成し、植物成分として取り込まれていると考えられた。(参照 18)

表 12 土壤処理後のレタス及びほうれんそうにおける総残留放射能濃度

作物	土壤処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
ほうれんそう	42	42	1.92	28.5
レタス 1	57	57	1.80	18.8
レタス 2	64	39	1.32	17.6
レタス 3	77	52	0.51	7.9
レタス 4	100	75	0.34	6.2

## (2) だいず

<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペンを製剤 337 L/ha (有効成分量換算で約 400 kg ai/ha) の用量で播種前の土壤に処理し、処理直後 (1 回目播種)、処理 25 日後 (2 回目播種) 及び処理 35 日後 (3 回目播種) にだいず (品種名: Northrop-King 1346) を播種して、植物体内運命試験が実施された。試料として、1 回目及び 3 回目に播種した分については、それぞれ播種 57 及び 35 日後に青刈試料が、2 回目に播種した分については播種 122 日後に子実、さや及び茎試料が採取された。

土壤処理後のだいずにおける総残留放射能濃度は表 13 に示されている。

<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペンを処理した土壤で栽培しただいず試料中の総残留放射能濃度は、土壤処理 57 及び 70 日後でそれぞれ 7.75 及び 2.84 mg/kg であり、経時的な減少が認められた。子実、茎及びさや試料では同程度の残留放射能濃度が認められた。青刈試料、茎及びさや試料について水蒸気蒸留を行い、揮発性成分 (1,3-ジクロロプロペン及び代謝物 G/H が含まれる可能性がある) が検出されたが、3%TRR 未満であった。同様に、子実からも揮発性成分が検出されたが、0.3%TRR 未満であった。子実中の 5.6 mg/kg (乾重量当たり) の残留放射能は、脂肪画分に 13%TRR が、タンパク質画分に 34%TRR が分布していた。(参照 18)

<sup>8</sup> 1,3-ジクロロプロペンのインゲンマメ、トマト及びにんじんにおける代謝実験 (参照 9)

表 13 土壌処理後のだいずにおける総残留放射能濃度

試料	土壌処理後 日数	播種後日数	総残留放射能濃度 (mg/kg)	
			生重量に対する濃度	乾重量に対する濃度
青刈試料 1 (1 回目播種)	57	57	7.75	36.3
青刈試料 2 (3 回目播種)	70	35	2.84	15.2
子実 (2 回目播種)	147	122	5.18	5.6
茎+さや試料 (2 回目播種)	147	122	5.37	5.8

(3) てんさい

播種前の土壌において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 7 日後にてんさい (品種名不明) を植え付け、植物体内運命試験が実施された。試験区を除いた周囲のは場 (非試験区) には非標識体が投与された。試料は植え付け 161 日後に採取された。

土壌処理後のてんさいにおける総残留放射能濃度は表 14 に示されている。

てんさいを各部位に分けて放射能濃度を測定した結果、その濃度は 0.21~0.53 mg/kg の範囲であった。中心部の放射能濃度は周辺部より低い傾向を示した。また、単離されたショ糖、セルロース、タンパク質、アミノ酸及び有機酸の全てに放射能の取り込みが認められたことから、1,3-ジクロロプロペンは、てんさい中で種々の反応を経て、植物成分に取り込まれると考えられた。(参照 18)

表 14 土壌処理後のてんさいにおける総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料部位 (根部)	試料採取位置		
	試験区内 (標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 10 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)	試験区の植え付け 位置から約 20 cm 離れた非試験区 (非標識体処理)
上位中心部	0.28	0.31	0.41
中位中心部	0.27	0.28	0.36
中位中心部外側	0.21	0.28	0.36
中位外縁部	0.36	0.29	0.47
中位皮	0.53	-	-
下位中心部	0.31	0.30	0.33

- : 確認せず。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

シルト質壤土及び壤質砂土（いずれも採取地不明）に、 $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペンをそれぞれ 105 及び 99 mg/kg 乾土となるように添加し、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ の暗条件下、シルト質壤土では 30 日間、壤質砂土では 105 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は表 15 に示されている。

いずれの土壌においても、1,3-ジクロロプロペンは試験終了時には約 16~28%TAR に減少した。抽出放射能は経時的に減少し、非抽出性総残留放射能が約 11~28%TAR、 $^{14}\text{CO}_2$ が約 2~19%TAR に達した。いずれの土壌においても、分解物として G/H、I 及び J が同定された。1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、シルト質壤土で 11.5 日、壤質砂土で 53.9 日と算出された。（参照 18）

表 15 好氣的土壌における放射能分布 (%TAR)

土壌	シルト質壤土 (処理 30 日後)	壤質砂土 (処理 105 日後)
1,3-ジクロロプロペン	16.2	28.2
分解物 G/H	5.3	22.1
分解物 I	0.7	0.6
分解物 J	2.3	1.0
$^{14}\text{CO}_2$	19.4	2.1
カルボン酸類	4.3	3.8
非抽出性総残留放射能	27.6	10.6

#### (2) 土壌中運命試験

植え付け前の土壌（米国：土質不明）において、植え付け位置の中心から 15 cm 離れた両側に 10 cm 間隔で、 $^{14}\text{C}$ -1,3-ジクロロプロペン 8.63 g を 25 cm の深さで 12 か所に注入処理し、処理 14 日後にてんさいを植え付け、てんさいの収穫時（植え付け 161 日後）、土壌処理 1 年後及び収穫 1 年後に土壌を採取して、土壌中運命試験が実施された。

その結果、約 15%TAR の放射能が収穫時の土壌に残留し、その後残留化合物に有意な変化は見られなかった。土壌残留化合物のうち約 35%が 1,3-ジクロロプロペン及び分解物 G/H 又は両化合物の結合体であったが、その存在比は不明であった。また、分解物 I/J は検出されなかった。（参照 18）

#### (3) 土壌吸着試験

1,3-ジクロロプロペン（E体/Z体=50.9%/44.9%）を用いて、4種類の国内土壌 [シルト質埴壤土（茨城）、砂質埴壤土（愛知）、軽埴土（高知）及び砂土（宮崎）] における土壌吸着試験が実施された。

Z-1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.52~1.51、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 35~91 であった。また、E-1,3-ジクロロプロペンにおける Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.86~1.66、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 46~136 であった。(参照 18)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各滅菌リン酸緩衝液に、 $^{14}C$ -1,3-ジクロロプロペンを約 6.5 mg/L となるように添加し、10°C で 28 日間、20°C で 22 日間又は 30°C で 7 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。

1,3-ジクロロプロペンは経時的に減少し、分解速度はどの温度においても pH に影響されず、分解反応は一次反応であった。

1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は、30、20 及び 10°C でそれぞれ 3.1、11.3 及び 51 日であり、1,3-ジクロロプロペンの加水分解は温度に依存し、分解物として G/H が同定された。この分解物の E 体、Z 体の HPLC 上の分離は不能であったが、分解が一次反応であることから 1,3-ジクロロプロペンの 2 つの異性体は同じ速度で加水分解されるものと考えられた。(参照 18)

##### (2) 水中光分解試験①

pH 7 の滅菌トリス塩酸緩衝液に、 $^{14}C$ -1,3-ジクロロプロペンを 5 mg/L となるように添加した後、25°C で 11~16 日間キセノン光 (光強度: 夏の太陽光の 88%) を照射して水中光分解試験が実施された。

滅菌トリス塩酸緩衝液中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期は光照射区で 5.7 日、暗所対照区では 5.8 日であった。

1,3-ジクロロプロペンの水中における分解に光はほとんど寄与せず、主たる分解原因は加水分解であり、分解物 G/H が生成した。試験終了時点の 16 日後における光照射区と暗所での G/H の残存率はそれぞれ 80 及び 71% TAR を示した。分解物 G/H はさらに光分解を受け、シュウ酸を含む分解物が検出された。このほか、光照射区及び暗所において分解物 J が 3% TAR 検出された。(参照 18)

##### (3) 水中光分解試験②

滅菌自然水 [河川水 (埼玉)] 又は滅菌蒸留水に、非標識の 1,3-ジクロロプロペン (E 体/Z 体=50.9%/44.9%) を 5 mg/L の濃度で添加し、25±1°C で蛍光ケミカルランプ (光強度: 1.76 mWh/cm<sup>2</sup>) を 7 日間連続照射して水中光分解試験が実施された。

光照射した滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における 1,3-ジクロロプロペンの推定半減期はいずれも約 5 日であった。暗所対照区では、滅菌自然水及び滅菌蒸留水中における推定半減期はそれぞれ約 6 及び 7 日であった。異性体による差はみ



られなかった。(参照 18)

## 5. 土壤残留試験

火山灰土(千葉)、沖積土(三重)、沖積土・埴壤土(神奈川)、火山灰土・壤土(茨城)、火成岩・埴壤土(広島)、火山灰土・埴壤土(茨城)、壤土(茨城)及び埴壤土(神奈川)を用いて、1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした畑地条件における土壤残留試験(容器内及びほ場)が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 18)

表 16 土壤残留試験成績

試験	濃度 *	土壌	推定半減期
			1,3-ジクロロプロペン
容器内試験	0.3 mL/kg	火山灰土	Z体: 1時間以内~2日以内 E体: 1時間以内~2日以内
		沖積土	
	320 mg/L Z体: 164 mg/L E体: 156 mg/L	火成岩・埴壤土	
		火山灰土・埴壤土	
	27 g/L Z体: 13 g/L E体: 14 g/L	壤土	
		埴壤土	
ほ場試験	300 L/ha	火山灰土	Z体: 1~3日 E体: 1~15日
		沖積土	
		沖積土・埴壤土	
		火山灰土・壤土	
	400 L/ha	火山灰土・壤土	
	300 L/ha	沖積土・埴壤土	

\*: いずれの試験も 92%油剤を使用。

## 6. 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用い、1,3-ジクロロプロペ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。

1,3-ジクロロプロペンの残留値は全ての作物において定量限界未満であった。

(参照 18、21、22)

## 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 17 に示されている。(参照 18)

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)	ddY マウス	雄 3	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1,000 (経口)	30	100	100 mg/kg 体重以上でグルーミング及び自発運動量低下 1,000 mg/kg 体重で全例死亡
		ddY マウス	雄 3	0, 1.0, 3.0, 10, 30, 100, 300 (静脈内)	10	30	30 mg/kg 体重以上でグルーミング、触反応、自発運動量及び耳介反射低下 100 mg/kg 体重投与群で流涙及び呼吸数増加 300 mg/kg 体重で全例死亡
	睡眠時間 延長	ddY マウス	雄 8	0, 30, 100, 300 (経口)	100	300	睡眠時間が 1.6 倍に延長
	体温	Wistar ラット	雄 8		300	—	影響なし
	痙攣誘発	ddY マウス	雄 8		300	—	影響なし
	抗痙攣	ddY マウス	雄 8		100	300	300 mg/kg 体重で 1 例、強直性伸展痙攣抑制
	協調運動	ddY マウス	雄 8		300	—	影響なし
呼吸及び循環器系	呼吸及び循環器	日本白色種ウサギ	雄 4		0, 3, 10, 30 (静脈内)	3	10
自律神経系	摘出輸精管	Wistar ラット	雄 4	$10^{-6}$ ~ $10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M	—	影響なし
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	$10^{-6}$ ~ $10^{-4}$ M ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ M	—	影響なし

消化器系	腸管輸送能	ddYマウス	雄 8	0, 30, 100, 300 (経口)	30	100	腸管輸送能の亢進が認められた。
	骨格筋	Wistarラット	雄 4	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-4</sup> M (in vitro)	10 <sup>-4</sup> M	—	影響なし
血液	溶血性試験	Wistarラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし
	血液凝固 (APTT法)				300	—	影響なし
	血漿 ChE	Wistarラット	雄 6	0, 30, 100, 300 (経口)	300	—	影響なし

注) 安定化剤としてエポキシ化大豆油添加の原体が用いられた。溶媒は、経口投与ではコーン油、静脈内投与では5%グルコース水溶液、*in vitro*試験では生理食塩水が用いられた。  
—: 最小作用量は設定されなかった。

### 8. 急性毒性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) のラット及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表18に示されている。(参照18)

表18 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各5匹	300	224	100 mg/kg 体重以上で下痢 500 mg/kg 体重以上で嗜眠、眼瞼閉鎖、流涙、血涙、顔面又は会陰部の汚れ、呼吸困難、粗毛、胃出血、胃内の水様内容物、盲腸内の水様性内容物及び粘液、盲腸粘膜表面上の壊死性線維素様物質、胃壁の肥厚、胃と腹壁の癒着(穿孔性潰瘍治癒の徴候) 雌雄: 500 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各5匹	333	333	暴露部位の皮下出血、浮腫、紅斑、壊死 雄: 200 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 200 mg/kg 体重以上で死亡(切迫と殺)例
吸入	Fischer ラット 雌雄各5匹	LC <sub>50</sub> (ppm)		刺激性症状、顔面の汚れ、肺葉の出血 雌雄: 750 ppm 以上で死亡例
		855~1,040	904	

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,3-ジクロロプロペン原体 (Z体/E体=52.6%/44.9%、安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) 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、眼刺激性及び皮膚刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、結果は陽性であった。  
(参照 18)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALT 増加、雄で肝及び脾絶対及び比重量<sup>4</sup>増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (Z 体/E 体 = 57.8%/39.3%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、2、4、8 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 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 19 に示されている。

本試験において、8 mg/kg 体重/日投与群の雄で T.Chol 及び TP 減少、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

表 19 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
30 mg/kg 体重/日	・ Ht、Hb、PLT、WBC、MCV 及び MCH 減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 肺絶対及び比重量減少	
8 mg/kg 体重/日以上	・ T.Chol 及び TP 減少	・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 胃絶対及び比重量増加
4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

SD ラット (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、腎絶対及び比重量の有意な増加が認められ

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

たが、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において、関連する異常は認められなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、1、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒 : プロピレングリコール] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎比重量増加が、雌で腎及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

#### (5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ④

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、15、50 及び 100 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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、雌で体重増加抑制 (15 mg/kg 体重/日投与群で投与 84 日以降、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で投与 21 日以降) が、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制 (5 及び 15 mg/kg 体重/日投与群で投与 49 日以降、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で投与 7 日以降) が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日未満、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

#### (6) 5 週間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 16 匹) を用いた吸入 [原体 (Z 体/F 体=49.0%/48.9%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、5、20、80 及び 320 ppm、6 時間/日、5 日/週、5 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 20 参照] 暴露による 5 週間亜急性吸入毒性試験が実施された。暴露終了後一部の動物について、さらに 5 週間の回復期間が設けられた。

表 20 5週間亜急性吸入毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	5	20	80	320
経口投与量換算値 <sup>5</sup> (mg/kg 体重/日)	3.1	12.3	49.3	197

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

320 ppm 投与群において、暴露期間中に雄 4 例、雌 6 例の死亡が認められた。また、一次刺激と考えられる副鼻腔における上皮細胞の線毛消失が全暴露群で認められた。

回復群では、回復傾向は顕著に認められたが、320 ppm 投与群の雄で認められた体重増加抑制は、対照群と同等までには回復せず、同群雄の脳、肝、腎及び脾の臓器重量にも完全な回復はみられなかった。血液生化学的検査においては雄の T. Chol を除いて全て回復した。

本試験において、80 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (経口投与量換算値：12.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

表 21 5週間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ Glu 及び T. Chol 減少</li> <li>・ A/G 比及びナトリウム量増加</li> <li>・ Bil、ウロビリノーゲン及びブドウ糖増加</li> <li>・ 下垂体、胸腺、心、肝、腎、脾絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・ 肺及び副腎比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・ 精囊萎縮</li> <li>・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 増加、WBC 減少</li> <li>・ Glu 及び T. Chol 減少</li> <li>・ A/G 比及びナトリウム量増加</li> <li>・ TP、Alb 及びカルシウム量減少</li> <li>・ Bil、ウロビリノーゲン及びタンパク増加</li> <li>・ 下垂体、胸腺、脾絶対重量及び対脳重量比減少</li> <li>・ 肺、腎及び副腎比重量及び対脳重量比増加</li> <li>・ 副鼻腔における膿瘍及び粘膜上皮の増殖*</li> </ul>
80 ppm 以上	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少
20 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：吸入暴露による変化と考えられる。

<sup>5</sup> 下記の式より算出された経口投与量換算値。

$$\text{濃度(ppm)} \times [4.54 \text{ mg/m}^3] \times \text{a} \times [\text{平均呼吸量 b/平均体重(kg)}^c] \times [\text{暴露時間(6 時間)/24 時間}] \times [\text{暴露日数(5 日)/7 日間}]$$

a：1 m<sup>3</sup> 当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10<sup>-2</sup>) × 温度(絶対温度+25°C)]

b：0.245 m<sup>3</sup>/24 時間(EPA allometric scaling)

c：0.35 kg(EPA allometric scaling)

(ラットについて以下同じ。)

(7) 90日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 22 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 22 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	10	30	90
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	7.38	19.8	57.3

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化 (細胞質の萎縮等) が 90 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 以上投与群の雌で認められた。

本試験において、90 ppm 投与群の雌雄で投与期間を通して一貫して体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (経口投与量換算値 : 19.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

(8) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

ICR マウス (一群雌雄各 15 匹) を用いた強制経口 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、10、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油] 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 23 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成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 18)

表 23 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
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎絶対重量及び対脳重量比増加</li> <li>肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加</li> <li>結腸の亜急性炎症を伴う粘膜過形成</li> <li>好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死</li> </ul>
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対重量、比重量<sup>§</sup>及び対脳重量比増加</li> <li>肝細胞腫大</li> <li>好中球の浸潤及び出血を伴う肝細胞壊死</li> <li>肝の卵円形細胞過形成</li> <li>肝の組織球内褐色色素</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞腫大</li> <li>肝の卵円形細胞過形成</li> <li>肝の組織球内褐色色素</li> <li>両側腎盂拡張</li> </ul>

50 mg/kg 体重/日 以上	・前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成	・前胃の角化亢進及び扁平上皮過形成 ・膀胱の移行上皮過形成
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 100 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

#### (9) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) ②

B6C3F<sub>1</sub>マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いたマイクロカプセル混餌 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、15、50、100 及び 175 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。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制 (雄 : 50 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 6 日以降、雌 : 50 mg/kg 体重/日投与群で投与 13 日以降、100 mg/kg 体重/日以上投与群で投与 6 日以降) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 18)

#### (10) 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエピクロロヒドリン含有) : 0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、5 日/週、13 週間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 24 参照] 暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性吸入毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	10	30	90
経口投与量換算値 <sup>6</sup> (mg/kg 体重/日)	13.4	36.0	104

一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化 (細胞質の萎縮等) が 90 ppm 投与群の雌で認められた。

本試験において、90 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 30 ppm (経口投与量換算値 : 36.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

<sup>6</sup>下記の式より算出された経口投与量換算値。

$$\text{濃度(ppm)} \times [4.54 \text{ mg/m}^3]^a \times [\text{平均呼吸量} \text{ b/平均体重(kg)}]^c \times [\text{暴露時間(6 時間)/24 時間}] \times [\text{暴露日数(5 日)/7 日間}]$$

$$a : 1 \text{ m}^3 \text{ 当たりの検体 mg} [\text{分子量(111)/気体定数}(8.20574 \times 10^{-2}) \times \text{温度(絶対温度} + 25^\circ\text{C)}]$$

$$b : 0.0446 \text{ m}^3/24 \text{ 時間(EPA allometric scaling)}$$

$$c : 0.035 \text{ kg(EPA allometric scaling)}$$

(マウスについて以下同じ。)



(1) 2週間亜急性毒性試験 (イヌ)

① 予備試験

ビーグル犬 (雄1匹、雌2匹) を用いたカプセル経口又は胃内挿管 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 20、30、40 及び 60 mg/kg 体重/日] 投与による嗜好性、投与経路及び投与量検討試験が実施された。なお、本試験は2週間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (11)②] の予備試験として実施された。

予備試験における嘔吐発現時期は表 25 に示されている。

20 mg/kg 体重単回カプセル投与群の雄で投与日に嘔吐が認められたが、同動物に同用量で5日間胃内挿管投与しても嘔吐を発生しなかったことから、単回投与後の嘔吐は毒性影響ではないと判断した。

本試験において、1,3-ジクロロプロペンを 40 mg/kg 体重/日以上用量で投与すると投与初日から嘔吐が認められたが、30 mg/kg 体重/日投与では、複数日投与で嘔吐が認められた。(参照 23)

表 25 予備試験における嘔吐発現時期

投与経路	雄①			雌①			雌②		
	投与日	投与量 (mg/kg 体重/日)	嘔吐の有無	投与日	投与量 (mg/kg 体重/日)	嘔吐の有無	投与日	投与量 (mg/kg 体重/日)	嘔吐の有無
カプセル経口	1	20	+	1	20	-	1	30	-
				2	30	-	2	30	+
				3	40	+			
				4	40	+			
				5	30	+			
				6	30	+			
				7	20	+			
胃内挿管	1	20	-	1	30	-	1	40	-
	2	20	-	2	30	-	2	40	+
	3	20	-	3	30	+	3	40	+
	4	20	-	4	30	+	4	40	+
	5	20	-	5	30	+	5	40	+
	6	60	+				6	40	+
	7	60	+				7	40	+

② 本試験

ビーグル犬 (一群雌雄各2匹) を用いた強制経口 (胃内挿管) [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日] 投与による2週間亜急性毒性試験が実施された。本試験は動物数が雌雄各2匹であるが、投与初期の情報が得られていることから、食品安全委員会は評価に用いることとした。

各投与群における嘔吐発現時期は表 26 に示されている。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各1匹で1回

ずつ嘔吐が認められたが、対照群と同頻度であることから、投与による毒性影響であるとは考えられなかった。

いずれの投与群においても死亡動物はみられず、体重、摂餌量、尿検査結果、臓器重量（肝臓及び腎臓）及び肉眼的病理検査結果にも検体投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐の発現頻度増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 23）

表 26 2 週間亜急性毒性試験（イヌ）における嘔吐発現時期

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	・投与 2 及び 7 日 (1 例) ・投与 7 及び 9 日 (1 例)	・投与 3、6、9、12 及び 13 日 (1 例)
20 mg/kg 体重/日	・投与 3 日 (1 例)	・投与 7 日 (1 例)
10 mg/kg 体重/日	・投与 6 日 (1 例)	嘔吐例なし
0 mg/kg 体重/日	嘔吐例なし	・投与 6 日 (1 例)

注) 本試験では、各群の動物数が少なかったため、統計学的解析は行われなかった。

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたマイクロカプセル混餌 [原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、0.5、2.5 及び 15 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。

本試験において、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制（投与 6 日以降）、RBC 増加、Hb 及び Ht 減少、PLT 増加、骨髓造血亢進並びに脾髄外造血亢進が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 18）

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

SD ラット（主群：一群雄 38 匹及び雌 39 匹、中間と殺群：一群雄 37 匹及び雌 36 匹）を用いた強制経口 [原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、2、10 及び 25 mg/kg 体重/日] 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

投与に関連して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、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 18）

表 27 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制（投与 5 週以降）	
10 mg/kg 体重/日以上	・食餌効率低下 ・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進	・前胃の扁平上皮過形成及び角化亢進
2 mg/kg 体重/日	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）②

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いたマイクロカプセル混餌 [原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、2.5、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日] 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。

肝腫瘍の発生頻度は表 28 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肝細胞腺腫が 25 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意に増加した。同群の雌でも増加傾向がみられた。

本試験において、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：12.5 mg/kg 体重/日投与群で投与 71 日以降、25 mg/kg 体重/日投与群で投与 8 日以降、雌：12.5 mg/kg 体重/日投与群で投与 15 日以降、25 mg/kg 体重/日投与群で投与 8 日以降）、TG 減少及び前胃基底細胞過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 18）

（肝細胞腺腫の発生機序に関しては、[14. (3)、(4)] を参照。）

表 28 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	2.5	12.5	25	0	2.5	12.5	25
投与群 (mg/kg 体重/日)								
肝細胞腺腫	2/50	1/50	6/50	9/50*	0/50	0/50	0/50	4/50
肝細胞癌	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50

\* :  $p < 0.05$  (カイ二乗検定)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 52 匹、中間と殺群：一群雌雄各 5 匹、衛星群：一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口 [原体（エピクロロヒドリン 1.0% 及び 1,2-ジクロロプロパン 2.5% 含有）：0、25 及び 50 mg/kg 体重/日、3 回/週] 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。

中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度は表 29 に、主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度は表 30 に示されている。

50 mg/kg 体重/日投与群では、雄の平均体重が投与 28 週以降対照群と比較して 5% 低下し、雌の血漿 ChE 活性が投与 13 週以降 69 週まで一貫して阻害 (20%

以上) された。病理学的検査では、全投与群の雌雄で前胃の基底細胞過形成又は上皮過形成を有する動物数が経時的に増加し、その合計数に用量相関性がみられた。腫瘍性病変として、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で前胃腫瘍 (雄で扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌、雌で扁平上皮乳頭腫) の発生頻度が増加し、さらに雄では肝腫瘍性結節 (neoplastic nodule) の発生頻度も有意に増加した。

本試験において、25mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で前胃の基底膜細胞過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

なお、本試験では安定化剤としてエピクロロヒドリンを含む原体が使用されており、エピクロロヒドリンは雌雄のラットで前胃の過形成及び腫瘍を誘発することが知られている (参照 8) ことから、本試験で認められた前胃の病変の発現にはエピクロロヒドリンの影響も除外できないと考えられた。(参照 18)

表 29 中間と殺群における前胃の基底細胞過形成の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄					雌				
	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月	9 か月	16 か月	21 か月	24 か月	27 か月
0	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/3
25	0/5	1/5	3/5	3/5	1/5	0/5	2/5	2/5	1/5	0/5
50	1/5	5/5	4/5	4/5	4/5	0/5	5/5	5/5	4/5	5/5

注) 統計解析は実施されず。

表 30 主群における前胃の基底細胞過形成及び上皮過形成並びに前胃及び肝腫瘍の発生頻度

性別		雄			雌		
投与群 (mg/kg 体重/日)		0	25	50	0	25	50
前胃の基底細胞過形成 + 上皮過形成 *		2/52	5/52	13/52	1/52	0/52	16/52
前胃腫瘍	扁平上皮乳頭腫	1/52	1/52	9/52*	0/52	2/52	3/52
	扁平上皮癌	0/52	0/52	4/52	0/52	0/52	0/52
	乳頭腫 + 癌	1/52	1/52	13/52**	0/52	2/52	3/52
肝腫瘍	腫瘍性結節	1/52	6/52	7/52*	6/52	6/52	10/52
	肝細胞癌	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52
	腫瘍性結節 + 癌	1/52	6/52	8/52*	6/52	6/52	10/52

\*: p < 0.05、\*\* : p < 0.001 (Fisher 検定)、\* : 統計解析は実施されず。

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、吸入暴露)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた吸入 [原体 (安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露 : 平均検体摂取量は表 31 参照]

暴露による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 31 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	5	20	60
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	2.8	11.3	34.0

投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。なお、一次刺激と考えられる鼻腔の嗅覚上皮菲薄化、嗅覚上皮びらん及び粘膜下線維化（吸入暴露による変化）が60 ppm 投与群の雌雄で認められた。

本試験において、60 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20 ppm（経口投与量換算値：11.3 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 18）

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（主群：一群雌雄各 60 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いたマイクロカプセル混餌〔原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、2.5、25 及び 50 mg/kg 体重/日〕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。

投与に関連して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、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制（雄：25 mg/kg 体重/日投与群で投与9日以降、50 mg/kg 体重/日投与群で投与2日以降、雌：25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で投与9日以降）及び摂餌量減少（統計学的有意差なし）が認められたので、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 18）

(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス、吸入暴露）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入〔原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、5、20 及び 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、24 か月間の全身暴露：平均検体摂取量は表 32 参照〕暴露による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（マウス、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	5	20	60
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	5.2	20.7	62.0

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 33 に、肺腫瘍の発生頻度は表 34 に示されている。

20 ppm 投与群の雄において、膀胱上皮過形成の発生頻度及び一次刺激と考え

られる鼻腔の呼吸上皮過形成に増加傾向がみられ、統計学的有意差はないものの、発生頻度に用量相関性が認められたことから毒性影響と判断された。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、肺気管支腺腫が 60 ppm 投与群の雄で有意に増加した。雌では投与に関連した腫瘍性病変の増加は認められなかった。本試験において、20 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 ppm (経口投与量換算値：5.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 18)

(肺気管支腺腫及び膀胱上皮過形成の発生機序に関しては、[14. (3) 及び(5)] を参照。)

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス、吸入暴露)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
60 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・鼻腔の嗅覚上皮変性*</li> <li>・前胃上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・鼻腔の嗅覚上皮変性*</li> </ul>
20 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻腔の呼吸上皮過形成<sup>§</sup>*</li> <li>・膀胱上皮過形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・鼻腔の呼吸上皮過形成*</li> <li>・膀胱上皮過形成</li> </ul>
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 20 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

\* : 吸入暴露による変化と考えられる。

表 34 肺腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	5	20	60	0	5	20	60
投与群 (ppm)	0	5	20	60	0	5	20	60
肺気管支腺腫	9/50	6/50	13/50	22/50*	4/50	3/50	5/50	3/50
肺気管支腺癌	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50

\* : p < 0.05 (Yates のカイ二乗検定)

#### (8) 18 か月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 65 匹)を用いた強制経口[原体(安定化剤としてエポキシ化大豆油含有) : 0、2、10 及び 25 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油]投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

投与に関連して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、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で膀胱の硝子化(hyaline change)が、雌で膀胱の移行上皮過形成、慢性活動性炎症、リンパ球浸潤/集簇及び間質過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 18)

#### (9) 2年間発がん性試験(マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス(一群雌雄各 50 匹)を用いた強制経口[原体(エピクロロヒ

ドリン 1.0%及び1,2-ジクロロプロパン 2.5%含有) : 0、50 及び 100 mg/kg 体重/日、3回/週] 投与による2年間発がん性試験が実施された。

前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度は表 35 に、膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度は表 36 に示されている。

50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成の用量依存的な増加傾向がみられ、さらに 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では前胃上皮過形成の増加傾向も認められた。腫瘍性病変として、雄では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌並びに前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加傾向、100 mg/kg 体重/日投与群で膀胱移行上皮癌の増加傾向が、雌では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で膀胱移行上皮癌の有意な増加が、100 mg/kg 体重/日投与群で肺の肺胞/細気管支腺腫の有意な増加及び前胃の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌の増加傾向が認められた。

なお、本試験では試験終了時までに対照群の雄 42 例が死亡 (39 例が心筋炎で死亡、細菌感染が推測されたが原因は不明) したため、雄の試験については不適切と判断されたが、ピアレビューにより、膀胱移行上皮癌、前胃の扁平上皮乳頭腫及び肺の肺胞/細気管支腺腫及び癌の発生頻度の増加は検体投与に関連した徴候であると結論されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 18)

表 35 前胃及び膀胱の上皮過形成の発生頻度

性別	雄			雌		
	0	50	100	0	50	100
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	50	100	0	50	100
前胃上皮過形成	0/50	0/50	4/50	1/50	1/50	21/50
膀胱上皮過形成	0/50	9/50	18/50	2/50	15/50	19/48

注) 統計解析は実施されず。

表 36 膀胱、肺及び前胃腫瘍の発生頻度

性別	雄			雌			
	0	50	100	0	50	100	
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	50	100	0	50	100	
膀胱	移行上皮癌	0/50	0/50	2/50	0/50	8/50*	21/48**
	肺	肺胞/細気管支腺腫	1/50	11/50	9/50	0/50	3/50
肺	肺胞/細気管支癌	0/50	2/50	3/50	2/50	1/50	0/50
	腺腫 + 癌	1/50	13/50	12/50	2/50	4/50	8/50*
	前胃	扁平上皮乳頭腫	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50
前胃	扁平上皮癌	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50
	乳頭腫 + 癌	0/50	2/50	3/50	0/50	1/50	4/50

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.001 (Fisher 検定、雌のみ)

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット、吸入暴露）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた吸入 [原体（安定化剤としてエポキシ化大豆油含有）：0、5、20 及び 60 ppm（投与開始 7 日間）；0、10、30 及び 90 ppm（投与 8 日以降）；平均検体摂取量は表 37 参照] 暴露による 2 世代繁殖試験が実施された。暴露方法は全身暴露で、暴露期間は、交配前投与期間は 1 日 6 時間、週 5 日で 10 週間、交配、妊娠及び哺育期間は 1 日 6 時間、週 7 日で 6 週間、その後はと殺時まで週 5 日とされた。

表 37 2 世代繁殖試験（ラット、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	10	30	90
投与 8 日以降の経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	6.2	18.5	55.5

本試験において、親動物では 90 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 雄で体重増加抑制、呼吸上皮過形成・変性が、雌で胃潰瘍が認められ、児動物ではいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物の雌雄で 30 ppm（経口投与量換算値：18.5 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 90 ppm（経口投与量換算値：55.5 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 18）

### (2) 1 世代繁殖試験（ラット）〈参考資料<sup>7)</sup>〉

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口 [原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、10、30、60 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油] 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制（P 雄で投与 0～7 週、P 雌で妊娠 18～21 日）が認められた。児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で産児数減少及び哺育期間中の生存率低下が認められ、哺育 21 日には同群の児動物はほとんど生存しなかった。親動物及び児動物の剖検では検体投与に起因すると思われる肉眼的異常はみられなかった。同腹児が全て死亡した母動物の乳腺組織は非機能的又は未発達であった。死亡した児動物の大部分では、胃に乳汁がほとんど又は全くみられなかった。（参照 18）

### (3) 発生毒性試験（ラット、吸入暴露）①

SD ラット（一群雌 27 匹）の妊娠 6～15 日に吸入 [原体（Z 体/母体 = 49.0%/49.1%、安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、10、30 及び 90 ppm、6 時間/日、全身暴露；平均検体摂取量は表 38 参照] 暴露して、発生毒性試験が

<sup>7)</sup> 本試験は一群の動物数が少なく、1 世代試験でガイドラインを満たしていないため参考資料とした。



実施された。

表 38 発生毒性試験（ラット、吸入暴露）①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	10	30	90
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	8.6	25.9	77.7

本試験において、90 ppm 投与群の母動物で体重減少/体重増加抑制、摂餌量及び飲水量減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 30 ppm（経口投与量換算値：25.9 mg/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量 90 ppm（経口投与量換算値：77.7 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 18）

#### （4）発生毒性試験（ラット、吸入暴露）②

Fischer ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に吸入〔原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、20、60 及び 120 ppm、6 時間/日、全身暴露：平均検体摂取量は表 39 参照〕暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 39 発生毒性試験（ラット、吸入暴露）②の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	20	60	120
経口投与量換算値 (mg/kg 体重/日)	17.3	51.8	104

本試験において、母動物では 60 ppm 以上投与群で体重減少、全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 120 ppm 投与群で椎骨中心の骨化遅延増加が認められたため、無毒性量は母動物で 20 ppm 未満（経口投与量換算値：17.3 mg/kg 体重/日未満）、胎児で 60 ppm（経口投与量換算値：51.8 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 18）

#### （5）発生毒性試験（ウサギ、吸入暴露）

NZW ウサギ（一群雌 25～31 匹）の妊娠 6～18 日に吸入〔原体（安定化剤としてエピクロロヒドリン含有）：0、20、60 及び 120 ppm、6 時間/日、全身暴露：平均検体摂取量は表 40 参照〕暴露して、発生毒性試験が実施された。

表 40 発生毒性試験（ウサギ、吸入暴露）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	20	60	120
経口投与量換算値 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	12.3	36.8	73.5

本試験において、60 ppm 以上投与群の母動物で体重減少/体重増加抑制が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。無毒性量は母動物で 20 ppm（経口投与量換算値：12.3 mg/kg 体重/日）、胎児で本試験の最高用量 120 ppm（経口投与量換算値：73.5 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 18）

### 1.3. 遺伝毒性試験

1,3-ジクロロプロペン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、マウスを用いた宿主経路試験、小核試験、トランスジェニックマウスを用いた突然変異試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。

DNA 損傷性に関しては、細菌を用いた DNA 修復試験では 1 試験で陽性であったが、他の 2 試験では陰性であり再現性がみられなかった。肝初代培養細胞を用いた UDS 試験では陰性であった。遺伝子突然変異に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験で陽性を示した 3 試験はいずれも、安定化剤として変異原性を有するエピクロロヒドリン添加の原体が使用されており、エピクロロヒドリンを含まないことが確認された原体を用いた試験では陰性であった。培養細胞及びトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では陰性であった。一方、染色体異常に関しては、CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において、エピクロロヒドリンを含まない原体で陽性反応が認められたが、マウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験では経口投与、吸入暴露ともに陰性であった。なお、マウス骨髄細胞を用いた小核試験（経口投与、187、234 mg/kg 体重）で陽性の報告がある（参照 15）が、対照群が 1 匹である、用量反応関係がない、極端な性差がみられる（雌では対照の 5 倍の高値であるが、雄では全く反応がみられず陰性）などデータの信頼性に疑問があることから、テストガイドラインに沿って最高用量 380 mg/kg 体重で実施された小核試験のデータを評価対象とした。その他の試験 [14. (2) 及び (3)] の結果を加えて判断すると、1,3-ジクロロプロペンに

<sup>a</sup>下記の式より算出された経口投与量換算値。

濃度(ppm) × [4.54 mg/m<sup>3</sup>]<sup>a</sup> × [0.54 m<sup>3</sup>]<sup>b</sup> × [暴露時間(6 時間)/24 時間]

<sup>a</sup>: 1 m<sup>3</sup> 当たりの検体 mg [分子量(111)/気体定数(8.20574 × 10<sup>-2</sup>) × 温度(絶対温度+25°C)]

<sup>b</sup>: 24 時間呼吸量/kg 体重(JMPR, Zielhuis and van der Kreek, 1979)

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 18)  
(遺伝毒性に関する検討試験は [14. (1)~(3)] を参照。)

表 41 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験 <sup>a</sup>	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	5~100% (v/v)	陰性
	DNA 修復試験 <sup>a</sup>	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	500~10,000 µg/l <sup>a</sup> 1スル	陰性
	DNA 修復試験 <sup>a</sup>	<i>B. subtilis</i> (H-17、M-45 株)	50~1,250 µg/l <sup>a</sup> 1スル	陽性
	復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2hcr 株)	10~5,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2hcr 株)	5~5,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (+/-S9)	陽性
	復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	<i>S. typhimurium</i> (G46、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (B/r WP2 Try 株)	10~1,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (-S9)	陽性
			250~10,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <sup>b</sup>	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	6.67~2,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
			3.33~2,000 µg/l <sup>a</sup> V-ト (+/-S9) (エピクロロヒドリン 1.5% 添加)	陽性
	UDS 試験 <sup>b</sup>	ラット肝初代培養細胞	1×10 <sup>-7</sup> ~3×10 <sup>-8</sup> µg/mL	陰性
染色体異常試験 <sup>b</sup>	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL)	34.7~278 µg/mL (+/-S9)	陽性	
遺伝子突然変異試験 <sup>b</sup>	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4)	50~200 µM (+/-S9)	陰性	
宿主経由	復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	30、60 mg/kg 体重 (強制経口投与×3)	陰性
in vivo	小核試験 <sup>a</sup>	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 6 匹)	80、170、340、658 ppm (4 時間吸入暴露)	陰性
	小核試験 <sup>b</sup>	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	38、115、380 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	遺伝子突然変異試験 <sup>b</sup>	トランスジェニック Big blue マウス (肝、肺) (一群雄 5 匹)	10、60、150 ppm [2 週間吸入暴露 (6 時間/日、5 日/週)]	陰性

+/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

<sup>a</sup> : 安定化剤としてエピクロロヒドリン添加の原体使用。

<sup>b</sup> : 安定化剤としてエポキシ化大豆油添加の原体使用。

## 14. その他の試験

### (1) 哺乳類細胞における GST 活性測定

本剤について、多くの遺伝毒性試験が実施されているが、*in vitro* 試験では陰性と陽性の結果が混在し、*in vivo* 試験では全て陰性であった。本剤及びその酸化物は GSH 抱合によって解毒されることが知られており、本剤の遺伝毒性試験の結果は、試験系における GSH 抱合に係わる因子の含有量に関連している可能性が考えられた。本試験では、遺伝毒性試験で用いられた数種の哺乳類細胞 (B6C3F<sub>1</sub> マウス及び Fischer ラットの肝細胞、ラット肝初代培養細胞、CHO 細胞及び 2 種類の CHL 細胞) における GST 活性を測定し、GSH 抱合を触媒するこの酵素活性と試験系の関連について検討された。

各細胞における GST 活性は表 42 に示されている。

1,3-ジクロロプロペンを基質とした場合、各細胞における GST 活性には大きな差が認められた。比較的高濃度の GSH 又は GST 活性をもつ動物及び細胞を用いた試験では、1,3-ジクロロプロペン又はその酸化物は迅速に解毒され、GSH 濃度又は GST 活性の低い試験系と比べて、変異原性物質の濃度を低く保持できると考えられた。(参照 18)

表 42 各細胞における GST 活性 (nM/分/mg 蛋白)

GST の基質	1,3-ジクロロプロペン	CDNB	NPEB	TPBO
マウス肝サイトゾール	83.8	ND	ND	ND
ラット肝サイトゾール	119	636	7.30	24.3
ラット肝初代培養細胞	21.1	235	4.75	4.09
CHO 細胞	3.22	208	5.91	0.36
CHL 細胞 (DENE)	13.4	639	2.27	0.61
CHL 細胞 (DON)	9.43	784	11.7	0.68
<i>S. typhimurium</i> *	<0.1	5	<0.5	ND

CDNB: 4-chloro-1,3-dinitrobenzen

NPEB: para-nitrophenethylbromide

TPBO: trans-4-phenyl-3-buten-2-one

\*: 文献参照値 (Creedy et al, 1984)、ND: 測定せず。

### (2) *In vitro* DNA 結合試験

遺伝毒性試験における一部の陽性結果は、被験物質の不純物、添加物及び酸化物に由来するとされ、適切に精製された被験物質には直接的な変異原性は認められず、生体の解毒酵素及び補助因子の存在下では変異原性を示さないと考えられてきた。しかし、1,3-ジクロロプロペンが

① *in vivo* で高分子に結合する (参照 10)、

② 高用量で DNA の 1 本鎖切断が生じる (参照 11、12)

という報告により、1,3-ジクロロプロペンが DNA と結合する可能性が示唆されたため、本試験では、*in vitro* で本剤の DNA 結合の可能性について検討された。

子牛胸腺 DNA 溶液に、<sup>14</sup>C-1,3-ジクロロプロペンを 0.22 mCi/mmol 添加して 4 時間インキュベートした結果、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいても、DNA 付加体の増加は観察されなかった。(参照 18)

### (3) ラット及びマウスにおける腫瘍発生機序検討試験

慢性毒性/発がん性併合試験において、ラットを用いた混餌投与試験 [11. (3)] では肝細胞腺腫が、マウスを用いた吸入暴露試験 [11. (7)] では肺気管支腺腫及び膀胱上皮過形成が認められたため、腫瘍発生機序検討試験が実施された。

Fischer ラット (一群雄 6 匹) に 1,3-ジクロロプロペンを 0、2.5、12.5、25 及び 100 mg/kg 体重/日の用量で 3、12 又は 26 日間強制経口投与、並びに B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雄 6 匹) に 0、10、30、60 及び 150 ppm の濃度で 3、12 又は 26 日間吸入暴露して、標的組織における GSH 濃度、DNA 合成 (細胞増殖) 及びアポトーシスへの影響を評価した。さらに、1,3-ジクロロプロペンを 0、12.5 及び 25 mg/kg 体重/日の用量で 12 日間強制経口投与した Fischer ラット (一群雄 4 匹) の肝組織又は 0、30 及び 60 ppm の濃度で吸入暴露した B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雄 4 匹) の肺及び膀胱組織を用いて、<sup>32</sup>P ポストラベル法による *in vivo* の DNA 付加体形成について検討された。

標的組織における GSH 濃度は表 43、細胞増殖数 (標識指数) は表 44、アポトーシス指数は表 45 に示されている。

標的組織における GSH 濃度は処置後早い時期から減少し、処置を中断した後には有意に増加した。細胞増殖及びアポトーシスに対しては明らかな変化は認められなかった。また、本剤処置により DNA 付加体の増加は認められなかった。

以上より、慢性毒性/発がん性併合試験において、腫瘍性病変の発生がみられた用量で、本剤は遺伝子傷害性のメカニズムをもつものではないと考えられた。(参照 18)

表 43 標的組織における GSH 濃度 (対照値に対する%)

試料	投与量	投与期間(日)			
		3	12	26	11 (リバウンド) *
ラット 肝	2.5 mg/kg 体重/日	96.3	94.6	100	105
	12.5 mg/kg 体重/日	88.1	93.8	99.1	102
	25 mg/kg 体重/日	77.1*	93.6	90.4	112*
	100 mg/kg 体重/日	39.6*	91.0	107	138*
マウス 肺	10 ppm	91.6	83.9*	85.3	110
	30 ppm	67.5*	77.1*	79.9*	119
	60 ppm	72.3*	58.2*	58.3*	120
	150 ppm	50.3*	47.8*	43.1*	147*

\*: 11 日間投与 (暴露) し、最終投与 (暴露) 24 時間後に試料採取

\*: p<0.05 (Dunnnett 検定)

表 44 標的組織における細胞増殖数（平均標識指数）（%）<sup>b</sup>

試料	投与量	投与期間（日）		
		3	12	26
ラット肝 小葉中心部	0 mg/kg 体重/日	2.83	2.52	1.60
	100 mg/kg 体重/日	2.05	4.52	2.66
ラット肝 門脈周辺部	0 mg/kg 体重/日	2.72	3.15	1.80
	100 mg/kg 体重/日	1.96	7.39*	3.10
マウス膀胱 移行上皮	0 ppm	10.7	3.90	2.98
	60 ppm	4.28	2.78	3.28
	150 ppm	1.87*	1.40	0.71*
マウス肺 細気管支上皮	0 ppm	2.67	3.45	2.11
	60 ppm	2.96	5.13*	2.78
	150 ppm	2.84	3.15	1.33

<sup>b</sup>: BrdU 標識細胞核の百分率

\*: p<0.05 (Dunnett 検定)

表 45 標的組織における平均アポトーシス指数（%）<sup>c</sup>

試料	投与量	投与期間（日）		
		3	12	26
ラット肝	0 mg/kg 体重/日	105	124	118
	100 mg/kg 体重/日	110	124	121
マウス膀胱	0 ppm	1.09	0.31	0.76
	150 ppm	0.10	0.27	0.26
マウス肺	0 ppm	0.24	0.11	0.11
	150 ppm	0.25	0.11	0.17*

<sup>c</sup>: 組織標本当たりの染色細胞核の百分率

\*: p<0.05 (Dunnett 検定)

#### (4) ラットを用いた肝腫瘍発生機序検討試験

Fischer ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (3)] において、肝細胞腺腫の増加が認められたため、本試験では、ラットの肝臓における前腫瘍性病変の増殖に対する 1,3-ジクロロプロペンの影響について検討された。

27~28 日齢の Fischer ラット（一群雄 11 匹）にイニシエーターとして DEN（100 mg/kg 体重/日）を腹腔内投与し、7 日後に再度同用量を投与した。16 週間の前腫瘍性病変発生期間を置いた後、コーン油（陰性対照）、1,3-ジクロロプロペン（25 mg/kg 体重/日）又は陽性対照として既知のプロモーターである PB（80 mg/kg 体重/日）を 4 週間又は 8 週間強制経口投与して、二段階発がん性試験が実施された。本試験では、GST-P 抗体で免疫組織学的に検出される変異細胞巢の数及び容積並びに BrdU で標識される DNA 合成能が評価の指標とされた。

BrdU 標識指数は表 46 に示されている。

陽性対照群では肝絶対及び比重量増加が認められたが、1,3-ジクロロプロペン投与群では肝重量に有意な変化はみられなかった。投与期間 4 及び 8 週のいずれ

においても、各群のほぼ全動物（一群9～10例）で肝細胞腺腫がみられ、群間の発生率に統計学的有意差は認められなかった。病理組織学的検査の結果、1,3-ジクロロプロペン投与群の4及び8週間投与、並びにPB投与群の8週間投与では、GST-P 陰性細胞巢における BrdU 標識指数が有意に増加したが、非病変域ではいずれの投与群とも DNA 合成への影響は認められなかった。4週間投与+4週間回復群の DNA 合成は陰性対照群と同等であったことから、これらの影響は可逆的と考えられた。また、肝臓当たりの GST-P 陽性及び GST-P 陰性細胞巢の数及び容積が測定された結果、PB 投与群では GST-P 陽性細胞巢数及び容積が有意に増加し、GST-P 陰性細胞巢数に影響はみられなかった。一方、1,3-ジクロロプロペン投与群では GST-P 陽性細胞巢数及び容積に変化はみられず、GST-P 陰性細胞巢数及び容積が有意に増加した。回復期間後は、いずれの投与群においても陰性対照群と同等レベルまで減少した。

以上の結果から、1,3-ジクロロプロペンの投与によりラットの肝臓で GST-P 陰性細胞巢の増殖が促進されることが示された。（参照 18）

表 46 BrdU 標識指数

投与期間	投与群	GST-P 陽性細胞巢	GST-P 陰性細胞巢	非病変域
4 週間	陰性対照	13.9	6.6	1.21
	1,3-ジクロロプロペン	15.6	14.5 *	1.50
	PB	14.6	5.0	1.66
4 週間 + 4 週間回復	陰性対照	13.5	5.7	1.25
	1,3-ジクロロプロペン	13.9	4.3	1.33
	PB	15.3	2.7	1.60
8 週間	陰性対照	13.5	5.7	1.25
	1,3-ジクロロプロペン	12.8	12.9 *	1.27
	PB	13.0	10.3 *	1.44

\*: p<0.05 (ANOVA 後 Turkey post hoc 検定)

#### (5) マウスを用いた肺腫瘍発生機序検討試験

B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いた吸入暴露による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (7)] において、肺気管支腺腫の発生頻度が増加したため、本試験では、肺腫瘍好発系として知られる A/J 系マウス（一群雄 20 匹）に、既知の肺腫瘍誘発物質である VC (16 mg/kg 体重) を腹腔内投与し、投与 7 日又は 14 日後に 1,3-ジクロロプロペン (0 又は 60 ppm、6 時間/日、5 日/週、26 週間) を全身吸入暴露して、肺腫瘍形成への影響について検討された。

1,3-ジクロロプロペン投与群では、VC 前処理の有無にかかわらず投与期間を通して体重増加抑制が認められた。肺絶対及び比重量には 1,3-ジクロロプロペン投与の影響は認められなかった。病理組織学的検査において、VC 非処理群では 1,3-ジクロロプロペン投与群の肺腺腫発生頻度が対照群よりも高かったが、VC

前処理群では、対照群及び投与群の肺腺腫発生頻度はいずれも 100%であった。VC 前処理群の相対肺腺腫容積も VC 非処理群と比較して有意に増加したが、1,3-ジクロロプロペン投与の有無による差は認められなかった。BrdU 標識指数は、非腺腫組織ではいずれの投与群においても影響は認められなかった。腺腫組織においては、1,3-ジクロロプロペン投与の有無にかかわらず、VC 前処理群では VC 非処理群と比較して有意に低下したが、対照群と 1,3-ジクロロプロペン投与群との間に有意差は認められなかった。

以上の結果から、本試験では VC 投与によって生じた影響が大きかったため、VC により誘発された病変の進行に対する 1,3-ジクロロプロペンの影響は明らかにならなかった。しかし、VC 非処理群において、1,3-ジクロロプロペン投与群の肺腺腫数、頻度、相対腺腫容積及び BrdU 標識指数が対照群と比較して僅かに増加していることが示された。(参照 18)



### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「1,3-ジクロロプロペン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（さやえんどう）及び亜急性毒性試験（イヌ）の成績等が新たに提出された。

食品健康影響評価には、毒性試験については原則として経口投与試験の結果のみを用いているが、本剤は揮発性の高い物質であることを考慮し、吸入投与試験の結果についても評価の対象とした。なお、吸入投与試験における投与量については、経口投与量換算値を用いた。

<sup>14</sup>C で標識した 1,3-ジクロロプロペ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 1,3-ジクロロプロペンの体内吸収率は、少なくとも 79.3% と算出された。投与 48 時間後における臓器及び組織中残留放射能濃度は低く、前胃及び膀胱で比較的高かったが、いずれも 1.2 µg/g 未満であった。排泄は速やかであり、投与後 48 時間でほぼ完全に尿、糞及び呼気中に排泄された。主に尿中に排泄された。尿中に 1,3-ジクロロプロペンは認められず、主要代謝物は D であった。

<sup>14</sup>C で標識した 1,3-ジクロロプロペンの植物体内運命試験の結果、播種前に土壌処理された 1,3-ジクロロプロペンは処理後速やかに減少し、植物体における残留放射能は微量であった。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

1,3-ジクロロプロペンを分析対象化合物とした野菜、果実、茶等における作物残留試験の結果、いずれの残留値も定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、1,3-ジクロロプロペン投与による影響は主に胃（前胃扁平上皮過形成、角化亢進）、膀胱（移行上皮過形成）及び血液（貧血）に認められた。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。なお、生殖発生毒性試験については、経口投与による試験が実施されていないが、ラットを用いた吸入暴露による動物体内運命試験から導かれた肺からの吸収率に基づいて推定した結果、吸入暴露で実施された生殖発生毒性試験の推定検体摂取量は、長期毒性試験の検体摂取量を下回らないと判断された。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝細胞腺腫及び前胃の扁平上皮乳頭腫の発生頻度増加が認められ、また、雌雄のマウスで肺気管支腺腫、前胃の扁平上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められた。しかし、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 1,3-ジクロロプロペン（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 47 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 48 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験④、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③、及び発生毒性試験②の母動物において、無毒性量が設定できなかったが、より長期で、かつ、より低用量で実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無

毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。マウスにおいても、2年間発がん性試験において無毒性量が設定できなかったが、より低用量で実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られていることから、マウスについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値が、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の2 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

本剤においては、経口投与試験のほか、吸入暴露による毒性試験も実施されているが、食品安全委員会は、吸入暴露試験の試験条件等は単回投与による影響を把握するには適切でないと判断し、単回投与等による影響の検討に当たっては経口投与による毒性試験の結果を用いることとした。

したがって、1,3-ジクロロプロペ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、イヌを用いた2週間亜急性毒性試験の20 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.02 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験①
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2週間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<EFSA> (2009年)

ADI	0.025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌 (マイクロカプセル)
(無毒性量)	2.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.2 mg/kg 体重/日
(ARfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2週間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<US EPA> (1998年)

cRfD	0.025 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌 (マイクロカプセル)
(無毒性量)	2.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	設定の必要なし
------	---------

(参照 24、25)

表 47 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	30日間 亜急性 毒性試験 <sup>a</sup>	0、5、10、50、100	雌雄：50 雌雄：ALT 増加等	雌雄：50 肝重量増加及び ALT 増加
	90日間 亜急性 毒性試験① <sup>a</sup>	0、1、2、4、8、30	雌雄：4 雄：T. Chol 及び TP 減少 雌：腎絶対及び比重量増加等	雌雄：4 雄：T. Chol 及び TP 減少 雌：腎絶対及び比重量増加等
	90日間 亜急性 毒性試験② <sup>b</sup>	0、5、25、50、100	雌雄：5 雌雄：前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進	雌雄：5 雌雄：前胃粘膜の扁平上皮過形成及び角化亢進
	90日間 亜急性 毒性試験③ <sup>a</sup>	0、1、3、10、30	雌雄：10 雄：腎比重量増加 雌：腎及び肝比重量増加	雌雄：10 雄：腎比重量増加、食餌効率低下 雌：腎及び肝比重量増加
	90日間 亜急性 毒性試験④ <sup>b</sup>	0、5、15、50、100	雄：— 雌：5 雄：体重増加抑制 雌：前胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、体重増加抑制	雄：— 雌：5 雄：体重増加抑制 雌：胃粘膜の角化亢進及び基底細胞過形成、体重増加抑制
	5週間 亜急性吸入 毒性試験 <sup>a</sup>	0、5、20、80、320 ppm	雌雄：12.3	雌雄：12.3
		0、3.1、12.3、49.3、197 (経口投与量換算値) 0、1.55、6.15、24.7、98.5 (肺からの吸収率を考慮した推定検体摂取量)	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等	雌雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	90日間 亜急性吸入 毒性試験 <sup>a</sup>	0, 10, 30, 90 ppm	雌雄：19.8	雄：19.8 雌：7.38
		0, 7.38, 19.8, 57.3 (経口投与量換算値) 0, 3.69, 9.9, 28.7 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂 取量)	雌雄：体重増加抑制  (一次刺激として、90 ppm 雄及び30 ppm 以 上雌で鼻腔の変化が認 められた)	雄：体重増加抑制 雌：鼻腔の細胞萎縮及び 核異常
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験① <sup>b</sup>	0, 2, 10, 25	雌雄：2  雌雄：前胃の扁平上皮過 形成及び角化亢進等  (発がん性は認められな い)	雌雄：2  雌雄：前胃の扁平上皮過 形成及び角化亢進等  (発がん性は認められな い)
		0, 2.5, 12.5, 25	雌雄：2.5  雌雄：体重増加抑制、TG 減少及び前胃基 底細胞過形成  (肝細胞腺腫発生頻度増 加)	雌雄：2.5  雌雄：体重増加抑制、TG 減少及び前胃基 底細胞過形成  (肝細胞腺腫発生頻度増 加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験② <sup>b</sup>	0, 25, 50	雌雄：—  雌雄：前胃基底細胞過形 成等  (前胃腫瘍及び肝腫瘍性 結節発生頻度増加)	雌雄：—  雌雄：胃基底細胞過形成 等  (胃及び肝腫瘍発生頻度 増加)
			0, 5, 20, 60 ppm	雌雄：11.3  雌雄：体重増加抑制  (一次刺激として、60 ppm 雌雄で鼻腔の変化 が認められた)  (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 (吸入暴露) <sup>b</sup>	0, 5, 20, 60 ppm	雌雄：11.3	雌雄：11.3	
	0, 2.8, 11.3, 34.0 (経口投与量換算値) 0, 1.4, 5.65, 17.0 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂 取量)	雌雄：体重増加抑制  (一次刺激として、60 ppm 雌雄で鼻腔の変化 が認められた)  (発がん性は認められな い)	雌雄：体重増加抑制、鼻 腔の嗅覚上皮菲薄化、嗅 覚上皮びらん及び粘膜 下線維化  (発がん性は認められな い)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	2世代 繁殖試験 (吸入暴露) b	0, 5, 20, 60 ppm (投与開始後 7 日間) 0, 10, 30, 90 ppm (投与 8 日以降)	親動物、雌雄：18.5 児動物：55.5	親動物、雌雄：18.5 児動物：55.5
		0, 6.2, 18.5, 55.5 (投与 8 日以降の 経口投与量換算値) 0, 3.1, 9.25, 27.8 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	親動物 雄：体重増加抑制、鼻上 皮増生・変性 雌：胃潰瘍 児動物：毒性所見なし  (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物 雄：体重増加抑制、鼻上 皮増生・変性 雌：胃潰瘍 児動物：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① (吸入暴露) a	0, 10, 30, 90 ppm	母動物：25.9 胎児：77.7	母動物：25.9 胎児：25.9
		0, 8.6, 25.9, 77.7 (経口投与量換算値) 0, 4.3, 13.0, 38.9 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	母動物：体重増加抑制、 摂餌量及び飲 水量減少 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	母動物：体重増加抑制、 摂餌量及び飲 水量減少 胎児：低体重  (催奇形性は認められ ない)
	発生毒性 試験② (吸入暴露) a	0, 20, 60, 120 ppm	母動物：— 胎児：51.8	母動物：— 胎児：104
		0, 17.3, 51.8, 104 (経口投与量換算値) 0, 8.65, 25.9, 52.0 (肺からの吸収率を 考慮した推定検体摂取量)	母動物：体重増加抑制、 肝絶対重量減 少 胎児：椎骨中心の骨化遅 延増加  (催奇形性は認められ ない)	母動物：体重増加抑制、 肝絶対重量減 少 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① b	0, 10, 50, 100, 200	雌雄：10  雌雄：前胃の角化亢進及 び扁平上皮過形成等	雌雄：10  雌雄：前胃の角化亢進及 び扁平上皮過形成等
	90日間 亜急性毒性 試験② b	0, 15, 50, 100, 175	雌雄：15  雌雄：体重増加抑制	雌雄：15  雌雄：体重増加抑制

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	90日間 亜急性吸入 毒性試験 <sup>a</sup>	0, 10, 30, 90 ppm	雌雄：36.0	雌雄：36.0
		0, 13.4, 36.0, 104 (経口投与量換算値)	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制  (一次刺激として、90 ppm 雌で鼻腔の変化が 認められた)	雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、鼻腔 の細胞萎縮及び核異常
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 <sup>b</sup>	0, 2.5, 25, 50	雌雄：2.5  雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少  (発がん性は認められ ない)	雌雄：2.5  雌雄：体重増加抑制及び 摂餌量減少  (発がん性は認められ ない)
		0, 5, 20, 60 ppm	雌雄：5.2  雌雄：膀胱上皮過形成  (一次刺激として、20 ppm 以上雌雄で鼻腔の 変化が認められた)  (肺気管支腺腫発生頻度 増加)	雌雄：5.2  雌雄：膀胱上皮過形成等  (肺気管支腺腫発生頻度 増加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 (吸入暴露) <sup>b</sup>	0, 5.2, 20.7, 62.0 (経口投与量換算値)	雌雄：5.2  雌雄：膀胱上皮過形成  (一次刺激として、20 ppm 以上雌雄で鼻腔の 変化が認められた)  (肺気管支腺腫発生頻度 増加)	雌雄：5.2  雌雄：膀胱上皮過形成等  (肺気管支腺腫発生頻度 増加)
		0, 2, 10, 25	雌雄：10  雌雄：膀胱の硝子変性等  (発がん性は認められ ない)	雌雄：10  雌雄：膀胱の硝子変性等  (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験 (吸入暴露) <sup>a</sup>	0, 50, 100	雌雄：—  雌雄：膀胱上皮過形成等  (膀胱、肺及び前胃の腫 瘍発生頻度増加)	雌雄：—  雌雄：膀胱上皮過形成等  (膀胱、肺及び胃の腫瘍 発生頻度増加)
		0, 20, 60, 120 ppm	母動物：12.3 胎児：73.5  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)	母動物：12.3 胎児：73.5  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験 <sup>b</sup>	0, 0.5, 2.5, 15	雌雄 : 2.5 雌雄 : 体重増加抑制等	雌雄 : 2.5 雌雄 : 体重増加抑制等
ADI			NOAEL : 2 SF : 100 ADI : 0.02	NOAEL : 2 SF : 100 ADI : 0.02
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験①

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

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<sup>a)</sup> : 安定化剤としてエピクロロヒドリンを添加した原体が使用された。

<sup>b)</sup> : 安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加した原体が使用された。



表 48 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	100、500、1,000	雌雄：－ 雌雄：下痢
マウス	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、3、10、30、100、 300、1,000	雄：30 雄：グルーミング及び自発運動低下
イヌ	2週間 亜急性 毒性試験	0、10、20、40	雌雄：20 雌雄：嘔吐の発現頻度増加（投与2 日以降）
ARfD			NOAEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠資料			イヌ 2週間亜急性毒性試験

注) 各試験には安定化剤としてエポキシ化大豆油を添加した原体が使用された。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 ー：無毒性量は設定されなかった。

<sup>1)</sup>：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
D	MA、 メルカプソール酸抱合体 1,3-D-MA	S-シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-イル-N- アセチルシステイン
E	SO、D のスルホキシド体	シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-イル-2- アセトアミド-2-ヒドロキシカルボニル-エチル- スルホキシド
F	SO <sub>2</sub> 、D のスルホン体	
G/H	シス/トランス-3-CA	シス/トランス-3-クロロアリルアルコール (シス/トランス-3-クロロ-2-プロペン-1-オール)
I/J	シス/トランス-3-CACryl	シス/トランス-3-クロロアクリル酸
DCPO	—	1,3-ジクロロ-1-プロペンオキシド
2,3-DMC	—	3-ヒドロキシプロパン-1,2-イル-ビス-N- アセチルシステイン
3,3-DMC	—	3-ヒドロキシプロパン-1,1-イル-ビス-N- アセチルシステイン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
Bil	ビリルビン
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
DEN	Nニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
Glu	グルコース (血糖)
GSH	グルタチオン
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
GST-P	胎盤型グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
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
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
VC	ビニルカルバメート
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

1,3-ジクロロプロペン 92% 油剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (ビニールハウス) (果実) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	59	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和52年度	灌 注	1	1	36	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	55	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (露地) (果実) 昭和53年度	灌 注	1	1	50	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (施設) (果実) 昭和56年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	49	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
きゅうり (露地) (果実) 昭和56年度	灌 注	1	1	43	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (根部) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和52年度	灌 注	1	1	80	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (根部) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	73	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	65	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和55年度	灌 注	1	1	73	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	65	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
にんじん (露地) (根部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		1	1	114	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	160	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (ビニールハウス) (果実) 昭和52年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	96	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
トマト (施設) (果実) 昭和53年度	灌注	1	1	92	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (露地) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (施設) (果実) 昭和54年度	灌注	1	1	58	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レタス (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	55	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	63	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	63	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	77-125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	78-87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かんしょ (露地) (塊根) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (露地) (果実) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	90-92	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (露地) (果実) 昭和55年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	87-91	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	165	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	152	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	164	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	166	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
いちご (施設) (果実) 昭和54年度	92% 油剤 30 L/10a	1	1	170	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
いちご (露地) (果実) 昭和54年度	灌注	1	1	224	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 回数 回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
				公的分析機関				社内分析機関				
				Z体		E体		Z体		E体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和54年度	92% 油剤	1	1	190	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和54年度	30 L/10a 灌注	1	1	100- 124	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001	(まめ) <0.001
		1	1	100- 124	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001	(さや) <0.001
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和56年度	92% 油剤	1	1	132- 136	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和56年度	30 L/10a 灌注	1	1	88- 105	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(さやと まめ) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001	(まめ) <0.001 (さや) <0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和53年度	92% 油剤	1	1	382	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和53年度	30 L/10a 灌注	1	1	382	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (根部) 昭和54年度	92% 油剤	1	1	387	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和54年度	30 L/10a 灌注	1	1	387	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剂型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和56年度	92% 油剂 40 L/10a 灌注	1	2	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ばれいしょ (露地) (塊茎) 昭和54年度	92% 油剂 40 L/10a 灌注	1	1	83- 105	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実, 果 皮を除く) 昭和58年度	92% 油剂	1	1	104	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (ハウス, 両側開放) (果実, 果 皮を除く) 昭和58年度	30 L/10a 灌注	1	1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実, 果 皮を除く) 昭和61年度	92% 油剂 30 L/10a 灌注	1	1	106	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	87	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こんにゃく (露地) (球茎) 昭和59年	92% 油剂 30 L/10a 灌注	2	1	112- 169	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ごぼう (露地) (根部) 昭和59年度	92% 油剂 30 L/10a 灌注	2	1	166- 190	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001



作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 回数 回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
				公的分析機関				社内分析機関				
				Z体		E体		Z体		E体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
ごぼう (露地) (根部) 昭和60年度	92% 油剤 30-30.9 L /10a 灌注	2	1	184	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和59年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	85-86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぼちゃ (施設) (果実) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	77-86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
さといも (露地) (球茎) 昭和59年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	177- 210	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ピーマン (施設) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	52- 103	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ピーマン (施設) (果実) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-66	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
なす (施設) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	42- 111	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
なす (施設) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	35-64	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
らっかせい (露地) (乾燥子実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	113- 150	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぶ (露地) (根部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (根部) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	48-57	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 昭和61年度		2	1	48-57	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しろりり (施設) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	59-84	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しろりり (施設) (果実) 昭和61年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	70-77	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しょうが (露地) (塊茎) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	136- 140	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
しょうが (露地) (塊茎) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	194- 210	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ほうれんそう (施設) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ほうれんそう (露地) (茎葉部) 昭和60年度		1	1	48	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (露地) (茎葉部) 昭和53年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	71-77	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
やまのいも (露地) (塊根) 昭和60年度	92% 油剤 20-30 L/10a 灌注	2	1	168-174	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こまつな (露地) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	34	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
こまつな (施設) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	56-62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
キャベツ (露地) (茎葉部) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	69-71	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
まくわうり (露地) (果実) 昭和60年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	83-90	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
まくわうり (施設) (果実) 昭和60年度												
はつかだいこん (施設) (葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	41-42	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
はつかだいこん (施設) (根部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	41-42	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みつば (露地) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	151	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
	92% 油剤 20 L/10a 灌注	1	1	283	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
パセリ (施設) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	115- 136	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
みょうが (施設) (花穂) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	197- 203	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
ねぎ (露地) (茎葉部) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	77- 176	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
オクラ (施設) (果実) 平成15年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	79- 125	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
にがうり (施設) (果実) 平成16年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	2	1	50-79	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
しそ (施設) (葉部) 平成16年度	92% 油剤 30.5-33.3 L/10a 灌注	2	1	41-85	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
食用ぎく (施設) (花) 平成16年度	92% 油剤 28.3-31.2 L/10a 灌注	2	1	112- 113	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
うど (露地) (軟白茎) 平成16年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	278	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
薬用こんじん (露地) (根茎) 平成17年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	366- 372	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
しそ(花穂) (施設) (花) 平成17年度	92% 油剤 29-40 L/10a 灌注	2	1	47-55	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
セルリー (露地) (茎葉部) 平成17年度	92% 油剤 30 L/10a 灌注	1	1	123	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
セルリー (施設) (茎葉部) 平成17年度	92% 油剤 20 L/10a 灌注	1	1	150	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (間引き菜、 つまみ菜) 平成23年度	97% 油剤 20 L/10a 灌注	2	1	25	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				20	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 回数 回数 回数	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
				公的分析機関				社内分析機関				
				Z体		E体		Z体		E体		
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
もりあざみ (露地) (根部) 平成 18 年度	92% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	126	/	/	/	/	<0.0025	<0.0025	<0.0025	<0.0025
らっきょう (露地) (鱗茎) 平成 19 年度	92% 油剤 30 L/10a 灌 注	2	1	292- 299	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
みずな (施設) (茎葉) 平成 19 年度	92% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	65	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 平成 21 年度	97% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	31-37	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
さやいげん (施設) (さや) 平成 21 年度	97% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	73-74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
にら (施設) (茎葉) 平成 22 年度	97% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	113- 118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
つるむらさき (施設) (茎葉) 平成 24 年度	97% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	30 44 58	/	/	/	/	最高値 (Z体及び E体の合量)		平均値 (Z体及び E体の合量)	
									<0.001		<0.001	
									<0.001		<0.001	
									<0.001		<0.001	
				29 43 57	/	/	/	/	最高値 (Z体及び E体の合量)		平均値 (Z体及び E体の合量)	
									<0.001		<0.001	
									<0.001		<0.001	
									<0.001		<0.001	
さやえんどう (施設) (さや) 平成 23 年度	97% 油剤 20 L/10a 灌 注	2	1	48	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/

注) データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

1,3-ジクロロプロペン 55% 油剤 (旧 D-D 55)

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	153	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	153	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		20 L /10a	1	1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	118	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		20 L /10a	1	1	122	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	122	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
はくさい (露地) (茎葉部) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	110	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	110	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		20 L /10a	1	1	97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	97	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
えだまめ (露地) (まめ) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	75	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
えだまめ (露地) (まめ, さや) 昭和48年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	127	(さや 及びま め) <0.002	(さや 及びま め) <0.002	(さや 及びま め) <0.002	(さや 及びま め) <0.002	/	/	/	/
だいず (露地) (乾燥子実) 昭和48年度				1	161	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) (果実) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	83	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
きゅうり (露地) (果実) 昭和48年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	54	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
				1	69	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
				1	84	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
こんにゃく (露地) (塊茎) 昭和47年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	175	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	175	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
		40 L /10a		1	204	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
				1	204	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
いちご (露地) (果実) 昭和47年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	209	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	213	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		40 L /10a		1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	209	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	213	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
いちご (施設) (果実) 昭和47年度	55% 油剤 灌注	20 L /10a	1	1	126	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	151	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
		40 L /10a		1	126	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	140	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
				1	151	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002



作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 回数 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z体		E体		Z体		E体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かんしょ (露地) (塊根) 昭和50年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	138	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		44 L /10a	1	1	154	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
トマト (露地) (果実) 昭和50年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	1	74	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
てんさい (露地) (塊根) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	367	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	367	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		40 L /10a	1	1	361	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	361	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
てんさい (露地) (茎葉部) 昭和46年度	55% 油剤 灌注	40 L /10a	1	1	367	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	367	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		40 L /10a	1	1	361	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
		60 L /10a		1	361	/	/	/	/	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003
すいか (露地) (果実) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a 灌注		1	1	104	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	1	96	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
やまのいも (露地) (塊根) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a 灌注		1	1	162	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	1	195	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) (塊根) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	132	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	361	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
だいこん (露地) (根部) 昭和53年度	55% 油剤 40 L/10a	1	1	86	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	151	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
だいこん (露地) (葉部) 昭和53年度	灌注	1	1	86	<0.0005	<0.0005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	151	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
落花生 (露地) (子実) 昭和54年度	55% 油剤 40 L/10a 灌注	1	1	167	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	197	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注) データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

クロルピクリン D (40%) ・ 1,3-ジクロロプロペン (52%) くん蒸剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
葉しょうが (施設) (塊茎) 平成17年度	カピクリン・D-D くん蒸剤 30 L/10a 灌注	1	1	87	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		1	1	90	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注) データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

D: 殺線虫剤

メチルイソチオシアネート<sup>2)</sup> (20%) ・ 1,3-ジクロロプロペン (40%) 油剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (露地) (根部) 昭和46年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	3	1	166 234	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			1	134 197	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04
			1	186	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04
にんじん (露地) (可食部) 昭和51年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	143	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	147	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
だいこん (露地) (根部) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			1	82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
だいこん (露地) (葉部) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	86	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
			1	82	<0.03	<0.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02	<0.03	<0.03
だいこん (露地) (根部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
			1	81	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
だいこん (露地) (葉部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
			1	81	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.0004	<0.0004	<0.0008	<0.0008
きゅうり (施設) (果実) 昭和47年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	1	1	52 77	<0.03 <0.03	<0.03 <0.03	<0.04 <0.04	<0.04 <0.04	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
			1	65 76 88	<0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03	<0.04 <0.04 <0.04	<0.04 <0.04 <0.04	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
きゅうり (露地) (可食部) 昭和50年度	メチルイソチオシアネート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	54 63 75	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.0008 <0.0008 <0.0008	<0.0008 <0.0008 <0.0008
				1	67 78 88	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.001 <0.001 <0.001	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.0004 <0.0004 <0.0004	<0.0008 <0.0008 <0.0008
			1		237	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/
				いちご (露地) (可食部) 平成48年度	2	1	206	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
こんにゃく いも (露地) (根部) 平成 48 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	178	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
			1	162	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	/	/	/	/
トマト (露地) (可食部) 平成 49 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	71 84	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
			1	65 73	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
なす (露地) (可食部) 平成 49 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	54 75	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
			1	71 84	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	<0.002 <0.002	/	/	/	/
やまのいも (露地) (塊根) 平成 54 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	197	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
			1	243	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	/	/	/	/
茶 (露地) (製茶) 昭和 57 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 50L/10a 灌注	2	1	410	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	423	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
茶 (露地) (熱湯浸出 試験) 昭和 57 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 50L/10a 灌注	2	1	410	/	/	/	/	<0.017	<0.017	<0.017	<0.017
			1	423	/	/	/	/	<0.017	<0.017	<0.017	<0.017
キャベツ (露地) (葉球) 昭和 58 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	176	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	86	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
すいか (施設) (果実) 昭和 59 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	94	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	114	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
らっきょう (露地) (鱗茎) 昭和 60 年度	メチルメチオキサート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌注	2	1	305	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	292	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法	試験 ほ場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					Z体		E体		Z体		E体	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ほうれんそう (施設) (茎葉) 昭和62年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	89	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	72	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
メロン (施設) (果実) 昭和62年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	112	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	113	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (根部) 平成元年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かぶ (露地) (葉部) 平成元年度		2	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	78	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
にんにく (露地) (鱗茎) 平成元年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	292	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	239	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ねぎ (露地) (茎葉) 平成2年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 40 L/10a 灌注	2	1	182	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	146	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ふき (露地) (葉柄) 平成15年度	メチルイソシアナート ・D-D油剤 30 L/10a 灌注	2	1	138	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	115	/	/	/	/	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は 使用量 使用方法		試験 回数 場所	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
						公的分析機関				社内分析機関			
						Z-体		E-体		Z-体		E-体	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
たまねぎ (露地) (隣基) 平成 18 年度	メチル イソシアナート ・D-D 油剤 46.2 L/10a 灌 注	A	1	1	194	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					208	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	メチル イソシアナート ・D-D 油剤 46.6 L/10a	B	1	1	201	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					208	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
					215	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
	メチル イソシアナート ・D-D 油剤 40 L/10a 灌 注	A	1	1	185	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
					192	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
B		1		185	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	
				192	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001		
199	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001						

注) データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付した。

2) : 殺線虫剤。A : 処理 14 日後植付け。B : 処理 21 日後植付け。

<参照>

1. 諮問書 (平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号)
2. 7 月 1 日に厚生労働省から意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について:食品安全委員会農薬専門調査会第 1 回会合資料 6 及び参考資料 1~6
3. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号)
4. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 20 年 1 月 22 日) : 1,3-D 技術協議会、一部公表
5. 食品健康影響評価について (平成 20 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0303012 号)
6. 1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価に係る追加提出資料: 1,3-D 技術評議会、2010 年、未公表
7. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 22 年 1 月 15 日改訂) : 1,3-D 技術協議会、一部公表
8. IARC Monographs. Vol. 71 (1999)
9. 参考資料 1~3 動植物及び土壌等における代謝分解 : 1,3-D 技術評議会、未公表
10. Dietz, F., et al. (1984). Non-protein sulfhydryl content and macromolecular binding in rats and mice following administration of 1,3-dichloropropene. *The Toxicol.*, 4. Abstr. No. 586
11. Ghia, M., et al. (1993). Genotoxic activity of 1,3-dichloropropene in battery of *in vivo* short-term tests. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 120, 120-125.
12. Kirchin, K. T., et al. (1994). Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 49 rodent carcinogens. *Toxicology* 88, 31-49.
13. Watson, W. P., et al. (1987). Microbial Mutagenicity Studies With (Z)-1,3-Dichloropropene. *Chem. Biol. Interactions.* 61, 17-30.
14. Manfred, S., et al. (1998). 1,3-Dichloropropene Epoxides: Intermediates in Bioactivation of the Promutagen 1,3-Dichloropropene. *Chem. Res. Toxicol.* 11, 1137-1144
15. Kevekorde, S. T., et al. (1996). Genotoxicity of selected pesticides in the mouse bonemarrow micronucleus test and in the sister-chromatid exchange test with human lymphocytes *in vitro*. *Toxicology Letters* 89, 35-42
16. 1,3-ジクロロプロペン作物残留試験成績 (チンゲンサイ、みずな、さやいんげん、にら) : ダウ・ケミカル日本株式会社
17. 1,3-ジクロロプロペンの食品健康影響評価に係る農薬抄録について: 1,3-D 技術協議会、2010 年、未公表
18. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン (殺線虫剤) (平成 23 年 4 月 6 日改訂) : 1,3-D 技術協議会、一部公表
19. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 25 年 2 月 18 日付け府食第 124

- 号)
20. 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 26 年 8 月 8 日付け厚生労働省告示第 323 号）
  21. 農薬抄録 1,3-ジクロロプロペン（殺線虫剤）（平成 26 年 8 月 11 日改訂）：1,3-D 技術協議会、一部公表
  22. 1,3-ジクロロプロペン作物残留試験成績（さやえんどう）：ダウ・ケミカル日本株式会社、2014 年、未公表
  23. D-D のイヌを用いた嗜好性及び 2 週間予備的毒性試験（GLP 対応）：ダウ・ケミカル日本株式会社、1991 年、未公表
  24. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance (*EZ*)-1,3-dichloropropene. EFSA Journal 2009; 7(10):1341.
  25. US EPA : Reregistration Eligibility Decision (RED), 1,3-Dichloropropene. (1998)
  26. 食品健康影響評価について（平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安 0213 第 1 号）

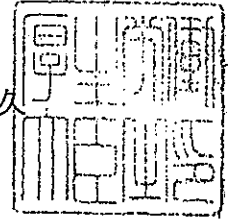




厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 日

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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフェニコール  
農薬ヘプタクロル

し

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくテブコナゾールに係る食品規格（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。

# テブコナゾール

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：テブコナゾール [ Tebuconazole (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

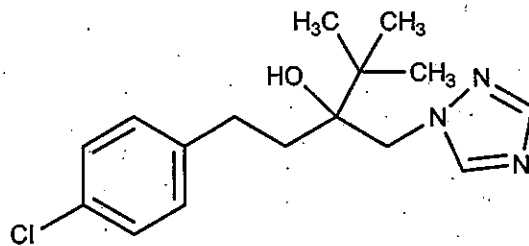
トリアゾール系の殺菌剤である。脂質生合成経路中の24-メチレンジヒドロラノステロールのC14位の脱メチル化を阻害することによりステロールの生合成を抑制し、作用するものと考えられる。

(3) 化学名

(*RS*)-1-*p*-Chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl)pentan-3-ol (IUPAC)

(±)-α-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-α-(1,1-dimethylethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{16}H_{22}ClN_3O$
分子量	307.82
水溶解度	0.032 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.7$ (20°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

(1) 国内での使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名、希釈倍数、使用時期となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

① 40.0%テブコナゾールフロアブル

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブコナゾールを含む農薬の総使用回数
小麦	雪腐小粒菌核病	1000～2000倍	60～150 L/10 a	根雪前	1回	散布	3回以内 (根雪前は1回以内、融雪後は2回以内)
		500倍	25 L/10 a			無人ヘリコプターによる散布	
		16倍	0.8 L /10 a				
	赤かび病 赤さび病 うどんこ病 黒点病 黒変病	2000倍	60～150 L/10 a	収穫7日前まで	2回以内	散布	
	赤かび病 赤さび病	500倍	25 L/10 a			無人ヘリコプターによる散布	
	赤かび病 赤さび病 うどんこ病	16倍	0.8 L /10 a				
大麦	網斑病 うどんこ病 赤かび病 黒点病 黒変病	2000倍	60～150 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	2回以内
	うどんこ病 赤かび病	16倍	0.8 L /10 a			無人ヘリコプターによる散布	
てんさい	葉腐病	2000倍	100～120 L/10 a				
	褐斑病	2000～3000倍					
たまねぎ	灰色かび病 灰色腐敗病 小菌核病	2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ばれいしょ	夏疫病			収穫7日前まで			

① 40.0%テブコナゾールフロアブル (つづき)

作物名	適用病害名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	テブコナゾールを 含む農薬の総 使用回数
豆類(種実、 ただし、だ いず、らっ かせいを除 く)	菌核病	2000 倍	100~300 L/10 a	収穫7日前 まで	3回 以内	散布	3回以内
だいず	黒根腐病	200 倍	100 L /10 a	出芽4週間 後以降 但し、収穫 7日前まで		株元散布	

② 20.0%テブコナゾールフロアブル

作物名	適用病害名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	テブコナゾール を含む農薬の 総使用回数
りんご	モリア病 斑点落葉病 黒点病 うどんこ病 褐斑病 灰色かび病 赤星病	2000 倍	200~700 L/10 a	収穫7日前 まで	3回 以内	散布	3回以内
	黒星病	2000~ 4000 倍					
おうとう	灰星病 炭疽病 黒斑病 褐色せん孔 病	2000 倍	200~700 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内
もも ネクタリン	灰星病 桿状腐敗 病 黒星病 うどんこ病 炭疽病						

② 20.0%テブコナゾールフロアブル (つづき)

作物名	適用病害名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用方法	テブコナゾール を含む農薬の 総使用回数					
かき	炭疽病 うどんこ病 落葉病	2000～ 3000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3回 以内	散布	3回以内					
	灰色かび病	2000 倍										
なし	輪紋病 黒斑病 うどんこ病							2000～ 4000 倍				
	赤星病 黒星病											
小粒核果類 (うめを除く)	黒星病 灰星病	2000 倍						5～10 L/樹	生育期但 し、 収穫前日 まで	灌注	3回以内	
うめ	黒星病 すす斑病 灰星病											
ぶどう	晩腐病 黒とう病 さび病 灰色かび病 うどんこ病 すす点病 褐斑病											
いちじく	株枯病	1000 倍						150～300 L/10 a	収穫 14 日 前 まで	2回 以内	散布	2回以内
ねぎ わけぎ あさつき	さび病 黒斑病											
たまねぎ	灰色腐敗病 灰色かび病											
しそ	さび病	4000 倍	100～300 L/10 a	収穫 21 日 前まで	3回 以内	散布	3回以内					
にんにく	さび病 葉枯病 白斑葉枯病 黄斑病	1000 倍		収穫 7 日 前 まで								

② 20.0%テブコナゾールフロアブル (つづき)

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブコナゾールを含む農薬の総使用回数
キャベツ	菌核病	1000～2000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
にら	さび病	1000～2000倍		収穫14日前まで			
にら(花茎)				収穫前日まで			
しょうが	白星病	2000倍		収穫3日前まで	2回以内		2回以内
未成熟 そらまめ	さび病	4000倍	収穫前日まで				
茶	炭疽病 もち病 褐色円星病	2000～3000倍	200～400 L/10 a	摘採7日前まで	2回以内		2回以内
	新梢枯死症 網もち病	2000倍					
ホップ	うどんこ病	1000倍	200～700 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内	3回以内	

③ 18.2%テブコナゾール・8.8%トリフロキシストロビンフロアブル

作物名	適用病害名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	テブコナゾールを含む農薬の総使用回数
小麦	雪腐小粒菌核病	1000倍	60～150 L/10 a	根雪前	1回	散布	3回以内 (根雪前は1回以内、融雪後は2回以内)
	赤かび病			収穫21日前まで	2回以内		
かんきつ	黒点病 そうか病 灰色かび病 貯蔵病害 (緑かび病)	1500倍	200～700 L/10 a	収穫前日まで	3回以内		

④ 17.7%テブコナゾール・17.7%フルオピラムフロアブル

作物名	適用病害名	希釈 倍数	使用 液量	使用時期	本剤の 使用 回数	使用 方法	テブコゾール を含む農薬 の総使用回 数
なし	黒星病 黒斑病	3000 倍	200～ 700 L/10 a	収穫前日まで	3 回 以内	散布	3 回以内
すもも おうとう	灰星病			収穫 14 日前 まで			
ぶどう	灰色かび病						

(2) 海外での使用方法

① 38.7%テブコナゾールフロアブル剤 (米国)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
ライチ	0.126～0.189 kg ai/ha	収穫日まで	8 回以内	散布

ai:active ingredient (有効成分)

② 25%テブコナゾール顆粒水和剤 (EU)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
すいか	0.100～0.125 kg ai/ha	収穫 7 日前 まで	4 回以内	散布
メロン				

③ 200 g/L テブコナゾール乳剤 (ブラジル)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
にんじん	0.200 kg ai/ha	収穫 14 日前 まで	4 回以内	散布
かんきつ類果実	0.300 kg ai/ha	収穫 20 日前 まで	2 回以内	
コーヒー豆	0.200 kg ai/ha	収穫 30 日前 まで	3 回以内	
ばれいしょ			4 回以内	
マンゴー	0.200～0.400 kg ai/ha	収穫 20 日前 まで	3 回以内	



④ 250 g/L テブコナゾール水和剤 (ブラジル)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
かんきつ類果実	0.0187 kg ai/ha	収穫 20 日前 まで	2 回以内	散布

⑤ 200 g/L テブコナゾール水和剤 (ブラジル)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
コーヒー豆	0.200 kg ai/ha	収穫 30 日前 まで	3 回以内	散布

⑥ 200 g/L テブコナゾールフロアブル剤 (ブラジル)

作物名	使用量または濃度	使用時期	使用回数	使用方法
ばれいしょ	0.150 kg ai/ha	収穫 30 日前 まで	3 回以内	散布
マンゴー	0.120 kg ai/ha	収穫 20 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

・テブコナゾール

② 分析法の概要

試料からアセトン、含水アセトン又はアセトニトリル・水混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルカラム、グラファイトカーボンカラム、フロリジルカラム、C<sub>18</sub>カラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD 又は FTD)、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製した後、アセトニトリル/ヘキサン分配する。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。

あるいは、試料からアセトン又はアセトン・水 (7:3 又は 3:1) 混液で抽出し、ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。グラファイトカーボン・トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) ・エチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) 積層カラム、C<sub>18</sub>カラム又はゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 及びシリカゲルカラム等を用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD 又は TSD) で定

量する。

茶については、茶葉は、アセトンで抽出し、凝固法で精製した後、ヘキサンに転溶する。茶浸出液は、ヘキサンで抽出し、GPC で精製する。ガスクロマトグラフ(NPD)で定量する。

定量限界：0.005～0.1 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2～1-4 を参照。

4. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

・テブコナゾール

②分析法の概要

試料からメタノール、メタノール・ヘキサン混液又はメタノール・アセトニトリル混液で抽出し、シリカゲルカラム、フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)で測定する。

(2) 家畜残留試験(動物飼養試験)

① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、テブコナゾールが飼料中濃度として 25、75 及び 250 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるテブコナゾール含量を測定した。また、乳については、0、7、14、21、26 及び 27 日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.05 ppm、乳：0.01 ppm)。結果については表 1 を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

	25 ppm 投与群	75 ppm 投与群	250 ppm 投与群
筋肉	—	—	<0.05
脂肪	—	—	<0.05
肝臓	0.07	0.12	0.20
腎臓	0.25	0.05	0.09
乳	—	<0.01	<0.01

—：分析せず

## ② 乳牛における残留試験

乳牛に対して、テブコナゾールが飼料中濃度として 30、90、300 ppm に相当する量を含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるテブコナゾール含量を測定した。乳については、0、7、14、21 及び 28 日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓：0.1 ppm、乳：0.05 ppm)。結果については表 2 を参照。

表 2. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

	30 ppm 投与群	90 ppm 投与群	300 ppm 投与群
筋肉	—	—	0.1
脂肪	—	—	<0.1
肝臓	<0.1	0.2	0.8
腎臓	<0.1	<0.1	<0.1
乳	<0.05	<0.05	<0.05

—：分析せず

上記の結果に関連して、JMPR では畜肉における MDB は 54 ppm と評価している。

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

## ③ 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、テブコナゾールが飼料中濃度として 2、6、20 ppm に相当する量を 28 日間にわたり混餌投与し、筋肉、脂肪、肝臓、皮膚及び鶏卵に含まれるテブコナゾール含量を測定した。結果については表 3 を参照。

表 3. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

	2 ppm 投与群	6 ppm 投与群	20 ppm 投与群
筋肉	—	—	<0.05
脂肪	—	—	<0.05
肝臓	—	<0.05	0.05
皮膚	—	—	<0.05
鶏卵	—	<0.025	0.045

—：分析せず

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MDB は 8.5 ppm と評価している。

### (3) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果については表 4-1 及び表 4-2 を参照。

表 4-1. 畜産物中の推定残留量；牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.05	0.14	0.1	0.01

表 4-2. 畜産物中の推定残留量；鶏(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	皮膚	卵
産卵鶏	0.05	0.05	0.05	0.05	0.029

## 5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたテブコナ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。

### (1) ADI

無毒性量：2.94 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性試験

（期間） 1 年間

安全係数：100

ADI：0.029 mg/kg 体重/day

マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

### (2) ARfD

無毒性量：30 mg/kg 体重

（動物種） ラット及びウサギ

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD : 0.3 mg/kg 体重

## 6. 諸外国における状況

2010年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADI及びARfDが設定されている。国際基準は小麦、りんご等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてチェリー、畜産物等に、カナダにおいてぶどう、畜産物等に、EUにおいてオレンジ、りんご等に、豪州においてアボカド、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてたまねぎ、もも等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

テブコナゾールとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてテブコナゾール（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 長期暴露評価

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	22.2
幼小児 (1~6歳)	44.4
妊婦	22.8
高齢者 (65歳以上)	24.3

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

#### ② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1~6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。

詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度(HR)を用い、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を推定した。

テブコナゾール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)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
小麦 (種子)	2	23.5% 乳剤	1000倍希釈 散布 150 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.07 (2回, 14日) (#) <sup>注2)</sup> 圃場B:0.16 (2回, 14日) (#)
小麦 (玄麦)	2	40% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 150 L/10 a	2	13, 20 14, 21	圃場A:0.01 (2回, 13日) 圃場B:0.07 (2回, 14日)
	4		8倍(1回)+16倍(2回)希釈 無人ヘリコプター散布 0.8 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.66 (3回, 7日) (#)
					7, 15, 21	圃場B:0.14 (3回, 7日) (#)
					14, 21, 28	圃場C:0.06 (3回, 21日) (#) 圃場D:0.05 (3回, 14日) (#)
	2		1000倍(1回)+2000倍(2回)希釈 散布 150 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.52 (3回, 7日) (#) 圃場B:0.22 (3回, 7日) (#)
2	500倍希釈 散布 25 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.03 (3回, 7日) (#) 圃場B:0.05 (3回, 7日) (#)		
大麦 (種子)	2	40% フロアブル剤	16倍希釈 無人ヘリコプター散布 0.8 L/10 a	2	14, 21, 29 14, 21, 28	圃場A:1.04 圃場B:1.44
	2		2000倍希釈 散布 150 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.474 (2回, 21日) 圃場B:0.303
だいず (乾燥種実)	3	40% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200, 200, 175-190 L/10 a	3	7, 14, 28, 42 7, 28, 42, 56, 70	圃場A:0.02 (3回, 28日) 圃場B:0.04 (3回, 42日) 圃場C:0.06 (3回, 56日)
あずき (乾燥種実)	2	40% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200, 150 L/10 a	3	7, 14, 28, 42	圃場A:0.14 (3回, 14日) 圃場B:0.06 (3回, 28日)
ばれいしょ (塊茎)	2	40% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200, 190 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
てんさい (根茎)	2	40% フロアブル剤	3000倍希釈 散布 200 L/10 a	4	14, 21, 28	圃場A:0.16 (4回, 14日) (#) 圃場B:0.02 (4回, 14日) (#)
	2		2000倍希釈 散布 150 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.02 (2回, 21日) (#) 圃場B:0.02 (2回, 14日) (#)
たまねぎ (鱗茎)	2	40% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.04 (3回, 3日) 圃場B:0.02
ねぎ (茎葉)	4	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:0.10 圃場B:0.14 圃場C:0.02 圃場D:0.15
			1000倍希釈 散布 150 L/10 a			
			1000倍希釈 散布 200 L/10 a			
にんにく (鱗茎)	2	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01 圃場B:<0.01
にら (茎葉)	2	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:4.24 圃場B:5.52
	2		1000倍希釈 散布 178 L/10 a			
にら (花茎)	2	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:3.87 圃場B:3.86
			1000倍希釈 散布 300 L/10 a			
わけぎ (茎葉)	4	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 278 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.66 圃場B:<0.05 圃場C:0.54 圃場D:0.15
			1000倍希釈 散布 300 L/10 a			
			1000倍希釈 散布 300 L/10 a			
あさつき (茎葉)	2	20% フロアブル剤	1000倍希釈 散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:0.98 圃場B:0.41
しょうが	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:<0.05 圃場B:<0.05
しそ (葉)	2	20% フロアブル剤	4000倍希釈 散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28	圃場A:0.20 圃場B:<0.05

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	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:0.10 圃場B:0.22					
なし (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 400 L/10 a 2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:1.06 圃場B:1.68 (3回, 14日)					
もも (果肉)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 400 L/10 a 2000倍希釈 散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7 1, 3, 5	圃場A:0.11 圃場B:0.10					
もも (果皮)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 400 L/10 a 2000倍希釈 散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7 1, 3, 5	圃場A:5.96 圃場B:4.92 (3回, 3日)					
ネクタリン (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 15 L/樹 2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7 1, 3, 7, 14	圃場A:0.63 (3回, 1日) (#) 圃場B:1.53					
あんず (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.76 圃場B:0.68					
すもも (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.32 圃場B:0.76 (3回, 7日)					
うめ (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 400 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:0.22 圃場B:1.30 (3回, 3日)					
おうとう (果実)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 500 L/10 a 2000倍希釈 散布 400 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.82 (3回, 7日) 圃場B:0.73 (3回, 7日)					
	4		2000倍希釈 散布 500 L/10 a 2000倍希釈 散布 200 L/10 a 2000倍希釈 散布 400 L/10 a 2000倍希釈 散布 500 L/10 a			1, 3, 7	圃場A:1.98 圃場B:1.32 圃場C:3.19 圃場D:2.34				
			2				2000倍希釈 散布 500 L/10 a 2000倍希釈 散布 200 L/10 a	2	圃場A:2.14 (2回, 1日) (#) 圃場B:1.24 (2回, 1日) (#)		
			1				20% フロアブル剤		2000倍希釈 散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14, 21
			1				20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:3.94 (3回, 7日)
	かき (果実)		2			20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 300 L/10 a 2000倍希釈 散布 500 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:0.29 (3回, 14日) 圃場B:0.18 (3回, 14日)	
2000倍希釈 散布 500 L/10 a 2000倍希釈 散布 300 L/10 a		1, 3, 7, 14		圃場A:0.48 圃場B:0.39							
2			20% フロアブル剤	2000倍希釈 灌注 10 L/樹	3		1, 3, 7, 14		圃場A:<0.05 圃場B:<0.05		
茶 (荒茶)		2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	1		7, 14, 21		圃場A:16.3 (1回, 7日) (#) 圃場B:6.54 (1回, 7日) (#)		
	2	2000倍希釈 散布 400 L/10 a		2		3, 7, 14		圃場A:37.8 圃場B:22.3			
茶 (浸出液)	2	20% フロアブル剤	2000倍希釈 散布 200 L/10 a	1	7, 14, 21	圃場A:6.76 (1回, 7日) (#) 圃場B:2.46 (1回, 14日) (#)					
	2		2000倍希釈 散布 400 L/10 a			2	3, 7, 14	圃場A:8.0 圃場B:5.7			

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。  
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。



## テブコナゾール海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ライチ (果実)	3	38.7% フロアブル剤	散布(0.169, 0.338 kg ai/ha) ※0.338 kg ai/haは6 回のみ	7	0	圃場A:0.98 (#) 注2)
						圃場B:0.47 (#)
						圃場C:0.92 (#)

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。

## テブコナゾール海外作物残留試験一覧表 (EU)

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	
メロン (果肉)	4	25% 顆粒水和剤	散布(0.125 kg ai/ha)	5	7	圃場A:<0.02 (#) 注2)
			散布(0.0625-0.0938 kg ai/ha)			圃場B:<0.02 (#)
メロン (果皮)	4		散布(0.125 kg ai/ha)	5	7	圃場C:<0.02 (#)
			散布(0.0625-0.0938 kg ai/ha)			圃場D:<0.02 (#)
メロン (果実)	2		散布(0.125 kg ai/ha)	5	7	圃場A:0.09 (#)
			散布(0.0625-0.0938 kg ai/ha)			圃場B:0.08 (#)
すいか (果肉)	4		散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場C:0.34 (#)
			散布(0.125 kg ai/ha)			圃場D:0.07 (#)
すいか (果皮)	4	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場A:0.05 (#)	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場B:0.03 (#)	
すいか (果実)	2	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場A:<0.02	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場B:<0.02	
すいか (果皮)	4	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場C:<0.02	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場D:<0.02	
すいか (果実)	2	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場A:0.05	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場B:<0.02	
すいか (果皮)	4	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場C:0.05	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場D:0.08	
すいか (果実)	2	散布(0.0625 kg ai/ha)	4	7	圃場A:0.03	
		散布(0.125 kg ai/ha)			圃場B:0.04	

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。

テブコナゾール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			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)				
		剤型	使用量・使用方法	回数						
にんじん (根部)	2	200 g/L 乳剤	散布 (0.2 kg/ha)	4	14	圃場A:0.17				
	1			圃場B:0.19						
	3			圃場A:0.1 (#) 注2)						
				圃場A:<0.1 (#)						
オレンジ (果実)	3	200 g/L フロアブル剤	散布 (0.2 kg/ha)	5	21	圃場A:<0.1 (#)				
	2	200 g/L 乳剤	散布 (0.3 kg/ha)	3	14	圃場B:<0.1 (#)				
					20	圃場C:<0.1 (#)				
	コーヒー豆 (乾燥豆)	1	250 g/L 乳剤	散布 (0.25 kg/ha)	3	30	圃場A:<0.1			
1		散布 (0.5 kg/ha)		圃場A:<0.1 (#)						
1		25% 水和剤		散布 (0.25 kg/ha)			圃場A:<0.1			
1		散布 (0.5 kg/ha)		圃場A:<0.1 (#)						
1		200 g/L 乳剤		散布 (0.2 kg/ha)			圃場A:0.02			
1		散布 (0.4 kg/ha)		圃場A:0.05 (#)						
2		200 g/L 乳剤	散布 (0.2 kg/ha)	3	30	圃場A:<0.02				
2			散布 (0.4 kg/ha)	3	30	圃場B:<0.1 (#)				
ばれいしょ (塊茎)		1	250 g/L 乳液	散布 (0.25 kg ai/ha)	4	0, 5, 10, 21, 30	圃場A:<0.1 (#)			
		1		散布 (0.5 kg ai/ha)			圃場A:<0.1 (#)			
		1		25% 水和剤			散布 (0.25 kg/ha)	5	30	圃場A:<0.05 (#)
		1		散布 (0.5 kg/ha)			5	30	圃場A:<0.05 (#)	
	2	200 g/L 乳液	散布 (0.2 kg ai/ha)	6	30	圃場A:<0.1 (#)				
	1		散布 (0.4 kg ai/ha)	7	30	圃場B:0.02 (#)				
	2		散布 (0.4 kg ai/ha)	6	30	圃場A:0.02 (#)				
	4	200 g/L フロアブル剤	散布 (0.15 kg ai/ha)	4	30	圃場B:0.04 (#)				
						31	圃場A:<0.02 (#)			
						30	圃場B:<0.02 (#)			
30						圃場C:<0.02 (#)				
2	200 g/L フロアブル剤	散布 (0.3 kg ai/ha)	4	30	圃場D:<0.02 (#)					
					31	圃場A:<0.02 (#)				
マンゴー	5	200 g/L 乳剤	散布 (0.4 kg ai/ha)	3	20	圃場A:0.02				
						圃場B:0.02				
						圃場C:<0.05				
						圃場D:<0.05				
	5	200 g/L 乳剤	散布 (0.8 kg ai/ha)	3	20	圃場E:<0.05				
						圃場A:0.05 (3回, 20日) (#)				
						圃場B:0.04 (3回, 20日) (#)				
						圃場C:0.08 (3回, 30日) (#)				
5	200 g/L 乳剤	散布 (0.8 kg ai/ha)	3	0, 10, 20, 30, 40	圃場D:0.09 (3回, 20日) (#)					
					圃場E:<0.05 (3回, 20日) (#)					

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大使用条件下の作物残留試験) 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。)	0.05	0.05				
小麦	2	2	○	0.15		0.05-0.66(\$)(#)(n=4) 1.44,1.04
大麦	3	3	○	2		
ライ麦	0.2	0.2		0.15		
とうもろこし	0.6	0.6		0.6		
そば	0.05	0.05				
その他の穀類	2	2		2		
大豆	0.3	0.3	○	0.15		0.02-0.06(\$)(n=3) 0.14(\$),0.06 (小豆類参照) (小豆類参照)
小豆類	0.5	0.5	○	0.3		
えんどう	0.5	0.5	○			
そら豆	0.5	0.5	○			
らっかせい	0.2	0.2		0.15		
その他の豆類	0.5	0.5	○	0.3		
ばれいしょ	0.1	0.1	○		0.1 ブラジル	【<0.02-<0.1(#)(n=15)(ブラジル)】
てんさい	0.1	0.1	○			0.02,0.02
さとうきび	0.1	0.1				
キャベツ	3	1	○・申	1		1.45,0.61
芽キャベツ	0.5	0.5		0.3		
カリフラワー	0.05	0.05		0.05		
ブロッコリー	0.3	0.3		0.2		
アーティチョーク	0.6	0.6		0.6		0.04,0.02
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	5	5		5		
たまねぎ	0.2	0.2	○	0.1		0.04,0.02
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	0.7	○	0.7		
にんにく	0.1	0.1	○	0.1		4.24,5.52
にら	10	10	○			
アスパラガス	0.05	0.05				
わけぎ	2	2	○			
その他のゆり科野菜	10	10	○			<0.05-0.66(\$)(n=4) 3.87,3.86(にら・花茎)
にんじん	0.6	0.6		0.4	0.6 ブラジル	【<0.1-0.19(#)(n=6)(ブラジル)】
セロリ	0.3	0.3				
トマト	1	1		0.7		0.04(\$),<0.01 2.20,1.22 (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照)
ピーマン	1	1		1		
なす	0.5	0.5		0.1		
その他のなす科野菜	5	5				
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.2		0.15		【<0.02(n=4)(EU)(果肉)】 【<0.02(#)(n=4)(EU)(果肉)】
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2	0.2		0.2		
すいか	0.1	0.1			0.1 ブラジル	
メロン類果実	0.1	0.1			0.1 ブラジル	
しょうが	0.2	0.2	○			<0.05,<0.05
未成熟えんどう	0.5	0.5				
未成熟いんげん	0.5	0.5				
えだまめ	0.5	0.5				
その他の野菜	0.5	0.5	○			0.20,<0.05(しそ)
みかん	0.2		申			0.04(\$),<0.01 2.20,1.22 (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照) (なつみかん参照)
なつみかんの果実全体	5	5	申		5 ブラジル	
レモン	5	5	申		5 ブラジル	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	5	申		5 ブラジル	
グレープフルーツ	5	5	申		5 ブラジル	
ライム	5	5	申		5 ブラジル	
その他のかんきつ類果実	5	5	申		5 ブラジル	
りんご	1	1	○	1		
日本なし	5	5	○	1		1.06,1.68(\$)

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	
西洋なし	5	5	○	1		(日本なし参照)
マルメロ	1	1				
びわ	0.5	0.5				
もも	1	1	○			
ネクタリン	5	5	○	2		0.63,1.53(\$)
あんず(アブリコットを含む。)	2	2	○	2		0.76,0.68
すもも(プルーンを含む。)	3	3	○	3		0.32,0.76
うめ	3	3	○			0.22,1.30(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	5	5	○	4		1.32-3.19(n=4)
その他のベリー類果実	2	2		1.5		
ぶどう	10	10	○	6		3.94(\$),0.78
かき	1	1	○			0.48,0.39
バナナ	0.2	0.2		0.05		
パパイヤ	2	2		2		
マンゴー	0.1	0.1		0.05	0.1 ブラジル	[0.02-0.09#](n=10)(ブラジル)]
パッションフルーツ	0.1	0.1		0.1		
その他の果実	2	2	○	0.05	2 台湾	[0.47-0.98#](n=3)(ライチ)(米国)]
ひまわりの種子	0.2	0.2				
綿実	2	2		2		
なたね	0.3	0.3		0.3		
ぎんなん	0.05	0.05		0.05		
くり	0.05	0.05		0.05		
ペカン	0.05	0.05		0.05		
アーモンド	0.05	0.05		0.05		
くるみ	0.05	0.05		0.05		
その他のナッツ類	0.05	0.05		0.05		
茶	50	50	○			37.8(\$),22.3(荒茶)
コーヒー豆	0.2	0.2		0.1	0.2 ブラジル	[<0.01-<0.1(n=15)(ブラジル)]
ホップ	40	40	○	40		0.30,0.67
その他のスパイス	15	0.5	申			7.84(\$),2.60(みかん果皮)
その他のハーブ	2	2	○			0.98,0.41(あざつき)
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.2	0.2		0.2		【推:0.14】
豚の肝臓	0.2	0.2		0.2		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.2		0.2		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.2	0.2		0.2		【推:0.1】
豚の腎臓	0.2	0.2		0.2		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.2		0.2		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.2	0.2		0.2		【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.2	0.2		0.2		【牛の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.2		0.2		【牛の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.01	0.01		0.01		【推:0.01】
鶏の筋肉	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
その他の家きんの筋肉	0.05	0.05		0.05		【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05		0.05		【鶏の脂肪参照】

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	
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05		【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05		【推:0.05】
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05		【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05		【推:0.05(皮膚)】
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05		【鶏の食用部分参照】
鶏の卵	0.05	0.05		0.05		【推:0.029】
その他の家きんの卵	0.05	0.05		0.05		【鶏の卵参照】
とうがらし(乾燥させたもの)		10		10		
干しぶどう		12		7		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

加工食品であるとうがらし(乾燥させたもの)及び干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて、10(とうがらし(乾燥させたもの))、1.2(干しぶどう)と評価されている。)

テブコナゾール推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (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		8.2	8.2	4.3	4.3	5.3	5.3	9.0	9.0
小麦	2	0.2275	119.6	13.6	88.6	10.1	138.0	15.7	99.8	11.4
大麦	3	1.24	15.9	6.6	13.2	5.5	26.4	10.9	13.2	5.5
ライ麦	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
とうもろこし	0.6	0.6	2.8	2.8	3.2	3.2	3.6	3.6	2.6	2.6
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	2	2	0.4	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.6	0.6
大豆	0.3	0.04	11.7	1.6	6.1	0.8	9.4	1.3	13.8	1.8
小豆類	0.5	0.1	1.2	0.2	0.4	0.1	0.4	0.1	2.0	0.4
えんどう	0.5	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
そら豆	0.5	0.1	0.4	0.1	0.1	0.0	0.4	0.1	0.4	0.1
らっかせい	0.2	0.035	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0
その他の豆類	0.5	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
ばれいしょ	0.1	0.034	3.8	1.3	3.4	1.2	4.2	1.4	3.5	1.2
てんさい	0.1	0.02	3.3	0.7	2.8	0.6	4.1	0.8	3.3	0.7
さとうきび	0.1	0.1	9.8	9.8	8.4	8.4	12.4	12.4	10.0	10.0
キャベツ	3	1.03	72.3	24.8	34.8	11.9	57.0	19.6	71.4	24.5
芽キャベツ	0.5	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
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	0.3	0.3	1.6	1.6	1.0	1.0	1.7	1.7	1.7	1.7
アーティチョーク	0.6	0.6	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	5	5	48.0	48.0	22.0	22.0	57.0	57.0	46.0	46.0
たまねぎ	0.2	0.03	6.2	0.9	4.5	0.7	7.1	1.1	5.6	0.8
ねぎ (リーキを含む。)	0.7	0.195	6.6	1.8	2.6	0.7	4.8	1.3	7.5	2.1
にんにく	0.1	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
にら	10	4.88	20.0	9.8	9.0	4.4	18.0	8.8	21.0	10.2
アスパラガス	0.05	0.05	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
わけぎ	2	0.35	0.4	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	0.4	0.1
その他のゆり科野菜	10	3.865	6.0	2.3	1.0	0.4	2.0	0.8	12.0	4.6
にんじん	0.6	0.6	11.3	11.3	8.5	8.5	13.5	13.5	11.2	11.2
セロリ	0.3	0.3	0.4	0.4	0.2	0.2	0.1	0.1	0.4	0.4
トマト	1	1	32.1	32.1	19.0	19.0	32.0	32.0	36.6	36.6
ピーマン	1	1	4.8	4.8	2.2	2.2	7.6	7.6	4.9	4.9
なす	0.5	0.5	6.0	6.0	1.1	1.1	5.0	5.0	8.6	8.6
その他のなす科野菜	5	5	5.5	5.5	0.5	0.5	6.0	6.0	6.0	6.0
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
ずいか	0.1	0.1	0.8	0.8	0.6	0.6	1.4	1.4	1.1	1.1
メロン類果実	0.1	0.1	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4
しょうが	0.2	0.05	0.3	0.1	0.1	0.0	0.2	0.1	0.3	0.1
未成熟えんどう	0.5	0.5	0.8	0.8	0.3	0.3	0.1	0.1	1.2	1.2
未成熟いんげん	0.5	0.5	1.2	1.2	0.6	0.6	0.1	0.1	1.6	1.6
えだまめ	0.5	0.5	0.9	0.9	0.5	0.5	0.3	0.3	1.4	1.4
みかん	0.2	0.025	3.6	0.4	3.3	0.4	0.1	0.0	5.2	0.7
なつみかんの果実全体	5	1.71	6.5	2.2	3.5	1.2	24.0	8.2	10.5	3.6
レモン	5	1.71	2.5	0.9	0.5	0.2	1.0	0.3	3.0	1.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	5	1.71	35.0	12.0	73.0	25.0	62.5	21.4	21.0	7.2
グレープフルーツ	5	1.71	21.0	7.2	11.5	3.9	44.5	15.2	17.5	6.0
ライム	5	1.71	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2	0.5	0.2
その他のかんきつ類果実	5	1.71	29.5	10.1	13.5	4.6	12.5	4.3	47.5	16.2
りんご	1	0.275	24.2	6.7	30.9	8.5	18.8	5.2	32.4	8.9
日本なし	5	1.37	32.0	8.8	17.0	4.7	45.5	12.5	39.0	10.7
西洋なし	5	1.37	3.0	0.8	1.0	0.3	0.5	0.1	2.5	0.7
マルメロ	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.5	0.5	0.3	0.3	0.2	0.2	1.0	1.0	0.2	0.2
もも	1	1	3.4	3.4	3.7	3.7	5.3	5.3	4.4	4.4
ネクタリン	5	1.08	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	2	0.72	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.8	0.3
すもも (プルーンを含む。)	3	0.232	3.3	0.3	2.1	0.2	1.8	0.1	3.3	0.3
うめ	3	0.76	4.2	1.1	0.9	0.2	1.8	0.5	5.4	1.4
おうとう (チェリーを含む。)	5	2.2075	2.0	0.9	3.5	1.5	0.5	0.2	1.5	0.7
その他のベリー類果実	2	2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.4	0.2	0.2
ぶどう	10	2.36	87.0	20.5	82.0	19.4	202.0	47.7	90.0	21.2
かき	1	0.435	9.9	4.3	1.7	0.7	3.9	1.7	18.2	7.9
バナナ	0.2	0.2	2.6	2.6	3.0	3.0	3.3	3.3	3.8	3.8
パイナップル	2	2	0.4	0.4	0.6	0.6	0.2	0.2	0.2	0.2
マンゴー	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	2	0.79	2.4	0.9	0.8	0.3	1.8	0.7	3.4	1.3
ひまわりの種子	0.2	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	2	2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
なたね	0.3	0.3	1.8	1.8	1.1	1.1	1.6	1.6	1.4	1.4
ぎんなん	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	50	6.85	330.0	45.2	50.0	6.9	185.0	25.3	470.0	64.4
コーヒー豆	0.2	0.2	0.7	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5

食品名	基準値案 (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
ホップ	40	11.05	4.0	1.1	4.0	1.1	4.0	1.1	4.0	1.1
その他のスパイス	15	5.22	1.5	0.5	1.5	0.5	1.5	0.5	3.0	1.0
その他のハーブ	2	0.695	1.8	0.6	0.6	0.2	0.2	0.1	2.8	1.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	● 0.05	2.9	2.9	2.2	2.2	3.2	3.2	2.1	2.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.2	● 0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	1.0	1.0	0.2	0.2
陸棲哺乳類の乳類	0.01	● 0.01	2.6	2.6	3.3	3.3	3.6	3.6	2.2	2.2
家禽の肉類	0.05	● 0.05	1.1	1.1	0.8	0.8	1.1	1.1	0.8	0.8
家禽の卵類	0.05	● 0.05	2.1	2.1	1.7	1.7	2.4	2.4	1.9	1.9
計			1039.3	355.3	565.3	212.4	1065.6	387.4	1213.2	395.9
ADI比 (%)			65.0	22.2	118.1	44.4	62.8	22.8	74.6	24.3

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。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。



## テブコナゾール推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

品名	単位	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (mg)	推定摂取量 (μg)	推定摂取量 (ng)
米 (玄米)	米	0.05	0.05	0.3	0
小麦	小麦	2	2	2.8	1
大麦	大麦	3	3	2.6	1
	麦茶	3	3	2.4	1
とうもろこし	スイートコーン	0.6	0.6	6.8	2
そば	そば	0.05	0.05	0.1	0
大豆	大豆	0.3	0.3	0.3	0
小豆類	いんげん	0.5	0.5	0.8	0
らっかせい	らっかせい	0.2	0.2	0.3	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	0.1	0.9	0
キャベツ	キャベツ	3	3	28.6	10
カリフラワー	カリフラワー	0.05	0.05	0.4	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.3	0.3	1.8	1
	レタス類	5	5	28.2	9
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	非結球レタス類	5	5	20.1	7
	レタス	5	5	28.7	10
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	1.6	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.7	0.7	2.7	1
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にら	にら	10	10	13.5	5
アスパラガス	アスパラガス	0.05	0.05	0.1	0
わけぎ	わけぎ	2	2	4.0	1
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	10	10	17.7	6
	らっきょう	10	10	10.6	4
にんじん	にんじん	0.6	0.6	2.7	1
	にんじんジュース	0.6	0.6	4.1	1
セロリ	セロリ	0.3	0.3	1.7	1
トマト	トマト	1	1	10.9	4
ピーマン	ピーマン	1	1	2.6	1
なす	なす	0.5	0.5	3.2	1
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	5	5	8.1	3
	ししとう	5	5	5.1	2
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	0.2	1.3	0
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	0.2	2.0	1
	ズッキーニ	0.2	0.2	1.4	0
すいか	すいか	0.1	0.1	3.3	1
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	1
しょうが	しょうが	0.2	0.2	0.2	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.8	0
	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.8	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.5	0.5	1.0	0
えだまめ	えだまめ	0.5	0.5	1.3	0
	ずいき	0.5	0.5	5.1	2
その他の野菜	もやし	0.5	0.5	1.1	0
	れんこん	0.5	0.5	3.1	1
	そら豆 (生)	0.5	0.5	1.5	1
みかん	みかん	0.2	0.2	1.9	1
なつみかんの果実全体	なつみかん	5	5	62.1	20
レモン	レモン	5	5	10.5	4
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	5	5	47.0	20
	オレンジ果汁	5	5	49.7	20
グレープフルーツ	グレープフルーツ	5	5	86.1	30
	きんかん	5	5	12.0	4
その他のかんきつ類果実	ぼんかん	5	5	52.6	20
	ゆず	5	5	7.9	3
	すだち	5	5	7.9	3
りんご	りんご	1	1	14.3	5
	りんご果汁	1	1	10.6	4
日本なし	日本なし	5	5	75.6	30
西洋なし	西洋なし	5	5	70.1	20
びわ	びわ	0.5	0.5	3.6	1
もも	もも	1	1	13.6	5
すもも (ブルーンを含む。)	ブルーン	3	3	17.6	6
うめ	うめ	3	3	4.1	1
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	5	5	12.5	4
ぶどう	ぶどう	10	10	134.7	40
かき	かき	1	1	14.3	5
バナナ	バナナ	0.2	0.2	2.2	1

## テブコナゾール推定摂取量(短期) : 一般(1歳以上)

薬剤名	剤形	推定摂取量 (mg)	推定摂取量 (μg)	推定摂取量 (μg)	推定摂取量 (μg)
マンゴー	マンゴー	0.1	0.1	1.3	0
その他の果実	いちじく	2	2	15.3	5
ぎんなん	ぎんなん	0.05	0.05	0.0	0
くり	くり	0.05	0.05	0.1	0
アーモンド	アーモンド	0.05	0.05	0.0	0
くるみ	くるみ	0.05	0.05	0.0	0
茶	緑茶類	50	50	30.4	10
ホップ	ホップ	40	40	0.9	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁(値が100を超える場合は有効数字2桁)とし四捨五入して算出した。

## テブコナゾール推定摂取量 (短期) : 幼小児 (1~6歳)

食品名	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (g)	ESTI/ARED (%)	
米 (玄米)	米	0.05	0.05	0.5	0
小麦	小麦	2	2	5.9	2
大麦	大麦	3	3	2.1	1
	麦茶	3	3	5.3	2
とうもろこし	スイートコーン	0.6	0.6	14.4	5
大豆	大豆	0.3	0.3	0.3	0
らっかせい	らっかせい	0.2	0.2	0.2	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	0.1	2.3	1
キャベツ	キャベツ	3	3	46.9	20
ブロッコリー	ブロッコリー	0.3	0.3	4.3	1
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	5	5	49.1	20
	非結球レタス類	5	5	69.6	20
	レタス	5	5	44.2	10
たまねぎ	たまねぎ	0.2	0.2	3.5	1
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.7	0.7	4.5	2
にんにく	にんにく	0.1	0.1	0.1	0
にら	にら	10	10	21.1	7
にんじん	にんじん	0.6	0.6	6.2	2
トマト	トマト	1	1	27.2	9
ピーマン	ピーマン	1	1	6.5	2
なす	なす	0.5	0.5	7.8	3
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	0.2	2.9	1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	かぼちゃ	0.2	0.2	3.2	1
すいか	すいか	0.1	0.1	8.7	3
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	1
しょうが	しょうが	0.2	0.2	0.3	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう (さや)	0.5	0.5	0.6	0
	未成熟えんどう (豆)	0.5	0.5	0.9	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.5	0.5	2.0	1
えだまめ	えだまめ	0.5	0.5	1.4	0
その他の野菜	もやし	0.5	0.5	2.1	1
	れんこん	0.5	0.5	5.1	2
みかん	みかん	0.2	0.2	5.5	2
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	5	5	134.7	40
	オレンジ果汁	5	5	89.2	30
りんご	りんご	1	1	32.1	10
	りんご果汁	1	1	33.7	10
日本なし	日本なし	5	5	143.8	50
もも	もも	1	1	42.4	10
うめ	うめ	3	3	10.2	3
ぶどう	ぶどう	10	10	306.1	100
かき	かき	1	1	20.9	7
バナナ	バナナ	0.2	0.2	7.7	3
茶	緑茶類	50	50	48.2	20

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARED (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成 7年 11月 28日	初回農薬登録
平成 17年 11月 29日	残留農薬基準告示
平成 18年 8月 21日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:大麦、日本なし、おうとう等)
平成 18年 9月 4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 19年 7月 5日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成 20年 6月 30日	残留農薬基準告示
平成 23年 1月 12日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:うめ、かき及び茶等)
平成 23年 2月 8日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成 23年 5月 27日	インポートトレランスの設定要請(ばれいしょ等)
平成 23年 9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 25年 2月 1日	残留農薬基準告示
平成 24年 3月 6日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ばれいしょ、にら等)
平成 24年 5月 15日	インポートトレランスの設定要請(マンゴー、ペカン等)
平成 24年 5月 16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成 24年 10月 5日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:しょうが等)
平成 24年 10月 29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成 26年 4月 24日	残留農薬基準告示
平成 26年 12月 9日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:かんきつ類及びキャベツ)
平成 27年 2月 13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 9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28年 3月 1日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 3月 4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組合員活動部部長   |
| 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        |
| 鱈淵 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

テブコナゾール

食品名	残留基準値	
	ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	
小麦	2	
大麦	3	
ライ麦	0.2	
とうもろこし	0.6	
そば	0.05	
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	2	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
大豆	0.3	
小豆類 <sup>注2)</sup>	0.5	注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
えんどう	0.5	
そら豆	0.5	
らっかせい	0.2	注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
その他の豆類 <sup>注3)</sup>	0.5	
ばれいしょ	0.1	
てんさい	0.1	
さとうきび	0.1	
キャベツ	3	
芽キャベツ	0.5	
カリフラワー	0.05	
ブロッコリー	0.3	
アーティチョーク	0.6	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	5	
たまねぎ	0.2	
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	
にんにく	0.1	
にら	10	
アスパラガス	0.05	注4)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
わけぎ	2	
その他のゆり科野菜 <sup>注4)</sup>	10	
にんじん	0.6	
セロリ	0.3	
トマト	1	
ピーマン	1	
なす	0.5	注5)「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。
その他のなす科野菜 <sup>注5)</sup>	5	
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	
すいか	0.1	
メロン類果実	0.1	
しょうが	0.2	注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、
未成熟えんどう	0.5	てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、
未成熟いんげん	0.5	未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
えだまめ	0.5	
その他の野菜 <sup>注6)</sup>	0.5	
みかん	0.2	

食品名	残留基準値	
	ppm	
なつみかんの果実全体	5	注7)「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。
レモン	5	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	
グレープフルーツ	5	
ライム	5	
その他のかんきつ類果実 <sup>注7)</sup>	5	
りんご	1	注8)「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。
日本なし	5	
西洋なし	5	
マルメロ	1	
びわ	0.5	
もも	1	注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ネクタリン	5	
あんず(アプリコットを含む。)	2	
すもも(プルーンを含む。)	3	
うめ	3	
おうとう(チェリーを含む。)	5	
その他のベリー類果実 <sup>注8)</sup>	2	
ぶどう	10	注10)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
かき	1	
バナナ	0.2	
パパイヤ	2	
マンゴー	0.1	
パッションフルーツ	0.1	
その他の果実 <sup>注9)</sup>	2	
ひまわりの種子	0.2	注11)「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。
綿実	2	
なたね	0.3	
ぎんなん	0.05	
くり	0.05	
ペカン	0.05	注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
アーモンド	0.05	
くるみ	0.05	
その他のナッツ類 <sup>注10)</sup>	0.05	
茶	50	
コーヒー豆	0.2	
ホップ	40	
その他のスパイス <sup>注11)</sup>	15	
その他のハーブ <sup>注12)</sup>	2	
牛の筋肉	0.05	注13)「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。
豚の筋肉	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注13)</sup> の筋肉	0.05	
牛の脂肪	0.05	注13)「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。
豚の脂肪	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	
牛の肝臓	0.2	
豚の肝臓	0.2	

食品名	残留基準値	
	ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	
牛の腎臓	0.2	
豚の腎臓	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	
牛の食用部分 <sup>注14)</sup>	0.2	注14)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	
乳	0.01	
鶏の筋肉	0.05	注15)その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん <sup>注15)</sup> の筋肉	0.05	
鶏の脂肪	0.05	
その他の家きんの脂肪	0.05	
鶏の肝臓	0.05	
その他の家きんの肝臓	0.05	
鶏の腎臓	0.05	
その他の家きんの腎臓	0.05	
鶏の食用部分	0.05	
その他の家きんの食用部分	0.05	
鶏の卵	0.05	
その他の家きんの卵	0.05	

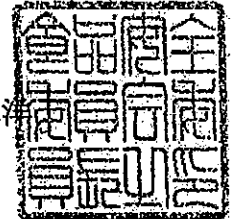




府 食 第 704 号  
平成 27 年 9 月 8 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安 0213 第 2 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたテブコナ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

テブコナゾールの一日摂取許容量を 0.029 mg/kg 体重/日、急性参照用量を 0.3 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

## テブコナゾール (第4版)

2015年9月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 要約.....	10
I. 評価対象農薬の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
(1) ラット.....	13
(2) ヤギ.....	15
(3) ニワトリ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) 小麦①.....	15
(2) 小麦②.....	16
(3) ぶどう.....	16
(4) らっかせい①.....	16
(5) らっかせい②.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解.....	18
(3) 土壌表面における光分解.....	20
(4) 土壌吸着試験.....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験(滅菌緩衝液).....	20
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液).....	20
(3) 水中光分解試験(滅菌及び非滅菌自然水).....	21
5. 土壌残留試験.....	21
6. 作物残留試験.....	22

7. 一般薬理試験.....	22
8. 急性毒性試験.....	24
(1) 急性毒性試験.....	24
(2) 急性神経毒性試験.....	26
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	27
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	28
(5) 21日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	28
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①.....	28
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②.....	29
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	29
(4) 21か月間発がん性試験(マウス)①.....	30
(5) 21か月間発がん性試験(マウス)②.....	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(ラット)①.....	32
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	32
(4) 発生毒性試験(ラット)③.....	32
(5) 発生毒性試験(経皮投与:ラット)④.....	33
(6) 発生毒性試験(経皮投与:ラット)⑤.....	33
(7) 発生毒性試験(マウス)①.....	33
(8) 発生毒性試験(マウス)②.....	34
(9) 発生毒性試験(経皮投与:マウス).....	34
(10) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	34
(11) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	35
(12) 発生毒性試験(ウサギ)③.....	35
(13) 発生毒性試験(ウサギ)④ <参考資料>.....	35
(14) 発達神経毒性試験(ラット).....	36
13. 遺伝毒性試験.....	36
14. その他の試験.....	37
(1) 白内障に関する試験(参考).....	37
(2) 肝細胞増殖に及ぼす影響試験(マウス).....	38
(3) 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験(マウス).....	39

(4) 28日間免疫毒性試験（ラット） .....	41
III. 食品健康影響評価 .....	42
・別紙1：代謝物/分解物略称 .....	53
・別紙2：検査値等略称 .....	54
・別紙3：作物残留試験成績（国内） .....	56
・別紙4：作物残留試験成績（海外） .....	64
・別紙5：推定摂取量 .....	70
・参照 .....	72

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 1995年 11月 28日 初回農薬登録（小麦）
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2006年 8月 21日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：大麦、日本なし、おうとう等）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣から残留基準（暫定基準）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0904008号）、関係書類の接受（参照2～7）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 2月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0223006号）
- 2007年 2月 27日 関係書類の接受（参照8）
- 2007年 3月 2日 第3回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 3月 23日 追加資料受理（参照9）
- 2007年 4月 27日 第16回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会
- 2007年 5月 24日 から6月22日 国民からの御意見・情報の募集
- 2007年 7月 3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
- 2007年 7月 5日 第197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10）
- 2008年 6月 30日 残留農薬基準告示（参照11）

### －第2版関係－

- 2011年 1月 12日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：うめ、かき及び茶等）
- 2011年 2月 8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0208第3号）、関係書類の接受（参照12～14）
- 2011年 2月 17日 第367回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 27日 インポートトレランスの設定要請（ばれいしょ等）
- 2011年 5月 31日 追加資料受理（参照15）
- 2011年 9月 8日 第398回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照16）

－第3版関係－

- 2012年 3月 6日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ばれいしょ、にら等）
- 2012年 5月 15日 インポートトレランスの設定要請（マンゴー、ペカン等）
- 2012年 5月 16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0516第1号）
- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照17～19）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）  
同日、追加資料受理（参照20）
- 2012年 10月 19日 追加資料受理（参照21、22）
- 2012年 10月 29日 第451回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照23）
- 2013年 2月 1日 残留農薬基準告示（参照24）
- 2014年 4月 24日 残留農薬基準告示（参照37）

－第4版関係－

- 2014年 12月 9日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ及びキャベツ）
- 2015年 2月 13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0213第2号）
- 2015年 2月 16日 関係書類の接受（参照25～36）
- 2015年 2月 24日 第550回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 5月 18日 第44回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 6月 15日 第45回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 7月 8日 第125回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 7月 28日 第571回食品安全委員会（報告）
- 2015年 7月 29日から8月27日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 9月 2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 9月 8日 第576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)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
小泉直子 (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  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

\*: 2011年1月13日から

石井克枝  
上安平冽子  
村田容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

廣瀬雅雄 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎

布柴達男

根岸友恵

林 眞

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 眞 (座長代理\*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

佐々木有

代田眞理子\*\*\*\*

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司



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

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

柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲\*\*  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子

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

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

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

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

柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

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

川口博明  
代田眞理子

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

<第83回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

## 要 約

トリアゾール系殺菌剤である「テブコナゾール」(CAS No. 107534-96-3)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験成績(温州みかん、キャベツ等)、免疫毒性等の試験成績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、ニワトリ及びヤギ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、マウス及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テブコナゾール投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(脂肪変性等)に認められた。免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、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。

ラットを用いた2世代繁殖試験において、出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

ラット、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性(胎児体重低値、骨化遅延及び奇形)が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をテブコナゾール(親化合物のみ)と設定した。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の2.94 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0.029 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、テブコナゾー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に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の30 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0.3 mg/kg体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：テブコナゾール

英名：tebuconazole (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-1-*p*-クロロフェニル-4,4-ジメチル-3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール

英名：(RS)-1-*p*-chlorophenyl-4,4-dimethyl-3-(1*H*-1,2,4-triazole-1-ylmethyl) pentan-3-ol

CAS (No. 107534-96-3)

和名：(±)-α-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-α-(1,1-ジメチルエチル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-エタノール

英名：(±)-α-[2-(4-chlorophenyl)ethyl]-α-(1,1-dimethyl-ethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol

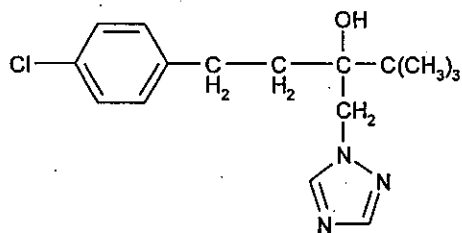
### 4. 分子式

$C_{16}H_{22}ClN_3O$

### 5. 分子量

307.82

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

テブコナゾールは、1978年にドイツ・バイエル社によって開発されたトリアゾール系殺菌剤である。種々の糸状菌においてステロールの生合成を阻害して、菌糸

の発育を阻害する。米国、オーストラリア、ニュージーランド等で登録されており、日本では 1995 年に初めて農薬登録された。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ及びキャベツ）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、テブコナゾールのフェニル環部分の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール」という。）及びトリアゾールの3及び5位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[tri- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール」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）からテブコナゾールの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを2 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）若しくは20 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を14日間投与後、[phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを単回経口投与（以下〔1. (1)〕において「反復経口投与」という。）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。（参照2、3、6）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量及び 投与頻度	2 mg/kg 体重 (単回投与)		2 mg/kg 体重 (反復投与)		20 mg/kg 体重 (単回投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄 <sup>1)</sup>	雌 <sup>2)</sup>
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.34	0.40	0.28	0.26	3.6	2.2
$T_{\max}$ (hr)	0.87	0.33	1.70	1.67	1.67	1.06
$T_{1/2}$ (hr)	48.5	52.5	31.9	43.7	34.5	34.8
$\text{AUC}_{\text{total}}$ (hr $\cdot\mu\text{g/mL}$ )	4.75	2.51	4.35	2.51	5.24	1.74

1): 4動物の平均、2): 3動物の平均

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1)④b〕で得られた投与後48時間後の尿、胆汁及び組織中における残留放射能の合計から、テブコナゾールの吸収率は少なくとも98.3%と算出された（参照2、3、6）

##### ② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は反復経口投与し、と殺時（72時間後）の動物体内における放射能残留量を測定して体内分布が検討された。

胃腸管を除く動物体内における平均放射能濃度は 0.00694~0.144  $\mu\text{g/g}$  であった。肝臓における放射能濃度は、低用量投与群で 0.0660~0.0796  $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 0.568~0.610  $\mu\text{g/g}$  であり、他の組織及び臓器と比較して高い数値が認められた。

また、Wistar ラット (雄 7 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィにより動物体内における放射能の分布が検討された。投与放射能は組織及び臓器に急速に分布し、投与 1 時間後ではほとんど全ての組織及び臓器に放射能が認められた。肝臓及び副腎皮質では他の組織及び臓器と比較して高濃度の分布がみられた。(参照 2、3)

### ③ 代謝

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与若しくは反復経口投与し、又は [tri- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールを高用量で単回経口投与し、尿及び糞中の代謝物の同定及び定量試験が行われた。

[phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール投与群では、未変化のテブコナゾールは糞中に 0.5~2.4% TRR 検出され、尿中には認められなかった。主要代謝物は、M1 及び M8 であり、いずれも主に糞中に検出された。糞中と尿中の合計として代謝物 M1 は 17.0~30.2% TRR、代謝物 M8 は 15.1~38.2% TRR 検出された。また、尿中には代謝物 M16 (M1 の硫酸抱合体) が 0.1~2.7% TRR、代謝物 M17 (M1 のグルクロン酸抱合体) が 0.2~5.1% TRR、糞中に代謝物 M2 が 0.4~6.0% TRR、糞及び尿中に代謝物 M9 が 0.8~3.7% TRR、それぞれ検出された。ほかに、代謝物 M19 (M2 のグルクロン酸抱合体) が雄の尿中に、代謝物 M5 及び M13 が糞中に認められた。

[tri- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール投与群の糞抽出物の HPLC クロマトグラムにおける代謝物プロファイルは [phe- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール投与群と同様であり、[tri- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾールに特有のピークは認められなかった。尿の代謝物プロファイルについて両標識体投与群を比較すると、代謝物 M23 が [tri- $^{14}\text{C}$ ] テブコナゾール投与群でのみ、雄で 5.4% TRR、雌で 1.5% TRR 認められた。

ラットにおいて、テブコナゾールは主として  $\epsilon$  プロチル基の水酸化によって代謝物 M1 に代謝され、さらに代謝物 M8 へと酸化された。また、ベンジル位炭素の水酸化による代謝物 M2 の生成、及び酸化による代謝物 M9 の生成も認められた。代謝物 M1 及び M2 の  $\epsilon$  プロチル基の水酸基は、抱合化されて代謝物 M16、M17 及び代謝物 M19 へと代謝された。そのほか、フェニル環の水酸化による代謝物 M5 の生成、代謝物 M8 の脱炭酸による代謝物 M13 の生成及び代謝物 M23 の生成も認められた。(参照 2、3)



#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は反復経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間までの回収率は 92.1~99.8% TAR の範囲にあり、いずれの投与群においても投与放射能は 48 時間以内にほぼ排泄された。呼気への排泄は僅か (0.03% TAR) であった。糞中への排泄は雄で 75.8~82.1% TAR、雌で 61.5~62.7% TAR、尿中への排泄は雄で 15.0~17.0% TAR、雌で 28.8~32.9% TAR であり、主に糞中に排泄された。投与 72 時間後の体内における残留量は 0.24~0.67% TAR であった。（参照 2、3、6）

##### b. 胆汁中排泄

胆管にカニューレを挿入した Wistar ラット（雄 5 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間に、90.7% TAR が胆汁中へ、7.40% TAR が尿中へ排泄され、胃腸管を除く動物体内における残留量は 0.21% TAR であった。（参照 2、3、6）

#### (2) ヤギ

泌乳期ヤギ（品種及び匹数不明）に [phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを 15 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続投与し、最終投与 2 時間後に臓器及び乳汁を採取して、体内運命試験が実施された。

放射能濃度は腎臓 (4 µg/g) 及び肝臓 (5 µg/g) において高い値を示し、脂肪、筋及び乳汁では 0.1 µg/g 未満であった。

泌乳期ヤギにおけるテブコナゾールの代謝経路は、ラットと同様であった。主要代謝物は *t*-ブチルアルコール誘導体とその抱合体であり、未変化のテブコナゾールも認められた。（参照 3）

#### (3) ニワトリ

産卵鶏（品種及び匹数不明）に、テブコナゾールを 10 mg/kg 体重/日の用量で 3 日間連続経口投与して、体内運命試験が実施された。

投与後 3.5 時間以内に 80% が排泄された。最終投与 30 分後における残留濃度は、肝臓で 8 µg/g、腎臓で 6 µg/g、卵で 0.15 µg/g であった。

産卵鶏における主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化及びそれに続く硫酸抱合であった。（参照 3）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 小麦①

小麦（品種：Proday）の穂ばらみ期に [tri-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを 500g ai/ha の

用量で1回茎葉散布し、処理0、7、14、21及び28日後に茎葉、50日後(収穫期)にわら、もみ殻及び玄麦を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、青刈り茎葉(0~28日後)で9.8~28.0 mg/kg、収穫期(50日後)のわらで37.0 mg/kg、もみ殻で3.8 mg/kg、玄麦で0.5 mg/kgであった。

青刈り茎葉、わら及びもみ殻における主要残留成分は未変化のテブコナゾールであり、それぞれ91.2~98.3%TRR(9.1~27.5 mg/kg)、90.0%TRR(33.3 mg/kg)及び56.0%TRR(2.1 mg/kg)検出された。玄麦では、未変化のテブコナゾールは6%TRR(0.03 mg/kg)と少なく、代謝物はM24が80%TRR(0.40 mg/kg)、M26が13%TRR(0.07 mg/kg)検出された。(参照2)

## (2) 小麦②

小麦種子(品種: Proday)に[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを5 g ai/100ポンド(約11g ai/100kg種子重量)の用量で種子処理し、播種38日後(穂ばらみ期)に茎葉、播種66日後(収穫期)にわら、もみ殻、玄麦、根及び土壌を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能は、播種38日後の青刈り茎葉で0.03 mg/kg、播種66日後のわらで0.10 mg/kg、もみ殻で0.04 mg/kg、玄麦で0.02 mg/kg、根で0.16 mg/kg、土壌で0.006 mg/kgであった。

わらにおいて、未変化のテブコナゾールが25.0%TRR(0.025 mg/kg)と最も多く検出され、代謝物はM1が14.5%TRR(0.015 mg/kg)、M18が14.5%TRR(0.015 mg/kg)検出された。根の主な残留成分はテブコナゾールで、有機溶媒可溶画分中の放射能の76.0%に相当した。(参照2)

## (3) ぶどう

ぶどう(品種: Niagara White)に[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを4オンス ai/エーカー(約280 g ai/ha)の用量で1回茎葉散布し、処理0、3、7、14、21及び28日後に果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能は、処理直後で6.9 mg/kg、28日後で2.3 mg/kgであり、時間の経過に伴って低下した。果実では84.5~99.1%TRR(2.01~7.70 mg/kg)が表面洗浄液中に回収され、未変化のテブコナゾールのみが検出された。果実抽出液からは0.8~10.6%TRRが抽出され、このうち2.0~7.3%TRR(0.10~0.42 mg/kg)がテブコナゾールであった。試験期間にわたり回収放射能の91.8%以上が未変化のテブコナゾールであった。(参照2)

## (4) らっかせい①

らっかせい(品種不明)に[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを250 g ai/haの用量で定植6、8及び10週後に合計3回茎葉散布し、最終処理7週後に植物全体を採取して、

植物体内運命試験が実施された。

最終処理 7 週後 (収穫期) の各部位の総残留放射能は、子実で 1.19 mg/kg、殻で 0.16 mg/kg、茎葉で 29.2 mg/kg であった。

子実の残留放射能の 90.8% は水溶性代謝物で、M23、M24 及び M25 が、それぞれ 9.0% TRR (0.11 mg/kg)、46.4% TRR (0.55 mg/kg) 及び 8.5% TRR (0.10 mg/kg) 検出された。子実中に未変化のテブコナゾールは検出されなかった。

殻及び茎葉における主要残留成分は未変化のテブコナゾールで、殻では 15.6% TRR (0.02 mg/kg)、茎葉では 58.4% TRR (17.1 mg/kg) 検出された。このほか殻では代謝物 M1 の遊離体が 3.4% TRR (0.01 mg/kg)、茎葉では代謝物 M1 の抱合体が 15.1% TRR (4.41 mg/kg) 検出された。さらに、殻では代謝物 M24 が 2.6% TRR (0.01 mg/kg 未満) 検出されたが、殻の残留放射能の 19.9% は 6 N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。(参照 2)

#### (5) らっかせい②

らっかせい (品種不明) に [phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを約 500 g ai/ha の用量で播種 6、9、11、13、15、17 及び 19 週後に合計 7 回茎葉散布し、最終処理 14 日後 (播種 147 日後) に茎葉、殻及び子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

最終処理 14 日後 (収穫期) の各試料における総残留放射能は、茎葉で 110 mg/kg、殻で 17.7 mg/kg、子実で 0.545 mg/kg であった。

子実では未変化のテブコナゾールが 19% TRR 認められ、34% TRR は脂肪酸等の天然植物構成成分や未抽出残渣に取り込まれた放射能であり、その他の部分は有機溶媒で抽出されない成分であった。ヘキサンによって抽出した子実中の油脂には 43~48% TRR が検出された。このうち、テブコナゾールは 13~18% TRR を占め、その他の成分は、油脂と推定された。ヘキサン抽出残渣の酸加水分解によりテブコナゾール、代謝物 M1 及び M6 が合計 4~8% TRR 検出された。

殻及び茎葉における主要残留成分は未変化のテブコナゾールで、殻で 58% TRR (10.2 mg/kg)、茎葉で 69% TRR (77.2 mg/kg) を占めた。そのほか代謝物 M1 及びその抱合体が殻で 4% TRR (0.78 mg/kg)、茎葉で 7% TRR (8.18 mg/kg)、代謝物 M6 が殻で 1% TRR (0.20 mg/kg)、茎葉で 1% TRR (1.33 mg/kg) 検出された。殻の残留放射能の 22% は 6N 塩酸を用いた還流後でも抽出されなかった。

(参照 2)

テブコナゾールの植物体内における主要代謝経路は、*t*-ブチル基の水酸化による代謝物 M1 の生成及び代謝物 M1 のグルコース抱合化による代謝物 M18 の生成並びに代謝物 M23 の生成と代謝物 M23 へのアラニンの付加による代謝物 M24、M25 及び M26 の生成と考えられた。ほかに、フェニル環の水酸化による代謝物 M6 及び M7 の生成も考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的及び好氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土（米国）に[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール及び[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを 10 mg/kg 土壌の用量で混和処理し、23±2°Cの暗所で最長 12 か月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。好氣的湛水土壌試験では[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを用い、好氣的条件下で 30 日間経過後湛水して密栓し、さらに最長 60 日間インキュベートした。

好氣的条件下では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量は少なく、累積発生量は回収放射能の 1% 未満であった。いずれの標識体処理区においても、土壌抽出物中に回収放射能の大部分の放射能が検出され、[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 70.6%TRR（12 か月後）、[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 85.5%TRR（58 日後）であった。試験終了時において未変化のテブコナゾールは[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 67.4%TRR（12 か月後）、[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 85.0%TRR（58 日後）残存した。その他の残留放射能のほとんどが土壌有機物中に取り込まれた。テブコナゾールの半減期は 1 年以上と推定された。

好氣的湛水条件下では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成は認められなかった。水層中に 4.1～7.5%TRR、土壌抽出物中には 72.2～74.7%TRR の放射能が検出された。水層に認められた放射能は未変化のテブコナゾールと同定された。土壌抽出物中の放射能の多くは未変化のテブコナゾールで、分解物は 2.7%TRR 以下であった。水層と土壌抽出物を合わせると、テブコナゾールは湛水 60 日後において 77.8%TRR 残存した。（参照 2）

#### (2) 好氣的土壌中運命試験及び土壌表面における光分解

テブコナゾールの土壌中運命に対する肥料、処理量、処理方法、植生及び光等の影響を検討するために、好氣的条件下で次の 4 種類の試験が実施された。

##### ① 標準条件下における分解性

シルト質壤土（オランダ）には堆肥（少量の敷きわらを含む牛の糞尿混合物）を約 80 mL/kg 土壌で施肥し、シルト質土壌（ドイツ）には非標識テブコナゾールを 10 mg/kg 土壌で 4 週間ごとに 3 回処理した（3 回目の処理は試験開始 10 日前に行った）。これらの土壌に、1 mg ai/kg 土壌の[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール又は[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを混和処理した。

シルト質壤土では、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量は[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では最大で 32.3%TAR であったが、[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では 1.3%TAR 以下であった。433 日後の土壌抽出物中には[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区及び[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区でそれぞれ 34.2%TAR 以上及び 52.7%TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 80%以上が未変化のテブコナゾールであった。いずれの標識体処理区においても、分解物として M3、M10 及びその互変異性体の

M11 が含量で 1.2~2.1% TAR 検出された。[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では分解物 M23 が 2.8~5.9% TAR 検出された。

シルト質土壌では、いずれの標識体処理区においても、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成は少なかった (2.1% TAR 以下)。433 日後の土壌抽出物中に 70% TAR 以上の放射能が検出され、そのうち 60% 以上が未変化のテブコナゾールで、分解物として M3、M10 及び M11 が 2.6~4.8% TAR 検出された。分解物 M23 の生成量は 0.1% TAR 以下であった。(参照 2)

## ② 植生下及び非植生下における分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壌で施肥したシルト質壤土 (オランダ) に、[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール又は [tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを、0.2 mg ai/kg 土壌、2 mg ai/kg 土壌及び 6~6.5 mg ai/kg 土壌で混和処理又は表層処理し、処理直後にイネ科植物を植えた土壌と植生のない土壌におけるテブコナゾールの分解性が比較された。

テブコナゾールの残留性は、処理量が少なく、土壌混和処理及び植物栽培をした方が低かった。土壌抽出物中には、いずれの標識体処理においても分解物 M10 又は M11 が最大 7.5% TAR 検出された。[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理では分解物 M23 が最大 9.0% TAR、分解物 M20 及び M22 が 1% TAR 未満検出された。植物体からは [phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 4~20% TAR、[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区で 32~36% TAR の放射能が検出され、未変化のテブコナゾールは最大 5.1% TAR 検出された。(参照 2)

## ③ 土壌表面における人工光による分解性

試験前に堆肥を約 80 mL/kg 土壌で施肥したシルト質壤土 (オランダ) に、[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール又は [tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールをそれぞれ 0.65 mg ai/kg 土壌及び 0.8 mg ai/kg 土壌で混和処理し、17~18°C でキセノンランプを最長 89 日間照射した。

[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が最大 17% TAR、他の揮発性物質が最大 0.3% TAR 検出された。土壌抽出物には 23.5% TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 64.9% TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。

[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が最大 4.0% TAR 生成し、土壌抽出物に 54.1% TAR (89 日後) 以上、未抽出残留物に 25.6% TAR (89 日後) 以下の放射能が検出された。テブコナゾールは速やかに分解し、[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール及び [tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理で、それぞれ 26 日後には 40.0% TAR 及び 35.0% TAR、89 日後には 3.8% TAR 及び 5.9% TAR 残存した。(参照 2)

## ④ 土壌表面における自然光による分解性

[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを、砂壤土 (ドイツ) に 5.5 mg ai/kg 土壌、シルト質

土壌（ドイツ）に 3 mg ai/kg 土壌で処理し、20±2℃で自然太陽光をそれぞれ 70 日間及び 86 日間照射した。

砂壌土では、土壌抽出物に 67.8% TAR、未抽出残留物に 14.1% TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には未変化のテブコナゾールが 53.0% TAR、分解物 M15 が 3.3% TAR、M23 が 1.0% TAR 検出されたほか、分解物 M14、M20 及び M22 が 1% TAR 未満で検出された。また、分解物 M3 及び M10 は含量で 1.8% TAR 検出された。

シルト質土壌では、土壌抽出物に 77.7% TAR、未抽出残留物に 12.5% TAR の放射能が検出された。土壌抽出物中には未変化のテブコナゾールが 51.7% TAR、分解物は M20 が 1.8% TAR、M14 が 1.1% TAR、M22 が 1.0% TAR 検出された。

（参照 2）

### （3）土壌表面における光分解

41 mg/kg 土壌の [phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを砂壌土（米国）表面に均一に処理し、平均温度 18～19℃で自然太陽光を最長 34 日間照射して光分解試験が行われた。

光照射試料では、土壌抽出物に 89% TAR 以上の放射能が検出され、その多くは未変化のテブコナゾールで、34 日後で 86% TAR 以上残存していた。テブコナゾールの推定半減期は 191 日と算出された。（参照 2）

### （4）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌（埴壌土：福島、シルト質壤土：茨城、砂質埴壌土：愛知、軽埴土：和歌山）を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の土壌吸着係数  $K_{ads}$  は 3.89～19.0、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 351～1,180 であり、土壌中における移動性は比較的低いと考えられた。（参照 2）

## 4. 水中運命試験

### （1）加水分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを、pH 5、pH 7 及び pH 9 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に約 18 mg/L となるように加え、25±1℃の暗所で最長 28 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

試験期間中、いずれの pH においても、試験液中に未変化のテブコナゾールが 99% TAR 以上で検出された。試験液中に分解物は検出されず、テブコナゾールは安定であった。（参照 2）

### （2）水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[phe-<sup>14</sup>C] テブコナゾールを、pH 7.0 の滅菌緩衝液（リン酸緩衝液）に 22.2 mg/L

となるように加え、平均温度 24℃で自然太陽光を最長 30 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

光照射試料の試験液中には、未変化のテブコナゾールが 94% TAR 以上検出され、未変化のテブコナゾールは安定であった。推定半減期は 590 日と算出された。(参照 2)

### (3) 水中光分解試験 (滅菌及び非滅菌自然水)

[phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール及び[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾールを、滅菌自然水及び非滅菌自然水に約 0.375 mg/L となるように加え、25℃でキセノンランプ (光強度: 100~140 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm) を最長 53 日間照射し、水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水における 18 日後の未変化のテブコナゾールの残留量は、51.6% TAR ([phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) 及び 63.7% TAR ([tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) であった。非滅菌自然水における同時期 (19 日後) の未変化のテブコナゾールの残留量は、33.0% TAR ([phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) 及び 22.8% TAR ([tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) で、テブコナゾールの分解速度は滅菌水中の方が遅く、テブコナゾールの分解には非生物的分解のほかに微生物も関与することが示唆された。

<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成量は、ヘッドスペース及び試験液中の溶存量を併せると、滅菌自然水で 18 日後に 4.4% TAR ([phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) 及び 0.4% TAR ([tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区)、非滅菌自然水で 26 日後に 18.0% TAR ([phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) 及び 1.0% TAR ([tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区) であった。

テブコナゾールの推定半減期は、滅菌自然水で 20~30 日、非滅菌自然水で 9~15 日と算出された。

非滅菌自然水中での主な分解物として、[tri-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区では、M20 (最大 21.0% TAR)、M21 (最大 14.3% TAR)、M23 (最大 14.0% TAR) 及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> (最大 53.6% TAR) が検出され、分解物 M20 及び M21 は [phe-<sup>14</sup>C]テブコナゾール処理区にも認められた。そのほか分解物 M1、M4、M12 及び M14 が少量 (2% TAR 以下) 認められた。(参照 2)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (長野) 及び沖積土・壤土 (奈良) を用いて、土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表2 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期(日)
容器内試験	0.6 mg/kg	火山灰土・壤土	11
		沖積土・壤土	11
ほ場試験	588 g ai/ha	火山灰土・壤土	13
		沖積土・壤土	25

1)容器内試験では原体、ほ場試験では23.5%乳剤を使用。

## 6. 作物残留試験

国内において、小麦、大麦、野菜及び果物等を用いて、テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。参考として、小麦の一部において代謝物M24及びM26の分析も行われた。

結果は別紙3に示されている。テブコナゾールの最大残留値は最終散布7日後に収穫した茶(荒茶)で認められた38.9 mg/kgであった。

海外において、野菜、果物等を用い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。海外の試験におけるテブコナゾールの最大残留値は、最終散布1日後に収穫したとうがらし(葉)の15.7 mg/kgであった。(参照2、9、13、18~22、25~29)

作物残留試験成績に基づき、テブコナゾールを暴露評価対象物質として国内で栽培される農産物から摂取される推定摂取量が表3に示されている(別紙5参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からテブコナゾールが最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表3 食品中より摂取されるテブコナゾールの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1kg)	小児(1~6歳) (体重:16.5kg)	妊婦 (体重:58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重:56.1kg)
摂取量 (µg/人/日)	447	180	396	571

## 7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表4に示されている。(参照2)



表4 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄3 雌3	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動性の低下 5,000 mg/kg 体重で雌1例 死亡
	一般状態 (Irwin 法)	日本 白色種 ウサギ	雄3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	行動抑制 1,500 mg/kg 体重で1例死 亡
	自発運動 (回転カゴ 法)	ICR マウス	雄5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	運動量の低下
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄3	0、150、500、 1,500 (経口)	500	1,500	一過性の低下
呼吸循環系	呼吸数	日本 白色種 ウサギ	雄3	0、150、500、 1,500 (経口)	150	500	一過性の下降 後上昇
	心拍数	日本 白色種 ウサギ	雄3~4		500	1,500	心拍数の増加
	呼吸・ 血圧・ 心拍	日本 白色種 ウサギ	雄3~4	0、150、500、 1,500 (静注) (麻醉)	500	1,500	呼吸は亢進後 抑制、血圧、 心拍減少
	心電図	日本 白色種 ウサギ	雄3~4		1,500	-	特異的変化な し
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄3	0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	-	影響なし
体性神経系	腓腹筋 収縮	SD ラット	雄3~4	0、150、 5,000 (経口) (麻醉)	5,000	-	影響なし
	筋弛緩 (傾斜 板法)	SD ラット	雄5	0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	落下限界角度 の減少傾向
消化管	生体位腸 管	日本 白色種 ウサギ	雄3~4	0、150、500、 1,500 (経口) (麻醉)	1,500	-	影響なし

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	炭末輸送能	SD ラット	雄 5 0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	500	1,500	炭末移動の増加
	胆汁排泄	SD ラット	雄 3 0、150、500、 1,500、5,000 (経口) (麻醉)	500	1,500	胆汁排泄量の増加
腎機能	尿排泄	SD ラット	雄 5 0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	150	500	pH の低下、 尿量の減少 1,500 mg/kg 体重で 1 例、 5,000 mg/kg 体重で全例死 亡
血液	溶血	SD ラット	雄 5 0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	5,000		影響なし
	血液凝固時間	SD ラット	雄 5 0、150、500、 1,500、5,000 (経口)	1,500	5,000	PTT の延長

—: 最小作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

テブコナゾールのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒツジを用いた経口投与による急性毒性試験及びラットを用いた腹腔内、経皮、吸入投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 2~4、6)

表5 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,000	1,700	雄(1,600~5,000 mg/kg 体重で実施) 1,600 mg/kg 体重以上: 鎮静 2,300 mg/kg 体重以上: 歩行異常、歩行不能及び削瘦 3,000 mg/kg 体重以上: 紅涙及び死亡  雌(730~5,000 mg/kg 体重で実施) 730 mg/kg 体重: 影響なし 950 mg/kg 体重以上: 鎮静 1,600 mg/kg 体重以上: 歩行異常、歩行不能、削瘦及び死亡 2,300 mg/kg 体重以上: 紅涙、呼吸異常及び鼻出血
	Wistar ラット (絶食) 雌雄各 5 匹	>5,000	3,930	活動性低下、呼吸困難、運動能不全、歩行異常等
	Wistar ラット (非絶食) 雌雄 5 又は 10 匹	4,260	3,350	
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	2,800	>5,000	雄(1,600~5,000 mg/kg 体重で実施) 1,600 mg/kg 体重以上: 鎮静、歩行異常、歩行不能、ヒヨコ様鳴声及び死亡 3,000 mg/kg 体重以上: 麻酔様状態、半閉眼及び粗毛化  雌(3,000~5,000 mg/kg 体重で実施) 3,000 mg/kg 体重以上: 鎮静 3,900 mg/kg 体重以上: 歩行異常、歩行不能、麻酔様状態、呼吸異常及び死亡 5,000 mg/kg 体重: 粗毛化
	NMRI マウス (絶食) 雌雄各 5 匹	1,620	3,020	活動性低下、呼吸困難等
	NZW ウサギ (絶食) 雌雄各 5 匹	>1,000	>1,000	摂餌量低下
	ビーグル犬	625~1,250		ND
	ヒツジ	625~1,250		ND
	腹腔内	Wistar ラット 雌雄 5 又は 10 匹	751	395
経皮	SD ラット	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

	雌雄各 5 匹			
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (エアロゾル) (粉体)	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>0.37 >5.09	>0.37 >5.09	
	Wistar ラット (雌雄、匹数不明) (4hr×1回) (6hr×5回)	>0.82 >0.24	>0.82 >0.24	活動性低下

## (2) 急性神経毒性試験

Fischer ラット(一群雌雄 12 匹)を用いた単回経口投与(原体:雄:0、20、50、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、雌:0、20、50、100、250 及び 500 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群で雄 6 例及び 500 mg/kg 体重投与群で雄 1 例に死亡が認められた。

機能観察検査(FOB)では、500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重以上投与群の雌に、オープンフィールドでの活動性増加、ケージ内での立ち上がり回数増加等がみられ、運動能・移動運動能検査では、100 mg/kg 体重投与群の雌雄に活動性の増加がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動性の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重であると考えられた。本試験では検体投与による神経行動学的影響は認められたが、回復性があり、神経組織に対する異常所見は認められなかった。(参照 2)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対する刺激性は軽度で、皮膚刺激性は認められなかった。

Hsd Poc:DH、PIRBRIGHT WHITE W 58、DHPW 及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 2~4、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 20 匹)を用いた強制経口(原体:0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日)投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の N-DEM、O-DEM 活性及び P450 量の増加(可逆的)等が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓及び脾臓重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400 及び 1,600 ppm: 平均検体摂取量は表 6 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.6	34.8	172
	雌	10.8	46.5	235

1,600 ppm 投与群の雄で肝薬物代謝酵素 (P450, *N*-DEM) の誘導が認められた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄各 1 例で死亡、雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降)、400 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び副腎束状帯の細胞質内空胞化が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (34.8 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (10.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm: 平均検体摂取量は表 7 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群	性別	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.3	41.5	205
	雌	8.8	41.3	221

5,000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の *N*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で消瘦傾向、体重増加抑制、水晶体混濁、ALP 活性の上昇並びに脾絶対及び比重量<sup>1</sup>増加、雄で脾のヘモジデリン沈着増加、雌で肝のヘモジデリン沈着増加、副腎の束状帯細胞の空胞化等がみられ、

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

1,000 ppm 以上投与群の雌雄においても消瘦傾向及び体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 8.3 mg/kg 体重/日、雌: 8.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2~4、6)

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400 及び 1,600 ppm: 平均検体摂取量は表 8 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 8 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	性別	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.57	29.2	107
	雌	8.81	34.0	122

本試験において、1,600 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量の減少 (投与 1 週以降) が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 29.2 mg/kg 体重/日、雌: 34.0 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)

#### (5) 21 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体: 1.2、10.6 及び 156 mg/m<sup>3</sup>、6 時間/日、5 日/週) による 21 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

156 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM 活性の上昇が認められた。

本試験において、156 mg/m<sup>3</sup> 投与群の雌雄で粗毛が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10.6 mg/m<sup>3</sup> であると考えられた。(参照 2~4、6)

#### (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5~6 匹) を用いた経皮 (原体: 0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる変化は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4、6)

### 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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌 (原体: 0、40、200 及び 1,000 (1~39 週)/2,000 (40~52 週) ppm: 平均検体摂取量は表 9 参照) 投与による 1 年間

慢性毒性試験が実施された。

表9 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群	性別	40 ppm	200 ppm	1,000/2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	7.2	44.6
	雌	1.4	7.5	47.5

1,000/2,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の *N*-DEM 活性の増加が認められた。本試験において、1,000/2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP 活性及びトリグリセリド濃度の上昇が、200 ppm 以上投与群の雌で水晶体の変化（混濁又は星芒）及び副腎束状帯細胞の空胞化の増加が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（7.2 mg/kg/日）、雌で 40 ppm（1.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

1年間慢性毒性試験（イヌ）① [11. (1)] における無毒性量の 40 ppm より高い無毒性量を確認するために、ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100 及び 150 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表10 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群	性別	100 ppm	150 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.96	4.39
	雌	2.94	4.45

本試験において、150 ppm 投与群の雌雄に副腎束状帯細胞の軽微な肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：2.96 mg/kg 体重/日、雌：2.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～4、6）

(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 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 11 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11 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	性別	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.3	15.9	55.0
	雌	7.4	22.8	86.3

甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度は表 12 に示されている。

300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、試験実施施設における背景データ (0~17.0%) の範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降)、雌で脾のヘモジデリン沈着及び肝のクッパー細胞の色素沈着の発生頻度の増加、300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺 C 細胞過形成、300 ppm 投与群の雌で 21 週から軽度ながら有意な体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 5.3 mg/kg 体重/日、雌: 7.4 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 2~4)

表 12 甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発生頻度

投与群 (ppm)		0	100	300	1,000
雄	過形成	1/50	3/50	7/50*	6/50
	腺腫	0/50	1/49	3/50	2/50
	腺癌	0/50	1/49	0/50	1/50
雌	過形成	1/49	2/50	3/50	0/50
	腺腫	1/49	0/50	1/50	1/50
	腺癌	0/49	0/50	0/50	0/50

データは発生数/検査数で示している。

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定(片側))

#### (4) 21 か月間発がん性試験 (マウス) ①

NMRI マウス (一群雌雄各 50 匹; 中間検査用 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、60 及び 180 ppm: 平均検体摂取量は表 13 参照) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 13 21 か月間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群	性別	20 ppm	60 ppm	180 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.9	18.2	53.1
	雌	9.0	26.1	80.5

本試験において、180 ppm 投与群の雄で肝比重量の増加、180 ppm 投与群の雌雄で肝臓に空胞化 (脂肪蓄積) の有意な増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄: 18.2 mg/kg 体重/日、雌: 26.1 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)



(5) 21 か月間発がん性試験 (マウス) ②

NMRI マウス (一群雌雄各 50 匹; 中間検査用 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500 及び 1,500 ppm: 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 14 21 か月間発がん性試験 (マウス) ②の平均検体摂取量

投与群	性別	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	84.9	279
	雌	103	357

肝細胞腫瘍の発生頻度は表 15 に示されている。

腫瘍性病変として、1,500 ppm 投与群の雄に肝細胞腺腫及び肝細胞癌、雌に肝細胞癌の発現頻度の増加が認められた。

500 ppm 以上投与群の雌雄で血液生化学的検査の肝障害関連項目の変化、肝細胞に単細胞壊死及び空胞化 (脂肪化) が認められ、1,500 ppm 投与群でより強い肝への障害が観察された。(参照 2~4)

表 15 肝細胞腫瘍の発生頻度

性別 (ppm)	雄			雌		
	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数	47	48	48	47	45	46
肝細胞腺腫	3	2	17***	0	0	2
肝細胞癌	0	0	10***	1	0	12***

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Fisher の直接確率検定)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は表 16 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 16 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.12	21.6	72.3
		雌	9.07	27.8	94.8
	F <sub>1</sub> 世代	雄	9.24	27.1	97.2
		雌	11.1	33.9	111

1,000 ppm 投与群で、親動物の雌雄に体重増加抑制（投与 1 週以降）及び雄に摂餌量の減少（発生時期の詳細不明）が、児動物に出生時体重の低下及び哺育期間中の体重増加抑制がみられた。繁殖能に関しては、同群で出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の親動物及び児動物に体重増加抑制等がみられ、出生時同腹児数の減少等が認められたので、無毒性量は親動物、児動物及び繁殖能とも 300 ppm（P 雄：21.6 mg/kg 体重/日、P 雌：27.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：27.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：33.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（参照 2～4、6）

## （2）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、30、60 及び 120 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

60 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に体重減少（60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～8 日、120 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～9 日）、体重増加抑制（60 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6～11 日、120 mg/kg 体重/日投与群：妊娠 6 日以降）、摂餌量の減少（妊娠 6～16 日）、肝絶対及び比重量の増加並びに子宮内黒褐色液貯留が、胎児に椎骨の骨化遅延が認められ、120 mg/kg 体重/日投与群では、着床後死胚数の増加、生存胎児数の減少及び胎児体重の低下がみられた。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制等、胎児に椎骨の骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2～4）

## （3）発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に顕著な体重増加抑制（投与期間中）が認められ、同投与群の胎児には生存胎児数の減少、矮小児数の増加、内臓・外表奇形胎児数の増加等が認められた。胎児にみられた影響は、検体の母動物に対する毒性によるものと考えられた。（参照 2、3、6）

## （4）発生毒性試験（ラット）③

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加量の低下（投与期間全体）、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加量の低下（妊娠 6～7 日）及び体重増加抑制（妊娠 7 日以降）が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で母体毒性によると考えられる胎児体重の低下、矮小児及び奇形胎児数の増加

が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、6)

発生毒性試験(ラット)①～③[12.(2)～(4)]の総合評価として、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性(胎児体重低値、骨化遅延及び奇形胎児数の増加)が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、発生毒性試験(ラット)①[12.(2)]の 60 mg/kg 体重/日以上投与群及び発生毒性試験(ラット)③[12.(4)]の 100 mg/kg 体重投与群において母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたので、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であると判断した。

#### (5) 発生毒性試験(経皮投与:ラット)④

Wistar ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6～15 日に経皮(原体:0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日)投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも検体に起因すると考えられる影響は認められなかったので、無毒性量は母動物及び胎児とも 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)

#### (6) 発生毒性試験(経皮投与:ラット)⑤

Wistar ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6～15 日に経皮(原体:0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日)投与し、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/日投与群の母動物に皮膚反応(紅斑、痂皮形成)が認められ、胎児には影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 1,000 mg/kg 体重/日未満、胎児で 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)

#### (7) 発生毒性試験(マウス)①

NMRI マウス(一群雌 25 匹)の妊娠 6～15 日に強制経口(原体:0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日)投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験(一群雌 10 匹)として、0、10、20、30 及び 100 mg/kg 体重/日の用量を設定し、本試験と同様の投与が行われた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞の脂肪化、同投与群の胎児で矮小児数の増加が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群で奇形胎児数が増加したので、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2～4)

#### (8) 発生毒性試験 (マウス) ②

NMRI マウス (第1試験: 一群雌 35 匹、第2試験: 一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (第1試験; 原体: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日、第2試験; 原体: 0、1 及び 3 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性及び母動物毒性試験が実施された。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で、母動物に肝臓の *N*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

母動物では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で肝細胞空胞化の程度増強が、30 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量の増加、肝細胞の脂肪蓄積及び ALP 活性の増加が認められ、胎児では 30 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性所見が認められた 100 mg/kg 体重/日投与群において異常所見 (外脳症、口蓋裂、開眼、無頭蓋症、椎骨欠損及び前肢疣様形成) を有する胎児数が増加した。(参照 2)

発生毒性試験 (マウス) ①及び② [12. (7) 及び (8)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児に異常所見 (口蓋裂等) が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は、発生毒性試験 (マウス) ①及び② [12. (7) 及び (8)] では母動物及び胎児のいずれにおいても認められなかった。

#### (9) 発生毒性試験 (経皮投与: マウス)

NMRI マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。さらに、母体毒性を確認するための追加試験として、同用量を投与し、病理組織学的検査 (一群雌 10 匹) 及び血液生化学的検査 (一群雌 5 匹) が行われた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において肝臓の *N*-DEM、*O*-DEM 活性及び P450 量の増加が認められた。

300 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に肝細胞の脂肪変性等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胎児に口蓋裂増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

1,000 mg/kg/体重/日群でみられた口蓋裂は母体毒性に関連したもので、検体に特異的な催奇形作用を示すものではないと考えられた。(参照 2、3)

#### (10) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ヒマラヤウサギ (一群雌 16 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重減少（妊娠 6～8 日）/増加抑制（妊娠 6～19 日）、摂餌量の減少（妊娠 6～19 日）、着床後死亡胚の増加がみられ、同投与群の胎児に母体毒性によると考えられる奇形（四肢の奇形）胎児数の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2～4、6）

#### （1 1）発生毒性試験（ウサギ）②

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、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群にも母動物及び胎児に影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

#### （1 2）発生毒性試験（ウサギ）③

チンチラウサギ（第 1 試験：一群雌 16 匹、第 2 試験：一群雌 5 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性試験（第 1 試験）及び母動物毒性試験（第 2 試験）が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重（妊娠 6～8 日）及び摂餌量（妊娠 6～11 日）の減少がみられ、同投与群の胎児に体重低下及びこれに伴う骨化遅延の増加、投与によると考えられる奇形（3 例）が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

#### （1 3）発生毒性試験（ウサギ）④ <参考資料<sup>2</sup>>

チンチラウサギ（一群雌 14～15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0 及び 100 mg/kg 体重/日）投与し、発生毒性のメカニズム試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群で、母動物に体重（妊娠 6～10 日）及び摂餌量（妊娠 6～12 日）の減少、肝の薬物代謝酵素（ECOD、EROD、ALD、EH、GLU-T）活性の上昇（10～55%）、副腎組織中のステロイド（11-デオキシコルチコステロン及びコルチコステロン）濃度の軽度な上昇（20 及び 22%）及び副腎皮質束状帯の細胞肥大が認められた。グルココルチコイドの増加は奇形を誘発する可能性があり、特にウサギは感受性が高いことが知られている。検体投与により、母動物への明らかな毒性に加え、副腎皮質束状帯の細胞肥大とグルココルチコイドの産生及び血流への放出過剰が奇形発現に関与している可能性があるものと考えられた。母動物の血漿及び胎児組織中の検体濃度に差はみられず、胎児への検体の蓄積はないものと考えられた。本試験では胎児体重の低下は認められたが、外表奇形はみられず、100 mg/kg 体重/日は催奇形性の閾値と考えられた。（参

<sup>2</sup> メカニズム試験として実施された試験のため参考資料とした。

照 2)

発生毒性試験（ウサギ）①～③ [12. (10)～(12)] のいずれにおいても、無毒性量は母動物及び胎児とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性（胎児体重低値、骨化遅延及び奇形）が認められた。

また、本剤の単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響として、発生毒性試験（ウサギ）①及び③ [12. (10)及び(12)] において母動物における体重及び摂餌量への影響が認められたので、無毒性量は 30 mg/kg 体重/日であった。

#### (14) 発達神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6 日～哺育 11 日に混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与し、発達神経毒性試験が実施された。

表 17 発達神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	妊娠期間	8.8	22.0	65.0
	哺育期間	16.3	41.3	125

本試験において、1,000 ppm 投与群の母動物に死亡、体重減少（妊娠 7 日以降）、体重増加抑制、摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）、妊娠期間の延長等がみられ、同投与群の児動物に死産児の増加、生存率低下、体重増加抑制、発育遅延を示唆すると思われる所見（膈開口日の僅かな遅延、脳絶対重量の減少、小脳高の低値）が認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 300 ppm（妊娠期間：22.0 mg/kg 体重/日、哺育期間：41.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

児動物の体重及び脳絶対重量については、100 及び 300 ppm 投与群においても統計学的に有意な低値が一部に認められたが、用量相関性はなく、雌雄で同様の傾向がみられないことから、検体の影響ではないと考えられた。児動物に特異的な神経行動学的影響は認められなかった。（参照 2）

#### 13. 遺伝毒性試験

テブコナゾール（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卵巣由来細胞（CHO）を用いた *Hprt* 遺伝子座突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、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卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた姉妹染色分体交換試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験及びマウスを用いた *in vivo* 優性致死試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。全て陰性であったことから、テブコナゾールに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2~4、6)

表 18 遺伝毒性試験概要

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、M45 株)	0.313~20 µg/7 <sup>*</sup> イヌ (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Escherichia coli</i> (W3110、K12 p3478 株)	625~10,000 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	15.6~500 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	31.2~1,000 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (-S9) 156~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (+S9)	
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	20~12,500 µg/7 <sup>*</sup> ヲト 75~1,200 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株)	37.5~2,400 µg/7 <sup>*</sup> ヲト 39.5~450 µg/7 <sup>*</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> 遺伝子)	チャイニーズハムスター卵 巣由来培養細胞 (CHO)	80~100 µg/mL (-S9) 12.5~200 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~25.2 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	3~30 µg/mL (-S9) 30~300 µg/mL (+S9)	陰性
	姉妹染色分体交換 試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来培養細胞 (CHO)	4~30 µg/mL (-S9) 15~120 µg/mL (+S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	200~2,000 mg/kg (単回強制経口投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI マウス (一群雄 50 匹、雌 600 匹)	2,000 mg/kg (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 白内障に関する試験 (参考)

##### ① 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌 4 匹) を用いた吸入 (原体 : 150 及び 800 mg/m<sup>3</sup>、4 時間/日、5 日/週) による 6 週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、技術的に可能な最大濃度である 800 mg/m<sup>3</sup>(実測濃度:914

mg/m<sup>3</sup>)群で、投与期間中に一時的な流涎、咳漱音及び摂餌量の減少が認められたが、眼科的検査及びレンズの病理組織学的検査では白内障は認められなかったため、無毒性量は白内障については914 mg/m<sup>3</sup>、一般症状については163 mg/m<sup>3</sup>であると考えられた。(参照2、3)

#### ② 4週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験(ネコ)

ネコ(一群雌雄各4匹)を用いた吸入(原体:50及び350 mg/m<sup>3</sup>、6時間/日、5日/週)による4週間反復吸入毒性及び白内障に関する試験が実施された。

本試験において、350 mg/m<sup>3</sup>(実測濃度:309 mg/m<sup>3</sup>)を吸入投与しても白内障の誘発は認められなかったため、白内障に関する無毒性量は309 mg/m<sup>3</sup>であると考えられた。(参照2)

#### (2) 肝細胞増殖に及ぼす影響試験(マウス)

テブコナゾールのマウスにおける肝細胞増殖作用が、投与初期の亢進時期を過ぎても継続するかどうかを確認することを目的として、NMRIマウス(一群雌雄各15匹)にテブコナゾールを混餌(原体:0、25、500及び1,500 ppm:平均検体摂取量は表19参照)投与し、28日間肝細胞増殖試験が実施された。中間と殺群として、7日間投与群が設けられた。

表19 肝細胞増殖に及ぼす影響試験(マウス)の平均検体摂取量

投与群		性別	25 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7日間投与群	雄	4	76	212
		雌	4	90	243
	28日間投与群	雄	4	73	214
		雌	5	91	266

各投与群で認められた毒性所見は表20に示されている。

毒性所見として肝細胞肥大、肝絶対及び比重量の増加等が500 ppm以上投与群で認められた。肝細胞増殖指数(Ki67抗体による免疫組織学的染色法)は、投与期間にかかわらず雌雄とも1,500 ppm投与群の小葉中心域、門脈周囲域及び肝全体で増加し、その増加の程度は7日間投与群の方が大きかった。

本試験条件下では、肝細胞増殖は28日間継続して誘発されることが考えられた。(参照29、30)



表 20 各投与群で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
7日間 投与群	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体)</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>肝単細胞壊死</li> <li>グリソン氏鞘細胞浸潤</li> <li>有糸分裂像増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞増殖指数増加(小葉中心域及び全体)</li> <li>体重増加抑制</li> <li>肝単細胞壊死</li> <li>グリソン氏鞘細胞浸潤</li> <li>有糸分裂像増加</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性)</li> <li>肝微小空胞化/大空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞増殖指数増加(門脈周囲域)</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性)</li> <li>肝微小空胞化/大空胞化</li> </ul>
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
28日間 投与群	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体)</li> <li>体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>グリソン氏鞘細胞浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞増殖指数増加(小葉中心域、門脈周囲域及び全体)</li> </ul>
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性)</li> <li>肝微小空胞化/大空胞化</li> <li>肝単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞肥大(小葉中心～汎小葉性)</li> <li>肝微小空胞化/大空胞化</li> <li>肝単細胞壊死</li> <li>グリソン氏鞘細胞浸潤</li> </ul>
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験 (マウス)

テブコナゾールのマウスにおける肝毒性誘発作用が、CAR、PXR 等の核受容体の活性化を介したものであるか確認することを目的として、NMRI マウス (一群雌雄各 20 匹) にテブコナゾールを混餌 (原体 : 0、25、500 及び 1,500 ppm : 平均検体摂取量は表 21 参照) 投与し、28 日間肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物試験が実施された。中間と殺群として、7 日間投与群が設けられた。陽性対照として PB (80 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与) が用いられた。

表 21 肝薬物代謝酵素活性及び遺伝子転写産物に及ぼす影響試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		性別	25 ppm	500 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	7 日間投与群	雄	4	72	201
		雌	5	87	273
	28 日間投与群	雄	4	77	231
		雌	5	90	276

各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化は表 22、毒性所見は表 23 に示されている。

本試験条件下では、テブコナゾールの投与により PROD 及び BROD が誘導さ

れ、また *Cyp2b* 及び *Cyp3a* の mRNA が増加したことから、テブコナゾールは CAR 及び PXR の活性化を示す可能性が考えられた。

一方、LAH の誘導及び *Acox1* の mRNA の増加が認められなかったことから、テブコナゾールは PPAR の活性化を示さないと考えられた。(参照 29、31)

表 22 各投与群で認められた肝薬物代謝酵素等の変化

投与群		雄	雌
7 日間 投与群*	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Ugt1a1</i> 及び <i>Bax</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt2b1</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Bcl-XI</i> 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyp1a1</i>, <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Bax</i> 及び <i>Gadd45a</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt1a1</i> 減少</li> </ul>
	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i>, <i>Ugt1a1</i> 及び <i>Bax</i> 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Bax</i> 増加</li> </ul>
	25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cyp2b10</i> 及び <i>Cyp3a11</i> 増加</li> </ul>	影響なし
28 日間 投与群	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加</li> <li>• <i>Cyp2b9</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加</li> <li>• <i>Ugt2b1</i> 及び <i>Acox1</i> 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD 及び BROD 増加</li> <li>• <i>Ugt1a1</i> 減少</li> </ul>
	500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD 及び UDPGT 増加</li> <li>• <i>Cyp3a11</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp4a10</i> 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD 及び BROD 増加</li> <li>• <i>Cyp2b10</i> 及び <i>Cyp3a11</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Ugt2b1</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Gadd45a</i> 減少</li> </ul>
	25 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、PROD、BROD 及び <i>Cyp2b10</i> 増加</li> </ul>	影響なし
PB 80 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加</li> <li>• <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp4a10</i> 及び <i>Acox1</i> 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT 増加</li> <li>• <i>Cyp2b10</i>, <i>Cyp3a11</i> 及び <i>Ugt1a1</i> 増加</li> <li>• <i>Cyp2b9</i>, <i>Cyp4a10</i>, <i>Acox1</i> 及び <i>Bcl-XI</i> 減少</li> </ul>

\*: P450、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT: テブコナゾール 7 日間投与群では測定せず。

表 23 各投与群で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
7日間 投与群	1,500 ppm	・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
28日間 投与群	1,500 ppm	・摂餌量減少	・摂餌量減少
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・T.Chol、T.Bil、TP 及び Alb 減少 ・AST <sup>§</sup> 、ALT <sup>§</sup> 及び ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加	・体重増加抑制 ・T.Chol、TP 及び Alb 減少 ・AST、ALT 及び ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加
	25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
PB 80 mg/kg 体重/日		・非協調運動 ・体重増加抑制 ・ALT 及び ALP 増加 ・T.Bil 及び Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加	・非協調運動 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・AST 及び ALT 増加 ・T.Chol、T.Bil、TP 及び Alb 減少 ・肝絶対及び比重量増加

<sup>§</sup> : 500 ppm 投与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。

#### (4) 28日間免疫毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) にテブコナゾールを混餌 (原体 : 0、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与し、投与 26 日後にヒツジ赤血球を静脈内投与する 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミド (3.5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与) が用いられた。

表 24 28日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	8.1	24.3	78.4

抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度は、最高用量の 1,000 ppm 投与群においても影響が認められなかった。シクロホスファミド投与群では、抗ヒツジ赤血球 IgM 濃度は対照群の 15% まで減少した。

本試験において、1,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は 300 ppm (24.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下では、テブコナゾールに免疫毒性は認められなかった。(参照 29、32)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「テブコナゾール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験成績（温州みかん、キャベツ等）、免疫毒性等の試験成績が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験において、テブコナゾールは動物体内に速やかに吸収され、0.33~1.70 時間後に  $C_{max}$  に達した。投与後 1 時間でほぼ全組織及び臓器に分布し、肝臓及び副腎皮質には他の組織及び臓器に比して高い濃度の分布がみられた。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄された。尿中へも排泄されるが、呼吸への排泄は僅かであった。主要代謝経路は、 $\alpha$ -ブチル基の水酸化及び酸化であり、主要代謝物は M1 及び M8 で、主に糞中で検出された。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、投与放射能は泌乳期ヤギでは肝臓 (5  $\mu\text{g/g}$ ) 及び腎臓 (4  $\mu\text{g/g}$ ) において高い値を示し、脂肪、筋肉及び乳汁では 0.1  $\mu\text{g/g}$  未満と低かった。産卵鶏においても肝臓 (8  $\mu\text{g/g}$ ) 及び腎臓 (6  $\mu\text{g/g}$ ) で高く、卵 (0.15  $\mu\text{g/g}$ ) では低かった。主要代謝物として M1 及びその抱合体が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したテブコナゾールを用いた植物体内運命試験の結果、主要成分は未変化のテブコナゾールであり、10%TRR を超える代謝物として M1 (小麦わら)、M18 (小麦わら)、M24 (小麦玄麦及びらっかせい子実) 及び M26 (小麦玄麦) が認められた。

テブコナゾールを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。最大残留値は最終散布 7 日後に収穫した茶 (荒茶) の 38.9 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、テブコナゾール投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (脂肪変性等) に認められた。免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

マウスで肝細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められないことから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。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、出生時同腹児数の減少及び哺育率の低下が認められた。

ラット、マウス及びウサギを用いた発生毒性試験において、母動物で毒性影響のみられる用量で胎児毒性 (胎児体重低値、骨化遅延及び奇形) が認められたが、母動物に毒性が発現しない用量では胎児に対する影響は認められていない。これらのことから、母動物に毒性が発現しない用量では、胎児に対して影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超える代謝物として M24 及び M26 が認められたが、毒性はテブコナゾールに比べて弱く (参照 39)、農産物中の暴露評価対象物質をテブコナゾール (親化合物のみ) と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 25 に、単回経口投与群により惹起されると考えられる毒性影響等は表 26 にそれぞれ示されている。

米国 EPA では、ラットを用いた発達神経毒性試験において、低用量 (100 ppm)

投与群の児動物にみられた脳絶対重量の減少を毒性影響と考え、この試験における最小毒性量 100 ppm (8.8 mg/kg 体重/日) を根拠とし、不確実係数 300 を用いて慢性参照用量 (cRfD) を設定している。しかし、脳比重量は減少していないこと、300 ppm 投与群では雄に脳重量の減少がみられないこと、100 ppm 投与群で脳重量減少に関連すると思われる毒性所見がみられないこと、より投与期間の長い 2 世代繁殖試験の次世代動物に毒性所見がみられないことから、この脳絶対重量減少は、生体にとって問題となるものとは考えられなかった。

各試験の無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験①の 1.4 mg/kg 体重/日であったが、この試験では最小毒性量以下の用量を低く設定しすぎていること、追加試験で得られた無毒性量が 2.94 mg/kg 体重/日であることから、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量は 2.94 mg/kg 体重/日であると判断した。

食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量 2.94 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.029 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、テブコナゾー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に対する無毒性量のうち最小値は、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 30 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 0.3 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.029 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.94 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	10 日間 (ラット) 及び 13 日間 (ウサギ)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPPR> (2010年)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	10日間 (ラット) 及び13日間 (ウサギ)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国> (2008年)

cRfD	0.029 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	28日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	8.8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300 (児動物の体重及び脳絶対重量に低値が認められたため300とした)

ARfD	0.029 mg/kg 体重
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	28日間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	8.8 mg/kg 体重
(不確実係数)	300 (児動物の体重及び脳絶対重量に低値が認められたため300とした)

<EU> (2008 年)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.03 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	マウス
(期間)	10 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

(参照 33~35)

表 25 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				農薬抄録
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	
ラット	28日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300	30 肝、脾重量増加等	30 肝機能障害等	30 肝機能障害等	30 肝臓及び脾臓重量増 加	農薬抄録
	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、400、1,600 ppm 雄：0、8.6、34.8、171.7 雌：0、10.8、46.5、235.2	9 体重増加抑制、副腎細 胞空胞化	10 体重増加抑制、副腎 細胞空胞化	34.8 雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎細胞空胞化	34.8 雄：34.8 雌：10.8 雄：体重増加抑制等 雌：副腎束状帯細胞質 内空胞化等	
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、400、1,600 Ppm 雄：0、7.57、29.2、107 雌：0、8.81、34.0、122	5 体重増加抑制	15(300 ppm) 体重増加抑制等	29.2 雄：29.2 雌：34.0 雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少	29.2 雄：29.2 雌：34.0 雌雄：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		雄：0、7.57、29.2、107 雌：0、8.81、34.0、122	5 体重増加抑制	15(300 ppm) 体重増加抑制等	5.3 雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺C細胞過形成 雌：体重増加抑制等	5.3 雄：5.3 雌：7.4 雄：甲状腺C細胞増殖 性病変 雌：体重増加抑制等	
		雄：0、5.3、15.9、55.0 雌：0、7.4、22.8、86.3	(発がん性は認められ ない)	(発がん性は認めら れない)	(発がん性は認めら れない)	(発がん性は認められ ない)	
2世代		0、100、300、1,000 ppm	親動物、児動物及び 繁殖能	親動物、児動物及び 繁殖能	親動物、児動物及び 繁殖能	親動物、児動物及び 繁殖能	



無毒質量 (mg/kg 体重/日) D							
動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録	
発生毒性試験①	P 雄: 0、7.12、21.6、72.3 P 雌: 0、9.07、27.8、94.8 F1 雄: 0、9.24、27.1、97.2 F1 雌: 0、11.1、33.9、111.4	繁殖能: 22 親動物及び子動物: 体重増加抑制 繁殖能: 出生時同腹児数減少	親動物: 体重増加抑制 繁殖能: 哺育児体重増加抑制	繁殖能: 25 親動物及び子動物: 体重増加抑制 繁殖能: 同腹児数減少	繁殖能: P 雄: 21.6 P 雌: 27.8 F1 雄: 27.1 F1 雌: 33.9 親動物及び子動物: 体重増加抑制等 繁殖能: 出生時同腹児数減少等	繁殖能: P 雄: 21.6 P 雌: 27.8 F1 雄: 27.1 F1 雌: 33.9 親動物及び子動物: 体重増加抑制等 繁殖能: 出生時同腹児数減少等	
		0、30、60、120	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 肝重量増加 胎児: 骨化遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 椎骨骨化遅延	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 椎骨骨化遅延	(催奇形性は認められない) 母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 椎骨骨化遅延
		0、100	母動物: 30 胎児: 60 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 肝重量増加 胎児: 骨化遅延等 (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 生存胎児数減少等 (催奇形性は認められない)	母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 椎骨骨化遅延	(催奇形性は認められない) 母動物: 30 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制等 胎児: 椎骨骨化遅延
発生毒性試験②	0、10、30、100	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	
		母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	
発生毒性試験③	0、10、30、100	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	母動物: 10 胎児: 30 母動物: 体重増加抑制 胎児: 矮小児、奇形児増加等	



動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) 2)				
			JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、30、100 0、10、20、30、100	母動物：— 胎児：10 母動物：肝毒性 胎児：矮小児の増加	母動物：10 胎児：10 母動物：肝細胞の空胞化 等 胎児：矮小児の増加	母動物：10 胎児：10 母動物：肝細胞の空胞化 胎児：矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日 で奇形胎児増加)	母動物：10 胎児：10 母動物：肝細胞の脂肪 化 胎児：矮小児の増加 (100 mg/kg 体重/日 で奇形胎児増加)	
	発生毒性 試験②	0、1、3、10、30、100			母動物：3 胎児：10 母動物：肝細胞空胞化 肝細胞空胞化の程度 増強 胎児：骨化遅延	母動物：3 胎児：10 母動物：肝細胞空胞化 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められ ない)	
	発生毒性試験①	0、10、30、100	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 等 胎児：着床後死亡胚増 加、四肢奇形児増加等	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制等 胎児：着床後死亡胚増 加、四肢奇形児増加等	母動物：30 胎児：30 母動物：体重減少/増 加抑制、摂餌量の減 少、着床後死亡胚の増 加 胎児：奇形 (四肢の奇 形) 胎児数の増加	母動物：30 胎児：30 母動物：体重増加抑制 等 胎児：着床後死亡胚増 加、四肢奇形児増加等	
	発生毒性 試験②	0、3、10、30	母動物：10 胎児：30 母動物：体重増加抑制 (催奇形性は認められ ない)		母動物：30 胎児：30 母動物及び胎児：影響 なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：30 胎児：30 (催奇形性は認められ ない)	

無毒性量 (mg/kg 体重/日) ①							
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
イヌ	発生源性 試験③	0、10、30、100	/	/	/	母動物：30 胎児：30 母動物：体重及び摂餌 量減少 胎児：体重低下、骨化 遅延の増加及び奇形	母動物：30 胎児：30 母動物：体重減少等 胎児：骨化遅延等
						母動物：30 胎児：30	母動物：30 胎児：30
イヌ	発生源性試験①～③の総合評価	0、200、1,000、5,000 ppm	9	雄：7.3	7.5	雄：8.3 雌：8.8	雄：8.3 雌：8.8
				雄：体重増加抑制等	体重増加抑制等	雌雄：消瘦傾向及び体 重増加抑制	雌雄：体重増加抑制等
				2	1	雄：7.2 雌：1.4	雄：7.2 雌：1.4
イヌ	1年間 慢性毒性 試験①	0、40、200、 1,000/2,000 ppm	2	白内障、副腎の病理組 織学的変化	副腎束状帯の細胞 質内空胞化	雄：ALP 活性及びト リグリセリド濃度の 上昇 雌：水晶体の変化 (混 濁又は星芒) 及び副腎 束状帯細胞空胞化の 増加	雄：ALP 活性上昇等 雌：水晶体混濁等
				3	3	雄：2.9 雌：3.0	雄：2.96 雌：2.94
イヌ	1年間 慢性毒性 試験②	0、100、150 ppm 雄：0、2.96、4.39 雌：0、2.94、4.45	3	雌雄：副腎束状帯細胞 肥大	雌雄：副腎束状帯 細胞肥大	雌雄：副腎束状帯細胞 の軽微な肥大	雌雄：副腎束状帯細胞 肥大
				NOAEL：3 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：1.5 SF：100 ADI：0.01	NOAEL：2.94 SF：100 ADI：0.029	NOAEL：2.94 SF：100 ADI：0.029
イヌ	ADI(cRED)			ラット発達神経毒性試 験	ラット発達神経毒性試 験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験
				イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性 試験

/:記載なし。  
NOAEL:無毒性量 LOAEL:最小毒性量 SF:安全係数 UF:不確実係数 ADI:一日摂取許容量 cRFD:慢性参照用量  
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 26 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：0、1,600、2,300、 3,000、3,900、5,000 雌：0、730、950、1,230、 1,600、2,300、3,000、 3,900、5,000	雄：－ 雌：730 雄：鎮静 雌：鎮静
	急性神経毒性試験	雄：0、20、50、100、 500、1,000 雌：0、20、50、100、 250、500	雌雄：50 雌雄：活動性増加
	発生毒性試験①	母動物：0、30、60、 120	母動物：30 母動物：体重減少
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重増加量の低下
	発生毒性試験①及び③の総合評価		
マウス	急性毒性試験	雄：0、1,600、2,300、 3,000、3,900、5,000 雌：0、3,000、3,900、 5,000	雄：－ 雌：－ 雄：鎮静等 雌：鎮静
ウサギ	発生毒性試験①	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重減少/増加抑制
	発生毒性試験③	母動物：0、10、30、 100	母動物：30 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験①及び③の総合評価		
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①、③ ウサギ発生毒性試験①、③

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：最小毒性量は設定されなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	化学名
M1	(RS)-5-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M2	(RS,RS)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3,5-トリオール
M3	(RS,RS)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-2,3-ジオール
M4	(RS,RS)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M5	(RS)-1-(4-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M6	(RS)-1-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M7	(RS)-5-(4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-1,3-ジオール
M8	(RS)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン酸
M9	(RS)-5-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-5-オキソ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン酸
M10	(RS)-4'-クロロ-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタノフェン
M11	(EZ,RS)-1-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1-ペンテン-1,3-ジオール
M12	(RS)-6-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-6-ヒドロキシ-7,7-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン
M13	(RS)-1-(4-クロロフェニル)-4-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ペンタン-3-オール
M14	(RS)-4-(4-クロロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール
M15	4-(4-クロロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オン
M16	(M1の硫酸抱合体)
M17	(M1のグルクロン酸抱合体)
M18	(M1のグルコース抱合体)
M19	(M2のグルクロン酸抱合体)
M20	(RS)-5,5-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-4-ヘキサノール
M21	(RS)-4-ヒドロキシ-5,5-ジメチル-4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ヘキサノール
M22	3,3-ジメチル-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オン
M23	1,2,4-トリアゾール
M24	(DL)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)アラニン
M25	(DL)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)乳酸
M26	(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)酢酸
M27	p-クロロ安息香酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
Acox1	Acyl-coenzyme A oxidase 1
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [ =グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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
Bax	Bcl-2 結合 X タンパク質
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン O-ベンジラーゼ
CAR	Constitutive androstane receptor
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cyp	チトクローム P450 アイソザイム
ECOD	7-エトキシクマリンデエチラーゼ
EH	エポキシドヒドロラーゼ
EROD	7-エトキシレゾルフィンデエチラーゼ
Gadd	Growth arrest and DNA-damage-inducible, alpha
GLU-T	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
IgM	免疫グロブリン M
LAH	ラウリン酸水酸化酵素
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MTD	最大耐量
N-DEM	N-デメチラーゼ
O-DEM	O-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
PTT	部分トロンボプラスチン時間
PXR	Pregnane X receptor
T <sub>1/2</sub>	半減期
TAR	総処理 (投与) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TP	総蛋白質



$T_{max}$	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (種子) 1991年度	1	EC	353	2	14	0.05	0.05	0.07	0.07
					21	0.02	0.02	0.05	0.05
					28	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	EC		2	14	0.16	0.16	0.15	0.14
					21	0.14	0.14	0.13	0.13
					28	0.04	0.03	0.06	0.06
小麦 (露地) (玄麦) 1998年度	1	SC	300	2	13	0.01	0.01	0.01	0.01
					20	0.01	0.01	0.01	0.01
	1	SC		2	14	0.06	0.06	0.07	0.07
					21	0.04	0.04	0.05	0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2002年度	1	SC	800	3	7	0.59	0.58	0.68	0.66
					14	0.24	0.24	0.24	0.23
					21	0.14	0.14	0.15	0.15
	1	SC		3	7	0.14	0.14	0.15	0.14
					15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2003年度	1	SC	800	3	14			<0.05	<0.05
					21			0.06	0.06
					28			<0.05	<0.05
	1	SC		3	14			0.05	0.05
					21			<0.05	<0.05
					28			<0.05	<0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2003年度	1	SC	1,200	3	7	0.53	0.52	0.51	0.50
					14	0.07	0.06	0.07	0.07
					21	0.05	0.05	0.06	0.06
	1	SC		3	7	0.20	0.20	0.23	0.22
					14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (露地) (玄麦) 2006年度	1	SC	200	3	1*	0.14	0.13	0.15	0.15
					7	0.03	0.03	0.03	0.03
					14	0.02	0.02	0.02	0.02
	1	SC		3	21	0.01	0.01	0.02	0.02
					1*	0.20	0.20	0.14	0.14
					7	0.03	0.03	0.05	0.05
大麦 (露地) (種子) 2003年度	1	SC	200	2	14	1.04	1.04	0.99	0.99
					21	0.58	0.55	0.55	0.53
					29	0.11	0.10	0.10	0.10
	1	SC		2	14	1.34	1.33	1.47	1.44
					21	0.91	0.88	0.88	0.88
					28	0.24	0.24	0.24	0.24
大麦 (露地) (種子) 2007年度	1	SC	200	2	14	0.194	0.193	0.215	0.210
					21	0.482	0.474	0.471	0.470
					28	0.434	0.424	0.437	0.434
	1	SC		2	14	0.308	0.303	0.294	0.292
					21	0.105	0.102	0.138	0.136
					28	0.093	0.092	0.126	0.124

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
						テブコナゾール				
						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) (乾燥子実) 2009年度	1	SC	400	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					14	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
	28	0.02		0.02	0.02	0.02				
	42	<0.01		<0.01	<0.01	<0.01				
1	SC	400	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
28	<0.01		<0.01	<0.01	<0.01					
42	0.03		0.03	0.04	0.04					
だいず (露地) (乾燥子実) 2010年度	1		350~ 380	3	7	0.02	0.02	0.03	0.02	
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					42	0.03	0.03	0.03	0.02	
					56	0.06	0.06	0.06	0.06	
70	0.04	0.04	0.04	0.04						
だいず (露地) (乾燥種子) 2011年度	1	SC	200	3	7	<0.01	<0.01	/	/	
					14	<0.01	<0.01			
					28	<0.01	<0.01			
					42	<0.01	<0.01			
	56	<0.01		<0.01						
	70	<0.01		<0.01						
	1	SC		200	3	7	0.02	0.02	/	/
						14	0.01	0.01		
28			<0.01			<0.01				
42			0.02			0.02				
56	0.03	0.03								
70	0.02	0.02								
あずき (露地) (乾燥子実) 2009年度	1	SC	400		3	7	0.07	0.07	0.08	0.08
						14	0.13	0.13	0.14	0.14
				28		0.11	0.11	0.11	0.11	
				42		0.02	0.02	0.02	0.02	
	1	SC		400	3	7	0.02	0.02	0.02	0.02
						14	0.04	0.04	0.04	0.04
						28	0.05	0.05	0.06	0.06
						42	0.04	0.04	0.05	0.05
ばれいしょ (露地) (塊茎) 2009年度	1	SC	400		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	SC	380		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい (露地) (根部) 1999年度	1	SC	267	4	14	0.16	0.16	0.11	0.11	
					21	0.10	0.10	0.11	0.10	
					28	0.05	0.05	0.07	0.06	
	1	SC		267	4	14	0.02	0.02	0.01	0.07
						21	0.01	0.01	<0.01	<0.01
						28	0.02	0.02	0.01	0.01
てんさい (露地) (根部) 2000年度	1	SC	300		2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
						21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
						28	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1	SC		300	2	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
						21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
						28	<0.01	<0.01	0.03	0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) (葉球) 2009年度	1	SC	600	3	1	1.31	1.28	1.50	1.45
					3	0.81	0.78	0.45	0.44
					7	0.16	0.16	0.13	0.12
					14	0.06	0.06	0.12	0.12
2009年度	1	SC	400	3	1	0.46	0.46	0.61	0.61
					3	0.11	0.11	0.14	0.13
					7	0.19	0.18	0.13	0.12
					14	0.07	0.06	0.10	0.10
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000年度	1	SC	400	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					3	<0.01	<0.01	0.04	0.04
					7	0.01	0.01	<0.01	<0.01
					1	<0.01	<0.01	0.02	0.02
2000年度	1	SC	400	4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (露地) (茎葉) 2001年度	1	SC	400	3	14	0.10	0.10	0.09	0.08
					21	0.05	0.04	0.09	0.08
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	0.11	0.11	0.15	0.14
2001年度	1	SC	300	3	21	0.01	0.01	0.03	0.02
					28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					14	0.11	0.11	0.15	0.14
					21	0.01	0.01	0.03	0.02
ねぎ (露地) (茎葉) 2001年度	1	SC	400	3	14			0.03	0.02
					21			0.01	0.01
					28			0.01	0.01
					14			0.16	0.15
2001年度	1	SC	400	3	21			0.11	0.10
					28			0.03	0.02
					14			0.16	0.15
					21			0.11	0.10
にんにく (露地) (鱗茎) 2008年度	1	SC	600	3	7	<0.01	<0.01		
					14	<0.01	<0.01		
					21	<0.01	<0.01		
					7	<0.01	<0.01		
2008年度	1	SC	600	3	14	<0.01	<0.01		
					21	<0.01	<0.01		
					7	<0.01	<0.01		
					14	<0.01	<0.01		
にら (施設) (茎葉) 2010年度	1	SC	400	3	7 <sup>a</sup>	2.51	2.48	2.52	2.46
					14	3.24	3.20	4.39	4.24
					21	0.56	0.56	0.54	0.54
					7 <sup>a</sup>	10.5	10.2	11.5	11.5
2010年度	1	SC	356	3	14	5.79	5.52	5.23	5.16
					21	2.56	2.46	2.11	2.10
					7 <sup>a</sup>	10.5	10.2	11.5	11.5
					14	5.79	5.52	5.23	5.16
わけぎ (露地) (茎葉) 2003年度	1	SC	600	3	3 <sup>a</sup>	2.43	2.40		
					7 <sup>a</sup>	1.02	1.00		
					14	0.67	0.66		
					3 <sup>a</sup>	0.16	0.16		
2003年度	1	SC	556	3	7 <sup>a</sup>	0.06	0.06		
					14	<0.05	<0.05		
					3 <sup>a</sup>	2.43	2.40		
					7 <sup>a</sup>	1.02	1.00		
わけぎ (露地) (茎葉) 2005年度	1	SC	600	3	14			3.47	3.38
					3 <sup>a</sup>			1.12	1.08
					7 <sup>a</sup>			0.56	0.54
					14			0.56	0.54
2005年度	1	SC	600	3	3 <sup>a</sup>			1.51	1.44
					7 <sup>a</sup>			0.40	0.40
					14			0.16	0.15
					3 <sup>a</sup>			1.51	1.44
はなにら (施設) (花茎) 2010年度	1	SC	400	3	1	3.89	3.87		
					3	2.45	2.43		
					7	0.74	0.73		
					1	3.88	3.86		
2010年度	1	SC	400	3	3	2.75	2.74		
					7	0.97	0.96		
					1	3.88	3.86		
					3	2.75	2.74		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
しょうが (露地) (根茎) 2010年度	1	SC	400	3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
しょうが (露地) (根茎) 2011年度	1	SC	400	3	3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
					14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
しそ (施設) (葉部) 2006年度	1	SC	150	2	14 <sup>a</sup>	0.26	0.26		
					21	0.21	0.20		
	1	SC	150	2	14 <sup>a</sup>	0.27	0.24		
					21	<0.05	<0.05		
りんご (露地・無袋) (果実) 2004年度	1	SC	500	3	1 <sup>a</sup>	0.10	0.10	0.12	0.12
					7	0.06	0.06	0.10	0.10
					14	0.03	0.03	0.04	0.04
	1	SC		3	21	0.02	0.02	0.02	0.02
					1 <sup>a</sup>	0.28	0.28	0.43	0.42
					7	0.18	0.18	0.22	0.22
日本なし (露地・無袋) (果実) 2004年度	1	SC	500	3	14	<0.02	<0.02	0.03	0.03
					21	<0.02	<0.02	0.02	0.02
					1	0.63	0.62	1.08	1.06
	1	SC		3	7	0.46	0.46	0.88	0.87
					14	0.37	0.37	0.47	0.46
					21	0.29	0.29	0.34	0.34
もも (露地・無袋) (果肉) 2001年度	1	SC	400	3	1	0.97	0.96	1.53	1.50
					7	0.54	0.54	1.06	1.05
					14	0.71	0.70	1.69	1.68
	1	SC	300	3	21	0.52	0.52	0.72	0.70
					1	0.09	0.09	0.11	0.11
					3	0.08	0.08	0.10	0.10
もも (露地・無袋) (果皮) 2001年度	1	SC	400	3	7	0.06	0.06	0.11	0.11
					5	0.04	0.04	0.06	0.06
					1	6.13	5.96	4.70	4.69
	1	SC	300	3	3	3.81	3.78	3.52	3.48
					7	4.17	4.16	3.49	3.34
					1	4.86	4.80	3.16	3.10
ネクタリン (露地・無袋) (果肉) 2003年度	1	SC	1.5 g/樹	3	3	4.96	4.92	2.30	2.28
					7	3.62	3.52	1.90	1.89
					1	0.63	0.63		
	1	SC	500	3	3	0.58	0.56		
					7	0.47	0.46		
					1	1.57	1.53		
あんず (露地・無袋) (果実) 2005年度	1	SC	400	3	3	0.76	0.74		
					7	0.87	0.84		
					14	0.31	0.30		
	1	SC		3	1			0.77	0.76
					3			0.62	0.62
					7			0.67	0.66
1	SC	3	1			0.69	0.68		
			3			0.68	0.68		
			7			0.39	0.39		

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地・無袋) (果実) 2003年度	1	SC	500	3	1	0.32	0.32		
					3	0.29	0.28		
	7	0.13		0.12					
	14	0.06		0.06					
1	SC	3	1	0.39	0.38				
			3	0.16	0.16				
7	0.79	0.76							
14	0.42	0.42							
うめ (露地・無袋) (果実) 2008年度	1	SC	400	3	1	0.22	0.22	0.21	0.21
					3	0.14	0.14	0.13	0.13
	7	0.04		0.04	0.03	0.03			
	14	0.18		0.18	0.16	0.16			
1	SC	3	1	1.05	1.03	1.13	1.12		
			3	1.12	1.07	1.33	1.30		
7	0.53	0.53	0.58	0.58					
14	0.19	0.18	0.17	0.17					
おうとう (施設・無袋) (果実) 2001年度	1	SC	500	3	7	0.42	0.41	0.85	0.82
					14	0.20	0.20	0.76	0.75
	21	0.04	0.04	0.09	0.09				
	1	SC	400	3	7	0.52	0.50	0.73	0.73
14					0.35	0.34	0.41	0.40	
21	0.08	0.08	0.14	0.14					
おうとう (施設・無袋) (果実) 2004年度	1	SC	500	2	1	1.77	1.76	2.15	2.14
					3	1.32	1.31	1.76	1.76
				7	0.66	0.65	0.90	0.90	
				3	1	1.41	1.41	2.01	1.98
	3	1.10	1.10		1.46	1.44			
	7	0.89	0.88	1.08	1.08				
	1	SC	200	2	1	1.25	1.24	1.21	1.21
					3	1.20	1.20	1.12	1.08
7				0.24	0.24	0.83	0.82		
3				1	1.29	1.27	1.33	1.32	
	3	0.94	0.93	1.15	1.12				
7	0.85	0.82	0.86	0.86					
おうとう (施設・無袋) (果実) 2005年度	1	SC	400	3	1			3.25	3.19
					3			2.16	2.12
	7			1.87	1.82				
	1	SC	500	3	1			2.42	2.34
3							1.73	1.72	
7			0.68	0.66					
ぶどう (施設・無袋) (果実) 2004年度	1	SC	200	3	1	0.18	0.18	0.69	0.68
					7	0.78	0.76	0.78	0.78
	14	0.36	0.36	0.51	0.51				
	21	0.25	0.24	0.36	0.36				
1	SC	500	3	1	3.18	3.12	3.14	3.08	
				7	2.71	2.68	3.95	3.94	
14	3.11	3.06	3.75	3.70					
21	2.93	2.90	3.63	3.60					
かき (露地・無袋) (果実) 2001年度	1	SC	300	3	14	0.18	0.18	0.29	0.29
					21	0.09	0.09	0.20	0.19
	28	0.04	0.04	0.09	0.08				
	1	SC	500	3	14	0.13	0.12	0.18	0.18
21					0.17	0.17	0.18	0.18	
28	0.11	0.11	0.12	0.12					

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
かき (露地・無袋) (果実) 2007年度	1	SC	500	3	1	0.46	0.46	0.50	0.48
					3	0.39	0.38	0.45	0.44
					7	0.38	0.36	0.34	0.33
					14	0.21	0.20	0.35	0.34
かき (露地・無袋) (果実) 2007年度	1	SC	300	3	1	0.41	0.39	0.17	0.17
					3	0.30	0.30	0.19	0.18
					7	0.24	0.24	0.08	0.08
					14	0.23	0.22	0.09	0.09
いちじく (露地) (可食部) 2008年度	1	SC	1 g/樹	3	1	<0.05	<0.05		
					3	<0.05	<0.05		
					7	<0.05	<0.05		
					14	<0.05	<0.05		
いちじく (露地) (可食部) 2008年度	1	SC	1 g/樹	3	1	<0.05	<0.05		
					3	<0.05	<0.05		
					7	<0.05	<0.05		
					15	<0.05	<0.05		
茶 (露地) (荒茶) 実施年不明	1	SC	200	1	7	13.1	13.1	16.5	16.3
					14	11.7	11.6	14.2	13.8
					21	0.53	0.52	0.54	0.52
					7	5.05	5.02	6.60	6.54
茶 (露地) (荒茶) 実施年不明	1	SC	200	1	14	6.42	6.33	6.37	6.19
					21	1.62	1.31	1.84	1.74
					7				
					14				
茶 (露地) (浸出液) 2000年度	1	SC	200	1	7			6.80	6.76
					14			5.77	5.54
					21			0.16	0.16
					7			2.22	2.12
茶 (露地) (浸出液) 2000年度	1	SC	200	1	14			2.56	2.46
					21			0.46	0.46
					7				
					14				
茶 (露地) (荒茶) 2008年度	1	SC	400	2	3 <sup>a</sup>	93.6	92.0	95.9	95.4
					7	38.0	37.3	38.9	37.8
					14	15.9	15.8	16.3	16.0
					3 <sup>a</sup>	60.0	59.4	56.9	55.8
茶 (露地) (荒茶) 2008年度	1	SC	400	2	7	21.7	21.0	22.5	22.3
					14	7.8	7.6	7.7	7.5
					3 <sup>a</sup>				
					7				
茶 (露地) (浸出液) 2008年度	1	SC	400	2	14			23.2	22.6
					7			8.2	8.0
					14			3.6	3.5
					3 <sup>a</sup>			14.4	14.3
茶 (露地) (浸出液) 2008年度	1	SC	400	2	7			5.8	5.7
					14			1.9	1.8
					3 <sup>a</sup>				
					7				
あさつき (露地) (茎葉) 2003年度	1	SC	600	3	3 <sup>a</sup>	5.56	5.54		
					7 <sup>a</sup>	1.84	1.84		
					14	1.01	0.98		
					3 <sup>a</sup>	1.13	1.10		
あさつき (露地) (茎葉) 2003年度	1	SC	600	3	7 <sup>a</sup>	0.24	0.24		
					14	0.42	0.41		
					3 <sup>a</sup>				
					7 <sup>a</sup>				
飼料用 えんぱく (露地) (茎葉) 2003年度	1	SC	0.04 g/kg 種 子	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
						テブコナゾール			
						公的分析機関		社内分析機関	
						最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (施設) (果肉) 2011年度	1	SC	607	3	1	/	/	0.03	0.02
					3			0.02	0.02
					7			0.04	0.03
					14			0.04	0.04
					21			0.01	0.01
	1	SC	808	3	1	/	/	<0.01	<0.01
					3			<0.01	<0.01
					7			<0.01	<0.01
					14			<0.01	<0.01
					21			<0.01	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 2011年度	1	SC	607	3	1	/	/	6.75	6.70
					3			7.09	7.07
					7			6.45	6.35
					14			7.85	7.84
					21			6.68	6.66
	1	SC	808	3	1	/	/	2.41	2.40
					3			2.61	2.60
					7			1.80	1.77
					14			1.73	1.73
					21			1.80	1.78
なつみかん (露地) (果実全体) 2010年度	1	SC	607	3	1	/	/	2.08	1.99
					3			2.09	2.08
					6			2.20	2.20
					13			1.91	1.89
					20			2.06	2.05
	1	SC	607	3	1	/	/	1.23	1.22
					3			1.17	1.17
					6			0.72	0.70
					13			0.58	0.58
					20			0.44	0.44
すだち (露地) (果実) 2011年度	1	SC	658~ 707	3	1	/	/	1.15	1.12
					3			0.70	0.70
					7			0.69	0.68
					14			0.69	0.68
					21			0.66	0.64
かぼす (露地) (果実) 2011年度	1	SC	675	3	1	/	/	0.38	0.36
					3			0.37	0.36
					7			0.27	0.25
					14			0.27	0.27
					21			0.30	0.29

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	剤 型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
						テブコナゾール		トリアゾール アラニン(M24)		トリアゾール 酢酸(M26)	
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
						小麦 (露地) (種子) 1991年度	2	EC	352	2	14 21 28

注) EC: 乳剤、SC: フロアブル

- ・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。
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均値は、定量限界を検出したものとして計算し、\*を付した。



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

<別紙 4 : 作物残留試験成績 (海外) >

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
トウモロコシ (穀粒) 2004年	2	EC	200~400	3	15	0.03	0.02
トウモロコシ (穀粒) 1995年	1	EC	200~400	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穀粒) 1994年	1	WP	250	3	3~21	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穂軸) 1994年	1	WP	250	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穀粒) 1994年	1	WP	500	3	15	<0.1	<0.1
トウモロコシ (穂軸) 2003~2004年	3	SC	200~400	4	15	<0.1	<0.1
オート麦 (穀粒) 1992年	1	EW	125~375	1	22 36 50	0.62 0.32 0.33	0.34 0.19 0.17
オート麦 (穀粒) 1995年	1	EW	129~194	1	28 35 42	<0.05 0.1 <0.05	<0.05 0.08* <0.05
オート麦 (穀粒) 1995年	2	SC	129~194	1	28 35 42	0.11 0.07 0.05	0.07* 0.06* 0.04*
ばれいしょ (塊茎) 1989年	1	EC	250	4	0 5	/	0.1 <0.1
ばれいしょ (塊茎) 1995年	1	EC	200	6	30	/	<0.1
ばれいしょ (塊茎) 2002年	2	EC	200	6	30	/	0.02
ばれいしょ (塊茎) 2002年	1	SC	300	4	31	/	<0.02
ばれいしょ (塊茎) 2002年	1	SC	150	4	30	/	<0.02
キャベツ (葉球) 1993年	2	EW	188	3	7 14 21	0.63 0.48 0.32	0.62 0.44 0.32
キャベツ (葉球) 1996年	1	EW	125~250	3	21 35	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
キャベツ (葉球) 1996年	1	EW	125~250	3	7 14 21 28	0.56 0.33 0.37 0.19	0.56 0.33 0.37 0.19
キャベツ (葉球) 2002年	1	WG	200	3	21	<0.05	<0.05
キャベツ (葉球) 2002年	1	WG	200	3	3 7 14 21 28	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.08 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
キャベツ (葉球) 1989年	1	EC	375	3	14 21 28	<0.05 <0.05 <0.05	<0.05 <0.05 <0.05
キャベツ (葉球) 1989年	1	EC	375~750	3	21	0.47	0.36
サボイ キャベツ (葉球) 1996年	1	EW	125~250	3	21	0.56	0.56
サボイ キャベツ (葉球) 1996年	1	EW	125~250	3	7 14 21 28	0.21 0.05 <0.05 <0.05	0.21 0.05 <0.05 <0.05
赤キャベツ (葉球) 2002年	1	WG	200	3	21	<0.05	<0.05
赤キャベツ (葉球) 2002年	1	WG	200	3	3 7 14 21 28	0.09 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05	0.09 <0.05 <0.05 <0.05 <0.05
レタス (茎葉) 1998年	1	WP	200	2	7	0.18	0.18
レタス (茎葉) 1998年	1	WP	200	2	3 7 10	0.55 0.23 0.13	0.55 0.23 0.13
レタス (茎葉) 1999年	3	WP	233~250	2	3 7 10	4.3 2.3 2.3	3.4 1.7 1.2
レタス (茎葉) 1999年	2	WP	250	2	7	0.65	0.54
レタス (茎葉) 1999年	1	WP	250	2	6	3.2	3.2
にんじん (根部) 2004年	2	EC	200~400	4	14	0.27	0.22

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
にんじん (根部) 1995年	1	EC	200~400	8	14	0.1	0.1*
にんじん (根部) 2003年	1	SC	150~300	5	14	<0.1	<0.1
にんじん (根部) 2004年	2	SC	150~300	5	14	<0.1	<0.1
とうがらし (果実) 2005年	1	WG	-	3	1 3 5 7	1.77 1.19 0.76 0.54	1.39 1.14 0.75 0.51
とうがらし (葉) 2005年	1	WG	-	3	1 3 5 7	15.7 8.95 8.12 4.42	13.8 8.44 8.06 4.29
スイカ (果肉) 1991~1993年	3	WG	62.5~125	4	3 7 10	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
スイカ (果皮) 1991~1993年	3	WG	62.5~125	4	3 7 10	0.05 0.05 0.02	0.04 0.04 0.02*
スイカ (果実全体) 1993年	1	WG	125	4	3 7 10	0.03 0.03 <0.02	0.03 0.03 <0.02
スイカ (果肉) 1993年	1	WG	125	4	7	<0.02	<0.02
スイカ (果皮) 1993年	1	WG	125	4	7	0.08	0.08
スイカ (果実全体) 1993年	1	WG	125	4	7	0.04	0.04
メロン (果実) 2005年	4	WG	100~150	3	3	0.10	0.05
メロン (果実) 2005年	4	WG	100~150	3	1 3 7	0.06 0.08 0.05	0.05 0.04 0.04
メロン (果実) 2004年	4	WG	100~200	3	3	0.24	0.10*
メロン (果実) 2004年	4	WG	100~200	3	1 3 7	0.11 0.10 0.09	0.07* 0.08* 0.06*
メロン (果肉) 1991~1993年	3	WG	62.5~125	5	3 7 10	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
メロン (果皮) 1991~1993年	3	WG	62.5~125	5	3	0.27	0.20
					7	0.34	0.17
					10	0.12	0.08
メロン (果実全体) 1993年	1	WG	125	5	3	0.13	0.13
					7	0.05	0.05
					10	0.06	0.06
メロン (果肉) 1993年	1	WG	125	5	7	<0.02	<0.02
メロン (果皮) 1993年	1	WG	125	5	7	0.08	0.08
メロン (果実全体) 1993年	1	WG	125	5	7	0.03	0.03
オレンジ (果実) 2004年	1	SC	200	5	3	<0.1	<0.1
					7	<0.1	<0.1
					14	<0.1	<0.1
					21	<0.1	<0.1
オレンジ (果実) 2004年	3	SC	200~400	5	14	0.2	1.2*
オレンジ (果実) 2004年	2	EC	300~600	3	20	2.22	1.75
マンゴー (果実) 2002年		EW	-	5	3	0.09	0.08
					6	0.12	0.08
					9	0.08	0.06
					12	0.06	0.06
					15	0.04	0.04
					18	0.02	0.02
21	0.03	0.02					
ワックスアップル (果実) 2001年		EW	-	4	3	0.40	0.22
					6	0.14	0.10
					9	0.06	0.05
					12	0.04	0.04
					15	0.02	0.02
					18	0.03	0.02
21	0.03	0.03					
ライチ (果実) 1998年	3	SC	181~396	7	0	0.98	0.84
コーヒ豆 (乾燥豆) 1990年	1	EC	250	3	5	<0.1	<0.1
					15	<0.1	<0.1
					30	<0.1	<0.1
					45	<0.1	<0.1
コーヒ豆 (乾燥豆) 1990年	1	EC	500	3	30	<0.1	<0.1
コーヒ豆 (乾燥豆) 1993年	1	WP	250~500	3	30	<0.1	<0.1

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
コーヒ豆 (乾燥豆) 1995、2004年	3	EC	200~400	3	30	0.05	0.06*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996~1997年	2	SC	250	5	7 14~15 21~22 28~30 45 60	0.02 0.02 0.05 0.03 0.02 0.03	0.02* 0.02* 0.03* 0.02* 0.02* 0.02*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996~1997年	3	SC	250	5	30	0.06	0.03*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1996年	3	SC	250	3	28	0.02	0.01*
コーヒ豆 (乾燥豆) 1998年	1	EC	200~400	5	30	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 1997年	1	EC	400	6	20	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 2003年	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
	1	SC	480	4	20	<0.1	<0.1
マンゴー (果実) 2004年	1	EC	800	3	20	0.05	0.04
	1	EC	800	3	20	0.04	0.03
	1	EC	400~800	3	0	0.48	0.46
					10	0.10	0.08
					20	0.06	0.06*
					30	0.08	0.07*
	1	EC	400~800	3	40	<0.05	<0.05
					0	0.58	0.44
					10	0.09	0.07*
					20	0.09	0.07*
1	EC	400~800	3	30	0.07	0.06*	
				40	<0.05	<0.05	
				0	0.09	0.07*	
				10	0.07	0.07	
1	EC	400~800	3	20	<0.05	<0.05	
				30	<0.05	<0.05	
				40	<0.05	<0.05	
				40	<0.05	<0.05	
アーモンド (Nutmeat) 1996年	1	WG	450 g/kg	4	35	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	29	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	35	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	31	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	32	<0.05	
	1	WG	450 g/kg	4	25 35 42 49	<0.05 <0.05 <0.05 <0.05	
ペカン (Nutmeat)	1	SC	432 g/L	4	50	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	12	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	21	<0.05	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)	
						テブコナゾール	
						最高値	平均値
1995年	1	SC	432 g/L	4	19	<0.05	
	1	SC	432 g/L	4	25	<0.05	

- 注) ・ EC : 乳剤、SC : フロアブル製剤、EW : エマルション製剤、WG : 顆粒水和剤、WP : 水和剤
- ・ 一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
  - ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界の平均に<を付して記載した。
  - ・ - : 使用量不明

<別紙 5 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重: 55.1 kg)		小児 (1~6歳) (体重: 16.5 kg)		妊婦 (体重: 58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重: 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
小麦	0.66	59.8	39.5	44.3	29.2	69	45.5	49.9	32.9
大麦	1.44	5.3	7.63	4.4	6.34	8.8	12.7	4.4	6.34
だいず	0.06	39	2.34	20.4	1.22	31.3	1.88	46.1	2.77
あずき	0.14	2.4	0.34	0.8	0.11	0.8	0.11	3.9	0.55
てんさい	0.16	32.5	5.20	27.7	4.43	41.1	6.58	33.2	5.31
キャベツ (含芽キャベツ)	1.45	24.1	35.0	11.6	16.8	19	27.6	23.8	34.5
たまねぎ	0.04	31.2	1.25	22.6	0.90	35.3	1.41	27.8	1.11
ねぎ (含リーキ)	0.15	9.4	1.41	3.7	0.56	6.8	1.02	10.7	1.61
にら	5.52	2	11.0	0.9	4.97	1.8	9.94	2.1	11.6
わけぎ	0.66	0.2	0.13	0.1	0.07	0.1	0.07	0.2	0.13
その他のゆり科野菜	3.87	0.6	2.32	0.1	0.39	0.2	0.77	1.2	4.64
みかん	0.04	17.8	0.71	16.4	0.66	0.6	0.02	26.2	1.05
なつみかん (果実全体)	2.2	1.3	2.86	0.7	1.54	4.8	10.6	2.1	4.62
その他のかんきつ類果実	1.12	5.9	6.61	2.7	3.02	2.5	2.80	9.5	10.6
りんご	0.22	24.2	5.32	30.9	6.80	18.8	4.14	32.4	7.13
日本なし	1.68	6.4	10.8	3.4	5.71	9.1	15.3	7.8	13.1
もも	5.96	3.4	20.3	3.7	22.1	5.3	31.6	4.4	26.2
ネクタリン	1.53	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15	0.1	0.15
あんず (含アプリコット)	0.76	0.2	0.15	0.1	0.08	0.1	0.08	0.4	0.30
すもも (含ブルー)	0.76	1.1	0.84	0.7	0.53	0.6	0.46	1.1	0.84
うめ	1.3	1.4	1.82	0.3	0.39	0.6	0.78	1.8	2.34
おうとう (チェリー)	3.19	0.4	1.28	0.7	2.23	0.1	0.32	0.3	0.96
ぶどう	3.94	8.7	34.3	8.2	32.3	20.2	79.6	9	35.5
かき	0.48	9.9	4.75	1.7	0.82	3.9	1.87	18.2	8.74
みかんの皮	7.84	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78	0.1	0.78
茶	37.8	6.6	250	1	37.8	3.7	140	9.4	355
その他のハーブ	0.98	0.9	0.88	0.3	0.29	0.1	0.10	1.4	1.37
合計			447		180		396		571

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数 of テブコナゾールの平均残留値の最大値を用いた。(参照 別紙 3)
- ・ff: 平成 17 年~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照 38) の結果に基づく食品摂取量 (g/人/日)
- ・摂取量: 残留値から求めたテブコナゾールの推定摂取量 (µg/人/日)
- ・その他のゆり科野菜の値にははなにらの値を用いた。



- 其他のかんきつ類果実の値にはすだち及びかぼすのうち、すだちの値を用いた。
- 其他のハーブの値にはあさつき及びしそのうち、あさつきの値を用いた。
- ばれいしょ、ニンニク、しょうが及びいちじくについては全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 18 年 5 月 31 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社 一部公表
- 3 JMPR : Tebuconazole (Pesticide residues in food 1994 evaluations Part II Toxicology) (1994)
- 4 US EPA : Federal Register/Vol.70, No.95, 28527-28534 (2005)
- 5 US EPA : Methoxyfenozide. Human Health Risk Assessment for Proposed Use on Soybeans. (2006)
- 6 Australia APVMA : Toxicology Evaluation of TEBUCONAZOLE (2004)
- 7 食品健康影響評価について（平成 18 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0904008 号）
- 8 食品健康影響評価について（平成 19 年 2 月 23 日付け厚生労働省発食安第 0223006 号）
- 9 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2007 年、未公表
- 10 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 7 月 5 日付け府食第 652 号）
- 11 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 20 年 6 月 30 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 351 号）
- 12 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 22 年 1 月 29 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、一部公表
- 13 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2008 年、未公表
- 14 食品健康影響評価について（平成 23 年 2 月 8 日付け厚生労働省発食安 0208 第 3 号）
- 15 テブコナゾール海外作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、未公表
- 16 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 9 月 8 日付け府食第 726 号）
- 17 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 1 号）
- 18 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 23 年 12 月 27 日改訂）：バイエルクロップサイエンス（株）、一部公表
- 19 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2008 ～2010 年、未公表
- 20 テブコナゾール海外作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、

未公表

- 21 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 24 年 9 月 10 日改訂）：バイエル  
クロップサイエンス(株)、一部公表
- 22 テブコナゾール作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス(株)、2010、  
2011 年、未公表
- 23 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 10 月 29 日付け府食  
第 949 号）
- 24 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令(平成 25 年厚生労働省令第 9 号)  
及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省  
告示第 15 号）
- 25 テブコナゾール・トリフロキシストロビン（BCF-091）フロアブルの温州  
みかん作物残留試験：一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
- 26 トリフロキシストロビン・テブコナゾール（BCF-091）フロアブルのなつ  
みかん作物残留試験：(株) エスコ、2011 年、未公表
- 27 テブコナゾール・トリフロキシストロビン（BCF-091）フロアブルのかぼ  
す・すだち作物残留試験：(株) エスコ、2011 年、未公表、
- 28 テブコナゾール（オンリーワン）フロアブルのキャベツ作物残留分析結果  
報告書：財団法人日本食品分析センター、2009 年、未公表
- 29 農薬抄録テブコナゾール（殺菌剤）（平成 26 年 2 月 12 日改訂）：バイエル  
クロップサイエンス株式会社、一部公表
- 30 **TEBUCONAZOLE : 28-Day Liver Mechanistic Study in Male and Female  
mice by Dietary Administration (Liver Histopathology and Cell  
Proliferation Investigations) : Bayer CropScience AG, 2012.**
- 31 **TEBUCONAZOLE : 28-Day Liver Mechanistic Study in the Male and  
Female mice by Dietary Administration (Liver enzyme activity and  
Gene Transcript Investigations) : Bayer CropScience AG, 2012.**
- 32 **TEBUCONAZOLE : 28-Day Immunotoxicity Study in the Female Rat by  
Dietary Administration : Bayer CropScience AG, 2012.**
- 33 **JMPR: Pesticide residues in food 2010. Report of the joint meeting of the  
FAO panel of experts on pesticide residues in food and the environment  
and the WHO core assessment group on pesticide residues. 307-312.  
2010.**
- 34 **US EPA : Federal Register/Vol.73, No.94,27748-27756, 2008.**
- 35 **EFSA: Conclusion on the peer review of tebuconazole. EFSA Scientific  
Report. 176: 1-109, 2008.**
- 36 食品健康影響評価について(平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安 0213  
第 2 号)
- 37 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 26 年厚生労働省告示

第 225 号)

- 38 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 39 食品安全委員会：農薬評価書 トリアゾール共通代謝物、2012 年

# トリアゾール 共通代謝物

本資料はトリアゾール系農薬の暴露評価対象物質の検討  
において参考資料として利用するため、現時点で得られ  
ている科学的知見のとりまとめを行ったものである。

## 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 .....	5
I. 検討対象物質の概要 .....	6
1. 一般名 .....	6
2. 化学名 .....	6
3. 分子式 .....	6
4. 分子量 .....	6
5. 構造式 .....	7
6. 経緯 .....	7
II. 安全性に係る試験の概要 .....	8
II-1. 【1,2,4-トリアゾール】 .....	8
1. 動物体内運命試験 .....	8
(1) ラット① .....	8
(2) ラット② .....	8
(3) ラット③ .....	9
2. 急性毒性試験 .....	9
3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	10
4. 亜急性毒性試験 .....	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	10
(2) 90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット) .....	11
(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス) .....	12
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス) .....	12
5. 生殖発生毒性試験 .....	13
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	13
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	15
(3) 発生毒性試験(ラット) .....	15
(4) 発生毒性試験(ラット) .....	15
(5) 発生毒性試験(ウサギ) .....	15
6. 遺伝毒性試験 .....	16
7. その他の試験 .....	16
(1) エストロゲン生合成 .....	16
(2) ラット培養胎児を用いた <i>in vitro</i> 試験 .....	16

II-2. 【トリアゾール酢酸】	17
1. 動物体内運命試験	17
(1) ラット①	17
(2) ラット②	17
2. 急性毒性試験	17
3. 亜急性毒性試験	18
(1) 14日間亜急性毒性試験(ラット)	18
4. 遺伝毒性試験	18
II-3. 【トリアゾールアラニン】	18
1. 動物体内運命試験	19
(1) ラット①	19
(2) ラット②	19
2. 急性毒性試験	19
3. 亜急性毒性試験	20
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	20
(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	21
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
4. 生殖発生毒性試験	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料>	21
(3) 発生毒性試験(ラット)	22
5. 遺伝毒性試験	22
III. 【トリアゾール系化合物】	23
1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 ( <i>in vitro</i> )	23
2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用	24
3. レチノイン酸の形態形成に関するCYP酵素活性の作用	24
4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路	25
IV. まとめ	26
・別紙1: 検査値等略称	31
・参照	32

### <審議の経緯>

2012年 2月 14日 第14回農薬専門調査会評価第一部会  
2012年 3月 7日 第15回農薬専門調査会評価第一部会  
2012年 8月 24日 第85回農薬専門調査会幹事会  
2012年 9月 3日 第445回食品安全委員会(報告)  
2012年 9月 4日 から10月3日まで 国民からのご意見・情報の募集  
2012年 10月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会(報告)  
2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会  
2013年 7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  
2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会(報告)

### <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	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋



川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久

義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳 (座長代理)  
赤池昭紀  
上路雅子

三枝順三  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
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)  
川口博明

代田眞理子  
玉井郁巳  
根本信雄

森田 健  
山手丈至  
與語靖洋

<第85回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第93回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

## 要 約

トリアゾール系農薬の共通代謝物である 1,2,4-トリアゾール(CAS No. 288-88-01)、トリアゾールアラニン(CAS No. 10109-05-4)及びトリアゾール酢酸(CAS No. 28711-29-7)について、JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

検討に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、急性毒性(ラット、マウス及びウサギ)、亜急性毒性(イヌ、ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣(アポトーシス小体、絶対重量減少)、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた90日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においても遺伝毒性は認められなかった。

## I. 検討対象物質の概要

### 1. 一般名

和名：1,2,4-トリアゾール

英名：1,2,4-triazole

和名：トリアゾール酢酸

英名：Triazole acetic acid

和名：トリアゾールアラニン

英名：Triazole alanine

### 2. 化学名

1,2,4-トリアゾール (CAS No. 288-88-01)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール

英名：1*H*-1,2,4-triazole

トリアゾール酢酸 (CAS No. 28711-29-7)

IUPAC

和名：1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル酢酸

英名：1*H*-1,2,4-triazole-1-yl-acetic acid

トリアゾールアラニン (CAS No. 10109-05-4)

IUPAC

和名：1,2,4-トリアゾリル-3-アラニン

英名：1,2,4-triazolyl-3-alanine

### 3. 分子式

1,2,4-トリアゾール：C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>

トリアゾール酢酸：C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

トリアゾールアラニン：C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

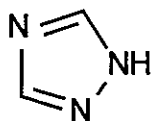
### 4. 分子量

1,2,4-トリアゾール：69.07

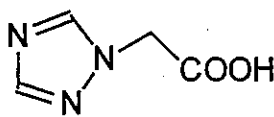
トリアゾール酢酸：127.10

トリアゾールアラニン：172.14

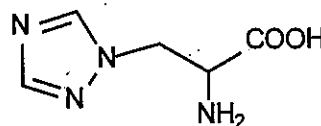
## 5. 構造式



1,2,4-トリアゾール



トリアゾール酢酸



トリアゾールアラニン

## 6. 経緯

1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸は、トリアゾール系農薬の共通代謝物であり、植物及び土壤中で生成される。トリアゾールアラニンは1989年にJMPRにおいて評価され、毒性はないと結論された。

これらの結果を受け、食品安全委員会では、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上問題ないとしてきたところであるが、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸について、2006年に米国で、2008年にJMPRで評価されADIが設定された。

## II. 安全性に係る試験の概要

### II-1. 【1,2,4-トリアゾール】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 1、2)

各種運命試験 [II-1.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -トリアゾール」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 1,2,4-トリアゾールに換算した。検査値等略称は別紙 1 に示されている。

#### 1. 動物体内運命試験

##### (1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾールを 0.4、48.8、865.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。吸収率は、尿中排泄率及び組織残留率から少なくとも 80% と推定された。(参照 1)

表 1 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	0.4		48.8		865.7	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	93.5	90.6	80.0	92.4	87.6	91.9
ケージ洗浄液	0.0	0.5	0.3	0.8	1.0	1.2
糞	8.7	7.4	19.9	10.4	6.5	9.2
組織残留	0.8	0.6	0.8	0.9	1.6	1.3
排泄合計	103	99.1	101	105	96.7	104

##### (2) ラット②

SD ラット (一群雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾールを 1.0 mg/kg 体重で単回経口投与し、0.1、1、10 若しくは 100 mg/kg 体重で静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間における尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

経口又は静脈内投与後 30 時間で、約 0.1% TAR が呼気中に排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

静脈内投与 8 時間後に体内残留濃度は 55% TAR に、3 日後に 1.9% TAR に減少した。放射能は体内に均一に分布し、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く (1.2  $\mu\text{g/g}$ )、腎脂肪で最も低かつた (0.48  $\mu\text{g/g}$ )。

表2 投与後48時間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与経路 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与				経口投与
	0.1	1	10	100	1
尿	93.9	92.6	92.1	93.9	91.9
糞	3.9	5.0	5.0	3.6	5.4
排泄合計	97.8	97.6	97.1	97.5	97.3
組織残留	1.7	2.1	2.4	2.0	2.2
消化管残留	0.51	0.44	0.51	0.47	0.47

また、胆管カニューレを挿入したSDラット(一群雄各4匹)に<sup>14</sup>C-トリアゾールを1.0 mg/kg体重で静脈又は十二指腸内投与し、動物体内運命試験が実施された。

静脈又は十二指腸内投与後24時間で胆汁中に約12%TAR、尿中に60~65%TAR及び糞中に3.5~4%TARが排泄された。また組織に14~18%TAR、消化管に6~9%TARの残留が認められた。(参照1)

### (3) ラット③

SDラット(一群雄10匹)に<sup>14</sup>C-トリアゾールを10 mg/kg体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

尿中残留放射能の95.3%は1,2,4-トリアゾールであった。(参照1)

## 2. 急性毒性試験

1,2,4-トリアゾールのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表3に示されている。(参照1、2)

表3 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雄 3 匹	500<LD <sub>50</sub> <5,000		5,000 mg/kg 体重投与群で全例死亡
	Wistar ラット 一群雌雄各 15 匹	1,650	1,650	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 1,250 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	マウス (性別及び匹数不明)	3,650		参照した資料に記載なし
	ウサギ (性別及び匹数不明)	666		参照した資料に記載なし
経皮	Wistar ラット 一群雌雄各 5~20 匹	4,200	3,130	鎮静、呼吸障害、一般状態の悪化、腹臥位又は側臥位 2,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例
	NZW ウサギ 一群雄 2 匹	200<LD <sub>50</sub> <5,000		腹式呼吸、透明の鼻汁、黄色い鼻汁、あえぎ、虹彩炎、瀕死、流涎、軟便、振戦 2,000 mg/kg 以上投与群で全例死亡
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) 2,050 mg/m <sup>3</sup>		参照した資料に記載なし
	NMRI マウス 一群雄 10 匹	2,200 mg/m <sup>3</sup>		参照した資料に記載なし

### 3. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

1,2,4-トリアゾールの 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、眼に対して重度の眼刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson&Kligman 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 1)

### 4. 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) を用いた混餌 (1,2,4-トリアゾール: 0、100、500 及び 2,500 ppm: 検体摂取量は表 4 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 4 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	37.9	212
	雌	10.2	54.2	267

2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣（雌雄各 2 例）及び体重増加抑制、同群雄で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：37.9 mg/kg 体重/日、雌：54.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

(2) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500、3,000 及び 1,000/4,000 ppm<sup>1</sup>：検体摂取量は表 5 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 5 90 日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	1,000/4000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	16	33	183	210
	雌	19	41	234	275

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

雄の全投与群で TSH の減少が認められたが（500 ppm 以上投与群で有意差あり）、T<sub>3</sub>及び T<sub>4</sub>に投与の影響はなく、甲状腺に病理所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、振戦、運動量減少、網膜変性、並びに末梢・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33 mg/kg 体重/日、雌：41mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

<sup>1</sup> 最初の 4 週間は 1,000 ppm、その後は 4,000 ppm で投与された。



表 6 90日間亜急性毒性/神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000/4,000 ppm 3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・TG 及び尿酸減少</li> <li>・網膜変性</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大</li> <li>・運動量及び自発運動量減少</li> <li>・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）</li> <li>・小脳組織の変性/壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・網膜変性</li> <li>・黄体のう胞<sup>§1</sup></li> <li>・脳絶対重量減少<sup>§2</sup></li> <li>・毛づくろいの減少、赤色鼻汁及び染色涙、着色尿、筋攣縮、振戦、歩行失調、オープンフィールドでの活動量減少、立ち上がり行動の減少、立ち直り反射の消失、開脚幅増大</li> <li>・運動量及び自発運動量減少</li> <li>・末梢神経線維変性（坐骨、腓腹、脛骨、脊髄神経根）<sup>§1</sup></li> <li>・小脳組織の変性/壊死</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ 1：有意差はないが投与の影響と判断した。

§ 2：1,000/4,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

### (3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、50、250、500 及び 2,000 ppm：検体摂取量は表 7 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 7 28日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	47	90	356
	雌	12	60	120	479

2,000 ppm 投与群の雄で精巣の変性、精細管萎縮等が認められた。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm (90 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (479 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

### (4) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、500、1,000、3,000 及び 6,000 ppm：検体摂取量は表 8 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	80	161	487	988
	雌	105	215	663	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

6,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の P450 活性増加及び UDPGT 活性の僅かな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で振戦、脳絶対重量減少、精上皮細胞にアポトーシス様の変化が認められ、6,000 ppm 投与群の雌で振戦、脳絶対重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (161 mg/kg 体重/日)、雌で 3,000 ppm (663 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 9 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>粗毛</li> <li>体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>精巣絶対重量減少</li> <li>プルキンエ細胞減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>振戦</li> <li>体重増加抑制</li> <li>脳絶対重量減少</li> <li>プルキンエ細胞減少</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>振戦</li> <li>脳絶対重量減少</li> <li>精巣アポトーシス様小体、精子細胞変性/枯渇、精細管萎縮</li> </ul>	3,000 ppm 以下、毒性所見なし
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	

## 5. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（1,2,4-トリアゾール：0、250、500 及び 3,000 ppm<sup>2</sup>：検体摂取量は表 10 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。3,000 ppm 投与群では F<sub>1</sub> 児動物が十分に得られなかったため、F<sub>1</sub> 親世代は 250 及び 500 ppm 投与群のみ試験が行われた。

<sup>2</sup> 授乳期間中の 0~7 日/7~21 日は、被験物質を一定量摂取させるため、全投与群の検体混餌濃度が 139/104、278/207 及び 1,666/1,245 ppm に減じられた。

表 10 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	500 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	15.4	30.9	189
		雌	17.5	36.2	218
	F <sub>1</sub> 世代	雄	16.0	32.0	
		雌	18.9	37.5	

各投与群で認められた毒性所見は表 11 に示されている。

本試験において、親動物で 250 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で体重増加抑制が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物で 250 ppm 未満 (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日未満、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雄: 16.0 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub> 雌: 18.9 mg/kg 体重/日未満)、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄: 30.9 mg/kg 体重/日、P 雌: 36.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 32.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 37.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膣開口の遅れが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm (P 雄: 15.4 mg/kg 体重/日、P 雌: 17.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 16.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 18.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 11 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・小脳組織の変性/壊死</li> <li>・精子数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・小脳組織の変性/壊死</li> <li>・受胎率低下</li> <li>・着床数減少</li> <li>・卵巣重量増加</li> <li>・黄体数増加</li> <li>・子宮拡張</li> </ul>		
	500 ppm 以上	・異常精子増加	500 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・異常精子増加</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・黄体数減少</li> <li>・膣開口の遅れ</li> </ul>
	250 ppm 以上	250 ppm 毒性所見なし		・体重増加抑制	250 ppm 毒性所見なし
児動物	3,000 ppm				
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

/: F<sub>1</sub> 児動物が十分に得られなかったため、試験群を設定せず。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 10 匹) の妊娠 7~17 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、25 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

## (3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群において、母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

## (4) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、100 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制 (100 mg/kg 体重/日では有意差なし) が認められた。

胎児では、200 mg/kg 体重/日投与群で、腹当たりの生存胎児数減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められた。また、200 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂及び後肢奇形の発生頻度増加、100 mg/kg 体重/日で骨格変異が増加した。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。(参照 1)

## (5) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (1,2,4-トリアゾール: 0、5、15、30 及び 45 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

45 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠 7 日から摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた 5 例は妊娠 16~24 日に切迫と殺された。また、同投与群では妊娠子宮重量減少、自発運動量低下、眼瞼下垂、糞量の減少、軟便、液状便、鼻汁及び流涎が認められた。

胎児では、45 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び尿路奇形 (腎小型化、腎欠損及び輸尿管欠損) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物、胎児とも 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 1)

## 6. 遺伝毒性試験

1,2,4-トリアゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hgp*rt 遺伝子)、ラットリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。

結果は表 12 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 1)

表 12 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	10~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	100~7,500 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 ( <i>Hgp</i> rt 遺伝子)	43.2~691 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ラットリンパ球細胞	10.8~691 µg/mL	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 7. その他の試験

### (1) エストロゲン生合成

1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討するため、ラット顆粒膜細胞に 1,2,4-トリアゾールを  $10^{-5}$  mol/L で添加し、37°C で 48 時間培養後、エストラジオール及びプロゲステロンが測定された。

その結果、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さなかった。(参照 1)

### (2) ラット培養胎児を用いた *in vitro* 試験

ラットの培養胎児 (9.5 日齢) に 1,2,4-トリアゾールを 500 又は 5,000 µmol/L で処理し、*in vitro* で発生毒性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに Brown 及び Fabio の方法による形態スコアリングが実施され、5,000 µmol/L 処理群において、卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少した。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかった。

本試験において 5,000 µmol/L 処理群で軽度な発達遅延が認められた。(参照 1)

## II-2. 【トリアゾール酢酸】

JMPR 資料 (2008 年) 及び米国資料 (2006 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-2.] は、トリアゾール環を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -トリアゾール酢酸」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トリアゾール酢酸に換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

SD ラット (一群雌雄各 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

トリアゾール酢酸は速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中で、投与後 168 時間で尿中に 87.3~103.7% TAR、糞中に 1.2~7.4% TAR が排泄され、組織中に 0.8~3.1% TAR の残留が認められた。排泄パターンに性差は認められなかった。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられた。(参照 1)

#### (2) ラット②

ラット (一群雌雄各 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾール酢酸を 0.58、58.6 及び 1,030 mg/kg 体重で単回経口投与し (詳細不明)、尿中代謝物の同定・定量試験が実施された。

経口投与されたトリアゾール酢酸は、用量及び性別に関係なく 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要成分はトリアゾール酢酸であった。(参照 1)

### 2. 急性毒性試験

トリアゾール酢酸のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。(参照 1)

表 13 急性毒性試験概要 (トリアゾール酢酸)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 一群雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、眼球突出、立毛、 背彎姿勢 死亡例なし

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 14日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（トリアゾール酢酸：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：検体摂取量は表 14 参照）投与による 14 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 14日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.6	103	788
	雌	10.1	97.2	704

いずれの投与群でも投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm（雄：788 mg/kg 体重/日、雌：704 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1）

### 4. 遺伝毒性試験

トリアゾール酢酸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前進突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験が実施された。結果は表 15 に示されているとおり、すべて陰性であった。（参照 1）

表 15 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2P、WP2P <i>uvrA</i> 株)	20~5,120 µg/プレート	陰性	
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	0.0801~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球細胞	0.318~1.27 mg/mL (+/-S9)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

### II-3. 【トリアゾールアラニン】

JMPR 資料（2008 年）及び米国資料（2006 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-3.] は、トリアゾール環の 3 位及び 5 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-トリアゾールアラニン」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トリアゾールアラニンに換算し

た。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

## 1. 動物体内運命試験

### (1) ラット①

SD ラット(一群雌雄各 4 匹)に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾールアラニンを 0.5 及び 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間でほとんど(雄: 96.1~97.7%TAR、雌: 92.0~99.0%TAR)が尿中に排泄された。投与後 168 時間の糞中排泄率は 3~7%TAR、呼気中への排泄は 0.5%TAR 未満であった。0.5 mg/kg 体重投与群では、投与後 168 時間で組織への残留は認められず、50 mg/kg 体重投与群では、主に肝臓、腎臓及び血液中に 0.022  $\mu\text{g/g}$  以下認められた。尿中の主要成分は未変化のトリアゾールアラニンで 86%TAR 認められた。また尿中に 2 種類の代謝物が検出され、それぞれ回収放射能の 72~86 及び 8~19%であった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて排泄物中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 69~89%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19%TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

### (2) ラット②

SD ラット(一群雌雄各 2 匹)に  $^{14}\text{C}$ -トリアゾールアラニンを 0.56、54.4 及び 993.7 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

主要排泄経路は尿中で、投与後 48 時間で尿中に 87.4~97.4%TAR 排泄され、糞中には投与後 168 時間で 6~18%TAR 排泄された。投与 168 時間後の組織残留濃度は低かった。

また、本試験で得られた排泄物を用いて尿中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中代謝物の 82~93%TAR 及び糞中の 1~2%TAR はトリアゾールアラニンであり、13~30%TAR はアセチル誘導体 (*N*-acetyl-D,L-triazole alanine) であった。(参照 1)

## 2. 急性毒性試験

トリアゾールアラニンのラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 1)

表 16 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	



経口	Wistar ラット 一群雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	立毛、頻尿、呼吸切迫、運動失調 死亡例なし
	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた強制経口 (トリアゾールアラニン: 0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。一群各 10 匹は 28 日間の回復試験に用いられた。

400 mg/kg 体重/日投与群の雄で血中尿素及び Cre の減少並びに尿濃度の低下が認められたが、腎臓の病理組織学的検査及び他の血液生化学値に変化は認められなかったことから毒性所見とは考えられなかった。また、400 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量<sup>3</sup>増加が認められたが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化は認められなかったことから、毒性所見とは考えられなかった。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1)

#### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Bor:WISW 系ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (トリアゾールアラニン: 0、1,250、5,000 及び 20,000 ppm: 検体摂取量は表 17 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,250 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	90	370	1,510
	雌	160	400	1,680

20,000 ppm 投与群の雄で TG、Bil 及び血中尿素濃度が、また、5,000 ppm 以上投与群の雌で TG が有意に減少したが、変化の程度が小さいこと、一過性のものであったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という。

(370 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 20,000 ppm (1,680 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

### (3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料<sup>4</sup>>

Bor:WISW 系ラット(一群雄 10 匹)を用いた飲水(トリアゾールアラニン: 0、3,000 及び 10,000 ppm: それぞれ 0、448 及び 1,490 mg/kg 体重/日に相当)投与による 2 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

### (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)を用いた混餌(トリアゾールアラニン: 0、3,200、8,000 及び 20,000 ppm: 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。

20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 20,000 ppm (850 mg/kg 体重/日)、雌で 8,000 ppm (345 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

表 18 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の平均検体摂取量

投与群		3,200 ppm	8,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	144	322	850
	雌	150	345	902

## 4. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験(ラット)

Wistar ラット(一群雄各 15 匹、雌 30 匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニン: 0、500、2,000 及び 10,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。児動物では、10,000 ppm 投与群の F<sub>1a</sub>で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F<sub>2b</sub>で同腹児重量の減少が認められたため、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (929 mg/kg 体重/日)、児動物で 2,000 ppm (192 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1)

### (2) 2世代繁殖試験(ラット) <参考資料<sup>5</sup>>

Wistar ラット(一群雄各 6 匹、雌 12 匹)を用いた混餌(トリアゾールアラニ

<sup>4</sup> 本試験は用量設定のための試験であり、投与期間も 2 週間と短いことから参考資料とした。

<sup>5</sup> 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

ン：0、150、625、2,500 及び 10,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。10,000 ppm 投与群の児動物で低体重が認められ、同群では交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも本試験の最高用量である 10,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日<sup>6</sup>)、児動物で 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日)、繁殖能に対して 2,500 ppm (250 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1)

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 7~16 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では投与に関連した毒性所見は認められなかった。胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で第 7 頸椎横突起骨化遅延及び第 13 胸椎骨化遅延、300 mg/kg 体重/日以上投与群で歯状突起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である 1,000 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1)

## 5. 遺伝毒性試験

トリアゾールアラニンの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験、マウス線維芽細胞 (BALB/3T3) を用いた細胞形質転換試験、マウス及びチャイニーズハムスターを用いた小核試験が実施された。

結果は表 19 に示されているとおり、すべて陰性であった。(参照 2)

表 19 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	<i>E. coli</i> (pol A <sup>+</sup> , pol A <sub>1</sub> <sup>-</sup> )	62.5~1,000 µg/7 <sup>+</sup> レット (+/-S9)	陰性
	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~1,000 µg/7 <sup>+</sup> イスク (+/-S9)	陰性
	ラット肝細胞	80~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株)	20~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レット (+/-S9)	陰性

<sup>6</sup> 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量 (参照 3)。以下同じ

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株, TA1538 株)	20~12,500 µg/7 <sup>+</sup> レト (+/-S9)	陰性	
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (V79)	500~10,000 µg/0.1mL in water (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然 変異試験	チャイニーズハムスター細 胞 (CHO)	500~10,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	細胞形質転 換試験	マウス線維芽細胞 (BALB/3T3)	62.5~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (匹数不明)	8,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		CBC F1 マウス (匹数不明)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (腹腔内投与)	陰性
		チャイニーズハムスター (匹数不明)	5,000 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

### Ⅲ. 【トリアゾール系化合物】

公表文献を基に、トリアゾール系化合物の生殖発生毒性に関して得られた情報を整理した。(参照 4~7)

#### 1. フルコナゾールの咽頭弓異常誘発に対するレチノイン酸合成阻害剤の作用 (*in vitro*)

SD ラットの培養胚 (9.5 日齢 ; 胚形成期 (1~3 体節)) にフルコナゾールを 125 µM 若しくはシトラールを 200 µM の濃度で、又は同濃度のフルコナゾール及びシトラールを併用で処理し、*in vitro* で催奇形性が検討された。

処理 48 時間後に、卵黄嚢の直径、頭臀長、頭長及び体節数の測定並びに奇形の発生状況が観察された。シトラール処理群の発達の程度は対照群と同様であった。フルコナゾール処理群では頭臀長の有意な減少が認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、体節数の有意な減少が認められ、フルコナゾール単独処理群で認められた頭臀長の減少に対する影響はなかった。

また、培養胎児における異常の発生率は、対照群及びシトラール処理群でそれぞれ 2.7% 及び 0.0% であったのに対して、フルコナゾール処理群では 72% であった。

フルコナゾールにおける異常は主に第一及び第二咽頭弓に認められた。フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では、フルコナゾール単独処理群で認められた異常胎児と咽頭弓の異常の発生率が減少したが、頭部と心臓異常の発生率は変化しなかった。

処理 60 時間後に脳神経の免疫染色が行われ、フルコナゾール処理群では、神経組織変化が認められたが、フルコナゾール及びシトラールの併用処理群では対照群と同等であった。(参照 4)

## 2. タラロゾールのマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用

トリアゾール系化合物であるタラロゾール (CYP26 阻害剤) を用いてマウス胚及びニワトリ胚の形態形成に対する作用が検討されている。野生型と *Tbx1* 欠損型のマウス胚 (9.5 日齢) を用いたリアルタイム PCR の結果、*Tbx1* 欠損型の *CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現量は野生型に比べて減少した。また、咽頭胚 (9.5~10.5 日齢) を用いた *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の *in situ* ハイブリダイゼーション分析においても、*Tbx1* 欠損型の *CYP26a1*、*CYP26b1* 及び *CYP26c1* の発現は野生型に対して減少した。

タラロゾールを処理後、24~48 時間培養されたニワトリ胚 (ステージ 10 又は 14) では、頭間充織の欠損、小耳胞、尾部そのもの及び咽頭弓の欠損、前脳組織欠損、心臓循環異常、心臓周囲浮腫等が認められた。これらの異常の多くは *Tbx1* 欠損型のマウス及び過剰なレチノイン酸で処理された胚で表現型模写された。

タラロゾール処理した胚において、レチノイン酸合成酵素の *Raldh2* の発現量が上昇した。また、レチノイン酸処理した胚において、内胚葉及び中胚葉の *Hoxb1* の発現が誘発された。

*Tbx1* 欠損マウスにおける CYP26 酵素の特異的な阻害の結果から、レチノイン酸によって調節される形態発生の異常調節は、*Tbx1* の機能表現型の損失に寄与するとの仮説が支持された。(参照 5)

## 3. レチノイン酸の形態形成に関する CYP 酵素活性の作用

C57BL/6J マウスの妊娠 9 日にレチノイン酸を強制経口 (0、10、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日; それぞれ 0、29,000、72,500、145,000 及び 290,000 IU/kg 体重/日に相当) 投与し、1、2、4、6、12 及び 24 時間後に胚及び血漿を採取、若しくは妊娠 18 日にと殺して胎児を摘出し、頭蓋骨及び胸腺組織が採取された。

頭蓋顔面欠損は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められ、用量に相関して異常の程度が増加し、下顎及び口蓋突起の低形成が有意に増加した。心臓の異常は 25 mg/kg 体重/日以上投与群で認められたが、各用量とも異常胎児の発生率が約 25% で、用量相関性は確認できなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群で小縦隔遺残が、100 mg/kg 体重/日投与群で無胸腺、又は単葉及び胸腺の低形成が認められた。(参照 6)

#### 4. トリアゾール系殺菌剤による形態異常誘発経路

トリアゾール系化合物はげっ歯類の *in vitro* 培養胚に対して催奇形性作用があり、抗真菌性のトリアゾール化合物の催奇形性作用は胚の CYP 阻害に関連し、誘発経路は、外因性の *trans* レチノイン酸暴露によるものと同様であると考えられた。観察された異常がレチノイン酸の暴露によるものと極めて類似していたことから、レチノイン酸の代謝に関与する特定の CYP26 酵素活性がトリアゾール化合物により変化し、レチノイン酸による形態形成過程に間接的に影響したものと考えられた。

(参照 7)

#### IV. まとめ

参照に挙げた資料を用いて、トリアゾール系農薬の共通代謝物である「1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸」について JMPR 及び米国が行った評価結果等を検討したところ、食品安全委員会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断した。

$^{14}\text{C}$  で標識した 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラ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 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸及びトリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄された。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は少なくとも 80% TAR と推定された。

各種試験結果から、1,2,4-トリアゾール投与による影響として、主に精巣（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性/神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性/壊死、末梢神経線維変性等が認められた。遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかった。

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 20 に示されている。

表 20 各試験における無毒性量 (1, 2, 4-トリアゾール)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、100、500、 2,500 ppm	雄：37.9 雌：54.2	雌雄：38	雄：37.9 雌：54.2
		雄：0、7.8、37.9、 212 雌：0、10.2、 54.2、267	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	90日間 亜急性 神経毒 性試験	0、250、500、 3,000、 1,000/4,000 ppm	雄：33 雌：41  雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：16  雌雄：TSH 減少等	雄：33 雌：41  雌雄：体重増加抑制 等
2世代 繁殖試験	0、250、500、 3,000 ppm*	P雄：0、15.4、 30.9、 189 P雌：0、17.5、 36.2、 218 F <sub>1</sub> 雄：0、16.0、 32.0 F <sub>1</sub> 雌：0、18.9、 37.5	親動物 P雄：— P雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—  児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F <sub>1</sub> 雄：32.0 F <sub>1</sub> 雌：37.5  親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少  児動物： 毒性所見なし	親動物 雌雄：—  児動物 雌雄：19  繁殖能：15  親動物 雌雄：体重増加抑 制、脾臓重量減 少等  児動物：体重減少、 脾臓重量 減少等  繁殖能：異常精子	親動物 P雄：— P雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—  児動物 P雄：30.9 P雌：36.2 F <sub>1</sub> 雄：32.0 F <sub>1</sub> 雌：37.5  親動物 雄：異常精子増加 雌：黄体数減少  児動物： 毒性所見なし
		発生毒 性試験	0、25、100	母動物、胎児：100  母動物、胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認めら れない)	



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			JMPR	EPA	食品安全委員会
	発生毒性試験	0、10、30、100	母動物、胎児：30  母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)	母動物：30 胎児：30  母動物： 体重増加抑制等 胎児： 胎児体重減少等	母動物、胎児：30  母動物： 体重増加抑制 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)
	発生毒性試験	0、100、200	母動物、胎児：－  母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少		母動物、胎児：－  母動物： 体重増加抑制 胎児： 胎児体重減少
マウス	28日間 亜急性 毒性試験	0、50、250、500 2,000 ppm	雄：90 雌：479	雌雄：90	雄：90 雌：479
		雄：0、9、47、 90、356 雌：0、12、60、 120、479	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし	雌雄：精巣変性	雄：精巣変性 雌：毒性所見なし
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、1,000、 3,000、6,000 ppm	雄：161 雌：633	雌雄：80	雄：161 雌：663
		雄：0、80、161、 487、988 雌：0、105、 215、663、 1,350	雌雄： 脳絶対重量減少	雌雄： 精巣重量減少等	雌雄： 脳絶対重量減少
ウサギ	発生毒性試験①	0、5、15、30、45	母動物：30 胎児：30  母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等	母動物：30 胎児：30  母動物：瀕死、臨床 症状 胎児：胎児体重減少	母動物：30 胎児：30  母動物：瀕死、体重 増加抑制等 胎児：胎児体重減 少、尿路奇形等

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定できなかった。

\*：3,000 ppm 投与群ではF<sub>1</sub>児動物が十分に得られなかったため、F<sub>1</sub>親は250及び500 ppm 投与群のみ試験を実施した。

表 20 各試験における無毒性量（トリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸）

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリアゾールアラニン	ラット	28日間 亜急性 毒性試験	雌雄：25、100、 400	雌雄：400  雌雄：毒性所見なし	雌雄：400  雌雄：毒性所見なし	雌雄：400  雌雄：毒性所見なし
		90日間 亜急性 毒性試験	0、1,250、 5,000、20,000 ppm	雄：370 雌：1,680  雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：90 雌：160  雄：WBC減少 雌TG減少	雄：370 雌：1,680  雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし
			雄：0、90、370、 1,510 雌：0、160、 400、1,680	親動物：929  児動物：192  親動物： 毒性所見なし  児動物： 同腹児重量の減少	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199  親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少  (繁殖能に対する 影響なし)	親動物 雄：929 雌：988 児動物 雄：192 雌：199  親動物： 毒性所見なし 児動物： 同腹児重量の減少  (繁殖能に対する 影響なし)
	2世代 繁殖試験	0、500、2,000 10,000 ppm  F0 雄：0、50、 213、1,100 F0 雌：0、51、 223、1,110 F1 雄：0、47、 192、929 F1 雌：0、49、 199、988	母動物：1,000 胎児：100  母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延  (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100  母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延  (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：100  母動物： 毒性所見なし 胎児：骨化遅延  (催奇形性は認めら れない)	
	発生毒 性試験	0、100、300、 1,000	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	
	イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3,200、 8,000、20,000、 ppm 雄：0、144、322、 850 雌：0、150、 345、902	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：摂餌量減少	雄：850 雌：345  雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制

	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
				JMPR	EPA	食品安全委員会
トリア ゾール 酢酸	ラット	14日間 亜急性 毒性試験	0、100、1,000 8,000 ppm	雌雄：703.5	雄：788.3 雌：703.5	雄：788 雌：704
			雄：10.6、103、 788 雌：10.1、97.2、 704	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし

1)：最小毒性量で認められた毒性所見を記した。  
-：無毒性量は設定できなかった。

<別紙1：検査値等略称>

略称	名称
ALD	アルドリンエポキシダーゼ
Bil	ビリルビン
Cre	クレアチニン
ECOD	エトキシマリン O-デエチラーゼ
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- 1 JMPR: "Triazole fungicide metabolites", Pesticide Residues in food-2008 evaluations. Part II. Toxicological. p437-490(2008)
- 2 US EPA: 1,2,4-Triazole, Triazole Alanine, Triazole Acetic Acid: Human Health Aggregate Risk Assessment in Support of Reregistration and Registration Actions for Triazole-derivative Fungicide Compound (2006)
- 3 JMPR: Guidelines for the preparation of toxicological working papers for the WHO Core Assessment Group of the Joint Meeting on Pesticide Residues (2000)
- 4 Renzo FD, Broccia ML, Giavini E, Menegola E: Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, attenuates the frequency and severity of branchial arch abnormalities induced by triazole-derivative fluconazole in rat embryos cultured *in vivo*. Reproductive Toxicology, 2007;24:326-332
- 5 Roberts C, Ivins S, Cook A C, Baldini A, Scambler P J: Cyp26 genes a1, b1 and c1 are down-regulated in Tbx1 null mice and inhibition of Cyp26 enzyme function produces a phenocopy of DiGeorge Syndrome in the chick. Human Molecular Genetics, 2006; Vol.15, No.23:3394-3410
- 6 Mulder GB, Manley N, Grant J, Schmidt K, Zeng W, Eckhoff C, et al: Effects of excess vitamin A on development of cranial neural crest-derived structures: A neonatal and embryologic study. Teratology, 2000;62:214-226
- 7 Menegola E, Broccia ML, Citral, Renzo FD, Giavini E: Postulated pathogenic pathway in triazole fungicide induced dysmorphogenic effects. Reproductive Toxicology, 2006;22:186-195

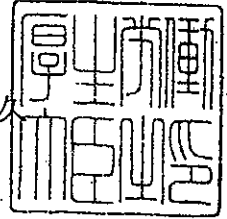




厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 日

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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロビン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 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プラロキシジムに係る食品規格（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おとり取りまとめたので、これを報告する。



# テプラロキシジム

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：テプラロキシジム [ Tepraloxydim (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

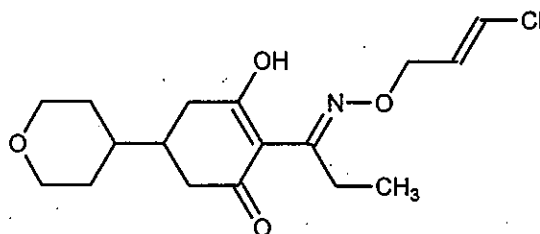
シクロヘキサンジオン骨格を有する茎葉処理型の除草剤である。イネ科植物に高い殺草活性を示し、イネ科以外の単子葉及び双子葉植物には活性を示さない。脂肪酸生合成に関与するアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することにより殺草活性を示すと考えられている。

(3) 化学名

(*EZ*)-(*RS*)-2-[1-[(*2E*)-3-Chloroallyloxyimino]propyl]-3-hydroxy-5-perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one (IUPAC)

2-[1-[[[*(2E)*-3-Chloro-2-propen-1-yl]oxy]imino]propyl]-3-hydroxy-5-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-2-cyclohexen-1-one (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{17}H_{24}ClNO_4$
分子量	341.83
水溶解度	0.433 g/L (20°C、pH 6.5、脱イオン水) 7.25 g/L (20°C、pH 9、緩衝液)
分配係数	$\log_{10} P_{ow} = 1.50$ (25°C、脱イオン水)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

10%テプラロキシジム乳剤

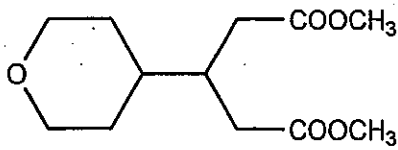
作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	テプラロキシジム を含む農薬 の 総使用回数
			薬量	希釈 水量				
だいず	一年生イネ科雑草 (スズメカサネを除く)	雑草生育期 イネ科雑草 9~10 葉期 ただし収穫 14 日前まで	75~100 mL/10 a	100 L/10 a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域 (北海道 を除く)	1 回
		雑草生育期 イネ科雑草 6~8 葉期 ただし収穫 14 日前まで						
あずき	一年生イネ科雑草	雑草生育期 イネ科雑草 3~5 葉期 ただし収穫 14 日前まで		100~150 L/10 a				
		雑草生育期 イネ科雑草 3~5 葉期 ただし収穫 60 日前まで						
いんげんまめ		雑草生育期 イネ科雑草 3~5 葉期 ただし収穫 45 日前まで						
えだまめ		雑草生育期 イネ科雑草 3~5 葉期 ただし収穫 14 日前まで						
にんじん やまのいも たまねぎ		雑草生育期 イネ科雑草 3~5 葉期 ただし収穫 30 日前まで						
てんさい		一年生イネ科雑草 及び 多年生イネ科雑草	雑草生育期 イネ科雑草 6~8 葉期 ただし収穫 30 日前まで	100 L/10 a				

## 3. 作物残留試験

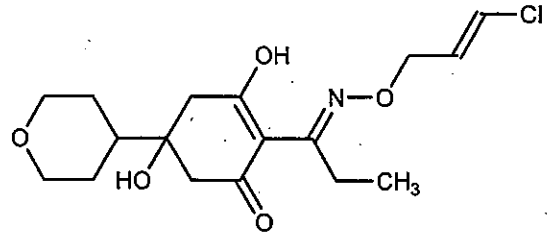
### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

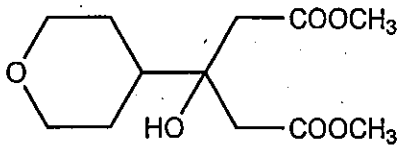
- ・テプラロキシジム及び酸化反応後メチルエステル化反応により3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル (以下、DMPという) に変換される代謝物
- ・(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-クロロアシルオキシイミノ]プロピル}-3,5-ジヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン (以下、5-OH-DPという) 及び酸化反応後メチルエステル化反応により3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル (以下、OH-DMPという) に変換される代謝物



DMP



5-OH-DP



OH-DMP

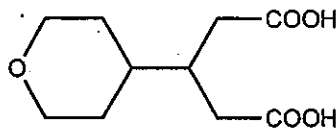
## ② 分析法の概要

試料からメタノール・水 (4 : 1) 混液で抽出し、イソプロパノール及び水酸化カリウムを加え、加熱還流下で過酸化水素による酸化を行い3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸 (以下、GP という) 及び3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸 (以下、OH-GP という) に変換した後、メタノール及び硫酸でメチルエステル化し、分析対象化合物を DMP 及び OH-DMP に変換する。酢酸エチル又はジクロロメタンに転溶する。酢酸エチルに転溶した場合は、フロリジルカラム、NH<sub>2</sub>カラム及び C<sub>18</sub>カラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) を用いて定量する。ジクロロメタンに転溶した場合は、フロリジルカラム、シリカゲルカラム及び C<sub>18</sub>カラム又は NH<sub>2</sub>カラム及び C<sub>18</sub>カラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

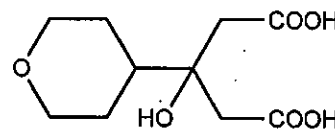
DMP 及び OH-DMP の分析値については、それぞれ以下の換算係数を用いてテプラロキシジムに換算した値で示した。

DMPからテプラロキシジムへの換算係数	$341.8 / 244.3 = 1.40$
OH-DMP からテプラロキシジムへの換算係数	$341.8 / 260.3 = 1.31$

定量限界 : 0.02 ppm (DMP及びOH-DMPの定量限界各0.01 ppm (テプラロキシジム換算値) の合算値)



GP



OH-GP

## (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. 畜産物への推定残留量

##### (1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号）に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露されうる飼料中の残留農薬濃度を算出した。

成分規格等で定められている基準値上限まで飼料中に農薬が残留している場合を仮定し、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷(MTDB)<sup>注)</sup>を算出したところ、乳牛において3.52 ppm、肉牛において4.17 ppm、採卵鶏において1.30 ppm、肉用鶏において1.52 ppmと推定された。

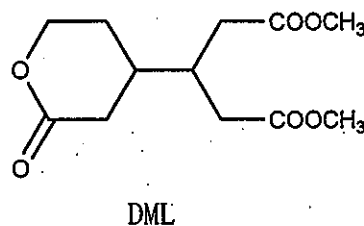
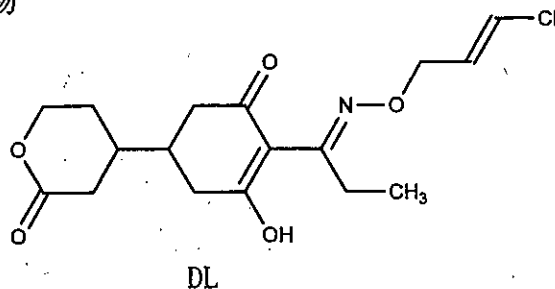
注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

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

##### (2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

###### ① 分析対象の化合物

- ・テブラロキシジム及び酸化反応後メチルエステル化反応によりDMPに変換される代謝物
- ・5-OH-DP及び酸化反応後メチルエステル化反応によりOH-DMPに変換される代謝物
- ・(E)-2-(3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル-3-ヒドロキシ-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキサ-2-エン-1-オン (以下、DLという) 及び酸化反応後メチルエステル化反応によりジメチル-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-オキソピラノ-4-イル)グルタレート (以下、DMLという) に変換される代謝物



###### ② 分析法の概要

乳はアセトニトリル・ヘキサン混液で、組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）及び鶏卵はメタノール・水混液で抽出し、イソプロパノール及び水酸化カリウムを加え、加熱還流下で過酸化水素水による酸化を行い、GP、OH-GP及び(3-オキソペルヒドロピラン-4-イル)ペンタン-1,5-二酸 (以下、GLという) に変換した後、メタノール及び硫酸でメチルエステル化し、分析対象化合物をDMP、OH-DMP及びDMLに変換する。ジクロロメタンに転溶した後、乳汁及び肝臓は、シリカゲルカラム及びフェニルカラムで、

筋肉、腎臓及び脂肪は、シリカゲルカラム及びC<sub>18</sub>カラムで精製し、GC-MSで定量する。  
DMP、OH-DMP及びDMLの分析値については、それぞれ以下の換算係数を用いてテプラロキシジムに換算した値で示した。

DMPからテプラロキシジムへの換算係数  $341.8 / 244.3 = 1.40$

OH-DMPからテプラロキシジムへの換算係数  $341.8 / 260.3 = 1.31$

DMLからテプラロキシジムへの換算係数  $341.8 / 258.3 = 1.32$

全テプラロキシジム残留値

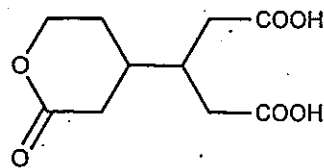
$$(\text{DMP残留値} \times 1.40) + (\text{OH-DMP残留値} \times 1.31) + (\text{DML残留値} \times 1.32)$$

定量限界:

乳牛乳汁試料 0.03 ppm (DMP、OH-DMP及びDMLの定量限界各0.01 ppm (テプラロキシジム換算値) の合算値)

乳牛組織試料 0.15 ppm (DMP、OH-DMP及びDMLの定量限界各0.05 ppm (テプラロキシジム換算値) の合算値)

産卵鶏試料 0.15 ppm (DMP、OH-DMP及びDMLの定量限界各0.05 ppm (テプラロキシジム換算値) の合算値)



GL

### ③ 乳牛における残留試験

乳牛に対して、テプラロキシジム及び5-OH-DPの等量(テプラロキシジム換算)混合物を飼料中濃度として0、5、15及び50 ppm含有する飼料を28~30日間にわたり混餌(0、100、300、1000 mg/頭/day)摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるテプラロキシジム及び酸化反応後メチルエステル化反応によりDMP、OH-DMP又はDMLに変換される代謝物の含量(テプラロキシジム換算)を測定した。(定量限界:DMP、OH-DMP、DML:各0.05 ppm(テプラロキシジム換算値))

また、乳については、投与初日夕方の乳汁と翌2日目投与直前の乳汁を混合し投与後1日試料とし、以降、3、5、7、10、12、14、18、21、23、25及び28日後に搾乳したものを測定した(定量限界:DMP、OH-DMP、DML:各0.01 ppm(テプラロキシジム換算値))。結果については表1を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		テブラロキシジム 2.5 ppm +5-OH-DP 2.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 7.5 ppm +5-OH-DP 7.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 25 ppm +5-OH-DP 25 ppm 投与群
筋肉	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	OH-DMP	0.053 (最大) 0.051 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.061 (最大) 0.054 (平均)
	DML	0.053 (最大) 0.051 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	0.153 (最大) 0.152 (平均)	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	0.161 (最大) 0.154 (平均)
皮下 脂肪	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	OH-DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	<0.15 (最大) <0.15 (平均)
腹膜 脂肪	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	OH-DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	<0.15 (最大) <0.15 (平均)
肝臓	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.065 (最大) 0.059 (平均)
	OH-DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.052 (最大) 0.051 (平均)	0.092 (最大) 0.064 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	0.152 (最大) <0.15 (平均)	0.207 (最大) 0.173 (平均)
腎臓	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.070 (最大) 0.060 (平均)
	OH-DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.131 (最大) 0.085 (平均)	0.279 (最大) 0.203 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.097 (最大) 0.076 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	<0.15 (最大) <0.15 (平均)	0.231 (最大) 0.185 (平均)	0.429 (最大) 0.336 (平均)

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm) (つづき)

		テブラロキシジム 2.5 ppm +5-OH-DP 2.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 7.5 ppm +5-OH-DP 7.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 25 ppm +5-OH-DP 25 ppm 投与群
乳	DMP	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)
	OH-DMP	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	0.022 (平均)
	DML	<0.01 (平均)	<0.01 (平均)	0.013 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	<0.03 (平均)	<0.03 (平均)	0.044 (平均)

注) 表中の数値は全てテブラロキシジム換算値。

「DMP」はテブラロキシジム及び酸化反応後メチルエステル化反応により DMP に変換される代謝物を、「OH-DMP」は 5-OH-DP 及び酸化反応後メチルエステル化反応により OH-DMP に変換される代謝物を、「DML」は DL 及び酸化反応後メチルエステル化反応により DML に変換される代謝物を含む。

#### ④ 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、テブラロキシジム及び 5-OH-DP の等量 (テブラロキシジム換算) 混合物が飼料中濃度として 0、5、15 及び 50 ppm 含有する飼料を 34 日間にわたり摂食させ、筋肉、肝臓及び脂肪に含まれるテブラロキシジム及び酸化反応後メチルエステル化反応により DMP、OH-DMP 又は DML に変換される代謝物の含量 (テブラロキシジム換算) を測定した。(定量限界: DMP、OH-DMP、DML: 各 0.01 ppm (テブラロキシジム換算値))

また、鶏卵については、投与開始 16 日前から試験終了日まで毎日採卵 (少なくとも 1 日 2 回) した。(定量限界: DMP、OH-DMP、DML: 各 0.05 ppm (テブラロキシジム換算値))。結果については表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留量(ppm)

		テブラロキシジム 2.5 ppm + 5-OH-DP 2.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 7.5 ppm + 5-OH-DP 7.5 ppm 投与群	テブラロキシジム 25 ppm + 5-OH-DP 25 ppm 投与群
筋肉	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.217 (最大) 0.183 (平均)
	OH-DMP	0.089 (最大) 0.077 (平均)	0.229 (最大) 0.184 (平均)	0.748 (最大) 0.608 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.081 (最大) 0.075 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	0.189 (最大) 0.177 (平均)	0.268 (最大) 0.225 (平均)	0.992 (最大) 0.839 (平均)

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留量(ppm) (つづき)

		テプラロキシム 2.5 ppm + 5-OH-DP 2.5 ppm 投与群	テプラロキシム 7.5 ppm + 5-OH-DP 7.5 ppm 投与群	テプラロキシム 25 ppm + 5-OH-DP 25 ppm 投与群
脂肪	DMP	0.119 (最大) 0.085 (平均)	0.063 (最大) 0.059 (平均)	0.224 (最大) 0.196 (平均)
	OH-DMP	0.113 (最大) 0.087 (平均)	0.077 (最大) 0.067 (平均)	0.220 (最大) 0.192 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.068 (最大) 0.058 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	0.282 (最大) 0.223 (平均)	0.190 (最大) 0.176 (平均)	0.499 (最大) 0.446 (平均)
肝臓	DMP	0.634 (最大) 0.540 (平均)	0.829 (最大) 0.663 (平均)	1.752 (最大) 1.648 (平均)
	OH-DMP	0.185 (最大) 0.150 (平均)	0.404 (最大) 0.355 (平均)	1.204 (最大) 1.109 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.059 (最大) 0.54 (平均)	0.185 (最大) 0.178 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	0.869 (最大) 0.741 (平均)	1.29 (最大) 1.07 (平均)	3.01 (最大) 2.94 (平均)
卵	DMP	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.128 (最大) 0.061 (平均)	0.200 (最大) 0.124 (平均)
	OH-DMP	0.101 (最大) 0.061 (平均)	0.386 (最大) 0.169 (平均)	1.149 (最大) 0.589 (平均)
	DML	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) 0.090 (平均)	0.180 (最大) 0.083 (平均)
	DMP +OH-DMP +DML	0.201 (最大) 0.161 (平均)	0.582 (最大) 0.284 (平均)	1.36 (最大) 0.795 (平均)

注) 表中の数値は全てテプラロキシム換算値。

「DMP」はテプラロキシム及び酸化反応後メチルエステル化反応により DMP に変換される代謝物を、  
「OH-DMP」は 5-OH-DP 及び酸化反応後メチルエステル化反応により OH-DMP に変換される代謝物を、  
「DML」は DL 及び酸化反応後メチルエステル化反応により DML に変換される代謝物を含む。

### (3) 推定残留量

牛及び鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果についてはテプラロキシムに換算して表した。表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留量 ; 乳牛及び肉牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.108	0.108	0.108	0.108	0.031
肉牛	0.128	0.128	0.128	0.128	-
最大値	0.128	0.128	0.128	0.128	0.031



表 3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏及び肉用鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.049	0.073	0.226	0.052
肉用鶏	0.057	0.085	0.261	-
最大値	0.057	0.085	0.261	0.052

## 5. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 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ブラロキシジムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

ADI : 0.05 mg/kg 体重/day

#### ADI 設定根拠資料①

無毒性量：5 mg/kg 体重/day  
 (動物種) ラット  
 (投与方法) 混餌  
 (試験の種類) 慢性毒性試験  
 (期間) 2 年間  
 安全係数：100

#### ADI 設定根拠資料②

無毒性量：5 mg/kg 体重/day  
 (動物種) ラット  
 (投与方法) 混餌  
 (試験の種類) 発がん性試験  
 (期間) 2 年間  
 安全係数：100

発がん性試験において、ラット及びマウスの雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計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によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

なお、テブラロキシジムは、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、他の *in vitro* 試験及び *in vivo* の小核試験では陰性の結果が得られたのでテブラロキシジムは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

5-OH-DP は、ラット初代培養細胞を用いた UDS 試験において弱陽性の結果が得られたが、Wistar ラット（幹細胞）を用いた *in vivo* / *in vitro* UDS 試験を含むその他の試験では全て陰性であった。

## (2) ARfD

一般（1歳以上）：

最小毒性量：500 mg/kg 体重

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 急性神経毒性試験

（期間） 単回

安全係数：300（最小毒性量を用いたことによる追加係数 3 を使用）

ARfD：1.6 mg/kg 体重

妊婦又は妊娠している可能性のある女性：

無毒性量：40 mg/kg 体重

（動物種） ラット

（投与方法） 強制経口

（試験の種類） 発生毒性試験

（期間） 単回

安全係数：100

ARfD：0.4 mg/kg 体重

## 6. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において綿実、大豆等に、カナダにおいて小豆類、大豆等に、EU においてばれいしょ、にんじん等に、豪州において大豆、なたね等に、ニュージーランドにおいてたまねぎに基準値が設定されている。

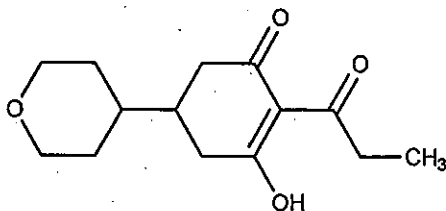
## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

農産物にあつてはテプラロキシジム及び酸化反応により GP 又は OH-GP に変換される代謝物をテプラロキシジム含量に換算したものの総和とし、畜産物にあつてはテプラロキシジム及び酸化反応により GP、OH-GP 又は GL に変換される代謝物をテプラロキシジムに換算したものの総和とする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質として、農産物にあつてはテプラロキシジム（親化合物のみ）を、畜産物にあつては、テプラロ

キシジム及び代謝物 (RS)-3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン (以下、DP-6 という) を設定している。



DP-6

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	10.7
幼小児 (1~6歳)	21.1
妊婦	8.8
高齢者 (65歳以上)	11.8

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

TMDI 試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)、幼小児(1~6歳)及び妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14~50歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1、4-2及び4-3参照。

注) 基準値案又は最高残留濃度(HR)を用い、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

(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。

テブラロキシジム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>	各化合物の残留量 (ppm) 【テブラロキシジム/5-OH-DP】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
だいず (乾燥子実)	4	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	43, 58, 90	圃場A:0.63 (1回, 43日)	圃場A:*0.26/**0.44 (*1回, 58日) (**1回, 43日)
					55, 69, 98	圃場B:0.52 (1回, 55日)	圃場B:*0.26/**0.26 (*1回, 55日)
					14, 28, 56, 84	圃場C:0.35 (1回, 56日)	圃場C:*0.25/**0.17 (*1回, 84日) (**1回, 56日)
					13, 28, 56, 84	圃場D:0.29 (1回, 56日)	圃場D:*0.20/**0.10 (*1回, 56日) (**1回, 28日)
あずき (乾燥子実)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	51, 59, 94	圃場A:0.03 (1回, 51日)	圃場A:*0.02/*<0.01 (*1回, 51日)
					55, 70, 100	圃場B:0.03 (1回, 55日)	圃場B:*0.02/*<0.01 (*1回, 55日)
いんげんまめ (乾燥子実)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	47, 62	圃場A:0.05 (1回, 47日)	圃場A:*0.01/*<0.04 (*1回, 47日)
					42, 56, 86	圃場B:<0.02 (1回, 42日)	圃場B:*<0.01/*<0.01 (*1回, 42日)
やまのいも (塊茎)	3	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	31, 45, 61	圃場A:<0.02 (1回, 31日)	圃場A:*<0.01/*<0.01 (*1回, 31日)
					32, 46, 61	圃場B:0.03 (1回, 46日)	圃場B:*0.01/*<0.02 (*1回, 46日)
					31, 46, 60	圃場C:<0.02 (1回, 31日)	圃場C:*<0.01/*<0.01 (*1回, 31日)
てんさい (根節)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	20, 45, 60	圃場A:0.02 (1回, 45日)	圃場A:*0.01/*<0.01 (*1回, 45日)
					20, 45, 60	圃場B:0.04	圃場B:0.03/<0.01
たまねぎ (鱗茎)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	31, 46, 60	圃場A:0.06 (1回, 31日)	圃場A:*0.04/**0.02 (*1回, 31日) (**1回, 46日)
					31, 44, 59	圃場B:0.04 (1回, 59日)	圃場B:*0.02/**0.02 (*1回, 31日) (**1回, 59日)
	2	10%乳剤	1000倍散布 100L/10a	2	14, 28, 56, 84	圃場A:<0.02 (2回, 28日)	圃場A:*<0.01/*<0.01 (*2回, 28日) (H) <sup>注2)</sup>
					14, 28, 56, 83	圃場B:0.03 (2回, 28日) (H)	圃場B:*0.02/*<0.01 (*2回, 28日) (H)
にんじん (根節)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	7, 21, 30	圃場A:0.04	圃場A:0.03/<0.01
					7, 21, 31	圃場B:0.04 (1回, 31日)	圃場B:*0.03/*<0.01 (*1回, 31日)
えだまめ (さや)	2	10%乳剤	1000倍茎葉散布 100L/10a	1	14, 21, 28	圃場A:0.34	圃場A:0.22/0.12
					14, 21, 28	圃場B:0.23 (1回, 21日)	圃場B:*0.19/0.06 (*1回, 21日)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、テブラロキシジム本体及び酸化反応後メチルエステル化反応によりDMPに変換される代謝物並びに5-OH-DP及び酸化反応後メチルエステル化反応によりOH-DMPに変換される代謝物をテブラロキシジムに換算したものの和。  
各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄において、テブラロキシジムは、テブラロキシジム本体及び酸化反応後メチルエステル化反応によりDMPに変換される代謝物をテブラロキシジムに換算したものの和として、5-OH-DPは、5-OH-DP及び酸化反応後メチルエステル化反応によりOH-DMPに変換される代謝物をテブラロキシジムに換算したものの和として示した。

最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における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) (H)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。)		0.05				
小麦		0.05				
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし		0.05				
そば		0.05				
その他の穀類		0.05				
大豆	6	6	○		6.0 米国	
小豆類	0.2	0.2	○			0.03, 0.03(あずき) 0.05, <0.02(いんげんまめ)
えんどう		0.2				
そら豆		0.2				
らっかせい		0.2				
その他の豆類		0.2				
ばれいしょ		0.2				
さといも類(やつがしらを含む。)		0.2				
かんしょ		0.2				
やまいも(長いもをいう。)	0.2	0.2	○			<0.02, 0.03(\$), <0.02
こんにゃくいも		0.2				
その他のいも類		0.2				
てんさい	0.2	0.2	○			0.02, 0.04
さとうきび		0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.2				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05				
かぶ類の根		0.2				
かぶ類の葉		0.05				
西洋わさび		0.2				
クレソン		0.05				
はくさい		0.05				
キャベツ		0.05				
芽キャベツ		0.05				
ケール		0.05				
こまつな		0.05				
きょうな		0.05				
チンゲンサイ		0.05				
カリフラワー		0.05				
ブロッコリー		0.05				
その他のあぶらな科野菜		0.2				
ごぼう		0.2				
サルシフィー		0.2				
アーティチョーク		0.05				
チコリ		0.05				
エンダイブ		0.05				
しゅんぎく		0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.05				
その他のさく科野菜		0.2				
たまねぎ	0.3	0.5	○			0.06(\$), 0.04
ねぎ(リーキを含む。)		0.05				
にんにく		0.05				
にら		0.05				
アスパラガス		0.05				
わけぎ		0.05				
その他のゆり科野菜		0.5				
にんじん	0.2	0.2	○			0.04, 0.04
パースニップ		0.2				
パセリ		0.05				
セロリ		0.05				

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	
みつば その他のせり科野菜		0.05 0.2				
トマト ピーマン なす その他のなす科野菜		0.05 0.05 0.05 0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。) かぼちゃ(スカッシュを含む。) しろりり すいか メロン類果実 まくわうり その他のうり科野菜		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
ほうれんそう たけのこ オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ		0.05 0.2 0.05 0.2 1 1 1				0.34(\$), 0.23
マッシュルーム しいたけ その他のきのこ類 その他の野菜		0.05 0.05 0.05 1				
みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ(ネーブルオレンジを含む。) グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む。) すもも(ブルーベリーを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
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 ハックルベリー その他のベリー類果実		0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05 0.05				
ぶどう かき		0.05 0.05				
バナナ キウイ パパイヤ アボカド		0.05 0.05 0.05 0.05				

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	
パイナップル		0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
なつめやし		0.05				
その他の果実		0.05				
ひまわりの種子		0.05				
ごまの種子		0.05				
べにばなの種子		0.05				
綿実	0.2	0.2			0.2 米国	
なたね	0.5	0.5			0.5 米国	
その他のオイルシード		0.05				
ぎんなん		0.05				
くり		0.05				
ペカン		0.05				
アーモンド		0.05				
くるみ		0.05				
その他のナッツ類		0.05				
茶		0.05				
コーヒー豆		0.05				
カカオ豆		0.05				
ホップ		0.05				
その他のスパイス		1				
その他のハーブ		1				
牛の筋肉	0.2	0.2				推:0.128
豚の筋肉	0.2	0.2				(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2	0.2				(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.2	0.2				推:0.128
豚の脂肪	0.2	0.2				(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	0.2				(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.2	0.2				推:0.128
豚の肝臓	0.2	0.2				(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	0.2				(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.2	0.3				推:0.128
豚の腎臓	0.2	0.3				(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.3				(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.2	0.2				(牛の肝臓及び腎臓参照)
豚の食用部分	0.2	0.2				(牛の肝臓及び腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	0.2				(牛の肝臓及び腎臓参照)
乳	0.05	0.05				推:0.031
鶏の筋肉	0.1	0.2				推:0.057
その他の家さんの筋肉	0.1	0.2				(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.1	0.3				推:0.085
その他の家さんの脂肪	0.1	0.3				(鶏の脂肪参照)
鶏の肝臓	0.3	0.6				推:0.261
その他の家さんの肝臓	0.3	0.6				(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.3	0.2				(鶏の肝臓参照)
その他の家さんの腎臓	0.3	0.2				(鶏の肝臓参照)
鶏の食用部分	0.3	0.2				(鶏の肝臓参照)
その他の家さんの食用部分	0.3	0.2				(鶏の肝臓参照)

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	
鶏の卵	0.1					推:0.052
その他の家きんの卵	0.1					(鶏の卵参照)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポートランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。  
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。



テプラロキシジム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	6	234.0	122.4	187.8	276.6
小豆類	0.2	0.5	0.2	0.2	0.8
やまいも (長いもをいう。)	0.2	0.6	0.2	0.3	0.9
てんさい	0.2	6.5	5.5	8.2	6.6
たまねぎ	0.3	9.4	6.8	10.6	8.3
にんじん	0.2	3.8	2.8	4.5	3.7
えだまめ	1	1.7	1.0	0.6	2.7
綿実	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.5	3.0	1.9	2.7	2.3
陸棲哺乳類の肉類	0.2	11.5	8.6	12.9	8.2
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.2	0.3	0.2	1.0	0.2
陸棲哺乳類の乳類	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
家禽の肉類	0.1	6.4	4.6	6.8	4.8
家禽の卵類	0.1	4.2	3.3	4.8	3.8
計		295.0	174.0	258.6	329.8
ADI比 (%)		10.7	21.1	8.8	11.8

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

## テプラロキシジム推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (食品群)	食品名 (食品群)	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (g/day)	ESTI (ARF)
大豆	大豆	6	6	5.7	0
小豆類	いんげん	0.2	0.035	0.1	0
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.2	0.2	1.6	0
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	2.5	0
にんじん	にんじん	0.2	0.2	0.9	0
	にんじんジュース	0.2	0.2	1.4	0
えだまめ	えだまめ	1	1	2.5	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARF(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

## テプラロキシジム推定摂取量 (短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名 推定摂取量	食品名 推定摂取量	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (g/day)	ESTI (%)	ESTI (ARFD)
大豆	大豆	6	6	6.9	0
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.2	0.2	2.7	0
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	5.3	0
にんじん	にんじん	0.2	0.2	2.1	0
えだまめ	えだまめ	1	1	2.8	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

## テプラロキシジム推定摂取量 (短期) : 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14~50歳)

食品名	食品名	含有率 (%)	含有率 (%)	ESTI	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	6	6	5.0	1
小豆類	いんげん	0.2	0.035	0.1	0
やまいも (長いも)	やまいも	0.2	0.2	1.6	0
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	2.3	1
にんじん	にんじん	0.2	0.2	0.9	0
	にんじんジュース	0.2	0.2	1.4	0
えだまめ	えだまめ	1	1	2.3	1

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

平成12年	4月28日	初回農薬登録
平成15年	7月1日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成15年	9月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 (経過措置)
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成23年	1月20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	5月12日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成27年	1月20日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	1月28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組合員活動部部長
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

テブラロキシジム

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	6	※今回基準値を設定するテブラロキシジムとは、農産物にあつてはテブラロキシジム及び酸化反応によりGP【3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸】又はOH-GP【3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸】に変換される代謝物をテブラロキシジム含量に換算したものの和とし、畜産物にあつてはテブラロキシジム及び酸化反応によりGP、OH-GP又はGL【(3-オキソペルヒドロピラン-4-イル)ペンタン-1,5-二酸】に変換される代謝物をテブラロキシジムに換算したものの和とする。
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.2	
やまいも(長いもをいう。)	0.2	
てんさい	0.2	
たまねぎ	0.3	
にんじん	0.2	
えだまめ	1	
綿実	0.2	
なたね	0.5	
牛の筋肉	0.2	
豚の筋肉	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注2)</sup> の筋肉	0.2	
牛の脂肪	0.2	
豚の脂肪	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	
牛の肝臓	0.2	
豚の肝臓	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2	
牛の腎臓	0.2	
豚の腎臓	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	
牛の食用部分 <sup>注3)</sup>	0.2	
豚の食用部分	0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2	
乳	0.05	
鶏の筋肉	0.1	
その他の家きん <sup>注4)</sup> の筋肉	0.1	
鶏の脂肪	0.1	
その他の家きんの脂肪	0.1	
鶏の肝臓	0.3	
その他の家きんの肝臓	0.3	
鶏の腎臓	0.3	
その他の家きんの腎臓	0.3	
鶏の食用部分	0.3	
その他の家きんの食用部分	0.3	
鶏の卵	0.1	
その他の家きんの卵	0.1	

注1) いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注3) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

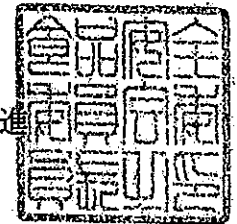
注4) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第 407 号  
平成 27 年 5 月 12 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 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 9 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ブラロキシジム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

テブラロキシジムの一日摂取許容量を 0.05 mg/kg 体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を 1.6 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.4 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

# テプラロキシジム

2015年5月  
食品安全委員会



## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ヤギ.....	15
(3) ニワトリ.....	16
(4) ラット (代謝物[13]).....	17
(5) ヤギ (代謝物[13]).....	21
(6) ニワトリ (代謝物[13]).....	22
2. 植物体内運命試験.....	22
(1) だいず①.....	22
(2) だいず②.....	24
(3) なたね.....	25
(4) てんさい.....	27
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	27
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	28
(3) 土壌吸着試験 (国内土壌).....	29
(4) 土壌吸脱着試験 (海外土壌) ①.....	29
(5) 土壌吸脱着試験 (海外土壌) ②.....	29
(6) カラムリーチング試験.....	30
4. 水中運命試験.....	30
(1) 加水分解試験.....	30

(2) 水中光分解試験①	30
(3) 水中光分解試験②	31
5. 土壌残留試験	31
6. 作物等残留試験	32
(1) 作物残留試験	32
(2) 畜産物残留試験	32
7. 一般薬理試験	33
8. 急性毒性試験	34
(1) 急性毒性試験	34
(2) 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	37
10. 亜急性毒性試験	37
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	37
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	37
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	38
(4) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13])	39
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	40
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	40
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) ①	40
(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ②<参考資料>	41
(3) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	42
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	43
(5) 18か月間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット) ①	46
(3) 発生毒性試験 (ラット) ②	47
(4) 発生毒性試験 (ラット) ③	47
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
(6) 発生毒性試験 (ラット、代謝物[13])	48
13. 遺伝毒性試験	48
14. その他の試験	51
(1) イヌの甲状腺及び内分泌系への影響	51
(2) MCF-7細胞を用いたエストロゲン作用試験	52
(3) ラット血清検査値試験	52
(4) 雌ラットを用いた肝腫瘍イニシエーション活性試験	53
(5) ラットにおける混餌投与 BrdU 取込み試験	53

(6) 雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響 .....	54
(7) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発 がん試験① .....	55
(8) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発 がん試験② .....	55
(9) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発 がん試験③ .....	56
<b>III. 食品健康影響評価</b> .....	<b>57</b>
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称 .....	66
・別紙2：検査値等略称 .....	70
・別紙3：作物残留試験成績 .....	72
・別紙4：畜産物残留試験（乳牛） .....	75
・別紙5：畜産物残留試験（産卵鶏） .....	78
・参照 .....	81

＜審議の経緯＞

2000年	4月	28日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701012号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	9月	18日	第11回食品安全委員会 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（経過措置）（参照2）
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2011年	1月	20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0120第9号）
2011年	1月	24日	関係書類の接受（参照4～8）
2011年	1月	27日	第364回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	10月	8日	第31回農薬専門調査会評価第一部会
2014年	12月	19日	第42回農薬専門調査会評価第一部会
2015年	3月	12日	第120回農薬専門調査会幹事会
2015年	3月	24日	第554回食品安全委員会（報告）
2015年	3月	25日	から2015年4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	4月	24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	5月	12日	第560回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2006年6月30日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
寺田雅昭（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
小泉直子	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
坂本元子	野村一正	三森国敏（委員長代理）
中村靖彦	畑江敬子	石井克枝
本間清一	廣瀬雅雄	上安平冽子
見上 彪	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＞

(2006年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

\*：2005年10月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)

西川秋佳\* (座長代理)

三枝順三 (座長代理\*\*)

赤池昭紀

・評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)

松本清司 (座長代理)

泉 啓介

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)

長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)

山手丈至 (座長代理\*\*)

上路雅子

永田 清

長野嘉介

本間正充

津田修治

福井義浩

堀本政夫

桑形麻樹子

腰岡政二

根岸友恵

小野 敦

佐々木有

田村廣人

川口博明

代田眞理子

玉井郁巳

松本清司

山手丈至\*\*

吉田 緑

山崎浩史

義澤克彦

若栗 忍

藤本成明

細川正清

本間正充

永田 清

八田稔久

増村健一

根本信雄

森田 健

與語靖洋

井上 薫\*\*

\*: 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

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

<第31回農業専門調査会評価第一部会専門参考人名簿>

林 真

平塚 明

## 要 約

除草剤「テプラロキシジム」(CAS No.149979-41-9)について、農薬抄録及び各種資料(米国及び豪州)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、なたね等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、テプラロキシジム投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)、甲状腺(重量増加等:イヌ)、精巣(精細管萎縮等:イヌ)及び泌尿器系(膀胱上皮過形成等:イヌ)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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、ラット及びマウスの雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響がみられる用量で、外表奇形(索状尾等)が認められた。ウサギでは催奇形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テプラロキシジム(親化合物のみ)、畜産物中の暴露評価対象物質をテプラロキシジム及び代謝物[5]と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験及び発がん性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

テプラロキシジムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の40 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量での胎児における骨化遅延(胸骨分節)及び低体重であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量(ARfD)は、これを根拠として、安全係数100で除した0.4 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である500 mg/kg 体重を根拠として、安全係数300(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:3)で除した1.6 mg/kg 体重をARfDと設定した。

# I. 評価対象農薬の概要

## 1. 用途

除草剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：テプラロキシジム

英名：tepraloxydim (ISO名)

## 3. 化学名

IUPAC

和名：(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-  
ヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン

英名：(EZ)-(RS)-2-{1-[(2E)-3-chloroallyloxyimino]propyl}-3-  
hydroxy-5-perhydropyran-4-ylcyclohex-2-en-1-one

CAS (No. 149979-41-9)

和名：2-[1-[[[(2E)-3-クロロ-2-プロペン-1-イル]オキシ]イミノ]プロピル]-3-  
ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-シクロヘキセン-  
1-オン

英名：2-[1-[[[(2E)-3-chloro-2-propen-1-yl]oxy]imino]propyl]-3-  
hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-cyclohexen-  
1-one

## 4. 分子式

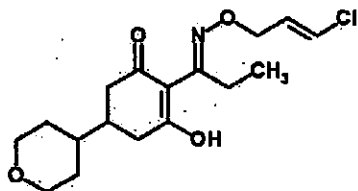
$C_{17}H_{24}ClNO_4$

## 5. 分子量

341.84



## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

テプラロキシジムは、BASF社（ドイツ）及び日本曹達株式会社によって共同開発されたシクロヘキサジオン骨格を有する除草剤であり、脂肪酸生合成に関与するアセチル CoA カルボキシラーゼを阻害することにより除草活性を示すと考えられている。

国内では2000年に初回農薬登録されており、海外では米国、カナダ、EU諸国、豪州及びニュージーランドで登録されている。

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（2010年）、米国資料（2007年）、豪州資料（2009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5～8）

各種運命試験〔II.1～4〕は、テブラロキシジムのシクロヘキセン環の4位及び6位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[cyc-<sup>14</sup>C]テブラロキシジム」という。）、テブラロキシジムのシクロヘキセン環の4位及び6位の炭素を<sup>13</sup>Cで標識したもの（以下「[cyc-<sup>13</sup>C]テブラロキシジム」という。）、テブラロキシジムのペルヒドロピラン環の4位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[per-<sup>14</sup>C]テブラロキシジム」という。）及び代謝物[13]のシクロヘキセン環を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-代謝物[13]」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）からテブラロキシジムに換算した値（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. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各5匹）に[cyc-<sup>14</sup>C]テブラロキシジムを30 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は300 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、血漿中及び全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。

低用量投与群において全血中放射能濃度は、血漿中放射能濃度より高かったが、血漿と同様に経時的に減少しており、放射能の大部分は血球に結合していないと考えられた。（参照5、6、7、8）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	30 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	0.5	1.0	1.0	1.0
C <sub>max</sub> (µg/g)	67.1	78.6	306	389
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.40	4.30	10.4	9.64
AUC (hr·µg/g)	471	589	5,890	5,700

## b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] における尿中排泄率及び組織内残存率の合計から、テプラロキシジムの単回経口投与後 120 時間の吸収率は低用量投与群で少なくとも 74.9%、高用量投与群で少なくとも 69.5%と算出された。(参照 5)

## ② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [cyc-<sup>14</sup>C] テプラロキシジムの低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a.] に用いた動物を投与 120 時間後にと殺して、臓器及び組織内放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量及び高用量投与群とも、 $T_{max}$  付近における放射能濃度は、胃、血漿、肝臓等で高かった。高用量投与群では、放射性物質は体内の組織及び臓器に幅広く分布し、ほとんどの臓器内濃度は  $T_{max}$  の後徐々に減少したが、卵巣、子宮、脂肪組織及び皮膚では投与 22 時間後 (雌) 及び 35 時間後 (雄) に第 2 のピークを示した。また、高用量投与群の血漿濃度は投与 43 時間後 (雄) 及び 22 時間後 (雌) に、腸肝循環によるものと思われる第 2 のピークを示した。最終と殺時 (投与 34 時間後) の高用量投与群の雌の子宮で比較的高濃度の放射能が検出された。

全投与群の投与 120 時間後における各臓器及び組織中の残留放射能は、カーカス<sup>1</sup>及び皮膚を除き、全て 0.1% TAR 以下であった。また、単回経口投与及び反復経口投与群で各臓器及び組織における残留パターンはほぼ同じであり、生体内での蓄積は認められなかった。(参照 5、7)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	$T_{max}$ 付近 <sup>a)</sup>	最終と殺時 <sup>b)</sup>
30	雄	胃(99.3)、血漿(60.4)、腸(39.6)、 肝臓(39.0)、腎臓(36.3)、肺(28.7)、 皮膚(25.7)、脾臓(25.5)、副腎 (24.3)、心臓(24.3)、甲状腺(21.9)	腸(7.92)、腎臓(2.83)、血漿(2.70)、 肝臓(2.27)、胃(2.18)
	雌	胃(157)、肝臓(53.0)、血漿(47.3)、 腸(39.9)、腎臓(29.6)、皮膚(24.1)、 脾臓(23.8)、肺(22.7)、副腎(21.5)	腸(11.8)、胃(4.55)、腎臓(3.85)、血 漿(3.40)、肝臓(3.11)、皮膚(2.43)、 血球(2.35)
300	雄	胃(5,430)、血漿(282)、甲状腺 (220)、血球(191)、脾臓(187)、 肝臓(168)、副腎(143)、腎臓 (137)、肺(125)、脂肪(116)、心 臓(110)	脂肪(292)、血球(164)、血漿(140)、 甲状腺(57.6)、腸(19.4)、副腎(14.1)、 肝臓(10.6)、腎臓(10.5)

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a)</sup>	最終と殺時 <sup>b)</sup>
	雌	胃(1,320)、血漿(339)、子宮(235)、 卵巣(229)、血球(227)、甲状腺 (219)、脾臓(216)、副腎(209)、 肝臓(203)、肺(165)、腎臓(144)、 脂肪(140)、脾臓(120)	子宮(2,910)、卵巣(275)、脂肪(126)、 腸(26.2)、甲状腺(15.9)、肝臓(15.0)、 腎臓(13.4)、血漿(12.5)、血球(11.4)

a) : 低用量群では投与 0.75 時間後、高用量群では投与 1.0 時間後

b) : 低用量群では投与 14 時間後、高用量群の雄は 43 時間後、雌は 34 時間後

### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④a.] で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた胆汁、Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) に [cyc-<sup>14</sup>C] テプラロキシジムを高用量で投与し、得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験 [1. (1)②] において投与後 0.75 時間に採取された血漿、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、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、低用量単回経口投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

単回経口投与群の尿では、全ての投与群において主要成分として未変化のテプラロキシジム及び代謝物 [20] がいずれも約 20~30% TAR 認められた。そのほか代謝物 [2]、[21]、[22] 及び [28]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。

糞では、未変化のテプラロキシジムは約 1~2% TAR であり、代謝物 [2]、[8]、[16]、[20]、[24]、[28] 及び [32]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。全ての投与群において性差は認められなかった。

胆汁における主要成分は、未変化のテプラロキシジム及びそのグルクロン酸抱合体であった。

血漿、肝臓及び腎臓中における主要成分は未変化のテプラロキシジムであった。

動物体内における主要代謝経路は、①テトラヒドロピラン環の水酸化による代謝物 [28] の生成及びその後の酸化による代謝物 [20] の生成、②グルクロン酸抱合体化、③ベックマン転位による代謝物 [2] の生成と考えられた。(参照 5)

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間	性別	テブラ ロキシ ジム	主要代謝物
静脈内投与	30	尿	投与 後 48 時間	雄	26.8 ([2]を 含む。)	[20] ([8]、[22]及び[31]を含む。)(21.8)、[22](5.8)、 グルクロン酸抱合体(5.3)、[28](4.2)、[21](2.7)、 [33]([21]及び[23]を含む。)(2.2)
				雌	31.7 ([2]を 含む。)	[20] ([8]、[22]及び[31]を含む。)(19.7)、[28](6.3)、 [22](4.5)、グルクロン酸抱合体(3.8)、[21](2.5)、 [33]([21]及び[23]を含む。)(1.5)
		糞		雄	0.9	[8](3.2)、[20](3.1)、[24](1.2)、グルクロン酸抱合 体([1]を含む。)(0.9)、[16](0.8)、[32](0.8)、[2](0.8)、 [28](0.7)、[30](0.6)、[22](0.6)、[10](0.4)
				雌	1.4	[20](3.3)、[8](2.8)、[28](1.1)、グルクロン酸抱合 体([1]を含む。)(1.0)、[32](1.0)、[24](0.9)、 [16](0.7)、[2](0.6)、[22](0.5)、[30](0.4)、[10](0.3)
単回経口投与	30	尿		雄	30.9 ([2]を 含む。)	[20]([8]及び[31]を含む。)(21.5)、[28](4.1)、グル クロン酸抱合体(3.7)、[22](3.3)、[21](2.6)、 [33]([21]及び[23]を含む。)(2.3)
				雌	33.6 ([2]を 含む。)	[20]([8]及び[31]を含む。)(19.9)、[28](7.1)、 [22](4.6)、[21](3.2)、グルクロン酸抱合体(2.8)、 [33]([21]及び[23]を含む。)(1.2)
		糞		雄	0.9	[20](3.2)、[8](2.1)、グルクロン酸抱合体([1]を含 む。)(1.1)、[32](1.1)、[16](1.0)、[2](1.0)、[30](0.9)、 [28](0.9)、[24](0.6)、[22](0.4)、[10](0.2)
				雌	1.2	[20](2.5)、[8](1.9)、[28](1.1)、[16](0.8)、 グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.7)、[2](0.7)、 [32](0.6)、[30](0.6)、[10](0.4)、[24](0.4)、[22](0.4)
	300	尿	雄	17.2 ([2]を 含む。)	[20]([8]及び[31]を含む。)(21.4)、[28](2.6)、グル クロン酸抱合体(2.5)、[22](2.5)、[33]([21]及び [23]を含む。)(2.1)、[21](2.0)	
			雌	18.9 ([2]を 含む。)	[20]([8]及び [31]を含む。)(28.5)、[28](5.4)、 [21](3.4)、[22](3.0)、グルクロン酸抱合体(2.8)、 [33]([21]及び[23]を含む。)(1.9)	
		糞	雄	1.1	[20](4.4)、[8](2.5)、[32](1.1)、グルクロン酸抱合 体([1]を含む。)(1.0)、[16](0.9)、[28](0.9)、 [2](0.8)、[30](0.7)、[24](0.5)、[22](0.4)、[10](0.3)	
			雌	0.9	[20](3.2)、[8](2.6)、[28](1.0)、[16](0.9)、[32](0.8)、 グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.7)、[2](0.7)、 [24](0.6)、[30](0.4)、[22](0.4)、[10](0.2)	
		胆汁	投与 後 12 時間	雄	11.4	グルクロン酸抱合体(17.5)、[20](1.7)、[3]のグル クロン酸抱合体(1.2)、[28](1.1)、[10]のグルク ロン酸抱合体又は [29]のグルクロン酸抱合体 (0.7)、[29]のグルクロン酸抱合体又は[8]のグルク ロン酸抱合体(0.2)、[34]のグルクロン酸抱合体 (痕跡量)

反復経口投与	30	投与後48時間	尿 <sup>a)</sup>	雌	8.2	グルクロン酸抱合体(5.8)、[20](3.7)、[28](1.4)、[10]のグルクロン酸抱合体又は[29]のグルクロン酸抱合体(0.4)、[29]のグルクロン酸抱合体又は[8]のグルクロン酸抱合体(0.1)、[34]のグルクロン酸抱合体(痕跡量)
				雄	16.1 ([2]を含む。)	[20]([8]、[31]、[13]を含む。)(27.1)、[28](4.6)、グルクロン酸抱合体(3.1)、[22](3.1)、[21](2.6)、[33]([21]及び[23]を含む。)(2.1)
				雌	22.4 ([2]を含む。)	[20]([8]及び[31]を含む。)(26.7)、[28](8.3)、グルクロン酸抱合体(4.4)、[22](2.9)、[21](1.5)、[33]([21]及び[23]を含む。)(1.4)
				雄	1.9	[20](3.9)、[8](2.9)、[32](2.8)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(1.6)、[28](1.5)、[16](0.9)、[2](0.6)、[24](0.3)、[30](0.3)、[22](0.3)、[10](0.2)
			糞 <sup>a)</sup>	雌	1.3	[8](4.6)、[20](2.8)、[32](2.1)、[28](1.2)、[16](0.8)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[10](0.3)、[24](0.3)、[2](0.3)、[30](0.1)、[22](0.1)
				雄	25.6 ([2]を含む。)	[20]([8]、[22]及び[31]を含む。)(25.3)、[28](6.1)、グルクロン酸抱合体(3.4)、[21](2.5)、[33]([21]及び[23]を含む。)(2.0)、[22](1.6)
				雌	30.0 ([2]を含む。)	[20]([8]、[22]及び[31]を含む。)(24.1)、[28](11.3)、グルクロン酸抱合体(2.4)、[21](2.1)、[22](1.8)、[33]([21]及び[23]を含む。)(1.1)
				雄	0.8	[20](4.2)、[8](2.3)、[32](1.3)、[28](1.3)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[2](0.8)、[24](0.7)、[16](0.7)、[30](0.5)、[22](0.4)、[10](0.3)
糞	雌	0.9	[20](3.1)、[8](2.7)、[32](1.2)、[28](0.9)、グルクロン酸抱合体([1]を含む。)(0.8)、[2](0.7)、[16](0.5)、[24](0.4)、[30](0.4)、[22](0.3)、[10](0.2)			

グルクロン酸抱合体について、特に断りがない場合は、テブラロキシジムのグルクロン酸抱合体  
<sup>a)</sup>: 追加投与群

表4 低用量単回経口投与群における血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物  
(血漿は $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓は%TAR)

試料	性別	テブラロキシジム	主要代謝物
血漿	雄	56.2	[28](5.32)
	雌	63.6	[28](9.82)
肝臓	雄	3.18	グルクロン酸抱合体 <sup>a)</sup> (0.24)、[28](0.23)、[20](0.19)
	雌	4.86	グルクロン酸抱合体 <sup>a)</sup> (0.41)、[28](0.38)、[20](0.27)
腎臓	雄	0.45	グルクロン酸抱合体 <sup>a)</sup> (0.12)、[28](0.12)、[20](0.09)
	雌	0.53	[28](0.11)、グルクロン酸抱合体 <sup>a)</sup> (0.06)、[20](0.04)

<sup>a)</sup>: テブラロキシジムのグルクロン酸抱合体

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット(一群雌雄各5匹)に [cyc-<sup>14</sup>C]テブラロキシジムを静脈内投与、

[cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム又は [per-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを低用量若しくは高用量で単回経口投与、又は Wistar ラット（雌雄各 5 匹）に非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを低用量で単回経口投与（[1. (1)] において「反復経口投与」という。）して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速く、投与後 24 時間には低用量群で 68.3~79.3%TAR、高用量群で 49.4~63.2%TAR が尿中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 90.8~99.9%TAR であった。（参照 5）

表 5 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識化合物	[cyc- <sup>14</sup> C]テプラロキシジム						[per- <sup>14</sup> C]テプラロキシジム					
	静脈内投与		単回経口投与				反復経口投与		単回経口投与			
投与方法												
投与量 (mg/kg 体重)	30		30		300		30		30		300	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	78.4	77.8	79.3	81.8	67.1	73.9	75.9	79.1	74.0	76.7	75.1	77.1
糞	19.5	18.7	19.2	16.8	23.7	19.2	18.8	16.1	20.8	18.8	24.8	20.2
ケージ洗浄液	0.89	1.40	0.71	0.76	0.53	0.85	0.65	0.98	-	-	0.83	1.38
組織内残留	0.73	0.63	1.13	1.61	2.36	1.44	0.85	0.75	0.91	0.68	0.69	0.74
回収率	99.7	98.7	100	101	93.7	95.4	96.2	97.0	95.7	96.2	101	99.5

-: 測定せず

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に [cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム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。

両投与群において胆汁中排泄に性差は認められず、テプラロキシジムの投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 37.1%TAR、雌で 55.4%TAR、高用量群の雄で 56.0%TAR、雌で 35.6%TAR であった。経口投与後の糞中よりも胆汁中の排泄量が 2~3 倍高いことから、腸肝循環が示唆された。（参照 5、6）

#### (2) ヤギ

泌乳期ヤギ（系統不明、雌 3 頭）に [cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム + [cyc-<sup>13</sup>C]テプラロキシジムを 0.3 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）で 5 日間又は 7.4~7.6 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「高用量」という。）

で7日間鼻腔カニューレションにより投与し、動物体内運命試験が実施された。低用量群では最終投与23時間後、高用量群では3.6~3.8時間後にと殺され、各臓器及び組織が採取された。

血漿及び血液の放射能プロファイルは類似しており、半減期はそれぞれ9.8及び10.5時間であった。

組織内残留放射能は、低用量群及び高用量群ともに胆嚢で最も高く(0.608及び25.5 µg/g)、次いで腎臓、肝臓で認められた。消化管内容物及び血液以外は全て0.5%TRR以下であった。

高用量群の組織中(乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪)における主成分は、肝臓では代謝物[34]、それ以外では未変化のテプラロキシジムであった。主要代謝物として、乳汁では[20]([32]を含む、19.5%TRR、0.110 µg/g)、肝臓では[34](16.5%TRR、1.80 µg/g)、腎臓ではテプラロキシジムのグルクロン酸抱合体(10.0%TRR、1.31 µg/g)が10%TRR以上認められた。筋肉及び脂肪では未変化のテプラロキシジムのほかに10%TRRを超える代謝物は認められなかった。

低用量群の肝臓において、未変化のテプラロキシジムが10.6%TRR(0.012 µg/g)、代謝物[1]が14.8%TRR(0.017 µg/g)、[34]が11.4%TRR(0.013 µg/g)認められた。

投与放射能の60.8~76.5%TRRが尿中に、14.1~15.8%TRRが糞中に排泄され、乳汁への放射能の排泄は、0.142~0.247%TRRと微量であった。(参照5、7)

### (3) ニワトリ

白色レグホン種産卵鶏(一群雌5又は15羽)に<sup>14</sup>C-テプラロキシジムを10.5 mg/kg体重/日(以下[1.(3)]において「低用量」という。)で8日間又は210 mg/kg体重/日(以下[1.(3)]において「高用量」という。)で5日間経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

低用量投与群の血漿中放射能濃度から求めた $T_{max}$ は0.307時間、 $C_{max}$ は1.51 mg/mLであった。

投与放射能は主として排泄物中に82.4~93.7%TRR認められた。卵では、0.5~0.57%TRRが卵白中、0.04~0.09%TRRが卵黄中、0.05~0.08%TRRが卵殻中で認められた。組織中放射能の合計は低用量投与群で0.35~0.43%TRR、高用量投与群で6.6%TRRであり、両投与群ともに大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないものと考えられた。

低用量投与群及び高用量投与群において、卵白、卵黄、排泄物、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚及び血液における主要代謝物のプロファイルは同様に、未変化のテプラロキシジムが主要成分であり、10%TRR以上の主要代謝物として、代謝物[2](最大22.1%TRR、0.20 µg/g)、[5](最大17.4%TRR、0.86 µg/g)、[21](最大11.4%TRR、1.33 µg/g)、[23](最大10.9%TRR、0.02 µg/g)及び



[28] (最大 12.0%TRR、0.47  $\mu\text{g/g}$ ) が認められた。(参照 5、7)

#### (4) ラット (代謝物[13])

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を 30 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「低用量」という。) 又は 300 mg/kg 体重 (以下 [1. (4)] において「高用量」という。) で単回経口投与し、血漿中及び全血中濃度推移について検討された。

$^{14}\text{C}$ -代謝物[13]の血漿中薬物動態学的パラメータは表 6 に示されている。

低用量群及び高用量群において投与 0.5~2.0 時間後に  $C_{\text{max}}$  に達した。半減期に性差はなく、3.0~4.2 時間であった。(参照 5、8)

表 6 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	30 mg/kg 体重		300 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}$ (hr)	2.0	0.5	1.0	1.0
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	30.5	37.4	450	536
$T_{1/2}$ (hr)	4.2	3.8	3.1	3.0
AUC (hr· $\mu\text{g/g}$ )	314	229	5,270	4,820

##### ② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に  $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (4)④ a.] に用いた動物を投与 120 時間後にと殺して、臓器及び組織内放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

臓器及び組織における放射能濃度の分布、消失傾向に性差はほとんど認められず、多くの器官に均一に分布した。両投与群において、 $T_{\text{max}}$  付近で放射能濃度が高かったのは、胃、腸、血漿及び甲状腺であった。

低用量及び高用量群における放射能濃度は、ほとんどの臓器において投与約 0.5~1 時間後に最高となり、徐々に減少する傾向を示した。

120 時間後における各臓器及び組織中の残留放射能は、カーカス及び皮膚を除いて、全て 0.1% TAR 以下であり、特定の臓器への蓄積は認められなかった。(参照 5)

表7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（代謝物[13]換算濃度(μg/g)）

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a)</sup>	最終と殺時 <sup>b)</sup>
単 回 経 口	30	雄	胃(583)、腸(117)、甲状腺(83.8)、 血漿(31.5)、副腎(27.1)、腎臓 (22.7)、肺(21.5)、肝臓(20.0)	腸(7.65)、胃(5.92)、甲状腺(4.00)
		雌	胃(417)、腸(159)、甲状腺(44.1)、 血漿(41.2)、肺(32.3)、腎臓(31.2)、 肝臓(25.0)、副腎(22.9)、卵巣/子 宮(22.1)、筋肉(21.4)	腸(16.0)、胃(6.38)、甲状腺(6.04)、 副腎(3.24)、腎臓(2.88)、肝臓(2.72)、 血漿(2.31)、卵巣/子宮(2.08)、皮膚 (2.05)
	300	雄	胃(4,130)、甲状腺(336)、腸(271)、 血漿(241)、脾臓(236)	腸(20.9)、胃(13.6)、肺(10.0)
		雌	胃(2,650)、甲状腺(903)、腸(334)、 血漿(320)、副腎(282)、血球(234)、 肺(232)、脾臓(221)、卵巣/子宮 (210)	腸(19.3)、胃(14.8)、腎臓(14.0)、甲 状腺(13.9)、卵巣/子宮(11.5)

a) : 低用量群では投与0.5時間後、高用量群では投与1.0時間後

b) : 低用量群雄では投与9.5時間後、雌では投与8時間後、高用量群の雄は12時間後、雌は9時間後

### ③ 代謝

分布試験[1. (4)②]で得られた血漿、肝臓及び腎臓、尿及び糞中排泄試験[1. (4)④a.]で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験[1. (4)④b.]及び高用量投与により実施された追加試験（一群雌雄各10匹）で得られた尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表8に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表9に示されている。

いずれの試料においても、主要成分は未変化の代謝物[13]であり、ほかに尿中で代謝物[27]、[41]、[42]等、糞中で代謝物[14]、[27]、[49]/[47]等、胆汁中で代謝物[45]、[46]/[48]等、血漿中で代謝物[27]、肝臓及び腎臓で代謝物[14]、[27]等が認められた。

反復経口投与群においても、代謝活性の誘導は認められなかった。

表8 尿、糞及び胆汁の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間 (hr)	性別	代謝物[13]	主要代謝物
静 脈 内	30	尿	0-24	雄	48.4 ([27]、[15]を 含む。)	[42](7.0)、[27](3.0)、[41](2.6)、[14](2.5)、[45](0.9)、 [38](0.7)、[39](0.7)、[43]([44]を含む。)(0.2)、[40](0.2)
				雌	55.7	[42](6.1)、[27](3.3)、[41](2.7)、[14](2.0)、[45](0.9)、

投与				([27]、[15]を含む。)	[40](0.4)	
				雄	0.4	[14](0.1)、[27]([13]を含む。)(0.1)、[42](0.1)、[49]([47]を含む。)(0.1)
	糞	12-24	雌	1.0	[27]([13]を含む。)(0.4)、[14](0.3)、[42](0.2)、[37](0.1)、[38](0.1)、[40](0.1)、[41](0.1)、[44](0.1)、[49]([47]を含む。)(0.1)、[50](0.1)	
単 回 経 口 投 与	30	尿	0-48	雄	44.9 ([27]、[15]を含む。)	[42](8.7)、[27](3.4)、[14](3.3)、[41](2.2)、[39](1.4)、[45](0.9)、[38](0.1)
			雌	46.1 ([27]、[15]を含む。)	[42](10.2)、[27](3.3)、[14](2.9)、[41](2.2)、[39](1.4)、[45](0.9)、[38](0.1)	
		糞	0-24	雄	7.1	[49]([47]を含む。)(1.1)、[14](0.9)、[27](0.8)、[37](0.5)、[42](0.4)、[44](0.4)、[38](0.2)、[40](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[41](0.1)
				雌	6.2	[49]([47]を含む。)(0.7)、[27](0.7)、[14](0.5)、[37](0.3)、[42](0.3)、[44](0.3)、[40](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[41](0.1)、[38](0.1)
	胆汁	0-48	雄	3.1([49]を含む。)	[45](1.6)、[46]([48]を含む。)(1.1)、[27](0.8)、[51](0.5)、[14](0.4)、[53](0.4)、[54](0.4)、[37](0.3)、[55](0.3)、[42](0.3)、[56](0.2)、[38](0.2)、[15](0.2)、[48](0.2)、[50](0.2)、[52](0.1)、[17](0.1)	
			雌	4.5([49]を含む。)	[45](1.3)、[46]([48]を含む。)(0.7)、[54](0.6)、[53](0.5)、[14](0.2)、[27](0.4)、[38](0.3)、[42](0.3)、[15](0.2)、[51](0.2)、[56](0.2)、[48](0.1)、[17](0.1)、[55](0.1)	
	300	尿	0-48	雄	56.9 ([27]、[15]を含む。)	[27](4.5)、[42](4.5)、[14](3.1)、[41](1.7)、[45](1.0)、[43]([44]を含む。)(0.9)
				雌	57.7 ([27]、[15]を含む。)	[42](5.1)、[27](3.9)、[14](3.3)、[41](2.1)、[45](0.9)、[39](0.5)、[50](0.5)
		糞	0-24	雄	4.2	[49]([47]を含む。)(0.7)、[14](0.5)、[27](0.5)、[37](0.4)、[44](0.4)、[42](0.3)、[48](0.2)、[40](0.2)、[41](0.2)、[50](0.2)、[38](0.1)
				雌	4.3	[27](0.5)、[49]([47]を含む。)(0.5)、[14](0.4)、[37](0.4)、[42](0.3)、[44](0.3)、[48](0.2)、[50](0.2)、[40](0.2)、[38](0.1)、[41](0.1)
胆汁		0-45	雄	6.8 ([49]を含む。)	[45](2.1)、[46]([48]を含む。)(0.8)、[14](0.7)、[27](0.7)、[15](0.5)、[53](0.5)、[37](0.4)、[51](0.4)、[38](0.2)、[42](0.2)、[50](0.2)、[56](0.2)、[54](0.2)、[52](0.1)、[48](0.1)、[17](0.1)、[55](0.1)	
			雌	8.0 ([49]を含む。)	[45](1.2)、[14](0.8)、[27](0.6)、[53](0.6)、[46]([48]を含む。)(0.6)、[15](0.4)、[54](0.4)、[51](0.3)、[42](0.2)、[56](0.2)、[50](0.2)、[37](0.1)、[38](0.1)、[48](0.1)、[52](0.1)、[55](0.1)	

反復経口投与	30	尿 <sup>a)</sup>	0-24	雄	40.6	[42](4.3)、[27](2.9)、[14](2.1)、[45](0.7)、[39](0.6)、[41](0.5)、[50](0.1)
				雌	48.4	[42](4.2)、[14](1.9)、[27](1.7)、[41](0.8)、[39](0.7)、[45](0.5)、[50](0.2)
		糞 <sup>a)</sup>	0-48	雄	8.7	[49](1.7)、[27](1.5)、[14](1.1)、[41](0.7)、[42](0.6)、[48]([44]を含む。)(0.5)、[50](0.5)、[37](0.3)、[38](0.2)、[40](0.2)
				雌	6.5	[49](1.2)、[27](0.9)、[14](0.7)、[48]([44]を含む。)(0.6)、[41](0.5)、[42](0.5)、[50](0.3)、[37](0.2)、[38](0.1)、[40](0.1)
	300	尿	0-48	雄	51.0 ([27]、[15]を含む。)	[42](6.7)、[27](3.4)、[41](2.9)、[14](2.2)、[39](1.2)、[43]([44]を含む。)(0.7)、[45](0.7)、[38](0.2)
				雌	58.8 ([27]、[15]を含む。)	[41](2.5)、[27](2.4)、[42](2.4)、[14](2.1)、[43]([44]を含む。)(2.0)、[45](1.2)、[39](0.6)
		糞	0-24	雄	3.1	[27](0.4)、[49]([47]を含む。)(0.3)、[14](0.2)、[42](0.2)、[41](0.1)、[37](0.1)、[40](0.1)、[50](0.1)
				雌	3.2	[27](0.3)、[49]([47]を含む。)(0.3)、[14](0.1)、[37](0.1)、[40](0.1)、[42](0.1)

a) : 追加投与群

表9 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物(血漿は $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓は%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間 (hr)	性別	代謝物[13]	主要代謝物
30	血漿	19	雄	5.75	[27](0.04)
		12	雌	8.85	[27](0.56)
	肝臓	0.5及び9.5	雄	1.76	[14](0.15)、[27](0.08)、[42](0.06)、[41](0.05)、[45](0.04)、[43](0.03)
		0.5及び5	雌	2.19	[14](0.19)、[27](0.10)、[42](0.07)、[45](0.06)、[43](0.05)、[41](0.04)
	腎臓	0.5及び9.5	雄	0.37	[14](0.02)、[27](0.02)、[41](0.01)、[42](0.01)
		0.5及び5	雌	0.51	[14](0.02)、[27](0.02)、[42](0.02)、[41](0.01)
300	血漿	22	雄	28.3	[27](0.24)
		17	雌	117	—
	肝臓	1及び12	雄	1.33	[14](0.13)、[27](0.06)、[42](0.05)、[45](0.04)、[41](0.02)
		1及び9	雌	1.77	[14](0.13)、[27](0.12)、[41](0.06)、[42](0.06)、[45](0.06)、[43](0.05)
	腎臓	1及び12	雄	0.27	[14](0.01)、[27](0.01)、[42](0.01)
		1及び9	雌	0.29	[14](0.02)、[27](0.01)、[42](0.01)

— : 検出されず

動物体内における代謝物[13]の主要代謝経路は、オキシムエーテル結合の開裂及びその後の酸化であると考えられた。(参照5、6)

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4~5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を静脈内投与、低用量若しくは高用量で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 回反復経口投与後、 $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を低用量で単回経口投与（以下 [1. (4)] において「反復経口投与」という。）し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。排泄は速く、経口投与後 24 時間には 62.6~71.0% TAR が尿中に排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。また、経口投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は 92.8~98.2% TAR であった。（参照 5、6）

表 10 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 投与量 (mg/kg 体重)	静脈内投与		単回経口投与				反復経口投与	
	30		30		300		30	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	80.8	82.4	66.1	68.1	74.0	76.3	70.6	72.8
糞	10.3	10.4	29.2	26.6	18.8	17.7	22.4	25.4
ケージ洗浄液	0.86	1.41	1.10	1.48	1.33	1.61	0.97	1.47
組織内残留	0.55	0.65	0.33	0.31	0.23	0.26	0.34	0.29
回収率	93.3	96.0	96.8	96.5	94.4	95.9	94.3	100

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -代謝物 [13]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 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 20.1% TAR、雌で 21.5% TAR、高用量群の雄で 26.3% TAR、雌で 21.5% TAR であり、両投与群において胆汁中排泄に性差は認められなかった。経口投与後の糞中及び胆汁中の排泄量がほぼ同じだったことから、腸肝循環が示唆された。（参照 5）

(5) ヤギ（代謝物[13]）

アルパイン種及びトッケンブルグ種泌乳期ヤギ（各雌 1 頭）に  $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を 0.3 mg/kg 体重/日（以下 [1. (5)] において「低用量」という。）で 6 日間又は 8 mg/kg 体重/日（以下 [1. (5)] において「高用量」という。）で 7 日間強制経口投与し、体内運命試験が実施された。低用量群では最終投与 23 時間後、高用量群では 3 時間後にと殺され、各臓器及び組織が採取された。

血漿及び赤血球中の放射能推移は類似しており、放射能濃度は各投与の 1 時間

後に最高値（血漿：0.330  $\mu\text{g/g}$ 、赤血球：0.175  $\mu\text{g/g}$ ）となったが、24 時間後には低下し、代謝物[13]換算で 0.006~0.019  $\mu\text{g/g}$  となった。

組織内残留放射能は、低用量群及び高用量群ともに腎臓及び肝臓で高かったがいずれも 1%TRR 以下であった。

低用量群の乳汁、肝臓及び腎臓における主要成分は未変化の代謝物[13]であり、それぞれ 36.0%TRR (0.003  $\mu\text{g/g}$ )、12.7%TRR (0.004  $\mu\text{g/g}$ ) 及び 33.4%TRR (0.014  $\mu\text{g/g}$ ) 認められた。ほかに、10%TRR を超える代謝物として乳汁では[41]が 21.0%TRR (0.002  $\mu\text{g/g}$ ) 及び[14]が 15.3%TRR (0.001  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓では[14]が 11.3%TRR (0.005  $\mu\text{g/g}$ ) 認められた。肝臓では未変化の代謝物[13]のほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

55.8~63.5%TRR が尿中に、26.3~18.0%TRR が糞中に排泄され、乳汁への放射能の排泄は、0.09~0.10%TRR と微量であった。（参照 5、6、7）

## (6) ニワトリ（代謝物[13]）

白色レグホン種産卵鶏（一群雌 5 又は 15 羽）に  $^{14}\text{C}$ -代謝物[13]を 10.5 mg/kg 体重/日（以下[1. (6)]において「低用量」という。）で 8 日間又は 238 mg/kg 体重/日（以下[1. (6)]において「高用量」という。）で 5 日間経口投与し、体内運命試験が実施された。

低用量群の血漿中放射能濃度から求めた  $T_{\max}$  及び  $C_{\max}$  は、それぞれ 1.22 時間及び 0.629 mg/mL であった。

投与放射能は主として排泄物中に認められた。卵では、0.75~0.8%TRR が卵白中に、0.05~0.07%TRR が卵黄中に、0.10%TRR が卵殻中に認められた。組織中放射能は低用量群で合計 0.62~0.72%TRR、高用量群で合計 14.2%TRR であり、低用量及び高用量群とも大部分が消化管で認められ、組織への移行は少ないものと考えられた。

両投与群の産卵鶏における卵白、卵黄、排泄物、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、皮膚及び血液における主要代謝物のプロファイルは同様で、未変化の代謝物[13]が主要成分であり、10%TRR 以上の主要代謝物は、代謝物[14]、[15]及び[27]であった。高用量群の血液では、主要成分は未変化の代謝物[13] (85.5%TRR) であり、10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。（参照 5）

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいず①

だいず（品種：L2333）に  $[\text{cyc-}^{14}\text{C}]$  テブラロキシジムを 100 g ai/ha 又は 300 g ai/ha の用量で播種 51 日後に散布し、処理 0（4 時間）、7、15 及び 30 日後の青刈り茎葉並びに処理 60 日後の葉、茎、さや、豆及び根を採取し、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 11 に、各試料における代謝物は表 12 に示され

ている。

豆において、10%TRR を超える代謝物として、代謝物[13]が 14.8%TRR (0.07 mg/kg) ~16.1%TRR (0.258 mg/kg) 及び代謝物[16]が 18.3 %TRR (0.08 mg/kg) 認められた。また、青刈り試料、葉、茎及びさやでは 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[16]が 13.7~32.9%TRR 認められた。(参照 5、7)

表 11 各試料中の残留放射能分布 (抽出法)

採取時期	処理後 日数	試料	100 g ai/ha 処理区		300 g ai/ha 処理区	
			残留放射能 (mg/kg)	%TAR	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
中間期	7	青刈り	2.17	5.13	4.48	4.02
	15		1.55	4.39	6.34	5.16
	30		1.05	3.23	3.54	3.58
収穫期	60	葉	6.20	29.6	35.2	45.4
		茎	0.124	1.61	0.475	1.81
		さや	0.535	1.43	1.57	1.37
		豆	0.441	2.07	1.62	2.36
		根	0.0372	0.09	0.0691	0.04

表 12 各試料における代謝物

散布 濃度	採取 時期	試料 部位	総残留放射 能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出 残渣 (%TRR)
				テブラ ロキシ ジム	代謝物	
100 g ai/ha	7日 後	青刈り	1.97	39.8	[16](13.7)、[1](2.47)、[8](2.46)、 [2](2.20)、[25](1.34)、[5](1.30)、 [34](1.23)、[10](0.25)、 [17](0.11)	0.2
	15日 後		1.39	32.3	[16](15.5)、[8](3.2)、[5](2.39)、 [2](2.30)、[1](1.71)、[34](1.4)、 [25](1.15)、[10](0.96)、 [17](0.17)	0.5
	30日 後		0.99	19.6	[16](25.1)、[2](5.61)、[8](3.13)、 [5](2.25)、[34](1.64)、 [10](1.45)、[17](0.28)	0.5
	60日 後	葉	5.55	15.0	[16](32.9)、[2](4.38)、[1](2.11)、 [5](1.65)、[10](0.7)、[8](0.59)、 [34](0.27)、[25](0.11)	0.4
		豆	0.43	ND	[16](18.3)、[13](14.8)、 [8](7.25)、[5](4.06)、[17](0.86)	0
		茎	0.11	3.38	[16](30.5)、[25](1.92)、 [5](1.87)、[1](0.93)、[8](0.69)、 [10](0.55)、[17](0.32)	1.0
		さや	0.45	1.31	[16](23.0)、[8](3.91)、	0.3

					[25](1.89)、[5](1.37)、 [10](0.65)、[1](0.39)、[17](0.25)	
300 g ai/ha	7日 後	青刈 り	4.42	42.0	[16](15.2)、[8](3.68)、[1](2.59)、 [2](2.5)、[5](1.33)、[25](1.11)、 [34](0.98)、[10](0.2)、[17](0.12)	4.8
	15日 後		5.96	29.7	[16](19.3)、[8](3.12)、[2](3.04)、 [25](2.89)、[1](2.58)、[5](2.08)、 [34](0.88)、[10](0.55)、 [13](0.44)、[17](0.07)	6.9
	30日 後		3.21	25.8	[16](24.8)、[8](3.91)、[2](3.07)、 [1](1.56)、[34](0.7)、 [10](0.69)、[17](0.11)、 [25](0.02)	8.8
	60日 後	葉	32.4	14.1	[16](23.1)、[5](4.4)、[25](3.81)、 [1](3.2)、[2](2.53)、[8](1.03)、 [10](0.89)、[17](0.84)、 [34](0.57)	6.1
		豆	1.48	7.85	[13](16.1)、[16](8.75)、 [5](6.05)、[8](5.88)、[17](3.93)、 [1](0.91)、[10](0.72)、 [2](0.52)、[34](0.09)	4.8
		茎	0.42	9.23	[16](26.0)、[8](2.14)、 [25](1.74)、[5](1.49)、 [10](1.33)、[1](0.8)	12.4
		さや	1.38	3.49	[16](24.0)、[8](4.41)、[1](1.47)、 [2](1.06)、[10](0.43)、 [25](0.23)、[17](0.21)	12.7

ND：検出されず

代謝物[16]、[17]及び[25]は、メチル化により[18]、[19]及び[26]として検出された。

## (2) だいず②

だいず(品種：L2333)に[per-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを100 g ai/ha又は300 g ai/haの用量で播種60日後に散布し、処理0日(4時間)及び30日後に青刈り茎葉、処理64日又は60日後に茎葉、さや、豆及び根を採取し、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13に、各試料における代謝物は表14に示されている。

豆において、10%TRRを超える代謝物として、代謝物[13]が17.6%TRR(0.257 mg/kg)～21.0%TRR(0.098 mg/kg)、代謝物[8]が15.0%TRR(0.069 mg/kg)～16.0%TRR(0.233 mg/kg)、代謝物[16]が11.0%TRR(0.162 mg/kg)～11.9%TRR(0.057 mg/kg)認められた。また、青刈り試料、茎葉及びさやでは10%TRR以上検出された代謝物として代謝物[16]が25.1～37.7%TRR認められた。(参照5、6、7)



表 13 各試料中の残留放射能分布（抽出法）

採取時期	処理後 日数	試料	残留放射能 (mg/kg)	
			100 g ai/ha 処理区	300 g ai/ha 処理区
散布直後	0	青刈り	2.53	4.60
中間期	30		0.76	2.16
収穫期	64/60 <sup>a)</sup>	茎葉	5.28	20.8
		さや	0.738	3.03
		豆	0.291	1.32
		根	0.029	0.031

a) : 100 g ai/ha 処理区 : 64 日、300 g ai/ha 処理区 : 60 日

表 14 各試料における代謝物

散布 濃度	採取 時期	試料 部位	総残留放射 能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出 残渣 (%TRR)
				テプラ ロキシ ジム	代謝物	
100 g ai/ha	30 日 後	青刈 り	0.5	11.4	[16](26.4)、[25](3.9)、[8](2.2)、 [1](1.2)、[13](1.0)、[10](1.0)、 [5](0.5)、[17](0.2)	6.4
	64 日 後	豆	0.43	4.5	[13](21.0)、[8](15.0)、 [16](11.9)、[5](7.7)、[1](2.8)、 [17](0.8)、[10](0.2)	2.0
		茎葉	3.14	7.0	[16](37.7)、[25](4.0)、[2](2.3)、 [1](1.9)、[5](1.2)、[34](1.0)、 [8](0.6)、[10](0.4)、[17](0.3)	10.3
		さや	0.65	1.7	[16](28.3)、[8](5.5)、[25](5.3)、 [1](1.7)、[5](1.1)、[13](1.1) [10](0.9)、[17](0.2)	9.8
300 g ai/ha	30 日 後	青刈 り	2.38	16.4	[16](25.1)、[25](3.8)、[8](2.8)、 [1](1.9)、[2](1.9)、[5](1.8)、 [13](1.3)、[17](0.6)、[34](0.60)、 [10](0.3)	6.7
	60 日 後	豆	1.37	7.5	[13](17.6)、[8](16.0)、[16](11.0)、 [5](6.90)、[1](1.6)、[25](1.4)、 [17](1.0)、[10](0.7)	2.3
		茎葉	13.6	9.4	[16](26.9)、[25](3.7)、[2](1.8)、 [1](1.7)、[5](0.9)、[8](0.6)、 [10](0.5)、[17](0.20)	10.9
		さや	2.05	2.0	[16](26.7)、[8](5.80)、[25](4.5) [13](1.70)、[17](1.60)、[1] (1.4)、[5](0.90)、[10](0.80)	10.6

代謝物[16]、[17]及び[25]は、メチル化により[18]、[19]及び[26]として検出された。

(3) なたね

なたね (品種: Westar) に [cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを 100 g ai/ha 又は 300

g ai/ha の用量で播種 45 日後に散布し、処理直後に地上部並びに処理 61 日後又は処理 67 日後に葉、茎、さや、種子及び根を採取し、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 15 に、各試料における代謝物は表 16 に示されている。

両処理区の種子において 10%TRR 以上検出された代謝物として代謝物[13]が 36.8%TRR (0.106 mg/kg) ~38.0%TRR (0.420mg/kg) 認められたほか 100 g ai/ha 処理区では代謝物[14]が 10.8%TRR (0.031 mg/kg)、300 g ai/ha 処理区では代謝物[16]が 12.4%TRR (0.137 mg/kg) 認められた。種子ではテプラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は認められなかった。また、茎において代謝物[16]が 10%TRR を超えて認められた。(参照 5、7)

表 15 各試料中の残留放射能分布 (抽出法)

採取時期	処理後日数	試料	100 g ai/ha 処理区		300 g ai/ha 処理区	
			残留放射能 (mg/kg)	%TAR	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
散布直後	0	地上部	5.00	2.21	7.46	1.82
収穫期	61/67 日 <sup>a)</sup>	茎及び葉	0.236	3.54	1.63	2.64
		さや	0.366	3.61	7.86 <sup>b)</sup>	12.4
		種子	0.287	1.33	1.11	0.54

<sup>b)</sup>: 燃焼法による再分析結果

<sup>a)</sup>: 100g ai/ha 処理区: 61 日、300 g ai/ha 処理区: 67 日

表 16 各試料における代謝物

散布濃度	採取時期	試料部位	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性放射能 (%TRR)		抽出残渣 (%TRR)
				テプラロキシジム	代謝物	
100 g ai/ha	61 日後	茎	<0.256	2.1	[16](11.2)、[27](<6.9)、[10](6.6)、[8](<5.7)、[9](4.0)、[13](3.2)、[12](2.1)、[1](1.8)、[2](1.1)	13.6
		種子	0.31	ND	[13](36.8)、[14](10.8)、[16](8.4)、[27](5.5)	15.6
300 g ai/ha	0 日後	地上部	6.95	82.9	ND	1.0
	67 日後	茎	1.54	2.1	[16](10.2)、[10](6.7)、[9](4.2)、[27](<4.2)、[8](<3.8)、[11](3.2)、[2](3.1)、[12](2.2)、[1](1.8)、[13](1.6)	15.3
		種子	1.10	ND	[13](38.0)、[16](12.4)、[14](7.8)、[27](5.8)	13.4

ND: 検出されず

#### (4) てんさい

てんさい (品種: Kawetina) に [cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを 50 g ai/ha 又は 200 g ai/ha の用量で播種 52 日後 (4 葉期) に散布し、処理 0 日 (6 時間) に地上部並びに処理 45 日後及び処理 124 日後又は処理 123 日後に植物体全てを採取し、植物体内運命試験が実施された。

200 g ai/ha 処理区における各試料中の残留放射能分布は表 17 に、200 g ai/ha 処理区の各試料における総残留放射能及び代謝物は表 18 に示されている。

未変化のテプラロキシジムは検出されず、主要代謝物として採取日 45 日の根部で代謝物[1]及び[16]がそれぞれ 3.8%TRR 及び 4.0%TRR 認められた。ほかに、少なくとも 25 種以上の未知代謝物が認められたが、個々の代謝物は 0.005 mg/kg 以下と微量であった。テプラロキシジム及び代謝物のグルコシド抱合体は検出されなかった。(参照 5)

表 17 200 g ai/ha 処理区における各試料中の残留放射能分布 (抽出法)

採取時期	処理後日数(日)	試料	残留放射能 (mg/kg)	%TAR
中間期	45	葉	0.269~0.359	0.95~1.27
	45	根部	0.231	0.25
収穫期	123	葉	0.054~0.079	1.11~1.62
		根部	0.044~0.068	0.92~1.43

表 18 200 g ai/ha 処理区の各試料における総残留放射能及び代謝物

試料採取日	試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出性代謝物 (%TRR)			水溶性画分 (%TRR)	抽出残渣 (%TRR)
			テプラロキシジム	[1]	[16]		
45	根部	0.216	ND	3.8	4.0	44.6	25.3
123	葉	0.066	ND	ND	+	41.3	36.4
	根部	0.046	ND	ND	+	40.9	31.9

ND: 検出されず。

+: 痕跡量検出された。

テプラロキシジムの植物体における主要代謝経路は、N-O 結合の開裂、シクロヘキセノン環の水酸化及びシクロヘキセン環の開環と考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

砂壤土 (ドイツ) に [cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土の用量で混和し、20±1°C で 104 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。

好氣的土壌中の分解物は表 19 に示されている。

ジクロロメタンによる抽出率は経時的に減少した。極性分解物の生成は少なく、 $^{14}\text{CO}_2$  が経時的に増加した。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の揮発性物質の生成はみられなかった。また、残渣中の大部分がヒューミン画分に取り込まれた。

$^{14}\text{CO}_2$  は処理 104 日後には 66.6%TAR に達し、 $^{14}\text{CO}_2$  への無機化が非常に高かった。抽出画分において未変化のテブラロキシジムは処理 0 日の 93.2%TAR から処理 104 日に 0.3%TAR に減少し、分解物[1]及び[2]が最大 3.0%TAR 及び 1.6%TAR 認められた。

テブラロキシジムの推定半減期は 5.2 日と算出された。(参照 5)

表 19 好氣的土壤中の分解物 (%TAR)

標識体		[cyc- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジム			
処理後経過日数		0 日	7 日	30 日	104 日
抽出放射能	テブラロキシジム	93.2	31.0	2.2	0.3
	[1]	2.2	2.0	2.0	1.4
	[2]	ND	1.6	0.4	0.4
	[4]	ND	1.2	0.2	ND
	[20]	ND	0.6	0.6	0.2
	[16]	ND	0.4	ND	ND
$^{14}\text{CO}_2$		—	23.0	56.4	66.6
抽出残渣		2.0	27.7	35.6	24.8

ND : 検出されず — : 測定せず

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土 (米国) に [cyc- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジム又は [per- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土の用量で混和し、 $20 \pm 1^\circ\text{C}$  で 361 又は 360 日間、暗所条件下でインキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤中の分解物は表 20 に示されている。

[cyc- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジム及び [per- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジム処理において、土壤からの放射能の抽出率は経時的に低下し、1 か月後までは大半がジクロロメタンで抽出され、極性分解物は少量であった。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の揮発性物質はみられなかった。 $^{14}\text{CO}_2$  への無機化は速く、361 又は 360 日まで連続的に増加し最終的に 58.4 ~ 65.0% に達した。残渣中放射能の約 40~50% がヒューミン画分、さらに NaOH 抽出放射能の約 70~80% がフルボ酸画分に分布した。

また、抽出画分において、未変化のテブラロキシジムは試験終了時には検出限界以下となり、分解物[1]及び[2]は最大 2.8%TAR 及び 9.2%TAR 認められた。

[cyc- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジム及び [per- $^{14}\text{C}$ ]テブラロキシジムの推定半減期は 5.3 日及び 8.5 日と算出された。(参照 5)

表 20 好氣的土壤中の分解物 (%TAR)

標識体		[cyc- <sup>14</sup> C]テプラロキシジム				[per- <sup>14</sup> C]テプラロキシジム			
		0日	7日	92日	361日	0日	7日	91日	360日
抽出放射能	テプラロキシジム	94.7	20.9	0.20	ND	95.6	42.0	0.60	ND
	[1]	0.80	1.60	1.80	1.40	0.80	1.60	2.40	1.60
	[2]	ND	3.50	3.80	0.60	ND	4.00	7.40	4.40
	[4]	ND	1.40	ND	ND	ND	0.60	0.40	ND
	[8]	/	/	/	/	ND	1.20	ND	ND
	[16]	0.60	0.80	ND	ND	0.40	0.40	ND	ND
	[32]/[34]	/	/	/	/	1.60	ND	ND	ND
	[36]	/	/	/	/	0.40	0.20	ND	ND
<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>		ND	30.3	59.7	65.0	—	14.1	50.9	58.4
抽出残渣		0.60	19.3	21.4	17.3	0.40	16.1	22.1	20.3

ND：検出されず -：測定せず /：参照した資料に記載なし

### (3) 土壤吸着試験 (国内土壤)

[cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、4種の土壤〔埴壤土（北海道）、軽埴土（石川）、シルト質埴壤土（茨城）及び砂質埴壤土（愛知）〕における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 0.73~3.65、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{F^{ads}_{oc}}$  は 33~358 であった。（参照 5）

### (4) 土壤吸脱着試験 (海外土壤) ①

[cyc-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、5種の米国土壤（砂土、砂壤土、壤質砂土、壤土及び埴土）における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 0.011~1.47、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{F^{ads}_{oc}}$  は 3.7~77.2 であった。脱着係数  $K_{F^{des}}$  は 1.00~3.19 であり、砂土及び砂壤土では算出できなかった。（参照 5）

### (5) 土壤吸脱着試験 (海外土壤) ②

[per-<sup>14</sup>C]テプラロキシジム及び非標識テプラロキシジムを用いて、4種のドイツ土壤（砂壤土/壤質砂土、砂壤土①、砂壤土②及び埴壤土）における土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 0.010~0.469、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{F^{ads}_{oc}}$  は 0.3~26.7 であった。脱着係数  $K_{F^{des}}$  は 0.070~0.161 であり、埴壤土では算出できなかった。（参照 5）

#### (6) カラムリーチング試験

土壌（土性不明、ドイツ）に[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]テプラロキシジムを 0.5 mg/kg 乾土となるように添加し、土壌層を 25 cm とした同じ土壌の上端に添加後、48 時間、200 mm の降雨に相当する量の脱イオン水を流し、カラムリーチング試験が実施された。

非エージング土壌ではテプラロキシジムが土壌中で移動しやすく、約 70%TRR が溶出した。溶出液中の主成分は未変化のテプラロキシジムであった。一方、好氣的条件で 30 日間エージングした土壌では 40%TRR 以上が無機化され、リーチングでは上部の土層ほど吸着量が多く、9.0~9.7%TRR（処理した有効成分の 4.3~4.7%）が溶出された。主成分は未変化のテプラロキシジムで、ほかに 7 種の未知成分が検出された。（参照 5）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4.0、5.0、7.0 及び 8.8（緩衝液詳細不明）の各滅菌緩衝液に[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]テプラロキシジムを 10 mg/L となるように添加し、22、35 及び 45°C、暗所条件で 33 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各温度における推定半減期は表 21 に示されている。

[ $\text{cyc-}^{14}\text{C}$ ]テプラロキシジムは温度及び pH 依存的に分解された。

主要分解物は[2]であり、最大で 84.4%TAR（pH 5.0、45°C、処理 8 日後）認められ、そのほか分解物[5]、[6]、[7]、[16]、[25]及び[35]が同定された。（参照 5）

表 21 各温度における推定半減期（日）

pH	22°C	25°C <sup>a)</sup>	35°C	45°C
4.0	6.6	4.8	1.7	0.4
5.0	24.4	16.3	4.6	1.1
7.0	436	293	82.2	30.8
8.8	1,780	843	86.7	22.7

<sup>a)</sup> : Arrhenius の式による計算値

#### (2) 水中光分解試験①

滅菌蒸留水及び自然水〔河川水、pH 7.9（神奈川）〕にテプラロキシジムを 10 mg/L となるように添加し、25±1°C で 4 日間キセノンランプ光（光強度：800 W/m<sup>2</sup>、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。

テプラロキシジムの推定半減期は蒸留水及び河川水でそれぞれ 0.6 及び 1.8 日であり、これには、試験液の初期 pH（蒸留水：pH 4.7、河川水：pH 7.8）が影響していると考えられた。（参照 5）

### (3) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液 (pH 8.98) 又は滅菌自然水 [河川水、pH 7.34 (神奈川)] に [cyc-<sup>14</sup>C] テブラロキシジムを 10.3 mg/mL となるように加えた後、24.5~24.9°C で 120 時間キセノンランプ光 (光強度: 702 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 290 nm 以下をカット) を照射し、水中光分解試験が行われた。

水中における光分解物は表 22 に示されている。

テブラロキシジムの水中光分解には供試水の違いで大きな差異はなく、推定半減期は、光照射区で 4.2~4.5 時間 (北緯 35 度の春の太陽光換算では 29.7~31.7 時間) であった。暗所対照区では、処理 120 時間後にテブラロキシジムが 98.4% TAR 以上認められ、推定半減期は 5,000 時間以上であった。分解物として [2] が最大で 1.5% TAR 認められた。

テブラロキシジムは光照射により分解し、分解物 [1]、[2] 又は [4] が生成し、その後分解物 [5] 又は [16] まで分解され、有機揮発性化合物及び二酸化炭素はほとんど生じないと推定された。(参照 5)

表 22 水中における光分解物 (%TAR)

供試水	時間 (hr)	テブラロキシジム	代謝物の分布						合計
			[16]	[1]	[2]	[4]	[5]	UKs <sup>1)</sup>	
緩衝液	0	101	ND	ND	ND	ND	ND	ND	101
	2	77.0	ND	11.6	8.7	2.7	ND	ND	100
	7	37.7	0.8	29.4	23.0	6.2	1.1	0.6	98.8
	24	2.0	3.6	45.5	33.7	10.5	2.2	2.7	100
	48	ND	7.5	43.7	30.6	6.4	3.8	7.9	99.9
	103	ND	17.5	36.3	22.2	3.2	4.7	15.5	99.4
	120	ND	21.4	36.1	18.0	2.7	3.2	17.6	98.9
自然水	0	101	ND	ND	ND	ND	ND	ND	101
	2	75.0	ND	13.2	8.9	2.4	ND	ND	99.5
	7	35.2	0.9	33.0	22.4	5.8	1.0	0.7	98.9
	24	2.4	2.1	50.1	31.4	8.6	2.7	2.7	100
	48	ND	4.1	51.0	29.3	6.1	4.4	4.8	99.9
	103	ND	8.3	49.4	21.0	2.8	7.4	10.7	99.5
	120	ND	9.5	49.3	18.8	2.3	8.2	11.8	99.8

<sup>1)</sup> : 8つの未知代謝物 UK-1~UK-8 の合計 (最大値は緩衝液 120 時間後の UK-1 の 4.9 %TAR)

ND : 検出されず

### 5. 土壌残留試験

火山灰土・砂壤土 (北海道) 及び沖積土・砂壤土 (岡山) を用いて、テブラロキシジム、分解物 [1]、[2] 及び [16] 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。

結果は表 23 に示されている。(参照 5)

表 23 土壤残留試験成績

試験	濃度 <sup>a)</sup>	土壌	推定半減期 (日)	
			テブラロキシジム	テブラロキシジム +分解物[1] + [2] + [16]
容器内 試験	純品 0.1 mg/kg	火山灰土・砂壤土	2~3	3~4
		沖積土・砂壤土	約 3	3~4
ほ場試 験	100 g ai/ha (1回)	火山灰土・砂壤土	3~4	3~4
		沖積土・砂壤土	≤1	≤1

<sup>a)</sup> : ほ場試験では 10%乳剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

豆類、いも類及び野菜を用いて、テブラロキシジム並びに代謝物[13]及び[16]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

テブラロキシジムの最大残留値は散布 14 日後に収穫したえだまめの 0.11 mg/kg、テブラロキシジム+代謝物[16]の最大残留値は散布 69 日後に収穫したただいず(乾燥子実)の 0.24 mg/kg、代謝物[13]の最大残留値は散布 69 日後に収穫したただいず(乾燥子実)の 0.23 mg/kg であった。(参照 5)

### (2) 畜産物残留試験

#### ① 乳牛

フリージアン種泌乳牛(0、100 及び 300 mg/頭/日投与群: 一群雌 3 頭、1,000 mg/頭/日投与群: 雌 5 頭)にテブラロキシジム及び代謝物[13]の等量混合物を 28~30 日間混餌(0、100、300 及び 1,000 mg/頭/日)投与して、1日 2 回乳汁を搾乳し、0、100 及び 300 mg/頭/日投与群では最終投与 1 日後、1,000 mg/頭/日投与群では最終投与 1、2 及び 7 日後にと殺して試料を採取し、テブラロキシジム並びに代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7] (以下「テブラロキシジム関連化合物」という。)、代謝物[13]、[14]及び[15] (以下「代謝物[13]関連化合物」という。)並びに代謝物[20]、[21]、[22]及び[23] (以下「代謝物[20]関連化合物」という。)を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁試料(全乳、脱脂乳及び乳脂)中のテブラロキシジム関連化合物はいずれの投与群においても検出限界未満であった。代謝物[13]関連化合物の最大残留値は投与開始 5 日後の全乳中の 0.026 µg/g であり、代謝物[20]関連化合物の最大残留値は投与開始 23 日後の全乳中の 0.018 µg/g であった。臓器中の最大残留値ではいずれの関連化合物も 1,000 mg 投与群の投与 28 日後の腎臓で高く、テブラロキシジム関連化合物が最大 0.060 µg/g、代謝物[13]関連化合物が最大 0.203



µg/g、代謝物[20]関連化合物が最大 0.067 µg/g 検出された。

投与終了 2 日後及び 7 日後と殺の臓器及び組織では、全て検出限界未満であった。(参照 5、7)

## ② 産卵鶏

Lohmann Brown 種産卵鶏(一群雌 12 羽)にテプラロキシジム及び代謝物[13]の等量混合物を 34 日間混餌 (0、0.6、1.8 及び 6.0 mg/羽/日) 投与し、投与開始 16 日前から 1 日 2 回卵を、最終投与 6 時間後までに組織を採取して、テプラロキシジム関連化合物、代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

投与期間中の卵中では、主として代謝物[13]関連化合物が認められ、最大 0.861 µg/g 検出された。テプラロキシジム関連化合物は最大 0.212 µg/g、代謝物[20]関連化合物は最大 0.158 µg/g 検出された。

臓器中では、テプラロキシジム関連化合物は、肝臓において最大 1.65 µg/g 検出された。肝臓では代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物がそれぞれ最大 1.11 µg/g 及び最大 0.178 µg/g 検出された。

肝臓及び脂肪における残留物は主としてテプラロキシジム関連化合物であり、筋肉では代謝物[13]関連化合物であった。

また、投与終了 7 日後にはいずれの試料においても各関連化合物は検出限界未満であった。(参照 5、7)

## 7. 一般薬理試験

テプラロキシジムのラット、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 24 に示されている。(参照 5)

表 24 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	500	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で毛繕い減少、自発運動低下、姿勢異常 2,000 mg/kg 体重で受動性低下、立毛、握力低下、異常歩行
	一般状態 (自発運動量)	ICR マウス	雄 18 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	500	1,000	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動量減少
呼吸及び循環器系	血圧、心拍数	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>a</sup> )	2,000	—	投与による影響なし
	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 (麻酔下、十二指腸内 <sup>a</sup> )	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で心拍数減少、呼吸数・換気量・血圧減少傾向
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>b</sup> )	2,000	—	投与による影響なし
消化器系	腸管輸送能 (炭末到達距離)	ICR マウス	雄 8 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>b</sup> )	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で炭末腸管輸送率低下
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>b</sup> )	1,000	2,000	2,000 mg/kg 体重で弱い筋弛緩
血液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6 0、500、1,000、2,000 (経口 <sup>b</sup> )	2,000	—	投与による影響なし

<sup>a</sup> : 0.5%CMC・Na 水溶液に懸濁 <sup>b</sup> : 0.5%CMC 水溶液に懸濁

— : 最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

テプラロキシジム (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 25 に示されている。(参照 5)

表 25 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 5,000	約 5,000	2,000 mg/kg 体重以上の雄で流涎、同群の雌で一般状態の悪化、呼吸困難、無関心、よろめき歩行、流涎、鼻部付着物 5,000 mg/kg 体重の雄で一般状態悪化、振戦、攣縮、痙性歩行、立毛、被毛の汚れ、同群の雌で振戦、攣縮、痙性歩行、被毛の汚れ、脱水症、赤色化尿、眼周辺部付着物及び尿道周囲被毛汚れ(赤色) 雌雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	2,000 mg/kg 体重以上の雄で自発運動低下 5,000 mg/kg 体重の雄で呼吸不整、うずくまり、腹臥位 雌は中毒症状なし 雄：5,000 mg/kg 体重で死亡例 雌：死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	毒性所見及び死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		閉眼、呼吸促迫、鼻部の赤色痂皮形成 死亡例なし
		>5,100	>5,100	

代謝物[1]、[2]、[5]、[8]、[13]、[16]、[17]、[25] 及び[27]並びに原体混在物 I、II、III 及びIVを用いた経口投与による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 5)

表 26 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 [1]	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,920	1,410	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位及び側臥位、流涎、体重減少 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [2]		968	769	全ての群で腹臥位、横臥位、脱力、よろめき歩行、嗜眠、流涎、体重減少 1,750 mg/kg 体重の雄並びに 750 及び 1,250 mg/kg 体重の雌で攣縮、喘鳴 雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：750 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物		50~100	50~100	腹臥位、側臥位、後肢伸展、振戦、散瞳、

[5]				よろめき歩行、前及び後肢麻痺、縮腫、側臥位、血尿、体重減少 雄：100 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：50 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 [8]		>2,000	>2,000	流涎（雄1例） 死亡例なし
代謝物 [13]	Wistar ラット 雌雄各5匹	>5,000	>5,000	一般状態悪化、自発運動低下、反応性低下、呼吸困難、よろめき歩行、紅斑 死亡例なし
代謝物 [16]	SD ラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	体重減少 死亡例なし
代謝物 [17]		>2,000	>2,000	毒性所見及び死亡例なし
代謝物 [25]		>2,000	>2,000	軟便、流涎、削瘦、喘鳴、下痢、腹部拡張、尿道周囲尿付着、体重減少 雄：死亡例なし 雌：2,000 mg/kg 体重で死亡例
代謝物 [27]		>2,000	>2,000	脱力、側臥位、体重低下 死亡例なし
原体混在 物I		1,230	813	自発運動低下、異常歩行、呼吸不整、腹臥位、横臥位、間代性及び強直性痙攣、流涎 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在 物II		≥5,000	≥5,000	自発運動低下、異常歩行、流涎、呼吸不整、腹臥位、流涎、体重減少及び増加抑制 雄：5,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：死亡例なし
原体混在 物III		97	149	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、流涎、呼吸不整、腹臥位及び横臥位、流涎、潮紅、あえぎ、後肢麻痺性歩行、体重増加抑制、前胃びらん・潰瘍・隆起巣・壁の肥厚、肝臓及び胃癒着 雄：80 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：150 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在 物IV		932	813	自発運動低下、異常歩行、強直性及び間代性痙攣、振戦、流涎、呼吸不整、腹臥位及び側臥位、流涎 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例

## (2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各10匹）を用いた強制経口（原体：0、500、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。

本試験において、雄では検体投与の影響は認められず、500 mg/kg 体重以上投与の雌で投与日における自発運動量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量2,000 mg/kg 体重、雌で500 mg/kg 体重未満であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照5、6、8）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

Vienna 白色種ウサギを用いたテブラロキシジム原体による眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼刺激性試験において、投与 24 時間後までに結膜発赤、浮腫及び痂皮分泌物が認められたが、48 時間後には消失した。皮膚刺激試験において、投与 10 時間後に紅斑及び痂皮が認められたが、24 時間後には消失した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 5、8)

## 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 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、3,000 及び 5,000 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 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.0	223	383
	雌	26.0	257	440

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が、同投与群の雌で T.Chol 増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 22.0 mg/kg 体重/日、雌 : 26.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、6)

表 28 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 6 週以降)及び摂餌量減少(投与 6~7 週)</li> <li>・TP 及び Alb 増加</li> </ul>
3,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>§、*</sup>及び摂餌量減少(投与 5~7 週)</li> <li>・Glob、Alb 及び TP 増加</li> <li>・近位尿細管硝子滴変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> </ul>
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが投与の影響と判断した。

<sup>\*</sup> : 3,000 ppm 投与群では投与 5 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、300、1,200 及

び 5,000 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 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,200 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	82.0	310	1,480
	雌	107	424	1,910

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、1,200 ppm 以上投与群の雌雄で心筋空胞変性等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄 : 82.0 mg/kg 体重/日、雌 : 107 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、8)

表 30 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"> <li>・体重増加抑制(投与 7 週以降)</li> <li>・カリウム減少</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>・TG 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・肝小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心筋空胞変性<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・PLT 減少</li> <li>・心筋空胞変性<sup>§</sup></li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 1,200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが投与の影響とした。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた、混餌 (原体 : 0、400、2,000 及び 10,000 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.9	63.3	325
	雌	14.3	68.0	358

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

本試験において 2,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、同投与群の雌で甲状腺絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄 : 12.9 mg/kg 体重/日、雌 : 14.3 mg/kg 体重/日) であると考え

<sup>2</sup> 体重比重量のことを比重量という (以下同じ。)

られた。(参照 5、8)

(甲状腺への影響については、[14. (1)] 参照)

表 32 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"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 及び WBC 増加</li> <li>・ PT 短縮</li> <li>・ ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ 塩素、Glu 及び Alb 減少</li> <li>・ Glob、T.Chol 及び Mg 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ 脾へモジデリン沈着<sup>§</sup></li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 毛細胆管での胆汁うっ滞</li> <li>・ 胆石</li> <li>・ 精細管萎縮及び精巣上体管の萎縮</li> <li>・ 精巣における精子細胞数又は精子数減少</li> <li>・ 精巣上体における精子数減少</li> <li>・ 大腿骨及び胸骨骨髓<sup>§</sup>における赤芽球系造血亢進/巨核球増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 4~5 週)及び摂餌量減少</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALT、AST 及び ALP 増加</li> <li>・ 塩素、Glu 及び Alb 減少</li> <li>・ TP、Glob、TG 及び T.Chol 増加</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 毛細胆管での胆汁うっ滞</li> <li>・ 胆石<sup>§</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ TG 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC 増加</li> <li>・ 甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾へモジデリン沈着<sup>§</sup></li> <li>・ 大腿骨及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加<sup>§§</sup></li> </ul>
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

<sup>§§</sup> : 2,000 ppm では統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13])

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物[13] : 0、300、3,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 33 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物[13]) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	196	322
	雌	23	228	388

いずれの投与群においても検体投与と関連した毒性所見はみ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 5,000 ppm (雄: 322 mg/kg 体重/日、雌: 388 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5、6、8)

#### (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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、400、1,500 及び 6,000 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		400 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28	103	428
	雌	33	124	513

本試験において 6,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 2 週以降) が、同投与群の雌で摂餌量減少 (投与 2 週以降) が、1,500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制 (1,500 ppm で試験終了時、6,000 ppm で投与 1 週以降) が認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (103 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (33 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 5、6、8)

#### (6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 水溶液) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与 0~7 日後において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、統計学的に有意な差はなく、その他の測定時期及び雄では認められなかったことから、米国 EPA 評価書では検体投与の影響でないとしており、食品安全委員会はこの判断を支持した。本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 6、8)

### 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) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。



表 35 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	400 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	11.5	56.0
	雌	3.1	12.5	60.6

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、膀胱上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm（雄：11.5 mg/kg 体重/日、雌：12.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6）

表 36 1年間慢性毒性試験（イヌ）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ T.Bil 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> <li>・ 精巣上体絶対及び比重量減少<sup>§</sup></li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> <li>・ 膀胱移行上皮乳頭腫<sup>§</sup></li> <li>・ 精巣上体精子減少<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加<sup>§</sup></li> <li>・ 膀胱上皮過形成<sup>§</sup></li> </ul>
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②<参考資料<sup>§</sup>>

イヌを用いた 1年間慢性毒性試験①[11. (1)]の追加試験として、より高用量における毒性影響を確認するために本試験が実施された。

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は雄で 248 mg/kg 体重/日、雌で 265 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。

検体投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。（参照 5、6、8）

<sup>§</sup> 1 用量のみの試験であるため参考資料とした。

表 37 1年間慢性毒性試験（イヌ）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 及び網状赤血球数増加</li> <li>・ AST、ALP<sup>§</sup> 及び ALT<sup>§</sup> 増加</li> <li>・ 塩素及び Glu 減少</li> <li>・ 無機リン、TP、Glob、TG、T.Chol 及び T.Bil 増加</li> <li>・ 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 精巣及び精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肝細胞肥大及び胆汁うっ滞</li> <li>・ 膀胱上皮過形成及び巢状出血</li> <li>・ 精細管上皮変性、萎縮及び巨細胞<sup>§</sup></li> <li>・ 精巣上体胚上皮変性、萎縮及び精子細胞減少</li> <li>・ 大腿骨及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加</li> <li>・ 脾ヘモジデリン沈着<sup>§</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞拡張<sup>§</sup></li> <li>・ 胆石形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 及び網状赤血球数増加</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ ALT 増加<sup>§</sup></li> <li>・ 塩素及び Glu 減少</li> <li>・ 無機リン、Glob、TG、T.Chol 及び T.Bil 増加</li> <li>・ 肝、腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 膀胱上皮過形成</li> <li>・ 大腿骨<sup>§</sup> 及び胸骨骨髓における赤芽球系造血亢進/巨核球増加</li> <li>・ 脾ヘモジデリン沈着<sup>§</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞拡張<sup>§</sup></li> </ul>

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが投与の影響であると考えられた。

(3) 2年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600、3,000（雄）及び 4,000（雌） ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2年間慢性毒性試験が実施された。

表 38 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,000 /4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	29	154
	雌	6	38	273

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5 mg/kg 体重/日、雌：6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 39 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・TP、Alb、T.Chol(6 か月まで)及び Mg 増加</li> <li>・AST 増加</li> <li>・TG 減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大(1 例)<sup>§</sup></li> <li>・血尿</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・Mg 及び Glob(6 か月まで)増加</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝細胞多核化及び核肥大</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好酸性変異肝細胞巣<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、Alb 及び T.Chol(12 か月まで)増加<sup>§</sup></li> <li>・TG 減少</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣<sup>§</sup></li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(4) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、600、3,000（雄）及び 4,000（雌）ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 40 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	600 ppm	3,000 /4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5	30	155
	雌	6	38	272

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 41 に、肝腫瘍性病変の発生頻度は表 42 に示されている。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：5 mg/kg 体重/日、雌：6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 41 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000/4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・小葉中心性脂肪浸潤<sup>§</sup></li> <li>・肝細胞脂肪化(単細胞性)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 2 週以降)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・肝細胞多核化及び核肥大</li> </ul>
600 ppm 以上	・好酸性変異肝細胞巢 <sup>§§</sup>	・好酸性変異肝細胞巢 <sup>a)</sup>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

§§ : 600 ppm 投与群では統計的有意差はなかったが検体投与の影響とした。

a) : 再検査が行われ、600 ppm 投与群から統計的有意差があることが示された。

表 42 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	600	3,000	0	100	600	4,000
投与群 (ppm)								
肝細胞腺腫	2/50	3/50	6/50	3/50	1/50	1/50	2/50	4/50
肝細胞癌	3/50	4/50	4/50	5/50	0/50	0/50	0/50	3/50
肝細胞腺腫+癌	5/50	7/50	10/50	8/50	1/50	1/50	2/50	7*/50

\* :  $p < 0.05$  (Fisher の直接確率検定)

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,800 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 43 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,800 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	332	1,040
	雌	52	490	1,460

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 44 に、肝腫瘍の発生頻度は表 45 に示されている。

腫瘍性病変として、5,000 ppm 投与群の雌において、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計の発生頻度が有意に増加した。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制が、同投与群の雌で子宮硬化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：52 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、6、8）

表 44 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>好酸性変異肝細胞巢</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制(投与 2 週以降)</li> <li>Neu 減少</li> <li>Lym 増加</li> <li>好酸性変異肝細胞巢<sup>§</sup></li> </ul>
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制<sup>△</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>子宮硬化(内膜間質及び筋層の膠原線維硝子化)</li> <li>腎絶対及び比重量減少</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

△：1,800 ppm 投与群では投与 2 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降。

表 45 肝腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	200	1,800	5,000	0	200	1,800	5,000
投与群 (ppm)								
肝細胞腺腫	0/50	0/50	0/50	2/50	0/50	0/50	1/50	4/50
肝細胞癌	0/50	2/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	3/50
肝細胞腺腫 + 癌	0/50	2/50	1/50	3/50	0/50	0/50	1/50	7/50

\*：p<0.01(Fisher の直接確率検定)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,500 ppm；平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 46 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	10.2	50.9	253
		雌	11.2	54.7	274
	F <sub>1</sub> 世代	雄	10.0	50.3	267
		雌	11.0	55.3	278

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 500 ppm（P 雄：50.9 mg/kg 体重/日、P 雌：54.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：50.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：55.3 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 5、6、8）

表 47 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親: P、児: F <sub>1</sub>		親: F <sub>1</sub> 、児: F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少<sup>§</sup> (投与 1 週)</li> <li>・ Alb 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 4 週以降) 及び摂餌量減少<sup>§</sup> (投与 1 週)</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・ Alb 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・ ALT 増加</li> </ul>
	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
児動物	2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 眼瞼開裂遅延</li> </ul>
	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

<sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

## (2) 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、40、120、及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

胎児において、360 mg/kg 体重/日投与群で統計学的有意差はないが外表奇形 (索状尾)、内臓奇形 (左右心室の拡張)、仙椎椎骨欠損等が認められた。

120 及び 360 mg/kg 体重/日投与群で認められた水尿管、40 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で認められた頸肋骨並びに 40 mg/kg 体重/日投与群で認められた胸骨分節未骨化については、背景データの範囲内又は上限付近であったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験において、360 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が、120 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延 (胸骨分節) 等が認められたので、無毒性量は母動物で 120 mg/kg 体重/日、胎児で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響が認められる用量で外表奇形、内臓奇形等が認められた。(参照 5、6、8)

表 48 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(妊娠 6~8 日)及び摂餌量減少(妊娠 6~8 日)</li> <li>・平均胎盤重量減少</li> <li>・平均生存胎児数減少</li> <li>・平均吸収胚数増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・索状尾**</li> <li>・左右心室の拡張(球状心)<sup>§</sup></li> <li>・仙椎椎骨欠損及び尾椎椎骨欠損**増加</li> <li>・痕跡頸肋骨の増加</li> <li>・骨化遅延(頭蓋骨、胸椎及び腰椎)</li> </ul>
120 mg/kg 体重/ 日以上	120 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延(胸骨分節)</li> <li>・低体重</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

\*\* : 同一個体

### (3) 発生毒性試験（ラット）②

発生毒性試験（ラット）①[12. (2)]の 40 mg/kg 体重/日投与群において、背景データと同程度であるものの頸肋骨及び骨化遅延（胸骨分節）の発生頻度増加が認められたことから、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験（追加試験）が実施された。

40 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制(妊娠 6~15 日)が認められ、胎児においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験においては、催奇形性は認められなかった。（参照 5、6）

### (4) 発生毒性試験（ラット）③

発生毒性試験（ラット）①[12. (2)]で認められた胎児の異常（尾の異常及び頸肋骨）を再確認するため、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

胎児においては、360 mg/kg 体重/日投与群で、統計学的有意差はないが外表奇形（索状尾、痕跡尾及び鎖肛）が認められた。

本試験において、120 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で平均胎盤重量減少が、同投与群の胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に毒性影響が認められる用量で外表奇形が認められた。（参照 5、6）

表 49 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
360 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(妊娠 6~15 日)及び摂餌量減少(妊娠 9~12 日)</li> <li>・子宮重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・索状尾、痕跡尾及び鎖肛<sup>§</sup></li> <li>・頸肋骨の増加</li> <li>・骨化遅延(頸椎、胸椎、胸骨、中手骨、前肢基節骨、中足骨、後肢末節骨及び仙・尾椎)</li> </ul>
120 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・平均胎盤重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

### (5) 発生毒性試験（ウサギ）

ヒマラヤウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 7~19 日に強制経口（原体：0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、180 mg/kg 体重/日投与群で有意差は認められないが体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は母動物で 60 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 180 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 5、6、8）

### (6) 発生毒性試験（ラット、代謝物[13]）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に経口（代謝物[13]：0、20、40、120 及び 360 mg/kg 体重/日、溶媒：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、母動物では 360 mg/kg 体重/日投与群において体重増加抑制が、同投与群の胎児で骨化遅延（胸骨分節）が認められたため、無毒性量は母動物及び胎児とも 120 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 5、6、8）

## 1.3. 遺伝毒性試験

テブラロキシジムの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/U) を用いたコメット試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 50 に示されている。DNA 修復試験において陽性であったが、より高次の指標である遺伝子突然変異及び染色体異常を検出する、細菌を用いた復帰突然変異試験及び細胞を用いた遺伝子突然変異試験を含むほかの *in vitro* 及び *in vivo* 試



験では全て陰性であったことから、テプラロキシジムには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5)

表 50 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、M45 株)	156~2,500 µg/7 <sup>+</sup> イタ (+/-S9)	陽性 (+S9)
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	プレート法: 20~5,000 µg/ プレート(+/-S9) プレインキュベーション 法: 4~2,500 µg/7 <sup>+</sup> プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	20~5,000 µg/7 <sup>+</sup> プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	① 0.1~50 µg/mL ② 5~100 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO) ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	188~3,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	コメット試験	チャイニーズハムスター肺 由来線維芽細胞 (CHL/IU)	39.1~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞(CHO)	250~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験	NMRI マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性系存在下及び非存在下

代謝物[1]及び[2] (主に動物、植物、土壌及び水中由来)、[5]及び[25] (主に植物及び水中由来)、[8]及び[16] (主に動物、植物及び土壌由来)、[17]及び[27] (主に植物由来)、[13] (主に動物及び植物由来) 並びに原体混在物 I、II、III 及び IV について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験及びマウス又はラットを用いた小核試験が実施された。結果は表 51 に示されている。

代謝物[13]ではラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験において弱陽性であったが、*in vivo/in vitro* UDS 試験を含むその他の試験では全て陰性であった。

原体混合物 III は細菌を用いた復帰突然変異試験で一部陽性であったが、原体混在物 III を含有した原体を用いて実施された復帰突然変異試験、UDS 試験、遺伝子突然変異試験及びコメット試験において陰性の結果が得られている。(参照 5、6)

表 51 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 [13]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株)	20~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レット (+/-S9)	陰性
			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レット (+/-S9)	
	<i>in vitro</i>	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	600~3,600 µg/mL	弱陽性
	<i>in vitro/in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞)	1,000~2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	375, 750, 1,500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
代謝物 [1]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 [2]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 [5]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [8]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [16]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>*</sup> レット (+/-S9)	陰性
代謝物 [17]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
代謝物 [25]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株)		陰性

			<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		
代謝物 [27]	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性
原体混在 物Ⅰ	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9) ②156~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9)	陰性
原体混在 物Ⅱ	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9) ②313~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9)	陰性
原体混在 物Ⅲ	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9) ②39~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9) ③20~625 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (TA1535 株, +/-S9)	陽性 <sup>a)</sup>
	<i>in vivo</i>	小核試験	SD ラット (末梢血) (一群雄 5 匹)	17.5, 35, 70 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
原体混在 物Ⅳ	<i>in vitro</i>	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA 1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9) ②39~5,000 µg/7 <sup>*</sup> ㄨㄣㄣ (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

<sup>a)</sup> TA100 株及び TA1535 株 : 代謝活性化系非存在下、TA98 株 : 代謝活性化系存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) イヌの甲状腺及び内分泌系への影響

90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) [10. (3)] でみられた甲状腺機能に対する影響を更に検討するため、ビーグル犬 (一群雄 5 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 1,000 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は 0, 34.4 及び 326 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影響は表 52 に示されている。

1,000 ppm 投与群で UDP-GT 活性の有意な増加並びに 10,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。本剤により肝 UDP-GT 活性が増加し甲状腺ホルモンの代謝が亢進したことで、血中の T<sub>4</sub> 及び fT<sub>4</sub> が減少し、下垂体からの TSH が増加して、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が誘導されたと考えられた。

したがって、イヌの 90 日間亜急性毒性試験で認められた甲状腺への影響は、

テブラロキシジム投与による肝臓への影響による間接的影響に起因するものと考えられた。(参照 5)

表 52 各投与群で認められた影響

投与群	雄
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ MCHC 及び PLT 増加</li> <li>・ T.Chol、TP 及び Glob 増加</li> <li>・ 無機リン増加</li> <li>・ A/G 比及び塩素減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ T<sub>4</sub>、f-T<sub>4</sub> 及び rT<sub>3</sub> 減少</li> <li>・ TSH 増加</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝及び胆汁うっ滞</li> <li>・ 精巣巨細胞増加</li> <li>・ 精細管萎縮</li> <li>・ 精巣上体における精子減少</li> <li>・ 脾へモジデリン沈着</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少</li> <li>・ UDP-GT 活性及び ST 増加</li> </ul>

### (2) MCF-7 細胞を用いたエストロゲン作用試験

MCF-7 細胞を用いた E-Screen 法よりエストロゲン作用が検討された。

高濃度 (0.16~1,600 μM) 及び低濃度 (0.016~160 nM) の両検体処理群において、MCF-7 細胞 (細胞密度: 1.00~1.11x10<sup>4</sup> cell/mL) の溶媒対照群を超える細胞増殖は認められず、また、顕著な細胞毒性も観察されなかった。

以上の結果より、テブラロキシジムは本試験条件下でエストロゲン様作用を有しないものと考えられた。(参照 5)

### (3) ラット血清検査値試験

90 日間亜急性毒性試験 (ラット) [10. (1)] 及び 2 年間慢性毒性試験 (ラット) [11. (3)] における T.Bil 及び Cre 増加が測定系への干渉により生じた可能性が示唆されたことから、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 2 週間混餌 (原体: 0 及び 1,000 ppm: 平均検体摂取量は雄: 0, 899 mg/kg 体重/日、雌: 0, 870 mg/kg 体重/日) 投与を行い、投与 16 日後及び 18 日後に血液を採取して、T.Bil 及び Cre 濃度を比色法及び酵素法により測定する確認試験が実施された。

その結果、比色法では投与 16 日後の雌及び 18 日後の雌雄の Cre 並びに投与 16 日後及び 18 日後の雌雄の T.Bil が有意に増加したが、酵素法では投与 16 日

後の雄の Cre 及び T.Bil が有意に減少したほかは、有意な変化は認められなかった。また、T.Bil について HPLC で分析された結果、酵素法と同様に有意な増加が認められないことが確認された。

これらのことから、ラット及びマウスを用いた毒性試験における T.Bil 及び Cre 増加は、分析法として比色法を用いたことによる実験誤差であると考えられた。(参照 5)

#### (4) 雌ラットを用いた肝腫瘍イニシエーション活性試験

Wistar ラット (一群雌各 15 匹) に肝臓の部分切除を行い、切除 14 時間後にイニシエーションの目的で原体を 2,000 mg/kg 体重の濃度で単回強制経口投与した。陽性対照として *N*-ニトロソモルホリン (25 mg/kg 体重)、溶媒対照として 0.5%CMC 水溶液が投与された。2 週間基礎飼料のみを摂取させた後、一群にはプロモーターとして PB を 500 ppm の濃度で 8 週間混餌投与し、残りの群には基礎飼料のみを同期間摂取させた。

肝臓の HE 染色標本と GST-P 染色標本の病理組織学的検査の結果、検体投与群における変異肝細胞巢数及び GST-P 陽性細胞巢数には、溶媒対照群と差が認められなかった。一方、陽性対照群では変異肝細胞巢及び GST-P 陽性細胞巢はほぼ全例で観察され、明らかなイニシエーション作用が認められた。したがって、本試験条件下では、テプラロキシジムに肝腫瘍イニシエーション活性はないものと考えられた。(参照 5、6)

#### (5) ラットにおける混餌投与 BrdU 取込み試験

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、11~12 週齢) にテプラロキシジムを最大 13 週間混餌 (原体: 0、100、600 及び 3,000 ppm) 投与し、剖検の 1 週間前に BrdU を充填した浸透圧ミニポンプを皮下に埋入して、肝細胞増殖性 (S 期反応) に及ぼす影響について検討された。

各試験群における検体投与期間、回復期間、投与量及び検体摂取量は表 53 に示されている。

雌において、DNA 複製は 1 及び 6 週間投与後の 4,000 ppm 投与群では著しく、600 ppm 投与群では主に中心静脈周囲で僅かに増加した。雄では 1 週間投与後の 600 及び 3,000 ppm 投与群で門脈周囲において増加した。100 ppm 投与群ではいずれの投与期間においても雌雄ともに有意な差は認められなかった。(参照 5、6)

表 53 各試験群における検体投与期間、回復期間、投与量及び検体摂取量

投与量 (ppm)	投与期間 (週)	回復期間 (週)	検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	
			雄	雌
100	1	なし	7	7
		2	6	8
	6	なし	6	7
		5	6	7
600	1	なし	38	44
		2	40	47
	6	なし	37	44
		5	34	44
3,000	1	なし	193	294
		2	191	312
	6	なし	185	303
		5	174	284
13	なし	170	293	

(6) 雌ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響

Wistar ラット (一群雌 5 匹) にテブラロキシジムを 7 又は 28 日間混餌 (原体: 0、100 及び 4,000 ppm : 平均検体摂取量は表 54 参照) 投与して肝薬物代謝酵素 (P450、APND、UDP-GT 及び EROD) 活性が測定された。陽性対照として、PB を 500 ppm (平均検体摂取量は表 54 参照) の濃度で同様に投与した。

表 54 各投与群における平均検体摂取量

投与期間 (日)	投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
7	テブラロキシジム	100	11.2
		4,000	393
	PB	500	60.4
28	テブラロキシジム	100	10.4
		4,000	396
	PB	500	51.3

投与 7 及び 28 日後のテブラロキシジム 4,000 ppm 投与群において、UDP-GT 及び EROD 活性に有意な増加が認められ、P450 に増加傾向が認められた。100 ppm 投与群では測定されたいずれの肝薬物代謝酵素についても有意な変化はみられなかった。(参照 5)

(7) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション  
肝発がん試験①

Wistar ラット (一群雌 15 匹) にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内 (200 mg/kg 体重) 投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌 (原体: 0、2,000 及び 4,000 ppm: 平均検体摂取量は表 55 参照) 投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、テプラロキシジムのプロモーション作用について検討された。陽性対照として、PB を 500 ppm (平均検体摂取量は表 55 参照) の濃度と同様に投与した。

表 55 各投与群における平均検体摂取量

投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
テプラロキシジム	2,000	187
	4,000	380
PB	500	46

2,000 ppm 投与群では体重増加抑制傾向が、4,000 ppm 投与群では有意な体重増加抑制が認められた。

2,000 及び 4,000 ppm 投与群では、有意差はないものの、GST-P 陽性巣の数及び面積の増加傾向が認められ、テプラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆された。陽性対照群でも有意差はないが、GST-P 陽性巣の数及び面積の増加傾向が認められた。(参照 5、6)

(8) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション  
肝発がん試験②

Wistar ラット (一群雌 15 匹) にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内 (200 mg/kg 体重) 投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌 (原体: 0、100 及び 400 ppm: 平均検体摂取量は表 56 参照) 投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、検体のプロモーション作用について検討された。陽性対照は雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①[14. (7)]のデータを使用した。

表 56 各投与群における平均検体摂取量

投与物質	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
テプラロキシジム	100	9
	400	37

GST-P 染色標本検査の結果、100 及び 400 ppm 投与群では、GST-P 陽性巢の数及び面積は陰性対照群と比べ差はなかった。(参照 5、6)

(9) 雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験③

雌ラットを用いた飼料混入投与による中期イニシエーション/プロモーション肝発がん試験①[14. (7)]において、陽性対照においても対照群との統計学的有意差は認められなかったため、再試験が実施された。

Wistar ラット (一群雌 15 匹) にイニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内 (100 mg/kg 体重) 投与し、投与後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、テプラロキシジムを 6 週間混餌 (原体:0 及び 4,000 ppm: 検体摂取量は 352 mg/kg 体重/日) 投与して、DEN 投与 3 週間後に肝臓の部分切除を行って、検体のプロモーション作用について検討された。陽性対照として、PB を 500 ppm (平均検体摂取量は 43 mg/kg 体重/日) の濃度で同様に投与した。

GST-P 染色標本検査の結果、4,000 ppm 投与群及び陽性対照群において、有意に GST-P 陽性巢の数及び面積の有意な増加が認められ、テプラロキシジムが肝発がんプロモーション作用を有することが示唆された。(参照 5)



### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「テブラロキシジム」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したテブラロキシジムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたテブラロキシジムの投与後 120 時間の吸収率は少なくとも 69.5% であり、尿及び糞中に 90.8~99.9% TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は代謝物[20]で、ほかに代謝物[2]、[21]、[22]、[28]、テブラロキシジムのグルクロン酸抱合体等が認められた。 $^{14}\text{C}$  で標識した代謝物[13]のラットを用いた動物体内運命試験の結果、主要成分は未変化の代謝物[13]であり、そのほか代謝物[14]、[27]、[41]、[42]、[45]、[46]、[49]等が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したテブラロキシジムの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物はヤギで代謝物[1]、[20]及び[34]並びにテブラロキシジムのグルクロン酸抱合体、ニワトリでは代謝物[2]、[5]、[21]、[23]及び[28]であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したテブラロキシジムの植物体内運命試験において、10%TRR を超えて検出された代謝物は[8]、[13]、[14]及び[16]であった。

テブラロキシジム並びに代謝物[13]及び[16]を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、テブラロキシジムの最大残留値はえだまめの 0.11 mg/kg、テブラロキシジム+代謝物[16]の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 0.24 mg/kg、代謝物[13]の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 0.23 mg/kg であった。

テブラロキシジム関連化合物、代謝物[13]関連化合物及び代謝物[20]関連化合物を分析対象とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はそれぞれ乳牛では腎臓の 0.060、0.203 及び 0.067  $\mu\text{g/g}$ 、産卵鶏では肝臓の 1.65、1.11 及び 0.178  $\mu\text{g/g}$  であった。

各種毒性試験結果から、テブラロキシジム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、甲状腺（重量増加等：イヌ）、精巣（精細管萎縮等：イヌ）及び泌尿器系（膀胱上皮過形成等：イヌ）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響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、ラット及びマウスの雌で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の合計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。

ラットを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響がみられる用量で、外表奇形（索状尾等）が認められた。ウサギでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた動物体内運命試験において、10%TRR を超えて認められた代謝物は植物で代謝物[8]、[13]、[14]及び[16]、畜産動物で代謝物[1]、[2]、[5]、[20]、[21]、[23]、[28]及び[34]並びにテブラロキシジムのグルクロン酸抱合体であり、これらのうち代謝物[5]以外はラットにおいても認められ、

代謝物[5]はテブラロキシジムより急性経口毒性が強いと考えられた。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をテブラロキシジム（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質をテブラロキシジム及び代謝物[5]と設定した。

各試験における無毒性量等は表 58 に、単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等は表 59 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験及び発がん性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

テブラロキシジムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①の 40 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量での胎児における骨化遅延（胸骨分節）及び低体重であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.4 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である 500 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 300（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：3）で除した 1.6 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
(ADI 設定根拠資料②)	発がん性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD (1)	1.6 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	500 mg/kg 体重
(安全係数)	300

ARfD (2) 0.4 mg/kg 体重  
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

(ARfD 設定根拠資料) 発生毒性試験①

(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	40 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 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)			
			米国	豪州	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、300、 3,000、 5,000 ppm 雄：0、22.0、 223、383 雌：0、26.0、 257、440	雄：22 雌：26  雄：体重増加 抑制等 雌：肝腎障害 を示す血液生 化学検査値変 化等	雄：— 雌：—  雌雄：血液 生化学検査 値変化	雄：22.0 雌：26.0  雄：体重増加 抑制等 雌：T.Chol 増加	雄：22.0 雌：26.0  雌雄：摂餌量 減少等
	90日間 亜急性 神経毒性試験	0、400、 1,500、 6,000 ppm 雄：0、28、 103、428 雌：0、33、 124、513	雄：103 雌：124  (自発運動量 増加等)	雌雄：103  (軽度の軸索 変性等)	雄：103 雌：33  雄：体重増加 抑制及び摂餌 量減少 雌：体重増加 抑制  (亜急性神経 毒性は認めら れない)	雄：103 雌：33  雄：体重増加 抑制及び摂餌 量減少 雌：体重増加 抑制  (神経毒性は認 められない)
	2年間 慢性毒 性試験	0、100、 600、 3,000/4,00 0 ppm 雄：0、5、 29、154 雌：0、6、 38、273	雄：29 雌：38  雌雄：体重増 加抑制等	雌雄：5  雌雄：TG 減 少等	雄：5 雌：6  雌雄：好酸性 変異肝細胞巢 等	雄：5 雌：6  雄：好酸性変 異肝細胞巢 雌：TP.増加等  (雄で肝細胞癌 発生頻度増加)
	2年間 発がん 性試験	0、100、 600、 3,000/4,00 0 ppm 雄：0、5、 30、155 雌：0、6、 38、272	雄：5 雌：38  雌雄：好酸性 変異肝細胞巢 増加  (雌で肝細胞 腺腫、肝細胞 癌発生頻度増 加等)	雌雄：5  雌雄：副腎 皮質病巣増 加  (雌で肝細胞 癌発生頻度 増加等)	雄：5 雌：6  雌雄：好酸性 変異肝細胞巢  (雌で肝細胞 腺腫及び肝細 胞癌の合計の 発生頻度増 加)	雄：5 雌：6  雌雄：好酸性 変異肝細胞巢 増加  (雌で肝細胞腺 腫、肝細胞癌 発生頻度増加)

	2世代繁殖試験	0、100、500、2,500 ppm P雄：0、10.2、50.9、253 P雌：0、11.2、54.7、274 F1雄：0、10.0、50.3、267 F1雌：0、11.0、55.3、278	親動物 雄：50.0 雌：55.0 児動物 雄：260 雌：276  親動物 体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物 体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物 雌雄：少なくとも8 児動物 雌雄：少なくとも39  親動物：Cre増加 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)	親動物及び児動物 P雄：50.9 P雌：54.7 F1雄：50.3 F1雌：55.3  親動物及び児動物：体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P雄：50.9 P雌：54.7 F1雄：50.3 F1雌：11.0  (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験①	0、40、120、360	一般毒性：120 発生毒性：40  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重  (胎児で索状尾、水尿管増加等)	一般毒性：120 発生毒性：40  母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等  (胎児で骨化遅延)	母動物：120 胎児：40  母動物：体重増加抑制等 胎児：骨化遅延(胸骨分節)等  (胎児で外表奇形、内臓奇形等)	母動物：120 胎児：40  母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：骨化遅延(胸骨)等  (胎児で索状尾等)
	発生毒性試験②	0、10、20、40	一般毒性及び発生毒性：40かそれ以上	一般毒性：20 発生毒性：40 母動物：体重増加抑制	母動物：20 胎児：40  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：40  (母動物及び胎児で毒性所見なし)
	発生毒性試験③	0、40、120、360	/	/	母動物及び胎児：40  母動物：平均胎盤重量減少	母動物：120 胎児：40  母動物：体重増加抑制及び

					胎児：低体重 (胎児で索状尾等)	授餌量減少等 胎児：低体重等
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、300、 1,200、 5,000 ppm 雄：0、82.0、 310、1,480 雌：0、107、 424、1,910		雌雄：95  雌雄：小葉 中心性肝細胞 肥及び心 筋空胞変性	雄：82.0 雌：107  雌雄：心筋空 胞変性等	雄：82.0 雌：107  雌雄：心筋空 胞変性等
	18か月 間発がん性試験	0、200、 1,800、 5,000 ppm 雄：0、37、 332、1,040 雌：0、52、 490、1,460	雄：37 雌：-  雄：体重増加 抑制等  (雌で肝細胞 癌出現率が有意 に増加)	雌雄：45  雄：肝比重量 増加等 雌：Lym 増加  (雌で肝細胞 癌増加傾向)	雄：37 雌：52  雄：体重増加 抑制 雌：子宮硬化 等  (雌で肝細胞 腺腫及び肝細胞 癌の合計の発 生頻度増加)	雄：37 雌：52  雄：体重増加 抑制等 雌：子宮硬化 等  (雌雄で肝細胞 腺腫、雌で肝 細胞癌増加傾 向)
ウサギ	発生毒 性試験	0、20、60、 180	母動物及び胎 児：60 発生毒性：180  (催奇形性は 認められない)	母動物及び 胎児：20  (催奇形性は 認められない)	母動物：60 胎児：180  母動物：体重 増加抑制及び 授餌量減少 児動物：毒性 所見なし  (催奇形性は 認められない)	母動物：60 胎児：180  母動物：体重 増加抑制 児動物：影響 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、400、 2,000、 10,000 ppm 雄：0、12.9、 63.3、325 雌：0、14.3、 68.0、358	雌雄：14.3  雌雄：肝絶対 重量及び比重量 増加等	雄：12.9 雌：14.3  雌雄：血液 学的検査値 変化等	雄：12.9 雌：14.3  雄：肝絶対及 び比重量増加 等 雌：甲状腺絶 対及び比重量 増加等	雄：12.9 雌：14.3  雄：PTT 減少 等 雌：脾へモジ デリン沈着

	1年間慢性毒性試験 ①	0、100、 400、2,000 ppm	雄：11.5 雌：12.5	雌雄：12	雄：11.5 雌：12.5	雄：11.5 雌：12.5
		雄：0、3.0、 11.5、56.0 雌：0、3.1、 12.5、60.6	雄：精巣上体 活性低下等 雌：膀胱上皮 過形成等	雌雄：肝絶対 及び比重量 増加等	雌雄：肝絶対 及び比重量増 加、膀胱上皮 過形成等	雄：TG増加 雌：肝絶対及 び比重量増加 傾向等
ADI			NOAEL：5.0 UF：100 cRfD：0.05	NOEL：5.0 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5.0 SF：100 ADI：0.05	NOAEL：5.0 SF：100 ADI：0.05
ADI設定根拠資料			ラット発がん 性試験	ラット慢性 毒性試験	ラット慢性毒 性及び発がん 性試験	ラット慢性毒 性試験

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 NOAEL：無毒性量  
NOEL：無影響量 /：試験記載なし

-：設定できず

①：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

豪州では全てNOELが示されている。

表 58-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等  
(一般の集団)

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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	0、464、2,000、5,000	雌雄：464  2,000 mg/kg 体重以上の雄で流涎、同群の雌で一般状態の悪化、呼吸困難、無関心、よろめき歩行、流涎、鼻部付着物
	急性神経毒性試験	0、500、1,000、2,000	雌：－  自発運動量減少
マウス	一般薬理試験 (Irwin 法、中枢神経系)	雄：0、500、1,000、2,000	500  自発運動低下
	一般薬理試験 (中枢神経系)	雄：0、500、1,000、2,000	500  自発運動量減少
ARfD			LOAEL：500 SF：300 ARfD：1.6
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 LOAEL：最小毒性量

－：無毒性量は設定できなかった。



表 58-2 単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等  
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験①	0、40、120、360	胎児：40 胎児：骨化遅延(胸骨分節)及び低 体重
	発生毒性試験③	0、40、120、360	胎児：120 胎児：外表奇形(索状尾、痕跡尾及 び鎖肛)
ARfD			NOAEL：40 SF:100 ARfD：0.4
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①

<sup>1)</sup>: 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
[1]	DP-1 620M14 OM-1	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[2]	DP-2 620M007 OM-2	( <i>RS</i> )-2-エチル-6,7-ジヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4(5H)-オン
[3]	DP-3	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシイミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[4]	DP-4 620M006	( <i>RS</i> )-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾイソキサゾール-4-オン
[5]	DP-6 620M040 OCA	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[6]	DP-8 OM-8	( <i>RS</i> )- <i>N</i> -(2-ヒドロキシ-4-ペルヒドロピラン-4-イル-6-オキソシクロヘキス-1-エン-1-イル)プロピオンアミド
[7]	DP-10	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[8]	DD 620M004	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-2-[1-((2 <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-3-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-オン
[9]	DD-1 620M032	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-(1-イミノプロピル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[10]	DD-2 620M050	( <i>RS</i> )-6-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン
[11]	DD-4 620M016	( <i>RS</i> )-6-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-3-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイソキサゾール-4-オン
[12]	DD-6 620M041	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-5-(1,5-ジヒドロキシペンタン-3-イル)-2-プロピオニルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[13]	5-OH-DP 620M038 5OHM00 Reg.#27552 2	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-2-[1-((2 <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-3,5-ジヒドロキシ-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[14]	5-OH-DP-1 620M047 5OHM01	( <i>RS</i> )-3,5-ジヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[15]	5-OH-DP-6 5OHM23	3,5-ジヒドロキシ-2-プロピオニル-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> ピラン-4-イル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[16]	GP 620M034	3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸
[17]	OH-GP 5OHM31	3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸
[18]	DMP	3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル
[19]	OH-DMP	3-ヒドロキシ-3-ペルヒドロピラン-4-イルペンタン-1,5-二酸ジメチル

記号	略称	化学名
[20]	DL 620M001	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-2-{1-[( <i>2E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[21]	DL-1 620M031	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[22]	DL-2 620M009	( <i>RS</i> )-2-エチル-6-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン
[23]	DL-6 620M044	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-5-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)-2-プロピオニルシクロヘキス-2-エン-1-オン
[24]	GL 620M035	3-(2-オキソペルヒドロピラン-4-イル)ペンタン-1,5-二酸
[25]	FP	( <i>RS</i> )-3-(ペルヒドロピラン-4-イル)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸
[26]	FP-Me	( <i>RS</i> )-3-(ペルヒドロピラン-4-イル)-5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル
[27]	6-OH-DP-2 620M048 5OHM02	( <i>RS</i> )-2-エチル-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4-オン
[28]	2-OH-P-DP 620M002	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-2-{1-[( <i>2E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[29]	2-OH-P-DP -1	( <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-5-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)シクロヘキス-2-エン-1-オン
[30]	2-OH-P-DP -2 620M018	( <i>RS</i> )-2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-(2-ヒドロキシペルヒドロピラン-4-イル)ベンゾキサゾール-4-オン
[31]	620M012	( <i>RS</i> )-3-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾオキサゾール-4-オン-6-イル)-5-ヒドロキシペンタン酸
[32]	620M020	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-3-{2-[1-(( <i>2E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル]-3-ヒドロキシシクロヘキス-2-エン-1-オン-5-イル}-5-ヒドロキシペンタン酸
[33]	620M042	( <i>RS</i> )-3-[3-ヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)シクロヘキス-2-エン-1-オン-5-イル]-5-ヒドロキシペンタン酸
[34]	N15 620M005	( <i>EZ</i> )-( <i>RS</i> )-2-{1-[( <i>2E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ]プロピル}-5-ペルヒドロピラン-4-イルシクロヘキサン-1,3-ジオール
[35]	OP-8	( <i>RS</i> )-5-オキソ-6-プロピオニルアミノ-3-ペルヒドロピラン-4-イルヘキサン酸
[36]	SP	1,8-ジオキサ-2-オキソスピロ[4,5]デカン-4-イル酢酸
[37]	6-OH-DP-4 5OHM03	( <i>RS</i> )-3-エチル-6-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロ-6-ペルヒドロピラン-4-イルベンゾオキサゾール-4-オン
[38]	5OHM04	2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エネカルボニトリル
[39]	5OHM05	3,5-ジヒドロキシ-2-(1-イミノプロピル)-4-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[40]	5OHM08	4-(1,3-ジヒドロキシ-4-(1-イミノプロピル)-5-オキソシクロヘキシ-3-エンイル)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-オン

記号	略称	化学名
[41]	5OHM10	6-ヒドロキシ-2-(1-ヒドロキシエチル)-6-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-6,7-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-4(5 <i>H</i> )-オン
[42]	5OHM11	3,5-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシ-1-イミノプロピル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イルシクロヘキシ)-2-エノン
[43]	5OHM16	( <i>Z</i> )-5-メトキシ-5-オキソ-3-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)ペント-2-エノイックアシッド
[44]	5OHM17	( <i>E</i> )-1-(2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)フェニル)プロパン-1-オン O-( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシム
[45]	5OHM18	6-(4-(( <i>E</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-3,5-ジヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-3-エニルオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[46]	5OHM19	3,4,5-トリヒドロキシ-6-(3-ヒドロキシ-2-プロピオニル-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニルオキシ)テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[47]	5OHM24	2-(( <i>Z</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-3,5-ジヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[48]	5OHM26	1-(2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)フェニル)プロパン-1-オン
[49]	5OHM27	4-(( <i>E</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプト-4-エン-3-オン
[50]	5OHM28	2-(( <i>E</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-3-メトキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[51]	5OHM29	6-(2-(( <i>E</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルオキシイミノ)プロピル)-3-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)フェノキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[52]	5OHM30	2,6-ジヒドロキシ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)ベンゾイックアシッド
[53]	5OHM32	6-(1-(2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニル)-1-イミノプロパン-2-イロキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[54]	5OHM33	3,5-ジヒドロキシ-2-(2-ヒドロキシプロパノイル)-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
[55]	5OHM34	( <i>E</i> )-6-(1-(2,4-ジヒドロキシ-6-オキソ-4-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-1-エニル)プロピリデンアミノオキシ)-3,4,5-トリヒドロキシテトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-2-カルボキシリックアシッド
[56]	5OHM35	3-アミノ-2-(( <i>E</i> )-1-(( <i>E</i> )-3-クロロアリルイミノ)プロピル)-5-ヒドロキシ-5-(テトラヒドロ-2 <i>H</i> -ピラン-4-イル)シクロヘキシ-2-エノン
原体混在物 I	—	—
原体混在	—	—

記号	略称	化学名
物Ⅱ		
原体混在物Ⅲ	—	—
原体混在物Ⅳ	—	—

<別紙 2: 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
APND	アミノピリン-N-脱メチル化酵素
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血中薬物曲線下面積
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
f-T <sub>4</sub>	遊離サイロキシシン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
Lym	リンパ球数
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mg	マグネシウム
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
PTT	部分トロンボプラスチン時間

略称	名称
RBC	赤血球数
ST	硫酸転移酵素
rT <sub>3</sub>	リバーストリヨードサイロニン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ビリルビン抱合酵素 (ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ)
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					公的分析機関			社内分析機関							
					テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )			[13]			テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )			[13]	
					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
だいざ (露地) [乾燥子実] 1996年度	1	100	1	43 <sup>a</sup>	0.13	0.32	0.32	0.11	0.11	0.20	0.19	0.46	0.44		
			1	58 <sup>a</sup>	0.26	0.26	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.29	0.28		
			1	90	0.05	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.02	0.02		
だいざ (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	55 <sup>a</sup>	0.26	0.27	0.26	0.06	0.06	0.20	0.19	0.28	0.26		
			1	69	0.24	0.23	0.22	0.04	0.04	0.14	0.14	0.19	0.18		
			1	98	0.06	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
あずき (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	51 <sup>a</sup>	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	59 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
いんげん まめ (露地) [乾燥子実] 1997年度	1	100	1	55 <sup>a</sup>	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	70	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
やまのい も	1	100	1	47	<0.01	0.02	0.02	<0.01	<0.01	0.01	0.01	0.04	0.04		
			1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01		
			1	42 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
やまのい も	1	100	1	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
やまのい も	1	100	1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		



作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
					公的分析機関			社内分析機関					
					テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )		[13]		テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )		[13]		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
(露地) [塊茎] 1996年度	1	100	1	32	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
やまのい も (露地) [塊茎] 1997年度	1	100	1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
てんさい (露地) [根部] 1996年度	1	100	1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
					0.03	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1996年度	1	100	1	31	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	0.02	0.02
					0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1997年度	1	100	1	31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.01
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
					<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02	
にんじん (露地)	1	100	1	7 <sup>a</sup>	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.03	0.03	<0.01
					0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.04	
					0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03	0.03	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 は 場 数	使用 量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
						公的分析機関			社内分析機関				
						テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )		[13]		テプラロキシジム +[16] (統一分析法 <sup>1)</sup> )		[13]	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
[根部] 1997年 度	1	1	7 <sup>a</sup>	1	0.05	<0.01	<0.01	0.05	0.05	0.06	0.06	<0.01	<0.01
		1	21 <sup>a</sup>	1	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.05	0.04	<0.01	<0.01
		1	31	1	0.03	<0.01	<0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	<0.01	<0.01
えだまめ (露地) 1996年 度	1	1	14	1	0.13	0.05	0.05	0.11	0.11	0.22	0.22	0.12	0.12
		1	21	1	0.12	0.04	0.04	0.02	0.02	0.08	0.08	0.04	0.04
		1	28	1	0.08	0.02	0.02	0.01	0.01	0.06	0.06	0.03	0.03
1996年 度	1	1	14	1	0.12	0.05	0.04	0.04	0.04	0.13	0.12	0.06	0.06
		1	21	1	0.19	0.04	0.04	0.01	0.01	0.15	0.15	0.05	0.04
		1	28	1	0.10	0.01	0.01	0.01	0.01	0.11	0.11	0.03	0.03

<sup>1)</sup> : 統一分析法では、テプラロキシジム及び代謝物[16]は[18]に変換して分析された。

- ・ 散布には乳剤を用いた。
- ・ 登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付した。
- ・ 農薬の使用時期 (PHI) が、登録又は申請された使用量から逸脱している場合は、PHIにaを付した。
- ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。



脱脂乳及び乳脂中 (μg/g)<sup>1)</sup>

試料	投与群	関連化合物	経過日数		
			1日	14日	28日
脱脂乳	100 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
	合計	<0.03	<0.03	<0.03	
	300 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
	合計	<0.03	<0.03	<0.03	
	1,000 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
[13]		<0.01	0.019	0.011	
[20]		<0.01	0.014	<0.01	
合計	<0.03	0.037	<0.03		
乳脂	100 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
	合計	<0.03	<0.03	<0.03	
	300 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
		[13]	<0.01	<0.01	<0.01
		[20]	<0.01	<0.01	<0.01
	合計	<0.03	<0.03	<0.03	
	1,000 mg/頭/日	77-プロキシム A	<0.01	<0.01	<0.01
[13]		<0.01	0.018	<0.01	
[20]		<0.01	<0.01	<0.01	
合計	<0.03	<0.03	<0.03		

1) 結果は3頭の平均値。1000 mg/頭/日投与群のみ5頭の平均値。<0.01 μg/gは0.005 μg/gとして平均した。合計はテブラロキシム換算した数値である：  
 テブラロキシム + ([13] × 0.955) + ([20] × 0.961)  
 テブラロキシム関連化合物：テブラロキシム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]  
 代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]  
 代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

と殺時の臓器中の残留濃度 (µg/g)<sup>D)</sup>

投与群	関連化合物	筋肉	肝臓	腎臓	皮下脂肪	腹膜脂肪
100 mg/日 (投与開始 28日後)	77-テロキシム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
300 mg/日 (投与開始 28日後)	77-テロキシム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	0.077	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与開始 28日後)	77-テロキシム	<0.05	0.051	0.060	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	0.203	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	0.067	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	0.318	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与終了 2日後)	77-テロキシム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15
1,000 mg/日 (投与終了 7日後)	77-テロキシム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15

D) : 結果は3頭の平均値。1,000 mg/頭/日投与群のみ投与終了2日及び7日後のみ1頭、28日後は3頭の平均値。<0.01 µg/gは0.025 µg/gとして平均した。

合計はテアラロキシム換算した数値である：テアラロキシム + ([13] × 0.955) + ([20] × 0.961)

テアラロキシム関連化合物：テアラロキシム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]

代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]

代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]



投与群	合計		0.966		0.862	0.525		0.538		0.394		0.471	0.663	0.711		1.04	0.491		
b																			
6.0 mg/羽/日投与群	テアラロキシジンA		0.142		0.107	0.121		0.120		0.074		0.084	0.067	0.134		0.129	0.074		<0.05
	[13]		0.528		0.520	0.209		0.571		0.447		0.360	0.578	0.533		0.778	0.462		<0.05
	[20]		0.101		0.074	<0.05		0.059		<0.05		<0.05	0.065	0.070		0.100	<0.05		<0.05
c	合計		0.743		0.675	0.345		0.722		0.525		0.452	0.681	0.710		0.968	0.539		<0.15

d) : 結果は12羽を4羽ずつに分け、3グループの平均値の平均値。<0.05 µg/gは0.025 µg/gとして平均した。補正値は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。合計はテアラロキシジン換算した数値である：テアラロキシジン + (5-OH-DP × 0.955) + (DL × 0.961)。6mg/羽/日投与群については回復群を含む3群設置した (a群：投与開始34日後にと殺、b群：投与終了2日後にと殺、c群：投与終了7日後にと殺)。

テアラロキシジン関連化合物：テアラロキシジン、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]  
代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]  
代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]

臓器中の残留濃度 (µg/g)<sup>1)</sup>

投与群	経過日数	関連化合物	筋肉		肝臓		脂肪	
			実測値	補正值	実測値	補正值	実測値	補正值
0.6 mg/羽/日 投与群	34 日	777-アキジム	<0.05	<0.05	0.540	0.540	0.085	0.085
		[13]	0.077	0.077	0.150	0.150	0.087	0.087
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	<0.15	0.707	0.707	0.192	0.192
1.8 mg/羽/日 投与群	34 日	777-アキジム	<0.05	<0.05	0.663	0.663	0.050	0.050
		[13]	0.184	0.184	0.355	0.355	0.059	0.059
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	0.225	0.225	1.03	1.03	<0.15	<0.15
6.0 mg/羽/日 投与群(a)	34 日	777-アキジム	0.183	0.183	1.65	1.65	0.196	0.196
		[13]	0.608	0.608	1.11	1.11	0.192	0.192
		[20]	0.078	0.078	0.178	0.178	<0.05	<0.05
		合計	0.839	0.839	2.88	2.88	0.403	0.403
6.0 mg/羽/日 投与群(b)	投与終了 2 日	777-アキジム	<0.05	<0.05	0.280	0.280	<0.05	<0.05
		[13]	<0.05	<0.05	0.141	0.141	<0.05	<0.05
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	<0.15	0.439	0.439	<0.15	<0.15
6.0 mg/羽/日 投与群(c)	投与終了 7 日	777-アキジム	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		[13]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		[20]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		合計	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15	<0.15

1) 結果は12羽を4羽ずつに分け、3グループの平均値の平均値。<0.05 ppmは0.025 ppmとして平均した。補正值は同じバッチの試料で得られた添加回収試験の平均回収率で補正した。合計はテブラロキシジム換算した数値である；テブラロキシジム + (5-OH-TP × 0.955) + (DL × 0.961)。6.0 mg/羽/日投与群については回復群を含む3群設置した。(a)群：投与開始34日後にと殺、b群：投与終了2日後にと殺、c群：投与終了7日後にと殺。テブラロキシジム関連化合物：テブラロキシジム、代謝物[1]、[2]、[3]、[4]、[5]、[6]及び[7]。代謝物[13] 関連化合物：代謝物[13]、[14]及び[15]。代謝物[20] 関連化合物：代謝物[20]、[21]、[22]及び[23]。

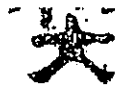


し

<参照>

1. 食品健康影響評価について(平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701012 号)
2. 厚生労働省発食安第 0701012 号に係る食品健康影響評価の結果の通知について (平成 15 年 9 月 18 日付け府食第 119 号)
3. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
4. 食品健康影響評価について (平成 23 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120 第 9 号)
5. 農薬抄録 テプラロキシジム (除草剤) (平成 22 年 9 月 16 日改定) : 日本曹達株式会社、一部公表
6. US EPA : Tepraloxymdim : Human Health Risk Assessment for Tolerances on Imported Dry Pea, Flax and Lentil.
7. APVMA : JAPANESE PRIORITY LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR : TEPRALOXYDIM December 2009
8. 豪州資料 : TEPRALOXYDIM

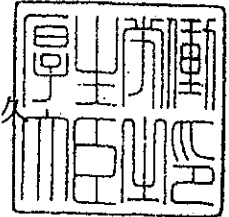




厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 日

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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロビン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 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フロキシストロビンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# トリフロキシストロビン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の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：トリフロキシストロビン [ Trifloxystrobin (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

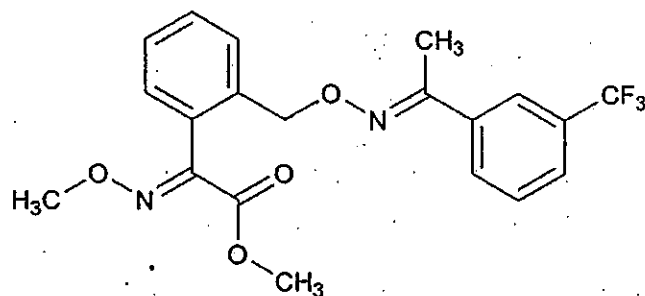
ストロビルリン系殺菌剤である。ミトコンドリアのチトクローム b と  $c_1$  間での電子伝達を阻害することにより、病原菌の孢子発芽阻止、孢子発芽以降の宿主への侵入阻止や吸器の形成阻止、子座の形成阻止効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

Methyl (*E*)-methoxyimino-{(*E*)- $\alpha$ -[1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*m*-tolyl)-ethylideneaminoxy]-*o*-tolyl}acetate (IUPAC)

Methyl ( $\alpha E$ )- $\alpha$ -(methoxyimino)-2-[[[[(1*E*)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-ethylidene]amino]oxy]methyl]benzeneacetate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{20}H_{19}F_3N_2O_4$
分子量	408.37
水溶解度	0.610 mg/L (25°C, pH 7.6)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 4.5$ (25°C, pH 7.5)

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、ブルーベリー及びその他のベリー類等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

① 25.0%トリフロキシストロビンフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリフロキシストロビンを含む農薬の総使用回数
てんさい	根腐病	1500倍	100~300	収穫21日前まで	3回以内	散布	3回以内
	葉腐病	1500~2000倍	L/10 a				
	褐斑病	400~500倍	25 L/10 a				
ぶどう	晩腐病 黒とう病	500~1000倍	200~400 L/10 a	休眠期	1回		1回
きゅうり	うどんこ病	2500倍	100~400 L/10 a	収穫前日まで	3回以内		3回以内
りんご	斑点落葉病 褐斑病	1500~3000倍	200~700 L/10 a				
	黒星病 輪紋病 黒点病 すす点病 すす斑病 炭疽病 腐らん病	2000~3000倍		4回以内	4回以内		
おうとう	灰星病 炭疽病	2000倍	200~700 L/10 a	収穫14日前まで	3回以内		3回以内
もも	灰星病			収穫前日まで	2回以内		2回以内
ネクタリン	根アシ腐敗病 黒星病 炭疽病						
なし	輪紋病			4回以内	4回以内		
すもも	灰星病 炭疽病			2回以内	2回以内		
小粒核果類 (すももを除く)	灰星病			2回以内	2回以内		

① 25.0%トリフロキシストロビンフロアブル (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	トリフロキシストロビンを含む農薬の総使用回数
茶	炭疽病 輪斑病 新梢枯死症 もち病	2000～3000 倍	200～400 L/10 a	摘採 14 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内
	褐色円星病	2000 倍					
かき	落葉病 炭疽病 うどんこ病	2000～3000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内		3 回以内

② 7.0%トリフロキシストロビン・50.0%ホセチル水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリフロキシストロビンを含む農薬の総使用回数
りんご	斑点落葉病 褐斑病 黒星病 すす斑病 すす点病 輪紋病 炭疽病	1000 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	4 回以内
もも	黒星病						3 回以内

③ 8.8%トリフロキシストロビン・18.2%テブコナゾールフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	トリフロキシストロビンを含む農薬の総使用回数
小麦	雪腐小粒菌核 病	1000 倍	60～150 L/10 a	根雪前	1 回	散布	3 回以内 (根雪前は1回 以内、融雪後は 2回以内)
	赤かび病			収穫 21 日 前まで	2 回以内		
かんきつ	黒点病 そうか病 灰色かび病 緑かび病	1500 倍	200～700 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内		3 回以内

## (2) 海外での使用方法

## ① 50%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
アーモンド	炭疽病 さび病 穿孔病 腐敗病 斑点病	3.0-4.0 oz/Acre	4回以内	収穫14日 前まで	散布
アスパラガス	スズメノカタビラ紫斑病	3.0-4.0 oz/Acre	3回以内	収穫180日 前まで	
ピーマン とうがらし	うどんこ病	1.5-2.0 oz/Acre	5回以内	収穫3日 前まで	
セロリ	夏疫病 葉枯れ病 さび病	2.0-3.0 oz/Acre	4回以内	収穫7日 前まで	
ペカン	腐敗病	2.0-4.0 oz/Acre	6回以内	収穫30日 前まで	
ピスタチオ	Botryosphaeria panicle 新梢枯死症 斑点病	2.0-3.0 oz/Acre	4回以内	収穫28日 前まで	
	葉枯れ病	3.0-4.0 oz/Acre			
ばれいしょ	夏疫病	3.0-4.0 oz/Acre	6回以内	収穫7日 前まで	
	葉枯れ病	4.0 oz/Acre			
にんじん	黒葉枯れ病 斑点病 うどんこ病 さび病	2.0-3.0 oz/Acre	4回以内	収穫7日 前まで	
ラディッシュ	斑点病	2.0-4.0 oz/Acre			
パパイヤ	うどんこ病	4 oz/Acre	4回以内	当日	
らっかせい	紋枯病菌	3.5 oz/Acre	4回以内	収穫14日 前まで	



② 11.4%トリフロキシストロビン・11.4%プロピコナゾール乳剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
とうもろこし	炭疽病 褐斑病 さび病 眼紋病 灰斑病 すす紋病 斑点病	10.0-12.0 oz/Acre	2回以内	収穫30日 前まで	散布
らっかせい	夏疫病 斑点病 さび病 web blotch	7.0 oz/Acre	6回以内	収穫14日 前まで	
ペカン	黒星病 炭疽病	10.0 oz/Acre	3回以内	収穫30日 前まで	
大豆	斑点病 炭疽病 さび病 褐斑病 ダイズ黒点病 うどんこ病 葉腐病	10.0 oz/Acre	3回以内	収穫21日 前まで	

③ 125 g/L トリフロキシストロビン・125 g/L プロピコナゾール乳剤 (米国)

作物名	適用病害虫名	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
大豆	ダイズさび病 ダイズ斑点病	500 ml/ha	2回以内	収穫20日 前まで	散布
えん麦	Septoria leaf blotch 冠銹病	500 ml/ha	2回以内	収穫45日 前まで	

④ 187.5 g/L トリフロキシストロビン乳剤 (EU)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
ライ麦	1 L/ha	100-400 L/ha	2回以内	0.375 kg ai/ha	42日前まで (フランス等)	散布
	0.5-1 L/ha	150-400 L/ha			35日前まで (ドイツ等)	

ai: active ingredient (有効成分)

⑤ 125 g/L トリフロキシストロビン乳剤 (EU)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
ライ麦	0.5-1 L/ha	200-400 L/ha	2回以内	0.25 kg ai/ha	42日前まで	散布

⑥ 500 g/L トリフロキシストロビンフロアブル (EU)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
ライ麦	0.5-1 L/ha	100-150 L/ha	2回以内	0.5 kg ai/ha	42日前まで (フランス)	散布
		200-400 L/ha			35日前まで (ドイツ)	

⑦ 50%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (EU)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
さやいんげん	0.25-0.5 kg/ha	600-1200 L/ha	1回	0.25 kg ai/ha	3日前まで	散布
ぶどう	0.125-0.250 kg/ha	100-1000 L/ha	3回以内	1.875 kg ai/ha	35日前まで	
	0.12 kg/ha	1000 L/ha	3回以内	—	35日前まで	
	0.24 kg/ha	1000 L/ha	3回以内	—	8月中旬まで	

⑦ 50%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (EU) (つづき)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
ブルーベリー	0.4 kg/ha	1000-1200 L/ha	3回以内	0.6 kg ai/ha	7日前まで	散布
エルダーベリー	0.5 kg/ha	1000 L/ha		0.75 kg ai/ha	14日前まで	

⑧ 25%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (EU)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量			
ぶどう	0.2 kg/ha	1000 L	3回以内	21日前まで	散布
	0.18 kg/ha	1000 L	3回以内	28日前まで	
	0.18-0.2 kg/ha	1000 L	3回以内	14日前まで	
	0.5 kg/ha	1000 L	4回以内	35日前まで (スロバキア等)	

⑨ 22%トリフロキシストロビンフロアブル (韓国)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	希釈倍数	散布液量				
はくさい	2500倍	150 mL/株	1回	-	移植前	土壌灌注
とうがらし	2000倍	1500 L/ha	3回以内	0.495 kg ai/ha	3日前まで	散布

⑩ 50%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (韓国)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	希釈倍数	散布液量				
とうがらし	4000倍	1500 L/ha	4回以内	1 kg ai/ha	3日前まで	散布

⑪ 50%トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (ニュージーランド)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
キウイー	300 g/ha	500-2000 L/ha	1回	0.15 kg ai/ha	開花時	散布

⑫ 500 g トリフロキシストロビン 顆粒水和剤 (豪州)

作物名	適用病害虫名	使用量	本剤の使用回数	使用時期	使用方法
バナナ	シガトガ病 Cordana leaf spot	150 g/ha	4 回以内	生育初期	散布

⑬ 187.5 g/L トリフロキシストロビン乳剤 (ブラジル)

作物名	1 回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
コーヒー豆	0.4-0.6 L/ha	250-500 L/ha	3 回以内	0.3375 kg ai/ha	30 日前まで	散布

⑭ 375 g/L トリフロキシストロビン フロアブル (ブラジル)

作物名	1 回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
コーヒー豆	0.25 L/ha	250-500 L/ha	3 回以内	0.3 kg ai/ha	30 日前まで	散布

⑮ 125 g/L トリフロキシストロビン乳剤 (ブラジル)

作物名	1 回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
棉	0.5-0.6 L/ha	200-300 L/ha	3 回以内	0.225 kg ai/ha	21 日前まで	散布

⑯ 100 g/L トリフロキシストロビン・200 g/L テブコナゾール フロアブル (ブラジル)

作物名	1 回あたりの使用量		本剤の使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
棉	0.6 -0.75 L/ha	200 L/ha	3 回以内	0.225 kg ai/ha	21 日前まで	散布
		30-40 L/ha				空中散布
にんにく	0.5 L/ha	500 L/ha	3 回以内	0.225 kg ai/ha	14 日前まで	散布
グアバ	0.5-0.6 L/ha	1000 L/ha	4 回以内	0.24 kg ai/ha	20 日前まで	

⑩ 100 g/L トリフロキシストロビン・200 g/L テブコナゾール フロアブル (ブラジル)  
(つづき)

作物名	1回あたりの使用量		本剤の 使用回数	栽培期間中の 総使用量 (有効成分量)	使用時期	使用方法
	製剤量	希釈水量				
パッション フルーツ	0.6 L/ha	500 L/ha	4回以内	0.2425 kg ai/ha	7日前まで	散布

⑪ 25 %トリフロキシストロビン顆粒水和剤 (南アフリカ)

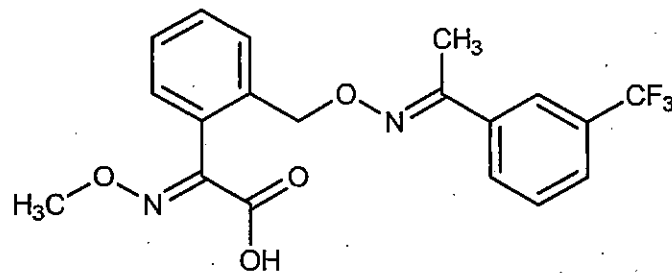
作物名	適用病害虫名	使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
ぶどう	うどんこ病	80-240 g/ha	3回以内	果粒が豆粒サイズ より小さい時期まで	散布
		48-240 g/ha	3回以内		
		72-360 g/ha	2回以内		

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ トリフロキシストロビン
- ・ (E, E)-メキシミノ-[2-[1-(3-トリフロメチルフェニル)-エチレンアミノキシメチル]-フェニル]-酢酸  
(以下、代謝物 B という。)



代謝物 B

② 分析法の概要

i) トリフロキシストロビン

試料から水・メタノール混液で抽出し、n-ヘキサン・ジエチルエーテル混液に転溶する。C<sub>18</sub>カラム、多孔性けいそう土カラム、シリカゲルカラム又はNH<sub>2</sub>カラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) もしくは液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

または、アセトン・水 (9 : 1) 混液で抽出し、C<sub>18</sub>カラムを用いて精製した後、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

定量限界：0.005～0.05 ppm

ii) 代謝物 B

試料から水・メタノール混液で抽出し、*n*-ヘキサン・ジエチルエーテル混液に転溶する。C<sub>18</sub>カラム及び強陽イオン交換・オクタデシル・スチレンジビニルベンゼン共重合体 (MPC) カラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は LC-MS で定量する。

代謝物 B については、換算係数 1.036 を用いてトリフロキシストロビンに換算した値を示す。

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1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1-2～1-8を参照。

4. 魚介類への推定残留量

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

(1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外においてのみ使用されることから、トリフロキシストロビンの非水田 PECtier1<sup>注2)</sup>を算出したところ、0.032 ppb となった。

(2) 生物濃縮係数

グリオキシルフェニル環の炭素を均一に <sup>14</sup>C で標識したトリフロキシストロビン (第一濃度区 : 0.16 ppb、第二濃度区 : 1.6 ppb) を用いた 28 日間の取込期間及び 14 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。

本試験の結果から BCF<sub>ss</sub><sup>注3)</sup> は 169 (第一濃度区)、106 (第二濃度区) と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、トリフロキシストロビンの水産動植物被害予測濃度 : 0.032 ppb、BCF:169 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

推定残留量 = 0.032 ppb × (169 × 5) = 27.04 ppb ≒ 0.027 ppm

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

定における規定に準拠

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

注 3) BCF<sub>ss</sub> : 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度比で求められた BCF。

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

## 5. 畜産物への推定残留量

### (1) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

#### ① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、トリフロキシストロビンが飼料中濃度として 2、5.9 及び 21 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 28~30 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるトリフロキシストロビン及び代謝物 B 含量を測定した (定量限界 : 0.02 ppm)。また、乳については、投与開始前日、投与開始日及び投与開始 0、1、3、7、14、21 及び 26 日後に搾乳した。各日朝夕に搾乳したものを混合して測定した。結果を表 1 に示す。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		2 ppm 投与群	5.9 ppm 投与群	21 ppm 投与群
筋肉	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02
肝臓	トリフロキシストロビン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	0.09
腎臓	トリフロキシストロビン	<0.02	<0.02	<0.02
	代謝物 B	<0.02	<0.02	0.02
大網脂肪	トリフロキシストロビン	<0.02	<0.02	0.05
	代謝物 B	<0.02	<0.02	<0.02
腎臓周囲脂肪	トリフロキシストロビン	<0.02	0.02	0.06
	代謝物 B	<0.02	0.02	<0.02
乳	トリフロキシストロビン	—	—	<0.01
	代謝物 B	—	—	<0.01

— : 測定せず

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MDB<sup>註)</sup> はそれぞれ 6.3 ppm 及び 5.2 ppm と評価している。

注) 最大飼料由来負荷 (Maximum Dietary Burden : MDB) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に

残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量のこと。飼料中残留濃度として表示される。

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

## ②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対してトリフロキシストロビンが 1.5、4.5 及び 15 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、皮膚（脂肪を含む）、腹膜脂肪及び肝臓に含まれるトリフロキシストロビン及び代謝物 B 含量を測定した（定量限界：0.02 ppm）。また、鶏卵については、試験前日、試験開始 1、3、7、14、21 及び 28 日後に採卵を行った（定量限界：0.02 ppm）。結果を表 2 に示す。

表 2. 鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

		1.5 ppm 投与群	4.5 ppm 投与群	15 ppm 投与群
筋肉	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02
肝臓	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02
大網脂肪	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02
腎臓周囲脂肪	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02
卵	トリフロキシストロビン	—	—	<0.02
	代謝物 B	—	—	<0.02

—：測定せず

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MDB は 2.5 ppm と評価している。

## (2) 推定残留量

乳牛について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果についてはトリフロキシストロビンと代謝物 B の合計値で表した。表 3-1 を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留量；牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.04	0.041	0.042	0.04	0.02



産卵鶏について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量（最大値）を算出した。結果についてはトリフロキシストロビンと代謝物 B の合計値で表した。表 3-2 を参照。

表 3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.04	0.04	0.04	0.04

## 6. ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリフロキシストロビンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量：5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) カプセル経口

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、トリフロキシストロビンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

### (2) ARfD

設定の必要なし

トリフロキシストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

## 7. 諸外国における状況

2004年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はキャベツ、核果類等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアスパラガス、仁果類等に、カナダにおいてアーモンド、きゅうり等に、EUにおいてライ麦、ぶどう等に、豪州においてバナナ、いちご等に、ニュージーランドにおいてかんきつ類、キウィー等に基準値が設定されている。

## 8. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

農産物及び魚介類にあつては、トリフロキシストロビンのみとし、畜産物にあつては、トリフロキシトロビン及び代謝物Bとする。

一部の農産物の作物残留試験において、代謝物Bが測定されているが、一部を除き、いずれも定量限界未満であるか、親化合物に比べて微量だったことから、農産物中の規制対象物質としてはトリフロキシストロビン本体のみとすることとする。

また、畜産物にあつては、一部の家畜残留試験において、代謝物Bが親化合物より多く残留していることから、規制対象物質として代謝物Bを含めることとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてトリフロキシストロビン（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	35.7
幼小児 (1~6歳)	72.5
妊婦	32.1
高齢者 (65歳以上)	39.8

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

トリフロキシストロビ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	【トリフロキシストロビン/代謝物B】
てんさい (根)	1	25%フロアブル	1000 倍散布100 L/10 a	3	7, 15, 21	圃場A:*<0.02/- (*3回, 21日) (#) 注2)
	4		1500 倍散布150 L/10 a		7, 14, 21	圃場A:<0.02/-
			1500 倍散布150 L/10 a			圃場B:0.010/-
			1500 倍散布240 L/10 a			圃場C:<0.005/-
			1500 倍散布250 L/10 a			圃場D:<0.005/-
2	400 倍散布25 L/10 a	7, 14, 21	圃場A:<0.005/-			
きゅうり (果実)	2	25%フロアブル	2500 倍散布250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.268/0.078
			2500 倍散布300 L/10 a			圃場B:0.20/0.072
りんご (果実)	2	25%フロアブル	1500 倍散布600 L/10 a	4	1, 7, 14, 21	圃場A:1.20/0.02 圃場B:0.813/*0.01 (*4回, 21日)
日本なし (果実)	1	25%フロアブル	2000 倍散布400 L/10 a	4	1, 3, 7, 14	圃場A:1.05/-
西洋なし (果実)	1	25%フロアブル	2000 倍散布600 L/10 a	4	1, 3, 7, 14	圃場A:1.94/-
もも (果肉)	2	25%フロアブル	2000 倍散布600 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:<0.02/-
			2000 倍散布400 L/10 a			圃場B:*0.04/- (*3回, 7日)
もも (果皮)	2	25%フロアブル	2000 倍散布600 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:9.10/-
			2000 倍散布400 L/10 a			圃場B:10.4/-
ネクタリン (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.57/- 圃場B:1.08/-
すもも (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布500 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.06/-
			2000 倍散布400 L/10 a			圃場B:0.60/-
うめ (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布400 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.88/-
			2000 倍散布420 L/10 a			圃場B:2.86/-
おうとう (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布500 L/10 a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:*0.86/- (*3回, 21日) 圃場B:0.96/-
ぶどう (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布500 L/10 a	1	132	圃場A:<0.01/- (#)
			2000 倍散布300 L/10 a		172	圃場B:<0.01/- (#)
かき (果実)	2	25%フロアブル	2000 倍散布470 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A:*0.42/- (*3回, 7日)
			2000 倍散布500 L/10 a			圃場B:0.36/-
茶 (荒茶)	3	25%フロアブル	2000 倍散布200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:2.25/- 圃場B:1.46/- 圃場C:0.78/-
茶 (浸出液)	2	25%フロアブル	2000 倍散布200 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.08/- 圃場B:0.04/-

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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

注3) 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。

トリフロキシストロピ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
		剤型	使用量・使用方法	回数		【トリフロキシストロピン/代謝物B】
とうもろこし (穀粒)	24	125 g/L乳剤	124 g ai/ha (=50g ai/Acre)	4	29	圃場A:<0.02/<0.03 (#) 注2
					28	圃場B:<0.02/<0.02 (#)
					34	圃場C:<0.02/<0.02 (#)
					35	圃場D:<0.02/<0.02 (#)
					29	圃場E:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場F:<0.02/<0.02 (#)
						圃場G:<0.02/<0.02 (#)
					圃場H:<0.02/<0.02 (#)	
					9, 16, 23, 30, 36	圃場I:*<0.02/*<0.02 (*4回, 30日) (#)
					29	圃場J:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場K:<0.02/<0.02 (#)
						圃場L:<0.02/<0.02 (#)
					圃場M:<0.02/<0.02 (#)	
					9, 16, 23, 30, 37	圃場N:*<0.02/*<0.02 (*4回, 30日) (#)
					30	圃場O:<0.02/<0.02 (#)
						圃場P:<0.02/<0.02 (#)
					圃場Q:<0.02/<0.02 (#)	
	29	圃場R:<0.02/<0.02 (#)				
	30	圃場S:<0.02/<0.02 (#)				
		圃場T:<0.02/<0.02 (#)				
圃場U:<0.02/<0.02 (#)						
圃場V:<0.02/<0.02 (#)						
29	圃場W:<0.02/<0.02 (#)					
29	圃場X:<0.02/<0.02 (#)					
3	62 g ai/ha	4	29	圃場A:<0.02/<0.02 (#)		
28			圃場B:<0.02/<0.02 (#)			
29			圃場C:<0.02/<0.02 (#)			
えん麦(玄麦)	12	125 g/L乳剤	0.5 L/ha (0.063 kg ai/ha)・散布	2	40	圃場A:<0.02/<0.02
					42	圃場B:<0.02/<0.02
					圃場C:<0.02/<0.02	
					55	圃場D:<0.02/<0.02
					56	圃場E:<0.02/<0.02
					83	圃場F:<0.02/<0.02
					38	圃場G:<0.02/<0.02
					39	圃場H:<0.02/<0.02
					55	圃場I:<0.02/<0.02
					49	圃場J:<0.02/<0.02
					42	圃場K:<0.02/<0.02
57	圃場L:<0.02/<0.02					
大豆(種子)	20	125 g/L乳剤	0.75 L/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	3	20	圃場A:<0.01/-
					24	圃場B:<0.01/-
					21	圃場C:0.01/-
					20	圃場D:<0.01/-
					21	圃場E:0.01/-
					22	圃場F:0.06/-
					20	圃場G:0.01/-
					圃場H:<0.01/-	
					19	圃場I:0.03/-
					20	圃場J:<0.01/-
					圃場K:0.01/-	
					19	圃場L:<0.01/-
					20	圃場M:<0.01/-
					圃場N:<0.01/-	
					21	圃場O:<0.01/-
					圃場P:<0.01/-	
					19	圃場Q:<0.01/-
20	圃場R:<0.01/-					
18, 21, 26, 27, 32	圃場S:0.03/-					
18, 21, 24, 27, 33	圃場T:*0.02/- (*3回, 27日)					

## トリフロキシストロピン海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)				
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【トリフロキシストロピン/代謝物B】			
らつかせい (Nutmeat)	17	50%顆粒水和剤	0.14 kg/ha (0.07 kg ai/ha) ・散布	8	14	圃場A:<0.02/<0.02 (#) 圃場B:<0.02/<0.02 (#) 圃場C:<0.02/<0.02 (#)			
					13	圃場D:<0.02/<0.02 (#) 圃場E:<0.02/<0.02 (#) 圃場F:<0.02/<0.02 (#) 圃場G:<0.02/<0.02 (#) 圃場H:<0.02/<0.02 (#) 圃場I:<0.02/<0.02 (#) 圃場J:<0.02/<0.02 (#) 圃場K:<0.02/<0.02 (#)			
					14	圃場L:<0.02/<0.02 (#) 圃場M:<0.02/<0.02 (#) 圃場N:<0.02/<0.02 (#) 圃場O:<0.02/<0.02 (#) 圃場P:<0.02/<0.02 (#) 圃場Q:<0.02/<0.02 (#)			
					17	圃場A:<0.02/<0.02 (#)			
					14	圃場B:<0.02/<0.02 (#)			
					15	圃場C:<0.02/<0.02 (#)			
					14	圃場D:<0.02/<0.02 (#)			
					16	圃場E:<0.02/<0.02 (#)			
					14	圃場F:<0.02/<0.02 (#)			
					12	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布	8	0, 3, 7, 14, 21	圃場A:*<0.02/*<0.02 (*8回, 14日) (#) 圃場B:<0.02/<0.02 (#) 圃場C:<0.02/<0.02 (#) 圃場D:<0.02/<0.02 (#) 圃場E:<0.02/<0.02 (#) 圃場F:<0.02/<0.02 (#)
								14	圃場G:<0.02/<0.02 (#) 圃場H:<0.02/<0.02 (#) 圃場I:<0.02/<0.02 (#) 圃場J:<0.02/<0.02 (#)
								17	圃場K:<0.02/<0.02 (#)
								14	圃場L:<0.02/<0.02 (#)
								0, 3, 8, 15, 22	圃場M:*<0.02/*<0.02 (*8回, 15日) (#) 圃場N:<0.02/<0.02 (#) 圃場O:<0.02/<0.02 (#) 圃場P:<0.02/<0.02 (#) 圃場Q:<0.02/<0.02 (#)
	14	圃場R:<0.02/<0.02 (#)							
	5	125 g/L乳剤	0.6 kg/ha (0.07 kg ai/ha) ・散布	8	14	圃場A:<0.02/<0.02 (#) 圃場B:<0.02/<0.02 (#) 圃場C:<0.02/<0.02 (#)			
					13	圃場D:<0.02/<0.02 (#)			
					14	圃場E:<0.02/<0.02 (#)			
	ばれいしょ (塊茎)	15	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布	6	7	圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:<0.02/<0.02 圃場C:<0.02/<0.02 圃場D:<0.02/<0.02		
						0, 7	圃場E:<0.02/<0.02 圃場F:<0.02/<0.02 圃場G:<0.02/<0.02 圃場H:<0.02/<0.02 圃場I:<0.02/<0.02 圃場J:<0.02/<0.02 圃場K:<0.02/<0.02 圃場L:<0.02/<0.02 圃場M:<0.02/<0.02 圃場N:<0.02/<0.02 圃場O:<0.02/<0.02		
7						圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
7						圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			
8						圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
7						圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			
8						圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
7						圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			
8						圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
7						圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			
ラディッシュ (根部)	6	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布	2	7	圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
					6	圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			
	6		0.59 kg/ha (0.29 kg ai/ha) ・散布	2	7	圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:0.036/0.038 圃場C:0.058/0.022 圃場D:<0.02/0.036 圃場E:0.041/0.035 圃場F:<0.02/0.038			
					8	圃場A:0.05/<0.02 圃場B:0.1/0.067 圃場C:0.12/0.041 圃場D:<0.02/0.052 圃場E:0.08/0.028 圃場F:0.03/0.091			

トリフロキシストロビン海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【トリフロキシストロビン/代謝物B】
ラディッシュ (葉部)	6	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha)・散布	2	7	圃場A:2.6/0.048 圃場B:6.0/0.24 圃場C:7.0/0.33
					6	圃場D:0.08/0.069
					8	圃場E:0.34/0.12
					7	圃場F:0.25/0.12
					7	圃場A:7.8/0.089 圃場B:9.8/0.31 圃場C:17.0/0.53
	6	50%顆粒水和剤	0.59 kg/ha (0.29 kg ai/ha) ・散布	2	6	圃場D:0.13/0.2
					8	圃場E:0.86/0.12
					7	圃場F:0.48/0.22
					92, 98	圃場A:*<0.05/*<0.02 (#) (*3回, 98日)
					100	圃場B:<0.05/<0.02 (#)
アスパラガス (可食部)	7	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha)・散布	3	167	圃場C:<0.05/<0.02
					181	圃場D:<0.05/<0.02
					176	圃場E:<0.05/<0.02
					180	圃場F:<0.05/<0.02
					176, 188	圃場G:*<0.05/*<0.02 (*3回, 188日)
					6	圃場A:0.037/0.021 (#) 圃場B:<0.02/<0.02 (#) 圃場C:<0.02/<0.02 (#) 圃場D:<0.02/<0.02 (#) 圃場E:0.025/<0.02 (#) 圃場F:0.022/<0.02 (#) 圃場G:<0.02/<0.02 (#) 圃場H:<0.02/<0.02 (#)
					6	圃場I:<0.02/<0.02 (#) 圃場J:0.06/<0.02 (#)
ピーマン (果実)	6	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha)・散布	8	3	圃場A:0.03/<0.02 (#)
					0, 1, 3, 5	圃場B:*<0.035/*<0.02 (*8回, 3日) (#)
					3	圃場C:0.115/<0.02 (#) 圃場D:0.045/<0.02 (#) 圃場E:0.13/<0.02 (#) 圃場F:0.115/<0.02 (#)
					7	圃場A:0.20/0.035 (#) 圃場B:0.54/0.031 (#) 圃場C:0.51/0.027 (#) 圃場D:0.37/<0.020 (#) 圃場E:0.85/<0.020 (#)
					7	圃場F:1.6/<0.020 (#) 圃場G:0.45/<0.020 (#) 圃場H:0.26/<0.020 (#) 圃場I:0.24/0.028 (#)
					8	圃場A:0.07/<0.02 圃場B:0.15/<0.02 圃場C:0.27/0.04 圃場D:0.22/0.035 圃場A:<0.02/<0.02 (#)
セロリ (茎葉)	9	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha)・散布	4	7	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					7	圃場B:<0.02/<0.02 (#)
					8	圃場C:<0.02/<0.02 (#)
					7	圃場D:0.025/<0.02 (#)
					6	圃場E:0.85/<0.020 (#)
	4	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (約0.14 kg ai/ha)・散布	4	0	圃場A:0.07/<0.02 圃場B:0.15/<0.02 圃場C:0.27/0.04 圃場D:0.22/0.035 圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					0, 8, 15, 22, 29, 36	圃場B:*<0.02/*<0.02 (*8回, 29日) (#)
					1	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
ペカン (可食部)	2	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(慣行水量)	8	0, 8, 15, 22, 29, 36	圃場B:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					28	圃場B:<0.02/<0.02 (#)
					0, 8, 15, 22, 29, 36	圃場C:*<0.02/*<0.02 (*8回, 29日) (#)
	4	125 g/L乳剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(慣行水量)	8	30	圃場D:<0.02/<0.02 (#)
					30	圃場A:<0.02/<0.02 (#)
					28	圃場B:<0.02/<0.02 (#)
					34	圃場C:<0.02/<0.02 (#)
4	125 g/L乳剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(少水量)	8	30	圃場D:<0.02/<0.02 (#)	
				30	圃場A:<0.02/<0.02 (#)	

## トリフロキシストロビン海外作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場 数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1) 【トリフロキシストロビン/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
ピスタチオ	3	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(慣行水量)	4	7, 14, 21	圃場A:*<0.01/-(*4回, 21日) (#)
					3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場B:*<0.01/-(*4回, 21日) (#)
	3		0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(少水量)	4	7, 14, 21	圃場A:*<0.01/-(*4回, 21日) (#)
					3, 7, 14, 21, 28, 35	圃場B:*<0.01/-(*4回, 21日) (#)
アーモンド	3	50%顆粒水和剤	0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(慣行水量)	4	40, 49, 55, 63, 68	圃場A:*<0.02/*<0.02(*4回, 40日)
					63	圃場B:<0.02/<0.02
	3		0.28 kg/ha (0.141 kg ai/ha) ・散布(少水量)	4	53	圃場C:<0.02/<0.02
					63	圃場A:<0.02/<0.02
			62	圃場B:<0.02/<0.02		
					圃場C:<0.02/<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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

トリフロキシストロビン海外作物残留試験一覧表 (EU)

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	【トリフロキシストロビン/代謝物B】
ライ麦 (玄麦)	4	100 g/L フロアブル	各回1 L/ha(0.1 kg ai/ha)・散布	2	56	圃場A:<0.01/<0.01 (#)注2)
		125 g/L 乳剤	各回2 L/ha(0.25 kg ai/ha)・散布		34, 41	圃場A:*0.05/*<0.02 (*2回, 34日)
		187.5 g/L 乳剤	各回1 L/ha(0.19 kg ai/ha)・散布		35, 47 34, 41	圃場A:<0.02/<0.02 圃場B:<0.02/*<0.02 (*2回, 34日)
さやいんげん (さや付き子実)	12	50% 顆粒水和剤	各回0.25 kg/ha (0.125 kg ai/ha)・ 散布	3	0, 1, 3, 6	圃場A:*0.09/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
					0, 1, 3, 5	圃場B:*0.10/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
					0, 1, 3, 5	圃場C:*0.17/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
					0, 1, 3, 6	圃場D:*0.13/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
					0, 1, 3	圃場E:*0.35/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
					0, 1, 3	圃場F:*0.11/*<0.02 (*3回, 3日) (#)
		各回0.4 kg/ha (0.2 kg ai/ha)・散布	2	0, 1, 3	圃場G:*0.18/*<0.02 (*3回, 3日) (#)	
				0, 1, 3	圃場H:*0.10/*<0.02 (*3回, 3日) (#)	
				0, 7, 14, 21	圃場I:*0.06/*<0.02 (*2回, 7日) (#)	
				0, 7, 13, 21	圃場J:*0.08/*<0.02 (*2回, 7日) (#)	
				0, 14	圃場K:*0.03/*<0.02 (*2回, 14日) (#)	
				0, 13	圃場L:*0.05/*<0.02 (*2回, 13日) (#)	
ぶどう	6	25% 顆粒水和剤	各回750 g/ha(設定量) (0.15-0.21 kg ai/ha)・散布	8	0, 14, 28, 35, 42	圃場A:*0.31/*0.04 (*8回, 35日) (#)
					0, 14, 28, 35, 43	圃場A:*0.34/*0.03 (*8回, 35日) (#)
		50% 顆粒水和剤	各回375 g/ha(設定量) (0.17-0.19 kg ai/ha)・散布	8	0, 21, 35, 41, 48	圃場A:*0.52/*0.12 (*8回, 21日) (#)
					0, 14, 28, 35, 42	圃場A:*1.18/*0.03 (*8回, 28日) (#)
		25% 顆粒水和剤	1-7回目: 750 g/ha(設定量) 8回目: 800 g/ha(設定量) (0.20-0.23 kg ai/ha)・散布	8	0, 14, 28, 35, 42	圃場A:*0.97/*0.04 (*8回, 35日) (#)
					0, 21, 35, 41, 48	圃場A:*1.78/*0.11 (*8回, 21日) (#)
		50% 顆粒水和剤	各回375 g/ha(設定量) (0.17-0.19 kg ai/ha)・散布	8	0, 7, 14, 28, 35	圃場A:*1.30/*0.05 (*8回, 35日) (#)
					35	圃場A:2.03/0.08 (#)
		25% 顆粒水和剤	1-7回目: 750 g/ha(設定量) 8回目: 800 g/ha(設定量) (0.19-0.20 kg ai/ha)・散布	8	0, 7, 14, 28, 35	圃場A:*0.11/*0.05 (*8回, 35日) (#)
					35	圃場A:0.18/0.07 (#)
		50% 顆粒水和剤	各回375 g/ha (0.19 kg ai/ha)・散布	7	0, 7, 14, 28, 41	圃場A:*0.81/*0.06 (*7回, 28日) (#)
					35	圃場A:1.80/0.07 (#)
		25% 顆粒水和剤	各回750 g/ha (0.188 kg ai/ha)・散布	6	40	圃場B:2.24/0.03 (#)
					41	圃場C:1.66/0.07 (#)
		25% 顆粒水和剤	各回750 g/ha (0.188 kg ai/ha)・散布	8	0, 28, 35, 42, 49	圃場A:*0.25/*0.09 (*8回, 28日) (#)
						圃場B:*0.64/*0.06 (*8回, 28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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

注3) 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。



## トリフロキシストロピ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) 【トリフロキシストロピン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
はくさい (葉球)	2	25% フロアブル	1500倍希釈液 150 mL/株・土壌灌注	1	21	圃場A:0.16/<0.04 (#) 注2)
			1500倍希釈液 300 mL/株・土壌灌注	1	21	圃場B:0.21/0.10 (#)
とうがらし (果実)	1	25% フロアブル	2000倍希釈液 2000 L/ha・散布	3	1, 3, 5, 7	圃場A:1.14/<0.03 (3回, 3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「残留農薬規準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」）

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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

## トリフロキシストロピン海外作物残留試験一覧表(ニュージーランド)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1) 【トリフロキシストロピン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
キウイ	6	50%顆粒水和剤	500 g/ha (0.25 kg ai/ha)・散布	1	39, 55, 64, 72, 78, 85, 95, 149	圃場A:<0.02/<0.02 (1回, 149日) (#) 注2)
					39, 58, 65, 72, 80, 142	圃場B:<0.02/<0.02 (1回, 142日) (#)
					32, 51, 58, 65, 73, 135	圃場C:<0.02/<0.02 (1回, 135日) (#)
					23, 44, 51, 58, 66, 128	圃場D:0.06/<0.02 (1回, 128日) (#)
					37, 58, 65, 80, 108, 142	圃場E:<0.02/<0.02 (1回, 142日) (#)
					39, 55, 64, 72, 78, 85, 95, 149	圃場F:<0.02/<0.02 (1回, 149日) (#)
	1		260 g/ha (0.13 kg ai/ha)・散布	1	57, 64, 70, 78, 92, 163	圃場A:<0.02/<0.02 (1回, 163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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

## トリフロキシストロピン海外作物残留試験一覧表(豪州)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) <sup>(注1)</sup> 【トリフロキシストロピン/代謝物B】	
		剤型	使用量・使用方法	回数		経過日数
バナナ (果実: 無袋)	2	50%顆粒水和剤	各回0.18 kg/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*0.071/*0.017 (*4回, 3日) 圃場B:*0.018/*<0.01 (*4回, 3日)
	2	75 g/L乳剤	各回1.2 L/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*0.36/*0.015 (*4回, 1日) (#) <sup>(注2)</sup> 圃場B:*0.062/*0.017 (*4回, 3日) (#)
	2	500 g/Lフロアブル	各回0.18 L/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*0.126/*0.023 (*4回, 3日) 圃場B:*0.029/*<0.01 (*4回, 3日)
バナナ (果実: 有袋)	2	50%顆粒水和剤	各回0.18 kg/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0日) 圃場B:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0日)
	2	75 g/L乳剤	各回1.2 L/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0日) 圃場B:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0日)
	2	500 g/Lフロアブル	各回0.18 L/ha (0.09 kg ai/ha)・散布	4	0, 1, 3	圃場A:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0日) 圃場B:*<0.01/*<0.01 (*4回, 0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「残留農薬規程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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

## トリフロキシストロピ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) 【トリフロキシストロピン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
にんにく (鱗茎)	3	100 g/Lフロアブル	0.75 L/ha (0.15 kg ai/ha)・散布	5	14	圃場A:<0.05/- (＃)注2) 圃場B:<0.05/- (＃) 圃場C:<0.05/- (＃)
グアバ (果実)	3	100 g/Lフロアブル	0.75 L/ha (0.075 kg ai/ha)・散布	5	20	圃場A:<0.05/- (＃) 圃場B:<0.05/- (＃)
パッションフルーツ (果実)	3	100 g/Lフロアブル	0.6 L/ha (0.12 kg ai/ha)・散布	4	7	圃場A:<0.05/- (＃) 圃場B:<0.05/- (＃)
					0, 3, 5, 7, 10	圃場C:*<0.05/- (*5回, 20日) (＃)
コーヒー豆 (乾燥子実)	4	187.5 g/L乳剤	0.6 L/ha (0.12 kg ai/ha)・散布	3	30	圃場A:<0.05/- 圃場B:<0.05/- 圃場C:<0.05/- 圃場D:<0.05/-
					21	圃場A:<0.05/- (＃) 圃場B:<0.05/- (＃) 圃場C:<0.05/- (＃)
綿実 (種子)	3	125 g/L乳剤	0.8 L/ha (0.27 kg ai/ha)・散布	3	21	圃場A:<0.05/- (＃) 圃場B:<0.05/- (＃) 圃場C:<0.05/- (＃)
	3	100 g/Lフロアブル	0.75 L/ha (0.25 kg ai/ha)・散布	5	21	圃場A:<0.05/- (＃) 圃場B:<0.05/- (＃) 圃場C:<0.05/- (＃)

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

## トリフロキシストロビン海外作物残留試験一覧表(南アフリカ)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) 注1 【トリフロキシストロビン/代謝物B】
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数	
ぶどう	3	125 g/L 乳剤	各回製剤1000倍希釈液 (500-1500L/ha)、 (0.063-0.19 kg ai/ha)・散布	7 0, 3, 7, 14, 21, 28, 42	圃場A:*0.24/*0.14 (*7回, 14日) (#) 注2)
			各回製剤500倍希釈液 (500-1500 L/ha)、 (0.13-0.38 kg ai/ha)・散布		圃場A:*1.25/*0.27 (*7回, 14日) (#)
	50% 顆粒水和剤	各回製剤1000倍希釈液 (500-1500 L/ha)、 (0.063-0.19 kg ai/ha)・散布	7 0, 3, 7, 14, 21, 28, 42	圃場A:*0.11/*0.04 (*7回, 14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「残留農薬規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は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)※	2	2		5		
小麦	0.2	0.2	○	0.2		
大麦	0.5	0.5		0.5		
ライ麦	0.05	0.05		0.05	EU	【<0.01-0.05(#)(n=4)(EU)】
とうもろこし	0.05	0.05		0.02	米国	【<0.02(#)(n=27)(米国)】
その他の穀類	0.05	0.05		0.05	米国	【<0.02(えん麦)(n=12)(米国)】
大豆	0.08	0.08		0.08	米国	【<0.01-0.06(n=20)(米国)】
らっかせい	0.05	0.05		0.02	米国	【<0.02(#)(n=34)(米国)】
ばれいしょ	0.04	0.04		0.02	0.04 米国	【<0.02(n=15)(米国)】
てんさい	0.05	0.05	○	0.05		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1	0.1		0.08	0.1 米国	【<0.02-0.12(n=12)(米国)】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	15			15		
かぶ類の根	0.1	0.1			0.1 米国	【米国ラディッシュ、にんじん参照】
西洋わさび	0.1	0.1			0.1 米国	【米国ラディッシュ、にんじん参照】
はくさい	0.5	0.5			0.5 韓国	【0.16-0.21(#)(n=2)(韓国)】
キャベツ	0.5	0.5		0.5		
芽キャベツ	0.1	0.1		0.1		
カリフラワー	0.5	0.5		0.5		
ブロッコリー	0.5	0.5		0.5		
ごぼう	0.1	0.1			0.1 米国	【米国ラディッシュ、にんじん参照】
サルシフィー	0.1	0.1			0.1 米国	【米国ラディッシュ、にんじん参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	15			15		
その他のさく科野菜	4	4			3.5 米国	【米国セロリ参照】
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	0.7		0.7		
にんにく	0.05	0.05			0.05 ブラジル	【<0.05(#)(n=3)(ブラジル)】
アスパラガス	0.07	0.07		0.05	0.07 米国	【<0.05(n=7)(米国)】
にんじん	0.1	0.1		0.1	0.1 米国	【<0.02-0.06(n=10)(米国)】
パースニップ	0.1	0.1			0.1 米国	【米国ラディッシュ、にんじん参照】
セロリ	4	4		1	3.5 米国	【0.20-1.6(#)(n=9)(米国)】
その他のせり科野菜	4	4			3.5 米国	【米国セロリ参照】
トマト	0.7	0.7		0.7		
ピーマン	0.5	0.5		0.3	0.5 米国	【0.03-0.13(n=6)(米国)】
なす	0.7	0.5		0.7		
その他のなす科野菜	2	2			2 韓国	【1.14(とうがらし)(n=1)(韓国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	0.7	○	0.3		0.268, 0.20
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3		0.3		
しろうり	0.3	0.3		0.3		
すいか	0.3	0.3		0.3		
メロン類果実	0.3	0.3				
まくわうり	0.3	0.3				
その他のうり科野菜	0.3	0.3		0.3		
未成熟いんげん	0.5	0.5			0.5 EU	【0.03-0.35(さやいんげん)(n=12)(EU)】
えだまめ	0.08	0.08			0.08 米国	【米国大豆参照】
その他の野菜	4	4			3.5 米国	【米国セロリ参照】
みかん	0.1		申			0.02, <0.01
なつみかんの果実全体	3	0.5	申	0.5		1.16(\$), 0.72
レモン	3	0.5	申	0.5		(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	3	0.5	申	0.5		(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	3	0.5	申	0.5		(なつみかんの果実全体参照)
ライム	3	0.5	申	0.5		(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	3	0.5	申	0.5		(なつみかんの果実全体参照)
りんご	3	3	○	0.7		1.20, 0.813

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	
日本なし	5	5	○	0.7		1.05(日本なし),1.94(西洋なし)
西洋なし	5	5	○	0.7		1.05(日本なし),1.94(西洋なし)
マルメロ	0.7	0.7		0.7		
びわ	0.7	0.7		0.7		
もも	0.2	0.2	○			<0.02, 0.04
ネクタリン	3	3	○	3		
あんず(アブリコットを含む。)	5	5	○	3		(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	3	3	○	3		
うめ	5	5	○	3		0.88, 2.86(\$)
おうとう(チェリーを含む。)	3	3	○	3		
いちご	1	0.2		1		
ブルーベリー	2		IT		2: EU	【EUブラックカデント参照】 1.0, 2.0-1.1, 1.7, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 (EU)
その他のベリー類果実	2		IT		2: EU	
ぶどう	5	5	○	3	5: EU	【0.11-2.24(#)(n=17)(EU)】 【0.11(#)-1.25(#)(n=3)(南アフリカ)】 0.42, 0.36
かき	1	1	○			
バナナ	0.5	0.5		0.05	0.5: 豪州	【0.018-0.36(バナナ(無袋))(n=6) (豪州)】 【<0.01(バナナ(有袋))(n=6) (豪州)】
キウイ	0.02	0.02			0.02: ニュージーランド	【<0.02-0.06(#)(n=7)(ニュージーランド)】
パパイヤ	0.7	0.7		0.6	0.7: 米国	【0.07-0.27(n=4)(米国)】
グアバ	0.05	0.05			0.05: ブラジル	【<0.05(#)(n=3)(ブラジル)】
マンゴー	0.7	0.7			0.7: 米国	【米国パパイヤ参照】
パッションフルーツ	0.05	0.05			0.05: ブラジル	【<0.05(#)(n=3)(ブラジル)】
その他の果実	0.7	0.7		0.3		【米国パパイヤ参照】
綿実	0.05	0.05			0.05: ブラジル	【<0.05(n=6)(ブラジル)】
ぎんなん	0.02	0.02		0.02		
くり	0.04	0.04		0.02	0.04: 米国	【米国ヘカン,アーモンド参照】
ペカン	0.04	0.04		0.02	0.04: 米国	【<0.02(#)(n=11)(米国)】
アーモンド	0.04	0.04		0.02	0.04: 米国	【<0.02(n=6)(米国)】
くるみ	0.04	0.04		0.02	0.04: 米国	【米国ヘカン,アーモンド参照】
その他のナッツ類	0.04	0.04		0.02	0.04: 米国	【<0.01(ピスタチオ)(n=6)(米国)】
茶	5	5	○			2.25, 1.46, (荒茶)
コーヒー豆	0.05	0.05			0.05: ブラジル	【<0.05(n=4)(ブラジル)】
ホップ	40	40		40		
その他のスパイス	10	4	申			3.70(\$), 1.10(みかんの果皮)
その他のハーブ	4	4			3.5: 米国	【米国セロリ参照】
牛の筋肉	0.05	0.05		0.05		【推:0.04】
豚の筋肉	0.05	0.05		0.05		【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		0.05		【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05		【推:0.041】
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05		【推:0.042】
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.04	0.04		0.04		【推:0.04】
豚の腎臓	0.04	0.04		0.04		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.04	0.04		0.04		【牛の腎臓参照】

農薬名

トリフロキシストロビン

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	
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05		【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05		【牛の肝臓参照】
乳	0.02	0.02		0.02		【推:0.02】
鶏の筋肉	0.04	0.04		0.04		【推:0.04】
その他の家きんの筋肉	0.04	0.04		0.04		【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.04	0.04		0.04		【推:0.04】
その他の家きんの脂肪	0.04	0.04		0.04		【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.04	0.04		0.04		【推:0.04】
その他の家きんの肝臓	0.04	0.04		0.04		【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.04	0.04		0.04		【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.04	0.04		0.04		【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.04	0.04		0.04		【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.04	0.04		0.04		【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.04	0.04		0.04		【推:0.04】
その他の家きんの卵	0.04	0.04		0.04		【鶏の卵参照】
魚介類	0.03	0.03				推:0.027
米ぬか		7		7		
精米		0.9				
小麦ふすま		0.5		0.5		
干しぶどう		5		5		
食用オリーブ油(バージンオイルに限る。)				0.9		
食用オリーブ油(バージンオイルを除く。)				1.2		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートルランス申請)以外の理由により本基準(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、国内において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。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートルランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

※「米」の基準値について;

Codex基準における「Rice」及び米国基準における「Rice, grain」については、「粳米」に対する基準値であり、我が国における「玄米」に相当する食品への基準は設定されていない。ただし、2004年のJMPRによる評価において、精米への加工係数が0.18、米ぬかへの加工係数が1.4と設定されている。また、米の基準値設定のための試験データより、精米と米ぬかの重量比が88%:12%と算出されたことから、「米(玄米)」の基準値として2ppmを設定することとした。 $[5\text{mg/kg} \times 0.18 \times 88\% (\text{精米}) + 5\text{mg/kg} \times 1.4 \times 12\% (\text{米ぬか}) = 1.64\text{mg/kg} (\text{玄米})]$

加工食品である米ぬか、精米、小麦ふすま、干しぶどう、食用オリーブ油(バージンオイルに限る。)及び食用オリーブ油(バージンオイルを除く。)については、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPRにおいて、2.7(小麦ふすま)、2.3(干しぶどう)、4.15(食用オリーブ油(バージンオイルに限る。))、3(食用オリーブ油(バージンオイルを除く。))と評価されている。)



(別紙3)

トリフロキシストロビン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	2	328.4	171.4	210.6	360.4
小麦	0.2	12.0	8.9	13.8	10.0
大麦	0.5	2.7	2.2	4.4	2.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.08	3.1	1.6	2.5	3.7
らっかせい	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
ばれいしょ	0.04	1.5	1.4	1.7	1.4
てんさい	0.05	1.6	1.4	2.1	1.7
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の根	0.1	3.3	1.1	2.1	4.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。) の葉	15	25.5	9.0	46.5	42.0
かぶ類の根	0.1	0.3	0.1	0.0	0.5
西洋わさび	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.5	8.9	2.6	8.3	10.8
キャベツ	0.5	12.1	5.8	9.5	11.9
芽キャベツ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.5	0.3	0.1	0.1	0.3
ブロッコリー	0.5	2.6	1.7	2.8	2.9
ごぼう	0.1	0.4	0.2	0.4	0.5
サルンフィー	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	15	144.0	66.0	171.0	138.0
その他のきく科野菜	4	6.0	0.4	2.4	10.4
ねぎ (リーキを含む。)	0.7	6.6	2.6	4.8	7.5
にんにく	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
アスパラガス	0.07	0.1	0.0	0.1	0.2
にんじん	0.1	1.9	1.4	2.3	1.9
パースニップ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	4	4.8	2.4	1.2	4.8
その他のせり科野菜	4	0.8	0.4	1.2	1.2
トマト	0.7	22.5	13.3	22.4	25.6
ピーマン	0.5	2.4	1.1	3.8	2.5
なす	0.7	8.4	1.5	7.0	12.0
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	14.5	6.7	9.9	17.9
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.1	2.4	3.9
しろうり	0.3	0.2	0.0	0.0	0.3
すいか	0.3	2.3	1.7	4.3	3.4
メロン類果実	0.3	1.1	0.8	1.3	1.3
まくわうり	0.3	0.1	0.0	0.0	0.2
その他のうり科野菜	0.3	0.8	0.4	0.2	1.0
未成熟いんげん	0.5	1.2	0.6	0.1	1.6
えだまめ	0.08	0.1	0.1	0.0	0.2
その他の野菜	4	53.6	25.2	40.4	56.4
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	3	3.9	2.1	14.4	6.3
レモン	3	1.5	0.3	0.6	1.8
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	3	21.0	43.8	37.5	12.6
グレープフルーツ	3	12.6	6.9	26.7	10.5

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
ライム	3	0.3	0.3	0.3	0.3
その他のかんきつ類果実	3	17.7	8.1	7.5	28.5
りんご	3	72.6	92.7	56.4	97.2
日本なし	5	32.0	17.0	45.5	39.0
西洋なし	5	3.0	1.0	0.5	2.5
マルメロ	0.7	0.1	0.1	0.1	0.1
びわ	0.7	0.4	0.2	1.3	0.3
もも	0.2	0.7	0.7	1.1	0.9
ネクタリン	3	0.3	0.3	0.3	0.3
あんず (アブリコットを含む。)	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも (ブルーーンを含む。)	3	3.3	2.1	1.8	3.3
うめ	5	7.0	1.5	3.0	9.0
おうとう (チェリーを含む。)	3	1.2	2.1	0.3	0.9
いちご	1	5.4	7.8	5.2	5.9
ブルーベリー	2	2.2	1.4	1.0	2.8
その他のベリー類果実	2	0.2	0.2	0.4	0.2
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
かき	1	9.9	1.7	3.9	18.2
バナナ	0.5	6.6	7.6	8.2	9.5
キウイ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
パパイヤ	0.7	0.1	0.2	0.1	0.1
グアバ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.7	0.2	0.2	0.1	0.2
パッションフルーツ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.7	0.8	0.3	0.6	1.2
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	5	33.0	5.0	18.5	47.0
コーヒー豆	0.05	0.2	0.0	0.0	0.1
ホップ	40	4.0	4.0	4.0	4.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
その他のハーブ	4	3.6	1.2	0.4	5.6
陸棲哺乳類の肉類	0.05	3.0	2.2	3.5	2.1
陸棲哺乳類の乳類	0.02	5.3	6.6	7.3	4.3
家禽の肉類	0.04	0.9	0.6	0.9	0.6
家禽の卵類	0.04	1.7	1.3	1.9	1.5
魚介類	0.03	2.8	1.2	1.6	3.4
計		983.8	598.5	939.6	1117.5
ADI比 (%)		35.7	72.5	32.1	39.8

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成13年 4月26日 初回農薬登録
- 平成17年11月29日 残留基準値の告示
- 平成19年 5月23日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なし）
- 平成19年 6月 5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20年 1月31日 インポートトレランス設定の要請（ライ麦、はくさい等）
- 平成20年 8月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成22年 8月10日 残留農薬基準告示
- 平成22年 3月11日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：小粒核果類）並びに基準設定依頼（魚介類）
- 平成22年 8月11日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年 2月25日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かき）
- 平成23年 6月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成23年10月 6日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成23年10月14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24年 8月20日 残留農薬基準告示
- 平成26年10月30日 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
- 平成26年11月10日 インポートトレランス申請（ブルーベリー等）
- 平成27年 1月 8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 8月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成27年 1月20日 薬事・食品衛生審議会への諮問
- 平成27年 1月28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組合員活動部部長   |
| 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

トリフロキシストロビン

食品名	残留基準値		
	ppm		
米(玄米をいう。)	2	※今回基準値を設定するトリフロキシストロビンとは、農産物及び魚介類にあつては、トリフロキシストロビンのみとし、畜産物にあつては、トリフロキシストロビン及び代謝物B[(E,E)-メキシイミノ-[2-[1-(3-トリフロロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル]-酢酸]をトリフロキシストロビンに換算したものの和とする。	
小麦	0.2		
大麦	0.5		
ライ麦	0.05		
とうもろこし	0.05		
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.05		
大豆	0.08		
らっかせい	0.05		
ばれいしょ	0.04		
てんさい	0.05		
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.1	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。	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	15		
かぶ類の根	0.1		
西洋わさび	0.1		
はくさい	0.5		
キャベツ	0.5		
芽キャベツ	0.1		
カリフラワー	0.5		
ブロッコリー	0.5		
ごぼう	0.1		
サルシフィー	0.1	注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	15		
その他のきく科野菜 <sup>注2)</sup>	4		
ねぎ(リーキを含む。)	0.7		
にんにく	0.05		
アスパラガス	0.07		
にんじん	0.1		
パースニップ	0.1		
セロリ	4		
その他のせり科野菜 <sup>注3)</sup>	4		
トマト	0.7	注3)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。	
ピーマン	0.5		
なす	0.7		
その他のなす科野菜 <sup>注4)</sup>	2		
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7		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。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3		
しろうり	0.3		
すいか	0.3		
メロン類果実	0.3		
まくわうり	0.3		
その他のうり科野菜 <sup>注5)</sup>	0.3		
未成熟いんげん	0.5	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。	
えだまめ	0.08		

食品名	残留基準値	
		ppm
その他の野菜 <sup>注6)</sup>		4
みかん		0.1
なつみかんの果実全体		3
レモン		3
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		3
グレープフルーツ		3
ライム		3
その他のかんきつ類果実 <sup>注7)</sup>		3
りんご		3
日本なし		5
西洋なし		5
マルメロ		0.7
びわ		0.7
もも		0.2
ネクタリン		3
あんず(アブリコットを含む。)		5
すもも(プルーンを含む。)		3
うめ		5
おうとう(チェリーを含む。)		3
いちご		1
ブルーベリー		2
その他のベリー類果実 <sup>注8)</sup>		2
ぶどう		5
かき		1
バナナ		0.5
キウイ		0.02
パパイヤ		0.7
グアバ		0.05
マンゴー		0.7
パッションフルーツ		0.05
その他の果実 <sup>注9)</sup>		0.7
綿実		0.05
ぎんなん		0.02
くり		0.04
ペカン		0.04
アーモンド		0.04
くるみ		0.04
その他のナッツ類 <sup>注10)</sup>		0.04
茶		5
コーヒー豆		0.05
ホップ		40
その他のスパイス <sup>注11)</sup>		10
その他のハーブ <sup>注12)</sup>		4
牛の筋肉		0.05
豚の筋肉		0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注13)</sup> の筋肉		0.05

注6)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注7)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注8)「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。

注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注10)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注11)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注12)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレンソ、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注13)「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。

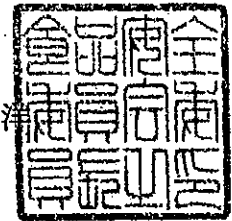
食品名	残留基準値	
	ppm	
牛の脂肪	0.05	
豚の脂肪	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	
牛の肝臓	0.05	
豚の肝臓	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	
牛の腎臓	0.04	
豚の腎臓	0.04	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.04	
牛の食用部分 <sup>注14)</sup>	0.05	注14)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	0.05	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	
乳	0.02	
鶏の筋肉	0.04	注15)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん <sup>注15)</sup> の筋肉	0.04	
鶏の脂肪	0.04	
その他の家きんの脂肪	0.04	
鶏の肝臓	0.04	
その他の家きんの肝臓	0.04	
鶏の腎臓	0.04	
その他の家きんの腎臓	0.04	
鶏の食用部分	0.04	
その他の家きんの食用部分	0.04	
鶏の卵	0.04	
その他の家きんの卵	0.04	
魚介類	0.03	



府食第 646 号  
平成 27 年 8 月 18 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 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トリフロキシストロビ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

トリフロキシストロビンの一日摂取許容量を 0.05 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。



農薬評価書

トリフロキシストロビン  
(第3版)

2015年8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.....	4
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要 約 .....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途 .....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名 .....	10
4. 分子式 .....	10
5. 分子量 .....	10
6. 構造式 .....	10
7. 開発の経緯 .....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット .....	12
(2) 畜産動物 .....	14
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) りんご .....	15
(2) きゅうり .....	16
(3) てんさい .....	17
(4) 小麦①.....	18
(5) 小麦②.....	19
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	20
(3) 土壌吸脱着試験 .....	20
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験 .....	21
(2) 水中光分解試験①.....	21
(3) 水中光分解試験②.....	22
(4) 水中光分解試験③.....	22
(5) 水中光分解試験 (非標識体) .....	22
(6) 水中光分解試験 (分解物B) .....	23
5. 土壌残留試験.....	23

6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験 (国内)	23
(2) 作物残留試験 (海外)	24
(3) 後作物残留試験	24
(4) 畜産物残留試験	24
(5) 魚介類における最大推定残留値	24
(6) 推定摂取量	25
7. 一般薬理試験	25
8. 急性毒性試験	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性神経毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	27
10. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	29
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	31
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	32
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	33
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット)	34
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	35
14. その他の試験	37
(1) 28日間免疫毒性試験	37
III. 食品健康影響評価	38
・別紙1：代謝物/分解物略称	43
・別紙2：検査値等略称	45
・別紙3：作物残留試験成績 (国内)	46
・別紙4：作物残留試験成績 (海外)	49
・別紙5：畜産物残留試験成績	54
・別紙6：推定摂取量	55
・参照	56

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

2001年	4月	26日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示(参照1)
2007年	5月	23日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:なし)
2007年	6月	5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0605003号)、関係書類の接受(参照2~9)
2007年	6月	7日	第193回食品安全委員会(要請事項説明)
2007年	11月	26日	第9回農薬専門調査会確認評価第二部会
2008年	2月	5日	追加資料受理(参照10)
2008年	6月	3日	第39回農薬専門調査会幹事会
2008年	6月	26日	第244回食品安全委員会(報告)
2008年	6月	26日	から7月25日まで 国民からの御意見・情報の募集
2008年	7月	29日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年	7月	31日	第249回食品安全委員会(報告)
2008年	8月	1日	厚生労働大臣へ通知(参照11)
2010年	8月	10日	残留農薬基準告示(参照12)

### —第2版関係—

2010年	3月	11日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:小粒核果類)並びに基準設定依頼(魚介類)
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0811第8号)
2010年	8月	12日	関係書類の接受(参照13~24)
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会(要請事項説明)
2011年	2月	25日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:かき)
2011年	2月	28日	追加資料受理(参照25)
2011年	4月	15日	第71回農薬専門調査会幹事会
2011年	6月	14日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	6月	16日	第386回食品安全委員会(報告) (同日付け厚生労働大臣へ通知)
2012年	8月	20日	残留農薬基準値告示(参照26)

### —第3版関係—

2014年	10月	30日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及
-------	-----	-----	---------------------------

			び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
2014年	11月	10日	インポートトレランス設定の要請（ベリー類果実等）
2015年	1月	8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 0108 第 5 号）
2015年	1月	13日	関係書類の接受（参照 27～31、33）
2015年	1月	20日	第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	4月	22日	第 44 回農薬専門調査会評価第四部会
2015年	6月	17日	第 124 回農薬専門委員会幹事会
2015年	6月	30日	第 567 回食品安全委員会（報告）
2015年	7月	1日	から 7 月 30 日まで 国民からの意見・情報の収集
2015年	8月	12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	8月	18日	第 573 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣に通知）

**< 食品安全委員会委員名簿 >**

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

< 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿 >

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	小澤正吾
廣瀬雅雄 (座長代理)	高木篤也
石井康雄	武田明治
江馬 眞	津田修治*
太田敏博	津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\* : 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有
赤池昭紀	高木篤也
石井康雄	玉井郁巳
泉 啓介	田村廣人
上路雅子	津田修治
臼井健二	津田洋幸
江馬 眞	出川雅邦
大澤貫寿	長尾哲二
太田敏博	中澤憲一
大谷 浩	納屋聖人
小澤正吾	成瀬一郎
小林裕子	布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三
林 眞 (座長代理*)	佐々木有
赤池昭紀	代田眞理子****

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵

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

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\*\*\*

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 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明

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

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

細川正清  
 堀本政夫  
 本間正充  
 増村健一\*\*  
 松本清司  
 柳井徳磨  
 山崎浩史  
 山手丈至  
 與語靖洋  
 義澤克彦  
 吉田 緑  
 若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・ 幹事会

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

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  
 代田真理子

根本信雄  
 森田 健



山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

玉井郁巳

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・ 幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

上路雅子

小澤正吾

三枝順三

代田眞理子

永田 清

長野嘉介

林 真

本間正充

松本清司

與語靖洋

吉田 緑\*

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)

赤池昭紀 (座長代理)

相磯成敏

浅野 哲

篠原厚子

清家伸康

林 真

平塚 明

福井義浩

藤本成明

堀本政夫

山崎浩史

若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長) \*

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

根岸友惠

細川正清

本間正充

山本雅子

吉田 充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

・ 評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

## 要 約

ストロビルリン系殺菌剤である「トリフロキシストロビン」(CAS No.141517-21-7)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内及び海外作物残留試験(かんきつ、ベリー類)、免疫毒性試験(ラット)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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(りんご、小麦等)、作物残留等、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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)、免疫毒性、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリフロキシストロビン投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)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、免疫毒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。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をトリフロキシストロビン(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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

トリフロキシストロビンの単回経口投与等により生じ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)は設定する必要がないと判断した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：トリフロキシストロビン

英名：trifloxystrobin (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：メチル=(*E*)-メトキシイミノ-{(*E*)- $\alpha$ -[1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオロ-*m*-トリル)-エチリデンアミノオキシ]-*o*-トリル}アセタート

英名：methyl (*E*)-methoxyimino-{(*E*)- $\alpha$ -[1-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*m*-tolyl)ethylideneaminoxy]-*o*-tolyl}acetate

#### CAS (No.141517-21-7)

和名：( $\alpha$ *E*)- $\alpha$ -(メトキシイミノ)-2-[[[(1*E*)-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]ベンゼン酢酸メチル

英名：methyl ( $\alpha$ *E*)- $\alpha$ -(methoxyimino)-2-[[[(1*E*)-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethylidene]amino]oxy]methyl]benzeneacetate

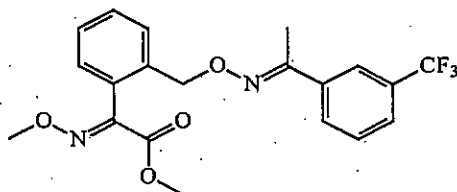
### 4. 分子式

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

### 5. 分子量

408.38

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

トリフロキシストロビンは、ストロビルリン系殺菌剤である。病原菌に対しミトコンドリアの電子伝達系を阻害することにより、胞子発芽阻止、胞子発芽以降の宿主への侵入阻止などの作用を示すことが確認されている。

わが国では、2001年4月にてんさい、ぶどう等に農薬登録が取得された。海外では米国、欧州、豪州等多くの国で登録が取得されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ類）及びインポー

トトレランス設定（ベリー類果実等）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、トリフロキシストロビンのグリオキシルフェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[gly- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン」という。）、トリフルオロメチルフェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン」という。）及び分解物 B のグリオキシルフェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ( $^{14}\text{C}$ -B) を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からトリフロキシストロビンの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に [gly- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン又は [tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビンを 0.5 mg/kg 体重（以下、[1. (1)]において「低用量」という。）又は 100 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、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{\text{max}}$  は 8~24 時間であったが、[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン低用量投与群では投与 0.5 時間後にもピークが認められた。[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン低用量投与群を除くと  $T_{1/2}$  は雄で 48~67 時間、雌で 23~52 時間であり、両標識体とも雌での消失が雄よりも速やかであったが、[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン低用量投与群では雌雄とも  $T_{1/2}$  は 40 時間であった。（参照 2、5、7、8、13、28）

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[gly- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン				[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロビン			
	0.5		100		0.5*		100	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\text{max}}$ (hr)	12	12	24	12	0.5/12	0.5/8~12	24	12
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.07	0.07	9.34	6.52	0.04/0.09	0.14/0.07	6.09	5.94
$T_{1/2}$ (hr)	48	23	50	44	40	40	67	52
$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ (mg·h/kg)	2.7	1.6	334.6	214.3	—	—	229.7	214.8
$\text{AUC}_{0-96\text{h}}$ (mg·h/kg)	3.8	2.3	—	—	4.5	2.8	375.1	331.6

\*：放射能濃度のピークが 2 つ認められたため、 $T_{\text{max}}$  及び  $C_{\text{max}}$  は 2 つの数値を示した。

—：参照した資料において算出されず。

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた尿中及び胆汁中排泄率並びに組織残存率の合計から、吸収率は、低用量投与群で 56.4~65.3%、高用量投与群で 26.6~40.9%と算出された。

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロピン若しくは [tri-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロピンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロピンを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投与) し、体内分布試験が実施された。

いずれの投与群でも血中  $T_{max}$ 時に各組織で残留放射能濃度が最も高く、特に肝臓及び腎臓に放射能が多く認められた。多くの組織において  $T_{1/2}$ は 12~37 時間であったが、血液では 25~82 時間、脾臓では 22~99 時間と消失は緩慢であった。

投与 7 日後には、低用量投与群ではいずれの標識体、投与方法及び性別でも、腎臓、肝臓及び血液に 0.007~0.014  $\mu\text{g/g}$  の放射能が認められたが、他の組織は全て 0.006  $\mu\text{g/g}$  以下であった。高用量投与群では腎臓、肝臓及び血液で 1.02~1.95  $\mu\text{g/g}$ 、脾臓で 0.334~0.758  $\mu\text{g/g}$  の放射能が認められた。(参照 2, 6~8, 13, 28)

## ③ 代謝

尿糞中排泄試験 [1. (4)④a.] における尿及び糞中並びに胆汁中排泄試験 [1. (4)④b.] における尿、糞及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中にはそれぞれ最大で 27、11 及び 17 の代謝物分画が得られたが、代謝物パターンは尿、糞及び胆汁で大きく異なり、標識位置及び性別によっても違いが見られた。

尿中に未変化のトリフロキシストロピンは存在せず、代謝物はいずれも 7.2% TAR 以下であった。

糞中には低用量投与群においては未変化のトリフロキシストロピンも存在したが、代謝物 K が 7.7~12.5% TAR 存在し、最も多い成分であった。高用量投与群では未変化のトリフロキシストロピンが主要成分であり、31.1~46.9% TAR 存在した。

胆汁中では、高用量投与群の雄でのみ未変化のトリフロキシストロピンが存在 (0.6% TAR) したが、他の群では未変化のトリフロキシストロピンは検出されなかった。代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体であった。

トリフロキシストロピンの、ラットにおける主要代謝経路は①メチルエステルの加水分解によるカルボン酸の生成、②メトキシイミノ部位の *O*-脱メチル化に

よるヒドロキシイミノ化合物の生成、③メチル基の酸化による一級アルコールの生成に続く酸化によるカルボン酸の生成と考えられた。(参照 2, 3, 5~8, 13, 28)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄試験

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビン若しくは [tri-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビンを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投与) し、排泄試験が実施された。

いずれの投与群でも、投与後 48 時間以内に 79.4~95.7% TAR が、投与後 7 日 (168 時間) に 90.8~98.5% TAR が排泄された。投与放射能は主に糞中に排泄され、糞中に投与後 7 日に雄で 79.3~84.0% TAR、雌で 56.0~66.4% TAR 認められた。投与後 7 日の尿中排泄は雄で 9.6~18.8% TAR、雌で 26.6~41.7% TAR であり、雌において、糞中排泄は雄に比べて少なく尿中排泄は雄に比べて多かった。(参照 2, 3, 7, 13, 28)

##### b. 胆汁中排泄 (ラット)

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雄 6 匹、雌 4~5 匹) に [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビンを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄は低用量群で 41~46.5% TAR、高用量群で 17.9~34.7% TAR であり、放射能は主に胆汁中に排泄されると考えられた。(参照 2, 3, 5, 7, 13, 28)

## (2) 畜産動物

### ① ヤギ

泌乳ヤギ (Gemsfarbige Gebirgsziege 種、一群雌 2 頭) に [gly-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビン (純度 98% 以上、3.74 又は 4.52 mg/kg 体重/日) 又は [tri-<sup>14</sup>C] トリフロキシストロビン (純度 99% 以上、3.48 又は 5.0 mg/kg 体重/日) を 4 日間連続カプセル経口投与 (100~104 mg/kg 飼料相当量) し、泌乳ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。最終投与後 6 時間までに放射能は乳汁中に 0.047~0.082% TAR、糞中に 35.1~45.1% TAR、尿中に 15.2~20.1% TAR 認められ、主に糞中に排泄された。

乳汁中の放射能濃度は 3 回目投与後にほぼ一定濃度である 0.1 µg/g に達し、最高値は投与後 24~31 時間の 0.153 µg/g であった。

組織中放射能濃度が高かったのは、胆汁 (28.7~76.8 µg/g)、肝臓 (2.63~5.25 µg/g) 及び腎臓 (1.75~2.94 µg/g) であり、脂肪、筋肉及び血液中の放射能濃度はいずれも 0.525 µg/g 以下であった。

乳汁、糞及び組織中には未変化のトリフロキシストロピンがそれぞれ 51.6～73.8%TRR、21.7～48.2%TRR 及び 1.0～82.0%TRR 存在したが、尿中には存在しなかった。主要代謝物は B 及び B のアミノ酸 (タウリン又はグリシン) 抱合体である代謝物 ag 及び ah で、代謝物 B は乳汁中に 3.6～4.8%TRR、筋肉に 51.1～57.2%TRR、脂肪に 10.4～11.3%TRR、腎臓に 54.3～73.5%TRR、肝臓に 13.0～39.6%TRR 認められた。代謝物 ag は主に腎臓で 1.4～12.7%TRR、肝臓で 5.2～27.8%TRR、代謝物 ah が主に腎臓で 4.9～5.2%TRR、肝臓で 10.7～11.8%TRR 認められた。(参照 4、5、7、13～15、28)

## ② ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン種、一群雌 5羽) に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピン (純度 98%以上、6.2～7.1 mg/kg 体重/日) 又は [tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピン (純度 99%以上、7.4～8.1 mg/kg 体重/日) を 4日間連続カプセル経口投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。投与開始後 78 時間で放射能は卵中に 0.074～0.168%TRR、排泄物中に 73.7～86.7%TRR 認められた。

投与開始 78 時間後で組織中放射能濃度が高かったのは腎臓 (5.95～12.6 µg/g)、肝臓 (3.85～8.58 µg/g) 及び腹膜脂肪 (0.841～2.75 µg/g) であった。

筋肉、脂肪、皮膚、卵黄及び排泄物中でもっとも多い成分は未変化のトリフロキシストロピンあり、代謝物 B は 5.5%TRR 以下であった。卵白中では未変化のトリフロキシストロピンは検出されず、代謝物 B が 12.3～25.9%TRR 認められた。肝臓中では代謝物 B が未変化のトリフロキシストロピンより多く存在したが 5.1%TRR 以下であった。ほかに、可食部において 10%TRR を超える代謝物として、卵白中で U が 6.7～10.6%TRR、D が 5.5～26.1%TRR、j が 4.3～11.3%TRR、m が 3.9～38.4%TRR、卵黄中で X が 22.9%TRR、ak が 20.6%TRR、al が 16.4%TRR、筋肉では、L が 12.5%TRR、G が 11.6%TRR、皮膚+脂肪では j が 3.6～11.3%TRR、K が 12.1～20.5%TRR、肝臓では、j が 12.6～13.0%TRR 及び zl が 10.9%TRR 認められた。(参照 4、5、7、13)

ラット、ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は同様であり、最初にメチルエステルの開裂による代謝物 B の生成と推定された。(参照 4、5、7、13、16、17、28)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

温室栽培のりんご (品種: ゴールデンデリシャス) に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピン又は [tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピンを、開花期から 4週間間隔で 4回茎葉散布 (総処理量 400 g ai/ha) し、1回目処理 1時間後に葉、4回目処理 1時間後及び 2週間後に葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

りんご試料中放射能分布は表 2 に示されている。最終 (4回目) 処理 1時間後



及び 2 週間後の果実において 82.2%TRR 以上が果実表面に存在した。果皮及び果肉の放射能 (%TRR) は、最終散布 1 時間後から最終散布 2 週間後 (収穫期) まで、僅かに増加した。

収穫期の果実全体 (果実表面、果皮及び果肉) では、未変化のトリフロキシストロビン及びその異性体 (A1、A2 及び A3) の合計が 89.9~91.5%TRR (0.761~1.15 mg/kg) を占め、異性体では A1 が 3.3~5.2%TRR (0.042~0.043 mg/kg) で最も多かった。その他の代謝物として、B、B1、v 及び h が存在したが、それぞれ 1.5%TRR 以下であった。

収穫期の葉では、未変化のトリフロキシストロビン及びその異性体 (A1、A2 及び A3) が 78.4~79.7%TRR (36.0~60.3 mg/kg) 存在し、異性体では A1 が 3.9~5.6%TRR (2.60~2.82 mg/kg) で最も多かった。ほかに 4%TRR を超える代謝物は検出されなかった。(参照 2、7、13、28)

表 2 りんご試料中放射能分布

標識体 採取部位		[gly- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン					[tri- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン				
		果実 全体	果実 表面	果皮	果肉	葉	果実 全体	果実 表面	果皮	果肉	葉
4 回目散布 1 時間後	mg/ kg	1.44	/	0.716	0.020	52.9	1.61	/	1.21	0.014	33.0
	%TRR <sup>1)</sup>	100	89.8	9.1	1.1	/	100	86.0	13.3	0.7	/
4 回目散布 2 週間後	mg/ kg	1.28	/	0.697	0.032	72.2	0.833	/	0.752	0.012	46.4
	%TRR <sup>1)</sup>	100	86.9	11.2	1.9	/	100	82.2	16.6	1.2	/

注) 斜線: データなし

<sup>1)</sup>: 果実全体(果実表面+果皮+果肉)で検出された放射能の合計を 100%とした放射能残留量(%TRR)

## (2) きゅうり

温室栽培のきゅうり (品種: ARAMON) に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン又は [tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを、第 1 回目の開花直後から 7 日間間隔で 3 回茎葉散布 (総処理量 938 g ai/ha) し、3 回目処理 1 時間後及び 7 日後に葉及び果実並びに 1 日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

きゅうり試料中放射能分布は表 3 に示されている。

最終 (3 回目) 散布 7 日後の果実 (大型) からは、99%TRR 以上が抽出され、未変化のトリフロキシストロビン及びその異性体 (A1、A2 及び A3) の合計が 82.6~90.1%TRR (0.173~0.247 mg/kg) を占め、異性体では A3 が最大 1.7%TRR で最も多かった。また代謝物 B が 3.3~3.9%TRR (0.008~0.010 mg/kg) 検出されたほか、C、g、v、w 等、多数の未同定代謝物が検出されたがいずれも微量であった。

最終散布 7 日後の葉には、未変化のトリフロキシストロビンが 81.7~81.8%TRR (13.6~20.3 mg/kg)、3 種類の異性体が合計で 2.6%TRR 存在した。その他、B を含む多数の代謝物が検出されたが、個々の成分としては 1.4%TRR

以下であった。(参照 2、7、13、28)

表 3 きゅうり試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体	[gly- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン		[tri- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン	
採取部位	果実 (大型)	葉	果実 (大型)	葉
3 回目散布 1 時間後		32.7		34.7
3 回目散布 1 日後	0.53		0.40	
3 回目散布 7 日後	0.30	24.9	0.19	16.6

注) 斜線: データなし

### (3) てんさい

てんさい (品種: kassandra) に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン又は [tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを、播種 3 か月後から 21 日間隔で 3 回散布し、3 回目処理 1 時間後、21 日後及び 45 日後に茎葉部及び根部を採取して、てんさいにおける植物体内運命試験が実施された。

処理量は、両標識体とも通常処理区と過剰処理区を設け、通常処理区では 1 回に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンで 127~141 g ai/ha、[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンで 128~137 g ai/ha、過剰処理区では 1 回に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンで 683~830 g ai/ha、[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンで 692~768 g ai/ha であった。

てんさい試料中放射能分布は表 4 に示されている。[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンでは根部における残留放射能濃度は最終 (3 回目) 散布直後から 21 日後に僅かに上昇したが、45 日後には再び減少した。通常処理区では茎葉部の残留放射能は時間の経過とともに減少した。

根部、茎葉部とも、最終散布 45 日後 (収穫時) における主要成分は未変化のトリフロキシストロビン及びその異性体 (A1、A2 及び A3) で、これらの合計は、根部では通常処理区及び過剰処理区でそれぞれ 33.5~42.7%TRR (0.008~0.009 mg/kg) 及び 48.6~69.9%TRR (0.237~0.338 mg/kg)、茎葉部では通常処理区及び過剰処理区でそれぞれ 27.5~49.4%TRR (0.200~0.224 mg/kg) 及び 76.6~80.6%TRR (3.35~5.94 mg/kg) であった。異性体は A2 が最も多く、通常処理の根部及び茎葉部で、3.2~3.8%TRR (0.0010~0.002 mg/kg) 及び 0.9~1.2%TRR (0.005~0.007 mg/g) であった。

根部では、トリフロキシストロビン及びその異性体以外に 9 種類の代謝物が存在し、そのうち代謝物 B 及び u が最も多く、収穫時に通常処理区で代謝物 u が 9.2~14.9%TRR (0.002~0.003 mg/kg)、代謝物 B が 7.5~10.8%TRR (0.002 mg/kg)、過剰処理区で代謝物 u が 2.3~8.1%TRR (0.011~0.039 mg/kg)、代謝物 B が 2.3~5.0%TRR (0.011~0.024 mg/kg) であった。その他の代謝物は全て 2.3%TRR 以下であった。

茎葉部では、トリフロキシストロビン及びその異性体以外に 9種類の代謝物が存在したが、収穫時に通常処理区で代謝物 w が 7.5~8.2%TRR (0.034~0.060 mg/kg)、代謝物 t が 4.8~6.2%TRR (0.022~0.045 mg/kg) 存在したほかは、5%TRR を超える代謝物は存在しなかった。

未変化のトリフロキシストロビンは最終散布 21 日後と 45 日後の根部で約 88~100%TRR を占め、A2 は 4%TRR 以下、A3 は 1%TRR 以下、A1 は検出されなかった。(参照 2、13、28)

表 4 てんさい試料中放射能分布 (mg/kg)

標識体 処理区	[gly- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン				[tri- <sup>14</sup> C]トリフロキシストロビン			
	通常		過剰		通常		過剰	
採取部位	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部
3 回目散布 1 時間後	0.063	4.08	/	/	0.051	4.13	/	/
3 回目散布 21 日後	0.113	1.40	0.342	7.13	0.038	1.52	0.548	10.1
3 回目散布 45 日後	0.025	0.73	0.487	7.76	0.021	0.45	0.483	4.16

注) 斜線: データなし

#### (4) 小麦①

小麦 (品種不明) に [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを播種 41 日後に 250 g ai/ha の用量で 1 回目散布し、その 17 日後に同じ用量で 2 回目の散布を行った。1 回目散布及び 2 回目散布直後に茎葉部、2 回目散布 24 日後に茎葉及び穂、2 回目散布 52 日後に穀粒、わら及びもみ殻を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを用いた試験では、植物体表面から内部への浸透性を検討したところ、処理 24 時間後には 15%TRR、処理 3 日後には 30%TRR が植物内部に存在し、速やかに内部に浸透することが示された。

2 回目処理 52 日後 (収穫時) に、放射能濃度は麦わらで 3.85~5.48 mg/kg、もみ殻で 0.142~0.780 mg/kg、穀粒で 0.02~0.099 mg/kg であった。

残留放射能の構成成分は複雑であったが、トリフロキシストロビン及びその異性体は 5%TRR 未満であった。麦わらともみ殻では、少なくとも 30 種以上の代謝物 (未同定) から構成されていたが、どの成分も 7%TRR を超えることはなかった。さらに、代謝物を同定するために同様の試験を実施した結果、35 種の代謝物が確認され、ほとんどの代謝物は 1%TRR 未満であった。穀粒中の放射能は、ほとんどがデンプンに取り込まれていた。

小麦では他の植物に比べ代謝パターンが複雑であったが、これは散布から試料採取までの期間が長かったこと、穀物は他の植物より P450 活性が高いことなどが原因と考えられた。(参照 7)

## (5) 小麦②

小麦（品種不明）に[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン又は[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを第3節が第2節の2 cm以上まで成長した時期及び開花終了時に250 g ai/haの用量で散布し、2回目散布3日後の未成熟茎葉（4日間乾燥して干し草を試料とした）並びに2回目散布35日後（収穫期）のわら及び穀粒を採取して、小麦における植物体内運命試験が実施された。

総残留放射能は、干し草で5.20~5.98 mg/kg、わらで6.12~6.13 mg/kg及び穀粒で0.120~0.262 mg/kgであった。

干し草、わら及び穀粒とも、主要成分は未変化のトリフロキシストロビン及びその異性体（A1、A2及びA3）で、10%TRRを超えたのは未変化のトリフロキシストロビンのみで、干し草に31.1~40.3%TRR（1.61~2.41 mg/kg）、わらに14.3~18.6%TRR（0.88~1.14 mg/kg）及び穀粒に11.1~19.6%TRR（0.024~0.029 mg/kg）であった。主要代謝物は、干し草ではyが3.7~4.0%TRR（0.19~0.24 mg/kg）、わらではgが6.5~7.0%TRR（0.40~0.43 mg/kg）、Cが5.9~6.5%TRR（0.36~0.40 mg/kg）及びyが5.0~5.8%TRR（0.31~0.35 mg/kg）認められた。穀粒では[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン処理区ではaeが3.6%TRR（0.009 mg/kg）、wが3.4%TRR（0.009 mg/kg）及びEが3.1%TRR（0.008 mg/kg）認められ、[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン処理区ではgが5.2%TRR（0.006 mg/kg）、Cが4.6%TRR（0.006 mg/kg）、wが3.4%TRR（0.004 mg/kg）認められた。（参照13、18、19、28）

植物におけるトリフロキシストロビンの主要代謝経路は、①トリフロキシストロビンの異性化によるA1、A2及びA3の生成、②メチルエステルの加水分解による代謝物Bの生成及びBの異性化等による代謝物B1の生成、③トリフルオロメチルフェニル環の水酸化及び/又は2-エチリデンアミノオキシメチル架橋部のメチル基の酸化両方による水酸化体g、r及びCの生成、④水酸化体の抱合化による抱合体s、t及びwの生成及び更なる酸化又は水酸化による代謝物uの生成と考えられた。（参照3、7、13、28）

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンをシルト質壤土（スイス）に1.02 mg/kg乾土で土壌混和し、19.0±0.2℃の暗所で364日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。また同土壌を滅菌し、同じ処理量及び温度条件で91日間インキュベートする試験も実施された。

非滅菌土壌中でトリフロキシストロビンは速やかに分解され、推定半減期は0.6日と算出された。主な分解物としてBが生成し、試験開始3~7日後に最大約88%TRRに達し、その後試験終了時に2%TRR程度まで減衰した。分解物B

の推定半減期は約 84 日と算出された。試験終了時には  $^{14}\text{CO}_2$  が 64.5% TAR 生成したが、ほかに 3% TAR を超える分解物は存在しなかった。

滅菌土壌中ではトリフロキシストロピンの分解は遅く、推定半減期は 128 日と算出された。分解物は B が試験終了時に最大値約 34% TAR 存在した。 $^{14}\text{CO}_2$  の生成量は 0.03% TAR であった。(参照 2、6、13、28)

## (2) 好氣的土壌中運命試験②

[tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロピンを壤土 (スイス) に 1.04 mg/kg 乾土で土壌混和し、 $19.0 \pm 0.2^\circ\text{C}$  の暗所で 365 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

トリフロキシストロピンは速やかに分解され、推定半減期は 0.4 日と算出された。主な分解物として B が認められ、試験開始 3 日後に最大値約 88% TAR に達し、その後試験終了時に 4% TAR まで減衰した。分解物 B の推定半減期は 98.5 ~ 104 日と算出された。試験終了時には  $^{14}\text{CO}_2$  が約 56% TAR 生成したが、ほかに 3% TAR を超える分解物は存在しなかった。(参照 2、6、13、28)

トリフロキシストロピンの好氣的土壌中における主要分解経路は①メチルエステル加水分解によるカルボン酸の生成、②グリオキシフェニル環又はトリフルオロメチルフェニル環の水酸化及びグリオキシル基の代謝によるシアノ誘導体の生成、③ $\text{CO}_2$  の生成と考えられた。

## (3) 土壌吸脱着試験

非標識トリフロキシストロピンを用いて、4種類の国内土壌 [シルト質埴壤土 (茨城)、砂質埴壤土 (愛知)、軽埴土 (高知)、砂土 (宮崎)] についてトリフロキシストロピンの土壌吸着試験が実施された。Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 20.6 ~ 124、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$  は 1,320 ~ 7,290 であった。

また、同じ土壌について、トリフロキシストロピン及び分解物 B を分析対象とした土壌吸着試験が実施された。トリフロキシストロピン及び分解物 B の合計値から算出した Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 13.2 ~ 46.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$  は 846 ~ 4,220 であった。

[gly- $^{14}\text{C}$ ]トリフロキシストロピンを用いて、5種類の海外土壌 [砂壤土 (スイス)、砂土 (ドイツ)、壤土 (スイス)、シルト質壤土 (スイス)、フミン土 (スイス)] についてトリフロキシストロピンの土壌吸着試験が実施された。Freundlich の吸着係数  $K_F^{\text{ads}}$  は 11.0 ~ 430、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_F^{\text{ads}}_{\text{oc}}$  は 1,630 ~ 3,810 であった。脱着平衡定数  $K^{\text{des}}$  は 8.79 ~ 621 であり、吸着性は強いと考えられた。

また同じ土壌について、 $^{14}\text{C}$ -B を用いた分解物 B の土壌吸脱着試験が実施され

た。Freundlich の吸着係数  $K_{F ads}$  は 0.57~18.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{F ads oc}$  は 84~197 であった。脱着平衡定数  $K_{des}$  は 1.10~19.3 であり、吸着性は中等度と考えられた。Freundlich の吸着係数  $K_{F ads}$  と有機炭素含有率又は土壌の性質との間に相関関係は認められなかった。(参照 2、13、28)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン又は[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンを pH 1 (塩酸水溶液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液)、pH 9 (ホウ酸緩衝液) 及び pH 13 (水酸化ナトリウム水溶液) の各水溶液に 0.3 mg/L となるように添加し、25 及び 60°C の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。

トリフロキシストロビン及び分解物 B の推定半減期は表 5 に示されている。

分解物として、pH 5~9 ではトリフロキシストロビンの異性体 (A1 及び A2) 及び B が生成された。また、これに加えて [gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン処理区の pH 1 及び pH 5 で分解物 p が、[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビン処理区で分解物 o、pH 7~13 (60°C) では分解物 m 及び n が生成された。(参照 2、13、28)

表 5 トリフロキシストロビン及び分解物 B の推定半減期

添加標識体	[gly- <sup>14</sup> C]標識体		[tri- <sup>14</sup> C]標識体
	トリフロキシストロビン	分解物 B	トリフロキシストロビン
温度条件	25°C	60°C	25°C
pH 1	2.2 日		2.6 日
pH 5	4.7 年		>1,000 日
pH 7	41.5 日		5.7 週間
pH 9	15.0 時間	742 日	15.0 時間
pH 13	<5 分	452 日	<1 分

/: データなし

##### (2) 水中光分解試験①

[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロビンをリン酸緩衝液 (pH 7.2) に 0.3 mg/L となるように添加し、25±1°C において、キセノン光 (光強度: 22.2±1.0 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm) を最長 720 時間 (12 時間ごとに明暗を切り替え) 照射して水中光分解試験が実施された。

トリフロキシストロビンの推定半減期は 23.5 時間と算出され、東京における春期太陽光下での半減期に換算すると 2.7 日であった。分解物としてトリフロキシストロビンの異性体 (A1、A2 及び A3) 及び B が生成された。試験終了時 (試験開始 23 日後) にトリフロキシストロビンは 9.09% TAR であり、分解物 A1 は光照射 64 時間後に最大値 40.0% TAR に達し、光照射 360 時間後に 14.4% TAR

に減少した。A3は光照射 64 時間後に 10.2% TAR を占めたが、光照射 360 時間後には 4.67% TAR に減少した。A2 は光照射 8 時間後 9.17% TAR になり、光照射 360 時間後に 2.57% TAR に減少した。分解物 B は最終的に 6.54% TAR 生成された。そのほか、10~20% TAR を占めた未同定の分解物が 3 種類あった。なお、暗所対照区ではトリフロキシストロピンは試験終了時に約 55.7% TAR に減少し、B が 40.8% TAR 生成された。(参照 2、13、28)

### (3) 水中光分解試験②

[gly-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピンを自然水(ドイツ、河川水、pH 7.9、滅菌)に 0.27 mg/L となるように添加し、23.5~24.9°C において、キセノン光(光強度: 778 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~800 nm)を最長 8 日間照射して水中光分解試験が実施された。

トリフロキシストロピンの推定半減期は 0.11 日と算出され、東京における春期太陽光下での半減期に換算すると、0.9 日であった。

試験終了時(試験開始 23 日後)にはトリフロキシストロピンは 2.1% TAR に減少した。主要分解物は A1、B 及び B1 であった。分解物 A1 は試験開始 7 時間後に最大値 51.5% TAR に達して終了時に 7.2% TAR に、分解物 B1 は試験開始 4 日後に最大値 21.1% TAR に達し、終了時に 18.7% TAR に減少した。分解物 B は試験開始 4 日後に最大値 11.1% TAR に達し、終了時に 9.0% TAR に減少した。ほかに分解物 A2、A3 及び B2 が検出されたが、いずれも 5.1% TAR 以下であった。

(参照 2、13、28)

### (4) 水中光分解試験③

[tri-<sup>14</sup>C]トリフロキシストロピンをリン酸緩衝液(pH 7)及び酢酸緩衝液(pH 5)に 0.3 mg/L となるように添加し、24~26°C において、キセノン光(光強度: 32.5~40.7 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm)を最長 360 時間(次いで 360 時間暗条件)照射する水中光分解試験が実施された。

トリフロキシストロピンの、東京における春期太陽光下に換算した半減期は、pH 5 および pH 7 でそれぞれ 3.9 日及び 3.4~4.1 日であった。

分解物としてトリフロキシストロピンの異性体(A1、A2 及び A3)、B 及び B1 が生成した。A1 が最も多く、両 pH とも最大で 41.6% TAR 存在した。(参照 2、13、28)

### (5) 水中光分解試験(非標識体)

非標識トリフロキシストロピンを滅菌蒸留水及び自然水(埼玉、河川水、pH 7.1)に 0.5 mg/L となるように添加し、25±2°C において、キセノン光(光強度: 36.3 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~800 nm)を最長 240 時間照射して水中光分解試験が実施された。

トリフロキシストロピンの推定半減期は蒸留水及び自然水でそれぞれ 1.7 時間及び 2.8 時間と算出され、東京における春期太陽光下での半減期に換算すると、それぞれ 0.3 日及び 0.5 日であった。トリフロキシストロピン及びその異性体である A1 を合計した推定半減期は滅菌蒸留水及び自然水でそれぞれ 44.6 時間及び 25.0 時間と算出され、東京における春期太陽光下での半減期に換算すると、それぞれ 8.6 日及び 4.8 日であった。(参照 2、13、28)

#### (6) 水中光分解試験 (分解物 B)

<sup>14</sup>C-B を滅菌緩衝液 (pH 4.8) に 5 mg/L となるように添加し、25±1°C において、キセノン光 (光強度: 42.1±1.8 W/m<sup>2</sup>、波長範囲: 300~400 nm) を最長 360 時間照射して、水中光分解試験が実施された。

分解物 B の東京における春期太陽光下に換算した推定半減期は、5.4 日であった。

分解物 B は試験終了時 (試験開始 360 時間後) に 21.8% TAR に減少した。分解物として B の異性体である B1 が試験開始 96 時間後に最大 60.5% TAR に達し、360 時間後に 43.3 % TAR に減少した。次いで分解物 q が試験開始 360 時間後に最大 20.1% TAR に達したほか、分解物 B2 及び m が最大で 1.3~2.6% TAR 存在した。(参照 2、13、28)

### 5. 土壌残留試験

褐色森林土・埴壤土 (福島)、火山灰土・埴壤土 (長野) を用い、トリフロキシストロピン及び分解物 B を分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及びほ場) が実施された。推定半減期は表 6 に示されている。(参照 2、13、28)

表 6 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	推定半減期 (日)	
			トリフロキシストロピン	トリフロキシストロピン + 分解物 B
容器内試験	1 mg/kg	褐色森林土・埴壤土	<1	約 16
		火山灰土・埴壤土	<1	約 45
ほ場試験	1 kg ai/ha	褐色森林土・埴壤土	約 6	約 40
		火山灰土・埴壤土	約 6	約 6

※容器内試験では純品、ほ場試験ではフロアブルを使用

### 6. 作物等残留試験

#### (1) 作物残留試験 (国内)

国内において、野菜、果実及び茶を用い、トリフロキシストロピン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は、別紙 3 に示され



ている。

国内で栽培される農産物におけるトリフロキシストロビンの最大残留値は可食部においては最終散布 14 日後に収穫した温州みかん (果皮) の 3.71 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は最終散布 1 日後に収穫したきゅうり (果実) の 0.079 mg/kg であった。(参照 2、13、22、25、28、29)

## (2) 作物残留試験 (海外)

海外において、穀物、野菜、果物等を用い、トリフロキシストロビン及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は、別紙 4 に示されている。

トリフロキシストロビンの最大残留値は、処理 0 日後に収穫したぶどう (果実) の 3.55 mg/kg であった。代謝物 B の最大残留値は、処理 7 又は 14 日後に収穫したぶどう (果実) の 0.27 mg/kg であった。(参照 10、30)

## (3) 後作物残留試験

トリフロキシストロビンをきゅうり又はかぼちゃに 4 回茎葉散布 (総散布量 1,120 g ai/ha) し、最終散布 30 又は 120 日後にレタス、かぶ及び小麦を栽培して後作物残留試験が実施された。

最終散布 30 日後に栽培した植物において、トリフロキシストロビン及び代謝物 B は定量限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。そのため、最終散布 120 日後に栽培した植物では分析を行わなかった。(参照 4)

## (4) 畜産物残留試験

ウシ及びニワトリを用い、トリフロキシストロビン及び代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。結果は別紙 5 に示されている。

トリフロキシストロビンの畜産物における最大残留値は、ウシの 20 mg/kg 飼料投与群で 28~30 日間カプセル経口投与後の腎臓周囲脂肪における 0.06 µg/g であった。ウシの乳汁及びニワトリの臓器及び組織における最大残留値は定量限界未満であった。

代謝物 B の畜産物における最大残留値は、ウシの 20 mg/kg 飼料投与群で 28~30 日間カプセル経口投与後の肝臓における 0.09 µg/g であった。ウシの乳汁及びニワトリの臓器及び組織における最大残留値は定量限界未満であった。(参照 7、20、21)

## (5) 魚介類における最大推定残留値

トリフロキシストロビンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

トリフロキシストロビンの水産 PEC は 0.028 µg/L、BCF は 169 (試験魚種：ブルーギル)、魚介類における最大推定残留値は 0.024 mg/kg であった。(参照 23)

#### (6) 推定摂取量

作物残留試験成績の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、トリフロキシストロビン(親化合物のみ)を暴露評価対象化合物として国内で栽培される農産物及び魚介類から摂取される推定摂取量が表 7 に示されている(別紙 6 参照)。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からトリフロキシストロビンが最大の残留を示す使用条件で、今回申請されたかんきつ類を含む全ての適用作物に使用され、また魚介類への残留が上記 [6. (5)] の最大推定残留値を示し、かつ加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。畜産物については、1 倍量処理における最大残留値が定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しなかった。

表 7 食品中より摂取されるトリフロキシストロビンの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	74.6	52.9	57.5	102

#### 7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 8 に示されている。(参照 2、13、28)

表 8 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3	0、500、1,500、 5,000 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体 重：自発運動の軽 度抑制及び眼裂 の狭小 5,000 mg/kg 体 重：立毛、閉眼
	ヘキソバルビタール 睡眠時間	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	痙攣誘発 作用 (電撃)	ICR マウス	雄 10	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	正常体温	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
循環器系	血圧及び 心拍数	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
骨格筋	懸垂動作	ICR マウス	雄 8	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血性	Wistar ラット	雄 6	0、500、1,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし

—：最小作用量を設定できなかった。  
検体は 0.5%CMC に懸濁して投与した。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

トリフロキシストロビン並びに代謝物 A1、B1、g、y 及び y1 の急性毒性試験  
が実施された。結果は表 9 及び表 10 に示されている。(参照 2~6、8、13、28、32)

表 9 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重：接触に対する過敏反応、唾液過剰分泌、軟便又は水様便、泌尿・生殖器周囲の黒ずみ及び湿潤 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重：立毛、うずくまり 症状 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		1.39 mg/L：活動低下、立毛、眼瞼下垂 検体投与による死亡例なし
		>4.65	>4.65	

表 10 急性毒性試験結果概要 (代謝物 A1、B1、g、y 及び y1)

投与経路	検体	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物 A1	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	代謝物 B1	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	代謝物 g	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	代謝物 y	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	代謝物 y1	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体：0 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.4% Tween80 混合 0.5% CMC 水溶液) 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の影響は認められなかったため、無毒性量は 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、6、13、28)

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、

トリフロキシストロピンは眼及び皮膚に対し軽度の刺激性が認められた。

Pirbright モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び Ctr: (HA)BR モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、Maximization 法では強い皮膚感作性が認められたが、Buehler 法では皮膚感作性は陰性であった。(参照 2, 4~6, 8, 13, 28)

Hsd Win: NMRI マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節試験法の変法) が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2, 13, 28)

## 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 15 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 100, 500 及び 2,000 ppm、雌のみ 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 11 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。雄 2,000 ppm 投与群及び雌 8,000 ppm 投与群では 4 週間の回復期間を設けた。

表 11 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	500	2,000	8,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.44	30.6	127	
	雌	6.76	32.8	133	618

各投与群に認められた毒性所見は表 12 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雌 4 例が投与 30~34 日に切迫と殺された。死亡及び切迫と殺した動物では、瀕死状態でうずくまり及び自発運動低下が観察された。

毒性所見として観察された症状の多くは回復期間中に回復したが、回復期間終了時に 2,000 ppm 投与群雄で脾萎縮が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 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 100 ppm (6.44 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (32.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2, 8, 13, 28)

表 12 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
8,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（1例：投与28日）及び切迫と殺（4例：投与30～34日）</li> <li>・軟便（投与5日）、立毛（投与5日）及び削瘦（投与19日）</li> <li>・飲水量減少（投与3及び5週）</li> <li>・RBC、Ht<sup>§</sup>及びHb増加</li> <li>・好酸球数及び好酸球比減少</li> <li>・Glu、Ure及びカリウム増加</li> <li>・尿pH低下</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・腎急性尿細管病変（死亡及び切迫と殺動物のみ）</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（1例：投与35日）</li> <li>・削瘦（投与33日）</li> <li>・飲水量減少（投与1～4週）</li> <li>・TP及びGlob減少</li> <li>・A/G比及びT.Chol増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾萎縮</li> <li>・骨髓出血・細胞低形成（切迫と殺動物のみ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2,000ppm投与群1例：投与16日）</li> <li>・体重増加抑制（10～12週、8,000 ppm投与群：投与1週）及び摂餌量減少（投与1週、8,000 ppm投与群：投与1、3～5週）</li> <li>・TP及びGlob減少</li> <li>・A/G比増加<sup>#</sup></li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・脾萎縮</li> <li>・骨髓出血、細胞低形成、萎縮（脾・唾液腺・脾・腸粘膜・胸腺・生殖器・下垂体：死亡及び切迫と殺動物のみ）</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与12週、2,000 ppm投与群：投与1週以降）及び摂餌量減少（投与1週及び7週、2,000 ppm投与群：投与1週以降）</li> <li>・肝及び腎比重量増加<sup>1</sup></li> </ul>	500ppm以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的に有意ではないが、検体投与の影響と考えられた。

#：2,000 ppm投与群においては、統計学的な有意差は認められない。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、30、150及び500 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。

各投与群に認められた毒性所見は表13に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雄1例で摂餌量の低下、体重減少及び自発運動低

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

下が見られたため切迫と殺（投与 66 日）された。それ以外に死亡例はなかった。この個体では病理組織学的検査で肝細胞空胞化、小腸粘膜びらん等の所見が認められた。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では摂餌量減少が著しく、給餌時間を延長した。また同群の雄では更に強制給餌及び検体投与の一時的中止（3 例）を行った。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群雄で TG 増加が、150 mg/kg 体重/日以上投与群雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 5 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、13、28）

表 13 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
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（1 例、投与 66 日）</li> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・消瘦</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・WBC<sup>§</sup>、Neu<sup>§</sup> 及び Mon 増加</li> <li>・好酸球数及び好酸球比減少</li> <li>・TP、Alb、Glob<sup>§</sup>、T.Chol、リン脂質<sup>§</sup>、カルシウム及びカリウム減少</li> <li>・腎及び副腎比重量増加、胸腺及び精巣絶対及び比重量減少</li> <li>・胆嚢上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・精細管萎縮</li> <li>・前立腺萎縮</li> <li>・骨格筋<sup>§</sup>、胸腺<sup>§</sup>、リンパ節<sup>§</sup>の萎縮性変化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少（投与 1 週以降）</li> <li>・消瘦</li> <li>・TP、Alb、Glob<sup>§</sup> 及びカルシウム<sup>§</sup>減少</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・胆嚢上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・骨格筋<sup>§</sup>、胸腺<sup>§</sup>、リンパ節<sup>§</sup>の萎縮性変化</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐（投与 0 及び 1 週、500 mg/kg 体重/日投与群：投与 0、1、6 及び 10～13 週）及び下痢（投与 0 週以降）</li> <li>・体重増加抑制（投与 2 週以降）</li> <li>・Cre 及び CK<sup>#</sup>減少</li> <li>・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加<sup>†</sup></li> <li>・肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐（投与 0 及び 8 週、500 mg/kg 体重/日投与群：投与 0、1 及び 10 週）及び下痢（投与 0 週以降）</li> <li>・体重増加抑制（投与 2 週以降）</li> <li>・Cre、T.Chol、リン脂質及び CK 減少</li> <li>・TG 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>
30 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TG 増加</li> </ul>	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>#</sup>：150 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的有意差なし。

<sup>†</sup>：肝絶対重量の増加は 150 mg/kg 体重/日投与群のみ、肝比重量の増加は 500 mg/kg 体重/日投与群のみ有意差あり。

### (3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝及び腎絶対及び比重量が増加したほかは、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、8、13、28)

## 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、2、5、50 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 14 に示されている。

死亡例は認められなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣絶対及び比重量増加が認められたが、対照群が背景データの下限であったこと及び病理組織学的な所見が認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、5、6、8、13、28)

表 14 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐 (投与 0 週以降)</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・TG、Glob 及びクロール増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・骨髓低形成<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢 (投与 2 週以降) 及び嘔吐 (投与 0 週以降)</li> <li>・TG 及び ALP 増加</li> <li>・骨髓低形成<sup>§</sup></li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢 (6 週以降、200 mg/kg 体重/日投与群は 0 週以降)</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量<sup>b</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 2 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 2 週以降)</li> <li>・プロトロンビン活性上昇</li> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>#</sup></li> <li>・肝細胞肥大<sup>b</sup></li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

<sup>#</sup> : 50 mg/kg 体重/日の雌の絶対及び比重量及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌の絶対重量に統計学的な有意差なし。

<sup>b</sup> : 50 mg/kg 体重/日投与群に統計学的有意差なし。



## (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、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹及び臨床検査用動物群：一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、250、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 15 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 15 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	250	750	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.95	9.81	29.7	62.2
	雌	2.22	11.4	34.5	72.8

各投与群に認められた毒性所見は表 16 に示されている。

1,500 ppm 投与群の雌及び 750 ppm 以上投与群の雄で死亡率の低下が認められた。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

1,500 ppm 投与群の雄で腸間膜リンパ節の血管腫及び副腎良性髄質腫瘍の有意な増加が観察されたが、血管腫については発生頻度が背景データと同程度であり、副腎腫瘍については生存率が高かったために腫瘍発生頻度も増加したと考えられ、いずれも投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (雄：9.81 mg/kg 体重/日、雌：11.4 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、6、8、13、28)

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>下痢 (投与 95 週以降)</li> <li>摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>飲水量増加 (投与 9 週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量 (投与 1 週以降) 及び飲水量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>肝及び腎比重量増加</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (投与 3 週以降、1,500 ppm 投与群：2 週以降)</li> <li>肝比重量増加<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制 (投与 4 週以降、1,500 ppm 投与群：投与 1 週以降)</li> </ul>
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>：750 ppm 投与群では、統計学的有意差なし。

## (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：一群雌雄各 10 匹及び血液検査群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (0、30、300、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 17 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 17 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)		30	300	1,000	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.90	39.4	131	274
	雌	3.51	35.7	124	246

各投与群に認められた毒性所見は表 18 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

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、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 39.4 mg/kg 体重/日、雌: 35.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。

(参照 2、3、6、13、28)

表 18 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 7 週以降)</li> <li>・肝細胞肥大及び脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少 (投与 3 週以降)</li> <li>・脾比重量増加</li> <li>・肝細胞肥大及び肝単細胞壊死</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>#</sup></li> <li>・肝単細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 8 週以降)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝限局性壊死</li> </ul>
300ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>#</sup>: 1,000 ppm では、肝絶対重量に統計学的有意差なし。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代では 2 回交配、出産させ (児動物 F<sub>1a</sub> 及び F<sub>1b</sub>)、F<sub>1a</sub> を F<sub>1</sub> 世代の親動物とした。F<sub>1a</sub> の交配、出産は 1 回とした (児動物 F<sub>2</sub>)。

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	750	1,500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.1	45.5	92.5
		雌	4.1	58.0	123
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.8	58.4	127
		雌	4.4	67.0	146

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

親動物 (P 及び F<sub>1a</sub>) では、750 ppm 以上投与群の雌雄で肝、腎、精巢、脳、卵巣及び胸腺の比重量増加が散見されたが、これらは体重増加抑制の結果最終体重が低下したことに起因するものであった。

本試験において、親動物及び児動物で 750 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 50 ppm (P 雄 : 3.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 5.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1a</sub>雄 : 3.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1b</sub>雌 : 5.3 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 2、3、5、6、8、13、28)

表 20 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>		親 : F <sub>1a</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 1~8 日及び 29~36 日以降) 及び摂餌量減少 (1~8 日以降)</li> <li>・脾絶対重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・副腎絶対重量減少</li> <li>・腎尿細管色素沈着<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・脾絶対重量減少</li> </ul>	
	750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎尿細管色素沈着<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制 (投与 1~8 日以降) 及び摂餌量減少 (1~8 日以降)</li> <li>・脳絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・腎絶対重量減少</li> <li>・肝絶対重量減少 (750ppm のみ)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,500 ppm	・眼瞼開裂遅延	・眼瞼開裂遅延	・眼瞼開裂遅延	・眼瞼開裂遅延
	750 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	50 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

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC ナトリウム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重減少（妊娠 6～7 日）及び体重増加抑制（妊娠 6～11 日）、100 mg/kg 体重/日以上投与群で補正体重<sup>2</sup>増加抑制及び摂餌量減少（妊娠 6～16 日）が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で胸腺肥大が認められたが、毒性所見であるとは考えられなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

（参照 2、3、5、6、8、13、28）

### （3）発生毒性試験（ウサギ）

Russian ウサギ（一群雌 19 匹）の妊娠 7～19 日に強制経口（原体：0、10、50、250 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 7～20 日）及び摂餌量減少（妊娠 7～20 日）が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で骨格発育に軽度の影響（第 3 及び第 4 胸骨癒合）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 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、3、5、8、13、28）

### 1 3. 遺伝毒性試験

トリフロキシストロピンの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞（CHO）を用いた染色体異常試験、ラット肝初代培養細胞を用いた UDS 試験及びマウスの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 21 に示されており、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で一部陽性であったが、*in vivo* の小核試験を含むその他の試験が全て陰性であったことから、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、5、6、8、13、28）

<sup>2</sup> 妊娠 21 日に子宮摘出後の体重から妊娠 6 日の体重を差し引いた重量

表 21 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	① 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) ② 61.7~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	①30.9~278 µg/mL(+S9) 1.14~278 µg/mL(-S9) ②11.1~100 µg/mL(+S9) 0.14~100 µg/mL(-S9) ③100~250 µg/mL(+S9) 50~150 µg/mL(-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
	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)	①12.5~50 µg/mL (+S9) (処理 3 時間後に細胞採取) 0.781~3.13 µg/mL (-S9) (処理 18 時間後に細胞採取) ②25~100 µg/mL (+S9) 12.5~50 µg/mL (+S9) (処理 3 時間後に細胞採取) 0.049~0.195 µg/mL(-S9) (処理 18 時間及び 42 時間後に細胞採取)	陰性
	UDS 試験 ラット肝初代培養細胞	0.39~50 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞) (雌雄各 5 匹)	単回経口投与 1,250, 2,500, 5,000 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後と殺、なお、5,000 mg/kg 体重群は、最終投与 16 及び 48 時間後にもと殺)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下  
1)代謝活性化系存在下のみ陽性

代謝/分解物 A1 (植物、水及び光分解由来)、代謝/分解物 B1 (植物、土壌及び水由来) 及び代謝物 g (動物及び植物由来) 並びに y 及び y1 (植物由来) 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 22 に示されている。試験結果は全て陰性であった。(参照 2, 3, 5, 8, 13, 28, 32)

表 22 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 A1	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 B1			陰性
代謝物 g			陰性
代謝物 y			陰性
代謝物 y1			陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) 28日間免疫毒性試験

SD ラット (一群雄 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 23 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。SRBC を投与 26 日後に静脈内投与し、その 4 日後に採血し血清中の SRBC 特異的 IgM を測定した。陽性対照としてシクロホスファミド (3.5 mg/kg 体重/日) が用いられた。

表 23 28日間免疫毒性試験 (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	14.2	70.5	263

4,000 ppm 投与群において、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) が認められた。

シクロホスファミド投与群で統計学的に有意な血清 SRBC 特異的 IgM の減少、脾臓重量の減少並びに脾臓及び胸腺の萎縮/小型化が認められたが、トリフロキシストロビン投与群では対照群と差が認められなかった。

本試験において 4,000 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 1,000 ppm (雄: 70.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。(参照 28、31)

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリフロキシストロビン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内及び海外作物残留試験（かんきつ、ベリー類）、免疫毒性試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、トリフロキシストロビンは速やかに吸収、排泄され、吸収率は低用量投与群で 56.4~65.3%、高用量投与群で 26.6~40.9%であった。放射能は主に糞中に排泄された。体内では主に腎臓、肝臓及び血液に分布し、多くの代謝物が存在したが、主要代謝物として K が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要代謝物は B で、ヤギでは乳汁、筋肉、脂肪、腎臓及び肝臓に 3.6~73.5%TRR、ニワトリでは筋肉、脂肪、肝臓、卵黄及び卵白に 5.1~25.9%TRR 認められた。ほかに、10%TRR を超える代謝物として、ヤギでは ag が最大で 27.8%TRR（肝臓）、ah が最大で 11.8%TRR（肝臓）、ニワトリでは D が最大で 26.1%TRR（卵白）、G が最大で 11.6%TRR（筋肉）、K が最大で 20.5%TRR（皮膚+脂肪）、L が最大で 12.5%TRR（筋肉）、U が最大で 10.6%TRR（卵白）、X が最大で 22.9%TRR（卵黄）、ak が最大で 20.6%TRR（卵黄）、al が最大で 16.4%TRR（卵黄）、j が最大で 13.0%TRR（肝臓）、m が最大で 38.4%TRR（卵白）及び zl が最大で 10.9%TRR（肝臓）認められた。

植物体内運命試験の結果、葉に散布されたトリフロキシストロビンの可食部への移行は少ないと考えられた。主要代謝物はトリフロキシストロビンの異性体、代謝物 B 及び代謝物 u であり、代謝物 B 及び代謝物 u がてんさいの根部でそれぞれ 10.8%TRR 及び 14.9%TRR 認められた。ほかに、植物固有の代謝物として、代謝物 A3、B1、t、v 等が確認されたが 10%TRR を超えるものは認められなかった。

国内及び海外においてトリフロキシストロビン及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、国内でトリフロキシストロビンの最大残留値は、温州みかん（果皮）の 3.71 mg/kg、代謝物 B の最大残留値はきゅうり（果実）の 0.079 mg/kg であった。海外で、トリフロキシストロビンの最大残留値はぶどう（果実）の 3.55 mg/kg、代謝物 B の最大残留値はぶどう（果実）の 0.27 mg/kg であった。

トリフロキシストロビン及び代謝物 B を分析対象化合物とした畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）が実施された。トリフロキシストロビンの最大残留値はウシの腎臓周囲脂肪の 0.06 µg/g であり、代謝物 B はウシの肝臓（0.09 µg/g）を除き定量限界以下であった。

魚介類におけるトリフロキシストロビンの最大推定残留値は 0.024 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、トリフロキシストロビン投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）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、免疫毒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。

植物体内運命試験の結果、代謝物 B 及び u が、畜産動物体内運命試験の結果、

代謝物 B、D、G、K、L、U、X、ag、ah、ak、al、j、m 及び zl が 10%TRR を超えて認められた。これらの代謝物のうち、代謝物 X、ag、ah、ak、al、j、m、u 及び zl はラットにおいて認められなかったが、代謝物 ag 及び ah はラットで認められた代謝物 B の抱合体であること、代謝物 u は植物体内運命試験における残留放射能濃度が低かったこと、代謝物 X、ag、ah、ak、al、j、m 及び zl は畜産物残留試験における分析対象化合物とはされていないが、当該試験におけるトリフロキシストロビン及び代謝物 B の結果から、これらの代謝物の残留量は僅かであると考えられることから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をトリフロキシストロビン（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 24 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 3.1 mg/kg 体重/日であり、この試験の最小毒性量は 45.5 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の無毒性量は 6.44 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 30.6 mg/kg 体重/日、より長期の試験である 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量は 9.81 mg/kg 体重/日、最小毒性量は 29.7 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、得られた毒性所見を検討した結果、より長期の結果である 9.81 mg/kg 体重/日をラットの無毒性量とするのが妥当であると考えられた。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日であったことから、食品安全委員会はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

トリフロキシストロビンの単回経口投与等により生じ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) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし



表 24 各試験における無毒性量等

		無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>					
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	豪州	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、100、500、 2,000、 8,000 <sup>2)</sup> ppm	31	雄：30.6 雌：32.8	雄：6.4 雌：32.8	雄：6.44 雌：32.8	雄：6.44 雌：32.8
		雄：0、6.44、30.6、 127 雌：0、6.76、32.8、 133、618	雌雄：体重増加抑制等	体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、250、750、 1,500 ppm	30	雄：9.81 雌：11.4	雄：9.8 雌：11.4	雄：9.81 雌：11.4	雄：9.81 雌：11.4
		雄：0、1.95、9.81、 29.7、62.2	雌雄：体重増加抑制等	体重増加抑制	体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等
		雌：0、2.22、11.4、 34.5、72.8	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)	(発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	0、50、750、1,500 ppm	親動物：3.8 児動物：3.8	親動物：3.8	親動物	親動物及び児動物	親動物及び児動物
		P雄：0、3.1、45.5、 92.5		雄：2.2~7.5 雌：3.0~10.4	雄：3.1 雌：5.1	P雄：3.1 P雌：5.1	P雄：3.1 P雌：5.1
		P雌：0、5.1、75.9、 155		親動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：体重増加抑制等	F <sub>1</sub> 雄：3.8 F <sub>1</sub> 雌：5.3	F <sub>1</sub> 雄：3.8 F <sub>1</sub> 雌：5.3
		F <sub>1</sub> 雄：0、3.8、 58.4、 127 F <sub>1</sub> 雌：0、5.3、	親動物及び児動物：体重増加抑制	親動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)

無毒性量 (mg/kg体重/日) D							
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
		81.5、 168		い)	い)	い)	い)
	発生毒性試験	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：10 抑制、摂餌量減少	母動物：10 胎児：100 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 胎児：胸腺肥大	母動物：10 胎児：1,000 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし	母動物：10 胎児：1,000 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0、30、300、 1,000、 2,000 ppm 雄：0、3.90、39.4、 131、274 雌：0、3.51、35.7、 124、246	36 雌雄：肝重量増加 (発がん性は認められない)	39.4 肝への影響 (発がん性は認められない)	雄：39.4 雌：3.51 雄：肝単細胞壊死等 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：39.4 雌：35.7 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)	雄：39.4 雌：35.7 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、50、250、 500	母動物：50 胎児：250	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少	母動物及び胎児： 1000 毒性所見なし	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少	母動物：50 胎児：250 母動物：体重増加 抑制、摂餌量減少

無毒性量 (mg/kg体重/日) 1)						
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	JMPR	米国	豪州	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
				胎児：骨格変異 (催奇形性は認められない)	胎児：第3及び第4 胸骨癒合 (催奇形性は認められない)	胎児：第3及び第4 胸骨癒合 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、5、30、150、500	30	雌雄：30	雌雄：5 雌：30	雄：5 雌：30
			雌雄：体重増加抑制等	雌雄：体重増加抑制等	雄：TG増加 雌：体重増加抑制等	雄：TG増加 雌：体重増加抑制等
	1年間慢性毒性試験	0、2、5、50、200	5	雌雄：5 肝重量の増加、肝細胞肥大	雌雄：5 雌雄：肝絶対及び比重量増加等	雌雄：5 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	ADI		NOAEL：3.8 SF：100 ADI：0.04	NOAEL：3.8 UF：100 cRFD：0.038	NOAEL：5 UF：100 ADI：0.05	NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05
	ADI設定根拠資料		ラット2世代繁殖毒性試験	ラット2世代繁殖毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

SF：安全係数 UF：不確実係数 cRFD：慢性参照用量

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。  
2)8,000ppm は雌のみで試験を実施

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A1	CGA357261 (Z,E 異性体)	(Z,E)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステル
A2	CGA331409 (E,Z 異性体)	(Z,E)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステル
A3	CGA357262 (Z,Z 異性体)	(Z,Z)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステル
B	CGA321113	(E,E)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸
B1	CGA373466	(Z,E)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸
B2	CGA373465	(E,Z)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸
C	MET2U MET2F(動物) II 23, I 12 NOA443152 (植物)	(2E)-2-(((1Z)-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン)アミノ)オキシメチルフェニル(メトキシイミノ)酢酸
D	MET1U	ヒドロキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸
E	CGA367619 FHW0115D	フタル酸
G	CGA354870	ヒドロキシ-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-酢酸
K	NOA405637	ヒドロキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステル
L	MET3F	ヒドロキシイミノ-2-[2-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステル
U	MET6U	ヒドロキシイミノ-2-[2-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸
X	MET4U EGR9	2-[2-ヒドロキシ-1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-安息香酸
g	NOA414412	2-[1-(3-ヒドロキシ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-メトキシイミノ-酢酸
h	NOA417076	2-[1-(4-ヒドロキシ-3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-メトキシイミノ-酢酸
j	M13 L13b	(E,E)-メトキシイミノ-2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-フェニル-酢酸メチルエステルのヒドロキシ誘導體
m	CGA357276	2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-ベンゾニトリル
n	CGA321380	2-[1-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-エチリデンアミノオキシメチル]-安息香酸
o	CGA107170	3-トリフルオロメチル-アセトフェノン
p	CGA289565	2,3-ベンズオキサジン-4-カルボン酸メチル

q	—	2-ヒドロキシメチルベンゾニトリル
r	II21a	{2-[1-(2-ヒドロキシ-5-トリフロロメチルフェニル)エチリデンアミノオキシメチル]フェニル}メトキシイミノ酢酸
s	II10	3-{1-[2-(カルボキシメトキシイミノメチル)フェニルメトキシイミノ]エチル}-5-トリフロロメチルフェニルグルコシド
t	II9b	2-{1-[2-(カルボキシメトキシイミノメチル)フェニルメトキシイミノ]エチル}-4-トリフルオロメチルフェニル グルコシド
u	II19a	{2-[1-(2,3-ジヒドロキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-ヒドロキシエチリデンアミノオキシメチル]フェニル}メトキシイミノ酢酸
v	NOA413161/ NOA413163	2-{1-[2-(カルボキシメトキシイミノメチル)フェニルメトキシイミノ]エチル}-6-トリフルオロメチルフェニル グルコシド (異性体3種から構成)
w	II11	2-[2-(カルボキシメトキシイミノメチル)フェニルメトキシイミノ]-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチルグルコシド
y	NOA413163	(2 <i>E</i> )-[2-[( <i>E</i> )-カルボキシ(メトキシイミノ)メチル]ベンジル]オキシイミノ][3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
y1	NOA413161	(2 <i>Z</i> )-[2-[( <i>E</i> )-カルボキシ(メトキシイミノ)メチル]ベンジル]オキシイミノ][3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸
zl	BO172631 L14	2-[[[(1 <i>Z</i> )-2-ヒドロキシ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]ベンゾニトリル
ae	FHW0115C	2-シアノ安息香酸
ag	L7a	2-[[2( <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-(2-[[[(1 <i>E</i> )-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]フェニル)アセチル]アミノ]エタンスルホン酸
ah	L7b	N-[[2( <i>E</i> )-2-(メトキシイミノ)-2-(2-[[[(1 <i>E</i> )-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]フェニル)アセチル]グリシン
ak	EGR10a	2-[[[(1 <i>E</i> )-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]安息香酸
al	EGR10b	メチルオキシ(2-[[[(1 <i>E</i> )-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチリデン]アミノ]オキシ]メチル]フェニル)アセタートのヒドロキシ誘導体

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
CK	クレアチンキナーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
CMC	カルボキシメチルセルロース
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
IgM	免疫グロブリン M
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SRBC	ヒツジ赤血球
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					トリフロキシ ストロピン		代謝物B		トリフロキシ ストロピン		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
てんさい (根) 2004年	1	250 ×3	3	21	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
	1	250 ×3	3	21	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
てんさい (根) 2006年	1	250 ×3	3	21	/	/	/	/	0.01	0.01	/	/
	1	400 ×3	3	21	/	/	/	/	<0.005	<0.005	/	/
	1	420 ×3	3	21	/	/	/	/	<0.005	<0.005	/	/
きゅうり (果実) 1998年	1	250 ×3	3	1	0.23	0.23	0.05	0.05	0.279	0.268	0.079	0.078
				3	0.12	0.12	0.05	0.05	0.118	0.116	0.048	0.048
				7	0.06	0.06	0.04	0.04	0.041	0.041	0.031	0.030
	1	300 ×3	3	1	0.20	0.20	0.07	0.07	0.20	0.195	0.072	0.072
				3	0.07	0.07	0.06	0.06	0.084	0.082	0.058	0.058
				7	0.02	0.02	0.03	0.03	0.016	0.016	0.024	0.022
温州みかん (果肉) 2012年	1	293 ×3	3	1	/	/	/	/	0.01	0.01	/	/
				3	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				7	/	/	/	/	0.02	0.02	/	/
				14	/	/	/	/	0.02	0.02	/	/
				21	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				1	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				3	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				7	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				14	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				21	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/
温州みかん (果皮) 2012年	1	293 ×3	3	1	/	/	/	/	3.29	3.23	/	/
				3	/	/	/	/	3.38	3.34	/	/
				7	/	/	/	/	3.06	3.01	/	/
				14	/	/	/	/	3.71	3.70	/	/
				21	/	/	/	/	3.22	3.20	/	/
				1	/	/	/	/	1.13	1.10	/	/
				3	/	/	/	/	1.06	1.04	/	/
				7	/	/	/	/	0.65	0.64	/	/
				14	/	/	/	/	0.50	0.50	/	/
				21	/	/	/	/	0.55	0.55	/	/
なつみかん (果実全体) 2011年	1	293 ×3	3	1	/	/	/	/	1.12	1.11	/	/
				3	/	/	/	/	1.14	1.14	/	/
				6	/	/	/	/	1.17	1.16	/	/
				13	/	/	/	/	1.03	1.02	/	/
				20	/	/	/	/	1.10	1.10	/	/
				1	/	/	/	/	0.72	0.72	/	/
				3	/	/	/	/	0.68	0.68	/	/
				6	/	/	/	/	0.39	0.38	/	/
				13	/	/	/	/	0.34	0.34	/	/
				20	/	/	/	/	0.36	0.36	/	/
すだち (果実) 2011年	1	318-342 ×3	3	1	/	/	/	/	0.53	0.52	/	/
					3	3	/	/	/	0.35	0.34	/
				7	/	/	/	/	0.30	0.30	/	/
		298-318 ×3	3	14	/	/	/	/	0.12	0.12	/	/
				21	/	/	/	/	0.09	0.09	/	/

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					トリフロキシ ストロピン		代謝物B		トリフロキシ ストロピン		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぼす (果実) 2011年	1	326 ×3	3	1	/	/	/	/	0.13	0.12	/	/
				3	/	/	/	/	0.15	0.15	/	/
				7	/	/	/	/	0.10	0.09	/	/
				14	/	/	/	/	0.08	0.08	/	/
りんご (果実) 1998年	1	1,000 ×4	4	1	0.75	0.74	0.02	0.02	1.20	1.20	<0.005	<0.005
				7	0.57	0.56	<0.01	<0.01	1.09	1.08	<0.005	<0.005
				14	0.60	0.58	0.01	0.01	0.92	0.908	0.006	0.006
				21	0.40	0.40	<0.01	<0.01	0.599	0.567	0.005	0.005
	1	4	1	1	0.5	0.48	<0.01	<0.01	0.836	0.813	<0.005	<0.005
				7	0.66	0.64	<0.01	<0.01	0.433	0.421	<0.005	<0.005
				14	0.36	0.34	<0.01	<0.01	0.365	0.350	<0.005	<0.005
				21	0.42	0.42	0.01	0.01	0.476	0.459	<0.005	<0.005
日本なし (果実) 2005年	1	750 ×4	4	1	1.05	1.05	/	/	0.86	0.85	/	/
				3	0.88	0.87	/	/	0.72	0.70	/	/
				7	0.78	0.78	/	/	0.51	0.50	/	/
				14	0.51	0.50	/	/	0.51	0.50	/	/
西洋なし (果実) 2005年	1	500 ×4	4	1	1.96	1.94	/	/	1.46	1.44	/	/
				3	1.47	1.45	/	/	1.40	1.37	/	/
				7	1.27	1.24	/	/	1.13	1.08	/	/
				14	0.98	0.98	/	/	1.08	1.04	/	/
もも (果肉) 2004年	1	500 ×3	3	1	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
				7	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
				14	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
				21	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
	1	750 ×3	3	1	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
				7	<0.02	<0.02	/	/	0.05	0.04	/	/
				14	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
				21	<0.02	<0.02	/	/	<0.02	<0.02	/	/
もも (果皮) 2004年	1	500 ×3	3	1	9.46	9.10	/	/	5.03	5.00	/	/
				7	5.60	5.42	/	/	4.46	4.45	/	/
				14	7.63	7.36	/	/	4.33	4.32	/	/
				21	5.51	5.28	/	/	3.68	3.62	/	/
	1	750 ×3	3	1	10.6	10.4	/	/	7.50	7.50	/	/
				7	9.98	9.65	/	/	6.47	6.35	/	/
				14	6.68	6.53	/	/	4.51	4.46	/	/
				21	7.76	7.46	/	/	4.17	4.14	/	/
ネクタリン (果実) 2008年	1	500 ×2	2	1	0.58	0.57	/	/	/	/	/	/
				3	0.36	0.35	/	/	/	/	/	/
				7	0.29	0.29	/	/	/	/	/	/
				14	0.24	0.24	/	/	/	/	/	/
	1	500 ×2	2	1	1.09	1.08	/	/	/	/	/	/
				3	1.09	1.07	/	/	/	/	/	/
				7	0.77	0.76	/	/	/	/	/	/
				14	0.72	0.72	/	/	/	/	/	/
すもも (果実) 2008年	1	625 ×2	2	1	0.06	0.06	/	/	/	/	/	/
				3	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/
				7	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/
				14	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/
	1	500 ×2	2	1	0.60	0.60	/	/	/	/	/	/
				3	0.25	0.24	/	/	/	/	/	/
				7	0.21	0.20	/	/	/	/	/	/
				14	0.20	0.20	/	/	/	/	/	/



作物名 (分析部位) 実施年	試験 回数 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					公的分析機関				社内分析機関			
					トリフロキシ ストロピン		代謝物B		トリフロキシ ストロピン		代謝物B	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (果実) 2008年	1	500 ×2	2	1	0.88	0.88	/	/	0.78	0.78	/	/
				3	0.24	0.24	/	/	0.34	0.34	/	/
	1	525 ×2	2	7	0.14	0.14	/	/	0.49	0.49	/	/
				14	0.44	0.43	/	/	0.24	0.24	/	/
おうとう (果実) 2004年	1	625 ×3	3	1	2.33	2.26	/	/	2.90	2.86	/	/
				3	1.80	1.80	/	/	1.34	1.34	/	/
	1	625 ×3	3	7	0.91	0.90	/	/	0.90	0.88	/	/
				14	1.16	1.14	/	/	1.18	1.17	/	/
ぶどう (果実) 2006年	1	250	1	132	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/
				172	<0.01	<0.01	/	/	<0.01	<0.01	/	/
	1	150	1	14	0.82	0.81	/	/	0.61	0.58	/	/
				21	0.86	0.86	/	/	0.83	0.82	/	/
かき (果実) 2009年	1	588 ×3	3	14	0.99	0.96	/	/	0.44	0.42	/	/
				21	0.60	0.59	/	/	0.48	0.48	/	/
	1	625 ×3	3	1	0.33	0.33	/	/	0.30	0.28	/	/
				7	0.43	0.42	/	/	0.22	0.22	/	/
茶 (荒茶) 2001年	1	250 ×2	2	14	0.23	0.22	/	/	0.26	0.25	/	/
				28	0.16	0.16	/	/	0.16	0.16	/	/
	1	250 ×2	2	1	0.37	0.36	/	/	0.25	0.24	/	/
				7	0.26	0.26	/	/	0.18	0.18	/	/
茶 (荒茶) 2002年	1	250 ×2	2	14	0.14	0.14	/	/	0.09	0.09	/	/
				28	0.06	0.06	/	/	0.06	0.06	/	/
	1	250 ×2	2	14	2.14	2.10	/	/	2.32	2.25	/	/
				21	0.11	0.11	/	/	0.12	0.12	/	/
茶 (浸出液) 2001年	1	250 ×2	2	14	1.32	1.31	/	/	1.49	1.46	/	/
				21	0.35	0.34	/	/	0.43	0.42	/	/
	1	250 ×2	2	14	/	/	/	/	0.79	0.78	/	/
				21	/	/	/	/	0.37	0.36	/	/
茶 (浸出液) 2001年	1	250 ×2	2	14	/	/	/	/	0.08	0.08	/	/
				21	/	/	/	/	<0.02	<0.02	/	/
	1	250 ×2	2	14	/	/	/	/	0.04	0.04	/	/
				21	/	/	/	/	<0.02	<0.02	/	/

注) 試験にはフロアブルを用いた

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)			
						トリフロキシ ストロピン		代謝物 B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
ライ麦 (穀粒) 1995-1999年	3	EC	188-250	2	34-35 41-47	0.05 0.05	0.03* 0.03*	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
ライ麦 (麦わら) 1995-1999年	3	EC	188-250	2	34-35 41-47	0.43 0.36	0.27 0.17*	0.12 0.09	0.08 0.07*
ライ麦 (穀粒) 2003年	1	SC	100	2	56	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ライ麦 (麦わら) 2003年	1	SC	100	2	56	0.12	0.12	0.02	0.02
えんぱく (穀粒) 1999年	12	EC	62.5	2	38-42 49-56 83	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
えんぱく (麦わら) 1999年	12	EC	62.5	2	38-42 49-56 83	0.12 0.07 <0.02	0.06* 0.04* <0.02	<0.02 <0.02 <0.02	<0.02 <0.02 <0.02
大豆 (子実) 2003年	20	EC	87-95×3	3	19-24	0.058 <sup>1)</sup>	0.015* <sup>1)</sup>		
はくさい (葉球) 2002年	1	SC	0.025/株	1	21	0.17	0.16	<0.04	<0.04
			0.05/株			0.23	0.20	0.10	0.01
にんにく (鱗茎) 2004年	3	SC	75×5	5	14	<0.05	<0.05		
			150×5			<0.05	<0.05		
アスパラガス (若茎) 2002年	7	WG	138-150×3	3	92-100 167-180	<0.05 <0.05	<0.05 <0.05	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02
にんじん (根部) 1999-2000年	10	WG	140×4	4	6-7	0.068	0.026*	0.022	0.02*
セルリー (茎葉) 1999-2000年	1	WG	140×6	6	7	0.22	0.20	0.035	0.034
	8		140×4	4	6-8	1.8	0.61	0.036	0.023*
ミニトマト (果実) 2002年	1	SC	- 2)	3	1 3 5 7	1.48 1.20 0.80 0.56	1.35 1.11 0.73 0.49	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03	<0.03 <0.03 <0.03 <0.03
トマト (果実) 1997-1998年	2	WG	140×8	8	0	0.25	0.16	<0.02	<0.02
	1				0.36	0.17*	<0.02	<0.02	
	3				0.49	0.10*	<0.02	<0.02	
	5				0.16	0.03*	<0.02	<0.02	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)			
						トリフロキシ ストロビン		代謝物 B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (果実) 2001年	3	WG	140×4	4	0	0.315	0.144	<0.002	<0.002
					3	0.344	0.120	0.002	0.002*
					5	0.208	0.099	<0.002	<0.002
					7	0.230	0.104	<0.002	<0.002
					10	0.191	0.084	<0.002	<0.002
					12-13	0.184	0.078	<0.002	<0.002
					15-16	0.902	0.184	<0.002	<0.002
			140×8	8	0	0.581	0.284	0.007	0.002
					3	0.426	0.165	0.003	0.002
					5	0.320	0.124	<0.002	<0.002
					7	0.353	0.149	<0.002	<0.002
					10	0.157	0.081	<0.002	<0.002
					12-13	0.218	0.098	<0.002	<0.002
					15-16	0.233	0.097	<0.002	<0.002
ピーマン (果実) 1997年	1 6 1 1	WG	140×8	8	0	0.12	0.12	<0.02	<0.02
					1	0.08	0.07	<0.02	<0.02
					3	0.14	0.08	<0.02	<0.02
					5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうがらし (果実) 1997年	3	WG	140×8	8	3	0.27	0.12	<0.02	<0.02
とうがらし (果実) 2001年	3	WG	140×4	4	0	0.156	0.098	<0.004	<0.004
					3	0.138	0.093	<0.004	<0.004
					5	0.155	0.093	<0.004	<0.004
					7	0.156	0.080	<0.004	<0.004
					10	0.090	0.056	<0.004	<0.004
					13	0.110	0.058	<0.004	<0.004
					16	0.077	0.048	<0.004	<0.004
			140×8	8	0	0.132	0.086	<0.004	<0.004
					3	0.118	0.077	<0.004	<0.004
					5	0.098	0.066	<0.004	<0.004
					7	0.079	0.051	<0.004	<0.004
					10	0.091	0.057	<0.004	<0.004
					13	0.084	0.049	<0.004	<0.004
					16	0.066	0.041	<0.004	<0.004
とうがらし (果実) 2002年	1	SC	250×3	3	1	1.51	1.45	<0.03	<0.03
					3	1.29	1.14	<0.03	<0.03
					5	1.02	0.99	<0.03	<0.03
					7	0.92	0.87	<0.03	<0.03
未成熟いんげん (さや) 2002年	8	WG	125×3	3	0	0.48	0.24	<0.02	<0.02
					1	0.23	0.15*	<0.02	<0.02
					3	0.35	0.15	<0.02	<0.02
					5-6	0.18	0.08	<0.02	<0.02
未成熟いんげん (さや) 2002年	4	WG	200×2	2	0	0.59	0.34	0.03	0.02
					7	0.08	0.07	<0.02	<0.02
					13-14	0.06	0.04	<0.02	<0.02
					21	0.06	0.04*	<0.02	<0.02
ブラックカラント (果実) 2003年	1	WG	250×3	3	0	1.6	/	0.04	/
					3	1.0	/	0.04	/
					5	0.79	/	0.04	/
					7	0.76	/	0.03	/
					9	0.55	/	0.03	/

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g a/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)			
						トリフロキシ ストロビン		代謝物 B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
ブラックカラント (果実) 2003年	1	WG	250×3	3	0	1.7	/	<0.02	/
					4	1.0		<0.02	
					7	0.80		<0.02	
1	WG	250×3	3	0	1.1	/	<0.02	/	
				3	0.65		<0.02		
				5	0.63		<0.02		
1	WG	250×3	3	7	0.43	/	<0.02	/	
				10	0.35		<0.02		
				0	0.97		<0.02		
ブラックカラント (果実) 2004年	1	WG	250×3	3	3	0.95	/	<0.02	/
					7	1.1		<0.02	
					0	0.99		<0.02	
1	WG	250×3	3	3	0.57	/	<0.02	/	
				5	0.38		<0.02		
				7	0.34		<0.02		
1	WG	250×3	3	10	0.20	/	<0.02	/	
				0	0.69		<0.02		
				3	0.41		<0.02		
ぶどう (果実) 1995年	1	EC	62.5~188 ×7	7	5	0.30	/	<0.02	/
					7	0.26		<0.02	
					10	0.19		<0.02	
0	1.14	1.14	0.09	0.09	3	0.65	0.65	0.15	0.15
					7	0.47	0.47	0.18	0.18
					14	0.24	0.24	0.14	0.14
21	0.12	0.12	0.11	0.11	28	0.10	0.10	0.10	0.10
					42	0.08	0.08	0.09	0.09
					0	2.33	2.33	0.23	0.23
ぶどう (果実) 1995年	1	EC	125~375 ×7	7	3	1.87	1.87	0.26	0.26
					7	1.58	1.58	0.27	0.27
					14	1.25	1.25	0.27	0.27
21	0.66	0.66	0.21	0.21	28	0.64	0.64	0.20	0.20
					42	0.36	0.36	0.14	0.14
					6	3.40	1.44	0.19	0.09
ぶどう (果実) 1995~1996年	6	WG	153~223 ×8	8	14	1.20	0.80	0.04	0.04
					21	1.78	1.15	0.12	0.12
					28	1.18	0.71	0.05	0.04
6	1.23	0.71	0.11	0.05	35	1.02	0.63	0.12	0.06
					41-42	1.02	0.63	0.12	0.06
					48	1.42	0.86	0.15	0.13
ぶどう (果実) 1996年	2	WG	188×8	8	0	3.55	2.34	0.15	0.12
					7	2.28	1.30	0.09	0.08
					14	1.7	0.98	0.08	0.06
28-31	1.66	0.94	0.08	0.06	35	1.47	0.85*	0.08	0.06*
					0	2.48	2.48	0.14	0.14
					7	1.42	1.42	0.10	0.10
ぶどう (果実) 1995年	1	WG	188×7	7	14	0.97	0.97	0.07	0.07
					28	0.81	0.81	0.06	0.06
					41	0.68	0.68	0.05	0.05

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)			
						トリフロキシ ストロピン		代謝物 B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (果実) 1995年	1	WG	62.5~188 ×7	7	0	0.50	0.50	0.05	0.05
					3	0.35	0.35	0.05	0.05
					7	0.19	0.19	0.03	0.03
					14	0.11	0.11	0.04	0.04
					21	0.05	0.05	0.03	0.03
					28	0.04	0.04	0.03	0.03
					42	0.06	0.06	0.03	0.03
ぶどう (果実) 1996年	2	WG	188~190 ×6	6	35	2.24	1.74	0.07	0.05
ぶどう (果実) 1996年	2	WG	188×6	6	40~41	1.68	1.34	0.11	0.08
ぶどう (果実) 1995年	2	WG	188×8	8	0	1.71	1.64	0.11	0.10
					28	0.64	0.44	0.09	0.08
					35	0.58	0.41	0.09	0.07
					42	0.52	0.17	0.07	0.06
					49	0.18	0.16	0.08	0.06
かき (果実) 2002年	1	SC	— <sup>2)</sup>	3 4 4	22	0.11	0.07	<0.02	<0.02
					22	0.22	0.20	<0.02	<0.02
					14	0.64	0.46	<0.02	<0.02
バナナ (果実、無袋) 2001-2002年	3	EC	90	4	0	0.29 <sup>1)</sup>	0.20 <sup>*1)</sup>	/	/
					1	0.23 <sup>1)</sup>	0.17 <sup>*1)</sup>	/	/
					3	0.15 <sup>1)</sup>	0.13 <sup>*1)</sup>	/	/
	2	EC			0	0.055	0.050	0.023	0.022*
					1	0.360	0.187	0.015	0.018*
					3	0.062	0.039	0.011	0.014
	2	SC			0	0.106	0.062	0.024	0.022*
					1	0.101	0.060	0.024	0.022*
					3	0.126	0.078	0.023	0.022*
	2	WG			0	0.066	0.038	<0.02	<0.02
					1	0.031	0.02*	0.017	0.018*
					3	0.071	0.044	0.017	0.018*
バナナ (果実、有袋) 2001-2002年	3	EC	90×4	4	0	<0.05 <sup>1)</sup>	<0.05 <sup>1)</sup>	/	/
					1	<0.05 <sup>1)</sup>	<0.05 <sup>1)</sup>	/	/
					3	<0.05 <sup>1)</sup>	<0.05 <sup>1)</sup>	/	/
	2	EC			0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	2	SC			0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	2	WG			0	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
					3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI	残留値 (mg/kg)			
						トリフロキシ ストロピン		代謝物 B	
						最高値	平均値	最高値	平均値
キウイ (果実) 2003年	6	WG	250	1	37-39	0.15	0.11	<0.02	<0.02
					55-58	0.09	0.04	<0.02	<0.02
					64-66	0.10	0.05*	<0.02	<0.02
					70-73	0.06	0.05	<0.02	<0.02
					78-80	0.05	0.03*	<0.02	<0.02
128-163	0.06	0.03*	<0.02	<0.02					
バンパイ (果実) 2003年	4	WG	139~151 ×4	4	0	0.28	0.18	0.04	0.03*
グアバ (果実) 2004年	3	SC	75×5	5	0	<0.05	<0.05	/	/
					5	<0.05	<0.05		
					10	<0.05	<0.05		
					20	<0.05	<0.05		
					30	<0.05	<0.05		
			150×5		0	<0.05	<0.05		
					5	<0.05	<0.05		
					10	<0.05	<0.05		
					20	<0.05	<0.05		
					30	<0.05	<0.05		
パッションフルーツ (果実) 2004年	3	SC	60×4	4	0	<0.05	<0.05	/	/
					3	<0.05	<0.05		
					5	<0.05	<0.05		
					7	<0.05	<0.05		
					10	<0.05	<0.05		
			120×4		0	<0.05	<0.05		
					3	<0.05	<0.05		
					5	<0.05	<0.05		
					7	<0.05	<0.05		
					10	<0.05	<0.05		
綿実 (種子) 2002年	3	EC	100×3	3	21	<0.05	<0.05	/	/
			200×3	3	21	<0.05	<0.05		
綿実 (種子) 2004年	3	SC	75×5	5	21	<0.05	<0.05	/	/
			150×5	5	21	<0.05	<0.05		
コーヒー豆 (豆) 2002年	4	EC	113×3	3	30	<0.05	<0.05	/	/
			225×3	3	30	<0.05	<0.05		

SC:フロアブル剤、EC:乳剤、WG:顆粒水和剤

1) トリフロキシストロピン及び代謝物Bの合計

2) 散布量:フロアブル剤(25%)を2,000倍に希釈し、植物体全体に充分量散布した。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界地の平均に<を付して記載した。
- ・海外と日本の食品区分の違いにより、インポートトレランスが申請された食品区分と作物残留試験における作物名は必ずしも一致しない。
- ・CODEX基準に該当する作物は残留試験が提出されていない。

<別紙5：畜産物残留試験成績>

動物種 動物数/群	投与濃度(ppm) 又は 投与量(mg/kg体重/日) 投与方法	試料	試料 採取日	残留値 (µg/g)	
				トリプロキシストロピン	代謝物 B
泌乳牛 (ホルスタイン種) 投与群 3 対照群 2	2 ppm 28~30日間 カプセル経口投与 (1倍量)	筋肉 (脚部)	最終投与後	/	/
		筋肉 (脚部)		/	/
		肝臓		<0.02	<0.02
		腎臓		<0.02	<0.02
		大網脂肪		<0.02	<0.02
		腎臓周囲脂肪		<0.02	<0.02
	6 ppm 28~30日間 カプセル経口投与 (3倍量)	筋肉 (脚部)	最終投与後	/	/
		筋肉 (脚部)		/	/
		肝臓		<0.02	<0.02
		腎臓		<0.02	<0.02
		大網脂肪		<0.02	<0.02
		腎臓周囲脂肪		0.02+	0.02+
	20 ppm 28~30日間 カプセル経口投与 (10倍量)	筋肉 (脚部)	最終投与後	<0.02	<0.02
		筋肉 (脚部)		<0.02	<0.02
		肝臓		<0.02	0.09
		腎臓		<0.02	0.02
		大網脂肪		0.05	<0.02
		腎臓周囲脂肪		0.06	<0.02
	20 ppm 26日間 カプセル経口投与	乳汁	投与0~28日	<0.01	<0.01
産卵鶏 (白色レガール種) 雌 各群15	15 ppm <sup>2)</sup> 30日間混餌投与	筋肉 (腿及び胸)	最終投与後	<0.02	<0.02
		皮膚 (脂肪を含む)		<0.02	<0.02
		肝臓		<0.02	<0.02
		腹膜脂肪		<0.02	<0.02
	15 ppm 28日間混餌投与	卵	投与0~28日	<0.02	<0.02

1)：投与28、29及び30日後に1頭ずつと殺。

2)：15 ppm 投与群で残留が認められなかったため、1.5及び4.5 ppm 投与群は分析されなかった。

+：3頭中1頭のみから定量限界を超えて検出。

/：データなし。

<別紙 6 : 推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重 : 55.1kg)		小児(1~6歳) (体重 : 16.5 kg)		妊婦 (体重 : 58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重 : 56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (µg/人/日)
てんさい	0.01	32.5	0.33	27.7	0.28	41.1	0.41	33.2	0.33
きゅうり	0.268	20.7	5.55	9.6	2.57	14.2	3.81	25.6	6.86
みかん	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
なつみかんの の果実全体	1.16	1.3	1.51	0.7	0.81	4.8	5.57	2.1	2.44
その他の かんきつ類 果実	0.52	5.9	3.07	2.7	1.40	2.5	1.30	9.5	4.94
りんご	1.2	24.2	29.0	30.9	37.1	18.8	22.6	32.4	38.9
日本なし	1.05	6.4	6.72	3.4	3.57	9.1	9.56	7.8	8.19
西洋なし	1.94	0.6	1.16	0.2	0.39	0.1	0.19	0.5	0.97
もも	0.04	3.4	0.14	3.7	0.15	5.3	0.21	4.4	0.18
ネクタリン	1.08	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11	0.1	0.11
すもも	0.6	1.1	0.66	0.7	0.42	0.6	0.36	1.1	0.66
うめ	2.86	1.4	4.00	0.3	0.86	0.6	1.72	1.8	5.15
おうとう	0.96	0.4	0.38	0.7	0.67	0.1	0.10	0.3	0.29
かき	0.42	9.9	4.16	1.7	0.71	3.9	1.64	18.2	7.64
茶	2.25	6.6	14.85	1.0	2.25	3.7	8.33	9.4	21.2
その他の スパイス	3.7	0.1	0.37	0.1	0.37	0.1	0.37	0.2	0.74
魚介類	0.024	93.1	2.23	39.6	0.95	53.2	1.28	114.8	2.76
合計			74.6		52.9		57.5		102

- ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均残留値のうち、トリフロキシストロピンの最大値を用いた(参照別紙3)。
- ・「ff」：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照33)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び農産物残留量から求めたトリフロキシストロピンの推定摂取量(µg/人/日)
- ・その他のかんきつ果実については、かぼす、すだちのうち残留値の高いすだちの値を用いた。
- ・その他のスパイスは温州みかんの皮を用いた。
- ・ぶどうは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていない。
- ・畜産物は、一倍量処理におけるトリフロキシストロピンの最大残留値が定量限界未満であったため推定摂取量の計算はしていない。



<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録トリフロキシストロビン（殺菌剤）（平成 19 年 4 月 18 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 3 JMPR : Pesticide residues in food - 2004 (2004)
- 4 US EPA : HED Risk Assessment: Human Health Risk Assessment for Trifloxystrobin for New Section 3 Use on Soybeans (2006)
- 5 US EPA : Federal Register/Vol. 68, No. 43 (2003)
- 6 US EPA : Pesticide Fact Sheet : Trifloxystrobin (1999)
- 7 Australia NRA : EVALUATION REPORT Trifloxystrobin (2000)
- 8 Australia NRA : Trifloxystrobin Evaluation Report (1998)
- 9 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 5 日厚生労働省発食安第 0605003 号）
- 10 残留性に係る試験成績 トリフロキシストロビン：バイエルクロップサイエンス（株）、2008 年、未公表
- 11 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 8 月 1 日付け府食第 840 号）
- 12 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年 8 月 10 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 326 号）
- 13 農薬抄録トリフロキシストロビン（殺菌剤）（平成 22 年 2 月 8 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 14 ヤギにおける代謝・分布試験（グリオキシフェニル標識）（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1997 年、未公表
- 15 ヤギにおける代謝・分布試験（トリフロロメチルフェニル標識）（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1997 年、未公表
- 16 ニワトリにおける代謝・分布試験（グリオキシフェニル標識）（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1997 年、未公表
- 17 ニワトリにおける代謝・分布試験（トリフロロメチルフェニル標識）（GLP 対応）：Novartis Crop Protection AG（スイス）、1997 年、未公表
- 18 小麦を用いた代謝試験（グリオキシフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）、2002 年、未公表
- 19 小麦を用いた代謝試験（トリフロロメチルフェニル標識）（GLP 対応）：バイエルクロップサイエンス社（ドイツ）、2002 年、未公表
- 20 乳牛を用いた残留試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection（米国）、1996 年、未公表
- 21 ニワトリを用いた残留試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection（米国）、1998 年、未公表

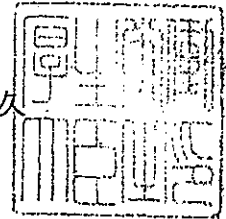
- 22 うめを用いた作物残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 23 トリフロキシストロビンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 24 食品健康影響評価について（平成 22 年 8 月 11 日厚生労働省発食安 0811 第 8 号）
- 25 かきを用いた作物残留試験：バイエルクロップサイエンス株式会社、2009年、未公表
- 26 食品、添加物の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 24 年 8 月 20 日付け厚生労働省告示第 484 号）
- 27 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日厚生労働省発食安 0108 第 5 号）
- 28 農薬抄録トリフロキシストロビン（殺菌剤）（平成 26 年 2 月 16 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 29 トリフロキシストロビン作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2014 年、未公表
- 30 トリフロキシストロビン IT 申請用資料：バイエルクロップサイエンス株式会社、2014 年、未公表
- 31 28-day immunotoxicity study in the male Sprague-dawley rat by dietary administration. (GLP 対応) : Bayer S.A.S. (仏国)、2012 年、未公表
- 32 JMPR : “Trifloxystrobin” , Pesticide Residues in Food-2004, evaluations PartII-Toxicology, p387-450 (2004)
- 33 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフェニコール  
農薬ヘプタクロル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフェノブカルブに係る食品規格（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。

## フェノブカルブ

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

### 1. 概要

(1) 品目名：フェノブカルブ [ Fenobucarb (ISO) ]

(2) 用途：殺虫剤

カーバメイト系殺虫剤である。コリンエステラーゼ阻害により殺虫作用を示すと考えられている。

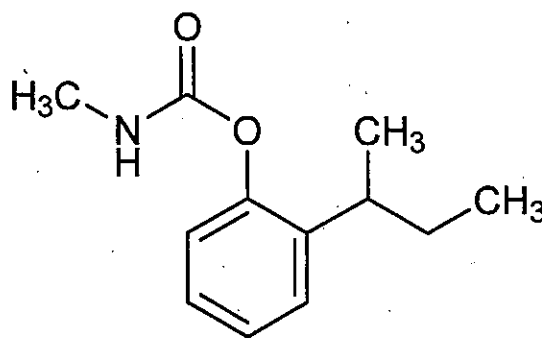
動物用医薬品としても、国内において承認されており、マダニ、ワクモ、動物に寄生するノミ、シラミ等の防除を目的として鶏及び牛等の畜体に直接噴霧・塗布・散布される。また、畜舎周辺のボウフラの防除にも使用される。

(3) 化学名

(*RS*)-2-*sec*-Butylphenyl methylcarbamate (IUPAC)

2-(1-Methylpropyl)phenyl methylcarbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{17}NO_2$
分子量	207.27
水溶解度	$4.2 \times 10^{-1}$ g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 2.67$ (25°C)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 農薬としての使用方法

国内での使用方法

① 50.0%フェノブカルブ乳剤

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	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ツマグロヨコバイ ウカ類	1000～ 2000倍	60～150 L/10 a	収穫7日前 まで	5回以内	散布	5回以内
小麦	ヒメビウカ	8倍 30倍	800 mL/10 a 3 L/10 a		1回	空中 散布	1回
なす	シキリイアザミマ	2000倍	100～300 L/10 a	収穫3日前 まで	3回以内	散布	3回以内
きゅうり ピーマン すいか		1500～ 2000倍		収穫前日 まで			
メロン							
さとうきび	クザミ メイツユ類 カンヤコバネガカメシ	1000倍	—	収穫30日前 まで	4回以内		4回以内

② 3.0%フェノブカルブ粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ツマグロヨコバイ ウカ類	3～4 kg/10 a	収穫7日前 まで	5回以内	散布	5回以内
小麦	キシトビシ	種子重量の3%	は種前	1回	種子 粉衣	1回

③ 2.0%フェノブカルブ・1.5%マラチオン粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ウンカ類 カメシ類 アザミヤカ類 イネトオヒムシ ツマグロヨコバイ	3~4 kg/10 a	収穫7日 前まで	5回以内	散布	5回以内
小麦	ヒトヒゲウカ	3 kg/10 a		1回		
さとうきび	クサゼミ幼虫	4 kg/10 a	収穫30日 前まで	4回以内	地際散布又は 土壌混和	4回以内
	クサゼミ幼虫 カンシヤコバネガカメシ	3~4 kg/10 a			散布	

④ 40.0%フェノブカルブ・30.0%マラチオン乳剤

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	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数	
稲	ツマグロヨコバイ ウンカ類 アザミヤカ類	1000倍	60~150 L/10 a	収穫7日 前まで	5回以内	散布	5回以内	
なす	アブラムシ類 カンキョウアザミヤカ	1500倍	100~300 L/10 a	収穫3日 前まで	3回以内		3回以内	
	シメキョウアザミヤカ	1500~ 2000倍						
きゅうり	アブラムシ類 カンキョウアザミヤカ	1500倍		収穫前日 まで				
	シメキョウアザミヤカ	1500~ 2000倍						
ピーマン	シメキョウアザミヤカ	1500~ 2000倍						
メロン								
すいか	シメキョウアザミヤカ アブラムシ類	1500~ 2000倍						
みかん	チャノキアザミヤカ アブラムシ類	1000倍	200~700 L/10 a	収穫30日 前まで	5回以内			5回以内
	ウスカワマイ	600倍						
たまねぎ	アザミヤカ	800~ 1000倍	100~300 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	3回以内		
葉たまねぎ		1000倍	収穫21日 前まで					

④ 40.0%フェノブカルブ・30.0%マラチオン乳剤（つづき）

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
ピーマン	温室、ガラス室、ビニルハウス等の密閉できる場所	ミメキイロアザミウマ	100 mL / 10 a	4 L / 10 a	収穫7日前まで	3回以内	常温煙霧	3回以内

⑤ 30.0%フェノブカルブ・45.0%フェニトロチオン乳剤

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	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ウカ類 カメシ類	300倍	25 L / 10 a	収穫21日前まで	2回以内	散布	5回以内
	イネトオイムシ ニカメイチュウ第一世代 ツマグロヨコバイ	1000倍	60~150 L / 10 a				
小麦	ヒメトビウカ	8倍	800 mL / 10 a	収穫7日前まで	1回	空中散布	1回
		30倍	3 L / 10 a				

⑥ 10.0%フェノブカルブ・15.0%フェニトロチオンマイクロカプセル剤

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	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ウカ類 カメシ類	12倍	3 L / 10 a	収穫21日前まで	2回以内	空中散布	5回以内
		3倍	300 mL / 10 a				
			800 mL / 10 a			無人ヘリコプターによる散布	

⑦ 4.0%フェノブカルブ・10.0% テブフェンピラドくん煙剤

作物名	適用場所	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
いちご	温室・ビニルハウス等密閉できる場所	うどんこ病 アブラムシ類 ハダニ類	くん煙室容積 400 m <sup>3</sup> (床面積200 m <sup>2</sup> ×高さ2 m) 当り75 g	収穫前日まで	2回以内	くん煙	2回以内
きゅうり なす					1回		3回以内



⑧ 4.0%フェノブカルブ・3.5% カルタップ粒剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェノブカルブを含む農薬の総使用回数
稲	ニカメイトウ イネトムシ イネトオイトムシ ツマグロヨコバイ ウカ類	3~4 kg /10 a	収穫30日 前まで	5回以内	手、又は 散粒機で 田面に均 一に散粒 する。	5回以内
	イネシジウムシ コブノメイガ サカメイトウ スクリンコガイ (食害防止)	4 kg/10 a				

(2) 動物用医薬品としての使用方法

国内での使用方法

① 2%フェノブカルブ粉剤

対象動物及び使用方法		休薬期間
牛(搾乳牛を除く。)、馬、豚、 めん羊・山羊(搾乳動物を除く。) 鶏	鶏又は畜体に適量散布する。	鶏又は畜体に直接 噴霧・塗布・散布す る場合 鶏：15日間 鶏以外：7日間
畜舎内外	10a 当たり 2~3 kg の割合で散 布し、マダニ、アブ、サシバエ 等を防除する。 1m <sup>2</sup> 当たり 20~50 g の割合で散 布し、ワクモ、トリサシダニ等 を防除する。	

② 20%フェノブカルブ乳剤

対象動物及び使用方法		休薬期間
牛(搾乳牛を除く。)、馬、豚、 めん羊・山羊(搾乳動物を除く。) 鶏	500~1000 倍に希釈し、噴霧ま たは塗布する。	鶏又は畜体に直接 噴霧・塗布・散布す る場合 鶏：15日間 鶏以外：7日間
畜舎内外	水 1t に 2~5 mL の割合で使用 し、畜舎周辺のボウフラを防除 する。	

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ① 分析対象の化合物

- ・ フェノブカルブ

##### ② 分析法の概要

試料からジクロロメタン等で抽出し、フロリジ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、精製後、水酸化ナトリウムを用いて加水分解し、生成した2-sec-ブチルフェノールをクロロアセチル化し、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 : 0.002~0.04 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. 魚介類への推定残留量

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

#### (1) 水産動植物被害予想濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 PECTier2<sup>註2)</sup>及び非水田 PECTier1<sup>註3)</sup>を算出したところ、水田 PECTier2 は 4.7 ppb、非水田 PECTier1 は 0.073 ppb となったことから、水田 PECTier2 の 4.7 ppb を採用した。

#### (2) 生物濃縮係数

本剤はオクタノール/水分配係数 ( $\log_{10}Pow$ ) が 2.67 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、回帰式 ( $\log_{10}BCF = 0.80 \times \log_{10}Pow - 0.52$ ) を用いて 41 と算出された。

#### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、フェノブカルブの水産動植物被害予測濃度 : 4.7 ppb、BCF : 41 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 4.7 \text{ ppb} \times (41 \times 5) = 963.5 \text{ ppb} \approx 0.96 \text{ ppm}$$

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

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

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

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

## 5. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象化合物

・フェノブカルブ

#### ② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、n-ヘキサンで脱脂後、シリカゲルカラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)又はガスクロマトグラフ・質量分析計(GC-MS)で定量する。

または、試料からジクロロメタンで抽出し、フロリジルカラムで精製する。アルカリ性条件下で加水分解し、生成した2-sec-ブチルフェノールを無水クロロ酢酸によりクロロアセチル化を行い、ガスクロマトグラフ(ECD)で定量する。

定量限界：0.002～0.02 ppm

### (2) 残留試験結果

① 子牛(ホルスタイン種、去勢雄4頭/投与群)にフェノブカルブ製剤(20%乳剤)の500倍希釈液を単回噴霧投与(300 mL/頭)し、投与1、2、3、5及び7日後に筋肉、筋肉(噴霧部位直下)、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフェノブカルブの残留濃度についてLC-MSにより測定した。

表1：子牛にフェノブカルブを単回噴霧投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	2	3	5	7
筋肉	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
筋肉 (噴霧部位直下)	<0.005 (2), 0.007, 0.018	<0.005 (4)	<0.005 (3), 0.009	<0.005 (4)	<0.005 (4)
脂肪	0.027±0.012 (4)	0.027±0.008 (4)	0.022±0.008 (4)	<0.005, 0.009, 0.027, 0.022	<0.005, 0.010, 0.041, 0.005
肝臓	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
腎臓	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
小腸	0.043, 0.020, 0.005, <0.005	0.007, <0.005, 0.088, 0.024	0.036±0.039 (4)	<0.005 (2), 0.017, 0.032	<0.005 (4)

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 子豚 (交雑種、去勢雄4頭/投与群) にフェノブカルブ製剤 (20%乳剤) の500倍希釈液を単回噴霧投与 (250 mL/頭) し、投与1、2、3、5及び7日後に筋肉、筋肉 (噴霧部位直下)、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び皮膚におけるフェノブカルブの残留濃度についてLC-MSにより測定した。

表2：子豚にフェノブカルブを単回噴霧投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	2	3	5	7
筋肉	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
筋肉 (噴霧部位直下)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
脂肪	0.033±0.017 (4)	<0.005, 0.054, 0.007 (2)	<0.005, 0.13, 0.009, 0.037	<0.005, 0.027, 0.013, 0.015	<0.005 (3), 0.017
肝臓	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
腎臓	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
小腸	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
皮膚	1.0±1.03 (4)	0.70±0.41 (4)	0.40±0.14 (4)	0.43±0.23 (4)	0.14± 0.093 (4)

定量限界：0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、皮膚について、統計学的解析により最大許容濃度の上限を算出したところ1.4 mg/kgであった。

- ③ 馬（サラブレッド種、雄又は雌3頭/時点/投与群）にフェノブカルブ製剤（20%乳剤）の500倍希釈液を単回噴霧投与（500 mL/頭）し、投与1、2、3及び7日後に筋肉、脂肪、脂肪（噴霧部位直下）、肝臓、腎臓及び小腸におけるフェノブカルブの残留濃度について液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）により測定した。

表3：馬にフェノブカルブを単回噴霧投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	7
筋肉	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)
脂肪	<0.002 (2), 0.007	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)
脂肪 (噴霧部位直下)	<0.002 (2), 0.016	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)
肝臓	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)
腎臓	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)
小腸	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)	<0.002 (3)

定量限界： 0.002 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 採卵鶏（白色レグホン種、14ヶ月齢2羽/時点/投与群）をフェノブカルブ製剤（20%乳剤）の100倍希釈液100 mLに薬浴、又はフェノブカルブ製剤（2%粉剤）10 gを鶏体に散布し、投与1、5及び10日後に深胸筋、肝臓、腎臓、皮膚及び卵におけるフェノブカルブの残留濃度についてガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表4：鶏にフェノブカルブを投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度 (mg/kg)

組織	乳剤			粉剤		
	最終投与後日数			最終投与後日数		
	1	5	10	1	5	10
深胸筋	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
肝臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
腎臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
皮膚	1.03	2.26	0.04	9.01	2.39	0.03
卵	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

定量限界：0.02 mg/kg

数値は分析値を示す。

- ⑤ 採卵鶏(ハイラインマリア、330日齢3羽/時点/投与群)にフェノブカルブ製剤(20%乳剤)の100倍希釈液又は500倍希釈液を単回噴霧投与(100mL/羽)し、投与3、7、15、30、40、50及び60日後に脂肪、皮膚、肝臓及び心臓におけるフェノブカルブの残留濃度についてGC-MSにより測定した。

表5：鶏にフェノブカルブを単回噴霧投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数						
		3	7	15	30	40	50	60
100倍 希釈液 投与群	脂肪	0.021± 0.016(3)	0.018± 0.012(3)	0.027± 0.031(3)	<0.004, 0.014, 0.018	0.026± 0.026(3)	0.017± 0.007(3)	0.006± 0.002(3)
	皮膚	0.327± 0.077(3)	0.168± 0.109(3)	0.168± 0.089(3)	0.133± 0.025(3)	0.115± 0.058(3)	0.101± 0.065(3)	0.112± 0.079(3)
	肝臓	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	-	-	<0.004(3)
	心臓	<0.004(2), 0.005	<0.004, 0.005, 0.004	<0.004(2), 0.011	0.004(2), 0.006	<0.004, 0.007, 0.011	<0.004, 0.006 , 0.005	<0.004(3)
500倍 希釈液 投与群	脂肪	<0.004(3)	<0.004(2), 0.004	<0.004(2), 0.004	<0.004, 0.006, 0.004	0.004(3)	<0.004, 0.008, 0.004	<0.004(3)
	皮膚	0.018± 0.004(3)	0.023± 0.012(3)	0.011± 0.005(3)	<0.004, 0.020, 0.018	0.014± 0.001(3)	0.017± 0.008(3)	0.009± 0.004(3)
	肝臓	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	-	-	<0.004(3)
	心臓	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004(3)	<0.004, 0.004(2)	-	-	<0.004(3)

定量限界：0.004 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-:分析せず

- ⑥ 鶏（白色レグホン、雌雄各9羽）にフェノブカルブ製剤（20%乳剤）の100倍希釈液を単回噴霧投与（100 mL/羽）し、投与15日後の脂肪、皮膚及び心臓におけるフェノブカルブの残留濃度についてGC-MSにより測定した。脂肪及び皮膚は3個体、心臓は9個体を測定した。

表6：鶏にフェノブカルブを投与した後の組織中のフェノブカルブ濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数
	15
脂肪	0.019±0.013(3)
皮膚	0.729±0.098(3)
心臓	0.014±0.006(9)

定量限界：0.004 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

## 6. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフェノブカルブに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：4.1 mg/kg 体重/day

（動物種）                      ラット

（投与方法）                    混餌

（試験の種類）                慢性毒性試験

（期間）                        2年間

安全係数：300

ADI：0.013 mg/kg 体重/day

安全係数については、発がん性試験に供した動物種が1種類であったことによる追加の3を加えた300が適用された。

## 7. 諸外国における状況

JMPR 及び JECFA 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

## 8. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フェノブカルブとする。

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、食品中の暴露評価対象物質としてフェノブカルブ（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	23.0
幼少児 (1～6歳)	46.3
妊婦	17.9
高齢者 (65歳以上)	25.0

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。



## フェノブカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	1	50%乳剤	1000倍 散布 100 L/10 a	2	7, 14, 21, 28, 42	圃場A : 0.38 (2回, 14日)
	1			5	7, 14, 21, 28, 42	圃場A : 0.28
	2			5	25, 32, 39, 46, 60	圃場A : 0.24 (5回, 25日)
	2			5	7, 14, 21, 28, 42	圃場B : 0.20 (5回, 14日)
						25
	1			5	7, 14, 21	圃場B : <0.01
水稻 (玄米)	2	50%乳剤	原液空中散布 0.1 L/10 a	1	25	圃場A : <0.01 (#) <sup>注2)</sup>
	1		8倍無人ヘリ散布 0.8 L/10 a	4	47	圃場B : <0.01 (#)
	1		8倍空中散布・0.8 L/10 a	1	25	圃場A : 0.06 (#)
	1		1000倍散布・100 L/10 a	1	25	圃場A : 0.022 (#)
水稻 (玄米)	7	3.0%粉剤	4 kg/10 a 散布	5	7, 14, 21	圃場A : 0.08
					14, 21	圃場B : 0.20 (5回, 14日)
					7, 14, 21	圃場A : 0.06
						圃場B : 0.28
						圃場C : 0.16
						圃場D : 0.27
圃場E : 0.27 (5回, 14日)						
水稻 (玄米)	2	3%微粒剤	3 kg/10 a 散布	4	23	圃場A : <0.02 (#) <sup>注2)</sup>
	2			6	9	圃場B : <0.02 (#)
水稻 (玄米)	1	4%粒剤	4 kg/10 a 散布	4	8	圃場A : 0.04
	1			6	8	圃場B : <0.029 (#)
	2			4	65	圃場A : 0.010
					18	圃場B : 0.091
	2			6	50	圃場A : 0.037 (#)
					18	圃場B : 0.120 (#)
	2			5	7, 14, 21	圃場A : 0.38 (5回, 14日)
						圃場B : 0.22 (5回, 14日)
2	5	6 kg/10 a 散布	14, 27	圃場A : 0.04 (5回, 14日) (#)		
			14, 28	圃場B : 0.091 (5回, 28日) (#)		
水稻 (玄米)	3	20%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	1	28	圃場A : <0.02 (#)
				1	31	圃場B : <0.02 (#)
	3		20倍空中散布 3 L/10 a	1	34	圃場C : <0.02 (#)
				1	28	圃場A : <0.02 (#)
3	1	31, 42	圃場B : <0.02 (1回, 42日) (#)			
			34	圃場C : <0.02 (#)		
水稻 (玄米)	2	40%乳剤	800倍散布 150 L/10 a	2	21, 30, 43	圃場A : 0.32 (2回, 21日) (#)
					21, 30, 45	圃場B : 0.25 (2回, 30日) (#)
水稻 (玄米)	2	40%乳剤	1000倍散布・150 L/10 a	5	7	圃場A : 0.48
			300倍散布(ヘリコプター)・25 L/10 a			圃場B : 0.46
水稻 (玄米)	2	10%マイクロカプセル剤+50%乳剤	400倍散布・120 L/10 a+	4+1	7	圃場A : 0.18 (#)
			1000倍散布・120 L/10 a			圃場B : 0.08 (#)
水稻 (玄米)	2	10%マイクロカプセル剤+50%乳剤	3倍散布・0.8 L/10 a+	4+1	4	圃場A : 0.46
			8倍無人ヘリ散布・0.8 L/10 a			圃場B : 0.378
水稻 (玄米)	2	10%マイクロカプセル剤+50%乳剤	3倍散布・0.8 L/10 a+	4+1	4	圃場A : <0.01
						8倍無人ヘリ散布・0.8 L/10 a

## フェノバルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	1	10%マイクロブセル 剤	12倍無人ヘリ散布・3 L/10 a	1	39	圃場A: <0.01
	1		400倍散布・150 L/10 a	1	39	圃場A: <0.01(#)
水稻 (玄米)	1	10%マイクロブセル 剤	3倍無人ヘリ散布・0.82 L/10 a	1	22	圃場A: 0.014(#)
	1		375倍散布・100 L/10 a	1	22	圃場A: 0.016
小麦 (玄麦)	2	50%乳剤	1000倍散布 120 L/10 a	1	7, 14, 21, 28	圃場A: 0.007(1回, 7日) (#)
			圃場B: 0.010(1回, 7日) (#)			
	2	40%乳剤	8倍空中散布 0.8 L/10 a	1	6, 10, 15, 20, 35 7, 13, 18, 21, 38	圃場A: <0.005(1回, 10日) (#)
			圃場B: 0.008(1回, 21日)			
	2		原液空中散布 0.1 L/10 a			2
	圃場B: 0.016(2回, 7日) (#)					
2	原液空中散布 0.1 L/10 a	1	7, 12, 17	圃場A: 0.058(1回, 7日) (#)		
	圃場B: 0.047(1回, 7日) (#)					
さとうきび (茎)	2	50%乳剤	1000倍散布 200 L/10 a	4	29, 64 29, 65	圃場A: 0.010(4回, 64日) (#)
			圃場B: 0.011(4回, 29日) (#)			
	2	3%微粒剤	3 kg/10 a(1, 2回目) 4 kg/10 a(3, 4回目)	4	29, 64 29, 65	圃場A: 0.003(4回, 64日) (#)
			圃場B: <0.002(4回, 29日) (#)			
たまねぎ (鱗茎)	2	50%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	3	7	圃場A: <0.01(#)
						圃場B: <0.01(#)
葉たまねぎ (茎葉)	1	40%乳剤	1000倍散布・80-120 L/10 a	3	21, 28	圃場A: 0.04
	1		1000倍散布・150 L/10 a			3
ピーマン (果実)	1	50%乳剤	1500倍 散布 300 L/10 a	1	1, 3, 7	圃場A: 0.264
	1					2
	4		3	1500倍散布 300 L/10 a	1, 3, 7	圃場A: 0.818
						1, 4, 7
		3	1500倍散布 248, 175 L/10 a	1, 3, 7	圃場C: 1.14	
					圃場D: 0.23	
	3	40%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.006
	圃場B: 0.006					
2	40倍常温煙霧 4 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場C: 0.030		
	圃場A: 0.01					
2	8%くん煙剤	50g/200m <sup>2</sup>	3	1, 3	圃場B: <0.005	
					圃場A: 0.034(3回, 1日) (#)	
					圃場B: 0.076(3回, 1日) (#)	
なす(施設) (果実)	2	40%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.170
						圃場B: 0.046
						圃場C: 0.007
なす(露地) (果実)	2	30%乳剤	1000倍散布 200-250 L、150-200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A: <0.02(#)
						圃場B: <0.02(#)
	2			4	3, 7, 14	圃場A: <0.02(#)
						圃場B: <0.02(#)
なす(施設) (果実)	2	30%乳剤	1000倍散布 200-250 L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A: <0.02(#)
なす (果実)	2	15%FD剤	500 g/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.10(3回, 3日) (#)
						圃場B: 0.31(3回, 3日) (#)
なす (果実)	2	12%くん煙剤	10 g/100 m <sup>2</sup>	3	1, 3, 7	圃場A: 0.046(3回, 1日) (#)
						圃場B: 0.010(3回, 1日) (#)

## フェノカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
なす (果実)	2	8%くん煙剤	50 g/200m <sup>2</sup>	3	1, 3	圃場A: 0.018(3回, 1日) (#)
						圃場B: 0.020(3回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	50%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.12
						圃場B: 0.22
	3	40%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.280
						圃場B: 0.168
	2	15%FD剤	500 g/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.54(3回, 1日) (#)
圃場B: 0.30(3回, 1日) (#)						
2	8%くん煙剤	50 g/200m <sup>2</sup>	3	1, 3	圃場A: 0.086(3回, 1日) (#)	
					圃場B: 0.178(3回, 1日) (#)	
すいか (果肉)	1	50%乳剤	1500倍散布 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A: 0.010(4回, 7日) (#)
						圃場A: 0.006(3回, 1日) (#)
	2	30%乳剤	1000倍 散布 120-200 L/10 a	2	7, 14	圃場A: <0.007(2回, 7日) (#)
						圃場B: <0.007(2回, 7日) (#)
	2	30%乳剤	1000倍 散布 120-200 L/10 a	4	7, 14	圃場A: <0.007(4回, 7日) (#)
						圃場B: <0.007(4回, 7日) (#)
2	4%くん煙剤	75 g/400m <sup>2</sup>	1	1, 3, 7	圃場A: <0.02(1回, 1日) (#)	
					圃場B: <0.02(1回, 1日) (#)	
メロン (果肉)	4	50%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A: 0.08
			1500倍散布 281, 244 L/10 a			圃場B: 0.06
			圃場C: 0.02			
	2	40%乳剤	38倍常温煙霧 5 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 0.016(3回, 1日) (#)
			圃場B: 0.025(3回, 3日) (#)			
	2	40%乳剤	1500倍散布 200 L/10 a	3	1, 3	圃場A: 0.020(3回, 3日)
			圃場B: 0.018(3回, 3日)			
	2	12%くん煙剤	10 g/100 m <sup>2</sup>	3	1, 3, 7	圃場A: 0.013(3回, 3日) (#)
圃場B: 0.138(3回, 1日) (#)						
2	4%くん煙剤	75 g/400 m <sup>2</sup>	1	1, 3, 7	圃場A: <0.02(1回, 1日) (#)	
					圃場B: <0.02(1回, 1日) (#)	
いちご (果実)	1	30%乳剤	1000倍 散布 180 L/10 a	2	9, 16, 23	圃場A: 0.03(2回, 9日) (#)
			1000倍 散布 250 L/10 a			圃場A: <0.04(2回, 68日) (#)
			1000倍 散布 180 L/10 a			圃場A: 0.03(5回, 9日) (#)
			1000倍 散布 250 L/10 a			圃場A: 1.28(5回, 7日) (#)
	2	30%乳剤	1000倍散布 80-180 L/10 a	2	33, 43, 53	圃場A: <0.01(2回, 33日) (#)
			圃場B: <0.01(2回, 33日) (#)			
	1	8%くん煙剤	20 g/200 m <sup>2</sup>	2	1, 3, 7	圃場A: 0.80(2回, 1日) (#)
						圃場A: 0.14
	2	4%くん煙剤	75 g/400 m <sup>2</sup>	1	1, 3, 7	圃場B: 0.16
						圃場A: 0.4
2	4%くん煙剤	75 g/400 m <sup>2</sup>	2	1, 3, 7	圃場B: 0.3	
					圃場A: 0.064(5回, 29日) (#)	
温州みかん (果肉)	2	50%乳剤	500倍散布 400 L/10 a	5	29, 45	圃場B: 0.027(5回, 30日) (#)
			圃場A: 0.027(5回, 30日) (#)			
	2	8%くん煙剤	50 g/200 m <sup>2</sup>	3	7, 14, 24	圃場A: <0.005(3回, 7日) (#)
						圃場B: <0.005(3回, 7日) (#)
	1	8%くん煙剤	50 g/200 m <sup>2</sup>	5	7, 14, 24	圃場A: <0.005(3回, 7日) (#)
圃場A: <0.005(3回, 7日) (#)						

## フェノブカルブ作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
温州みかん (果皮)	2	50%乳剤	500倍散布 400 L/10 a	5	29, 45	圃場A : 19.0 (5回, 45日) (#)
					30, 46	圃場B : 17.0 (5回, 30日) (#)
	2	8%くん煙剤	50 g/200 m <sup>2</sup>	3	7, 14, 24	圃場A : 1.00 (3回, 7日) (#)
					10, 17, 24	圃場B : 0.48 (3回, 24日) (#)
	1			5	7, 14, 24	圃場A : 2.74 (5回, 14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（いわゆる最大条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

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

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

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。)	1	1.0	○			0.48,0.46
小麦	0.3	0.3	○			0.058(#),0.047(#)
大麦		0.3				
ライ麦		0.3				
とうもろこし		0.3				
そば		0.3				
その他の穀類		0.3				
さとうきび	0.3	0.3	○			
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.3				
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		5.0				
かぶ類の根		0.3				
かぶ類の葉		5.0				
西洋ワサビ		0.3				
クレソン		0.3				
はくさい		0.3				
キャベツ		0.3				
芽キャベツ		0.3				
ケール		0.3				
こまつな		0.3				
きょうな		0.3				
チンゲンサイ		0.3				
カリフラワー		0.3				
ブロッコリー		0.3				
その他のアブラナ科野菜		0.3				
ごぼう		0.3				
サルシフィー		0.3				
アーティチョーク		0.3				
チコリ		0.3				
エンダイブ		0.3				
しゅんぎく		0.3				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.3				
その他のきく科野菜		0.3				
たまねぎ	0.3	0.3	○			
ねぎ(リーキを含む。)		0.5				
にんにく		0.3				
にら		0.3				
アスパラガス		0.3				
わけぎ		0.5				
その他のゆり科野菜	0.3	0.3	○			
にんじん		0.3				
パースニップ		0.3				
パセリ		0.3				
セロリ		0.3				
みつば		0.3				
その他のせり科野菜		0.3				
トマト		1.0				
ピーマン	2	2.0	○			0.26,0.818,1.14,0.23
なす	0.5	0.5	○			0.170(\$),0.046,0.007
その他のなす科野菜		0.3				
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7	1.5	○			0.280(\$),0.168,0.103
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.3				
しろりり		0.3				
すいか	0.3	0.3	○			
メロン類果実	0.3	0.3	○			0.08(\$),0.06,0.02,0.03

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	
まくわうり		0.3				
その他のうり科野菜		0.3				
ほうれんそう		1.0				
たけのこ		0.3				
オクラ		0.3				
しょうが		0.3				
未成熟えんどう		0.3				
未成熟いんげん		0.3				
えだまめ		0.3				
マッシュルーム		0.3				
しいたけ		0.3				
その他のきのこ類		0.3				
その他の野菜		0.3				
みかん	0.3	0.3	○			0.064(#),0.027(#)
なつみかんの果実全体		7.0				
レモン		7.0				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		7.0				
グレープフルーツ		7.0				
ライム		7.0				
その他のかんきつ類果実		7.0				
りんご		0.3				
日本なし		0.3				
西洋なし		0.3				
マルメロ		0.3				
びわ		0.3				
もも		0.3				
ネクタリン		0.3				
あんず(アブリコットを含む。)		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	2	2.0	○			0.80(#),0.4,0.3
ラズベリー		0.3				
ブラックベリー		0.3				
ブルーベリー		0.3				
クランベリー		0.3				
ハuckleベリー		0.3				
その他のベリー類果実		0.3				
ぶどう		0.3				
かき		0.3				
バナナ		0.3				
キウイ		0.3				
パパイヤ		0.3				
アボカド		0.3				
パイナップル		0.3				
グアバ		0.3				
マンゴー		0.3				
パッションフルーツ		0.3				
なつめやし		0.3				
その他の果実		0.3				
ひまわりの種子		0.3				
ごまの種子		0.3				
べにばなの種子		0.3				

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	
綿実		0.3				
なたね		0.3				
その他のオイルシード		0.3				
ぎんなん		0.3				
くり		0.3				
ペカン		0.3				
アーモンド		0.3				
くるみ		0.3				
その他のナッツ類		0.3				
茶		0.5				
カカオ豆						
その他のスパイス	25		○			19.0(#),17.0(#)(みかん果皮)
その他のハーブ						
牛の筋肉	0.01		○			<0.005(n=4)
豚の筋肉	0.01		○			<0.005(n=4)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01		○			(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.3		○			0.015±0.017(n=4)*
豚の脂肪	0.07		○			0.008±0.006(n=4)*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3		○			(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.01		○			<0.005(n=4)
豚の肝臓	0.01		○			<0.005(n=4)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01		○			(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.01		○			<0.005(n=4)
豚の腎臓	0.01		○			<0.005(n=4)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01		○			(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.01		○			<0.005(n=4)
豚の食用部分	1		○			最大許容濃度:1.4 0.14±0.093(豚の皮膚)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01		○			(牛の食用部分参照)
乳			○			
鶏の筋肉	0.01		○			(鶏の肝臓参照)
鶏の脂肪	0.09		○			0.017±0.008(n=3)(鶏の皮膚)(投 与後50日)*
鶏の肝臓	0.01		○			<0.004(n=3)(鶏の肝臓)
鶏の腎臓	0.01		○			(鶏の肝臓参照)
鶏の食用部分	0.01		○			<0.004(n=3)(鶏の心臓)
鶏の卵	0.02		○			<0.02
魚介類	1		申			推:0.96

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。

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

\*記載の平均値及びSDは対数変換の処理前のもの。基準値は当該各データを対数変換して平均値+3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

フェノブカルブ推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	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。)	1	0.47	164.2	77.2	85.7	40.3	105.3	49.5	180.2	84.7
小麦	0.3	0.05	17.9	3.2	13.3	2.3	20.7	3.7	15.0	2.6
さとうきび	0.3	0.30	29.5	29.5	25.1	25.1	37.2	37.2	30.1	30.1
たまねぎ	0.3	0.30	9.4	9.4	6.8	6.8	10.6	10.6	8.3	8.3
その他のゆり科野菜	0.3	0.30	0.2	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.4	0.4
ピーマン	2	0.61	9.6	2.9	4.4	1.3	15.2	4.7	9.8	3.0
なす	0.5	0.07	6.0	0.9	1.1	0.2	5.0	0.7	8.6	1.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.7	0.18	14.5	3.8	6.7	1.8	9.9	2.6	17.9	4.7
すいか	0.3	0.30	2.3	2.3	1.7	1.7	4.3	4.3	3.4	3.4
メロン類果実	0.3	0.05	1.1	0.2	0.8	0.1	1.3	0.2	1.3	0.2
みかん	0.3	0.05	5.3	0.8	4.9	0.8	0.2	0.0	7.9	1.2
いちご	2	0.50	10.8	2.7	15.6	3.9	10.4	2.6	11.8	3.0
その他のスパイス	25	18.00	2.5	1.8	2.5	1.8	2.5	1.8	5.0	3.6
牛の筋肉及び脂肪	0.3	0.02	4.6	0.2	2.9	0.1	6.3	0.3	3.0	0.1
牛の肝臓	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉及び脂肪	0.07	0.01	2.9	0.3	2.3	0.3	3.0	0.3	2.1	0.2
豚の肝臓	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.01	0.14	0.6	0.1	0.3	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1
その他の陸棲哺乳類の筋肉及び脂肪	0.3									
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.01	0.3	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.01									
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.01									
鶏の筋肉及び脂肪	0.09	0.017	1.7	0.3	1.2	0.2	1.8	0.3	1.3	0.2
鶏の肝臓	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.02	0.02	0.8	0.8	0.7	0.7	1.0	1.0	0.8	0.8
計			377.1	164.5	215.6	99.2	288.3	136.0	422.0	182.3
ADI比 (%)			52.6	23.0	100.5	46.3	37.9	17.9	57.9	25.0

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。

牛、豚及び鶏の筋肉及び脂肪については、筋肉及び脂肪の摂取量に、TMDI試算では筋肉及び脂肪のうち高い方の基準値 (案) を乗じ、EDI試算では高い方の平均的残留濃度を乗じて試算した。

「魚介類」については、摂取する魚介類を内水面 (湖や河川) 魚介類、海産魚介類及び遠洋魚介類に分け、それぞれ海産魚介類での推定残留量を内水面魚介類の1/5、遠洋魚介類での推定残留量を0として算出した係数 (0.31) を推定残留量に乗じた値を用いてEDI試算した。



(参考)

これまでの経緯

- 昭和43年 9月12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 9月24日 農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値の設定依頼  
平成24年 5月16日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年 9月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年 3月 1日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 3月 4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組合員活動部部長  
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

フェノカルブ

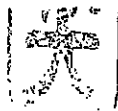
食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	1
小麦	0.3
さとうきび	0.3
たまねぎ	0.3
その他のゆり科野菜 <sup>注1)</sup>	0.3
ピーマン	2
なす	0.5
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
すいか	0.3
メロン類果実	0.3
みかん	0.3
いちご	2
その他のスパイス <sup>注2)</sup>	25
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注3)</sup> の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.3
豚の脂肪	0.07
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3
牛の肝臓	0.01
豚の肝臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01
牛の腎臓	0.01
豚の腎臓	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 <sup>注4)</sup>	0.01
豚の食用部分	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01
鶏の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.09
鶏の肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
鶏の卵	0.02
魚介類	1

注1)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

注2)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注3)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

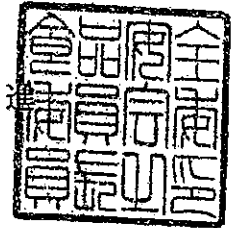
注4)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第744号  
平成25年9月9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9月24日付け厚生労働省発食安0924第6号及び平成24年5月16日付け厚生労働省発食安0516第13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ェノブカルブに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フェノブカルブの一日摂取許容量を0.013 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬・動物用医薬品評価書

## フェノブカルブ

2013年9月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 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) 吸収.....	10
(2) 分布.....	10
(3) 代謝.....	11
(4) 排泄.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) 水稻.....	12
(2) きゅうり.....	13
(3) いちご.....	14
3. 土壌中運命試験.....	14
(1) 湛水及び畑地条件における土壌中運命試験.....	14
(2) 土壌吸着試験.....	15
4. 水中運命試験.....	15
(1) 加水分解試験①.....	15
(2) 加水分解試験②.....	15
(3) 水中光分解試験①(滅菌精製水及び河川水).....	16
(4) 水中光分解試験②(pH 5.0 緩衝液).....	16
5. 土壌残留試験.....	16
6. 作物等残留試験.....	17
(1) 作物残留試験.....	17

(2) 乳汁移行試験① .....	18
(3) 乳汁移行試験② .....	18
(4) 畜産物残留試験 (牛) .....	18
(5) 畜産物残留試験 (馬) .....	19
(6) 畜産物残留試験 (豚) .....	19
(7) 畜産物残留試験 (鶏) ① .....	20
(8) 畜産物残留試験 (鶏) ② .....	20
(9) 畜産物残留試験 (鶏) ③ .....	21
(10) 畜産物残留試験 (鶏) ④ .....	21
(11) 畜産物残留試験 (豚、肉用鶏及び採卵鶏) .....	22
(12) 魚介類における最大推定残留値 .....	22
(13) 推定摂取量 .....	22
7. 一般薬理試験 .....	23
8. 急性毒性試験 .....	25
(1) 急性毒性試験① .....	25
(2) 急性毒性試験② .....	26
(3) 急性神経毒性試験 (ラット) .....	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	28
10. 亜急性毒性試験 .....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	29
(3) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	30
(4) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット) .....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	30
(1) 2年間慢性毒性試験 (ラット) .....	30
(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	31
(3) 2年間発がん性試験 (ラット) .....	31
12. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 3世代繁殖試験 (ラット) .....	32
(2) 発生毒性試験 (ラット) ① .....	32
(3) 発生毒性試験 (ラット) ② .....	33
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	33
13. 遺伝毒性試験 .....	34
14. その他の試験 .....	36
(1) ラット血漿 ChE, 血球 ChE 及び脳中 ChE 活性に及ぼす影響 .....	36
(2) カーバメート農薬のニトロソ化の解明 .....	36
III. 食品健康影響評価 .....	39

・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称 .....	43
・別紙 2：検査値等略称 .....	44
・別紙 3：作物残留試験成績 .....	45
・別紙 4：推定摂取量 .....	54
・参照 .....	55

＜審議の経緯＞

- 1968年 9月 12日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2010年 8月 24日 農林水産省から厚生労働省へ魚介類の残留基準値の設定依頼
- 2010年 9月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0924第6号）、関係書類の接受（参照2～59）
- 2010年 9月 30日 第349回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 10月 12日 第11回農薬専門調査会評価第一部会
- 2012年 5月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品影響評価について要請（厚生労働省発食安0516第13号）
- 2012年 5月 18日 農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（24消安第729号）
- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照60～63）
- 2012年 5月 24日 第432回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 1月 4日 追加資料受理（参照64～66）
- 2013年 4月 26日 第26回農薬専門調査会評価第一部会
- 2013年 5月 31日 第93回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 6月 21日 第153回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 7月 29日 第483回食品安全委員会（報告）
- 2013年 7月 30日から8月28日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 9月 5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
- 2013年 9月 9日 第488回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣へ通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

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

\*：2009年7月9日から

\*：2011年1月13日から



＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		* : 2011年3月1日まで
		** : 2011年3月1日から
		*** : 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

川口博明

代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄

森田 健

山手丈至

與語靖洋

<第26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93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>

(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

石川 整

寺本昭二

天間恭介

頭金正博

能美健彦

福所秋雄

舞田正志

松尾三郎

山口成夫

山崎浩史

吉田敏則\*\*

渡邊敏明

\*: 2012年8月22日から

\*\* : 2012年10月1日から

## 要 約

カーバメート系殺虫剤である「フェノブカルブ」(CAS No.3766-81-2)について、農薬抄録及び魚介類への基準値設定の要請に係る資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻、いちご等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、3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。

試験結果から、フェノブカルブ投与による影響は、主に神経系(ChE阻害、間代性痙攣、挙尾及び筋痙攣等)、血液(白血球減少)、体重(増加抑制)及び肝臓(重量増加等)に認められた。

ラットの急性神経毒性試験において前肢又は後肢の握力低下等が認められたが、無毒性量が得られている。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

マウスを用いた発がん性試験[Ⅱ.14.(2)③]は現行ガイドラインを充足しておらず、発がん性試験に供した動物種が1種類となったことから追加の安全係数として3を適用することが妥当であると判断した。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量4.1 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数300(種差:10、個体差:10、追加係数:3)で除した0.013 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、外部寄生虫の駆除

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェノブカルブ

英名：fenobucarb (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：記載なし

英名：(RS)-2-sec butylphenyl methylcarbamate

CAS (No.3766-81-2)

和名：記載なし

英名：2-(1-methylpropyl)phenyl methylcarbamate

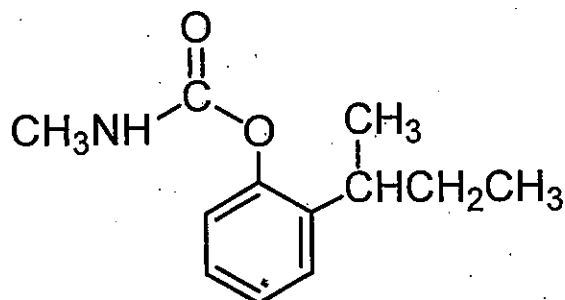
### 4. 分子式

$C_{12}H_{17}NO_2$

### 5. 分子量

207.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェノブカルブはクミアイ化学工業株式会社より開発されたカーバメート系殺虫剤であり、コリンエステラーゼを阻害することにより殺虫効果を示す。国内では1968年に初回農薬登録されている。海外では台湾、韓国、中国等稲作地域を中心に登録されている。また、動物用医薬品としては、国内で牛、馬、豚等の外部寄生

虫の駆除を目的とした製剤が承認されている。(参照 70)

今回、魚介類及び飼料中残留基準値設定の要請がなされている。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

各種試験成績等を基に、毒性に関する科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II. 1~4] は、フェノブカルブの *sec* ブチル基を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブ」という。) 及びフェニル基を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの (以下「[ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブ」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からフェノブカルブに換算した値 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

$T_{1/2}$  は二相性を示し、第二相の減衰半減期はおおむね血球の生理学的半減期と一致した。全血液中放射能の大部分は血球に分布していた。(参照 2、3、65)

表 1 全血中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	20
性別	雄
$T_{\max}$ (hr)	0.5
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	12.6
$T_{1/2}$ (hr) [0.5-2hr]	1.25
$T_{1/2}$ (hr) [4-1,080hr]	248

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験 [II. 1. (4)] における尿中排泄率から、フェノブカルブの吸収率は少なくとも 88.7% と考えられた。(参照 2、3、65)

#### (2) 分布

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 1 日 1 回の頻度で 15 日間反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

また、Wistar ラット (一群雄 3 匹及び一群妊娠雌 3 匹) に [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 1 日 1 回の頻度で 15 日間反復経口投与し、全身オートラジオグラフィー分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

時間経過とともに残留放射能値は減少し、単回及び反復経口投与群の最終投与

96 時間後には血液に最高の放射能濃度が認められた。

全身オートラジオグラムにおいても、同様の傾向が認められた。妊娠雌では脂肪への分布及び投与初期に胎児への移行が若干認められたが、72 時間後には消失した。

反復投与群では、単回投与群より多くの臓器に残留放射能濃度の増加が認められ、増加の度合いは血液及び腎臓で顕著であった。(参照 2、3、65)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与		反復経口投与(15回投与)
	1 時間後	24 時間後	最終投与 24 時間後
20	胃(246)、血液(12.2)、 肝臓(10.9)、血球 *(10.8)、腎臓(8.65)、腸 管(8.47)、下垂体(2.81)、 肺(2.74)、血漿(2.73)、 その他(2.45 以下)	腎臓(4.13)、血液(2.18)、 血球*(1.93)、肝臓 (1.57)、腸管(1.30)、下 垂体(0.69)、肺(0.68)、 脾臓(0.57)、血漿(0.48)、 その他(0.47 以下)	血液(24.8)、腎臓(10.4)、 肝臓(4.53)、脾臓(4.48)、 下垂体(3.71)、肺(3.25)、 甲状腺(2.15)、血漿 (2.14)、その他(1.83 以下)

\*: 血球の残留放射能濃度は全血及びヘマトクリット値から計算された。

### (3) 代謝

Wistar ラット (雄 3 匹) に[sec-<sup>14</sup>C]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 48 時間の尿又は胆管カニューレを挿入して投与後 24 時間の胆汁を採取し、代謝物同定・定量試験が実施された。

また、肝ホモジネートに[sec-<sup>14</sup>C]フェノブカルブを 5 µmol 加え 37°C、4 時間インキュベートし、代謝物同定・定量試験が実施された。

未変化のフェノブカルブは尿及び胆汁中に 0.5 及び 0.6%TRR 認められた。尿中の主要代謝物は[P] (11.1%TRR) 及び[D] (10.6%TRR) で、そのほかに[Q/W/U]、[R/S]等 21 種類の代謝物が認められた。胆汁中の主要代謝物は[D] (15.6%TRR)、[N] (12.9%TRR) 及び[T] (12.9%TRR)、そのほかに[B]、[C]及び[R/S]等が 29 種類認められたが、いずれも 5.2%TRR 以下であった。

*In vitro* 試験においては、[B]、[D]及び[N]が多く認められた。

フェノブカルブは速やかに代謝され、主要な代謝経路は側鎖の酸化とカルバモイル基の加水分解及び引き続き硫酸抱合化と考えられた。(参照 2、4、5、65)

### (4) 排泄

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に[sec-<sup>14</sup>C]フェノブカルブを 20 mg/kg 体重で単回若しくは反復経口投与し、尿、糞及び胆汁中への排泄試験が実施された。

単回投与群では、投与後 24 時間に糞及び尿中に 4.81 及び 75.3%TAR、投与後 72 時間では、7.28 及び 87.7%TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。

また、投与後 24 時間に胆汁中に 53.1%TRA、投与後 72 時間に 54.7%TAR が排泄され、胆汁へ排泄された代謝物の多くが再吸収され、尿中へ排泄されると考

えられた。

反復投与群の最終投与 96 時間後に糞及び尿中に 16.6 及び 69.7%TAR が排泄された。(参照 2、3、65)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

水耕栽培 3~4 葉期の稲 (品種: 十石) の根部を [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを含む水耕液(4 mg/mL)に浸漬し、又は、ポットに栽培された分けつ期の稲 (品種: 十石) に 220  $\mu\text{g}$  の [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを上位 3 葉に均一に塗布若しくは稈に注入し、水耕栽培においては処理 1、6、24 及び 48 時間後、ポット栽培においては処理 1、3、9、27 及び 62 日後 (収穫期) に各部位を採取し植物体内運命試験が実施された。

またポットに栽培した稲 (品種: ササニシキ) の分けつ期の葉並びに乳熟期の上部 2 葉及びもみ表面に 220  $\mu\text{g}$  の [ $^{14}\text{C}$ ]フェノブカルブを塗布し、分けつ期処理では 0、1、3、9、27 及び 62 日後に、乳熟期処理では 0、1、3、9、22 日後に各部位が採取され、代謝物の同定・定量試験が実施された。水耕液中の放射能は稲の浸漬 48 時間後には概ね半減した。稲体では処理後 6 時間まで速やかに、その後緩やかに増加し、48 時間後には 25%TAR に達したが、その 90%は未変化のフェノブカルブであった。葉面塗布処理においては、塗布部位より上方の葉の先端への移行が認められ、稈への注入処理においては成長の早い葉への移行が多い傾向があり、葉の先端部分に多くの放射能が分布した。収穫時の止葉及び穂への移行は認められず、残留放射エネルギーが少なかった原因は蒸散による消失のためと考えられた。

分けつ期及び乳熟期の葉面処理において、放射能回収率は急速に低下し、処理 9 日後には 95%TAR 及び 87%TAR が回収できず、未回収放射能の大部分は揮散したと考えられた。最終採取時期の残留放射能は、分けつ期処理で 3%TAR、乳熟期処理で 9.5%TAR で、分けつ期の方が乳熟期より代謝が活発であると考えられた。

分けつ期処理の代謝物は、稲わらに [D] が 19.3%TRR、未変化のフェノブカルブが 3.32%TRR 認められ、その他の代謝物は 1.33%TRR 以下であった。

乳熟期処理の主要成分は未変化のフェノブカルブ及び [D] で、稲わらに 17.2%TRR 及び 14.6%TRR、もみ殻に 56.2%TRR 及び 9.36%TRR、玄米に 22.6%TRR 及び 25.0%TRR 認められ、その他の代謝物は 7.93%TRR 以下であった。

植物体全体でみると、主要成分である未変化のフェノブカルブ及び [D] (抱合体を含む。) の残留放射能は 2.69%TAR 以下であった。(参照 2、6、65)



## (2) きゅうり

ポット栽培きゅうり (品種: Aviance) に [phe-<sup>14</sup>C] フェノブカルブ乳剤を 229 g ai/ha の用量で 1 週間間隔で 3 回散布し、果実及び葉は 1 回目散布 0 日後 (散布 2~3 時間後) 及び 6 日後、並びに 3 回目散布 1 日 (初回散布 15 日)、7 日 (初回散布 21 日) 及び 14 日 (初回散布 28 日) 後に採取され、植物体内運命試験が実施された。

また、果実の一部は直接散布液が付着しないように覆われ、3 回目散布 1 日後に採取された。

各試料中の放射能分布は表 3 に示されている。

果実の残留放射能の大部分が抽出画分に存在し、フェノブカルブが速やかに吸収されると考えられた。また、直接付着を防いだ果実から低濃度の放射能が検出され、フェノブカルブ又はその代謝物が植物体内で移行性を示すと考えられた。

葉の残留放射能は果実に比べれば高濃度であったが、果実同様に時間経過に伴い減衰した。

果実の主要成分は未変化のフェノブカルブ (6.2~86.4%TRR)、[D] (3.4~14.6%TRR)、[C] (2.4~9.8%TRR) で、そのほかに [M]、[F]、[N] 及び [J] が認められたが、いずれも 1.2%TRR 以下であった。また、複数成分からなる未同定画分 1 が認められたが、3 回目散布 1 日後の個々の成分の残留放射能はそれぞれ 5.8%TRR 以下であった。

3 回目散布 1 日後の果実抽出液を β-glucosidase 処理することにより、未同定画分 1 の放射エネルギーが減り、[D]、[C]、[M]、[N] 及び [J] が増加したことから、これらの各代謝物の糖抱合体の存在が考えられた。

3 回目散布 1 日後及び 7 日後の抽出残渣をアルカリ処理により残留放射能が抽出され 8 種類以上の未知成分が認められたが、いずれも 4.2%TRR 以下であった。

(参照 2、7、65)

表 3 各試料中の残留放射能分布 (きゅうり)

試料	散布回数	採取時期	表面洗浄		抽出液		抽出残渣		総残留放射能濃度
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
果実	1 回	散布 0 日後	0.044	11.0	0.348	86.9	0.008	2.1	0.400
		散布 6 日後	0.005	2.8	0.157	88.6	0.015	8.7	0.177
	3 回	散布 1 日後	0.03	1.7	1.25	80.5	0.28	17.8	1.55
		散布 14 日後	0.039	5.0	0.685	88.4	0.051	6.6	0.775
		散布 (被覆) 1 日後	<0.002	<1.7	100%TRR(0.105 mg/kg) <sup>1)</sup>			0.105	
葉	1 回	散布 0 日後	13.4	40.2	59.8%TRR(20.0 mg/kg) <sup>1)</sup>			33.4	
		散布 6 日後	1.72	10.7	89.3%TRR(14.4 mg/kg) <sup>1)</sup>			16.1	
	3 回	散布 1 日後	7.96	9.2	73.0	84.4	5.45	6.3	86.5
		散布 14 日後	3.12	8.4	91.6%TRR(34.1mg/kg) <sup>1)</sup>			37.2	

1): 抽出を行わず、TRR 測定のみ実施した。

### (3) いちご

ネット覆い栽培されたいちご（品種：Elsanata）に[phe-<sup>14</sup>C]フェノブカルブ乳剤を 140 g ai/ha の用量で 1 回散布し、0（処理当日）、1 及び 14 日後に果実が採取され、植物体内運命試験が実施された。

また、果実の一部は直接散布液が付着しないように覆われ、散布 1 及び 14 日後に採取された。

各試料中の放射能分布は表 4 に示されている。

直接付着を防いだ果実から低濃度の放射能 (0.011~0.015 mg/kg) が検出され、フェノブカルブ又はその代謝物が植物体内での移行を示すと考えられた。

果実中の主要成分は未変化のフェノブカルブ (12.6~98.1%TRR) で、代謝物では[C]、[D]、[N]及び[J]が認められたが、いずれも 4.7%TRR 以下であった。また、6 種類以上の代謝物からなる未同定画分 1 のそれぞれの残留放射能は 3.1%TRR 以下であった。

処理 14 日後の果実抽出物のβ-glucosidase 処理により、[J]及び[Q]が認められ、これらの代謝物の糖抱合体の存在が考えられた。（参照 2、8、65）

表 4 各試料中の残留放射能分布（いちご）

採取 g 時期	表面洗浄				抽出液				抽出残渣		総残留 放射能 濃度 mg/kg
	有機層		水層		有機層		水層		mg/kg	%TRR	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR			
散布 0 日後	nd	nd	nd	nd	0.083	49.5	0.001	0.3	<0.001	<0.1	0.167
散布 1 日後	0.007	9.3	<0.001	0.3	0.063	89.2	0.001	1.2	<0.001	<0.1	0.071
散布 14 日後	0.001	4.2	<0.001	2.0	0.007	54.2	0.005	39.6	<0.001	<0.5	0.012
散布 (被覆) 1 日後	0.002	10.0	<0.001	<0.1	0.012	80.4	<0.001	3.2	0.001	6.4	0.015
散布 (被覆) 14 日後	nd	nd	nd	nd	0.006	58.1	0.003	30.4	0.001	11.5	0.011

nd: 測定せず

植物におけるフェノブカルブの主要代謝経路は sec-ブチル側鎖の水酸化及び酸化、メチルカーバメート側鎖の加水分解、N-脱メチル化、並びにグルコース抱合化であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 湛水及び畑地条件における土壌中運命試験

火山灰・埴壤土（栃木）及び沖積・埴土（高知）に、湛水又は最大容水量の

60%相当の水を加え（畑地条件）、7日間のプレインキュベート後に 20 mg/kg 乾土となるように[sec-<sup>14</sup>C]フェノブカルブを添加し、30°Cで6日及び30日間インキュベートし、土壤中運命試験が実施された。

いずれの土壤においても主要成分は未変化のフェノブカルブで、火山灰・埴壤土では 3.32~55.3% TAR、沖積・壤土では 30.8~77.4% TAR であった。

分解物は[I]、[J]及び[K]で、火山灰・埴壤土では 1.21% TAR 以下、沖積・壤土では 1.03% TAR 以下であった。

各土壤及び各条件においてフェノブカルブの分解は速やかであった。抽出残留物が施用30日後に施用量の 1/6~1/3 に達しており、分解物は土壤と強く結合すると考えられた。（参照 2、9、65）

## (2) 土壤吸着試験

6種類の国内土壤〔軽埴土（宮城及び茨城）、埴壤土（高知）、砂壤土（宮崎）、宇都宮土壤及び新潟土壤（詳細不明）〕にフェノブカルブ溶液（0.01M 塩化カルシウム溶液）を添加して土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K は 1.83~11.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K<sub>oc</sub> は 125~661 で、土壤吸着の程度は弱いものと考えられた。（参照 2、10、11、65）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験①

pH 4.0（クエン酸緩衝液）、pH 7.0（リン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、フェノブカルブを 50 mg/L となるように調製し、滅菌後 50°C で 5 日間インキュベートし、加水分解予備試験が実施された。予備試験の結果、フェノブカルブの分解率は pH 4.0、7.0 及び 9.0 で、1.6、22.8 及び 99.8% であった。

予備試験の結果より、本試験は分解率が 10%以上であった pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液で実施され、pH 7.0 では、50°C で 12 日間、60°C で 78 時間及び 70°C で 24 時間、並びに pH 9.0 では、20°C で 18 日及び 30°C で 144 時間インキュベートし加水分解試験が実施された。

フェノブカルブの滅菌緩衝液中の 25°C、pH 7.0 及び 9.0 における推定半減期は 566 及び 7.8 日と算出された。分解物として、[K]が 21.1~27.6 mg/L 認められた。（参照 2、12、65）

### (2) 加水分解試験②

pH 2.0（塩酸緩衝液）、pH 9.0（ホウ酸緩衝液）及び pH 10（ホウ酸緩衝液）にフェノブカルブを 10 mg/L となるように添加し、20 又は 40°C で振盪し加水分解試験が実施された。

フェノブカルブは pH2.0 では安定で、推定半減期は 28 日以上と考えられ、pH9.0 では、20 及び 40°C で 17 及び 0.6 日であり、pH10 では、20 及び 40°C で 2.1 及び 0.09 日であった。pH 及び温度の上昇により安定性が低下すると考えられ、分解物として[K]が認められた。アルカリ加水分解ではエステル結合の開裂が主要分解経路と考えられた。(参照 2、13、65)

### (3) 水中光分解試験① (滅菌精製水及び河川水)

滅菌精製水及び滅菌河川水 (茨城、pH 8.58) に フェノブカルブを 50 mg/L となるように添加し、25.1±1°C で最長 30 日間 (0 及び 30 日照射区には暗所区を設けた)、キセノンランプ光 (光強度: 765 W/m<sup>2</sup>±10%、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。

キセノンランプ光照射 30 日後の滅菌精製水及び河川水における主要成分は未変化のフェノブカルブ (滅菌精製水中残存率: 70.9%、滅菌河川水中残存率: 57.1%) で、主要分解物として[K]が認められた。

滅菌精製水の暗所区では 30 日後にほとんど変化がなく、滅菌精製水の照射区における分解は光によると考えられた。また、滅菌河川水の暗所区では 30 日後の残存率が 78.5% であり、河川水のアルカリ性による加水分解を受けたためと考えられた。

フェノブカルブの推定半減期は、滅菌精製水及び河川水中で 60.5 及び 36.8 日、分解物[K]の推定半減期は精製水及び河川水中で 23.9 及び 13.9 日であった。

フェノブカルブ及び分解物[K]の北緯 35 度 (東京) 春 (4~6 月) における太陽光下の半減期は精製水中で 468 及び 185 日、河川水中で 285 及び 108 日と算出された。(参照 2、14、65)

### (4) 水中光分解試験② (pH 5.0 緩衝液)

酢酸緩衝液 (pH 5.0) にフェノブカルブを 2 mg/L となるように添加し、9 月から 10 月にかけて太陽光に 28 日間暴露し、水中光分解試験が実施された。

フェノブカルブは pH 5.0 の緩衝液中では安定で、推定半減期は 28 日以上と考えられた。(参照 2、15、65)

## 5. 土壌残留試験

フェノブカルブを分析対象とした沖積・埴壌土 (長野、静岡、愛知及び新潟) 及び火山灰・埴壌土 (神奈川、茨城及び栃木) 洪積・壤土 (京都)、沖積・壤土 (愛媛)、火山灰洪積・埴壌土 (茨城) 及び火山灰・壤土 (茨城) を用いてフェノブカルブを分析対象とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。

結果は表 5 に示されている。(参照 2、16、65)

表5 土壤残留試験成績

試験		濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期 (日)
圃場試験	水田	1.6 kg ai/ha <sup>1)</sup> (4、6回)	洪積・壤土	25 (4回処理)、 4 (6回処理)
		1.6 kg ai/ha <sup>1)</sup> (4、6回)	沖積・埴壤土	40 (4回処理)、 60 (6回処理)
		2.4 kg ai/ha <sup>1)</sup> (5回)	火山灰・軽埴土	5
	畑地	1 kg ai/ha <sup>2)</sup> (1回)	沖積・砂壤土	15
		1 kg ai/ha <sup>2)</sup> (1、2回)	沖積・埴壤土	5 (1回処理)、 20 (2回処理)
		1 kg ai/ha <sup>2)</sup> (3回)	沖積・壤土	17
		1 kg ai/ha <sup>2)</sup> (3回)	火山灰洪積・埴 壤土	11
		2 kg ai/ha <sup>2)</sup> (3回)	沖積・砂壤土	2
		2 kg ai/ha <sup>2)</sup> (3回)	火山灰・壤土	4
	容器内試験	水田状態	3.70 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)	沖積・埴壤土
3.70 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)			火山灰・埴壤土	>114
3.20 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)			火山灰・埴壤土	7
3.20 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)			沖積・埴壤土	6
2.42 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)			沖積・埴壤土	12
2.42 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)			火山灰・埴壤土	33
畑地状態		3.68 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)	沖積・埴壤土	>112
		4.88 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)	火山灰・埴壤土	80
		3.48 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)	火山灰・埴壤土	5
		3.48 mg/kg <sup>3)</sup> (1回)	沖積・埴壤土	>24

1)粒剤 (4%) 2)乳剤 (50%) 3)純品

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

国内において、水稻、小麦、なす、きゅうり、ピーマン等を用いてフェノブカ

ルブ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。フェノブカルブの最大残留量は、散布45日後に収穫された温州みかん（果皮）の19.2 mg/kgであった。（参照2、17、65）

## (2) 乳汁移行試験①

泌乳牛（品種：不明、一群各2頭）にフェノブカルブを28日間の混餌 [0、3（基準量）及び15（5倍量）mg/kg 体重] 投与による乳汁移行試験が実施された。

その結果、いずれの投与群においても乳汁中にフェノブカルブは検出されなかった。（参照2、19、65）

## (3) 乳汁移行試験②

泌乳牛（ホルスタイン種、3頭）に、フェノブカルブを1.0 mg/kg 飼料の濃度で4週間混餌投与して乳汁移行試験が実施された。投与終了後7日間の休薬期間が設けられた。

投与期間及び休薬期間を通じて、乳汁中のフェノブカルブは検出限界（0.02 µg/g）未満であった。（参照60）

## (4) 畜産物残留試験（牛）

子牛（ホルスタイン種、去勢雄、一群4頭）にフェノブカルブ製剤（乳剤：20%含有）の500倍希釈液（0.04%）を単回噴霧投与（300 mL/頭）し、畜産物残留試験が実施された。結果は表6に示されている。

皮膚（全例）及び脂肪（4例中3例）では、投与7日後まで残留がみられた。大腿部筋肉、肝臓及び腎臓では、いずれの時点においても全例で定量限界（0.005 µg/g）未満であった。投与部位直下筋肉（背最長筋）では投与5日後に、小腸では投与7日後に全例で定量限界未満となった。（参照66）

表6 臓器及び組織へのフェノブカルブの移行量（µg/g）

組織	投与後日数（日）				
	1	2	3	5	7
肝臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小腸	0.023	0.040	0.036	<0.005～ 0.032	<0.005
筋肉（大腿部）	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位直下筋肉（背最長筋）	<0.005～0.018	<0.005	<0.005～ 0.009	<0.005	<0.005
皮膚（背部）	2.0	1.7	1.8	2.2	3.2 <sup>1)</sup>
脂肪（腎臓周囲）	0.027	0.027	0.022	<0.005～ 0.027	<0.005～ 0.041

1) 投与7日後における測定値の範囲は、0.87～6.3 µg/gであった。  
定量限界：0.005 µg/g

#### (5) 畜産物残留試験 (馬)

馬 (サラブレッド種、雄又は雌、一群 3 頭) にフェノブカルブ製剤 (乳剤: 20% 含有) の 500 倍希釈液 (0.04%) を単回噴霧投与 (500 mL/頭) し、畜産物残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。

皮膚では投与 7 日後まで残留がみられた。他の組織では、投与 1 日後の脂肪 (投与部位直下及び内臓脂肪) の 3 例中 1 例から検出された他は、肝臓、腎臓、小腸及び筋肉ではいずれの時点においても全例で定量限界 (0.002 µg/g) 未満であった。(参照 66)

表 7 臓器及び組織へのフェノブカルブの移行量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)			
	1	2	3	7
肝臓	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
腎臓	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
小腸	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
筋肉 (臀部)	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
皮膚 (背部)	1.659	0.707	1.320	1.443
脂肪 (投与部位直下)	<0.002~0.016	<0.002	<0.002	<0.002
脂肪 (内臓脂肪)	<0.002~0.007	<0.002	<0.002	<0.002

定量限界: 0.002 µg/g

#### (6) 畜産物残留試験 (豚)

子豚 (交雑種(LWD)、去勢雄、一群 4 頭) にフェノブカルブ製剤 (乳剤: 20% 含有) の 500 倍希釈液 (0.04%) を単回噴霧投与 (250 mL/頭) し、畜産物残留試験が実施された。結果は表 8 に示されている。

皮膚 (全例) 及び脂肪 (4 例中 1 例) では、投与 7 日後まで残留がみられた。他の組織 (大腿部筋肉、投与部位直下筋肉(背最長筋)、肝臓、腎臓及び小腸) では、いずれの時点においても全例で定量限界 (0.005 µg/g) 未満であった。(参照 66)

表 8 臓器及び組織へのフェノブカルブの移行量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)				
	1	2	3	5	7
肝臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
腎臓	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小腸	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
筋肉 (大腿部)	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
投与部位直下筋肉 (背最長筋)	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
皮膚 (背部)	1.0	0.70	0.40	0.43	0.14
脂肪 (背部皮下)	0.033	0.023	0.059	0.018	<0.005~0.017

定量限界 : 0.005 µg/g

(7) 畜産物残留試験 (鶏) ①

採卵鶏 (白色レグホン種、一群 2羽) にフェノブカルブ製剤 (乳剤 : 0.2%含有 (20%製剤の 100 倍希釈液)、粉剤 : 2%含有) を一羽当たり乳剤 100 mL の用量で薬浴、又は一羽当たり粉剤 10 g の用量で鶏体に散布し、畜産物残留試験が実施された。結果は表 9 に示されている。

皮膚では投与 10 日後まで残留がみられたが、他の組織 (肝臓、腎臓、深胸筋及び卵) では全て検出限界 (0.02 µg/g) 未満であった。(参照 66)

表 9 臓器及び組織へのフェノブカルブの移行量 (µg/g)

組織	乳剤			粉剤		
	投与後日数 (日)			投与後日数 (日)		
	1	5	10	1	5	10
肝臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
腎臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
深胸筋	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
皮膚	1.03	2.26	0.04	9.01	2.39	0.03
卵	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

定量限界 : 0.02 µg/g

(8) 畜産物残留試験 (鶏) ②

採卵鶏 (ハイラインマリア、一群 3羽) にフェノブカルブ製剤 (乳剤 : 20%含有) を単回噴霧投与 (100 倍 (0.2%) 及び 500 倍 (0.04%) 希釈液をそれぞれ一羽当たり 100 mL 投与) し、畜産物残留試験が実施された。結果が表 10 に示されている。

いずれの測定時点においても皮膚が最も高い値を示し、100 倍希釈液投与群では全例から、500 倍希釈液投与群では投与 30 日後の 1 例を除き全例から検出され、投与 60 日後において 3 例全てで 0.073~0.203 µg/g 検出された。(参照 66)



表 10 血清及び組織へのフェノブカルブの移行量 (µg/g)

100 倍希釈液投与群							
組織	投与後日数 (日)						
	3	7	15	30	40	50	60
血清	0.005	<0.004~ 0.007	<0.004~ 0.006	<0.004~ 0.014	<0.004~ 0.005	<0.004	<0.004
肝臓	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	—	—	<0.004
心臓	<0.004~ 0.005	<0.004~ 0.005	<0.004~ 0.011	0.005	<0.004~ 0.011	<0.004~ 0.006	<0.004
皮膚 (胸腹部)	0.327	0.168	0.168	0.133	0.115	0.101	0.112
脂肪 (腹腔内)	0.021	0.018	0.027	<0.004~ 0.018	0.026	0.017	0.006
500 倍希釈液投与群							
組織	投与後日数 (日)						
	3	7	15	30	40	50	60
血清	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	—	—	<0.004
肝臓	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	—	—	<0.004
心臓	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004~ 0.004	—	—	<0.004
皮膚 (胸腹部)	0.018	0.023	0.011	<0.004~ 0.020	0.014	0.017	0.009
脂肪 (腹腔内)	<0.004	<0.004~ 0.004	<0.004~ 0.004	<0.004~ 0.006	0.004	<0.004~ 0.008	<0.004

定量限界 : 0.004 µg/g      — : 分析せず

(9) 畜産物残留試験 (鶏) ③

鶏 (白色レグホン種、雌雄各 9 羽、体重 355~520 g) にフェノブカルブ製剤 (乳剤 : 20%含有) を単回噴霧投与 (製剤を 100 倍希釈したもの(0.2%溶液)を一羽当たり 100 mL 投与(フェノブカルブとして一羽当たり 200 mg)) し、畜産物残留試験が実施された。脂肪及び皮膚は 3 例を、心臓は 9 例を測定した。

15 日間の休薬期間後における全ての試料中に残留がみられ、脂肪では 0.008~0.044 µg/g、皮膚では 0.636~0.945 µg/g、心臓では 0.008~0.025 µg/g であった。(参照 66)

(10) 畜産物残留試験 (鶏) ④

鶏 (白色レグホン種、雌雄各 9 羽、体重 370~525 g) にフェノブカルブ製剤 (乳剤 : 20%含有) を単回噴霧投与 (製剤を 100 倍希釈したもの(0.2%溶液)を一羽当たり 100 mL 投与(フェノブカルブとして一羽当たり 200 mg)) し、畜産物残

留試験が実施された。脂肪及び皮膚は3例を、心臓は9例を測定した。

30日間の休薬期間後における全ての試料中に残留がみられ、脂肪では0.004~0.005 µg/g、皮膚では0.532~0.933 µg/g、心臓では0.007~0.019 µg/gであった。(参照66)

(1.1) 畜産物残留試験 (豚、肉用鶏及び採卵鶏)

豚(交雑種(LWD)、一群3頭)、肉用鶏(一群6羽)及び採卵鶏(一群6羽)に、フェノブカルブを1.0、5.0、25及び125 mg/kg 飼料の濃度で豚及び採卵鶏には4週間、肉用鶏には8週間混餌投与し、畜産物残留試験が実施された。結果は表11に示されている。

フェノブカルブの残留量は、125 mg/kg 飼料投与群の肉用鶏の脂肪で最大0.07 µg/g 検出されたほかは、いずれも検出限界(0.05 µg/g)未満であった。(参照61)

表11 臓器、組織及び卵黄へのフェノブカルブの移行量 (µg/g)

飼料添加量 (mg/kg 飼料)	豚			肉用鶏			採卵鶏
	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
1.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5.0	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
125	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05~0.07	<0.05

(1.2) 魚介類における最大推定残留値

フェノブカルブの公共用水域における水産動植物被害予測濃度(水産PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

フェノブカルブの水産PECは4.7 ppb、計算BCFは41、魚介類における最大推定残留値は0.964 mg/kgであった。(参照18)

(1.3) 推定摂取量

別紙3の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いてフェノブカルブを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表12に示されている。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フェノブカルブが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、かつ、魚介類への残留が上記の推定残留値を示し、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 12 食品中より摂取されるフェノブカルブの推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児 (1~6歳) (体重：15.4 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者 (65歳以上) (体重：54.2 kg)
推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	193	95.9	168	194

7. 一般薬理試験

フェノブカルブのラット、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 13 に示されている。(参照 2、20、65)

表 13 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量* ( $\text{mg}/\text{kg}$ 体重) (投与経路)	最大無作用量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ 体重)	最小作用量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3 0、5、10、 20、40、80、 160、320 (腹腔内)	20	40	40 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上で認知力低下、運動性低下、興奮、異常姿勢、運動失調、反射低下、筋緊張低下等。 160 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上で死亡例。
		日本白色種ウサギ	雄 3 0、0.156、 0.625、2.5、 10、40 (静脈内)	2.5	10	10 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上で自律運動低下、筋緊張低下、痙攣、運動失調、縮瞳、呼吸数変化、心拍数低下、チアノーゼ、流涎。 40 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重で死亡例。
	ヘキサバル ピタール睡眠	ICR マウス	雄 10 0、2.5、5、 10、20、40、 80 (腹腔内)	10	20	20 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上で有意な延長。
	脳波	日本白色種ウサギ	雄 3 0、0.156、 0.625、2.5、 10、40 (静脈内)	0.625	2.5	2.5 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重以上で低振幅速波波形。 40 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重で死亡例。
	体温	日本白色種ウサギ	雄 8 0、0.156、 0.625、2.5、 10、40 (静脈内)	10	40	影響なし 40 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重で死亡例。
循環器系	呼吸数	日本白色種ウサギ	雄 3 0、0.156、 0.625、2.5、 10、40 (静脈内)	0.625	2.5	呼吸数：2.5 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重で呼吸数増加、 10 $\text{mg}/\text{kg}$ 体重で呼吸振幅増大を伴う呼吸数低下。 血圧：2.5 $\text{mg}/\text{kg}$ 体
	血圧			0.625	2.5	

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
	心拍数				2.5	10	重以上で血圧低下。 心拍数：10 mg/kg 体重以上で心拍数低下。 心電図：10 mg/kg 体重以上で異常波形。 40 mg/kg 体重で死亡例。
	心電図				2.5	10	
自律神経系(摘出輸精管)	直接作用	Hartley モルモット	雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	影響なし
	ノルアドレナリン収縮				10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で軽度収縮抑制
	High K <sup>+</sup> 収縮				10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で軽度収縮抑制。
消化器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 10	0、2.5、5、 10、20、40、 80 (腹腔内)	10	20	20 mg/kg 体重以上 で有意な抑制。
	摘出回腸	Hartley モルモット	雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-7</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL 以上で収縮を伴う亢進、10 <sup>-4</sup> g/mL で抑制。
					10 <sup>-7</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL で低濃度アセチルコリン収縮増大。 10 <sup>-5</sup> g/mL で高濃度アセチルコリン収縮抑制。 10 <sup>-4</sup> g/mL で収縮抑制。
					10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL 以上で収縮抑制。
					10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL で収縮抑制。

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
骨格筋 (横隔膜神経標本)	筋刺激	Fischer ラット	雄 4	0、10 <sup>-8</sup> 、10 <sup>-7</sup> 、 10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL で神経刺激による収縮の軽度増強、非刺激時に小さな収縮。 10 <sup>-5</sup> g/mL で神経刺激による収縮増強消失。
	神経刺激				10 <sup>-7</sup> g/mL	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL で神経刺激、筋刺激による収縮抑制。
血液系	溶血・凝固	日本白色種ウサギ	雄 3	0、0.156、 0.625、2.5、 10 (静脈内)	10	—	影響なし

\*：腹腔内及び静脈内投与は1%Tween80生食に乳化し、*in vitro*試験はDMSOを溶媒に用いて実施した。

—：最小作用量は設定されず

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験①

フェノブカルブ原体の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、21~24、65)

表 14 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>1)</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	524	425	雌雄：自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行、流涙、流涎及び間代性痙攣 雄：挙尾 雄：319 mg/kg 体重で死亡例 雌：414 mg/kg 体重で死亡例
経口 <sup>2)</sup>	ICR マウス 雌雄各 5 匹	505	333	雌雄：自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行 雄：流涙、流涎、間代性痙攣、挙尾 雌：異常歩行、流涙、流涎、間代性痙攣、挙尾 雌雄：231 mg/kg 体重以上で死亡例

経皮 <sup>3)</sup>	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雄：尿失禁、流涎、軽度鼻血様汁 雌：軽度運動失調、筋弛緩、流涎、眼球突出 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		雌雄：自発運動量低下、半閉眼、うずくまり、流涎、貧血症状、血様流涙、振戦、腹ばい、軽度呼吸困難 雄：鼻口周辺出血様痕、筋緊張低下、脾臓肥大、肺白色化、肺表面粗造 雌：血様流涙痕、鼻口周辺出血痕、腹部の汚れ、筋緊張低下、尿失禁、脾臓軽度肥大、肺表面粗造、肝小葉明瞭化及び肺白色化 雄：死亡例なし 雌：1,920 mg/kg 体重以上で死亡例
		>2,500	>2,500	

1)、2)：溶媒はオリーブ油を用いた。

3)：溶媒は不明。

## (2) 急性毒性試験②

フェノブカルブ原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 66)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ドンリュウラット 雄 10 匹	410		振戦、流涎、軽度眼球突出 300 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	Wistar ラット 雌雄各 6 匹	370	232	雄：振頭、振戦、腹臥姿勢、間代性痙攣、立毛、流涎、流涎、眼球突出 雌：振頭、腹臥姿勢、間代性痙攣 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
経口	dd マウス 雄 10 匹	340		振戦、呼吸促進、伏臥位、流涎 222 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	dd マウス 雄 10 匹	4,200		呼吸促進、流涎、振戦、全身痙攣、うずくまり、運動量低下 3,900 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	dd マウス 雄 10 匹	425		呼吸促進、流涎、振戦、全身痙攣、尿失禁痙攣 295 mg/kg 体重以上で死亡例

経口	白色レグホン 雄 5羽	433	起立不能、沈うつ、流涎、軽度眼球突出 200 mg/kg 体重以上で死亡例
----	----------------	-----	--

代謝物[K]及び原体混在物②、③、④を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 2、25~27、65)

表 16 急性経口毒性試験概要 (原体混在物、代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 [K]	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,260	910	雌雄：自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行 雄：流涎、呼吸緩徐、削瘦 雌：流涎、間代性痙攣 雄：888 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：683 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物②	ICR マウス 雌雄各 5 匹	3,450	2,350	雄：自発運動量低下、横たわり姿勢異常歩行、呼吸緩徐 雌：自発運動量低下、うずくまり、横たわり、異常歩行、呼吸緩徐 雌雄：2,308 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物③	ICR マウス 雌雄各 5 匹	650	712	雌雄：自発運動量低下、横たわり姿勢、うずくまり 雄：異常歩行、流涎、流涎、挙尾 雌：異常歩行、間代性痙攣、流涎、挙尾、流涎 雄：全群死亡例あり 雌：592 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物④	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,620	1,190	雌雄：自発運動量低下、うずくまり、横たわり姿勢、異常歩行 雄：流涎、間代性痙攣及び挙尾 雌：流涎、流涎、間代性痙攣及び挙尾 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,154 mg/kg 体重以上で死亡例

原体混在物②、③、④及び代謝物[K]をオリーブ油に懸濁して実施した。

### (3) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、4、20 及び 100 mg/kg 体重、溶媒: 0.5% CMC・Na 水溶液) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

急性神経毒性試験 (ラット) 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、20 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量の有意な低下、雌で活動数、立ち上がり回数 of 有意な低下等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 4 mg/kg 体重と考えられた。(参照 2、28、65)

表 17 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘性流涎、流涙、眼球突出、全身性振戦、呼吸パターン変化</li> <li>・活動数低下*、立ち上がり回数低下、覚醒状態低下、振戦増加、攣縮、下顎線維束性攣縮、頭部後方振とう、頭部動揺、呼吸異常</li> <li>・正向反射遅延ないし協調性不十分、体温低下*、前肢握力低下*、後肢握力低下*、呼吸異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・粘性流涎、流涙、呼吸パターン変化、筋緊張低下</li> <li>・腹臥位、覚醒状態低下、攣縮、頭部後方振とう、呼吸異常</li> <li>・聴覚性驚愕反応低下、正向反射遅延ないし協調性不十分、後肢握力低下*、呼吸異常</li> </ul>
20 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・漿液性流涎、縮腫</li> <li>・腹臥位、不安定動作、舌なめずり増加</li> <li>・疼痛無反応又は弱反応頻度増加、体温低下</li> <li>・自発運動量低下*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過剰咀嚼</li> <li>・漿液性流涎、眼球突出、全身性振戦、縮腫、低体温</li> <li>・活動数低下*、立ち上がり回数低下*、不安定動作、下顎線維束性攣縮、舌なめずり、振戦増加</li> <li>・接触無反応頻度増加、疼痛無反応又は弱反応頻度増加、体温低下*</li> <li>・自発運動量低下*</li> </ul>
4 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：統計学的に有意差が認められた。

無印：統計学的に有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、感作性は陰性であった。(参照 2、29～31、65)

### 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、30、90、270、810 及び 1,620 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

表 18 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)		30	90	270	810	1,620
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.7	9.3	27.5	97	238
	雌	4.5	14.5	43.7	149	332



本試験において、270 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は 90 ppm (雄：9.3 mg/kg 体重/日、雌：14.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた (参照 2、32、65)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,620 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・肝細胞肥大 <sup>§</sup>
810 ppm 以上	・胸腺絶対及び比重量減少 ・脾へモジデリン沈着 <sup>§</sup> ・胸腺萎縮	
270 ppm 以上	・肝絶対及び比重量 <sup>1</sup> 増加 ・肝細胞肥大 <sup>§</sup>	・肝絶対及び比重量増加
90 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計処理は実施していないが検体投与の影響と考えられた。

(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、30、90、270、810 及び 1,620 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

表 20 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)		30	90	270	810	1,620
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.1	16.9	45.4	154	265
	雌	5.5	15.8	51.3	150	294

本試験において、270 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大が、90 ppm 以上投与群の雄で腎硝子円柱が認められたので、無毒性量は雄で 30 ppm (5.1 mg/kg 体重/日)、雌で 90 ppm (15.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、33、65)

表 21 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
1,620 ppm	・脳及び肝 ChE 減少	・腎硝子円柱 ・腎尿細管変性
810 ppm 以上	・肝細胞大小不同 <sup>a)</sup> ・脳グリア細胞浸潤	・肝細胞大小不同 <sup>a)</sup> ・脳グリア細胞浸潤
270 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加	・肝細胞肥大
90 ppm 以上	・腎硝子円柱	90 ppm 以下 毒性所見なし
30 ppm	毒性所見なし	

a)：核の大小不同及び仁の数の不揃いを伴う肝細胞の大小不同

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

### (3) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 800 ppm : 検体摂取量は表 22 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 22 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.82	7.66	30.1
	雌	2.05	7.68	26.6

本試験において、最高用量において雌雄とも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 800 ppm (雄: 30.1 mg/kg 体重/日、雌: 26.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、34、65)

### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm : 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)		100	300	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.9	21.1	69.6
	雌	7.8	23.4	77.6

1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められた。

本試験において、1,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 1,000 ppm (69.6 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (23.4 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、35、65)

## 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 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、30、100 及び 300 ppm : 検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。10 ppm 投与群については、投与 3 か月後において何らの有害な影響が認められなかったため、16 週で中止した。

表 24 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	100	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.2	4.1	12.6
	雌	1.5	4.9	14.6

300 ppm 投与群の雌雄で、白血球数の減少が認められた。その他の検査結果では、統計学的な有意差は認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。また、投与に関連して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、300 ppm 投与群の雌雄で白血球数の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、36、65)

(2) 2年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400 及び 1,600 ppm：検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 25 2年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	1,600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	10.7	43.7
	雌	2.8	10.6	44.7

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄で ALP の増加、雌で TP の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄：10.7 mg/kg 体重/日、雌：10.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、37、65)

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 100 ppm：検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	30	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.41	1.2	4.1
	雌	0.49	1.5	4.9

本試験において、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 100 ppm (雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.9 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、38、65)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (繁殖試験: 一群雄 15 匹、雌 30 匹) を用いた混餌 (0、30 及び 300 ppm: 検体摂取量は表 27 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。また、各世代の第 2 回目の交配から得られた F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub> 及び F<sub>3b</sub> (雄 5 匹、雌 10 匹) を用いて催奇形性評価も実施された (300 ppm のみ)。

表 27 3 世代繁殖試験 (ラット) 平均検体摂取量

投与群 (ppm)		30	300
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	繁殖試験*	雄	21.5
		雌	22.0
	催奇形性試験**	雄	—
		雌	18.8

\*: 摂取量が測定されていないため、[II. 11. (1)] の試験と同時期に、同一試験機関で実施され、検体純度も同じであったため、[II. 11. (1)] の 20 週までのデータから算出された。

\*\* : 妊娠期間中の F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub> 及び F<sub>3b</sub> 各世代の摂取量を測定された各世代の検体摂取量の平均値。

/ : 測定若しくは実施せず。

繁殖試験において、P 世代の雄で投与開始 2 及び 4 週後で体重が有意に増加し、F<sub>2b</sub> 世代の投与開始後 4 週で有意に減少したが、他の測定時には対照群と同様であった。F<sub>1a</sub> の 30 ppm 以上投与群で 10 及び 20 日の死亡率が有意に低く、F<sub>2b</sub> の 30 ppm 投与群で 1、10 及び 20 日の死亡率が有意に増加したが、F<sub>2b</sub> の死亡率の増加は 300 ppm で死亡率の増加がみられず、検体投与の影響とは考えられなかった。

催奇形性評価において、検体投与群の胎児において未骨化及び骨化不全が認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、3 世代繁殖試験の無毒性量は本試験の最高用量である 300 ppm (雄: 21.5 mg/kg 体重/日、雌: 22.0 mg/kg 体重/日) であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2、40、65)

### (2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~16 日に混餌 (原体: 0、500、1,500 及び 3,000 ppm: 検体摂取量は表 28 参照) 投与して、発生毒性試験が実施された。

表 28 発生毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群 (ppm)	500	1,500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	35.8	96.6	167

母動物において 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。胎児では検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められ、胎児には検体の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で 1,500 ppm (96.6 mg/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量である 3,000 ppm (167 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、41、65)

### (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群 16~18 匹) の妊娠 9~14 日に強制経口 (原体: 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: 5%アラビアゴム液) 投与して発生毒性試験が実施された。なお、対照群並びに 25 mg/kg 体重/日及び 100 mg/kg 体重/日投与群の各 6 匹を自然分娩させ、分娩及び哺育所見について検討されたが、母動物数が少ないこと、出生児数が調整されていないことから、評価対象から除外した。

母動物において、全投与群において軽度の振戦、流涎及び立毛が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠 10 日に一過性の体重減少及び摂餌量低下が認められた。

胎児において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められた。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で振戦等が認められ、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたため、無毒性量は母動物で 25 mg/kg 体重/日未満、胎児で 25 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 66)

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 15~17 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、5、20 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC 及び 0.5%Tween80) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、80 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が 1 例認められた。20 及び 80 mg/kg 体重/日投与群で 3 及び全例に不随意咀嚼、運動失調、運動性亢進、呼吸数増加及び後彎姿勢が認められ、症状の程度及び持続時間に用量依存性が認められた。

20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、80 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量及び摂水量の有意な低下が認められた。

胎児において、外表、内臓及び骨格異常が散見されたが、用量相関がないか背景データの範囲内であり、検体投与による影響とは認められなかった。

本試験において、母動物の 20 mg/kg 体重/日以上投与群で不随意咀嚼、運動失調、運動性亢進、呼吸数増加及び後彎姿勢が認められ、胎児には検体投与の影響が認められなかったため、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験

の最高用量の 80 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、42、65)

### 1.3. 遺伝毒性試験

フェノブカルブ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細胞 (Don) を用いた *in vitro* 染色体異常試験、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。結果は表 29 に示されている。

チャイニーズハムスター Don 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で弱い染色体異常誘発性を示したが、代謝活性化系存在下では陰性であったこと、マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 小核試験及びその他の試験において陰性であったことからフェノブカルブに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、43~48、65)

表 29 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17、M-45 株)	200~2,000 µg/7 <sup>+</sup> イス	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538 株)	①200~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (-S9) ②500~5,000µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr+</i> 、WP2 <i>hcr</i> 株)		
		<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	1~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (G-46 株)	0.2~5 mg/7 <sup>+</sup> V-ト	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (Don)	①40、80、160 µg/mL (+/-S9) ②120、160、200 µg/mL (-S9)	弱陽性 <sup>1)</sup>
宿主経路試験	復帰突然変異試験	マウス (ICR) <i>S.typhimurium</i> (G-46 株) (一群雄各 5 匹)	36.4~72.8 mg/kg 体重 (総投与量) (強制経口投与) (2 回投与し、2 回投与直後に細菌液を腹腔内に注入し、注入 3 時間後に腹腔内液を採取)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄各 6 匹)	①39、78 及び 156 mg/kg 体重 (1 回強制経口投与) (投与 24 時間後に採取) ②156 mg/kg 体重 (2 回強制経口投与) (24 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

1) : 代謝活性化系非存在下の 160 µg/mL 以上で弱陽性であった。

主として動物、植物及び土壌由来の代謝物 [K] 並びに原体混在物 ②、③及び④の

細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物[K]のマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 30 に示されている。

代謝物[K]は細菌を用いた突然変異試験において、*S. typhimurium* TA1535 株の代謝活性化系非存在下で陽性を示したが、*S. typhimurium* TA1535 株を用いて別途行われた細菌を用いた突然変異試験及び誘発突然変異頻度算出試験として行った突然変異試験では陰性であった。

原体混在物②③④は全て陰性であった。(参照 2、49~55、65)

表 30 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 [K]	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5~500 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA1535 株)	5~500 µg/7 <sup>レ</sup> ト (-S9)	陰性
	復帰突然変異 試験 (誘発突然変 異頻度算出試 験)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	20~200 µg/7 <sup>レ</sup> ト (-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄各 6 匹)	①195、390 及び 780 mg/kg 体重 (1 回強制経口投与)。(投与 24 時間後 に採取) ②960 mg/kg 体重 (1 回強制経口投 与) (24 時間後に採取)	陰性
混在物②	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
混在物③	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
混在物④	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~1,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性

1) TA1535 株の代謝活性化系非存在下

#### 14. その他の試験

##### (1) ラット血漿 ChE, 血球 ChE 及び脳中 ChE 活性に及ぼす影響

Wistar ラット (一群雄各 6~8 匹) を用いた強制経口 (原体: 23.1、69.3 及び 208 mg/kg 体重、溶媒: オリーブ油) 投与し、投与 0.5、2、6 及び 24 時間後に採血及び脳を採取し、ChE 活性が測定された。試験結果は表 31 に示されている。

表 31 血漿、血球及び脳中 ChE 活性の経時変化<sup>1)</sup>

試料	投与後時間(時間)	投与量 (mg/kg 体重)		
		23.1	69.3	208
血漿	0.5	108	106	68
	2	97	88	75
	6	88	95	68
	24	—	—	108
血球	0.5	90	89	64
	2	101	103	103
	6	97	86	83
	24	—	—	92
脳	0.5	114	94	69
	2	77	92	55
	6	76	71	87
	24	—	—	105

—: 測定せず

1): 対照群を 100 としたときの値を示す。

血漿、血球及び脳 ChE 活性が 20% 阻害される投与量を基準とすると無作用量は 69.3 mg/kg 体重であると考えられた。酵素活性の回復時間は血漿、血球及び脳中でそれぞれ、24 時間、2 時間及び 6 時間であった (参照 2、56、65)

##### (2) カーバメート農薬のニトロソ化の解明

###### ① 人工胃液中での反応 (*in vitro*)

フェノブカルブを水又は人工胃液 (局方) に加えフェノブカルブ水溶液とし、亜硝酸ナトリウムを加え、希塩酸で pH 調整後に 37°C で 10~120 分インキュベート後フェノブカルブ及びフェノブカルブのニトロソ体 (以下 14. (2) において「NO-BPMC」という。) を分析し、水中又は人工胃液中でのフェノブカルブのニトロソ化について検討した。

水中において、pH 2.0 では、NO-BPMC の生成は時間に比例して増加し、pH の低下に比例して増加した。

人工胃液中においては、NO-BPMC の生成は亜硝酸ナトリウムの濃度に比例して増加し、フェノブカルブ濃度に比例して増加した。

水中における 50% 乳剤又は 2% 粉剤の NO-BPMC 生成量は時間とともに増加



し、生成量は 50%乳剤>原体>>2%粉剤の順であり、胃の中での存在形態により NO-BPMC の生成量が異なると考えられた。(参照 2、57、65)

② ウサギを用いた NO-BPMC の生成について (*in vivo*)

日本白色種ウサギ (3 匹：性別不明) に 330 mg/10 mL の亜硝酸ナトリウムを経口投与し、その 1 分後にフェノブカルブ (0.5%トラガント末水溶液の懸濁液) 50 mg/10 mL を経口投与し、フェノブカルブ投与 30 分後に胃を摘出後、フェノブカルブ及び NO-BPMC を定量し、*in vivo* における NO-BPMC の生成が検討された。

NO-BPMC の生成は 3 匹のウサギとも 1%未満であり、生体内では非常に生成しにくいと考えられ、作物中に残留するフェノブカルブから NO-BPMC が生成したとしても、人体内での生成量はごく微量であり、実際上はほとんど問題となり得ないと考えられた。(参照 2、58、65)

③ フェノブカルブ及び亜硝酸ナトリウム同時経口投与による発がん性試験 (マウス)

酸性条件下にカーバメート系農薬が亜硝酸と共存する場合、*N*-ニトロソカーバメートを生成することが示され、*N*-ニトロソカーバメートは変異原性を示し、*N*-ニトロソカルバリルは胃内に直接投与することにより発がん性が示されている。そのため、フェノブカルブと亜硝酸ナトリウムを同時投与することによるフェノブカルブの発がん性試験が実施された。

B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、0.3 及び 3 ppm：検体摂取量は表 32 参照) 及び飲水 (亜硝酸ナトリウム：0、200 ppm：検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

試験群は表 33 に示されている。

表 32 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

試験群		C-2	T-1	T-2
フェノブカルブ 平均摂取量 (mg/kg 体重/日)	設定濃度 (ppm)	0	0.3	3.0
	雄	—	0.037	0.30
	雌	—	0.038	0.27
亜硝酸ナトリウム 平均摂取量 (mg/kg 体重/日)	設定濃度 (ppm)	200	200	200
	雄	23.6	20.2	23.3
	雌	14.6	14.6	14.8

—：投与なし。

表 33 2年間発がん性試験（マウス）における試験群

群名	C-1	C-2	T-1	T-2
フェノブカルブ投与量 (ppm)	0	0	0.3	3
亜硝酸ナトリウムの投与量 (ppm)	0	200	200	200

C-2 群の雄で 140～392 日で有意に、試験全体を通じて体重の増加が認められた。同群では有意な体重増加が認められたとほぼ同時期に有意な摂餌量の増加が認められた。

血液学的検査において、C-2、T-1 及び T-2 群の雄において、リンパ肉腫、リンパ性白血病に起因する単球分画の増加がみられ、C-2 群では有意に増加した。

本試験において、最高投与量 [フェノブカルブ 3 ppm (雄：0.30 mg/kg 体重/日、雌：0.27 mg/kg 体重/日)、亜硝酸ナトリウム 200 ppm (雄：23.3 mg/kg 体重/日、雌：14.8 mg/kg 体重/日)] においても発がん性は認められなかった。

本試験におけるフェノブカルブの発がん性に関する無毒性量は、雄で 0.30 mg/kg 体重/日、雌で 0.27 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、39、65)

### 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「フェノブカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識されたフェノブカルブのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フェノブカルブは投与後 0.5 時間で  $T_{\max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 1.25 時間の第一相並びに 248 時間の第二相からなる明らかな二相性を示した。経口投与されたフェノブカルブの吸収率は少なくとも 88.7% であった。投与後 24 時間の排泄は糞及び尿中に 4.81 及び 75.3% TAR で、主要排泄経路は尿中であつた。反復投与においては最終投与後 96 時間の排泄は糞及び尿中に 16.6 及び 69.7% TAR であった。投与後の臓器及び組織中残留放射能濃度は肝臓、血球及び腎臓で高く、経時的に減少した。尿及び胆汁中の未変化のフェノブカルブは 0.5 及び 0.6% TRR であり、尿中主要代謝物は [P] 及び [D] が 11.1 及び 10.6% TRR、胆汁中の主要代謝物は [D]、[N] 及び [T] が 15.6、12.9 及び 12.9% TRR であった。その他 20 種以上の代謝物がみられたが、いずれも 10% TRR 未満であつた。

$^{14}\text{C}$  で標識されたフェノブカルブを用いた植物体内運命試験の結果、主要残留成分はいずれも未変化のフェノブカルブであつた。玄米及びきゅうり果実の 10% TRR を超える主要代謝物は [D] であった。

フェノブカルブを分析対象とした作物残留試験が実施され、フェノブカルブの最大残留値は、温州みかんの果皮で認められた 19.2 mg/kg であった。

乳汁移行試験の結果、乳汁へのフェノブカルブの移行は認められなかった。畜産物残留試験の結果、経皮投与では主に皮膚での残留がみられ、各動物種における最大残留値は、牛で 3.2  $\mu\text{g/g}$ 、馬で 1.659  $\mu\text{g/g}$ 、豚で 1.0  $\mu\text{g/g}$ 、鶏で 9.01  $\mu\text{g/g}$  であった。経口投与では肉用鶏の脂肪で最大 0.07  $\mu\text{g/g}$  検出されたほかは、検出限界未満であつた。魚介類におけるフェノブカルブの最大推定残留値は 0.964 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フェノブカルブ投与による影響は、主に神経系 (ChE 阻害、間代性痙攣、挙尾及び筋痙攣等)、血液 (白血球減少)、体重 (増加抑制) 及び肝臓 (重量増加等) に認められた。

急性神経毒性試験において、自発運動量低下、前後肢握力低下、活動低下等が認められたが、無毒性量が得られている。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフェノブカルブ (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 34 に示されている。

ラットを用いた発生毒性試験の母動物で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で長期間検討された 2 年間慢性毒性試験で無毒性量が得られている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験

の 4.1 mg/kg 体重/日であった。

マウスを用いた発がん性試験[Ⅱ. 14. (2)③]は現行ガイドラインを充足しておらず、発がん性試験に供した動物種が 1 種類となったことから追加係数として 3 を適用することが妥当であると判断した。

以上より、食品安全委員会は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.1 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 300 (種差 : 10、個体差 : 10、追加係数 : 3) で除した 0.013 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.013 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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 34 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、30、90、270、 810、1,620 ppm	雄：9.3 雌：14.5	雄：27.5 雌：43.7	雌雄：肝絶対及 び比重量増加等
		雄：0、3.7、9.3、 27.5、97、238 雌：0、4.5、14.5、 43.7、149、332			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、100、300、 1,000 ppm	雄：69.6 雌：23.4	雄：— 雌：77.6	雌：体重増加抑 制、食餌効率低 下等  (亜急性神経毒 性は認められな い)
		雄：0、6.9、21.1、 69.6 雌：0、7.8、23.4、 77.6			
	2 年間慢性毒 性試験	0、30、100、300 ppm	雄：4.1 雌：4.9	雄：12.6 雌：14.6	雌雄：好中球比 率の増加を伴っ た白血球数の減 少
		雄：0、1.2、4.1、 12.6 雌：0、1.5、4.9、 14.6			
	2 年間発がん 性試験	0、10、30、100 ppm	雄：4.1 雌：4.9	雌雄：—	毒性所見なし  (発がん性は認 められない)
		雄：0、0.41、1.2、 4.1 雌：0、0.49、1.5、 4.9			
3 世代繁殖 試験	0、30、300 ppm	<繁殖試験> 親動物： 雄：21.5 雌：22.0 児動物： 雄：21.5 雌：22.0	繁殖試験 親動物：— 児動物：—	毒性所見なし  (繁殖能への影 響は認められな い)	
	雄：0、2.03、21.5 雌：0、2.24、22.0				
発生毒性 試験①	0、500、1,500、 3,000 ppm	母動物：96.6 胎児：167	母動物：167 胎児：—	母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量低下 胎児：毒性所見 なし	
	0、35.8、96.6、 167				

					(催奇形性は認められない)
	発生毒性試験②	0、25、50、100	母動物：－ 胎児：25	母動物：25 胎児：50	母動物：振戦等 胎児：骨化遅延  (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、30、90、270、810、1,620 ppm 雄：0、5.1、16.9、45.4、154、265 雌：0、5.5、15.8、51.3、150、294	雄：5.1 雌：15.8	雄：16.9 雌：51.3	雄：腎硝子体円柱 雌：肝細胞肥大
ウサギ	発生毒性試験	0、5、20、80	母動物：5 胎児：80	母動物：20 胎児：－	母動物：不随意咀嚼、運動失調等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	28日間亜急性毒性試験	0、50、200、1,000 ppm 雄：0、1.82、7.66、30.1 雌：0、2.05、7.68、26.6	雄：30.1 雌：26.6	雄：－ 雌：－	毒性所見なし
	2年間慢性毒性試験	0、100、400、1,600 ppm 雄：0、2.7、10.7、43.7 雌：0、2.8、10.6、44.7	雄：10.7 雌：10.6	雄：43.7 雌：44.7	雄：ALP増加 雌：TP減少

－：最小毒性量は設定できない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
B	B-N-CH <sub>2</sub> OH	2- <i>sec</i> -butylphenyl <i>N</i> -hydroxymethylcarbamate
C	B-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
D	B-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
E	B-3-OH	2-(3-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
F	B-3-COOH	2-(2-carboxy-1-methylethyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
G	B-1-CH <sub>2</sub> OH	2-(1-hydroxymethylpropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
H	B-1-COOH	2-(1-carboxypropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
I	B-2-CO	2-(1-methyl-2-oxypropyl)-phenyl <i>N</i> -methylcarbamate
J	B-NH <sub>2</sub>	2- <i>sec</i> -butylphenylcarbamate
K	OSBP	2- <i>sec</i> -butylphenol( <i>ortho-sec</i> -butylphenol)
L	B-4-OH	2- <i>sec</i> -butyl-4-hydroxyphenyl <i>N</i> -methylcarbamate
M	[P-1-OH]	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-phenol
N	P-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-phenol
O	P-2-CO	2-(1-methyl-2-oxypropyl)-phenol
P	PS	2- <i>sec</i> -butylphenylsulfate
Q	PS-1-OH	2-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-phenylsulfate
R	PS-2-OH	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-phenylsulfate
S	PS-2-CO	2-(1-methyl-2-oxypropyl)-phenylsulfate
T	[B-2-OH-N-CH <sub>2</sub> OH]	2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-phenyl <i>N</i> -hydroxymethylcarbamate
U	[P-CH <sub>2</sub> OH]	2-(1-hydroxymethylpropyl)-phenol
V	[P-1-COOH]	2-(1-carboxypropyl)phenol
W	[P-3-OH]	2-(3-hydroxy-1-methylpropyl)-phenol
X	P-3-COOH	2-(2-carboxy-1-methylethyl)-phenol
原体混 在物②	—	—
原体混 在物③	—	—
原体混 在物④	—	—

<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
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC・Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
DMSO	ジメチルスルホキシド
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
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] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [玄米] 1991年	1	500 <sup>EC</sup>	2	7	/	/	0.27	0.26
				14			0.39	0.38
				21			0.30	0.30
				28			0.04	0.04
				42			0.03	0.03
	1	500 <sup>EC</sup>	5	7			0.29	0.28
				14			0.27	0.26
				21			0.21	0.20
				28			0.05	0.05
				42			0.01	0.01
水稲 [玄米] 1992年	1	500 <sup>EC</sup>	5	25	0.15	0.14	0.25	0.24
				32	0.09	0.08	0.14	0.14
				39	0.02	0.02	0.04	0.04
				46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	500 <sup>EC</sup>	5	7	0.11	0.11	0.20	0.19
				14	0.17	0.16	0.20	0.20
				21	0.08	0.08	0.11	0.11
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [稲わら] 1992年	1	500 <sup>EC</sup>	5	25	<0.05	<0.05	0.07	0.07
				32	<0.05	<0.05	0.06	0.06
				39	<0.05	<0.05	0.04	0.04
				46	<0.05	<0.05	0.02	0.02
				60	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02
	1	500 <sup>EC</sup>	5	7	0.28	0.28	0.36	0.35
				14	0.08	0.08	0.13	0.12
				21	0.05	0.05	0.08	0.08
				28	<0.05	<0.05	0.04	0.04
				42	<0.05	<0.05	<0.02	<0.02
水稲 [玄米] 1981年	1	1,200 <sup>DL</sup>	5	7	0.08	0.08	0.060	0.059
				14	0.06	0.06	0.050	0.049
				21	0.06	0.06	0.036	0.036
	1		5	14	0.21	0.20	0.149	0.148
				21	0.07	0.07	0.053	0.052

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [稲わら] 1981年	1		5	7	2.14	2.12	1.20	1.16
				14	0.08	0.07	0.08	0.08
				21	0.07	0.06	0.05	0.05
	1		5	14	0.16	0.15	0.11	0.11
				21	0.12	0.12	0.09	0.08
水稲 [玄米] 1991年	1	1,200 <sup>DL</sup>	5	7			0.06	0.06
				14			0.07	0.06
				21			0.05	0.05
	1		5	7			0.29	0.28
				14			0.27	0.26
				21			0.03	0.03
	1		5	7			0.17	0.16
				14			0.13	0.12
				21			<0.01	<0.01
	1		5	7			0.27	0.27
				14			0.27	0.26
				21			0.24	0.22
	1		5	7			0.27	0.26
				14			0.28	0.27
				21			0.22	0.22
水稲 [玄米] 1972年	1	1,600 <sup>G</sup>	4	65			0.011	0.010
水稲 [稲わら] 1972年	1		4	65			0.20	0.18
水稲 [玄米] 1978年	1	500 <sup>EC</sup>	1	25	0.023	0.022	0.03	0.02
	1	500 <sup>EC</sup>	1	25	0.013	0.012	0.01	0.01
水稲 [稲わら] 1978年	1	500 <sup>EC</sup>	1	25	0.028	0.024	0.03	0.03
	1	500 <sup>EC</sup>	1	25	0.080	0.080	0.01	0.01
水稲 [玄米] 1973年	1	300 <sup>EC</sup>	1	28	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
	1		1	31	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
	1		1	34	0.002	0.002	<0.02	<0.02
	1	300 <sup>EC</sup>	1	28	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02
	1		1	31	<0.002	<0.002	—	—
	1			42	<0.002	<0.002	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
	1		1	34	0.003	0.002	<0.02	<0.02		
水稲 [稲わら] 1973年	1	300 <sup>EC</sup>	1	28	0.098	0.096	<0.02	<0.02		
	1		1	31	0.023	0.022	<0.02	<0.02		
	1		1	34	0.064	0.062	<0.02	<0.02		
	1	300 <sup>EC</sup>	1	28	0.027	0.026	<0.02	<0.02		
	1		1	31	0.026	0.026	<0.02	<0.02		
	1		1	42	0.007	0.006	<0.02	<0.02		
1		1	34	0.024	0.024	<0.02	<0.02			
水稲 [玄米] 1978年	1	500 <sup>EC</sup>	1	25	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
		500 <sup>EC</sup>	1	25	0.01	0.01	<0.005	<0.005		
水稲 [稲わら] 1978年		500 <sup>EC</sup>	1	25	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01		
		500 <sup>EC</sup>	1	25	0.05	0.05	0.01	0.01		
水稲 [玄米] 1978年	1	500 <sup>EC</sup>	1	47	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
		500 <sup>EC</sup>	1	46	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005		
水稲 [稲わら] 1978年		500 <sup>EC</sup>	1	47	<0.02	<0.02	0.01	0.01		
		500 <sup>EC</sup>	1	46	<0.02	<0.02	0.01	0.01		
水稲 [玄米] 1996年	1	500 <sup>EC</sup>	5	7	0.22	0.22	0.26	0.25		
				14	0.14	0.14	0.14	0.14		
				21	0.08	0.08	0.08	0.08		
水稲 [玄米] 1996年			1	750 <sup>EC</sup>	2	21			0.32	0.32
						30			0.27	0.24
						43			<0.01	<0.01
	1	2	21				0.14	0.13		
			30				0.26	0.25		
			45				0.02	0.02		
水稲 [稲わら] 1996年	1	750 <sup>EC</sup>	2	21			0.16	0.15		
				30			0.14	0.14		
				43			<0.04	<0.04		
	1		2	21			0.26	0.25		
				30			0.20	0.20		
				45			0.04	0.04		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [玄米] 1997年	1	600 <sup>EC</sup>	5	7	/	/	0.49	0.48
		333 <sup>EC</sup>	5	7			0.18	0.18
	1	600 <sup>EC</sup>	6*	7			0.47	0.46
		333 <sup>EC</sup>	5	7			0.09	0.08
水稲 [玄米] 1990年	1	500 <sup>EC</sup>	4	7	/	/	0.06	0.06
水稲 [玄米] 1994年	1	250 <sup>MC</sup>	1	39	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
		375 <sup>MC</sup>	1	39	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	273 <sup>MC</sup>	1	22	0.014	0.014	<0.01	<0.01
		267 <sup>MC</sup>	1	22	0.017	0.016	<0.01	<0.01
青刈水稲 [茎葉] 1978年	1	500 <sup>EC</sup>	1	7	/	/	<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			0.01	0.01 <sup>s</sup>
	1	500 <sup>EC</sup>	1	7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
				7			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
小麦 [玄麦] 1979年	1	600 <sup>EC</sup>	1	7	0.005	0.005	0.008	0.007
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	7	0.010	0.010	0.011	0.010
				14	<0.005	<0.005	0.006	0.006
				21	<0.005	<0.005	0.005	0.005
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
小麦 [麦わら] 1979年	1	600 <sup>EC</sup>	1	7	0.20	0.20	0.25	0.25
				14	0.02	0.02	0.02	0.02
				21	0.01	0.01	0.01	0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	7	0.14	0.14	0.15	0.14
				14	0.20	0.20	0.10	0.10
				21	0.13	0.12	0.09	0.09
				28	0.05	0.05	0.03	0.03

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 [玄麦] 1979年	1	500 <sup>EC</sup>	1	10	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				15	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				20	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	7	0.006	0.006	0.006	0.006
				13	0.006	0.006	0.009	0.007
				18	0.006	0.006	0.005	0.005
				21	0.005	0.005	0.008	0.008
きゅうり (施設) [果実] 1981年	1	1,000 <sup>EC</sup>	3	1	0.13	0.12	0.015	0.014
				3	0.04	0.04	<0.005	<0.005
				7	0.01	0.01	<0.005	<0.005
	1		3	1	0.23	0.22	0.102	0.091
				3	0.02	0.02	0.015	0.014
きゅうり (施設) [果実] 1984年	1	800 <sup>EC</sup>	3	1			0.282	0.280
				3			0.102	0.098
				7			0.006	0.006
	1		3	1			0.171	0.168
				3			0.046	0.043
				7			0.006	0.006
	1		3	1			0.104	0.103
				3			0.038	0.038
				7			<0.006	<0.006
なす (施設) [果実] 1984年	1	800 <sup>EC</sup>	3	3			0.172	0.170
				7			0.012	0.011
	1		3	3			0.050	0.046
				7			0.008	0.007
	1		3	3			0.007	0.007
				7			<0.006	<0.006
なす (露地) [果実] 1972年	1	600~ 750 <sup>EC</sup>	2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			4	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なす (施設) [果実] 1972年	1		4	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
なす (露地) [果実] 1972年	1	450~600 EC	2	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			4	3	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
				7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
なす (施設) [果実] 1987年	1	120 g/m <sup>3SM</sup>	3	1	0.046	0.046	0.03	0.03
				3	0.005	0.005	<0.02	<0.02
				7	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
	1		3	1	0.011	0.010	<0.02	<0.02
				3	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
				7	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02
ピーマン (施設) [果実] 1980年	1	1,000 <sup>EC</sup>	3	1	/	/	0.27	0.26
				4	/	/	<0.01	<0.01
				7	/	/	0.01	0.01 <sup>s</sup>
ピーマン (施設) [果実] 1982年	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	1	0.276	0.264	/	/
				3	0.238	0.232	/	/
				7	0.050	0.048	/	/
			2	1	0.356	0.354	/	/
				3	0.382	0.380	/	/
				7	0.104	0.102	/	/
			3	1	0.892	0.818	/	/
				3	0.569	0.568	/	/
				7	0.110	0.100	/	/
ピーマン (施設) [果実] 1984年	1	800 <sup>EC</sup>	3	1	/	/	<0.006	<0.006
				3	/	/	<0.006	<0.006
				7	/	/	<0.006	<0.006
			3	1	/	/	0.006	0.006
				3	/	/	<0.006	<0.006
				7	/	/	<0.006	<0.006
	1		3	1	/	/	0.031	0.030
				3	/	/	0.011	0.010
				7	/	/	0.014	0.014
				7	/	/		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン (施設) [果実] 1990年	1	400 <sup>EC</sup>	3	7	0.01	0.01	/	/
ピーマン (施設) [果実] 1991年	1		3	7	/	/	<0.005	<0.005
たまねぎ [鱗茎] 1983年	1	750 <sup>EC</sup>	3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
葉たまねぎ [茎葉] 2003年	1	320~480 <sup>EC</sup>	3	21	0.04	0.04	/	/
				28	<0.02	<0.02		
葉たまねぎ [茎葉] 2005年	1	600 <sup>EC</sup>	3	21	0.02	0.02	/	/
				28	<0.02	<0.02		
すいか (施設) [果肉] 1981年	1	1,000 <sup>EC</sup>	3	1	<0.01	<0.01	0.007	0.006
				3	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
				7	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
すいか [果肉] 1975年	1	360~600 <sup>EC</sup>	2	7	/	/	<0.007	<0.007
				14			<0.007	<0.007
			4	14			<0.007	<0.007
				21			<0.007	<0.007
	1	600 <sup>EC</sup>	2	7			<0.007	<0.007
				14			<0.007	<0.007
			4	14			<0.007	<0.007
				21			<0.007	<0.007
すいか (施設) [果実] 1998年	1	7.5 mg/m <sup>3SM</sup>	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (施設) [果肉] 1987年	1	667 <sup>EC</sup>	4	1	/	/	0.09	0.08
				3			0.07	0.07
				7			0.04	0.04
	1		4	1			0.06	0.06
				3			0.03	0.02
				7			0.02	0.02
メロン (施設) [果肉] 1985年	1	526 <sup>EC</sup>	3	1	0.017	0.016	0.010	0.008
				3	0.017	0.013	0.011	0.011
		533 <sup>EC</sup>	3	1	0.020	0.019	0.010	0.009
				3	0.021	0.020	0.015	0.014
	1	526 <sup>EC</sup>	3	1	0.007	0.006	0.014	0.012
				3	0.010	0.010	0.027	0.025
		533 <sup>EC</sup>	3	1	0.010	0.010	0.016	0.016
				3	0.014	0.012	0.019	0.018
メロン (施設) [果肉] 1987年	1	12 mg/m <sup>SSM</sup>	3	1	0.011	0.011	<0.02	<0.02
				3	0.013	0.013	<0.02	<0.02
				7	0.008	0.008	<0.02	<0.02
	1		3	1	0.139	0.138	0.09	0.08
				4	0.104	0.103	0.08	0.08
				11	0.013	0.013	<0.02	<0.02
メロン (施設) [果実] 1998年	1	7.5 mg/m <sup>SSM</sup>	1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1		1	1	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
いちご (露地) [果実] 1972年	1	540 <sup>EC</sup>	2	9	0.03	0.03	<0.04	<0.04
				16	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				23	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			5	9	0.03	0.03	<0.04	<0.04
				16	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				23	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
いちご (施設) [果実] 1972年	1	750 <sup>EC</sup>	2	68	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
				75	<0.02	<0.02	<0.04	<0.04
			5	7	1.37	1.28	0.44	0.41
				14	0.15	0.14	0.11	0.11



作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちご (施設) [果実] 1982年	1	240~ 540 <sup>EC</sup>	2	33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	300 <sup>EC</sup>	2	33	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				43	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
いちご (施設) [果実] 1995年	1	7.5 mg/m <sup>3SM</sup>	1	1	0.12	0.12	0.15	0.14	
				3	0.06	0.06	0.07	0.07	
				7	0.02	0.02	0.03	0.02	
	1		1	1	0.16	0.16	0.14	0.14	
				3	0.09	0.09	0.10	0.10	
				7	0.09	0.09	0.06	0.06	
温州みかん (施設) [果肉] 1984年	1	4,000 <sup>EC</sup>	5	29	0.04	0.04	0.066	0.064	
				45	0.02	0.02	0.031	0.030	
	1		5	30	0.01	0.01	0.027	0.027	
				46	0.02	0.02	0.026	0.025	
温州みかん (施設) [果皮] 1984年	1		5	5	29	19.0	18.5	17.9	17.2
					45	19.2	19.0	11.0	10.9
	1			5	30	17.2	17.0	12.5	12.2
					46	9.70	9.65	11.1	11.1

注1：現在の登録申請作物以外の作物については記載せず。

注2：既に失効している剤型は記載せず。

注3：EC：乳剤、DL：粉剤 DL、G：粒剤、SM：くん煙剤

\*：第4回散布後降雨がみられたため、再散布したことにより散布回数が申請回数を超えた。

§：分析値の<0.01及び0.01の平均値を示す。

<別紙4：推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1～6歳) (体重：15.4 kg)		妊婦 (体重：55.6 kg)		高齢者(65歳以 上) (体重：54.2 kg)	
		ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/ 日)	摂取量 (μg/人/日)
米	0.48	185	88.8	97.7	46.9	140	67.1	189	90.6
小麦	0.01	117	1.17	82.3	0.823	123	1.23	83.4	0.834
たまねぎ	0.02	30.3	0.606	18.5	0.37	33.1	0.662	22.6	0.452
ピーマン	0.818	4.4	3.60	2	1.64	1.9	1.55	3.7	3.03
ナス	0.17	4	0.68	0.9	0.153	3.3	0.561	5.7	0.969
きゅうり	0.28	16.3	4.56	8.2	2.30	10.1	2.83	16.6	4.65
メロン	0.08	0.4	0.032	0.3	0.024	0.1	0.008	0.3	0.024
いちご	0.41	0.3	0.123	0.4	0.164	0.1	0.041	0.1	0.041
みかん	0.064	41.6	2.66	35.4	2.27	45.8	2.93	42.6	2.73
その他の スパイス	19.0	0.1	1.9	0.1	1.9	0.1	1.9	0.1	1.9
魚介類	0.964	94.1	90.7	42.8	41.3	94.1	90.7	94.1	90.7
合計			193		95.9		168		194

- ・すいかのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・たまねぎの代わりに葉たまねぎのデータを用いた。
- ・「ff」：平成10～12年の国民栄養調査（参照67～69）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・妊婦及び高齢者の魚介類のffは国民平均のffを用いた。
- ・「摂取量」：残留値から求めたフェノブカルブの推定摂取量（μg/人/日）

<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499号)
- 2 農薬抄録 フェノブカルブ(殺虫剤)(2010年):日本農薬株式会社、一部公表
- 3 <sup>14</sup>C標識BPMCを用いたラットにおける吸収・分布・排泄試験(1):第一化学薬品(株)、1974年、未公表
- 4 ラットにおける代謝試験:第一化学薬品(株)、未公表
- 5 BPMCのラット尿中代謝物の単離及び同定:三菱化成安全科学研究所、1984年、未公表
- 6 <sup>14</sup>C標識BPMCを用いた水稻における代謝試験:理化学研究所、1976年、未公表
- 7 <sup>14</sup>C標識BPMCを用いたきゅうりにおける試験(GLP対応):Huntingdon Life Sciences Ltd(英国)、2004年、未公表
- 8 <sup>14</sup>C標識BPMCを用いたいちごにおける試験(GLP対応):Huntingdon Life Sciences Ltd(英国)、2004年、未公表
- 9 湛水土壤及び畑地分解試験代謝試験:理化学研究所、1976年、未公表
- 10 土壤吸着試験(1):化学分析コンサルタント、1991年、未公表
- 11 土壤吸着試験(2):三菱化成安全科学研究所、1984年、未公表
- 12 水中加水分解試験(1)(GLP対応):三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 13 加水分解試験(2):三菱化学安全科学研究所、1984年、未公表
- 14 水中光分解性試験(GLP対応):三菱化学安全科学研究所、2000年、未公表
- 15 水中光分解性試験(2):三菱化学安全科学研究所、1984年、未公表
- 16 土壤残留試験成績:日本農薬(株)、2009年、未公表
- 17 作物残留試験成績:日本農薬(株)、2009年、未公表
- 18 フェノブカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 19 BPMCの牛乳残留試験:農林水産省家畜衛生試験場(1983年)、化学分析コンサルタント(1984年)、未公表
- 20 BPMCにおける薬理試験(GLP対応)、残留農薬研究所、1989年、未公表
- 21 ラットを用いた急性経口毒性試験(GLP対応):三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 22 マウスを用いた急性経口毒性試験(GLP対応):三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 23 ラットを用いた急性経皮毒性試験:東京女子医科大学、三菱化成工業(株)、1977年、未公表
- 24 ラットを用いた急性吸入毒性試験:三菱化成安全科学研究所、1982年、未公表
- 25 BPMCCのマウスを用いた急性経口毒性試験(GLP対応):三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表

- 26 P-BPMC のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 27 MPC のマウスを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 28 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)、2004年、未公表
- 29 ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験 : 三菱化成安全科学研究所、1982年、未公表
- 30 ウサギを用いた眼粘膜一時刺激性試験 : 三菱化成安全科学研究所、1982年、未公表
- 31 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 32 ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 : 大阪府立公衆衛生研究所、1972年、未公表
- 33 マウスを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 : 大阪府立公衆衛生研究所、1972年、未公表
- 34 イヌを用いた混餌法による 28 日間予備毒性試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1972年、未公表
- 35 ラットを用いた 13 週間混餌投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd (英国)、2003年、未公表
- 36 ラットを用いた 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1975年、未公表
- 37 イヌを用いた 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1975年、未公表
- 38 ラットを用いた 24 ヶ月間飼料混入投与による発がん試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1975年、未公表
- 39 マウスを用いた 24 カ月間混入投与による発がん性試験 : 三菱化成安全科学研究所、1982年、未公表
- 40 ラットを用いた繁殖毒性試験及び催奇形性試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1975年、未公表
- 41 ラットを用いた催奇形性試験 : Central Institute for Nutrition and Food Research TNO (オランダ)、1973年、未公表
- 42 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Life Science Research、1986年、未公表
- 43 細菌を用いた復帰変異試験 : 残留農薬研究所、1975年、未公表
- 44 細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 45 宿主経由試験 : 残留農薬研究所、1975年、未公表
- 46 チャイニーズハムスターの Don 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験 (GLP

- 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 47 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 48 細菌を用いた DNA 修復試験 : 残留農薬研究所、1975年、未公表
- 49 OSBP の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 50 BPMCC の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : (株)三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 51 P-BPMC の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 52 MPC の細菌を用いる復帰変異試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1986年、未公表
- 53 OSBP のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 三菱化成安全科学研究所、1987年、未公表
- 54 OSBP の細菌を用いる復帰変異試験 : 三菱化成工業株式会社総合研究所、1986年、未公表
- 55 OSBP の細菌を用いる復帰変異試験 (誘発突然変異頻度算出試験) : 三菱化成工業株式会社総合研究所、1987年
- 56 ラットの血漿、血球及び脳中コリンエステラーゼ活性に及ぼす影響 : 三菱化成安全科学研究所、1982年、未公表
- 57 カーバメート農薬のニトロソ化—人工胃液中での反応速度に関して— (*in vitro*) : 三菱化成工業(株)中央研究所、1975年、未公表
- 58 ウサギでの N-ニトロソ BPMC の生成 (*in vivo*) : 三菱化成工業(株)中央研究所、1975年、未公表
- 59 食品健康影響評価について (平成 22 年 9 月 24 日付け厚生労働省発食安 0924 第 6 号)
- 60 平成 8 年度飼料安全性確認調査委託事業 フェノブカルブ等の乳汁への移行試験 : 社団法人日本科学飼料協会、1997年、未公表
- 61 平成 2 年度ポストハーベスト農薬等残留防止緊急対策事業 家畜飼料試験による農薬の畜産物への残留調査 : 社団法人日本科学飼料協会、1991年、未公表
- 62 食品健康影響評価について (平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 13 号)
- 63 食品健康影響評価について (平成 24 年 5 月 18 日付け 24 消安第 729 号)
- 64 フェノブカルブの抄録修正要求事項に対する回答書 (平成 24 年 12 月 13 日) : 日本農薬株式会社、2012年、未公表
- 65 農薬抄録 フェノブカルブ (殺虫剤) (平成 22 年 12 月 13 日改訂) : 日本農薬株式会社、一部公表
- 66 フェノブカルブ 平成 23 年度ポジティブリスト制度による暫定基準見直し成分

に係る資料、2011年：住化ライフテック株式会社、未公表

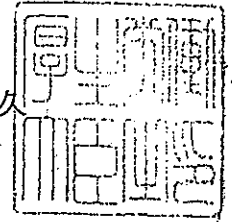
- 67 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 68 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 69 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年
- 70 動物用医薬品等データベース：農林水産省動物医薬品検査所



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフェニコール  
農薬ヘブタクロール

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフェンヘキサミドに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



# フェンヘキサミド

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フェンヘキサミド [ Fenhexamid (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

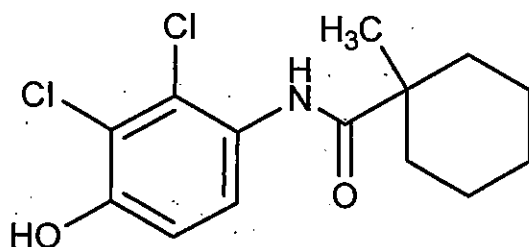
ヒドロキシアニリド系の殺菌剤である。病菌の発芽管及び宿主侵入前の菌糸の伸長を抑制することにより、植物体への感染を阻害するものと考えられている。

(3) 化学名

*N*-(2,3-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexanecarboxamide (IUPAC)

*N*-(2,3-Dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexanecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$
分子量	302.19
水溶解度	0.02 g/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.62$ (20°C、pH=4)
	$\log_{10}Pow = 3.51$ (20°C、pH=7)
	$\log_{10}Pow = 2.23$ (20°C、pH=9)
	$\log_{10}Pow = 3.52$ (20°C、非緩衝液)

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。

(1) 国内での使用方法

① 50.0%フェンヘキサミド顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェンヘキサミドを含む農薬の総使用回数
おうとう	幼果菌核病	1000 倍	200~700 L/10 a	収穫前日まで	2 回以内	散布	2 回以内
すもも もも	灰星病	1000~1500 倍					
ぶどう	白腐病	1000 倍		収穫 14 日前まで			
かんきつ	灰色かび病	1000~1500 倍					
いんげんまめ あずき		100~300 L/10 a	収穫 7 日前まで	3 回以内	3 回以内		
ホップ		1500~3000 倍	200~700 L/10 a	収穫 21 日前まで	2 回以内		

② 30.0%フェンヘキサミド・20.0%イミノクタジンアルベシル酸塩水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フェンヘキサミドを含む農薬の総使用回数
<u>りんご</u>	斑点落葉病	1000 倍	200~700 L/10 a	収穫前日まで	2 回以内	散布	2 回以内
みかん	灰色かび病 そうか病						
	汚れ果症	1500 倍		収穫 14 日前まで			
かんきつ (みかんを除く)	灰色かび病 そうか病	1000 倍					
	汚れ果症	1500 倍					
もも	灰星病 ホモプシス 腐敗病 黒星病						
おうとう	幼果菌核病		収穫 7 日前まで				

② 30.0%フェンヘキサミド・20.0%イミノクタジンアルベシル酸塩水和剤(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	フェンヘキサミドを含む農薬の総使用回数
きゅうり	灰色かび病 うどんこ病 菌核病	1500 倍	150~300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
トマト	灰色かび病 葉かび病						
なす	灰色かび病 すすかび病						
いちご	灰色かび病 うどんこ病	2000 倍			2 回以内		3 回以内

③ 50.0%フェンヘキサミド・20.0%フルジオキシニル顆粒水和剤

作物名	適用 病害虫名	希釈 倍数	使用液量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	フェンヘキサミドを含む農薬の総使用回数
きゅうり	菌核病	2000 倍	150~300 L/10 a	収穫前日 まで	3 回以内	散布	3 回以内
なす	灰色かび病	2000~ 3000 倍					
トマト							
たまねぎ			100~300 L/10 a				
いちご							

(2) 海外での使用方法

① 50.0%フェンヘキサミド水和剤 (ドイツ)

作物名	適用 病害虫名	使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
レタス	灰色かび病	0.125~0.1875 kg as/hl 0.75 kg as/ha	2 回以内	収穫 3 日前 まで	散布

as:active substance (有効成分)

② 50.0%フェンヘキサミド顆粒水和剤 (イタリア)

作物名	適用 病害虫名	使用量	本剤の 使用回数	使用時期	使用方法
レタス	灰色かび病	0.050~0.075 kg as/hl 0.50~0.75 kg as/ha	2 回以内	収穫 3 日前 まで	散布

③ 50.0%フェンヘキサミド顆粒水和剤 (米国)

作物名	1回当たりの使用量	総使用量	使用時期	使用方法
アーモンド	0.5~0.75 lb ai/acre (0.56~0.84 kg ai/ha)	3.0 lb ai/acre (3.36 kg ai/ha)	開花期~落弁 後 28 日まで	散布

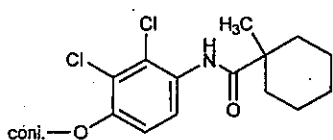
ai:active ingredient (有効成分)

3: 作物残留試験

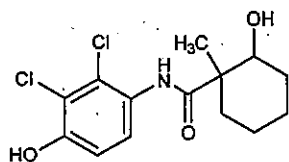
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

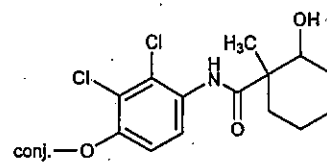
- ・フェンヘキサミド
- ・2,3-ジクロロ-4-(1-メチルシクロヘキサカルボアミノ)フェニル抱合体(以下、代謝物IIという)
- ・2,3-ジクロロ-4-[(1*RS*, 2*RS*)-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェノール(以下、代謝物Vという)
- ・2,3-ジクロロ-4-[(1*RS*, 2*RS*)-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェニル抱合体(以下、代謝物VIという)



代謝物II



代謝物V



代謝物VI

② 分析法の概要

【国内】

i) フェンヘキサミド

試料から塩酸酸性下アセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及びフロリジルカラムで精製する。水酸化ナトリウム・ヨウ化メチルでメチル化した後、多孔性ケイソウ土カラム及びアルミナカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)で定量する。

または、試料から 10%リン酸及びアセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶する。シリカゲル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: 0.01~2 ppm

ii) 代謝物II及び代謝物VI

試料からアセトンで抽出し、C<sub>18</sub>カラムで精製する。セルラーゼを加えて加水分解し、多孔性ケイソウ土カラム及びNH<sub>2</sub>カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(電気化学検出器)で定量する。

代謝物VIの分析値については、換算係数 0.950 を用いてフェンヘキサミドに換算した値で示した。

定量限界: 0.01~0.02 ppm

### iii) 代謝物V

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサン・酢酸エチル(9:1)混液に転溶し、NH<sub>2</sub> カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(電気化学検出器)で定量する。

代謝物Vの分析値については、換算係数 0.950 を用いてフェンヘキサミドに換算した値で示した。

定量限界: 0.01~0.04 ppm

### 【海外】

試料からアセトン・水(2:1)混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ(電気化学検出器)で定量する。

定量限界: 0.02~0.05 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. 畜産物への推定残留量

### (1) 家畜残留試験(動物飼養試験)

畜産動物への残留試験は実施されていないが、山羊における代謝試験が実施されている。

山羊に対してフェニル環を<sup>14</sup>C標識したフェンヘキサミド133 ppm(10 mg/kg 体重に相当)を3日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるフェンヘキサミド含量を測定した。また、乳については毎日2回搾乳し測定した。結果については、表1を参照。

表1. フェンヘキサミド及び主要代謝物の残留量(フェニル環<sup>14</sup>C標識)(ppm)

分析部位	筋肉	脂肪	腎臓	肝臓	乳(朝)	乳(晩)
フェンヘキサミド	0.007	0.031	0.687	2.526	ND	ND
代謝物III	0.007	0.027	0.784	1.316	ND	ND
代謝物II	0.009	0.008	1.016	ND	0.026	0.134
代謝物IV	ND	ND	0.308	ND	ND	ND

ND: not detected

代謝物Ⅲ：2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール

代謝物Ⅳ：2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェニル抱合体

上記の結果に関連して、JMPRでは、肉牛及び乳牛における最大飼料由来負荷(MDB)<sup>注)</sup>を最大0.12 ppmと評価している。

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

## (2) 推定残留量

山羊について、MDB と各試験における投与量から畜産物中にはほぼ残留しないと考えられる。

JMPR においても、フェンヘキサミドは畜産物中にほとんど残留しないと評価されており、定量限界 (筋肉、脂肪、その他の食用部分 : 0.05 ppm、乳 : 0.01 ppm) で国際基準が設定されている。

## 5. ADI 及びARfD の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたフェンヘキサミドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量 : 17.5 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.17 mg/kg 体重/day

### (2) ARfD 設定の必要なし

フェンヘキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性で得られた 630 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。

## 6. 諸外国における状況

2005 年に JMPR における毒性評価が行われ、ADI が設定され、ARfD は設定の必要なしとされている。国際基準はきゅうり、レタス等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアーモンド、レタス等に、カナダにおいてあんず、ラズベリー等に、豪州においてぶどう、いちご等に、ニュージーランドにおいてぶどう、いちご等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フェンヘキサミドとする。

作物残留試験の一部において、代謝物II、代謝物V及び代謝物VIの分析が行われているが、いずれもフェンヘキサミドと比較して十分に低い値であることから、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フェンヘキサミド（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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	16.1
幼小児 (1~6歳)	32.0
妊婦	16.1
高齢者 (65歳以上)	18.0

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

TMDI 試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

## フェンヘキサミド作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1) 【フェンヘキサミド/代謝物II/代謝物V/ 代謝物VI】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
あずき (乾燥子実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/-/ 圃場B:<0.01/-/-/
いんげんまめ (乾燥子実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A: 0.01/-/-/ 圃場B:<0.01/-/-/
たまねぎ (鱗茎)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	5	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/-/ (5回, 1日) (#)注2) 圃場B:<0.01/-/-/ (5回, 1日) (#)
トマト (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 250, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.94/-/-/ (3回, 3日) (#) 圃場B: 0.90/-/-/ (3回, 1日) (#)
なす (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200, 250 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.65/-/-/ (3回, 1日) (#) 圃場B: 0.96/-/-/ (3回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: 0.60/-/-/ (3回, 1日) (#) 圃場B: 0.16/-/-/ (3回, 1日) (#)
みかん (果肉)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 400 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:0.12/<0.01/<0.01/<0.01 (3回, 14日) (#) 圃場B:0.10/<0.01/<0.01/<0.01 (3回, 14日) (#)
みかん (果皮)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 400 L/10 a	3	14, 21, 28	圃場A:10.6/0.02/<0.04/<0.02 (3回, 14日) (#) 圃場B:*12.6/*<0.02/*<0.12/*0.02 (*3回, 14日、 **3回, 21日) (#)
夏みかん (果肉)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 41 14, 21, 28, 42	圃場A:0.06/<0.01/<0.01/<0.01 (2回, 28日) 圃場B:0.11/<0.01/<0.01/<0.01 (2回, 42日)
夏みかん (果皮)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 41 14, 21, 28, 42	圃場A:*5.34/*<0.02/*<0.03/<0.01 (*2回, 21日、 **2回, 28日) 圃場B:*2.46/*<0.01/*<0.03/<0.01 (*2回, 42 日、 **2回, 14日)
夏みかん (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 41 14, 21, 28, 42	圃場A:1.69/-/-/ (2回, 21日) 圃場B:0.84/-/-/ (2回, 42日)
すだち (果実)	1	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 250 L/10 a	2	14, 21, 28, 42	圃場A:0.17/-/-/
かぼす (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 250 L/10 a	2	14, 21, 28, 42	圃場A:0.10/-/-/ (2回, 28日) 圃場B:0.91/-/-/
もも (果肉)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:0.21/0.02/<0.01/<0.01 (2回, 7日) 圃場B:0.10/*0.02/<0.01/<0.01 (*2回, 7日)
もも (果皮)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	1, 3, 7, 14	圃場A:18.3/*1.20/*<0.14/*<0.17 (*2回, 7日、 **2 回, 14日) 圃場B:7.90/0.51/*<0.02/*<0.01 (*2回, 7日)
すもも (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 400 L/10 a	2	1, 3, 7, 13 1, 3, 7, 14	圃場A:0.40/-/-/ (2回, 3日) 圃場B:0.24/-/-/
おうとう (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 400, 500 L/10 a	2	1, 3, 7	圃場A:3.42/-/-/ 圃場B:5.44/-/-/ (2回, 3日)
いちご (果実)	2	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 150, 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.08/-/-/ (3回, 1日) (#) 圃場B:1.79/-/-/ (3回, 1日) (#)
ぶどう (果実・小粒)	6	50.0%顆粒水和剤	1000倍散布 300 L/10 a	2	14, 21, 28, 42	圃場A:*7.48/0.01/*<0.32/*<0.08 (*2回, 42日) 圃場B:11.6/*<0.02/*<0.72/*<0.24 (*2回, 28日、 **2回, 42日) 圃場C:*7.77/*<0.02/*<0.18/*<0.16 (*2回, 42 日、 **2回, 28日) 圃場D:*4.42/0.04/*<0.23/*<0.05 (*2回, 21日、 **2回, 42日) 圃場E:0.14/<0.01/0.02/0.02 (2回, 21日) 圃場F:*3.16/*<0.02/0.04/*<0.24 (*2回, 21日)
ぶどう (果実・大粒)						
ホップ (莖花)	2	50.0%顆粒水和剤	1500倍散布 500, 700 L/10 a	2	21, 28, 42	圃場A:74/-/-/ 圃場B:48/-/-/

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。

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。



## フェンヘキサミド作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レタス (茎葉)	6	50%顆粒水和剤	750 g ai/ha 散布	2	3, 7	圃場A: 1.9
					3, 6	圃場B: 12 (2回, 7日)
					3, 6, 9	圃場C: 15
					3, 7, 10	圃場D: 5.1
					3, 7, 10	圃場E: 6.4 (2回, 7日)
					3, 7, 10	圃場F: 21
リーフレタス (茎葉)	2	50%顆粒水和剤	750 g ai/ha 散布	2	3, 7	圃場A: 22
					3, 7, 10	圃場B: 23

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

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

## フェンヘキサミド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)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
アーモンド (可食部)	5	50%顆粒水和剤	820-850 g ai/ha 散布	4	144	圃場A:<0.02
					148	圃場B:<0.02
					142	圃場C:<0.02
					173	圃場D:<0.02
					148	圃場E:<0.02

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小豆類	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01(あずき)、 0.01, <0.01(ひんげんまめ)
クレソン	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
その他のあぶらな科野菜	30	30				【米国レタス参照】
チコリ	30	30				【米国レタス参照】
エンダイブ	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
しゅんぎく	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	30		30	30.0 米国	【1.9-23(n=8)(EU)】
その他のさく科野菜	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
たまねぎ	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
パセリ	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
その他のせり科野菜		30				
トマト	2	2	○	2		0.94(#), 0.90(#)
ピーマン	2	2		2		
なす	2	2	○	2		0.65(#), 0.96(#)
その他のなす科野菜	2	2		2		
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2	○	1		0.60(#)(\$), 0.16(#)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	1	1		1		
その他の野菜	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
みかん	0.5	0.5	○			0.12(#), 0.10(#)
なつみかんの果実全体	5	5	○			1.69(\$), 0.84
レモン	5	5	○			なつみかんの果実全体参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	5	○			なつみかんの果実全体参照
グレープフルーツ	5	5	○			なつみかんの果実全体参照
ライム	5	5	○			なつみかんの果実全体参照
その他のかんきつ類果実	5	5	○			なつみかんの果実全体参照
りんご	2		申			0.53(\$), 0.32
もも	0.7	6	○			0.21(\$), 0.10
ネクタリン	10	10		10		
あんず(アブリコットを含む。)	10	10		10		
すもも(プルーンを含む。)	1	1	○	1		0.40, 0.24
うめ	6	6				
おうとう(チェリーを含む。)	10	10	○	7		3.42, 5.44
いちご	10	10	○	10		
ラズベリー	15	15		15		
ブラックベリー	15	15		15		
ブルーベリー	5	5		5		
ハuckleベリー	5	5		5		
その他のベリー類果実	15	15		15		
ぶどう	20	20	○	15		7.48, 11.6(\$), 7.77, 4.42, 0.14, 3.16
その他の果実	3	3				
アーモンド	0.02	0.02		0.02	0.02 米国	【<0.02(n=5)(米国)】
その他のナッツ類	0.02	0.02		0.02	0.02 米国	【米国アーモンド参照】
ホップ	100	100	○			74(\$), 48
その他のスパイス	20	20	○			10.6(#), 12.6(#)(みかんの果皮)
その他のハーブ	30	30			30.0 米国	【米国レタス参照】
牛の筋肉	0.05	0.05				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪参照】
豚の筋肉	0.05	0.05				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪参照】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05				【その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪参照】
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05		
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05		
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05		
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05		
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05		
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05		
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05		
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05		
乳	0.01	0.01		0.01		
干しぶどう		25		25		

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において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。  
 加工食品である干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数: JMPRにおいて、1.86と評価されている。)  
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)以外の理由により本基準(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。

フェンヘキサミド推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
クレソン	30	3.0	3.0	3.0	3.0
その他のあぶらな科野菜	30	102.0	18.0	24.0	144.0
チコリ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
エンダイブ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
しゅんぎく	30	45.0	9.0	78.0	75.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	30	288.0	132.0	342.0	276.0
その他のきく科野菜	30	45.0	3.0	18.0	78.0
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
パセリ	30	3.0	3.0	3.0	6.0
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
ピーマン	2	9.6	4.4	15.2	9.8
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	41.4	19.2	28.4	51.2
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	1	9.3	3.7	7.9	13.0
その他の野菜	30	402.0	189.0	303.0	423.0
みかん	0.5	8.9	8.2	0.3	13.1
なつみかんの果実全体	5	6.5	3.5	24.0	10.5
レモン	5	2.5	0.5	1.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	5	35.0	73.0	62.5	21.0
グレープフルーツ	5	21.0	11.5	44.5	17.5
ライム	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のかんきつ類果実	5	29.5	13.5	12.5	47.5
りんご	2	48.4	61.8	37.6	64.8
もも	0.7	2.4	2.6	3.7	3.1
ネクタリン	10	1.0	1.0	1.0	1.0
あんず (アプリコットを含む。)	10	2.0	1.0	1.0	4.0
すもも (プルーンを含む。)	1	1.1	0.7	0.6	1.1
うめ	6	8.4	1.8	3.6	10.8
おうとう (チェリーを含む。)	10	4.0	7.0	1.0	3.0
いちご	10	54.0	78.0	52.0	59.0
ラズベリー	15	1.5	1.5	1.5	1.5
ブラックベリー	15	1.5	1.5	1.5	1.5
ブルーベリー	5	5.5	3.5	2.5	7.0
ハuckleベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のベリー類果実	15	1.5	1.5	3.0	1.5
ぶどう	20	174.0	164.0	404.0	180.0
その他の果実	3	3.6	1.2	2.7	5.1
アーモンド	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
ホップ	100	10.0	10.0	10.0	10.0
その他のスパイス	20	2.0	2.0	2.0	4.0
その他のハーブ	30	27.0	9.0	3.0	42.0
陸棲哺乳類の肉類	0.05	3.0	2.2	3.5	2.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		1504.3	898.7	1600.3	1713.6
ADI比 (%)		16.1	32.0	16.1	18.0

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

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成11年 8月24日 初回農薬登録
- 平成17年 7月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:ホップ)
- 平成17年 8月 3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17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成18年 7月18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追加要請
- 平成19年 6月21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20年 4月30日 残留農薬基準告示
- 平成26年11月 6日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(適用拡大:りんご)
- 平成27年 1月 8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 8月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成28年 3月 1日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 3月 4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組合員活動部部長   |
| 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

フェンヘキサミド

食品名	残留基準値	
	ppm	
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.05	注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
クレソン	30	
その他のあぶらな科野菜 <sup>注2)</sup>	30	
チコリ	30	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。
エンダイブ	30	
しゅんぎく	30	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	30	
その他のきく科野菜 <sup>注3)</sup>	30	
たまねぎ	0.05	
パセリ	30	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、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
トマト	2	
ピーマン	2	
なす	2	
その他のなす科野菜 <sup>注4)</sup>	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。)	2	
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	1	
その他の野菜 <sup>注5)</sup>	30	
みかん	0.5	
なつみかんの果実全体	5	注5)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。
レモン	5	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	5	
グレープフルーツ	5	
ライム	5	
その他のかんきつ類果実 <sup>注6)</sup>	5	
りんご	2	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。
もも	0.7	
ネクタリン	10	
あんず(アプレコットを含む。)	10	
すもも(プルーンを含む。)	1	
うめ	6	注7)「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。
おうとう(チェリーを含む。)	10	
いちご	10	
ラズベリー	15	
ブラックベリー	15	注8)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
ブルーベリー	5	
ハックルベリー	5	
その他のベリー類果実 <sup>注7)</sup>	15	
ぶどう	20	
その他の果実 <sup>注8)</sup>	3	



食品名	残留基準値
	ppm
アーモンド	0.02
その他のナッツ類 <sup>注9)</sup>	0.02
ホップ	100
その他のスパイス <sup>注10)</sup>	20
その他のハーブ <sup>注11)</sup>	30
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注12)</sup> の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.05
豚の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 <sup>注13)</sup>	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.01

注9)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注10)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注11)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注12)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

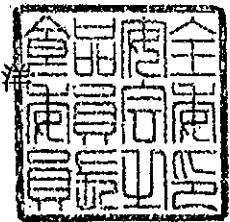
注13)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第647号  
平成27年8月18日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年1月8日付け厚生労働省発食安0108第7号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフェンヘキサミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

フェンヘキサミドの一日摂取許容量を0.17 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

フェンヘキサミド

(第2版)

2015年8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.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	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.....	10
(2) 畜産動物(ヤギ).....	14
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) ぶどう.....	14
(2) りんご.....	15
(3) トマト.....	15
(4) レタス.....	16
(5) えんどう.....	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
(3) エージング土壌におけるカラムリーチング試験.....	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).....	19
(3) 水中光分解試験(自然水).....	19
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 推定摂取量.....	20

7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	22
(1) 急性毒性試験.....	22
(2) 急性神経毒性試験.....	23
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①.....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	25
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	26
(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	27
(6) 28日間亜急性吸入毒性試験(ラット).....	27
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	28
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	29
(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	30
12. 生殖発生毒性試験.....	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	30
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	31
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	32
(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	32
13. 遺伝毒性試験.....	33
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
・別紙4: 推定摂取量.....	43
・参照.....	44

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 1999年 8月 24日 初回農薬登録
- 2005年 7月 19日 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: ホップ)
- 2005年 8月 3日 厚生労働大臣より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0803001号) (参照1)
- 2005年 8月 5日 関係書類の接受 (参照2~47)
- 2005年 8月 18日 食品安全委員会第107回会合 (要請事項説明) (参照48)
- 2005年 10月 12日 農薬専門調査会第37回会合 (参照49)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照50)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣より残留基準 (暫定基準) 設定に係る食品健康影響評価について追加要請、同接受 (厚生労働省発食安第0718014号) (参照51)
- 2006年 7月 20日 食品安全委員会第153回会合 (要請事項説明) (参照52)
- 2006年 10月 20日 追加資料受理 (参照53)
- 2007年 2月 19日 農薬専門調査会総合評価第二部会第8回会合 (参照54)
- 2007年 3月 28日 農薬専門調査会幹事会第14回会合 (参照55)
- 2007年 5月 10日 食品安全委員会第189回会合 (報告)
- 2007年 5月 10日 より6月8日 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 6月 18日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 6月 21日 食品安全委員会第195回会合 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣に通知) (参照57)
- 2008年 4月 30日 残留農薬基準告示 (参照58)

### —第2版関係—

- 2014年 11月 6日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼 (適用拡大: りんご)
- 2015年 1月 8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0108第7号)
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受 (参照60~66)
- 2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2015年 4月 27日 第44回農薬専門調査会評価第三部会
- 2015年 6月 17日 第124回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会 (報告)
- 2015年 7月 1日 から7月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 8月 12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 8月 18日 第573回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

## <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで) (2006年12月20日まで) (2009年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長) 寺田雅昭 (委員長) 見上 彪 (委員長)

寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

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

(2015年6月30日まで)  
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

(2015年7月1日から)  
佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

#### <食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

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

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

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

(2008年3月31日まで)

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

三枝順三  
佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友惠  
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

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田眞理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏  
浅野 哲  
篠原厚子

清家伸康  
林 真  
平塚 明  
福井義浩

藤本成明  
堀本政夫  
山崎浩史  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)\*  
松本清司 (座長代理)  
小澤正吾  
川口博明  
桑形麻樹子

腰岡政二  
佐藤 洋  
杉原数美  
根岸友惠

細川正清  
本間正充  
山本雅子  
吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
太田敏博  
小野 敦

高木篤也  
田村廣人  
中島美紀  
永田 清

中山真義  
八田稔久  
増村健一  
義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)  
長野嘉介 (座長代理)

佐々木有  
代田眞理子

本多一郎  
森田 健



井上 薫  
加藤美紀

玉井郁巳  
中塚敏夫

山手丈至  
奥語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

## 要 約

ヒドロキシアニリド系殺菌剤である「フェンヘキサミド」(CASNo.126833-17-8)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(りんご)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(ラット及びヤギ)、植物体内運命(ぶどう、りんご等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス、イヌ及びウサギ)、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、フェンヘキサミド投与による影響は、主に血液(ハインツ小体増加、RBC減少等:イヌ)及び腎臓(腎尿細管拡張等)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フェンヘキサミド(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の17.5 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

また、フェンヘキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた630 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

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フェンヘキサミド

英名：fenhexamid (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサン  
カルボキサミド

英名：N-(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexane  
carboxamide

CAS(No.126833-17-8)

和名：N-(2,3-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサン  
カルボキサミド

英名：N-(2,3-dichloro-4-hydroxyphenyl)-1-methylcyclohexane  
carboxamide

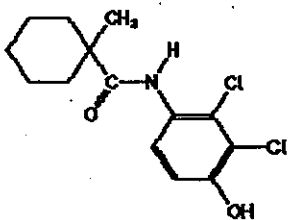
### 4. 分子式

$C_{14}H_{17}Cl_2NO_2$

### 5. 分子量

302.20

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フェンヘキサミドは、現バイエルクロップサイエンス株式会社によって開発されたヒドロキシアニリド系の殺菌剤であり、灰色かび病菌等の発芽管伸長を抑制すること又

は菌糸伸長を阻害することにより植物体への感染を阻害するものと考えられている。国内では、1999年に初回登録が取得され、みかん、もも、きゅうり、トマト等に登録されている。海外では米国、EU、韓国等において登録されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（りんご）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、フェンヘキサミドのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの (以下「 $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミド」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からフェンヘキサミドの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ①吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 1 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 又は 100 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを低用量で単回経口投与 (以下 [1. (1)] において「反復投与」という。) し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。  
(参照 3)

表 1 血漿中の薬物動態学的パラメータ<sup>1)</sup>

投与群	単回		単回		反復	
	1		100		1	
投与量(mg/kg 体重)	1		100		1	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	0.167	0.167	1.5	0.667	0.167	0.167
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>2)</sup>	0.071	0.064	3.3	2.5	0.079	0.104
$T_{1/2}$ (hr)	10.4	10.2	10.1	11.9	10.1	9.5
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ )	0.903	0.569	57.9	35.0	0.58	0.74

<sup>1)</sup> : 血漿中濃度曲線から算出された。

<sup>2)</sup> : 血漿中最高濃度は、相対濃度 (血漿中放射能濃度/単位重量当たりの投与放射能濃度) に投与量を乗じることにより算出された。

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた単回投与後の胆汁、尿及び動物体中放射能の合計から、フェンヘキサミドの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも 97.0% と考えられた。(参照 3)

##### ②分布

血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] に用いた動物の試験終了時 (単回投与では投与 48 又は 72 時間後、反復投与では最終投与 48 時間後) の体内分布が検討され

た。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。いずれの臓器及び組織中でも残留放射能濃度は低値であったが、胃・腸管、肝臓及び腎臓で比較的高い分布が認められた。

また、Wistar ラット（各時間雄 1 匹）に低用量の  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを単回経口投与し、投与 1、4、8、24 及び 72 時間後の全身オートラジオグラフィー並びに定量的解析が実施された。

投与 4 及び 72 時間後の定量的オートラジオグラフィーの結果は表 3 に示されている。各臓器とも投与 4 時間後の残留放射能が最も高く、その後、経時的に減少し、72 時間後の残留放射能は僅かであった。特定の臓器又は組織への蓄積は認められなかった。（参照 3）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )<sup>a</sup>

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 48 又は 72 時間後
単回	1	雄 <sup>b</sup>	胃・腸管(0.0272)、肝臓(0.0027)、腎臓(0.0018)、骨(0.0008)、心臓(0.0008)、カーカス <sup>1</sup> (0.0006)、脾臓(0.0005)、赤血球(0.0005)、精巣(0.0003)、筋肉(0.0003)、肺(0.0003)、脳(0.0003)、皮膚(0.0003)、血漿(0.0002)
		雌	胃・腸管(0.124)、肝臓(0.0062)、腎臓(0.0048)、カーカス(0.0018)、脾臓(0.0005)、筋肉(0.0005)、血漿(0.0004)、肺(0.0004)、皮膚(0.0004)、赤血球(0.0002)
単回	100	雄	胃・腸管(12.0)、肝臓(0.947)、腎臓(0.415)、腎脂肪(0.294)、カーカス(0.137)、血漿(0.0767)、脾臓(0.0628)、皮膚(0.0496)、肺(0.0476)、骨(0.0440)、赤血球(0.0377)
		雌	胃・腸管(8.53)、肝臓(0.507)、腎臓(0.285)、カーカス(0.113)、脾臓(0.0428)、筋肉(0.0394)、皮膚(0.0351)、血漿(0.0324)、赤血球(0.0289)
反復	1	雄	胃・腸管(0.149)、肝臓(0.0107)、腎臓(0.0048)、腎脂肪(0.0035)、血漿(0.0011)、骨(0.0008)、肺(0.0007)、カーカス(0.0007)、脾臓(0.0006)、赤血球(0.0005)
		雌	胃・腸管(0.113)、肝臓(0.0052)、腎臓(0.0042)、子宮(0.0011)、脾臓(0.0005)、皮膚(0.0005)、血漿(0.0003)、赤血球(0.0002)

<sup>a</sup>: 臓器/組織中の放射能濃度は、相対濃度（臓器/組織中放射能濃度/単位重量当たりの投与放射能濃度）に投与量を乗じることにより算出された。

<sup>b</sup>: 試料採取は投与 72 時間後

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 3 投与 4 及び 72 時間後の定量的オートラジオグラフィー (µg/g)

投与 4 時間後	投与 72 時間後
肝臓(0.210)、腎皮質(0.0952)、 褐色脂肪(0.0494)、腎髄質(0.0428)、心臓 (0.0316)、副腎(0.0291)、血液(0.0277)	肝臓(0.0027)、腎皮質(0.0018)、腎髄質 (0.0018)、骨(0.0008)、心臓(0.0008)、血液 (0.007)

③代謝

血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] で得られた尿及び糞並びに胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] で得られた尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 4 に示されている。

尿中には未変化のフェンヘキサミド、フェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体 (代謝物 II)、水酸化体 (代謝物 III、V 及び VII) 及び水酸化体の抱合体 (代謝物 IV、VI 及び VIII) が認められた。糞中には主に未変化のフェンヘキサミドが認められ、ほかにフェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体 (代謝物 II) 及び水酸化体 (代謝物 III、V 及び VII) が認められた。胆汁中には主にフェンヘキサミドのグルクロン酸抱合体 (代謝物 II) が認められたほか、未変化のフェンヘキサミド及びフェンヘキサミドの水酸化体の抱合体 (代謝物 IV、VI 及び VIII) が認められた。(参照 3)

表 4 尿、糞及び胆汁中における代謝物 (%TAR)

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	投与後 採取時間 (hr)	フェンヘキサミド	代謝物		
						II	III/V/VII	IV/VI/VIII
単回	1	雄	尿	72	4.44	10.0	1.77	6.04
			糞	72	57.5	0.26	1.14	ND
		雌	尿	48	23.1	3.82	1.87	1.46
			糞	48	52.0	ND	1.34	ND
	100	雄	尿	48	2.38	3.74	1.33	6.72
			糞	48	66.1	ND	1.61	ND
		雌	尿	48	2.41	13.1	0.17	2.09
			糞	48	65.3	ND	0.74	ND
反復	1	雄	尿	48	5.08	6.26	0.88	3.65
			糞	48	69.2	0.35	1.69	ND
		雌	尿	48	20.5	8.19	1.83	2.17
			糞	48	49.4	0.17	0.80	ND
十二指腸	1	雄	尿	48	0.37	0.96	0.08	0.47
			糞	48	7.43	ND	ND	ND
			胆汁	48	20.8	72.7	ND	1.34

ND: 検出されず

フェンヘキサミドのラット生体内での代謝経路は、フェニル基水酸基のグルク

ロン酸抱合化及びシクロヘキシル環の水酸化の後、グルクロン酸又は硫酸抱合化であると考えられた。

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

血中濃度推移の検討 [1. (1)①a] で得られた投与後 48 又は 72 時間の尿及び糞を用いて排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

尿及び糞中排泄率は、投与後 24 時間で 70%以上、投与後 48 又は 72 時間で 85.7~95.1%であり、主に糞中へ排泄された。

また、Wistar ラット (雄 5 匹) に低用量の  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを単回経口投与し、投与後 72 時間の呼気を捕集したが、 $^{14}\text{CO}_2$  及びその他の揮発性化合物の量は約 0.02% TAR であり、フェンヘキサミドは二酸化炭素及びその他の揮発性化合物へ代謝されないと考えられた。(参照 3)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与後時間 (hr)	群 投与量 性別	単回				反復	
		1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
24	尿	18.0	26.4	10.6	14.2	13.1	30.0
	糞	58.2	46.0	67.2	55.9	65.2	45.6
48	尿	21.6	30.2	14.2	17.7	16.0	30.0
	糞	68.1	63.2	74.8	73.4	79.0	56.0
72	尿	22.3					
	糞	63.4					

##### 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 6 匹) に低用量で  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを単回十二指腸投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

十二指腸に投与後 48 時間以内に胆汁中へ約 95.2% TAR、糞へ 8.1% TAR、尿へ 1.8% TAR が排泄され、排泄速度は速やかであった。本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④a] の結果から、放射能は胆汁とともに十二指腸に分泌された後、腸肝循環を受け、最終的に大部分が糞として体外へ排泄されると考えられた。主に胆汁を介して糞中へ排泄されると考えられた。(参照 3)



表6 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率(%TAR)

投与後時間 (hr)	24	48
胆汁	95.2	95.2
尿	1.74	1.75
糞	7.95	8.13
合計	105	105
胃・腸管		0.021
動物体		0.044
回収率		105

## (2) 畜産動物 (ヤギ)

泌乳期ヤギ(品種不明、雌1頭)に<sup>14</sup>C-フェンヘキサミド10 mg/kg 体重/日(133 mg/kg 飼料相当)を3日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与6時間後の可食部の残留放射能濃度は、肝臓が4.68 µg/g、腎臓が3.27 µg/g、筋肉(円回内筋、脇腹、腰等)及び脂肪(皮下、大網等)は0.032~0.126 µg/gであった。

乳汁及び最終投与6時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物は表7に示されている。

乳汁中には未変化のフェンヘキサミドは認められず、代謝物IIが最大で70.9%TRR認められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中には未変化のフェンヘキサミドが19.0~54.0%TRR、代謝物III及び代謝物IIが最大で31.5及び31.1%TRR、代謝物IVが10%TRR未検出された。(参照63)

表7 乳汁及び最終投与6時間後の組織における総残留放射能濃度並びに代謝物

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	フェンヘキサミド		代謝物 (%TRR)
		%TRR	µg/g	
乳汁 <sup>a</sup>	0.189	ND	ND	II(70.9)
乳汁 <sup>b</sup>	0.044	ND	ND	II(59.3)
肝臓	4.68	54.0	2.53	III(28.1)
腎臓	3.27	21.0	0.687	II(31.1)、III(24.0)、IV(9.4)
筋肉	0.035	19.0	0.007	II(23.9)、III(18.1)
脂肪	0.085	36.0	0.031	III(31.5)、II(9.0)

<sup>a</sup>: 午後採取(投与6~8時間後)

<sup>b</sup>: 午前採取(投与前)

ND: 検出されず

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

ぶどう(品種: Müller-Thurgau)の房に水和剤に調製した<sup>14</sup>C-フェンヘキサミドを375及び560 g ai/haの用量で2週間間隔で2回散布し、最終処理0、10及び14日後に果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、房への散布日と同日に房直上及び直下の葉、各1又は2枚に2回(合計で483 µg ai)塗

布し、最終処理 14 日後に、塗布した葉及び果実を採取して移行性試験が実施された。

移行性試験の結果、塗布 14 日後の塗布葉及び果実からそれぞれ 54.1～60.0%TAR 及び約 0.01%TAR の残留放射能が回収された。放射能の葉から果実への移行性は低いことが示唆された。

果実中の総残留放射能は、2 房の平均で処理 0 日に 5.88 (5.70～6.06) mg/kg であり、うち表面洗浄液中に約 93%TRR が分布していた。処理 14 日後では 5.11 mg/kg の残留放射能が検出され、97.5%TRR が有機溶媒相から検出された。

果実中の残留放射能のほとんどは未変化体のフェンヘキサミドで 87.9%TRR (4.49 mg/kg) を占めた。代謝物は、II が 2.7%TRR (0.14 mg/kg)、VI が 3.2%TRR (0.17 mg/kg) が認められたほか、III、V 等がそれぞれ 0.5%TRR 以下 (0.03 mg/kg 以下) 認められた。(参照 4)

## (2) りんご

りんご (品種 : James Grive) 表面に水和剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを収穫 1 及び 3 週間前に、0.3 mg ai/果実 (1 回当たり 750 g ai/ha で 4 回処理した場合と同等) の用量で 2 回塗布し、最終処理 0 及び 7 日後の果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、りんご表面への塗布日と同一日に標的とする果実の直上及び直下の葉各 2 枚に 0.3 mg ai で塗布し、最終処理 7 日後に、果実を採取して移行性試験が実施された。

移行性試験の結果、処理 7 日後に果実から 0.03～0.04%TAR が回収された。放射能の葉から果実への移行性は低いことが示唆された。

塗布処理後の果実の総残留放射能は、処理 0 日に 2.10 mg/kg、処理 7 日後で 1.34 mg/kg であった。放射能は主に表面洗浄液中に認められ、処理 0 日で 96.8%TRR (2.03 mg/kg)、処理 14 日後で 94.0%TRR (1.26 mg/kg) が検出された。

残留放射能中の成分のほとんどは未変化のフェンヘキサミドで、処理 0 及び 7 日後でそれぞれ 89.0%TRR (1.87 mg/kg) 及び 89.5%TRR (1.20 mg/kg) であった。ほかに、代謝物 V 及び VI が合計で処理 0 日及び 7 日後に 0.7%TRR (0.01 mg/kg) 及び 1.5%TRR (0.01 mg/kg)、代謝物 III 及び IV が合計で処理 0 日及び 7 日後に 0.6%TRR (0.01 mg/kg) 及び 1.3%TRR (0.01 mg/kg) 認められた。(参照 5)

## (3) トマト

トマト (品種 : Bonset F1) 表面に水和剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 10.8 mg ai/果実の用量で 10 日間隔で 3 回塗布し、最終処理 10 日後の果実を採取して植物体内運命試験が実施された。また、トマト表面への塗布日と同一日に別のトマト樹の標的とする果実の直上及び直下の葉各 2 枚に 0.79 mg ai で塗布

し、最終処理 10 日後に、果実、葉、茎及び花梗を採取して移行性試験が実施された。

移行性試験の結果、処理 10 日後に処理葉及び果実から処理放射能の 63.5～66.7% TAR 及び 0.01%未満～0.02% TAR が回収された。放射能の葉から果実への移行性は低かった。

果実に散布後の果実全体の総残留放射能は、処理直後及び 10 日後にそれぞれ 2.1 mg/kg 及び 1.67 mg/kg であった。放射能の大部分は表面洗浄液から回収され、その成分のほとんどは未変化のフェンヘキサミド (89.3% TRR ; 1.49 mg/kg) であった。

抽出の結果、水相から 8.9% TRR の放射能が検出され、13 種類の成分が同定された。このうち、代謝物 II 及び XXIV が合計で 1.6% TRR (0.03 mg/kg) 検出された。主要代謝物は、代謝物 III 及び IV で合計 4.2% TRR (0.07 mg/kg) 検出された。また、代謝物 VI 及び V がそれぞれ 0.4% TRR (0.01 mg/kg) 検出された。その他の同定できなかった代謝物は 0.2～0.8% TRR の範囲であった。(参照 6)

#### (4) レタス

レタス (品種 : Victoria King) に顆粒水和剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 843 g ai/ha の用量で 5 葉期に第 1 回、収穫期の大きさの 1/2 の作物ステージ (収穫 7 日前) に第 2 回の合計 2 回散布し、最終処理 7 日後 (第 1 回処理 35 日後) のレタスを採取して植物体内運命試験が実施された。

98.1% TRR の放射能が抽出され、そのうちジクロロメタン相に 92.2% TRR (18.3 mg/kg) 及び水相に 5.9% TRR (1.16 mg/kg) が存在した。ジクロロメタン相の大部分は未変化のフェンヘキサミド (90.7% TRR ; 18.0 mg/kg) であった。水相からは代謝物 XXIV 及び II がそれぞれ 2.6% TRR (0.51 mg/kg) 及び 0.3% TRR (0.06 mg/kg) 検出された。ほかに代謝物 IV が 0.7% TRR (0.13 mg/kg) 及び代謝物 VI が 0.1% TRR (0.01 mg/kg 未満) 認められた。(参照 7)

#### (5) えんどう

えんどう (品種 : Edula) に水和剤に調製した  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを、1,690 g ai/ha の用量で第 1 回は開花開始時、第 2 回は花の満開時に散布し、最終処理 9 日後の青刈り体、最終散布 21 日後のつる及びさや並びに最終散布 77 日後の乾燥子実を採取して植物体内運命試験が実施された。

最終処理 9 及び 21 日後の総残留放射能は、青刈り体に 24.0 mg/kg、つる及びさやに 14.3 mg/kg 及び 0.23 mg/kg であり、90% TRR 以上がジクロロメタン相 (通常抽出) に抽出された。

一方、最終散布 77 日後に採取された乾燥子実の総残留放射能は 0.20 mg/kg であり、通常抽出では 31.0% TRR にとどまった。

ジクロロメタン相 (通常抽出) から回収された放射能のうち、青刈り体、さや

及びつるでは、それぞれ 85.7、84.5 及び 77.5%TRR が未変化のフェンヘキサミドであった。乾燥子実では、ジクロロメタン相から回収された放射能 (17.0%TRR) のうち 9.5%TRR が未変化のフェンヘキサミドであった。塩酸を含む溶媒で徹底抽出を行い、ジクロロメタン相と水相に分画したところ、ジクロロメタン相において青刈り体及びつるからさらに少量 (それぞれ 0.4%TRR)、乾燥子実から 11.4%TRR のフェンヘキサミドが回収された。

水相を酸加水分解したところ、青刈り体、さや及びつるでは、フェンヘキサミド、代謝物 V 及び III が認められた。この結果から、フェンヘキサミドは未抱合体 / グルコース抱合体として存在し、水酸化誘導体アグリコンとして存在していると考えられた。

残留放射能は、青刈り体ではフェンヘキサミド (遊離体 + 抱合体) 87.1%TRR、シクロヘキシル-2-OH (遊離体 + 抱合体) 0.3%TRR 及びシクロヘキシル-4-OH (遊離体 + 抱合体) 0.3%TRR として認められた。つるでは、同じく 86.4%TRR、0.4%TRR、0.3%TRR が、さやでは 81.2%TRR、ND、0.4%TRR であった。乾燥子実ではフェンヘキサミド (遊離体 + 抱合体) 20.9%TRR が認められた。(参照 8)

植物におけるフェンヘキサミドの主要代謝経路は、フェニル基水酸基のグルコース抱合化 (代謝物 II) 及びシクロヘキシル環 2 又は 4 位の水酸化 (代謝物 V 又は III) の後の抱合化 (代謝物 VI 及び IV) であると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

砂壤土 (米国)、砂土 (ドイツ)、壤質砂土 (ドイツ) 及び砂壤土 (ドイツ) の水分含量を砂壤土 (米国) では 0.33 パールにおける水分含量の 75%、他の土壤では最大容水量の 40% に調整し、 $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 1.69 mg ai/kg 土壤となるように添加し、20°C の暗条件下で 100 又は 365 日間<sup>2</sup>インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。揮発性化合物はポリウレタン栓で捕捉された。

フェンヘキサミドはいずれの土壤中でも好氣的条件下では急速に消失し、半減期は、1 日以内であった。試験期間中の  $^{14}\text{CO}_2$  の発生量は 100 日間で 17.8~20.6%TAR、365 日後で 29.9%TAR であった。13 種類以上の分解物を分離したが、単一の分解物として 6%TAR を超えるものはなかった。これらはいずれも試験開始後 1 週間で最大に達し、その後減少した。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の主要分解物は、フェンヘキサミドの脱塩素を伴う縮合又は重合により形成された 2 量体 (分解物 X) 及び 3 量体 (分解物 XIII) であった。このほか、フェンヘキサミドの芳香環の水

<sup>2</sup> 砂壤土 (米国) で 365 日間、その他で 100 日間。

酸基のメチル化及び脱塩素化が起こり、芳香環の開裂を経て分解された。試験開始後抽出性放射能は急速に減少し、結合性放射能が60日までに最大81%TARに達したが、その後減少に転じた。滅菌土壌中では、試験開始28日後で結合性放射能は5.8%TARであった。このことから好氣的土壌中での結合性放射能は微生物によるフェンヘキサミドの分解物であると考えられた。(参照9)

## (2) 土壌吸着試験

4種類の土壌〔淡色黒ボク土(北海道)、細粒グライ土(石川)、褐色火山灰土(茨城)及び砂丘未熟土(宮崎)〕を用いてフェンヘキサミドの土壌吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は2.45~12.7、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$ は157~892であった。(参照10)

## (3) エージング土壌におけるカラムリーチング試験

砂土(ドイツ)に $^{14}C$ -フェンヘキサミドを2.45 mg ai/kg 乾土となるように添加し、1又は30日間、 $20 \pm 1^\circ C$ の暗条件下でエージングした土壌をカラム(内径50 mm、充填高さ約28 cm)に積層し、水393 mLを48時間で継続的に溶出させ、フェンヘキサミドのエージング土壌におけるカラムリーチング試験が実施された。

エージング期間中にフェンヘキサミドは速やかに分解され、処理0日に72.1%TARから処理30日後には1.5%TARに減少した。分解物XIV、IX、XIII、X等は、処理1日後に最大値を示し(2.5~8.3%TAR)、その後減少した(処理30日後で1.3~2.7%TAR)。 $^{14}CO_2$ は、処理後1日で0.6%TARから処理後30日には13.7%TARに増加した。

溶出液中に認められた放射能は、エージング1及び30日にそれぞれ2.2及び1.8%TARであった。土壌では80~90%TARが上層の1及び2分面に留まっていた。その他の土壌分面に認められた放射能はエージング1及び30日にそれぞれ5及び2%TARであった。土壌分画1には85%TARの放射能が検出され、そのうち2.2%TARが未変化体として検出された。(参照11)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5(酢酸緩衝液)、pH 7(トリス緩衝液)及びpH 9(ホウ酸緩衝液)各緩衝液に、 $^{14}C$ -フェンヘキサミドを1.25 mg ai/Lとなるように加えた後、暗条件下の $25^\circ C$ で30日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

フェンヘキサミドはいずれの緩衝液中でも安定で、pH5、7及び9の条件で分解物は認められなかった。

以上のことより、本条件下において、フェンヘキサミドの加水分解はないと考

えられた。(参照 12)

## (2) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 7 の滅菌緩衝液 (リン酸) に  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 1.10 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  でキセノン光 (光量:  $106 \text{ W/m}^2$ 、測定波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を 15 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

フェンヘキサミドは光照射により速やかに分解され、 $^{14}\text{CO}_2$  への無機化は経時的に進行し、照射 15 日間の総量は 41.1% TAR であった。暗所対照区においては、 $^{14}\text{CO}_2$  は検出されなかった。

フェンヘキサミドは速やかに分解し、照射 0.5 時間後で 53.5% TAR、3 時間後で 6.7% TAR、24 時間後には検出限界未満となった。フェンヘキサミドの推定半減期は 1 時間、自然太陽光 (北緯 40 度、真夏正午) 換算では 1.8 時間であった。

分解物 XVII が増加し、処理 1 時間後に最大 (23.6% TAR) となり、その後減少し、24 時間後には検出限界未満となった。分解物 XV 及び XVI は、処理 3 時間後に最大 (7.6 及び 4.4% TAR) になった後、減少 (処理 24 時間後でそれぞれ 2.1 及び 1.2% TAR) した。フェンヘキサミドの脱塩素化、水酸化が段階的に進み、分解物 XVIII 及び XX は処理 24 時間後にそれぞれ 3.8 及び 31.4% TAR、分解物 XXI 及びペンタオール体の合計は処理 5 時間後に 22.3% TAR となった。フェニル環が開裂して二酸化炭素へ分解する中間体のコハク酸 (分解物 XXIII) は 15 日後に最大の 27.3% TAR となった。45 日間の補充実験では  $^{14}\text{CO}_2$  の生成量は 49.5% TAR に達し、極性代謝物は  $^{14}\text{CO}_2$  へ分解することが示された。

フェンヘキサミドの緩衝液中の光分解では、まず、脱塩素化に伴うベンゾオキサゾールの形成からフェニル基の脱塩素化が進み、次いで、フェニル基に段階的に水酸化が起き、環開裂を経て二酸化炭素への無機化が進むと考えられた。(参照 13)

## (3) 水中光分解試験 (自然水)

自然水 (河川水、ドイツ、pH 7.98) に  $^{14}\text{C}$ -フェンヘキサミドを 2 mg/L となるように加えた後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  でキセノン光 (光量:  $14.2 \text{ W/m}^2$ 、測定波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を 24 時間連続照射し、フェンヘキサミドの自然水での水中光分解試験が実施された。

フェンヘキサミドは光照射により分解され、 $^{14}\text{CO}_2$  への無機化は経時的に進行し、照射 24 時間で発生した  $^{14}\text{CO}_2$  は 15.8% TAR であった。暗所対照区においては、 $^{14}\text{CO}_2$  は検出されなかった。

フェンヘキサミドは速やかに分解し、照射 0.5 時間後で 39.7% TAR、1 時間後で 21.4% TAR、3 時間後には検出限界未満となった。フェンヘキサミドの推定半減期は、光照射区で 0.4 時間、自然太陽光 (北緯 40 度、真夏正午) 換算では 0.8 時間であった。

フェンヘキサミドに代わって分解物 X VIIが増加し、処理 0.5 時間後に最大 (23.5% TAR) となり、その後減少し、10 時間後には検出限界未満となった。脱塩素化反応により分解物 XV は処理 1 時間後で最大 (4.4% TAR)、分解物 XVI は、処理 0.5 時間後に最大 (6.9% TAR) となった後、減少した (処理 3 時間後でそれぞれ 1.4 及び 0.4% TAR)。

フェンヘキサミドの自然水中の光分解は、脱塩素化に伴うベンゾオキサゾールの形成からフェニル基の脱塩素化が進み、次いで、フェニル基に段階的に水酸化が起き、環開裂を経て二酸化炭素への無機化が進むと考えられた。(参照 14)

## 5. 土壌残留試験

火山灰壤土 (栃木) 及び沖積砂壤土 (新潟) を用いて、フェンヘキサミド及び分解物 IX 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 8 に示されている。(参照 15)

表 8 土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期	
			フェンヘキサミド	代謝物 IX
容器内試験	0.2 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰壤土	10.9 時間	—
		沖積砂壤土	5.9 時間	—
ほ場試験	160 g ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰壤土	2.2 日	—
		沖積砂壤土	2.5 日	—

1): 原体、2): 50% 顆粒水和剤

—: 算出されず

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜、果実等を用いて、フェンヘキサミド及び代謝物 II、V 及び VI 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。フェンヘキサミドの最大残留値は、最終散布後 21 日後に収穫したホップ (毬花) の 75 mg/kg であった。

可食部において代謝物 II、V、VI の最大残留値は、代謝物 II が最終散布後 21 日後のぶどう (果実) の 0.04 mg/kg、代謝物 V が散布 42 日後のぶどう (果実) の 0.76 mg/kg、代謝物 VI が散布 21 日後のぶどう (果実) の 0.26 mg/kg であった。(参照 16、17)

### (2) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、フェンヘキサミドを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表 9 に示されている (別紙 4 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からフェンヘキサミドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表9 食品中より摂取されるフェンヘキサミドの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	150	131	243	169

### 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表10に示されている。(参照47)

表10 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	一般状態	ICR マウス	雄 5 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
		日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	自発運動	ICR マウス	雄 5 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	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 3 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
体性神経系	運動機能	ICR マウス	雄 5 0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし



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
消化管	炭末輸送能	ICR マウス	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
腎臓	腎機能	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
血液	凝固時間	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血 <i>in vivo</i>	SD ラット	雄 5	0、2,500、 5,000 (経口)	5,000	—	影響なし
	溶血 <i>in vitro</i>	SD ラット	雄 5	0.07%、 0.7%、7% <sup>1)</sup>	5,000	—	影響なし

1) : 原体濃度 (2%クレモホア水溶液で調製)、5,000 mg/kg 体重で経口投与された検体が 100%吸収されたと仮定すると、血液中の検体濃度は約 6.5%

— : 最小作用量を設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フェンヘキサミド (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。(参照 18~21)

表 11 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>1)</sup>	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	NMRI マウス 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重投与群の雌雄でアパシー、立毛、雌で痙攣歩行 (雄: 投与約 55 分後~1 日後、雌: 投与約 50 分後~4 時間後 死亡例なし)
経皮 <sup>2)</sup>	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>3)</sup>	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.06	>5.06	

吸入 <sup>4)</sup>	Wistar ラット 一群雌雄各 5 匹	>0.322	>0.322	症状及び死亡例なし
------------------	-------------------------	--------	--------	-----------

注) 溶媒として ① 2%クレモホア水溶液、② 生理食塩液を用いた。

③: ダスト

④: エアロゾル

## (2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、200、630 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与当日に体温低下が認められたが、投与 7 日以降の検査時には認められなかった。

630 mg/kg 体重投与群の雄で投与 7 日にオープンフィールドにおける立ち上がり回数の減少が認められたが、用量相関性がなかったこと、自発運動量の検査で活動量の低下を示す結果が得られていないことから投与の影響とは考えられなかった。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で脳絶対重量減少が認められたが、用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

自発運動量及び肉眼的病理所見、病理組織学的検査では投与の影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で体温低下が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 630 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 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 22)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

フェンヘキサミド (原体) の 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、皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。

DH モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) と、DHPW モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施され、いずれも感作性は陰性であった。

NMRI マウスを用いた局所リンパ節増殖試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった。(参照 23~26)

## 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 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		2,500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	202	415	904	1,900
	雌	270	549	1,130	2,820

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

10,000 ppm 投与群の雄、2,500 及び 20,000 ppm 投与群の雌で認められた Hb 増加、20,000 ppm 投与群の雄で認められた MCH 増加及び TP 延長、20,000 ppm 投与群の雌雄で認められた PLT 減少及び増加、2,500 及び 10,000 ppm 投与群の雌で認められた WBC 減少は、用量相関性がなく、背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

10,000 ppm 以上投与群の雄で認められた ALP 増加は用量相関性が認められず、また、ALP の変化を裏付けるような病理組織学的変化が関連する臓器 (肝臓、腎臓、腸管、骨等) に認められなかったことから検体投与による影響とは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌で認められた尿量の増加、比重及びタンパク排泄量の減少は、背景データの範囲内であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

投与群の雄で肝比重量の減少が認められたが、対照群の 2 例に極めて高い値がみられたことが原因と考えられたため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、AST 及び ALT 増加、20,000 ppm 投与群の雌で肝臓にクッパー細胞の増殖巣等が認められたので、無毒性量は雄で 5,000 ppm (415 mg/kg 体重/日)、雌で 10,000 ppm (1,130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 28)

表 13 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
20,000 ppm		・肝クッパー細胞の増殖巣 <sup>*</sup> 、小葉 周辺性肝細胞細胞質の暗調化 <sup>*</sup> 及 び核の濃縮 <sup>*</sup> 、肝細胞の濃染 <sup>*</sup>
10,000 ppm 以上	・体重増加抑制 (投与 5 週及び 8 週 以降) ・AST 及び ALT 増加	10,000 ppm 以下 毒性所見なし
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	

\* : 有意差はないが、投与の影響と判断した。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、5,000 及び 50,000 ppm : 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験

が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38.0	404	5,590
	雌	47.4	553	8,100

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雄で RBC 及び Ret の減少が認められたが、骨髄組織や骨髄塗抹標本検査において造血器系への影響は認められていないなど、貧血を示唆する結果は得られなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿量増加、飲水量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 38.0 mg/kg 体重/日、雌: 47.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 29)

表 15 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛 (投与 2~4 週)、自発運動低下 (投与 2~4 週) 及び反応性低下 (投与 2~4 週)</li> <li>体重増加抑制 (投与 0~4 週)</li> <li>Ret 及び RBC 減少</li> <li>Cre、Ure 及びカルシウム増加</li> <li>無機リン減少</li> <li>尿中タンパク質量減少</li> <li>腎比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>腎尿細管の好塩基性化 (髄質外層)、尿細管の拡張及び尿細管円柱</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>立毛 (投与 2~4 週)、自発運動低下 (投与 2 週)</li> <li>体重増加抑制 (投与 0~1 週)</li> <li>無機リン増加</li> <li>尿タンパク濃度減少</li> <li>腎尿細管の好塩基性化 (皮質)、尿細管の拡張、尿細管円柱</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿量増加</li> <li>飲水量増加 (投与 3 及び 4 週)</li> <li>尿中プレアルブミン値減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>尿量増加</li> <li>飲水量増加 (投与 3 及び 4 週)</li> </ul>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 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、200、2,000 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。

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.5	323	3,420
	雌	54.8	574	6,150

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

20,000 ppm 投与群の雌で MCH 減少が認められたが、個体別値は背景データの範囲内 (13.7~17.1 pg) で、RBC、赤血球形態及び他の赤血球恒数並びに Hb 及び Ht に毒性学的な影響がみられていないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌で認められた Eos 増加は一過性であり、2,000 ppm 投与群の雄で認められた Lym 減少は、用量相関性がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で飲水量増加、Cre 増加、腎尿細管拡張等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄 : 323 mg/kg 体重/日、雌 : 574 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27)

表 17 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
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲水量増加 (投与 1~13 週)</li> <li>・ Cre 及び Ure 増加</li> <li>・ 腎比重量の減少</li> <li>・ 腎尿細管の拡張及び尿細管円柱</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲水量増加 (投与 1~13 週)</li> <li>・ Cre 増加及びエリスロポエチン活性の低下</li> <li>・ 腎尿細管の好塩基性化及び尿細管の拡張</li> </ul>
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (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) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、7,000 及び 50,000 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 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	7,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.8	238	1,740
	雌	36.8	360	1,860

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

50,000 ppm 投与群の雌で認められた子宮比重量増加は、病理組織学的変化を伴わなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

7,000 ppm 投与群の雌雄に近位尿細管に巨大細胞核が認められたが、同腹の動物で認められたことから、遺伝的素因によるものと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄でハインツ小体の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄: 33.8 mg/kg 体重/日、雌: 36.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 30)

表 19 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
50,000 ppm	・RBC、Hb 及び Ht 減少	・AST、ALT、ALP 及び GDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加
7,000 ppm 以上	・ハインツ小体の増加	・ハインツ小体の増加
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 21 日間亜急性経皮投与毒性試験が実施された。

検体投与による局所的及び全身的な影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄で 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 31)

(6) 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた吸入 (原体: 0、10、70 及び 500 mg/m<sup>3</sup>: 検体実測濃度は表 20 参照、6 時間/日、ダスト、鼻部) 暴露による 28 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

表 20 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) の実検体暴露量

暴露群		10 mg/m <sup>3</sup>	70 mg/m <sup>3</sup>	500 mg/m <sup>3</sup>
検体実測濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄	10.2	68.7	487
	雌	10.2	68.7	487

各暴露群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

500 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雄で ODEM 及び P450 活性の増加が認められた。

全暴露群の雌雄で握力の増加/減少が認められたが、一過性であり、用量相関性が認められなかったことから、暴露の影響とは考えられなかった。後肢開脚幅の減少が認められたが、開脚幅が減少した時の神経毒性学的意義は明らかではなく、動物を一定期間固定し高濃度の粉塵を暴露させることによる物理的ストレス等が測定値に関与した可能性が考えられることから、その毒性学的意義は小さいと判断された。

大腿骨骨髓塗抹標本を検査した結果、好塩基性骨髓球減少、分葉核好中球減少等の変動が認められたが、骨髓への明らかな毒性影響を示唆するものではなかった。

本試験において、500 mg/m<sup>3</sup> 暴露群の雌雄で肺に細気管支肺胞上皮増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 68.7 mg/m<sup>3</sup> であると考えられた。(参照 32)

表 21 28 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/m <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Lym 減少、Seg 増加</li> <li>・肺絶対及び比重量増加</li> <li>・細気管支肺胞上皮増生、肺胞マクロファージ色素食食及び肺付属リンパ節の洞組織球増殖症*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・尿量増加</li> <li>・WBC 及び Lym 減少、Seg 増加</li> <li>・肺絶対及び比重量増加</li> <li>・細気管支肺胞上皮増生、肺胞マクロファージ色素食食、肺付属リンパ節の洞組織球増殖症</li> </ul>
70 mg/m <sup>3</sup> 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

### 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、500、3,500 及び 25,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 22 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,500 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.5	124	918
	雌	19.2	132	947

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

3,500 ppm 以上投与群の雌で GST 増加が認められた。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄でハイツ小体の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 17.5 mg/kg 体重/日、雌: 19.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 33)

表 23 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
25,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・副腎比重量増加</li> <li>・副腎皮質内帯の細胞質内空胞化</li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハイツ小体増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ハイツ小体増加</li> <li>・ALP 増加</li> </ul>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体：0、500、5,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.0	292	1,280
	雌	40.0	415	2,070

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

検体投与による死亡率増加は認められなかった。

血液学的検査において、雄で認められた 500 及び 20,000 ppm 投与群 WBC 減少及び 5,000 ppm 投与群の WBC 増加、20,000 ppm 投与群の MCV 及び MCHC 増加、雌で認められた 5,000 ppm 以上投与群の RBC 及び Hb 減少、5,000 ppm 投与群の Ht 減少は、いずれも一過性であり、用量相関性がないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、雄で認められた 5,000 ppm 以上の投与群の Alb 増加及び Chol 減少並びに 5,000 ppm 投与群の Cre 減少は、一過性であり、用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

投与 79 週以降に認められた雌の 5,000 ppm 以上投与群の尿比重の低下及び 500 ppm 以上投与群の尿量増加は、一過性であり、用量相関性がないことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

20,000 ppm 投与群の雌及び 5,000 ppm 以上投与群の雄で認められた盲腸粘膜過形成及び壊死性変化/鉱質化は、統計学的有意差がないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雄で GDH 減少等、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：28.0 mg/kg 体重/日、雌：40.0 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 34)

表 25 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・ 甲状腺ろ胞のコロイド変化	・ 飲水量増加 ・ 尿量増加 ・ Ret 増加 ・ ALP 及びナトリウム増加 ・ GDH 減少 ・ 甲状腺ろ胞のコロイド変化
5,000 ppm 以上	・ GDH 減少	・ 体重増加抑制



	・尿タンパク濃度及びタンパク質量減少	
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 2年間発がん性試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、800、2,400 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 26 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		800 ppm	2,400 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	247	807	2,350
	雌	364	1,050	3,180

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

検体投与による死亡率増加は認められなかった。

血液学的検査でいくつかの所見が認められたが、背景データの範囲内である等の理由から、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、2,400 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で腎絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 800 ppm (247 mg/kg 体重/日)、雌で 2,400 ppm (1,050 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 35)

表 27 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制及び飲水量増加 ・Cre 及び Ure 増加 ・慢性腎症	・飲水量増加 ・腎絶対及び比重量減少 ・腎尿細管好塩基性化
2,400 ppm 以上	・腎絶対及び比重量減少	2,400 ppm 以下毒性所見なし
800 ppm	毒性所見なし	

## 12. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500、5,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.8	39.1	412	1,770
		雌	9.1	45.4	488	2,030
	F <sub>1</sub> 世代	雄	7.4	37.2	400	1,860
		雌	8.8	44.2	466	2,060

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

検体投与に起因した病理組織学的所見は両世代ともに認められなかった。

P 及び F<sub>1</sub> 世代のいずれにおいても性周期、交配期間、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床数及び出生率に検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、親動物では、5,000 ppm 以上の投与群の雄で肝絶対及び比重量減少等、雌で体重増加抑制等が、児動物では、5,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 500 ppm (P 雄 : 39.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 37.2 mg/kg 体重/日、P 雌 : 45.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 44.2 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 36)

表 29 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	20,000 ppm	・ 体重増加抑制 (投与 7 日以降) ・ GGT 増加	・ BUN 増加 ・ 腎比重量減少	・ 体重増加抑制 ・ Cre 増加	・ 体重増加抑制 ・ BUN 及び Cre 増加
	5,000 ppm 以上	・ Cre 増加 ・ 肝絶対及び比重量減少	・ 体重増加抑制 (投与 21 日以降) ・ GGT 増加	・ 腎絶対及び比重量減少	・ ALP 増加
	500 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	20,000 ppm	・ 死亡率増加			
	5,000 ppm 以上	・ 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	

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0 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。

臨床所見、摂餌量、臓器/組織重量に検体投与による影響は認められなかった。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で外表奇形として、ドーム型頭及び眼瞼開裂が 1 母動物からそれぞれ 16 及び 15 胎児で認められたが、母動物による偏りがあ

るため、検体投与による影響とは考えられなかった。

同投与群の胎児で骨化遅延（全身の骨格）が有意に増加し、1母動物から9例（同腹児の平均体重は0.9g）であり、母動物による偏りがあるため、検体投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、母動物及び胎児において検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 37）

### （3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、300、1,000 及び 2,000 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。

1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制（妊娠 7 日以降）が認められた。

胎児において発生毒性試験（ラット）① [12. (2)] で認められた外表奇形として観察されたドーム型頭及び眼瞼開裂は本試験では認められなかった。骨格奇形の出現頻度に検体投与による影響は認められなかった。頭頂骨、剣状骨、舌骨の化骨遅延と矢状縫合、小泉門の拡張等の骨格変異及び骨化遅延の出現頻度が検体投与群で有意に増加したが、いずれの発現頻度も背景データの範囲内か、又は用量相関性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。内臓奇形及び変異の出現頻度に投与の影響はみられなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 2,000 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 38）

### （4）発生毒性試験（ウサギ）

SPF ロシア系ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 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。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に総胚吸収、1,000 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例で流産、300 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少及び胎盤重量減少が認められた。

一腹児数に検体投与による影響は認められなかった。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験において、母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で流産等が、胎児では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められたため、無毒性量は母動物では 100 mg/kg 体重/日、胎児では 300 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 39)

### 1.3. 遺伝毒性試験

フェンヘキサミド(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験、チャイニーズハムスターの卵巣由来培養細胞を用いた染色体異常試験、チャイニーズハムスターの肺由来培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験並びに NMRI 系マウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 30 に示されているとおり、全て陰性であったことからフェンヘキサミドに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 40~46)

表 30 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>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17、H45 株	6.25~200 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> 株	43.8~700 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株	8~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	2.5~40.0 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞 (CHO 細胞)	6~150 µg/mL (-S9) 2~120 µg/mL (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異 試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (V79)	25~150 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI 系マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	0、750 mg/kg 体重 (腹腔内単回投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フェンヘキサミド」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（りんご）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>Cで標識したフェンヘキサミドを用いた動物体内運命試験の結果、単回投与後の胆汁、尿及び動物体中放射能の合計から、フェンヘキサミドの吸収率は投与後48時間で少なくとも97.0%と考えられた。尿及び糞中排泄率は、投与後48又は72時間で85.7~95.1%であり、主に糞中へ排泄された。

畜産動物（ヤギ）を用いた動物体内運命試験の結果、乳汁中には未変化のフェンヘキサミドは認められず、代謝物Ⅱが最大で70.9%TRR認められた。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中には未変化のフェンヘキサミドが19.0~54.0%TRR、代謝物Ⅲ及び代謝物Ⅱが最大で31.5及び31.1%TRR、代謝物Ⅳが10%TRR未検出された。

<sup>14</sup>Cで標識したフェンヘキサミドを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主要な成分は未変化のフェンヘキサミドであり、ほかに代謝物が多数認められたが、10%TRRを超える成分は認められなかった。

フェンヘキサミド並びに代謝物Ⅱ、Ⅴ及びⅥを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、可食部におけるフェンヘキサミドの最大残留値は、ホップ（蓍花）の75 mg/kgであった。代謝物Ⅱ、Ⅴ及びⅥの最大残留値は、代謝物Ⅱがぶどう（果実）の0.04 mg/kg、代謝物Ⅴがぶどう（果実）の0.76 mg/kg、代謝物Ⅵがぶどう（果実）の0.26 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、フェンヘキサミド投与による影響は、主に血液（ハインツ小体増加、RBC減少等：イヌ）及び腎臓（腎尿細管拡張等）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フェンヘキサミド（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31に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の17.5 mg/kg体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フェンヘキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験で得られた630 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	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ

(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	17.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

参考

<JMPR (2005年)>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	17.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<米国 (1999年)>

cRfD	0.17 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<EU (2014年)>

ADI	0.2 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	19.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

表 31 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性 試験①	0、2,500、5,000、 10,000 及び 20,000 ppm 雄：0、202、415、 904、1,900 雌：0、270、549、 1,130、2,820	雄：415 雌：1,130	雄：904 雌：2,820	雄：体重増 加抑制、 AST 及び ALT 増加 雌：肝クッ パー細胞増 殖巢等
	90日間 亜急性 毒性 試験②	0、500、5,000 及 び 50,000 ppm 雄：0、38.0、404、 5,590 雌：0、47.4、553、 8,100	雄：38.0 雌：47.4	雄：404 雌：553	雌雄：尿量 増加、飲水 量増加等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、500、5,000 及 び 20,000 ppm 雄：0、28.0、292、 1,280 雌：0、40.0、415、 2,070	雄：28.0 雌：40.0	雄：292 雌：415	雄：GDH 減 少等 雌：体重増 加抑制  (発がん性 は認められ ない)
	2世代 繁殖試験	0、100、500、5,000 及び 20,000 ppm  P 雄：0、7.8、39.1、 412、1,770 F <sub>1</sub> 雄：0、7.4、37.2、 400、1,860 P 雌：0、9.1、45.4、 488、2,030 F <sub>1</sub> 雌：0、8.8、44.2、 466、2,060	親動物及び児動 物 P 雄：39.1 F <sub>1</sub> 雄：37.2 P 雌：45.4 F <sub>1</sub> 雌：44.2	親動物及び児動 物 P 雄：412 F <sub>1</sub> 雄：400 P 雌：488 F <sub>1</sub> 雌：466	親動物： 雄：肝絶対 及び比重量 減少 雌：体重増 加抑制等  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①	0 及び 1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び 胎児：毒性 所見なし  (催奇形性 は認められ ない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
	発生毒性 試験②	0、300、1,000 及 び 2,000	母動物：300 胎児：2,000	母動物：1,000 胎児：-	母動物：体 重増加抑制 胎児：毒性 所見なし  (催奇形性 は認められ ない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性 試験	0、200、2,000 及 び 20,000 ppm 雄：0、32.5、323、 3,420 雌：0、54.8、574、 6,150	雄：323 雌：574	雄：3,420 雌：6,150	雌雄：飲水 量増加、Cre 増加、腎尿 細管拡張等
	2 年間 発がん性 試験	0、800、2,400 及 び 7,000 ppm 雄：0、247、807、 2,350 雌：0、364、1,050、 3,180	雄：247 雌：1,050	雄：807 雌：3,180	雌雄：腎絶 対及び比重 量減少等  (発がん性 は認められ ない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性 試験	0、1,000、7,000 及び 50,000 ppm 雄：0、33.8、238、 1,740 雌：0、36.8、360、 1,860	雄：33.8 雌：36.8	雄：238 雌：360	雌雄：ハイ ンツ小体の 増加
	1 年間 慢性毒性 試験	0、500、3,500 及 び 25,000 ppm 雄：0、17.5、124、 918 雌：0、19.2、132、 947	雄：17.5 雌：19.2	雄：124 雌：132	雌雄：ハイ ンツ小体の 増加等
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300 及び 1,000	母動物：100 胎児：300	母動物：300 胎児：1,000	母動物：流 産等  胎児：低体 重  (催奇形性 は認められ ない)

—：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。



表 32 単回経口投与により生ずると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性 試験	0、200、630、2,000	雄：630 雄：体温低下
マウス	急性毒性試験 (経口)	2,500、5,000	雌雄：2,500 雌：アパシー及び立毛 雌：アパシー、立毛及び痙攣性歩行
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

<sup>1)</sup>：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>

略称	化学名
II	2,3-ジクロロ-4-(1-メチルシクロヘキサンカルボアミノ)フェニル抱合体 (グルクロニド、グルコシド)
III	2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
IV	2,3-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
V	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> )-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェノール
VI	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> )-2-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
VII	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェノール
VIII	2,3-ジクロロ-4-[(1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i> )-3-ヒドロキシ-1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ]フェニル抱合体 (グルクロニド、硫酸、グルコシド)
IX	N-(2,3-ジクロロ-4-メトキシフェニル)-1-メチルシクロヘキサンカルボキサミド
X	ビフェニル二量体 (フェンヘキサミドのフェニル環 C-C 結合の二量体)
XIII	ペンタクロロジフェニルエーテル系三量体 [フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の三量体 (1×Cl の脱離)]
XIV	ジフェニルエーテル系三量体 (フェンヘキサミドのフェニル環 C-O-C 結合の三量体)
XV	2-クロロ-4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XVI	3-クロロ-4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XVII	7-クロロ-6-ヒドロキシ-2-(1-メチルシクロヘキシル)ベンゾオキサゾール
XVIII	4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)フェノール
XIX	4-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンジオール
XX	4/5-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼントリオール
XXI	4/5-(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンテトラオール
XXII	(1-メチルシクロヘキシルカルボニルアミノ)ベンゼンテトラオール
XXIII	コハク酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(GOT)
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GST	グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
ODEM	O-デメチラーゼ
P450	チトクローム P450
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
Seg	分葉核好中球数
TAR	総処理 (投与) 放射能
TP	トロンボプラスチン時間
TRR	総残留放射能
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高血中薬物濃度到達時間
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 実施年	試験 ほ場数	使用薬剤: 使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					フェンハキジド		代謝物II		代謝物V		代謝物VI	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
あずき (露地) (乾燥子実) 1997年	2	WP:1,000 g ai/ha	3	7	<0.01	<0.01						
			3	14	<0.01	<0.01						
			3	21	<0.01	<0.01						
いんげん まめ (露地) (乾燥子実) 1997年	2	WP:1,000 g ai/ha	3	7	0.01	0.01*						
			3	14	<0.01	<0.01						
			3	21	<0.01	<0.01						
たまねぎ (露地) (鱗茎) 1998年	2	WP:1,000 g ai/ha	5	1	<0.01	<0.01						
			5	3	<0.01	<0.01						
			5	7	<0.01	<0.01						
トマト (施設) (果実) 1997年	2	WP:1,250 -1,500 g ai/ha	3	1	0.94	0.73						
			3	3	0.96	0.64						
			3	7	0.76	0.48						
なす (施設) (果実) 1995年	2	WP:1,000 -1,250 g ai/ha	3	1	0.99	0.76						
			3	3	0.49	0.44						
			3	7	0.23	0.20						
きゅうり (施設) (果実) 1995年	2	WP:1,000 g ai/ha	3	1	0.62	0.36						
			3	3	0.27	0.17						
			3	7	0.05	0.04						
温州みかん (施設) (果実) 1995年	2	WP:2,000 g ai/ha	3	14	0.12	0.09	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	21	0.11	0.07	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	0.08	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
温州みかん (施設) (果皮) 1995年	2	WP:2,000 g ai/ha	3	14	12.9	11.4	0.03	0.02*	0.08	0.06*	0.03	0.02*
			3	21	12.8	8.88	<0.02	<0.02	0.13	0.08*	<0.02	<0.02
			3	28	10.9	8.89	<0.02	<0.02	0.09	0.06*	<0.02	<0.02
夏みかん (露地) (果肉) 1996年	2	WP:1,500 g ai/ha	2	14	0.04	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	21	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	28	0.06	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	41	0.11	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
夏みかん (露地) (果皮) 1996年	2	WP:1,500 g ai/ha	2	14	4.75	3.40	0.01	0.01*	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	21	5.42	3.41	<0.01	<0.01	0.03	0.02	<0.01	<0.01
			2	28	4.54	3.00	0.03	0.02*	0.02	0.02	<0.01	<0.01
			2	41	2.53	1.94	<0.01	<0.01	0.02	0.02*	<0.01	<0.01
すだち (露地) (果実) 1996年	1	WP:1,250 g ai/ha	2	14	0.17	0.17						
			2	21	0.08	0.08						
			2	28	0.06	0.06						
			2	42	0.03	0.03						
かぼす (露地) (果実) 1996- 1997年	2	WP:1,250 g ai/ha	2	14	0.92	0.48						
			2	21	0.75	0.40						
			2	28	0.7	0.40						
			2	42	0.02	0.02						
りんご (露地) (果実) 2012年	1	WP:1,200 g ai/ha	2	1	0.54	0.52						
			2	3	0.36	0.34						
			2	7	0.53	0.53						
			2	14	0.34	0.34						
	1	WP:1,287 g ai/ha	2	1	0.34	0.32						
			2	3	0.24	0.24						
			2	7	0.22	0.21						
			2	14	0.27	0.26						

作物名 実施年	試験 回数	使用薬剤: 使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					フェンハキミド*		代謝物II		代謝物V		代謝物VI	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地) (花おち、 しん及び 果梗の基 部を除去) 2012年	1	WP:1,200 g ai/ha	2	1	0.77	0.64	/	/	/	/	/	/
			2	3	1.61	1.58	/	/	/	/	/	/
			2	7	0.87	0.86	/	/	/	/	/	/
			2	14	0.68	0.58	/	/	/	/	/	/
	1	WP:1,287 g ai/ha	2	1	1.01	0.96	/	/	/	/	/	/
			2	3	0.59	0.53	/	/	/	/	/	/
もも (露地) (果肉) 1996年	2	WP:1,500 g ai/ha	2	1	0.11	0.08	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	3	0.12	0.06	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	7	0.22	0.09	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	14	0.14	0.05*	0.01	0.01*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
もも (露地) (果皮) 1996年	2	WP:1,500 g ai/ha	2	1	18.7	11.2	0.88	0.695	0.05	0.03	0.07	0.04*
			2	3	12.5	8.34	0.68	0.455	0.10	0.05*	0.05	0.03*
			2	7	14.8	8.66	1.21	0.71	0.09	0.05	0.17	0.09
			2	14	10.3	4.14	0.09	0.425	0.14	0.08*	0.17	0.08*
すもも (露地) (果実) 2001年	2	WP:2,000 g ai/ha	2	1	0.32	0.28	/	/	/	/	/	/
			2	3	0.41	0.24	/	/	/	/	/	/
			2	7	0.18	0.14	/	/	/	/	/	/
			2	14	0.20	0.17	/	/	/	/	/	/
おうとう (施設) (果実) 1998年	2	WP:2,000 -2,500 g ai/ha	2	1	4.22	3.31	/	/	/	/	/	/
			2	3	5.46	3.56	/	/	/	/	/	/
			2	7	4.35	2.22	/	/	/	/	/	/
いちご (施設) (果実) 1997年	2	WP:700 -1,000 g ai/ha	3	1	1.79	1.40	/	/	/	/	/	/
			3	3	1.39	1.08	/	/	/	/	/	/
			3	7	0.75	0.36	/	/	/	/	/	/
デラカア (施設) (果実) 1996年	2	WP:1,500 g ai/ha	2	14	11.7	8.98	0.01	0.01*	0.17	0.11	0.07	0.05
			2	21	10.2	6.60	0.02	0.02*	0.13	0.11*	0.09	0.06
			2	28	10.0	7.82	0.02	0.02*	0.31	0.22	0.16	0.11
			2	42	10.6	7.90	0.02	0.02*	0.76	0.52*	0.25	0.16
巨峰 (施設) (果実) 1996- 1997年	4	WP:1,500 g ai/ha	2	14	4.35	2.11	0.01	0.02*	0.05	0.03*	0.05	0.02*
			2	21	4.50	1.94	0.04	0.01*	0.15	0.05	0.26	0.08
			2	28	1.49	1.06	0.01	0.01*	0.18	0.07*	0.22	0.10*
			2	42	7.79	2.76	0.01	0.01*	0.23	0.10*	0.15	0.08*
ホップ (露地) (莖花) 2003年	3	WP:2,500 -3,500 g ai/ha	2	21	75	53	/	/	/	/	/	/
			2	28	26	15.25	/	/	/	/	/	/
			2	42	6	3.38	/	/	/	/	/	/

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数、WP: 水和剤

- ・一部に検出限界未満を含むデータの平均を計算する場合は検出限界値を検出したものとして計算し、\*印を付した。
- ・全てのデータが検出限界未満の場合は検出限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児 (1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)	ff (g/人日)	摂取量 (μg/人日)
トマト	0.73	32.1	23.4	19	13.9	32	23.4	36.6	26.7
なす	0.76	12	9.12	2.1	1.60	10	7.60	17.1	13.0
きゅうり (ガー キンを含む。)	0.36	20.7	7.45	9.6	3.46	14.2	5.11	25.6	9.22
未成熟いんげ ん	0.01	2.4	0.02	1.1	0.01	0.1	0.00	3.2	0.03
みかん	0.09	17.8	1.60	16.4	1.48	0.6	0.05	26.2	2.36
なつみかんの 果皮	3.41	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34	0.1	0.34
なつみかんの 果実全体	0.05	1.3	0.07	0.7	0.04	4.8	0.24	2.1	0.11
その他のかん きつ類果実	0.48	5.9	2.83	2.7	1.30	2.5	1.20	9.5	4.56
りんご	0.52	24.2	12.6	30.9	16.1	18.8	9.78	32.4	16.9
もも	0.09	3.4	0.31	3.7	0.33	5.3	0.48	4.4	0.40
すもも (プル ーンを含む。)	0.28	1.1	0.31	0.7	0.20	0.6	0.17	1.1	0.31
おうとう (チェ リーを含む。)	3.56	0.4	1.42	0.7	2.49	0.1	0.36	0.3	1.07
いちご	1.40	5.4	7.56	7.8	10.9	5.2	7.28	5.9	8.26
ぶどう	8.98	8.7	78.1	8.2	73.6	20.2	181	9	80.8
ホップ	53	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30	0.1	5.30
合計			150		131		243		169

- 注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、フェンヘキサミドの最大値を用いた (参照 別紙3)。  
 ・ff：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査 (参照59) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)  
 ・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたフェンヘキサミドの推定摂取量 (μg/人日)  
 ・あずき及びたまねぎについては、残留値が検出限界未満であったため含めなかった。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 107 回会合資料 1-1
- 2 農薬抄録フェンヘキサミド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005 年、一部公表
- 3 フェニル-UL-<sup>14</sup>C-フェンヘキサミドを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 4 フェンヘキサミドのぶどうにおける代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 5 フェンヘキサミドのりんごにおける代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 6 フェンヘキサミドのトマトにおける代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 7 フェンヘキサミドのレタスにおける代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1999 年、未公表
- 8 フェンヘキサミドのエンドウにおける代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1999 年、未公表
- 9 フェンヘキサミドの土壌中の好氣的分解・代謝（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 10 フェンヘキサミドの土壌吸着試験：日本バイエルアグロケム株式会社 結城中央研究所、1996 年、未公表
- 11 エージング土壌におけるカラムリーチング試験：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 12 フェンヘキサミドの緩衝液中における加水分解（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1995 年、未公表
- 13 フェンヘキサミドの水中光分解（蒸留水）（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 14 フェンヘキサミドの水中光分解（自然水）（GLP 対応）：バイエル社 代謝・残留研究所、1996 年、未公表
- 15 フェンヘキサミドの土壌残留試験成績：バイエルクロップサイエンス、1996 年、未公表
- 16 フェンヘキサミドの作物残留試験成績巻 1：（財）残留農薬研究所他、1995-2001 年、未公表
- 17 フェンヘキサミドの作物残留試験成績巻 2：（財）残留農薬研究所他、1995-2003 年、未公表
- 18 フェンヘキサミドのラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 19 フェンヘキサミドのマウスにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表

- 20 フェンヘキサミドのラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 21 フェンヘキサミドのラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 22 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 23 フェンヘキサミドのウサギの眼及び皮膚に対する一次刺激性及び腐食性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 24 フェンヘキサミドのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 25 フェンヘキサミドのモルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1992 年、未公表
- 26 フェンヘキサミドのマウスを用いた Local Lymph Node Assay (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1992 年、未公表
- 27 フェンヘキサミドのマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1999 年、未公表
- 28 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1994 年、未公表
- 29 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験(2) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1999 年、未公表
- 30 フェンヘキサミドのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1995 年、未公表
- 31 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1995 年、未公表
- 32 28 日間亜急性吸入毒性試験 (6 時間×5 日間/週×4 週暴露) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 33 フェンヘキサミドのイヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 34 フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 35 フェンヘキサミドのマウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 36 フェンヘキサミドの繁殖性に及ぼす影響 (GLP 対応) : バイエルコーポレーション、1996 年、未公表
- 37 フェンヘキサミドの SD 系ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1996 年、未公表
- 38 フェンヘキサミドの SD 系ラットを用いた催奇形性試験の追加試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1998 年、未公表



- 39 フェンヘキサミドのウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1998 年、未公表
- 40 フェンヘキサミドの最近を用いた DNA 修復試験(Rec-Assay) (GLP 対応) : 日本バイエルアクロケム株式会社、1997 年、未公表
- 41 フェンヘキサミドの細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 日本バイエルアクロケム株式会社、1995 年、未公表
- 42 フェンヘキサミドの細菌を用いた復帰突然変異試験(2) (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1991 年、未公表
- 43 チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1995 年、未公表
- 44 フェンヘキサミドのマウスにおける小核試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1993 年、未公表
- 45 ラット肝臓初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成(UDS)試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1992 年、未公表
- 46 V79-HGPRT を用いた前進突然変異試験 (GLP 対応) : バイエル社 毒性研究所、1994 年、未公表
- 47 フェンヘキサミドの生体機能に及ぼす影響に関する試験 : (財) 食品薬品安全センター、1996 年、未公表
- 48 「フェンヘキサミド」の食品衛生法 (昭和 22 年法律第 233 号) 第 11 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 107 回会合資料 1-3
- 49 食品安全委員会農薬専門調査会第 37 回会合
- 50 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号)
- 51 食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 153 回会合資料 1-1-b
- 52 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について : 食品安全委員会第 153 回会合資料 1-4
- 53 フェンヘキサミドの食品健康影響評価に係る資料追加提出について : バイエルクロップサイエンス社、2006 年、未公表
- 54 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会第 8 回会合
- 55 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 14 回会合
- 56 農薬要覧 : 日本植物防疫協会、2004 年
- 57 食品健康影響評価について (平成 19 年 6 月 21 日付け府食第 612 号)
- 58 食品添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 20 年 4 月 30 日付け厚生労働省告示第 296 号)
- 59 平成 17~19 年の食品摂取頻度・摂取量調査 (薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日)
- 60 食品健康影響評価について (平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第

7号)

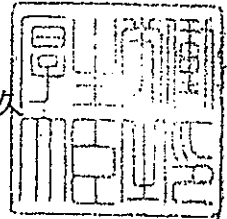
- 61 農薬抄録フェンヘキサミド：バイエルクロップサイエンス株式会社、2014年4月18日改訂、一部公表
- 62 作物残留試験成績（フェンヘキサミド）：アグロカネショウ株式会社、2013年、未公表
- 63 JMPR: "fenhexamid", Pesticide residues in food-2005 evaluations. Part I. Residues. p.183-301 (2005)
- 64 JMPR: "fenhexamid", Pesticide residues in food-2005. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. p.104-122 (2005)
- 65 EPA:Pesticide Fact Sheet,FENHEXAMID(1999)
- 66 EFSA:Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fenhexamid(2014)



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフェニコール  
農薬ヘプタクロル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルオピラムに係る食品規格（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に取りまとめたので、これを報告する。

# フルオピラム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の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：フルオピラム [ Fluopyram (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

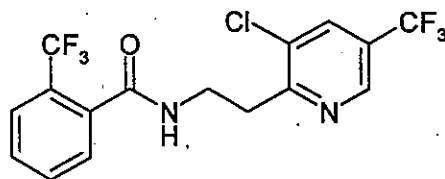
ピリジルエチルアミド系の殺菌剤である。糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素(複合体II)阻害により殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名

*N*-{2-[3-Chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl}- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-*o*-toluamide (IUPAC)

*N*-[2-[3-Chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

分子量 396.72

水溶解度 16mg/L (20°C、pH 6.7)

分配係数  $\log_{10}Pow = 3.3$  (24°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**、**適用病害虫名**、使用時期となっているものについては、今回農薬取締法(昭和23年法律第82号)に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

また、らっかせいに係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

(1) 国内での使用方法

①41.7%フルオピラムフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピラムを含む農薬の総使用回数
<b>りんご</b>	黒星病 モリニア病	4000倍	200～ 700 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	3回以内
なし	黒星病 黒斑病			収穫前日 まで			
もも	黒星病						
ネクタリン	黒星病			収穫14日 前まで			
<b>小粒核果類</b>	灰星病						
おうとう	灰星病						
ぶどう	灰色かび病	2000倍	100～ 150 L/10 a	収穫7日 前まで	3回以内	散布	3回以内
<b>豆類(種実、ただし、らっかせいを除く)</b>	菌核病 灰色かび病			収穫14日 前まで			
<b>はくさい</b>	白斑病 黒斑病						
<b>レタス</b>	菌核病 灰色かび病			収穫前日 まで			
<b>リーフレタス</b>	菌核病 灰色かび病						
<b>たまねぎ</b>	灰色かび病 灰色腐敗病			収穫7日 前まで			
<b>いちご</b>	灰色かび病 うどんこ病						
<b>キャベツ</b>	菌核病						

②17.7%フルオピラム・17.7%テブコナゾールフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	フルオピラムを含む農薬の総使用回数
なし	黒星病 黒斑病 赤星病 輪紋病	3000倍	200~ 700 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内
おとう	灰星病						
ぶどう	灰色かび病 うどんこ病 晩腐病			収穫14日 前まで			
りんご	うどんこ病 黒星病 黒点病 赤星病 斑点落葉病 モニリア病			収穫7日 前まで			
もも ネクタリン うめ	灰星病 黒星病						
小粒核果 類(うめを 除く)	灰星病			収穫前日 まで			

(2) 海外における使用方法

① 500g ai/L フルオピラムフロアブル(米国)

作物名	適用病害虫名	一回当たりの使用量	使用時期	作期当たりの 総使用量	本剤の 使用回数
乾燥豆類	うどんこ病 ( <i>Erysiphe pisi</i> ) 黒斑病 ( <i>Alternaria alternata</i> ) Alternaria blight ( <i>Alternaria</i> spp.) 菌核病 ( <i>Sclerotinia sclerotiorum</i> ) 灰色かび病 ( <i>Botrytis cinerea</i> )	4.11 fl oz/acre (150 g ai/ha)	収穫14日 前まで	8.22 fl oz/acre (299 g ai/ha)	2回以内

① 500g ai/L フルオピラムフロアブル(米国)(つづき)

作物名	適用病害虫名	一回当たりの使用量	使用時期	作期当たりの総使用量	本剤の使用回数
らっかせい	褐斑病 ( <i>Cercospora arachidicola</i> ) 黒渋病 ( <i>Cercosporidium personatum</i> )	5.6-6.84 fl oz/acre (204-249 g ai/ha)	収穫7日前まで	13.7 fl oz/acre (498 g ai/ha)	2回以内
	線虫類		播種時(播溝処理)又は出芽後(灌漑処理)		
てんさい	褐斑病 ( <i>Cercospora beticola</i> ) うどんこ病 ( <i>Erysiphe polygoni</i> )	3.42 fl oz/acre (124 g ai/ha)	収穫7日前まで	6.84 fl oz/acre (249 g ai/ha)	2回以内
ナッツ類	灰星病 ( <i>Monilinia laxa</i> ) ( <i>Monilinia fructicola</i> ) Shot hole ( <i>Wilsonomyces carpophilus</i> ) 黒星病(アーモンド) ( <i>Cladosporium</i> spp.) (ピスタチオ)	3.2-6.84 fl oz/acre (116-249 g ai/ha)	収穫14日前まで	13.7 fl oz/acre (498 g ai/ha)	2回以内
	Botryosphaeria panicle and shoot blight ( <i>Botryosphaeria dothidea</i> ) Septoria leaf spot ( <i>Septoria pistaciarum</i> ) Blossom and shoot blight ( <i>Botrytis cinerea</i> ) Alternaria late blight (ピスタチオ) Alternaria (アーモンド) ( <i>Alternaria alternata</i> ) うどんこ病 ( <i>Sphaerotheca pannosa</i> ) ( <i>Podosphaera tridactyla</i> ) ( <i>Microsphaera</i> spp.) Jacket rot ( <i>Botrytis cinerea</i> ) Eastern filbert blight (ヘーゼルナッツ) ( <i>Anisogramma anomala</i> ) 黒星病(ペカン) ( <i>Cladosporium carpophilum</i> )	6.84 fl oz/acre (249 g ai/ha)			

ai:active ingredient (有効成分)



② 500g ai/L フルオピラムフロアブル(グアテマラ共和国)

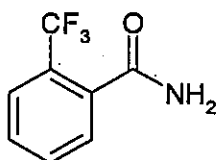
作物名	適用病害虫名	使用量	使用方法	使用時期	使用回数
バナナ	Black sigatoka ( <i>Mycosphaerella fijiensis</i> )	150-200 mL/ha (75-100 g ai/ha)	散布	収穫当日 まで	5回以内

3. 作物残留試験

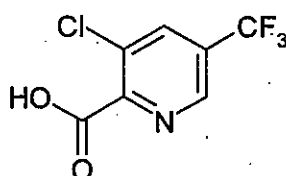
(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

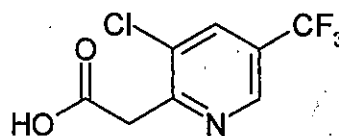
- ・フルオピラム
- ・2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M21 という)
- ・3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸  
(以下、代謝物 M40 という)
- ・[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸  
(以下、代謝物 M37 という)



代謝物 M21



代謝物 M40



代謝物 M37

②分析法の概要

フルオピラム

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液又はアセトニトリルで抽出し、ヘキサンに転溶する。ヘキサン/アセトニトリル分配及びエチレンジアミン-N-プロピルシリル化シリカゲル (PSA) カラムで精製、又はC<sub>18</sub>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 又は LC-MS/MS) で定量する。

フルオピラム及び代謝物 M21

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX)・グラファイトカーボン連結カラム又はC<sub>18</sub>カラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

#### 代謝物 M21

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、酸性条件下で酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液に転溶又は C<sub>18</sub> カラムで精製した後、LC-MS 又は LC-MS/MS で定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、酸性条件下で酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液に転溶する。フェニルシリル化シリカゲル (PH) カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

#### 代謝物 M21 及び M40

試料からアセトニトリル・水 (4:1) 混液で抽出し、酸性下で酢酸エチル・ヘキサン混液に転溶する。代謝物 M21 は、PH カラムで精製し、LC-MS で定量する。代謝物 M40 は、ベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラム及び NH<sub>2</sub> カラムで精製し、LC-MS で定量する。

#### 代謝物 M37

試料からアルカリ性下メタノールで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び NH<sub>2</sub> カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

#### フルオピラム、代謝物 M21、代謝物 M37 及び代謝物 M40

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、C<sub>18</sub> カラム又はグラファイトカーボンカラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

定量限界	フルオピラム : 0.01~0.05 ppm
	代謝物 M21 : 0.004~0.02 ppm
	代謝物 M40 : 0.005~0.025 ppm
	代謝物 M37 : 0.005~0.025 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験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結果の概要については別紙 1-2 及び 1-3 を参照。

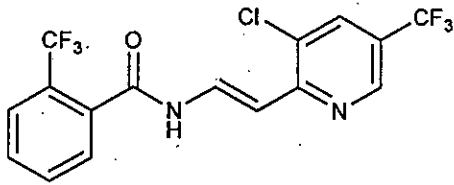
#### 4. 畜産物への推定残留量

##### (1) 分析の概要

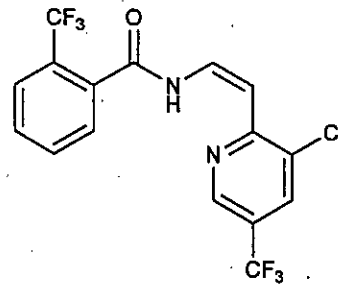
##### ①分析対象の化合物

- ・フルオピラム
- ・代謝物M21
- ・N-{(E)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチニル}-2-(トリ

- フルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物 M02 という)
- ・N-((Z)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エテニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (以下、代謝物M03という)



代謝物M02



代謝物M03

## ②分析法の概要

試料からアセトニトリル・水混液で抽出し、C<sub>18</sub>カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界      フルオピラム : 0.01 ppm  
                      代謝物 M21 : 0.01 ppm  
                      代謝物 M02+代謝物 M03 : 0.02 ppm

## (2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

### ①乳牛における残留試験

乳牛に対して、フルオピラムが飼料中濃度として1.5、14.4、44.1及び133.1 ppm相当を含有するゼラチンカプセルを29日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルオピラム、代謝物 M21及び代謝物 M02+代謝物M03含量を測定した。結果については表1を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		1.5 ppm	14.4 ppm	44.1 ppm	133.1 ppm
		投与群	投与群	投与群	投与群
筋肉	フルオピラム	ND(最大)	<0.01(最大)	0.04(最大)	0.03(最大)
		ND(平均)	<0.01(平均)	0.02(平均)	0.03(平均)
	代謝物 M21	0.02(最大)	0.44(最大)	0.79(最大)	1.5(最大)
		0.02(平均)	0.29(平均)	0.60(平均)	1.4(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大)	<0.02(最大)	0.03(最大)	0.04(最大)
		ND(平均)	<0.02(平均)	0.02(平均)	0.04(平均)

脂肪	フルオピラム	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.07(最大) 0.04(平均)	0.33(最大) 0.25(平均)	0.71(最大) 0.69(平均)
	代謝物 M21	0.01(最大) <0.01(平均)	0.33(最大) 0.18(平均)	0.45(最大) 0.37(平均)	1.1(最大) 1(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02(最大) <0.02(平均)	0.12(最大) 0.08(平均)	0.32(最大) 0.29(平均)	0.94(最大) 0.9(平均)
肝臓	フルオピラム	0.26(最大) 0.25(平均)	0.98(最大) 0.71(平均)	2.8(最大) 2.07(平均)	4.0(最大) 4.0(平均)
	代謝物 M21	0.1(最大) 0.1(平均)	1.9(最大) 1.21(平均)	3.2(最大) 2.8(平均)	7.0(最大) 6.9(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	<0.02(最大) ND(平均)	0.06(最大) 0.04(平均)	0.13(最大) 0.12(平均)	0.58(最大) 0.5(平均)
腎臓	フルオピラム	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.05(最大) 0.03(平均)	0.08(最大) 0.07(平均)
	代謝物 M21	0.03(最大) 0.03(平均)	0.38(最大) 0.28(平均)	0.88(最大) 0.72(平均)	1.6(最大) 1.6(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大) ND(平均)	<0.02(最大) <0.02(平均)	0.04(最大) 0.04(平均)	0.15(最大) 0.13(平均)
乳	フルオピラム	ND(平均)	0.01(平均)	0.05(平均)	0.12(平均)
	代謝物 M21	0.02(平均)	0.24(平均)	0.57(平均)	1.3(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(平均)	<0.02(平均)	0.03(平均)	0.12(平均)

ND : not detected

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛における MDB<sup>注)</sup> は 11.2 ppm と評価している。

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

## ②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、フルオピラムが0.05、0.49、1.6及び4.8 ppm含有する飼料を28日間 にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び卵に含まれるフルオピラム、代謝物 M21及び代謝物 M02+代謝物 M03含量を測定した。結果については表2を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の最大残留 (ppm)

		0.05 ppm 投与群	0.49 ppm 投与群	1.6 ppm 投与群	4.8 ppm 投与群
筋肉	フルオピラム	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)
	代謝物 M21	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.04(最大) 0.03(平均)	0.10(最大) 0.09(平均)	0.33(最大) 0.29(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	0.06(最大) 0.02(平均)
脂肪	フルオピラム	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.01(最大) ND(平均)
	代謝物 M21	<0.01(最大) <0.01(平均)	0.04(最大) 0.04(平均)	0.11(最大) 0.10(平均)	0.63(最大) 0.41(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大) ND(平均)	<0.02(最大) <0.02(平均)	0.03(最大) 0.02(平均)	0.08(最大) 0.05(平均)
肝臓	フルオピラム	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)
	代謝物 M21	0.02(最大) 0.01(平均)	0.16(最大) 0.16(平均)	0.43(最大) 0.41(平均)	1.6(最大) 1.4(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.02(最大) <0.02(平均)	0.02(最大) <0.02(平均)
卵	フルオピラム	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)
	代謝物 M21	<0.01(最大) ND(平均)	0.09(最大) 0.08(平均)	0.23(最大) 0.22(平均)	0.92(最大) 0.72(平均)
	代謝物 M02+代謝物 M03	ND(最大) ND(平均)	ND(最大) ND(平均)	<0.02(最大) ND(平均)	0.03(最大) 0.02(平均)

上記の結果に関連して、JMPR では産卵鶏における MDB は 1.97ppm と評価している。

### (3) 推定残留量

乳牛及び産卵鶏について、MDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量を算出した。結果についてはフルオピラムと代謝物 M21 の合計値で表した。表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1. 乳牛中の推定残留量 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.343	0.306	2.254	0.301	0.193

表 3-2. 産卵鶏中の推定残留量 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	0.127	0.171	0.565	0.310

## 5. ADI及びARfDの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルオピラムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

### (1) ADI

無毒性量：1.20 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験／発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.012 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞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によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

### (2) ARfD

無毒性量：50 mg/kg 体重

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.5 mg/kg 体重

## 6. 諸外国における状況

2010年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はきゅうり、ぶどう等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、バナナ等に、カナダにおいていちご、ナッツ類等に、EUにおいてアーモンド、おうとう等に、豪州においておうとう、仁果類等に、ニュージーランドにおいてたまねぎ、ぶどう等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

農産物にあつてはフルオピラムのみとし、畜産物にあつてはフルオピラム及び代謝物M21とする。

畜産物に係る国際基準は、フルオピラム及び代謝物M21を規制対象としている。畜産物に係る基準は国際基準を準用することから代謝物M21も規制対象に含めることとした。

また、農産物の残留試験において代謝物M21、代謝物M37及び代謝物M40の分析が行われているが、いずれも親化合物より残留量が低いことから、残留の規制対象には含めないこととする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてフルオピラム（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

#### ① 長期暴露評価

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	24.6
幼小児 (1~6歳)	58.5
妊婦	25.1
高齢者 (65歳以上)	26.1

注)各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・

摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI試算法：作物残留試験成績から推定される残留量×各食品の平均摂取量

## ②短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、一般(1歳以上)及び幼小児(1～6歳)のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2参照。

注) 基準値案を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。



フルオピラム作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup> 【フルオピラム/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
日本なし (果実)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42	圃場A:0.92/*0.006/<0.005/*0.007(*3回, 28日) (**3回, 42日) 圃場B:1.05/*0.024/<0.005/*0.016(*3回, 42日)
もも (果肉)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42	圃場A:0.08/*0.030/*0.007/<0.005(*3回, 28日) (**3回, 42日) 圃場B:0.20/*0.022/<0.005/<0.005(*3回, 28日)
もも (果皮)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 400L/10a	3	1, 7, 14, 28, 42	圃場A:7.80/*0.04/*0.032/<0.025(*3回, 28日) (**3回, 42日) 圃場B:*7.50/*0.04/<0.025/<0.025(*3回, 7日) (**3回, 14日)
ネクタリン (果実)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42	圃場A:0.50/*0.012/<0.005/-(*3回, 14日) 圃場B:2.42/*0.016/*0.008/-(*3回, 14日) (**3回, 28日)
すもも (果実)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A:0.23/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.40/<0.01/<0.01/<0.01
おうとう (果実)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 400 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A:1.14/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:*2.10/<0.01/<0.01/<0.01(*3回, 7日)
ぶどう (果実)	2	41.7%水和剤	4000倍散布 300 L/10 a	3	1, 7, 14, 28, 42	圃場A:0.57/*0.005/<0.005/<0.005(*3回, 42日) 圃場B:*2.06/*0.004/<0.005/<0.005(*3回, 28日) (**3回, 42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書」）

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。

フルオピラム作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm) <sup>(注1)</sup> 【フルオピラム/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
乾燥豆類 (乾燥子実)	9	500 g ai/L フロアブル剤	244~257 g ai/ha 91~183L/ha 散布 (計494~507g ai/ha)	2	14	圃場A:0.014/-/-/ (＃) <sup>(注2)</sup>
					13	圃場B:0.027/-/-/ (＃)
					14	圃場C:0.011/-/-/ (＃)
					13	圃場D:<0.01/-/-/ (＃)
					14	圃場E:0.068/-/-/ (＃)
					0	圃場F:<0.01/-/-/ (＃)
					14	圃場G:0.052/-/-/ (＃)
					14, 17, 22	圃場H:<0.01/-/-/ (＃)
					14, 17, 22	圃場I:0.017/-/-/ (2回, 22日) (＃)
らっかせい (乾燥子実)	15	500 g ai/L フロアブル剤	242~256 g ai/ha 92~184 L/ha 散布 (計491~510 g ai/ha)	2	7	圃場A:<0.01/-/-/ (＃)
					6	圃場B:<0.01/-/-/ (＃)
					7	圃場C:<0.01/-/-/ (＃)
						圃場D:<0.01/-/-/ (＃)
						圃場E:<0.01/-/-/ (＃)
						圃場F:<0.01/-/-/ (＃)
						圃場G:<0.01/-/-/ (＃)
						圃場H:0.02/-/-/ (＃)
						圃場I:0.01/-/-/ (＃)
					圃場J:<0.01/-/-/ (＃)	
					圃場K:<0.01/-/-/ (＃)	
0, 2, 6, 9, 13	圃場L:<0.01/-/-/ (2回, 6日)					
てんさい (根)	12	500 g ai/L フロアブル剤	242~258 g ai/ha 80~201 L/ha 散布 (計492~511 g ai/ha)	2	7	圃場A:0.02/-/-/ (＃)
						圃場B:0.04/-/-/ (＃)
						圃場C:0.03/-/-/ (＃)
						圃場D:0.03/-/-/ (＃)
						圃場E:0.03/-/-/ (＃)
					6	圃場F:0.04/-/-/ (＃)
						圃場G:0.02/-/-/ (＃)
					7	圃場H:0.03/-/-/ (＃)
						圃場I:0.02/-/-/ (＃)
						圃場J:0.02/-/-/ (＃)
						圃場K:0.04/-/-/ (＃)
					6, 13, 19, 27	圃場L:0.02/-/-/ (2回, 13日) (＃)

## フルオピラム作物残留試験一覧表(米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) <sup>注1)</sup>	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【フルオピラム/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】	
アーモンド (可食部)	10	500g ai/L フロアブル剤	245~252g ai/ha 468~561L/ha 散布 (計490~503g ai/ha)	2	14	圃場A:<0.01/-/-/-	
						圃場B:<0.01/-/-/-	
					圃場C:<0.01/-/-/-		
					圃場D:<0.01/-/-/-		
			14, 21, 28	圃場E:0.018/-/-/-			
			14	圃場F:<0.01/-/-/-			
				圃場G:<0.01/-/-/-			
				圃場H:<0.01/-/-/-			
圃場I:<0.01/-/-/-							
圃場J:0.015/-/-/-							
ペカン (可食部)	10	500g ai/L フロアブル剤	249~260g ai/ha 385~647L/ha 散布 (計502~513g ai/ha)	2	14	圃場A:<0.01/-/-/-	
						圃場B:<0.01/-/-/-	
					13	圃場C:<0.01/-/-/-	
					12	圃場D:0.018/-/-/-	
			14, 21, 28	圃場E:<0.01/-/-/-			
			14	圃場F:<0.01/-/-/-			
				圃場G:<0.01/-/-/-			
				13	圃場H:<0.01/-/-/-		
12	圃場I:0.031/-/-/-						
14	圃場J:<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。

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。

## フルオピラム作物残留試験一覧表(中南米)

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	【7-METラム/代謝物M21/代謝物M40/代謝物M37】	
バナナ (果実) (無袋)	14	500 g ai/L フロアブル剤	90~112 g ai/ha 21.2~62.9 L/ha 散布	6	0	圃場A:0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (#) (注2)	
						圃場B:0.21/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場C:0.25/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場D:0.34/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場E:0.18/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場F:0.51/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場G:0.22/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場H:0.05/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場I:0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場J:0.06/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場K:0.05/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場L:0.17/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						0, 3, 5, 7	圃場M:0.04/<0.01/<0.01/<0.01(6回, 0日) (#)
						0, 2, 5, 6	圃場N:0.18/<0.01/<0.01/<0.01(6回, 5日) (#)
バナナ (果実) (有袋)	14	500 g ai/L フロアブル剤	90~112 g ai/ha 21.2~62.9 L/ha 散布	6	0	圃場A:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場B:0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場C:0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場D:0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場E:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場F:0.02/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場G:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場H:0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場I:0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場J:0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場K:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場L:<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場M:0.03/<0.01/<0.01/<0.01 (#)	
						圃場N:0.02/<0.01/<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関する意見具申」)  
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		
大豆	2		申	0.07			0.24-1.09(\$)(n=6)
小豆類	1	0.09	申	0.07			0.12-0.42(\$)(n=4)
えんどう	2		申				(大豆参照)
そら豆	2	0.09	申				(大豆参照)
らっかせい	0.09	0.02	IT	0.03	0.09	米国	【<0.010-0.062(n=12) (米国)】
その他の豆類	2	0.09	申	0.07			(大豆参照)
ばれいしょ	0.03	0.02		0.03			
てんさい	0.04	0.04		0.04	0.04	米国	【0.02(#)-0.04(#)(n=12)(米国)】
はくさい	5		申				0.31, 2.18(\$)
キャベツ	3		申	0.15			0.20, 1.38(\$)
芽キャベツ	0.3			0.3			
カリフラワー	0.09			0.09			
ブロッコリー	0.3			0.3			
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15		申	15			
たまねぎ	0.07		申	0.07			
ねぎ(リーキを含む。)	0.2			0.15			
にんにく	0.07			0.07			
アスパラガス	0.01			0.01			
にんじん	0.4			0.4			
トマト	0.4			0.4			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5		0.5			
りんご	1	0.3	申	0.5			0.47, 0.42
日本なし	3	3	○	0.5			0.92, 1.05(\$)
西洋なし	3	3	○	0.5			(日本なし参照)
マルメロ	0.5			0.5			
もも	0.5	0.5	○				0.20, 0.08
ネクタリン	5	5	○	1			0.50, 2.42(\$)
あんず(アブリコットを含む。)	5		申	1			(うめ参照)
すもも(プルーンを含む。)	1	1	○	0.5			0.23, 0.40
うめ	5		申				1.58, 1.90
おうとう(チェリーを含む。)	5	5	○	0.7			1.14, 2.10
いちご	5	2	申	0.4			2.86, 1.89
ラズベリー	3			3			
ブラックベリー	3			3			
ぶどう	5	10	○	2			0.57, 2.06(\$)
バナナ	1	1		0.8	1.0	米国	【0.02-0.51(#)(n=14)(米国)】
なたね	1			1			
くり	0.05	0.05		0.04	0.05	米国	【米国ペカン及びアーモ ンド参照】
ペカン	0.05	0.05		0.04	0.05	米国	【<0.01-0.031(n=10)(米国)】
アーモンド	0.05	0.05		0.04	0.05	米国	【<0.01-0.018(n=10)(米国)】
くるみ	0.05	0.05		0.04	0.05	米国	【米国ペカン及びアーモ ンド参照】
その他のナッツ類	0.05	0.05		0.04	0.05	米国	【米国ペカン及びアーモ ンド参照】
牛の筋肉	0.5	0.1		0.5			【推:0.343】
豚の筋肉	0.5	0.1		0.5			【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.1		0.5			【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.5	0.1		0.5			【推:0.306】

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	
豚の脂肪	0.5	0.1		0.5		【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.1		0.5		【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	3	0.7		3		【推:2.254】
豚の肝臓	3	0.7		3		【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	3	0.7		3		【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.5	0.7		0.5		【推:0.301】
豚の腎臓	0.5	0.7		0.5		【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	0.7		0.5		【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	3	0.7				【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	3	0.7				【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3	0.7				【牛の肝臓参照】
乳	0.3	0.07		0.3		【推:0.193】
鶏の筋肉	0.2			0.2		【推:0.127】
その他の家きんの筋肉	0.2			0.2		【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.2			0.2		【推:0.171】
その他の家きんの脂肪	0.2			0.2		【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.7			0.7		【推:0.565】
その他の家きんの肝臓	0.7			0.7		【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.7			0.7		【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの腎臓	0.7			0.7		【鶏の肝臓参照】
鶏の食用部分	0.7			0.7		【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.7			0.7		【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.3			0.3		【推:0.310】
その他の家きんの卵	0.3			0.3		【鶏の卵参照】
干しぶどう※		20		5		

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートライセンス申請)以外の理由により本基準(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、国内において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。

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

※加工食品である干しぶどうについては、国際基準が設定されているものの、加工係数を用いて原材料の濃度に換算した値が当該原材料の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととする(加工係数:JMPPRにおいて、2.9(干しぶどう)と評価されている。)

フルオピラム推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (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
大豆	2	0.56	78.0	21.8	40.8	11.4	62.6	17.5	92.2	25.8
小豆類	1	0.21	2.4	0.5	0.8	0.2	0.8	0.2	3.9	0.8
えんどう	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
そら豆	2	0.54	1.4	0.4	0.4	0.1	1.6	0.4	1.6	0.4
らっかせい	0.09	0.018	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
その他の豆類	2	0.54	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1
ばれいしょ	0.03	0.01	1.2	0.4	1.0	0.3	1.3	0.4	1.1	0.4
てんさい	0.04	0.029	1.3	0.9	1.1	0.8	1.6	1.2	1.3	1.0
はくさい	5	1.25	88.5	22.1	25.5	6.4	83.0	20.8	108.0	27.0
キャベツ	3	0.79	72.3	19.0	34.8	9.2	57.0	15.0	71.4	18.8
芽キャベツ	0.3	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
カリフラワー	0.09	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブロッコリー	0.3	0.05	1.6	0.3	1.0	0.2	1.7	0.3	1.7	0.3
レタス (サラダ菜及びちんしゅを含む。)	15	2.2	144.0	21.1	66.0	9.7	171.0	25.1	138.0	20.2
たまねぎ	0.07	0.01	2.2	0.3	1.6	0.2	2.5	0.4	1.9	0.3
ねぎ (リーキを含む。)	0.2	0.01	1.9	0.1	0.7	0.0	1.4	0.1	2.1	0.1
にんにく	0.07	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
アスパラガス	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
にんじん	0.4	0.09	7.5	1.7	5.6	1.3	9.0	2.0	7.5	1.7
トマト	0.4	0.09	12.8	2.9	7.6	1.7	12.8	2.9	14.6	3.3
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.5	0.11	10.4	2.3	4.8	1.1	7.1	1.6	12.8	2.8
りんご	1	0.445	24.2	10.8	30.9	13.8	18.8	8.4	32.4	14.4
日本なし	3	0.985	19.2	6.3	10.2	3.3	27.3	9.0	23.4	7.7
西洋なし	3	0.985	1.8	0.6	0.6	0.2	0.3	0.1	1.5	0.5
マルメロ	0.5	0.135	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
もも	0.5	0.14	1.7	0.5	1.9	0.5	2.7	0.7	2.2	0.6
ネクタリン	5	1.46	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1	0.5	0.1
あんず (アブリコットを含む。)	5	1.74	1.0	0.3	0.5	0.2	0.5	0.2	2.0	0.7
すもも (プルーンを含む。)	1	0.315	1.1	0.3	0.7	0.2	0.6	0.2	1.1	0.3
うめ	5	1.74	7.0	2.4	1.5	0.5	3.0	1.0	9.0	3.1
おうとう (チェリーを含む。)	5	1.62	2.0	0.6	3.5	1.1	0.5	0.2	1.5	0.5
いちご	5	2.38	27.0	12.9	39.0	18.6	26.0	12.4	29.5	14.0
ラズベリー	3	0.7	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ブラックベリー	3	0.7	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1	0.3	0.1
ぶどう	5	1.32	43.5	11.5	41.0	10.8	101.0	26.7	45.0	11.9
バナナ	1	0.166	13.2	2.2	15.2	2.5	16.3	2.7	18.9	3.1
なたね	1	0.33	5.9	1.9	3.7	1.2	5.4	1.8	4.6	1.6
くり	0.05	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.012	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.5	筋肉 0.05 脂肪 0.06	28.9	3.0	21.6	2.2	32.2	3.3	20.5	2.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	3	0.53	4.2	0.7	2.4	0.4	14.4	2.5	2.7	0.5
陸棲哺乳類の乳類	0.3	0.05	79.2	13.2	99.6	16.6	109.4	18.2	64.8	10.8
家禽の肉類	0.2	0.01	15.0	0.4	10.7	0.3	15.9	0.5	11.3	0.3
家禽の卵類	0.3	0.008	12.5	0.3	10.0	0.3	14.5	0.4	11.4	0.3
計			714.6	162.4	486.4	115.8	803.7	176.4	741.8	175.9
ADI比 (%)			108.1	24.6	245.6	58.5	114.5	25.1	110.2	26.1

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

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

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

●: 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。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

## フルオピラム推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名	食品名	ESTI (g)	ESTI (g)	ESTI (g)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	2	2	1.9	0
小豆類	いんげん	1	1	1.6	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.03	0.03	0.3	0
はくさい	はくさい	5	5	64.8	10
キャベツ	キャベツ	3	3	28.6	6
カリフラワー	カリフラワー	0.09	0.09	0.7	0
ブロッコリー	ブロッコリー	0.3	0.3	1.8	0
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	15	15	84.6	20
	非結球レタス類	15	15	60.4	10
	レタス	15	15	86.0	20
たまねぎ	たまねぎ	0.07	0.07	0.6	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	0.8	0
にんにく	にんにく	0.07	0.07	0.0	0
アスパラガス	アスパラガス	0.01	0.01	0.0	0
にんじん	にんじん	0.4	0.4	1.8	0
	にんじんジュース	0.4	0.4	2.7	1
トマト	トマト	0.4	0.4	4.4	1
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.5	0.5	3.2	1
りんご	りんご	1	1	14.3	3
	りんご果汁	1	1	10.6	2
日本なし	日本なし	3	3	45.4	9
西洋なし	西洋なし	3	3	42.1	8
もも	もも	0.5	0.5	6.8	1
すもも (ブルーンを含む。)	ブルーン	1	1	5.9	1
うめ	うめ	5	5	6.9	1
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	5	5	12.5	3
いちご	いちご	5	5	19.1	4
ぶどう	ぶどう	5	5	67.4	10
バナナ	バナナ	1	1	11.2	2
くり	くり	0.05	0.05	0.1	0
アーモンド	アーモンド	0.05	0.05	0.0	0
くるみ	くるみ	0.05	0.05	0.0	0

ESTI : 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD (%) の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。



## フルオピラム推定摂取量 (短期) : 幼小児(1~6歳)

食品名 (JAS規格品名)	食品名 (JAS規格品名)	推定摂取量 (g/日)	推定摂取量 (g/日)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	2	2	2.3	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.03	0.03	0.7	0
はくさい	はくさい	5	5	78.4	20
キャベツ	キャベツ	3	3	46.9	9
ブロッコリー	ブロッコリー	0.3	0.3	4.3	1
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	レタス類	15	15	147.4	30
	非結球レタス類	15	15	208.7	40
	レタス	15	15	132.5	30
たまねぎ	たまねぎ	0.07	0.07	1.2	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.2	0.2	1.3	0
にんにく	にんにく	0.07	0.07	0.1	0
にんじん	にんじん	0.4	0.4	4.2	1
トマト	トマト	0.4	0.4	10.9	2
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.5	0.5	7.3	1
りんご	りんご	1	1	32.1	6
	りんご果汁	1	1	33.7	7
日本なし	日本なし	3	3	86.3	20
もも	もも	0.5	0.5	21.2	4
うめ	うめ	5	5	17.1	3
いちご	いちご	5	5	54.0	10
ぶどう	ぶどう	5	5	153.1	30
バナナ	バナナ	1	1	38.5	8

ESTI: 短期推定摂取量 (Estimated Short-Term Intake)

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁 (値が100を超える場合は有効数字2桁) とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成23年 3月11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基準設定依頼（適用拡大：なし、ネクタリン等）
- 平成23年 6月 8日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成24年10月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年 7月 2日 残留農薬基準告示
- 平成26年11月28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基準設定依頼（適用拡大：だいず、はくさい等）
- 平成26年12月 1日 インポートトレランス設定の要請（らっかせい）
- 平成27年 1月 8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 9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28年 3月 1日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 3月 4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   |
| 齊藤 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組合員活動部部長   |
| 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

フルオピラム

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	2	※今回基準値を設定するフルオピラムとは、農産物にあっては、フルオピラムのみとし、畜産物にあっては、フルオピラム及び代謝物M21【2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド】をフルオピラムに換算したものの和をいう。 注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
小豆類 <sup>注1)</sup>	1	
えんどう	2	
そら豆	2	
らっかせい	0.09	
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	2	
ばれいしょ	0.03	
てんさい	0.04	
はくさい	5	
キャベツ	3	
芽キャベツ	0.3	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。
カリフラワー	0.09	
ブロッコリー	0.3	
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	15	
たまねぎ	0.07	
ねぎ(リーキを含む。)	0.2	
にんにく	0.07	
アスパラガス	0.01	
にんじん	0.4	
トマト	0.4	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	
りんご	1	
日本なし	3	
西洋なし	3	
マルメロ	0.5	
もも	0.5	
ネクタリン	5	
あんず(アブリコットを含む。)	5	
すもも(プルーンを含む。)	1	
うめ	5	
おうとう(チェリーを含む。)	5	
いちご	5	
ラズベリー	3	
ブラックベリー	3	
ぶどう	5	
バナナ	1	
なたね	1	
くり	0.05	
ペカン	0.05	
アーモンド	0.05	
くるみ	0.05	
その他のナッツ類 <sup>注3)</sup>	0.05	注3)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
牛の筋肉	0.5	
豚の筋肉	0.5	

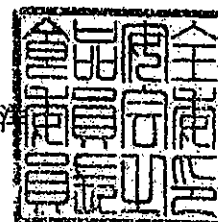
食品名	残留基準値	
	ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注4)</sup> の筋肉	0.5	注4)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の脂肪	0.5	
豚の脂肪	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	
牛の肝臓	3	
豚の肝臓	3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	3	
牛の腎臓	0.5	
豚の腎臓	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.5	
牛の食用部分 <sup>注5)</sup>	3	注5)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
豚の食用部分	3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3	
乳	0.3	
鶏の筋肉	0.2	注6)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
その他の家きん <sup>注6)</sup> の筋肉	0.2	
鶏の脂肪	0.2	
その他の家きんの脂肪	0.2	
鶏の肝臓	0.7	
その他の家きんの肝臓	0.7	
鶏の腎臓	0.7	
その他の家きんの腎臓	0.7	
鶏の食用部分	0.7	
その他の家きんの食用部分	0.7	
鶏の卵	0.3	
その他の家きんの卵	0.3	



府食第706号  
平成27年9月8日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年1月8日付け厚生労働省発食安0108第8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オピラムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルオピラムの一日摂取許容量を0.012 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.5 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬評価書

## フルオピラム (第2版)

2015年9月  
食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯 .....	4
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	5
○ 食品安全委員会農薬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 .....	9
1. 用途 .....	9
2. 有効成分の一般名 .....	9
3. 化学名 .....	9
4. 分子式 .....	9
5. 分子量 .....	9
6. 構造式 .....	9
7. 開発の経緯 .....	9
II. 安全性に係る試験の概要 .....	11
1. 動物体内運命試験 .....	11
(1) ラット .....	11
(2) ヤギ .....	17
(3) ニワトリ .....	20
2. 植物体内運命試験 .....	22
(1) ぶどう .....	22
(2) ばれいしょ .....	23
(3) いんげんまめ .....	24
(4) 赤ピーマン .....	26
3. 土壌中運命試験 .....	29
(1) 好氣的土壌中運命試験① .....	29
(2) 好氣的土壌運命試験② .....	29
(3) 好氣的土壌中運命試験③ .....	30
(4) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験 .....	31
(5) 土壌吸着試験 .....	31
4. 水中運命試験 .....	31
(1) 加水分解試験 .....	31
(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. 土壌残留試験 .....	33
6. 作物等残留試験 .....	33



(1) 作物残留試験 .....	33
(2) 畜産物残留試験 .....	34
(3) 後作物残留試験 .....	35
(4) 推定摂取量 .....	35
7. 一般薬理試験 .....	36
8. 急性毒性試験 .....	37
(1) 急性毒性試験 .....	37
(2) 急性神経毒性試験(ラット) .....	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験 .....	38
10. 亜急性毒性試験 .....	39
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット) .....	39
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	40
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	41
(4) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	42
(5) 28日間亜急性毒性試験(代謝物M40、ラット) .....	42
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	42
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	42
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) .....	43
(3) 18か月間発がん性試験(マウス) .....	45
12. 生殖発生毒性試験 .....	46
(1) 2世代繁殖試験(ラット) .....	46
(2) 発生毒性試験(ラット) .....	47
(3) 発生毒性試験(ウサギ) .....	48
13. 遺伝毒性試験 .....	48
14. その他の試験 .....	50
(1) ラットを用いた肝腫瘍の発現機序試験 .....	50
(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験 .....	56
(3) 28日間免疫毒性試験 .....	66
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	67
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	75
・別紙2: 検査値等略称 .....	77
・別紙3: 国内作物残留試験成績(フルオピラム) .....	79
・別紙4: 国内作物残留試験(代謝物) .....	84
・別紙5: 海外作物残留試験 .....	93
・別紙6: 畜産物残留試験成績 .....	111
・別紙7: 推定摂取量 .....	115



## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 2011年 3月 11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：なし、もも、ネクタリン等）
- 2011年 6月 8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0608第5号）
- 2011年 6月 10日 関係書類の接受（参照1～63）
- 2011年 6月 16日 第386回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 2月 27日 第13回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 3月 9日 追加資料受理（参照64）
- 2012年 3月 19日 第14回農薬専門調査会評価第二部会
- 2012年 4月 20日 追加資料受理（参照65）
- 2012年 6月 1日 第83回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 7月 24日 第84回農薬専門調査会幹事会
- 2012年 8月 20日 第443回食品安全委員会（報告）
- 2012年 8月 21日 から9月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2012年 9月 26日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 10月 1日 第448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66）
- 2013年 7月 2日 残留農薬基準告示（参照67）

### —第2版関係—

- 2014年 11月 28日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼（適用拡大：だいず、はくさい等）
- 2014年 12月 1日 インポートトレランス設定の要請（らっかせい）
- 2015年 1月 8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0108第8号）
- 2015年 1月 13日 関係書類の接受（参照68～90）
- 2015年 1月 20日 第545回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2015年 4月 15日 第43回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 5月 18日 第44回農薬専門調査会評価第二部会
- 2015年 7月 8日 第125回農薬専門調査会幹事会
- 2015年 7月 28日 第571回食品安全委員会（報告）
- 2015年 7月 29日 から8月27日まで 国民からの意見・情報の募集

2015年 9月 2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 9月 8日 第576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)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子(委員長)	熊谷進(委員長)	佐藤洋(委員長)
熊谷進(委員長代理*)	佐藤洋(委員長代理)	山添康(委員長代理)
長尾拓	山添康(委員長代理)	熊谷進
野村一正	三森国敏(委員長代理)	吉田緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	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	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田緑
小林裕子	八田稔久	若栗忍
三枝順三		

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(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\*\*)

川口博明  
代田眞理子

根本信雄  
森田 健

山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

玉井郁巳

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田眞理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏  
浅野 哲  
篠原厚子

清家伸康  
林 真  
平塚 明  
福井義浩

藤本成明  
堀本政夫  
山崎浩史  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) \*

松本清司 (座長代理)

小澤正吾

川口博明

桑形麻樹子

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

根岸友恵

細川正清

本間正充

山本雅子

吉田 充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

太田敏博

小野 敦

高木篤也

田村廣人

中島美紀

永田 清

中山真義

八田稔久

増村健一

義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

\*2015年6月30日まで

<第83回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

<第84回農業専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾

林 真

## 要 約

ピリジルエチルアミド系殺菌剤である「フルオピラム」(CAS No.658066-35-4)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

なお、今回、動物体内運命試験(ヤギ及びニワトリ)、作物残留試験(だいず、キャベツ等)、畜産物残留試験(ウシ及びニワトリ)、後作物残留試験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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(ぶどう、ばれいしょ等)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、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、フルオピラム投与による影響は、主に眼(ラット:角膜混濁、網膜退色等)、肝臓(重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)及び甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、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、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞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。

ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で内臓変異及び骨格変異が認められ、ウサギの発生毒性試験において発育抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルオピラム(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1.20 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0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、フルオピラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の30 mg/kg 体重/日であったが、食品安全委員会は、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量が50 mg/kg 体重であったこと、マウスを用いた一般薬理試験においても一般状態に対する最大無作用量が51.2 mg/kg 体重であったことから、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に勘案し、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量50 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルオピラム

英名：fluopyram (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]エチル}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-*o*-トルアミド

英名：N{2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridyl]ethyl}- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*o*-toluamide

CAS (No. 658066-35-4)

和名：N[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

英名：N[2-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]ethyl]-2-(trifluoromethyl)benzamide

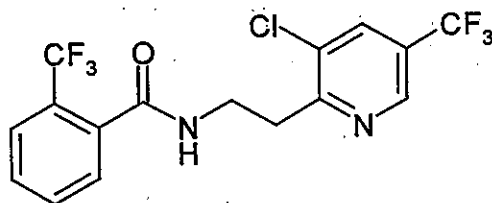
### 4. 分子式

$C_{16}H_{11}ClF_6N_2O$

### 5. 分子量

397

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

フルオピラムは、バイエルクロップサイエンス株式会社により開発されたピリジルエチルアミド系の殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア呼吸鎖におけるコハク酸脱水素酵素（複合体II）阻害により殺菌効果を示すと考えられている。



今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：だいでず、はくさい等）及び  
インポートトレランス設定（らっかせい）の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、フルオピラムのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム」という。）及びピリジン環の2位と6位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム」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）からフルオピラムの濃度 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) に換算した値として示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 4~6 匹、雌 4 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム若しくは [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを 5 mg/kg 体重（以下 [I.] において「低用量」という。）又は 250 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、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを低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。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群では、投与 168 時間後（試験終了時）の血漿中濃度は低用量群では最高濃度の 5~8%、高用量群では雄及び雌で最高濃度の約 11%及び 32%であった。

AUC は投与量に比例して増加し、低用量群及び高用量群とも雌で僅かに高かった。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群では、試験終了時の血漿中濃度は最高濃度の 1%未満まで減少し、AUC は雌で僅かに高かった。（参照 1、2、3、68）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム				[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム		
	5 (単回経口投与)		250 (単回経口投与)		5 (反復経口投与)	5 (単回経口投与)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	15.0	11.2	34.5	41.9	0.8	0.7	3.3
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	1.54	2.16	60.9	62.2	1.54	1.79	1.43
$T_{1/2\text{ abs}}$ (hr)	0.1	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	0.4
$T_{1/2\text{ elim1}}$ (hr)	3.9	16.2	4.8	4.8	4.6	11.2	9.8
$T_{1/2\text{ elim2}}$ (hr)	30.9	53.0	23.6	29.0	36.8	55.9	72.9
$AUC_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/mL}$ )	107	148	5,680	7,060	80	22	37

$T_{1/2\text{ abs}}$  : 吸収の半減期、 $T_{1/2\text{ elim}}$  : 消失の半減期（最終半減期）

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (1)④]における尿及び胆汁中排泄率並びに体内分布率より [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の吸収率はそれぞれ少なくとも93.6%及び97.7%であった。(参照1、2、3、68)

② 分布

Wistar ラット(一群雄4~6匹、雌4匹)に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量又は高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を14日間の反復経口投与後に、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表2に示されている。

投与放射能は体内に広く分布し、投与168時間後における残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、肝臓及び腎臓で最も高く、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、肝臓で最も高く次いで赤血球及び腎臓が高かった。(参照1、2、3、68)

表2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	168時間後
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	5	雄	腎臓(0.726)、肝臓(0.725)、心臓(0.188)、赤血球(0.169)、脾臓(0.163)、カーカス <sup>1</sup> (0.153)、精巣(0.138)、肺(0.135)、骨格筋(0.130)、脳(0.110)、血漿(0.098)
		雌	肝臓(1.22)、腎臓(1.08)、副腎(0.919)、卵巣(0.667)、心臓(0.328)、カーカス(0.298)、甲状腺(0.297)、脾臓(0.277)、骨格筋(0.258)、赤血球(0.242)、肺(0.238)、脳(0.217)、胃腸管(0.200)、血漿(0.189)
	250	雄	肝臓(15.8)、腎臓(15.7)、副腎(10.2)、赤血球(10.2)、甲状腺(7.34)、脾臓(7.20)、肺(6.97)、心臓(6.73)、精巣(6.31)、血漿(6.31)
		雌	肝臓(20.6)、腎臓(15.5)、副腎(13.4)、卵巣(11.2)、赤血球(10.1)、甲状腺(9.86)、脾臓(9.42)、血漿(9.29)
	5*	雄	肝臓(0.580)、腎臓(0.532)、副腎(0.337)、赤血球(0.155)、脾臓(0.140)、甲状腺(0.124)、肺(0.104)、精巣(0.103)、心臓(0.098)、胃腸管(0.095)、カーカス(0.085)、脳(0.083)、血漿(0.082)
5**	雄	カーカス(0.527)、血漿(0.476)、赤血球(0.406)、皮膚(0.308)	
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	5	雄	肝臓(0.115)、赤血球(0.100)、腎臓(0.048)、肺(0.022)、甲状腺(0.022)、副腎(0.019)、心臓(0.016)、カーカス(0.011)、皮膚(0.010)、腎周囲脂肪(0.010)、骨格筋(0.009)、大腿骨(0.008)、精巣(0.008)、血漿(0.008)
		雌	肝臓(0.113)、赤血球(0.077)、腎臓(0.049)、腎周囲脂肪(0.031)、副

<sup>1</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

		腎(0.021)、脾臓(0.021)、甲状腺(0.021)、肺(0.019)、卵巣(0.017)、子宮(0.013)、心臓(0.012)、胃腸管(0.012)、カーカス(0.010)、皮膚(0.009)、骨格筋(0.007)、血漿(0.007)
5**	雄	カーカス(0.037)、赤血球(0.029)、血漿(0.026)、皮膚(0.015)

注) 胆汁排泄試験群においては、投与 48 時間後の値を示す。

\*: 反復投与試験群、 \*\*: 胆汁中排泄試験群

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] における尿、胆汁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、胆汁及び糞中の主要代謝物は表 3 に示されている。

未変化のフルオピラムは尿中及び胆汁中に認められず、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の糞中に 0.41~16.7% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の糞中に 1.41~1.85% TAR 認められた。

胆汁中には主要代謝物としていずれの標識体においても M04、M08 及び M17 が認められた。

尿中には主要代謝物として [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M21 及び M30 が、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M36 及び M37 が認められた。

糞中には主要代謝物として [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M07、M16 及び M21 が、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では M07、M11 及び M16 が認められた。

いずれの標識体投与においても定性的には雌雄差は認められなかったが、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では代謝物 M07 及び M11 の割合は雄が高く、代謝物 M16 及び M21 の割合は雌が高かった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、代謝物 M07、M11 及び M36 の割合は雄が高く、代謝物 M16 及び M37 の割合は雌が高かった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では代謝物 M16 は高用量群が低用量群より高く、代謝物 M21 は高用量群及び低用量群が低用量反復投与試験群より高かった。

ラットにおけるフルオピラムの主要代謝経路は、①フルオピラムのエチレン結合及び/又はフェニル環の水酸化による 7-ヒドロキシ体 (M07)、8-ヒドロキシ体 (M16)、フェノール体 (M05: 想定中間代謝物)、7-OH フェノール体 (M11) 等への代謝、②エノール代謝物 (想定中間代謝物) を経由し、グルクロン酸との抱合化による M04 への代謝、③M07 及び M16 のベンズアミド体 (M21) への代謝、その後の水酸化又は酸化によるヒドロキシ-ベンズアミド体 (M24) 及び安息香酸体 (M30) への代謝、④M07 の PCA 体 (M40) への代謝、M16 のピリジル-ヒドロキシルエチル体 (M31: 想定中間代謝物) を経由するピリジル-エチルジオール体 (M35)、PAA 体 (M37) 及び PCA 体 (M40) への代謝、⑤グルクロン酸との抱合化、硫酸との抱合化、⑥フェニル環部分のグルタチオンとの抱合化を経由するベンズアミド-N-アセチルシステイン体 (M27)、BA-メチルスルホキシド体 (M28) 及び BA-メチルスルホン体 (M29) への代謝であると

考えられた。(参照 1、2、3、68)

表 3 尿、胆汁及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	フルオ ピラム	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	5	雄	尿	ND	M21(10.1)、M30(4.03)、M12(4.02)、M25(3.00)、 M13(2.76)、M29(2.65)、M26(2.07)、M23(1.96)、 M27(1.65)、M08(1.29)
			糞	0.80	M11(10.8)、M07(10.3)、M21(6.12)、M16(6.01)、 M29(1.52)
		雌	尿	ND	M21(13.8)、M30(5.88)、M25(5.28)、M12(3.33)、 M26(2.42)、M29(2.17)、M27(1.99)、M17(1.90)、 M08(1.54)、M23(1.49)
			糞	1.16	M07(7.46)、M21(7.73)、M16(7.67)、M11(3.34)
	250	雄	尿	ND	M21(12.3)、M30(5.96)、M23(3.72)、M08(2.60)、 M04(1.91)、M26(1.75)、M29(1.32)、M27(1.28)
			糞	10.5	M07(15.8)、M21(11.6)、M16(10.4)、M11(1.69)、 M14(1.08)
		雌	尿	ND	M21(12.5)、M30(4.49)、M17(4.21)、M23(2.78)、 M08(2.65)、M12(1.33)、M27(1.03)
			糞	16.7	M21(12.0)、M16(11.3)、M07(8.07)
	5*	雄	尿	ND	M21(12.5)、M30(4.34)、M12(3.20)、M26(2.20)、 M29(1.85)、M23(1.74)、M27(1.52)、M25(1.38)、 M13(1.27)、M04(1.23)
			糞	0.41	M07(14.3)、M11(7.84)、M16(4.06)、M21(11.5)、 M29(1.46)、M08(1.21)、M30(1.09)
5**	雄	尿	ND	M04(1.79)、M08(1.30)、M21(1.07)	
		胆汁	ND	M08(21.5)、M17(20.1)、M04(18.8)、M12(2.76)、 M21(2.42)、M06(1.45)、M19(1.42)	
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	5	雄	尿	ND	M36(14.1)、M37(11.9)、M39(5.25)、M32(3.27)、 M12(2.30)、M04(2.12)、M40(1.79)
			糞	1.41	M07(15.7)、M11(9.20)、M16(5.68)、M35(1.14)、 M40(3.20)
		雌	尿	ND	M37(37.8)、M36(3.88)、M12(3.85)、M32(2.93)、 M08(1.57)、M39(1.56)、M17(1.50)
			糞	1.85	M07(7.51)、M16(8.13)、M11(3.62)
	5**	雄	尿	ND	M37(4.63)、M39(1.34)、M04(1.15)、M36(1.14)
			胆汁	ND	M08(27.0)、M17(16.6)、M04(15.6)、M12(5.13)、 M36(2.99)、M11(1.23)、M19(1.12)、M06(1.09)

注：M04、M08、M17及びM26は2異性体、M25及びM36は3異性体の合計値を示した。  
ND：検出されず、\*：反復投与試験群、\*\*：胆汁排泄試験群

④ 排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 4~6 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム若しくは [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で非標識体を 14 日間の反復経口投与後に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁中排泄率並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

投与放射能は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群において主に胆汁に排泄され、投与後 48 時間で 78.5%TAR 排泄された。低用量単回経口投与群の雌を除き、いずれの投与群においても糞中排泄が尿中排泄よりも高かった。低用量単回経口投与群の雌では投与後 168 時間（試験終了時）の尿及び糞中排泄の割合はほぼ同様であった。投与 168 時間後（試験終了時）までに投与放射能はほぼ排泄された。

投与放射能は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群においては、主に胆汁に排泄され、投与後 48 時間で 86.8%TAR 排泄された。雄では糞中排泄率が尿中排泄より高く、雌では尿中排泄が高かった。投与 168 時間後（試験終了時）までに投与放射能はほぼ完全に排出された。（参照 1、2、3、68）

表 4 投与後 48 時間の胆汁中排泄率並びに投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与量	単回経口投与					反復経口投与
		5 mg/kg 体重 (胆汁排泄)	5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	7.29	38.3	45.3	35.7	35.5	35.1
	胆汁	78.5	—	—	—	—	—
	糞	3.70	53.1	46.6	63.6	57.1	55.5
	胃腸管を 除く体内	7.72	3.32	5.50	2.54	3.39	2.20
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	性別	雄	雄	雌	雄	雌	雄
	尿	10.4	45.4	60.4	/	/	/
	胆汁	86.8	—	—			
	糞	2.30	53.0	39.5			
	胃腸管を 除く体内	0.454	0.342	0.306			

— : 採取せず  
/ : 実施せず

⑤ 定量的全身オートラジオグラフィー（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 8 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 3 mg/kg 体重（溶媒：0.5%トラガント水溶液）で単回経口投与し、

尿、糞及び呼気を採取するとともに、経時的にと殺し、全身性オートラジオグラフィによる臓器及び組織中の放射能濃度が測定された。

投与後 168 時間の糞、尿及び呼気中への排泄は、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌雄とも約 94%TAR で、雌雄いずれにおいても、糞中排泄が尿中排泄より多かった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雄で約 99%TAR、雌で約 95%TAR が排泄され、雄では 168 時間後にと殺された 1 例を除き糞中排泄が尿中排泄より多く、雌では尿中排泄が糞中排泄より多かった。投与 48 時間後までの呼気への排泄は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、0.1%TAR 未満、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、1.1%TAR 未満であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌の鼻粘膜及び陰核腺で投与 48 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では投与 24 時間後までに最高濃度に達した。T<sub>max</sub>時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓 (4.63) で最も高く、次いで鼻粘膜 (3.50) であった。雌においては、陰核腺 (80.2) で最も高く、次いで鼻粘膜 (5.02) であった。168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては鼻粘膜 (24.3) で最も高く、次いで腎臓 (6.27) であった。雌においては、陰核腺 (219) で最も高く、次いで鼻粘膜 (31.6) であった。

[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では、雌の腎臓及び腎周囲脂肪で投与 4 時間後に、雄及び雌のその他の臓器及び組織では投与 1 時間後に最高濃度に達した。T<sub>max</sub>時の組織/血液濃度比は、雄においては、肝臓 (6.61) で最も高く、次いで腎周囲脂肪 (4.44) であった。雌においては、褐色脂肪 (7.30) で最も高く、次いで腎周囲脂肪(6.03)であった。投与 168 時間後の組織/血液濃度比は、雄においては肝臓 (1.52) で最も高く、次いで鼻粘膜 (0.94) であった。雌においては、鼻粘膜 (4.53) で最も高く、次いで肝臓 (1.71) であった。

いずれの標識体においても体内に広く分布し、胃腸管においても高い放射能濃度が認められ、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムが完全に吸収されていないか、腸肝循環の可能性が考えられた。(参照 1、4、5、68)

## ⑥ 臓器及び組織における代謝 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄 4 匹) に[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 5 mg/kg 体重 (溶媒: 0.5%トラガント水溶液) で単回経口投与し、尿、糞、血液、肝臓、腎臓、腎周囲脂肪、胃腸管、皮膚及びカーカスを投与 1、4 及び 24 時間後に採取し、放射能分布が測定され、尿、血漿、肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪について代謝物が分析された。

投与 24 時間後までに尿中に雄で 28.7%TAR、雌で 43.1%TAR 排泄され、雌の方が尿中排泄の割合が高かった。

投与された放射能の濃度は、雌の腎周囲脂肪では 4 時間後、雄及び雌のその他の臓器及び組織では 1 時間後に最も高い分布となり、雌雄とも腎周囲脂肪 (雄: 最高 7.26 µg/g、雌: 最高 13.2 µg/g) で最も高く、次いで肝臓 (雄: 最高 7.22 µg/g、

雌：最高 8.67  $\mu\text{g/g}$ ) であった。投与 24 時間後までに投与 1 時間後の 73~93% が消失し、ほぼ全ての臓器において、雌の放射能濃度が雄より高い傾向を示した。

血漿、肝臓及び腎周囲脂肪組織中の主要成分は、雄で代謝物 M07 (0.201~1.05% TAR)、代謝物 M40 (0.002~0.028% TAR) 及び未変化のフルオピラム (0.058~0.815% TAR) であり、雌では未変化のフルオピラム (0.281~3.39% TAR) 及び代謝物 M07 (0.069~0.460% TAR) であった。

尿中の主要成分は、雄で代謝物 M37 (7.89% TAR) 及び M36 (6.94% TAR) であり、雌で代謝物 M37 (29.3% TAR) 及び M32 (1.90% TAR) であった。

腎臓中の主要成分は、雄で代謝物 M37 (0.129% TAR) 及び M07 (0.116% TAR) であり、雌では未変化のフルオピラム (0.314% TAR) 及び代謝物 M37 (0.159% TAR) であった。

試験を行った臓器において、未変化のフルオピラムの割合が雌の全ての試料において雄より高値を示した。

また、[II. 1. (1)④] の排泄試験では認められなかった代謝物として、雌雄の肝臓、腎臓及び腎周囲脂肪中に Z オレフィン体 (M03) 及び E オレフィン体 (M02) が、それぞれ 0.01% TAR 以下で認められ、これらの代謝物は、M07 及び M16 の脱水により生成されると考えられた。(参照 1、6、68)

## (2) ヤギ

Bunte Deutsche Edelziege 系泌乳ヤギ (1 頭/標識体) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを 1.91 mg/kg 体重/日 (46.3 mg/kg 飼料) 又は 2.0 mg/kg 体重/日 (44.6 mg/kg 飼料) の用量で 5 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

### ① 吸収

#### a. 血漿中濃度推移

[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群において、血漿中濃度は最終投与 24 時間後に最大値 0.720  $\mu\text{g/g}$  となった。

[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム投与群では、2 回目投与 8 時間後に最大値の 0.227  $\mu\text{g/g}$  に達した。(参照 68、69、70)

#### b. 吸収率

排泄試験 [1. (2)④] で得られた最終投与 24 時間後の尿、乳汁及び組織中残留量から、ヤギに経口投与されたフルオピラムの吸収率は少なくとも 53.2% であると考えられた。(参照 68、69、70)

### ② 分布

最終投与 24 時間後にと殺し、筋肉 (腿及び腰)、脂肪 (網内及び腎周囲)、



肝臓及び腎臓を採取し、体内分布試験が実施された。主要臓器、組織及び乳汁中における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

残留放射能濃度は肝臓で最も高かった。(参照 68、69、70)

表 5 主要臓器・組織及び乳汁中における残留放射能濃度

標識体	組織	組織及び乳汁中残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )
[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム	肝臓	8.38
	腎臓	2.30
	筋肉 (腿)	0.739
	筋肉 (腰)	0.711
	脂肪 (腎周囲)	0.407
	脂肪 (網内)	0.395
	乳汁	0.259*
[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム	肝臓	1.43
	腎臓	0.403
	筋肉 (腿)	0.042
	筋肉 (腰)	0.043
	脂肪 (腎周囲)	0.365
	脂肪 (網内)	0.376
	乳汁	0.032*

・筋肉量及び脂肪量はそれぞれ体重の 30%及び 12%として算出。

\*: 各採取日の乳汁中の放射能濃度及び乳汁量から求めた加重平均値。

### ③ 代謝

分布試験 [1. (2) ②] で得られた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁並びに排泄試験 [1. (2) ④] で得られた最終投与 24 時間の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。

組織、乳汁、尿及び糞中代謝物は表 6 に示されている。

未変化のフルオピラムは、筋肉で 27.3%TRR、脂肪で 46.4%TRR 及び肝臓で 7.7%TRR 認められた。

可食部で 10%TRR を超える代謝物として、それぞれ最高濃度で M21 が 97.6%TRR、M08 異性体 1 が 35.1%TRR、M17 異性体 2 が 17.7%TRR、M03 が 33.7%TRR、M07 が 21.6%TRR 認められた。

フルオピラムの主要代謝経路はフェニル環の水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合、エチレン結合の水酸化とそれに続く水酸基の脱水、分子開裂及びグルクロン酸抱合であると考えられた。(参照 68、69、70)

表 6 組織、乳汁、尿及び糞中代謝物 (%TRR)

標識体	試料	フルオピラム	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピラム	肝臓	0.6	M21(82.8)、M08 異性体 1(4.3)、M17 異性体 2(2.1)、M26(1.6)、M07(0.9)、M06(0.8)、M02(0.3)、M03(0.2)
	腎臓	0.4	M21(77.1)、M08 異性体 1(7.3)、M17 異性体 2(3.6)、M26(2.5)、M08 異性体 2(2.1)、M06(1.2)、M19(0.7)、M07(0.6)
	筋肉	ND	M21(97.6)、M26(0.7)、M07(0.3)、M08 異性体 1(0.3)
	脂肪	18.2	M21(49.1)、M03(13.1)、M02(8.6)、M07(7.7)
	乳汁 (午前)	0.7	M21(89.2)、M26(4.3)、M07(0.8)、M03(0.7)、M08 異性体 1(0.4)、M08 異性体 2(0.2)
	乳汁 (午後)	1.7	M21(88.4)、M26(4.3)、M07(1.3)、M08 異性体 1(0.3)、M08 異性体 2(0.3)
	糞	13.2	M07(10.3)、M16(3.63)、M21(3.44)
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピラム	肝臓	7.7	M08 異性体 1(17.2)、M17 異性体 2(15.8)、M08 異性体 2(6.92)、M26(3.78)、M06(3.68)、M19(1.28)、M21(1.08)、M07(0.30)、M16(0.07)
	腎臓	ND	M08 異性体 1(35.1)、M17 異性体 2(17.7)、M08 異性体 2(16.3)、M37(8.6)、M32(4.3)、M06(3.2)、M19(1.7)、M07(1.0)
	筋肉	27.3	M03(21.6)、M07(21.6)、M08 異性体 1(6.6)、M08 異性体 2(5.1)、M17 異性体 2(2.5)、M02(1.9)
	脂肪	46.4	M03(33.7)、M07(12.8)、M02(2.2)
	乳汁 (午後)	42.5	M07(16.2)、M03(12.9)、M08 異性体 2(3.1)、M02(2.0)、M08 異性体 1(1.7)、M17 異性体 2(1.1)
	尿*	ND	M17 異性体 2(30.4)、M08 異性体 1(29.9)、M08 異性体 2(23.5)、M37(6.2)、M06(5.3)、M32(2.9)、M19(1.3)

ND：検出されず

\*：初回投与後 24 時間の尿について代謝物が分析された。

・ [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群の「乳汁 (午前)」は残留量が僅かであったため、代謝物の分析は実施されなかった。

#### ④ 排泄

尿及び糞を初回投与 24、48、72、96 及び 120 時間後（と殺直前）に採取し、乳汁を初回投与 8、24、32、48、56、72、80、96、104 及び 120 時間後（と殺直前）に採取した。

尿及び糞中累積排泄率並びに乳汁中放射能濃度は表 7 に示されている。

と殺時までには尿、糞及び乳汁中に認められた放射能は 81.0~88.9%TAR であ

り、主に尿中に排泄された。(参照 68、69、70)

表7 尿及び糞中累積排泄率並びに乳汁中放射能濃度 (%TAR)

標識体	初回投与後 時間	尿 <sup>1)</sup>	糞	乳汁	組織中 残留量
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	8			0.045	4.58
	24	5.52	2.36	0.091	
	32			0.170	
	48	17.3	13.4	0.223	
	56			0.257	
	72	26.4	21.1	0.290	
	80			0.317	
	96	39.9	27.1	0.384	
	104			0.420	
	120	52.6	35.7	0.454	
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	8			0.051	0.85
	24	9.08	3.37	0.017	
	32			0.063	
	48	20.2	9.04	0.020	
	56			0.050	
	72	30.4	16.3	0.018	
	80			0.048	
	96	39.8	22.3	0.021	
	104			0.055	
	120	52.3	28.6	0.026	

<sup>1)</sup>: 洗浄液を含む。  
/: 測定せず。

### (3) ニワトリ

#### ① 分布

白色レグホン種産卵鶏（一群雌 6 羽）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 2.03 mg/kg 体重/日 (26.4 mg/kg 飼料) 又は 2.02 mg/kg 体重/日 (26.4 mg/kg 飼料) の用量で 14 日間反復投与し、最終投与 24 時間後にと殺し、主要臓器及び組織を採取して体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では肝臓で、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム投与群では卵巣及び卵管内卵で最も高かった。(参照 68、71、72)

表 8 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	組織	組織中放射能濃度
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	筋肉 (腿)	3.30
	筋肉 (胸)	3.28
	脂肪	1.70
	肝臓	9.54
	腎臓	5.76
	卵巣及び卵管内卵	5.77
	皮膚	2.53
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	筋肉 (腿)	0.061
	筋肉 (胸)	0.035
	脂肪	0.498
	肝臓	0.538
	腎臓	0.242
	卵巣及び卵管内卵	0.831
	皮膚	0.152

② 代謝

分布及び排泄試験 [1. (3)①及び1. (3)③] で得られた肝臓、筋肉、脂肪、卵及び排泄物を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

組織、卵及び排泄物中代謝物は表 9 に示されている。

可食部で 10%TRR を超える代謝物として、それぞれ最高濃度で M21 が 98.6%TRR、M03 が 70.5%TRR、M02 が 12.4、M07 が 3.9%TRR 認められた。

ニワトリにおけるフルオピラムの主要代謝経路はエチレン結合の水酸化とそれに続く水酸基の脱水、開裂及びアミドの加水分解であると考えられた。(参照 68、71、72)

表9 組織、卵及び排泄物中代謝物 (%TRR)

標識体	試料	採取時期	フルオピラム		代謝物	
			通常抽出	酵素抽出	通常抽出	酵素抽出
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	肝臓	最終投与 24 時間後	ND	/	M21(92.3)、M02(0.3)、 M30(0.3)、M03(0.2)	/
	筋肉		ND	/	M21(98.6)、M03(0.5)	/
	脂肪		2.5	/	M21(68.6)、M03(25.9)、 M02(2.3)	/
	卵	投与 1~6 日	1.4	/	M21(95.8)、M03(0.5)	/
		投与 7~14 日	0.7	/	M21(96.3)、M03(1.2)	/
	排泄物	投与 1~14 日	ND	/	M21(54.6)、M30(4.9)、 M07(2.2)	/
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	肝臓	最終投与 24 時間後	ND	ND	M02(11.8)、M03(1.9)、 M37(1.3)、M07(0.8)	M02(13.9)、M03(3.1)、 M07(2.9)
	筋肉		1.0	/	M03(33.0)、M02(3.9)	/
	脂肪		12.2	/	M03(70.5)、M02(12.4)	/
	卵	投与 1~6 日	14.7	17.9	M37(6.4)、M03(4.1)、 M07(3.9)、M02(1.0)	M07(5.8)、M03(4.1)
		投与 7~14 日	6.0	9.5	M03(15.4)、M37(3.7)、 M02(1.0)、M07(0.9)	M03(19.3)、M02(1.8)、 M07(1.6)
	排泄物	投与 1~14 日	0.8	/	M07(1.8)	/

ND : 検出されず / : 測定せず

### ③ 排泄

最終投与 24 時間後まで、卵及び排泄物を採取した。

最終投与 24 時間後までに排泄物中に排泄された放射能は 82.7~94.7% TAR であり、卵中に 0.36~4.34% TAR 認められた。と殺時の組織へ残留量は 0.48~7.83% TAR であった。(参照 68、71、72)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ぶどう

容器栽培のぶどう(品種: Mueller Thurgau) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 100 g ai/ha の用量で 1 回目(7 枚以上の葉が展開した時)、200 g ai/ha の用量で 2 回目(1 回目処理 42 日後)及び 3 回目(2 回目処理 49 日後)の 3 回散布し、2 回目の散布直後の葉、3 回目の散布 18 日後の果実及び 3 回目散布 19 日後の果実採取後の葉を採取し、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及び代謝物は表 10 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.86 mg/kg、2 回散布直後の葉で 28.6 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 48.1 mg/kg であり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では 3 回散布 18 日後の果実で 1.70 mg/kg、2 回散布直後の葉で 64.2 mg/kg、3 回散布 19 日後の葉で 42.7 mg/kg であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、いずれの試料においても主要成分は未変化のフルオピラムであり、検出された代謝物はいずれも 1%TRR 以下であった。

果実については、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、表面洗浄液には未変化のフルオピラムのみが検出され、抽出物中には [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区で未変化のフルオピラム並びに代謝物 M07 及び M21 が認められ、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、未変化のフルオピラム並びに代謝物 M07 及び M40 が認められた。

葉については、2 回散布直後においては、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では未変化のフルオピラムのみ検出され、そのほか 3 回散布果実収穫後を含めた全処理区で代謝物 M07、M09、M16 又は M40 が認められた。(参照 1、7、8、68)

表 10 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (ぶどう)

標識体	採取時期	2 回目処理直後		3 回目処理 18 日後		3 回目処理 19 日後	
	試料	葉		果実		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	28.0	98.2	1.82	97.6	44.1	91.8
	M07	ND	ND	<0.01	0.3	0.35	0.7
	M09	ND	ND	ND	ND	0.35	0.7
	M16	ND	ND	ND	ND	0.28	0.6
	M21	ND	ND	0.01	0.7	ND	ND
	抽出残渣	0.52	1.8	0.03	1.4	2.96	6.1
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	61.4	95.7	1.63	95.8	39.0	91.3
	M07	0.20	0.3	<0.01	0.3	0.43	1.0
	M09	0.12	0.2	ND	ND	0.34	0.8
	M16	0.13	0.2	ND	ND	0.34	0.8
	M40	0.21	0.3	0.02	0.9	0.33	0.8
	抽出残渣	1.75	2.7	0.04	2.1	2.23	5.2

ND: 検出されず

## (2) ばれいしょ

容器栽培のばれいしょ (品種: Cilena) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]

フルオピラムを 167 g ai/ha の用量で 3 回散布し、植え付け 35 日後（主茎の第 6 葉展開時）に 1 回目の散布をし、1 回目散布の 16 日後に 2 回目、2 回目散布の 11 日後に 3 回目の散布をし、3 回処理 51 日後の成熟期の塊茎及び土壌表面より上にある葉を採取し、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及び代謝物は表 11 に示されている。

総残留放射能濃度は [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、塊茎の洗浄液中に 0.0001 mg/kg、表面洗浄後の塊茎で 0.008 mg/kg、葉で 47.6 mg/kg であり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では塊茎の洗浄液中に 0.0002 mg/kg、洗浄後の塊茎で 0.012 mg/kg、葉で 21.7 mg/kg であった。 [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、塊茎の表面洗浄液中の残留放射能量は表面付着土壌に由来すると考えられた。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、塊茎及び葉における主要成分は未変化のフルオピラムであった。 [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区においては、塊茎における主要成分は代謝物 M40(49.8%TRR)及び未変化のフルオピラム、葉における主要成分は未変化のフルオピラムであった。その他の代謝物として [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、微量の M07 及び M21 が認められた。（参照 1、9、10、68）

表 11 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（ばれいしょ）

標識体	採取時期	3 回目処理 51 日後			
	試料	塊茎		葉	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	0.006	68.8	46.7	98.0
	M07	<0.001	1.2	0.36	0.8
	M21	0.001	7.1	0.23	0.5
	抽出残渣	<0.001	3.3	0.29	0.6
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	0.003	23.2	21.3	98.1
	M07	<0.001	1.1	0.12	0.6
	M40	0.006	49.8	0.11	0.5
	抽出残渣	0.001	4.7	0.10	0.4

### (3) いんげんまめ

容器栽培のいんげんまめ（品種：Dublette）に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 250 g ai/ha の用量では種 35 日後に 1 回目の散布を行い、その 28 日後に 2 回目の散布をし、2 回目処理 4 日後にさや（未成熟豆）及び葉を採取し、2 回目処理 29 日後にさやを採取し豆（成熟豆）とさやに分離した。また、乾燥しているさやの豆とさやを分離し、豆は 11 日間乾燥し（乾燥豆）、さらに残りの植物体を土壌面より上で切り取り、成熟豆又は乾燥豆を採取した後

のさやを合わせ（茎葉）試料として、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では2回散布4日後の未成熟豆（さや）で 1.40 mg/kg、葉で 36.7 mg/kg、2回散布29日後の成熟豆（さやなし）で 0.07 mg/kg、乾燥豆（さやなし）で 0.12 mg/kg 及び茎葉で 16.6 mg/kg であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区では、2回散布4日後の未成熟豆（さや）で 3.88 mg/kg、葉で 38.5 mg/kg、2回散布29日後の成熟豆（さや無し）で 0.17 mg/kg、乾燥豆（さやなし）で 0.31 mg/kg 及び茎葉で 19.0 mg/kg であった。

未成熟豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は未変化のフルオピラムであり、代謝物は認められなかった。

成熟豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は代謝物 M21(51.6%TRR)及び未変化のフルオピラムであった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は代謝物 M40(31.0%TRR)及び M37(29.5%TRR)であった。ほかに、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

乾燥豆において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は代謝物 M21(64.0%TRR)、未変化のフルオピラム及び代謝物 M18(10.4%TRR)であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は代謝物 M40(32.5%TRR)及び M37(22.6%TRR)であった。ほかに、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。

葉及び茎葉において、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区の主要成分は未変化のフルオピラムであり、86.1~93.8%TRR 検出された。そのほか、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 1、11、12、68）



表 12 各試料中の残留放射能分布及び代謝物 (いんげんまめ)

標識体	採取時期	2回処理 4日後				2回処理 29日後					
	試料	未成熟豆 (さや)		葉		成熟豆 (さやなし)		乾燥豆 (さやなし)		茎葉 (さやを含む)	
		mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	1.31	93.9	34.4	93.8	0.008	11.4	0.015	12.6	14.9	90.2
	M07	ND		0.26	0.7	0.003	4.0	0.003	2.5	0.12	0.7
	M09			0.15	0.4	0.001	1.7	ND	ND	0.07	0.4
	M10			0.82	2.2	0.002	2.2	ND	ND	0.68	4.1
	M16			0.11	0.3	0.004	6.0	0.003	2.1	0.09	0.6
	M18			ND	ND	0.005	6.7	0.013	10.4	ND	ND
	M21			0.17	0.5	0.036	51.6	0.077	64.0	0.10	0.6
	抽出残渣	0.09	6.1	0.69	1.9	0.003	5.0	0.003	2.7	0.54	3.3
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオピラム	フルオピラム	3.86	99.3	35.5	92.3	0.008	4.8	0.018	5.7	16.6	87.1
	M07	ND		0.60	1.6	0.007	4.0	0.012	4.0	0.20	1.1
	M09			0.25	0.6	0.002	1.4	0.004	1.3	0.14	0.7
	M10			1.22	3.2	#	#	#	#	0.90	4.7
	M16			0.21	0.5	0.005	2.7	0.005	1.6	0.17	0.9
	M18			ND	ND	0.008	4.5	0.017	5.6	0.03	0.2
	M33			0.06	0.2	0.003	1.9	0.010	3.1	ND	ND
	M37			ND	ND	0.051	29.5	0.070	22.6	0.04	0.2
	M40			0.19	0.5	0.054	31.0	0.100	32.5	0.11	0.6
	抽出残渣	0.03	0.7	0.39	1.0	0.003	2.3	0.008	2.6	0.83	4.3

ND : 検出されず

# : 複数代謝物画分の HPLC 領域に含まれる。

#### (4) 赤ピーマン

温室での固形培地 (ストーンウール) 又は培養液栽培の赤ピーマン (品種: Feher) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム若しくは [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 5 mg ai/植物体 (以下 [2. (4)] において「通常処理区」という。) 又は 20 mg ai/植物体 (以下 [2. (4)] において「過剰処理区」という。) の用量で、は種 26 日後に 1 回灌注し、過剰処理区における灌注処理 33 日後 (開花初期) の茎葉を採取し、通常及び過剰処理区における灌注処理 55、78 及び 96 日後に成熟果実を採取・混合し、通常処理区における灌注処理 97 日後の果実収穫後の残りの植物体を採取 (果実収穫後茎葉) し、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及び代謝物は表 13 に示されている。

総残留放射能濃度は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.038 mg/kg、果実収穫後茎葉で 3.54 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 6.24 mg/kg であり、[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における通常処理区の果実で 0.060 mg/kg、果実収穫後茎葉で 2.34 mg/kg、過剰処理区の果実で 0.149 mg/kg 及び処理 33 日後の茎葉で 18.2 mg/kg で、いずれの標識体においても灌注処理による果実への移行量は茎葉より少なかった。

果実については、通常処理区の[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は未変化のフルオピラム及び代謝物 M21(16.1%TRR)であった。そのほか代謝物 M07 及び M09 が認められた。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は代謝物 M40(43.5%TRR)、M38(38.0%TRR)及び未変化のフルオピラムであった。

過剰処理区の[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は未変化のフルオピラム並びに代謝物 M38(32.2%TRR)及び M40(19.5%TRR)であり、その他の代謝物として M37 が 9.8%TRR 認められた。

茎葉については、通常処理区の果実収穫後の[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は未変化のフルオピラム及び代謝物 M21(10.1%TRR)であった。[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は未変化のフルオピラムであり、代謝物として、両処理区において M09 が約 9%TRR 検出されたが、その他の代謝物は微量であった。

過剰処理区の処理 33 日後の[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区における主要成分は未変化のフルオピラムであり、両処理区において 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。(参照 1、13、14、68)

表 13 各試料中の残留放射能分布及び代謝物（赤ピーマン）

標識体	採取 時期	通常処理区				過剰処理区			
		処理 55-96 日後		処理 97 日後		処理 33 日後		処理 55-96 日後	
		果実		果実収穫後 茎葉		茎葉		果実	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
[phe- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	フルオ ピラム	0.019	48.9	2.27	64.0	5.40	86.6		
	M07	0.003	9.0	0.239	6.8	0.234	3.8		
	M09	0.001	3.9	0.314	8.9	0.171	2.7		
	M10	ND	ND	0.024	0.7	ND	ND		
	M16	ND	ND	0.018	0.5	0.034	0.6		
	M21	0.006	16.1	0.358	10.1	0.235	3.8		
	抽出 残渣	0.001	3.8	0.130	3.7	0.096	1.5		
[pyr- <sup>14</sup> C] フルオ ピラム	フルオ ピラム	0.010	16.2	1.64	70.1	16.1	88.1	0.049	32.8
	M01	ND	ND	0.069	2.9	0.10	0.5	ND	ND
	M07	ND	ND	0.120	5.1	0.63	3.5	0.006	3.7
	M09	ND	ND	0.215	9.2	0.34	1.9	ND	ND
	M16	ND	ND	#	#	0.13	0.7	ND	ND
	M34	ND	ND	0.164	7.0	0.27	1.5	ND	ND
	M37	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.015	9.8
	M38	0.023	38.0	ND	ND	ND	ND	0.048	32.2
	M40	0.026	43.5	ND	ND	0.08	0.4	0.029	19.5
	抽出 残渣	0.001	2.2	0.110	4.7	0.40	2.2	0.003	1.9

注：M38 は 2 異性体の合計値を示した。

ND：検出されず /：測定されず

#：代謝物同定用 HPLC 法において検出された（1%TRR 未満）

フルオピラムの植物体内運命試験における代謝経路は、①フルオピラムの水酸化による M07 及び M16 への代謝、②代謝物 M07 及び M16 の M21 又は M40 への代謝、M16 の M31（想定中間代謝物）を経由する M37 への代謝、③フルオピラムのピリジル環の窒素原子の酸化による M01 への代謝、④代謝物 M07 のグルコースとの抱合化とその後のマロン酸との抱合化、⑤代謝物 M07 又は M16 のヘキソースとの抱合化とその後のグルクロン酸との抱合、⑥代謝物 M31（想定中間代謝物）のグルコースとの抱合化並びに⑦代謝物 M31（想定中間代謝物）のヘキソースとの抱合化と考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験①

HH 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、LX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WW 土壌 (壤土、ドイツ)、LA 土壌 (壤土、ドイツ) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下、約 20°C の暗条件下で最長 121 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 14 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 65.1~81.3% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 10.1~13.8% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は未変化のフルオピラムで、試験終了時において、HH 土壌 67.6% TAR、LX 土壌 66.7% TAR、WW 土壌 76.1% TAR 及び LA 土壌 57.3% TAR であった。分解物として、いずれの土壌においても M07 及び M21 が認められ、それぞれ最高値で 4.2% TAR 及び 1.1% TAR であった。

また、いずれの土壌においても <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が比較的多く生成し、試験終了時に 13.4~16.2% TAR 検出され、揮発性有機物の生成量は 0.1% TAR 以下であった。

好氣的条件下における [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムの分解経路は水酸化による M07 への分解、次いで M21 へ分解され、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の生成が認められることから、フェニル基が開裂して二酸化炭素に分解すると推定された。(参照 1、15、68)

表 14 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壌	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HH 土壌 (シルト質壤土)	221	13.2
LX 土壌 (砂壤土)	231	17.3
WW 土壌 (壤土)	339	14.1
LA 土壌 (壤土)	165	17.7

#### (2) 好氣的土壌運命試験②

HF 土壌 (シルト質壤土、ドイツ)、AX 土壌 (砂壤土、ドイツ)、WU 土壌 (砂壤土、ドイツ)、DD 土壌 (埴壤土、ドイツ) に [pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.67 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下、約 20°C の暗条件下で最長 128 日間インキュベートし、好氣的土壌中運命試験が実施された。

フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期は表 15 に示されている。

いずれの土壌においても、土壌抽出放射能は試験終了時に最も低く 59.9~86.6% TAR であった。一方、非抽出放射能は時間経過とともに増加し、試験終了時に 8.6~15.1% TAR であった。

いずれの土壌においても主要成分は未変化のフルオピラムで試験終了時にお

いて、HF 土壤で 64.1%TAR、AX 土壤で 81.0%TAR、WU 土壤で 68.4%TAR 及び DD 土壤で 56.5%TAR であった。分解物として、いずれの土壤においても M07 が認められ、DD 土壤で 3.3%TAR 以下検出された。また、分解物 M40 が DD 土壤で 0.7%TAR 以下、分解物 M41 が HF 及び AX 土壤で 1.0%TAR 以下認められた。

$^{14}\text{CO}_2$  が試験終了時に AX 土壤で 4.7%TAR、その他の土壤で 18.3~24.0%TAR 認められ、揮発性有機物の生成量は 1.0%TAR 未満であった。

好氣的条件下における [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムの分解経路は水酸化による M07 への分解、次いで M40 及び M41 へ分解され、 $^{14}\text{CO}_2$  の生成が認められることから、ピリジン環が開裂して二酸化炭素に分解されると推定された。(参照 1、16、68)

表 15 フルオピラム及び分解物 M07 の推定半減期

土壤	推定半減期 (日)	
	フルオピラム	M07
HF 土壤 (シルト質壤土)	210	5.9
AX 土壤 (砂壤土)	464	10.8
WU 土壤 (壤土)	250	8.5
DD 土壤 (壤土)	162	19.3

### (3) 好氣的土壤中運命試験③

シルト質埴壤土又は砂壤土 (いずれも米国) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラムを 0.11 mg/kg 乾土となるように混和し、好氣的条件下、約 25°C の暗条件下で最長 365 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。

$^{14}\text{CO}_2$  が比較的多く生成し、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区においてシルト質壤土で最高 24.4%TAR 及び 27.2%TAR、砂壤土で最高 9.4%TAR 及び 14.0%TAR であり、揮発性有機物の生成量はいずれの処理区においても 0.1%TAR 以下であった。

土壤抽出放射能は経時的に減少し [phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区においてシルト質壤土で 60.1%TAR 及び 60.5%TAR、砂壤土で 80.2%TAR 及び 68.5%TAR まで減少した。一方、未抽出放射能は経時的に増加し、シルト質壤土で最高 14.9%TAR 及び 14.7%TAR、砂壤土で最高 9.4%TAR 及び 10.6%TAR 認められた。

抽出放射能の大部分は未変化のフルオピラムで、[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム及び [pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルオピラム処理区において、シルト質壤土で 59.9%TAR 及び 60.3%TAR、砂壤土で 71.2%TAR 及び 61.3%TAR であった。

フルオピラムは二酸化炭素に分解し、また結合残留として土壤に取り込まれる

と推定された。フルオピラムの推定半減期はシルト質壤土で 484 日、砂壤土で 922 日と算出された。(参照 1、17、68)

#### (4) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

シルト質壤土(米国)に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 0.166 mg/kg 乾土となるように混和し、土壤水分を最大容水量の約 50%とし、好氣的条件下、約 20°Cの暗条件下で 28 日間プレインキュベートした後、脱イオン水で湛水(水深: 2 cm)し、窒素を通して嫌氣状態とし約 20°C、暗条件下で最長 120 日間インキュベートし、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件終了時の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成量(好氣的条件からの累積)は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 1.1 及び 0.8% TAR であった。

[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、湛水後 0 日で水層に 6.5% TAR 及び 6.6% TAR が分布し、試験終了時には 3.8% TAR 及び 3.7% TAR に減少した。土壤抽出放射能は[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において湛水後 0~30 日で 83.7~86.0% TAR 及び 84.1~87.1% TAR で、試験終了時に 72.4% TAR 及び 74.4% TAR に減少した。未抽出放射能は湛水後 92 及び 120 日で、両標識体で 4.2~4.9% TAR であった。

試験終了時に未変化のフルオピラムが[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において、86.1% TAR 及び 88.8% TAR 残存した。

フルオピラムは嫌氣的土壤中での分解は僅かであると考えられた。(参照 1、18、68)

#### (5) 土壤吸着試験

5 種類の海外非火山灰土壤[砂壤土(ドイツ)、シルト質土壤(ドイツ)、壤土(ドイツ)、壤質砂土(米国)及び埴壤土(米国)]又は国内火山灰土壤[砂壤土(茨城)]に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを添加して土壤吸着性試験が実施された。

非火山灰土壤においては、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 2.94~6.83 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 233~399 であった。

火山灰土壤においては、 $K_{ads}$  は 14.5 であり、 $K_{oc}$  は 336 であった。(参照 1、19、20、68)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (トリス塩酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件、暗条件下、50°C で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの pH においても未変化のフルオピラムは 94% TAR 以上残存し、pH 7 及び 9 において 1~2 種類の未同定分解物が認められたが、いずれも 1.59% TAR

以下であった。試験条件下においてフルオピラムは安定であると考えられた。(参照 1、21、68)

## (2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7) に [phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L となるよう添加し、無菌条件下、25°Cで 13 日間、キセノン光 [光強度 : 516 W/m<sup>2</sup>([phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区)、521 W/m<sup>2</sup>([pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区)、波長範囲 : 290~800 nm] を照射して水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 16 に示されている。

試験終了時に未変化のフルオピラムは[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 63.9% TAR 及び 71.5% TAR、分解物として M43 が最大で 12.8 及び 12.4% TAR 認められた。そのほか、8~10 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 4.0% TAR 以下であった。暗対照区では分解は認められなかった。(参照 1、22、68)

表 16 フルオピラムの推定半減期 (滅菌緩衝液)

標識体	照射区	
	キセノン光 (日)	太陽光換算* (日)
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	21.0	110
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム	25.0	132

\* : 北緯 35° (東京) の春 (4~6 月) の自然太陽光下での推定値

## (3) 水中光分解試験 (滅菌自然水)

滅菌自然水 [河川水 (ドイツ)、pH 8.1] に[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラムを 1 mg/L で添加し、無菌条件下、25°Cで 8 日間、キセノン光 (光強度 : 851 W/m<sup>2</sup>、波長範囲 : 290~800 nm) を照射し水中光分解試験が実施された。

フルオピラムの推定半減期は表 17 に示されている。

光照射区の[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 0.6 及び 0.1% TAR 認められた。試験終了時に未変化のフルオピラムは[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム及び[pyr-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 84.4% TAR 及び 83.6% TAR 残存し、分解物として M43 が両標識体処理区で最大で 1.2% TAR 認められた。そのほか、10~12 種類の未同定分解物が認められたが、単一化合物として 5.5% TAR 以下であった。暗対照区において揮発性物質は検出されず、[phe-<sup>14</sup>C]フルオピラム処理区において 1 種類の 0.9% TAR 以下の未同定分解物が認められた。

フルオピラムは自然水において、M43、多数の分解物及び二酸化炭素に分解すると考えられた。

自然水中における分解物 M43 は緩衝液中（[4. (2)]）に比べて少なかったことから、自然水中では M43 がより速やかに分解する可能性及び M43 を中間生成物としない分解物の割合が増加する可能性が考えられた。（参照 1、23、68）

表 17 フルオピラムの推定半減期（滅菌自然水）

標識体	照射区			暗対照区
	キセノン光（日）	太陽光換算（日） （東京） <sup>a</sup>	太陽光換算（日） （東京、春季） <sup>b</sup>	
[phe- <sup>14</sup> C]フルオピラム	21.2	179	183	387
[pyr- <sup>14</sup> C]フルオピラム				

<sup>a</sup>: 東京の 4 月の全天日射量及び全波長の放射照度に対する 300~800 nm の放射照度の比率に基づく推定値

<sup>b</sup>: 北緯 35°(東京)の春(4~6 月)の自然太陽光下での推定値

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）及び風積土・壤質砂土（宮崎）を用いてフルオピラム並びに分解物 M21 及び M40 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 1、24、68）

表 18 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）	
				フルオピラム	フルオピラム＋ 分解物*
ほ場試験	畑地	1,250 g ai/ha (3 回)	火山灰土・軽埴土	144	144
		1,250 g ai/ha (3 回)	風積土・壤質砂土	74	75

41.7%フロアブル剤を使用。

\*: M21 及び M40 はフルオピラムが 2 つに開裂して生成する分解物であるため、それぞれの分解物のフルオピラム換算値のうち高い方をフルオピラムと合算して算出した。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いてフルオピラム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。可食部におけるフルオピラムの最大残留値は、散布 14 日後に収穫されたレタスの 6.39 mg/kg であった。

また、フルオピラムの代謝物 M21、M40 及び M37 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。代謝物 M21、M40 及び M37 の可食部における最大残留値は、代謝物 M21 では散布 35 日後に採取されたあずき（乾燥子実）の 0.084 mg/kg、代謝物 M40 では散布 28 日後に採取されたネク



タリン (果実) の 0.008 mg/kg 及び代謝物 M37 では散布 42 日後に採取された日本なし (果実) の 0.016 mg/kg であった。

海外において、豆類、らっかせい等を用いてフルオピラム並びに代謝物 M21、M40 及び M37 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 5 に示されている。フルオピラムの最大残留値は、最終散布 0 日後に収穫されたおうとう (果実) の 1.23 mg/kg、代謝物 M21、M40 及び M37 の最大残留値は、代謝物 M21 ではらっかせい (乾燥子実) の 0.150 mg/kg、代謝物 M40 では最終散布 5 及び 7 日後のいちご (果実) の 0.02 mg/kg、代謝物 M37 は定量限界未満であった。(参照 1、25、68、73~76)

## (2) 畜産物残留試験

### ① ウシ

泌乳牛 (品種：不明、一群雌 1~3 頭) にフルオピラムをカプセル経口 [0、1 (0.1 倍量)、10 (1 倍量)、30 (3 倍量) 及び 100 (10 倍量) mg/kg 飼料] 投与して、フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。また、100 (10 倍量) mg/kg 飼料投与群については、無処理の飼料投与による回復群が設けられた。試験結果は別紙 6 に示されている。

乳汁において、フルオピラム、代謝物 M21 及び M02+M03 の最大残留値は 1 倍量までの投与で、それぞれ 0.01 µg/g、0.25 µg/g 及び定量限界 (フルオピラム及び代謝物 M21 は 0.01 µg/kg、代謝物 M02+M03 は 0.02 µg/g) 未満であった。組織における最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは、主に肝臓に 0.71 µg/g、腸間膜脂肪に 0.04 µg/g、皮下脂肪に 0.04 µg/g、腎周囲脂肪に 0.04 µg/g、腎臓に定量限界 (0.01 µg/g) 未満及び筋肉に定量限界 (0.01 µg/kg) 未満であった。

代謝物 M21 は、主に肝臓に 1.2 µg/g 認められ、腸間膜脂肪では 0.16 µg/g、皮下脂肪に 0.18 µg/g、腎周囲脂肪で 0.18 µg/g 認められた。腎臓及び筋肉に、0.28 µg/g 及び 0.29 µg/g であった。

代謝物 M02+M03 は、主に脂肪に認められ、腎周囲脂肪に 0.09 µg/g、腸間膜脂肪に 0.07 µg/g、皮下脂肪に 0.06 µg/g 認められた。肝臓、腎臓及び筋肉にそれぞれ 0.04 µg/g、定量限界 (0.01 µg/g) 未満及び定量限界 (0.02 µg/g) 未満が認められた。回復群において、最終投与 21 日後のフルオピラム、代謝物 M21 及び M02+M03 の残留値は、それぞれ最大で検出限界 (0.003 µg/g) 未満、0.42 µg/g 及び 0.28 µg/g であった。(参照 68、77)

### ② ニワトリ

産卵鶏 (品種：不明、一群 9~12 羽) にフルオピラムを 28 日間混餌 [0、0.05 (0.1 倍量)、0.50 (1 倍量)、1.5 (3 倍量) 及び 5.0 (10 倍量) mg/kg 飼料] 投与して、フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 を分析対象とした

畜産物残留試験が実施された。また、5.0 (10 倍量) mg/kg 飼料投与群については、無処理の飼料投与による回復群が設けられた。試験結果は別紙 6 に示されている。

卵中において、フルオピラム及び代謝物 M02+M03 の最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは検出限界 (0.003 µg/g) 未満、代謝物 M21 は 0.08 µg/g 及び代謝物 M02+M03 は定量限界 (0.02 µg/g) 未満であった。

組織における最大残留値は 1 倍量までの投与で、フルオピラムは常に検出限界 (0.003 µg/g) 未満であった。

代謝物 M21 は肝臓に 0.16 µg/g、皮膚<sup>2</sup>に 0.04 µg/g、筋肉に定量限界 0.03 µg/g 認められた。

代謝物 M02+M03 は、皮膚に定量限界 (0.02 µg/g) 未満認められ、肝臓では検出限界 (0.004 µg/g) 未満、筋肉において、検出限界 (0.004 µg/g) 未満であった。回復群において、最終投与 21 日後のフルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 の残留値は、それぞれ最大で検出限界 (0.003 µg/g) 未満、0.03 µg/g 及び定量限界 (0.02 µg/g) 未満であった。(参照 68、77)

### (3) 後作物残留試験

前作の дайず栽培中に、フルオピラムフロアブル剤を 313 g ai/ha の用量で 3 回散布処理し、 дайず収穫後のほ場に植えたはくさい及び дайこん (根部及び葉部) を最終薬剤処理 117 日後に収穫して、フルオピラム及び代謝物 M21 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

いずれの試料においても、フルオピラム及び代謝物 M21 は定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。(参照 68、79)

### (4) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値における最大推定残留値を用いてフルオピラムを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている (別紙 7 参照)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録に基づく使用方法から、フルオピラムが最大の残留を示す使用条件で、今回申請された全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

<sup>2</sup> 皮膚は腹部付近の脂肪を含む。

表 19 食品中から摂取されるフルオピラムの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.5kg)	小児(1～6歳) (体重：16.5kg)	妊婦 (体重：58.5kg)	高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	255	163	282	280

7. 一般薬理試験

フルオピラムのラット、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 20 に示されている。(参照 1、26、68)

表 20 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態	ICR マウス 雄 4 雌 4	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	雄：320 雌：51.2	雄：800 雌：128	雄：800 mg/kg 体重以上で正向反射低下、握力の低下 雌：128 mg/kg 体重以上で正向反射低下
	抗痙攣	ICR マウス 雄 6 雌 6	雄：0、128、 320、800、 2,000 雌：0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	320	800	雄：2,000 mg/kg 体重で強直性伸展痙攣発現低下 800 mg/kg 体重で同症状の低下傾向 雌：800 mg/kg 体重以上で強直性伸展痙攣発現低下
呼吸・循環器系	呼吸数、 血圧、心 拍数、総 頸動脈血 流量、心 電図	NZW ウサギ 雌 3	0、1,000、 2,000 (十二指腸)	$\geq 2,000$	—	影響なし
腎泌尿器系	尿、電解 質排泄	SD ラット 雌 6	0、51.2、 128、320、 800、2,000 (経口)	51.2	128	128～800 mg/kg 体重で尿量増加、 320 mg/kg 体重で K <sup>+</sup> 排泄量高値

溶媒：2% Cremophor EL 溶液を用いた。

—：最小作用量は設定されず

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フルオピラム原体の急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。  
(参照 1、27、28、29、68)

表 21 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>1)</sup> (毒性等級法)	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 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 <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> )		雌雄：緩徐呼吸、努力呼吸、立毛、毛 づくろい欠如、運動量減少、腰高歩行、 跛行及び体温低下 雌：筋緊張及び握力低下 (懸垂)、正 向反射異常 死亡例なし
		>5,110	>5,110	

<sup>1)</sup>：溶媒は 2% Cremophor EL 水溶液

代謝物 M40 を用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されて  
いる。(参照 1、30、68)

表 22 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
M40	SD ラット 雌雄各 3 匹	>2,000 <4,000	>2,000 <4,000	雌雄：500 mg/kg 体重で立毛 雄：2,000 mg/kg 体重で立毛 死亡例なし

溶媒：1%メチルセルロース

### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 [ (初回試験：原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、追加試験 (雌のみ)：原体 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重、溶媒：2% Cremophor EL 水溶液) ] 投与による急性神経毒性試験が実施された。

急性神経毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見は表 23-1、追加試験で認められた所見は表 23-2 に示されている。

500 mg/kg 体重以上投与群で観察された変化は、一般状態の悪化時に観察された所見であることから投与による影響ではあるものの、神経毒性を示唆する所見

とは考えられなかった。また同様の投与量で実施された亜急性神経毒性試験において神経毒性が認められなかったことから、雌の 125 mg/kg 体重投与群で観察された所見についても神経毒性を示す所見ではないと判断した。

追加試験の 100 mg/kg 体重投与群では、自発運動量が、有意差は認められないものの投与直後に対照群より約 40%、投与前より約 20%減少した。この自発運動量減少については、上述の急性神経毒性試験と同様、神経毒性試験を示す所見ではないと考えられたが、急性神経毒性試験の 125 mg/kg 体重/日投与群の雌で観察された同項目の変化を再現している変化と考えられることから、この減少を検体投与による影響と判断した。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で自発運動量及び移動運動量の減少、100 mg/kg 体重投与群の雌で自発運動量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 125 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。(参照 1、31、68)

表 23-1 急性神経毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・尿の着色(投与 0~5 日) ・オープンフィールド排泄回数増加	・ケージ取り出し時発声動物数減少(投与 0 日)
500 mg/kg 体重以上	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日)	・結腸温低下(投与 0 日)
125 mg/kg 体重以上	125 mg/kg 体重 毒性所見なし	・自発及び移動運動量減少(投与 0 日)

表 23-2 追加の急性神経毒性試験(雌ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重	/	・自発運動量減少 <sup>§</sup> (投与 0 日)
50 mg/kg 体重以下		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。

・雄は実施せず。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び感作性試験

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、ウサギの眼粘膜及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/J 系マウスを用いた局所リンパ節試験が実施され、フルオピラムは非感作性物質であると考えられた。(参照 1、32~34、68)

## 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 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200、1,000 及び 3,200 ppm：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。また、対照群及び 3,200 ppm 投与群では 28 日間の回復試験（一群雌雄各 10 匹、90 日間の検体飼料摂取後に 28 日間の対照飼料摂取）が実施された。

表 24 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	200	1,000	3,200
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.06	12.5	60.5	204
	雌	3.63	14.6	70.1	230

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

回復群（3,200 ppm）においては、フルオピラム投与群雌雄の体重増加抑制、Hb 及び尿中細胞円柱の発現は完全には回復しなかったが、甲状腺ホルモンの変動に回復性が認められた。

雄の腎臓には 200 ppm 以上の投与群で近位尿細管内硝子滴の増加、1,000 ppm 以上の投与群で重量増加並びに好塩基性尿細管、髓質内顆粒状円柱及び硝子円柱の増加が認められた。近位尿細管硝子滴は免疫組織化学的染色により  $\alpha_{2u}$ -グロブリンであることが確認されたことから、これらの腎臓の変化は  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの増加及びその関連変化と考えられた。 $\alpha_{2u}$ -グロブリンはヒトでは産生されないため、 $\alpha_{2u}$ -グロブリン腎症はヒトには関連のない雄ラットに特有の病変であると考えられており、これらの腎臓の変化はヒトに対する毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：12.5 mg/kg 体重/日、雌：14.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、35、68）

表 25 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
3,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>・ PT 延長</li> <li>・ Hb 減少</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ GGT、TP 及び Glob 増加</li> <li>・ TSH 増加（投与 3 週及び 13 週）</li> <li>・ T<sub>3</sub> 増加（投与 13 週）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 1 週以降）</li> <li>・ 摂餌量低下（投与 29～90 日）</li> <li>・ Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・ 網状赤血球数及び PLT 増加</li> <li>・ ALP、A/G 比及びクロール減少</li> <li>・ GGT、TG、TP、Glob、カルシウム及びリン増加</li> <li>・ TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> 増加（投与 3 週のみ）</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ T.Bil 及びクロール減少</li> <li>・ T.Chol、カルシウム及びリン増加</li> <li>・ 尿中細胞円柱増加</li> <li>・ T<sub>4</sub> 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Bil 減少</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性から中間帯肝細胞大型空胞過形成</li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、800、5,000 及び 20,000/10,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。20,000/10,000 ppm 投与群においては、投与 14 日間は 20,000 ppm で投与し、嗜好性が悪かったので、15 日以降投与終了時まで 10,000 ppm に減量した。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		800	5,000	20,000/10,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.5	171	332
	雌	32.9	184	337

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

20,000/10,000 及び 5,000 ppm 投与群雌雄の胸腺退縮の程度が対照群に比べ僅かに上昇したが、摂餌量及び体重の減少に関連したストレスによる検体投与の間接的影響と考えられた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：28.5 mg/kg 体重/日、雌：32.9 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 1、36、68）

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 27 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000/10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少（投与 1 週以降）</li> <li>・摂餌量低下（投与 2 週間）</li> <li>・Alb 減少</li> <li>・GGT、TP 及び TG 増加</li> <li>・肝細胞質内好酸性小滴</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少（投与 1 週以降）</li> <li>・ALP 及び GGT 増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP 及び TG 増加</li> <li>・Alb、A/G 比減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 1～5 週）</li> <li>・摂餌量低下（投与 4 週以降）</li> <li>・Alb 及び TP 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞質内好酸性小滴</li> </ul>
800 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 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、100、500 及び 2,500 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.69	33.2	164
	雌	8.05	41.2	197

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、2,500 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、一般毒性の無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：33.2 mg/kg 体重/日、雌：41.2 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 1、37、68）

表 29 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Glu 減少</li> <li>・T.Chol 及び TP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 0～21 日以降）</li> <li>・摂餌量低下（投与 7～21 日以降）</li> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・T.Chol、TP 及び TG 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし



#### (4) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮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、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、38、68)

表 30 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PT 延長</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物 M40、ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 31 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		20	200	2,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.50	15.0	149	1,574
	雌	1.63	15.9	162	1,581

いずれの試験項目においても毒性所見は認められなかったため、本試験における無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 20,000 ppm (雄: 1,570 mg/kg 体重/日、雌: 1,580 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、39、68)

### 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、100、400 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 を参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 32 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.0	13.2	67.6
	雌	3.8	14.4	66.1

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群雌雄で ALP 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄：13.2 mg/kg 体重/日、雌：14.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、40、68)

表 33 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ び慢性甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	・ ALP 増加
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

## (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット (発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹、慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [雄 (原体) : 0、30、150、750/375 ppm、雌 (原体) : 0、30、150 及び 1,500 ppm] : 平均検体摂取量は表 34 参照] 投与による 2 年間慢性毒性試験/発がん性併合試験が実施された。雄の 750/375 ppm 投与群は 750 ppm で開始されたが、死亡率が高かったため投与 85 週より 375 ppm で投与された。

表 34 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)		30	150	750/375	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.20	6.0	29	
	雌	1.68	8.6		89

/: 投与されず

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 36 に示されている。

雄の 30 ppm 投与群で増加した軽微な小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大型空胞については、用量相関のある変化として認められたが、同群において、24 か月での計画殺及び途中死亡例ともに同所見は認められないことから毒性影響ではない可能性が高いと考えられた。12 か月計画殺において、その他のタイプの肝細胞空胞化所見についても、投与による増加は認められていない。さらに高用量で実施した 90 日間亜急性毒性試験でも同様の形態学的変化は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雄で肝細胞肥大等が、雌で甲状腺コロ

イド変化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄: 1.20 mg/kg 体重/日、雌: 1.68 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、41、68)

表 35 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
1,500 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・網膜血管萎縮及び眼底網膜色彩異常(退色)</li> <li>・Hb、Ht、MCV 及び MCH の減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・T.Chol 及び TG 増加・尿色異常(主に赤色、橙色、暗橙色)</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・網膜過剰反射</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大、明細胞性変異肝細胞巣、好酸性変異肝細胞巣、肝細胞空胞化、有糸分裂像増加、多核肝細胞、肝細胞単細胞壊死、肝細胞褐色色素沈着、クッパー細胞内褐色色素沈着、小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化及び髓外造血充進</li> <li>・慢性腎症、尿細管内黄褐色/褐色色素沈着、皮質尿細管拡張及び髓質尿細管拡張</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・眼両側網膜萎縮及び水晶体変性</li> </ul>
750/375 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・生存率低下</li> <li>・眼底網膜色彩異常(退色)</li> <li>・PLT 増加・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・慢性腎症、尿細管細胞過形成、皮質尿細管拡張及び腎のう胞</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及びコロイド変化</li> <li>・再生性前胃過形成<sup>s</sup>、前胃びらん<sup>s</sup>、粘膜下浮腫</li> </ul>	
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・水晶体核混濁</li> <li>・尿中細胞円柱</li> <li>・角膜混濁、角膜浮腫及び網膜血管萎縮傾向</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大</li> <li>・小葉中心性から小葉中間帯の肝細胞大空胞化</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣</li> <li>・腎近位尿細管内硝子滴、尿細管細胞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺コロイド変化</li> </ul>

	肥大及び髄質尿管拡張 ・精巣動脈炎/動脈周囲炎	
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計的有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

／ : 投与されず

表 36 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750/375	0	30	150	1,500
検査動物数	60	60	60	58	60	60	60	59
肝細胞腺腫	2	1	2	1	2	2	0	9*
肝細胞癌	0	0	0	0	0	0	2	3
肝細胞癌+腺腫	2	1	2	1	2	2	2	11*a

a : 1 動物に癌及び腺腫の両方が認められた。

\* : p<0.05 (Logistic Regression tests)

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (発がん性試験群 : 一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群 : 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、30、150 及び 750 ppm : 平均検体摂取量は表 37 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 37 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)		30	150	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.2	20.9	105
	雌	5.3	26.8	129

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 39 に示されている。

750 ppm 投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した。

本試験において、150 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄 : 4.2 mg/kg 体重/日、雌 : 5.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 1、42、68)

表 38 18 か月発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb、Ht、MCV 及び PLT 増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・肝細胞内胆汁うっ滞、間質/各種炎症性細胞浸潤、好酸性封入体、多核肝細胞及び肝細胞空胞化</li> <li>・腎皮質好塩基性尿細管減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> <li>・心臓及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・好酸性変異肝細胞巣</li> <li>・腎皮質好塩基性尿細管、糸球体うっ血/出血及び硝子円柱</li> <li>・甲状腺ろ胞細胞過形成</li> </ul>
150 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MCH 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大及び肝細胞単細胞変性/壊死</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大</li> </ul>
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

表 39 腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)	雄				雌			
	0	30	150	750	0	30	150	750
検査動物数	50	50	50	50	48	50	50	50
甲状腺ろ胞細胞腺腫	1*	1	3	7	3	1	3	1

\* : p<0.05 (Logistic Regression tests)

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、40、220 及び 1,200 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。ただし、哺育期間中は摂餌量の顕著な増加に伴う検体摂取量の増加を防ぐため、いずれの投与群とも混餌濃度を 50% に減らし（それぞれ原体：0、20、110 及び 600 ppm）実施された。

表 40 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		40	220	1,200	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.7	15.1	83.1
		雌	3.2	17.6	96.3
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.6	13.9	82.4
		雌	3.1	16.8	95.6

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物で雌雄とも肝絶対重量及び比重量増加等がみられ、1,200 ppm 投与群の児動物の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 220 ppm (P 雄：15.1 mg/kg

体重/日、P雌：17.6 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：13.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：16.8 mg/kg 体重/日)と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 1、43、68)

表 41 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	1,200 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP 及び Alb 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Hb 及び Ht 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・BUN 及び TP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重量低下</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> <li>・腎リンパ球浸潤及びタンパク滴腎症</li> <li>・肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 増加</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・脾臓絶対及び比重量低下</li> <li>・肝細胞肥大</li> <li>・肺泡マクロファージ出現増加</li> </ul>
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	1,200 ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制 <sup>§</sup>	・体重増加抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>・脾臓絶対及び比重量減少</li> </ul>
	220 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計的有意差はないが検体投与の影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 23 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (原体：0、30、150 及び 450 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において 150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、450 mg/kg 体重/日投与群の胎児で体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加が認められたので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、44、68)

表 42 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
450 mg/kg 体重/日	・補正体重増加量 *抑制（妊娠 0～21 日）	・体重低値 ・蛇行性尿管及び/又は尿管拡張 ・胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂軟骨
150 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（妊娠 6～8 日） ・摂餌量低下（妊娠 6～8 日） ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対及び比重量増加	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

\*：補正体重増加量=妊娠 0～21 日の増体重-妊娠子宮重量

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 23 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、10、25 及び 75 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%メチルセルロース 400 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物において、75 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。また、75 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値が認められた。

75 mg/kg 体重/日投与群で別々の腹に属する 2 匹の胎児で胆のう欠損が認められたが、発生率が低いこと及び他試験でも同様の発生率で観察されていることから検体投与の影響であるとは考えられなかった。

本試験において、75 mg/kg 体重/日投与群の母動物において、体重増加抑制（妊娠 6～29 日）等が認められ、胎児において体重の低値が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、45、68）

### 13. 遺伝毒性試験

フルオピラム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験及び *Hprt* 遺伝子座突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 43 に示されているとおり全て陰性であったことから、フルオピラムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、46～50、68）

表 43 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102 株)	①プレートインコーポレーション法 16~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性	
		②プレインキュベーション法 16~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)		
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	①プレートインコーポレーション法 16~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
			②プレインキュベーション法 5~1,581 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	
遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)		①60~180 µg/mL (4 時間処理; +/-S9) ②180 µg/mL (4 時間処理; +/-S9) ③60~180 µg/mL (18 時間処理; -S9)	陰性	
小核試験	NMRI マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	①4~256 µg/mL (+/-S9) ②4~256 µg/mL (+/-S9)	陰性	
in vivo		250~1,000 mg/kg (腹腔内 2 回投与) (最終投与 24 時間後に採取)	陰性	

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 M40 の細菌を用いた復帰突然変異試験、培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びチャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) を用いた *Hprt* 遺伝子座突然変異試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されおり、全て陰性であった。(参照 51~53)

表 44 遺伝毒性試験概要 (代謝物 M40)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 (CM891) 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	陰性
		②50~5,000 µg/7 <sup>レ</sup> ト (+/-S9)	
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	①739~2,256 µg/mL (3 時間処理; -S9) ②379~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9) ③321~723 µg/mL (20 時間処理; -S9) ④1,001~2,256 µg/mL (3 時間処理; +S9)
遺伝子突然変異試験 ( <i>Hprt</i> 遺伝子座)	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79)	①16~5,000 µg/mL (+/-S9) ②16~4,000 µg/mL (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下



## 14. その他の試験

### (1) ラットを用いた肝腫瘍の発現機序試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、雌で肝腫瘍の発生頻度の増加が認められた。本剤には遺伝毒性は認められないことから、肝腫瘍の発現機序は非遺伝毒性によるものと考えられた。ラットを用いた亜急性毒性試験の用量設定試験において投与により肝臓のシトクロム P450 含量の増加、BROD、PROD の誘導が認められたことから、肝腫瘍の発生に CAR/PXR が関与している可能性が示唆されたため、発現機序試験として CAR/PXR 活性化、肝細胞増殖、変異肝細胞巢に対するフルオピラム投与の影響が検討された。

#### ① ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性に関する試験

Wistar ラット (一群雌 15 匹) にフルオピラムを 7 日間混餌 [3,000 ppm (平均検体摂取量 : 193 mg/kg 体重/日)] 投与又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間強制経口投与し、ラットの肝腫瘍発現メカニズム試験として肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大、肝細胞増殖活性等について検討された。

ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要は表 45 に示されている。

フルオピラムはフェノバルビタールと同様に BROD や PROD の顕著な誘導を示すことにより、核内受容体 CAR を介した肝薬物代謝酵素誘導、肝細胞肥大及び肝細胞増殖を起こすことが示唆された。(参照 1、54、55、68)

表 45 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導、肝肥大及び増殖活性の結果概要

検体		フルオピラム		フェノバルビタール		
投与方法		混餌		強制経口投与		
投与期間		7日間				
用量		0 (ppm)	3,000 (ppm) (193 mg/kg 体重/日)	0 (mg/kg 体重/ 日)	80 (mg/kg 体重/ 日)	
体重		NA	影響なし	NA	体重 増加抑制	
摂餌量		NA	影響なし	NA	影響なし	
肉眼的 検査	肝臓	腫大	0/15	13/15**	0/15	3/14
		暗調化	1/15	13/15**	0/15	5/14*
臓器重量	肝臓	実重量	NA	140**、#	NA	119**、#
		比重量	NA	143**、#	NA	122**、#
病理組織 学的検査	肝臓	肝細胞 肥大	0/15	15/15**	0/15	14/14**
		肝細胞 空胞化	11/15	1/15*	7/15	3/14
BrdU 標識指数	小葉 中心域	44.5	180**	21.7	55.2 **	
	門脈 周囲域	28.6	113 **	16.7	33.2 **	
	全体	36.5	146 **	19.2	44.2 **	
P450 比含量(nmol/mg 蛋白)		0.91	1.23 **	0.95	1.49**	
EROD(pmol/min/mg 蛋白)		48.0	103 **	38.3	47.6*	
PROD(pmol/min/mg 蛋白)		6.65	28.6**	4.89	26.4 **	
BROD(pmol/min/mg 蛋白)		6.39	74.5 **	4.91	94.4**	
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)		6.42	30.7**	6.99	13.5 **	

NA：該当せず

#：対照群に対する割合 (%)

\*：p<0.05、\*\*：p<0.01 (T test)

♯：p<0.05、\*\*：p<0.01 (Fisher's exact test)

② ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性に関する試験 (3、7又は28日間及び回復期間)

Wistar ラット (一群雌 15 匹) にフルオピラムを 3、7 又は 28 日間混餌 (0、30、75、150、600 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照) 投与又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 3、7 又は 28 日間強制経口投与し、ラットの肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性試験が実施された。また、1,500 ppm 投与群においては、無処理の飼料投与による 1 か月間の回復期間が設けられた。

表 46 肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖活性に関する試験(ラット)  
の平均検体摂取量

用量 (ppm)	投与期間 (日)	30	75	150	600	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	3	2.4	6.2	12.0	46.1	118
	7	2.3	5.6	11.6	44.1	119
	28	2.2	5.6	11.3	44.5	111

ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素活性及び肝細胞増殖活性の結果概要は表 47 に示されている。

フルオピラムの混餌投与により肝臓への影響が認められた。3 及び 7 日間投与において、75 ppm 以上で *CYP3A3* の発現が増加し、150 ppm 以上で細胞増殖の増加並びに *CYP1A1* 及び *CYP2B1* の発現の増加が認められた。600 ppm 以上投与群で肝重量の増加、肝細胞肥大、酵素活性 (PROD 等) 活性の増加及び遺伝子 (*GSTA2* 等) の発現の増加が認められた。1,500 ppm 投与群では肝臓の腫大、有糸分裂像の増加、P450 比含量及び EROD 活性の増加が認められた。

28 日間投与群において、28 日間投与により、30 ppm 投与群以上で *CYP3A3* の発現増加、75 ppm 以上投与群で肝臓腫大及び細胞増殖増加が認められ、150 ppm 以上投与群で肝臓重量増加及び EROD 等の増加、*CYP1A1* 等の発現が認められた。600 ppm 以上投与群で肝細胞肥大、PROD 等の増加、*GSTA2* 等の発現増加がみられ、1,500 ppm において P450 比含量の増加が認められた。

1,500 ppm 投与群の回復期間後においては、細胞増殖増加、EROD、PROD、BROD 及び UDPGT-B の増加、*CYP1A1*、*CYP2B1*、*CYP3A3* 及び *GSTM4* の発現増加が認められたが、その程度は投与直後より軽減していた。その他の所見では対照群と同程度の回復性が認められた。

フェノバルビタール投与群においても肝臓重量の増加、肝細胞肥大、有糸分裂像の増加、細胞増殖の増加、PROD 等の増加及び *CYP2B1* 等の遺伝子の発現増加が認められた。(参照 68、80、81)

表 47 ラットを用いた肝遺伝子発現、肝薬物代謝酵素活性及び肝細胞増殖活性の結果概要

投与期間 (日)	検体	フルオピラム						フェノバル ビタール
	投与方法	混餌						強制経口
	投与量	0	30 (ppm)	75 (ppm)	150 (ppm)	600 (ppm)	1,500 (ppm)	80 (mg/kg 体 重/日)
3	体重	NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし

	摂餌量		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15
臓器重量	肝臓	実重量	NA	102	102	105	107*	117**	109##
		比重量	NA	100	102	104	105*	117**	109##
病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15\$\$	3/15
		有糸分裂像増加	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	4/15\$	3/15
Ki67 標識指数	小葉中心域		14.6	11.8 (81)	13.4 (92)	25.1* (172)	57.3** (394)	99.5** (683)	46.3## (318)
	門脈周囲域		11.1	10.7 (96)	15.4 (139)	22.6** (204)	36.6** (331)	67.4** (609)	17.5## (158)
mRNA	<i>CYP1A1</i>		1.35	1.12 (83)	1.51 (112)	2.30 (170)	9.87** (731)	84.6** (6,270)	1.65 (122)
	<i>CYP2B1</i>		1.27	0.81 (64)	1.44 (113)	4.20** (331)	63.0** (4,960)	310** (24,40)	963## (75,800)
	<i>CYP3A3</i>		0.93	1.01 (109)	1.38* (148)	2.41** (259)	7.64** (822)	20.0** (2,120)	10.1## (1,090)
	<i>CYP4A1</i>		1.46	1.37 (94)	1.51 (103)	1.30 (89)	1.43 (98)	1.14 (78)	0.52## (36)
	<i>GSTA2</i>		0.51	0.58 (114)	0.52 (102)	0.83 (163)	1.02** (200)	2.35** (461)	2.22## (435)
	<i>GSTM4</i>		0.83	1.05 (127)	1.24 (149)	1.01 (122)	2.15** (259)	3.86** (465)	3.62# (436)
	<i>UDPGTR2</i>		1.77	1.68 (95)	2.00 (113)	3.0 (169)	4.27** (241)	6.66** (376)	7.83## (442)
	体重		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	増加抑制
	摂餌量		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
肉眼的検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15	0/15
臓器重量	肝臓	実重量	NA	95	96	96	102	116**	108
		比重量	NA	95	97	98	103	118**	111##
病理学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	14/15\$\$	9/15\$\$
		有糸分裂像増加	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	3/15
Ki67 標識指数	小葉中心域		8.3	11.2 (134)	12.0 (143)	20.4** (245)	27.8** (334)	32.2** (386)	58.6## (703)
	門脈周囲域		10.5	15.3 (146)	10.3 (99)	18.4** (175)	27.0** (258)	34.9** (333)	16.2 (155)

	酵素	P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)	0.98	0.91 (93)	0.98 (100)	1.09 (111)	1.00 (102)	1.31* (134)	1.62# (165)	
		EROD (pmol/min/mg 蛋白)	47.6	50.1 (105)	44.5 (94)	48.6 (102)	53.2 (112)	77.5** (162)	53.3 (112)	
		PROD (pmol/min/mg 蛋白)	2.69	3.60 (134)	3.93 (146)	3.78 (141)	5.81* (216)	12.3** (456)	28.5## (1,060)	
		BROD (pmol/min/mg 蛋白)	8.88	9.65 (109)	10.4 (117)	12.8 (144)	21.5** (242)	52.3** (589)	246# (2,770)	
		UDPGT-N (nmol/min/mg 蛋白)	6.82	7.17 (105)	7.48 (110)	8.67 (127)	10.4** (152)	20.5** (301)	12.7## (186)	
		UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	0.79	0.83 (105)	1.02 (128)	1.14 (144)	1.52** (191)	2.10** (265)	1.08 (137)	
	mRNA	<i>CYP1A1</i>	2.26	3.07 (136)	4.00 (177)	10.3** (456)	144** (6,360)	504** (22,300)	1.83 (81)	
		<i>CYP2B1</i>	0.95	2.43 (256)	2.93 (308)	13.6** (1,440)	310** (32,700)	1,360** (143,000)	2,780## (292,000)	
		<i>CYP3A3</i>	0.99	1.46 (147)	1.93** (195)	3.59** (363)	12.3** (1,240)	28.3** (2,860)	16.3## (1,640)	
		<i>CYP4A1</i>	0.73	0.70 (96)	0.62 (85)	0.64 (88)	0.64 (88)	0.46** (63)	0.40## (55)	
		<i>GSTA2</i>	2.08	1.37 (66)	1.97 (95)	2.74 (132)	3.60** (173)	7.03** (338)	4.80## (231)	
		<i>GSTM4</i>	2.02	2.42 (120)	1.81 (90)	2.78 (138)	4.20* (208)	11.3** (559)	18.3## (906)	
		<i>UDPGTR2</i>	2.53	3.58 (142)	3.91** (155)	3.46 (137)	7.33** (290)	12.0** (475)	13.1## (518)	
28	体重		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	
	摂餌量		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	減少	増加	
	肉眼的 検査	肝臓	腫大	0/15	0/15	3/15	5/15 <sup>§</sup>	4/15 <sup>§</sup>	14/15 <sup>§§</sup>	10/15 <sup>§§</sup>
			臓器 重量	肝臓	実重量	NA	99	106	108	110*
	比重量	NA			102	105	107**	113**	133**	123##
	病理学的 検査	肝臓	肝細胞 肥大	0/15	0/15	0/15	0/15	6/15 <sup>§§</sup>	14/15 <sup>§§</sup>	12/15 <sup>§§</sup>
有糸分裂 像増加			0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	

Ki67 標識 指数	小葉 中心域	4.93	4.23 (86)	7.23* (147)	10.2** (206)	10.1** (206)	15.5** (315)	21.5## (435)
	門脈 周囲域	8.37	7.62 (91)	8.51 (102)	12.5* (149)	12.1 (145)	22.8** (272)	10.3 (123)
酵素	P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)	0.88	0.83 (94)	0.85 (97)	1.09 (124)	0.92 (105)	1.25 (142)	1.33## (151)
	EROD (pmol/min/mg 蛋白)	33.6	38.0 (113)	36.2 (108)	45.2** (134)	44.0* (131)	66.1** (196)	36.2 (107)
	PROD (pmol/min/mg 蛋白)	4.07	3.75 (92)	5.18 (127)	6.22 (153)	7.61* (187)	19.4** (476)	34.3# (844)
	BROD (pmol/min/mg 蛋白)	1.61	2.00 (124)	2.32 (144)	4.65 (289)	14.7** (912)	62.9** (3,910)	141## (8,710)
	UDPGT-N (nmol/min/mg 蛋白)	6.53	5.38 (82)	6.19 (95)	7.07 (108)	11.9** (183)	21.0** (321)	11.8## (181)
	UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	0.57	0.62 (109)	0.69 (121)	0.90** (157)	1.22** (214)	1.58** (276)	0.79# (138)
mRNA	<i>CYP1A1</i>	1.06	1.87 (176)	2.43 (229)	8.60** (811)	107** (1,100)	376** (35,500)	0.80 (75)
	<i>CYP2B1</i>	1.26	3.38 (268)	2.09 (166)	13.7** (1,090)	268** (21,200)	1,950** (154,000)	2,930## (233,000)
	<i>CYP3A3</i>	1.66	3.01** (181)	6.19** (373)	8.72** (525)	28.4** (1,710)	83.7** (5,040)	54.2## (3,270)
	<i>CYP4A1</i>	0.78	0.65 (83)	0.69 (88)	0.77 (99)	0.63 (81)	0.55 (70)	0.41## (53)
	<i>GSTA2</i>	3.62	3.76 (104)	3.43 (95)	3.28 (91)	5.54 (153)	10.9 (300)	6.33 (175)
	<i>GSTM4</i>	0.56	0.60 (107)	0.92 (164)	1.32** (236)	3.42** (611)	7.78** (1,390)	13.9## (2,470)
	<i>UDPGTR2</i>	0.90	1.08 (120)	1.04 (116)	1.48** (164)	2.29** (254)	3.64** (404)	3.92## (436)

NA: 該当なし

\*: p<0.05、\*\*: p<0.01 (Dunnett's test 又は Dunn's Rank Sum test)

#: p<0.05、##: p<0.01 (T test 又は Mann-Whitney test)

§: p<0.05、§§: p<0.01 (Fisher's exact test)

() 内は対照群に対する比 (%)

③ ラット又はヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験 (*in vitro*)

Wistar ラット (雌 2 匹) 又はヒト女性に由来する初代培養肝細胞にフルオピラムを 0、1、3、10、30、100 及び 300  $\mu\text{M}$ 、フェノバルビタールを 10、100 及び 1,000  $\mu\text{M}$  並びに EGF を 25 ng/mL の用量で処理後 96 時間培養し、肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験が実施された。

ラット及びヒト由来肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験結果概要は表 48 に示されている。

ラット肝細胞において、フルオピラム処理によりフェノバルビタール処理同様に、細胞増殖を増加させ、PROD、BROD 及び BQ 活性を増加させた。

ヒト由来肝細胞において、フルオピラム処理により PROD、BROD 及び BQ 活性を増加させた。

ヒト由来肝細胞及びラット肝細胞はフルオピラム処理により、CAR 及び PXR の活性化を介して、CYP2B 及び CYP3A を誘導するものと考えられた。

また、ヒト由来肝細胞において、複製 DNA 合成の増加が認められず、フェノバルビタール処理においても同様であった。(参照 68、82、83)

表 48 ラット及びヒト肝細胞を用いた肝薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖試験結果概要 (%)

細胞種	試験項目	フルオピラム ( $\mu\text{M}$ )						フェノバルビタール ( $\mu\text{M}$ )			EGF (ng/mL)
		1	3	10	30	100	300	10	100	1,000	25
ラット	ATP	89	104	106	119*	111	31 <sup>§</sup>	81	91	109	—
	BrdU	281 <sup>§</sup>	304 <sup>§</sup>	345 <sup>§</sup>	388 <sup>§</sup>	261 <sup>§</sup>	NA	224 <sup>§</sup>	295 <sup>§</sup>	270 <sup>§</sup>	420 <sup>§</sup>
	PROD	185*	177	273 <sup>§</sup>	278**	188*	184**	214*	463**	449**	—
	BROD	269*	308 <sup>§</sup>	417 <sup>§</sup>	421*	374 <sup>§</sup>	98	221 <sup>§</sup>	585 <sup>§</sup>	551 <sup>§</sup>	—
	BQ	269 <sup>§</sup>	458 <sup>§</sup>	831 <sup>§</sup>	1,560 <sup>§</sup>	1,800 <sup>§</sup>	147	171**	266 <sup>§</sup>	1,200 <sup>§</sup>	—
ヒト	ATP	109*	113*	112	126 <sup>§</sup>	92	29 <sup>§</sup>	110*	103	111	—
	BrdU	110	92	104	89	66**	NA	88	64**	87	1,460 <sup>§</sup>
	PROD	156*	179 <sup>§</sup>	151	136	186**	5 <sup>§</sup>	231 <sup>§</sup>	170**	312 <sup>§</sup>	—
	BROD	90	84	110	137*	193*	200*	141*	121	404 <sup>§</sup>	—
	BQ	159	168*	182**	134	56*	13**	120	237 <sup>§</sup>	523 <sup>§</sup>	—

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , <sup>§</sup> :  $p < 0.001$  (T test)

— : 試験せず、NA : 細胞毒性のため分析できず

(2) マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験

マウスを用いた発がん性試験において、750 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加したが、フルオピラムに遺伝毒性は認められないことから、この腺腫の増加は非遺伝毒性機序によると考えられた。フルオピラムの毒性プロファイル

から、甲状腺腺腫の増加は直接的な影響ではなく肝薬物代謝酵素誘導を介した機序である可能性が示唆されたため、以下の機序試験が実施された。

### ① 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害 (*in vitro*) 試験

甲状腺ペルオキシダーゼは、甲状腺ホルモンの生合成においてヨウ素の有機化や縮合で重要な役割を果たしており、フルオピラムの甲状腺ペルオキシダーゼに対する直接作用が検討された。

豚甲状腺由来の可溶化マイクロゾームを調製し、グアヤコール (濃度: 3~300  $\mu\text{M}$ ) 及びヨウ化カリウム (濃度: 3~300  $\mu\text{M}$ ) を基質とし、甲状腺ペルオキシダーゼ活性が測定された。

いずれの濃度のグアヤコール及びヨウ化カリウムの酸化反応にも投与の影響は認められなかったことから、フルオピラムは甲状腺ペルオキシダーゼの直接阻害による甲状腺ホルモン合成に影響しないことが示された。(参照 1、56、68)

### ② マウスを用いた肝薬物酵素誘導、肝肥大及び甲状腺関連ホルモン測定に関する試験

甲状腺腫瘍の発生機序を検索する目的で実施された。

C57BL/6J マウス (一群雄 15 匹) にフルオピラムを 3 日若しくは 14 日間混餌 [2,000 ppm (平均検体摂取量: 308 mg/kg 体重/日 (3 日間)、314 mg/kg 体重/日 (14 日間))] 投与又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日若しくは 14 日間強制経口投与し、肝臓及び甲状腺の変化、血漿中の甲状腺ホルモンレベル、肝臓のシトクロム P450 アイソザイム及び UDP-GT 活性が測定された。

本試験結果概要は表 49 に示されている。

フルオピラムは肝臓における薬物代謝酵素を誘導し、 $T_4$ の低下及び TSH を上昇させた。フェノバルビタール投与群においても同様の影響が認められた。(参照 1、57、58、68)



表 49 マウスを用いた甲状腺腫瘍発現機序試験結果概要

検体		フルオピラム		フェノバルビタール			
投与方法		混餌		強制経口投与			
投与期間		3又は14日間					
用量		0 ppm	2,000 ppm(308~314 mg/kg 体重/日)	0 mg/kg 体重/日	80 mg/kg 体重/日		
体重		NA	影響なし	NA	体重増加抑制		
摂餌量		NA	低下	NA	低下		
T <sub>3</sub> (nmol/L)	3日間	1.62	1.64	1.72	1.54*		
	14日間	1.45	1.52	1.62	1.57		
T <sub>4</sub> (nmol/L)	3日間	43.7	30.7**	37	27**		
	14日間	38.1	27.7**	32	26*		
TSH (ng/L)	3日間	3.81	4.48**	4.4	4.4		
	14日間	3.81	4.09*	4.5	4.9*		
肉眼的検査	肝臓	腫大	3日間	0/15	15/15**	0/15	1/15
			14日間	0/15	13/15**	1/15	12/15**
	暗調化	3日間	0/15	1/15	0/15	6/15**	
		14日間	1/15	14/15**	0/15	4/15*	
臓器重量	肝臓	実重量	3日間	NA	159**、#	NA	105#
			14日間	NA	159**、#	NA	122**、#
	比重量	3日間	NA	161**、#	NA	111**、#	
		14日間	NA	161**、#	NA	123**、#	
病理組織学的検査	肝臓	肝細胞肥大	3日間	0/5	5/5**	0/5	4/5*
			14日間	0/5	5/5**	0/5	5/5**
		単細胞壊死	3日間	0/5	1/5	0/5	0/5
			14日間	0/5	4/5*	0/5	0/5
		有糸分裂像増加	3日間	0/5	5/5**	0/5	3/5
			14日間	1/5	0/5	0/5	0/5
P450 比含量(nmol/mg 蛋白)	3日間	1.08	2.33**	0.94	2.31**		
	14日間	1.26	2.15*	0.98	1.33*		
EROD(pmol/min/mg 蛋白)	3日間	90.3	303**	48.1	191**		
	14日間	99.1	262**	35.3	168**		
PROD(pmol/min/mg 蛋白)	3日間	4.93	143**	6.01	89.0**		
	14日間	4.19	94.8**	4.98	72.0**		
BROD(pmol/min/mg 蛋白)	3日間	13.0	1,150**	17.3	872**		
	14日間	12.8	1,180**	18.8	554**		
UDPGT(nmol/min/mg 蛋白)	3日間	16.0	15.4	16.2	17.2		
	14日間	17.1	14.3**	15.2	13.0		

NA: 該当なし

#: 対照群に対する割合 (%)

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (T test)

‡: p<0.05, ††: p<0.01 (Fisher's exact test)

③ <sup>125</sup>I-チロキシンの血中濃度に対する影響

フルオピラム投与マウスにおける T<sub>4</sub>濃度を測定し、フルオピラムが T<sub>4</sub>の体内から消失に与える影響を評価するために実施された。

C57BL/6J マウス（一群雄 5 匹、追加試験：一群雄 1~4 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与、又は C57BL/6J マウス（一群雄 8 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 4 日間混餌投与若しくは 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 4 日間強制経口投与し、<sup>125</sup>I-チロキシン静注後の全血中放射活性を測定し、濃度の増減が評価された。

<sup>125</sup>I-チロキシンの血中濃度に対する影響は表 50 に示されている。

3 日間投与群においては、いずれの検査時期においても対照群より低値を示し、4 日間投与群では、フルオピラムは有意にマウス血中 T<sub>4</sub>濃度を低下させることが明らかとなった。フェノバルビタール投与群においても同様に血中からの T<sub>4</sub>濃度が低下した。（参照 1、59、60、68）

表 50 <sup>125</sup>I-チロキシンの血中濃度に対する影響（対照群比：%）

検体		フルオピラム	フェノバルビタール
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		3 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	1 時間 20 分**	42	51
	2 時間	43	54
	4 時間	51	58
	6 時間	53	69
	24 時間	73	86
投与方法		混餌	強制経口投与
投与期間		4 日間	
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日
全血中放射能活性	40 分	31*	54*
	1 時間 30 分	38*	63*
	4 時間	44*	68*
	24 時間	66*	68*

\* : p<0.01 (T test) 、 \*\* : <sup>125</sup>I-チロキシン静注後の経過時間

④ 肝臓における遺伝子転写物の定量的 PCR 解析

肝臓における甲状腺ホルモン代謝に関わる酵素類の mRNA を測定し、フルオピラムの影響が検討された。

C57BL/6J マウス（一群雄 10 匹）に 2,000 ppm のフルオピラムを 3 日間混餌投与し、又は 80 mg/kg 体重/日の用量でフェノバルビタールを 3 日間強制経口投与し、肝臓における甲状腺ホルモン代謝に関わる酵素類の定量的 PCR 解析を行い、検体投与の影響が検討された。

マウス肝臓における遺伝子転写物の定量結果は表 51 に示されている。

フルオピラム及びフェノバルビタール投与により、いずれにおいても肝臓においてスルホトランスフェラーゼ及びUDPGTmRNAが有意に増加した。(参照 1、61、68)

表 51 マウス肝臓における mRNA の定量結果 (対照群比 : %)

検体		フルオピラム	フェノバルビタール	
投与方法		混餌	強制経口投与	
投与期間		3 日間		
用量		2,000 ppm	80 mg/kg 体重/日	
臓器重量	肝臓			
		実重量	161**	117**
		比重量	160**	119**
P450		<i>Cyp1a</i>	372**	93
		<i>Cyp2b</i>	330*	143
		<i>Cyp3a</i>	2,880**	513**
スルホトランス フェラーゼ		<i>Sult1a</i>	192**	162*
		<i>Sult2a</i>	563**	122
		<i>Sult1d1</i>	421**	196**
UDPGT		<i>Ugt1a</i>	373**	219**
		<i>Ugt2b1</i>	273**	190**
		<i>Ugt2b5</i>	331**	182**

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (T test)

### ⑤ マウスを用いた甲状腺ホルモン測定試験

C57BL/6J マウス（一群雄 15 匹、T<sub>4</sub>及び TSH の経時的測定群は一群雄 60 匹）にフルオピラム又はフェノバルビタールを 0、100 及び 300 mg/kg 体重/日の用量で、3 日間強制経口投与し、甲状腺ホルモン測定試験が実施されフルオピラム投与による血中及び胆汁中の T<sub>4</sub>及び TSH への影響及び血漿中での経時的変化並びに下垂体の *Tsh b* 発現誘導について検討された。

血漿及び胆汁中の T<sub>4</sub>及び TSH 濃度は表 52、*Tsh b* の発現は表 53 に示されている。

フルオピラムを 100 又は 300 mg/kg 体重/日で 3 日間強制経口投与し、最終投与後 2 時間から 48 時間まで血漿中 T<sub>4</sub>は減少したが、血漿 TSH に変化は認めら

れなかった。また、下垂体 *Tsh b* の発現増加が認められた。

フェノバルビタール投与群でも同様の変化が認められた。(参照 68、84)

表 52 血漿及び胆汁中の  $T_4$  及び TSH 濃度

試料	最終投与 後時間	$T_4$ (nmol/L)				TSH(ng/mL)			
		対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		PB (mg/kg 体重/日)	対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		PB (mg/kg 体重/日)
			0	100			300	80	
血漿	2	31.5	22.8**	24.0*	/	2.7	2.6	2.7	/
	8	38.2	28.8**	22.4**	/	2.8	3.0	3.1	/
	14	25.5	20.9**	18.6**	/	3.1	3.1	3.1	/
	24	34.2	25.4**	22.6**	21.3**	3.45	3.37	3.53	3.55
	48	34.5	25.4**	24.1**	/	3.1	3.2	3.2	/
胆汁	24	79.2	79.0	83.9	64.5**	/	/	/	/

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  (Dunnett's test)、\*\* :  $p < 0.01$  (T test)

/ : 該当なし

表 53 *Tsh b* の発現

mRNA	対照群	フルオピラム (mg/kg 体重/日)		フェノバル ビタール (mg/kg 体重/日)
		100	300	80
<i>Tsh b</i>	0.94	1.14	1.40**	1.38**

\*\* :  $p < 0.01$  (Dunnett's test)、\*\* :  $p < 0.01$  (T test)

### ⑥ マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験

C57BL/6J マウス (一群雄 15 匹) を用いて混餌 (原体 : 0、30、75、150、600 及び 750 ppm、平均検体摂取量は表 54 参照) 又は 28 日間の下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験が実施され、血中  $T_4$  及び TSH 濃度、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現量を測定し、用量相関性について検討された。フェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日で強制経口投与して、また、対照群、フルオピラム 750 ppm 投与群及びフェノバルビタール群について回復群 (一群 15 匹) が設けられ、基礎飼料のみが 28 日間与えられた。

表 54 マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

用量 (ppm)	30	75	150	600	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5	13	25	102	128

マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要は表 55 に示されている。

フルオピラムの投与により、30 ppm 以上で PROD 及び BQ 活性の増加、75 ppm 以上投与群で血漿中  $T_4$  濃度の減少及び肝重量増加、150 ppm 以上投与群で UDPGT 活性の増加傾向、600 ppm 以上投与群で下垂体 *Tsh b* の発現増加が認められた。回復期間終了時には、いずれの変化も対照群と同レベルに回復した。

フルオピラム投与により、マウスにフェノバルビタール類似の変化を誘導し、これらの変化には回復性が認められた。(参照 68、85、86)

表 55 マウスを用いた下垂体遺伝子発現、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験の結果概要

検体		フルオピラム						フェノバルビタール
投与方法		混餌						強制経口
投与量		0	30 (ppm)	75 (ppm)	150 (ppm)	600 (ppm)	750 (ppm)	80 (mg/kg 体重/日)
体重		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	増加抑制
摂餌量		NA	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし
T <sub>4</sub>		26.1	18.9** (72)	17.9** (69)	19.5** (75)	16.5** (63)	16.3** (62)	20.1** (77)
TSH		1.4	2.1 (150)	1.6 (114)	1.2 (86)	1.6 (114)	1.6 (114)	1.6 (114)
肝臓 重量	実重量	NA	105	107	111**	127**	136**	110**
	比重量	NA	104	106*	109**	127**	133**	116**
酵素	PROD (pmol/min/mg 蛋白)	4.65	67.2# (1,450)	157# (3,380)	171# (3,680)	202# (4,430)	219# (4,720)	152# (3,270)
	BQ (nmol/min/mg 蛋白)	7.59	10.7* (141)	16.7** (220)	22.0# (290)	39.2# (517)	47.2# (623)	23.0# (303)
	UDPGT- チロキシン (pmol/min/mg 蛋白)	0.770	0.768 (100)	0.854 (111)	1.17 (152)	1.41** (183)	1.03 (133)	1.02 (132)
	UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	1.99	2.22 (112)	2.39 (121)	2.62 (132)	2.76* (139)	2.95** (148)	2.82 (142)
mRNA	<i>Tsh b</i>	1.16	1.23 (106)	1.30 (113)	1.30 (112)	1.66* (143)	1.78** (154)	1.76** (153)

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01、# : p<0.001 (Dunnett's test)

\*\* : p<0.01 (T test)

NA : 該当なし

( ) 内は対照群に対する比 (%)

### ⑦ マウスを用いた甲状腺ろ胞細胞増殖試験

C57BL/6J マウス (一群雄 15 匹) を用いて、混餌 (試験① : 0、750 ppm、試験② : 0、30、75、150、600、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 56 参照) 又はフェノバルビタールを 80 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与し、投与による 28 日間甲状腺ろ胞細胞増殖試験が実施された。(参照 68、87、88)

表 56 マウスを用いた甲状腺ろ胞細胞増殖試験の平均検体摂取量

用量 (ppm)	試験	30	75	150	600	750	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	①	/	/	/	/	127	/
	②	5	13	25	99	124	247

/: 投与されず

フルオピラム及びフェノバルビタール投与群で肝臓の腫大及び暗調化が認められた。

試験①において、フルオピラム投与群で、BrdU 標識指数の増加 (対照群の 1.69 倍)、試験②においても、フルオピラム 600 ppm 以上投与群で、対照群の 1.21 ~ 2.3 倍の増加が認められたことから、検体投与による甲状腺ろ胞細胞の増殖活性亢進が示された。フェノバルビタール投与群では BrdU 標識指数の増加は認められなかった。

細胞増殖活性亢進には、回復性が認められた。

⑧ PXR KO/CAR KO マウスを用いた甲状腺腫瘍増加メカニズム試験

C57BL/6J マウス (一群雄 15 匹) または PXR KO/CAR KO マウス (一群雄 15 匹) を用いて、混餌投与 (0、750 及び 1,500 ppm、平均検体摂取量は表 57 参照) 投与による 28 日間甲状腺腫瘍増加メカニズム試験が実施された。

表 57 28 日間甲状腺腫瘍増加メカニズム試験の平均検体摂取量

系統	C57BL/6J		PXR KO/CAR KO	
用量 (ppm)	750	1,500	750	1,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	125	256	130	247

マウスを用いた甲状腺細胞増殖活性、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現の結果概要は表 58 に示されている。

PXR KO/CAR KO マウスにおいて、750 ppm 以上投与群で肝臓重量増加及び PROD 活性の増加が認められたが、C57BL/6J マウスと比較すると増加の程度は軽度であった。

また、750 ppm 投与群で BQ 活性の減少、1,500 ppm 投与群で UDPGT-チロシン活性の減少が認められた。PXR KO/CAR KO マウスでは、肝細胞肥大、肝細胞の増殖、甲状腺ろ胞細胞の増殖及び下垂体の *Tsh b* の発現量の増加は認められなかった。これらの結果から、本試験で認められたフルオピラムのマウスの肝細胞肥大、肝細胞増殖、甲状腺ろ胞細胞の増殖及び下垂体の *Tsh b* に対する影響は、CAR 及び PXR を介した直接又は二次的影響であると考えられた。(参照

表 58 マウスを用いた甲状腺細胞増殖活性、肝薬物代謝酵素活性及び下垂体 *Tsh b* 発現の結果概要

系統		C57BL/6J			PXR KO/CAR KO			
投与期間		28 日間						
用量		0	750 ppm	1500 ppm	0	750 ppm	1,500 ppm	
体重		NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし	
摂餌量		NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし	
飲水量		NA	影響なし	影響なし	NA	影響なし	影響なし	
肉眼的 検査	肝臓	腫大	0/15	7/15 <sup>#</sup>	14/15 <sup>#</sup>	0/15	0/15	0/15
臓器重量	肝臓	実重量	NA	141 <sup>**</sup>	166 <sup>**</sup>	NA	108 <sup>**</sup>	111 <sup>**</sup>
		比重量	NA	139 <sup>**</sup>	162 <sup>**</sup>	NA	107 <sup>**</sup>	109 <sup>**</sup>
病理組織 学的検査	肝臓	肝細胞肥大	0/15	15/15 <sup>#</sup>	15/15 <sup>#</sup>	0/15	0/15	0/15
		肝細胞壊死 (巣状)	0/15	5/15 <sup>#</sup>	10/15 <sup>#</sup>	0/15	0/15	2/15
		有糸分裂像増加	0/15	0/15	3/15	0/15	0/15	0/15
		炎症性細胞浸潤	6/15	9/15	11/15	4/15	6/15	7/15
甲状腺		BrdU 標識指数	14.3	26.1 <sup>***</sup> (183)	36.1 <sup>***</sup> (256)	10.1	9.91 (99)	8.27 (82)
酵素		P450 比含量 (nmol/mg 蛋白)	0.34	1.24 <sup>***</sup> (363)	1.25 <sup>***</sup> (367)	0.24	0.27 (112)	0.27 (111)
		PROD (pmol/min/mg 蛋白)	2.01	140 <sup>***</sup> (6,990)	302 <sup>***</sup> (15,070)	2.27	3.20 <sup>***</sup> (141)	3.24 <sup>**</sup> (143)
		BQ (nmol/min/mg 蛋白)	2.77	15.2 <sup>***</sup> (549)	21.9 <sup>***</sup> (793)	3.51	2.40 <sup>***</sup> (69)	2.09 <sup>***</sup> (59)
		UDPGT-チロキ シン (pmol/min/mg 蛋白)	0.58	1.06 <sup>***</sup> (184)	1.09 <sup>***</sup> (190)	0.57	0.66 (116)	0.43 <sup>*</sup> (75)
		UDPGT-B (nmol/min/mg 蛋白)	0.73	1.30 <sup>***</sup> (177)	1.43 <sup>***</sup> (196)	0.70	0.66 (95)	0.61 (87)
mRNA		下垂体 <i>Tsh b</i>	1.23	1.92 <sup>**</sup> (156)	2.05 <sup>**</sup> (167)	1.25	1.14 (91)	1.04 <sup>*</sup> (83)

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01、\*\*\* : p<0.001 (Dunnett's test)

# : p<0.01 (Fisher's exact test)

NA : 該当なし

() 内は対照群に対する比 (%)



<まとめ>

① 肝腫瘍について

肝腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、フルオピラムはフェノバルビタールと同様に、CAR 及び PXR を活性化すると考えられた。

② 甲状腺腫瘍について

甲状腺腫瘍形成に関する各種のメカニズム試験により、本剤は甲状腺に対し直接的作用を有することは考え難い。本剤は、陽性対照として設けたフェノバルビタール投与群と同様の結果、すなわち肝臓の薬物代謝酵素誘導、甲状腺ホルモンの低下及び甲状腺刺激ホルモン増加を示した。このことから、本剤が肝臓の UGT/SULT の酵素誘導により甲状腺ホルモンを低下させ、そのネガティブフィードバック作用により TSH を増加させ、その結果、甲状腺ろ胞上皮への持続刺激が、甲状腺ろ胞上皮腫瘍を増加させる可能性が考えられた。この作用は、ラットやマウスではサイロキシグロブリンが欠如するためにヒトと比較し感受性が高いことが知られている。

(3) 28 日間免疫毒性試験

Wistar ラット (一群雌 10 匹) を用いて混餌 (0、200、600 及び 1,800 ppm : 平均検体摂取量は表 59 参照) 投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。

表 59 28 日間免疫毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	600	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	17.2	53.6	156

1,800 ppm 投与群に体重増加抑制傾向が認められ、同群で投与 29 日の摂餌量が有意に 12%低下した。

羊赤血球に対する特異的 IgM の濃度を測定したが、フルオピラム投与群に IgM 濃度の意義ある変化は認められなかった。脾臓及び胸腺重量に有意差は認められなかった。

本試験において免疫毒性は認められず、無毒性量は 600 ppm (53.6 mg/kg 体重/日) であった。(参照 1、62、68)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「フルオピラム」の食品健康影響評価を実施した。

なお、今回、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）、作物残留試験（だいず、キャベツ等）、畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）、後作物残留試験の成績等が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したフルオピラムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、フルオピラムは低用量群では投与後 0.7~15.0 時間、高用量群で 34.5~41.9 時間で  $T_{\text{max}}$  に達し、 $T_{1/2}$  は低用量群で 3.9~16.2 時間、高用量群で 4.8 時間であった。経口投与されたフルオピラムの吸収率は少なくとも 93.6% であり、投与後 168 時間までにほとんどの放射能が排泄された。主に胆汁中に排泄された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、投与 168 時間後で肝臓、腎臓及び赤血球で高かった。未変化のフルオピラムは尿中及び胆汁中には認められず、糞中に 0.41~16.7% TAR 認められた。主要代謝物は尿中に M21(10.1~13.8% TAR)、M30(4.03~5.96% TAR)、M37(4.63~37.8% TAR) 及び M36(3.88~14.1% TAR) が、糞中には M07(7.46~15.8% TAR)、M16(4.06~11.3% TAR) 及び M21(6.12~12.0% TAR) が認められた。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、10% TRR を超える代謝物として M02 が 12.4% TRR（ニワトリ、脂肪）、M03 が 70.5% TRR（ニワトリ、脂肪）、M07 が 21.6% TRR（ヤギ、筋肉）、M21 が 98.6% TRR（ニワトリ 筋肉）、M08 異性体 1 が 35.1% TRR（ヤギ、腎臓）、M08 異性体 2 が 16.3% TRR（ヤギ、腎臓）及び M17 異性体 2 が 17.7% TRR（ヤギ、腎臓）認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したフルオピラムの植物体内運命試験の結果、主要成分として未変化のフルオピラムが認められたほか、10% TRR を超える代謝物として、M18 が 10.4% TRR（いんげんまめ）、M21 が 64.0% TRR（いんげんまめ）、M37 が 29.5% TRR（いんげんまめ）、M38 が 38% TRR（赤ピーマン）及び M40 が 49.8% TRR（ばれいしょ）が検出された。

果物、野菜等を用いた作物残留試験の結果、フルオピラムの最大残留値は国内におけるレタス（茎葉）の 6.39 mg/kg、海外におけるおうとう（果実）の 1.23 mg/kg であった。国内における代謝物の最大残留値は代謝物 M21 があずき（乾燥子実）の 0.084 mg/kg、代謝物 M40 がネクタリン（果実）の 0.008 mg/kg、代謝物 M37 が日本なし（果実）の 0.016 mg/kg であった。海外における代謝物の最大残留値は、M21 でらっかせい（乾燥子実）の 0.150 mg/kg、代謝物 M40 はいちご（果実）の 0.02 mg/kg、代謝物 M37 は定量限界未満であった。

フルオピラム、代謝物 M21 及び代謝物 M02+M03 を分析対象化合物とした畜産物残留試験の 1 倍量の結果、ウシにおいて、フルオピラムは肝臓に最大 0.71  $\mu\text{g/g}$ 、代謝物 M21 は肝臓に最大 1.2  $\mu\text{g/g}$  及び代謝物 M02+M03 は脂肪に最大 0.09  $\mu\text{g/g}$  認められ、乳汁には代謝物 M21 が最大 0.25  $\mu\text{g/g}$  認められた。ニワトリにおいては、フルオピラムは検出限界未満であり、卵中に代謝物 M21 が最大 0.08  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓に

代謝物 M21 が最大 0.16 µg/g 認められた。

各種毒性試験結果から、フルオピラム投与による影響は、主に眼（ラット：角膜混濁、網膜退色等）、肝臓（重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）及び甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大等）に認められた。

発がん性試験において、雌のラットで肝細胞腺腫、雄のマウスで甲状腺ろ胞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。神経毒性、繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの発生毒性試験において、胎児に蛇行性尿管及び/又は尿管拡張及び胸椎体ダンベル状及び/又は二分裂/正常軟骨の増加が認められたが、これらは胎児の発育抑制に起因した所見と考えられた。ウサギの発生毒性試験においても胎児発育抑制が認められた。催奇形性はないと判断した。

畜産動物を用いた動物体内運命試験及び植物体内運命試験において 10%TRR を超える代謝物として M02、M03、M07、M08、M17、M18、M21、M37、M38 及び M40 が認められた。このうち、代謝物 M18 及び M38 はラットにおいて認められなかったが、代謝物 M18 はフルオピラムの抱合体であること、代謝物 M38 は代謝物 M37 の抱合体であり、代謝物 M37 はラットにおいて認められていることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルオピラム（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 60 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 61 にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.20 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 0.012 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、フルオピラムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の 30 mg/kg 体重/日であったが、食品安全委員会は、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量が 50 mg/kg 体重であったこと、マウスを用いた一般薬理試験においても一般状態に対する最大無作用量が 51.2 mg/kg 体重であったことから、各試験における用量設定の差並びに認められた毒性影響及びその程度を総合的に勘案し、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量 50 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

#### 参考

##### <カナダ (2014年) >

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

##### <JMPR (2010年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<EFSA (2013年) >

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

<EPA (2011年) >

cRfD	0.012 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1.2 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重

(不确实係数)

100

(参照 92~96)

表 60 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、50、200、 1,000、3,200 ppm	雄：12.5 雌：14.6	雄：60.5 雌：70.1	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
		雄：0、3.06、 12.5、60.5、204 雌：0、3.63、 14.6、70.1、230			
	90日間亜急性神経毒性	0、100、500、 2,500 ppm	雄：33.2 雌：41.2	雄：164 雌：197	雌雄：肝絶対及び比重量増加等  (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、6.69、 33.2、164 雌：0、8.05、 41.2、197			
2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、30、150、 750/375 (雄)、 1,500 (雌) ppm	雄：1.20 雌：1.68	雄：6.0 雌：8.6	雄：肝細胞肥大等 雌：甲状腺コロイド変化  (雌で肝細胞腺腫発生頻度増加)	
		雄：0、1.20、6.0、 29 雌：0、1.68、8.6、 89			
2世代繁殖試験	0、40、220、 1,200 ppm	P雄：15.1 P雌：17.6 F <sub>1</sub> 雄：13.9 F <sub>1</sub> 雌：16.8	P雄：83.1 P雌：96.3 F <sub>1</sub> 雄：82.4 F <sub>1</sub> 雌：95.6	親動物：肝絶対及び比重量増加等  児動物：体重増加抑制等  (繁殖能に対する影響は認められない)	
		P雄：0、2.7、 15.1、83.1 P雌：0、3.2、 17.6、96.3 F <sub>1</sub> 雄：0、2.6、 13.9、82.4 F <sub>1</sub> 雌：0、3.1、 16.8、95.6			
発生毒性試験	0、30、150、450	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：450	母動物：小葉中心性肝細胞肥大等 胎児：体重低値並びに内臓及び骨格変異の増加  (催奇形性は認められない)	
マウス	18か月間発がん性試験	0、30、150、750 ppm	雄：4.2 雌：5.3	雄：20.9 雌：26.8	雌雄：小葉中心性から汎小葉

		雄:0、4.2、20.9、105 雌:0、5.3、26.8、129			性肝細胞肥大等  (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、10、25、75	母動物:25 胎児:25	母動物:75 胎児:75	母動物:体重増加抑制等 胎児:体重低値  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0、800、5,000、20,000/10,000 ppm 雄:28.5、171、332 雌:32.9、184、337	雄:28.5 雌:32.9	雄:171 雌:184	雌雄:肝絶対及び比重量増加等
	1年間慢性毒性試験	0、100、400、2,000 ppm 雄:0、3.0、13.2、67.6 雌:0、3.8、14.4、66.1	雄:13.2 雌:14.4	雄:67.6 雌:66.1	雌雄:ALP増加等

備考:最小毒性量で認められた所見を記載する。



表 61 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性 試験	初回試験：0、125、 500、2,000 追加試験（雌のみ） ：0、25、50、100	雄：125 雌：50 雌雄：自発運動量の減少
	90 日間亜急性 毒性試験	雄：0、3.06、12.5、 60.5、204 雌：0、3.63、14.6、 70.1、230	雄：60.5 雌：70.1 雌雄：体重増加抑制
	発生毒性試験	母動物：0、30、150、 450	母動物：30 母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下
マウス	一般薬理試験	雌雄：0、51.2、128、 320、800、2,000	雄：320 雌：51.2 雌雄：正向反射低下
イヌ	90 日間亜急性 毒性試験	雄：0、28.5、171、 332 雌：0、32.9、184、 337	雄：171 雌：184 雌雄：体重減少
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

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
M01	N-オキシド体	N-{2-[3-クロロ-1-オキシド-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M02	E-オレフィン体 BCS-AA10627	N-{{E}-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M03	Z-オレフィン体 BCS-AA10650	N-{{Z}-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M04	エノール-GA 体	-
M05	フェノール体	-
M06	フェノール-GA 体	-
M07	7-ヒドロキシ体 BCS-AA10065	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M08	7-OH-GA 体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-{{2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M09	7-OH-glc 体	N-[2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)エチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M10	7-OH-glc-MA 体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-{{2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチル 6-O(カルボキシアセチル)-β-D-グルコピラノシド
M11	7-OH-フェノール体	-
M12	7-OH-フェノール-GA 体	-
M13	7-OH-フェノール-SA 体	-
M14	7-OH-メチル-スルホン体	-
M16	8-ヒドロキシ体	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M17	8-OH-GA 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-{{2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M18	ヒドロキシ-glyc-glyc 体	-
M19	di-OH-GA 体	-
M21	ベンズアミド体 AE F148815	2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M22	ベンゾイル-N-アセチルセリン体	Nアセチル-O-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]セリン
M23	ベンズアミド-N,O-GA 体	1-O-{{2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ}-β-D-グルコピラヌロン酸
M24	ヒドロキシ-ベンズアミド体	-
M25	ベンズアミド-OH	-

記号	略称	化学名
	-GA 体	
M26	ベンズアミド-SA 体	—
M27	ベンズアミド-N-アセチルシステイン体	—
M28	BA-メチル-スルホキシド体	—
M29	BA-メチル-スルホン体	—
M30	安息香酸体	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
M31	ピリジル-ヒドロキシエチル体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタノール
M32	ピリジル-ヒドロキシエチル-GA 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル $\beta$ -D-グルコピラノシドウロン酸
M33	ピリジル-ヒドロキシエチル-glyc 体	—
M34	ピリジル-ヒドロキシエチル-di-glc 体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル 6-O- $\beta$ -D-グルコピラノシル- $\beta$ -D-グルコピラノシド
M35	ピリジル-エチル-ジオール体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール
M36	ピリジル-エチル-ジオール-GA 体	—
M37	PAA 体 BCS-AA10139	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
M38	PAA-glyc 体	—
M39	ヒドロキシ-PAA 体	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル](ヒドロキシ)酢酸
M40	PCA 体 AE C657188	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M41	PCA-メチル-スルホキシド体 AE1344122	3-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M43	ラクタム体	2,9-ビス(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-e][2]ベンゾアゾシン-8(5H)-オン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	benzoxyresorufin-O-dealkylase
BQ	benzyloxyquinoline-O-debenzylase
BUN	血液尿素窒素
CAR	constitutive active receptor
C <sub>max</sub>	最高濃度
EROD	ethoxyresorufin-O-dealkylase
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)
Gsta 2	glutathione S-transferase 2
Gstm 4	glutathione S-transferase Mu 4
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
P450	シトクロム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	pentoxyresorufin-O-dealkylase
PT	プロトロンビン時間
PXR	pregnane X receptor
PXR KO/ CAR KO マウス	PXR 及び CAR ノックアウトマウス
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
UDPGT-N	UDPGT-4-ニトロフェノール
UDPGT-B	UDPGT-ビリルビン
UDPGTR2	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ 2
WBC	白血球数

<別紙 3 : 国内作物残留試験成績 (フルオピラム) >

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					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) [乾燥子実] 2007年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.09	0.08	0.07	0.07
			3	14 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	21 <sup>a</sup>	0.08	0.08	0.06	0.06
			3	35	0.24	0.24	0.19*	0.18
	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.24	0.24	0.18	0.18
			3	14 <sup>a</sup>	0.52	0.51	0.42	0.42
			3	21 <sup>a</sup>	0.88	0.84	0.66	0.65
			3	35	0.77	0.74	0.60	0.60
だいず (露地) [乾燥子実] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.14	0.14	0.11	0.11
			3	21 <sup>a</sup>	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	35	0.21	0.20	0.20	0.20
			3	49	0.33	0.33	0.29	0.28
			3	63	0.36	0.35	0.29	0.29
	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.02	0.02
			3	21 <sup>a</sup>	0.25	0.24	0.18	0.18
			3	35	1.09	1.09	0.87	0.86
			3	49	0.91	0.88	0.64	0.64
			3	63	0.24	0.24	0.19	0.19
あずき (露地) [乾燥子実] 2007年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.07	0.07	0.08	0.08
			3	14 <sup>a</sup>	0.20	0.20	0.19	0.19
			3	21 <sup>a</sup>	0.43	0.42	0.43	0.42
			3	35	0.35	0.34	0.33	0.33
	1	417 <sup>SC</sup>	3	7 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.03	0.03
			3	14 <sup>a</sup>	0.06	0.06	0.05	0.04
			3	21 <sup>a</sup>	0.16	0.16	0.15	0.15
			3	35	0.12	0.12	0.11	0.11
はくさい (露地) [茎葉] 2010年	1	594 <sup>SC</sup>	3	3 <sup>a</sup>	/	/	2.56	2.52
			3	7 <sup>a</sup>			1.93	1.86
			3	14			0.32	0.31
		588 <sup>SC</sup>	3	21			0.30	0.30
	1	482 <sup>SC</sup>	3	3 <sup>a</sup>			3.50	3.41
			3	7 <sup>a</sup>			3.74	3.64
			3	14			2.24	2.18
			480 <sup>SC</sup>	3			21	1.87

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
キャベツ (露地) [葉球] 2012年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	/			0.94	0.93
			3	3 <sup>a</sup>				0.22	0.22
			3	7				0.20	0.20
			3	14				0.15	0.15
			3	21				0.06	0.06
	1	573 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>				2.23	2.20
			3	3 <sup>a</sup>				1.48	1.44
		575 <sup>SC</sup>	3	7				1.38	1.38
			3	14				0.23	0.22
			3	21				0.24	0.24
レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	442 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	12.0	12.0			
			3	7 <sup>a</sup>	4.79	4.73			
			3	14	6.39	6.34			
			3	21	2.40	2.40			
	1	596 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	3.09	3.04			
			3	7 <sup>a</sup>	3.55	3.50			
			3	14	0.50	0.49			
			3	21	0.09	0.09			
			3	1 <sup>a</sup>	7.05	6.96			
			3	7 <sup>a</sup>	3.23	3.20			
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	14	0.17	0.17			
			3	21	0.07	0.06			
			1	313 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	21.5	21.2	
					3	7 <sup>a</sup>	14.7	14.1	
	3	14			4.92	4.73			
	3	21			1.12	1.10			
	たまねぎ (露地) [鱗茎] 2010年	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01		
				3	3	<0.01	<0.01		
3				7	<0.01	<0.01			
3				14	<0.01	<0.01			
1		411 <sup>SC</sup>	3	1	<0.01	<0.01			
			3	3	<0.01	<0.01			
			3	7	<0.01	<0.01			
			3	14	<0.01	<0.01			

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					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] 2008年度、 2009年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	0.60	0.58	0.68	0.66
			3	7	0.39	0.38	0.33	0.32
			3	14	0.47	0.47	0.42	0.40
			3	28	0.30	0.29	0.22	0.22
			3	42	0.21	0.21	0.20	0.20
	1	521 <sup>SC</sup>	3	1	0.77	0.76	0.87	0.86
			3	7	0.42	0.42	0.37	0.37
			3	14	0.33	0.32	0.26	0.26
			3	28	0.12	0.12	0.12	0.12
			3	42	0.12	0.12	0.08	0.08
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	521 <sup>SC</sup>	3	1	0.97	0.92	0.77	0.76
			3	7	0.62	0.60	0.51	0.50
			3	14	0.53	0.52	0.44	0.44
			3	28	0.36	0.36	0.27	0.27
			3	42	0.21	0.21	0.18	0.18
	1	521 <sup>SC</sup>	3	1	0.99	0.95	1.07	1.05
			3	7	0.90	0.88	0.59	0.58
			3	14	0.58	0.58	0.63	0.63
			3	28	0.47	0.47	0.34	0.34
			3	42	0.31	0.30	0.21	0.21
もも (露地・無袋) [果肉] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	0.08	0.08	0.07	0.06
			3	7	0.05	0.04	0.07	0.07
			3	14	0.04	0.04	0.04	0.04
			3	28	0.08	0.08	0.07	0.07
			3	42	0.05	0.04	0.07	0.07
	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	0.18	0.18	0.21	0.20
			3	7	0.17	0.17	0.18	0.18
			3	14	0.16	0.16	0.15	0.15
			3	28	0.19	0.18	0.17	0.16
			3	42	0.07	0.07	0.03	0.03
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	8.08	7.80	4.99	4.97
			3	7	3.64	3.64	2.43	2.42
			3	14	2.00	1.98	1.86	1.80
			3	28	2.70	2.66	1.32	1.30
			3	42	1.81	1.80	0.95	0.94
	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	6.89	6.80	5.63	5.56
			3	7	7.50	7.50	6.15	6.14
			3	14	4.05	3.98	2.37	2.35
			3	28	3.69	3.52	4.83	4.72
			3	42	0.77	0.76	0.30	0.30



作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
うめ (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	1.57	1.52	1.58	1.58
			3	7	0.95	0.94	1.01	1.00
			3	14	0.57	1.56	0.65	0.64
			3	28	0.53	1.52	0.48	0.47
			3	42	0.1	0.16	0.15	0.15
	1	438 <sup>SC</sup>	3	1	1.27	1.26	1.97	1.90
			3	7	0.87	0.84	1.02	0.98
			3	14	0.54	0.53	0.71	0.70
			3	28	0.32	0.32	0.33	0.33
			3	42	0.12	0.12	0.14	0.14
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	0.51	0.50	/	
			3	7	0.38	0.38		
			3	14	0.42	0.42		
			3	28	0.23	0.22		
			3	42	0.04	0.04		
	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	2.45	2.42		
			3	7	1.73	1.70		
			3	14	1.37	1.35		
			3	28	0.23	0.23		
			3	42	0.18	0.18		
すもも (露地・無袋) [果実] 2007年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	/		0.23	0.23
			3	7			0.17	0.17
			3	14			0.19	0.18
			3	28			0.08	0.08
	1		3	1			0.41	0.40
			3	7			0.17	0.16
			3	14			0.38	0.38
			3	28			0.14	0.14
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	/		1.16	1.14
			3	7			0.81	0.80
			3	14			1.03	1.02
			3	28			0.21	0.20
	1		3	1			1.69	1.64
			3	7			2.17	2.10
			3	14			0.69	0.66
			3	28			0.10	0.10
いちご (施設) [果実] 2011年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	/		2.93	2.86
			3	3			2.23	2.21
			3	7			2.01	2.00
			3	14			1.12	1.10
			3	28			0.41	0.40

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
いちご (施設) [果実] 2011年度	1	373 SC	3	1	/			1.99	1.89
			3	3				1.74	1.68
			3	7				0.95	0.94
			3	14				0.65	0.64
			3	28				0.20	0.20
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008年度	1	313 SC	3	1	0.40	0.40	0.39	0.38	
			3	7	0.72	0.70	0.22	0.22	
			3	14	0.56	0.56	0.57	0.57	
			3	28	0.24	0.24	0.25	0.25	
			3	42	0.32	0.32	0.17	0.17	
ぶどう (デラウェア) (施設・無袋) [果実] 2009年度	1	313 SC	3	1	3.55	3.55	3.17	3.06	
			3	7	3.40	3.29	3.20	3.19	
			3	14	1.65	1.64	1.81	1.76	
			3	28	2.07	2.06	1.78	1.78	
			3	42	1.58	1.54	1.39	1.34	

SC:フロアブル剤 /:実施せず

- ・農薬の作物名、使用量、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、作物名、使用量、回数又は PHI に \* を付した。
- ・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、< を付した。

<別紙 4：国内作物残留試験（代謝物）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関			社内分析機関						
					M21		M40		M21		M40		M37	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
だいはず (露地) [乾燥子実] 2007年度	1	417SC	3	7 <sup>a</sup>	<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					<0.008	<0.008	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
					0.010	0.010	0.010	0.010	0.01	0.01	0.01	0.01		
	1	417SC	3	7 <sup>a</sup>	0.024	0.022	0.022	0.022	0.01	0.01	0.01	0.01		
					0.035	0.034	0.034	0.034	0.02	0.02	0.02	0.02		
					0.044	0.042	0.042	0.042	0.03	0.03	0.03	0.03		
					0.032	0.032	0.032	0.032	0.02	0.02	0.02	0.02		
	1	417SC	3	7 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
					0.013	0.012	0.012	0.012	0.006	0.006	0.006	0.006		
					0.016	0.016	0.016	0.016	0.007	0.007	0.007	0.007		
1	417SC	3	7 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004			
				0.020	0.019	0.019	0.019	0.008	0.008	0.008	0.008			
				0.070	0.067	0.067	0.067	0.042	0.041	0.041	0.041			
				0.034	0.032	0.032	0.032	0.016	0.016	0.016	0.016			
1	417SC	3	63	0.014	0.014	0.014	0.014	0.007	0.007	0.007	0.007			
				0.014	0.014	0.014	0.014	0.007	0.007	0.007	0.007			
				0.014	0.014	0.014	0.014	0.007	0.007	0.007	0.007			
				0.014	0.014	0.014	0.014	0.007	0.007	0.007	0.007			

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)										
					公的分析機関			社内分析機関							
					M21		M40		M21		M40		M37		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
あずき (露地) [乾燥子実] 2007年度	1	417SC	3	7 <sup>a</sup>	<0.008	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
					0.020	0.020	0.020	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
					0.072	0.070	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	
					0.084	0.083	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
	1	417SC	3	14 <sup>a</sup>	<0.008	<0.008	<0.008	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					0.011	0.010	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
					0.030	0.030	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
					0.034	0.034	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	
はくさい (露地) [茎葉]	1	594SC	3	3 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
	1	482SC	3	7 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	
1	480SC	3	14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
1	417SC	3	1 <sup>a</sup>	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
				0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関			社内分析機関						
					M21		M40		M21		M40		M37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) [葉球] 2012年度	1	573SC	3	1 <sup>a</sup>	/									
			3	3 <sup>a</sup>										
			3	7										
		3	14											
		3	21											
レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	442SC	3	1 <sup>a</sup>	/									
			3	7 <sup>a</sup>										
			3	14										
		3	21											
		3	21											
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	596SC	3	1 <sup>a</sup>	/									
			3	7 <sup>a</sup>										
			3	14										
		3	21											
		3	21											
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	417SC	3	1 <sup>a</sup>	/									
			3	7 <sup>a</sup>										
			3	14										
		3	21											
		3	21											
リーフ レタス (施設) [茎葉] 2011年度	1	313SC	3	1 <sup>a</sup>	/									
			3	7 <sup>a</sup>										
			3	14										
		3	21											
		3	21											

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)																		
						公的分析機関			社内分析機関															
						M21		M40		M21		M40		M37										
						最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値									
たまねぎ (露地) 【磷基】 2010年	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004				
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
りんご (露地・無袋) 【果実】 2008年度、 2009年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004				
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
						0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008
						0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
りんご (露地・無袋) 【果実】 2008年度、 2009年度	1	521 <sup>SC</sup>	3	1 <sup>a</sup>	3	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004				
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
						0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
りんご (露地・無袋) 【果実】 2008年度、 2009年度	1	521 <sup>SC</sup>	3	28	3	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005				
						0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度		試験 ほ場 数	使用量 (g・ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)								
						公的分析機関			社内分析機関					
						M21		M40		M21		M40		M37
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値			
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005		
				<0.004	<0.004	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005		
				<0.004	<0.004	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005		
		3	7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
		3	14	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.007	0.007	
		3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	3	7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	
				0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.004	0.004	0.004	<0.005	<0.005	0.006	0.006
				0.015	0.015	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.006	0.006
		3	42	0.025	0.024	<0.005	<0.005	0.010	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.016	
		3	1	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	7	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	
もも (露地・無袋) [果肉] 2008年度	1	3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005		
				0.031	0.030	0.006	0.006	0.013	0.013	0.013	<0.005	<0.005	<0.005	
				0.026	0.025	0.007	0.007	0.015	0.014	0.014	0.007	0.007	<0.005	<0.005
		3	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005		
		3	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	
		3	14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	0.008	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	
	1	3	28	0.023	0.022	<0.005	<0.005	0.012	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	
				0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	
				0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関									
					M21			M40			M21			M40			M37			
					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	最高値	平均値	最低値	
					M21						M40						M37			
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025		
			3	7	0.03	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025		
			3	14	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025		
			3	28	0.05	0.04	0.026	0.026	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
			3	42	0.04	0.04	0.033	0.032	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
			3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
	うめ (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	7	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
				3	14	0.03	0.03	<0.025	<0.025	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
				3	28	0.04	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
				3	42	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
				3	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
				3	7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
うめ (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	438 <sup>SC</sup>	3	14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
			3	28	0.005	0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
			3	42	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			3	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			3	7	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	
			3	14	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	





残留値(mg/kg)																																	
作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	公的分析機関						社内分析機関																						
					M21		M40		M21		M40		M40		M37																		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値																	
おとう (施設・無袋) [果実] 2007年度	1	417 <sup>SC</sup>	3	1	/																												
																	3	7	14	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			
																					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
																					0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004		
	3	7	14	28	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007																		
					0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005																		
					0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006																		
	いちご (施設) [果実] 2011年度	1	373 <sup>SC</sup>	3	1	/																											
																		3	3	7	14	28	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004		
																							<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004
																							0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
		3	7	14	28	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																	
<0.004						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																		
0.005						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005																		
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008年度		1	313 <sup>SC</sup>	3	1	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																	
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																	
						<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																	
						0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005																	
		3	7	14	28	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																	
	<0.004					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																		
	0.005					0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005																		
	3	7	14	28	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																		
					<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004																		
					0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005																		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M21		M37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (デラウェア) [果実] 2009年度	1	313 SC	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	42	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

SC:フロアブル剤 /:実施せず

・農薬の作物名、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、作物名、使用量、回数又は PHI に。  
を付した。

・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界を平均し、<を付した。

<別紙5：海外作物残留試験>

<米国>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
豆類 (乾燥果実) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	14	0.012 0.016	0.014	/		
	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	13	0.031 0.022	0.027			
	1	257 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	14	0.012 <0.01	0.011			
	1	251 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	13	0.059 0.076	0.068			
	1	250 <sup>SC</sup> 244 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	14 17 22	0.018 0.011 <0.01 0.011 0.024 0.010	0.015 <0.01 0.017			
らっかせい (乾燥子実) 2006年度	1	242 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01	/		
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	6	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	255 <sup>SC</sup> 254 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	249 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	246 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	251 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	256 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.017 0.018	0.02			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
らっかせい (乾燥子実) 2006年度	1	244 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.012 0.010	0.01	/		
	1	251 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	248 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	252 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	6	<0.010 <0.010	<0.01			
				9	<0.010 <0.010	<0.01			
				13	<0.010 <0.010	<0.01			
らっかせい (乾燥子実) 2008年度	1	491 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	/		
	1	500 <sup>SC</sup>	2	6	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	497 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	497 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	504 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	503 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	508 <sup>SC</sup>	2	7	0.017 0.018	<0.020			
	1	496 <sup>SC</sup>	2	7	0.012 0.010	0.010			
	1	503 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			
	1	496 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
らっかせい (乾燥子実) 2008年度	1	502 <sup>SC</sup>	2	2	<0.010 <0.010	<0.010	/		
				6	<0.010 <0.010	<0.010			
				9	<0.010 <0.010	<0.010			
				13	<0.010 <0.010	<0.010			
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTIF)	1	510 <sup>SC</sup>	2	3	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010	/	
				7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				14	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				21	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				28	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.014	/	
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010	/	
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.059 0.032	/	
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	490 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010	/	
	1	490 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	0.011 0.014	/	
1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTIF)	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	0.013	0.013	0.063		
					0.018		0.060		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	510 <sup>SC</sup>	2	3	<0.010	<0.010	0.025		
				7	<0.010		0.062		
				14	<0.010		0.025		
				21	<0.010		0.060		
				28	<0.010		0.028		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	0.042		
					<0.010		0.042		
					<0.010		0.043		
					<0.010		0.021		
					0.014		0.057		
					<0.010		0.036		
					<0.010		0.029		
					<0.010		0.035		
					<0.010		0.022		
					<0.010		0.024		
<0.010	0.017								
<0.010	0.012								
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	0.062		
					<0.010		0.042		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	490 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	0.027		
					<0.010		0.039		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	530 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	0.012		
					<0.010		0.012		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSF)	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	0.028	0.035	0.121		
					0.042		0.134		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSI)	1	510 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.025	/	
					<0.010		0.054		
				+7	<0.010	<0.010	0.033		
					<0.010		0.058		
	+14	<0.010	<0.010	0.018					
		<0.010		0.026					
	+21	<0.010	<0.010	0.027					
<0.010		0.032							
1	500 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.028			
1	490 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.058			
1	580 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.034			
1	500 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.031			
1	510 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.016			
1	500 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.027			
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTSI)	1	500 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.062		
	1	490 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.021		
	1	490 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.055		
	1	530 <sup>SC</sup>	2	ECH	<0.010	<0.010	0.025		
	1	510 <sup>SC</sup>	2	ECH	0.017 0.045	0.031	0.073 0.150		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTBF)	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	<0.010		
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	<0.010		
	1	510 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010	<0.010	0.011 0.010		



作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTFF)	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	500 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
	1	490 <sup>SC</sup>	2	7	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTIC)	1	500 <sup>SC</sup>	2	16	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.017		
				23	<0.010 <0.010	<0.010	0.015 0.013		
				30	<0.010 <0.010	<0.010	0.017 0.014		
				37	<0.010 <0.010	<0.010	0.014 0.012		
	1	470 <sup>SC</sup>	2	44	<0.010 <0.010	<0.010	0.013 0.010		
				16	<0.010 <0.010	<0.010	0.016 0.017		
				23	<0.010 <0.010	<0.010	0.015 0.021		
				30	<0.010 <0.010	<0.010	0.012 0.014		
1	500 <sup>SC</sup>	2	37	<0.010 <0.010	<0.010	0.014 0.019			
			44	<0.010 <0.010	<0.010	0.018 0.018			
			16	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010			
			23	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010			
らっかせい (乾燥子実) 2013年度 (TRTIC)	1	500 <sup>SC</sup>	2	30	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		
				37	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010		
				44	<0.010 <0.010	<0.010	<0.010 <0.010		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
ばれいしょ (塊茎) 2006年度	1	253 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01	/		
	1	253 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 <sup>SC</sup> 255 <sup>SC</sup>	2	7	0.017 0.016	0.016			
	1	247 <sup>SC</sup> 245 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	244 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	263 <sup>SC</sup> 236 <sup>SC</sup>	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 <sup>SC</sup> 247 <sup>SC</sup>	2	7	<LOD <LOD	<LOD			
	1	244 <sup>SC</sup> 245 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	247 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	245 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	259 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
ばれいしょ (塊茎) 2006年度	1	246 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01	/		
				14	<0.01 <0.01	<0.01			
				21	0.012 0.013	0.013			
ばれいしょ (塊茎) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	<0.01 <0.01	<0.01	/		
				14	<0.01 <0.01	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 は場 数	使用量 (g'ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				21	<0.01 <0.01	<0.01			
てんさい (根) 2006年度	1	253 <sup>SC</sup> 258 <sup>SC</sup>	2	7	0.024 0.024	0.02			
	1	253 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	0.034 0.045	0.04			
	1	253 <sup>SC</sup> 242 <sup>SC</sup>	2	7	0.025 0.026	0.03			
	1	254 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.037 0.033	0.03			
	1	252 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	0.034 0.021	0.03			
	1	250 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	6	0.039 0.035	0.04			
	1	244 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	5	0.023 0.021	0.02			
	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.048 0.0178	0.03			
	1	247 <sup>SC</sup> 245 <sup>SC</sup>	2	7	0.013 0.030	0.02			
	1	251 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	0.023 0.015	0.02			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.041 0.050	0.04			
てんさい (根) 2006年度	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	6	0.013 0.019	0.02			
				13	0.015 0.020	0.02			
				19	0.010 0.010	0.01			
				27	0.010 0.009	0.01			
りんご (果実) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	0.236 0.247	0.242			
	1	253 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.070 0.067	0.068			
	1	256 <sup>SC</sup> 254 <sup>SC</sup>	2	7	0.201 0.191	0.196			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	248 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	0.067 0.053	0.060			
	1	253 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.113 0.211	0.162			
	1	251 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	7	0.065 0.073	0.069			
	1	248 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	0.200 0.134	0.167			
	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.068 0.042	0.055			
	1	256 <sup>SC</sup> 259 <sup>SC</sup>	2	7	0.078 0.135	0.107			
				10	0.066 0.085	0.075			
				14	0.067 0.097	0.082			
	1	244 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.088 0.104	0.096			
	1	253 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.198 0.136	0.167			
	1	253 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.076 0.072	0.074			
	1	257 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	0.163 0.123	0.143			
	1	258 <sup>SC</sup> 259 <sup>SC</sup>	2	7	0.048 0.081	0.064			
りんご (果実) 2006年度	1	251 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.137 0.118	0.127			
	1	251 <sup>SC</sup> 240 <sup>SC</sup>	2	7	0.040 0.051	0.045			
				10	0.098 0.041	0.070			
			14	0.043 0.034	0.038				
りんご (果実) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.190 0.210	0.200			
				10	0.185 0.159	0.172			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				14	0.122 0.106	0.114			
	1	251 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	7	0.163 0.174	0.168			
	1	251 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	0.084 0.086	0.085			
	1	251 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	7	0.088 0.113	0.100			
	1	253 <sup>SC</sup> 258 <sup>SC</sup>	2	7	0.063 0.062	0.063			
	1	249 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	0.076 0.076	0.076			
	1	252 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.093 0.147	0.120			
	1	252 <sup>SC</sup> 254 <sup>SC</sup>	2	7	0.249 0.262	0.255			
	1	250 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	0.059 0.084	0.071			
	1	251 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.086 0.087	0.087			
	1	248 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	7	0.085 0.087	0.086			
	1	254 <sup>SC</sup> 254 <sup>SC</sup>	2	7	0.069 0.093	0.081			
	1	251 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	7	0.086 0.057	0.071			
りんご (果実) 2006年度	1	129~139 SC	4	7	0.061 0.072	0.067			
				10	0.069 0.064	0.066			
				14	0.076 0.052	0.064			
りんご (果実) 2006年度	1	133~134 SC	4	7	0.107 0.095	0.101			
				10	0.091 0.088	0.090			
				14	0.066 0.087	0.076			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
おとう (果実) 2006年度	1	252 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	0	0.510 0.597	0.554	/		
	1	257 <sup>SC</sup> 259 <sup>SC</sup>	2	0	0.637 0.500	0.568			
	1	251 <sup>SC</sup> 253 <sup>SC</sup>	2	0	0.641 0.638	0.639			
	1	254 <sup>SC</sup> 256 <sup>SC</sup>	2	0	0.066 0.066	0.066			
	1	250 <sup>SC</sup> 254 <sup>SC</sup>	2	0	0.194 0.228	0.211			
	1	251 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	0	0.547 0.480	0.514			
				3	0.397 0.432	0.415			
				7	0.426 0.356	0.391			
				10	0.269 0.295	0.282			
				14	0.273 0.294	0.283			
	1	252 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	0	1.23 1.12	1.17			
	1	249 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	0	0.656 0.603	0.630			
	1	245 <sup>SC</sup> 259 <sup>SC</sup>	2	0	0.583 0.437	0.510			
	1	261 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	0	0.162 0.147	0.155			
	1	250 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup>	2	0	0.346 0.355	0.350			
1	254 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	0	0.309 0.250	0.279				

<米国、仏国、イタリア、スペイン、ベルギー、オランダ、英国、独国>

いちご (果実) 2007年度	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	/
				6	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	0	0.047 0.054	0.050	

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
		点滴灌溉 処理		7	0.118 0.090	0.10			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	0.031 0.029	0.03			
				7	0.057 0.055	0.06			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	0.025 0.020	0.02			
	1	248 <sup>SC</sup> 248 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	0.015 0.013	0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	0.079 0.112	0.10			
				7	0.219 0.244	0.23			
	1	262 <sup>SC</sup> 262 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	<0.01 0.013	<0.01			
				7	0.032 0.023	0.03			
	1	251 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	0.039 <0.01	0.02			
				7	<0.01 <0.01	<0.01			
いちご (果実) 2007年度	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup> 点滴灌溉 処理	2	0	<0.01 <0.01	<0.01			
				3	0.013 0.015	0.01			
				7	0.018 0.020	0.02			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				10	0.025 0.033	0.03			
				14	0.034 0.026	0.03			
いちご (果実) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.25	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.22		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.25		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.24		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.79	/	0.02	<0.01	<0.01
				3	0.49		0.01	0.01	<0.01
				5	0.39		0.02	0.02	<0.01
				7	0.37		0.02	0.02	<0.01
	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.28	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.28		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.19		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.10	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.12		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.12		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.11		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.15	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.13	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.18		<0.01	<0.01	<0.01
	1	25 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.33	/	<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.14		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
いちご (果実) 2006年度	1	250 <sup>SC</sup> 施設処理	2	1	0.71	/	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.55		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.63		<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.49		<0.01	<0.01	<0.01

<米国、カナダ>



作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	245 <sup>SC</sup>	2	7	0.410	0.486			
		248 <sup>SC</sup>			0.561				
	1	258 <sup>SC</sup>	2	7	0.136	0.148			
		254 <sup>SC</sup>			0.161				
	1	247 <sup>SC</sup>	2	7	0.340	0.320			
		245 <sup>SC</sup>			0.300				
	1	254 <sup>SC</sup>	2	7	0.238	0.186			
		251 <sup>SC</sup>			0.135				
	1	250 <sup>SC</sup>	2	7	0.386	0.372			
		251 <sup>SC</sup>			0.357				
	1	256 <sup>SC</sup>	2	7	0.101	0.099			
		258 <sup>SC</sup>			0.096				
	1	248 <sup>SC</sup>	2	7	0.231	0.267			
		252 <sup>SC</sup>			0.303				
	1	250 <sup>SC</sup>	2	7	0.639	0.630			
243 <sup>SC</sup>		0.621							
1	252 <sup>SC</sup>	2	7	0.197	0.209				
	254 <sup>SC</sup>			0.221					
1	251 <sup>SC</sup>	2	7	0.142	0.146				
	252 <sup>SC</sup>			0.149					
1	250 <sup>SC</sup>	2	7	0.484	0.474				
	252 <sup>SC</sup>			0.463					
1	248 <sup>SC</sup>	2	7	0.524	0.426				
	254 <sup>SC</sup>			0.328					
1	251 <sup>SC</sup>	2	7	0.565	0.518				
	251 <sup>SC</sup>			0.471					
1	251 <sup>SC</sup>	2	6	0.946	0.948				
	251 <sup>SC</sup>			0.950					
1	252 <sup>SC</sup>	2	7	0.577	0.575				
	252 <sup>SC</sup>			0.572					
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	249 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	7	0.566	0.618			
					0.670				
				10	0.631				
	0.862								
	14	0.542	0.672						
		0.802							

<コスタリカ、エクアドル、グアテマラ、ホンジュラス、コロンビア、メキシコ>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
バナナ (果実全体、 無袋) 2007年度	1	98-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.019 0.018	0.02 (0.02)**	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 <sup>SC</sup>	6*	0	0.258 0.154	0.21 (0.20)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 <sup>SC</sup>	6*	0	0.277 0.215	0.25 (0.24)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.368 0.309	0.34 (0.33)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 <sup>SC</sup>	6*	0	0.194 0.170	0.18 (0.17)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 <sup>SC</sup>	6*	0	0.526 0.494	0.51 (0.49)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.251 0.196	0.22 (0.21)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 <sup>SC</sup>	6*	0	0.058 0.050	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 <sup>SC</sup>	6*	0	0.043 0.043	0.04 (0.04)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 <sup>SC</sup>	6*	0	0.072 0.052	0.06 (0.06)	<0.01	<0.01	<0.01
	1	94-100 <sup>SC</sup>	6*	0	0.050 0.049	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01
1	98-101 <sup>SC</sup>	6*	0	0.074 0.257	0.17 (0.16)	<0.01	<0.01	<0.01	
バナナ (果実全体、 無袋) 2007年度	1	92.7-106 <sup>SC</sup>	6*	0	0.044 0.027	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.034 0.026	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.029 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.010 <0.010	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	93-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.134 0.198	0.17	<0.01	<0.01	<0.01
				2	0.150 0.184	0.17	<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)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
				5	0.211 0.144	0.18	<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.134 0.123	0.13	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ (果実全体、 有袋) 2007年度	1	98-102 <sup>SC</sup>	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-105 <sup>SC</sup>	6*	0	0.037 0.040	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-107 <sup>SC</sup>	6*	0	0.021 0.022	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.028 0.020	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-112 <sup>SC</sup>	6*	0	0.015 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	99-101 <sup>SC</sup>	6*	0	0.017 0.028	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-102 <sup>SC</sup>	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	90-105 <sup>SC</sup>	6*	0	0.012 <0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	96-107 <sup>SC</sup>	6*	0	0.014 0.011	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	100-109 <sup>SC</sup>	6*	0	0.016 0.013	0.01	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ (果実全体、 有袋) 2007年度	1	94-100 <sup>SC</sup>	6*	0	<0.01 0.011	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	98-101 <sup>SC</sup>	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	92.7-106 <sup>SC</sup>	6*	0	0.033 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01
	1	93-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.021 0.021	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
バナナ (果肉、無袋) 2007年度	1	99-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.490 0.506 0.505	0.500	<0.007	<0.001	<0.002
	1	90-105 <sup>SC</sup>	6*	0	0.024 0.024 0.024	0.024	<0.007	<0.001	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
バナナ (果肉、無袋) 2007年度	1	92.7-106 <sup>SC</sup>	6*	0	0.036 0.024 0.028	0.029	<0.007	<0.001	<0.002
	1	93-102 <sup>SC</sup>	6*	0	0.195 0.180 0.182	0.186	<0.007	<0.001	<0.002

<米国>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
アーモンド (可食部) 2006年度	1	251 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	245 <sup>SC</sup> 245 <sup>SC</sup>	2	14	0.019 0.019	0.018			
				21	0.016 0.012	0.014			
				28	0.014 0.013	0.013			
	1	259 <sup>SC</sup> 259 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 0.011	<0.01			
	1	251 <sup>SC</sup> 250 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 <sup>SC</sup> 251 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	244 <sup>SC</sup> 247 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	247 <sup>SC</sup> 246 <sup>SC</sup>	2	14	0.016 0.014	0.015			
ペカン (可食部) 2006年度	1	255 <sup>SC</sup> 252 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	254 <sup>SC</sup> 249 <sup>SC</sup>	2	14	<0.01 0.010	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	251 SC 252 SC	2	13	<0.01 <0.01	<0.01			
		253 SC 249 SC			0.021 0.015				
ペカン (可食部) 2006 年度	1	253 SC 260 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
				21	<0.01 <0.01				
				28	<0.01 <0.01				
	1	256 SC 254 SC	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 SC 253 SC	2	14	<0.01 <0.01				
	1	251 SC 250 SC	2	13	<0.01 <0.01				
	1	254 SC 250 SC	2	12	0.016 0.045				
1	253 SC 246 SC	2	14	<0.01 <0.01					

/: 該当なし、LOD: 検出限界、SC: フロアブル剤

\*: フルオピラムの適用の範囲及び使用方法では5回。

\*\*:( )内の数値は、果肉での平均残留量。果肉での平均残留量=果実全体の分析結果(平均 ppm) ×加工係数 (加工係数=0.9649)

- TRTIF: 植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理したのちに、フルオピラム 500SC を収穫7日前に茎葉処理された。
- TRTSF: 種子処理 (フルオピラム: 1.1 mg/種子) したのちに植付けし、収穫7日前にフルオピラム 500SC で茎葉処理された。
- TRTSI: 種子処理 (フルオピラム: 1.1 mg/種子) したのち、植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理された。
- TRTFF: 茎葉に 12~14 日の間隔をあけて 2 回処理された。(3 ほ場のみ)
- TRTIC: 植付け時にフルオピラム 400SC で畝処理したのちに、フルオピラム 500SC をオーバーヘッドスプリンクラーによる化学溶液灌漑により茎葉処理された。目標 PHI は 30 日であった。
- TRTBF: 播種前にフルオピラム 400SC で土壌処理し、収穫7日前にフルオピラム 500SC で処理された。
- ECH (earliest commercial harvest) : 成熟期 (BBCH 89)

<別紙6：畜産物残留試験成績>

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度 (µg/g)		
				フルオ ピラム	M21	M02+M03
泌乳牛(品 種不明) 雌1~3	1.0 mg/kg 飼料 (0.1倍量) 29日間 強制経口	乳汁	投与1、2、4、 8、10、13、 17、21、24、 26及び29日	<0.003	<0.01~0.04	<0.004
		腎周囲脂肪	30日*	<0.01	<0.01	<0.01
		腸間膜脂肪	30日*	<0.01	<0.01	<0.01
		皮下脂肪	30日*	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	30日*	0.25	0.10	<0.004
		筋肉	30日*	<0.003	0.02	<0.004
		腎臓	30日*	<0.003	0.03	<0.004
	10 mg/kg 飼料 (1倍量) 29日間 強制経口	乳汁	投与1、2、4、 8、10、13、 17、21、24、 26及び29日	<0.01~ 0.01	0.01~0.25	<0.004~ <0.02
		腎周囲脂肪	30日*	0.04	0.18	0.08
		腸間膜脂肪	30日*	0.04	0.16	0.07
		皮下脂肪	30日*	0.04	0.18	0.06
		肝臓	30日*	0.71	1.2	0.04
		筋肉	30日*	<0.01	0.29	<0.02
		腎臓	30日*	<0.01	0.28	<0.02
	30 mg/kg 飼料 (3倍量) 29日間 強制経口	乳汁	投与1、2、4、 8、10、13、 17、21、24、 26及び29日	0.02~0.05	0.03~0.65	<0.02~ 0.03
		腎周囲脂肪	30日*	0.25	0.27	0.28
		腸間膜脂肪	30日*	0.25	0.26	0.29
		皮下脂肪	30日*	0.25	0.37	0.18
		肝臓	30日*	2.1	2.8	0.12
		筋肉	30日*	0.02	0.60	0.02
		腎臓	30日*	0.03	0.72	0.04
	100 mg/kg 飼料 (10倍量) 29日間 強制経口	乳汁	投与1、2、4、 8、10、13、 17、21、24、 26及び29日	0.08~0.16	0.08~1.8	0.02~0.12
		腎周囲脂肪	30日*	0.49	0.85	0.85
		腸間膜脂肪	30日*	0.69	0.72	0.90
		皮下脂肪	30日*	0.57	1.0	0.55

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度 (µg/g)			
				フルオ ピラム	M21	M02+M03	
		肝臓	30日*	4.0	6.9	0.50	
		筋肉	30日*	0.03	1.4	0.04	
		腎臓	30日*	0.07	1.6	0.13	
	100 mg/kg 飼料 (10倍量) (回復群)	乳汁	最終投与 7日後		<0.003	0.39	0.04
			最終投与 14日後		<0.003	0.02	0.03
			最終投与 21日後		<0.003	<0.01	<0.02
		腎周囲脂肪	最終投与 7日後		<0.003	0.47	0.12
			最終投与 14日後		<0.003	<0.01	0.21
			最終投与 21日後		<0.003	<0.01	0.11
		腸間膜脂肪	最終投与 7日後		<0.003	0.45	0.13
			最終投与 14日後		<0.003	<0.01	0.26
			最終投与 21日後		<0.003	<0.001	0.11
		皮下脂肪	最終投与 7日後		<0.003	0.58	0.04
			最終投与 14日後		<0.003	<0.01	0.13
			最終投与 21日後		<0.003	<0.01	0.28
		肝臓	最終投与 7日後		0.06	2.8	0.08
			最終投与 14日後		<0.01	0.59	0.08
			最終投与 21日後		<0.003	0.42	0.04
		筋肉	最終投与 7日後		<0.003	0.77	<0.02
			最終投与 14日後		<0.003	0.15	<0.02
			最終投与 21日後		<0.003	0.19	<0.02

動物種 動物数/群	投与量 投与方法	試料	試料採取日	平均残留濃度 (µg/g)			
				フルオ ピラム	M21	M02+M03	
ニワトリ (品種不 明) 一群雌 9~12羽	0.05 mg/kg 飼料 (0.1 倍量)	腎臓	最終投与 7日後	<0.003	0.86	0.03	
			最終投与 14日後	<0.003	0.07	0.04	
			最終投与 21日後	<0.003	0.05	<0.01	
		卵	投与 0、1、2、 5、7、9、12、 14、16、21、23、 26 及び 28	<0.003	<0.001~ <0.01	<0.004	
	皮膚**	28	<0.003	<0.01	<0.004		
	肝臓	28	<0.003	0.01	<0.004		
	筋肉	28	<0.003	<0.01	<0.004		
	0.5 mg/kg 飼料 (1 倍量)	卵	投与 0、1、2、 5、7、9、12、 14、16、21、 23、26 及び 28 日	<0.003	<0.001~ 0.08	<0.004	
			皮膚**	28	<0.003	0.04	<0.02
			肝臓	28	<0.003	0.16	<0.004
		筋肉	28	<0.003	0.03	<0.004	
	1.5 mg/kg 飼料 (3 倍量)	卵	投与 0、1、2、 5、7、9、12、 14、16、21、 23、26 及び 28 日	<0.003~ <0.01	<0.001~ 0.22	<0.004~ <0.02	
皮膚**			28 日	<0.003	0.10	0.02	
肝臓			28 日	<0.003	0.41	<0.02	
筋肉		28 日	<0.003	0.09	<0.004		
5.0 mg/kg 飼料 (10 倍量)	卵	投与 0、1、2、 5、7、9、12、 14、16、21、 23、26 及び 28 日	<0.003~ <0.01	<0.01~0.72	<0.004~ 0.02		
		皮膚**	28 日	<0.003	0.41	0.05	
		肝臓	28 日	<0.003	1.4	<0.02	
	筋肉	28 日	<0.003	0.29	0.02		
5.0 mg/kg 飼料	卵#	最終投与 8日後	<0.003	0.30	<0.02		



動物種 動物数/群	投与量 投与方法 (回復群)	試料	試料採取日	平均残留濃度 (µg/g)		
				フルオ ピラム	M21	M02+M03
			最終投与 13日後	<0.003	0.11	<0.02
			最終投与 21日後	<0.003	0.03	<0.02
			最終投与 8日後	<0.003	0.12	0.06
		皮膚**	最終投与 13日後	<0.003	0.05	0.03
			最終投与 21日後	<0.003	0.02	<0.004
			最終投与 8日後	<0.003	0.49	<0.02
		肝臓	最終投与 13日後	<0.003	0.19	<0.02
			最終投与 21日後	<0.003	0.01	<0.004
			最終投与 8日後	<0.003	0.21	<0.004
		筋肉	最終投与 13日後	<0.003	0.08	<0.004
			最終投与 21日後	<0.003	0.01	<0.004
			最終投与 8日後	<0.003	0.01	<0.004

\* : 最終投与後 24 時間以内

\*\* : 腹部付近の脂肪を含む

# : 最終投与 8 日、13 日及び 21 日後のサブ・グループの平均値を示す。

定量限界値 ; フルオピラム及び M21 : 0.01 mg/kg、M02+M03 : 0.02 mg/kg

<別紙7：推定摂取量>

食品名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.5kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
だいず	1.09	39	42.5	20.4	22.2	31.3	34.1	46.1	50.2
あずき	0.34	2.4	0.816	0.8	0.272	0.8	0.272	3.9	1.33
はくさい	2.18	17.7	38.6	5.1	11.1	16.6	36.2	21.6	47.1
キャベツ	1.38	24.1	33.3	11.6	16	19	26.2	23.8	32.8
レタス	6.34	9.6	60.9	4.4	27.9	11.4	72.3	9.2	58.3
りんご	0.86	24.2	20.8	30.9	26.6	18.8	16.2	32.4	27.9
日本なし	1.05	6.4	6.72	3.4	3.57	9.1	9.56	7.8	8.19
もも	0.2	3.4	0.68	3.7	0.74	5.3	1.06	4.4	0.88
ネクタリン	2.42	0.1	0.242	0.1	0.242	0.1	0.242	0.1	0.242
すもも	0.4	1.1	0.44	0.7	0.28	0.6	0.24	1.1	0.44
うめ	1.9	1.4	2.66	0.3	0.57	0.6	1.14	1.8	3.42
おうとう	2.1	0.4	0.84	0.7	1.47	0.1	0.21	0.3	0.63
いちご	2.86	5.4	15.4	7.8	22.3	5.2	14.9	5.9	16.9
ぶどう	3.19	8.7	27.8	8.2	26.2	20.2	64.4	9	28.7
牛・筋肉と脂肪	0.04	15.3	0.61	9.7	0.39	20.9	0.84	9.9	0.40
牛・肝臓	0.71	0.1	0.07	0	0.00	1.4	0.99	0	0.00
乳	0.01	264	2.64	332	3.32	365	3.65	216	2.16
合計			255		163		282		280

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数フルオピラムの平均残留値の最大値を、畜産物の残留値は、1倍量処理におけるフルオピラムの最大値を用いた。(参照：別紙3及び6)
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照91)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたフルオピラムの推定摂取量(μg/人/日)
- ・レタスについては、レタス及びリーフレタスのうち残留値の高いレタスの値を用いた。
- ・ぶどうはデラウェアの果実のデータを用いた。
- ・玉ねぎについては全データが定量限界未満であったため摂取量の計算に用いなかった。
- ・ウシ腎臓及びニワトリの全データが定量限界未満であったため推定摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 農薬抄録 フルオピラム (殺菌剤) (2011年) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 3 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄 (ADME、ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 4 ラットにおける分布 (定量的オートラジオグラフィ (QWBA、フェニル標識)) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 5 ラットにおける分布 (定量的オートラジオグラフィ (QWBA、ピリジル標識)) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 6 ラットの臓器及び組織における代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 7 ぶどうにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 8 ぶどうにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2007年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2007年、未公表
- 11 いんげんまめにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 12 いんげんまめにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2006年、未公表
- 13 赤ピーマンにおける代謝 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 14 赤ピーマンにおける代謝 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 15 好氣的土壤中運命試験 (フェニル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 16 好氣的土壤中運命試験 (ピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 17 好氣的土壤中運命試験 (フェニル標識及びピリジル標識) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 18 嫌氣的土壤中運命試験 (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 19 土壌吸着性試験 (非火山灰土壌) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、

- 2005年、未公表
- 20 土壌吸着性試験（火山灰土壌）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2009年、未公表
  - 21 加水分解運命試験（GLP 対応）：Battelle UK Ltd.（英国）、2006年、未公表
  - 22 光分解運命試験（滅菌緩衝液）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2008年、未公表
  - 23 光分解運命試験（滅菌自然水）（GLP 対応）：Bayer Crop Science AG（独国）、2007年、未公表
  - 24 土壌残留試験成績：バイエルクロップサイエンス（株）、2006年、未公表
  - 25 作物残留試験成績：（財）日本食品分析センター/（株）化学分析コンサルタント
  - 26 フルオピラムにおける薬理試験（GLP 対応）：化合物安全性研究所、2009年、未公表
  - 27 ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
  - 28 ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
  - 29 ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2006年、未公表
  - 30 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2000年、未公表
  - 31 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2007年、未公表
  - 32 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
  - 33 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCareAG（独国）、2005年、未公表
  - 34 マウスを用いた局所リンパ節試験（Local Lymph Node Assay:LLNA）（GLP 対応）：Bayer CropScience（仏国）、2006年、未公表
  - 35 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）：Bayer CropScience（仏国）、2005年、未公表
  - 36 イヌ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）：Bayer CropScience（仏国）、2006年、未公表
  - 37 ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2008年、未公表
  - 38 ラットを用いた28日間反復経皮毒性試験（GLP 対応）：Bayer CropScience LP（米国）、2007年、未公表
  - 39 PCA 体（[M40]、動物/植物/土壌中代謝物）のラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与毒性試験：Bayer CropScience（仏国）、2003年、未公表

表

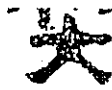
- 40 イヌを用いた試料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007年、未公表
- 41 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 42 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007年、未公表
- 43 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2008年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 45 ウサギを持ちた催奇形性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008年、未公表
- 48 チャイニーズハムスターV79細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 49 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターV79細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006年、未公表
- 51 PCA 体 ([M40]、動物/植物・土壌中代謝物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2000年、未公表
- 52 PCA 体 ([M40]、動物/植物・土壌中代謝物) の培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 53 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) のチャイニーズハムスターV79細胞を用いた HPRT 前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2003年、未公表
- 54 ラットを用いた7日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 55 フェノバルビタールのラットを用いた7日間強制経口投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 56 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害に関する *in vitro* 試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008年、未公表
- 57 マウスを用いた14日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience

- (仏国)、2008年、未公表
- 58 フェノバルビタールのマウスを用いた14日間強制経口投与メカニズム試験(GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
  - 59 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—静注された<sup>125</sup>I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
  - 60 マウスを用いた4日間混餌投与メカニズム試験—常駐された<sup>125</sup>I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2009年、未公表
  - 61 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—肝臓における遺伝子転写物の定量的PCR解析 : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
  - 62 ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP対応)、Bayer CropScience (仏国)、2010年、未公表
  - 63 食品健康影響評価について(平成23年6月8日付け厚生労働省発食安0608第5号)
  - 64 フルオピラム 海外作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
  - 65 フルオピラムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について(回答) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表
  - 66 食品健康影響評価の結果の通知について(平成24年10月1日付け府食第865号)
  - 67 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25年7月2日付け食安発0702第1号)
  - 68 農薬抄録 フルオピラム(殺菌剤)(2014年7月2日改訂) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
  - 69 Metabolism of [phenyl-UL-<sup>14</sup>C]AE C656948 in the lactating goat. (GLP対応) : Bayer CropScience AG (独国)、2008年、未公表
  - 70 Metabolism of [pyridyl-2,6-<sup>14</sup>C]AE C656948 in the lactating goat. (GLP対応) : Bayer CropScience AG (独国)、2008年、未公表
  - 71 Metabolism of [phenyl-UL-<sup>14</sup>C]AE C656948 in the laying hen. (GLP対応) : Bayer CropScience AG (独国)、2008年、未公表
  - 72 Metabolism of [pyridyl-2,6-<sup>14</sup>C]AE C656948 in the laying hen. (GLP対応) : Bayer CropScience AG (独国)、2008年、未公表
  - 73 フルオピラム (BCF-061) フロアブル キャベツ作物残留試験 : 一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
  - 74 フルオピラム 国内作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2014年、未公表
  - 75 AE C656948 500 SC - Magnitude of the Residue in/on Peanuts : Bayer CropScience (米国)、2008年、未公表

- 76 Fluopyram 500 SC and Fluopyram 400 SC – Magnitude of the Residue in/on Peanut : Bayer Cropscience (米国)、2013年、未公表
- 77 Fluopyram : Feeding Study with Daily Cows (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 78 Fluopyram : Feeding Study Laying Hens (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 79 フルオピラム 後作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2013年、未公表
- 80 Fluopyram : Mechanistic investigation in the female rat by dietary administration for up to 7 days. (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2011年、未公表
- 81 Fluopiram : Mechanistic investigations in the liver of female rats following dietary administration. (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2012年、未公表
- 82 Fluopyram : Enzyme and DNA-synthesis induction in cultured rat hepatocytes, main study. : CXR Biosciences Ltd. (英国)、2013年、未公表
- 83 Fluopyram : Enzyme and DNA-synthesis induction in cultured human hepatocytes, main study. : CXRBiosciences Ltd. (英国)、2013年、未公表
- 84 Fluopyram : Mechanistic 3-day toxicity study in the mouse by oral gavage (Thyroid hormone investigations) : Bayer Crop Science (仏国)、2011年、未公表
- 85 Fluopyram : Mechanistic 28-day toxicity study in the mouse by dietary administration (hepatotoxicity and thyroid hormone investigation) (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2012年、未公表
- 86 Fluopyram : Assessment of pentoxyresorufin-O-depentylation and Bezyloxyquinoline-O-debenzylation in 50 liver microsomal samples. (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2013年、未公表
- 87 Fluopyram : 28-day toxicity study for proliferation assessment in the C57BL/6J male mouse. (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2012年、未公表
- 88 Fluopyram : 28-day toxicity study for thyroid cell proliferation in the C57BL/6J male mouse. (GLP 対応) : Bayer Crop Science (仏国)、2013年、GLP
- 89 28-day dietary study to determine potential role of the nuclear pregnane x receptor (Pxr) and Constitutive androstane receptor (Car) on the thyroid changes following the administration of fluopyram to male mice (C57BL/6J and Pxr KO/ Car KO) : Bayer Crop Science (仏国)、2013年、未公表
- 90 食品健康影響評価について (平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 8 号)

- 7
- 91 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
  - 92 EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluopyram,2013
  - 93 JMPR: “Fluopyram” Tox Monograph: p.383-468.2010
  - 94 JMPR:Pesticide residues in food Evaluations. Part I Residues. p.617-657.2012
  - 95 Canada: Evaluation Report Fluopyram ,2014
  - 96 US EPA: Fluopyram Human Health Risk Assessment DP No.D385636,2011

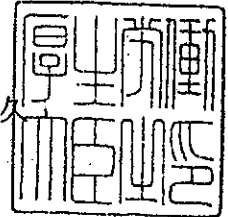




厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 日

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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロビン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 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チアバリカルブイソプロピルに係る食品規格（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。

# ベンチアバリカルブイソプロピル

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：ベンチアバリカルブイソプロピル [ Benthiavalicarb-isopropyl (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

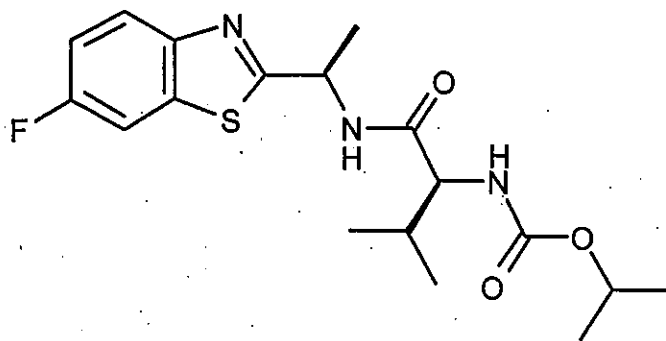
アミノ酸アミドカルバメート系殺菌剤である。ホスファチジルエタノールアミン*N*-メチルトランスフェラーゼの活性を特異的に低下させて細胞膜主要構成成分であるホスファチジルコリンの生合成を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられている。

(3) 化学名

Isopropyl [(*S*)-1-{[(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)ethyl]carbamoyl}-2-methylpropyl]carbamate (IUPAC)

1-Methylethyl [(1*S*)-1-[[[(1*R*)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$
分子量	381.46
水溶解度	13.14 mg/L (20°C, pH 6.3)
分配係数	$\log_{10}Pow=2.52$

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

【作物名】となっているものについては、今回農薬取締法（昭和23年法律第82号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

①15.0%ベンチアバリカルブイソプロピル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	2000倍	100~300 L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
トマト	疫病			収穫7日前まで			
ミニトマト							
ばれいしょ	べと病		200~700 L/10a	収穫30日前まで			
はくさい							
たまねぎ							
ぶどう							

②5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
きゅうり	べと病	1000~1500倍	100~300L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	褐斑病 うどんこ病 黒星病	1000倍					
アスパラガス	疫病	1500倍		収穫7日前まで	2回以内		
ミニトマト		1000~1500倍		収穫前日まで	3回以内		
トマト	葉かび病	1000倍					

②5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%TPN顆粒水和剤 (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	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数									
ばれいしょ	疫病	750～	100～	収穫7日前 まで	3回以内	散布	3回以内									
		1000倍	300L/10a													
夏疫病	べと病	1000倍	100～ 300L/10a		2回以内			3回以内	4回以内							
										250倍	25L/10a					
はくさい	白さび病				1000倍			100～ 300L/10a	2回以内	3回以内	4回以内					
	黒斑病															
たまねぎ	べと病				1000倍				100～ 300L/10a	3回以内	4回以内	5回以内				
	白色疫病															
なす	褐色腐敗病									1000倍	100～ 300L/10a	4回以内	5回以内	3回以内		
	すすかび病															
すいか	褐色腐敗病											1000倍	100～ 300L/10a	5回以内	3回以内	2回以内
	炭疽病															
メロン	べと病			1000倍		100～ 300L/10a	3回以内							3回以内	3回以内	
	つる枯病															
かぼちゃ	べと病	1000倍	100～ 300L/10a				3回以内							3回以内	3回以内	
	疫病															
キャベツ	べと病						1000倍	100～ 300L/10a						2回以内	3回以内	2回以内
	べと病															
ねぎ	べと病				1000倍				100～ 300L/10a					3回以内	3回以内	3回以内
	葉枯病															
らっきょう	白色疫病									1000倍	100～ 300L/10a			2回以内	3回以内	2回以内
だいず	茎疫病															
	べと病															

③5.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・50.0%水酸化第二銅水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
ぶどう	べと病	1000倍	200～700L/10a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内
いちじく	疫病		100～300L/10a	収穫前日まで		株元散布	
いちご						散布	
ブロッコリー	べと病						

④12.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・33.0%フルオピコリドフロアブル

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
かんきつ	褐色腐敗病	5000倍	200～700L/10a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
ぶどう	べと病			収穫30日前まで			
トマト ミニトマト	疫病			収穫前日まで			
きゅうり	べと病	3000倍	100～300L/10a	収穫7日前まで			
はくさい							
たまねぎ	べと病 白色疫病						

⑤10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・60.0%シモキサニル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	2000～3000倍	100～300L/10a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
		750倍	25L/10a				

⑥10.0%ベンチアバリカルブイソプロピル・24.0%シモキサニル顆粒水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ベンチアバリカルブイソプロピルを含む農薬の総使用回数	
ぶどう	べと病	2000～3000倍	200～700 L/10a	収穫30日前まで	3回以内	散布	3回以内	
きゅうり				収穫前日まで				
かぼちゃ	疫病	2000倍	100～300 L/10a	収穫3日前まで				
ねぎ	べと病			収穫14日前まで				
たまねぎ	べと病 白色疫病			収穫7日前まで				
だいず	茎疫病	2000～3000倍	100～300 L/10a	収穫7日前まで	2回以内			2回以内
	べと病							
トマト ミニトマト	疫病	2000倍	100～300 L/10a	収穫前日まで	3回以内			3回以内
ばれいしょ		1500～2000倍		収穫7日前まで				
らっきょう		白色疫病		2000倍		収穫14日前まで		

(2) 海外での使用方法

①3.5%ベンチアバリカルブイソプロピル・35%塩基性塩化銅水和剤 (韓国)

作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用時期	使用回数	使用方法
とうがらし (甘とうがらし類を含む)	疫病	1000倍	収穫3日前まで	3回以内	茎葉処理

②3.5%ベンチアバリカルブイソプロピル・56%プロピネブ水和剤 (韓国)

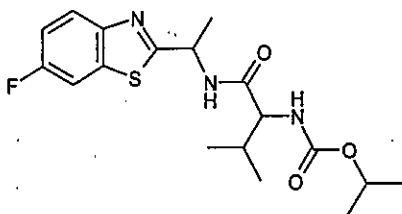
作物名	適用病害虫名	希釈倍率	使用時期	使用回数	使用方法
とうがらし (甘とうがらし類を含む)	疫病	1000倍	収穫7日前まで	3回以内	茎葉処理
	炭疽病				

### 3. 作物残留試験

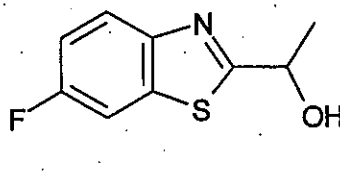
#### (1) 分析の概要

##### ①分析対象の化合物

- ・ベンチアバリカルブイソプロピル
- ・イソプロピル=[(S)-1-[(S)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)エチル]カルバモイル]-2-メチルプロピル]カルバマート (以下、原体混在物 S-L という。)
- ・1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール (以下、代謝物 M-3 という。)  
(抱合体を含む。)



原体混在物 S-L



代謝物 M-3

##### ②分析法の概要

###### 【国内】

###### i) ベンチアバリカルブイソプロピル

試料からアセトンで抽出し、C<sub>18</sub>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・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

または、試料からアセトン・水 (4:1) 混液で抽出し、ヘキサン・酢酸エチル (7:3) 混液に転溶する。NH<sub>2</sub>カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

定量限界：0.005～0.05 ppm

###### ii) ベンチアバリカルブイソプロピル及び原体混在物 S-L

試料からアセトンで抽出し、HLBカラムで精製した後、LC-MS で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、ヘキサン・酢酸エチル (7:3) 混液に転溶し、NH<sub>2</sub>、グラファイトカーボン又は多孔性ケイソウ土等のカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は LC-MS で定量する。

定量限界：各 0.005～0.025 ppm

###### iii) 代謝物 M-3 及び代謝物 M-3 抱合体

試料からアセトン抽出後、酵素処理により脱抱合化する。ヘキサン・酢酸エチル (7:3) 混液に転溶し、NH<sub>2</sub>、グラファイトカーボン又は多孔性ケイソウ土等のカラム



で精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。換算係数 1.9 を用いてベンチアバリカルブイソプロピルに換算した値で示す。

定量限界 : 0.01 ppm

#### 【海外】

##### i) ベンチアバリカルブイソプロピル、原体混在物 S-L 及び代謝物 M-3 (韓国)

試料からアセトン・酢酸 (50 : 1) 混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。シリカゲルカラムで、代謝物 M-3 の画分と、ベンチアバリカルブイソプロピル及び原体混在物 S-L の画分に分け、それぞれ NH<sub>2</sub> 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、試料からアセトン・酢酸 (50 : 1) 混液で抽出し、凝固法で処理した後、ジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで代謝物 M-3 の画分と、ベンチアバリカルブイソプロピル及び原体混在物 S-L の画分に分け、ベンチアバリカルブイソプロピル及び原体混在物 S-L の画分はさらに NH<sub>2</sub> カラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FTD) で定量する。

代謝物 M-3 については、換算係数 1.9 を用いてベンチアバリカルブイソプロピルに換算した値で示す。

定量限界 : 各 0.01~0.02 ppm

#### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、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ベンチアバリカルブイソプロピルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

##### (1) ADI

無毒性量 : 6.9 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) 2 世代

安全係数 : 100

ADI : 0.069 mg/kg 体重/day

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺腫が、マウスにおいては雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫及び肝細胞癌がそれぞれ認められたが、肝臓、甲状腺及び子宮腫瘍のメカニズムから遺伝毒性試験においても生体にとって問題となるような遺伝毒性はなく、本剤の評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ベンチアバリカルブイソプロピルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

(2) ARfD 設定の必要なし

ベンチアバリカルブイソプロピルの単回経口投与等に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) 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

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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてトマト及びぶどうに、カナダにおいてトマト及びぶどうに、EUにおいてばれいしょ、トマト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

ベンチアバリカルブイソプロピルとする。

作物残留試験において原体混在物 S-L 及び代謝物 M-3 の分析が行われているが、原体混在物 S-L は検出例が散見されるものの、代謝物 M-3 及び原体混在物 S-L はいずれもベンチアバリカルブイソプロピルと比較して低いレベルにあることから、規制対象として含めないことにした。

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、食品中の暴露評価対象物質としてベンチアバリカルブイソプロピル (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 (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	5.4
幼小児 (1~6歳)	10.8
妊婦	5.6
高齢者 (65歳以上)	6.3

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

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

ベンチアバリカルブイソプロピ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 <sup>(1)</sup> (ppm) 【ベンチアバリカルブイソプロピル/ 原体混在物S-L/代謝物M-3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
大豆	2	15%顆粒水和剤	塗沫処理 種子重量の0.5% +2000 倍散布300L/10a	1+2	3, 7, 14	圃場A:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#) <sup>(2)</sup> 圃場B:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#)
ばれいしょ (塊茎)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/- 圃場B:0.006/<0.005/- (3回, 21日)
	2	5%顆粒水和剤	250 倍散布 25 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/- 圃場B:<0.005/<0.005/-
はくさい (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:0.595/0.012/<0.01 圃場B:0.026/<0.005/<0.01
	2	12%フロアブル	5000倍散布 80-300 L/10a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:0.17/<0.01/- 圃場B:<0.01/<0.01/-
キャベツ (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	3	3, 7, 14	圃場A:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#) 圃場B:<0.01/<0.01/- (3回, 14日) (#)
ブロッコリー (花蕾)	2	5%水和剤	1000 倍散布 200, 256 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.29/-/- 圃場B:0.38/-/-
たまねぎ (鱗茎)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 150-300 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/<0.01 圃場B:<0.005/<0.005/<0.01
	2	12%フロアブル	3000 倍散布 200 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.005/<0.005/- 圃場B:<0.005/<0.005/-
根深ねぎ (茎葉)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布	3	3, 7, 14	圃場A:0.16/<0.02/- (3回, 14日) (#)
葉ねぎ (茎葉)			300 L/10a			圃場B:0.21/<0.02/- (3回, 14日) (#)
アスパラガス (茎)	2	5%顆粒水和剤	1500 倍散布 278-300 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.08/-/- 圃場B:0.05/-/-
らっきょう (鱗茎)	2	5%顆粒水和剤	1000 倍散布 200 L/10a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-
トマト (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.154/0.011/<0.01 (3回, 3日) 圃場B:0.364/0.020/<0.01
ミニトマト (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	3	1, 7, 14	圃場A:0.71/<0.01/- 圃場B:0.50/<0.01/- (3回, 7日)
	2	12%フロアブル	5000 倍散布 250-300 L/10a	3	1, 7, 14, 21	圃場A:0.20/<0.01/- (3回, 1日) (#) 圃場B:0.06/<0.01/- (3回, 7日) (#)
なす (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	4	1, 3, 7	圃場A:0.24/<0.01/- (4回, 1日) (#) 圃場B:0.72/<0.01/- (4回, 1日) (#)
きゅうり (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 250-300 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.075/<0.005/<0.01 圃場B:0.149/0.008/<0.01
	2	12%フロアブル	5000 倍散布 200-300 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.005/- (3回, 1日) (#) 圃場B:0.10/<0.005/- (3回, 1日) (#)
かぼちゃ (果実)	2	5%水和剤	1000 倍散布 150-300 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.02/-/- (#) 圃場B:0.06/-/- (#)
すいか (果肉)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	5	1, 3, 7	圃場A:0.06/<0.01/- (5回, 3日) (#) 圃場B:0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#)
	2	5%顆粒水和剤	1000 倍散布 150-300 L/10a	5	1, 3, 7	圃場A:<0.01/-/- 圃場B:<0.01/-/-
メロン (果肉)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布 300 L/10a	5	1, 3, 7	圃場A:<0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#) 圃場B:<0.01/<0.01/- (5回, 3日) (#)
いちご (果実)	2	5%水和剤	1000 倍散布 150, 200 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.56/-/- 圃場B:0.24/-/-
大粒種ぶどう (果実)	2	15%顆粒水和剤	2000 倍散布	3	30, 45, 60	圃場A:0.840/0.052/-
小粒種ぶどう (果実)			700 L/10a			圃場B:0.774/0.033/-
小粒種ぶどう (果実)	1	12%フロアブル	5000 倍散布 500 L/10a	3	14, 21, 28	圃場A:0.27/0.005/- (3回, 28日) (#)
大粒種ぶどう (果実)	2	12%フロアブル	5000 倍散布 300, 500 L/10a	3	14, 21, 28 7, 14, 28, 42, 56	圃場A:0.20/<0.005/- (3回, 28日) (#) 圃場B:0.22/-/- (3回, 42日) (#)
いちじく (果実)	2	5%水和剤	1000 倍散布 312, 400 L/10a	3	1, 3, 7	圃場A:0.34/-/- 圃場B:0.31/-/-



## ベンチアバリカルブイソプロピル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 <sup>注1)</sup> (ppm) 【ベンチアバリカルブイソプロピル/原体 混在物S-L/代謝物M-3】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
とうがらし (果実)	1	3.5%水和剤	500倍散布 242L/10a	2	1, 3, 5, 7	圃場A:0.32/<0.02/<0.02 (2回, 3日) (#) <sup>注2)</sup>
	1		500倍散布 242L/10a	3	1, 3, 5, 7	圃場A:0.34/<0.02/<0.02 (3回, 3日) (#)
とうがらし (果実)	1	1.75%顆粒水和剤	500倍散布 250L/10a	4	1, 3, 5, 7	圃場A:0.42/<0.02/<0.02 (4回, 3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。

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
大豆	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
ばれいしょ	0.02	0.02	○			<0.005, 0.006
はくさい	2	2	○			0.595(\$), 0.026
キャベツ	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
ブロッコリー	1	1	○			0.29, 0.38
たまねぎ	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	0.7	○			0.16(#), 0.21(#)(\$)
アスパラガス	0.3	0.3	○			0.08, 0.05
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01(らっきょう)
トマト	2	2	○			0.71, 0.50(ニートマト参照)
なす	2	2	○			0.24(#), 0.72(#)(\$)
その他のなす科野菜	2	2			2 韓国	[0.32-0.42(#)(n=3)(とうがらし)(韓国)]
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	0.5	○			0.075, 0.149
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	0.3	○			0.02(#), 0.06(#)(\$)
すいか	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01(#), <0.01(#)
みかん	0.1		申			0.02-0.03(n=4)
なつみかんの果実全体	1		申			0.37(\$), 0.08
レモン	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
グレープフルーツ	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
ライム	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
その他のかんきつ類果実	1		申			(なつみかんの果実全体参照)
いちご	2	2	○			0.56(\$), 0.24
ぶどう	2	2	○			0.840, 0.774
その他の果実	1	1	○			0.34, 0.31(いちじく)
その他のスパイス	5		申			2.10, 1.83

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内において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。

(別紙3)

ベンチアバリカルブイソプロピル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
大豆	0.05	2.0	1.0	1.6	2.3
ばれいしょ	0.02	0.8	0.7	0.8	0.7
はくさい	2	35.4	10.2	33.2	43.2
キャベツ	0.05	1.2	0.6	1.0	1.2
ブロッコリー	1	5.2	3.3	5.5	5.7
たまねぎ	0.02	0.6	0.5	0.7	0.6
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	6.6	2.6	4.8	7.5
アスパラガス	0.3	0.5	0.2	0.3	0.8
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
なす	2	24.0	4.2	20.0	34.2
その他のなす科野菜	2	2.2	0.2	2.4	2.4
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	10.4	4.8	7.1	12.8
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	2.8	1.1	2.4	3.9
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	1	1.3	0.7	4.8	2.1
レモン	1	0.5	0.1	0.2	0.6
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	1	7.0	14.6	12.5	4.2
グレープフルーツ	1	4.2	2.3	8.9	3.5
ライム	1	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のかんきつ類果実	1	5.9	2.7	2.5	9.5
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
ぶどう	2	17.4	16.4	40.4	18.0
その他の果実	1	1.2	0.4	0.9	1.7
その他のスパイス	5	0.5	0.5	0.5	1.0
計		207.0	122.8	225.9	244.3
ADI比(%)		5.4	10.8	5.6	6.3

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15年12月19日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、トマト及びばれいしょ） |
| 平成15年12月25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18年11月16日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知                   |
| 平成19年 4月26日 | 残留農薬基準告示  |
| 平成19年 4月26日 | 初回農薬登録  |
| 平成19年11月29日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、キャベツ等）      |
| 平成19年12月18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20年 3月13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21年 6月 4日 | 残留農薬基準告示  |
| 平成21年11月 2日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：すいか）           |
| 平成22年 2月22日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請          |
| 平成22年11月24日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びアスパラガス）  |
| 平成23年 2月10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24年 4月26日 | 残留農薬基準告示  |
| 平成24年 3月13日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう）         |
| 平成24年 5月16日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請          |
| 平成24年10月29日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知                   |
| 平成25年 8月 6日 | 残留農薬基準告示  |
| 平成25年 9月27日 | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準                          |

- 値設定依頼（適用拡大：いちご、ブロッコリー等）
- 平成25年12月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成26年 3月24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 2月20日 残留農薬基準告示
- 平成26年11月19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんきつ）
- 平成27年 1月 8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 7月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成28年 1月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成28年 1月28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組合員活動部部長
- 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

ベンチアバリカルブイソプロピル

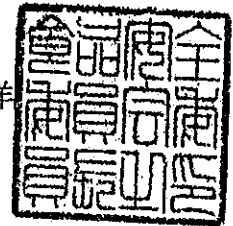
食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.05	
ばれいしょ	0.02	
はくさい	2	
キャベツ	0.05	
ブロッコリー	1	
たまねぎ	0.02	
ねぎ(リーキを含む。)	0.7	注1)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。
アスパラガス	0.3	
その他のゆり科野菜 <sup>注1)</sup>	0.05	
トマト	2	注2)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。
なす	2	
その他のなす科野菜 <sup>注2)</sup>	2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.5	注3)「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。
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.3	
すいか	0.05	
メロン類果実	0.05	
みかん	0.1	注4)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
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 <sup>注3)</sup>	1	
いちご	2	
ぶどう	2	注5)「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。
その他の果実 <sup>注4)</sup>	1	
その他のスパイス <sup>注5)</sup>	5	



府食第581号  
平成27年7月7日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年1月8日付け厚生労働省発食安0108第9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チアバリカルブイソプロピ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

ベンチアバリカルブイソプロピルの一日摂取許容量を0.069 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。

# 農薬評価書

## ベンチアバリカルブイソプロピル

(第6版)

2015年7月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	15
(4) 排泄.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) ばれいしょ.....	17
(2) トマト.....	18
(3) トマト幼苗.....	19
(4) ぶどう.....	19
(5) はくさい.....	20
3. 土壌中運命試験.....	20
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	20
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	21
(3) 分解物の土壌中運命試験.....	21
(4) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23

7. 一般薬理試験.....	24
8. 急性毒性試験.....	24
(1) 急性毒性試験.....	24
(2) 急性神経毒性試験.....	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	26
10. 亜急性毒性試験.....	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	27
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット).....	27
(4) 28日間亜急性毒性試験(マウス).....	28
(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	29
(6) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	30
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	30
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	30
(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	31
12. 生殖発生毒性試験.....	33
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	33
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	34
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	34
(4) 発生毒性試験(ウサギ).....	34
13. 遺伝毒性試験.....	35
14. その他の毒性試験.....	37
(1) 肝腫瘍のメカニズム試験.....	37
(2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験.....	40
(3) 子宮腫瘍発生メカニズム試験.....	41
(4) 二段階形質転換試験.....	41
<b>III. 食品健康影響評価.....</b>	<b>42</b>
・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.....	47
・別紙3: 作物残留試験成績(国内).....	49
・別紙4: 作物残留試験成績(海外).....	53
・別紙5: 推定摂取量.....	54
・参照.....	55

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 2003年 12月 19日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：きゅうり、トマト及びばれいしょ）
- 2003年 12月 25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1225008号）
- 2003年 12月 26日 関係書類の接受（参照1～78）
- 2004年 1月 8日 第26回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2004年 1月 14日 第5回農薬専門調査会
- 2004年 6月 2日 追加資料受理（参照79）
- 2004年 6月 30日 第13回農薬専門調査会
- 2004年 12月 16日 追加資料受理（参照80）
- 2004年 3月 2日 第25回農薬専門調査会
- 2005年 8月 19日 追加資料受理（参照81）
- 2005年 10月 12日 第37回農薬専門調査会
- 2006年 3月 6日 追加資料受理（参照82）
- 2006年 9月 6日 第4回農薬専門調査会総合評価第一部会
- 2006年 9月 25日 第3回農薬専門調査会幹事会
- 2006年 10月 5日 第162回食品安全委員会（報告）
- 2006年 10月 5日 から11月3日まで国民からの意見・情報の募集
- 2006年 11月 15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
- 2006年 11月 16日 第168回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照83）
- 2007年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照84）
- 2007年 4月 26日 初回農薬登録

### —第2版関係—

- 2007年 11月 29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：なす、キャベツ等）
- 2007年 12月 18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1218003号）、関係書類の接受（参照85、86）
- 2007年 12月 20日 第220回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 3月 5日 第37回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 3月 12日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 3月 13日 第230回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣に通知）（参照87）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照88）

### —第3版関係—

- 2009年 11月 2日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及



- び基準値設定依頼（適用拡大：すいか）
- 2010年 2月 22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2号）、関係書類の接受（参照 89～101）
- 2010年 2月 25日 第 321 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 11月 24日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かぼちゃ及びアスパラガス）
- 2010年 12月 2日 関係書類の接受（参照 102～104）
- 2011年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 2月 7日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2011年 2月 10日 第 366 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 106）
- 2012年 4月 26日 残留農薬基準告示（参照 107）

－第 4 版関係－

- 2012年 3月 13日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう）
- 2012年 5月 16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 0516 第5号）
- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照 108～110）
- 2012年 5月 24日 第 432 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 10月 29日 第 451 回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 111）
- 2013年 8月 6日 残留農薬基準告示（参照 112）

－第 5 版関係－

- 2013年 9月 27日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：いちご、ブロッコリー等）
- 2013年 12月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1206 第2号）
- 2013年 12月 10日 関係書類の接受（参照 113～115）
- 2013年 12月 16日 第 498 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 1月 6日 追加資料受理（参照 116）
- 2014年 3月 24日 第 508 回食品安全委員会（審議）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 117）
- 2015年 2月 20日 残留農薬基準告示（参照 118）

－第 6 版関係－

- 2014年 11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（適用拡大：かんきつ）
- 2015年 1月 8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 0108 第 9 号）、関係書類の  
接受（参照 119～123）

2015 年 1 月 20 日 第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2015 年 4 月 22 日 第 44 回農薬専門調査会評価第四部会  
2015 年 5 月 15 日 第 123 回農薬専門調査会幹事会  
2015 年 5 月 26 日 第 562 回食品安全委員会（報告）  
2015 年 5 月 27 日 から 6 月 25 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015 年 6 月 29 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 7 月 7 日 第 569 回食品安全委員会（報告）  
（同日付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）

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

\*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）

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

\*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）

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

（2015 年 7 月 1 日から）

佐藤 洋（委員長）  
山添 康（委員長代理）  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井克枝  
堀口逸子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2006 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）  
廣瀬雅雄（座長代理）  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\*：2005 年 10 月 1 日から

(2007年3月31日まで)

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

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

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

(2010年3月31日まで)

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

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

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

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)  
林 眞 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
小澤正吾

代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介  
西川秋佳

福井義浩  
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

川合是彰  
川口博明  
小林裕子  
三枝順三  
佐々木有

布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久  
平塚 明

義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

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

川口博明  
代田眞理子  
玉井郁巳

根本信雄  
森田 健  
與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田眞理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)

清家伸康  
林 真

藤本成明  
堀本政夫

相磯成敏  
浅野 哲  
篠原厚子

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) \*  
松本清司 (座長代理)  
小澤正吾  
川口博明  
桑形麻樹子

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
太田敏博  
小野 敦

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)  
長野嘉介 (座長代理)  
井上 薫  
加藤美紀

平塚 明  
福井義浩

腰岡政二  
佐藤 洋  
杉原数美  
根岸友恵

高木篤也  
田村廣人  
中島美紀  
永田 清

佐々木有  
代田真理子  
玉井郁巳  
中塚敏夫

山崎浩史  
若栗 忍

細川正清  
本間正充  
山本雅子  
吉田 充

中山真義  
八田稔久  
増村健一  
義澤克彦

本多一郎  
森田 健  
山手丈至  
與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

## 要 約

アミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤である「ベンチアバリカルブイソプロピル」(CAS No.177406-68-7)について、各種資料を用いて、食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験(かんきつ)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)、植物体内運命(ばれいしょ、トマト等)、作物残留、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、ベンチアバリカルブイソプロピル投与による影響は、主に肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞過形成)及び血液(貧血)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、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。

発がん性試験では、肝臓(ラット及びマウス)、子宮(ラット)、甲状腺(マウス)に腫瘍の増加が認められたが、いずれも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ベンチアバリカルブイソプロピル(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、ラットを用いた2世代繁殖試験の6.9 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0.069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、ベンチアバリカルブイソプロピ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)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

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ベンチアバリカルブイソプロピル

英名：benthiavalicarb-isopropyl (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：イソプロピル[(*S*)-1-{{(*R*)-1-(6-フルオロ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-

エチル}カルバモイル}-2-メチルプロピル]カーバメート

英名：isopropyl[(*S*)-1-{{(*R*)-1-(6-fluoro-1,3-benzothiazol-2-yl)-ethyl}carbamoyle}-2-methylpropyl]carbamate

#### CAS (No.177406-68-7)

和名：[(*S*)-1-[[[(*R*)-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]アミノ]カルボニル]-2-メチルプロピル]カルバミン酸

英名：[(*S*)-1-[[[(*R*)-1-(6-fluoro-2-benzothiazolyl)ethyl]amino]carbonyl]-2-methylpropyl]carbamic acid

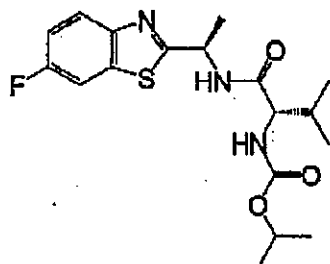
### 4. 分子式

$C_{18}H_{24}FN_3O_3S$

### 5. 分子量

381.46

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

ベンチアバリカルブイソプロピルは、1992年に株式会社ケイ・アイ研究所により開発されたアミノ酸アミドカーバメート系殺菌剤であり、作用機構はリン脂

質の生合成系阻害である。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：かんきつ）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、ベンチアバリカルブイソプロピルのフェニル環炭素を<sup>14</sup>Cで均一に標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]BVI」という。）及びバリン部のα-炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[val-<sup>14</sup>C]BVI」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）からベンチアバリカルブイソプロピルの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。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) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄各 2 又は 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]BVI 若しくは[val-<sup>14</sup>C]BVI を 5 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 400 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

[val-<sup>14</sup>C]BVI の C<sub>max</sub> 及び T<sub>1/2</sub> は[phe-<sup>14</sup>C]BVI に比べ高い値が認められた。（参照2）

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[phe- <sup>14</sup> C]BVI				[val- <sup>14</sup> C]BVI			
		5		400		5		400	
投与量 (mg/kg 体重)									
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
全血	T <sub>max</sub> (hr)	3.4	9.2	9.5	9.6	5.4	6.8	12.0	12.0
	C <sub>max</sub> (µg/g)	0.32	0.42	6.55	7.18	0.56	0.50	26.2	20.6
	T <sub>1/2</sub> (hr)	15.1	34.9	10.4	35.7	312	363	259	214
	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/g)	4.52	10.7	107	126	32.8	29.9	2,000	1,410
血漿	T <sub>max</sub> (hr)	2.0	4.4	10.5	10.4	6.0	6.0	13.6	9.6
	C <sub>max</sub> (µg/g)	0.53	0.55	7.50	8.06	0.68	0.65	34.7	25.7
	T <sub>1/2</sub> (hr)	16.3	20.6	15.2	14.4	149	127	103	109
	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/g)	6.86	12.7	140	190	27.2	24.0	1,830	1,170

##### ② 吸収率

胆汁中排泄試験[1.(4)②]より得られた総放射能回収率から、糞中排泄率及びケージ残渣中放射能量の合計量を減じて算出された吸収率は低用量群で88.7~97.2%、高用量群で41.1~53.6%であった。（参照2）

(2) 分布

① 単回投与

Fischer ラット (一群雌雄各 12 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]BVI 若しくは [val-<sup>14</sup>C]BVI を低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの試験群においても組織中放射能は速やかに減少し、肝臓及び腎臓を含む全組織で投与 168 時間後には、[val-<sup>14</sup>C]BVI の低用量群の雄及び高用量群の雌雄におけるカーカス<sup>1</sup>を除き 1% TAR を超える組織はなかった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	検体	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
5 mg/kg 体重	[phe- <sup>14</sup> C] BVI	雄	膀胱(8.43)、胆管(6.45)、肝臓(3.46)、脳下垂体(1.76)、前立腺(1.34)、甲状腺(1.18)、副腎(1.11)、リンパ節(1.10)、大動脈(1.08)、脂肪(0.97)、腎臓(0.95)、その他(0.7 未満)	肝臓(0.14)、その他(0.1 未満)
		雌	胆管(3.22)、肝臓(2.78)、膀胱(2.27)、リンパ節(2.25)、脳下垂体(1.69)、脂肪(1.40)、副腎(1.22)、腎臓(1.12)、卵巣(1.00)、その他(1.0 未満)	肝臓(0.11)、その他(0.10 未満)
	[val- <sup>14</sup> C] BVI	雄	胆管(7.19)、膀胱(4.51)、肝臓(3.99)、膵臓(1.64)、甲状腺(1.42)、副腎(1.30)、リンパ節(1.17)、腎臓(1.14)、脂肪(1.06)、その他(1.0 未満)	肝臓(0.34)、大動脈(0.22)、腎臓(0.20)、副腎(0.16)、心臓(0.15)、甲状腺(0.14)、肺(0.14)、前立腺(0.12)、膀胱(0.12)、皮膚(0.11)、気管(0.11)、血液(0.11)、その他(0.1 未満)
		雌	胆管(4.99)、リンパ節(4.12)、肝臓(3.21)、膵臓(1.82)、脂肪(1.56)、子宮(1.54)、副腎(1.38)、卵巣(1.38)、甲状腺(1.24)、腎臓(1.12)、褐色脂肪(1.09)、ハーダー腺(1.04)、大動脈(1.00)、その他(0.9 以下)	骨(0.35)、肝臓(0.29)、胆管(0.15)、腎臓(0.14)、副腎(0.12)、大動脈(0.10)、その他(0.1 未満)
400 mg/kg 体重	[phe- <sup>14</sup> C] BVI	雄	膀胱(330)、胆管(176)、リンパ節(103)、肝臓(91.0)、副腎(81.1)、大動脈(80.5)、甲状腺	肝臓(3.24)、肺(2.62)、脾臓(2.51)、その他(0.9 未満)

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ。)

			(68.2)、脂肪(57.7)、前立腺(55.2)、その他(45.0 未満)	
		雌	膀胱(158)、リンパ節(142)、脂肪(129)、胆管(122)、脳下垂体(112)、肝臓(92.6)、副腎(91.5)、褐色脂肪(90.2)、大動脈(83.9)、骨髄(64.5)、卵巣(63.3)、甲状腺(54.3)、膵臓(51.2)、その他(50 未満)	肝臓(4.21)、その他(2.3 未満)
	[val- <sup>14</sup> C] BVI	雄	膀胱(282)、リンパ節(159)、胆管(154)、肝臓(109)、脳下垂体(88.2)、甲状腺(79.9)、副腎(77.5)、膵臓(69.7)、前立腺(66.4)、大動脈(53.9)、脂肪(50.6)、その他(45 未満)	胆管(18.6)、肝臓(18.1)、腎臓(12.5)、副腎(11.4)、大動脈(9.87)、心臓(9.61)、膀胱(8.70)、肺(8.19)、その他(8 未満)
		雌	胆管(158)、脳下垂体(144)、膀胱(125)、リンパ節(123)、肝臓(100)、副腎(85.1)、大動脈(82.9)、膵臓(71.4)、褐色脂肪(70.0)、卵巣(67.5)、骨髄(65.8)、甲状腺(53.9)、脂肪(53.3)、ハーダー腺(52.1)、その他(50 未満)	肝臓(15.7)、胆管(12.7)、腎臓(10.3)、大動脈(8.51)、副腎(7.64)、膀胱(6.50)、その他(6 未満)

1) : 5 mg/kg 体重投与群は投与 6 時間後、400 mg/kg 体重投与群は投与 8 時間後。

## ② 反復投与

Fischer ラット (一群雌雄各 4 匹) に [val-<sup>14</sup>C]BVI を低用量で 7 又は 14 日間反復強制経口投与し、組織内分布試験が実施された。試料は最終投与 1、3、7 及び 14 日後に採取された。

組織内分布及び残留放射能の消長は表 3 に示されている。

7 日投与群の最終投与 1 日後で、組織中には雌雄それぞれ 1.9 及び 3.3% TAR の残留放射能が認められた。14 日投与群の最終投与 1 日後で、組織中に雌雄それぞれ 1.0 及び 2.4% TAR の残留放射能が認められた。組織内残留放射能は時間経過とともに減少し、14 日投与群の投与 14 日後で雌雄ともに皮膚及び血液を除き概ね 0.1% TAR 以下となった。組織内残留放射能は、いずれの時期においても雌に比較して雄に高い傾向が認められた。

残留放射能濃度は雌に比べ雄で高い傾向を示した。いずれの時期においても雌雄ともに消化管に最も高い濃度が認められ、14 日投与群の最終投与 14 日後には、雄ではハーダー腺及び心臓を除いて血液中濃度 (0.934 µg/g) 以下であり、雌では全ての組織において血液中濃度 (0.575 µg/g) 以下であり、特に放

射能の残留する組織はないものと考えられた。(参照 95)

表 3 組織内分布及び残留放射能の消長 (µg/g)

群		雄	雌
7日間 投与群	最終投与1日 後	盲腸(7.97)、回腸(5.84)、空腸(3.68)、肝臓(3.13)、胆管(3.01)、結腸(2.61)、皮膚(2.58)、十二指腸(1.74)、下垂体(1.63)、骨髄(1.61)、その他(1.5未満)	回腸(15.3)、盲腸(14.7)、結腸(6.72)、空腸(5.82)、肝臓(3.65)、十二指腸(3.13)、胆管(2.55)、甲状腺(1.53)、ハーダー腺(1.01)、その他(1.0未満)
14日間 投与群	最終投与1日 後	回腸(18.6)、盲腸(12.3)、空腸(7.55)、胆管(5.22)、肝臓(5.11)、結腸(4.93)、十二指腸(4.92)、ハーダー腺(2.66)、下垂体(2.54)、腎臓(2.43)、甲状腺(2.13)、骨髄(2.12)、その他(2.0未満)	盲腸(7.94)、回腸(7.37)、結腸(4.60)、肝臓(4.30)、胆管(4.24)、胃(2.57)、空腸(2.19)、十二指腸(1.69)、下垂体(1.67)、甲状腺(1.28)、その他(1.2未満)
	最終投与7日 後	肝臓(1.58)、ハーダー腺(1.24)、腎臓(1.17)、心臓(1.13)、甲状腺(1.12)、副腎(1.07)、動脈(1.06)、血液(0.96)、脾臓(0.96)、筋肉(0.96)、その他(0.96未満)	肝臓(1.38)、腎臓(0.78)、甲状腺(0.77)、ハーダー腺(0.76)、胆管(0.72)、心臓(0.70)、血液(0.65)、その他(0.6未満)
	最終投与14 日後	心臓(1.04)、ハーダー腺(0.96)、血液(0.93)、筋肉(0.88)、肝臓(0.81)、皮膚(0.78)、腎臓(0.78)、動脈(0.78)、脾臓(0.68)、顎下腺(0.68)、肺(0.66)、甲状腺(0.65)、十二指腸(0.61)、その他(0.6未満)	血液(0.58)、心臓(0.57)、ハーダー腺(0.53)、肝臓(0.53)、腎臓(0.51)、脾臓(0.47)、十二指腸(0.44)、筋肉(0.40)、小脳(0.40)、顎下腺(0.39)、甲状腺(0.39)、その他(0.35未満)

### (3) 代謝

#### ① 単回投与

尿及び糞中排泄試験[1. (4) ①]で得られた尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4) ②]で得られた尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (2) ①]で得られた血漿、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。

尿中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物として M-15、M-18 及び M-19 が、投与後 72 時間にそれぞれ 0.4~1.2% TAR、0.1~0.7% TAR 及び 0.6~1.2% TAR 検出された。

投与後 120 時間に糞中からは、低用量群では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 0.3~2.2% TAR、主要代謝物として M-15 が 21.1~31.5% TAR、高用量群では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが多くの割合を占め、12.1~22.2% TAR 検出された。

血漿中、肝臓中及び腎臓中からは、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物として M-15 及び M-18 が認められた。

胆汁中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物として M-15 のグルタチオン抱合体である B11 が検出された。そのほか、代謝物 M-3、M-15 及び多くの微量代謝物が認められた。

ベンチアバリカルブイソプロピルの主要代謝経路は、基本骨格の水酸化及びその抱合であり、アミド結合の開裂も認められた。ベンチアバリカルブイソプロピルはエポキシド中間体を経てグルタチオン抱合を受け代謝されると推定された。さらに各代謝物のグルタチオン抱合体はシステイニルグリシン、システイン抱合体を経てメルカプトール酸抱合体に代謝変換され、さらにメルカプトール酸はチオール体に分解され、次いでメチルスルフィドを経てメチルスルホンに酸化されるものと推定された。(参照 2)

## ② 反復投与における代謝物の同定・定量

ラットを用いた試験 [1. (2) ②] で得られた血漿、尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中代謝物の分析は微量のため分析できなかった。尿中には少量の代謝物 M-15、M-18 及び M-19 が確認された。単回投与試験と異なる代謝物として、尿中に代謝物 M-19 の異性体と考えられる代謝物が認められた。(参照 95)

## ③ ラット肝 S-9 における代謝試験

[phe-<sup>14</sup>C]BVI 又は [val-<sup>14</sup>C]BVI を 7.1~7.6  $\mu\text{mol/g protein}$  でラット肝 S9 溶液 (約 2 mg protein/mL を含有) に添加し、ベンチアバリカルブイソプロピルの代謝速度の測定及び代謝物の同定試験が実施された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、消失半減期は 1.8~1.9 分であった。主要代謝物はグルタチオン抱合体及びベンゾチアゾール体が水酸化された M-15 と同定された。

主要代謝経路はグルタチオン抱合化及び代謝物 M-15 への変換であると考えられた。(参照 3)

## (4) 排泄

### ① 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]BVI 又は [val-<sup>14</sup>C]BVI を低用量若しくは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。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄経路及び速度において、性差及び標識体の差はなく、いずれの投与群でも放射能の排泄は早く、投与後 48 時間で 72%TAR 以上が排泄された。(参照 2)

表 4 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量	[phe- <sup>14</sup> C]BVI				[val- <sup>14</sup> C]BVI			
	5 mg/kg		400 mg/kg		5 mg/kg		400 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	14.3	24.9	8.41	13.1	9.0	22.3	7.1	11.5
糞	81.8	67.3	79.0	78.0	79.2	62.7	83.1	80.6
ケージ洗浄液	2.7	4.2	1.6	2.1	2.3	5.0	2.7	2.5
ケージ残渣	0.1	0.7	0.01	0.1	0.02	1.2	0.2	0.2
カーカス	0.1	0.03	0.2	0.4	1.5	0.8	1.5	1.1
組織	1.5	0.4	0.2	0.2	1.4	0.7	0.5	0.3
総回収率	100	97.5	89.4	93.8	93.4	92.7	95.0	96.3

② 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]BVI 又は [val-<sup>14</sup>C]BVI を低用量若しくは高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 48 時間の胆汁中排泄では、用量間で明らかな差が認められ、低用量群では 63.6~90.4%TAR が、高用量群では 27.8~40.3%TAR が排泄された。ラット体内において、投与放射能は低用量群では胆汁を介して糞中に主に排泄されたが、高用量群では吸収されず直接糞中に排泄されるものが増加した。(参照 2)

表 5 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量	[phe- <sup>14</sup> C]BVI				[val- <sup>14</sup> C]BVI			
	5 mg/kg		400 mg/kg		5 mg/kg		400 mg/kg	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	5.96	4.2	10.3	2.1	9.3	19.1	13.1	3.8
糞	1.1	1.9	32.2	60.9	1.5	3.8	42.2	54.0
ケージ洗浄液	1.1	1.6	2.4	0.3	0.9	3.9	4.5	2.3
ケージ残渣	NS	0.2	0.01	0.01	0.01	ND	0.04	2.1
胆汁	86.6	90.4	37.4	40.3	78.1	63.6	27.8	30.7
カーカス	2.28	1.0	3.4	3.8	2.1	2.1	3.8	4.3
総回収率	97.1	99.3	85.8	107	91.8	92.5	91.5	97.2

NS : 試料なし、ND : 検出せず

2. 植物体内運命試験

(1) ばれいしょ

ばれいしょ (品種 : Wilja) の種芋の発芽 15 日後に [phe-<sup>14</sup>C]BVI 又は

[val-<sup>14</sup>C]BVI を 100 g ai/ha の用量で、土壤に散布し（土壤処理試験区）90 日後に成熟した塊茎及び茎葉を採取、又は種芋の発芽後、7 日間隔で茎葉に 6 回散布し（茎葉試験区）最終散布から 14 日後に成熟した塊茎及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壤処理試験区では、茎葉部で 0.0411~0.0781 mg/kg、塊茎で 0.0009~0.0010 mg/kg の残留放射能が検出された。茎葉部では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 10.2~10.9%TRR、代謝物として、未同定代謝物 1、2、3 及び 6 が検出され、そのうち最大は未同定代謝物 1 の 29.5%TRR であった。茎葉処理試験区では、茎葉部で 4.57~5.86 mg/kg、塊茎で 0.0026~0.0145 mg/kg の残留放射能が検出された。茎葉部では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 87.8~90.3%TRR、代謝物として未同定代謝物 1、2 及び 6 が検出されたが、いずれも 3.2%TRR 以下であった。これらの代謝物は糖抱合体であり、アグリコン部分は未同定代謝物 1 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環に水酸基が導入された化合物でその位置が特定されていないもの、未同定代謝物 2 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環の 5 位に水酸基が導入されたもの、未同定代謝物 6 がベンチアバリカルブイソプロピルのベンチアゾール環 6 位のフッ素が脱離し、その位置に水酸基が導入されたものであると推定された。ベンチアバリカルブイソプロピルの光学異性体は検出されなかった。（参照 4）

## (2) トマト

トマト（品種：Ailsa Craig）に[phe-<sup>14</sup>C]BVI を各 100 g ai/ha の用量で、発芽後、7~14 日間隔で計 6 回散布し、最終処理 14 日後、28 日後、35 日後、42 日後、49 日後及び 56 日後に採取した果実及び葉部を検体とし、植物体内運命試験が実施された。

果実における総残留放射能濃度は、最終散布 14 日後で 0.0181~0.0212 mg/kg、56 日後で 0.0067~0.0072 mg/kg であった。14 日後の果実中の残留物は、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 88.8%TRR、未同定代謝物の総量が 8.2%TRR であり、未同定代謝物は最大で 4.2%TRR 検出された。56 日後の果実中の残留物は、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 54.7%TRR、未同定代謝物の総量が 40.9%TRR であり、未同定代謝物は最大で 9.4%TRR 検出された。

葉部の残留放射能測定は 56 日後の試料についてのみ行われており、総残留放射能濃度は 2.33 mg/kg であり、主要残留物として未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 95.1%TRR を占めた。

ベンチアバリカルブイソプロピルはトマトにおいてほとんど代謝されず、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルがトマトにおける主要残留物であった。（参照 5）

### (3) トマト幼苗

トマト幼苗（品種：ポンテローザ）に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]BVI 又は[ $\text{val-}^{14}\text{C}$ ]BVI を、①水耕液に 0.443~0.553  $\mu\text{g/mL}$  の用量で添加した根部吸収試験、②0.177~1.6  $\mu\text{g/mL}$  の用量でトマト幼苗の葉面局部塗布後の吸収・移行・代謝を観察した試験が実施された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは水耕液から速やかに吸収され、処理 7 日後に茎葉部に 34.3~39.1% $\text{TAR}$  が、根部に 9.2~15.0% $\text{TAR}$  が分布した。茎葉中の主要残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、89.5~90.6% $\text{TRR}$  を占めた。代謝物として M-11 及び M-15 が微量検出された。根での主要残留物はベンチアバリカルブイソプロピルであり、73.8~87.3% $\text{TRR}$  を占めた。代謝物として M-3 が 11.0% $\text{TRR}$ 、M-11 及び M-15 が微量検出された。

葉面塗布 7 日後、処理部位から 93.6~99.7% $\text{TAR}$  が回収され、ほとんどが未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、代謝物として M-11 が微量検出された。他の部位への移行はごく微量であった。

トマト幼苗における主たる残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであり、70% $\text{TRR}$  以上を占めた。代謝物は少数で、微量検出されたのみであった。

[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]BVI を添加した水耕処理の根部の主要代謝物は M-3 抱合体 (X) で、M-3 として 0.26  $\text{mg/kg}$  (11.0% $\text{TRR}$ ) 検出された。[ $\text{val-}^{14}\text{C}$ ]BVI 処理では代謝物 M-11 及び M-15 が微量検出された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは、トマト幼苗に吸収されると主にベンゾチアゾリルエチルカルバモイル部位の加水分解又は酸化により M-3 に代謝された。イソプロピル基の水酸化により M-11、ベンゾチアゾール環 5 位の水酸化により M-15 (抱合体として存在) に代謝された。これら代謝物は、グルコース、セルロース等の植物構成成分に取り込まれるものと推定された。(参照 7)

### (4) ぶどう

ぶどう（品種：Reichensteiner）の茎葉に[ $\text{phe-}^{14}\text{C}$ ]BVI 又は[ $\text{val-}^{14}\text{C}$ ]BVI を各 100  $\text{g ai/ha}$  の用量で、7~14 日間隔で計 6 回散布し、最終散布後 17 日以内に採取した果実及び葉部を検体とし、植物体内運命試験が実施された。

果実中における総残留放射能濃度は 0.241~0.327  $\text{mg/kg}$  であった。残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 95.8~96.5% $\text{TRR}$ 、未同定代謝物の総量が 1.5~2.0% $\text{TRR}$  であり、最も多かった未同定代謝物は 0.7~1.0% $\text{TRR}$  であった。

葉部中の総残留放射能濃度は 14.0~23.1  $\text{mg/kg}$  であった。残留物は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 94.0~94.6% $\text{TRR}$ 、未同定代謝物の総量



が 0.9~1.0%TRR であり、最も多かった未同定代謝物は 0.3~0.5%TRR であった。葉部抽出液からベンチアバリカルブイソプロピルの光学異性体は検出されなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはぶどうにおいてほとんど代謝されず、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルがぶどうにおける主要残留物であった。(参照 6)

### (5) はくさい

ファイトロン内で栽培されたはくさい(品種:舞風白菜)に、[phe-<sup>14</sup>C]BVI を 225 g ai/ha の用量で定植 75 日後に 1 回散布し、最終散布 21 及び 56 日後に外葉部及び結球部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

結球部及び外葉部ともに放射能濃度はほぼ同等であり、結球部に 73%、外葉に 27%の放射能が存在した。

はくさい中放射能の約 90%TRR は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであった。代謝物 M-14、M-15 及び M-11 が検出されたが、ごく微量であった。そのほか、代謝物 M-3 の糖抱合体、代謝物 M-11 以外のバリン側鎖の水酸化物の糖抱合体が少量検出された。

ベンチアバリカルブイソプロピルは、一部がバリン側鎖の水酸化を受け又は開裂(代謝物 M-3 の生成)し糖抱合を受けるものの、大部分は未変化のベンチアバリカルブイソプロピルとして存在すると考えられた。(参照 96)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[phe-<sup>14</sup>C]BVI を英国の砂壤土及び埴壤土に、[val-<sup>14</sup>C]BVI を英国の砂壤土にそれぞれ 2 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、20℃の暗所で 120 又は 365 日間(365 日間は砂壤土のみ)インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

砂壤土の 365 日試験における抽出放射エネルギーは経時的に減少し、[phe-<sup>14</sup>C]BVI 処理区(120 日後 34.9% TAR、365 日後 13.6% TAR)より[val-<sup>14</sup>C]BVI 処理区(120 日後 5.0% TAR、365 日後 4.0% TAR)で速やかに減少した。120 日試験では、抽出放射能は 120 日後に砂壤土で 61.9% TAR、埴壤土で 23.7~33.2% TAR であった。

揮発性物質は経時的に増加し、[val-<sup>14</sup>C]BVI 処理区では 120 日後に 44.8% TAR、365 日後に 54.0% TAR に達した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の発生量が多かったことから、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 捕集能力を増強させた 120 日間の追加試験を行ったところ、120 日後の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の捕集率が 53% であり、先の試験では CO<sub>2</sub> は完全に捕集できていなかったものと考えられた。[phe-<sup>14</sup>C]BVI 処理区では、砂壤土に処理した 365 日の試験で、365 日後 20.1% TAR の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> を回収した。

抽出残渣中放射エネルギーは、[val-<sup>14</sup>C]BVI 処理区の 365 日試験では 59 日後に 41.2% TAR まで増加し、365 日後では 26.5% TAR まで低下した。[phe-<sup>14</sup>C]BVI 処理区では、抽出残渣放射能は徐々に増加し、365 日後に 61.6% TAR に達した。120 日間試験では、砂壤土及び埴壤土ではそれぞれ 22.5% TAR 及び 45.5 ~ 58.2% TAR に達した。

[val-<sup>14</sup>C]BVI 処理土壌から抽出された未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは、30 日後に 28.3% TAR、365 日後には 1% TAR 以下であった。[phe-<sup>14</sup>C]BVI 処理区では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが 120 日試験で 1.3 ~ 2.4% TAR、365 日試験で 0.3% TAR であった。主要分解物は M-1、M-3、M-4 及び M-5 であり、最大量は土壌の種類により多少異なるが、それぞれ分解物 M-1 が 9.8 ~ 27.7% TAR、分解物 M-3 が 2.2 ~ 12.3% TAR、分解物 M-4 が 7.6 ~ 9.8% TAR、分解物 M-5 が 12.1 ~ 26.8% TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での推定半減期は 10.6 ~ 19.1 日であった。主要分解物 M-5 の推定半減期は 17.4 ~ 40.4 日であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの土壌中での分解経路は、①ベンチアゾール環側のアミド結合の加水分解による分解物 M-5 の生成、②分解物 M-5 の脱アミノ化による分解物 M-4 の生成、③分解物 M-4 のケトン部分の還元による分解物 M-3 の生成、④さらに、エタノール側鎖の加水分解による分解物 M-1 の生成であると考えられた。(参照 8)

## (2) 好氣的土壌中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]BVI を軽埴土(茨城)及び埴壤土(静岡)の非滅菌又は滅菌土壌に 0.75 mg/kg の濃度で添加後、好氣的条件下、30℃の暗所で 56 日間インキュベーションして、土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌では、未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは経時的に減少し、56 日後に 0.8 ~ 3.8% TAR、主要分解物として M-1、M-3、M-4 及び M-5 が、いずれも 7 ~ 28 日後に最大となった後に減少し、56 日後は最も多かった分解物 M-5 で 6.0% TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> の累積発生量は 6.1 ~ 17.5% TAR であった。

ベンチアバリカルブイソプロピルの推定半減期は 3.1 ~ 7.2 日、分解物 M-5 の推定半減期は 16 ~ 29 日であった。(参照 9)

## (3) 分解物の土壌中運命試験

分解物 M-1、M-3 及び M-4 について埴壤土又は砂壤土を用いて好氣的条件下における土壌中運命試験が実施された。推定半減期は分解物 M-1 については 4 ~ 13 日、分解物 M-3 は 2 ~ 7 日、分解物 M-4 は 0.06 ~ 0.18 日であった。(参照 10 ~ 12)

#### (4) 土壤吸着試験

4種類の国内土壌（2種類の黒ボク土：群馬及び茨城、造成土：静岡、灰色低地土：静岡）を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.90～10.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 219～470 であった。（参照 13）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]BVI を pH 5（クエン酸ナトリウム）、pH 7（トリスマレイン酸ナトリウム）及び pH 9（四ホウ酸ナトリウム）の各緩衝液に 4 mg/L の濃度になるように添加し、25℃±0.5℃で 30 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

本試験条件下では顕著な分解は認められなかった。複数の未同定分解物が検出され、主要分解物は未同定分解物 1 であり、生成量は 1.1% TAR（pH5、21 日）であった。異性化は認められなかった。分解が緩慢であったため、正確な推定半減期は算出できなかった。（参照 14）

#### (2) 水中光分解試験

ベンチアバリカルブイソプロピルを滅菌した蒸留水及び自然水（静岡）に 2 µg/mL の濃度になるように添加し、24.8℃で 14 日間キセノン光照射（300～800 nm の範囲で 400 W/m<sup>2</sup>：太陽光換算約 80 日）し、水中光分解試験が実施された。

光照射区における物質収支は、蒸留水において 93.5%、自然水において 97.1% であり、ベンチアバリカルブイソプロピルはキセノン光照射により分解されにくく、分解速度は極めて緩やかであった。太陽光に換算した推定半減期は、蒸留水で 740 日、自然水で 1,700 日であった。（参照 15）

### 5. 土壤残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、造成土・埴壤土（静岡）及び沖積土・壤土（長野）を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、分解物（M-1、M-3、M-4 及び M-5）及び原体混在物（S-L：ベンチアバリカルブイソプロピルの異性体）を分析対象化合物とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 6 に示されている。（参照 16）

表 6 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度	土壌	推定半減期(日)	
			ベンチアバリカルブ イソプロピル	ベンチアバリカルブ イソプロピル +分解物
容器内試験	0.75 mg/kg	火山灰・軽埴土	7.2	22
		造成・埴壤土	3.1	6.6
ほ場試験 1	225 g ai/ha	火山灰・軽埴土	26	28
		沖積・壤土	15	16
ほ場試験 2	225 g ai/ha	火山灰・軽埴土	41.1	112
		沖積・壤土	19.3	105

注) 容器内試験では純品、ほ場試験では顆粒水和剤 (15%) の 2,000 倍希釈液を用いた。  
 分析対象化合物: 容器内試験及びほ場試験 2 (分解物 M-1、M-3、M-4、M-5 及び S-L)  
 ほ場試験 1 (分解物 M-3 及び S-L)

## 6. 作物残留試験

果物、野菜等を用いて、ベンチアバリカルブイソプロピル、原体混在物 S-L 及び代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での試験結果は別紙 3、海外での試験結果は別紙 4 に示されている。

国内でのベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したみかん (果皮) の 2.17 mg/kg であった。海外でのベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、最終散布 1 日後に収穫したとうがらし (葉) の 24.9 mg/kg であった。原体混在物 S-L と代謝物 M-3 は定量限界未満か、検出されてもベンチアバリカルブイソプロピルと比べて少量であった。(参照 17~19、97~100、102~104、109、110、114~116、120、121)

上記の国内における作物残留試験に基づき、ベンチアバリカルブイソプロピルを暴露評価対象化合物とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表 7 に示されている。(別紙 5 参照) なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からベンチアバリカルブイソプロピルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 7 食品中より摂取されるベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児 (1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重:56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	45.2	27.2	50.9	53.9

## 7. 一般薬理試験

ラット、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 8 に示されている。(参照 20)

表 8 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	一般状態	SD ラット	雄 5 0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 8 0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	痙攣誘発	ICR マウス	雄 8 0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で 強直性屈曲痙 攣の抑制が認 められた。
呼吸循環器系	収縮期血 圧	SD ラット	雄 6 0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	心拍数	SD ラット	雄 6 0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
腎機能	尿量、尿中 電解質、尿 浸透圧	SD ラット	雄 6 0、200、600、 2,000 (経口)	600	2,000	2,000 mg/kg 体重投与群で 尿浸透圧の上 昇が認められ た。
血液系	溶血作用	JW ウサギ	雄 6 $1 \times 10^{-6}$ g/mL $1 \times 10^{-5}$ g/mL $1 \times 10^{-4}$ g/mL ( <i>in vitro</i> )	$1 \times 10^{-4}$ g/mL	—	影響なし

・マウス及びラットについてはベンチアバリカルブイソプロピル原体を CMC・Na 水溶液 (0.5%w/v) に懸濁したものを検体として単回強制経口投与した。

・—：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

ベンチアバリカルブイソプロピルの急性毒性試験が実施された。  
結果は表 9 に示されている。(参照 21~31、90)

表9 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種・	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状、死亡例なし
経口*	Wistar ラット 雌 3 匹	/	>2,000	不活発状態、円背位及び立毛 死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状、死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		呼吸困難、喘ぎ、自発運動低下、 白色物質付着、赤色物質付着等 死亡例：4.6 mg/L
		>4.6	>4.6	

\*：原体混在物の混在率を改善した原体を使用。

代謝物 M-1、M-3、M-4、M-5 及び M-15 並びに原体混在物 S-L、I-1 (R)、I-1 (S)、I-4、I-12 及び I-13 の急性毒性試験が実施された。  
結果は表 10 に示されている。

表 10 急性経口毒性試験結果概要（代謝物及び原体混在物）

被験物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
	雄	雌
代謝物 M-1	545	467
代謝物 M-3	>2,000	>2,000
代謝物 M-4	>2,000	>2,000
代謝物 M-5	605	545
代謝物 M-15	>2,000	>2,000
原体混在物 S-L	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1 (R)	>2,000	>2,000
原体混在物 I-1 (S)	>2,000	>2,000
原体混在物 I-4	>2,000	>2,000
原体混在物 I-12	1,200	840
原体混在物 I-13	>2,000	>2,000

## (2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた強制経口（原体：2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース）投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなかった。一般状態の変化及び詳細な症状観察並びに FOB 及び自

発運動量測定において、投与による影響は認められなかった。

神経病理組織学的検査では、雄5例中1例に側脳室の拡張、他の1例に坐骨神経線維変性が認められ、雌5例中1例に坐骨神経及び腓骨神経の神経線維変性が認められたが、軽微な変化であり、他の検査において影響が認められないことから、本剤の毒性影響ではないと考えられた。

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 91)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼粘膜に対しては僅かな刺激性を有し、皮膚刺激性は認められなかった。(参照 32、33)

Dunkin-Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。Buehler 法では陰性であったが、Maximization 法では陽性であった。(参照 34、35)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 又は 20 匹)を用いた混餌(原体: 0、50、200、5,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 11 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 11 90日間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	14.1	353	1,440
	雌	3.9	15.3	379	1,550

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、GGT の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 14.1 mg/kg 体重/日、雌: 15.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 36)

表 12 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"> <li>・ RBC 減少、PLT 増加</li> <li>・ 遊離 Chol、PL 及び Alb 増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 腎及び精巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 増加</li> <li>・ TP 及びカルシウム増加</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 心絶対重量増加</li> </ul>

5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・ TP 及びカルシウム増加</li> <li>・ 肝及び副腎絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び Hb 減少</li> <li>・ PLT、T.Chol、総遊離 Chol、PL 及び GGT 増加</li> <li>・ A/G 比減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量、腎及び副腎絶対重量増加</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、40、200 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 13 に示されている。

40 ppm 以上投与群の雌で胸腺比重量減少が認められたが、背景データの範囲内であり、胸腺の病理組織学的所見では生理的退縮像と同様であったので、投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で Alb の減少等が認められたので、無毒性量は雄で 200 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 37)

表 13 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht、MCHC 及びカルシウム減少</li> <li>・ PLT、MCV、網状赤血球率、TP 及び Alb 減少</li> <li>・ ALP、T.Bil 及び GGT 増加</li> <li>・ 結膜蒼白</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大及び肝クッパー細胞色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht、MCHC 及びカルシウム減少</li> <li>・ PLT、MCV、網状赤血球率、ALP、T.Bil 及び GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大及び肝クッパー細胞色素沈着</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日以上	200 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ TP、Alb、Alb 分画、分画量及び A/G 比減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

### (3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、500、7,000、20,000 及び 50,000 ppm: 平均検体摂取量は表 14 参照) 投与による 28 日間亜

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)



急性毒性試験が実施された。

表 14 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.5	45.1	621	1,870	4,920
	雌	4.6	47.8	656	1,860	4,890

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雌雄で PLT 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：45.1 mg/kg 体重/日、雌：47.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 40、80）

表 15 28 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（1 例）</li> <li>体重増加抑制（投与 1 週以降の全投与期間）</li> <li>T.Chol、コレステロールエステル及び PL 増加</li> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht 及び Hb 減少</li> <li>甲状腺ろ胞細胞過形成</li> <li>腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>遊離 Chol 増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加及び肝細胞空胞化</li> <li>腎及び精巣比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCV 減少</li> <li>TP、GGT、遊離 Chol、T.Chol 及び PL 増加</li> <li>肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞分裂像増加</li> <li>腎比重量増加</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLT 増加</li> <li>TP 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLT 増加</li> <li>コレステロールエステル増加</li> <li>遊離脂肪酸減少</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500、7,000、20,000 及び 50,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	7,000 ppm	20,000 ppm	50,000 ppm
平均検体摂取量	雄	10.7	105	1,410	3,970	9,470

(mg/kg 体重/日)	雌	12.7	120	1,610	4,380	10,800
--------------	---	------	-----	-------	-------	--------

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、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞単細胞壊死等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄:10.7 mg/kg 体重/日、雌:12.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 39、80)

表 17 28 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少及び体重増加抑制 (投与 1 週以降の全投与期間)</li> <li>MCV 及び MCH 減少</li> <li>副腎絶対及び比重量増加</li> <li>胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>副腎皮質/髓質細胞肥大</li> <li>胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少</li> <li>RBC、Hb、MCV、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>PLT 増加</li> <li>副腎皮質/髓質細胞肥大</li> </ul>
20,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>MCH 減少</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ht 減少</li> <li>卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>肝細胞分裂像増加及び肝細胞核異型化</li> </ul>
7,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLT 増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞核異型化</li> <li>前胃角化亢進</li> <li>腎比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞空胞化</li> <li>前胃角化亢進</li> </ul>
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞単細胞壊死、肝細胞巣状壊死、肝細胞空胞化及び肝細胞分裂像増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞単細胞壊死</li> </ul>
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 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、2,000 及び 20,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 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 18 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		200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.7	174	1,850
	雌	19.3	186	1,850

本試験において、20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制 (投与 0~1 週及び

0~4 週) 及び食餌効率の低下が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (174 mg/kg 体重/日)、雌で 20,000 ppm (1,850 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 38)

#### (6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

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

300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、各投与群 3 例及び 1 例に落屑が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群雌雄で、局所的痂皮が各 1 例認められたが、検体処理との相関は認められなかった。

全投与群の雌雄で皮膚の顆粒層内にケラトヒアリン顆粒の蓄積を伴う軽度の扁平上皮過形成がみられたが、局所的な処理による物理的的刺激に対する反応であると考えられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 92)

### 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、4、40 及び 400 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。

いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 41)

#### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (慢性毒性試験群: 一群雌雄各 30 (26、52 及び 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺) 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、200 及び 5,000 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 19 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 19 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		50 ppm	200 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	9.9	250	518
	雌	3.2	12.5	318	649

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 20 に、肝臓及び子宮

における腫瘍性病変の発生頻度は表 21 に示されている。

腫瘍性病変としては、10,000 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫、5,000 ppm 以上投与群の雌で子宮腺癌の有意な増加が認められた。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：9.9 mg/kg 体重/日、雌：12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42、81)

表 20 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"> <li>食餌効率低下及び軟便尾部結節</li> <li>Ht 及び Hb 減少</li> <li>脾臓萎縮</li> <li>腎リンパ球浸潤、腎硝子様円柱、腎線維化及び腎移行上皮過形成ハーダー腺腔拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>食餌効率低下及び摂餌量増加</li> <li>脾臓萎縮</li> <li>腎リンパ球浸潤及び好塩基性尿管</li> </ul>
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量増加</li> <li>MCV 及び MCH 減少、PLT 増加</li> <li>TP 及び GGT 増加</li> <li>肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、肝海綿性変性及び肝変異細胞巣</li> <li>腎結石、慢性腎症、尿管拡張及び腎硝子滴変性</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RBC、Ht、Hb、MCV 及び MCH 減少</li> <li>PLT、カルシウム、T.Chol、遊離 Chol、PL、TP 及び GGT 増加</li> <li>肝、腎及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び肝マクロファージ/泡沫細胞集簇</li> <li>糸球体硬化、腎結石、腎硝子様円柱及び腎褐色色素沈着</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> <li>ハーダー腺腔拡張</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 21 肝臓及び子宮における腫瘍性病変の発生頻度

投与量	雄					雌				
	0	50	200	5,000	10,000	0	50	200	5,000	10,000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞腺腫	1	2	2	2	8*	4	0	2	1	2
肝細胞腺癌	0	2	0	0	2	0	0	0	1	0
子宮腺腫	-	-	-	-	-	1	0	2	2	0
子宮腺癌	-	-	-	-	-	3	3	4	13*	12*

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$

検査動物数は、発がん性試験群及び慢性毒性試験群(52週、78週)の合計である。

### (3) 2年間発がん性試験(マウス)

B6C3F1 マウス(発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各

20 匹 (52 及び 78 週にて雌雄各 10 匹ずつ計画殺) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100、2,500 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 22 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 22 2 年間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.7	13.7	358	731
	雌	3.7	18.6	459	928

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 23 に、甲状腺及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 24 に示されている。

腫瘍性病変としては、5,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が、雄で肝芽細胞腫及び肝細胞癌の有意な増加が認められた。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 13.7 mg/kg 体重/日、雌 : 18.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 43)

表 23 2 年間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加 (試験終了時)</li> <li>削瘦、立毛、蒼白及び呼吸促迫 (投与 79 週以降)</li> <li>腎尿管空胞変性減少及び腎褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞核大小不同性、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝細胞巣状壊死及び肝細胞単細胞壊死</li> <li>卵巢萎縮</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>食餌効率の低下</li> <li>PLT 及び骨髓巨核球増加</li> <li>前胃潰瘍、前胃リンパ球浸潤及び扁平上皮過形成</li> <li>肝及び副腎絶対及び比重量増加</li> <li>肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大、変異肝細胞巣、肝血管拡張、肝細胞核大小不同性、肝多核肝細胞、肝細胞巣状壊死、肝細胞単細胞壊死、肝マクロファージ集簇、肝炎症性細胞浸潤、肝小肉芽腫、肝細胆管/胆管増生、肝髓外造血、びまん性肝細胞脂肪化減少及び多核肝細胞出現増加</li> <li>甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLT 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>卵巢絶対及び比重量減少</li> <li>肝小葉中間帯肝細胞脂肪化、肝細胞肥大及び変異肝細胞巣</li> <li>甲状腺ろ胞拡張及びろ胞細胞過形成</li> <li>副腎皮質肥大/過形成</li> </ul>

	腎鉍質沈着減少、副腎皮質限局性肥大/過形成及び副腎皮質肥大/過形成	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 24 甲状腺及び肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	20	100	2,500	5,000	0	20	100	2,500	5,000
所見/検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0	1	0	4	9*	0	0	1	2	2
肝細胞腺腫	21	9*	17	51**	64**	5	3	4	27**	29**
肝芽細胞腫	0	0	0	12**	11**	0	0	0	0	0
肝細胞癌	12	13	12	36**	43**	3	3	3	7	6

Fisher の直接確率検定、\* :  $p \leq 0.05$ 、\*\* :  $p \leq 0.01$

## 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 25 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 25 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 25 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	6.9	68.5
		雌	7.7	76.0
	F <sub>1</sub> 世代	雄	10.0	99.7
		雌	9.9	106

親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加 (P、F<sub>1</sub>)、肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) が、1,000 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量増加 (P)、肝細胞肥大 (P、F<sub>1</sub>) が認められた。児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加 (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>) が認められた。

本試験において、親動物では 1,000 ppm 投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大等が認められ、児動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 100 ppm (P : 6.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 10.0 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P : 76.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> : 106 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 1,000 ppm (P 雄 : 68.5 mg/kg 体重/日、P 雌 : 76.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 99.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 106 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 44)

## (2) 発生毒性試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量増加が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎絶対及び比重量増加並びに肝肥大が認められた。

胎児では検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 45)

## (3) 発生毒性試験 (ラット) ②

欧州当局からの要請に基づき妊娠 5 日からの投与による検体の影響を確認するため、SD ラット (一群雌 22 匹) の妊娠 5~19 日に強制経口 (原体: 0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、1%Tween80 含有 0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量の有意な増加が、100 mg/kg 体重/日投与群で副腎の絶対及び比重量の有意な増加が認められた。胎児においては、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 93)

## (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体: 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日、0.5%CMC·Na 水溶液に懸濁) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で流産 (2 例)、肝肥大及び肝比重量の増加が認められた。1 例の流産は妊娠期間の後半に摂餌がみられず、母体の栄養状態悪化に起因したものと考えられた。

胎児の外表、内臓及び骨格所見には投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 40 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 46)

### 1.3. 遺伝毒性試験

ベンチアバリカルブイソプロピルの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスリンパ腫由来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細胞 (CHL) を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いたコメット試験、ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* UDS 試験、マウス肝臓における酸化的 DNA 損傷試験、ラット肝臓・子宮における酸化的 DNA 損傷試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験及びトランスジェニックマウスの肝臓を用いた遺伝子突然変異試験が行われた。結果は表 26 に示されている。細菌を用いた復帰突然変異試験の TA98 株において S9 存在下で 500~1,000 µg/プレート の用量で対照の 3~4.8 倍の復帰変異コロニー数の増加が認められたが、その他の試験は全て陰性であった。

TA98 株の S9 存在下で再現性のある陽性反応が認められたが、代謝物 I-12 などの原体混在物の混在率を低減した原体では陰性であったこと、培養細胞においては DNA 損傷性や遺伝子突然変異の誘発性は見られなかったこと、*in vivo* での評価においてマウス及びラットの肝臓等における酸化的 DNA 損傷性が見られなかったこと、十分高用量まで試験されたラット肝細胞を用いた UDS 試験及び肝臓を標的としたトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験の *in vivo* 試験で陰性であったこと、さらに染色体異常の誘発性に関しては *in vitro*、*in vivo* ともに認められないことから、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47~51、53~58、94)

表 26 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	投与量・処理濃度	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	1 回目：8~5,000 µg/7 <sup>o</sup> V-ト (+/-S9) 2 回目：32~5,000 µg/7 <sup>o</sup> V-ト (+/-S9)	陽性 TA98 (+S9)
		<i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	1 回目：15.8~5,000 µg/7 <sup>o</sup> V-ト (+/-S9) * 2 回目：8.19~5,000 µg/7 <sup>o</sup> V-ト (+/-S9) *	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	実験 1：5~50 µg/mL 実験 2：15.6~500 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y)	3.75~120 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞株 (CHL)	955~3,820 µg/mL (+/-S9)	陰性
	コメット試験	ヒトリンパ球	62.2~173 µg/mL (-S9) 173~800 µg/mL (+S9)	陰性



試験		対象	投与量・処理濃度	結果
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	Fischer ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	酸化的 DNA 損傷 試験 (肝臓)	B6C3F1 マウス (一群雌雄各 5 匹)	100、500 ppm (混餌投与) 雄: 19.4、1,030 mg/kg 体重 雌: 26.1、1,200 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷 試験 (肝臓)	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	200、10,000 ppm (混餌投与) 雄: 17.4、798 mg/kg 体重 雌: 17.1、915 mg/kg 体重	陰性
	酸化的 DNA 損傷 試験 (肝臓・子宮)	Fischer ラット (一群雌 10 匹)	200、10,000 ppm (混餌投与) 11.6、576 mg/kg 体重	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 8 匹)	2,000 mg/kg 体重 (1 日 2 回経口投与)	陰性
	遺伝子突然変異 試験	トランスジェニックマウス (Muta™ Mouse) (肝臓) (一群雄 5 匹)	1,000、2,000 mg/kg 体重 (1 日 1 回 5 日間経口投与)	陰性

+/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下  
\*: 原体混在物の混在率を改善した原体を使用

代謝/分解物 M-1 (主に土壌由来)、M-3 (主に動物、植物及び土壌由来)、M-4 (主に土壌由来)、M-5 (主に土壌由来) 及び M-15 (主に動物及び植物由来) 並びに原体混在物 S-L 及び I-12 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 27 に示されている。代謝/分解物 M-4 及び I-12 が TA98 株において S9 mix 存在下で各々対照の 6 倍 (1,250 µg/プレート) 及び 7.8 倍 (320 µg/プレート) の増加が認められ、陽性であった。その他は全て陰性であった。

代謝/分解物 M-4 は土壌中分解物で、土壌中推定半減期が数時間という極めて短時間であること、また、原体混在物 I-12 は 0.5%以下の低い含有量であることを考えると、これらのものがヒトに健康被害をもたらすとは考え難かった。(参照 59~65)

表 27 遺伝毒性試験概要 (代謝分解物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
M-1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/mL (-S9) 78.1~5,000 µg/mL (+S9)	陰性

被験物質	試験	対象	投与量・処理濃度	結果
M-3	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	78.1~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
M-4	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/mL (-S9) 78.1~5,000 µg/mL (+S9)	陽性 TA98 (+S9)
M-5	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	78.1~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
M-15	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
S-L	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
I-12	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	本試験： 0.625~320 µg/mL (-S9) 10.0~1,280 µg/mL (+S9) 追加試験： 0.625~160 µg/mL (-S9)	陽性 TA98 (+S9)

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 14. その他の毒性試験

##### (1) 肝腫瘍のメカニズム試験

###### ①ラットを用いた肝2段階発がんイニシエーション試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた単回経口（原体：2,000 mg/kg 体重）投与による 10 週間の発がんイニシエーション試験（イニシエーター陽性対照物質：DEN、プロモーター：PB）が実施された。

GST-P 陽性細胞巢の数及び面積を指標としたところ、投与群は陽性細胞巢の数及び面積において溶媒投与群との反応に差がなく、DEN 投与群と比較すると統計学的に有意な低値を示した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは肝臓に対する発がんイニシエーション作用はないと考えられた。（参照 66）

## ②ラットを用いた肝2段階発がんプロモーション試験

Fischer ラット（一群雄 12 匹）を用いた混餌（原体：10,000 ppm；587～634 mg/kg 体重/日に相当）投与による 8 週間発がんプロモーション試験（イニシエーター：DEN、プロモーター陽性対照物質：PB）が実施された。

DEN+ベンチアバリカルブイソプロピル投与群及び DEN+PB 群で有糸分裂像が増加し、また、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が増加した。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルは DEN をイニシエーターとした場合にプロモーション作用を示すと考えられた。（参照 67）

## ③マウスを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 8 匹）を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口（原体：10 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、総 P450 量の増加、P450 分子種の増加（Cyp1a1 (1a2)、Cyp2b1 (2b2) 及び Cyp3a11) 及び肝細胞肥大、雄で肝細胞壊死が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で明らかな差は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピル投与によりマウスの肝臓に増加した CYP 分子種は、PB 投与による酵素誘導パターンと類似していた。また、細胞増殖活性に対する影響は極めて弱いと考えられた。（参照 68）

## ④ラットを用いた薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験

Fischer ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた 1 日 1 回 7 日間強制経口（原体：10 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による薬物代謝酵素誘導及び肝細胞増殖確認試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で肝絶対及び比重量の増加、CYP 分子種（CYP2B1 (2B2)、CYP3A2) の増加、雄で CYP1A1 (1A2) 及び総 CYP 量の増加が認められた。BrdU 免疫組織染色の標識率は投与群と対照群で有意な差は認められなかった。（参照 69）

## ⑤マウスを用いた肝細胞増殖活性測定

B6C3F1 マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の測定[14. (2) ①] で得られたマウスの肝臓試料を用いて PCNA 免疫組織化学検査が実施された。

PCNA 標識率に有意な差は認められなかった。（参照 70）

## ⑥ラット及びマウスにおける肝脂質過酸化量測定

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）及び B6C3F1 マウス（一群雌雄各 5 匹）

を用いて7日間混餌（ラット：原体：0、50及び10,000 ppm；雄：0、3.6及び753、雌：0、3.7及び729 mg/kg 体重/日に相当、マウス：原体：0、100及び5,000 ppm；雄：0、19.4及び1,070、雌：0、21.4及び1,370 mg/kg 体重/日に相当）投与し、過酸化脂質量を蛋白量1 mg当たりのチオバルビツール酸価（TBA 価）として算出することにより肝中脂質過酸化量の測定が行われた。

ラットの10,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が、雄でTBA 価増加が、マウスの5,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加及びTBA 価増加が認められた。

肝脂質過酸化能の程度は、マウス雄>マウス雌・ラット雄であり、酸化ストレスの程度がマウス雄で最も強度であり、マウス雌とラット雄は同程度であった。（参照 80）

#### ⑦ラット及びマウス肝臓における肝細胞増殖活性測定

ラット及びマウス 28 日間反復経口投与試験 [10. (3) 及び 10. (4)]、ラット 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 並びにマウス 90 日間亜急性毒性試験（マウス発がん性試験 [11. (3)] の予備試験）から得られた保存肝臓試料を用いて、肝臓における PCNA 標識率の測定が行われた。

ラット 28 日間では、50,000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

ラット 90 日間では対照群とほぼ同等であった。

マウス 28 日間では、20,000 及び 50,000 ppm 群で PCNA 標識率の有意な増加がみられ、高投与群における細胞増殖活性が認められた。

マウス 90 日間では、20,000 ppm 群に増加傾向がみられたが、有意ではなかった。

以上のことより、肝細胞腫瘍が誘発されたマウスに高用量のベンチアバリカルブイソプロピルを投与すると、肝細胞の増殖活性が増加すると考えられた。

（参照 71）

#### <まとめ>

高用量のベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓に対して CYP 分子種の薬物代謝酵素誘導を示し、ラットを用いた肝 2 段階発がん試験では、イニシエーション作用は認められず、プロモーション作用が認められた。また、発がん用量を投与した雄ラット及び雌雄マウスにおいて肝脂質過酸化量の増加が認められた。これらのことから、雄ラット及び雌雄マウスに認められた本剤による肝腫瘍発生は、代謝酵素誘導及び脂質過酸化に関わる肝発がんプロモーション作用によるものと考えられた。

## (2) 甲状腺腫瘍発生メカニズム試験

### ①マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、 $T_3$ 及び $T_4$ の測定試験

B6C3F1 マウス (一群雄 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100 及び 5,000 ppm ; 0、17.0 及び 855 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 7 及び 14 日間の肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、 $T_3$  及び  $T_4$  の測定試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中  $T_4$  の減少、肝絶対及び比重量の増加、肝肥大及び肝臓の暗色化が認められた。血清中 TSH 及び  $T_3$  には変化が認められなかった。(参照 72)

### ②マウス血清中 TSH 測定試験

B6C3F1 マウス (一群雄 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100 及び 5,000 ppm ; 0、15.7 及び 810 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 16 週間のマウス血清中 TSH 測定試験が実施された。

5,000 ppm 投与群で血清中 TSH の増加が認められた。

マウスの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、 $T_3$  及び  $T_4$  の測定試験 [14. (2) ①] で肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中  $T_4$  の減少が認められたことに加え、本試験で血清中 TSH 濃度の増加が認められたことから、ベンチアバリカルブイソプロピルによる甲状腺腫瘍の発生は、内分泌ホルモンのフィードバック調節の結果に起因することが一因であると考えられた。(参照 73)

### ③ラットの肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、 $T_3$ 及び $T_4$ の測定試験

Fischer ラット (一群雄 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200 及び 10,000 ppm ; 0、13.3 及び 661 mg/kg 体重/日に相当) 投与による 14 日間の肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、 $T_3$  及び  $T_4$  の測定試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で摂餌量の増加、肝ミクロソーム中の UDP-GT 活性の増加、血清中  $T_4$  の減少、肝絶対及び比重量の増加及び肝肥大が認められた。血清中 TSH は有意ではないが増加傾向が認められ、血清中  $T_3$  には変化は認められなかった。

ベンチアバリカルブイソプロピルはラット肝臓の UDP-GT を誘導することにより血清中  $T_4$  を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺を刺激した (ろ胞上皮細胞過形成) と考えられた。(参照 74)

#### <まとめ>

ベンチアバリカルブイソプロピルはラット及びマウスの肝臓の UDP-GT を誘導することで血清中  $T_4$  を減少させ、そのフィードバック機構により甲状腺機能が亢進し、マウスで甲状腺腫瘍が、ラットで甲状腺ろ胞上皮細胞過形成が誘発されたと考えられた。

### (3) 子宮腫瘍発生メカニズム試験

#### ① 卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験

卵巣摘出 Fischer ラット（一群雌 6 匹）を用いた 1 日 1 回 14 日間の強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重）投与による子宮肥大試験が実施された。

子宮重量はいずれの投与群でも溶媒対照群と同程度であり、病理組織学検査においても未熟な子宮組織以外に所見は観察されなかった。子宮内膜細胞の BrdU 標識率にも差は認められなかった。

本試験条件下では、ベンチアバリカルブイソプロピルの子宮肥大作用及び子宮の細胞増殖作用は認められず、エストロゲン作用を示唆する変化は認められないと考えられた。（参照 75）

#### ② ラットの卵巣、子宮及び肝中アロマターゼ活性、肝のエストロゲン代謝酵素測定及び血清中ホルモン測定

Fischer ラット（一群雌 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200 及び 10,000 ppm；0、11.6 及び 576 mg/kg 体重/日に相当）投与による 8 週間の子宮腫瘍発生メカニズム試験が実施された。

10,000 ppm 投与群で肝臓中の酵素（アロマターゼ、エストラジオール-2-ヒドロキシラーゼ及びエストラジオール-4-ヒドロキシラーゼ）活性の増加、肝絶対及び比重量の増加、肝臓の暗色化が認められた。卵巣及び子宮中のアロマターゼ活性、血清中の黄体形成ホルモン、 $17\beta$ -エストラジオール及びプロゲステロンの濃度、 $17\beta$ -エストラジオール/プロゲステロン比並びに卵巣及び子宮の重量変化は認められなかった。（参照 56、76、77）

#### <まとめ>

本剤は子宮肥大試験で陰性であり、また、血清のエストロゲン等のホルモンレベルに影響を及ぼさなかった。一方、肝臓のエストロゲン関連代謝酵素の測定結果から、エストロゲンより発がん性の高い 4-ヒドロキシエストラジオール生成も高いレベルにあった可能性が示唆されたので、これが子宮腺癌が増加した要因になった可能性も考えられたが、食品安全委員会は子宮腺癌の発癌機構については現時点では不明であると結論した。

### (4) 二段階形質転換試験

マウス全胎児由来 BALB/c 3T3 細胞に原体を 10.4~80.0  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で添加して二段階形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。（参照 52）

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ベンチアバリカルブイソプロピル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（かんきつ）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したベンチアバリカルブイソプロピルのラットを用いた動物体内運命試験において、血漿中濃度は 2.0～6.0 時間（低用量）、9.6～13.6 時間（高用量）で最高に達し、吸収率は低用量で 88.7～97.2%で、高用量で 41.1～53.6%と算出された。投与放射能は、低用量では主に胆汁を介して糞中に排泄され、高用量では主に直接糞中に排泄されると考えられた。組織内分布は肝臓及び腎臓で高かったが、組織内の放射能濃度は速やかに減少し、投与 168 時間後は全組織において 1%TAR 以下であった。尿中からは未変化のベンチアバリカルブイソプロピルは検出されず、主要代謝物は M-15、M-18 及び M-19 であった。糞中からは、低用量では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルのほか、主要代謝物として M-15 が検出され、高用量では未変化のベンチアバリカルブイソプロピルが多く割合を占めた。主要代謝経路は基本骨格の水酸化及び抱合と考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したベンチアバリカルブイソプロピルの植物体内運命試験において、いずれの作物においても約 90%TRR が未変化のベンチアバリカルブイソプロピルであった。

ベンチアバリカルブイソプロピル、原体混在物 S-L 及び代謝物 M-3 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。ベンチアバリカルブイソプロピルの最大残留値は、国内ではみかん（果皮）の 2.17 mg/kg、海外ではとうがらし（葉）の 24.9 mg/kg であった。原体混在物 S-L 及び代謝物 M-3 は定量限界未満か、検出されてもベンチアバリカルブイソプロピルと比べて少量であった。

各種毒性試験結果から、ベンチアバリカルブイソプロピル投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞過形成）及び血液（貧血）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットにおいては雄で肝細胞腺腫、雌で子宮腺癌、マウスにおいては雌雄で肝細胞腺腫、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫、肝芽細胞腫及び肝細胞癌の発生頻度増加がそれぞれ認められたが、各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ベンチアバリカルブイソプロピル（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 28 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 6.9 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 0.069 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、ベンチアバリカルブイソプロピ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）は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.069 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	6.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

#### 参考

<米国> (2006 年)

cRfD	0.099 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<欧州> (2007 年)

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	9.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------



表 28 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間亜急性毒性試験	0、50、200、5,000、 20,000 ppm	雄：14.1 雌：15.3	雄：353 雌：379	雌雄：肝絶対及び 比重量増加、 GGTの増加等
		雄：0、3.5、14.1、 353、1,440 雌：0、3.9、15.3、 379、1,550			
	28日間亜急性毒性試験	0、50、500、7,000、 20,000、50,000 ppm	雄：45.1 雌：47.8	雄：621 雌：656	雌雄：PLT 増加 等
		雄：0、4.5、45.1、 621、1,870、4,920 雌：0、4.6、47.8、 656、1,860、4,890			
	28日間亜急性神経毒性試験	0、200、2,000、20,000 ppm	雄：174 雌：1,850	雄：1,850 雌：-	雄：体重増加抑制 及び食餌効率の 低下 雌：毒性所見なし  (神経毒性は認められない)
雄：0、17.7、174、 1,850 雌：0、19.3、186、 1,850					
2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、200、5,000、 10,000 ppm	雄：9.9 雌：12.5	雄：250 雌：318	雌雄：肝、腎及び 副腎絶対及び比 重量増加等	
	雄：0、2.5、9.9、250、 518 雌：0、3.2、12.5、 318、649				
2世代繁殖試験	0、100、1,000、10,000 ppm	親動物 P雄：6.9 P雌：76.0 F <sub>1</sub> 雄：10.0 F <sub>1</sub> 雌：106 児動物 P雄：68.5 P雌：76.0 F <sub>1</sub> 雄：99.7 F <sub>1</sub> 雌：106	親動物 P雄：68.5 P雌：771 F <sub>1</sub> 雄：99.7 F <sub>1</sub> 雌：1,110 児動物 P雄：702 P雌：771 F <sub>1</sub> 雄：1,060 F <sub>1</sub> 雌：1,110	親動物 雌雄：肝細胞肥大 等 児動物 雌雄：肝絶対及び 比重量増加  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	
	P雄：0、6.9、68.5、 702 P雌：0、7.7、76.0、 771 F <sub>1</sub> 雄：0、10.0、99.7、 1,060 F <sub>1</sub> 雌：0、9.9、106、 1,110				

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 <sup>1)</sup>
	発生毒性試験①	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：-	母動物：副腎絶対及び比重量増加並びに肝肥大 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②	0、10、100、1,000	母動物：10 胎児：1,000	母動物：100 胎児：-	母動物：副腎絶対及び比重量増加 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、50、500、7,000、20,000、50,000 ppm	雄：10.7 雌：12.7	雄：105 雌：120	雌雄：肝細胞単細胞壊死等
		雄：0、10.7、105、1,410、3,970、9,470 雌：0、12.7、120、1,610、4,380、10,800			
マウス	2年間発がん性試験	0、20、100、2,500、5,000 ppm	雄：13.7 雌：18.6	雄：358 雌：459	雌雄：肝細胞肥大等
		雄：0、2.7、13.7、358、731 雌：0、3.7、18.6、459、928			
ウサギ	発生毒性試験	0、10、20、40	母動物：20 胎児：40	母動物：40 胎児：-	母動物：肝比重量増加等 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、40、200、1,000	雄：200 雌：40	雄：1,000 雌：200	雌雄：Albの減少等
	1年間慢性毒性試験	0、4、40、400	雌雄：400	雌雄：-	雌雄：毒性所見なし

-：最小毒性量は設定できなかった。

1)：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

略称	化学名
M-1	6-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾチアゾール
M-3	1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアルコール
M-4	(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルケトン
M-5	I-1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチルアミン
M-11	N-[1-(6-フルオロ-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
M-15	イソプロピル[(S)-1-[I-1-(6-フルオロ-5-ヒドロキシベンゾチアゾール-2-イル)-エチルカルバモイル]-2-メチルプロピル]カーバメート
M-18	N-[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチルブタンアミド
M-19	N-[1-(6-フルオロ-5-メチルスルフォニル-2-ベンゾチアゾリル)エチル]-2-イソプロポキシカルボニルアミノ-3-メチル-3-ヒドロキシブタンアミド
B11	M-15 の O-グルクロン酸抱合体
X	M-3 の抱合体
未同定代謝物 1	—
未同定代謝物 2	—
未同定代謝物 3	—
未同定代謝物 6	—
未同定分解物 1	—
原体混在物 S-L	
原体混在物 I-1 (R)	
原体混在物 I-1 (S)	
原体混在物 I-4	
原体混在物 I-12	
原体混在物 I-13	

— : 未同定

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC・Na <sub>7</sub>	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CYP	チトクローム P450
DEN	ジエチルニトロソアミン
FOB	機能観察総合評価
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
GST-P	胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
8-OHdG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PHI	最終使用から収穫までの日数
PL	リン脂質
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードチロニン
T <sub>4</sub>	チロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TBA	チオバルビツール酸

略称	名称
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDP-GT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアパリカ ルブイソプロピ ル		S-L		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
だいず (乾燥子実) 2004年度	2	種子処理 + 散布 225WDG	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup> 7 <sup>a</sup> 14 <sup>a</sup>	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	-
ばれいしょ (塊茎) 2000年度	2	225 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 0.006	<0.005 <0.005 0.005*	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	-
ばれいしょ (塊茎) 2006年度	2	50 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	-
はくさい (茎葉) 1999年度	2	225 WDG	3	7 14 21	0.596 0.063 0.007	0.252 0.034 0.013*	0.012 <0.005 <0.005	0.008* <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
はくさい (茎葉) 2006年度	2	19~72 SC	3	7 14 21	0.17 0.03 <0.01	0.08 0.02 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	-
キャベツ (茎葉) 2002年度	2	225 WDG	3 <sup>a</sup>	3 <sup>a</sup> 7 <sup>a</sup> 14	0.03 <0.01 <0.01	0.015 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	-
ブロッコリー (露地) (花蕾) 2008年度	2	100~128 WP	3	1 3 7	0.38 0.27 0.16	0.303 0.233 0.085	-	-	-
たまねぎ (鱗茎) 1999年度 2001年度	2	113~225 WDG	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (鱗茎) 2007年度	2	80 SC	3	7 14 21	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	-
ねぎ (茎葉) 2002年度	2	225 WDG	3	3 <sup>a</sup> 7 <sup>a</sup> 14	1.04 0.57 0.22	0.688 0.365 0.140*	<0.02 <0.02 <0.02	<0.015 <0.015 <0.015	-
アスパラガス (茎) 2009年度	2	93~100 WDG	3	1 3 7	0.08 0.04 <0.01	0.065 0.03 <0.01	-	-	-
トマト (果実) 2000年度	2	225 WDG	3	1 3 7	0.371 0.356 0.335	0.243 0.241 0.211	0.021 0.020 0.019	0.014 0.013 0.011	<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)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカ ルブイソプロピ ル		S-L		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
ミニトマト (果実) 2004年度	2	225 WDG	3	1	0.72	0.52	<0.01	<0.01	-
				7	0.67	0.56	<0.01	<0.01	
				14	0.68	0.52	<0.01	<0.01	
ミニトマト (果実) 2006年度	2	60~72 SC	3	1	0.20	0.123	<0.01	<0.01	-
				7	0.21	0.120	<0.01	<0.01	
				14	0.17	0.105	<0.01	<0.01	
				21	0.19	0.100	<0.01	<0.01	
なす (果実) 2002年度	2	225 WDG	4	1	0.73	0.430	<0.01	<0.01	-
				3	0.42	0.248	<0.01	<0.01	
				7	0.17	0.085	<0.01	<0.01	
きゅうり (果実) 2000年度	2	188~225 WDG	3	1	0.151	0.101	0.008	0.006*	<0.01
				3	0.080	0.055	<0.005	<0.005	<0.01
				7	0.023	0.020	<0.005	<0.005	<0.01
きゅうり (果実) 2007年度	2	48~72 SC	3	1	0.11	0.072	<0.005	<0.005	-
				3	0.05	0.034	<0.005	<0.005	
				7	0.02	0.011*	<0.005	<0.005	
かぼちゃ (果実) 2008年度	2	75~150 WP	3	1 <sup>a</sup>	0.12	0.075	-	-	-
				3 <sup>a</sup>	0.07	0.048	-	-	
				7	0.06	0.038	-	-	
すいか (果実) 2002年度	2	225 WDG	5	1 <sup>a</sup>	0.04	0.02*	<0.01	<0.01	-
				3	0.06	0.02*	<0.01	<0.01	
				7	0.06	0.02*	<0.01	<0.01	
すいか (果実) 2008年度	2	75~150 WDG	3	1 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	-	-	-
				3	<0.01	<0.01	-	-	
				7	<0.01	<0.01	-	-	
メロン (果実) 2002年度	2	225 WDG	5	1 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	-
				3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
みかん (果肉) 2008年度	2	120 SC	3	1	0.01	0.01*	-	-	-
				3	0.03	0.015*	-	-	
				7	0.03	0.019	-	-	
				14	0.03	0.02	-	-	
みかん (果皮) 2008年度	2	120 SC	3	1	2.17	1.66	-	-	-
				3	2.01	1.60	-	-	
				7	1.68	1.31	-	-	
				14	1.74	1.30	-	-	
みかん (果肉) 2009年度	2	158~168 SC	3	1	0.02	0.015*	-	-	-
				7	<0.01	0.01*	-	-	
				14	0.01	0.01*	-	-	
				21	0.02	0.013*	-	-	
				35	0.01	0.01*	-	-	
56	<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)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカ ルブイソプロピ ル		S-L		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
みかん (果皮) 2009年度	2	158~168 SC	3	1	1.74	1.16	-	-	-
				7	1.85	1.12			
				14	1.50	1.05			
				21	1.69	1.16			
				35	1.59	0.898			
				56	1.63	0.903			
なつみかん (果実) 2008年度	2	139~168 SC	3	1	0.38	0.19	-	-	-
				3	0.25	0.109			
				7	0.11	0.058			
				14	0.08	0.044			
すだち (果実) 2008年度	1	120 SC	3	1	0.24	0.24	-	-	-
				3	0.11	0.11			
				7	0.08	0.08			
				14	0.04	0.04			
かぼす (果実) 2008年度	1	148 SC	3	1	0.16	0.16	-	-	-
				3	0.12	0.12			
				7	0.11	0.10			
				14	0.07	0.07			
いちご (施設) (果実) 2008年度	1	100 WP	3	1	0.58	0.500	-	-	-
				3	0.40	0.375			
				7	0.25	0.180			
いちご (施設) (果実) 2009年度	1	75 WP	3	1	0.24	0.200	-	-	-
				3	0.21	0.175			
				7	0.15	0.110			
ぶどう (果実) 2000年度	2	525 WDG	3	30	0.877	0.738	0.057	0.039	-
				45	0.790	0.545	0.052	0.038	
				60	0.630	0.346	0.031	0.024	
ぶどう (果実) 2007年度	2	72 SC	3	14 <sup>a</sup>	0.772	0.418	0.007	0.006*	-
				21 <sup>a</sup>	0.569	0.345	0.005	0.005*	
				28 <sup>a</sup>	0.27	0.194	0.006	0.006*	
ぶどう (果実) 2009年度	1	72 SC	3	7 <sup>a</sup>	0.35	0.31	-	-	-
				14 <sup>a</sup>	0.27	0.24			
				28 <sup>a</sup>	0.22	0.185			
				42	0.23	0.20			
				56	0.17	0.17			
いちじく (露地) (果実) 2008年度	2	156~200 WP	3	1	0.36	0.325	-	-	-
				3	0.24	0.195			
				7	0.13	0.105			



作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					ベンチアバリカル ブイソプロピ ル		S-L		M-3
					最高値	平均値	最高値	平均値	
らっきょう (鱗茎) 2009年度	2	100 WDG	3	7 <sup>a</sup> 14 21	0.01 <0.01 <0.01	0.01* <0.01 <0.01	— — —	— — —	— — —

- 注) ・WDG: 顆粒水和剤 SC: フロアブル剤 WP: 水和剤
- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したとして計算し、\*印を付した。
  - ・—: 分析しなかった。
  - ・S-L 体はベンチアバリカルブイソプロピルと同分子量である。
  - ・M-3 はベンチアバリカルブイソプロピルに換算済みである。換算係数はベンチアバリカルブイソプロピル/M-3=1/1.9である。
  - ・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<sup>a</sup>を付した。
  - ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

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)					
					ベンチアバリカ ルブイソプロピ ル		S-L		M-3	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
とうがらし (施設) (実) 2003年	1	169 WP	2	1	0.41	0.37	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.33	0.32	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.28	0.25	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.13	0.11	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			3	1	0.53	0.45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				3	0.36	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.34	0.34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.18	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうがらし (施設) (葉) 2003年	1	169 WP	2	1	20.1	19.6	0.43	0.38	<0.04	<0.04
				3	18.8	18.2	0.30	0.27	<0.04	<0.04
				5	16.8	15.9	0.48	0.31	0.07	0.06
				7	13.2	11.6	0.34	0.29	0.07	0.07
			3	1	24.9	21.8	0.62	0.56	0.07	0.07
				3	19.9	19.2	0.57	0.48	0.07	0.07
				5	18.3	17.9	0.52	0.46	0.07	0.07
				7	16.3	15.4	0.53	0.46	0.08	0.07
とうがらし (施設) (実) 2003年	1	87.5 WDG	4	1	0.58	0.54	0.03	0.03	<0.02	<0.02
				3	0.47	0.42	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				5	0.32	0.30	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				7	0.26	0.25	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
とうがらし (施設) (葉) 2003年	1	87.5 WDG	4	1	8.00	7.60	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				3	7.23	6.64	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				5	6.40	6.03	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
				7	4.42	4.17	<0.04	<0.04	<0.02	<0.02
ばれいしょ 2004年	1	87.5 WDG	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				31	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注) ・WDG：顆粒水和剤 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。

<別紙5：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
ばれいしょ	0.005	38.4	0.19	34	0.17	41.9	0.21	35.1	0.18
はくさい	0.252	17.7	4.46	5.1	1.29	16.6	4.18	21.6	5.44
はなやさい (ブロッコリー)	0.303	5.2	1.58	3.3	1.00	5.5	1.67	5.7	1.73
ねぎ	0.14	9.4	1.32	3.7	0.52	6.8	0.95	10.7	1.50
トマト	0.56	32.1	17.98	19	10.64	32	17.92	36.6	20.50
ナス	0.43	12	5.16	2.1	0.90	10	4.30	17.1	7.35
きゅうり	0.101	20.7	2.09	9.6	0.97	14.2	1.43	25.6	2.59
ぶどう	0.738	8.7	6.42	8.2	6.05	20.2	14.91	9	6.64
アスパラガス	0.07	1.7	0.12	0.7	0.05	1	0.07	2.5	0.18
かぼちゃ	0.05	9.3	0.47	3.7	0.19	7.9	0.40	13	0.65
すいか	0.02	7.6	0.15	5.5	0.11	14.4	0.29	11.3	0.23
みかん(果肉)	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
みかん(果皮)	1.66	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17	0.1	0.17
なつみかん(果実)	0.19	1.3	0.25	0.7	0.13	4.8	0.91	2.1	0.40
その他のかんきつ類 (果実)	0.24	5.9	1.42	2.7	0.65	2.5	0.60	9.5	2.28
いちご	0.50	5.4	2.70	7.8	3.90	5.2	2.60	5.9	2.95
その他の果実	0.33	1.2	0.40	0.4	0.13	0.9	0.30	1.7	0.56
合計			45.2		27.2		50.9		53.9

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙3)。  
 ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照105)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)  
 ・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたベンチアバリカルブイソプロピルの推定摂取量(μg/人/日)  
 ・だいず、キャベツ、たまねぎ、メロン及びらっきょうは、全て定量限界未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。  
 ・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の最も高いミニトマトの値を用いた。  
 ・その他の果実については、いちじくの値を用いた。  
 ・その他のかんきつ類(果実)については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

<参照>

- 1 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル(殺菌剤) :クミアイ化学工業株式会社、2005年改訂、一部公表
- 2 <sup>14</sup>C-標識ベンチアバリカルブイソプロピルを用いたラット体内における代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Lid (英)、2001年、未公表
- 3 ベンチアバリカルブイソプロピルのラット肝 S-9 における代謝試験 (GLP 対応) :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001年、未公表
- 4 ばれいしょにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Lid (英)、2001年、未公表
- 5 トマトにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Lid (英)、2001年、未公表
- 6 ぶどうにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Lid (英)、2001年、未公表
- 7 ベンチアバリカルブイソプロピルのトマト幼苗における代謝・移行性試験 (GLP 対応) :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001年、未公表
- 8 好氣的土壤中運命試験(その1) (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、2001年、未公表
- 9 好氣的土壤中運命試験(その2) (GLP 対応) :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2001年、未公表
- 10 M-1の好氣的土壤における分解 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、2001年、未公表
- 11 M-3の好氣的土壤における分解 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、2001年、未公表
- 12 M-4の好氣的土壤における分解 (GLP 対応) : Covance Laboratories (英)、2002年、未公表
- 13 土壤吸着性試験 :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1999年、未公表
- 14 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Lid (英)、2000年、未公表
- 15 水中光分解運命試験 :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1999年、未公表
- 16 土壤残留試験成績 :クミアイ化学工業株式会社、2000年、未公表
- 17 作物残留試験成績 :財団法人 日本食品分析センター、未公表
- 18 作物残留試験成績 :クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、未公表
- 19 作物残留試験成績 :株式会社エコプロ・リサーチ、未公表
- 20 生体機能への影響に関する試験 原体における一般薬理試験 (GLP 対応) :財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表

- 21 ラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 22 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 23 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 24 ラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc (米国)、2000年、未公表
- 25 代謝物 M-1 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 26 代謝物 M-3 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 27 代謝物 M-4 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 28 代謝物 M-5 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000年、未公表
- 29 代謝物 M-15 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 30 混在物 S-L のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 31 混在物 I-12 のラットにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 32 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Limited (英国)、2000年、未公表
- 33 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Limited (英国)、1999年、未公表
- 34 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Limited (英国)、2000年、未公表
- 35 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Limited (英国)、2000年、未公表
- 36 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) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 37 ビーグル犬を用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1999年、未公表
- 38 ラットを用いた飼料混入投与による 28 日間反復投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Limited (英国)、2002年、未公表
- 39 マウスを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 ; クミアイ化学 生物科学研究所、1996年、未公表

- 40 ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験；クミアイ化学 生物科学研究  
所、1996 年、未公表
- 41 ビーグル犬を用いた経口投与による 1 年間反復投与毒性試験（GLP 対応）：  
財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 42 ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性試験/発がん性併合試験  
（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 43 マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（GLP 対応）：財団法人食  
品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 44 ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安  
全性評価センター、1999 年、未公表
- 45 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評  
価センター、2000 年、未公表
- 46 ウサギにおける催奇形性試験（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評  
価センター、2000 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories（英）、  
1999 年、未公表
- 48 ラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：Covance  
Laboratories（英）、1999 年、未公表
- 49 マウスリンパ腫細胞（MLA）を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：  
Covance Laboratories（英）、1999 年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターの CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP  
対応）：Covance Laboratories（英）、1998 年、未公表
- 51 ヒトリンパ球を用いた単一細胞 DNA 鎖切断（SCG：コメット）試験（GLP  
対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003 年、未公表
- 52 BALB/c 3T3 細胞を用いる 2 段階トランスフォーメーション試験（GLP 対  
応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 53 ラット肝細胞を用いた *in vivo/in vitro* 不定期 DNA 合成試験（GLP 対応）：  
財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001 年、未公表
- 54 マウスを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験：財団法人食品農医薬品安  
全性評価センター、2001 年、未公表
- 55 ラットを用いた肝臓における酸化的 DNA 損傷試験：財団法人食品農医薬品安  
全性評価センター、2001 年、未公表
- 56 ラットを用いた子宮癌発生メカニズム試験－肝臓及び子宮中の 8-OHdG の測  
定及び免疫組織学的考察－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002  
年、未公表
- 57 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英）、  
2000 年、未公表

- 58 トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000年、未公表
- 59 代謝物 M-1 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 60 代謝物 M-3 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 61 代謝物 M-4 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 62 代謝物 M-5 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000年、未公表
- 63 代謝物 M-15 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 64 混在物 S-L の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 65 混在物 I-12 の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 66 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験－イニシエーション試験－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000年、未公表
- 67 ラットを用いた肝 2 段階発癌試験－プロモーション試験－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2000年、未公表
- 68 マウスを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 69 ラットを用いた薬物代謝酵素誘導および肝細胞増殖確認試験: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 70 肝臓腫瘍発生メカニズム試験－マウスを用いた肝細胞増殖発生測定－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表
- 71 肝臓腫瘍発生メカニズム試験－マウス及びラット肝臓における肝細胞増殖活性測定－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2005年、未公表
- 72 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験－肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002年、未公表
- 73 マウスを用いた甲状腺腫瘍発生メカニズム試験－マウス血清中の TSH 測定－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2003年、未公表
- 74 ラットを用いた甲状腺機能亢進メカニズム試験－肝中 UDP-GT 活性、血清中 TSH、T3 及び T4－: 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002年、未公表
- 75 卵巣摘出ラットを用いた子宮肥大試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2001年、未公表

- 76 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験－卵巣、子宮、肝中アロマターゼ活性及び血清中性ホルモン－（GLP 対応）：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002年、未公表
- 77 ラットを用いた子宮腺癌発生メカニズム試験－肝臓中エストラジオールヒドロキシラーゼ活性測定－：財団法人食品農医薬品安全性評価センター、2002年、未公表
- 78 食品健康影響評価について（平成 15 年 12 月 25 日付け厚生労働省発食安 1225008 号）
- 79 ベンチアバリカルブイソプロピルの安全性評価資料の追加資料について（2004年5月12日）：クミアイ化学工業株式会社、2004年、未公表
- 80 ベンチアバリカルブイソプロピルの食品健康影響評価の要求事項に関する回答書（平成 16 年 10 月 7 日）：クミアイ化学工業株式会社、2004年、未公表
- 81 ベンチアバリカルブイソプロピル 食品影響評価の要求事項に対する回答書：クミアイ化学工業株式会社、2005年、未公表
- 82 ベンチアバリカルブイソプロピル 食品影響評価の要求事項に対する回答書（平成 17 年 11 月 29 日）：クミアイ化学工業株式会社、2005年 11 月、未公表
- 83 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 18 年 11 月 16 日付け府食第 911 号）
- 84 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 19 年 4 月 26 日付け厚生労働省告示第 189 号）
- 85 食品健康影響評価について（平成 19 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安 1218003 号）
- 86 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2007年改訂、一部公表
- 87 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 3 月 13 日付け府食第 284 号）
- 88 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 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号）
- 89 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2010年改訂、一部公表
- 90 ラットにおける急性経口毒性試験（毒性等級法）（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2006年、未公表
- 91 ラットを用いた単回経口投与による急性神経毒性試験（GLP 対応）：Springborn Laborated（米国）、2001年（2002年修正）、未公表
- 92 ラットを用いた 4 週間反復投与経皮毒性試験（GLP 対応）：WIL Research Laboratories（米国）、2000年、未公表



- 93 ラットにおける催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences（英国）、2004年、未公表
- 94 細菌を用いた復帰変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2004年、未公表
- 95 ラットを用いた14日間連続投与後の組織内分布及び消長調査に関する代謝実験（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2003年、未公表
- 96 はくさいにおけるベンチアバリカルブイソプロピルの代謝試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2002年、未公表
- 97 作物残留試験結果：日本食品分析センター、2007年、未公表
- 98 作物残留試験結果：バイエルクロップサイエンス株式会社、2007年、未公表
- 99 作物残留試験結果：株式会社エコプロ・リサーチ、2007年、未公表
- 100 作物残留試験結果：クミアイ化学株式会社、2007年、未公表
- 101 食品影響評価について（平成22年2月22日付け厚生労働省発食安0222第2号）
- 102 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2010年10月12日改訂、一部公表
- 103 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2008年、未公表
- 104 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2009年、未公表
- 105 平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014年2月20日）
- 106 食品健康影響評価の結果の通知について（平成23年2月10日付け府食第126号）
- 107 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24年4月26日付け厚生労働省告示第345号）
- 108 食品健康影響評価について（平成24年5月16日付け厚生労働省発食安0516第5号）
- 109 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2012年2月29日改訂、一部公表
- 110 作物残留試験結果：クミアイ化学工業株式会社、2011年、未公表
- 111 食品健康影響評価の結果の通知について（平成24年10月29日付け府食第951号）
- 112 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25年8月6日付け厚生労働省告示第268号）
- 113 食品健康影響評価について（平成25年12月6日付け厚生労働省発食安1206第2号）
- 114 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル（殺菌剤）：クミアイ化学工業株式会社、2013年8月13日改訂、一部公表

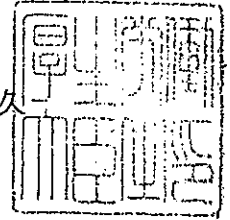
- 115 作物残留試験：クミアイ化学工業株式会社、未公表
- 116 韓国物残留試験：クミアイ化学工業株式会社、未公表
- 117 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 26 年 3 月 24 日付け府食第 243 号)
- 118 食品、添加物等の規格基準(昭和 34 年厚生省告示第 370 号)の一部を改正する件(平成 27 年 2 月 20 日付け厚生労働省告示第 30 号)
- 119 食品健康影響評価について(平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 9 号)
- 120 農薬抄録ベンチアバリカルブイソプロピル(殺菌剤)：クミアイ化学工業株式会社、2014 年 7 月 2 日改訂、一部公表
- 121 作物残留試験成績(かんきつ)：クミアイ化学工業株式会社、2013 年、未公表
- 122 EPA : Benthiavalicarb-isopropyl: Human health risk assessment for proposed uses on imported grapes and tomatoes (2006)
- 123 EFSA : Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance benthiavalicarb (2007)



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフエニコール  
農薬ヘプタクロル

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルアジホップブ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。

# フルアジホップブチル

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

## 1. 概要

(1) 品目名：フルアジホップブチル [ Fluazifop-butyl (ISO) ]

フルアジホップPブチル [ Fluazifop-P-butyl (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

アリールオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤である。植物に吸収された後、体内を移行して脂肪酸の生合成を阻害し、殺草効果を示すものと考えられている。

(3) 化学名

フルアジホップブチル

Butyl (RS)-2-[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]phenoxy]propionate (IUPAC)

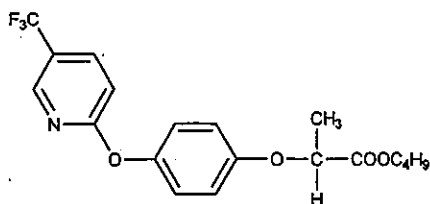
Butyl 2-[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]propanoate (CAS)

フルアジホップPブチル

Butyl (R)-2-[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]phenoxy]propionate (IUPAC)

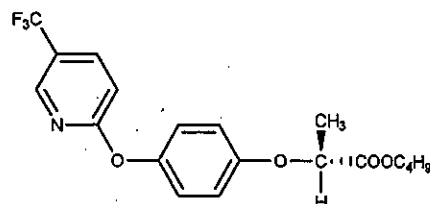
Butyl (2R)-2-[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]propanoate (CAS)

(4) 構造式及び物性



フルアジホップブチル

(ラセミ体、R体：S体=1：1)



フルアジホップPブチル (R体)

分子式  $C_{19}H_{20}F_3NO_4$

分子量 383.36

水溶解度 1.54 mg/L (25°C)

分配係数  $\log_{10}P_{ow} = 4.95$  (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。

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

(1) 国内での使用方法

①35.0%フルアジホップブチル乳剤

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	フルアジホ ップブチル及 びフルアジホ ップPブチ ルを含む 農薬の 総使用回 数
			薬量	希釈 水量				
だいに	畑地一年生 イ科雑草 (スメカカビラを除 く) シムギ レッドトップ	雑草生育期 イ科雑草 2~5葉期 (ただし、は 種30日後ま で)	75~100 ml/10 a	70~100 L/10 a	1回	雑草 茎葉 散布	全域	1回
あずき			75~100 ml/10 a				東北 以北	
らっかせ い		雑草生育期 イ科雑草 2~5葉期 (ただし、植 付45日後ま で)	50~100 ml/10 a				全域	
にんじん			75~100 ml/10 a				全域	
てんさい (移植栽 培)		雑草生育期 イ科雑草 2~5葉期 (ただし、収 穫30日前ま で)	50~100 ml/10 a				北海道	
たまねぎ		雑草生育期 イ科雑草 2~5葉期 (ただし、収 穫30日前ま で)	50~100 ml/10 a				全域	
きゅうり	雑草生育期 イ科雑草 2~5葉期 (ただし、収 穫30日前ま で)	50~100 ml/10 a	全域					

①35.0%フルアジホップブチル乳剤 (つづき)

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	フルアジ ホップブチル及 びフルアジホ ップPブチ ルを含む 農薬の 総使用回 数
			薬量	希釈 水量				
やまのい も	畑地一年生 イネ科雑草 (スメノカサハラを 除く) シバギ レッドトップ	雑草生育期 イネ科雑草 2~5葉期 (ただし、植 付45日後ま で)	50~100 ml/10 a	70~100 L/10 a	1回	雑草 茎葉 散布	全域	1回
かんしょ		雑草生育期 イネ科雑草 2~5葉期 (ただし、植 付30日後ま で)	75~100 ml/10 a					
りんご なし	畑地一年生 イネ科雑草 (スメノカサハラを 除く)	雑草生育期 (草丈20 cm 以下)(ただ し、収穫45 日前まで)	200~300 ml/10 a	100~150 L/10 a				
かんきつ		春季~夏季 雑草生育期 (草丈20 cm 以下)(ただ し、収穫120 日前まで)						
	カヤ、スサ等 の多年生 イネ科雑草	春季~夏季 雑草生育期 (草丈40 cm 以下)(ただ し、収穫120 日前まで)	300~400 ml/10 a					

②17.5%フルアジホップPブチル乳剤

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	フルアジホップP ブチル及びフルアジ ホップPブチル を含む農薬 の総使用回 数
			薬量	希釈 水量				
だいず	一年生イ ネ科雑草 (スズメカ ビラを 除く) シハムギ レドトツ プ	雑草生育期 (イネ科雑草 8~10 葉期) ただし、収穫 60 日前まで	100 ml/1 0 a	100 L/10 a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域 (北 海道 を除く)	1 回
		雑草生育期 (イネ科雑草 5~8 葉期) ただし、収穫 60 日前まで		25~100 L/10 a				
		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 60 日前まで	75~ 100 ml/1 0 a					
えだまめ		雑草生育期 (イネ科雑草 5~8 葉期) ただし、収穫 45 日前まで	100 ml/1 0 a	70~100 L/10 a				
		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 45 日前まで	75~ 100 ml/1 0 a					
あずき		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 60 日前まで	75~ 100 ml/1 0 a	25~100 L/10 a				
いんげんまめ		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 45 日前まで						
らっかせい		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、は種 30 日後まで	50~ 75 ml/1 0 a	70~100 L/10 a				
にんじん		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 30 日前まで	50~ 100 ml/1 0 a					
だいこん		雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 45 日前まで						
てんさい	雑草生育期 (イネ科雑草 3~8 葉期) ただし、収穫 90 日前まで	75~ 100 ml/1 0 a						
たまねぎ	雑草生育期 (イネ科雑草 3~5 葉期) ただし、収穫 30 日前まで	75~ 100 ml/1 0 a						
					北海道			
					全域			



②17.5%フルアジホップPブチル乳剤 (つづき)

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	フルアジホップ ブチル及びび フルアジホップP ブチルを含 む農薬の 総使用回 数
			薬量	希釈 水量				
きゅうり	一年生イネ科 雑草 (スズメノカタビ ラを除く) シハダギ レッドトップ	雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫30日前ま で	50~100 ml/10 a	70~100 L/10 a	1回	雑草 茎葉 散布	全域	1回
トマト ミニトマト		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫21日前 まで	75~100 ml /10 a					
かんしょ		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫60日前 まで	50~75 ml /10 a					
ばれいしょ		雑草生育期 (イネ科雑草3~8葉期) ただし、収穫前日まで	75~100 ml /10 a	75~100 L/10 a				
キャベツ	一年生イネ科 雑草 (スズメノカタビ ラを除く)	雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫30日前 まで	50~100 ml/10 a	100 L/10 a	雑草 茎葉 散布	全域	2回 以内	
アスパラガ ス		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫前日まで		70~ 100 L/10 a				
やまのいも		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫30日前ま で		100 L/10 a				
にんにく		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫21日前ま で						
ブロッコリ ー		雑草生育期 (イネ科雑草3~5葉期) ただし、収穫30日前ま で						

②17.5%フルアジホップPブチル乳剤 (つづき)

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	フルアジホップPブチル及びフルアジホップPブチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
かんきつ	一年生イネ科雑草 (スズメノカタビラを除く)	春季～夏季 雑草生育期 (草丈 20 cm 以下) ただし、収穫 120 日前まで	200～300 ml /10 a	100～ 150 L/10 a	1 回	雑草 茎葉 散布	全域	1 回
	カヤ、スズメ等の 多年生イネ科雑草	春季～夏季 雑草生育期 (草丈 30 cm 以下) ただし、収穫 120 日前まで	300～500 ml /10 a					

③7.0%フルアジホップPブチル・30.0%リニュロン水和剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	フルアジホップPブチル及びフルアジホップPブチルを含む農薬の総使用回数
			薬量	希釈水量				
だいず	一年生雑草	本葉 3 葉期以降 雑草生育期 (草丈 15 cm 以下) ただし、収穫 45 日前まで	200～ 300 g/10 a	100 L/10 a	1 回	雑草茎葉 兼土壌散 布 (畦間・ 株間処 理)	全域 (北海 道を除 く)	1 回
		本葉 5 葉期以降 雑草生育期 (草丈 15 cm 以下) ただし、収穫 45 日前まで					北海道	
にんじん		にんじん 3～5 葉期 雑草生育期 (草丈 20 cm 以下) ただし、収穫 30 日前まで	200～ 250 g/10 a			雑草茎葉 兼土壌散 布	全域	

(2) 海外での使用方法

① 24.5%フルアジホップPブチル乳剤 (米国)

作物名	1回当たり使用量	フルアジホップPブチルの年間総使用量	使用時期	使用方法
だいず	開花前： 0.376 lb ai/A (24 fl oz 製剤/A) 開花後： 0.094 lb ai/A (6 fl oz 製剤/A)	0.47 lb ai/A (30 fl oz 製剤/A)	収穫 60 日前まで	散布
らっかせい	0.376 lb ai/A (24 fl oz 製剤/A)	0.752 lb ai/A (48 fl oz 製剤/A)	収穫 40 日前まで	散布
アスパラガス	0.187 lb ai/A (12 fl oz 製剤/A)	0.375 lb ai/A (24 fl oz 製剤/A)	収穫 1 日前まで	散布

ai : active ingredient (有効成分)

② 12.5%フルアジホップPブチル乳剤 (カナダ)

作物名	最大使用量	使用時期	使用方法
えんどう	250 g ai/ha (2 L 製剤/ha)	収穫 66 日前まで	散布
乾燥豆類 (いんげん等)		収穫 75 日前まで	
マスタード			

③ 25%フルアジホップPブチル顆粒水和剤 (カナダ)

作物名	最大使用量	使用時期	使用方法
えんどう	1 kg/ha	収穫 35 日前まで	散布

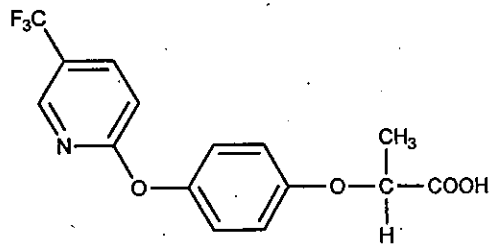
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

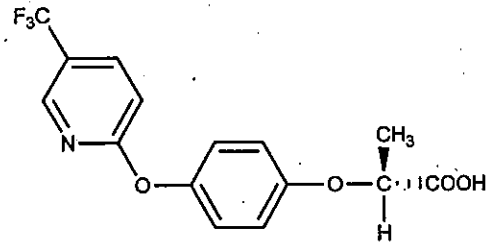
① 分析対象の化合物

- ・フルアジホップブチル
- ・フルアジホップPブチル
- ・2-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸(フルアジホップ酸。以下、代謝物Dという)
- ・加水分解により代謝物Dに変換される代謝物
- ・(R)-2-[4-(5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ)フェノキシ]プロピオン酸(フルアジホップP酸。以下、代謝物Eという)

・加水分解により代謝物Eに変換される代謝物



代謝物D



代謝物E

## ② 分析法の概要

### 【国内】

#### i) フルアジホップブチル

試料からアセトニトリル又はアセトンで抽出し、臭素で臭素化した後、フロリジルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

#### ii) フルアジホップブチル及び代謝物D (加水分解により代謝物Dに変換される代謝物を含む。)

試料から、塩酸酸性下アセトニトリルで抽出し、ジクロロメタン又はクロロホルムに転溶した後、水酸化ナトリウム溶液中でフルアジホップブチル及び加水分解により代謝物Dに変換される代謝物を代謝物Dに加水分解する。塩酸酸性としてクロロホルムに転溶し、三フッ化ホウ素・メタノールでメチルエステル化した後、フロリジルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (FTD 又は NPD) で定量する。

なお、代謝物Dについては、換算係数 1.17 を用いてフルアジホップブチルに換算する。

定量限界 : 0.01 ppm

#### iii) フルアジホップPブチル及び代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む。)

試料から、塩酸酸性下アセトニトリル又はアセトンで抽出し、グラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、水酸化ナトリウム溶液中でフルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。塩酸酸性としてクロロホルムに転溶した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS 又は LC-MS/MS) で定量する。

または、試料から、塩酸酸性下アセトニトリルで抽出し、ジクロロメタン又はクロロホルムに転溶した後、水酸化ナトリウム溶液中でフルアジホップPブチル及び

加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。塩酸酸性としてクロロホルムに転溶した後、三フッ化ホウ素・メタノールでメチルエステル化し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (FTD 又は NPD) で定量する。

または、試料から、塩酸酸性下アセトンで抽出し、酢酸エチルに転溶した後、ヘキサン/アセトニトリル分配する。メタノール及び 1.5mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて加熱還流し、フルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。酸性にして酢酸エチルに転溶し、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物Eについては、換算係数 1.17 を用いてフルアジホップブチルに換算する。

定量限界 : 0.01 ppm

#### 【海外】

フルアジホップPブチル及び代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む。)

試料から、塩酸酸性下アセトニトリルで抽出し、6 mol/L塩酸でフルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。ジエチルエーテルで抽出した後、シリカゲルカラムを用いて精製する。メタノール・塩酸混液でメチルエステル化し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

なお、フルアジホップメチルについては、換算係数1.04を用いて代謝物Eに換算する。

または、試料から、塩酸酸性下アセトニトリルで抽出し、6 mol/L塩酸でフルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。ジエチルエーテルに転溶し、凝固処理した後ジクロロメタンに転溶する。1%炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、酸性としてジクロロメタンに転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

または、試料から、塩酸酸性下アセトニトリルで抽出し、6 mol/L塩酸でフルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代謝物Eに加水分解する。アンモニア水でpH 9としてヘキサンで洗浄した後、塩酸でpH2としてジクロロメタンに転溶し、LC-MS/MSで定量する。

あるいは、試料からアセトニトリル・1 mol/L塩酸 (1 : 1) 混液で抽出し、6 mol/L塩酸でフルアジホップPブチル及び加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を代

謝物Eに加水分解する。ジクロロメタンに転溶し、<sup>19</sup>F 核磁気共鳴 (NMR) 分光法で定量する。

なお、代謝物 E については、換算係数 1.17 を用いてフルアジホップブチルに換算する。

定量限界：0.01～0.05 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及び1-2、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1-3及び1-4を参照。

## 4. 畜産物への推定残留量

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、農林水産省から畜産物に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留量を算出した。

### (1) 飼料中の残留農薬濃度

飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令(昭和51年農林省令第35号)に定める飼料一般の成分規格等と飼料の最大給与割合等から、飼料の摂取によって家畜が暴露される飼料中の残留農薬濃度を算出した。

作物残留試験成績から得られた各飼料作物等の残留濃度から最大残留値 (HR ; Highest Residue) 又は中央値 (STMR ; Supervised Trials Median Residue) を用いて、これに飼料の最大給与割合等を掛け合わせるにより飼料中の最大理論的飼料由来負荷 (MTDB)<sup>注</sup> 及び平均的な残留農薬濃度 (STMR dietary burden) を算出した。MTDB及びSTMR dietary burdenについては、MTDBとSTMR dietary burdenの計算値は同一であり、乳牛において1.836 ppm、肉牛において2.474 ppm、産卵鶏において0.783 ppm、肉用鶏において0.913 ppmと推定された。

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

(参考 : Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860. 1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

### (2) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

#### ① 乳牛における残留試験

乳牛に対して、フルアジホップブチルが0、0.2、0.8、3.0及び12 ppm含有する飼料を各群3頭の内1頭は28日間、1頭は29日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルアジホップブチル及び代謝物D含量を測定した。残りの1頭は28日間

(0.2 ppm投与群は29日間)フルアジホップブチル含有飼料を給餌した後、薬剤無処理飼料を7～8日間給餌した(回復期間)。(定量限界：筋肉：0.02 ppm、脂肪：0.02 ppm、肝臓：0.02 ppm、腎臓：0.02 ppm)

また、乳汁については1日2回搾乳器で動物または群ごとに採取し、1日ごとに均一化したものを投与開始-1、1、3、5、8、12、17、23、26、28及び29日後に搾乳したものを測定した(定量限界：0.01 ppm)。結果については表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppm)

		0.2 ppm 投与群	0.8 ppm 投与群	3.0 ppm 投与群	12 ppm 投与群
筋肉	内転筋	NA (最大)	NA (最大)	<0.023 (最大)	0.023 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	<0.023 (平均)	0.023 (平均)
	胸筋	NA (最大)	NA (最大)	<0.023 (最大)	<0.023 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	<0.023 (平均)	<0.023 (平均)
	心筋	NA (最大)	NA (最大)	<0.023 (最大)	0.023 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	<0.023 (平均)	0.023 (平均)
脂肪	皮下脂肪	NA (最大)	NA (最大)	<0.023 (最大)	0.035 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	<0.023 (平均)	0.027 (平均)
	腹腔内脂肪	NA (最大)	NA (最大)	<0.023 (最大)	0.070 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	<0.023 (平均)	0.051 (平均)
肝臓		NA (最大)	<0.023 (最大)	0.035 (最大)	0.047 (最大)
		NA (平均)	<0.023 (平均)	0.027 (平均)	0.035 (平均)
腎臓		NA (最大)	0.023 (最大)	0.023 (最大)	0.152 (最大)
		NA (平均)	0.023 (平均)	0.023 (平均)	0.082 (平均)
乳		NA (平均)	0.012 (平均)	0.046 (平均)	0.156 (平均)

NAは分析未実施(定量限界未満であることが予想されたため)

各分析は、加水分解して代謝物Dとして定量を行い、フルアジホップブチル換算値で算出。

## ② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、フルアジホップブチルが0.5、2.5及び12.5 ppm含有する飼料を21日間及び28日間、回復期間14日間(薬剤無処理飼料を与える期間)にわたり摂食させ、混合肉及び肝臓に含まれるフルアジホップブチル及び代謝物D含量を測定した。(定量限界：混合肉：0.01 ppm、肝臓：0.02 ppm)

また、鶏卵については、毎日採卵し、投与開始1～42日後に採卵したものを測定した(定量限界：0.03 ppm)。結果については表2を参照。

表2. 産卵鶏の組織中の最大残留量 (ppm)

		0.4 ppm 投与群	2.5 ppm 投与群	10.3 ppm 投与群
組織	混合肉	NA (最大)	0.023 (最大)	0.047 (最大)
		NA (平均)	0.015 (平均)	0.023 (平均)
	肝臓	NA (最大)	0.059 (最大)	0.152 (最大)
		NA (平均)	0.032 (平均)	0.053 (平均)
卵	全卵	NA (最大)	<0.023 (最大)	0.047 (最大)
		NA (平均)	<0.023 (平均)	0.035 (平均)
	卵黄	NA (最大)	NA (最大)	0.129 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	0.076 (平均)
	卵白	NA (最大)	NA (最大)	0.023 (最大)
		NA (平均)	NA (平均)	0.023 (平均)

0.4 ppm 投与群は、定量限界未満であることが予想されたので分析を行わなかった。

NAは分析未実施

各分析は、加水分解して代謝物Dとして定量を行い、フルアジホップブチル換算値で算出。

### (3) 推定残留量

乳牛、肉牛、採卵鶏及びブロイラーについて、飼養試験における投与量とMTDB又はSTMR dietary burdenを用い、組織中の推定最大残留量と平均的な残留量を算出した。国内のMTDBを用いた結果については表3-1及び表3-2を参照。

表3-1. 畜産物中の推定残留量；牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.023 (0.023)	0.023 (0.023)	0.029 (0.025)	0.023 (0.023)	0.028 (0.028)
肉牛	0.023 (0.023)	0.023 (0.023)	0.032 (0.026)	0.023 (0.023)	

上段：最大残留濃度 (ppm) 下段：平均的な残留濃度 (ppm)

表3-2. 畜産物中の推定残留量；産卵鶏 (ppm)

	混合肉	肝臓	全卵	卵黄	卵白
産卵鶏	0.014 (0.013)	0.030 (0.025)	0.042 (0.042)	0.035 (0.035)	0.035 (0.035)
肉用鶏	0.015 (0.013)	0.032 (0.025)			

上段：最大残留濃度 (ppm) 下段：平均的な残留濃度 (ppm)

## 5. ADI及びARFDの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルアジホップブチルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。



(1) ADI

無毒性量：0.44 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.0044 mg/kg 体重/day

(2) ARfD

一般の集団

設定の必要なし。

一般の集団に対する最小値はフルアジホップPブチルのラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である948 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、ARfDは設定する必要がないと判断した。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：2 mg/kg 体重

(動物種) ラット及びウサギ

(投与方法) 強制経口

(試験の種類) 発生毒性試験

安全係数：100

ARfD：0.02 mg/kg 体重

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大豆、ばれいしょ等に、カナダにおいてそら豆、その他のスパイス等に、EUにおいてりんご、なたね等に、豪州においてにんにく、しょうが等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フルアジホップブチル及び代謝物D (加水分解により代謝物Dに変換される代謝物を含む。) とする。

ただし、フルアジホップブチルにはフルアジホップPブチルが含まれ、代謝物Dには代謝物Eが含まれるものとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物中の暴露評価対象物質としてフルアジホップブチル、フルアジホップPブチル及び代謝物Dと設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

① 長期暴露評価

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

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	36.6
幼小児 (1~6歳)	73.8
妊婦	29.9
高齢者 (65歳以上)	40.3

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

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を推定したところ、妊娠又は妊娠している可能性のある女性におけるフルアジホップブチルの摂取量は急性参照用量(ARfD)を超えていない<sup>注)</sup>。詳細な暴露評価は別紙4参照。

注) 基準値案を用い、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを推定した。

(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。

フルアジホップブ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) <sup>(注1)</sup>	各化合物の残留量 (ppm) 【フルアジホップブチル/代謝物D (加水分解により代謝物Dに変換される代謝物を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稻 (玄米)	2	35.0%乳剤	400 ml/10 a 散布	1	112, 128	圃場A:<0.02	圃場A:<0.01/<0.01 (1回, 128日)
					95	圃場B:<0.02	圃場B:<0.01/<0.01 (#) <sup>(注2)</sup>
あずき (乾燥子実)	2	35.0%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	81	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					83	圃場B:0.02 (#)	圃場B: -/-
だいこん (根部)	2	35.0%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	42	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					33	圃場B:0.10 (#)	圃場B: -/-
だいこん (葉部)	2	35.0%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	42	圃場A:0.01 (#)	圃場A: -/-
					33	圃場B:0.06 (#)	圃場B: -/-
たまねぎ (鱗茎)	2	35.0%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	30, 39, 61	圃場A:0.02 (1回, 30日) (#)	圃場A: -/-
					30, 45, 60	圃場B:<0.01 (1回, 30日) (#)	圃場B: -/-
なし (果実)	2	35.0%乳剤	400 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	53	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					37	圃場B:<0.01 (#)	圃場B: -/-

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルアジホップブチル及び代謝物D (加水分解により代謝物Dに変換される代謝物を含む。) をフルアジホップブチルに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

フルアジホップPブ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)	各化合物の残留量 (ppm) 【フルアジホップPブチル/代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む)】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
だいず (子実)	4	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	78, 93	圃場A:<0.01 (1回, 78日)	圃場A: -/-
					75, 90	圃場B:0.03 (1回, 75日)	圃場B: -/-
					30, 45, 60	圃場C:0.41	圃場C: -/-
					30, 45, 60	圃場D:<0.01	圃場D: -/-
あずき (乾燥子実)	2	17.5%乳剤	330 g/10 a 100 L/10 a 畦間・株間散布	1	30, 45, 60, 90	圃場A:0.41	圃場A: -/-
					30, 45, 60, 90	圃場B:0.38	圃場B: -/-
いんげんまめ (乾燥子実)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	65, 80	圃場A:<0.01 (1回, 65日)	圃場A: -/-
					67, 81	圃場B:0.04 (1回, 67日)	圃場B: -/-
ばれいしよ (塊茎)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	45, 59	圃場A:1.26	圃場A: -/-
					41, 59	圃場B:1.74 (1回, 41日)	圃場B: -/-
かんしよ (塊根)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	1, 7, 14, 30	圃場A:<0.02	圃場A: -/-
					1, 7, 14, 30	圃場B:<0.02	圃場B: -/-
やまのいも (塊根)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	60, 90	圃場A:<0.01 (1回, 60日) (#) 注2)	圃場A: -/-
					59, 89	圃場B:<0.01 (1回, 59日) (#)	圃場B: -/-
てんさい (根茎)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	30, 45, 60	圃場A:<0.01	圃場A: -/-
					30, 46, 60	圃場B:0.01 (1回, 46日)	圃場B: -/-
てんさい (葉部)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	84, 116	圃場A:0.04 (1回, 84日) (#)	圃場A: -/-
					90, 120	圃場B:0.04 (1回, 90日) (#)	圃場B: -/-
だいこん (根茎)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	84, 116	圃場A:0.20 (1回, 84日) (#)	圃場A: -/-
					90, 120	圃場B:0.14 (1回, 90日) (#)	圃場B: -/-
だいこん (葉部)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	42	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					33	圃場B:0.05 (#)	圃場B: -/-
キャベツ (葉球)	4	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	21, 29, 45	圃場A:0.96 (1回, 29日)	圃場A: -/-
					21, 30, 45	圃場B:0.46	圃場B: -/-
					29, 45	圃場C:0.40 (1回, 29日)	圃場C: -/-
					30, 45	圃場D:0.36	圃場D: -/-
ブロッコリー (花蕾)	4	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	20, 29, 44	圃場A:0.40 (1回, 29日)	圃場A: -/-
					20, 30, 40	圃場B:<0.01	圃場B: -/-
					15, 24, 39	圃場C:0.03 (1回, 39日)	圃場C: -/-
					10, 18, 34	圃場D:0.06 (1回, 34日)	圃場D: -/-
たまねぎ (鱗茎)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	30, 46, 91	圃場A:0.04 (1回, 30日) (#)	圃場A: -/-
					31, 45, 93	圃場B:0.06 (1回, 45日) (#)	圃場B: -/-
にんにく (鱗茎)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	21, 30, 45	圃場A:0.03	圃場A: -/-
					21, 30, 45	圃場B:0.09 (1回, 30日)	圃場B: -/-
アスパラガス (茎)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	2	1, 3, 7	圃場A:<0.01	圃場A: -/-
					1, 3, 7	圃場B:0.10	圃場B: -/-
にんじん (根茎)	5	17.5%乳剤	100 ml/10 a 70 L/10 a散布	1	13, 30, 43, 60, 90	圃場A:0.06	圃場A: -/-
					3, 27, 43, 60, 75, 10	圃場B:0.45 (1回, 27日)	圃場B: -/-
					14, 30, 45, 60, 90	圃場C:<0.01	圃場C: -/-
					30, 45	圃場D:<0.01	圃場D: -/-
					30, 45	圃場E:0.05	圃場E: -/-
せんきゆう (根茎)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	94, 106, 121	圃場A:<0.01 (1回, 94日)	圃場A: -/-
					92, 107, 122	圃場B:<0.01 (1回, 92日)	圃場B: -/-
トマト (果実)	2	17.5%乳剤	150 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	22	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					26	圃場B:<0.01 (#)	圃場B: -/-
ミニトマト (果実)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	14, 21, 29	圃場A:<0.01	圃場A: -/-
					14, 20, 28	圃場B:<0.01 (1回, 20日)	圃場B: -/-
えだまめ (さや)	4	17.5%乳剤	100 ml/10 a 100 L/10 a散布	1	65, 83	圃場A:<0.01 (1回, 65日)	圃場A: -/-
					58, 77	圃場B:<0.01 (1回, 58日)	圃場B: -/-
					17, 31, 47	圃場C:<0.01	圃場C: -/-
					14, 30, 45	圃場D:0.02	圃場D: -/-
温州みかん (果肉)	2	17.5%乳剤	100 ml/10 a 25 L/10 a散布	1	14, 30, 45, 60	圃場A:0.04 (1回, 45日) (#)	圃場A: -/-
					14, 30, 45, 60	圃場B:0.05 (1回, 45日) (#)	圃場B: -/-
温州みかん (果皮)	2	17.5%乳剤	500 ml/10 a 150 L/10 a散布	1	93	圃場A:<0.01 (#)	圃場A: -/-
					119	圃場B:<0.01 (#)	圃場B: -/-
温州みかん (果皮)	2	17.5%乳剤	500 ml/10 a 150 L/10 a散布	1	93	圃場A:0.01 (#)	圃場A: -/-
					119	圃場B:<0.01 (#)	圃場B: -/-

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルアジホップPブチル及び代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む。) をフルアジホップPブチルに換算したものの和。各化合物の残留量については、「各化合物の残留量」の欄に示した。

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

## フルアジホップPブチル作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	最大残留量 (ppm) 注2) フルアジホップPブチルに換算
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
だいず (乾燥子実)	17	24.5%乳剤 (2 lb ai/gal)	開花前0.375 lb ai/A 散布 + 開花後0.094 lb ai/A 散布	2	104	圃場A:0.08	圃場A:0.09
					61	圃場B:1.6	圃場B:1.87
					62	圃場C:0.63	圃場C:0.74
					77	圃場D:0.43	圃場D:0.50
					81	圃場E:0.96	圃場E:1.12
					62	圃場F:1.45	圃場F:1.70
					85	圃場G:1.2	圃場G:1.40
					61	圃場H:1.55	圃場H:1.81
					70	圃場I:0.63	圃場I:0.74
					56	圃場J:0.57	圃場J:0.67
					79	圃場K:1.1	圃場K:1.29
					77	圃場L:0.6	圃場L:0.70
					57	圃場M:1.8	圃場M:2.11
					70	圃場N:1.2	圃場N:1.40
					64	圃場O:1.5	圃場O:1.76
					75	圃場P:1.2	圃場P:1.40
					69	圃場Q:1.4	圃場Q:1.64
らっかせい (乾燥子実)	11	24.5%乳剤 (2 lb ai/gal)	0.375 lb ai/A 散布	2	40	圃場A:0.5	圃場A:0.59
					40	圃場B:0.18	圃場B:0.21
					40	圃場C:0.15	圃場C:0.18
					38	圃場D:0.27	圃場D:0.32
					40	圃場E:0.31	圃場E:0.36
					38	圃場F:0.96	圃場F:1.12
					39	圃場G:0.72	圃場G:0.84
					38	圃場H:0.53	圃場H:0.62
					38	圃場I:0.16	圃場I:0.19
					38	圃場J:0.34	圃場J:0.40
アスパラガス (茎葉)	2	12.3%乳剤 (1 lb ai/gal)	0.375 lb ai/A 散布	2	1	圃場A:1.83 (#) 注3)	圃場A:2.14
						圃場B:0.37 (#)	圃場B:0.43

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルアジホップPブチル、及び代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む。) の総残留量を代謝物Eの残留値として示した。

注2) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、代謝物EをフルアジホップPブチルに換算したものの。(換算係数: 1.17)

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

## フルアジホップPブチル作物残留試験一覧表 (カナダ)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)	最大残留量 (ppm) 注2) フルアジホップPブチルに換算
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
えんどう (子実)	2	12.5%乳剤	250 g ai/ha 散布	1	69	圃場A:<0.05	圃場A:<0.059
					82	圃場B:<0.05	圃場B:<0.059
	2	25%顆粒水和剤	250 g ai/ha 散布	1	66	圃場A:<0.05	圃場A:<0.059
					75	圃場B:<0.05	圃場B:<0.059
いんげん (子実)	3	12.5%乳剤	250 g ai/ha 散布	1	75	圃場A:0.02	圃場A:0.023
					105	圃場B:<0.01	圃場B:<0.011
					70, 79, 84, 92	圃場C:0.059 (1回, 92日)	圃場C:0.069
あずき (子実)	1	12.5%乳剤	250 g ai/ha 散布	1	92	圃場A:<0.01	圃場A:<0.011
マスタード (種子)	2	12.5%乳剤	250 g ai/ha 散布	1	70	圃場A:0.16	圃場A:0.19
					67	圃場B:0.05	圃場B:0.059
	3	25%顆粒水和剤	250 g ai/ha 散布	1	74	圃場A:0.07 (#) 注3)	圃場A:0.082
					69	圃場B:0.06 (#)	圃場B:0.070
					82	圃場C:<0.05 (#)	圃場C:<0.059

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、フルアジホップPブチル及び代謝物E (加水分解により代謝物Eに変換される代謝物を含む。) の総残留量を代謝物Eの残留値として示した。

注2) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、代謝物EをフルアジホップPブチルに換算したものの。(換算係数: 1.17)

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」)

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm		
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm			
大豆	3	1	○・IT		2.5	米国	【0.09-2.11(n=17)(米国) 1.74, 1.26(いんげん) 【<0.059(n=4)(カナダ)】	
小豆類	5	5	○					
えんどう	0.2				0.15	カナダ	【<0.011-0.069(n=3)(いんげん), <0.011(あずき)(カナダ)】	
そら豆	0.2				0.15	カナダ		
らっかせい	2	5	○		1.5	米国	【0.14-1.12(n=11)(米国)】	
その他の豆類	0.1	0.1						
ばれいしょ	0.1	0.1	○				<0.02, <0.02	
さといも類(やつがしらを含む。)		0.1					<0.01(#), <0.01(#)	
かんしょ	0.05	0.5	○					
やまいも(長いもをいう。)	0.05	0.1	○				<0.01, 0.01	
こんにゃくいも		0.1						
その他のいも類		0.1						
てんさい	0.2	0.2	○				0.04(#), 0.04(#)	
さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.2	0.5	○				<0.01(#), 0.05(#)	
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.2	0.2	○				<0.01(#), 0.04(#)	
かぶ類の根		0.1					0.36-0.96(\$)(n=4)	
かぶ類の葉		0.1						
西洋わさび		0.1						
クレスン		0.1						
はくさい		0.1						
キャベツ	2	2	○					
芽キャベツ		2						
ケール		0.1						
こまつな		0.1						
きょうな		0.1						
チンゲンサイ		1						
カリフラワー		1						
ブロッコリー	1	1	○					<0.01-0.40(\$)(n=4)
その他のあぶらな科野菜		1						
ごぼう		0.1						0.04(#), 0.06(#)(\$)
サルシフィー								
アーディチョーク								
チコリ								
エンダイブ		6						
しゅんぎく								
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)		0.1						
その他のきく科野菜								
たまねぎ	0.3	0.5	○					
ねぎ(リーキを含む。)		0.1						
にんにく	0.3	0.5	○				0.09, 0.03	
にら		0.1					【0.43, 2.14(米国)】	
アスパラガス	3	3	○		3.0	米国		
わけぎ		0.1						
その他のゆり科野菜		0.1						
にんじん	1	2	○					<0.01-0.45(\$)(n=5)
パースニップ							<0.01, <0.01(ミニトマト)	
パセリ								
セロリ		0.02						
みつば								
その他のせり科野菜								
トマト	0.05	0.1	○					
ピーマン		0.02						
なす		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	
その他のなす科野菜		1				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.1	○			
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.1				
しろうり		0.1				
すいか		0.1				
メロン類果実		0.1				
まくわうり		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		0.5				
しょうが		0.1				
未成熟えんどう		0.1				
未成熟いんげん		0.1				
えだまめ	0.1	0.1	○			<0.01-0.02(\$)(n=4)
その他の野菜		0.5				
みかん	0.05	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
なつみかんの果実全体	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
レモン	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
グレープフルーツ	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
ライム	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
その他のかんきつ類果実	0.05	0.1	○			(みかんの果肉及び果皮参照)
りんご		0.1	○			
日本なし	0.05	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)
西洋なし	0.05	0.1	○			(日本なし参照)
マルメロ		0.01				
びわ		0.01				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アプリコットを含む。)		0.05				
すもも(ブルーベリーを含む。)		0.05				
うめ		0.05				
おうとう(チェリーを含む。)		0.05				
いちご		0.2				
ラズベリー		0.2				
ブラックベリー		0.2				
ブルーベリー		0.2				
クランベリー		0.2				
ハックルベリー		0.2				
その他のベリー類果実		0.2				
ぶどう		0.2				
かき		0.2				
バナナ	0.1	0.1				
キウイ		0.05				
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.02				
パイナップル	0.05	0.05				
グアバ		0.05				
マンゴー		0.05				
パッションフルーツ		0.05				
その他の果実		0.2				
ひまわりの種子		0.5				
ごまの種子		0.5				



食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
べにはなの種子		0.5				
綿実		0.5				
なたね		0.5				
その他のオイルシード		0.5				
ペカン		0.05				
その他のナッツ類		0.1				
コーヒー豆	0.1	0.1				
ホップ		0.05				
その他のスパイス	0.3		○		0.3 カナダ	【0.19, 0.059(マスタード)(カナダ)】
その他のハーブ						
牛の筋肉	0.03					推:0.023 (牛の筋肉参照)
豚の筋肉	0.03					(牛の筋肉参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03					(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.03					推:0.023 (牛の脂肪参照)
豚の脂肪	0.03					(牛の脂肪参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03					(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.03					推:0.029 (牛の肝臓参照)
豚の肝臓	0.03					(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03					(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.03					推:0.023 (牛の腎臓参照)
豚の腎臓	0.03					(牛の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03					(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.03					(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	0.03					(牛の肝臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03					(牛の肝臓参照)
乳	0.03					推:0.028
鶏の筋肉	0.02					推:0.015(混合肉) (鶏の筋肉参照)
その他の家きんの筋肉	0.02					(鶏の筋肉参照)
鶏の脂肪	0.02					推:0.015(混合肉) (鶏の脂肪参照)
その他の家きんの脂肪	0.02					(鶏の脂肪参照)
鶏の肝臓	0.04					推:0.032 (鶏の肝臓参照)
その他の家きんの肝臓	0.04					(鶏の肝臓参照)
鶏の腎臓	0.04					(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの腎臓	0.04					(鶏の肝臓参照)
鶏の食用部分	0.04					(鶏の肝臓参照)
その他の家きんの食用部分	0.04					(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	0.05					推:0.042 (鶏の卵参照)
その他の家きんの卵	0.05					(鶏の卵参照)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 申請(国内における登録、承認等の申請、インポトレランス申請)以外の理由により本基準(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「IT」の記載があるものは、インポトレランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。  
 (#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
 (\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

フルアジホップブチル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた数値 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	一般 (1歳以上) EDI	幼児 (1~6歳) TMDI	幼児 (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
大豆	3	1.23	117.0	48.0	61.2	25.1	93.9	38.5	138.3	56.7
小豆類	5	1.5	12.0	3.6	4.0	1.2	4.0	1.2	19.5	5.9
えんどう	0.2	0.059	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.2	0.035	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
らっかせい	2	0.45	2.6	0.6	1.2	0.3	1.2	0.3	2.8	0.6
その他の豆類	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.1	0.02	3.8	0.8	3.4	0.7	4.2	0.8	3.5	0.7
かんしょ	0.05	0.01	0.3	0.1	0.3	0.1	0.6	0.1	0.5	0.1
やまいも (長いもをいう。)	0.05	0.01	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
てんさい	0.2	0.04	6.5	1.3	5.5	1.1	8.2	1.6	6.6	1.3
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.2	0.03	6.6	1.0	2.3	0.3	4.1	0.6	9.1	1.4
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	0.2	0.025	0.3	0.0	0.1	0.0	0.6	0.1	0.6	0.1
キャベツ	2	0.545	48.2	13.1	23.2	6.3	38.0	10.4	47.6	13.0
ブロッコリー	1	0.125	5.2	0.7	3.3	0.4	5.5	0.7	5.7	0.7
たまねぎ	0.3	0.05	9.4	1.6	6.8	1.1	10.6	1.8	8.3	1.4
にんにく	0.3	0.06	0.1	0.0	0.0	0.0	0.3	0.1	0.2	0.0
アスパラガス	3	1.285	5.1	2.2	2.1	0.9	3.0	1.3	7.5	3.2
にんじん	1	0.116	18.8	2.2	14.1	1.6	22.5	2.6	18.7	2.2
トマト	0.05	0.01	1.6	0.3	1.0	0.2	1.6	0.3	1.8	0.4
えだまめ	0.1	0.015	0.2	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.0
みかん	0.05	0.01	0.9	0.2	0.8	0.2	0.0	0.0	1.3	0.3
なつみかんの果実全体	0.05	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1	0.0
レモン	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.01	0.4	0.1	0.7	0.1	0.6	0.1	0.2	0.0
グレープフルーツ	0.05	0.01	0.2	0.0	0.1	0.0	0.4	0.1	0.2	0.0
ライム	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.05	0.01	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1
日本なし	0.05	0.01	0.3	0.1	0.2	0.0	0.5	0.1	0.4	0.1
西洋なし	0.05	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
バナナ	0.1	0.1	1.3	1.3	1.5	1.5	1.6	1.6	1.9	1.9
パイナップル	0.05	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
コーヒー豆	0.1	0.1	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2
その他のスパイス	0.3	0.125	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.03	筋肉 0.023 脂肪 0.023	1.7	1.3	1.3	1.0	1.9	1.5	1.2	0.9
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.03	0.025	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.03	0.028	7.9	7.4	10.0	9.3	10.9	10.2	6.5	6.0
家禽の肉類	0.02	0.013	0.9	0.5	0.6	0.4	0.9	0.6	0.6	0.4
家禽の卵類	0.05	0.042	2.1	1.7	1.7	1.4	2.4	2.0	1.9	1.6
計			254.7	88.7	146.0	53.6	218.7	76.9	286.7	99.5
ADI比 (%)			105.1	36.6	201.1	73.8	85.0	29.9	116.2	40.3

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。

「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

## フルアジホップブチル推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50歳）

食品名 (食品4箇条設定品名)	食品名 (ESTI推定品名)	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (%ARFD)	ESTI (μg/day)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	3	3	2.5	10
小豆類	いんげん	5	5	8.1	40
らっかせい	らっかせい	2	2	1.9	10
ばれいしょ	ばれいしょ	0.1	0.1	0.9	5
かんしょ	かんしょ	0.05	0.05	0.5	3
やまいも（長いも）	やまいも	0.05	0.05	0.4	2
だいこん類（根）	だいこんの根	0.2	0.2	2.0	10
だいこん類（葉）	だいこんの葉	0.2	0.2	1.7	9
キャベツ	キャベツ	2	2	18.9	90
ブロッコリー	ブロッコリー	1	1	6.2	30
たまねぎ	たまねぎ	0.3	0.3	2.3	10
にんにく	にんにく	0.3	0.3	0.1	1
アスパラガス	アスパラガス	3	3	5.5	30
にんじん	にんじん	1	1	4.5	20
	にんじんジュース	1	1	6.8	30
トマト	トマト	0.05	0.05	0.5	3
えだまめ	えだまめ	0.1	0.1	0.2	1
みかん	みかん	0.05	0.05	0.4	2
なつみかん	なつみかん	0.05	0.05	0.6	3
レモン	レモン	0.05	0.05	0.1	1
オレンジ	オレンジ	0.05	0.05	0.4	2
	オレンジ果汁	0.05	0.05	0.4	2
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.05	0.05	0.8	4
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.05	0.05	0.1	1
	ぼんかん	0.05	0.05	0.5	3
	ゆず	0.05	0.05	0.1	1
	すだち	0.05	0.05	0.1	1
日本なし	日本なし	0.05	0.05	0.7	4
西洋なし	西洋なし	0.05	0.05	0.7	4
バナナ	バナナ	0.1	0.1	1.1	6
パイナップル	パイナップル	0.05	0.05	0.7	4

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）。

ESTI/ARFD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

(参考)

これまでの経緯

- 昭和61年10月28日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成25年 7月19日 インポートトレランス申請 (だいず)  
平成25年 8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27年 7月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年 3月 1日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 3月 4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28年 5月27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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
○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組合員活動部部長  
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(案)

フルアジホップブチル

食品名	残留基準値		
	ppm		
大豆	3	※今回基準値を設定するフルアジホップブチルとは、フルアジホップブチル及びフルアジホップ酸(加水分解によりフルアジホップ酸に変換される代謝物を含む。)をフルアジホップブチルに換算したものの和をいう。ただし、フルアジホップブチルにはフルアジホップPブチルが含まれ、フルアジホップ酸にはフルアジホップP酸が含まれるものとする。	
小豆類 <sup>注1)</sup>	5		
えんどう	0.2		
そら豆	0.2		
らっかせい	2		
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	0.1		
ばれいしょ	0.1		
かんしょ	0.05		
やまいも(長いものをいう。)	0.05		
てんさい	0.2		注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.2	注2)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。	
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.2		
キャベツ	2		
ブロッコリー	1		
たまねぎ	0.3		
にんにく	0.3		
アスパラガス	3		
にんじん	1		
トマト	0.05		
えだまめ	0.1		
みかん	0.05	注3)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。	
なつみかんの果実全体	0.05		
レモン	0.05		
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05		
グレープフルーツ	0.05		
ライム	0.05		
その他のかんきつ類果実 <sup>注3)</sup>	0.05		
日本なし	0.05		
西洋なし	0.05		
バナナ	0.1		注4)「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。
パイナップル	0.05		
コーヒー豆	0.1		
その他のスパイス <sup>注4)</sup>	0.3		
牛の筋肉	0.03	注5)「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。	
豚の筋肉	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注5)</sup> の筋肉	0.03		
牛の脂肪	0.03		
豚の脂肪	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03		
牛の肝臓	0.03		
豚の肝臓	0.03		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03		

食品名	残留基準値
	ppm
牛の腎臓	0.03
豚の腎臓	0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03
牛の食用部分 <sup>注6)</sup>	0.03
豚の食用部分	0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03
乳	0.03
鶏の筋肉	0.02
その他の家きん <sup>注7)</sup> の筋肉	0.02
鶏の脂肪	0.02
その他の家きんの脂肪	0.02
鶏の肝臓	0.04
その他の家きんの肝臓	0.04
鶏の腎臓	0.04
その他の家きんの腎臓	0.04
鶏の食用部分	0.04
その他の家きんの食用部分	0.04
鶏の卵	0.05
その他の家きんの卵	0.05

注6)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注7)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第 583 号  
平成 27 年 7 月 7 日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 13 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アジホップに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

### 記

フルアジホップの一日摂取許容量を 0.0044 mg/kg 体重/日、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.02 mg/kg 体重、一般の集団に対する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

# フルアジホップ

2015年7月  
食品安全委員会



## 目 次

	頁
○審議の経緯 .....	5
○食品安全委員会委員名簿 .....	5
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	5
○要 約 .....	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 .....	11
5. 分子量 .....	11
6. 構造式 .....	11
7. 開発の経緯 .....	11
II. 安全性に係る試験の概要 .....	12
1. 動物体内運命試験 .....	12
(1) ラット (フルアジホップブチル) .....	12
(2) ラット (フルアジホップPブチル) .....	16
(3) ラット (フルアジホップブチル及びフルアジホップPブチル) ① .....	18
(4) ラット (フルアジホップブチル及びフルアジホップPブチル) ② .....	21
(5) ラット (フルアジホップブチル及び代謝物D) .....	22
(6) ラット (代謝物D) ① .....	23
(7) ラット (代謝物D) ② .....	24
(8) ラット (代謝物I) .....	26
(9) マウス (フルアジホップブチル) .....	27
(10) イヌ (フルアジホップブチル) .....	29
(11) ウシ (フルアジホップブチル) .....	29
(12) ニワトリ (フルアジホップブチル) .....	30
(13) ヤギ (フルアジホップPブチル) .....	31
(14) ニワトリ (フルアジホップPブチル) .....	32
2. 植物体内運命試験 .....	34
(1) だいず (フルアジホップブチル) ① .....	34
(2) だいず (フルアジホップブチル) ② .....	34
(3) だいず (フルアジホップPブチル) .....	35
(4) てんさい (フルアジホップブチル及びフルアジホップPブチル) .....	35
(5) にんじん (フルアジホップPブチル) .....	36

(6) セロリ (フルアジホップPブチル) .....	37
(7) エンダイブ (フルアジホップPブチル) .....	38
(8) レタスにおける R 及び S 異性体の代謝の比較 (フルアジホップPブチル及びフルアジホップSブチル) .....	39
(9) わたにおける R 及び S 異性体の代謝の比較 (フルアジホップPブチル及びフルアジホップSブチル) .....	40
3. 土壌中運命試験 .....	41
(1) 好氣的土壌中運命試験 (フルアジホップPブチル) .....	41
(2) 湛水及び好氣的/湛水土壌中運命試験 (フルアジホップPブチル) .....	41
(3) 土壌中異性体解析試験 .....	42
(4) 土壌カラムリーチング試験 (フルアジホップPブチル) .....	42
(5) 好氣的土壌中運命試験 (フルアジホップPブチル及びフルアジホップSブチル) .....	43
(6) 好氣的土壌中運命試験 (フルアジホップPブチル) .....	43
(7) 土壌吸着試験 (分解物D) .....	43
(8) 土壌吸着試験 (分解物E) .....	44
(9) 土壌吸脱着試験 (分解物D) .....	44
(10) 土壌表面光分解試験 (フルアジホップPブチル) .....	44
4. 水中運命試験 .....	44
(1) 加水分解試験 (フルアジホップPブチル) .....	44
(2) 加水分解試験 (フルアジホップPブチル) .....	45
(3) 加水分解試験 (分解物E) .....	45
(4) 水中光分解試験 (フルアジホップPブチル) .....	45
(5) 水中光分解試験 (フルアジホップPブチル及びフルアジホップSブチル) .....	46
(6) 水中光分解試験 (緩衝液、フルアジホップPブチル) .....	46
5. 土壌残留試験 .....	46
(1) フルアジホップPブチル .....	46
(2) フルアジホップSブチル .....	47
6. 作物残留試験 .....	47
(1) 作物残留試験 .....	47
(2) 畜産物残留試験 .....	48
7. 一般薬理試験 .....	49
8. 急性毒性試験 .....	50
(1) 急性毒性試験 .....	50
(2) 急性遅発性神経毒性試験 (フルアジホップPブチル) .....	52
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	53
(1) フルアジホップPブチル (原体) .....	53
(2) フルアジホップSブチル (原体) .....	53

10. 亜急性毒性試験 .....	53
(1) 90日間亜急性毒性試験(フルアジホップブチル、ラット) .....	53
(2) 90日間亜急性毒性試験(フルアジホップブチル、イヌ) .....	54
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(フルアジホップブチル、ラット) .....	55
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(フルアジホップブチル、ウサギ) .....	55
(5) 90日間亜急性毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)① .....	57
(6) 90日間亜急性毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)②(追加試験) .....	58
(7) 90日間亜急性毒性試験(フルアジホップPブチル、ハムスター) .....	58
(8) 30日間亜急性毒性試験(フルアジホップブチル及び代謝物D、ラット) <参考資料> .....	59
(9) 30日間亜急性毒性試験(フルアジホップブチル及び代謝物D、マウス) <参考資料> .....	59
(10) 28日間亜急性毒性試験(代謝物I、ラット) .....	59
(11) 11週間亜急性毒性試験(フルアジホップエチル、マウス) <参考資料> ..	60
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	60
(1) 1年間慢性毒性試験(フルアジホップブチル、イヌ) .....	60
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(フルアジホップブチル、ラット) .....	61
(3) 98週間慢性毒性/発がん性併合試験(フルアジホップブチル、マウス) .....	63
(4) 83週間発がん性試験(フルアジホップPブチル、ハムスター) .....	64
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(代謝物D、ラット) .....	66
(6) 83週間慢性毒性/発がん性併合試験(代謝物D、マウス) .....	66
12. 生殖発生毒性試験 .....	67
(1) 2世代繁殖試験(フルアジホップブチル、ラット) .....	67
(2) 3世代繁殖試験(フルアジホップブチル、ラット) .....	68
(3) 発生毒性試験(フルアジホップブチル、ラット)① .....	71
(4) 発生毒性試験(フルアジホップブチル、ラット)② .....	71
(5) 発生毒性試験(フルアジホップブチル、ウサギ) .....	72
(6) 発生毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)① .....	72
(7) 発生毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)② .....	73
(8) 発生毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)③ .....	73
(9) 発生毒性試験(フルアジホップPブチル、ラット)④ <参考資料> .....	74
(10) 発生毒性試験(フルアジホップPブチル、ウサギ) .....	75
13. 遺伝毒性試験 .....	75
(1) フルアジホップブチル(原体) .....	75
(2) フルアジホップPブチル(原体) .....	76
(3) 代謝物及び原体混在物 .....	77
14. その他の試験 .....	79
(1) フルアジホップブチルの精巢への影響検討 .....	79

(2) ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験( <i>in vitro</i> ) .....	80
(3) ラット、マウス、ハムスター及びヒトにおけるペルオキシソーム酵素活性及び肝細胞増殖検討試験(フルアジホップブチル及びフルアジホップPブチル) ...	80
(4) 甲状腺に対する影響検討試験(フルアジホップPブチル) .....	82
(5) 細胞形質転換試験 .....	82
(6) 原体混在物 10 の影響検討試験 .....	82
 III. 食品健康影響評価 .....	84
▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称/原体混在物略称 .....	99
▪ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	100
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績(国内) .....	102
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績(海外) .....	111
▪ 別紙 5 : 畜産物残留試験成績 .....	114
▪ 参照 .....	115

### <審議の経緯>

- 1986年 10月 28日 農薬初回登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2013年 7月 19日 インポートトレランス設定の要請（だいでず）  
2013年 8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0819第13号）  
2013年 8月 20日 関係書類の接受（参照2～6）  
2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）  
2014年 2月 21日 第33回農薬専門調査会評価第四部会  
2014年 3月 20日 第34回農薬専門調査会評価第四部会  
2014年 6月 2日 第35回農薬専門調査会評価第四部会  
2015年 3月 19日 第43回農薬専門調査会評価第四部会  
2015年 5月 15日 第123回農薬専門調査会幹事会  
2015年 5月 26日 第562回食品安全委員会（報告）  
2015年 5月 27日 から2015年6月25日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 6月 29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 7月 7日 第569回食品安全委員会（報告）  
（同日付厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長)     | 佐藤 洋 (委員長)    |
| 佐藤 洋 (委員長代理)   | 山添 康 (委員長代理)  |
| 山添 康 (委員長代理)   | 熊谷 進          |
| 三森国敏 (委員長代理)   | 吉田 緑          |
| 石井克枝           | 石井克枝          |
| 上安平冽子          | 堀口逸子          |
| 村田容常           | 村田容常          |

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- (2014年3月31日まで)
- ・幹事会  
納屋聖人 (座長) 上路雅子 松本清司  
西川秋佳\* (座長代理) 永田 清 山手丈至\*\*  
三枝順三 (座長代理\*\*) 長野嘉介 吉田 緑  
赤池昭紀 本間正充
  - ・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友惠	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳* (座長)	川口博明	根本信雄
長野嘉介 (座長代理*; 座長**)	代田眞理子	森田 健
山手丈至 (座長代理**)	玉井郁巳	與語靖洋
井上 薫**		* : 2013年9月30日まで
		** : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会		
西川秋佳 (座長)	小澤正吾	林 真
納屋聖人 (座長代理)	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友惠
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)

長野嘉介 (座長代理)

井上 薫

加藤美紀

佐々木有

代田眞理子

玉井郁巳

中塚敏夫

本多一郎

森田 健

山手丈至

與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

<第33回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

中塚敏夫

西川秋佳

<第34回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

中塚敏夫

西川秋佳

## 要 約

アリールオキシフェノキシプロピオン酸系除草剤「フルアジホップ」(フルアジホップブチル: CAS No. 69806-50-4、フルアジホップ P ブチル: CAS No. 79241-46-6) について各種資料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、マウス、イヌ、ウシ、ニワトリ及びヤギ)、植物体内運命(だいず、てんさい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、イヌ及びハムスター)、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(ラット及びマウス)、発がん性(ハムスター)、2世代及び3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、フルアジホップブチル投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(重量増加、慢性腎症等)、精巣(重量減少、精細管精上皮萎縮等)及び眼(白内障:イヌ)に認められた。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2世代及び3世代繁殖試験において、妊娠期間延長、着床数及び受胎率の減少等が認められた。発生毒性試験において、ラットでは横隔膜ヘルニア、水腎等が認められ、ウサギでは母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。

フルアジホップ P ブチル投与による影響は、主に肝臓(重量増加等)、腎臓(重量増加等)、精巣(精細管変性等:ハムスター)及び眼(白内障:ハムスター)に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、300 mg/kg 体重/日投与で催奇形性を示唆する結果は得られなかった。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルアジホップブチル、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 D と設定した。

食品安全委員会は、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルについて、生体内での同等性が示唆されていることから、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値をフルアジホップの一日摂取許容量(ADI)及び急性参照用量(ARfD)の設定根拠とすることが適当であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、フルアジホップブチルを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の0.44 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0.0044 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブ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に対する無毒性量のうち最小値は、フルアジホップ P ブチルのラット及びウサギを用いた発生毒性試験の2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の体重低下を伴わない骨化遅延であったことから、妊婦又は妊



娠している可能性のある女性に対する ARfD は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対する最小値はフルアジホップ P ブチルのラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 948 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、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：フルアジホップブチル

英名：fluazifop-butyl (ISO名)

和名：フルアジホップ P ブチル

英名：fluazifop-P-butyl (ISO名)

### 3. 化学名

フルアジホップブチル

#### IUPAC

和名：ブチル=(*RS*)-2-[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]  
フェノキシ}プロピオナート

英名：butyl (*RS*)-2-[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]  
phenoxy}propionate

#### CAS (No. 69806-50-4)

和名：ブチル=2-[4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]フェノキシ]  
プロパノエート

英名：butyl 2-[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenoxy]  
propanoate

フルアジホップ P ブチル

#### IUPAC

和名：ブチル=(*R*)-2-[4-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジルオキシ]  
フェノキシ}プロピオナート

英名：butyl (*R*)-2-[4-[5-(trifluoromethyl)-2-pyridyloxy]  
phenoxy}propionate

#### CAS (No. 79241-46-6)

和名：ブチル=2(*R*)-[4-[[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]オキシ]  
フェノキシ]プロパノエート

英名：butyl 2(*R*)-[4-[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]  
phenoxy]propanoate

#### 4. 分子式

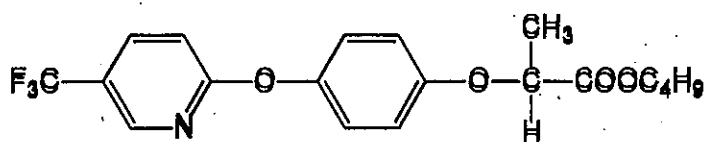


#### 5. 分子量

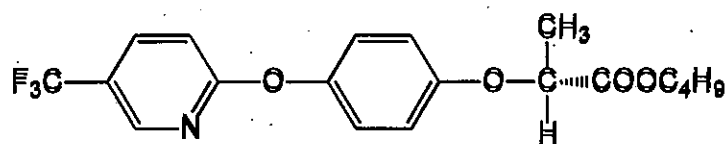
383.37

#### 6. 構造式

フルアジホップブチル (ラセミ体、*R*体 : *S*体 = 1 : 1)



フルアジホップ P ブチル (*R*体)



#### 7. 開発の経緯

フルアジホップは、石原産業株式会社によって開発されたアリアルオキシフェノキシプロピオン酸系の除草剤であり、植物に吸収された後、脂肪酸の生合成を阻害し、除草効果を示すと考えられている。国内では 1986 年 10 月に初回農薬登録されており、海外では米国、EU 等において登録されている。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、今回、インポートトレランス設定 (だいず) の要請がなされている。

なお、暫定基準値はフルアジホップとして設定されているが、各種試験は主としてフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルを用いて実施されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物は、表 1 に示されている。

放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルアジホップブチルの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。また、[II. 1~5] において、特に記載がない場合は異性体は区別されていない。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。

表 1 各種運命試験 [II. 1~4] で用いた標識化合物

略称	被標識化合物	標識位置
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	フェニル基の炭素
[pyr- <sup>14</sup> C] フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	フェニル基の炭素
[pyr- <sup>14</sup> C] フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ ブチル S	フルアジホップ S ブチル (フルアジホップブチル の S 体)	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
<sup>14</sup> C- フルアジホップブチル	フルアジホップブチル	標識位置不明
<sup>14</sup> C- フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル	標識位置不明
[phe- <sup>14</sup> C]D	代謝物 D	フェニル基の炭素
[phe- <sup>14</sup> C]E	代謝物 E	フェニル基の炭素
[pyr- <sup>14</sup> C]E	代謝物 E	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素
[pyr- <sup>14</sup> C]I	代謝物 I	ピリジン環の 2 及び 6 位の炭素

注：標識には全て <sup>14</sup>C が用いられた。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット（フルアジホップブチル）

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 8 又は 9 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重（以下 [1. (1)] において「低用量」という。）又は 1,000 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、フルアジホップブチルを低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを雄には 1 mg/kg 体重、雌には 2 mg/kg 体重で単回経口投与（以下 [1. (1)] において「反復投与」という。）又は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを低用量で単回静脈内投与し、血中濃度推移が検討された。

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

いずれの試料からも未変化のフルアジホップブチルは検出されなかった。血中からの放射能の消失には雌雄差があり、雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やかであった。血中におけるフルアジホップブチルから代謝物 D への加水分解は急速であることから、血中に未変化のフルアジホップブチルは存在しないと推測された。(参照 3)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重		1 又は 2 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
	単回				反復		単回静脈	
群	雄		雌		雄		雌	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.89	1.44	766	817	2.88	4.55	2.88	2.25
T <sub>max</sub> (hr)	6	2	8	11.5	8	6	2	4
T <sub>1/2</sub> (hr)	33	2.7	43	9.8	38	2.6	26	2.7
AUC (µg · hr/mL)	155	11.2	48,500	12,800	157	34.6	132	22.0

#### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験[1. (1)④a.]から得られた単回投与後 7 又は 10 日間の尿及びケージ洗浄液の放射能の合計から、フルアジホップブチルの吸収率は 44.0 ~ 約 100%と考えられた。(参照 3)

#### ②分布

Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与、低用量で反復経口投与又は低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。(参照 3)

表3 主要組織における残留放射能濃度 (μg/g)

投与量	群	性別	残留放射能濃度
1 mg/kg 体重	単回	雄	脂肪(0.32)、腎臓(0.26)、肝臓(0.20)、血液(0.18)、カーカス <sup>1</sup> (0.14)
		雌	脂肪(0.07)、生殖腺(0.02)、血液(<0.01)
1,000 mg/kg 体重		雄	脂肪(524)、腎臓(54)、肝臓(50)、骨(46)、カーカス(43)、心臓(27)、生殖腺(26)、血液(26)
		雌	脂肪(118)、生殖腺(64)、カーカス(21)、血液(<10)
1 mg/kg 体重	反復	雄	脂肪(0.62)、肝臓(0.41)、血液(0.26)
		雌	脂肪(0.04)、血液(<0.01)
1 mg/kg 体重	単回 静脈	雄	脂肪(0.41)、肝臓(0.12)、腎臓(0.11)、血液(0.10)
		雌	脂肪(0.05)、生殖腺(0.04)、肝臓(0.01)、血液(<0.01)

注：標識体投与7日後の組織が採取された。低用量を経口投与した雄では標識体投与10日後の組織が採取された。

### ③代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後48時間の尿、糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

また、分布試験[1. (1)②]及び胆汁中排泄試験[1. (1)④b.]の結果から雄ラットでは脂肪中の残留放射能及び胆汁中へ排泄が雌よりも高かったことから、詳細に検討するため、Alpk Wistar ラット (一群雄2又は5匹) に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを200 mg/kg 体重又は高用量で単回経口投与した後の尿、糞及び胆汁又は200 mg/kg 体重/日の用量で5日間反復投与した後の脂肪を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁及び脂肪中の代謝物は表4に示されている。(参照3)

<sup>1</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという(以下同じ。)

表4 尿、糞、胆汁及び脂肪中の代謝物 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	群	性別	投与後 時間(hr) <sup>a</sup>	試料	フルアジホ ップブチル	代謝物
1	単回	雄	0~48	尿	ND	D(13.4)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	4.3	D(3.2)、G(0.8)
				胆汁	ND	G(30.6)、D(2.6)
		雌		尿	ND	D(85.3)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	3.6	D(1.9)、G(0.1)
				胆汁	ND	D(1.0)、G(0.2)
1,000	単回	雄	0~48	尿	ND	D(40.1)、G(0.6)、J(<0.1)
				糞	1.4	D(0.6)、G(<0.1)
		雌		尿	ND	D(73.6)、G(0.5)、J(<0.1)
				糞	1.1	D(1.1)、G(<0.1)
1	反復	雄	0~48	尿	ND	D(20.1)、G(<0.1)、J(<0.1)
				糞	0.8	D(16.3)、G(0.3)
		雌		尿	0.1	D(85.0)、G(<0.1)、J(<0.1)
				糞	1.6	D(2.3)、G(<0.1)
1	単回 静脈	雄	0~48	尿	ND	D(44.5)、G(0.1)、J(<0.1)
				糞	<0.1	D(8.0)、G(0.1)
		雌		尿	ND	D(80.3)、G(0.2)、J(<0.1)
				糞	<0.1	D(2.0)、G(<0.1)
1,000	単回	雄	0~48	尿 <sup>c</sup>	ND	D(89.8)、G(2.4)、J(0.7)
		雄	0~72	糞 <sup>c</sup>	41.4	D(51.5)、G(1.2)
200	単回	雄	0~120 <sup>b</sup>	胆汁 <sup>c</sup>	ND	G(61.8)、D(32.5)
200	反復	雄	24	脂肪 <sup>c</sup>	ND	[D](54.5)、[G](36.5)

ND: 未検出 [ ]: 推定代謝物

<sup>a</sup>: 尿、糞及び胆汁は投与後時間、脂肪は最終投与からの経過時間

<sup>b</sup>: 投与後 53 時間及び 120 時間の胆汁 (各 1 匹) の合計

<sup>c</sup>: 単位は%TRR

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験 [1. (1)②] で用いたラットの尿及び糞中累積排泄率は表 5 に示されている。

投与後 2 日の尿及び糞中の排泄率は、雌で 80.4~96.1%TAR、雄では雌より排泄が遅く、29.3~46.6%TAR であった。雌では投与放射能は主に尿中に排泄された。雄では、低用量群及び反復投与群では尿及び糞中への排泄は同程度であったが、高用量群及び単回静脈内投与群では、主に尿中に排泄された。なお、反復投与群を除いて呼気中の放射能が測定されたが、呼気中に放射能は認められなかった。(参照 3)

表5 尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

群	投与量	性別	試料	排泄率			ケージ洗淨液
				投与後時間 (日)			
				2	7	10	
単回	1 mg/kg 体重	雄	尿	14.5	40.1	43.6	0.4
			糞	14.8	47.8	51.9	
		雌	尿	87.9	89.1	—	<0.1
			糞	8.2	8.2	—	
	1,000 mg/kg 体重	雄	尿	43.9	89.4	—	1.3
		雌	尿	77.4	102	—	0.4
			糞	3.0	5.2	—	
	反復	1 mg/kg 体重	雄	尿	20.8	36.5	—
糞				21.8	42.6	—	
雌		尿	87.4	90.1	—	0.1	
		糞	4.9	5.2	—		
単回 静脈	1 mg/kg 体重	雄	尿	46.6	62.8	—	0.2
			糞	10.6	18.6	—	
		雌	尿	83.8	85.5	—	0.1
			糞	2.7	2.7	—	

—: データなし

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 1 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを低用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 30~50 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中への排泄は、雄で雌よりも多かった。(参照 3)

表 6 投与後 30~50 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

性別	雄		雌		
	40	48	30	40	50
胆汁	45.1	21.8	0.31	1.52	2.12
尿	3.3	1.3	21.2	7.7	44.3
糞	3.7	19.3	3.6	18.4	29.8
合計	52.1	42.4	25.1	27.6	76.2

(2) ラット (フルアジホップ P ブチル)

Alpk Wistar ラット (単回経口投与群: 一群雄 18 匹及び雌 15 匹、混餌投与群: 一群雌雄各 9 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを単回経口 (1、10 及び 100 mg/kg 体重) 投与又は 24 時間混餌<sup>2</sup> (10、100 及び 1,000 ppm、

<sup>2</sup> 24 時間摂取させた後に通常飼料と交換



検体摂取量：雄；0.939、9.43 及び 94.4 mg/kg 体重、雌；0.756、6.93 及び 80.5 mg/kg 体重) 投与し、動物体内運命試験が実施された。

血漿中放射能の薬物動態学的パラメータは表 7、経口投与群の主要組織における残留放射能濃度は表 8 に示されている。

血漿中の放射能濃度推移は、雄では経口投与群及び混餌投与群で類似していたが、雌では経口投与群に比べ混餌投与群で低値を示し、AUC も顕著に低い値であった。

経口投与群の組織中放射能濃度の推移は、血漿中の放射能濃度推移と同様の傾向を示し、脂肪以外の組織では  $T_{max}$  付近で組織中放射能濃度も高値を示した。雌雄とも肝臓及び腎臓の残留放射能が高かった。(参照 3)

表 7 薬物動態学的パラメータ

試験群	単回経口投与						混餌投与					
	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 ppm (0.939/0.756 mg/kg 体重)		100 ppm (9.43/6.93 mg/kg 体重)		1,000 ppm (94.4/80.5 mg/kg 体重)	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$T_{max}$ (hr)	12	10	8	12	12	8	24	6	24	12	24	18
$C_{max}$ (µg/g)	4.75	3.45	43.0	40.8	237	228	4.20	0.53	39.8	5.04	208	48.8
AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/g)	80.6	42.1	810	511	4,290	3,130	60.1	9.9	547	85	3,350	895

注：血液は雌雄各 3 匹から経時的に採取した。

表 8 主要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*	24 時間後	48 時間後
単回経口	1	雄	肝臓(4.15)、腎臓(1.74)、下垂体(1.24)、精巣上体(0.686)、精巣(0.599)、眼球(0.253)、脂肪(0.197)	肝臓(2.61)、腎臓(1.55)、精巣上体(0.733)、下垂体(0.706)、精巣(0.604)、脂肪(0.549)、眼球(0.336)	肝臓(2.09)、腎臓(1.54)、精巣上体(0.623)、精巣(0.492)、脂肪(0.454)、下垂体(0.355)、眼球(0.351)
		雌	肝臓(2.73)、腎臓(1.76)、卵巣(1.23)、下垂体(1.01)、子宮(0.754)、眼球(0.271)、脂肪(0.188)	肝臓(0.045)、脂肪(0.032)、腎臓(0.027)、卵巣(0.016)、子宮(0.016)、眼球(0.005)、下垂体(ND)	
	10	雄	肝臓(21.6)、腎臓(9.56)、下垂体(7.53)、精巣上体(5.35)、精巣(4.19)、眼球(1.94)、脂肪(1.17)	肝臓(27.2)、腎臓(16.9)、下垂体(7.53)、精巣上体(6.78)、脂肪(5.93)、精巣(5.22)、眼球(3.12)	肝臓(20.4)、腎臓(7.64)、脂肪(5.60)、精巣上体(4.54)、精巣(3.46)、下垂体(3.13)、眼球(2.66)

	雌	肝臓(26.5)、腎臓(20.6)、子宮(7.81)、卵巣(7.44)、下垂体(6.01)、眼球(2.16)、脂肪(1.17)	肝臓(0.537)、腎臓(0.529)、脂肪(0.515)、子宮(0.272)、卵巣(0.263)、眼球(0.080)、下垂体(ND)	
100	雄	肝臓(216)、腎臓(94.0)、精巣上体(54.7)、精巣(47.7)、下垂体(40.9)、眼球(22.5)、脂肪(18.9)	肝臓(78.5)、脂肪(42.8)、腎臓(42.6)、精巣上体(26.2)、下垂体(19.1)、精巣(14.9)、眼球(7.65)	脂肪(96.9)、肝臓(48.9)、腎臓(28.5)、精巣上体(26.3)、下垂体(10.7)、精巣(7.51)、眼球(4.21)
	雌	肝臓(148)、腎臓(120)、子宮(88.2)、下垂体(69.6)、卵巣(62.7)、眼球(21.1)、脂肪(16.7)	脂肪(4.26)、肝臓(3.01)、腎臓(2.63)、卵巣(2.09)、子宮(1.04)、眼球(0.775)、下垂体(ND)	

\* : 1 mg/kg 体重投与群雄 : 12 時間後、雌 : 8 時間後 (10 時間後の肝臓及び下垂体試料がないため)、  
10 mg/kg 体重投与群雄 : 8 時間後、雌 : 12 時間後、100 mg/kg 体重投与群雄 : 12 時間後、雌 : 8 時間後

ND : 未検出

/ : 雌では投与 48 時間後の試料は採取されず

### (3) ラット (フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル) ①

#### ① 吸収 (血中濃度推移)

Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、血中濃度推移が検討された。

血液中の代謝物 D の濃度及び R : S 異性体比は表 9 に示されている。

代謝物 D の放射能濃度は全放射能濃度に近いものであり、血液中に認められた代謝物 D は、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群では 93%以上、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群では 95%以上が R 体で存在していることが示された。(参照 3)

表 9 血液中の代謝物 D の濃度及び R : S 異性体比

性別	投与後時間(hr)	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル			[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル		
		全放射能 <sup>a</sup> (µg/g)	代謝物 D <sup>b</sup> (µg/g)	R : S 比	全放射能 <sup>a</sup> (µg/g)	代謝物 D <sup>b</sup> (µg/g)	R : S 比
雄	1	0.92	0.92	94.6 : 5.4	0.48	0.35	95.9 : 4.1
	4	2.05	2.22	98.1 : 1.9	1.83	1.47	97.8 : 2.2
	7	2.25	2.13	98.6 : 1.4	2.54	1.52	97.6 : 2.4
	24	1.93	1.80	98.2 : 1.8	1.46	1.23	97.4 : 2.6
雌	1	0.54	0.39	93.8 : 6.2	0.43	0.27	96.6 : 3.4
	4	1.14	0.74	96.5 : 3.5	1.49	0.82	97.4 : 2.6
	7	1.10	0.71	97.0 : 3.0	1.88	1.21	97.0 : 3.0
	12	0.50	0.33	96.7 : 3.3	0.29	0.16	95.9 : 4.1

<sup>a</sup> : 燃焼法により測定、代謝物 D 換算。 <sup>b</sup> : HPLC により測定、代謝物 D 換算。

## ②分布

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度は表 10 に示されている。（参照 3）

表 10 投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	試料	雄	雌
[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル	脂肪	0.40	0.07
	腎臓	0.09	<0.01
	肝臓	0.15	<0.01
	血液	0.10	<0.01
[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル	脂肪	0.67	0.05
	腎臓	0.07	<0.01
	肝臓	0.21	0.01
	血液	0.12	<0.01

## ③代謝

尿、糞及び胆汁中排泄試験 [1. (3)④] で得られた投与後 7 日の試料を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の代謝物 D の濃度及び R : S 異性体比は表 11 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群及び [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群の尿及び糞中の主要成分は、いずれも代謝物 D であった。尿中に検出された代謝物 D は、雄は 93%以上、雌は 96%以上が R 体であった。糞中では雄は 49%以上、雌は 85%以上が R 体で存在し、尿中に比べると S 体の割合が高かった。（参照 3）

表 11 尿及び糞中の代謝物 D の濃度及び R : S 異性体比

試料	性別	投与後時間(日)	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル		[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル			
			代謝物 D (%TRR)	R : S 異性体比	代謝物 D (%TRR)	R : S 異性体比		
尿	雄	1~2	90.0	98.1 : 1.9	88.8	97.7 : 2.3		
		3~4	87.6	96.9 : 3.1	87.3	95.8 : 4.2		
		5~7	83.2	95.8 : 4.2	88.5	93.3 : 6.7		
	雌	1~2	95.1	96.9 : 3.1	93.0	97.7 : 2.3		
		糞	雄	1~2	62.8	69.0 : 31.0	60.2	76.4 : 23.6
				3~4	60.1	49.7 : 50.3	53.0	55.3 : 44.7
	雌	1~2	45.0	84.9 : 15.1	47.8	85.2 : 14.8		

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験 [1. (3)②] に用いたラットにおける尿及び糞中累積排泄率及びケージ洗浄液は表 12 に示されている。

雄では、投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群で 51.1 及び 34.9%TAR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群で 48.9 及び 35.3%TAR であった。雌は雄より排泄が早く、投与後 7 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群で 89.2 及び 3.46%TAR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群で 75.4 及び 10.8%TAR であり、主に尿中に排泄された。

雌では[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群より[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群の方が糞中排泄率が高かった。雄では糞中排泄率は雌より高く、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群より[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル投与群で僅かに糞中排泄率が高かった。(参照 3)

表 12 尿及び糞中への累積排泄率及びケージ洗浄液 (%TAR)

標識体	試料	投与後時間(日)									
		1		2		3		4		7	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジ ホップ ブチル	尿	15.2	82.8	34.0	87.4	42.8	88.1	46.3	88.5	51.1	89.2
	糞	12.1	2.97	20.8	3.36	26.0	3.46	29.9	3.46	34.9	3.46
	ケージ 洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	0.53	0.50
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジ ホップ P ブチル	尿	15.6	66.0 <sup>a</sup>	33.6	72.7 <sup>a</sup>	41.1	74.0 <sup>a</sup>	44.3	74.5	48.9	75.4
	糞	10.3	8.66 <sup>a</sup>	21.0	10.4 <sup>a</sup>	26.8	10.8 <sup>a</sup>	29.9	10.8	35.3	10.8
	ケージ 洗浄液	—	—	—	—	—	—	—	—	0.30	0.41

<sup>a</sup>: 追加試験のデータを加えた 10 例の平均値を示す。

—: データなし

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Alpk Wistar ラット (一群雄 3 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 4 日の尿、糞及び胆汁中累積排泄率は表 13 に示されている。

尿及び糞中排泄試験 [1. (3)④a.] の結果から、雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高いと考えられた。(参照 3)

表 13 投与後 4 日の尿、糞及び胆汁中累積排泄率 (%TAR)

標識体	試料	投与後時間 (日)				合計
		1	2	3	4	
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップブチル	胆汁	4.34	15.6	34.9	41.5	81.6
	尿	0.12	1.05	3.58	5.78	
	糞	—	5.24	24.8	34.3	
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップ P ブチル	胆汁	6.50	27.0	42.4	45.7	85.8
	尿	0.49	6.17	12.2	15.5	
	糞	—	10.7	17.1	24.6	

— : データなし

(4) ラット (フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル) ②

Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に <sup>14</sup>C-フルアジホップブチル又は <sup>14</sup>C-フルアジホップ P ブチルを 200 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、投与 24 時間後まで経時的に採取された血液を用いて動物体内運命試験が実施された。

血漿中に未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは検出されず、代謝物 D のみが認められた。

代謝物 D の血漿中濃度推移及び R : S 異性体比は表 14 に示されている。<sup>14</sup>C-フルアジホップブチル投与群では、投与 5 時間後までは S 体が僅かに認められたが、投与 6 時間後以降は、S 体は検出されず、R 体のみが認められた。<sup>14</sup>C-フルアジホップ P ブチル投与群においては、いずれの時点においても、R 体のみが検出された。(参照 3)

表 14 代謝物 D の血漿中濃度推移及び R : S 異性体比

性別	投与後 時間(hr)	<sup>14</sup> C-フルアジホップブチル			<sup>14</sup> C-フルアジホップ P ブチル		
		代謝物 D			代謝物 D		
		R 体 (代謝物 E) (µg/mL)	S 体 (代謝物 F) (µg/mL)	R : S 異性体比	R 体 (代謝物 E) (µg/mL)	S 体 (代謝物 F) (µg/mL)	R : S 異性体比
雄	0.25	14.1	1.15	92.4 : 7.6	12.7	<0.1	>99 : 1
	0.5	30.1	6.43	82.4 : 17.6	20.0	<0.1	>99 : 1
	1	18.1	0.28	98.4 : 1.6	20.8	<0.1	>99 : 1
	4	74.1	0.58	99.2 : 0.8	55.3	<0.1	>99 : 1
	6	71.5	<0.1	>99 : 1	54.9	<0.1	>99 : 1
	12	38.4	<0.1	>99 : 1	25.8	<0.1	>99 : 1
	24	13.8	<0.1	>99 : 1	24.4	<0.1	>99 : 1
雌	0.25	14.7	2.61	84.9 : 15.1	14.6	<0.1	>99 : 1
	0.5	21.8	4.76	82.1 : 17.9	40.2	<0.1	>99 : 1
	1	42.4	3.14	93.1 : 6.9	25.1	<0.1	>99 : 1
	4	74.2	0.50	99.3 : 0.7	62.7	<0.1	>99 : 1

	6	54.2	<0.1	>99 : 1	53.5	<0.1	>99 : 1
	12	14.5	<0.1	>99 : 1	39.0	<0.1	>99 : 1
	24	1.47	<0.1	>99 : 1	0.49	<0.1	>99 : 1

ラットを用いた動物体内運命試験 [1. (1)~(4)] の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは、代謝物 D への速やかな加水分解、代謝物 D のタウリン等との抱合体の生成、ピリジン環及びフェニル基のエーテル結合の開裂反応を受けると考えられた。また、フルアジホップブチルは、代謝物 D へ変換された後は、血漿中で大部分が R 体として存在していることが示された。

#### (5) ラット (フルアジホップブチル及び代謝物 D)

Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 28 ppm 又は [phe-<sup>14</sup>C]D を 23 ppm で 14 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液中放射能濃度の推移は表 15、主要臓器及び組織中の放射能濃度は表 16 に示されている。

血液中放射能濃度の推移は、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルと [phe-<sup>14</sup>C]D 投与群との間に大きな差は認められなかった。

組織中の残留放射能濃度は、雌より雄で高かった。(参照 3)

表 15 血液中放射能濃度の推移 (µg/mL)

試験群	最終投与後時間 (hr)	雄	雌
[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル	2	8.75	0.67
	6	12.0	0.33
	10	9.56	0.15
	24	7.36	0.05
	36	5.70	0.04
	48	8.09	0.05
[phe- <sup>14</sup> C]D	1.5	11.9	0.83
	6	9.23	0.23
	10.5	11.2	0.42
	22.5	5.68	0.08
	36	4.55	0.05
	51.5	8.58	0.03

表 16 主要臓器及び組織中放射能濃度 (µg/g)

試験群	最終投与 後時間	肝臓		腎臓		脂肪	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
[phe- <sup>14</sup> C]フルア ジホップブチル	28 hr	7.83	0.03	2.17	0.02	0.93	0.22
	32 hr	7.15	0.02	1.76	0.02	0.87	0.06
	36 hr	5.61	0.02	1.14	0.02	1.74	0.22
	48 hr	5.29	0.02	1.40	0.02	2.10	0.15
[phe- <sup>14</sup> C]D	51.5 hr	9.80	0.06	4.52	0.06	5.62	0.54
	12 日	0.81	0.10	0.39	0.03	4.84	0.61
	18 日	0.25	0.03	0.11	0.02	3.16	0.44
	25 日	0.10	0.03	0.08	0.04	2.04	0.31

(6) ラット (代謝物 D) ①

Alpk Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]D を 1.1 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、体内分布試験並びに尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度は表 17、投与後 7 日の尿及び糞中累積排泄率は表 18、試料中抽出画分中の代謝物は表 19 に示されている。

残留放射能は雌雄ともに脂肪に高く、フルアジホップブチルを投与した場合の組織残留と同様な傾向が認められた。また、尿及び糞中に代謝物 D 及び D の抱合体である G が認められた。雌に比べ雄で代謝物 D の排泄は遅く、フルアジホップブチルの排泄試験と同様の結果であった。(参照 3)

表 17 投与 7 日後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	残留放射能濃度
雄	脂肪(0.99)、カーカス(0.61)、血液(0.59)、肝臓(0.49)、腎臓(0.36)
雌	脂肪(0.04)、肝臓(<0.01)、腎臓(<0.01)、血液(<0.01)

表 18 投与後 7 日の尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

性別	試料	投与後時間 (日)		
		1	2	7
雄	尿	13.4	25.8	45.1
	糞	5.4	11.7	33.5
雌	尿	96.4	99.6	101
	糞	2.4	2.5	2.8

表 19 試料中抽出画分中の代謝物 (%TAR)

性別	試料	抽出画分	代謝物
雄	尿	9.5	D(8.8)
	糞	5.0	D(4.8)、G(0.1)
雌	尿	78.2	D(75.5)、G(0.6)
	糞	2.1	D(1.8)、G(<0.1)

## (7) ラット (代謝物 D) ②

### ①吸収

#### a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]D を 1,000 mg/kg 体重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 20 に示されている。

血中からの放射能の消失には雌雄差があり、雌に比べて雄では血中放射能の消失は緩やかであった。(参照 3)

表 20 血中薬物動態学的パラメータ

性別	雄	雌
C <sub>max</sub> (µg/mL)	830	765
T <sub>max</sub> (hr)	24	24
T <sub>1/2</sub> (hr)	67.4 <sup>a</sup>	17.7 <sup>b</sup>
AUC (mg · hr/mL)	47.8	31.6

<sup>a</sup>: 投与 120~240 時間後の血中濃度から算出

<sup>b</sup>: 投与 24~72 時間後の血中濃度から算出

### ②分布

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 21 に示されている。

雄では投与 48 時間後、雌では投与 24 時間後までにほとんどの組織が最高濃度に達し、その後は減少した。白色及び褐色脂肪で高い残留放射能が認められた。(参照 3)



表 21 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g 又はµg/mL)

性別	2 時間後	24 又は 48 時間後 <sup>a</sup>	120 又は 240 時間後 <sup>b</sup>
雄	胃(728)、血漿(525)、血液(448)、肝臓(323)、褐色脂肪(300)、心臓(286)、下垂体(267)、腎臓(206)、甲状腺(202)、副腎(200)	褐色脂肪(1,500)、血漿(736)、血液(610)、肝臓(599)、胃(497)、甲状腺(362)、腎臓(351)、心臓(335)、皮膚(325)、副腎(324)、精巣上体(303)	白色脂肪(259)、皮膚(130)、褐色脂肪(82)、精巣上体(72)、大腸(54)、肝臓(35)、リンパ腺(32)、血漿(24)、副腎(20)、甲状腺(20)、腎臓(15)、血液(15)
雌	胃(915)、血漿(406)、血液(347)、肝臓(265)、褐色脂肪(244)、腎臓(232)、心臓(187)、子宮(162)、甲状腺(154)、下垂体(153)	褐色脂肪(858)、血漿(494)、血液(397)、胃(336)、肝臓(314)、甲状腺(296)、腎臓(260)、白色脂肪(255)、心臓(232)、皮膚(215)、下垂体(213)	白色脂肪(241)、皮膚(168)、褐色脂肪(107)、甲状腺(50)、骨髄(34)、卵巣(33)、リンパ腺(32)、副腎(28)、大腸(28)、胸腺(15)、胃(12)、子宮(11)、骨格筋(10)、肺(9)、小腸(9)、膵臓(7)、腎臓(6)、肝臓(5)、血漿(5)、血液(4)

<sup>a</sup>: 雄は 48 時間後、雌は 24 時間後

<sup>b</sup>: 雄は 240 時間後、雌は 120 時間後

### ③代謝

尿及び糞中排泄試験[1. (7)④a.]で得られた投与後 72 時間の試料並びに分布試験[1. (7)②] で得られた脂肪を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び脂肪中の代謝物は表 22 に示されている。

尿及び糞中では主に未変化の代謝物 D が認められ、ほかに代謝物 J 及び D の抱合体である代謝物 G が認められた。また、脂肪中には代謝物 G が検出された。(参照 3)

表 22 尿、糞及び脂肪中の代謝物 (%TAR 又は%TRR)

性別	試料	投与後時間(hr)	D	代謝物
雄	尿	0~72	65.6	G(2.3)、J(0.2)
	糞	0~72	4.8	G(2.1)、J(0.1)
	脂肪	120	ND	G(79.6)
		240	ND	G(80.3)
雌	尿	0~72	84.6	G(0.7)、J(0.1)
	糞	0~72	7.2	G(0.4)、J(0.4)
	脂肪	48	ND	G(76.1)
		120	ND	G(86.9)

ND: 未検出

注: 単位は、尿及び糞で%TAR、脂肪で%TRR

#### ④排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中累積排泄率は表 23 に示されている。

雌は雄に比べて排泄が早く、雌では投与後 48 時間で 88.6%TAR、雄では投与後 48 時間で 46.7%TAR が排泄された。投与放射能は主に尿中に排泄された。

（参照 3）

表 23 尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

性別	雄					雌				
	投与後時間(hr)									
	12	24	48	72	120	12	24	48	72	120
尿	6.2	18.2	43.5	70.0	77.6	20.0	46.0	80.4	87.5	88.4
糞	0.3	1.1	3.2	8.3	12.6	0.7	3.7	8.2	9.9	10.3
合計	6.5	19.3	46.7	78.3	90.2	20.7	49.7	88.6	97.4	98.7

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]D を 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 24 に示されている。

雄は雌に比べ胆汁中への排泄率が高かった。（参照 3）

表 24 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

性別	雄	雌
胆汁	16.9	10.0
尿	3.0	7.9
糞	0.2	0.1
排泄率	20.1	18.0
カーカス	11.0	18.4
消化管内容物	64.7	58.4
合計	95.8	94.8

#### (8) ラット (代謝物 I)

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄 4 匹）に [pyr-<sup>14</sup>C]I を 0.53 mg/kg 体重で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄試験並びに尿及び胆汁中の代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 25 に示されている。

放射能は主に尿中に排泄された。

投与後 24 時間の尿及び胆汁中の主要成分は、未変化の代謝物 I で尿中に 73.2%TAR、胆汁中に 1.5%TAR 認められた。吸収された代謝物 I は、未変化体として尿中へ排泄されると考えられた。(参照 3)

表 25 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	回収放射能
尿	87.1
糞	0.40
胆汁	8.57
排泄率	96.1
消化管	0.08
カーカス	0.38
ケージ洗浄液	1.13
合計	97.7

### (9) マウス (フルアジホップブチル)

#### ①分布

Alpk マウス (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度は表 26 に示されている。残留放射能は雌雄とも主に腹部脂肪に検出された。(参照 3)

表 26 投与 168 時間後の主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

試料	雄	雌
肝臓	0.02	0.02
腎臓	0.05	0.09
腹部脂肪	0.93	1.39
全血	0.007	0.02

#### ②代謝

Alpk マウス (一群雌 6 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 150 mg/kg 体重で単回経口投与して、また体内分布試験 [1. (9)①] で得られた尿及び糞を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中の代謝物は表 27 に示されている。

いずれの投与群においても、主な代謝物は D 及び G であった。代謝物 G は、ラットを用いた代謝物・同定定量試験の結果から、タウリン抱合体を主成分とするフルアジホップ酸抱合体であると推定された。

マウスにおけるフルアジホップブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解、代謝物 D のタウリン等の抱合体及びメチルエステル体の生成、さらにピ

リジン環及びフェニル基のエーテル結合の開裂による代謝物 I 及び J の生成であると考えられた。(参照 3)

表 27 投与後 48 時間の尿及び糞中の代謝物 (%TRR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	画分 <sup>a</sup>	フルアジホ ップチル	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジ ホップチ ル	1	雄	尿	メタノール 抽出	ND	[G](80.2)、D(14.4)、J(2.1)、 N(1.0)
				酸加水分解	0.1	D(63.1)、N(9.8)、J(6.2)、[G] (2.9)
			糞	メタノール 抽出	1.7	D(46.3)、[G] (45.9)、J(0.7)、 N(0.7)
				酸加水分解	1.5	D(74.5)、N(8.2)、J(6.7)、[G] (1.5)
		雌	尿	メタノール 抽出	ND	[G] (61.4)、D(27.7)、N(6.3)、 J(0.4)
				酸加水分解	0.1	D(77.6)、J(6.1)、N(5.8)、[G] (1.3)
			糞	メタノール 抽出	14.6	D(47.0)、[G] (33.3)、N(1.2)、 J(0.7)
				酸加水分解	0.1	D(73.3)、N(14.3)、J(3.6)、[G] (3.5)
[phe- <sup>14</sup> C] フルアジ ホップチ ル	150	雌	尿	メタノール 抽出	0.2	D(48.0)、[G] (42.4)、N(5.8)、 J(0.3)
				酸加水分解	0.3	D(70.3)、N(17.0)、[G] (3.3)、 J(3.1)
			糞	メタノール 抽出	16.2	D(54.3)、[G] (25.0)、N(0.9)、 J(0.3)
				酸加水分解	0.5	D(82.4)、N(7.5)、J(4.7)、[G] (0.7)
[pyr- <sup>14</sup> C] フルアジ ホップチ ル	150	雌	尿	メタノール 抽出	0.4	D(55.9)、[G] (23.6)、N(15.1)、 I(1.1)
				酸加水分解	0.6	D(84.5)、I(5.0)、N(3.5)、[G] (1.3)
			糞	メタノール 抽出	15.0	D(65.3)、[G] (13.5)、I(1.6)、 N(1.1)
				酸加水分解	1.1	D(80.4)、N(7.5)、I(7.4)、[G] (0.8)

ND : 未検出 [ ] : 推定代謝物

<sup>a</sup> : 試料は凍結乾燥後にメタノール抽出し、さらに酸加水分解後にエーテル抽出が実施された。

### ③排泄

体内分布試験 [1. (9)①] で用いたマウスの尿及び糞中累積排泄率は表 28 に示されている。

雄では主に糞中、雌では主に尿中へ排泄され、ラットを用いた排泄試験 [1. (1)④] に比べると、マウスでは性差は顕著ではなかった。

また、代謝物同定・定量試験 [1. (9)②] で用いた 150 mg/kg 体重投与群の投与後 2 日の尿及び糞中排泄率は、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群で 17.3 及び 26.3% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群で 13.3 及び 12.2% TAR であった。(参照 3)

表 28 尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

性別	試料	投与後時間 (日)				総排泄率
		1	2	4	7	
雄	尿	19.1	28.2	34.0	35.9	97.7
	糞	29.3	51.6	60.5	61.8	
雌	尿	35.3	46.0	53.8	56.6	94.5
	糞	21.2	33.4	36.8	37.9	

#### (10) イヌ (フルアジホップブチル)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 1 mg/kg 体重の用量で単回カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

血液中の放射能濃度は投与 0.5~1 時間後に C<sub>max</sub> に達し、投与 1 時間後の血液中放射能濃度は、雄で 1.40 µg/mL、雌で 1.15 µg/mL で、その後は急速に消失した。

投与 5 日後の組織中の残留放射能は、血液中では検出限界未満、肝臓、腎臓及び脂肪で 0.01~0.09 µg/g であった。

投与放射能は投与後 24 時間で速やかに排泄された。尿及び糞中への排泄は、投与後 24 時間では雄が 25.7 及び 31.1% TAR、雌が 34.4 及び 30.4% TAR、投与後 48 時間では雄が 30.7 及び 39.0% TAR、雌が 39.0 及び 40.9% TAR であった。

尿中には代謝物 D 及び TLC 分析の原点付近の 2 種の極性代謝物が検出され、代謝物 D は雄で 79% TRR、雌で 86% TRR 認められた。糞中には未変化のフルアジホップブチル (4~5% TRR) 及び尿中に認められた 2 種の代謝物を含む 3 種の代謝物が認められた。糞中の代謝物 D 及び極性物質は雄で 82 及び 11% TRR、雌で 77 及び 14% TRR であった。極性物質は、代謝物 G と推定された。代謝プロファイルに雌雄間で顕著な差は認められなかった。

イヌにおけるフルアジホップブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解、さらにタウリン抱合化による代謝物 G の生成であると考えられた。(参照 3)

#### (11) ウシ (フルアジホップブチル)

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群雌 1 頭) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルの混合物を、37.4 mg/頭/日 (飼料中濃度 2.49

mg/kg に相当) で 1 日 2 回 7 日間 (14 回) 反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与 4 時間後までに尿中に 78.1%TAR、糞中に 3.2%TAR 排泄された。

試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度は 0.012~0.048 µg/g で推移し、乳汁中への移行量は 1.1%TAR であった。

最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度は、腎臓、第二胃及び肝臓で 0.024~0.039 µg/g、筋肉、舌、心臓、皮下脂肪、大網脂肪及び心臓脂肪では 0.001~0.005 µg/g であった。

組織及び尿中の代謝物は表 29 に示されている。

組織中の残留放射能中には代謝物 D、G 及び H がそれぞれ最大で腎臓に 61.0%TRR、乳汁に 70.9%TRR 及び腎臓に 11.8%TRR 認められた。(参照 3)

表 29 組織及び尿中の代謝物(%TRR)

試料	代謝物			
	D	G	H	H の抱合体
尿	94.8	—	—	—
乳汁	—	70.9	—	—
肝臓	60.4	1.3	9.9	0.4
腎臓	61.0	—	11.8	—
筋肉	36.9	—	—	—
脂肪	31.8	(34.0)**	—	—

—: 同定されず

\*\* : 同定を行っていないが抽出時の挙動と乳汁における同定結果から推定

### (12) ニワトリ (フルアジホップブチル)

産卵鶏 (G リンク交配種、一群雌 1 羽) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 0.47 mg/羽/日 (飼料中濃度 3.13 mg/kg に相当) 又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 0.42<sup>3</sup>又は 0.28<sup>4</sup> mg/羽/日 (飼料中濃度 2.61 mg/kg に相当) で 1 日 1 回 14 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与 4 時間後までに [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群でそれぞれ 97.0 及び 97.7%TAR が排泄物中に認められた。

試験期間中の卵中の残留放射能濃度は、卵黄は投与 1 日目には検出限界未満であったが、投与 2 日目以降 0.003~0.021 µg/g で推移し、卵白は 0.001~0.008 µg/g で推移した。

<sup>3</sup> 1~7、13 及び 14 日目

<sup>4</sup> 8、10 及び 12 日目

最終投与 4 時間後の組織中残留放射能濃度は、腎臓で最も高く、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル投与群で 0.056 µg/g、[pyr-<sup>14</sup>C]-フルアジホップブチル投与群で 0.437 µg/g であった。

組織、卵及び排泄物中の代謝物は表 30 に示されている。

組織中の残留放射能中には代謝物 D 及び G がそれぞれ最大で卵白に 85.1%TRR 及び脂肪に 70.8%TRR 認められた。(参照 3)

表 30 組織、卵及び排泄物中の代謝物 (%TRR)

投与群	[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップブチル				[pyr- <sup>14</sup> C] フルアジホップブチル	
	代謝物 組織	D	G	J	未同定 代謝物	D
排泄物	40.5	—	7.8	8.6	63.3	—
卵黄	6.4	41.3 <sup>2)</sup>	—	—	15.3 <sup>1)</sup>	40.5 <sup>1,2)</sup>
卵白	85.1	—	—	—		
筋肉	51.3	—	—	—	68.0	—
脂肪	—	70.8 <sup>2)</sup>	—	—	—	70.0 <sup>2)</sup>
肝臓	69.7	—	—	—	65.9	—
腎臓	57.6	—	—	10.3	54.1	—

—: 同定されず    1): 全卵で分析    2): 抱合体画分を加水分解して得られた代謝物 D から算出

### (13) ヤギ (フルアジホップ P ブチル)

泌乳ヤギ (ザーネン種、一群雌 1 頭) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 14.8 又は 15.1 mg/頭/日 (いずれも飼料中濃度 10 mg/kg に相当) で 1 日 2 回 7 日間 (14 回) 反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 16 時間後までの尿及び糞中排泄率は表 31、最終投与 16 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度は表 32、肝臓、腎臓及び乳汁中の代謝物は表 33 に示されている。

乳汁中の放射能濃度は、いずれの標識体においても投与 4 日後に最大となった。

肝臓及び腎臓中の残留放射能中には代謝物 D 及び H がそれぞれ最大で腎臓に 38.5~39.5%TRR (0.182~0.221 µg/g) 及び 1.3~1.5%TRR (0.007 µg/g) 認められた。乳汁中には代謝物 D 及び H の抱合体が最大で 67.1~68.7%TRR (0.097~0.098 µg/g) 及び 1.3~1.7%TRR (0.002 µg/g) 認められた。また、尿中の主な成分は代謝物 D (94.2%TRR 以上) であった。(参照 3)

表 31 最終投与 16 時間後までの尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与群 試料	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P プチル	[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P プチル
尿	70.5	82.4
糞	9.95	11.2

表 32 最終投与 16 時間後の組織及び試験期間中の乳汁中の残留放射能濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与群 試料	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P プチル	[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P プチル
肝臓	0.057	0.040
腎臓	0.575	0.462
筋肉 (前四半部)	0.004	0.003
筋肉 (後四半部)	0.004	0.002
大網脂肪	0.008	0.002
皮下脂肪	0.006	0.008
腎周囲脂肪	0.007	0.005
乳汁	0.009~0.151	0.011~0.161

表 33 肝臓、腎臓及び乳汁中の代謝物

代謝物	%TRR ( $\mu\text{g/g}$ )					
	肝臓		腎臓		乳汁	
	phe	pyr	phe	pyr	phe	pyr
D	24.7 (0.014)	21.5 (0.009)	38.5 (0.221)	39.5 (0.182)	ND	ND
D の抱合体	ND	ND	12.9 (0.074)	10.5 (0.049)	68.7 (0.098)	67.1 (0.097)
H	ND	ND	1.3 (0.007)	1.5 (0.007)	ND	ND
H の抱合体	ND	ND	0.3 (0.002)	0.4 (0.002)	1.7 (0.002)	1.3 (0.002)

phe : [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチル

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチル

ND : 未検出

#### (14) ニワトリ (フルアジホップ P プチル)

産卵鶏 (Ross Hi-sex、一群雌 10 羽) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチルを 1.38 及び 1.41 mg/羽/日 (いずれも飼料中濃度 10 mg/kg に相当) で 1 日 1 回 10 日間反復カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能は、最終投与後 24 時間に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチル投与群及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P プチル投与群でそれぞれ 89.9 及び 93.3%TAR が排泄物中に認められた。



最終投与 24 時間後の組織及び試験期間中の卵中の残留放射能濃度は表 34、肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵（卵黄及び卵白）中の代謝物は表 35 に示されている。

肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵の残留放射能中には主に代謝物 D が認められた。（参照 3）

表 34 最終投与 24 時間後の組織及び試験期間中の卵中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与群 試料	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル	[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル
肝臓	0.007	0.027
胸部筋肉	0.002	0.005
大腿部筋肉	0.009	0.011
皮下脂肪 <sup>a</sup>	0.042	0.054
腹部脂肪	0.149	0.156
卵白	0.007~0.011	0.007~0.033
卵黄	0.001~0.078	0.001~0.231

<sup>a</sup>: 皮膚を含む

表 35 肝臓、脂肪（皮下及び腹部）及び卵（卵黄及び卵白）中の代謝物 (%TRR)

試料	標識体	試験開始後時間(hr)	フルアジホップ P ブチル	代謝物
肝臓	pyr	240	0.7	D(10.6)
皮下脂肪	phe	240	ND	D(66.9)
	pyr	240	ND	D(57.5)
腹部脂肪	phe	240	ND	D(74.3)
	pyr	240	ND	D(71.9)
卵黄	phe	240	ND	D(10.0)
	pyr	240	ND	D(8.4)
卵白	phe	192	ND	D(85.6)
	pyr	144	ND	D(73.3)

ND: 未検出

phe: [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル

pyr: [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル

畜産動物を用いた動物体内運命試験 [1. (11)~(14)] の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの主要代謝経路は、代謝物 D への加水分解及び代謝物 D の抱合化並びに代謝物 D のフェニル基の脱エステル化による代謝物 H の生成及び H の抱合化であると考えられた。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいず (フルアジホップブチル) ①

だいず (品種: Amsoy) に 1 mg/mL の乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを第1葉 (三出葉) の中心葉に 10 μL 塗布 (750 g ai/ha に相当) 処理し、植物体内運命試験が実施された。

だいず植物体抽出画分中の代謝物は表 36 に示されている。

塗布部の放射能は、処理 2 日後以降に植物体全体への移行が認められた。

放射能分布は抽出画分中では経過日数により減少し、抽出残渣では漸増した。

未変化のフルアジホップブチルは僅かで、処理 6 日後以降は検出されず、代謝物 D 及び G が生成し、それぞれ最大で 54 及び 72%TRR であった。(参照

3)

表 36 植物体抽出画分中の代謝物

処理後 日数 (日)	フルアジホップブチル		代謝物 D		代謝物 G	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
1	16	0.4	44	0.9	22	0.5
2	1	—	54	—	32	—
6 <sup>+</sup>	0	—	19	0.7	72	2.8
15	0	—	38	—	63	—
28	0	—	24	—	61	—
29 <sup>+</sup>	0	—	16	—	65	—
50	0	—	13	—	53	—

+ : 水耕栽培

— : 記載なし

### (2) だいず (フルアジホップブチル) ②

ポット栽培のだいず (品種: 不明) に乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを第3本葉期の茎葉部に塗布 (処理量不明、640 g ai/ha に相当) 処理し、処理 150 日後 (収穫期) に子実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず (子実) 抽出画分及び代謝物は表 37 に示されている。

未変化のフルアジホップブチルは検出されず、加水分解前の水/アセトニトリル抽出画分には代謝物 D が 24%TRR 認められた。代謝物 D 及び J は抱合体の代謝物 G から生成したものと考えられた。(参照 3)

表 37 だいず（子実）抽出画分及び代謝物\*

画分	総残留放射能		代謝物 (%TRR)
	(mg/kg)	(%TRR)	
ヘキサン・エーテル	0.0012	12	D(6) *
水/アセトニトリル	0.0066	66	D(46) *, J(10) *
メタノール	0.0002	2	NA
抽出残渣	0.0021	21	NA

\* : 酸及びアルカリ加水分解後の値を含む NA : 分析せず

### (3) だいず（フルアジホップ P ブチル）

ポット栽培のだいず（品種：Asgrow A3244）に乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを単回（第 5 節期、560 g ai/ha）又は 2 回（第 5 節期及び満開期、560 g ai/ha 及び 211 g ai/ha）散布処理し、単回散布群では青刈り（最終散布 22 日後）及び子実（最終散布 104 日後）、2 回散布群では子実（最終散布 81 日後）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず抽出画分中の各試料中の代謝物は表 38 に示されている。

残留放射能中の未変化のフルアジホップ P ブチルは僅かで、ほかに代謝物 D、H 及び I が認められた。D の抱合体はアルカリ条件下の加水分解で遊離体を生成した。10%TRR を超えて認められた代謝物は D（抱合体を含む。）のみであり、子実で最大 59.3%TRR 認められた。（参照 3）

表 38 だいず抽出画分中の各試料中の代謝物 (%TRR)

処理区	[phe- <sup>14</sup> C] フルアジホップ P ブチル			[pyr- <sup>14</sup> C] フルアジホップ P ブチル		
	単回散布		2 回散布	単回散布		2 回散布
	青刈り	子実	子実	青刈り	子実	子実
総残留放射能 (mg/kg)	5.21	0.04	0.57	4.32	0.09	1.03
フルアジホップ P ブチル	0.2	ND	ND	ND	ND	0.2
D <sup>1)</sup>	71.3	49.5	56.5	69.8	39.9	59.3
H	0.3	ND	ND	0.2	ND	ND
I				0.2	ND	0.9
J	ND	2.3	3.9			

ND : 未検出 / : 該当なし

<sup>1)</sup> : 抱合体を含む

### (4) てんさい（フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ P ブチル）

ポット栽培のてんさい（品種：Julia）に乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルをそれぞれ 500 g ai/ha、500 g ai/ha 又は 250 g ai/ha で 1 回散布処理し、散布 90 日後に根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中に未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは認められなかった。

てんさい根部抽出画分中の代謝物は表 39 に示されている。

主要代謝物として代謝物 D が 19.6~42.0%TRR、代謝物 G (D の抱合体) が 9.0~14.2%TRR、代謝物 J が 15.2~17.1%TRR 認められた。(参照 3)

表 39 てんさい根部抽出画分中の代謝物 (%TRR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル		[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップブチル		[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル		
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
総残留放射能 (mg/kg)	0.080		0.200		0.090		
エーテル相	D	31.4	0.025	19.6	0.039	42.0	0.038
	I	/	/	1.0	0.002	/	/
水相 <sup>1)</sup>	G	9.0	0.007	14.2	0.028	10.1	0.009
	I	/	/	2.4	0.005	/	/
	J	15.2	0.012	/	/	17.1	0.015

<sup>1)</sup>: アセトニトリル及びアセトニトリル/水抽出後に、酸性条件下、エーテル及び水間で分配した画分。

/: 該当なし

#### (5) にんじん (フルアジホップ P ブチル)

にんじん (品種: Danvers Half Long 126) に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 420 g ai/ha で播種 24 日後及び第 1 回散布 21 日後の 2 回散布処理し、第 1 回散布 20 日後 (未成熟期、BBCH=43) 及び最終散布 45 日後 (成熟期) に茎葉及び根部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 40 に示されている。

未変化のフルアジホップ P ブチルは、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル散布群の未成熟期の根部のみで 0.5%TRR が認められた。代謝物として D、G、I 及び J (抱合体) が、成熟根部でそれぞれ最大 35.2%TRR、28.6%TRR、15.0%TRR 及び 17.6%TRR 認められた。(参照 3)

表 40 試料中抽出画分<sup>1)</sup>中の代謝物 (%TRR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]				[pyr- <sup>14</sup> C]				
	フルアジホップ P ブチル				フルアジホップ P ブチル				
	未成熟		成熟		未成熟		成熟		
試料	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	茎葉部	根部	
総放射能濃度 (mg/kg)	0.860	0.379	1.00	0.091	1.33	0.544	1.51	0.133	
フルアジホップブチル	ND	0.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
D	遊離体	18.5	19.5	9.1	35.2	8.2	12.9	6.7	31.6
	酸/塩基処理後	28.7	19.0	48.2	ND	18.3	18.4	26.2	ND
G	Dのマロニルヘキソース抱合体	19.5	16.9	24.3	28.6	7.8	17.3	14.5	27.1
	Dのヘキソース抱合体	15.2	6.1		微量	7.3			微量
I	遊離体	/	/	/	/	46.1	18.0	17.0	15.0
	酸/塩基処理後	/	/	/	/	1.9	2.9	1.9	ND
	マロニルヘキソース抱合体	/	/	/	/	ND	ND	12.2	ND
J	ヘキソース抱合体	1.7	12.9	5.9	17.6	/	/	/	/

1) : アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣は、酸/塩基で処理された。

ND : 未検出

/ : 該当なし

#### (6) セロリ (フルアジホップ P ブチル)

セロリ (品種不明) を発芽 75 日後に移植し、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを移植 35 日後 (8~9 葉期) に 450 又は 420 g ai/ha、第 1 回処理 15 日後 (9~11 葉期) に 180 又は 360 g ai/ha で散布処理し、最終散布 30 日後 (成熟期) に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 41 に示されている。

未変化のフルアジホップブチルは、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル処理区の葉部で 2.0%TRR 認められたのみであった。10%TRR を超えて認められた代謝物は D、G 及び J でそれぞれ最大 11.0%TRR、47.9%TRR 及び 18.2%TRR であった。(参照 3)

表 41 試料中抽出画分<sup>1)</sup>中の代謝物 (%TRR)

標識体 試料	[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル		[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル	
	茎部	葉部	茎部	葉部
総放射能濃度 (mg/kg)	0.05	0.31	0.08	0.64
フルアジホップ ブチル	—	2.0	—	—
D	11.0	4.7	10.0	2.7
G	31.4	47.9	29.6	60.0
I			2.0	9.6
Iの抱合体			0.8	—
J	18.2	7.1		
M	—	0.3	—	—
O	4.2	2.0	1.1	0.3
P			—	5.1

1) : アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣を酸処理したものを含む。

— : 記載なし

/ : 該当なし

#### (7) エンダイブ (フルアジホップ P ブチル)

エンダイブ (品種 : Green Curled Ruffec) に乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル及び [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 420 g ai/ha で植え付け 24 日後及び第 1 回散布 21 日後の合計 2 回散布処理し、第 1 回散布 20 日後 (未成熟期、BBCH=43) 及び最終散布 28 日後 (成熟期) に茎葉 (地上部) を採取して、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部抽出画分中の代謝物は表 42 に示されている。

10%TRR を超えて認められた代謝物は G (D の抱合体)、代謝物 H の抱合体及び J の混合物、J の抱合体及び I でそれぞれの最高値は、G が 41.7%TRR、代謝物 H の抱合体及び J の混合物が 22.8%TRR、J の抱合体が 35.2%TRR、I が 12.6%TRR であった。(参照 3)

表 42 茎葉部抽出画分<sup>1)</sup>中の代謝物 (%TRR)

標識体 代謝物		[phe- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル		[pyr- <sup>14</sup> C]フルアジホップ P ブチル	
		未成熟	成熟期	未成熟	成熟期
総放射能濃度 (mg/kg)		0.650	1.44	0.878	1.77
D	遊離体	2.8	4.0	2.8	3.8
	酸/塩基処理後	1.7	1.3	1.1	0.9
G	G のヘキソース抱合体	35.4	35.3	25.3	30.2
	G のマロニルヘキソース抱合体	7.7	8.8	7.3	8.4
H		1.7	0.5	2.1	ND
H のヘキソース抱合体、J		14.6 <sup>2)</sup>	8.1	22.8	<sup>3)</sup>
J の抱合体		20.3	35.2		
I	遊離体			12.6	10.1
	酸/塩基処理後			1.0	0.8

ND : 未検出 / : 該当なし

1) : アセトニトリル及びアセトニトリル/水で抽出。抽出残渣を酸処理したものを含む。

2) : 加水分解により代謝物 H 及び J がそれぞれ 9.5%及び 5.1%TRR 生成した。

3) : 代謝物 I の量に含まれる。

#### (8) レタスにおける R 及び S 異性体の代謝の比較 (フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル)

ポットに移植したレタス (品種 : Webbs) の移植 27 日後に、乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチルを茎葉部に塗布 (453 又は 455 g ai/ha に相当) 処理し、処理 27 日後の葉及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 43 に示されている。

試料中にはフルアジホップブチルが [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル処理区では 51.6%TRR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチル処理区で 49.0%TRR 認められた。

10%TRR を超えて認められた代謝物は D 及び G (D の抱合体) で最高値はそれぞれ 12.8%TRR 及び 10.9%TRR であった。

レタス中において、フルアジホップブチル、主代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの R 体及び S 体はレタス中で相互変換を起さないと考えられた。代謝物 M の抱合体は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチルからのみ生成した。(参照 3)

表 43 試料中抽出画分<sup>1)</sup>中の代謝物

成分	標識体	[phe- <sup>14</sup> C]		[phe- <sup>14</sup> C]	
		フルアジホップ P ブチル		フルアジホップ S ブチル	
		%TRR	R:S比	%TRR	R:S比
フルアジホップブチル		51.6	97.6:2.4	49.0	0.9:99.1
D		8.2	95.4:4.6	12.8	0.9:99.1
G <sup>2)</sup>		10.9	97.1:2.9	6.2	1.4:98.6
H		0.0	—	0.6	—
H の抱合体 <sup>2)</sup>		0.4	—	1.1	—
J の抱合体 <sup>2)</sup>		8.7	—	4.1	—
M の抱合体 <sup>2)</sup>		0.0	—	5.3	—

— : R:S異性体比は分析せず。

1) : アセトニトリル/水及び水で抽出。水相を酸塩基加水分解処理したものを含む。

2) : 有機溶媒抽出後の水相を酸/塩基加水分解し得られた遊離体を抱合体として記載。

### (9) わたにおける R 及び S 異性体の代謝の比較 (フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル)

ポットに移植したわた (品種 : Delta Pine) の移植 27 日後に乳剤に調製した [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチルを茎及び葉に塗布 (453 又は 455 g ai/ha に相当) 処理し、処理 27 日後の葉及び茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中抽出画分中の代謝物は表 44 に示されている。

試料中にはフルアジホップブチルが [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル処理区で 23.9%TRR、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチル処理区で 23.2%TRR 認められた。10%TRR を超えて認められた代謝物は D 及び G (D の抱合体) で最高値は、それぞれ 37.9%TRR 及び 18.0%TRR であった。

わた中において、フルアジホップブチル及び主代謝物 D 及び G の異性体比率には差がなく、フルアジホップブチルの R 体及び S 体はわた中で相互変換を起こさないと考えられた。(参照 3)

表 44 試料中抽出画分<sup>1)</sup>中の代謝物

成分	標識体	[phe- <sup>14</sup> C]		[phe- <sup>14</sup> C]	
		フルアジホップ P ブチル		フルアジホップ S ブチル	
		%TRR	R:S比	%TRR	R:S比
フルアジホップブチル		23.9	97.9:2.1	23.2	1.1:98.9
D		22.7	96.1:3.9	37.9	0.3:99.7
G <sup>2)</sup>		14.8	96.0:4.0	18.0	0.6:99.4
H		0.8	—	1.6	—
H の抱合体 <sup>2)</sup>		1.9	—	0.9	—
J の抱合体 <sup>2)</sup>		7.3	—	1.5	—

— : RS異性体比は分析せず。

1) : アセトニトリル/水及び水で抽出。水相を酸塩基加水分解処理したものを含む。

2) : 有機溶媒抽出後の水相を酸/塩基加水分解し得られた遊離体を抱合体として記載。



植物体内におけるフルアジホップブチルの主要代謝経路は、エステル部分の加水分解による代謝物 D 及び D の抱合化による代謝物 G、O 又は P への変換並びに代謝物 D のエーテル結合の開裂による代謝物 I 及び J の生成と考えられた。また、植物体内において、R 体及び S 体の相互変換は起きないものと考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験（フルアジホップブチル）

7種の海外土壌（砂壤土、石灰質埴壤土、2種の埴質砂土、泥炭及び2種の砂土、採取地不明）に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを非滅菌土壌条件で 1,000 g ai/ha 又は 10,000 g ai/ha（砂壤土のみ）となるように処理し、土壌水分を最大容水量の 40%又は 15%（砂壤土のみ）に調整して、20℃又は 10℃（砂壤土のみ）で最長 45 週間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。また、石灰質埴壤土及び砂壤土では、オートクレーブ又はγ線による滅菌土壌区が設定された。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は経時的に増加し、45 週間後に最大で 35.8%TRR 認められた。

非滅菌土壌において、インキュベーション 2 日以内に未変化のフルアジホップブチルは 97%TAR 以上が消失し、加水分解による分解物 D への速やかな分解が認められた。分解物 D は H 及び I へと分解が進み、試験期間中での最大値は分解物 D が 94.5%TAR、分解物 H が 12.5%TAR、分解物 I が 24.6%TAR であった。分解物 D の半減期は 2 週間以内から約 12 週間であった。

滅菌土壌（砂壤土及び石灰質埴壤土）中でのフルアジホップブチルの分解は、非滅菌土壌と比較して緩やかで、処理 2 日後の未変化のフルアジホップブチルはγ線滅菌土壌で 3.1~15.6%TRR、12 週間後では検出限界以下であった。

オートクレーブ滅菌（砂壤土）では 2 日後で 96.3%TRR で、12 週間後では 1.8%TRR 以下であった。滅菌土壌中で認められた分解物は D 及び H であり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は僅かに検出されるにとどまった。

土壌中の残留放射能の非抽出性画分は、経時的に増加又は試験期間中にピークを迎え、最大で 53.7%TAR であったが、土壌中の有機物に取り込まれていると考えられた。（参照 3）

#### (2) 湛水及び好氣的/湛水土壌中運命試験（フルアジホップブチル）

湛水した 2 種の海外土壌（砂壤土及び石灰質埴壤土）に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 1,000 g ai/ha となるように処理し、20℃で最長 45 週間インキュベートする湛水土壌中運命試験が実施された。また、砂壤土に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップを 1,000 g ai/ha となるように処理し、

3週間好氣的条件下でプレインキュベートした後、湛水し、20°Cで最長45週間インキュベートする好氣的/湛水土壌中運命試験が実施された。

フルアジホップブチルの分解は、湛水条件下及び好氣的/湛水条件下のいずれにおいても速く、未変化のフルアジホップブチルは、湛水条件下では処理2日後に1.7% TAR以下となり、好氣的/湛水条件下では処理3週間後には検出限界以下であった。土壌中に認められた分解物は、好氣的土壌中運命試験 [3. (1)]と同様でD及びHであり、 $^{14}\text{CO}_2$ は経時的に増加し、45週間後に最大で17.5% TAR認められた。(参照3)

### (3) 土壌中異性体解析試験

好氣的土壌中運命試験並びに湛水及び好氣的/湛水土壌中運命試験 [3. (1)及び(2)]において得られた砂壤土、石灰質埴壤土及び壤質砂土の抽出液について、残留放射能中の光学異性体比の分析を実施した。

土壌抽出液中の分解物Dの光学異性体である分解物E及びFの分布率は表45に示されている。

処理直後の土壌抽出液中に含まれる未変化のフルアジホップブチルのR:S比は、ほぼ1:1であったが、加水分解で生じる分解物Dの異性体比は、いずれの土壌においてもR体である分解物Eの割合が高いことが示された。(参照3)

表45 分解物E及びFの分布率(%TRR)

土性	処理後採取時間	分解物 E	分解物 F
砂壤土	2日	63.6	14.2
	1週	55.9	3.2
	3週	22.2	1.1
石灰質埴壤土	2日	66.9	15.5
	1週	56.5	3.6
	3週	33.3	2.5
壤質砂土	3週	30.9	17.8
	12週	5.0	0.4

### (4) 土壌カラムリーチング試験 (フルアジホップブチル)

石灰質埴壤土、砂壤土及び砂土に[phe- $^{14}\text{C}$ ]フルアジホップブチル又は[pyr- $^{14}\text{C}$ ]フルアジホップブチルを980~1,060 g ai/haで処理し、好氣的条件下、20°Cで土壌水分を最大容水量の40%に調整し、3週間プレインキュベートした後、それぞれの処理土壌を充填したカラム(φ5.1 cm×30 cm)に積層し、暗所で11週間、81 cmの降雨量に相当する0.01 M塩化カルシウム水溶液をカラム上端から流し、溶出するカラムリーチング試験が実施された。

3週間のプレインキュベート後、フルアジホップは1.2%TRR以下まで分解され、残留放射能中には主に分解物Dが認められた。放射能の回収率は、塩化カルシウム水溶液による漏出期間終了後で74.8~103%TARで、残留放射能は、カラム上部5cmまでに33.0~74.4%TAR分布し、5cm以下への溶脱は砂壤土及び石灰質埴壤土で20%TAR以下、砂土で約70%TARであったことから、砂土での移動性が高いことが示された。溶脱液中の主要成分は分解物Iで、ほかに分解物D及びHが認められた。(参照3)

**(5) 好氣的土壤中運命試験 (フルアジホップ P ブチル及びフルアジホップ S ブチル)**

砂壤土の土壤水分を最大容水量の40%に調整して、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ S ブチルを1,000 g ai/haとなるように処理し、20°Cの閉鎖型容器内で最長7日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

試験期間中の処理放射能は、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>、抽出画分及び非抽出画分より93.8~102%TARが回収された。

フルアジホップブチルはR体及びS体のいずれも急速に加水分解され、半減期は2時間以内であった。試験期間中のフルアジホップブチルのR:S比に大きな変化は認められず光学的な配置は保持され加水分解されるが、S体である分解物Fは、R体の分解物Eに変換され、処理7日後に認められた加水分解産物の97.8%はR体であった。(参照3)

**(6) 好氣的土壤中運命試験 (フルアジホップ P ブチル)**

砂質埴壤土に[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを0.669~0.678 mg/kg 乾土となるように処理し、pF 2、20±2°Cの暗条件下で最長120日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

フルアジホップ P ブチルの分解は速く、処理1日後に認められた未変化体<sup>5</sup>は[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル処理区で3.4%TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル処理区で4.1%TARであった。ほかに分解物D、H及びIが認められ、それぞれ最大値は、71.0、5.4及び39.4%TARであった。(参照3)

**(7) 土壤吸着試験 (分解物D)**

分解物Dを用いて4種の国内土壤[埴壤土(福島)、微砂質埴壤土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)及び軽埴土(和歌山)]における土壤吸着試験が実施された。

<sup>5</sup> ラセミ体で分析された。

Freundlich の吸着係数  $K_F^{ads}$  は 0.153~2.99、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_F^{adsoc}$  は 20.1~112 であった。(参照 3)

#### (8) 土壌吸着試験 (分解物 E)

分解物 E を用いて 4 種の国内土壌 [埴壌土 (福島)、微砂質埴壌土 (茨城)、砂質埴壌土 (愛知) 及び軽壤土 (和歌山)] における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_F^{ads}$  は 0.205~2.39、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_F^{adsoc}$  は 21.1~105 であった。(参照 3)

#### (9) 土壌吸脱着試験 (分解物 D)

分解物 D を用いて 3 種の土壌 [埴壌土 (米国及び栃木<sup>6</sup>)、微砂質壤土 (米国及び宮城) 及び砂壤土 (米国)] における土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_F^{ads}$  は 0.665~51.3、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_F^{adsoc}$  は 24.0~529 であった。

また、Freundlich の脱着係数  $K_F^{des}$  は 2.07~69.2、有機炭素含有率で補正した脱着係数  $K_F^{desoc}$  は 103~713 であった。(参照 3)

#### (10) 土壌表面光分解試験 (フルアジホップブチル)

土壌薄層プレート (壤土、厚み 0.5 mm、表面積 4 cm<sup>2</sup>) に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 250 g ai/ha 又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 230 g ai/ha となるように処理し、自然太陽光 (英国) を 32 日間照射する土壌表面光分解試験が実施された。

試験終了時のフルアジホップブチルは、[phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル処理区で 71% TAR、[pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル処理区で 80% TAR で、推定半減期は 70 日以上であった。分解物 D 及び I が認められたが、いずれも 3% TAR 以下であった。(参照 3)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験 (フルアジホップブチル)

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液並びに pH 6 の滅菌蒸留水に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 0.02 及び 0.1 mg/L となるように添加し、15 及び 40°C の暗所下で最長 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 46 に示されている。

<sup>6</sup> OECD106 による分類では火山灰

フルアジホップブチルは酸性条件下では比較的安定であったが、アルカリ溶液中では速やかに加水分解され分解物 D が生成した。(参照 3)

表 46 推定半減期 (日)

温度 (°C)	フルアジホップ濃度 (mg/L)	pH 4	pH 7	pH 9	蒸留水 (pH 6)
15	0.1	>120	>120	1.7	>120
	0.02	>120	>120	—	>120
40	0.1	>120	17	0.2	35
	0.02	>120	17	—	36

—: 該当試料なし

#### (2) 加水分解試験 (フルアジホップ P ブチル)

pH 5.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップ P ブチルを 0.9 mg/L となるように添加し、25±1°C の暗所下で、pH 5.0 及び pH 7.0 では最長 30 日間、pH 9.0 では最長 3 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

pH 5.0 ではフルアジホップブチルが処理 30 日後に 88.2~88.4% TAR 検出され、加水分解に対して安定であると考えられた。

pH 7.0 及び pH 9.0 における推定半減期は、pH 7.0 で 78 日、pH 9.0 で 29 時間で経時的に分解物 D の増加が認められた。(参照 3)

#### (3) 加水分解試験 (分解物 E)

pH 5.0 (クエン酸緩衝液)、pH 7.0 (トリス・マレイン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に [phe-<sup>14</sup>C]E 又は [pyr-<sup>14</sup>C]E を 5.0 mg/L となるように添加し、25±1°C の暗所下で、最長 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

処理 31 日後にいずれの pH においても分解物 E が 97% TAR 以上検出されたことから、分解物 E は 25°C、pH 5.0~9.0 の範囲内で加水分解に対して安定であると考えられた。(参照 3)

#### (4) 水中光分解試験 (フルアジホップブチル)

pH 6.4 の滅菌蒸留水に [phe-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチルを 0.1 mg/L となるように添加し、石英フラスコ中で自然太陽光 (平均光強度: 394 mW/日) を 64 日間照射して水中光分解試験が実施された。

64 日後に未変化のフルアジホップブチルは 77~89% TAR 認められ、ほかに分解物 D 及び H が 4% TAR 以下認められた。フルアジホップブチルの蒸留水中

での推定半減期は 408 日で、北緯 35 度、春期太陽光換算では 385 日であった。  
(参照 3)

#### (5) 水中光分解試験 (フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル)

非滅菌自然水 [湖水 (滋賀)、pH 7.5] 又は純水に [pyr-<sup>14</sup>C]フルアジホップブチル、非標識フルアジホップブチル又は非標識フルアジホップ P ブチルを 0.1 mg/L となるように添加し、25~27°C でキセノン光 (光強度: 430 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

フルアジホップブチルは、速やかに分解物 D に変換され、非滅菌自然水及び純水でのフルアジホップブチルの推定半減期は 1.0 及び 2.1 日で、太陽光換算 (北緯 35 度、春) では 4.4 及び 9.0 日であった。フルアジホップブチルの R:S 比は、試験期間中ではほぼ 1:1 であったが、試験終了時の分解物 D の R:S 比は、およそ 65:35 と R 体が多かった。

非標識フルアジホップ P ブチルでは、試験終了時のフルアジホップ P ブチル及び分解物 D の R:S 比は約 95:5 で、R 体から S 体への変換はないと考えられた。(参照 3)

#### (6) 水中光分解試験 (緩衝液、フルアジホップ P ブチル)

pH 5 の滅菌緩衝液 (酢酸) に [phe-<sup>14</sup>C] フルアジホップ P ブチル又は [pyr-<sup>14</sup>C] フルアジホップ P ブチルを 0.5 mg/L となるように添加した後、25±1°C で最長 7.86 又は 8.57 日間、キセノン光 (光強度 33.7~41.1 W/m<sup>2</sup>、波長: 300~400 nm、フィルターで赤外線をカット) を照射して加水分解性試験が実施された。フルアジホップ P ブチルの推定半減期は、太陽光換算で 6.02 日 (北緯 30 度、夏) 及び 17.5 日 (北緯 35 度、春) であった。(参照 3)

### 5. 土壌残留試験

#### (1) フルアジホップブチル

火山灰土・砂壤土 (茨城)、洪積土・埴土 (三重)、火山灰土・壤土 (神奈川及び茨城)、沖積土・砂壤土 (滋賀)、火山灰土・埴壤土 (栃木)、洪積土・埴土 (三重)、沖積土・埴壤土 (岡山) 及び沖積土・埴土 (熊本) を用いてフルアジホップブチル及び分解物 D 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。

結果は表 47 に示されている。(参照 3)

表 47 土壤残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期		
			フルアジホップブチル	フルアジホップブチル +分解物 D	
容器内 試験	畑地	1 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・砂壤土	1 日以内	約 32 日
			洪積土・埴土	1 日以内	約 13 日
	畑地	3 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・砂壤土	1 日以内	約 30 日
			洪積土・埴土	1 日以内	約 15 日
	畑地	3 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・壤土	約 2 日	約 26 日
			沖積土・砂壤土	約 1 日以内	約 16 日
水田	0.7 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・壤土	1 日以内	約 20 日	
		沖積土・砂壤土	1 日以内	約 22 日	
ほ場 試験	畑地	875 g ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰土・埴壤土	7 日以内	約 7 日
			洪積土・埴土	約 4 日	7 日以内
	水田	700 g ai/ha <sup>2)</sup>	沖積土・埴壤土	1 日以内	約 13 日
			沖積土・埴土	1 日以内	約 3 日

1) : 純品 2) : 35%乳剤

## (2) フルアジホップ P ブチル

火山灰土・埴壤土（茨城）、洪積土・埴壤土（高知）、火山灰土・壤土（神奈川）及び沖積土・埴壤土（広島）を用いてフルアジホップ P ブチル及び分解物 E を分析対象とした土壤残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 48 に示されている。（参照 3）

表 48 土壤残留試験成績

試験	濃度	土壌	推定半減期		
			フルアジホップ P ブチル	フルアジホップ P ブチル+分解物 E	
容器内 試験	畑地	1.5 mg/kg <sup>1)</sup>	火山灰土・埴壤土	3 日以内	約 16 日
			洪積土・埴壤土	3 日以内	約 6 日
ほ場 試験	畑地	1,050 g ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰土・壤土	6 日以内	約 20 日
			洪積土・埴壤土	7 日以内	7 日以内
	畑地	18,000 g ai/ha <sup>3)</sup>	火山灰土・埴壤土	5 日	9.2 日
			洪積土・埴壤土	2 日	2.3 日

1) : 純品 2) : 17.5%乳剤 3) : 2.4%粒剤

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において水稻、野菜等を用いてフルアジホップブチル又はフルアジホップ P ブチル処理によるフルアジホップブチル及び代謝物 D 又は代謝物 E（一部、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E）を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

フルアジホップブチル及び代謝物 D の合計の最大残留値は、散布 141 日後に収穫されたみかん（果皮）で認められた 0.02 mg/kg、代謝物 E の最大残留値は、散布 45 日後に収穫されたいんげんまめ（乾燥子実）で認められた 1.26 mg/kg であった。（参照 3）

海外において、だいずを用いて、フルアジホップ P ブチル処理によるフルアジホップ P ブチル及び代謝物 E を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 4 に示されている。フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計の最大残留値は、最終散布 58 日後に収穫されただいず（乾燥子実）の 11.0 mg/kg であった。（参照 4）

## (2) 畜産物残留試験

### ① 乳牛（フルアジホップブチル）

乳牛（品種：ホルスタイン、一群雌 3 頭）にフルアジホップブチルを 0、0.2、0.8、3.0 及び 12 mg/kg 飼料の用量で、28 日若しくは 29 日間混餌投与又は 28 日間混餌投与後に無処理飼料を 7～8 日間給餌（回復期間）し、乳汁は 1 日 2 回採取し、最終投与 1 日後又は回復期間後に臓器及び組織を採取して、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体を分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値は乳汁において 0.22 µg/mL、臓器及び組織中では 0.15 µg/g（腎臓）であった。（参照 3）

### ② 産卵鶏（フルアジホップブチル）

産卵鶏（品種不明、一群雌 40 羽、雄 4 羽）にフルアジホップブチルを 0.4、2.5 及び 10.3 mg/kg 飼料の用量で 21 日若しくは 28 日間混餌投与又はそれぞれの混餌投与後に 14 日間無処理飼料を 14 日間給餌（回復期間）し、卵を投与開始 1 日前から 42 日後まで経時的に、混合肉（皮並びに皮下脂肪を含む左胸肉及び左もも肉）及び肝臓を投与開始 21、28、35 及び 42 日後に採取し、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体を分析対象化合物として、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

卵黄及び卵白におけるフルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値はそれぞれ 0.13 及び 0.03 µg/g であった。投与期間終了後、卵白の残留濃度は速やかに定量限界未満となったが、卵黄中での消失は卵白より緩慢であった。

混合肉及び肝臓中の最大残留値はそれぞれ 0.05 及び 0.15 µg/g であった。（参照 3）



7. 一般薬理試験

フルアジホップブチル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 49 に示されている。(参照 3)

表 49 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 各 3	0、31.3、125、 500、2,000 (腹腔内)	125	500	警戒性、位置視覚の減少、受動性の発現、自発運動、反応性、触覚反応、痛覚反応の減少、間代性痙攣、腹ばい、よろめき歩調の発現、立ち直り反射、四肢筋緊張、握力、躯体筋緊張、角膜反射、同側屈筋反射、瞼裂の縮小、尿失禁、体温低下、皮膚色の退色、呼吸数の減少等 2,000 mg/kg 体重で全例死亡
一般状態 (多元観察)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、7.81、31.3、 125、500 (静脈内)	31.3	125	自発運動の低下、腹ばいの発現、四肢筋緊張、腹筋緊張の低下、瞳孔反射、角膜反射、皮膚反射、跳び反射の低下、攣縮、間代性痙攣、運動失調の発現、瞳孔径の減少、眼球振盪の発現、呼吸数の減少、粘膜色の退色、唾液分泌の亢進、流涙の発現等 500 mg/kg 体重で全例死亡
環器系 呼吸・循	呼吸	日本 白色種 ウサギ	0、7.81、31.3、 125、500 (静脈内)	31.3	125	呼吸数低下
	血圧			7.81	31.3	心拍数低下及び血圧低下

	心電図				7.81	31.3	RR 間隔の延長 500 mg/kg 体重で全 例死亡
--	-----	--	--	--	------	------	-----------------------------------

注) 溶媒は、1%Tween80 を用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

フルアジホップブチル (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 50 に示されている。(参照 3)

表 50 急性毒性試験概要 (フルアジホップブチル)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	3,030	2,910	2,083 mg/kg 体重以上で自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢 (投与 30 分～3 日後) 雌雄: 2,500 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	1,940	2,650	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、脱水、立毛、異常歩行、尿失禁及び脊椎上方弯曲 (投与日～14 日後) 雄: 1,370 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 2,250 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	1,600	1,900	1,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、うずくまり姿勢及び異常歩行 (投与 15 分～3 日後) 雌雄: 1,200 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 一群雌雄 各 10 匹	>6,050	>6,050	塗布部位の表皮落屑及び紅斑 死亡例なし
	NZW ウサギ 対照群雌雄各 2 匹、検体投 与群一群雌雄 各 5 匹	LD <sub>50</sub> (mL/kg) >2                      >2		皮膚炎 死亡例なし
腹腔内	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	1,700	1,620	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢 雌雄: 1,440 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	1,260	1,240	自発運動低下、よろめき歩行、うずくまり姿勢及び吃逆様又は間代性痙攣 雌雄: 960 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	>5,000	>5,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢 死亡例なし
	ICR マウス	>2,000	>2,000	自発運動低下及びうずくまり姿勢

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	一群雌雄 各 10 匹			死亡例なし
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		被毛状態の悪化、眼瞼下垂及び眼の混濁。雄では、肝細胞肥大及び細胞質好酸性化 雄：5.24 mg/L で死亡例 雌：死亡例なし
		>5.24	>5.24	

フルアジホップ P ブチル (原体) を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 51 に示されている。(参照 3、6)

表 51 急性毒性試験概要 (フルアジホップ P ブチル)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	3,680	2,450	雌雄：1,690 mg/kg 体重以上で運動量の減少、脱水、立毛、尿失禁、鼻部周囲の汚染及び脊柱後弯等 (雄：投与数時間後～10 日後、雌：投与直後～12 日後) 雄：3,360 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,690 mg/kg 体重以上で死亡例
	マウス (詳細不明)	>2,000		詳細不明
経皮	NZW ウサギ 対照群雌雄各 2 匹、 検体投与群一 群雌雄各 5 匹	>2,080	>2,080	雌で表皮肥厚 死亡例なし
	ラット (詳細不明)	>2,110		詳細不明
吸入	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		緩徐呼吸、嗜眠及びうずくまり姿勢 死亡例なし
		>5.2	>5.2	

代謝物 H、I、J、M、O 及び P 並びに原体混在物 7 及び 9 を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 52 に示されている。(参照 3)

表 52 急性毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 H	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 I	経口	Wistar ラット 一群雌雄 各 5 匹	3,870	3,420	自発運動低下、立ち直り反射喪失、後肢撤去反射の消失、弛緩及び脱水兆候 雄：3,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 J	経口	SD ラット 一群雌 3 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 M	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹	/	>2,000	ふらつき歩行、自発運動低下、腹臥位及び流涎 死亡例なし
代謝物 O	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
代謝物 P	経口	Wistar ラット 一群雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 7	経口	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	219	1,210	鎮静、流涙、昏睡、振戦、呼吸異常、立毛、外陰部及び被毛の汚染 雄：95 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：655 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 9	経口	ICR マウス 一群雌雄 各 10 匹	>10,000	>10,000	鎮静、外陰部及び被毛の汚染、軟便並びに刺激に対する反応性亢進 死亡例なし

(2) 急性遅発性神経毒性試験 (フルアジホップブチル)

ニワトリ (品種不明、一群雌 10 羽) を用いた単回強制経口 (フルアジホップブチル：0、3,750、7,500 及び 15,000<sup>7</sup>mg/kg 体重) 投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。なお、陽性対照には TOCP (500 mg/kg 体重) が用いられた。

検体投与群では、投与 7 日後より大半の個体で脱力及び鎮静、15,000 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制、摂餌量減少及び全身性筋肉萎縮並びに 7,500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例が認められた。神経病理学的検査では検体投与による影響は認められなかった。急性遅発性神経毒性は認められなかった。

(参照 3)

<sup>7</sup> 15,000 mg/kg 体重投与群は二群設けられた。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

### (1) フルアジホップブチル (原体)

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。眼粘膜に対してごく僅かな刺激性が認められ、洗眼による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

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

### (2) フルアジホップPブチル (原体)

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。眼粘膜に対して軽度の刺激性が認められ、洗眼による症状の変化は認められなかった。皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA マウスを用いた皮膚感作性試験 (LLNA 法) が実施され、結果は Maximization 法では陰性であり、LLNA 法では軽度の感作性が認められた。(参照 3、6)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (フルアジホップブチル、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (フルアジホップブチル: 0、10、100 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 53 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 53 90 日間亜急性毒性試験 (フルアジホップブチル、ラット)  
の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	9.0	175
	雌	0.9	9.3	188

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で腎尿細管上皮変性壊死等、雌で RBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm (雄: 0.9 mg/kg 体重/日、雌: 0.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 54 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 3 週以降）及び摂餌量減少（投与 3～4、6、8～11 週）</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ AST、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・ T.Chol 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>8</sup>増加</li> <li>・ 腎比重量増加</li> <li>・ 肝細胞変性壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ WBC 減少</li> <li>・ 尿量増加及びウロビリノーゲン増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・ 腎尿細管上皮変性壊死</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ウロビリノーゲン増加<sup>a</sup></li> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>・ 腎尿細管上皮変性壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 脾絶対及び比重量減少</li> <li>・ RBC 減少</li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（フルアジホップブチル：0、5、25 及び 250/125<sup>9</sup> 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 55 に示されている。

本試験において、250/125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で BSP 停滞等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

<sup>8</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

<sup>9</sup> 250 mg/kg 体重/日投与群は、一般状態の悪化により切迫と殺（雄 2 匹、雌 1 匹）されたため、投与開始 31 日後から 125 mg/kg 体重/日に用量が変更された。

表 55 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250/125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 2 例 [体重減少<sup>a</sup> (投与 0~3 週以降)、角膜の剥離、水腫及び強膜炎、振戦、鎮静並びに口腔粘膜の炎症 (投与 23 日)]</li> <li>・MCV 増加</li> <li>・Hb、RBC 及び PLT 減少</li> <li>・ALP、ALT 及び AST 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・BSP 停滞</li> <li>・精巢の多核巨細胞形成及び精細管精上皮成熟抑制</li> <li>・角結膜炎<sup>b</sup>及び角膜潰瘍<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 1 例 [体重減少<sup>a</sup> (投与 0~3 週以降)、角膜の剥離及び水腫、振戦並びに鎮静 (投与 23 日)]</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・BSP 停滞</li> <li>・角結膜炎<sup>b</sup>及び角膜潰瘍<sup>b</sup></li> </ul>
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>: 250 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例、雌 1 例で認められた (統計処理が実施されたか不明)。

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、20、200、及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 56 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 56 90 日間亜急性神経毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）  
の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.25	12.7	131
	雌	1.52	15.3	152

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制（投与 3 週以降）等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 200 ppm (12.7 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 2,000 ppm (152 mg/kg 体重/日) であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。  
(参照 3)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験（フルアジホップブチル、ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（フルアジホップブチル：0、100、500 及び 2,000 mg/kg 体重/日、9 時間/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。各群の雌雄各 5 匹については、投与前に剃毛した部位に擦傷を施し投与された。

各投与群で認められた毒性所見は表 57 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡等が認められたので、無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 57 21 日間亜急性経皮毒性試験 (フルアジホップブチル、ウサギ)  
で認められた毒性所見

投与群	雄		雌	
	剃毛/擦傷あり	剃毛のみ	剃毛/擦傷あり	剃毛のみ
2,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (3 例)</li> <li>[外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、Norm 増加、Ure、Glu、T.Chol 及び TG 増加、TP、Alb 及びカルシウム減少]</li> <li>・門脈周囲性肝細胞肥大*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (1 例)</li> <li>[外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (3 例)</li> <li>[外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、RBC、Hb、Ht 及び PLT 減少、Norm 増加、T.Chol 及び TG 増加、TP、Alb 及びカルシウム減少、門脈周囲性肝細胞肥大]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (2 例)</li> <li>[外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下、門脈周囲性肝細胞肥大]</li> </ul>
500 mg/kg 体重/日以上	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺 (1 例)</li> <li>[外陰部の汚れ、下痢、不活発、啼鳴、痙攣、反応消失、筋力低下、粘膜蒼白、呼吸困難、円背、昏睡、体重低下]</li> </ul>	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	500 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
100 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし		

\*: 死亡又は切迫と殺例の全例及びほか 1 例で認められた。



(5) 90日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）①

Alpk Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（フルアジホップ P ブチル：0、10、100 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 58 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 58 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①  
の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.84	8.4	171
	雌	0.94	9.5	191

各投与群で認められた毒性所見は表 59 に示されている。

雄において尿細管腎症（慢性腎症の所見のひとつである硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性）の発生頻度増加が認められたが、用量相関性がないため、検体投与の影響ではないと判断した。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で下垂体好塩基性細胞空胞変性等が、雌で尿細管腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.84 mg/kg 体重/日、雌：0.94 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、6）

表 59 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップ P ブチル、ラット）①  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・尿タンパク質及びウロビリノーゲン増加<sup>a</sup></li> <li>・Hb 減少</li> <li>・AST、ALT 及び ALP 増加</li> <li>・T.Chol 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・尿タンパク質増加</li> <li>・WBC 及び Lym 減少</li> <li>・腎比重量増加</li> </ul>
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 及び RBC 減少</li> <li>・MCH 及び MCHC 増加</li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・下垂体好塩基性細胞空胞変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> <li>・尿細管腎症<sup>b</sup></li> </ul>
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>：統計検定が実施されたか不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>：慢性腎症の所見のひとつである硝子円柱を含む尿細管拡張及び尿細管上皮変性

(6) 90日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）②（追加試験）

90日間亜急性毒性試験① [10. (5)] において認められた雄の尿細管腎症の初期の発生率を調べるため、Alpk Wistar ラット（13週間投与群：一群雄20匹、4週間投与群：一群雄20匹）に混餌（フルアジホップPブチル：0、10、100及び2,000 ppm：平均検体摂取量は表60参照）投与し、投与4週間及び13週間投与群の腎臓について臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査が実施された。

表60 90日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）②  
の平均検体摂取量

投与群	10 ppm	100 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.76	7.4	150

2,000 ppm 投与群では、試験期間を通じて体重増加抑制（投与1週以降）及び摂餌量減少（投与1週以降）、投与4週間後に腎絶対及び比重量増加が認められた。

2,000 ppm 投与群の4及び13週間後に腎盂石灰沈着増加、13週間後に腎盂上皮過形成、100 ppm 以上投与群の4週間後に水腎（片側性）が認められたが、これらは自然発生的な変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

検体投与による尿細管腎症の発生頻度の増加は認められなかった。（参照3）

(7) 90日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ハムスター）

Golden Syrian ハムスター（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（フルアジホップPブチル：0、250、1,000及び4,000 ppm：平均検体摂取量は表61参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表61 90日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ハムスター）  
の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19.5	78.3	292
	雌	19.9	79.0	320

各投与群で認められた毒性所見は表62に示されている。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞好酸性化等、雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppm（雄：78.3 mg/kg 体重/日、雌：79.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照3、6）

表 62 90 日間亜急性毒性試験（フルアジホップPブチル、ハムスター）  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（投与 3 週以降）</li> <li>・ Hb、Ht 及び RBC 減少</li> <li>・ カリウム増加、リン減少</li> <li>・ 副腎絶対及び比重量<sup>a</sup>増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞好酸性化及びグリコーゲン消失</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副腎絶対及び比重量減少</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(8) 30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、ラット）＜参考資料<sup>10</sup>＞

SD ラット（一群雄 5 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、150 及び 500 ppm、代謝物 D：150 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

フルアジホップブチル投与群では、500 ppm 投与で脾絶対及び比重量減少、150 ppm 以上投与で体重増加抑制、代謝物 D 投与群では ALP 増加が認められた。（参照 3）

(9) 30 日間亜急性毒性試験（フルアジホップブチル及び代謝物 D、マウス）＜参考資料<sup>11</sup>＞

ICR マウス（一群雄 5 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、50、150 及び 500 ppm、代謝物 D：150 ppm：平均検体摂取量は不明）投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

フルアジホップブチル投与群では、500 ppm で ALT 増加、50 ppm 以上で肝絶対及び比重量増加が認められた。代謝物 D 投与群では 150 ppm で肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照 3）

(10) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（代謝物 I：0、200、600 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 63 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>10</sup> フルアジホップブチル及び代謝物 D の毒性を比較する目的で実施された試験であり、用量設定群が不足し、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

<sup>11</sup> フルアジホップブチル及び代謝物 D の毒性を比較する目的で実施された試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 63 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 I、ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	22.2	65.7	177
	雌	21.2	66.4	176

本試験において、検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,600 ppm（雄：177 mg/kg 体重/日、雌：176 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(1 1) 11 週間亜急性毒性試験（フルアジホップエチル、マウス）＜参考資料<sup>12</sup>＞

ICR マウス（一群雌 10 匹）を用いた混餌（フルアジホップエチル：0、10、30、100 及び 300 ppm：平均検体摂取量不明）投与による 11 週間亜急性毒性試験が実施された。

300 ppm 投与群において、肝絶対及び比重量増加が認められた。（参照 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（フルアジホップブチル、イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 6 匹）を用いたカプセル経口（フルアジホップブチル：0、5、25 及び 125 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 64 に示されている。

本試験において 125 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で貧血を示唆する血液系パラメータの変動等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3、6）

<sup>12</sup> フルアジホップエチルを用いた試験であり、病理組織学的検査が実施されていないことから、参考資料とした。

表 64 1年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、イヌ）  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（5例）〔運動能力低下、食欲欠乏蒼白、脾臓触知、振戦、散瞳及び黄疸〕</li> <li>・Ht、Hb、RBC、MCHC及びPLT減少</li> <li>・MCV増加</li> <li>・骨髄巨核球数減少<sup>a</sup></li> <li>・骨髄細胞密度増加</li> <li>・ALP、ALT、AST、LDH増加</li> <li>・BSP停滞</li> <li>・Glu、T.Chol及び<math>\alpha_1</math>Glob減少</li> <li>・<math>\beta</math>Glob増加</li> <li>・副腎皮質空胞変性<sup>a</sup></li> <li>・白内障</li> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン食食増強<sup>a</sup></li> <li>・脾髄外造血</li> <li>・骨髄（胸骨）細胞密度増加<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺（2例）〔運動能力低下、食欲欠乏蒼白、脾臓触知、振戦、散瞳及び黄疸〕</li> <li>・Ht、Hb、RBC、MCHC及びPLT減少</li> <li>・骨髄巨核球数減少</li> <li>・ALP、ALT、AST、LDH増加</li> <li>・BSP停滞</li> <li>・Glu、T.Chol、<math>\alpha_1</math>Glob及びカリウム減少</li> <li>・副腎皮質空胞変性</li> <li>・白内障<sup>a</sup></li> <li>・胸腺退縮</li> <li>・肝クッパー細胞ヘモジデリン食食増強<sup>a</sup></li> <li>・骨髄（胸骨）細胞密度増加<sup>a</sup></li> </ul>
25 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup>: 統計学的な有意差はないが検体投与の影響と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）

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 60 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、2、10、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 65 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）<sup>13</sup>が実施された。感染性呼吸器疾患が発生したが、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 65 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、ラット）  
の平均検体摂取量

投与群		2 ppm	10 ppm	80 ppm	250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	0.44	3.59	11.1
	雌	0.11	0.57	4.57	14.2

各投与群で認められた毒性所見は表 66 に示されている。  
検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

<sup>13</sup> 投与期間は、雄は 106 週間、雌は 107 週間

本試験において、80 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 投与群の雌で慢性腎症等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.44 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm (4.57 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)

表 66-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(フルアジホップブチル、ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>肝及び精巣絶対及び比重量減少</li> <li>上皮小体過形成<sup>a,d</sup></li> <li>精細管精上皮萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加 [肺線維素性化膿性気管支肺炎<sup>a</sup>、胸膜炎<sup>a</sup>、癒着<sup>a</sup>]<sup>c</sup></li> <li>尿蛋白増加<sup>b</sup></li> <li>T.Bil 及び<sup>a1</sup>Glob 増加、Alb 減少</li> <li>卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>慢性腎症</li> <li>上皮小体過形成<sup>a,d</sup></li> <li>線維性骨異栄養症<sup>d</sup></li> <li>鉍質沈着(胃、肺胞及び大動脈中膜)<sup>a,d</sup></li> <li>卵巣の卵胞/黄体のう胞</li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加 [肺線維素性化膿性気管支肺炎<sup>a</sup>、胸膜炎<sup>a</sup>、癒着<sup>a</sup>]<sup>c</sup></li> <li>尿蛋白増加<sup>b</sup></li> <li>慢性腎症</li> <li>線維性骨異栄養症<sup>a,d</sup></li> <li>鉍質沈着(胃、肺胞、気管支、肺の血管壁及び大動脈中膜)<sup>a,d</sup></li> </ul>	80 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

a: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

b: 統計検定は実施されていないが、投与の影響と判断した。

c: 慢性腎症の増悪による感染性呼吸器疾患の増加が考えられた。

d: 慢性腎症の二次的影響と考えられた。

表 66-2 1年間慢性毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎及び甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>精巣絶対及び比重量減少</li> <li>上皮小体過形成<sup>a,c</sup></li> <li>精細管精上皮萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加 [肺線維索性化膿性気管支肺炎<sup>a</sup>、胸膜炎<sup>a</sup>、癒着<sup>a</sup>]<sup>b</sup></li> <li>尿蛋白増加</li> <li>慢性腎症</li> <li>上皮小体過形成<sup>a,c</sup></li> <li>線維性骨異栄養症<sup>a,c</sup></li> <li>鈣質沈着（胃、肺胞及び大動脈中膜）<sup>a,c</sup></li> </ul>
80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率増加 [肺線維索性化膿性気管支肺炎<sup>a</sup>、胸膜炎<sup>a</sup>、癒着<sup>a</sup>]<sup>b</sup></li> <li>尿蛋白増加</li> <li>慢性腎症</li> <li>線維性骨異栄養症<sup>a,c</sup></li> <li>鈣質沈着（胃、肺胞、気管支、肺の血管壁及び大動脈中膜）<sup>a,c</sup></li> </ul>	80 ppm 以下 毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 有意差はないが、投与の影響と判断した。

<sup>b</sup>: 慢性腎症の増悪による感染性呼吸器疾患の増加が考えられた。

<sup>c</sup>: 慢性腎症の二次的影響と考えられた。

### (3) 98週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）

Alpk マウス（慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、1、5、20 及び 80 ppm：平均検体摂取量は表 67 参照）投与による 98 週間慢性毒性/発がん性併合試験<sup>14</sup>が実施された。少数の動物に感染症によるものと考えられる死亡又は切迫と殺が認められたが、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 67 98 週間慢性毒性/発がん性併合試験（フルアジホップブチル、マウス）  
の平均検体摂取量

投与群		1 ppm	5 ppm	20 ppm	80 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.09	0.45	1.77	7.21
	雌	0.10	0.50	1.99	8.20

各投与群で認められた毒性所見は表 68 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、20 ppm 以上投与群の雄及び 80 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm (0.45 mg/kg 体重/

<sup>14</sup> 投与期間は、雄は 97 週間、雌は 98 週間

日)、雌で 20 ppm (1.99 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)

表 68-1 98 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (フルアジホップブチル、マウス)  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・肝細胞/クッパー細胞色素沈着 ・小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞 /オイルレッド O 陽性空胞 <sup>a</sup>	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞 /オイルレッド O 陽性空胞 <sup>a</sup>
20 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化	20 ppm 以下 毒性所見なし
5 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 雄では投与 53 週後以降の死亡例、雌では投与 98 週後の最終と殺動物で有意差あり

表 68-2 1 年間慢性毒性試験 (フルアジホップブチル、マウス)  
で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
80 ppm	・肝細胞/クッパー細胞色素沈着	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
20 ppm 以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化	20 ppm 以下 毒性所見なし
5 ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 83 週間発がん性試験 (フルアジホップ P ブチル、ハムスター)

Golden Syrian ハムスター (対照群①: 雌雄各 51 匹、対照群②: 雄 51 匹、雌 52 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 51 匹、53 週時血液生化学検査群: 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (フルアジホップ P ブチル: 0、200、750 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 69 参照) 投与による 83 週間発がん性試験が実施された。本試験では、対照群として二群を設定し、統計検定には対照群の合計値との比較が実施された。

表 69 83 週間発がん性試験 (フルアジホップ P ブチル、ハムスター)  
の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	750 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.5	47.4	194
	雌	12.1	45.5	181

各投与群における毒性所見は表 70、卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍の発生頻度は表 71 に示されている。



卵巣では 3,000 ppm 投与群で良性生殖索/間葉組織腫瘍に有意な増加が認められたが、背景データ (5~10%)<sup>15</sup> の範囲内であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。ほかに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、200 ppm 以上投与群の雌雄で慢性腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm 未満 (雄: 12.5 mg/kg 体重/日未満、雌: 12.1 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 3、6)

表 70 83 週間発がん性試験 (フルアジホップ P ブチル、ハムスター) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ 腎絶対及び補正重量<sup>16</sup>増加</li> <li>・ 精巣上体石灰化</li> <li>・ 精細管石灰化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ 腎及び肝絶対及び補正重量増加</li> <li>・ 胆石</li> <li>・ 卵巣の生殖索/間葉組織過形成</li> </ul>
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 精巣絶対及び補正重量減少</li> <li>・ 肝臓の単核細胞浸潤</li> <li>・ 白内障</li> <li>・ 精巣上体精子減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 減少</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性腎症</li> <li>・ 精細管変性</li> <li>・ 胆石</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性腎症</li> </ul>

表 71 卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍の発生頻度

投与群(ppm)		0			200	750	3,000
		対照群①	対照群②	合計			
検査動物数 <sup>a)</sup>		51	52	103	52	50	51
良性生殖索/ 間葉組織腫瘍	全動物	1/51 (2%)	1/52 (2%)	2/103 (2%)	3/52 (6%)	4/50 (8%)	5/51* ↑ (10%)
悪性生殖索/ 間葉組織腫瘍	全動物	1/51	0/52	1/103	1/52	0/50	0/51
生殖索/間葉 組織腫瘍合計 <sup>b)</sup>	全動物	2/51	1/52	3/103	4/52	4/50	5/51

<sup>a)</sup> : 53 週時血液生化学検査群の途中計画殺以前の死亡・切迫殺例を含む。

<sup>b)</sup> : 良性生殖索/間葉組織腫瘍、悪性生殖索/間葉組織腫瘍のいずれかを有する個体数  
対照群合計 (①+②) に対して、\* :  $p < 0.05$  (Fisher の直接確率計算法)、↑ :  $p < 0.05$  (Peto 検定)

<sup>15</sup> Gopinath Huntingdon Life Science 社の背景データ

<sup>16</sup> 最終体重値を共変量として調整した値を補正重量という (以下同じ。)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物D、ラット)

SD ラット (慢性毒性試験群：一群雌雄各 10 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹) を用いて、混餌 (代謝物 D：0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 72 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 72 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物D、ラット) の平均検体摂取量

設定投与量		0.1 mg/kg 体重 /日	0.3 mg/kg 体重 /日	1.0 mg/kg 体重 /日	3.0 mg/kg 体重 /日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.30	1.00	3.01
	雌	0.10	0.30	1.01	3.02

各投与群における毒性所見は表 73 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎絶対及び比重量の増加等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日 (1.00 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 3.0 mg/kg 体重/日 (3.02 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、6)

表 73 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物D、ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・精巣絶対及び比重量減少<sup>a</sup></li> <li>・腎絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・慢性腎症<sup>b</sup></li> </ul>	3.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
1.0 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 慢性毒性試験群のみで有意差あり

<sup>b</sup>: 傾向検定で有意差あり

(6) 83週間慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物D、マウス)

Alpk マウス (慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 60 匹<sup>17)</sup>) を用いた混餌 (代謝物 D：0、0.1、0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 74 参照) 投与による 83 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。ティザー病によるものと考えられる死亡が認められたが、感

<sup>17)</sup> 80 週間後に各群雌雄 8 匹を血液検査に用いた。

染の発生時期が試験の後期であったことから、食品安全委員会は本試験を評価可能と判断した。

表 74 83 週間慢性毒性/発がん性併合試験（代謝物 D、マウス）の平均検体摂取量

投与群		0.1 mg/kg/日	0.3 mg/kg/日	1.0 mg/kg/日	3.0 mg/kg/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.10	0.30	1.00	3.07
	雌	0.10	0.31	1.01	3.09

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、3.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雄で 1.0 mg/kg 体重/日 (1.00 mg/kg 体重/日)、雌で本試験最高用量 3.0 mg/kg 体重/日 (3.09 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)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹及び雌 30 匹）を用いた混餌（フルアジホップブチル：0、10、80 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 75 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 75 2 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	80 ppm	250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.74	5.79	17.5
		雌	0.88	7.07	21.7
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.81	6.56	20.1
		雌	0.96	7.44	23.3

各投与群で認められた毒性所見は表 76 に示されている。

本試験において親動物では 80 ppm 以上投与群の雄で精巣絶対及び比重量減少、雌で下垂体絶対及び比重量減少等が認められ、児動物では 250 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたため、無毒性量は親動物の雌雄で 10 ppm (P 雄：0.74 mg/kg 体重/日、P 雌：0.88 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：0.81 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：0.96 mg/kg 体重/日)、児動物で 80 ppm (P 雄：5.79 mg/kg 体重/日、P 雌：7.07 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：6.56 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：7.44 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、80 ppm 投与群の雌で妊娠期間延長等が認められたため、繁殖能に対する無毒性量は、10 ppm (P 雄：0.74 mg/kg 体重/日、P 雌：0.88 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：0.81 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：0.96 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

(精巣及び精巣上体の重量減少に関する病理検査は[14. (1)及び(2)]を参照)

表 76 2 世代繁殖試験 (フルアジホップブチル、ラット)  
で認められた毒性所見

投与群	親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	250 ppm		<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠期間延長</li> <li>・着床数減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・精巣上体絶対及び比重量減少</li> <li>・軽度精細管萎縮<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝、腎並びに卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・受胎率減少</li> </ul>
	80 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> </ul>	80 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下垂体並びに子宮絶対及び比重量減少</li> <li>・妊娠期間延長</li> </ul>
	10 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・産児数減少</li> <li>・平均同腹児数減少</li> <li>・水腎</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・出産時の産児生存率減少</li> <li>・平均同腹児数減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・哺育期間中の産児生存率減少</li> <li>・切歯萌出完了日遅延</li> <li>・水腎<sup>a</sup></li> <li>・脾絶対及び比重量減少</li> </ul>	
	80 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

<sup>a</sup>: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 3 世代繁殖試験 (フルアジホップブチル、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (フルアジホップブチル 0、10、80 及び 250 ppm : 平均検体摂取量は表 77 参照) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。また、P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 動物の各世代第 2 産児において、母動物の半数を妊娠 20 日に帝王切開して胎児に及ぼす影響が検討された。

表 77 3 世代繁殖試験 (フルアジホップブチル、ラット) の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	80 ppm	250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.77	6.10	19.2
		雌	0.91	7.30	22.7
	F <sub>1</sub> 世代	雄	0.84	6.65	20.7
		雌	0.95	7.48	23.1
	F <sub>2</sub> 世代	雄	0.91	7.15	22.9
		雌	1.03	8.05	25.1

各投与群で認められた毒性所見は表 78 に示されている。

本試験において、親動物では、10 ppm 投与群以上の雄で精巣絶対及び比重量減少が、80 ppm 投与群以上の雌で下垂体絶対及び比重量減少等が認められ、児動物では 80 ppm 以上投与群で水腎等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 10 ppm 未満 (P 雄 : 0.77 mg/kg 体重/日未満、F<sub>1</sub>雄 : 0.84 mg/kg 体重/日未満、F<sub>2</sub>雄 : 0.91 mg/kg 体重/日未満)、雌で 10 ppm (P 雌 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌 : 0.95 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌 : 1.03 mg/kg 体重/日)、児動物で 10 ppm (P 雄 : 0.77 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄 : 0.84 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌 : 0.95 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雄 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌 : 1.03 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、80 ppm 以上投与群の雌で妊娠期間延長が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 10 ppm (P 雄 : 0.77 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄 : 0.84 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌 : 0.95 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雄 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌 : 1.03 mg/kg 体重/日) であると考えられた。胎児では、80 ppm 以上投与群で骨化遅延等が認められたことから、胎児の無毒性量は 10 ppm (P 雄 : 0.77 mg/kg 体重/日、P 雌 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄 : 0.84 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌 : 0.95 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雄 : 0.91 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub>雌 : 1.03 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3、6)

表 78 3 世代繁殖試験（フルアジホップブチル、ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F <sub>1ab</sub> 胎児：F <sub>1b</sub>		親：F <sub>1b</sub> 、児：F <sub>2ab</sub> 、 胎児：F <sub>2b</sub>		親：F <sub>2b</sub> 、児：F <sub>3ab</sub> 、 胎児：F <sub>3b</sub>		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
親動物	250 ppm	・体重増加抑制(生育期) ・肝及び腎絶対及び比重量増加	・妊娠期間延長	・体重増加抑制(生育期) ・脾絶対及び比重量減少	・体重増加抑制(妊娠期) ・脾絶対及び比重量減少	・脾及び精巢上体絶対及び比重量減少	・妊娠期間延長
	80 ppm 以上	・前立腺絶対及び比重量増加 <sup>b</sup>	80 ppm 以下 毒性所見なし	・精囊 <sup>b</sup> 、精巢及び精巢上体絶対及び比重量減少	・妊娠期間延長 ・下垂体絶対及び比重量減少	・体重増加抑制(生育期)	80 ppm 以下 毒性所見なし
	10 ppm	・精巢絶対及び比重量減少		毒性所見なし	毒性所見なし	・精巢絶対及び比重量減少	
児動物	250 ppm						
	80 ppm 以上	・体重増加抑制 <sup>a</sup> ・水腎 <sup>d</sup>	・体重増加抑制 ・水腎 <sup>e</sup>	・体重増加抑制 ・水腎 <sup>e</sup>	・体重増加抑制 ・水腎 <sup>f</sup>	・体重増加抑制 ・水腎 <sup>f</sup>	
	10 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	毒性所見なし	
胎児	250 ppm	・低体重 ・矮小児数増加 ・水尿管 ・波状肋骨 ・骨化遅延（頭蓋骨、仙椎椎体/椎弓、坐骨及び恥骨並びに大泉門開大）	・着床前胚死亡率増加 ・低体重 ・胎盤重量減少 ・矮小児数増加 ・体壁-臓器間に間隙 ・骨化遅延（頭蓋骨、腰椎椎体/椎弓、胸骨分節、坐骨及び恥骨）	・着床前胚死亡率増加 ・低体重 ・胎盤重量減少 ・矮小児数増加 ・体壁-臓器間に間隙 ・骨化遅延（頭蓋骨、腰椎椎体/椎弓、胸骨分節、坐骨及び恥骨）	・低体重		
	80 ppm 以上	・骨化遅延（中手/中足骨）	80 ppm 以下 毒性所見なし	80 ppm 以下 毒性所見なし	・皮下浮腫 <sup>e</sup> ・骨化遅延（頭蓋骨、仙椎椎体/椎弓、坐骨及び恥骨、中手/中足骨並びに大泉門開大）		
	10 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし		

注) F<sub>1a</sub>はP世代の第1産児、F<sub>1b</sub>はP世代の第2産児、F<sub>2a</sub>はF<sub>1</sub>世代の第1産児、F<sub>2b</sub>はF<sub>1</sub>世代の第2産児、F<sub>3a</sub>はF<sub>2</sub>世代の第1産児、F<sub>3b</sub>はF<sub>2</sub>世代の第2産児を表す。

a: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

b: 80 ppm 投与群の精囊比重量は統計学的有意差はなし

c: 250 ppm 投与群では統計学的有意差はなし

d: 2産目において雄では80及び250 ppm 投与群、雌では250 ppm 投与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。

e: 1及び2産目の雌雄で統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

f: 2産目の雄では250 ppm 投与群、1及び2産目の雌では80及び250 ppm 投与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) 発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（フルアジホップブチル：0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 79 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 50 mg/kg 体重/日投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた。（参照 3）

表 79 発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・矮小児数増加</li> <li>・光沢皮膚</li> <li>・横隔膜ヘルニア</li> <li>・水腎</li> <li>・水尿管</li> <li>・皮下浮腫</li> <li>・骨化遅延（胸骨分節及び骨盤骨）</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延（頭蓋骨、胸椎椎体及び中手/中足骨並びに大泉門開大）</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日		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。

### (4) 発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）②

発生毒性試験（フルアジホップブチル、ラット）① [12. (3)] で認められた横隔膜ヘルニアについて検討するため追加試験が実施された。SD ラット（一群雌 159～160 匹）の妊娠 5～19 日に強制経口（フルアジホップブチル：0、1、5、10 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 80 に示されている。

10 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の親動物で着床数の減少（14.4 及び 14.3）が認められたが、背景データ（11.6～16.5）の範囲内であった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、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 200 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

200 mg/kg 体重/日投与群の胎児で横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた。(参照 3)

表 80 発生毒性試験 (フルアジホップブチル、ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・矮小児増加</li> <li>・横隔膜ヘルニア</li> <li>・水腎</li> <li>・体壁/臓器間隙</li> <li>・皮下浮腫</li> <li>・骨格変異 (肋骨数減少、波状肋骨及び肋骨肥厚)</li> <li>・骨化遅延 (頭蓋骨、胸骨分節及び恥骨並びに大泉門開大)</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・水尿管</li> <li>・骨化遅延 (胸椎椎対及び中手/中足骨)</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上		
1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(5) 発生毒性試験 (フルアジホップブチル、ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20~24 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (フルアジホップブチル: 0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 90 mg/kg 体重/日投与群で、骨化遅延 (後肢長骨)、大泉門開大及び小泉門開大が認められたので、無毒性量は母動物で本試験最高用量 90 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。(参照 3)

(6) 発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル、ラット) ①

Alpk Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~20 日に強制経口 (フルアジホップ P ブチル: 0、2、5 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 81 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。(参照 3)



表 81 発生毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・尿管軽度拡張</li> <li>・尿管彎曲</li> <li>・骨化遅延（頭頂間骨、後頭骨、頭頂骨、頸椎椎体、頸椎横突起、齒突起、胸骨分節、腰椎及び踵骨）</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延（前肢及び後肢）</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(7) 発生毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）②

Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、2、5 及び 100、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 82 に示されている。

本試験において、母動物で検体投与による影響は認められず、胎児では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延（前肢）が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。

(参照 3)

表 82 発生毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・尿管彎曲</li> <li>・胸骨分節二分</li> <li>・骨化遅延（頭頂間骨、頭頂骨、頸椎横突起、胸骨分節、腰椎横突起、踵骨及び後肢）</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延（前肢）</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

(8) 発生毒性試験（フルアジホップPブチル、ラット）③

Alpk Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（フルアジホップ P ブチル：0、0.5、1.0、20 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 83 に示されている。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、20 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物で本試

験の最高用量 300 mg/kg 体重/日、胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。(参照 3)

表 83 発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル、ラット) ③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
300 mg/kg 体重/日	300 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・尿管拡張</li> <li>・骨化遅延 (頭頂間骨、後頭骨、頸椎椎体、頸椎横突起、齒突起、胸骨分節及び腰椎横突起)</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日		<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨化遅延 (頭頂骨、前肢及び後肢)</li> </ul>
1.0 mg/kg 体重/日以下		毒性所見なし

フルアジホップ P ブチルのラットを用いた発生毒性試験①、②及び③ [12. (6)、(7)及び(8)] の総合評価として、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。母毒性の認められない用量では胎児奇形は認められなかった。

(9) 発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル、ラット) ④<参考資料<sup>18)</sup>>

妊娠後期の投与による影響を検討するため Alpk Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 16~20 日に強制経口 (フルアジホップ P ブチル: 0、2、5 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 84 に示されている。

妊娠後期の投与によって 100 mg/kg 体重/日投与群の胎児で尿管弯曲等が認められた。(参照 3)

表 84 発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル、ラット) ④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
100 mg/kg 体重/日	・鼻部汚れ <sup>a)</sup> 、尿失禁 <sup>a)</sup> 及び下痢 <sup>a)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・低体重</li> <li>・尿管弯曲</li> <li>・骨化遅延 (齒突起、前肢及び後肢)</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a)</sup>: 統計検定が実施されたが不明であるが、投与の影響と判断した。

<sup>18)</sup> 妊娠後期の影響を検討するために実施された試験であることから、参考資料とした。

### (10) 発生毒性試験 (フルアジホップPブチル、ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 20 匹、50 mg/kg 体重/日投与群 : 40 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (フルアジホップPブチル : 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日、溶媒 : コーン油) 投与して発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 85 に示されている。

本試験において、母動物においては、50 mg/kg 体重/日投与群で流産等、胎児では 10 mg/kg 体重/日投与群において骨化遅延 (胸骨分節) が認められたので、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 2 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、6)

表 85 発生毒性試験 (フルアジホップPブチル、ウサギ) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	・切迫と殺 (1 例) <sup>a</sup> ・体重低下及び無摂餌 (妊娠 14 日以降) ・流産	・骨格変異 (13 肋骨)
10 mg/kg 体重/日以上 2 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・骨化遅延 (胸骨分節) 毒性所見なし

<sup>a</sup>: 投与開始から体重低下及び無摂餌が認められたため妊娠 14 日にと殺。

### 13. 遺伝毒性試験

#### (1) フルアジホップブチル (原体)

フルアジホップブチル (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞 (P388 TK<sup>+</sup>) を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験、マウスを用いた優性致死試験並びに小核試験が実施された。

結果は表 86 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルアジホップブチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、6)

表 86 遺伝毒性試験概要 (フルアジホップブチル)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	200~20,000 µg/7 <sup>*</sup> イタ	陰性
	DNA 修復試験②	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200~20,000 µg/7 <sup>*</sup> イタ	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	10~25,000 µg/7 <sup>*</sup> ヴト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	10~25,000 µg/7 <sup>*</sup> ヴト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験③	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	①4~2,500 µg/7 <sup>*</sup> ヴト (+/-S9) ②4~2,500 µg/7 <sup>*</sup> ヴト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (P388 TK <sup>+</sup> )	0.25~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
in vivo	染色体異常試験	SD ラット (一群雄 10 匹) (骨髓細胞)	①21、67.2、210 mg/kg 体重 (単回経口投与、6 時間処理)	陰性
			②21、67.2、210 mg/kg 体重 (単回経口投与、24 時間処理)	
			③21、67.2、210 mg/kg 体重/日 (5 日間連続経口投与)	
優性致死試験	ICR マウス (一群雄 15 匹)	28.7、91.8、287 mg/kg 体重/日 (5 日間連続経口投与)	陰性	
小核試験	C57BL マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	250、400 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性	

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

## (2) フルアジホップ P ブチル (原体)

フルアジホップ P ブチル (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) 及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験並びにマウス骨髓細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 87 に示されているとおり、全て陰性であったことから、フルアジホップ P ブチルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3、6)

表 87 遺伝毒性試験概要 (フルアジホップ P ブチル)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	750~24,000 µg/ℓ イス/ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	①200~5,000 µg/ℓ べト (+/-S9) ②313~5,000 µg/ℓ べト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA pKM101、 WP2 pKM101 株)	①3~5,000 µg/ℓ べト (+/-S9) ②33~5,000 µg/ℓ べト (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+</sup> )	①100~1,500 µg/mL (+/-S9) ②100~1000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL)	①39.1~625 µg/mL (-S9、24 時間処理) ②19.6~312.5 µg/mL (-S9、48 時間処理) ③156.3~2,500 µg/mL (+/-S9、6 時間処理)	陰性
ヒトリンパ球 (詳細不明)		1~1,000 µg/mL (+/-S9)	陰性	
in vivo	小核試験	C57BL マウス (一群雌雄各 5 匹) (骨髓細胞)	250、400 mg/kg 体重 (24 時 間間隔で 2 回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### (3) 代謝物及び原体混在物

代謝物 H (主として植物、土壌及び光由来)、J (主として動物及び植物由来)、M、O 及び P (主として植物由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物 I (主として動物、植物及び土壌由来) の細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。また、原体混在物 7 の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びに原体混在物 9 及び 10 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 88 に示されている。

代謝物 I の細菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系非存在下及び存在下で陽性の結果が得られているが、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験の結果は陰性であった。そのほかの代謝物及び原体混在物を用いた試験では全て陰性であった。(参照 3)

表 88 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 H	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①6.2~1,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9) ②31.3~1,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 I	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	①1.6~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陽性
			<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA1537, TA1538 株)	②1.6~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	
			<i>S.typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	③100~5,000µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	
代謝物 I	<i>in vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 2~5 匹)	1,250, 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
		小核試験	C57BL マウス (骨髄細胞) ①一群雄 5 匹 ②一群雌 5 匹	①250, 375 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48 及び 72 時間処理) ②150, 250 mg/kg 体重 (単回経口投与、24、48 及び 72 時間処理)	陰性
代謝物 J		復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①5~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9) ②156~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 M	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①6.2~1,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (-S9) 12~1,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+S9)	陰性
②31.3~1,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (-S9) 50~800 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+S9)					
代謝物 O		復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9) ②313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物 P		復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA 株)	①61.7~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9) ②313~5,000 µg/7 <sup>°</sup> V-ト (+/-S9)	陰性

原体混在物 7	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	200~20,000 µg/7 <sup>°</sup> イヌ	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~25,000 µg/7 <sup>°</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	2~5,000 µg/7 <sup>°</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
原体混在物 9	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	2~5,000 µg/7 <sup>°</sup> ヲト (+/-S9)	陰性
原体混在物 10	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100 株)	50~5,000 µg/7 <sup>°</sup> ヲト (+/-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) フルアジホップブチルの精巣への影響検討

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、親動物 (P 及び F<sub>1</sub> 世代) で用量に相関した精巣重量減少が認められたので、フルアジホップブチルの精巣への影響を検討する目的で本試験が実施された。

Wistar ラット (試験 1 : 一群雄 13 匹、試験 2 : 一群雄 10 匹) にフルアジホップブチルを 4、9 及び 22 日間経口 (原体 : 0、20 及び 100 mg/kg 体重/日) 投与して、それぞれ 5 日、10 日及び 23 日目に経時的に血漿中ホルモン (テストステロン/ジヒドロテストステロン、FSH 及び LH) の測定、精巣、精巣上体、精囊及び前立腺並びに肝臓の臓器重量測定が実施された。また、22 日投与群については病理組織学的検査等が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群では投与 8 日以降、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 15 日以降に体重増加抑制が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群では 9 日以上投与群で肝臓絶対及び比重量増加、22 日投与群で試験 23 日目に精囊及び前立腺の絶対及び比重量減少が認められた。精巣重量及び血漿中ホルモン (テストステロン/ジヒドロテストステロン、FSH 及び LH) 濃度には、検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査において、20 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが精囊及び前立腺の分泌物減少傾向が認められた。

以上の結果から、本試験では精巣重量減少は認められず、病理組織学的検査から、精巣そのものへの影響は認められなかったが、精囊及び前立腺の分泌物減少が認められた。(参照 3)

**(2) ヒトエストロゲン受容体及びアンドロゲン受容体に対する影響検討試験 (*in vitro*)**

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [12. (1)] において、親動物 (P 及び F<sub>1</sub> 世代) で用量に相関した精巣重量減少が認められたので、フルアジホップブチルブチル、フルアジホップ P ブチル、代謝物 D 及び E の ER 及び AR へのアゴニスト活性並びにアンタゴニスト活性を検討するため、ヒト ER 及び AR のレポーター遺伝子アッセイが実施された。

ヒト ER のレポーター遺伝子アッセイでは 4.88 pM~1 mM 及びヒト AR のレポーター遺伝子アッセイでは 4.88 pM~156 µM の範囲で検体処理が実施されたが、フルアジホップブチルブチル、フルアジホップ P ブチル、代謝物 D 及び E は、ヒト ER 及び AR に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性のいずれも示さなかった。(参照 3、6)

**(3) ラット、マウス、ハムスター及びヒトにおけるペルオキシソーム酵素活性及び肝細胞増殖検討試験 (フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル)**

**① ラット、マウス、ハムスター及びヒト由来培養肝細胞ペルオキシソーム酵素活性測定試験 (*in vitro*)**

ラット、マウス、ハムスター及びヒト (いずれも詳細不明) から単離した肝細胞を  $0.5 \times 10^6$  cells/mL で播種し、24 時間培養後にフルアジホップ P ブチル (0、50、100、250、500、1,000 及び 2,000 µM) を添加し、48 時間後に細胞中ペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

ラット、マウス及びハムスターの肝細胞中ペルオキシソーム活性は、それぞれ 250 µM 以上、100 µM 以上及び 500 µM 以上処理で増加が認められた。ヒト肝細胞については、検体の影響は認められなかった。(参照 3、6)

**② ラット、マウス及びハムスターを用いた 10 日間混餌投与後のペルオキシソーム酵素活性測定試験 (*in vivo*)**

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹)、C54BL マウス (一群雌雄各 3 匹) 及び Golden Syrian ハムスター (一群雌雄各 3 匹) に 10 日間混餌 (フルアジホップブチル : 0、80、250 及び 1,000 ppm : フルアジホップ P ブチル : 0、80、250、500、1,000、1,500 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量不明) 投与し、投与終了日に単離した肝細胞のペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

肝細胞ペルオキシソーム活性は表 89 に示されている。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル投与によるペルオキシソーム活性の誘導の強さは、雌雄のマウスで高く、次に雄のラット、雌のラット、雌のハムスターの順であると考えられ、雄のハムスターでは検体投与による影響は認められなかった。(参照 3、6)



表 89 肝細胞ペルオキシソーム活性 (NAD+還元活性)

被験物質	投与群 (ppm)	ラット		マウス		ハムスター	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
フルアジホップブチル	0	14.3	19.5	18.1	13.8	32.7	41.1
	80	↑28.9	20.2	↑39.2	↑25.7	31.3	45.5
	250	↑59.0	↑22.8	↑76.8	↑37.7	31.5	38.9
	1,000	↑112	↑26.0	↑171	↑107	39.2	39.2
フルアジホップPブチル	0	11.3	22.7	21.4	18.2	33.2	29.9
	80	31.0	↓17.6	33.0	20.6	35.5	32.1
	250	↑52.5	22.3	↑109	↑38.5	35.0	30.0
	500	↑76.0	23.0	↑140	↑61.5	32.8	33.8
	1,000	↑83.7	22.0	↑162	↑121	38.9	30.8
	1,500	↑114	26.2	↑178	↑158	36.0	30.0
	2,000	↑140	↑30.5	↑177	↑164	34.0	↑46.5

分散分析 ↑↓: P<0.05, ↑: P<0.01, ↑↑: P<0.001

③ラットを用いた 56 日間混餌投与後のペルオキシソーム酵素活性測定試験 (*in vivo*)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に 56 日間混餌 (フルアジホップブチル: 0 及び 2,000 ppm、フルアジホップ P ブチル: 0、80、250、500、1,000 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量不明) 投与し、投与終了日に単離した肝細胞のペルオキシソームβ酸化活性が測定された。

ラット肝細胞ペルオキシソーム活性は表 90 に示されている。

[14. (3) ②] の結果と同様に、雌に比べ雄ラットで検体投与によるペルオキシソーム酵素活性の増加が顕著であった。(参照 3、6)

表 90 ラット肝細胞ペルオキシソーム活性 (reduced nmol/min/mg タンパク)

被験物質	投与群 (ppm)	雄	雌
フルアジホップブチル	0	14.6	16.1
	2,000	↑142	↑39.9
フルアジホップ P ブチル	0	12.4	20.1
	80	↑27.8	20.2
	250	↑60.6	20.9
	1,000	↑123	↑27.7
	2,000	↑144	↑30.8

分散分析 ↑: P<0.05, ↑↑: P<0.01, ↑↑↑: P<0.001

④ラットを用いた 7 日及び 56 日間混餌投与後の肝細胞増殖評価試験

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に 7 又は 56 日間混餌 (フルアジホップブチル: 0 及び 2,000 ppm、フルアジホップ P ブチル: 0、80、250、1,000 及び

2,000 ppm : いずれも平均検体摂取量不明) 投与し、と殺前の 7 日間 BrdU を連続皮下投与して、肝細胞増殖に及ぼす影響について検討された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 3、6)

#### ⑤ラット、マウス、ハムスター及びヒト由来培養肝細胞<sup>3</sup>H-チミジン取込み試験

ラット、マウス、ハムスター及びヒト(いずれも詳細不明)のから単離した肝細胞を  $0.5 \times 10^6$  cells/mL で播種し、24 時間培養後にフルアジホップ P ブチル (0、50、100、250、500 及び 1,000  $\mu$ M) を添加し、処理 24 時間後に<sup>3</sup>H-チミジンを添加し、<sup>3</sup>H-チミジン添加後 24 時間の肝細胞増殖に及ぼす影響が検討された。

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。(参照 3)

#### (4) 甲状腺に対する影響検討試験(フルアジホップ P ブチル)

フルアジホップ P ブチルは、甲状腺ホルモンに構造が類似しているため、Wistar ラット(一群雄 10 匹)にフルアジホップ P ブチル(原体: 0、10、100 及び 2,000 ppm: 検体摂取量は 0、0.661、6.39 及び 131 mg/kg 体重/日)を 4 週間混餌投与し、甲状腺に対する影響が検討された。

2,000 ppm 投与群において、T<sub>4</sub>の有意な減少、肝臓絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。T<sub>3</sub>及び TSH に検体投与による影響は認められなかった。また、病理組織学的検査において、甲状腺及び下垂体組織に対する影響は認められなかった。(参照 3)

#### (5) 細胞形質転換試験

ハムスター新生児腎線維芽細胞(BHK21/C13)に原体を 0.24~2,600  $\mu$ g/mL の濃度で添加して代謝活性化系存在下で細胞形質転換試験が実施され、結果は陰性であった。(参照 3)

#### (6) 原体混在物 10 の影響検討試験

ICR マウス(一群雄 10 匹)にフルアジホップ P ブチル及び原体混在物 10(投与量及び平均検体摂取量は表 91 参照)を 4 週間混餌投与して、原体混在物 10 の影響が検討された。

表 91 投与量及び平均検体摂取量

投与群	検体	投与量 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)
A	フルアジホップブチル (純品)	500	2.11
B	フルアジホップブチル (原体)	500	2.17
C	フルアジホップブチル (純品)	490	2.19
	原体混在物 10	10	0.45
D	フルアジホップブチル (純品)	498	2.01
	原体混在物 10	2.5	0.01

全ての検体投与群において ALT 増加、T.Chol 減少並びに肝臓絶対及び比重量増加が認められたほか、投与群 B 及び C において ALP 増加が認められた。

各投与群間で同様の毒性が認められたことから、本試験条件下において、原体混在物 10 による毒性影響はないと考えられた。(参照 3)

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「フルアジホップ」（フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル）の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識されたフルアジホップブチルを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は 44.0～約 100%と算出された。主に脂肪、腎臓及び肝臓に分布し、尿及び糞中の主要代謝物は D（フルアジホップ酸）であった。投与後 2 日の尿及び糞中への排泄は、雌で 80.4～96.1%TRR、雄では雌より排泄が遅く、29.3～46.6%TRR であった。雄では胆汁を介して糞中に排泄される割合が高く、尿及び糞で同程度であるが、雌では主に尿中に排泄された。

<sup>14</sup>C で標識されたフルアジホップ P ブチルを用いた動物体内運命試験の結果、雌の糞中排泄率はフルアジホップブチル投与群に比べ高かったが、そのほかの吸収、組織分布、代謝及び排泄パターンはフルアジホップブチルとほぼ同様であった。

また、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチル投与群ともに、尿及び血漿中の代謝物 D は大部分が R 体であり、フルアジホップブチルの S 体は速やかに代謝物 D の R 体に変換されることが示された。

<sup>14</sup>C で標識されたフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、組織中の未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは僅かであり、10%TRR を超える代謝物として代謝物 D、G 及び H が認められた。

<sup>14</sup>C で標識されたフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中の未変化のフルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは僅かであった。10%TRR を超える代謝物として代謝物 D、G、I 及び J が認められた。

水稻、野菜等を用いた国内における作物残留試験の結果、フルアジホップ及び代謝物 D の合計の最大残留値はみかん（果皮）の 0.02 mg/kg であり、代謝物 E の最大残留値はいんげんまめ（乾燥子実）の 1.26 mg/kg であった。海外における作物残留試験の結果、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 E の合計の最大残留値はだいず（乾燥子実）の 11.0 mg/kg であった。

畜産物残留試験の結果、フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計の最大残留値は牛では乳汁中で 0.22 µg/mL、臓器及び組織中では腎臓中で 0.15 µg/g（いずれもフルアジホップブチル換算値）であった。産卵鶏では卵黄中で 0.13 µg/g、卵白中で 0.03 µg/g、臓器及び組織中では肝臓中で 0.15 µg/g（いずれもフルアジホップブチル換算値）であった。

各種毒性試験結果から、フルアジホップブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加、慢性腎症等）、精巣（重量減少、精細管精上皮萎縮等）及び眼（白内障：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代及び 3 世代繁殖試験において、妊娠期間延長、着床数及び受胎率の減少等が認められた。発生毒性試験において、ラットでは横隔膜ヘルニア、水腎等が認められ、ウサギでは母毒性の認められない用量では、催奇形性は認められなかった。

フルアジホップ P ブチル投与による影響は、主に肝臓（重量増加等）、腎臓（重量増加等）、精巣（精細管変性等：ハムスター）及び眼（白内障：ハムスター）に認められた。発がん性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、300 mg/kg 体重/日投与で催奇形性を示唆する結果は得られなかった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 D、G 及び H が、植物体内運命試験において代謝物 D、G、I 及び J が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 D、G 及び J はラットで認められており、代謝物 I はマウスで認められている。また、代謝物 H はこれらの動物種で認められていないが、急性毒性は弱いと考えられる。一方、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは生体内で速やかに代謝物 D に変換されることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をフルアジホップブチル、フルアジホップ P ブチル及び代謝物 D と設定した。

各試験における無毒性量等は表 92 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 93 に示されている。

フルアジホップブチルを投与したラットの 3 世代繁殖試験 [12. (2)] の親動物の雄において無毒性量が設定できなかったが、同じ用量で実施された同系統のラットの 2 世代繁殖試験 [12. (1)] の親動物の雄でも同様の所見が認められており、無毒性量が設定されている。

フルアジホップ P ブチルを投与したハムスターの発がん性試験 [11. (4)] において無毒性量が設定できなかった。フルアジホップ P ブチルの長期試験は、ハムスターの発がん性試験のみであったが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果から、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルは、生体内での同等性が示唆されており、フルアジホップ P ブチルを投与したラット及びハムスターを用いた亜急性毒性試験 [10. (5)~(7)] で認められた影響はフルアジホップブチルを投与した試験 [10. (1)~(2)] で認められたものとほぼ同様であることから、フルアジホップ P ブチルを用いたハムスターの長期試験における無毒性量はより低用量かつ長期間行われたフルアジホップブチルを用いたラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた無毒性量を下回ることはないと考えられた。

食品安全委員会は、フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブチルについて、生体内での同等性が示唆されていることから、それぞれを用いた各試験で得られた無毒性量のうち最小値をフルアジホップの一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) の設定根拠とすることが適当であると判断した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、フルアジホップブチルを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の 0.44 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 0.0044 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

フルアジホップブチル及びフルアジホップ P ブ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に対する無毒性量のうち最小値は、フルアジホップ P ブチルのラット及びウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は胎児の体重低下を伴わない骨化遅延であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する ARfD は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.02 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対する最小値はフルアジホップ P ブチルのラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である 948 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、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.0044 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験 (フルアジホップブチル)
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.44 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

※一般の集団

ARfD 設定の必要なし

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

ARfD	0.02 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル)
(動物種)	ラット及びウサギ
(期間)	妊娠 6~15 日 (ラット) 妊娠 7~19 日 (ウサギ)
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	2 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

<米国>

cRfD	0.0074 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	繁殖試験 (フルアジホップブチル)

(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.74 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

(13~49歳の女性に対して)

ARfD (ARfD 設定根拠資料)	0.50 mg/kg 体重 発生毒性試験 (フルアジホップブチル)
-----------------------	---

(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 5~19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	50 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(一般の集団に対して)

ARfD	設定の必要なし
------	---------

<EU>

ADI (フルアジホップ酸として) (ADI 設定根拠資料)	0.01 mg/kg 体重/日 慢性毒性/発がん性併合試験 (代謝物 D)
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD (フルアジホップ酸として) (ARfD 設定根拠資料)	0.017 mg/kg 体重 発生毒性試験 (フルアジホップ P ブチル)
(動物種)	ラット
(無毒性量)	2 mg/kg 体重
(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 92 各試験における無毒性量等

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>		
				米国	EU	食品安全委員会 (参考)
フルアジ ホップブ チル	ラット	90日間亜急 性毒性試験	0、10、100、 2,000 ppm	雄：腎尿管上皮変性 壊死等 雌：RBC減少等	雄：腎尿管上皮変性 壊死等 雌：RBC減少等	雌雄：0.9
			雄：0、0.9、 9.0、175 雌：0、0.9、 9.3、188			
	90日間亜急 性神経毒性 試験	0、20、200、 2,000 ppm	雄：12.7 雌：152	雄：体重増加抑制等 雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認 められない)	雄：131 雌：152	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、1.25、 12.7、131 雌：0、1.52、 15.3、152				
2年間慢性 毒性/発がん 性併合試験	0、2、10、80、 250 ppm	雄：0、0.09、 0.44、3.59、 11.1 雌：0、0.11、 0.57、4.57、 14.2	雄：0.44 雌：4.57	雌雄：慢性腎症等 (発がん性は認められ ない)	雄：0.44 雌：4.57	雌雄：腎症増加等 (発がん性は認められ ない)
2世代繁殖 試験	0、10、80、250	0.74	親動物及び 子動物	親動物 P雄：0.74	親動物 P雄：0.74	親動物 P雄：0.74



原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>D</sup>			農薬抄録 (参考)
				米国	EU	食品安全委員会	
			P 雄：0、0.74、 5.79、17.5 P 雌：0、0.88、 7.07、21.7 F <sub>1</sub> 雄：0、0.81、 6.56、20.1 F <sub>1</sub> 雌：0、0.96、 7.44、23.3	親動物：精巣及び精巢 上体重量減少 児動物：肝臓及び腎臓 重量増加、脾臓、精巣 及び子宮重量減少 繁殖性：7 繁殖性：妊娠期間延 長、腹数減少	P 雌：0.88 F <sub>1</sub> 雄：0.81 F <sub>1</sub> 雌：0.96 児動物 P 雄：0.74 P 雌：0.88 F <sub>1</sub> 雄：0.81 F <sub>1</sub> 雌：0.96 繁殖能 P 雄：0.74 P 雌：0.88 F <sub>1</sub> 雄：0.81 F <sub>1</sub> 雌：0.96 親動物 臓器重量変化		
				親動物 雄：精巣絶対及び比 重量減少 雌：下垂体絶対及び比 重量減少等 児動物 体重増加抑制等 (妊娠期間延長が認め られた)	児動物 平均同腹児数減少 (妊娠期間延長等が認 められた)		

無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>							
原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		3世代繁殖 試験	0、10、80、250 ppm	/		親動物及び子動物 P雄：— P雌：0.91 F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：— F <sub>2</sub> 雌：1.03	親動物及び子動物 P雄：0.77 P雌：0.91 F <sub>1</sub> 雄：0.84 F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：0.91 F <sub>2</sub> 雌：1.03
			P雄：0、0.77、 6.10、19.2 P雌：0、0.91、 7.30、22.7 F <sub>1</sub> 雄：0、0.84、 6.65、20.7 F <sub>1</sub> 雌：0、0.95、 7.48、23.1 F <sub>2</sub> 雄：0、0.91、 7.15、22.9 F <sub>2</sub> 雌：0、1.03、 8.05、25.1			児動物 P雄：0.77 P雌：0.91 F <sub>1</sub> 雄：0.84 F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：0.91 F <sub>2</sub> 雌：1.03	親動物及び子動物 胎児 P雄：0.77 P雌：0.91 F <sub>1</sub> 雄：0.84 F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：0.91 F <sub>2</sub> 雌：1.03
						胎児 P雄：0.77 P雌：0.91 F <sub>1</sub> 雄：0.84 F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：0.91 F <sub>2</sub> 雌：1.03	親動物及び子動物 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響 は認められない) 胎児：成長抑制 (催奇形性は認められ ない)
						繁殖能 P雄：0.77 P雌：0.91	

無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>								
原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)	
						F <sub>1</sub> 雄：0.84 F <sub>1</sub> 雌：0.95 F <sub>2</sub> 雄：0.91 F <sub>2</sub> 雌：1.03. 親動物 雄：精巣絶対及び比重 量減少 雌：下垂体絶対及び比 重量減少等 兒動物 水腎等 胎児：骨化遅延等 (妊娠期間延長が認め られた)		
		発生毒性試 験①	0、10、50、200	胎児：50 胎児：横隔膜ヘルニア	母動物：200 胎児：10	母動物：200 胎児：10 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (横隔膜ヘルニア、水 腎等が認められた)	母動物：50 胎児：10 母動物：妊娠子宮重量 減少等 胎児：骨化遅延等	

無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>							
原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		発生毒性試験②	0、1、5、10、200			母動物：200 胎児：1 母動物：毒性所見なし 胎児：低体重等 (横隔膜ヘルニア、水腎等が認められた)	母動物：10 胎児：1 母動物：妊娠子宮重量減少等胎児：低体重等
	マウス	98週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、1、5、20、80 ppm. 雄：0、0.09、0.45、1.77、7.21 雌：0、0.10、0.50、1.99、8.20			雄：0.45 雌：1.99 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等	雄：0.45 雌：1.99 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	ウサギ	発生毒性試験	0、10、30、90			母動物：90 胎児：30 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延等 (母毒性の認められない用量で催奇形性は認められない)	母動物：90 胎児：30 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延等 (催奇形性は認められない)

原体		動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			農薬抄録 (参考)
					米国	EU	食品安全委員会	
フルアジ ホップ P ブチル	イヌ	90日間亜急性 毒性試験	0、5、25、 250/125	/	雌雄：25	雌雄：25	雌雄：25	
					雌雄：記載なし	雌雄：BSP 停滞等	雌雄：BSP 停滞等	
フルアジ ホップ P ブチル	ラット	90日間亜急性 毒性試験 ①	0、10、100、 2,000 ppm 雄：0、0.84、 8.4、171 雌：0、0.94、 9.5、191	/	雌雄：0.9	雌雄：0.84 雌雄：0.94	雄：0.84 雌：0.94	
					雌雄：記載なし	雄：下垂体好塩基性細胞空胞変性等 雌：尿管腎症等	雄：脾臓重量減少等 雌：尿管腎症等	
フルアジ ホップ P ブチル	イヌ	発生毒性試験 ①	0、2、5、100	/	母動物：100 胎児：2	母動物：100 胎児：2	/	
					母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (母毒性の認められない用量で胎児奇形は認められない)	母動物：100 胎児：2	/	
フルアジ ホップ P ブチル	イヌ	発生毒性試験 ②	0、2、5、100	/	母動物：100 胎児：2	母動物：100 胎児：2	/	
					母動物：100 胎児：2	母動物：100 胎児：2	/	

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			農薬抄録 (参考)
				米国	EU	食品安全委員会	
						母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (母毒性の認められな い用量で胎児奇形は認 められない)	
		発毒性試験③	0、0.5、1.0、 20、300			母動物：300 胎児：1.0 母動物：毒性所見なし 胎児：骨化遅延 (母毒性の認められな い用量で胎児奇形は認 められない)	
		発毒性試験①、②及 び③の総合 評価		母動物：20 発生毒性：2 母動物：体重増加抑制 等 発生毒性：尿管彎曲	母動物：300 胎児：2	母動物：20 胎児：2 母動物：鼻部汚れ等 胎児：骨格異常 (催奇形性は認められ ない)	
	ウサギ	発毒性試験	0、2、10、50	母動物：10		母動物：10	母動物及び胎児：10

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg体重/日) <sup>1)</sup>			農薬抄録 (参考)
				米国	EU	食品安全委員会	
ハムスター	試験	90日間急性毒性試験	0、250、1,000、4,000 ppm 雄：0、19.5、78.3、292 雌：0、19.9、79.0、320	/	発生毒性：10 母動物：体重低下 発生毒性：骨格変異	胎児：2 母動物：流産等 胎児：骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：体重低下等 胎児：骨格異常 (催奇形性は認められない)
					雄：78 雌：78.3 雄：記載なし	雄：78.3 雌：79.0 雄：小葉中心性肝細胞好酸性化等 雌：腎絶対及び比重量増加等	雄：78.3 雌：79.0 雄：小葉中心性肝細胞好酸性化等 雌：腎臓重量増加等
ラット	試験	83週間発がん性試験	0、200、750、3,000 ppm 雄：0、12.5、47.4、194 雌：0、12.1、45.5、181	/	雄：12.1 雌：記載なし (発がん性は認められない)	雄：— 雌：慢性腎症等 (発がん性は認められない)	雄：12.5 雌：12.1 雌雄：RBC及びHb減少等 (発がん性は認められない)
					1	雄：1.00 雌：3.02 雄：腎絶対及び比重量増	雄：1.00 雌：3.02 雄：慢性腎症等
フルアジホップ酸 (代謝物D)	ラット	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	雄：0.10、0.30、1.00、3.01 雌：0.10、	/	雄：1.00 雌：3.02 雄：腎絶対及び比重量増	雄：1.00 雌：3.02 雄：慢性腎症等	

無毒質量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>						
原体	動物種	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	食品安全委員会	農薬抄録 (参考)
		0.30、1.01、 3.02			加等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	雌：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)
	マウス	雄：0.10、 0.30、1.00、 3.07 雌：0.10、 0.31、1.01、 3.09	1		雄：1.00 雌：3.09 雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	雄：1.00 雌：3.09 雄：小葉中心性肝細胞 肥大等 雌：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)
			NOAEL : 0.74 UF : 100 cRfD : 0.0074	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01 (フルアジホップ酸と して)	NOAEL : 0.44 SF : 100 ADI : 0.0044	NOAEL : 1.0 SF : 100 ADI : 0.01
			ラット 2 世代繁殖試験 (フルアジホップチル)	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (代謝物 D)	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (フルアジホップチル)	ラット及びマウス 2 年 間慢性毒性/発がん性併 合試験、88 週間慢性毒 性/発がん性併合試験 (代謝物 D)
			ラット 2 世代繁殖試験 (フルアジホップチル)	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (代謝物 D)	ラット 2 年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 (フルアジホップチル)	ラット及びマウス 2 年 間慢性毒性/発がん性併 合試験、88 週間慢性毒 性/発がん性併合試験 (代謝物 D)

ADI : 一日摂取許容量 cRfD : 慢性参照用量 UF : 不確実係数 SF : 安全係数  
 NOAEL : 無毒質量 1 : 最小毒性量は設定できなかった。 / : 記載なし  
 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。



表 93-1 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

原体	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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
フルアジ ホップ チル	ラット	急性毒性 試験	0、2,083、 2,500、3,000、 3,600、4,320	雌雄：－  雌雄：自発運動低下、よろめき歩行、う ずくまり姿勢及び腹臥位又は横臥位姿勢 (投与 30 分～3 日後)
		急性毒性 試験	0、1,000、 1,370、2,250、 3,140、4,430	雌雄：－  雌雄：自発運動低下、脱水、立毛、異常 歩行、尿失禁及び脊椎上方弯曲 (投与日 ～14 日後)
	マウス	急性毒性 試験	0、1,000、 1,200、1,440、 1,728、2,074、 2,489	雌雄：－  雌雄：自発運動低下、うずくまり姿勢及 び異常歩行 (投与 15 分～3 日後)
フルアジ ホップ P チル	ラット	急性毒性 試験	雄：0、1,690、 2,540、3,360、 4,310 雌：0、948、 1,690、2,540、 3,360、4,310	雄：－ 雌：948  雌雄：運動量の減少、脱水、立毛、尿失 禁、鼻部周囲の汚染及び脊柱後弯等 (雄：投与数時間後～10 日後、雌：投 与直後～12 日後)
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 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できない

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 93-2 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等  
(妊婦又は妊娠している可能性のある女性)

原体	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連 するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
フルアジ ホップブ チル	ラット	発生毒性 試験①	0、10、50、200	胎児：10 胎児：骨化遅延（頭蓋骨、胸椎椎体及 び中手/中足骨及び大泉門開大）
		発生毒性 試験②	0、1、5、10、200	胎児：10 胎児：横隔膜ヘルニア
	ウサギ	発生毒性 試験	0、10、30、90	胎児：30 胎児：骨化遅延（後肢長骨）、大泉門 開大及び小泉門開大
フルアジ ホップP ブチル	ラット	発生毒性 試験①	0、2、5、100	胎児：2 胎児：骨化遅延（前肢及び後肢）
		発生毒性 試験②	0、2、5、100	胎児：2 胎児：骨化遅延（前肢）
		発生毒性 試験③	0、0.5、1.0、20、 300	胎児：1.0 胎児：骨化遅延（頭頂骨、前肢及び後 肢）
		発生毒性 試験①及 び、②及 び③の総 合評価		胎児：2 胎児：骨化遅延
	ウサギ	発生毒性 試験	0、2、10、50	胎児：2 胎児：骨化遅延（胸骨分節）
ARfD				NOAEL：2 SF：100 ARfD：0.02
ARfD 設定根拠資料				ラット及びウサギ発生毒性試験 (フルアジホップPブチル)

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
D	フルアジ ホップ酸	( <i>RS</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
E	フルアジ ホップ酸 R	( <i>R</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
F	フルアジ ホップ酸 S	( <i>S</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
G	フルアジ ホップ酸 抱合体	
H	TPOP	4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenol 又は [2-(4-hydroxyphenoxy)-5-trifluoromethylpyridine
I	TPO	5-(trifluoromethyl)pyrid-2-one(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol)
J	4-OH	( <i>RS</i> )-2-(4-hydroxyphenoxy)propionic acid
M	XXXIV	2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propanol
N	フルアジ ホップ酸 メチルエ ステル	methyl( <i>RS</i> )-2-[4-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenoxy]propionate
O	XL	( <i>RS</i> )-2-[4-(3-hydroxy-5-trifluoromethyl-2- pyridyloxy)phenoxy]propionic acid
P	XXVIII	3-[(1-carboxy-2-[[5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]thio]ethyl)amino]-3- oxopropionic acid
原体混 在物 7	.	
原体混 在物 9	.	
原体混 在物 10	.	

∴なし

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AR	アンドロゲン受容体
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
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BSP	ブロモスルホフタレイン
C <sub>max</sub>	最高濃度
ER	エストロゲン受容体
FSH	卵胞刺激ホルモン
α <sub>1</sub> Glob	α <sub>1</sub> グロブリン
βGlob	β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) ]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LH	黄体形成ホルモン
Lym	リンパ球数
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Norm	正染性赤芽球
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
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
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質

TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
Ure	尿素
WBC	白血球数









作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 (露地・無袋) (果実)	試験ほ 場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PH I (日)	分 析 結 果 (ppm)															
					公的分析機関					社内分析機関										
					フワジ・ネップ・ア・チル		D		合計	フワジ・ネップ・ア・チル		D		合計						
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値							
昭和58年度 なし (露地) 千葉・無袋 長野・有袋 (果実)	1	1,400 <sup>EC,a</sup>	1	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
昭和61年度 いちご (露地) (果実)	1	525~787 <sup>EC,a</sup>	1	203~ 227	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
昭和60年度	1		1	238	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

EC: 乳剤

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数

・ 農薬の作物名、使用量又は使用時期 (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、作物名、使用量又は PHI に a を付した。  
 ・ 全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に < を付して記載した。

処理剤：フルアジホップ P ブチル 17.5%乳剤、7.0%水和剤

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 <sup>1)</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
だいず (露地) (子実) 平成元年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	78	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	75	0.03	0.03	0.04	0.03
			1	90	0.01	0.01	0.01	0.01
だいず* (露地) (子実) 平成 16 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	30 <sup>a</sup>	0.22	0.22	0.12	0.11
			1	45 <sup>a</sup>	0.77	0.77	0.32	0.32
			1	60	0.42	0.41	0.17	0.17
	1		1	30 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	45 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
だいず (露地) (子実) 平成 22 年度	1	231 <sup>WP</sup> <sup>a</sup> (畦間・ 株間散 布)	1	30	0.44	0.42	0.57	0.56
			1	45	0.43	0.41	0.34	0.31
			1	60	0.27	0.26	0.35	0.34
			1	90	0.01	0.01	0.01	0.01
	1		1	30	0.98	0.97	0.85	0.83
			1	45	0.38	0.38	0.33	0.32
			1	60	0.16	0.16	0.17	0.16
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
あずき (露地) (乾燥子実) 平成元年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	80	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	67	0.05	0.04	0.03	0.03
			1	81	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
いんげん まめ (露地) (乾燥子実) 平成 10 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	45	1.26	1.26	0.23	0.22
			1	59	0.33	0.32	0.12	0.10
	1		1	41 <sup>a</sup>	1.78	1.74	0.25	0.25
			1	59	0.59	0.58	0.14	0.13
ぼれいしょ (露地) (塊茎) 平成 20 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
	1		1	1	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	7	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	14	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02
			1	30	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 <sup>1)</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
かんしょ (露地) (塊根) 昭和 63 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	59	<0.01	<0.01	0.01	<0.01
			1	89	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
やまのいも* (露地) (塊根) 平成 16 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	45	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
	1		1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	46	0.01	0.01	<0.03	<0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
てんさい (露地) (根部) 昭和 63 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	84	0.05	0.04	0.04	0.04
			1	116	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		1	90	0.05	0.04	0.05	0.04
			1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (露地) (葉部) 昭和 63 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	84	0.20	0.20	0.13	0.12
			1	116	0.04	0.04	0.02	0.02
	1		1	90	0.14	0.14	0.14	0.13
			1	120	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいこん (露地) (根部) 昭和 61 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	33	0.05	0.05	0.06	0.04
だいこん (露地) (葉部) 昭和 61 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	33	0.05	0.04	0.05	0.04
キャベツ (露地) (葉球) 平成 11 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	21 <sup>a</sup>	1.05	1.00	1.02	0.96
			1	29 <sup>a</sup>	0.58	0.58	0.98	0.96
			1	45	0.48	0.46	0.70	0.66
	1		1	21 <sup>a</sup>	0.26	0.25	0.42	0.41
			1	30 <sup>a</sup>	0.32	0.32	0.48	0.46
			1	45	0.30	0.30	0.25	0.24
ブロッコリー* (露地) (花蕾) 平成 17 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	20 <sup>a</sup>	1.20	1.18	0.58	0.57
			1	29 <sup>a</sup>	0.41	0.40	0.43	0.43
			1	44	0.02	0.02	0.04	0.04

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 <sup>1)</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ブロッコリー* (露地) (花蕾) 平成 16 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	20 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	30	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	40	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
ブロッコリー (露地) (花蕾) 平成 18 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	15 <sup>a</sup>	0.06	0.06	0.05	0.04
			1	24 <sup>a</sup>	0.11	0.11	0.07	0.07
			1	39	0.03	0.03	0.03	0.02
	1		1	10 <sup>a</sup>	2.03	2.02	1.80	1.80
			1	18 <sup>a</sup>	0.98	0.98	0.83	0.82
			1	34	0.06	0.06	0.06	0.06
たまねぎ (露地) (鱗茎) 昭和 63 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	30	0.02	0.02	0.05	0.04
			1	46	0.02	0.02	0.05	0.04
			1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	31	0.05	0.05	0.04	0.04
			1	45	0.04	0.04	0.06	0.06
			1	93	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんにく (露地) (鱗茎) 平成 11 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	21	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	30	0.01	0.01	0.03	0.03
			1	45	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		1	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			1	30	0.03	0.03	0.09	0.09
			1	45	<0.01	<0.01	0.03	0.03
アスパラガス* (露地) (茎) 平成 16 年度	1	175 <sup>EC</sup>	2	1	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			2	3	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			2	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
アスパラガス* (施設) (茎) 平成 16 年度	1		2	1	0.10	0.10	0.09	0.09
			2	3	0.02	0.02	0.02	0.02
			2	7	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
にんじん (露地) (根部) 平成 22 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	13 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	30	0.05	0.05	0.06	0.06
			1	43	0.02	0.02	0.03	0.03
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 <sup>1)</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		1	13 <sup>a</sup>	0.55	0.54	0.55	0.54
			1	27 <sup>a</sup>	0.43	0.42	0.45	0.45
			1	43	0.14	0.14	0.13	0.13
			1	60	0.13	0.13	0.15	0.14
			1	75	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんじん (露地) (根部) 平成 23 年度	1		1	14 <sup>a</sup>	0.02	0.02	0.03	0.03
			1	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
センキュウ (露地) (根部) 平成 17 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	94	<0.01	<0.01	-	-
			1	106	<0.01	<0.01	-	-
			1	121	<0.01	<0.01	-	-
	1		1	92	<0.01	<0.01	-	-
			1	107	<0.01	<0.01	-	-
1	122	<0.01	<0.01	-	-			
トマト (施設) (果実) 昭和 61 年度	1	263 <sup>EC, a</sup>	1	22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	26	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ミニトマト* (施設) (果実) 平成 17 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	21	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	29	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
	1		1	14 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
			1	20	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03
1	28	<0.01	<0.01	<0.03	<0.03			
えだまめ (露地) (さや) 平成元年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	65	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	83	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	58	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	77	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
えだまめ (露地) (さや) 平成 18 年度	1	175 <sup>EC</sup>	1	17 <sup>a</sup>	0.03	0.03	0.03	0.03
			1	31 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	47	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関 <sup>1)</sup>	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1		1	14 <sup>a</sup>	0.15	0.15	0.16	0.16
			1	30 <sup>a</sup>	0.45	0.44	0.37	0.36
			1	45	0.02	0.02	0.02	0.02
温州みかん (露地) (果肉) 平成元年度	1	875 <sup>EC</sup>	1	93 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		119 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
温州みかん (露地) (果皮) 平成元年度	1	875 <sup>EC</sup>	1	93 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1		119 <sup>a</sup>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

EC：乳剤、WP：水和剤

注) ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数

- ・農薬の作物名及び使用時期（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、作物名又は PHI に a を付した。
- ・\*：対象作物における社内分析機関ではフルアジホップ P ブチルと代謝物 E をそれぞれ分析し合計した値（未満値の場合は符号を除いた数値を加算し、それぞれの合計値に未満値の符号を付加）
- ・1)：フルアジホップ P ブチル換算値
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4：作物残留試験成績（海外）>

処理剤：フルアジホップ P プチル製剤

作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P プチル 及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
だいず (乾燥子実) 2000 年	1	526 <sup>EC</sup> (茎葉散布)	2	104	0.10
	1			61	1.7
	1			62	0.67
	1			77	0.56
	1			81	1.0
	1			62	1.5
	1			85	1.2
	1			61	1.7
	1			70	0.64
	1			56	0.59
	1			79	1.2
	1			77	0.62
	1			57	1.8
	1			70	1.2
	1			64	1.6
だいず (乾燥子実) 2000 年	1	250 <sup>EW</sup> +TF8035 (茎葉散布)	1	101	0.69
	1			111	0.19
	1			103	0.92
	1			112	0.14
	1			98	0.18
	1			106	0.01
	1			104	0.25
だいず (乾燥子実) 1999 年	1	250 <sup>EW</sup> +TF8035 (茎葉散布)	1	119	0.08
	1			133	<0.01
	1			98	0.46
	1			118	0.02
	1			120	0.08
	1			135	<0.01
だいず	1	313 <sup>EC</sup>	1	57	5.40
	1			119	0.01

作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P プチル 及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
乾燥子実 1997年	1	(茎葉散布)	1	72	4.20
				87	0.99
				61	4.70
				75	4.00
				89	1.10
				58	11.0
				73	3.50
				87	0.43
				72	2.90
				88	0.83
102	0.19				
だいず (乾燥子実) 2000年	1	250 <sup>EW</sup> +TF8035 (茎葉散布)	1	96	0.11
				96	0.11
				104	0.21
					0.16
				104	0.23
					0.21
				104	0.21
					0.21
				96	0.8
					0.78
				103	0.68
					0.68
					0.74
				90	0.49
					0.24
94	0.23				
	0.11				
98	0.14				
	0.55				
	0.55				
98	0.56				
だいず (乾燥子実) 1996年	1	375 <sup>EC</sup>	1	56	6.72
				57	6.26
だいず (乾燥子実)	1	313 <sup>EC</sup>	1	61	7.30
	1			61	2.70



作物名 (分析部位) (実施年)	試験 ほ場数	使用料 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	フルアジホップ P.ブチル 及び代謝物 E の合計量 (mg/kg)
1998年				74	2.90
					2.7
					3.70
					3.30
だいず (乾燥子実) 1998年	1	313 <sup>EC</sup>	1	73	2.70
	1			90	0.14
				74	8.90
	1			90	3.70
				75	6.80
	1			90	1.70
				74	3.01
89	0.60				
だいず (乾燥子実) 1996年	1	313 <sup>EC</sup>	1	62	8.30
	1			73	5.50
					4.00
	1			73	2.80
					1.00
	1			60	0.74
					7.10
6.10					
だいず (乾燥子実) 1997年	1	279 <sup>SL</sup> +TF8035	1	94	0.02
	1			102	<0.01
	1			107	0.01
	1			109	0.02
だいず (乾燥子実) 1996年	1	375 <sup>EC</sup>	1	60	9.78
	1			73	2.75

EC: 乳剤、SL: ソル剤、EW: EW剤

注) ai: 有効成分量、PHI: 最終使用から収穫までの日数

<別紙5：畜産物残留試験成績>

①乳牛

乳汁、臓器及び組織中の最大残留値<sup>a</sup>

投与量 (mg/kg 飼料)	乳汁 ( $\mu\text{g/mL}$ )	組織( $\mu\text{g/g}$ )						
		肝臓	腎臓	筋肉			脂肪	
				内転筋	胸筋	心筋	皮下脂肪	腹腔内脂肪
0.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.8	0.02	<0.03	0.03	NA	NA	NA	NA	NA
3.0	0.08	0.04	0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
12.0	0.22	0.05	0.15	0.03	<0.03	0.03	0.04	0.07

<sup>a</sup>：フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計（フルアジホップブチル換算値）

NA：未実施

②産卵鶏

卵及び組織中の最大残留値 ( $\mu\text{g/g}$ )<sup>a</sup>

投与量 (mg/kg 飼料)	卵			組織	
	全卵	卵黄	卵白	混合肉	肝臓
0.4	NA	NA	NA	NA	NA
2.5	<0.03	NA	NA	0.02	0.06
10.3	0.05	0.13	0.03	0.05	0.15

<sup>a</sup>：フルアジホップブチル、代謝物 D 及びフルアジホップ酸脂溶性抱合体の合計（フルアジホップブチル換算値）

NA：未実施

<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. 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付、厚生労働省発食安 0819 第 13 号）
3. 農薬抄録フルアジホップ フルアジホップ P（平成 24 年 10 月 3 日改訂）：石原産業株式会社、一部公表
4. フルアジホップの海外における残留基準値および適正農業規範及びフルアジホップの米国における残留農薬基準値及び適正農業規範：石原産業株式会社、未公表
5. US EPA : Report of the food quality protection act (FQPA) tolerance reassessment progress and risk management decision (TRED) for Fluazifop-p-butyl (2005)
6. EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fluazifop-P(evaluated variant fluazifop-P-butyl)(2012)

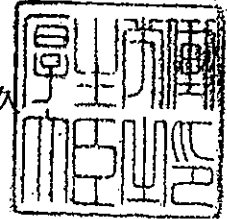


# 大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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 項の規定に基づくエリスロマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# エリスロマイシン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：エリスロマイシン [ Erythromycin ]

(2) 用途：抗生物質

土壤中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* から分離された14員環のマクロライド系抗生物質である。エリスロマイシンAを主成分とし、エリスロマイシンB（5%以下）及びエリスロマイシンC（5%以下）の3種の混合物である。細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合することにより、タンパク質合成を阻害すると考えられている。

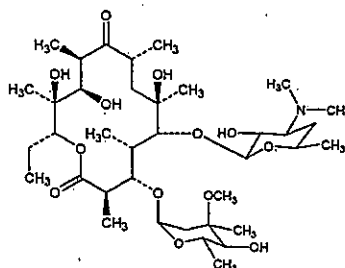
国内外で動物用及びヒト用の医薬品として使用されている。国内では、動物用医薬品としては、エリスロマイシンを有効成分とする牛、馬、豚及び鶏用の注射剤、牛の乳房注入剤並びにすずき目魚類用の飼料添加剤、チオシアン酸エリスロマイシンを有効成分とする鶏用の飲水添加剤が承認されている。

(3) 化学名

(エリスロマイシンA)

6-(4-Dimethylamino-3-hydroxy-6-methyltetrahydropyran-2-yl)oxy-14-ethyl-7, 12, 13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-methoxy-4, 6-dimethyltetrahydropyran-2-yl)oxy-3, 5, 7, 9, 11, 13-hexamethyl-1-oxacyclotetradecane-2, 10-dione (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



エリスロマイシン A

分 子 式 :  $C_{37}H_{67}NO_{13}$   
分 子 量 : 733.93

(5) 適用方法及び用量

エリスロマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
エリスロマイシンを有効成分とする飼料添加剤	すずき目魚類	1日量として体重1kg当たり50mg(力価)以下の量を飼料に混じて経口投与する。	30日間
チオシアン酸エリスロマイシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏 (産卵鶏を除く。)	飲水1L当たり122mg(力価)以下の量を溶かして経口投与する。	5日間
エリスロマイシンを有効成分とする注射剤	牛(生後6月を超えるものを除く。)	1日量として体重1kg当たり4mg(力価)以下の量を筋肉内に注射する。	42日間
	馬(生後12月を超えるものを除く。)	1日量として体重1kg当たり4mg(力価)以下の量を筋肉内に注射する。	42日間
	豚	1日量として体重1kg当たり20mg(力価)以下の量を筋肉内に注射する。	15日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	1日量として体重1kg当たり20mg(力価)以下の量を筋肉内に注射する。	12日間
エリスロマイシンを有効成分とする乳房注入剤	牛(泌乳しているものに限る。)	1日量として搾乳後に1分房1回当たり300mg(力価)以下の量を注入する。	5日間 72時間(乳)

※本品の力価は、エリスロマイシン(C<sub>37</sub>H<sub>67</sub>N<sub>13</sub>O<sub>13</sub>)としての量を質量(力価)で示す。



②海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
エリスロマイシンを有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1 kg 当たり 4 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	豪州	14 日間 (乳：72 時間)
		1日量として体重1 kg 当たり 5～20 mg の量を筋肉内に注射する。	EU	不明
	豚	1日量として体重1 kg 当たり 6 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	豪州	3 日間
		1日量として体重1 kg 当たり 5～20 mg の量を筋肉内に注射する。	EU	不明
	羊 (子羊を除く。)	1日量として体重1 kg 当たり 2 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	豪州	7 日間
	子羊	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	豪州	7 日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

- ① 分析対象の化合物  
エリスロマイシン

② 分析法の概要

i) 液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた方法

試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで脱脂後、LC-MS/MS を用いて定量する。(分析対象：エリスロマイシン A)。

定量限界：0.005～0.01 mg/kg

ii) 微生物学的定量法 (バイオアッセイ)

試料からメタノール及び*n*-ヘキサンで抽出し、メタノール層をスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、*Micrococcus Luteus* ATCC 9341を試験菌とした Agar well法により定量する。

または、筋肉、脂肪及び小腸はアセトニトリルで、肝臓及び腎臓はアセトンで、乳はメタノールでそれぞれ抽出し、*Micrococcus Luteus* ATCC 9341を試験菌としたAgar well法により定量する。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸：0.05 mg(力価)/kg  
乳：0.02 mg(力価)/kg

#### 【海外】

##### ① 分析対象の化合物

エリスロマイシンA

##### ② 分析法の概要

###### 高速液体クロマトグラフ (ECD) 法

試料(乳)にアセトンを加え、塩基性(飽和炭酸カリウム)条件下 *tert*-ブチルメチルエーテルで抽出し、HPLC (ECD) を用いて定量する。

定量限界：0.005 mg/L

#### (2) 残留試験結果

① 牛(去勢雄牛、3頭/群)にエリスロマイシンを単回筋肉内注射(6 mg/kg体重/日(常用量の1.5倍量))し、投与2、3、4及び7日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンの濃度をバイオアッセイにより測定した。

全ての試料においてエリスロマイシン濃度は定量限界(筋肉0.2 mg(力価)/kg、脂肪0.10 mg(力価)/kg、肝臓0.16 mg(力価)/kg、腎臓0.10 mg(力価)/kg)未満であった。

② 子牛(反すう胃未発達、4頭/群)にエリスロマイシンを5日間筋肉内注射(5 mg/kg体重/日)し、最終投与1、3、7、14及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンA及びN-脱メチルエリスロマイシンAの濃度をLC-MS/MSにより測定した(定量限界：0.1 mg/kg)。

エリスロマイシンAは、最終投与1日後に、筋肉1点(0.223 mg/kg)、脂肪1点(0.924 mg/kg)、肝臓2点(0.634、0.278 mg/kg)及び腎臓4点すべて(平均濃度0.447 mg/kg)から検出された。その他の試料はすべて定量限界未満であった。

N-脱メチルエリスロマイシンAは、最終投与1日後に、脂肪1点(0.211 mg/kg)、肝臓2点(0.332、0.121 mg/kg)及び腎臓1点(0.320 mg/kg)から検出された。その他の試料はすべて定量限界未満であった。

- ③ 乳牛（6頭）にエリスロマイシンを5日間乳房内注入（1分房当たり600 mg（力価）/日（常用量の2倍量）、2分房（右前後分房）/頭）し、最終投与3、36及び72時間後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び乳房のエリスロマイシンの濃度をバイオアッセイにより測定した。

表1:乳牛にエリスロマイシンを乳房内注入後の組織中のエリスロマイシン濃度（mg（力価）/kg）

組織	最終投与後時間			
	3	36	72	
筋肉	0.059, <0.050	<0.050(2)	<0.050(2)	
脂肪	<0.050(2)	<0.050(2)	<0.050(2)	
肝臓	0.110, <0.050	<0.050(2)	<0.050(2)	
腎臓	<0.050(2)	<0.050(2)	<0.050(2)	
小腸	0.269, 0.056	<0.050(2)	<0.050(2)	
乳房	右前	129.0, 167.6	0.312, 0.269	<0.050(2)
	右後	82.1, 92.1	0.331, 0.142	<0.050(2)
	左前	0.546, 0.374	<0.050(2)	<0.050(2)
	左後	68.8, 1.70	0.094, <0.050	<0.050(2)

検出限界：0.050 mg（力価）/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 乳牛（8頭）にエリスロマイシンを7日間乳房内注入（1分房当たり600 mg（力価）/日（常用量の2倍量）、4分房/頭）し、最終投与1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のエリスロマイシンの濃度をバイオアッセイにより測定した。

表2:乳牛にエリスロマイシンを7日間乳房内注入後の食用組織中のエリスロマイシン濃度（mg（力価）/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	<0.05(1)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(1)
脂肪	<0.05(1)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(1)
肝臓	<0.05(1)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(1)
腎臓	<0.05(1)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(1)
小腸	<0.05(1)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(1)

検出限界：0.025 mg（力価）/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑤ 乳牛（ホルスタイン種、9頭）にエリスロマイシンを5日間筋肉内注射（5 mg/kg 体重/日（常用量の1.25倍量））し、最終投与0～9日後の乳中のエリスロマイシンAの濃度をHPLC（ECD）により測定した。

表3:乳牛にエリスロマイシンを5日間筋肉内注射後の乳中のエリスロマイシンA濃度（mg/L）

最終投与後時間	乳中のエリスロマイシンA平均濃度
0	<0.005(9)
12	1.5±1.6(9)
24	0.34±0.15(9)
36	0.33±0.19(9)
48	0.096±0.073(9)
60	0.056±0.032(9)
72	0.026±0.025(9)
84	0.027±0.025(9)
96	0.016±0.013(9)
108	0.021±0.018(9)
120	0.013±0.010(9)
132	0.015±0.012(9)
144	0.010±0.008(9)
156	0.011±0.010(9)
168	0.013±0.015(9)
180	0.007±0.004(8)
192	0.006±0.001(9)
204	0.007±0.003(9)
216	0.009, 0.008, <0.005(7)
228	<0.005(9)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値及び標準偏差を算出した。

- ⑥ 乳牛（3頭）にエリスロマイシンを7日間乳房内注入（1分房当たり300 mg(力価)/日、4分房/頭）し、最終投与1、2、3及び4日後の乳中のエリスロマイシンの濃度をバイオアッセイにより測定した。

表4: 乳牛にエリスロマイシンを7日間乳房内注入後の乳中のエリスロマイシン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間					
	12	24	36	48	60	72
乳	2.7±0.7(3)	0.04±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

⑦ 豚(雌、3頭/群)にエリスロマイシンを単回筋肉内注射(6 mg/kg 体重/日)し、投与2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンの濃度をバイオアッセイにより測定した。

すべての試料においてエリスロマイシン濃度は検出限界未満であった(検出限界: 筋肉0.33 mg(力価)/kg、脂肪0.09 mg(力価)/kg、肝臓0.20 mg(力価)/kg、腎臓0.10 mg(力価)/kg)。

⑧ 豚(3頭/群)にエリスロマイシンを単回筋肉内注射(6 mg/kg 体重/日)し、投与4、7、10、12及び14日後の注射部位筋肉のエリスロマイシンの残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与7日後以降、注射部位筋肉のエリスロマイシン濃度はすべて検出限界(0.2 mg(力価)/kg)未満であった。

⑨ 豚(4頭/群)にエリスロマイシンを5日間筋肉内注射(5 mg/kg 体重/日)し、最終投与1、2、3、4、5及び7日後の組織中のエリスロマイシンA及びN-脱メチルエリスロマイシンAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

全ての試料(注射部位を除く)においてエリスロマイシンA及びN-脱メチルエリスロマイシンAの濃度は定量限界(0.1 mg/kg)未満であった。

⑩ 馬(12頭)にエリスロマイシンを7日間筋肉内投与(4 mg(力価)/kg 体重/日)し、最終投与7、14、21及び42日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のエリスロマイシンAの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表5: 馬にエリスロマイシンを7日間筋肉内投与後の食用組織中のエリスロマイシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	7	14	21	42
筋肉	0.04, <0.01(2)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
脂肪	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
肝臓	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
腎臓	0.01, <0.01(2)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
小腸	<0.01(3)	<0.01(3)	0.34, <0.01(2)	<0.01(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑪ 羊 (12頭、去勢雄羊) にエリスロマイシンを単回筋肉内注射 (6 mg/kg 体重/日 (常用量の3倍量)) し、投与2、3、7及び14日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉のエリスロマイシンの残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

1試料 (11 mg/kg、投与2日後) を除き、各試料のエリスロマイシン濃度は検出限界未満であった (検出限界: 筋肉 0.2 mg (力価) /kg、脂肪 0.10 mg (力価) /kg、肝臓 0.2 mg (力価) /kg、腎臓 0.15 mg (力価) /kg)。

- ⑫ 羊 (2~4頭/群にエリスロマイシンを5日間筋肉内注射 (10 mg/kg体重/日) し、最終投与1、3、6、12及び15日後の筋肉、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンA及びN-脱メチルエリスロマイシンAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した (定量限界: 0.1 mg/kg)。

最終投与1日後のエリスロマイシンの平均濃度は、筋肉で0.272 mg/kg (n=3)、肝臓で0.405 mg/kg (n=4)、腎臓で0.589 mg/kg (n=3) であった。最終投与3日後以降に採取した試料はすべて定量限界未満であった。

N-脱メチルエリスロマイシンAは、すべての試料で定量限界未満であった。

- ⑬ 肉用鶏 (雄18羽、雌18羽) にチオシアン酸エリスロマイシンを3日間経口投与 (20 mg/kg体重/日) し、最終投与1、2、3、4及び5日後の筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンA及びN-脱メチルエリスロマイシンAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

すべての試料においてエリスロマイシンA濃度は定量限界 (0.1 mg/kg) 未満であった。N-脱メチルエリスロマイシンA濃度は以下のとおり。最終投与4日後以降は、全ての試料でN-脱メチルエリスロマイシンA濃度は検出限界未満であった。

表6: 肉用鶏にエリスロマイシンを3日間経口投与後の組織中のN-脱メチルエリスロマイシンA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	2	3
筋肉	<0.003 (6)	<0.003 (6)	<0.003 (6)
脂肪/皮膚	<0.005 (6)	<0.005 (6)	<0.005 (6)
肝臓	<0.030 (6)	0.282 (1)	0.163 (1)
腎臓	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)

定量限界: 0.1 mg/kg

検出限界: 筋肉0.003 mg/kg、脂肪/皮膚0.005 mg/kg、肝臓0.030 mg/kg、腎臓0.025 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑭ 肉用鶏（雄18羽、雌18羽）にチオシアン酸エリスロマイシンを8日間飲水投与（20 mg/kg体重/日）し、最終投与12時間後、1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓のエリスロマイシンAの残留濃度をLC-MS/MSにより測定した。

すべての試料においてエリスロマイシンA濃度は定量限界未満であった。

- ⑮ 肉用鶏（36羽）にエリスロマイシンを7日間筋肉内投与（20 mg(力価)/kg 体重/日）し、最終投与4、8、12及び15日後の筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び心臓のエリスロマイシンAの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表8: 肉用鶏にエリスロマイシンを7日間筋肉内投与後の食用組織中のエリスロマイシンA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	4	8	12	15
筋肉	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)
皮膚/脂肪	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)
肝臓	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)
腎臓	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)
心臓	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

3羽分の試料を混合して1検体とした。

- ⑯ 産卵鶏（20羽）にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間経口投与（20 mg/kg体重/日）し、最終投与1～21日後の卵のエリスロマイシンAの残留濃度をLC/MS-MSにより測定した。

表7: 産卵鶏にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間経口投与後の卵中のエリスロマイシンA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	2-8	9-21
卵	0.059±0.007	<0.050	<0.0009

定量限界：0.050 mg/kg、検出限界：0.0009 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示す。

- ⑰ 養殖ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与（50 mg(力価)/kg体重/日）し、最終投与1、3、9、24、48、72、96、120、144及び168時間後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓のエリスロマイシンの残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

表9: ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与後の組織中のエリスロマイシン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間				
	1	3	9	24	48
筋肉	1.69±1.22(5)	2.75±2.35(5)	1.94±0.56(5)	0.93±0.77(5)	0.06±0.06(5)
肝臓	7.53±4.18(5)	6.08±5.58(5)	2.53±1.08(5)	1.59±1.03(5)	0.20±0.16(5)
腎臓	7.51±4.57(5)	10.53±9.06(5)	4.06±0.77(5)	2.29±1.03(5)	0.39±0.18(5)
脾臓	9.70(5)	7.55(5)	4.20(5)	3.46(5)	0.47(5)

組織	最終投与後時間				
	72	96	120	144	168
筋肉	<0.06(5)	<0.06(5)	<0.06(5)	<0.06(5)	<0.06(5)
肝臓	<0.07(5)	<0.07(5)	<0.07(5)	<0.07(5)	<0.07(5)
腎臓	0.17±0.14(5)	0.07±0.07(5)	0.04±0.05(5)	<0.08(5)	<0.08(5)
脾臓	0.22(5)	0.09(5)	<0.07(5)	<0.07(5)	<0.07(5)

定量限界: 筋肉 0.06 mg (力価) /kg、肝臓 0.07 mg (力価) /kg、腎臓 0.08 mg (力価) /kg、  
脾臓 0.07 mg (力価) /kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑱ 養殖ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与(50 mg(力価)/kg体重/日)し、最終投与1、3、6、24、48、72、96、120、144、168及び240時間後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓のエリスロマイシンの残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

表10: ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与後の組織中のエリスロマイシン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間				
	1	3	6	24	48
筋肉	1.07±0.24(5)	3.55±2.27(5)	3.15±0.69(5)	0.43±0.25(5)	0.05±0.07(5)
肝臓	15.94±4.69(5)	9.73±6.26(5)	5.88±2.10(5)	1.29±0.94(5)	0.27±0.23(5)
腎臓	10.34±2.26(5)	16.91±11.20(5)	14.70±2.55(5)	2.17±1.23(5)	0.67±0.44(5)
脾臓	13.07±2.03(5)	20.88±12.02(5)	12.10±6.43(5)	2.17±1.26(5)	0.76±1.64(5)

組織	最終投与後時間					
	72	96	120	144	168	240
筋肉	<0.03(5)	<0.03(5)	<0.03(5)	<0.03(5)	<0.03(5)	<0.03(5)
肝臓	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
腎臓	0.27±0.13(5)	0.17±0.12(5)	0.09±0.09(5)	0.10, <0.07(4)	<0.07(5)	<0.07(5)
脾臓	0.24±0.15(5)	0.17±0.16(5)	0.07±0.07(5)	0.14 <0.06(4)	<0.06(5)	<0.06(5)

定量限界: 筋肉 0.03 mg (力価) /kg、肝臓 0.05 mg (力価) /kg、腎臓 0.07 mg (力価) /kg、



脾臓 0.06 mg (力価) /kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑱ 養殖ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与(100 mg (力価) /kg 体重/日(常用量の2倍量))し、最終投与1、3、6、24、48、72、120、168、216、288、336及び432時間後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓のエリスロマイシンの残留濃度をバイオアッセイにより測定した。

表11: ハマチにエリスロマイシンを10日間混餌投与後の組織中のエリスロマイシン濃度 (mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間				
	1	3	6	24	48
筋肉	6.35±2.36(5)	8.83±3.81(5)	13.80±2.48(5)	3.44±0.85(5)	0.73±0.38(5)
肝臓	30.57±2.78(5)	14.68±7.96(5)	21.65±3.89(5)	8.74±2.91(5)	2.09±0.95(5)
腎臓	32.70±9.89(5)	38.10±14.34(5)	56.02±3.31(5)	14.43±5.37(5)	3.40±1.02(5)
脾臓	33.31±5.05(5)	29.36±15.29(5)	45.73±17.41(5)	20.41±12.03(5)	5.81±2.76(5)

組織	最終投与後時間				
	72	120	168	216	288
筋肉	0.26±0.06(5)	0.14, <0.06(4)	<0.06(5)	<0.06(5)	<0.06(5)
肝臓	1.55±0.36(5)	0.39±0.39(5)	0.17, <0.05(4)	<0.05(5)	<0.05(5)
腎臓	2.71±0.55(5)	1.01±0.58(5)	0.34±0.20(5)	0.16±0.04(5)	0.09±0.05(5)
脾臓	5.76±0.91(5)	3.30±1.98(5)	1.25±0.93(5)	0.21±0.12(5)	0.14±0.10(5)

組織	最終投与後時間	
	336	432
筋肉	<0.06(5)	<0.06(5)
肝臓	<0.05(5)	<0.05(5)
腎臓	<0.09(5)	<0.09(5)
脾臓	<0.09(5)	<0.09(5)

定量限界: 筋肉 0.06 mg (力価) /kg、肝臓 0.05 mg (力価) /kg、腎臓 0.09 mg (力価) /kg、脾臓 0.09 mg (力価) /kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

### 3. ADI の評価

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

### (1) 毒性学的ADIについて

エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性も認められないことから、ADIを設定することが可能と判断した。

しかしながら、エリスロマイシンについては、JECFAでは、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的ADIを設定できないとしている。また、EMEAにおいても、毒性学的ADIを設定しておらず、JECFA及びEMEAでは、エリスロマイシンのADIとして微生物学的ADIを採用している。

また、(2)において算出された微生物学的ADI 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性試験で得られた最小のNOAELであるラットの68週間慢性毒性試験のNOAEL 12mg/kg 体重/day に対し8千倍のマージンがあり、ラットの2年間発がん性試験のLOAEL 210 mg/kg体重/day に対し14万倍のマージンがある。この微生物学的ADIは、毒性学的影響に対し十分なマージンが得られていることも考慮し、食品安全委員会としては、エリスロマイシンの食品健康影響評価として微生物学的な影響に基づきADIを設定することが適当であると判断した。

### (2) 微生物学的ADIについて

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

MIC<sub>calc</sub>は0.000204 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画0.5、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000204^{*1} \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.5^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0015$$

\*1：試験薬に感受性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值

\*2：微生物が利用可能な経口用量の分画—ヒトにおけるエリスロマイシンの経口投与による生物学的利用率は投与量の50%未満とされていること及び胃酸により分解され抗菌活性が低下することを考慮して50%とした。

### (3) ADIの設定について

微生物学的ADIの0.0015 mg/kg 体重/dayは、毒性学的な影響についても勘案されると考えられることから、エリスロマイシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.0015 mg/kg 体重/dayを採用することが適当と考えられる。

## 4. 諸外国における状況

2006年にJECFAにおけるリスク評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は鶏及

び七面鳥に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU及び豪州において牛、豚等に基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

エリスロマイシンAとする。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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2-1及び2-2参照。

	EDI/ADI (%) 注)
一般 (1歳以上)	13.4
幼小児 (1~6歳)	40.0
妊婦	14.7
高齢者 (65歳以上)	11.2

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

EDI 試算法：家畜残留試験成績の中央値×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。

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

動薬名

エリスロマイシン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後3日)(EU)】
豚の筋肉	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後1日)(EU)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(投与後3日)(羊)(EU)】
牛の脂肪	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後3日)(EU)】
豚の脂肪	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後1日)(EU)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2		○		0.2 EU	【その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉参照】
牛の肝臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後3日)(EU)】
豚の肝臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後1日)(EU)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(投与後3日)(羊)(EU)】
牛の腎臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後3日)(EU)】
豚の腎臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(n=4)(投与後1日)(EU)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2		○		0.2 EU	【<0.1(投与後3日)(羊)(EU)】
牛の食用部分	0.2		○			【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.2		○			【豚の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2		○			【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.04		○		0.04 豪州	【0.026±0.025(n=9)(投与後3日)(豪州)】
鶏の筋肉	0.1		○	0.1		
その他の家きんの筋肉	0.1		○	0.1		
鶏の脂肪	0.1		○	0.1		
その他の家きんの脂肪	0.1		○	0.1		
鶏の肝臓	0.1		○	0.1		
その他の家きんの肝臓	0.1		○	0.1		
鶏の腎臓	0.1		○	0.1		
その他の家きんの腎臓	0.1		○	0.1		
鶏の食用部分	0.1		○			【鶏の肝臓及び腎臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.1		○			【その他の家きんの肝臓及び腎臓参照】
鶏の卵	0.05			0.05		
その他の家きんの卵	0.05					【鶏の卵参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)	0.06		○			<0.03、<0.07(n=5)(投与後10日)
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)						
魚介類(すずき目魚類に限る。)						
魚介類(その他の魚類に限る。)						
魚介類(貝類に限る。)						
魚介類(甲殻類に限る。)						
その他の魚介類						

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2-1)

エリスロマイシンの推定摂取量 (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
牛の筋肉	0.2	3.1*	1.9*	4.2*	2.0*
牛の脂肪	0.2				
牛の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.2	0.1	0.0	0.7	0.1
豚の筋肉	0.2	8.4*	6.7*	8.6*	6.1*
豚の脂肪	0.2				
豚の肝臓	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.2	0.1*	0.0*	0.1*	0.1*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.2				
乳	0.04				
鶏の筋肉	0.1	1.9*	1.4*	2.0*	1.4*
鶏の脂肪	0.1				
鶏の肝臓	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
鶏の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1
その他の家きんの筋肉	0.1	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の家きんの脂肪	0.1				
その他の家きんの肝臓	0.1				
その他の家きんの腎臓	0.1				
その他の家きんの食用部分	0.1				
鶏の卵	0.05	2.1	1.6	2.4	1.9
その他の家きんの卵	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類 (すずき目魚類に 限る。)	0.06	2.0	0.9	1.2	2.5
計		28.6	26.1	34.4	23.1
ADI 比 (%)		34.6	105.6	39.2	27.4

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

\*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

エリスロマイシンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	代表値※ (ppm)	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
牛の筋肉	0.2	0.05	0.8*	0.5*	1.0*	0.5*
牛の脂肪	0.2	0.05				
牛の肝臓	0.2	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.2	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.2	0.05	2.1*	1.7*	2.2*	1.5*
豚の脂肪	0.2	0.05				
豚の肝臓	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.2	0.05	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.2	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.2	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2	0.05				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.2	0.05				
乳	0.04	0.015				
鶏の筋肉	0.1	0.05	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.1	0.05				
鶏の肝臓	0.1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.1	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の家きんの筋肉	0.1	0.05	0.0*	0.0*	0.0*	0.0*
その他の家きんの脂肪	0.1	0.05				
その他の家きんの肝臓	0.1	0.05				
その他の家きんの腎臓	0.1	0.05				
その他の家きんの食用部分	0.1	0.05				
鶏の卵	0.05	0.041	1.7	1.3	2.0	1.5
その他の家きんの卵	0.05	0.041	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類 (すずき目魚類に 限る。)	0.06	0.04	1.4	0.6	0.8	1.7
計			11.0	9.9	12.9	9.4
ADI 比 (%)			13.4	40.0	14.7	11.2

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

\*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

※ 第66回JECFA (2006年) が示した考え方にに基づき、分析値の中央値を試算に用いた。分析値が定量限界未満の場合は、定量限界の1/2の値を試算に用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成19年 2月 6日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年 2月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 5月27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]

- 穉山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
○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組合員活動部部長  
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(案)

エリスロマイシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.2
牛の脂肪	0.2
豚の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
牛の肝臓	0.2
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2
牛の腎臓	0.2
豚の腎臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.2
豚の食用部分	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2
乳	0.04
鶏の筋肉	0.1
その他の家きん <sup>注3)</sup> の筋肉	0.1
鶏の脂肪	0.1
その他の家きんの脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
その他の家きんの肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
その他の家きんの腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
その他の家きんの食用部分	0.1
鶏の卵	0.05
その他の家きんの卵	0.05
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.06

※今回基準値を設定するエリスロマイシンとは、エリスロマイシンAをいう。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

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

注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

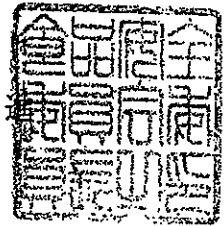




府食第127号  
平成25年2月18日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205007号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエリスロマイシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添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

エリスロマイシンの一日摂取許容量を0.0015 mg/kg 体重/日とする。

別添 1

# 動物用医薬品評価書

## エリスロマイシン

2013年2月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄試験）	8
(1) 薬物動態試験（ラット）	8
(2) 薬物動態試験（イヌ）	9
(3) 薬物動態試験（牛）	9
(4) 薬物動態試験（魚類）	10
(5) 薬物動態試験（ヒト）	10
(6) 薬物動態試験（代謝物等）	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛）	12
(2) 残留試験（豚）	14
(3) 残留試験（羊）	14
(4) 残留試験（鶏）	15
(5) 残留試験（七面鳥）	17
(6) 残留試験（魚類）	17
3. 遺伝毒性試験	18
4. 急性毒性試験	19
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）	19
(2) 13週間亜急性毒性試験（マウス）	20
(3) 14日間亜急性毒性試験（ラット）	20
(4) 6週間亜急性毒性試験（ラット）	20
(5) 13週間亜急性毒性試験（ラット①）	21

(6) 13週間亜急性毒性試験 (ラット②)	21
(7) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット①)	21
(8) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット②)	21
(9) 31日間亜急性毒性試験 (ウサギ)	22
(10) 10週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(11) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(12) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ①)	22
(13) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ②)	22
(14) 64日間亜急性毒性試験 (サル)	23
6. 慢性毒性及び発がん性試験	23
(1) 68週間慢性毒性試験 (ラット)	23
(2) 2年間発がん性試験 (マウス)	23
(3) 2年間発がん性試験 (ラット)	23
(4) 2年間発がん性試験 (マウス及びラット)	24
(5) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	25
(6) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)	25
7. 生殖発生毒性試験	25
(1) 多世代生殖発生毒性試験 (ラット)	25
(2) 生殖毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (マウス)	25
(4) <i>in vitro</i> 精子試験	26
(5) 受胎能試験 (ラット)〈参考データ〉	26
8. 免疫反応試験 (マウス)	26
9. 微生物学的影響に関する試験	26
(1) 臨床分離菌に対するMIC① (ヒト由来)	26
(2) 臨床分離菌に対するMIC② (ヒト由来)	27
(3) 臨床分離菌に対するMIC③ (ヒト由来)	28
(4) <i>Bifidobacterium</i> sp.のエリスロマイシン感受性	28
(5) マウスを用いた試験	29
(6) ヒトの経口投与試験	29
10. ヒトにおける知見	29
(1) 免疫反応	29
(2) 胃腸への影響	30
(3) 肝毒性	30
(4) 聴神経障害	30
(5) 催奇形性	30
III 食品健康影響評価	31
1. 国際機関における評価	31
(1) JECFAにおける評価	31

(2) EMEAにおける評価	32
2. 毒性学的 ADI について	32
3. 微生物学的 ADI について	32
4. ADI の設定について	33
・ JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	34
・ 別紙：検査値等略称	37
・ 参照	38

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)  
2007年 2月 6日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請 (厚生労働省発食安第0205007号)、関係資料の接受  
2007年 2月 8日 第177回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2011年 12月 20日 第50回肥料・飼料等専門調査会  
2012年 11月 26日 第445回食品安全委員会 (報告)  
2012年 11月 27日 から12月26日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2013年 2月 8日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2013年 2月 18日 第463回食品安全委員会 (報告)  
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

- | (2009年6月30日まで) | (2011年1月6日まで) | (2012年6月30日まで) |
|----------------|---------------|----------------|
| 見上 彪 (委員長)     | 小泉 直子 (委員長)   | 小泉 直子 (委員長)    |
| 小泉 直子 (委員長代理*) | 見上 彪 (委員長代理*) | 熊谷 進 (委員長代理*)  |
| 長尾 拓           | 長尾 拓          | 長尾 拓           |
| 野村 一正          | 野村 一正         | 野村 一正          |
| 畑江 敬子          | 畑江 敬子         | 畑江 敬子          |
| 廣瀬 雅雄**        | 廣瀬 雅雄         | 廣瀬 雅雄          |
| 本間 清一          | 村田 容常         | 村田 容常          |
- \* : 2007年2月1日から      \* : 2009年7月9日から      \* : 2011年1月13日から  
\*\* : 2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年9月30日まで)

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

(2011年10月1日から)

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

\* : 2011年11月2日から

## 要 約

マクロライド系の抗生物質であるエリスロマイシン (CAS No.114-07-8) について、各種評価書 (JECFA 評価書、EMEA 評価書) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (ラット、イヌ、牛、魚類及びヒト)、残留試験 (牛、豚、羊、鶏、七面鳥及び魚類)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス、ラット及びハムスター)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス及びラット)、免疫反応試験 (マウス)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、また、発がん性も認められないことから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能と判断された。

しかしながら、JECFA では、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしており、JECFA 及び EMEA は、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。また、本評価書における微生物学的 ADI は、毒性学的影響に対し十分なマージンが得られていることも考慮し、本委員会としては、エリスロマイシンの食品健康影響評価として微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当であると判断した。

エリスロマイシンの ADI については、微生物学的 ADI として VICH の式に基づいて算出された 0.0015 mg/kg 体重/日と設定した。



I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：エリスロマイシン

英名：Erythromycin

3. 化学名

(エリスロマイシン A)

IUPAC

英名：6-(4-dimethylamino-3-hydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyl-tetrahydropyran-2-yl)oxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-1-oxacyclotetradecane-2,10-dione

CAS (No. 114-07-8)

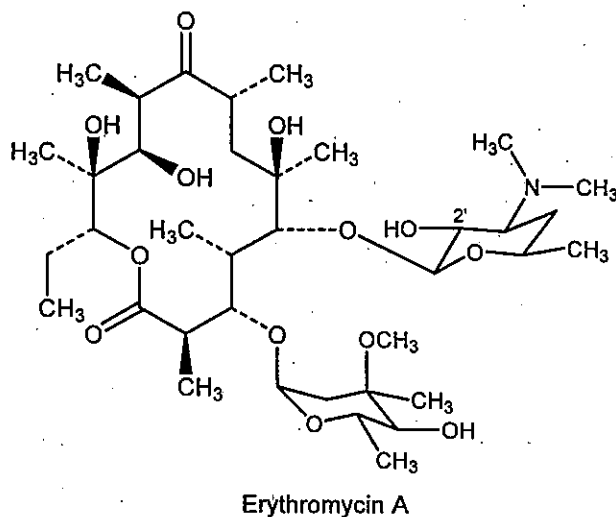
4. 分子式

$C_{37}H_{67}NO_{13}$

5. 分子量

733.93

6. 構造式



(参照 2)

## 7. 使用目的及び使用状況等

エリスロマイシンは、土壌中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* から分離された 14 員環のマクロライド系抗生物質である。エリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物である。

作用機序は、細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合することにより、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。(参照 3)

エリスロマイシンは国内外で動物用及びヒト用の医薬品として幅広く使用されている。

日本では、動物用医薬品としては、エリスロマイシンを有効成分とする牛、馬、豚及び鶏用の注射剤、牛の乳房注入剤並びにすずき目魚類用の飼料添加剤が、また、チオシアン酸エリスロマイシンを有効成分とする鶏用の飲水添加剤が承認されている。

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

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書、EMEA 評価書等を基に、エリスロマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄試験)

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統不明、50 匹) に、プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸塩 (PELS) を単回経口投与 (25 mg/kg 体重) した。PELS の多くは小腸で吸収され、微量が胃で吸収された。血清中濃度は投与 2 時間後に  $C_{max}$  (約 0.27 mg/L) に達した。

プロピオニルエリスロマイシンを用いて行われた同様の試験では、投与 1 時間後に  $C_{max}$  ( $\leq 1$  mg/L) に達した。(参照 3)

ラット (系統不明) に、プロピオニルエリスロマイシン及び PELS を単回経口投与 (100 mg/kg 体重) した。両被験物質の投与後、エリスロマイシンの活性は肺で最も高く (2.1 ~ 10.8 mg/L)、以下脾臓 (1.3 ~ 6.6 mg/L)、肝臓 (0.9 ~ 6.0 mg/L)、心臓 (0.6 ~ 5.5 mg/L)、腎臓 (0.5 ~ 4.4 mg/L) の順であった。PELS を投与された被験動物にのみ、投与 2 及び 7 時間後に脳に活性 (0.12 ~ 0.32 mg/L) が認められた。(参照 3)

ラット (系統不明、雌 20 匹) にエリスロマイシンを経口投与 (100 mg/kg 体重) した。投与 2 時間後に 10 mg/kg を超える濃度のエリスロマイシンが、肝臓、顎下腺、脾臓、副腎、肺及び腎臓で検出された。高濃度 (平均 4.3 ~ 6.0 mg/kg) のエリスロマイシンが胸腺、皮膚、筋肉、生殖器及び心臓においても検出された。(参照 3)

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

ラット（系統不明）に[N-メチル-<sup>14</sup>C]エリスロマイシンを静脈内投与（10 mg/匹(0.3 MBq)）した。エリスロマイシンは主に胆汁中に排泄され、投与2時間後に投与量の15.1%が胆汁中にみられた。投与20時間後には、投与量の37~43%が腸管及び糞中から、27~36%が尿中から、また、21~29%が呼気中から回収された。（参照3）

## (2) 薬物動態試験（イヌ）

イヌにエリスロマイシンを静脈内投与（10 mg/kg 体重）した試験では、投与8時間以内に投与量の5.4%が胆汁中に認められた。（参照3）

健康なイヌでは、エリスロマイシンの組織中最高濃度は血清中濃度を超えていた（被験動物の系統、投与量及び投与経路不明）。血清中  $C_{max}$  に対する各組織等（肺、肝臓、脾臓、腎臓、前立腺、乳汁、胆汁、気管支液、胸膜液、前立腺分泌物、尿道分泌物及び子宮内分泌物）の濃度比は1より大きかった。特に肺、乳汁、肝臓、脾臓では濃度比が大きく3~5の範囲であった。唾液、腭分泌物、脳脊髄液、筋肉及び胎生組織では1より小さかった（0.1~0.5）。エリスロマイシンの  $T_{1/2}$  は60分であり、 $V_d$  は2 L/kg 以上であった。（参照3）

## (3) 薬物動態試験（牛）

子牛（7頭）にエリスロマイシンを単回筋肉内投与（5 mg(力価)/kg 体重）した。投与1.95時間後に  $C_{max}$ （0.652 mg/L）に達し、生物学的利用率は95%であった。 $T_{1/2}$  及び  $V_d$  はそれぞれ3.77時間及び3.24 L/kg/h であった。（参照3）

子牛（10頭）にエリスロマイシンを単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）した。投与2~10時間後の血清中平均濃度は0.48~0.74 mg/L であり、投与24時間後には0.05 mg/L となった。エリスロマイシン濃度は血清より肺で高かった。肺中平均濃度は投与2時間後の1.71 mg/L から投与6時間後には2.58 mg/L へと増加し、投与24時間後には0.34 mg/L まで減少した。（参照3）

牛にエリスロマイシン無水物を単回筋肉内投与（8.3 mg/kg 体重）した。腎臓、筋肉及び肝臓中濃度は0.11~0.92 mg/kg の範囲で、濃度が最も高かったのは投与5時間後の肝臓であった。血清中  $C_{max}$  は乳汁中  $C_{max}$  の20%であった。また、乳汁中濃度の  $T_{max}$  は0.2時間であった。投与されたエリスロマイシンのうち6%が血清中、19%が組織中に存在し、投与6時間後には75%が排泄された。（参照3）

牛（5頭）にリン酸エリスロマイシンを単回静脈内投与（5 mg/kg 体重）した。 $\beta$ 相における  $V_d$  は大きく（1.95 L/kg）、平均滞留時間（MRT）は短く（2.36時間）、器官のクリアランス（薬物排泄能）は高く（0.77 L/kg/h）、速やかな  $T_{1/2}$ （ $\beta$ 相で1.48~2.03時間）が観察された。（参照3）

牛（ホルスタインフリージアン種）にエリスロマイシンを静脈内投与（12.5 mg/kg 体重）した。T<sub>1/2</sub>は約3時間であり、組織中エリスロマイシン濃度は、投与67分後に最高値に達した。（参照3）

牛にエリスロマイシンを単回乳房内投与（1,200 mg/頭）した。投与16時間後の腎皮質、筋肉及び肝臓中の平均エリスロマイシン濃度は、0.09～0.14 mg/kg の範囲であった。（参照3）

牛におけるエリスロマイシンと血清タンパクとの結合は比較的低い（38～45%）。（参照4）

泌乳牛にエリスロマイシン製剤を5日間乳房内投与（3分房、300及び600 mg(力価)/分房/日）した。乳汁中濃度は、300 mg(力価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に13.4～35.7 µg(力価)/mL 検出されたが、それ以降は検出限界（0.05 µg(力価)/mL）未満となった。600 mg(力価)/分房/日投与群では、最終投与日の午後に75.9～237.2 µg(力価)/mL 検出されたが、その後急速に低下し、最終投与1日後の午前には0.085～0.466 µg(力価)/mL となり、それ以降は検出限界未満となった。600 mg(力価)/分房/日投与群の血漿中濃度は、最終投与24時間後以降、検出限界未満となり、尿及び糞中濃度は、最終投与2日後以降検出限界未満となった。（参照5）

#### (4) 薬物動態試験（魚類）

はまち（体重約120 g）にエリスロマイシン製剤を単回強制経口投与（50 mg/kg 体重）した。各臓器のT<sub>max</sub>は、血液、肝臓、腎臓及び脾臓で1時間、筋肉では3時間であった。血液、肝臓、腎臓、脾臓及び筋肉中のC<sub>max</sub>は、それぞれ、12.9、86.4、50.1、63.3及び16.3 µg/g(mL)であった。肝臓、腎臓及び脾臓中の濃度は血中濃度より約4～7倍高く、筋肉中濃度は血中濃度とほぼ同等であった。（参照5）

はまち（体重約300 g、100尾）にエリスロマイシン製剤を単回混餌投与（展着剤・魚ミンチ混合、50 mg/kg 体重）した。血液及び肝臓では投与1時間後でC<sub>max</sub>（2.49及び10.48 µg/g）に達した。腎臓、脾臓及び筋肉では投与3時間後でC<sub>max</sub>（11.39、10.22及び2.25 µg/g）に達した。いずれの部位においても、時間の経過とともに濃度は徐々に減少したが、投与24時間後でも検出された。（参照5）

#### (5) 薬物動態試験（ヒト）

成人にエリスロマイシン又はステアリン酸エリスロマイシンを経口投与（250 mg/ヒト）した結果、血清中濃度は投与2～4時間以内にC<sub>max</sub>（0.4 mg/L）に達した。（参照3）

健康な成人にエチルコハク酸エリスロマイシン及びステアリン酸エリスロマイシンを経口投与（それぞれ3,000及び1,500 mg/ヒト）した結果、投与1～6.3時間後に血清中濃度はC<sub>max</sub>（それぞれ2.8及び4.8 mg/L）に達した。（参照3）

腸溶性防護コーティングタブレット以外の無コーティング剤型で投与されたステアリン酸エリスロマイシンは、胃酸によりタブレットの崩壊開始後 15 分以内に約 70~90 % が分解される。吸収は主として十二指腸で行われる。無コーティング剤型のエリスロマイシン及び塩の経口投与における生物学的利用率は投与量の 50 % 未満であり、血漿中濃度の  $T_{1/2}$  は 1.2~4 時間であった。エリスロマイシンは胃酸により急速に分解され、抗菌活性の 2 % しか保てなかったという *in vitro* の試験結果が報告されている。また、食物はエリスロマイシンの吸収を低下させる。(参照 3)

エリスロマイシンの 1 日用量の約 0.1 % が授乳中の女性の乳汁中から検出された。約 10 % のエリスロマイシンが胎盤を通過すると推定されるが、胎児の血中レベルは母体の循環血中に存在するエリスロマイシンの 10 % 以下 (通常 2 % 前後) である。(参照 3)

未熟児にエリスロマイシンエステルを投与 (10 mg/kg 体重) したところ、投与 1 時間以内に血清中濃度は 0.5 mg/L 以上を示した。(参照 3)

エリスロマイシンの血漿タンパクとの結合率は高く、非結合型は 10 % のみである。エリスロマイシンは、血漿中の  $\alpha_1$  酸性糖タンパク質と大部分が結合し、アルブミンと結合するのは微量である。投与されたエリスロマイシンの尿中への排泄は 0.02~20 % であり、 $T_{1/2}$  は腎疾患により延長する可能性がある。投与量の 15 % は胆汁中に排泄され、血清中濃度の 10 % が唾液から検出された。エリスロマイシン及び PELS は主に胆汁経路で、一部は腸管から直接糞中に排泄される。腸肝循環が糞中のエリスロマイシン濃度が高い一因であると考えられた。(参照 3)

エリスロマイシンは経口投与では緩やかに吸収され、投与されたエリスロマイシンの剤型及びコーティングにより、投与 1~6.3 時間後に  $C_{max}$  (0.1~4.8 mg/L) に達した。経口投与後の吸収は 50 % 未満で、胃液により分解され、小腸 (ヒトでは主として十二指腸) からエリスロマイシンとして吸収される。(参照 6)

#### (6) 薬物動態試験 (代謝物等)

エリスロマイシンは、主に N-脱メチル化反応により、イヌ、反すう動物及びヒトの肝臓並びにウサギの肝ミクロソーム画分で、速やかに代謝される。(参照 3)

N-脱メチルエリスロマイシンは、エリスロマイシンの主要代謝物で、代謝物中で唯一微生物学的活性 (抗菌活性) を有する。この代謝物は、標識エリスロマイシン投与後 2 時間において胆汁中放射活性の 3 分の 1 を占めた。さらに、7 種の代謝物が生成され、そのうち 2 種が胆汁中に、3 種が尿中に、2 種が糞中に排泄される。糞中に排泄された代謝物は、腸内細菌によるエリスロマイシンの代謝により生成されたものである。N-脱メチルエリスロマイシンは、胆汁中に排泄され、糞中に排泄される。(参照 3)

ラットにおけるエリスロマイシンの脱メチル化を触媒する肝シトクロム P-450 (CYP) アイソザイムはマウス、ウサギ、ハムスター及びスナネズミに存在する肝 CYP のアイソフォームと類似性が高い。ヒトの肝臓にもラット肝 CYP に相当するタンパク質が存在することから、ヒトのアイソフォームも同様と考えられる。CYP 3A はヒトの肝臓中に発現する最も多い CYP で、エリスロマイシンの主な触媒となる。エリスロマイシンの N-脱メチル化に関与する羊の CYP とウサギで分離されるアイソフォームの間に高い類似性がみられた。牛では、N-脱メチル化に高い触媒作用を示す CYP アイソフォームがみられた。(参照 3)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 5 日間筋肉内投与試験 (子牛①)

反すう胃発達前の子牛 (4 頭/群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後の組織中残留をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 筋肉; 100 µg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪; 200 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物である N-脱メチルエリスロマイシン A を同時に分析した (定量限界: 全組織 100 µg/kg)。同じ分析法により、エリスロマイシン B 及び C についても分析した。

抗菌活性残留物は、最終投与 1 日後には、1 例の筋肉及び脂肪 (それぞれ 366 及び 1,076 µg(力価)/kg)、並びに 2 例の肝臓及び腎臓 (肝臓 550 及び 1,000 µg(力価)/kg、腎臓 643 及び 1,561 µg(力価)/kg) でのみ検出された。最終投与 3 日後には、腎臓の 1 例 (296 µg(力価)/kg) を除き、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に抗菌活性は検出されなかった。しかしながら、注射部位には最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後にそれぞれ 18,889、3,653、1,194、713 及び 599 µg(力価)/kg の抗菌活性残留が認められた。

最終投与 1 日後、エリスロマイシン A の腎臓中平均濃度は 447 (n=4) µg/kg であった。他の組織中のエリスロマイシン A は、1 例の筋肉 (223 µg/kg) 及び脂肪 (924 µg/kg) 並びに 2 例の肝臓 (634 及び 278 µg/kg) において検出された。その後の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中のエリスロマイシン A 濃度は定量限界未満であった。最終投与 1、3 及び 7 日後の注射部位には、それぞれ、45,908 (n=4)、3,058 (n=4) 及び 185 (n=4) µg/kg のエリスロマイシン A が残存していたが、それ以降は定量限界未満であった。

最終投与 1 日後、N-脱メチルエリスロマイシン A は、脂肪 (211 µg/kg) 及び腎臓 (320 µg/kg) で各 1 例並びに肝臓 2 例 (332 及び 121 µg/kg) と限られた組織中でのみ定量可能であった。それ以降の時点の筋肉、腎臓、脂肪及び肝臓中濃度は定量限界未満であった。しかしながら、注射部位には最終投与 1 及び 3 日後で、それぞれ 521 (n=4) 及び 111 (n=1) µg/kg の N-脱メチルエリスロマイシン A が存在し、それ以降は定量限界未満であった。

エリスロマイシン B 及び C は、最終投与 1 日後の腎臓 1 例及び注射部位にのみ痕跡量が検出された。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性を有する主要な残留物であり、エリスロマイシン A の抗菌活性総残留物に対する比率は、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪において、それぞれ 0.64、0.57、0.65 及び 0.86 であった。(参照 4)

#### ② 5 日間筋肉内投与試験 (子牛②)

子牛 (フリージアン種、3 頭) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日、24 時間毎) した結果、エリスロマイシンの蓄積性は認められなかった。最終投与 5 日後には、注射部位 (0.3 mg/kg) を除き、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉に抗菌活性はみられなかった。最終投与 7 日後には、注射部位を含む全組織で抗菌活性の残留はみられなかった。(参照 3)

#### ③ 5 日間乳房内投与試験 (牛)

泌乳牛 (6 頭) にエリスロマイシン製剤を 5 日間乳房内投与 (2 分房、600 mg(力価)/分房/日) し、組織等における残留濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 0.05 µg(力価)/g(mL))。

薬剤投与分房には、最終投与 3 時間後に 82~168 µg(力価)/g 検出されたが、最終投与 36 時間後には急速に低下 (0.142~0.331 µg(力価)/g) し、最終投与 72 時間後には全て検出限界未満となった。

最終投与 3 時間後の残留は、尿 > 胆汁 > 血漿 > 心臓 > 小腸 > 筋肉 > 肝臓 > 脂肪 = 腎臓の順で、尿中には 11 及び 13 µg(力価)/mL、胆汁中には 6 及び 9 µg(力価)/mL 検出された。最終投与 72 時間後には胆汁 1 例を除く全ての検体で検出限界未満となった。最終投与 72 時間後に胆汁から検出された 1 例は、腸肝循環が行われた結果と推察された。(参照 5)

#### ④ 5 日間筋肉内投与試験 (乳汁①)

泌乳牛 (9 頭) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与後 9 日間の乳汁 (搾乳: 2 回/日) 中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 20 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 10 µg/kg)。同じ分析法によりエリスロマイシン B 及び C についても分析した。

最終投与後最初の搾乳時、抗菌活性を有する残留物の平均濃度は 803 µg(力価)/kg で、その後、2、4 及び 5 回目の搾乳時では、それぞれ 348、114 及び 87 µg(力価)/kg に低下した。それ以降は、少数の試料にのみ活性が認められた。8 回目の搾乳時では、6 例の平均値は 50 µg(力価)/kg であった。16 回目の搾乳時には、抗菌活性は検出されなかった。

最終投与後最初の搾乳時のエリスロマイシン A の平均濃度は 1,223 µg/kg で、2、4 及び 5 回目の搾乳時には 421、110 及び 88 µg/kg に低下した。その後、エリスロマイシン A は少数の試料にのみ認められた。8 回目の搾乳時では、6 例の平均値は 51 µg/kg であった。16 回目の搾乳時では、全試料中の平均エリスロマイシン A 濃度は 40 µg/kg 未満であった。

1、2 及び 4 回目の搾乳時の N-脱メチルエリスロマイシン A 濃度は、非常に低く、141、69 及び 22 µg/kg であった。その後は、少数の試料についてのみ定量できたが、濃度は

10 µg/kg 未満であった。エリスロマイシン B は、全試料において検出されなかった。エリスロマイシン C は痕跡量 (0.1 µg/kg 未満) がみられたのみであった。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシン A が抗菌活性残留物のほぼ 100% を占めていた。(参照 4)

#### ⑤ 5 日間筋肉内投与試験 (乳汁②)

泌乳牛 (ホルスタイン種、3~7 歳、9 頭/投与群、2 頭/対照群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) した。初回投与前日の午前、最終投与日の午後並びに最終投与後 9 日間の午前及び午後に乳汁を採取し、HPLC により分析した。

最終投与日の午後の乳汁には 0.330~5.40 mg/L 測定され、その後徐々に残留濃度は低下し、最終投与 9 日後の午後には定量限界 (0.005 mg/L) 未満となった。(参照 7)

### (2) 残留試験 (豚)

#### ① 単回筋肉内投与試験

豚 (3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にエリスロマイシン製剤を単回筋肉内投与 (6 mg/kg) し、投与 4、7、10、12 及び 14 日後の注射部位筋肉中残留をバイオアッセイにより測定した。その結果、投与 7 日後以降に筋肉中の残留はみられなかった。(参照 7)

#### ② 5 日間筋肉内投与試験

豚 (4 頭/群) にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、4、5 及び 7 日後の組織中抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 全組織; 100 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 全組織; 100 µg/kg)。

最終投与 1 日後以降、注射部位を除く全ての組織において、抗菌活性、エリスロマイシン A 及び N-脱メチルエリスロマイシン A は認められなかった。注射部位の抗菌活性残留物は、最終投与 1 及び 2 日後でそれぞれ 677 及び 327 µg(力価)/kg であった。その後、最終投与 3 及び 4 日後の各 1 例にのみ 160 µg(力価)/kg 程度の残留がみられ、以降は、100 µg/kg 未満であった。(参照 4)

### (3) 残留試験 (羊)

羊 にエリスロマイシンを 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、6、12 及び 15 日後に残留物の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 腎臓、筋肉及び脂肪; 200 µg/kg、肝臓; 250 µg/kg)。また、LC-MS/MS によりエリスロマイシン A 及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 100 µg/kg)。

最終投与 1 日後には、抗菌活性残留物は 4 例中 2 又は 3 例の筋肉、肝臓及び腎臓にのみ認められた。平均濃度は、筋肉、肝臓及び腎臓で、それぞれ 420 (n=2)、1,218 (n=3) 及び 767 (n=3) µg(力価)/kg であった。それ以降、抗菌活性残留物は認められなかった。注射部位には最終投与 1、3、6、9、12 及び 15 日後に、それぞれ 17,396、1,996、707、759、470 及び 368 µg/kg の抗菌活性残留物が存在した。



最終投与1日後の、筋肉、肝臓及び腎臓中のエリスロマイシンAの平均濃度は、それぞれ272 (n=3)、405 (n=4)及び589 (n=3) µg/kgであった。それ以降、筋肉、肝臓及び腎臓中のエリスロマイシンA濃度は定量限界未満であった。注射部位には最終投与1、3及び6日後に、それぞれ12,364 (n=4)、2,567 (n=4)及び460 (n=1) µg/kgのエリスロマイシンAが存在し、それ以降は定量限界未満となった。

N-脱メチルエリスロマイシンAは、注射部位を除き全ての組織中で検出限界未満であった。注射部位の代謝物は投与1及び6日後の3例のみ認められ、その濃度は200 µg/kg未満であった。

両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシンAが主要な抗菌活性残留物であり、筋肉、肝臓及び腎臓中の総抗菌活性残留物の、それぞれ88、50及び76%を占めていた。脂肪については、抗菌活性残留物もエリスロマイシンAも定量することができなかつたため、数値は得られなかつた。(参照4)

#### (4) 残留試験 (鶏)

##### ① 3日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、6羽/群) にエリスロマイシンを3日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、残留物中の総抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 全組織; 100 µg/kg)。また、LC-MS/MSによりエリスロマイシンA及びその代謝物を同時に分析した (定量限界: 全ての組織 100 µg/kg)。

組織中の残留物濃度は、全時点においてLC-MS/MS及びバイオアッセイとも検出限界未満であった。エリスロマイシンAの検出限界は、筋肉、腎臓、脂肪/皮膚及び肝臓で、それぞれ3、25、5及び30 µg/kg、N-脱メチルエリスロマイシンAは、それぞれ5、25、24及び48 µg/kgであった。(参照4)

##### ② 3又は8日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、雌雄各18羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (20%粉末) を3又は8日間飲水投与 (エリスロマイシンとして20 mg/kg 体重/日) し、組織 (肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシンA及びその代謝物であるN-脱メチルエリスロマイシンAをLC-MS/MSにより測定した。

その結果、3日間投与試験では、最終投与1~3日後に低濃度 (定量限界未満) のN-脱メチルエリスロマイシンAが肝臓2例に検出されたのみであった。エリスロマイシンAは検出されなかつた。8日間投与試験でも同様の結果が得られた。

これらのことから、投与期間にかかわらず、20 mg/kg 体重/日のエリスロマイシン投与では、肝臓を除く組織の残留濃度はいずれの時点においても定量限界未満であることが示された (表1)。(参照8)

表 1 鶏におけるエリスロマイシンの3日間飲水投与後の平均組織中N-脱メチルエリスロマイシンA残留濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (日)		
	1	2	3
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	282*	163*
腎臓	<LOD	<LOD	<LOD
脂肪/皮膚	<LOQ	<LOD	<LOD

\*: 1例のみ

LOQ (定量限界): 全組織; 100 µg/kg

LOD (検出限界): 腎臓; 25 µg/kg、肝臓; 30 µg/kg、筋肉; 3 µg/kg、脂肪/皮膚; 5 µg/kg

### ③ 5日間飲水投与試験

鶏 (肉用鶏、雌雄各 18羽) にチオシアン酸エリスロマイシン (5.5%粉末) を5日間飲水投与 (50 mg/kg 体重/日: 通常の 2.5 倍用量) し、組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚) 中のエリスロマイシンAをLC-MS/MSにより測定した。

最終投与6時間後には、全組織でエリスロマイシンAが測定可能であったが、最終投与24時間後には肝臓のみで測定され、他の組織中濃度は定量限界又は検出限界未満であった (表2)。(参照8)

表 2 鶏におけるエリスロマイシンの5日間飲水投与後の組織中エリスロマイシンA残留濃度 (µg/kg)

組織	最終投与後経過時間 (時間)		
	6	10	24
筋肉	133±16	<LOQ	<LOD
肝臓	3,220±2,080	1,760±2,840	631±393
腎臓	308±170	185±79	<LOD
脂肪/皮膚	131±35	<LOQ	<LOQ

LOQ: 全ての組織; 100 µg/kg

LOD: 腎臓; 25 µg/kg、肝臓; 30 µg/kg、筋肉; 3 µg/kg、脂肪/皮膚; 5 µg/kg

### ④ 3日間飲水投与試験 (鶏卵①)

産卵鶏 (25羽) にエリスロマイシンを3日間飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、投与期間中から最終投与10日後まで毎日採卵し、残留物中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した (定量限界: 100 µg/kg)。また、LC-MS/MSによりエリスロマイシンA及びその代謝物が同時に分析された (定量限界: 50 µg/kg)。

投与期間中、平均抗菌活性は 158 (n=4)~198 (n=14) µg(力価)/kg であった。最終投与1日後の 221 (n=15) µg(力価)/kg から最終投与3日後には 118 (n=3) µg(力価)/kg に低下した。それ以降、抗菌活性残留物は定量限界未満となった。エリスロマイシンAは最終投与1及び2日後、それぞれ 25 及び 12.5%の卵のみに認められ、その濃度は、50 ~ 78

µg/kgであった。それ以降は定量限界未満であった。N-脱メチルエリスロマイシンAは、1例にのみ測定された。両分析方法で十分な濃度が測定された場合、エリスロマイシンAは卵中の抗菌活性残留物の約25%であった。(参照4)

⑤ 7日間飲水投与試験(鶏卵②)

産卵鶏(40羽)にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間飲水投与(25 mg/kg 体重/日)した残留試験において、投与開始3~7日後の卵中のエリスロマイシン濃度は0.07~0.17 mg/Lとなり、最終投与1~4日後には0.06~0.16 mg/Lとなった。最終投与6日後で検出限界(0.06 mg/L)未満に減少した。(参照3)

⑥ 7日間飲水投与試験(鶏卵③)

産卵鶏(12羽)にチオシアン酸エリスロマイシンを7日間飲水投与(20 mg/kg 体重/日)した残留試験において、最終投与1日後のみ卵中残留が定量可能であった(59 µg/kg)。その後、残留濃度は定量限界(50 µg/kg)未満となり、最終投与9日後には検出限界(0.9 µg/kg)未満となった。(参照8)

(5) 残留試験(七面鳥)

七面鳥(34羽)にチオシアン酸エリスロマイシン(20%粉末)を3日間飲水投与(20 mg/kg 体重/日)し、鶏の残留試験と同様LC-MS/MSにより組織(筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚)中残留を測定した。

最終投与1日後には、肝臓の2例並びに筋肉、腎臓及び脂肪/皮膚の各1例に残留が認められたのみであった。最終投与2日後には全組織中残留は定量限界又は検出限界未満となった(表3)。(参照8)

表3 七面鳥におけるエリスロマイシンの3日間飲水投与後の組織中エリスロマイシンA残留濃度(µg/kg)

組織	最終投与後経過時間(日)	
	1	2、3、4及び6
筋肉	266*	<LOQ
肝臓	166±63.6	<LOQ
腎臓	424*	<LOD
脂肪/皮膚	318*	<LOQ

\*: 1例のみ

LOQ: 全組織; 100 µg/kg

LOD: 腎臓、肝臓及び筋肉; 3 µg/kg、脂肪/皮膚; 4 µg/kg

(6) 残留試験(魚類)

はまちにエリスロマイシン製剤を10日間混餌投与(50 mg/kg 体重/日)し、血液、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉及び胆汁中の残留について調べた。エリスロマイシンは速やかに吸収され、腎臓における10.53 mg/kgが最高値で、いずれの部位も投与後1又は3時間

で  $C_{max}$  に達し、その後は一次式に従って消失した。  $T_{1/2}$  は長い方から、腎臓、脾臓、肝臓、筋肉、血液の順に長く、腎臓では 14.8 時間であった。消失速度の遅い腎臓及び脾臓では、血液、肝臓及び筋肉よりも比較的長時間残留がみられたが、最終投与 6 日後には全て定量限界未満になった。

はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) した。50 mg/kg 体重/日投与群では、上記試験と同様速やかに吸収され、各組織に分布し、  $C_{max}$  に達した後は一次式に従って消失した。  $T_{1/2}$  は脾臓及び腎臓で長く、それぞれ 15.63 及び 15.89 時間であった。いずれの組織においても最終投与 7 日後には定量限界未満となった。胆汁中濃度は他の組織に比べて高濃度であり、最終投与 3 時間後に  $C_{max}$  (166.21  $\mu\text{g/g}$  : 肝臓の約 10 倍) に達し、最終投与 6 日後には定量限界未満となった。

100 mg/kg 体重/日投与群では、各組織の  $C_{max}$  は 50 mg/kg 体重/日投与群の 2~4 倍高かったが、  $C_{max}$  に達した後の消失は一次式に従い、50 mg/kg 体重/日投与群と同様の推移であった。脾臓及び腎臓の  $T_{1/2}$  は、それぞれ 35.41 及び 33.0 時間であり、最終投与 14 日後に定量限界未満になった。胆汁中濃度は最終投与 12 日後に定量限界未満になった。

(上記 2 試験の定量限界 : 血液 ; 0.03~0.04、肝臓 ; 0.05~0.07、腎臓 ; 0.07~0.09、脾臓 ; 0.06~0.09、筋肉 ; 0.03~0.06 及び胆汁 ; 0.04~0.05 mg/kg(L)) (参照 5)

### 3. 遺伝毒性試験

ステアリン酸エリスロマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験の結果を表 4 に示した。

表 4 *in vitro* 試験

被験物質	試験	対象	用量	結果
ステアリン酸エリスロマイシン	復帰突然変異試験 (Ames 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537	0.3~100 $\mu\text{g/plate}$ ( $\pm$ S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞	5~500 $\mu\text{g/mL}$ ( $\pm$ 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	16~500 $\mu\text{g/ml}$ ( $\pm$ S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 L5178Y	6.25~1,000 $\mu\text{g/mL}$ ( $\pm$ S9)	陰性 <sup>1)</sup>

1)沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量である 80、100、125、140 及び 150  $\mu\text{g/mL}$  (-S9) において一部不明瞭な陽性結果がみられた。

ステアリン酸エリスロマイシンは、サルモネラ菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた姉妹染色分体交換試験及び染色体異常試験においてはいずれも陰性であった。また、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験においては、S9 非存在下でコントロールに対して 1.6 倍程度の変異原性の増加を示したが、

沈殿を生じる用量又はそれよりわずかに低い用量付近でみられており、用量相関性がみられなかったこと及びS9存在下では陰性であったことから、ステアリン酸エリスロマイシンは変異原性を持たないものと結論した。

以上のことから、エリスロマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照3)

#### 4. 急性毒性試験

各種実験動物（マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ及びイヌ）を用いたエリスロマイシン及び各種塩の急性毒性試験の結果を表5に示した。いずれの経口LD<sub>50</sub>も2,000 mg/kg体重を超えていた。(参照3)

表5 各種エリスロマイシンの経口LD<sub>50</sub>

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
エリスロマイシン	マウス	3,112
	ラット	>3,000 又は 9,272
	ハムスター	3,018
塩酸エリスロマイシン	マウス	2,927*
	ラット	>2,000*
エリスロマイシンエステル	マウス	>6,450
	ラット	>6,450
プロピオン酸エリスロマイシン	マウス	2,850
	ラット	>5,000

\* エリスロマイシンとしてのLD<sub>50</sub>

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 14日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1、8～9週齢、雌雄各5匹/群）を用いたステアリン酸エリスロマイシンの14日間混餌投与（0、3,125、6,250、12,500、25,000及び50,000 ppm：0、580、1,160、2,300、2,800及び5,000 mg/kg体重/日）による亜急性毒性試験が行われ、摂餌量、体重、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

5,000 mg/kg体重/日投与群の雌2例が試験終了前に死亡した。

全投与群で体重増加はみられなかった。

摂餌量は、2,800 mg/kg体重/日以上投与群で、対照群と比較して顕著に少なかった。

一般状態では、1,160 mg/kg体重/日以上投与群において、嗜眠及び被毛粗剛がみられた。角膜の浮腫（hydration of the cornea）が1,160、2,300及び2,800 mg/kg体重/日投与群でみられた。

病理組織学的検査では、5,000 mg/kg体重/日投与群で主としてエリスロマイシンによる腸内細菌の死滅によって引き起こされた空腸及び盲腸の充血並びに脾臓又は腸からの出血がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、580 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

#### (2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (B6C3F1、雌雄各 10 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 13 週間混餌投与 (0、1,250、2,500、5,000、10,000 及び 20,000 ppm : 0、150、300、600、1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はなかった。

試験終了時の平均体重は、1,300 及び 2,600 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して、雄ではそれぞれ 15 及び 19 %、雌ではそれぞれ 5 及び 14 %少なかった。

摂餌量は、全投与群で対照群と同様であった。

また、一般状態、血液学的検査及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、600 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

#### (3) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (F344/N 系、8~9 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの 14 日間混餌投与 (0、3,125、6,250、12,500、25,000 及び 50,000 ppm : 0、360、720、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、摂餌量、体重、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はなかった。

摂餌量は、1,400 mg/kg 体重/日以上投与群で明らかに減少した。

試験終了時の平均体重は、1,160、1,400 及び 2,250 mg/kg 体重/日投与群において、対照群と比較して、雄ではそれぞれ、10、30 及び 36 %、雌ではそれぞれ 10、12 及び 32 %少なかった。

一般状態では、2,250 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠及び被毛粗剛がみられた。

病理組織学的検査では、1,400 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で腸の充血がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、720 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

#### (4) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄 90 匹) を用いたエリスロマイシン、PELS 及びラクトビオン酸エリスロマイシンの 6 週間経口投与 (エリスロマイシンとして 800 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われた。

体重は、PELS 投与群で、有意な増加抑制がみられた。

死亡率は投与群で有意に高かった (エリスロマイシン投与群 : 50 %、PELS 及びラクトビオン酸エリスロマイシン投与群 : いずれも 34 %、対照群 : 17 %) が、死因は病理組織学的及び組織化学的検査で解明できなかった。

生存例では、腎臓及び副腎の病理組織学的検査並びに ALT において明らかな投与の影響はみられなかった。しかしながら、ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群では ALP

が増加し、ラクトビオン酸エリスロマイシン及びPELS投与群では、初期の肝内胆汁うっ滞がみられた。PELS投与群では、顕著な毛嚢の萎縮がみられた。(参照3)

#### (5) 13週間亜急性毒性試験(ラット①)

ラット(系統不明、雌5匹/群)を用いたエリスロマイシンの13週間混餌投与(0、500、1,000及び2,000 ppm:0、90、180及び360 mg/kg体重/日)による亜急性毒性試験が行われた。

体重及び血液学的検査では、投与の影響はみられなかった。

90 mg/kg体重/日投与群の1例が試験開始64日後に、対照群の1例が試験開始30日後に死亡した。他は全て試験期間中生存し、剖検及び病理組織学的検査において影響はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である360 mg/kg体重/日と考えられた。(参照3)

#### (6) 13週間亜急性毒性試験(ラット②)

ラット(F344/N系、雌雄各10匹/投与群)を用いたステアリン酸エリスロマイシンの13週間混餌投与(0、1,250、2,500、5,000、10,000及び20,000 ppm:0、60、120、240、480及び1,000 mg/kg体重/日)による亜急性毒性試験が行われ、体重、摂餌量、一般状態及び病理組織学的検査について検討された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

試験終了時の平均体重は、対照群に比較して1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄でそれぞれ7及び12%少なかった。

摂餌量は、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄を除き、対照群と同様であった。

一般状態では、60 mg/kg体重/日投与群を除き、全投与群で嗜眠を示した。480 mg/kg体重/日以上投与群の雄には被毛粗剛がみられた。

病理組織学的検査では、多核性合胞体(multinucleated syncytial)肝細胞が1,000 mg/kg体重/日投与群の雄の全例にみられた。

本試験におけるNOAELは、60 mg/kg体重/日と考えられた。(参照3)

#### (7) 3か月間亜急性毒性試験(ラット①)

ラット(系統不明、12匹/群)を用いたエリスロマイシンエストレートの3か月間経口投与(0、50、100、250及び500 mg/kg体重/日)による亜急性毒性試験が行われた。

100 mg/kg体重/日以上投与群において摂餌量の低下(おそらく嗜好性が悪いと思われる)により発育遅延が発生した。しかし、投与に起因する内臓の変化はみられなかった。

(参照3)

#### (8) 3か月間亜急性毒性試験(ラット②)

ラット(系統不明)を用いたエリスロマイシン製剤の3か月間混餌投与(500、1,000及び2,000 ppm)による亜急性毒性試験が行われた。

いずれの投与群においても心臓、肺、肝臓、脾臓、膵臓、胃、腸管、腎臓、胸腺、甲状腺及び副腎の剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められず、体重、血液及び尿検査所見にも異常は認められなかった。(参照 5)

#### (9) 31 日間亜急性毒性試験 (ウサギ)

ウサギを用いたエリスロマイシンの 31 日間経口投与 (100 及び 200 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験において、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 4)

#### (10) 10 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、2 匹/群) を用いたエリスロマイシンエステルートの 10 週間経口投与 (0、50、100 及び 220 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与) による亜急性毒性試験が行われた。

試験期間を通じて体重に変化はみられなかった。

いずれの被験動物にも明らかな投与に起因する影響はみられなかった。

試験終了後、主要臓器の剖検及び病理組織学的検査で異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 220 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

#### (11) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (雑種、雌 5 匹/群) を用いたエリスロマイシンの 13 週間経口投与 (エリスロマイシンとして 0、50、75 及び 100 mg/kg 体重/日、カプセル投与) による亜急性毒性試験が行われた。最終投与後、被験動物 11 匹 (3 匹/投与群及び 2 匹/対照群) を剖検に供した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

病理組織学的検査では、内臓に投与に起因する変化はみられなかった。また、血液及び尿検査結果並びに骨髄における骨髄系、赤血球系及びリンパ球系細胞数は対照群と同様であった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3)

#### (12) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ①)

イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの 3 か月間経口投与 (エリスロマイシンとして 50~100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われ、投与に起因する影響は報告されなかった。(参照 4)

#### (13) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ②)

イヌを用いたエリスロマイシン製剤の 3 か月間経口投与 (50、75 及び 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験において、心臓、肺、肝臓、脾臓、胃、膵臓、腸管、腎臓及び副腎の剖検所見並びに病理組織学的所見に異常は認められず、骨髄像及び血液性状にも異常は認められなかった。(参照 5)



#### (14) 64日間亜急性毒性試験 (サル)

サル (アカゲザル、3匹) を用いた胃挿管によるエリスロマイシンの64日間強制経口投与 (75 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が行われた。血液検査、尿検査及び血液骨髓 (blood marrow) 検査においてエリスロマイシンはいかなる毒性影響も示さなかった。骨髓の白血球百分率に有意差はみられなかった。(参照3)

### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

#### (1) 68週間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (SD系、雌雄各50匹/群) を用いたチオシアン酸エリスロマイシンの68週間混餌投与 (0、0.12、1.2及び12 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が行われた。

いずれの投与群でも、体重、摂餌量、死亡率、腫瘍発生率、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査において投与に起因する異常はみられなかった。12 mg/kg 体重/日投与群で、甲状腺の軽度な濾胞過形成が10例中3例にみられたが、限定的な数の動物を用いた試験のため被験物質の投与と濾胞過形成の関連性については明確ではなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である12 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

#### (2) 2年間発がん性試験 (マウス)

マウス (B6C3F1、雌雄各50匹/群) を用いたエリスロマイシンの2年間混餌投与 (0、2,500及び5,000 ppm : 雄0、270及び545 mg/kg 体重/日、雌0、250及び500 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が行われた。

試験期間中、体重及び摂餌量は対照群と同様であった。

死亡及び一般状態に被験物質投与との関連性はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、腺胃の炎症の発生率が投与群の雄で増加した (0、270及び545 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ49例中1例、50例中4例及び50例中6例)。また、膀胱のリンパ過形成 (lymphoid hyperplasia) の発生率が投与群の雌で増加した (0、250及び500 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中1例、47例中1例及び48例中7例) が、用量依存性はなかった。

以上より、本試験におけるNOAELは設定できなかった。発がん性は認められなかった。(参照3)

#### (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

ラット (F344/N系、雌雄各50匹/群) を用いたステアリン酸エリスロマイシンの2年間混餌投与 (0、5,000及び10,000 ppm : 雄0、180及び370 mg/kg 体重/日、雌0、210及び435 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が行われた。

体重は、370 mg/kg 体重/日投与群の雄で試験期間を通して対照群より6%少なかった。435 mg/kg 体重/日投与群の雌では投与開始35週から試験終了まで対照群より5~10%少なかった。

摂餌量は両投与群とも対照群と同様であった。

死亡及び一般状態に投与の関連性はみられなかった。

病理組織学的検査では、投与群の雌に口腔扁平上皮乳頭腫のわずかな発生がみられた(0、210及び435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中1、2及び3例)。口腔腫瘍は雌で一般的にはみられないが、投与群の発生率に有意差は認められず投与との関連性はないと考えられた。

副腎の褐色細胞腫が雌で増加傾向を示した(0、210及び435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中1例、49例中4例及び50例中6例)が、この発生率の増加は、正常範囲内であった。精巣の間細胞腫が370 mg/kg 体重/日投与群の雄で多く発生した(0及び370 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中32及び43例)が、この腫瘍は通常でも発生すること及び背景データの範囲内の発生であることから、生物学的に重要な意義はないと考えられた。

肝肉芽腫の発生増加が投与群でみられた(雄0、180及び370 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中1、1及び10例、雌0、210及び435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中18、27及び43例)。投与群で観察される肉芽腫は一般的に対照群のものよりも大きく、幾重にもリンパ球に取り囲まれたマクロファージの巣状集合体(focal aggregates)で構成されていた。脾臓の肉芽腫性の炎症又は肉芽腫が435 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた(0、210及び435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ48例中0例、49例中1例及び50例中3例)。骨髄の細網細胞過形成の発生増加が投与群の雌でみられた(0、210及び435 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ50例中10、14及び25例)。

このような肉芽腫の発生メカニズムは、エリスロマイシンが定着障壁<sup>2</sup>を崩壊させることにより、腸から細菌及び細菌産物が吸収されることによるものと考えられている。エリスロマイシンの潜在的な免疫調節効果(白血球遊走亢進)により肉芽腫が悪化することもある。エストロゲンはいくつかの免疫抑制を生じさせることが知られており、それが観察された影響の性差の原因であると考えられた。

以上より、本試験においてNOAELは設定されず、肝肉芽腫及び骨髄の細網細胞過形成の発生増加により非腫瘍性影響に対するLOAELは210 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照3)

#### (4) 2年間発がん性試験(マウス及びラット)

エチルコハク酸エリスロマイシン(ラット)又はステアリン酸エリスロマイシンの2年間混餌投与(0、2,500、5,000及び10,000 ppm:ラット(0、125、250及び500 mg/kg 体重/日)、マウス(0、350、700及び1,400 mg/kg 体重/日))試験において発がん性は認められなかった。(参照4)

<sup>2</sup> 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

#### (5) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (雑種、2匹/投与群、1匹/対照群) を用いたエリスロマイシンの1年間経口投与による慢性毒性試験が行われた。最初の3か月間は0、50、75及び100 mg/kg 体重/日を、その後9か月間は100 mg/kg 体重/日の被験物質を投与した。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査について検討され、最終投与後に剖検及び病理組織学的検査が実施された。

剖検及び病理組織学的検査では、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、腸、胸腺、膵臓、甲状腺及び副腎に異常はみられなかった。

骨髓検査では、骨髓系、赤血球系及びリンパ系細胞数は対照群と同様であった。(参照3)

#### (6) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌを用いたグルコヘプトン酸エリスロマイシンの12か月間経口投与(エリスロマイシンとして50 mg/kg 体重/日)による慢性毒性試験が行われ、投与による影響は報告されなかった。(参照4)

### 7. 生殖発生毒性試験

#### (1) 多世代生殖発生毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、21匹/群) を用いてチオシアン酸エリスロマイシンの交配前100日間の混餌投与 (0及び21 ppm : 0及び1.05 mg/kg 体重/日) による多世代生殖発生毒性試験が行われた。F<sub>0</sub>雌を3回交配させ、雌の児動物について3世代交配を続けた (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>及びF<sub>3</sub>)。受胎率及び胎児毒性には、投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。催奇形性は認められなかった。(参照3)

#### (2) 生殖毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、雌雄) にエリスロマイシンを交配前、交配期間、妊娠中及び連続2世代にわたる児の離乳までを通じて経口投与 (~125 mg/kg 体重/日) した結果、催奇形性及び生殖障害は発現しなかった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である125 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

#### (3) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (ddY系) の妊娠8~13日にエリスロマイシンを経口投与 (2,000 mg/kg 体重/日) した。

その結果、妊娠19日の母体体重及び胎児体重が減少したが、外表、内臓及び骨格異常はみられなかった。

本試験におけるNOAELは、唯一の用量である2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照3)

#### (4) *in vitro* 精子試験

ヒトの精子では、羊、牛、ウサギ及び馬と同様、高用量のエリスロマイシンに短時間暴露された場合、運動性障害及び殺精子影響が誘発された。1,000 IU のエリスロマイシンは牛の凍結精子の運動性を阻害した。

ヒトの精子の運動特性、生存能力及び先体反応に対するエリスロマイシンの影響について調べられた。24 時間培養の精子では、0.1 mg/mL より高濃度のエリスロマイシンにより、精子の運動性、平均経路速度、直線速度及び曲線速度が亢進した。平均外側頭移動及び生存能力は、1 mg/mL の添加で有意に減じたが、精子の先体反応には影響はみられなかった。(参照 3)

#### (5) 受胎能試験 (ラット) (参考データ)

ラット (SD 系、雌 24 匹/群) にラクトビオン酸エリスロマイシンを単回子宮内投与 (0、70 及び 280 mg/kg 体重) し、20 匹/群は交配させ、残り 4 匹/群は交配せず投与 21 日後に剖検した。交配動物については、交配 14 日後、黄体数並びに着床数及び胚の総数を調べた。非交配動物では、子宮の線維化及び内腔閉鎖について調査した。ラクトビオン酸エリスロマイシンの投与により黄体数には変化がなかったが、用量依存的な受胎率及び着床数の減少 (着床前死亡の増加) がみられた。投与動物では、投与 21~35 日後に子宮の線維化及び内腔閉鎖の範囲及び重篤度が増大した。(参照 3)

### 8. 免疫反応試験 (マウス)

マウス (ddY 系) にエリスロマイシンを 7 日間腹腔内、静脈内、皮下及び経口投与 (250 mg/kg 体重/日) した結果、大量の胸腺細胞活性化因子並びにインターロイキン 1 及び 6 が生成された。これはエリスロマイシンが免疫賦活性を持つことを示唆している。(参照 3)

### 9. 微生物学的影響に関する試験

#### (1) 臨床分離菌に対する MIC<sup>①</sup> (ヒト由来)

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

表 6 ヒト腸内細菌におけるエリスロマイシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		エリスロマイシン	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	16~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	2	0.25~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	32	2~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~2
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	0.5~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	2	≤0.06~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	2	0.12~8
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	0.25	0.12~0.5
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp. 及び *Propionibacterium* sp. の ≤0.06 µg/mL であった。MICcalc<sup>3</sup> は 0.204 µg/mL (0.000204 mg/mL) と算出された。

(2) 臨床分離菌に対する MIC<sub>2</sub> (ヒト由来)

ヒト臨床分離嫌気性菌 (225 菌株) に対するエリスロマイシンの活性が調べられた (表 7)。エリスロマイシンは *Peptostreptococcus* sp.、*Propionibacterium* sp.、*Bifidobacterium* sp. 及び *Lactobacillus* sp. の大部分を 0.5 µg/mL 以下の濃度で阻害した。(参照 3)

<sup>3</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90% 信頼限界の下限值

表 7 ヒト臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	34	8.0	≤0.1~64.0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	9	0.5	≤0.1~1.0
他の <i>Bacteroides</i> sp./ <i>Selenomonas</i> sp.	51	1.0	≤0.1~≥256
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	10	8.0	4.0~64.0
他の <i>Fusobacterium</i> sp.	4	4.0	2.0~32.0
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Gaffkya</i> sp.	42	2.0	0.5~≥256
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	13	≤0.1	≤0.1~2.0
嫌気性及び微好気性連鎖球菌	4	0.5	0.5
グラム陰性菌	19	2.0	0.5~16.0
<i>Eubacterium</i> sp.	9	0.5	≤0.1~0.5
<i>Arachnia propionica</i>	1	1.0	1.0
<i>Propionibacterium</i> sp.	8	≤0.1	≤0.1~1.0
<i>Bifidobacterium</i> sp.	5	≤0.1	≤0.1~0.5
<i>Lactobacillus</i> sp.	8	≤0.1	≤0.1~≥256
<i>Clostridium perfringens</i>	1	1.0	1.0
他の <i>Clostridium</i> sp.	7	0.5	≤0.1~1.0

(3) 臨床分離菌に対する MIC③ (ヒト由来)

健康なヒト (8名) の糞便由来の *Bifidobacterium* sp. 及び *Lactobacillus* sp. の計 122 菌株のエリスロマイシン感受性について調べた結果、ほとんどの菌株の MIC は低値 (1 μg/mL 未満) を示したが、いくつかの菌株では高い耐性 (*Lactobacillus* sp. 及び *Bifidobacterium* sp. でそれぞれ 1,024 μg/mL 及び 128 μg/mL を超えた。) を示した。(参照 3)

(4) *Bifidobacterium* sp. のエリスロマイシン感受性

37 菌株の *Bifidobacterium* sp. (*B. bifidum*, *B. longum* 及び *B. infantis*) のエリスロマイシンに対する感受性を調べた結果、大部分の *Bifidobacterium* sp. の MIC<sub>50</sub> は 0.19 μg/mL 未満であった。

代表的な *Bifidobacterium* sp. 10 菌種の 18 菌株のエリスロマイシンに対する感受性がディスク拡散法で調べられた結果、10<sup>8</sup> cells/mL の懸濁液において、15 μg のエリスロマイシンは全被験細菌の成長を阻害した。より低い濃度については調べられていない。(参照 3)

## (5) マウスを用いた試験

ヒトの糞便中細菌叢を接種されたノトバイオトマウスを用いて、腸内の定着抵抗性におけるエリスロマイシンの影響が調べられた。マウスは予め免疫不全症患者の潜在的な病原体である6菌株を接種された。無投与のヒト(11名)由来の糞便試料を無投与の無菌マウス又はエリスロマイシン(10,000 ppm)前投与無菌マウスに接種した。

糞便中腸内細菌叢の総細菌数はヒトドナー及びレシピエントマウスで有意な差はなく、エリスロマイシンの投与による影響はなかった。レシピエントマウスにおける、エリスロマイシンの接種菌株に対する拮抗作用(microbial antagonism)を調べたところ、エリスロマイシンは腸内細菌を含む感受性菌株の抑制を引き起こした。しかし、エリスロマイシンは優勢細菌叢を大きくは阻害しなかった。エリスロマイシンは *Candida albicans*、*Clostridium perfringens* 又はエリスロマイシン感受性 *Escherichia coli* の定着の抑制には作用しなかった。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*、*Clostridium difficile* 及びエリスロマイシン耐性 *E. coli* に対する定着の抑制を減弱させた。(参照3)

## (6) ヒトの経口投与試験

健康なヒトボランティアにエリスロマイシンを3週間経口投与(3g/ヒト/日)した結果、最終投与2日後に糞便中腸内細菌数が減少した( $10^2$  腸内細菌/g未満)。糞便中の腸内細菌数は、投与中止後には投与前のレベルに回復した。

ヒトボランティア(18名)にエリスロマイシンを5日間経口投与(1、2及び3g/ヒト/日)した結果、17名で糞便1g中の腸内細菌数が1,000分の1に減少した。全投与群で同様の影響がみられたが、最終投与4日後には腸内細菌数は投与前のレベルに回復した。(参照3)

## 10. ヒトにおける知見

### (1) 免疫反応

エリスロマイシンの過敏反応はヒトでは稀である。軽度の臨床徴候(発疹、瘙痒、蕁麻疹及び血管性浮腫)が投与された患者の0.5%未満に認められている。

エリスロマイシンに対するヒトの皮膚アレルギー反応は報告されているが、その発生率は低い。患者にステアリン酸エリスロマイシンを経口投与(15mg/kg体重、錠剤)したところ、急性の呼吸反応を呈したが、この患者は血清中にIgE及び非IgEエリスロマイシン抗体を持っていたことからタイプ1及び3のアレルギー反応の関与が示唆された。

ヒトにステアリン酸エリスロマイシンを3日間投与(500mg/ヒト/日、錠剤)した場合、ヒトの多核白血球における持続的で異常な遊走が改善された。

エリスロマイシンにより溶血性貧血が引き起こされ、患者の血清中には抗エリスロマイシンIgMがみられた。

例外的ではあるが、エリスロマイシンが肝臓損傷の原因となることがあるとされている。肝臓損傷はマグロライドの代謝産物が肝細胞を変化させて起こる特殊なアレルギー反応によって引き起こされる。(参照 3)

## (2) 胃腸への影響

ヒトでは、エリスロマイシンの経口投与の影響として最も一般的にみられるのが胃腸への影響であり、特に高用量投与時に、頻発性の腹痛、吐き気、嘔吐及び下痢が発現する。2 g/ヒト/日以上の高用量投与により、胃腸の異常が5~30%の患者に引き起こされる。これらの異常は最終投与24~48時間後に消失する。(参照 3)

## (3) 肝毒性

肝毒性は主に成人で発現し、エリスロマイシンを1 g/ヒト/日の用量で10日間以上投与された患者や治療を繰り返した患者に最もよく発現する可能性がある。この肝毒性の半数は無症候性であるが、エリスロマイシンエステルを1 g/ヒト/日の用量で10~16日間以上にわたり投与された患者の12%に合併症が発症したと報告されている。

小児では、エリスロマイシンの投与(1.2 g/ヒト/日)でトランスアミナーゼの上昇がみられたが、0.6 g/ヒト/日の投与ではみられなかった。妊娠女性では、妊娠中3週間以上にわたりエリスロマイシンエステルを投与された97名中14名にASTの増加がみられた。ASTは投与中止後に通常のレベルに戻った。

可逆性の胆汁うっ滞性黄疸がエリスロマイシンの全ての形態(塩基、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、エチルコハク酸塩及びエステル)で発生するが、エリスロマイシンエステルでは胆汁うっ滞が生じる頻度がより高い。(参照 3)

## (4) 聴神経障害

エリスロマイシンの高用量非経口投与により一過性の難聴がみられた。聴覚毒性反応はステアリン酸エリスロマイシン、プロピオン酸エリスロマイシン及びエチルコハク酸エリスロマイシンにおいてみられた。これらは投与中止数日後に回復し、高用量投与又は腎不全の高齢の患者ではより高頻度に発生した。(参照 3)

## (5) 催奇形性

母親のエリスロマイシン使用と児の心臓異常リスクの関連性について調べられた。染色体異常と判明しているものを除く心臓血管異常の5,015例及び対照の小児57,730例が用いられた。

母親のエリスロマイシン使用と児の心臓血管異常との間に関連性が認められたが、これらの関連性については、おそらくある程度は、基礎疾患による交絡又は不十分な統計処理によるものであると考えられた。



210,799組の親子を用いた生殖に係るコホート研究において、出生前の母親のエリスロマイシン使用と児の肥厚性幽門狭窄との関連性が評価された。その結果、妊娠32週又は妊娠期間中のどの時点においてもエリスロマイシンの出生前投与と児の肥厚性幽門狭窄との間に関連性はなかった。

妊娠中のヒトのエリスロマイシン経口投与に起因する催奇形性を評価する疫学調査が行われた。先天異常のある胎児又は新生児の母親(22,865名)のうち113名(0.5%)がエリスロマイシンを投与されていた。このケースコントロール研究では、妊娠2~3か月目におけるエリスロマイシンによる催奇形性は示されなかった。

妊娠初期にエリスロマイシンを摂取した女性と、その児を対象に、小児の心臓奇形のリスクについて調べられた。エリスロマイシン投与後の心臓血管の奇形及び幽門狭窄のリスクは妊娠初期にエリスロマイシンに暴露されることにより増加した。(参照3)

### III 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関における評価

##### (1) JECFA における評価

JECFAでは、エリスロマイシンのADIの設定において、毒性学的影響より微生物学的影響の方がより関連性が高いと考え、最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC<sub>50</sub> から、以下のとおり微生物学的ADI (0.7 µg/kg 体重/日) が設定された。

$$\text{ADI} = \frac{0.0001^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 1^{*4} \times 60^{*5}} = 0.0007 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1: 最も感受性の高い属の MIC<sub>50</sub>

\*2: 結腸内容物

\*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—エリスロマイシンはヒトにおいて吸収されにくく、ラットの経口投与試験では約37~43%が消化管内及び便から回収されたことから、安全側に見積もって50%とした。

\*4: 定着障壁の崩壊に係る微生物学的データにより安全係数は1とした。

\*5: ヒト体重

一方、データの不足及び得られたデータの不確実性から信頼性のある毒性学的ADIは設定できないとされ、毒性学的なエンドポイントと微生物学的ADI (0.7 µg/kg 体重/日) を比較することにより、暴露マージンが検討された。毒性学的エンドポイントとして最も適切と考えられたのは、ラットを用いたステアリン酸エリスロマイシンの2年間発がん性試験で得られた LOAEL (210 mg/kg 体重/日) で、微生物学的ADIはこの LOAEL に対し30万倍のマージンがある。

また、疫学調査から、ヒトに対する影響として、エリスロマイシンを投与されている母親の母乳を介して、出生後早期にエリスロマイシンに暴露された乳幼児に肥厚性幽門狭窄が発現する可能性があることが判明している。ヒトの治療用量を500 mg/ヒト (8 mg/kg 体重/日) と仮定すると、微生物学的ADIは1万倍以上のマージンがある。

以上のことから、JECFA では、これらの毒性学的影響については、残留エリスロマイシンによるリスクが生じるとは考えられないとし、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI である 0.7 µg/kg 体重/日を設定している。(参照 3)

## (2) EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI は設定されておらず、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI が採用されている。

エリスロマイシンに最も感受性の高い *Bifidobacterium* sp. の MIC<sub>50</sub> (0.1 µg/mL) に、1 日糞便量 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.5、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI が以下のとおり 0.005 mg/kg 体重/日と算定されている。(参照 4、6)

$$\text{ADI} = \frac{0.0001 \times 10^{*2}}{1^{*1}} \times 150^{*3} \div \frac{0.5^{*4} \times 60}{1} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1：最も感受性の高い微生物の MIC<sub>50</sub> を使用することにより、1 とする。

\*2：*in vitro* 及び *in vivo* の知見の差を考慮して 10 とする。

\*3：1 日糞便量として 150 mL とする。

\*4：腸内細菌叢が暴露される分画；ヒトデータより 0.5 とする。

## 2. 毒性学的 ADI について

エリスロマイシンは、各種遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、発がん性も認められないことから、ADI を設定することが可能と判断した。

しかしながら、エリスロマイシンについては、JECFA では、毒性学的データの不足及び不確実性から毒性学的 ADI を設定できないとしている。また、EMEA においても、毒性学的 ADI を設定しておらず、JECFA 及び EMEA では、エリスロマイシンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。

また、3. において算出された微生物学的 ADI 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性試験で得られた最小の NOAEL であるラットの 68 週間慢性毒性試験の NOAEL 12mg/kg 体重/日に対し 8 千倍のマージンがあり、ラットの 2 年間発がん性試験の LOAEL 210 mg/kg 体重/日に対し 14 万倍のマージンがある。この微生物学的 ADI は、毒性学的影響に対し十分なマージンが得られていることも考慮し、本委員会としては、エリスロマイシンの食品健康影響評価として微生物学的な影響に基づき ADI を設定することが適当であると判断した。

## 3. 微生物学的 ADI について

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

エリスロマイシンのMIC<sub>calc</sub>0.000204 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画0.5、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000204^{*1} \times 220^{*2}}{0.5^{*3} \times 60^{*4}} = 0.0015 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1: 試験薬に感受性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限值

\*2: 結腸内容物量

\*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—ヒトにおけるエリスロマイシンの経口投与による生物学的利用率は投与量の 50 %未満とされていること及び胃酸により分解され抗菌活性が低下することを考慮して 50%とした。

\*4: ヒト体重

#### 4. ADI の設定について

微生物学的 ADI の 0.0015 mg/kg 体重/日は、毒性学的な影響についても勘案されていると考えられることから、エリスロマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

エリスロマイシン 0.0015 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 8 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日) 等	
			JECFA	EMEA
マウス	14 日間亜急性毒性試験	0、580、1,160、2,300、 2,800、5,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	580 嗜眠、被毛粗剛	
	13 週間亜急性毒性試験	0、150、300、600、1,300、 2,600 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	600 体重低値	
	2 年間発がん性試験	雄：0、270、545 雌：0、 250、500 (塩不明・混餌)	設定できず 発がん性なし	
		0、350、700、1,400 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)		— 発がん性なし
	発生毒性試験	2,000 (エリスロマイシン・経口)	2,000 毒性影響なし 催奇形性なし	— 催奇形性なし
ラット	14 日間亜急性毒性試験	0、360、720、1,160、1,400、 2,250 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	720 体重低値	
	6 週間亜急性毒性試験	800 (エリスロマイシン、 PELS、ラクトビオン酸エリスロマイシン・経口)	— PELS 投与群：体重増加抑制、死亡率増加、肝内胆汁うっ滞、毛囊萎縮 ラクトビオン酸エリスロマイシン投与群：ALP 増加、肝内胆汁うっ滞	— エリスロマイシン：毒性影響なし
	13 週間亜急性毒性試験	0、90、180、360 (エリスロマイシン・混餌)	360 毒性影響なし	
		90~370 (エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響なし

	13 週間亜急性毒性試験 (続き)	0、60、120、240、480、1,000 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	60 嗜眠	
	3 か月間亜急性毒性試験	0、50、100、250、500 (エリスロマイシンエステル・経口)	— 毒性影響なし	
	68 週間慢性毒性試験	0、0.12、1.2、12 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	12 明確な毒性影響なし	
	2 年間発がん性試験	雄：0、180、370 雌：0、210、435 (ステアリン酸エリスロマイシン・混餌)	LOAEL：210 非腫瘍性の肝肉芽腫、骨髄の細網細胞過形成 発がん性なし	
		0、125、250、500 (エチルコハク酸エリスロマイシン・混餌)		— 発がん性なし
	3 世代生殖発生毒性試験	0、1.05 (チオシアン酸エリスロマイシン・混餌)	生殖毒性なし 催奇形性なし	生殖毒性なし 催奇形性なし
	生殖発生毒性試験	0~125 (エリスロマイシン・経口)	125 生殖毒性なし 催奇形性なし	
ウサギ	31 日間亜急性毒性試験	100、200 (エリスロマイシン(塩不明)・経口)		— 毒性影響なし
イヌ	10 週間亜急性毒性試験	0、50、100、220 (エリスロマイシンエステル・経口)	220 毒性影響なし	
	13 週間亜急性毒性試験	0、50、75、100 (エリスロマイシン・経口)	100 毒性影響なし	
	3 か月間亜急性毒性試験	50~100 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン・経口)		— 毒性影響なし

	1年間慢性毒性試験	最初の3か月：0、50、75、100 その後9か月：100 (エリスロマイシン・経口)	— 毒性影響なし	
	12か月間慢性毒性試験	50 (グルコヘプトン酸エリスロマイシン)		— 毒性影響なし
微生物学的 ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMEA : 0.005 mg/kg 体重/日		
微生物学的 ADI の設定根拠		JECFA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC <sub>50</sub> 0.1 µg/mL EMEA : <i>Bifidobacterium</i> sp. の MIC <sub>50</sub> 0.1 µg/mL CVMP 算出式		
ADI		JECFA : 0.0007 mg/kg 体重/日 EMEA : 0.005 mg/kg 体重/日		

PELS : プロピオニルエリスロマイシンエステルラウリル硫酸

— : 記載なし

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) )
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IgE	免疫グロブリン E
IgM	免疫グロブリン M
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
Vd	分布容積
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index 14th Edition, 2006
3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 57, ERYTHROMYCIN ,p31-66, 2006
4. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (2), 2000
5. エリスロマイシン製剤の承認申請添付資料の概要
6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ERYTHROMYCIN, SUMMARY REPORT (1), 2000
7. APVMA: Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority, AUSTRALIAN RESIDUES MONOGRAPH FOR ERYTHROMYCIN. 1998
8. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, RESIDUE EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUGS. 66<sup>th</sup> meeting , ERYTHROMYCIN , 2006
9. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査



エリスロマイシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 24 年 11 月 27 日～平成 24 年 12 月 26 日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 1 通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
1	<p>1. 資料は広範囲にわたり、とりわけヒトへの影響まで言及された情報まで整理された資料に基づいた、委員会の最終判断は極めて妥当と思います。</p> <p>2. また、当抗生物質のヒトでの服用により、聴覚障害の発症が服用を停止することで回復するという情報は極めて有意義な情報と言えると思います。</p> <p>3. 魚類（ハマチ等）における飼料添加物としての使用で、当抗生物質は内蔵への蓄積が多いようです。養殖系の魚類の上市において、内蔵は廃棄するよう行政指導をお願いするしだいです。</p> <p>4. また畜産経済動物における使用において、肝臓、腎臓での残留量の懸念を払拭する意味でも、畜産経済動物の屠場への出荷時には、当抗生物質が体内から消失するべく十分な時間の経過後、屠場への出荷ならびに上市するよう、行政指導をお願いいたします。</p> <p>5. 上記はいずれも、当抗生物質による国民への無差別な曝露を最小限に抑える為にも、行政側としては必要な処置かと感じました。</p>	<p>1 及び 2. につきまして、御意見ありがとうございました。</p> <p>3. から 5. につきましてははまとめて回答いたします。</p> <p>肥料・飼料等専門調査会では、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、リスク管理に関するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。</p>

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。

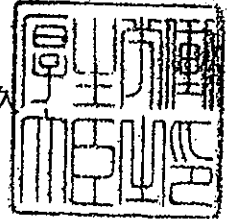


大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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 項の規定に基づくピペラジンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ピペラジン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：ピペラジン [ Piperazine (ISO) ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

線虫類、特に *Ascaris* 属に対する活性を持つ寄生虫駆除剤である。

国内では馬、豚及び鶏（産卵鶏を除く）を対象に、ピペラジンのアジピン酸塩が回虫、蟯虫等の寄生虫駆除剤として承認されている。また、海外ではピペラジン及びその塩類は、牛、馬、豚、鶏及び七面鳥の寄生虫駆除剤として使用されており、ヒトの寄生虫駆除剤としても使用されている。

(3) 化学名

英名：Piperazine、Hexahydropyrazine、Diethylenediamine

(参考)

アジピン酸ピペラジン

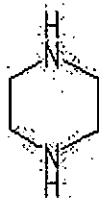
Piperazine adipate

Piperazine hexanedioate

クエン酸ピペラジン

Piperazine citrate

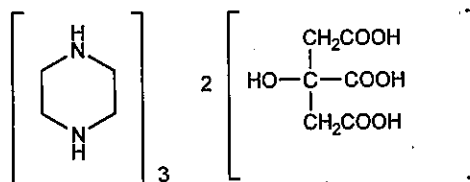
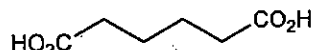
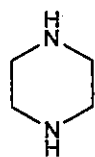
(4) 構造式及び物性



分子式 :  $C_4H_{10}N_2$

分子量 : 86.14

(参考)



アジピン酸ピペラジン

分子式 :  $C_4H_{10}N_2 \cdot C_6H_{10}O_4$

分子量 : 232.28

クエン酸ピペラジン

分子式 :  $(C_4H_{10}N_2)_3 \cdot 2C_6H_8O_7$

分子量 : 642.66

## (5) 適用方法及び用量

ピペラジンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

### 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ピペラジンを有効成分とする強制経口投与剤 (飼料添加・飲水添加)	豚	アジピン酸ピペラジン 200~500 mg/kg 体重を混飼投与 (ピペラジン 74.2~185.5 mg/kg 体重)	7日間
	鶏 (産卵鶏を除く)	アジピン酸ピペラジン 100~380 mg/kg 体重を投与 (ピペラジン 37.1~141.0 mg/kg 体重)	5日間
	馬	アジピン酸ピペラジン 120~360 mg/kg 体重を投与 (ピペラジン 44.5~133.6 mg/kg 体重)	11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

・ピペラジン

#### ② 分析法の概要

##### i) 豚及び鶏

試料からアンモニア含有アセトニトリル又はメタノールで抽出し、ヘプタフルオロ酪酸溶液を添加した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

あるいは、試料からメタノール及びジクロロメタンで抽出し、 $C_{18}$ カラム及び逆相-陽イオン交換ミックスモードカラム (MCX) を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.03~0.09 mg/kg

検出限界 : 0.009~0.03 mg/kg

ii) 馬

試料からジクロロメタン及び10%トリクロロ酢酸溶液で抽出し、10 mol/L 水酸化ナトリウム溶液でpH3に調整した後、MCXを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 豚（雄1頭、雌2頭）にクエン酸ピペラジン製剤を、ピペラジンとして460mg/kg体重を単回強制経口投与し、休薬期間（7日間）経過後に屠殺採材し、肝臓及び腎臓中のピペラジン濃度をLC-MSで定量した。

表1. 豚にクエン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与7日後
肝臓	<0.01 (3)
腎臓	<0.03 (3)

検出限界：肝臓 0.01 mg/kg、腎臓 0.03 mg/kg  
数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 豚16頭（雌8頭、去勢8頭）にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして500 mg/kg体重を単回強制経口投与し、投与後1、4、7及び14日後に屠殺採材し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び小腸中のピペラジン濃度をLC-MS/MSで定量した。

表2. 豚にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	4	7	14
筋肉	3.97±1.07 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
肝臓	5.68±1.34 (4)	0.1±0.04 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
腎臓	21.93±3.99 (4)	0.1±0.03 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)
脂肪付皮膚	1.89±0.48 (4)	0.11±0.06 (4)	<0.03 (2), 0.0579, 0.0832	<0.03 (2), 0.0389, 0.0371
小腸	7.78±2.11 (4)	0.2±0.06 (4)	<0.03 (4)	<0.03 (4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び小腸については、統計学的解析<sup>注)</sup>により最大許容濃度の上限を算出した。

表3. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	肝臓	腎臓	脂肪付皮膚	小腸
豚（投与後7日）	0.15	0.29	0.54	0.093

注)「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果が

ら、直線回帰分析を用いて最大許容濃度の上限を算出。

分析値が定量限界未満かつ検出限界 (0.009 mg/kg) 以上の場合は当該分析値を、検出限界未満の場合は検出限界の1/2の値をそれぞれ用いて解析を行った。

- ③ 鶏 3羽にクエン酸ピペラジン製剤を、ピペラジンとして 350 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、休薬期間 (5 日後) 経過後に屠殺採材し、肝臓及び皮膚中のピペラジン濃度を LC-MS で定量した。

表 4. 鶏にクエン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与 5 日数
肝臓	0.02±0.02(3)*
皮膚	0.054±0.005(3)

検出限界 : 0.01 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値及び標準偏差を算出した。

- ④ 鶏 36羽 (雄 18羽、雌 18羽) にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして 380 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与後 1、3、5 及び 10 日経過後に屠殺採材し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪付皮膚及び心臓中のピペラジン濃度 LC-MS/MS で定量した。

表 5. 鶏にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.42±0.26(3)	<0.03(2), 0.0322	<0.03(3)	<0.03(3)
肝臓	1.21±0.5(3)	<0.03(2), 0.0568	<0.03(3)	<0.03(3)
腎臓	2.4±1.16(3)	<0.03(2), 0.0565	<0.03(3)	<0.03(3)
脂肪付皮膚	0.4±0.09(3)	0.06±0.01(3)	<0.03(2), 0.0308	<0.03(3)
心臓	0.45±0.26(3)	<0.03(2); 0.0342	<0.03(3)	<0.03(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、腎臓及び脂肪付皮膚については、統計学的解析<sup>(注)</sup>により最大許容濃度の上限を算出した。

表 6. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	腎臓	脂肪付皮膚
鶏 (投与後 5 日)	0.59	0.12

注) 分析値が定量限界未満かつ検出限界 (0.009 mg/kg) 以上の場合は当該分析値を、検出限界未満の場合は検出限界の1/2の値をそれぞれ用いて解析を行った。

- ⑤ 馬 12頭 (雄 2頭、セン 6頭、雌 4頭) にアジピン酸ピペラジン製剤を、アジピン酸ピペラジンとして 360 mg/kg 体重を単回強制経口投与し、投与後 5、11、14 及び 18



日経過後に屠殺採材し、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸中のピペラジン濃度を LC-MS/MS で定量した。

表 7. 馬にアジピン酸ピペラジン製剤を強制単回投与した後の組織中のピペラジン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	5	11	14	18
筋肉	0.08±0.06(3)	<0.01(3)	<0.01(3)	<0.01(3)
肝臓	0.88±0.26(3)	0.10±0.03(3)	0.12±0.08(3)	0.08±0.04(3)
腎臓	0.39±0.38(3)	0.03±0.01(3)	0.04±0.02(3)	<0.01, 0.04, 0.05
脂肪	0.05±0.05(3)	<0.01, 0.01, 0.03	0.03±0.02(3)	<0.01(2), 0.01
小腸	0.62±0.35(3)	0.09±0.02(3)	0.09±0.05(3)	0.09±0.05(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、肝臓、腎臓及び小腸については、統計学的解析<sup>(2)</sup>により最大許容濃度の上限を算出した。

表 8. ピペラジンの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	肝臓	腎臓	小腸
馬 (投与後 11 日)	2.4	1.9	2.6

### 3. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたピペラジンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 25 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 13 週間

安全係数 : 100

ADI : 0.25 mg/kg 体重/day

ピペラジンについて、マウスへのピペラジンの単独投与、ラットへのピペラジン及び亜硝酸塩の混合投与では、発がん性は認められていないが、マウスへの高用量のピペラジン及び亜硝酸塩の混合投与、ピペラジン及び高用量の亜硝酸塩の混合投与では、肺腺腫の発生増加が認められている。

ヒトにおいて、経口投与されたピペラジンが、ニトロソ化され、実験動物において発がん物質である N-モノニトロソピペラジンとなる可能性がある。しかし、EMEA では、米国環境保護庁発がん物質評価部等で実施されている数学的モデルを用いて検討した結果、ピ

ペラジンに発がんの危険性があるとしても極めて小さいと考えられるとしている。

以上から、ピペラジンのヒトに対する亜硝酸との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さ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考えられた。

#### 4. 諸外国における状況

JECFA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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において豚、鶏に、EUにおいて豚、卵に基準値が設定されている。

#### 5. 基準値案

##### (1) 残留の規制対象

ピペラジンとする。

##### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

##### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) 注)
一般 (1歳以上)	6.0
幼小児 (1~6歳)	15.1
妊婦	5.8
高齢者 (65歳以上)	4.4

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

暴露評価は、食品中に残留するピペラジン由来の残留物の全てがピペラジンと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるピペラジンの割合（総残留比）は表9のとおりと仮定した。

表9. 食用組織中の総残留に占めるピペラジンの割合（総残留比）

	総残留に占める割合 (%)			
	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
豚 (投与後4日)	3	3	5	14
鶏 (投与後4日)	<8*	6 (皮膚)	3	-*

\*：鶏の筋肉についてはピペラジンの残留濃度が定量限界未満のため正確な割合を算出できず、また、腎臓についてはデータがないことから、総残留比が最も小さい肝臓の値(3%)を用いて暴露評価を行った。

※馬については、代謝に関するデータがないため、豚の総残留比を用いて暴露評価を行っ

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。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.03 0.01		○ ○			<0.03(n=4)(投与後7日) <0.01(n=3)(投与後11日)
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5 0.09		○ ○			0.54(統計学的解析)(投与後7日) 0.03±0.02(n=3)(投与後14日)
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.2 2		○ ○			0.15(統計学的解析)(投与後7日) 2.4(統計学的解析)(投与後11日)
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 2		○ ○			0.29(統計学的解析)(投与後7日) 1.9(統計学的解析)(投与後11日)
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5 3		○ ○			0.54(統計学的解析)(投与後7日) 2.6(統計学的解析)(投与後11日)
乳						
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.03		○			<0.03(n=3)(投与後5日)
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.1		○			0.12(統計学的解析)(投与後5日)
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.08		○			0.02±0.02(n=3)(投与後5日)
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.6		○			0.59(統計学的解析)(投与後5日)
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.6		○			(鶏の腎臓参照)
鶏の卵 その他の家きんの卵						
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類						
はちみつ						

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。

ピペラジンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値* (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.03	1.00	700.0*	556.7*	720.0*	510.0*
豚の脂肪	0.5	16.67				
豚の肝臓	0.2	4.00	0.4	2.0	0.0	0.4
豚の腎臓	0.3	2.14	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.5	16.67	10.0	5.0	1.7	6.7
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.33	40.0*	10.0*	40.0*	40.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.09	3.00				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	2	40.00				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2	14.29				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	3	100.00				
鶏の筋肉	0.03	1.00	31.2*	22.7*	33.0*	23.2*
鶏の脂肪	0.1	1.67				
鶏の肝臓	0.08	2.67	1.9	1.3	0.0	2.1
鶏の腎臓	0.6	20.00	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.6	20.00	38.0	24.0	58.0	28.0
計			821.4	621.7	852.7	610.4
ADI 比 (%)			6.0	15.1	5.8	4.4

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

※: 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

\*: 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19年 3月 5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21年10月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知  
平成28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問  
平成28年 5月27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]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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組合員活動部部长
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

ピペラジン

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.03
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.01
豚の脂肪	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.09
豚の肝臓	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2
豚の腎臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
豚の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	3
鶏の筋肉	0.03
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.08
鶏の腎臓	0.6
鶏の食用部分	0.6

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

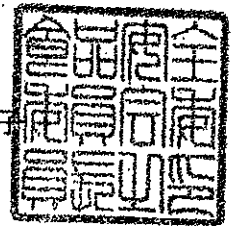
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第928号  
平成21年10月1日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年3月5日付け厚生労働省発食安第0305033号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピペラジンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりです。なお、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

ピペラジンの一日摂取許容量を0.25 mg/kg 体重/日とする。



**動物用医薬品評価書**

**ピペラジン**

**2009年10月**

**食品安全委員会**

## 目次

	頁
○審議の経緯 .....	3
○食品安全委員会委員名簿 .....	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 .....	4
○要約 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 有効成分の一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況等 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験及び残留試験 .....	7
(1) 薬物動態試験（豚） .....	7
(2) 薬物動態試験（鶏） .....	7
(3) 薬物動態試験（ヒト） .....	8
(4) 残留試験（豚） .....	8
(5) 残留試験（鶏） .....	8
(6) 残留試験（鶏卵） .....	9
2. 一般薬理 .....	9
3. 急性毒性試験 .....	10
4. 亜急性及び慢性毒性試験 .....	11
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット） .....	11
(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット） .....	11
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ） .....	11
(4) 26週間及び52週間慢性毒性試験（ラット） .....	11
5. 発がん性試験 .....	12
(1) マウス .....	12
(2) ラット .....	12
(3) ヒト .....	12
6. 生殖発生毒性試験 .....	13
(1) 2世代繁殖試験（ラット） .....	13
(2) 催奇形性試験（ラット） .....	13
(3) 催奇形性試験（ウサギ） .....	13
7. 遺伝毒性試験 .....	13
8. その他 .....	14
(1) 安全性試験 .....	14
(2) ヒトに対する影響 .....	14

Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	15
1. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について .....	15
2. 食品健康影響評価について .....	16
・表 7 .....	17
・別紙 1 .....	18
・参照 .....	19

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)  
2007年 3月 5日 厚生労働大臣より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0305033号)  
2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会(要請事項説明)  
2009年 3月 17日 第10回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2009年 5月 15日 第109回動物用医薬品専門調査会  
2009年 8月 6日 第297回食品安全委員会(報告)  
2009年 8月 6日 より2009年9月4日 国民からの御意見・情報の募集  
2009年 9月 29日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2009年 10月 1日 第303回食品安全委員会(報告)  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (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

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
村田 容常

\*: 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森 国敏	(座長)		
井上 松久	(座長代理)		
青木 宙		寺本 昭二	
今井 俊夫		頭金 正博	
今田 由美子		戸塚 恭一	
江馬 眞		中村 政幸	
小川 久美子		能美 健彦	
下位 香代子		山崎 浩史	
津田 修治		吉田 緑	
寺岡 宏樹			

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏	(座長)
林 眞	(座長代理)
渋谷 淳	
嶋田 甚五郎	
鈴木 勝士	
寺本 昭二	
平塚 明	

(2008年4月22日まで)

三森 国敏	(座長)
林 眞	(座長代理)
井上 松久	
今井 俊夫	
津田 修治	
寺本 昭二	
頭金 正博	

(2008年4月23日から)

三森 国敏	(座長)
井上 松久	(座長代理)
今井 俊夫	
津田 修治	
寺本 昭二	
頭金 正博	
能美 健彦	

## 要約

寄生虫駆除剤である「ピペラジン」(CAS No. 110-85-0)について、各種評価書等(EMEA レポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態(豚、鶏及びヒト)、残留(豚、鶏及び鶏卵)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性及び慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(マウス、ラット及びヒト)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)及び遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、ピペラジンのヒトに対する亜硝酸との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると考えられた。

毒性試験で、最も低いNOAELは、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験におけるNOAEL 25 mg/kg 体重/日である。

ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10を適用し、100とすることが適当である。

このことから、ADIとしては、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用し、0.25 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピペラジン

英名：Piperazine

### 3. 化学名

CAS(110-85-0)

英名：Piperazine、hexahydropyrazine、diethylenediamine

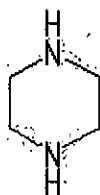
### 4. 分子式

$C_4H_{10}N_2$

### 5. 分子量

86.14

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2~4)

ピペラジンは、線虫類、特に *Ascaris* 属に対する活性を持つことから、豚、産卵鶏を含む鶏等を対象として、動物用医薬品の寄生虫駆除剤として用いられる。

日本では、ピペラジンを用いた動物用医薬品は、馬、豚及び鶏（産卵鶏を除く）を対象に、ピペラジンのクエン酸塩、リン酸塩、二硫化炭素及びアジピン酸塩が回虫、蟯虫等の寄生虫駆除剤として承認されている。(表 1)

日本薬局方に、ピペラジンのアジピン酸塩及びリン酸塩水和物が収載されている。

外国ではピペラジン及びその塩類は、牛、馬、豚及び鶏の寄生虫駆除剤として使用されており、ヒトの寄生虫駆除剤としても使用されている。

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

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

表1 ピペラジンをを用いた動物用医薬品

成分	対象動物	投与方法	使用量(mg/kg 体重)	休薬期間
クエン酸ピペラジン	馬	経口	110~330	11日
	豚		180~460	7日
	鶏*		90~350	5日
リン酸ピペラジン	成鶏*	経口	1 g/羽/日	7日
	中雛*		0.5 g/羽/日	
二硫化炭素ピペラジン	馬	経口	75~150	11日
アジピン酸ピペラジン	馬	経口	120~360	11日
	豚		200~500	7日
	鶏*		100~380	5日

※産卵鶏を除く

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA 評価書等（参照 2~8）をもとに、毒性に関する科学的知見を整理したものである。

### 1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験及び残留試験

#### (1) 薬物動態試験（豚）（参照 2~4）

豚（雌雄各 1 頭）に  $^{14}\text{C}$ -ピペラジン二塩酸塩を経口投与（300 mg/kg 体重；ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重）したところ、吸収は速やかであった。放射活性の血漿  $C_{\max}$ （ピペラジンとして 22.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は投与 1 時間後に認められた。主要な排泄経路は尿中で、放射活性の血漿中濃度の速やかな低下と一致しており、ピペラジン及びその代謝物は速やかに排泄された。投与後 24 時間以内に総放射活性の 46% が尿中から回収された。尿及び糞中における主要成分は、ピペラジンの未変化体（尿中における投与 24 及び 168 時間後の未変化体の占める割合はそれぞれ 82 及び 61%）であったが、両排泄物中に特定できない代謝物が認められた。投与後 168 時間には、尿及び糞中からそれぞれ 55.7 及び 15.9% の放射活性が回収された。

#### (2) 薬物動態試験（鶏）（参照 2~4）

鶏（産卵鶏、4 羽）に  $^{14}\text{C}$ -ピペラジン二塩酸塩を経口投与（300 mg/kg 体重；ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重）したところ、吸収は速やかであった。放射活性の血漿  $C_{\max}$ （ピペラジンとして 26.72  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は投与 1 時間後に認められた。主要な排泄経路は排泄物中で、放射活性の血漿中濃度の速やかな低下と一致していた。投与後 168 時間に排泄物中から放射活性の約 85% が回収されたが、投与後 24 時間以内には 70% が回収されていた。排泄物中における主要成分は、ピペラジンの未変化体で投与 24 及び 168 時間後の未変化体の占める割合はそれぞれ 60 及び 50% であった。



### (3) 薬物動態試験 (ヒト) (参照 2~4)

ヒトに投与した場合、ピペラジンは速やかに吸収され、その大部分はすばやく尿中に排泄された。投与後 24 時間までに投与量の 40% 近くが排泄された。尿中ピペラジンの排泄曲線の形状から、少なくとも 2 相性の排泄が示唆された。主要な急速相における  $T_{1/2}$  は約 2 時間であった。投与 30 分後には既に胃液中で N-モノトロソピペラジンへの部分的代謝が認められたが血中からは検出されなかった。投与 3 時間以内に生成した N-モノトロソピペラジンの半分は、投与後 6 時間までに主に尿中に排泄された。

### (4) 残留試験 (豚) (参照 3, 4)

豚 (雌雄各 6 頭) に放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回経口投与し、投与 12、24、48 及び 96 時間後に 3 頭ずつと殺して、残留について検討した。

組織中に残留した総放射活性を、ピペラジンとして表 2 に示した。また、残留物はラジオクロマトグラフィー (TLC 及び蛍光検出器付き HPLC、定量限界: 25 µg/kg) を用いて調べ、残留物中のピペラジンの含有率を括弧内に示した。(表 2)

代謝物については同定されなかった。以上の結果よりピペラジンが残留マーカであると考えられた。

表 2 豚における放射標識ピペラジン二塩酸塩の単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

試料 n=3	試料採取時間 (投与後時間)			
	12	24	48	96
筋肉	21,670	7,527 (44 %)	2,626 (15 %)	1,824 (3 %)
皮膚+脂肪	12,830	7,793 (34 %)	3,324 (14 %)	2,671 (3 %)
肝臓	71,850	44,230 (20 %)	27,410 (13 %)	12,890 (5 %)
腎臓	125,899	63,000 (68 %)	19,580 (34 %)	6,270 (14 %)

( )内は総放射残留に対するピペラジンとしての割合

### (5) 残留試験 (鶏) (参照 2~4)

鶏 (産卵鶏、12 羽) に放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回投与し、投与 12、24、48 及び 96 時間後に 3 羽ずつと殺して残留について検討した。

各組織における残留についてラジオクロマトグラフィー (TLC 及び蛍光検出器付き HPLC、定量限界:ピペラジンとして 25 µg/kg) を用いて調べた。

組織中放射活性濃度は、投与 12 時間後の肝臓 (14,140 µg/kg) で最高であった。

(表 3)

表 3 鶏における放射標識ピペラジン二塩酸塩単回経口投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

試料 n=3	試料採取時間 (投与後時間)	
	12	96
筋肉	4,564 (48%)	307 (定量限界未満)
皮膚	2,797 (51%)	457 (6%)
脂肪	624 (26%)	356 (定量限界未満)
肝臓	14,140 (23%)	1,346 (3%)

( )内は総放射残留に対するピペラジンとしての割合

#### (6) 残留試験 (鶏卵) (参照 2~4)

薬物動態試験に用いた産卵鶏 (4羽、放射標識ピペラジン二塩酸塩を 300 mg/kg 体重 (ピペラジンとして 154.5 mg/kg 体重) 単回投与) から 24 時間毎に 168 時間後まで採卵した。また、残留試験に用いた 6羽については、投与 96 時間後まで 24 時間毎に採卵した。採卵した鶏卵中放射活性濃度は投与 48 時間後に最高平均 8,240 µg eq/kg (ピペラジンとして 7,970 µg/kg) に達し、投与 96 時間後にはピペラジンとして 2,483 µg/kg に低下した。鶏卵中の総残留に占める未変化体の割合は、投与 48 及び 96 時間後においてそれぞれ 94 及び 77 %であった。

#### 2. 一般薬理 (参照 2~4)

ピペラジン及びその塩類は、γ-アミノ酪酸 (GABA) 様物質として、寄生線虫類に可逆性の弛緩性麻痺を引き起こす。これは細胞膜の過分極に続いて自発スパイク電位の抑制が起ることにより誘導されるものである。麻痺した線虫類は通常宿主の蠕動運動により腸管内腔から排出される。

哺乳動物では、ピペラジンにより脳波に変化が生じる可能性がある。ピペラジンは摘出平滑筋に対し用量依存的な収縮を生じさせるが、アトロピンによってその影響が遮断されることから、ムスカリン性コリン受容体が介在するものと考えられる。最も感受性の高い動物種であるウサギは、50 mg/kg 体重/日以上ピペラジンの反復経口投与により、脳波に変化が生じる可能性があり、15~300 mg/kg 体重の静脈内投与により平滑筋、心筋 (筋動作の減少) 及び骨格筋 (増強) へ影響を及ぼす。もう 1 種の感受性の高い動物種であるネコでは、高用量 (100~500 mg/kg 体重) の静脈内投与で、コリン作動性効果、筋収縮阻害及び呼吸停止が起る。

### 3. 急性毒性試験 (参照 2~4, 7)

ピペラジン及び数種の塩類を用いて急性毒性試験を実施した結果を表 4 及び表 5 にまとめた。塩類は、速やかに加水分解してピペラジンを生成し、溶解度の低下と共に毒性が低下した。ピペラジンは血中リポタンパク質低下作用を示す化合物で、動物用医薬品として使用されていないスルトシル酸ピペラジンにおいて、LD<sub>50</sub>はラット及びマウスの両方において 11,000 mg/kg 体重(ピペラジンとして 2,200 mg/kg 体重) より大きいと示唆された。(表 4, 5)

表 4 ピペラジンの経口投与による LD<sub>50</sub>

動物種	投与物質	ピペラジン塩基換算 LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	ピペラジン	1,900
		2,730
	リン酸ピペラジン	9,500
	クエン酸ピペラジン	5,280
		3,400
	ピペラジン二塩酸塩	4,360
	ピペラジン六水和物	3,100
	リン酸ピペラジン塩酸塩	2,900
	スルトシル酸ピペラジン	>2,200
	ピペラジンジチオカルボン酸	1,400
	ピペラジン水和物	3,500
アジピン酸ピペラジン	4,200	
リンゴ酸ピペラジン	2,900	
ラット	ピペラジン	2,050
	クエン酸ピペラジン	4,500
	スルトシル酸ピペラジン	>2,200
	アジピン酸ピペラジン	2,900

表 5 ピペラジンの皮下投与による LD<sub>50</sub>

動物種	投与物質	ピペラジン塩基換算 LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	ピペラジン六水和物	2,620
	ピペラジンクエン酸ナトリウム	2,580

#### 4. 亜急性及び慢性毒性試験

##### (1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）（参照2～4）

ラットを用いてピペラジン六水和物の30日間強制経口投与（最高用量150 mg/kg 体重/日：ピペラジンとして66 mg/kg 体重/日）試験を実施した結果、有害影響は認められなかった。一方投与群と対照群の体重増加に差異は認められなかったが、投与群の肝臓、筋肉、心臓、腎臓、肺及び血清中の平均脂肪含有量は対照群に比較して有意に減少した。

##### (2) 6週間亜急性毒性試験（ラット）（参照2～4）

3群のラット（雌雄各6匹/群）を用いてスルトシル酸ピペラジンの6週間強制経口投与（0、150及び1,500 mg/kg 体重/日）試験を実施した。体重、血液検査、尿検査、臓器重量及び臓器の病理組織学的検査に関していずれの群においても異常は認められなかった。

##### (3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）（参照2～4）

3群のイヌ（ビーグル種、雌雄各4匹/群）を用いてピペラジン二塩酸塩の13週間混餌投与試験を実施した。投与量は、低用量群及び中用量群でそれぞれ92.3 ppm（ピペラジン二塩酸塩として3 mg/kg 体重/日）及び369.2 ppm（ピペラジン二塩酸塩として12.3 mg/kg 体重/日）で、高用量群では、1～5週に1,476.8 ppm（ピペラジン二塩酸塩として49.7 mg/kg 体重/日）、6～13週に3,692 ppm（ピペラジン二塩酸塩として121.8 mg/kg 体重/日）を投与した。対照群として第4群を設けた。一般症状及び行動、体重、検眼鏡所見、剖検及び組織病理学的検査において、投与に起因するいかなる全身毒性徴候も被験動物に認められなかった。投与開始4及び13週後において、投与群では変化はなかったが、対照群の血清中 GOT が減少した。高用量群のピペラジン二塩酸塩 121.8 mg/kg 体重/日は全投与期間維持されなかったため、イヌにおけるNOAELはピペラジン二塩酸塩 49.7 mg/kg 体重/日（ピペラジンとして25 mg/kg 体重/日）と考えられた。

##### (4) 26週間及び52週間慢性毒性試験（ラット）（参照2～4）

2群（A及びB群）のラット（80匹/群）をさらに4群（雌雄各10匹/群）に分けて、スルトシル酸ピペラジンの経口投与（0、40、400及び1,200 mg/kg 体重/日）試験を実施した。投与期間は、A及びB群それぞれ26週間及び52週間とした。1,200 mg/kg 体重/日投与群のラットにおいて投与開始後1週間に流涎の亢進が認められた。投与開始26週後にB群の1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌1例が死亡した。B群の雌において、40 mg/kg 体重/日投与群の脾臓比重量（15.2%）及び1,200 mg/kg 体重/日投与群の腎臓比重量（10.8%）が減少した。雄では、投与群の前立腺比重量（27.6、33.3及び38.1%）並びに40 mg/kg 体重/日投与群及び400 mg/kg 体重/日投与群の脳比重量（17.7及び14%）が減少した。しかし、認められた影響に用量

依存性はなく、スルトシル酸ピペラジン投与の明らかな影響とは考えられなかった。

## 5. 発がん性試験

ピペラジンは、亜硝酸化合物と相互作用し、発がん性物質の可能性のあるニトロソアミンを産生する第2級アミンとして知られていることを考慮して、いくつかの試験で得られたデータに対し生化学的リスク評価が実施された。

### (1) マウス (参照 2~4)

マウスを用いたピペラジンの28週間混餌投与(6,250 ppm:ピペラジンとして625 mg/kg 体重/日、) 試験を実施した。0.1%亜硝酸塩を含有する水を同時に与えた。投与期間終了後、ピペラジン及び亜硝酸塩を含まない基本給餌を12週間行った後において、対照群と比較して肺腺腫の発生数が10倍に増加した。

同じ期間ピペラジンのみを投与した場合、腫瘍発生数の増加は認められなかった。

マウスにピペラジン及び亜硝酸ナトリウムをそれぞれ1,250及び5 mg/kg 体重/日、又は138及び200 mg/kg 体重/日の用量で経口投与(期間不明)した試験において、肺腺腫の発生頻度の増加が認められた。ピペラジン及び亜硝酸ナトリウムをそれぞれ1,250及び1 mg/kg 体重/日の用量で投与した場合には、腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。

### (2) ラット (参照 2~4)

ラットを用いたピペラジン及び亜硝酸塩の75週間投与(ピペラジン30 mg/kg 体重/日、亜硝酸塩70 mg (0.05%)/日) 試験において、腫瘍発生数の増加は認められなかった。

### (3) ヒト (参照 2~4)

ヒトにピペラジンを経口投与した3つの試験において、ピペラジンは、それぞれ0.1、1及び5%、N-モノニトロソピペラジンにニトロソ化された。N-モノニトロソピペラジンは実験動物における発がん性物質とみなされているが、ヒトが現実的条件下で暴露された場合、N-モノニトロソピペラジンのヒトに対する発がんの危険性については未だに非常に議論のあるところである。N-モノニトロソピペラジンの発がん作用は、高用量のN-モノニトロソピペラジンの1,4-ジニトロソピペラジンに対する不均衡が原因であるとされている。N-モノニトロソピペラジンは水溶性であるが、1,4-ジニトロソピペラジンは脂溶性である。1,4-ジニトロソピペラジンは細胞膜を通過し、発がん作用において重要な役割を果たす酵素等の作用部位に達する。したがって、おそらくN-モノニトロソピペラジンではなく、1,4-ジニトロソピペラジンがピペラジンの発がん性ニトロソアミンであると考えられる。しかし、ヒトにおいて、1,4-ジニトロソピペラジンはピペラジン投与後の胃液、血液又は尿から検出

されなかった。N-モノニトロソピペラジンがヒトに対し発がん性があるという前提から、米国環境保護庁発がん物質評価部等で実施している様々な数学的モデルを用いて、この背景にあるこれらの条件を考慮し、ヒトに対するピペラジンの発がんリスクの定量化を実施したところ、発がんの危険性があるとしても極めて小さいと考えられた。

## 6. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）（参照 2～4）

ラット（雌雄各 32 匹/群）を用いたピペラジン二塩酸塩の 17 週間混餌投与（5,000、12,000 及び 25,000 ppm：ピペラジン二塩酸塩としてそれぞれ 278～780、669～1,923 及び 1,476～4,354 mg/kg 体重/日）による 2 世代繁殖試験の NOAEL は 5,000ppm（278～780 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

### (2) 催奇形性試験（ラット）（参照 2～4）

ラット（5 匹/群）を用いて、リン酸ピペラジンを妊娠 6～15 日に強制経口投与（250～5,000 mg/kg 体重/日）した。着床数及び生存胎児数、着床前及び着床後の胚死亡数並びに性比は全群同様であった。最高用量群において母体毒性及び胎児体重増加の遅滞が認められたが、投与群で催奇形性は認められなかった。この試験で NOAEL は少なくとも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。同様の試験が、ラット（24 匹/群）を用いて再実施されたところ、再度 NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日であることが確認された。

### (3) 催奇形性試験（ウサギ）（参照 2～4）

ウサギ（5 匹/群）を用いたリン酸ピペラジンの強制経口投与（0、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験の結果、用量依存的な母体毒性が認められた。最高用量群において死亡：2 例、流産：1 例及び児の主要な奇形の増加（対照群 1.7% に対し 23% の発生）が認められた。観察された主要な奇形は口蓋裂及び膈ヘルニアで、被験ウサギの系統ではほとんど認められないものであった。このように、ピペラジンは 100 mg/kg 体重/日を超える投与量において母体毒性を引き起こし、その結果として高用量の投与では催奇形作用を示すと考えられる。

## 7. 遺伝毒性試験（参照 2～5）

リン酸ピペラジンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 6 にまとめた。

原核細胞及び真核細胞の一連の遺伝毒性試験において、*in vitro* 及び *in vivo* の両方について調べた結果、いずれにおいても遺伝毒性が認められなかったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

表 6 遺伝毒性試験概要

試験		試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	33~2,167 µg/plate (±S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA1535	8~5,000 µg/plate (±S9) リン酸ピペラジン	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞	200~400 µg/mL (±S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター の卵巣細胞	1.7~110 µg/mL (±S9)	陰性
in vivo	小核試験	マウス	5,000 mg/kg 体重	陰性

## 8. その他

### (1) 安全性試験 (参照 2~4)

ピペラジンは、広く使用されていることを考慮すると、対象動物に対する忍容性に関して重大な懸念があるとはみなされない。非常に若齢の動物（例えば4週齢の子牛）であっても有害事象を起こさずに処置することができる。馬（成獣及び子動物）では、治療用量の110 mg/kg 体重のピペラジンを6~7回投与しても副作用を起こさず忍容する。子牛に治療用量のアジピン酸ピペラジン（110 mg/kg 体重）を4回投与すると、一過性の下痢、鼓脹及び食欲不振を引き起こす。豚に治療用量を4回強制経口投与すると軽度の液状便及び食欲障害が認められたが、この影響は持続しなかった。過剰投与により好ましくない影響が起きる危険性は、嘔吐反射によって吸収される量が減少することにより、自ら制限される。

しかし、豚（11~13週齢、2~4頭/群）に3日間連続強制経口投与（300、1,500（5倍量）及び3,000 mg/kg 体重/日（10倍量））したところ、中用量群及び高用量群の豚は死亡した。これらの動物は最初の投与から0.5時間以内に毒性徴候を呈し、そのほとんどは嘔吐、食欲不振、異常呼吸、運動失調、虚脱、筋肉振戦、痙攣、鮮黄色尿及び死亡といった中枢神経系に関連したものであった。全死亡動物に空胞性尿細管性腎障害が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では、一過性の尿の退色（鮮黄色）が認められ、雄1例に食欲不振、振戦及び鎮静が認められた。著しい有害事象は飲水投与に代わりボラス投与をしたことによるものと考えられた。

### (2) ヒトに対する影響 (参照 2~4、8)

ヒト用医薬品のピペラジンは、回虫及び蟯虫の駆除剤として用いられる。回虫駆除には、成人は3~4 g/日、小児は50~100 mg/kg/日を1~2回に分けて、1~2日

空腹時に経口投与するとされている。副作用としては、重篤なものは少なく、通常は過剰投与又は排泄障害によるものとされている。それらは、胃腸系、神経系及びアレルギー系の3つのカテゴリーに分類される。吐き気、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、発疹及び蕁麻疹が時折発生する。重篤な神経毒性及び脳波の異常が報告されており、眠気、めまい、眼振、筋協調不能及び脱力、運動失調、ミオクローヌス収縮（間代性筋痙攣）、振戦、痙攣及び反射消失の徴候を伴う。ピペラジンは呼吸器感作性物質である。過敏性に加え、多形性紅斑及び血管性浮腫のような反応が一部のヒトに生じる。これらの有害事象は、ほとんどの場合、6歳以下の子どもに生じるか、限界用量3g以上の過剰投与に起因していることから、治療のための投与に伴う薬理学的な影響とみなされることはない。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について (参照 2~4、8)

EMEA では、毒性学的 ADI としては、ピペラジン二塩酸塩を用いたイヌの 13 週間亜急性毒性試験で得られたピペラジンとして 25 mg/kg 体重/日の NOAEL に安全係数 100 を適用し、0.25 mg/kg 体重/日 (15 mg/ヒト (体重 60 kg)) を設定している。

また、JECFA では、flavouring agent としての使用において毒性学的に問題がないと考えられ、現在の使用が認められている。

ピペラジンについて、マウスへのピペラジンの単独投与、ラットへのピペラジン及び亜硝酸塩の混合投与では、発がん性は認められていないが、マウスへの高用量のピペラジン及び亜硝酸塩の混合投与、ピペラジン及び高用量の亜硝酸塩の混合投与では、肺腺腫の発生増加が認められている。

ヒトにおいて、経口投与されたピペラジンが、ニトロソ化され、実験動物において発がん物質である N-モノニトロソピペラジンとなる可能性がある。しかし、EMEA では、米国環境保護庁発がん物質評価部等で実施されている数学的モデルを用いて検討した結果、ピペラジンに発がんの危険性があるとしても極めて小さいと考えられるとしている。

以上から、ピペラジンのヒトに対する亜硝酸との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さ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考えられた。

毒性試験で、最も低い NOAEL は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL 25 mg/kg 体重/日である。

ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 を適用し、100 とすることが適当である。



このことから、ADIとしては、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0.25 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

## 2. 食品健康影響評価について

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

ピペラジン      0.25 mg/kg 体重/日

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

表 7 EMEA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	発がん性試験 28 週間混餌投与	625	— 腫瘍発生の増加無し
	発がん性試験 28 週間混餌投与	ピペラジン+亜硝酸塩含 有水 625 +0.1 %	— 肺腺腫発生数の増加
	発がん性試験 経口投与 (期間不明)	ピペラジン+亜硝酸 Na 1,250+5、138+200、 1,250+1	— 1,250+5、138+200 で肺腺腫の 発生頻度が増加
ラット	30 日間亜急性毒性	最高用量 66	—
	6 週間亜急性毒性	0、150、1,500 (スルトシル酸ピペラジ ン)	—
	26 及び 52 週間毒性試験	0、40、400、1,200 (スルトシル酸ピペラジ ン)	—
	発がん性試験 75 週間投与	ピペラジン+亜硝酸塩 30+70 mg/日	— 腫瘍発生の増加なし
	2 世代繁殖	278~780、669~1,923、 1,476~4,354 (ピペラジン二塩酸塩)	278~780
	催奇形性	250~5,000 (リン酸ピペラジン)	1,000 母体毒性、胎児体重増加の遅滞 催奇形性無し
ウサギ	催奇形性	0、100、250、500 (リン酸ピペラジン)	100 母体毒性 500 で主要な奇形の増加
イヌ	13 週間亜急性毒性	3、12.3、49.7(1~5 週) + 121.8(6~13 週) (ピペラジン二塩酸塩)	49.7(ピペラジンとして 25) 121.8 は全投与期間維持され なかった。
毒性学的 ADI		0.25 mg/kg 体重/日 無毒性量:25 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		イヌ 13 週間亜急性毒性試験	
ADI		0.25 mg/kg 体重/日	

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

<参照>

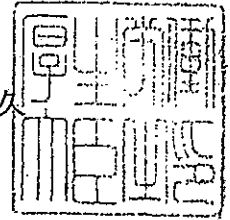
- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件  
（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
“PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(1) , 1999
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
“PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(2) , 2001
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
“PIPERAZINE”, SUMMARY REPORT(3) , 2001
- 5 National Chemicals Inspectorate, Sweden CLASSIFICATION AND  
LABELLING PROPOSAL FOR PIPERAZINE
- 6 Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert  
Committee on Food Additives, PIPERAZINE , 2005
- 7 農林水産省 平成 18 年度食品健康影響評価資料 一成分名：ピペラジン
- 8 日本薬局方解説書編集委員会 日本薬局方解説書



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフエニコール  
農薬ヘプタグロル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフルアズロンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フルアズロン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：フルアズロン [ Fluazuron ]

(2) 用途：ダニ駆除剤

ベンゾイルフェニル尿素系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御剤である。吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害することにより、ダニを駆除すると考えられている。

海外では、肉用牛のダニ (*Boophilus microplus*) の防除のため、ポアオン<sup>注</sup>により局所的に滴下されている。日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。

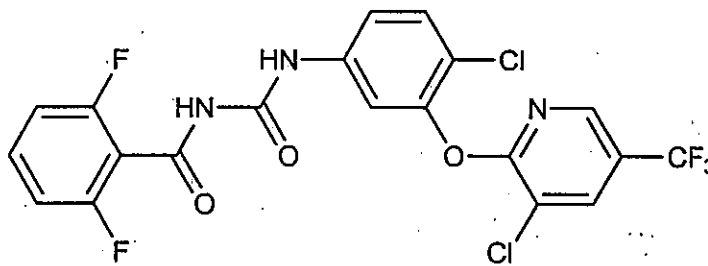
注) ポアオン (pour-on) : 殺虫剤等の動物用医薬品を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。

(3) 化学名

3-[3-(3-Chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-(2,6-difluorobenzoyl)urea (IUPAC)

N-[[[4-Chloro-3-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{20}H_{10}Cl_2F_5N_3O_3$
分子量	506.21
水溶解度	<0.02 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 5.1$

(5) 適用方法及び用量

フルアズロンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛 (ただし、消費用の乳を産生している又は産生する可能性のある牛には使用してはならない。)	体重1 kg 当たり 1.5~2.23 mg の量をポアオン投与する。	豪州	28 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

フルアズロン

② 分析法の概要

対象動物における残留試験で用いられた分析法の詳細が不明であるため、JECFA の評価書に記載されている分析法を以下に記載した。

試料からアセトニトリルで抽出し、酸性下ジクロロメタンに転溶する。塩基性アルミナカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) により定量する。

定量限界：筋肉、肝臓、腎臓 0.02 mg/kg、脂肪 0.01 mg/kg

(2) 対象動物における残留試験

- ① 肉牛 (品種不明、体重 333~389 kg、雄 5 頭/時点) にフルアズロンを 6 週間隔で計 3 回 (3 日間) ポアオン投与 (2.25 mg/kg 体重/日) し、最終投与 14、35、42、49 及び 57 日後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 1：肉牛にフルアズロンを 6 週間隔で 3 回ポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	14	35	42	49	57
筋肉	<0.1(5)	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
腎臓周囲脂肪	2.9±0.6(5)	1.8±0.3(5)	2.2±0.9(5)	1.7±0.5(5)	1.5±0.3(5)
皮下脂肪	3.0±0.6(5)	1.9±0.3(5)	2.3±1.0(5)	1.9±0.5(5)	1.6±0.2(5)
肝臓	0.23±0.03(5)	<0.2(5)	0.21±0.03(5)	<0.2(5)	-
腎臓	<0.2(5)	<0.2(5)	<0.2(5)	-	-

定量限界：筋肉 0.1 mg/kg、脂肪 1.0 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず。



- ② 肉牛 (アンガス種、9~12 か月齢、体重 184~339 kg、4 又は 5 頭/時点) にフルアズロンを 6 週間隔で計 4 回 (4 日間) ポアオン投与 (2.25 mg/kg 体重/日) し、最終投与 14、21、28 及び 35 日後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 2: 肉牛にフルアズロンを 6 週間隔で 4 回ポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	14	21	28	35
筋肉	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
腎臓周囲脂肪	3.9±2.0(5)	3.7±1.7(5)	2.9±0.6(5)	2.0±0.4(4)
皮下脂肪	3.6±1.3(4)	3.9±1.7(5)	3.0±0.5(5)	2.2±0.4(4)
肝臓	0.33±0.17(5)	0.27±0.10(5)	0.22±0.02(5)	<0.2(4)
腎臓	<0.2(5)	<0.2(5)	<0.2(5)	-

定量限界: 筋肉 0.1 mg/kg、脂肪 1.0 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。-: 分析せず。

**JECFA の評価書に記載されている残留試験**

- ③ 牛 (3 頭/時点) にフルアズロンを 9 週間隔で 2 回 (2 日間) ポアオン投与 (2 又は 3 mg/kg 体重/日) し、投与 4、6、8 及び 16 週後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 3: 牛にフルアズロンをポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

投与量及び投与方法	組織	最終投与後週数			
		4	6	8	16
2 mg/kg 体重 単回投与	筋肉	0.07±0.01(3)	0.04±0.01(3)	0.03(3)	<0.03(3)
	腎臓周囲脂肪	2.1±0.1(3)	0.9±0.3(3)	0.8±0.3(3)	0.4±0.08(3)
	皮下脂肪	2.4±0.2(3)	0.9±0.2(3)	0.9±0.3(3)	0.5±0.1(3)
	肝臓	0.10±0.03(3)	0.08±0.03(3)	0.04±0.01(3)	0.02±0.01(3)
	腎臓	0.07±0.02(3)	<LOD(3)	<0.03(3)	<LOD(3)
2 mg/kg 体重 9 週間隔 2 回投与	筋肉	-	0.04±0.02(3)	<0.03(3)	0.05±0.02(3)
	腎臓周囲脂肪	-	1.10±0.60(3)	0.83±0.49(3)	0.90±0.23(3)
	皮下脂肪	-	1.10±0.61(3)	0.89±0.54(3)	0.97±0.27(3)
	肝臓	-	0.09±0.04(3)	0.07±0.03(3)	0.10±0.06(3)
	腎臓	-	<0.04(3)	<0.03(3)	<LOD(3)
3 mg/kg 体重 単回投与	筋肉	0.08±0.02(3)	0.06±0.03(3)	0.04±0.02(3)	<LOD(3)
	腎臓周囲脂肪	2.4±0.1(3)	2.2±0.95(3)	1.2±0.15(3)	0.6±0.07(3)
	皮下脂肪	2.4±0.1(3)	2.3±0.95(3)	1.3±0.2(3)	0.6±0.07(3)
	肝臓	0.12±0.02(3)	0.14±0.04(3)	0.06±0.02(3)	0.03(3)
	腎臓	0.05±0.01(3)	0.07±0.03(3)	0.04±0.02(3)	<LOD(3)
3 mg/kg 体重 9 週間隔 2 回投与	筋肉	-	<0.04(3)	0.03(3)	0.06±0.03(3)
	腎臓周囲脂肪	-	1.18±1.15(3)	0.94±0.10(3)	1.31±0.72(3)
	皮下脂肪	-	1.06±1.0(3)	0.93±0.14(3)	1.29±0.87(3)
	肝臓	-	0.09±0.10(3)	0.07±0.02(3)	0.09±0.05(3)
	腎臓	-	0.04±0.03(3)	0.03(3)	<0.04(3)

検出限界: 筋肉・肝臓・腎臓 0.02 mg/kg、脂肪 0.01 mg/kg

定量限界: 不明

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—：分析せず。

- ④ 牛(3頭/時点)に<sup>14</sup>C標識フルアズロン(クロロフェニル環標識)を単回皮下投与(1.5 mg/kg 体重)し、最終投与2日後、2、6及び16週後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンを薄層クロマトグラフィーで分離し、残留濃度を測定した。

表4：牛に<sup>14</sup>C標識フルアズロンを単回皮下投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日・週数			
	2日	2週	6週	16週
筋肉	0.138(3)	0.066(3)	0.062(3)	0.024(3)
脂肪	4.527(3)	2.604(3)	2.596(3)	0.945(3)
肝臓	0.701(3)	0.223(3)	0.249(3)	0.093(3)
腎臓	0.438(3)	0.131(3)	0.147(3)	0.109(3)

定量限界：不明

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

### 3. ADI の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルアズロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：4.3 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(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) 2年間

安全係数：100

ADI： 0.043 mg/kg 体重/day

### 4. 諸外国における状況

1997年にJECFAにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は牛に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU及び豪州において牛に基準値が設定されている。

### 5. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

フルアズロンとする。

#### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注</sup>
一般 (1 歳以上)	4.5
幼小児 (1~6 歳)	9.6
妊婦	5.9
高齢者 (65 歳以上)	2.9

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 試算値：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	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.2			0.2		
牛の脂肪	7			7		
牛の肝臓	0.5			0.5		
牛の腎臓	0.5			0.5		
牛の食用部分	0.5					【牛の肝臓及び腎臓参照】

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

(別紙2)

フルアズロンの推定摂取量 (単位:  $\mu$ g/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.2	107.1*	67.9*	146.3*	69.3*
牛の脂肪	7				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.7	0.0
牛の腎臓	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.5	0.3	0.0	1.7	0.2
計		107.4	67.9	148.7	69.5
ADI 比 (%)		4.5	9.6	5.9	2.9

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

\*: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

(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25年3月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年9月15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28年3月1日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年3月4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組合員活動部部長
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

フルアズロン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.2
牛の脂肪	7
牛の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.5

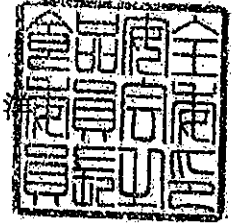
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第732号  
平成27年9月15日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年3月12日付け厚生労働省発食安0312第18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ア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

フルアズロンの一日摂取許容量を0.043 mg/kg 体重/日とする。



動物用医薬品評価書

フルアズロン

2015年9月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (牛)	8
(3) 代謝試験 (ラット)	9
(4) 代謝試験 (牛)	10
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (牛、ポアオン投与)	11
(2) 残留試験 (牛、皮下投与)	13
(3) 残留試験 (妊娠牛)	14
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	15
(1) 急性毒性試験 (ラット)	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 3週間亜急性毒性試験 (ラット、経皮投与) <参考資料>	16
(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与) <参考資料>	16
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	17
(4) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与) <参考資料>	18
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与) <参考資料>	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	18
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	18
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験試験 (ラット、混餌投与)	19
(3) 2年間発がん性試験 (マウス、混餌投与)	20

7. 生殖発生毒性試験	22
(1) 繁殖試験に先立つ用量設定試験 (ラット) <参考資料>	22
(2) 2世代繁殖試験 (ラット)	22
(3) 発生毒性試験 (ラット)	23
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	23
8. その他の知見	23
(1) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)	23
(2) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)	24
(3) 急性皮膚刺激性試験 (モルモット)	24
(4) 安全性試験	24
(5) 抗真菌作用	24
(6) フルアズロンの分解産物<参考資料>	25
<b>III. 食品健康影響評価</b>	<b>26</b>
1. 国際機関等の評価	26
(1) JECFA の評価	26
(2) EMEA の評価	26
2. 食品健康影響評価について	26
・表 13 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	27
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	29
・別紙 2: 検査値等略称	30
・参照	31

**<審議の経緯>**

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)  
2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請 (厚生労働省発食安 0312 第18号)、関係資料の接受  
2013年 3月 18日 第467回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2015年 1月 15日 第175回動物用医薬品専門調査会  
2015年 8月 4日 第572回食品安全委員会 (報告)  
2015年 8月 5日 から9月3日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 9月 9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  
2015年 9月 15日 第577回食品安全委員会 (報告)  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

**<食品安全委員会委員名簿>**

- | (2015年6月30日まで) | (2015年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 熊谷 進 (委員長)     | 佐藤 洋 (委員長)    |
| 佐藤 洋 (委員長代理)   | 山添 康 (委員長代理)  |
| 山添 康 (委員長代理)   | 熊谷 進          |
| 三森 国敏 (委員長代理)  | 吉田 緑          |
| 石井 克枝          | 石井 克枝         |
| 上安平 冽子         | 堀口 逸子         |
| 村田 容常          | 村田 容常         |

**<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>**

- | (2013年10月1日から) |       |       |
|----------------|-------|-------|
| 山手 丈至 (座長)     | 須永 藤子 | 山崎 浩史 |
| 小川 久美子 (座長代理)  | 辻 尚利  | 吉田 和生 |
| 青木 博史          | 寺岡 宏樹 | 吉田 敏則 |
| 青山 博昭          | 能美 健彦 | 渡邊 敏明 |
| 石川 さと子         | 舞田 正志 |       |
| 石川 整           | 松尾 三郎 |       |
| 川治 聡子          | 宮田 昌明 |       |

## 要 約

ダニ駆除剤である「フルアズロン」(CAS No. 86811-58-7) について、JECFA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝 (ラット及び牛)、残留 (牛)、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性・発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、その他の毒性試験等の試験成績である。

フルアズロンは、*in vitro* における遺伝毒性試験で全て陰性であったこと及び構造が類似しているジフルベンズロンに遺伝毒性はないことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。また、マウスを用いた発がん性試験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、フルアズロンは遺伝毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると判断した。

フルアズロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量で認められた影響は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験における雌の子宮の炎症性ポリープの増加であり、無毒性量 (NOAEL) は 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日に相当) であった。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、肝臓の絶対及び相対重量の増加並びにグリコーゲン沈着が全ての投与群の雄にみられ、NOAEL は得られず、最小毒性量 (LOAEL) は 100 ppm (6.4 mg/kg 体重/日に相当) であった。しかし、これらの所見は、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性試験ではみられていないことから、毒性学的に重要ではなく、得られた LOAEL は NOAEL に近いものと判断した。

以上のことから、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の NOAEL (4.3 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、ADI を 0.043 mg/kg 体重/日と設定した。

## 1. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

ダニ駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルアズロン

英名：Fluazuron

### 3. 化学名

IUPAC

英名：3-[3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-(2,6-difluorobenzoyl) urea

CAS (No. 86811-58-7)

英名：N[[[4-chloro-3-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenyl]aminocarbonyl]-2,6-difluorobenzamide (参照 2)

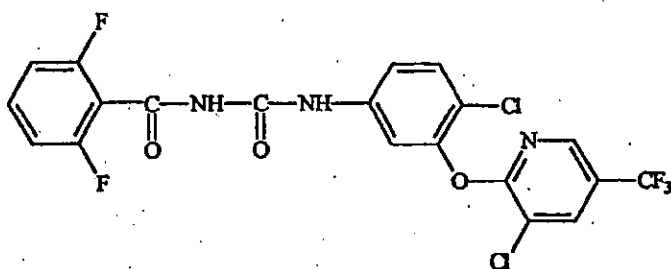
### 4. 分子式

$C_{20}H_{10}Cl_2F_5N_3O_3$

### 5. 分子量

506.21

### 6. 構造式



(参照 3)

### 7. 使用目的及び使用状況

フルアズロンは、ベンゾイルフェニル尿素系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御剤である。フルアズロンは、吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害することにより、ダニを駆除する。

海外では、肉用牛のダニ (*Boophilus microplus*) の防除のため、牛に1回当たり1.5~2.5 mg/kg 体重をポアオン<sup>1</sup>として局所的に滴下し、必要であれば3~6か月後に再使用する。(参照 3~6) 日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認は

<sup>1</sup> pour-on : 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照 7)

ない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>2</sup>が設定されている。(参照1)

---

<sup>2</sup> 平成17年厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値(参照1)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書等を基にフルアズロンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~9)

薬物動態試験及び代謝試験は、4-クロロフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの(以下「[Chlor-phenyl-(U)- $^{14}\text{C}$ ]標識フルアズロン」という。)を用いて実施された。

各種毒性試験は、純度 98%以上のフルアズロン原体を、その他多くの試験では 99.2%のものを用いて実施された。(参照 4)

代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

##### ① 代謝・分布・排泄

SPF ラット (TifRAIf 系、雌雄各 3 匹) に [Chlor-phenyl-(U)- $^{14}\text{C}$ ] 標識フルアズロン (媒体: *N*-メチルピロリドン及び PEG 200 溶液) を、胃瘻チューブにより 1 週間投与 (0.5 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。尿及び糞を投与期間中及び投与後 1 週間毎日採取し、最終投与 24 時間並びに 2、4、8 及び 12 週間後に脂肪 (皮下、腎臓及び腹部)、血液、脳、腎臓、骨格筋、肝臓及びカーカス<sup>3</sup>を採取して、総放射活性を液体シンチレーション計測 (LSC) により測定した。

投与期間中及び最終投与後 1 週間の尿及び糞中の放射活性排泄率を表 1 に示した。最終投与後 24 時間で投与量の約 60%が消化管から吸収された。最終投与後 1 週間に投与量の 62%が排泄されたが、そのうち 59%は糞中に排泄され、3%だけが尿を介して排泄された。吸収の範囲及び経路並びに排泄の割合に、性差はみられなかった。

投与 24 時間後において、放射活性濃度は脂肪 (12~18  $\mu\text{g eq/g}$ ) で最も高く、他の組織では著しく低かった (肝臓: 1.3  $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓: 0.84  $\mu\text{g eq/g}$ 、肺: 0.53  $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉: 0.39  $\mu\text{g eq/g}$ 、脳: 0.20  $\mu\text{g eq/g}$ )。全時点において同様の分布がみられた。最終投与 12 週間後までに、放射活性濃度は、脂肪中で 0.15~0.26  $\mu\text{g eq/g}$ 、他の組織中で 0.03  $\mu\text{g eq/g}$  未満まで減少した。

雌雄ともに全ての組織における  $T_{1/2}$  は約 13 日で、一次速度式に従い放射活性濃度は減少した。脂肪: 血液の比率は、実験期間を通して比較的一定 (201 $\pm$ 28) であった。

(参照 3~6)

表 1 ラットにおける  $^{14}\text{C}$  標識フルアズロンの投与期間中及び最終投与後 1 週間の尿及び糞中の放射活性排泄率 (%)

排泄経路	投与期間中		最終投与後 1 週間	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.6	2.1	1.1	1.5
糞	37.2	38.1	21.5	20.8

<sup>3</sup> カーカス: 臓器を取り除いた残渣のことをいう (以下同じ。)



## ② 吸収率

薬物動態試験 [1. (1)] において、投与開始後 14 日間の尿中排泄率が投与量の 3%以上であり、糞中排泄率は投与量の 59%であった。代謝試験 [1. (3)] において、糞におけるフルアズロンの排泄率は投与量の 26%であることから、投与後 14 日間における体内吸収率は、100%からフルアズロンの糞中排泄率を減じて、少なくとも 74%と考えられた。

## (2) 薬物動態試験 (牛)

### ① ポアオン投与

肉用牛 (交雑種、雄 3 頭/群) の肩～臀部間の脊椎の両側に [Chlor-phenyl-(U)-<sup>14</sup>C] 標識フルアズロン (市販ポアオン製剤<sup>4</sup>と同様の組成として) を単回ポアオン投与 (フルアズロンとして 1.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を試験の終了時に採取し、投与 2、4、6 及び 16 週間後の脂肪 (腹部及び背部の皮下、腎臓並びに大網)、血液、脳、腎臓、筋肉 (後四半部、前四半部及び大腰)、肝臓、胆汁及び投与部位の皮膚を採取して、総放射活性を LSC により測定した。

尿中及び糞中排泄率から、投与量の少なくとも 60%が吸収された。しかし、経皮又は投与部位を舐めたことによる経口経路のいずれかで放射活性を摂取したのかは明らかではなく、全身血流中に吸収された量についても不明である。

フルアズロンはゆっくり吸収され、組織に分布した。血漿中の放射活性は、投与 16 時間後に初めて観察された。投与後 9～35 日間の平均血漿中濃度は 0.035～0.041 µg eq/mL で定常状態が観察された。その後、血漿中濃度は、平均約 73 日の  $T_{1/2}$  で減衰し、投与 16 週後の平均値は 0.007 µg eq/mL であった。

主な排泄経路は糞中であつた (最初の 4 週間では投与量の 40%、その後 16 週間までに 62%に徐々に増加した)。一方で、尿中排泄はあまり重要ではなかつた (16 週間において投与量の 1%)。胆汁排泄を示すいくつかの徴候があつた。

ほとんどの組織において、放射活性濃度は投与 2 週間後に最高値を示し、腎臓脂肪 (4.8 µg eq/g)、大網脂肪 (4.3 µg eq/g)、皮下脂肪 (腹部: 3.9 µg eq/g、背部: 2.8 µg eq/g) 及び皮膚 (3 µg eq/g) では高く、肝臓 (0.5 µg eq/g)、腎臓 (0.4 µg eq/g)、筋肉 (0.1 µg eq/g) 及び脳 (0.08 µg eq/g) では低かつた。これらの濃度は、投与 16 週間後までに脂肪中で 0.5～0.6 µg eq/g、肝臓及び腎臓中で 0.05～0.06 µg eq/g 並びに筋肉及び脳中で 0.01～0.02 µg eq/g に減少した。組織によって  $T_{1/2}$  は 4.5～5.5 週とまちまちであつたが、皮膚中の  $T_{1/2}$  は 1.5 週であつた。(参照 4～6)

### ② 皮下投与

去勢牛 (ヘレフォード種、3 頭/群) の左肩後方に、[Chlor-phenyl-(U)-<sup>14</sup>C] 標識フルアズロン (媒体: PEG200 ジラウリン酸、クレモフォル EL、クエン酸及び *N*-メチル-2-ピロリドン) を単回皮下投与 (1.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を、投与後数回採取し、投与 2 日並びに 2、6 及び 16 週間後の脂肪 (皮下、腎

<sup>4</sup> Acatak®: 海外で市販されるフルアズロン製剤で、フルアズロン濃度は 25 g/L である。(参照 8)

臓及び大網)、血液、脳、腎臓、筋肉(後四半部及び前四半部)、肝臓、胆汁及び投与部位の皮膚を採取して、総放射活性をLSCにより測定した。

放射活性は投与部位からゆっくりと吸収され、投与48時間後に最高値(0.1 µg eq/mL)に達した。血漿中濃度は平均約78日の $T_{1/2}$ で消失した。投与16週間後の平均血漿中濃度は0.01 µg/mLであった。

主な排泄経路は糞(16週後に投与量の23%)中であり、腎臓からの排泄(16週後に投与量の1%)はあまり重要ではなかった。胆汁排泄の徴候があった。

皮下脂肪以外の全ての組織では、放射活性濃度は投与48時間後に最高値を示し、腎臓脂肪(4.6 µg eq/g)及び大網脂肪(3.3 µg eq/g)では高く、肝臓(0.8 µg eq/g)、腎臓(0.5 µg eq/g)、脳(0.2 µg eq/g)及び筋肉(0.1 µg eq/g)では低かった。皮下脂肪では投与2週間後に最高値を示し、その濃度は2.7 µg eq/gであった。これらの濃度は投与2週間及び6週間後の全ての組織において同程度で、16週間後には脂肪中で0.9~1 µg eq/g、肝臓及び腎臓中で0.1 µg eq/gまで減少した。投与部位中濃度は、投与48時間後に投与量の52%(643 µg eq/g)、6週間後に26%(396 µg eq/g)、16週間後に5%(52 µg eq/g)であった。(参照3~6)

### (3) 代謝試験(ラット)

ラットを用いた薬物動態試験[1.(1)]において、全組織、糞及び尿中の代謝物が薄層クロマトグラフィー(TLC)により同定された。脂肪及び糞中の代謝物については高速液体クロマトグラフィー並びに質量分析及び核磁気共鳴により解析された。

組織中の化合物はフルアズロンのみであった。糞中の代謝物は、6種類の代謝画分に分かれ、代謝物C(投与量の3.2%)及び代謝物A(5.8%)が同定された。しかし、フルアズロン(投与量の26%)が最も多かった。尿中では、8種類の代謝画分となり、代謝物C(投与量の0.6%)及び代謝物A(0.45%)が含まれたが、フルアズロンは検出されなかった。

糞中の代謝物パターンから、投与量の3分の1がフルアズロンのまま検出され、投与量の約3分の2が代謝された。したがって、フルアズロンはゆっくりではあるが、しかし、かなりの程度まで代謝されることが示された。

ラットにおける代謝経路を図1に示した。フルアズロンの代謝は尿素部分を分解しながら進み、続いてフェニル環の6位が水酸化され、代謝物Cが形成される。部分的にグリシンと抱合し、主要分解物の代謝物Dから代謝物Eが生成した。(参照4~6)

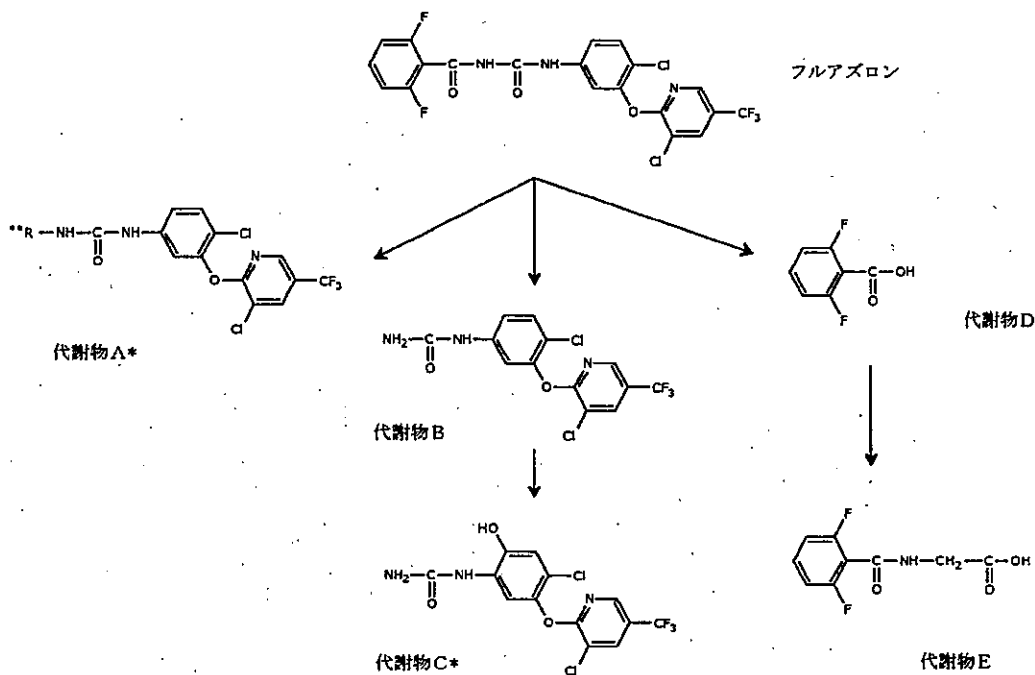


図1 ラットにおけるフルアズロンの代謝経路  
 \*糞中より単離され同定された；尿中にも微量存在する  
 \*\*R、未同定残基

#### (4) 代謝試験 (牛)

##### ① ポアオン投与

牛 (品種、性別及び頭数不明) に[Chlor-phenyl-(U)-<sup>14</sup>C]標識フルアズロンをポアオン投与 (1.5 mg/kg 体重) し、組織、糞及び胆汁中の代謝物が TLC により、また脂肪中の代謝物が質量分析により同定された。

ポアオン投与後、フルアズロンは広範に代謝されず、全時点のほとんど全ての組織で検出された放射標識化合物はフルアズロンのみで、一般に総残留放射活性の 90% 超を占めていた。その他の代謝物は、16 週間後の筋肉 (総残留放射活性の 3%) 及び皮膚 (24%) で、低濃度で検出されたのみであった。

2 種類の代謝画分が糞中に認められた。主要成分はフルアズロン (総残留放射活性の約 92%) であり、他方はより極性の高い代謝物で、糞中総残留放射活性の 3% を占めた。

胆汁では、主要化合物はフルアズロン (総残留放射活性の 76%) であったが、他の 24% はクロマトグラフィーの原点に残っていた。(参照 3、4)

##### ② 皮下投与

去勢牛 (品種及び頭数不明) に[Chlor-phenyl-(U)-<sup>14</sup>C]標識フルアズロンを皮下投与 (1.5 mg/kg 体重) し、組織中及び排泄物中の代謝物が TLC により同定された。

全時点の全ての組織で、フルアズロンは総残留放射活性の 90% 以上を占め、検出できる唯一の画分であった。

糞中では、8 種類の代謝画分が検出された。主要成分はフルアズロン (総残留放射活

性の約70%)であり、他の未同定の画分は極性が高い性質を有していた。尿中にはフルアズロンより極性の高い未同定代謝物のみが含まれていた。16週間の投与期間中、投与量の約24%は糞及び尿中に排泄され、うち16%はフルアズロン、8%は分解物であった。

したがって、フルアズロンは牛ではラットと比べて代謝されにくいと考えられた。(参照4)

牛に放射標識フルアズロンを局所的に投与した場合、経皮若しくは投与局所を舐めることによる経口経路、又はその両方によりフルアズロンはゆっくりと吸収された。

組織中及び糞中の総残留量の90%以上をフルアズロンが占めており、フルアズロンはほとんど代謝されなかった。

最初の時点(投与後2週)では、フルアズロンが肝臓中の総残留放射活性の90%を占め、同様に腎臓では99%、筋肉では97%、及び脂肪では100%であった。局所投与時と皮下投与時を比較すると、糞中に排泄された代謝物パターンは、皮下投与後の方がいくらか複雑な形態であった(フルアズロンの約3分の1が、極性の高い代謝物に代謝された)。ラットにおけるフルアズロンの体内運命は牛と類似していたが、ラットは牛よりも広範にフルアズロンを代謝していた。(参照5、6)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験(牛、ポアオン投与)

牛(品種不明、雄3頭/時点)に[Chlor-phenyl-(U)-<sup>14</sup>C]標識フルアズロンを単回ポアオン投与(1.5 mg/kg 体重)し、投与2、4、6及び16週間後の組織中総残留濃度が測定された。

組織中の総残留濃度を表2に示した。(参照9)

表2 牛における<sup>14</sup>C標識フルアズロン単回ポアオン投与後の平均組織中総残留濃度(μg/g)

組織	投与後日数(週)			
	2	4	6	16
肝臓	0.481	0.388	0.275	0.059
腎臓	0.388	0.451	0.188	0.053
筋肉	0.101	0.079	0.073	0.014 <sup>a</sup>
脂肪 <sup>b</sup>	4.561	4.069	2.715	0.573
腹部脂肪	3.879	3.674	2.457	0.525
背部脂肪	2.788	2.183	1.458	0.484
投与部位(皮膚)	3.010	7.030	6.394	0.024
胆汁	0.250			
糞	1.58 <sup>c</sup>			

a: 背景値を超え30 d.p.m未満のデータから算出されたものを含む。

b: 腎臓脂肪及び大網脂肪から構成される。

c: 投与後312~336時間の糞についての測定結果

牛(品種及び性別不明、3頭/時点)にフルアズロンを単回又は連続ポアオン投与(2又

は 3 mg/kg 体重) し、組織中のフルアズロン濃度が高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出器により測定された。

組織中のフルアズロン濃度を表 3 に示した。これらの試験から、フルアズロンは組織中に蓄積されないと考えられた。組織中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。(参照 3、5、6)

表 3 牛におけるフルアズロンポアオン投与後の組織中フルアズロン濃度 (µg/g)

投与量及び 投与方法	組織	投与後日数 (週)			
		4	6	8	16
2 mg/kg 体重 単回投与	肝臓	0.10	0.08	0.04	0.02
	腎臓	0.07	LOD	<0.03	LOD
	筋肉	0.07	0.04	0.03	<0.03
	脂肪 (腎臓)	2.1	0.9	0.8	0.4
	脂肪 (皮下)	2.4	0.9	0.9	0.5
2 mg/kg 体重 9 週間隔、 2 回投与*	肝臓		0.09	0.07	0.10
	腎臓		<0.04	<0.03	LOD
	筋肉		0.04	<0.03	0.05
	脂肪 (腎臓)		1.10	0.83	0.90
	脂肪 (皮下)		1.10	0.89	0.97
3 mg/kg 体重 単回投与	肝臓	0.12	0.14	0.06	0.03
	腎臓	0.05	0.07	0.04	LOD
	筋肉	0.08	0.06	0.04	LOD
	脂肪 (腎臓)	2.4	2.2	1.2	0.6
	脂肪 (皮下)	2.4	2.3	1.3	0.6
3 mg/kg 体重 9 週間隔、 2 回投与*	肝臓		0.09	0.07	0.09
	腎臓		0.04	0.03	<0.04
	筋肉		<0.04	0.03	0.06
	脂肪 (腎臓)		1.18	0.94	1.13
	脂肪 (皮下)		1.06	0.93	1.29

\*: 第 2 回投与後における残留濃度

n=3

LOD: 肝臓、腎臓及び筋肉では 0.02 µg/g、脂肪では 0.01 µg/g

牛 (品種及び性別不明、6 頭/群) の肩から臀部までの背線に沿って、フルアズロンを 12 週間隔で 3 回ポアオン投与 (2 又は 4 mg/kg 体重) し、各投与 6 週間後における皮下脂肪中のフルアズロン濃度が測定された。

皮下脂肪中のフルアズロン濃度を表 4 に示した。この試験では、計画的な投薬による蓄積は示されなかった。(参照 3、5、6)

表 4 牛におけるフルアズロン各回ポアオン投与 6 週間後の  
皮下脂肪中のフルアズロン濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	第 1 回投与	第 2 回投与	第 3 回投与
2	1.8	1.8	1.6
4	3.0	2.4	2.1

様々な品種の牛の肩から腰部までの背骨に沿って、2本の帯状に、フルアズロンを単回又は反復ポアオン投与し、尿及び糞中並びに血漿及び脂肪中濃度が測定された。

血漿及び脂肪中のフルアズロン濃度を表5に示した。血漿及び脂肪中の残留に対する比の範囲は比較的一貫していた。

去勢牛に1.5 mg/kg 体重をポアオン投与したときのフルアズロンの排泄は胆汁及び糞中に23%であったが、代謝物は尿を介して1%が排泄された。糞中の総残留量の96%以上は、抽出可能であった。抽出物中の総放射活性の主要分画(62~81%)は、フルアズロンとして同定された。

フルアズロン及び(又は)その代謝物は、脂肪に高親和性を持っていた。投与部位に化合物の持続的な残留箇所が認められた。(参照3)

表5 牛におけるフルアズロン単回又は連続ポアオン投与後の血漿及び脂肪中のフルアズロン濃度 (ng/mL 又はµg/g)

品種及び体重	投与経路	動物数	投与量 (mg/kg 体重/日)	残留濃度		採材日
				血漿 (ng/mL)	脂肪 (µg/g)	
ヘレフォード種 未経産雌、体重 150~200 kg	ポアオン投 与、背中2か 所、単回投与	4 (血漿) 1 (脂肪)	1.5	9±4	1.2	投与 84 日 後
			2.5	10±3	1.6	
ヘレフォード種 未経産雌、体重 271~277 kg	ポアオン投 与、16週間 隔、2回投与	4	1.5	12±5	2.5±0.9	初回投与 42日後
ブラーム種 去勢雄、体重 280 kg	ポアオン投 与、24時間間 隔、2回投与	4	1.5	13±5	1.4±0.4	初回投与 42日後
ホルスタイン種 未経産雌、体重 200 kg	ポアオン投 与、単回投与	2	1.25	6±2	1.2	投与 42 日 後
ヘレフォード種 未経産雌、体重 217 kg	ポアオン投 与、単回投与	3	1.25	<2±0.5	0.73±0.14	投与 42 日 後

フルアズロンをポアオン投与された牛から授乳した子牛にフルアズロンの移行及び蓄積がみられた。(参照3)

## (2) 残留試験 (牛、皮下投与)

去勢牛(品種不明、3頭/時点)に<sup>14</sup>C 標識フルアズロン(標識位置不明)が単回皮下投与(1.5 mg/kg 体重)され、投与2日並びに2、6及び16週間後の組織中総残留濃度が測定された。

組織中総残留濃度を表6に示した。脂肪中濃度は一貫して肝臓及び腎臓中濃度より約10倍以上高かった。脂肪は常に最も高い残留を示した。(参照3)

表 6 牛における  $^{14}\text{C}$  標識フルアズロン単回皮下投与後の  
組織中総残留濃度 ( $\mu\text{g eq/g}$ )

組織	投与後期間			
	2 日	2 週間	6 週間	16 週間
肝臓	0.640~0.903	0.238~0.353	0.230~0.326	0.090~0.140
腎臓	0.269~0.585	0.098~0.214	0.114~0.206	0.071~0.171
筋肉	0.094~0.210	0.027~0.121	0.032~0.082	0.010~0.035
脂肪	0.37~6.89	1.43~4.63	1.76~3.20	0.51~1.17

牛（品種、性別及び頭数不明）にフルアズロンを単回局所投与（2 mg/kg 体重）し、投与 4 週間後の組織中のフルアズロン濃度が測定された。

フルアズロン濃度は、脂肪（2.4  $\mu\text{g/g}$ ）で最も高く、肝臓（0.10  $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（0.07  $\mu\text{g/g}$ ）及び筋肉（0.07  $\mu\text{g/g}$ ）では低く認められた。脂肪中濃度は、投与 16 週間後で 0.5  $\mu\text{g/g}$  まで徐々に低下した。この残留のパターン及び消失は、他の単回投与試験によって確かめられている。概して、脂肪中濃度は、他の組織中より約 10 倍高かった。投与部位の皮下脂肪及び他の部位（皮下、腎臓又は大網）の脂肪中濃度に差はみられなかった。（参照 5、6）

放射標識された残留物の大部分は、抽出力の弱い溶媒で抽出可能であった。牛では、全時点の全ての組織で、フルアズロンが総残留放射活性の 90% 以上を占めた。（参照 3）

### (3) 残留試験（妊娠牛）

妊娠牛（品種及び頭数不明）にフルアズロンを 12 週間隔で 3 回ポアオン投与（2 又は 4 mg/kg 体重）し、初回投与 6 週間後に生まれた子牛から、それぞれの親牛の第 2 回、第 3 回投与 6 週間後の時期に、皮下脂肪生検標本を採取した。投与の 2 及び 3 年目に、子牛に前年度親牛が受けた同じ投与量及び投与間隔で、直接ポアオン投与し、再び各回投与 6 週間後に、脂肪生検標本を採取した。これらを用いて脂肪中のフルアズロン濃度が測定された。

脂肪中のフルアズロンの最高値は、投与した年の春にみられた。年 3 回投与の 3 年目の終わりにおいて、脂肪中にフルアズロン残留物の蓄積はみられなかった。2 及び 4 mg/kg 体重の投与量で処理したとき、生後 12 週の子牛の脂肪中の初期残留物の最高値はそれぞれ 4.2 及び 6.8  $\mu\text{g/g}$  であり、投与 3 年後の牛（約 2.5 歳）の最高値はそれぞれ 1.6 及び 2.3  $\mu\text{g/g}$  であった。（参照 3）

牛（品種、性別及び頭数不明）にフルアズロンを 12 週間隔で 3 回局所投与（4 mg/kg 体重）し、脂肪生検標本中のフルアズロン濃度が調べられた。

投与 6 週間後における脂肪中のフルアズロン濃度は、2.1~3  $\mu\text{g/g}$  であった。血漿及び脂肪中の濃度は、第 2 回投与後にはより少なくなり、第 3 回投与後には更に少なくなった。

フルアズロンは、牛の乳汁を介して子牛へと移行し、最終的に血漿及び脂肪中の濃度は、母牛より子牛の方が高くなった。12週間隔の複数回投与により残留物の蓄積を引き起こすことはなかった。春に行った投与後の残留濃度は高い傾向がみられたが、これは冬毛のグルーミングのためであると考えられた。(参照 5、6)

### 3. 遺伝毒性試験

フルアズロンの *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝毒性試験結果を表 7 及び 8 にまとめた。(参照 4~6、10)

表 7 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	1.14~278 µg/mL <sup>a</sup> (±S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター-V79 細胞	12.5~500 ng/mL (+S9) 0.625~25 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	14.1~225 µg/mL (+S9) 7.5~120.0 µg/mL (-S9)	陰性
DNA 修復試験	ラット肝細胞	0.4~300 µg/mL	陰性
	ヒト線維芽細胞	0.2~50 µg/mL	陰性

a: 遺伝毒性なし。しかしながら、S9 存在下、最高濃度で沈殿が生じた。

表 8 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
核異常試験	チャイニーズハムスター骨髄 細胞	1.25~5.0 g/kg 体重/日 <sup>a</sup>	陰性 <sup>b</sup>

a: 連続した 2 日間に強制投与されたその日毎の投与量。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。

b: 著者は 5.0 g/kg 体重を投与可能な最高用量と考えて試験を実施したが、細胞毒性が認められなかったため、実際に骨髄が暴露されていたかは明らかではない。

*in vitro* では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター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、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた DNA 修復試験で陰性であった。

*in vivo* では、チャイニーズハムスターの骨髄を用いた核異常試験で陰性の結果が得られているが、細胞毒性がみられなかったため、結論は得られなかった。

しかし、*in vitro* の試験で全て陰性であったこと及び構造が類似しているジフルベンズロンに遺伝毒性はないこと(参照 11) から、フルアズロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

### 4. 急性毒性試験

#### (1) 急性毒性試験 (ラット)

ラットにおけるフルアズロンの急性毒性の結果を表 9 に示した。(参照 4~6、10)



表 9 ラットにおけるフルアズロンの急性毒性

動物種	性別及び動物数	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
ラット	雌雄 (系統及び動物数不明)	経口 (0.5%CMC 及び 0.1% ポリソルベート含有水溶液)	>5,000
	(系統、性別及び匹数不明)	経皮	>2,000
	(系統、性別及び匹数不明)	吸入	LC <sub>50</sub> (mg/m <sup>3</sup> ) >5,994

\* : LC<sub>50</sub> (mg/m<sup>3</sup>)

観察された中毒症状は、鎮静作用、呼吸困難、眼球突出、立毛及び異常な体位であった。被験動物は 6～11 日以内に回復した。(参照 4)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 3 週間亜急性毒性試験 (ラット、経皮投与) <参考資料<sup>5)</sup>>

SPF ラット (Tif:RAIf 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたフルアズロン原体の 3 週間経皮投与 (0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体: 蒸留水) による亜急性毒性試験が実施された。投与は、被験動物の剃毛した皮膚にフルアズロンを浸したガーゼ・パッチにより一日 6 時間、週 5 日で行われた。

唯一観察された所見は、100 mg/kg 体重/日投与群の雄における、僅かではあるが、明らかなプロトロンビン時間 (PT) の延長であった。(参照 4)

##### (2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、経口投与) <参考資料<sup>6)</sup>>

SPF ラット (Tif:RAIf 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたフルアズロン原体の 28 日間強制経口投与 (0、10、100 又は 2,000<sup>7)</sup> mg/kg 体重/日、媒体: 0.5%CMC 及び 0.1%Tween 80 含有蒸留水) による亜急性毒性試験が実施された。毒性症状がみられなかったため、投与開始 10 日以降に投与量を増量したが、最終投与量はそれぞれ 0、3.2～5.6、35～60 及び 1,660～1,920 mg/kg 体重/日であった。

死亡率、臨床症状、眼科検査、体重、摂餌量及び飲水量、剖検又は病理組織学的検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

血液生化学検査では、統計的に有意な変化がみられたが、用量相関性がない又は生物学的妥当性がないため、投与に関連したものとは考えられなかった。100 mg/kg 体重/日

<sup>5)</sup> 経皮投与であることから参考資料とした。

<sup>6)</sup> 本試験では、試験期間中に投与量が増量されていることから、参考資料とした。

<sup>7)</sup> JECFA の Food Additives Series No. 39 の 2.2.2 では、最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日と記載されているが、同資料の 3. Comments、JECFA の Technical Report Series No. 879 及び EMEA の Summary Report では 2,000 mg/kg 体重/日と記載されていることから、本評価書では 2,000 mg/kg 体重/日と記載した。

以上投与群の全ての雄において、僅かではあるが、統計的に有意で、用量相関的なPTの延長、血小板数(PLT)の減少が認められた。

臓器重量については、全ての投与動物で肝臓重量が増加しており、100 mg/kg 体重/日以上投与群では統計的に有意であった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では胸腺重量が減少し、2,000 mg/kg 体重/日投与群でのみ統計的に有意であった。これらの重量変化には病理組織学的所見はみられなかった。(参照 4~6)

最大無作用量(NOEL)は3.2~5.6 mg/kg 体重/日と考えられたが、10及び100 mg/kg 体重/日投与群において投与量が意図された用量に達していないことから、本試験の妥当性は限定的である。(参照 4)

JECFAは、PTの延長、肝臓重量の増加、PLTの減少及び胸腺重量の低下が100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でみられ、13週間亜急性毒性試験[5.(3)]においても雄は雌よりも感受性が高かったとしている。(参照 4)

EMEAは、NOELを10 mg/kg 体重/日(3.2 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。(参照 5、6)

### (3) 13週間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)

SPFラット(TifRAIf系、雌雄各20匹/群)を用いたフルアズロン原体の13週間混餌投与[混餌濃度は0、100、600、3,500又は20,000 ppm(雄で0、6.4、39、220及び1,300 mg/kg 体重/日、雌で0、6.6、41、240及び1,400 mg/kg 体重/日に相当)]による亜急性毒性試験が実施された。本試験の毒性所見を表10に示した。

死亡率、臨床症状、眼科検査又は剖検では、投与に関連した影響は認められなかった。

体重及び摂餌量は、投与群の雄で対照群と比べて僅かに低下したが、飼料効率に影響はみられなかった。

血液生化学検査では、投与群の雌雄ともに統計的に有意な変化がみられたが、一貫性のある変化がない(用量依存性がない又は生物学的妥当性がない)ため、投与に関連したものは考えられなかった。全ての投与群の雄において、PTの軽度の延長(用量相関性があり、3,500 ppm以上投与群で統計学的に有意)及びリンパ球数の増加(用量相関性があり、20,000 ppm投与群で統計学的に有意)が認められた。

切片が無作為に作製されていないといった質の劣る試験設計だったが、全ての投与群の雄、少なくとも100 ppm投与群で肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が有意に増加していた。心臓(雄)、腎臓、卵巣及び副腎(雌)の絶対及び相対重量の変化は病理組織学的所見を伴っていなかった。3,500 ppm以上投与群の雌雄において、軽度~中等度の肝細胞肥大がみられ、3,500 ppm以上投与群の雄では甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び脳下垂体細胞肥大の発生頻度及び強度の僅かな増加が認められた。

著者らは、600 ppmの雄で肝臓重量の影響がみられているが、NOELは600 ppm(39~41 mg/kg 体重/日に相当)であるとしている。(参照 4)

JECFAは、600 ppm以上投与群の雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加、3,500 ppm以上投与群の雌に肝細胞肥大がみられ、肝臓への影響を基にNOELを100 ppm(6.4 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。また、同様の所見がラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[6.(3)]では観察されなかったことに留意すべきであるとしている。(参照

4)

EMEA は、NOEL を 100 ppm (6.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。(参照 5、6)  
 食品安全委員会は、本試験において、全ての投与群の雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加、3,500 ppm 以上投与群の雌雄に肝細胞肥大がみられたことから、雄では無毒性量 (NOAEL) を設定できず、最小毒性量 (LOAEL) を 100 ppm (6.4 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、雌では NOAEL を 600 ppm (41 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 10 ラットの 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
20,000 ppm	・リンパ球数の増加	
3,500 ppm 以上	・PT の延長 ・軽度～中等度の肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞細胞肥大及び下垂体細胞肥大の発生頻度及び強度の僅かな増加	・軽度～中等度の肝細胞肥大
600 ppm 以上		600 ppm 以下
100 ppm 以上	・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・グリーゲン沈着の増加	毒性所見なし

(4) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与) <参考資料 8>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたフルアズロン原体の 1 か月間混餌投与 [混餌濃度は 200 又は 50,000 ppm (摂取量として 8.5 又は 2,200 mg/kg 体重/日に相当)] による亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。臨床症状、摂餌量、体重増加量、検眼鏡的、血液学的、臨床的及び尿中パラメーター並びに肉眼的及び病理組織学的所見に、投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。(参照 4)

(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与) <参考資料 9>

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4~6 匹/群) を用いたフルアズロン原体の 3 か月間混餌投与 (混餌濃度は 0、500、5,000 又は 50,000 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。

各群のうち何匹かが試験中に感染症 (おそらくレプトスピラ症) の症状を示した。

感染症に起因しない所見は、5,000 ppm 以上投与群の雌における主幹動脈の変性、炎症又は肥大性変化であった。しかし、この所見は、1 年間慢性毒性試験 [6. (1)] の 13 週目における中間検査では確認されなかった。(参照 4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いたフルアズロン原体の 1 年間混餌投与 [混

8 用量設定試験であること、用いた動物数が少なく、対照群が設定されていないことから参考資料とした。

9 本試験では感染症がみられたことから、参考資料とした。

餌濃度は0、200、3,000又は50,000 ppm (雄で0、7.5、110又は1,900 mg/kg 体重/日、雌で0、7.1、120又は2,000 mg/kg 体重/日に相当)による慢性毒性試験が実施された。衛星群(雌雄各2匹)を設定し、投与開始13週で中間検査(死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、検眼鏡検査、血液学的、血液化学的及び尿検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査を含む。)を実施した。本試験の毒性所見を表11に示した。

死亡例はみられなかった。投与の影響は、主に50,000 ppm 投与群の雄2例(1例は13週で、もう1例は52週で安楽死処置)にみられ、摂餌量の低下、一過性の体重減少並びに13週以降におけるALP、AST及びALTの上昇であった。病理組織学的検査では、50,000 ppm 投与群の雄に肝臓に軽度な慢性炎症を伴う微細な多巣性出血がみられた。

3,000 ppm 投与群の雄の13週以降及び50,000 ppm 投与群の雌の39週以降にALP活性の軽度の上昇も認められた。50,000 ppm 投与群の雌ではリン濃度が僅かに低下した。(参照4~6)

JECFAは、3,000 ppm 投与群の雄に、摂餌量の減少、一過性の体重減少、ALP、AST及びALTの上昇並びに肝臓の軽度な慢性炎症を伴う微細な多巣性出血がみられ、3,000 ppm 投与群の雄及び50,000 ppm 投与群の雌にALPの軽度の上昇がみられたことから、NOELを200 ppm (7.5 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。(参照4)

EMEAは、NOELを200 ppm (7.5 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。(参照5、6)

食品安全委員会は、本試験において、50,000 ppm 投与群の雄において、ALP、AST及びALTの上昇並びに肝臓における病理所見がみられ、ALP上昇は3,000 ppm 投与群の雄及び50,000 ppm 投与群の雌においてもみられたことから、NOELを雄で200 ppm (7.5 mg/kg 体重/日に相当)、雌で3,000 ppm (120 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。

表 11 イヌの1年間慢性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
50,000 ppm	・摂餌量の低下、一過性の体重減少、 ・ALP、AST及びALTの上昇、肝臓の慢性炎症を伴う微細な多巣性出血	・ALP上昇、リン濃度低下
3,000 ppm 以上	・ALP上昇	3,000 ppm 以下
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、混餌投与)

SPFラット(Tif:RAIF系、雌雄各80匹/群)を用いたフルアズロン原体の2年間混餌投与[混餌濃度は0、50、500、10,000又は20,000 ppm (雄で0、1.9、18、380又は780 mg/kg 体重/日、雌で0、2.1、21、440又は920 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。各群雄雌各10匹を1年後の中間検査に用いた。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量、検眼鏡検査、血液学的(雌雄各20匹/群)、血液化学的(雌雄各10匹/群)及び尿検査(雌雄各10匹/群)並びに臓器重量を観察し、詳細な

剖検及び病理組織学的検査を実施した。

生存率（対照群 56～67%、投与群 54～73%）については、投与による影響はみられなかった。20,000 ppm 投与群において最終検査時にはみられなかったが中間検査時に軽微な影響が認められ、影響は雌では形態学的変化を伴わない肝臓及び腎臓の相対重量の有意な低下、雄では軽微な肝細胞肥大であった。また、同投与群の雌では投与 2 年目に体重増加量が低下したが、統計学的な有意差はみられなかった。これらの所見は毒性学的に重要でないものと考えられた。

腫瘍の発生率の増加はみられなかった。

500 ppm 以上投与群の雌雄におけるフルアズロンの濃度は血液中で 1.3～2.3 µg/mL、脂肪中で 290～440 µg/g であったことから、体内のフルアズロンの総量は 500 ppm の投与で最大に達するようにみえた。50 ppm 投与群では定常状態には到達しなかった。血液：脂肪の比率は、全群においてほぼ 1：200 であった。（参照 4～6）

本試験では 13 週間亜急性毒性試験 [5. (3)] でみられた肝臓への毒性影響が中間及び最終検査でもみられなかった。JECFA は、マウスを用いた発がん性試験 [6. (3)] 及び本試験において、体内のフルアズロンの総量は、比較的低濃度 [マウス及びラットでそれぞれ約 400 及び 500 ppm（それぞれ 43 及び 18 mg/kg 体重/日に相当）] で最大に達するようにみえ、それより高い投与量では血液及び脂肪中のフルアズロン濃度が増加しなかったと報告している。理由は明確になっていない。また、短期投与試験では、血液及び脂肪中の濃度が測定されていないため、同様の影響が生じているかはわからないとしている。（参照 4）

EMEA は、本試験の NOEL を 20,000 ppm (730 mg/kg 体重/日に相当<sup>10</sup>) と設定し、フルアズロンに発がん性はないとしている。（参照 5、6）

本試験は公比が 2.5～20 倍ととても大きくなっているが、食品安全委員会は、本試験において、20,000 ppm 投与群でみられた影響は毒性学的に重要ではないと考えられたため、NOAEL を最高用量である 20,000 ppm（雄で 780 mg/kg 体重/日、雌で 920 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。発がん性はみられなかった。

### (3) 2 年間発がん性試験（マウス、混餌投与）

SPF マウス（TifMAGf 系、雌雄各 60 匹/群）を用いたフルアズロン原体の 2 年間混餌投与 [混餌濃度は 0、40、400、4,000 又は 9,000 ppm（雄で 0、4.5、45、450 又は 990 mg/kg 体重/日、雌で 0、4.3、43、430 又は 970 mg/kg 体重/日に相当）] による発がん性試験が実施された。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量及び飲水量、血液化学的変化（雌雄各 10 匹/群）並びに臓器重量について観察し、詳細な剖検及び病理組織学的検査を実施した。本試験の毒性所見を表 12 に示した。

生存率（対照群 40～45%、投与群 43～58%）、臨床症状、体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。飲水量は、9,000 ppm 投与群の雌、試験 2 年目の 400 及び 4,000 ppm 投与群の雌で一貫して増加したが、40 ppm 投与群の雌及び全ての投与群の雄では対照群と同程度であった。

<sup>10</sup> EMEA 評価書のとおり記載した。

血液学的検査、臓器重量及び剖検では投与に関連した変化を示さなかった。

投与に関連した非腫瘍性病変として、4,000 ppm 以上投与群の雌雄において、水晶体の線維被膜の軽度の壊死及び石灰沈着を特徴とする白内障の発生率の増加、4,000 ppm 以上投与群の雄で前立腺組織のびまん性過形成の発生率の増加傾向がみられた。更に、用量相関性がない子宮の変化（400 ppm 以上投与群で炎症性ポリープの発生率の増加、4,000 ppm 以上投与群で内腔の拡張の増加、9,000 ppm 投与群で血栓症を伴う血腫及び血管拡張の増加）がみられた。

腫瘍の発生率は増加しなかったが、9,000 ppm 投与群の何例かのいくつかの臓器において悪性リンパ腫を伴う全身性浸潤の発生率の僅かな増加が認められた。動物 1 匹当たりのリンパ腫の総数及びリンパ腫を有する動物の総数は、対照群との間に有意な差はみられなかった。（参照 4）

本試験において、4,000 及び 9,000 ppm 投与群におけるフルアズロン濃度は血液中で 4.9～8.7 µg/mL、脂肪中で 880～970 µg/g であったが、400 ppm 投与群においても僅かに低だけであったことから、体内のフルアズロンの総量は約 400 ppm の投与で最大に達するようにみえた。40 ppm 投与群では定常状態には到達しなかった。血液：脂肪の比率は、全群においておよそ 1：200 であった。（参照 4～6）

JECFA は、本試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[6. (2)]において、体内のフルアズロンの総量は、比較的低濃度 [マウス及びラットでそれぞれ約 400 及び 500 ppm（それぞれ 43 及び 18 mg/kg 体重/日に相当）] で最大に達するようにみえ、それより高い投与量では血液及び脂肪中のフルアズロン濃度は増加しなかったと報告している。理由は明確になっていない。また、短期投与試験では、血液及び脂肪中の濃度が測定されていないため、同様の影響が生じているかはわからないとしている。子宮における病理組織学的変化を基に NOEL を 40 ppm（4.3 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照 6）

EMEA は、本試験の NOEL を 40 ppm（4.3 mg/kg 体重/日に相当）と設定し、フルアズロンに発がん性はないとしている。（参照 5、6）

食品安全委員会は、本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄で白内障の発生率の増加等、400 ppm 以上投与群で子宮の炎症性ポリープの発生率の増加等がみられたことから、NOAEL を雄で 400 ppm（45 mg/kg 体重/日に相当）、雌で 40 ppm（4.3 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。発がん性はみられなかった。

表 12 マウスの 2 年間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量	雄	雌
9,000 ppm		・子宮の血栓症を伴う血腫及び血管拡張の増加
4,000 ppm 以上	・白内障の発生率の増加 ・前立腺組織のびまん性過形成の増加	・白内障の発生率の増加 ・子宮の内腔拡張の増加
400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	・飲水量の増加 ・子宮の炎症性ポリープの増加
40 ppm		毒性所見なし

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 繁殖試験に先立つ用量設定試験（ラット）〈参考資料<sup>11</sup>〉

ラット（Ico:OFA SD 系、雄 7 匹及び雌 14 匹/群）を用いたフルアズロン原体の混餌投与（混餌濃度は 0、200、1,000、7,000 又は 20,000 ppm）による 2 世代繁殖試験に先立って、用量設定試験が実施された。雄には交配前 2 週間及び交配期間中に投与し、その後安楽死処置した。雌には交配 2 週間前から分娩後 21 日まで投与し、その後雌及びその児と一緒に安楽死処置した。

試験中に雌雄いずれにおいても死亡又は投与に関連した臨床症状はみられなかった。F<sub>0</sub> 動物の摂餌量、体重増加量、交配前期間及び妊娠持続期間に、投与による影響はみられなかった。また、授精、生殖能力、受精率、胚の死亡吸収率、死産、哺育行動、F<sub>1</sub> の生存児数、それらの身体発育又は新生児期若しくは出生後の死亡率に影響はみられなかった。

F<sub>1</sub> の出生時の平均体重は影響を受けなかったが、7,000 ppm 以上投与群において成長率の僅かな遅延が哺乳期間の終了頃にみられた。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。（参照 4）

### (2) 2 世代繁殖試験（ラット）

ラット（Ico:OFASD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いたフルアズロン原体の混餌投与（混餌濃度は 0、100、1,500 又は 20,000 ppm；0 又は 5~1,000 mg/kg 体重/日に相当）による 2 世代繁殖試験が実施された。投与は交配前からその後連続 2 世代の妊娠及び授乳期間にわたり、少なくとも 100 日間行われた。F<sub>1a</sub> 動物を選択して、次世代を得るとともに、離乳後に親動物（P 及び F<sub>1</sub>）を剖検した。次世代繁殖に選ばれなかった F<sub>1a</sub> 並びに F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> は哺乳 21 日後に検査された。

親動物で唯一認められた影響は摂餌量及び体重のみであり、生殖機能について影響はみられなかった。20,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌では、最初の妊娠期間の体重が僅かに低下し、1,500 ppm 以上投与群では 2 回の哺乳期間の最後に摂餌量が僅かに低下する傾向を示した。

20,000 ppm 投与群の両世代の新生児の生存率は、最初の交配後に僅かに低下したが、その後の交配からの同腹児は影響を受けなかった。出生 4 日から離乳までの児の生存率はどの世代においても影響を受けなかった。全ての同腹児の出生時の体重は対照群と同等であった。しかし、20,000 ppm 投与群における体重増加量は、全ての世代（F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub>）で低下し、1,500 ppm 投与群では F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代で低下していた。

（参照 4~6）

JECFA 及び EMEA は、本試験の NOEL を 100 ppm（5 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照 4~6）

食品安全委員会は、本試験において、フルアズロンは親動物に一般毒性的影響を及ぼさなかったことから、親動物に対する NOAEL を最高用量の 20,000 ppm（1,000 mg/kg

<sup>11</sup> 用量設定試験であることから参考資料とした。

体重/日に相当)と設定した。また、1,500 ppm 以上投与群に児動物の僅かな成長遅延(体重増加量の低下)がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 100 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。

### (3) 発生毒性試験 (ラット)

交尾を確認した SPF ラット (Tif:RAIf 系、雌 24 匹/群) にフルアズロン原体を強制経口投与 (0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体: 0.1%ポリソルベート溶液) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、妊娠 21 日に母動物及び胎児を検査した。

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例は全胎児を流産した。投与に関連した影響は母動物では観察されなかった。また、着床数、生存児数、胚の死亡吸収率、胎児重量及び同腹児重量に投与による影響は認められなかった。(参照 4~6)

JECFA 及び EMEA は、フルアズロンは 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しても母体毒性はなく、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を示さなかったとしている。(参照 4~6)

食品安全委員会は、本試験において、母動物並びに胚及び胎児への影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

交尾を確認したウサギ (チンチラ種、雌 20 匹/群) にフルアズロン原体を経口投与 (0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体: 3 w/w % トウモロコシデンプン水溶液) し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7~19 日に行い、妊娠 29 日に母動物及び胎児を検査した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が不完全な挿管により死亡し、別の 1 匹には全胚吸収が認められた。着床後胚死亡率は、早期胚死亡吸収率が僅かに高くなったことにより、全ての投与群で僅かに増加した。しかし、背景データの範囲内であることから、投与に関係したものではないと考えられた。生存胎児数及び腹ごとの同腹児合計体重は投与の影響を受けなかった。全ての投与群で胎児体重が僅かに増加したため、各群における平均胎児体重の増加は統計的に有意であったが、腹ごとの同腹児合計体重に有意な差は認められなかった。他の影響は観察されなかった。(参照 4~6)

JECFA 及び EMEA は、フルアズロンは 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しても母体毒性はなく、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を示さなかったとしている。(参照 4~6)

食品安全委員会は、本試験において、母動物並びに胚及び胎児への影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

## 8. その他の知見

### (1) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雄 3 匹) にフルアズロン原体 0.1 mL を点眼 (56 mg) し、眼刺激性が調べられた。



投与後 24 時間までに動物は少し赤色に変化し、角膜及び結膜に浮腫を生じた。虹彩の炎症は認められなかった。(参照 4)

#### (2) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雄 3 匹) にフルアズロン原体 0.5 g を半密閉塗布し、皮膚刺激性が調べられた。

皮膚反応は認められなかった。(参照 4)

#### (3) 急性皮膚刺激性試験 (モルモット)

モルモット (パーブライトホワイト種、雌雄各 10 匹) にフルアズロン原体を 20% のプロピレングリコールを用いて皮内投与又はワセリンを用いて表皮に塗布 (投与量不明) し、最適化試験が実施された。

皮膚感作は認められなかった。(参照 4)

#### (4) 安全性試験

牛 (ヘレフォード種、雌雄各 3 頭/群) の首から臀部にかけての背中に沿って、市販フルアズロン製剤を 0 回 (対照群)、単回、3 回又は 5 回ポアオン投与 (2 mg/kg 体重) し、安全性試験が実施された。被験動物を投与後 8 週間観察し、副作用を観察した。

動物に刺激や不快感をもたらさない毛皮の痂皮 (硬い層) 形成以外に、全ての投与量で影響はみられなかった。体重、摂餌量、体温、血液学的又は血液生化学的パラメーターに薬剤に関連する変化はみられなかった。(参照 4)

市販ポアオン製剤を規定の用法・用量に従って使用した場合、牛の毛皮に痂皮 (硬い層) が生じたが、動物は投与による刺激に対する臨床症状を示さなかった。病理組織学的検査では皮膚に小さな病理学的変化が認められたのみで、これは皮の品質には影響しない。(参照 4)

市販フルアズロン製剤を単回皮下投与 (1 mg/kg 体重) された牛又は 2 回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重を投与後、5 mg/kg 体重を投与) されたイヌにおいて、投与部位に副作用及び局所反応はみられなかった。(参照 4)

#### (5) 抗真菌作用

ベンジルフェニル尿素誘導体が抗真菌活性を示すとの報告がいくつかある。作用機序として、真菌細胞壁のキチンの合成阻害に関係している可能性がある。これらの抗真菌作用以外に、フルアズロンには有効な抗菌活性があるとは考えられていない。(参照 5、6)

(6) フルアズロンの分解産物<参考資料<sup>12)</sup>>

牛肉中に存在するフルアズロンについて、加熱調理（通常のオープン加熱、煮る、炒める又はレンジ調理）による分解産物の生成が検討された。1.5 mg/kg 体重の用量でフルアズロンを皮下投与（推奨された投与方法ではない）した去勢牛由来の筋肉及び脂肪試料を用いて分析した結果、フルアズロンは筋肉試料では部分的に、脂肪試料では完全に分解し、[3-(3-chloro-5-trifluoro-methyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-amine に変換された。

この分解産物は、*S. typhimurium* の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株又は *Escherichia coli* の WP2 *uvrA* 株を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。（参照 4）

<sup>12)</sup> 加熱調理による分解産物についての遺伝毒性試験であることから参考資料とした。

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関等の評価

##### (1) JECFA の評価

JECFA は、1997 年にフルアズロンの評価結果を公表している。JECFA は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における子宮の病理組織学的変化に関する NOEL 4.3 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づいて、一日摂取許容量 (ADI) を 0~40 µg/kg 体重と設定した。(参照 4)

##### (2) EMEA の評価

EMEA は、2005 年及び 2006 年にフルアズロンの評価結果を公表している。EMEA は、各種毒性試験で最も低い NOEL であるマウスを用いた 2 年間試験の子宮の病理組織学的変化に基づく 4.3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて、ADI を 0.043 mg/kg 体重と設定した。(参照 5、6)

#### 2. 食品健康影響評価について

フルアズロンは、*in vitro* における遺伝毒性試験で全て陰性であったこと及び構造が類似しているジフルベンズロンに遺伝毒性はないことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。また、マウスを用いた発がん性試験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、フルアズロンは遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI を設定することが可能であると判断された。

フルアズロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量で認められた影響は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験における雌の子宮の炎症性ポリープの増加であり、NOAEL は 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日に相当) であった。ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、肝臓の絶対及び相対重量の増加並びにグリコーゲン沈着が全ての投与群の雄にみられ、NOAEL は得られず、LOAEL は 100 ppm (6.4 mg/kg 体重/日に相当) であった。しかし、これらの所見は、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性試験ではみられていないことから、毒性学的に重要ではなく、得られた LOAEL は NOAEL に近いものと判断された。

これらのことから、フルアズロンの ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の NOAEL (4.3 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.043 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、フルアズロンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

フルアズロン 0.043 mg/kg 体重/日

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

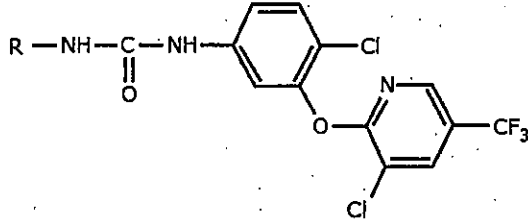
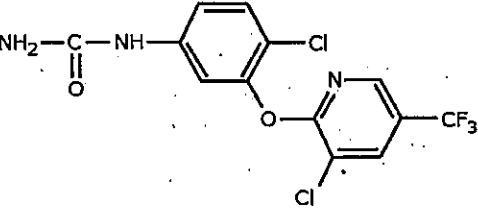
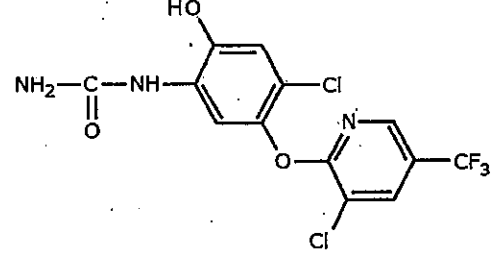
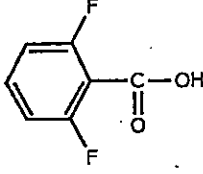
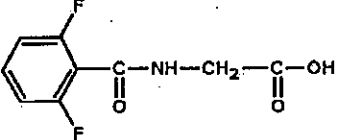
表 13 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2 年間発がん性	0、40、400、4,000、9,000 ppm (雄: 0、4.5、45、450、990、雌: 0、4.3、43、430、970 に相当)、混餌投与	4.3 (40 ppm) (NOEL) 雌: 飲水量の増加、子宮の病理変化 (炎症性ポリープ) 発がん性なし	4.3 (40 ppm) (NOEL) 雌: 飲水量の増加、至急の炎症性ポリープ 発がん性なし
ラット	3 週間亜急性毒性	0、10、100、1,000、 経皮投与 (6 時間/日、週 5 日)	— 雄: 僅かだが明らかな PT の延長	/
	28 日間亜急性毒性	0、10、100、2,000 (最終投与量 0、3.2~5.6、35~60、1,660~1,920)、 強制経口投与	— 100 以上: PT の延長 (雄)、肝臓重量の増加、PLT 及び胸腺重量の低下	3.2~5.6 (10) (NOEL) 雄: PT の延長、肝臓重量の増加、PLT 及び胸腺重量の低下
	13 週間亜急性毒性	0、100、600、3,500、 20,000 ppm (雄: 0、6.4、39、220、1,300、雌: 0、6.6、41、240、1,400 に相当)、混餌投与	6.4 (100 ppm) (NOEL) 雄: 肝臓の絶対及び相対重量の増加	6.4 (100 ppm) (NOEL) 雄: 肝臓の絶対及び相対重量の増加
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、50、500、10,000、 20,000 ppm (雄: 0、1.9、18、380、780、雌: 0、2.1、21、440、920 に相当)、混餌投与	— 毒性学上有意な影響なし 発がん性なし	雄 730 (20,000 ppm) <sup>13</sup>
	多世代繁殖毒性	0、1,000、7,000、20,000 ppm、混餌投与	— 7,000 ppm: 成長率の僅かな遅延 (授乳期間)	/
	2 世代繁殖毒性	0、100、1,500、20,000 ppm (0、5~1,000 に相当)、混餌投与	5 (100 ppm) (NOEL) 児動物の成長の僅かな遅延	5 (100 ppm) (NOEL) 児動物の成長の僅かな遅延
	発生毒性	0、10、100、1,000、 強制経口投与	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性なし 催奇形性なし	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性なし 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、10、100、1,000、 経口投与	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性なし 催奇形性なし	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性なし 催奇形性なし
イヌ	1 か月間亜急性毒性	200、50,000 ppm (8.5、2,200 に相当)、 混餌投与	— 投与に関連したと考えられる変化はなし	/

<sup>13</sup> EMEA 評価書のとおり記載した。

3 か月間 亜急性毒 性	0、500、5,000、50,000 ppm、混餌投与	— 5,000 ppm 雄：主幹動脈 の変性、炎症、肥大	
1 年間慢 性毒性	0、200、3,000、50,000 ppm (雄：0、7.5、110、1,900、 雌：0、7.1、120、2,000 に 相当)、 混餌投与	7.5 (200 ppm) (NOEL) 雄：ALP の僅かな増加	7.5 (200 ppm) (NOEL) 雄：ALP の僅かな増加
ADI 設定根拠		NOEL : 4.3 SF : 100	NOEL : 4.3 SF : 100
ADI 設定根拠資料		マウスを用いた2年間発 がん性試験	マウスを用いた2年間発 がん性試験
ADI		0.04	0.043

<別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
代謝物 A	
代謝物 B	<p>3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]ウレア</p> 
代謝物 C	<p>3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]ウレア</p> 
代謝物 D	<p>2,6-ジフルオロ安息香酸</p> 
代謝物 E	<p>2,6-ジフルオロ馬尿酸</p> 

<別紙2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
CMC	カルボキシメチルセルロース
EMEA	欧州医薬品審査庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PEG	ポリエチレングリコール
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
T <sub>1/2</sub>	(消失) 半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

<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. SchiFinder®
3. JECFA: Fluazuron. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41-10. 1997.
4. JECFA: Fluazuron. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997.
5. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, FLUAZURON, Summary Report, 2005.
6. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, FLUAZURON, Summary Report (2), 2006.
7. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
8. Novartis Animal Health Home Page
9. ノバルティスアニマルヘルス株式会社: フルアズロン食品健康影響評価関連資料 (牛の代謝試験) (Ciba-Geigy Limited: [CHLOR-PHENYL-(U)-<sup>14</sup>C] CGA 157419: Nature of Metabolites in Excreta and Tissues in Ruminant Cattle Following Single Topical Administration, 1996.) (非公開)
10. JECFA: Fluazuron. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 879, 1998.
11. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価について」(平成27年7月28日付け府食第637号) 別添: 農薬・動物用医薬品評価書「ジフルベンズロン」

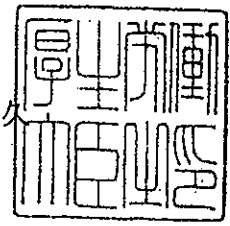


大

厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 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

- 農薬アセトクロール
- 農薬ジエトフェンカルブ
- 農薬テプラロキシジム
- 農薬トリフロキシストロビン
- 動物用医薬品フルベンダゾール
- 農薬ベンダイオカルブ
- 農薬ベンチアバリカルブイソプロピル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 1 月 20 日付け厚生労働省発生食 0120 第 4 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。

# フルベンダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入前に設定された残留基準及び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：フルベンダゾール[ Flubendazole ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

ベンズイミダゾール系の寄生虫駆除剤である。細胞骨格を構成する遊離のチューブリンのコルヒチン結合部位に結合して微小管形成を抑制し、有糸分裂を阻害すると考えられている。

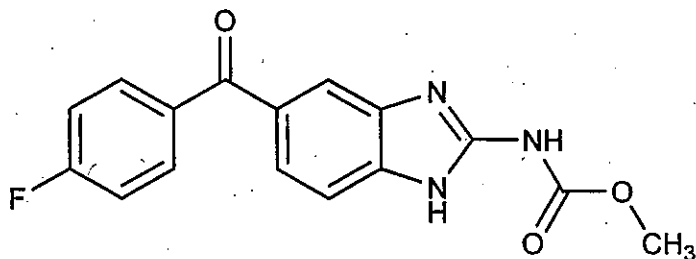
日本では、牛、豚、馬及びイヌを対象動物とした動物用医薬品として承認されている。海外では、豚、鶏、七面鳥及び狩猟鳥にペースト剤、錠剤、粒剤又は飼料に混入するプレミックス品の形態で投与される。

(3) 化学名

Methyl *N*-[5-(4-fluorobenzoyl)-3*H*-benzimidazole-2-yl]carbamate (IUPAC)

[5-(4-Fluorobenzoyl)-1*H*-benzimidazole-2-yl]carbamic acid methyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量：313.29

(5) 適用方法及び用量

フル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。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	牛	1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前10日間 (乳：0時間)
フルベンダゾールを有効成分とする飲水添加剤		1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤		1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を強制的に経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1t当たり30g以下の量を混じ、又は1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間
フルベンダゾールを有効成分とする飲水添加剤		1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤		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。	
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	馬	1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
フルベンダゾールを有効成分とする飲水添加剤		1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤		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。	

② 海外での使用方法

<ベルギー>

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	豚 (子豚・肥育豚)	飼料1トン当たり30gを混和し、5日間経口投与する。	5日間
	豚 (繁殖豚)	飼料1トン当たり30gを混和し、10日間経口投与、又は5mg/kg体重を単回経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	鶏	飼料1トン当たり30gを混和し、7日間経口投与する。	1日間 (卵：0日間)
	七面鳥	飼料1トン当たり20gを混和し、7日間経口投与する。	1日間 (卵：0日間)
	キジ	飼料1トン当たり60gを混和し、7日間経口投与する。	5日間 (卵：0日間)

<イギリス>

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	豚 (子豚・肥育豚)	飼料1トン当たり30gを混和し、5日間経口投与する。	7日間
	豚 (繁殖豚)	飼料1トン当たり30gを混和し、10日間経口投与する。	
		5 mg/kg 体重を単回経口投与する。	
フルベンダゾールを有効成分とする飲水添加剤	豚	豚回虫(成虫及び幼虫)の駆除: 1 mg/kg 体重を5日間経口投与する。 豚回虫(成虫)の駆除: 2.5 mg/kg 体重を2日間経口投与する。	4日間
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	鶏	飼料1トン当たり30gを混和し、7日間経口投与する。	7日間 (卵: 0日間)
フルベンダゾールを有効成分とする飲水添加剤		1.43 mg/kg 体重を7日間経口投与する。	4日間 (卵: 0日間)
フルベンダゾールを有効成分とする飼料添加剤	七面鳥	飼料1トン当たり20gを混和し、7日間経口投与する。	7日間 (卵: 0日間)
	キジ うずら	飼料1トン当たり60gを混和し、7日間経口投与する。	7日間 (卵: 0日間)

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 豚における代謝試験

食品安全委員会の評価書に、豚に<sup>14</sup>C標識フルベンダゾールを5日間混餌投与(30 ppm)した残留試験の結果について、次のとおり記載されている。

最終投与6時間後、結合型残留物は、肝臓29%、腎臓20%、筋肉10%及び脂肪11%であった。最終投与5日後には肝臓中の結合分画は52%に増加した。投与後5~30日の間、肝臓中残留物の約50%は結合型であった。同様の増加が腎臓中の結合型残留物の割合にも観察された。

フルベンダゾールは、肝臓中の総<sup>14</sup>C標識残留物の約1%、腎臓中残留物の1.7~2.6%であった。最終投与6時間後、筋肉及び脂肪中のフルベンダゾール残留物は、それぞれ11.5及び29%に相当した。

代謝物 R35475 は、最終投与6時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留物の47、93.5、94及び31%を占める主要成分であった。最終投与10日後には、R35475の割合は肝臓及び腎臓で、それぞれの総残留物の18及び23%に低下した。

代謝物 R45198 は、最終投与6時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留物のそれぞれ12、8、8及び5%を占めた。R38758の残留は少なかった。

本試験で、組織中総残留量は肝臓及び腎臓で、最終投与6時間後の3865及び2678 µg/kg から、10日後には529及び78 µg/kg に減少した。筋肉及び脂肪中の平均総残留量は、最終投与6時間後にそれぞれ262及び212 µg/kg であった。

## (2) 鶏における代謝試験

食品安全委員会の評価書に、産卵鶏に<sup>14</sup>C標識フルベンダゾールを7日間連続混餌投与(60 ppm)した薬物動態及び代謝試験の結果について、次のとおり記載されている。

最終投与24時間後、大網脂肪中残留物の約60%及び皮膚/脂肪中残留物の約35%は未変化体であった。しかしながら、フルベンダゾールは肝臓及び腎臓中総残留物の3%未満であり、これらの残留物中には代謝物が含まれていた。代謝物としては、R35475(肝臓及び腎臓中残留物の7.9及び5.8%)及びR38758(肝臓及び腎臓中残留物の5.3及び1.4%)であった。最終投与24時間後における肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留濃度は、1,500、610、30及び68 µg/kgで、投与10日後にはそれぞれ241、29、3及び12 µg/kgに減少した。本試験の結果は、別途実施した<sup>14</sup>C標識フルベンダゾールの混餌投与(30ppm)試験において、肝臓中に最も残留したという試験結果と一致した。

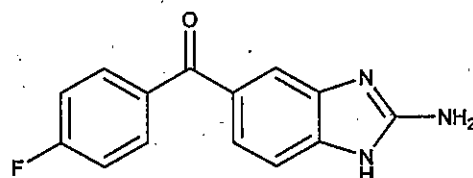
最終投与1日後、卵中のフルベンダゾール残留物の80%を超える量が抽出可能であった。フルベンダゾールが卵中の主要残留成分であり、総残留の40%を占めた。投与1日後、代謝物R35475及びR38758も卵中で検出された。最終投与9日後までに得られた卵についての分析から、残留物におけるフルベンダゾールの割合は一定であることが確認された。

## 3. 対象動物における残留試験

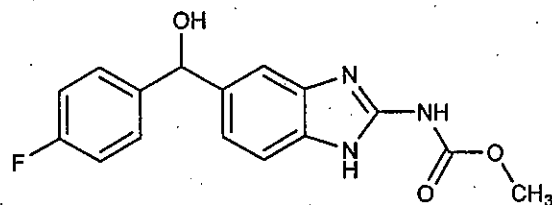
### (1) 分析の概要

#### ①分析対象の化合物

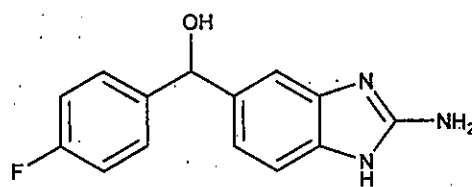
- ・フルベンダゾール
- ・(2-アミノ-1*H*-ベンズイミダゾール-5-イル)-(4-フルオロフェニル)-メタノン(以下、代謝物R35475という。)
- ・メチル[5-[(フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル]カーバメート(以下、代謝物R38758という。)
- ・2-アミノ- $\alpha$ -(4-フルオロフェニル)-1*H*-ベンズイミダゾール-5-メタノール(以下、代謝物R45198という。)



代謝物 R35475



代謝物 R38758



代謝物 R45198

#### ②分析法の概要

##### i) 乳

試料からアセトニトリル及びヘキサンで抽出し、アセトニトリル層をC<sub>18</sub>カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

分析対象物質：フルベンダゾール、代謝物 R35475  
定量限界：0.002 mg/kg

ii) 豚、鶏及びその他の家きんの食用組織、卵

試料から酢酸エチルで抽出する。希硫酸で抽出した後、アルカリ性にして酢酸エチルに転溶し、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

分析対象物質：フルベンダゾール、代謝物 R35475、代謝物 R38758、  
代謝物 R45198  
定量限界：筋肉・脂肪/皮膚 0.010 mg/kg、肝臓・腎臓：0.050 mg/kg  
卵：0.050 mg/kg

iii) 牛の食用組織

試料からクロロホルム・メタノール混液で抽出する。クロロホルム層を石油エーテル/アセトニトリル分配し、アセトニトリル層を高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

分析対象物質：フルベンダゾール  
検出限界：0.02 mg/kg

iv) 馬の食用組織

試料に10%塩化ナトリウム・0.2 mol/Lリン酸緩衝液 (pH4.0) を加えてホモジナイズした後、酢酸エチルで抽出する。酢酸エチルを留去後 n-ヘキサンに溶解し、1 mol/L 塩酸で抽出して、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

分析対象物質：フルベンダゾール  
検出限界：0.02 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (ホルスタイン種、雌4頭) にフルベンダゾールを5日間強制経口投与 (20 mg/kg 体重/日) し、投与開始1、2、3、4日後及び最終投与6~120時間後に採取した乳におけるフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の濃度をLC-MS/MSにより測定した。

フルベンダゾール及び代謝物 R35475 の合計濃度の平均値+3SD が最大となるのは投与2日目24時間後の0.651 mg/kgであった<sup>注)</sup>。同時点におけるフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の合計濃度の中央値は0.06 mg/kgであった。

注) フルベンダゾールと代謝物 R35475 の合計濃度を対数変換して平均値+3SD の値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

表1: 乳牛にフルベンダゾールを5日間強制経口投与後の乳中のフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の濃度 (mg/kg)

試料の採取時点 (投与後時間)		フルベンダゾール	代謝物 R35475	フルベンダゾール +代謝物 R35475*
1日目	12時間後	<0.002, <LOD (3)	0.076±0.037 (4)	0.077±0.037 (4)
	24時間後	0.005, <0.002, <LOD (2)	0.060±0.028 (4)	0.061±0.027 (4)
2日目	12時間後	0.005, <0.002 (3)	0.091±0.046 (4)	0.093±0.046 (4)
	24時間後	0.14, 0.006, <0.002 (2)	0.072±0.039 (4)	0.109±0.069 (4)
3日目	12時間後	<0.002 (4)	0.100±0.061 (4)	0.101±0.061 (4)
	24時間後	0.009, <0.002 (3)	0.068±0.024 (4)	0.071±0.021 (4)
4日目	12時間後	<0.002 (4)	0.094±0.047 (4)	0.095±0.047 (4)
	24時間後	0.003, <0.002 (3)	0.082±0.038 (4)	0.084±0.037 (4)
5日目 (最終 投与)	6時間後	0.002, <0.002 (3)	0.092±0.039 (4)	0.094±0.039 (4)
	12時間後	<0.002 (3), <LOD	0.094±0.035 (4)	0.095±0.035 (4)
	24時間後	<0.002 (4)	0.078±0.028 (4)	0.079±0.028 (4)
	36時間後	<0.002 (3), <LOD	0.057±0.024 (4)	0.058±0.024 (4)
	48時間後	<0.002 (3), <LOD	0.038±0.015 (4)	0.039±0.015 (4)
	60時間後	<LOD (4)	0.023±0.012 (4)	0.023±0.012 (4)
	72時間後	<0.002, <LOD (3)	0.016±0.008 (4)	0.016±0.008 (4)
	84時間後	<LOD (4)	0.009±0.001 (4)	0.009±0.005 (4)
	96時間後	<LOD (4)	0.006±0.003 (4)	0.006±0.003 (4)
	108時間後	<LOD (4)	0.004±0.002 (4)	0.004±0.002 (4)
120時間後	<LOD (4)	0.004, 0.003, <0.002 (2)	0.003±0.001 (4)	

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.002 mg/kg、検出限界: 0.0006 mg/kg

※検出限界未満の分析値は検出限界の値を、検出限界以上定量限界未満の分析値はその分析値を用いて平均値及び標準偏差を算出した (対数変換はしていない)。

- ② 子牛 (乳用種、雄2頭/群) にフルベンダゾールを5日間強制経口投与 (100 mg/kg 体重/日) し、最終投与1、3、5、7及び10日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表2: 子牛にフルベンダゾールを5日間強制経口投与後の組織中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	10
筋肉	0.03, <0.02	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
肝臓	0.03, <0.02	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
腎臓	0.03, <0.02	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
心臓	0.03, <0.02	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
小腸	0.11, 0.04	0.04, <0.02	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)



数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 mg/kg

- ③ 子豚（雌2頭/群）にフルベンダゾールを5日間強制経口投与（20 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び10日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した。

表3：子豚にフルベンダゾールを5日間強制経口投与後の組織中のフルベンダゾール濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	10
筋肉	0.21, 0.09	0.04, 0.03	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
肝臓	0.29, 0.23	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
腎臓	0.29, 0.20	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
心臓	0.16, 0.11	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)
小腸	0.30, 0.14	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 mg/kg

- ④ 子豚（ランドレース種、雄3頭）にフルベンダゾールを5日間混餌投与（飼料中濃度30 ppm（約1 mg/kg 体重/日））し、最終投与16、30及び54時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した。

表4：子豚にフルベンダゾールを5日間混餌投与後の組織中のフルベンダゾール濃度（mg/kg）

組織	最終投与後時間数		
	16	30	54
筋肉	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
脂肪	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
肝臓	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)
腎臓	<0.01 (3)	<0.01 (3)	<0.01 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.01 mg/kg

- ⑤ 豚（雄5頭/群）にフルベンダゾールを単回カプセル投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルベンダゾールの濃度をラジオイムノアッセイにより測定した。

表5: 豚にフルベンダゾールを単回カプセル投与後の組織中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	1	3	7
筋肉	0.071±0.052(5)	0.022±0.011(5)	0.007±0.003(5)*
脂肪	0.096±0.078(5)	0.069±0.025(5)	0.018±0.014(5)*
肝臓	0.12 ±0.16 (5)	0.028±0.012(5)	<0.005(4)
腎臓	0.12 ±0.17 (5)	0.024±0.010(5)	0.005±0.001(5)*

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 定量限界未満の分析値は定量限界の値を用いて平均値を算出した。

定量限界: 0.005 mg/kg

- ⑥ 豚(ランドレース種、去勢雄5頭/群)にフルベンダゾールを10日間混餌投与(飼料中濃度30ppm)し、最終投与1、3、5、7、10及び14日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルベンダゾール及び代謝物R35475の濃度を高速液体クロマトグラフ(UV)により測定した。

表6: 豚にフルベンダゾールを混餌投与後の組織中のフルベンダゾール及び代謝物R35475の濃度(mg/kg)

組織	分析対象物質	最終投与後日数		
		1	3	5
筋肉	フルベンダゾール	<0.010, <LOD(4)	<0.010, <LOD(4)	<0.010, <LOD(4)
	R35475	0.014±0.003(5)	<0.010(2), <LOD(3)	<LOD(5)
	フルベンダゾール+R35475	0.015±0.005(5)	0.003±0.003(5)	0.001±0.002(5)
皮膚/脂肪	フルベンダゾール	<0.010(2), <LOD(3)	<LOD(5)	<LOD(5)
	R35475	0.015±0.003(5)	0.015±0.012(5)	0.004±0.005
	フルベンダゾール+R35475	0.017±0.004(5)	0.015±0.012(5)	0.004±0.005(5)
肝臓	フルベンダゾール	0.022±0.004(5)	0.011±0.010(5)	0.06±0.010(5)
	R35475	0.341±0.031(5)	0.179±0.026(5)	0.104±0.035(5)
	フルベンダゾール+R35475	0.363±0.031(5)	0.190±0.028(5)	0.110±0.034(5)
腎臓	フルベンダゾール	<0.010, <LOD(4)	<0.010(3), <LOD(2)	<LOD(5)
	R35475	0.153±0.030(5)	0.050±0.014(5)	<0.050(5)
	フルベンダゾール+R35475	0.154±0.031(5)	0.053±0.013(5)	0.030±0.000(5)

表6 (続き)

組織	分析対象物質	最終投与後日数		
		7	10	14
筋肉	フルベンダゾール	<0.010(3), <LOD(2)	<LOD(5)	<0.010(3), <LOD(2)
	R35475	<LOD(5)	<LOD(5)	<0.010, <LOD(4)
	フルベンダゾール+R35475	0.003±0.003	0	0.004±0.004
皮膚/脂肪	フルベンダゾール	<LOD(5)	<0.010, <LOD(4)	<0.010, <LOD(4)
	R35475	0.006±0.006(5)	<0.010, <LOD(4)	<LOD(5)
	フルベンダゾール+R35475	0.006±0.006(5)	0.002±0.004(5)	0.001±0.002(5)
肝臓	フルベンダゾール	0.021±0.009(5)	0.005±0.010(5)	0.003±0.007(5)
	R35475	0.091±0.011(5)	0.067±0.040(5)	0.041±0.024(5)
	フルベンダゾール+R35475	0.112±0.016(5)	0.072±0.033(5)	0.044±0.022(5)
腎臓	フルベンダゾール	<LOD(5)	<0.010(3), <LOD(2)	<0.010(2), <LOD(3)
	R35475	<0.050, <LOD(4)	<0.050, <LOD(4)	<0.050, <LOD(4)
	フルベンダゾール+R35475	0.010±0.011(5)	0.008±0.013(5)	0.007±0.013(5)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示す。平均値は、定量限界未満の分析値は定量限界の1/2の値を、検出限界未満の分析値はゼロを用いて算出した。

検出限界：不明

定量限界：フルベンダゾール 筋肉・皮膚/脂肪・肝臓・腎臓 0.010 mg/kg

R35475 筋肉・皮膚/脂肪 0.010 mg/kg、肝臓・腎臓 0.050 mg/kg

- ⑦ 産卵鶏 (6羽/群) にフルベンダゾールを7日間混餌投与 (飼料中濃度 60 ppm) し、最終投与 0、7、11 及び 28 日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓及び卵 (卵黄、卵白) におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表7: 産卵鶏にフルベンダゾールを混餌投与後の組織中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	0	7	11	28
筋肉	0.079±0.040(6)	<0.010(6)	—	<0.010(6)
肝臓	0.20 ±0.08(6)	<0.010(6)	—	<0.010(6)
腎臓	0.17 ±0.08(6)	<0.010(6)	—	<0.010(6)
卵*	0.23 ±0.06(6)	0.12±0.04(6)	0.013±0.004(6)	—

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。 検出限界：0.010 mg/kg

\*卵黄及び卵白中の濃度から、卵黄：卵白の重量比を 0.35:0.65 として推定した (EMEA, 1998)。

- ⑧ 鶏 (6羽/群) にフルベンダゾールを7日間混餌投与 (飼料中濃度 30 ppm) し、最終投与 1~10 日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の濃度を LC-MS により測定した。

表8: 鶏にフルベンダゾールを混餌投与後の組織中のフルベンダゾール及び代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	分析対象物質	最終投与後日数				
		1	3	4	5	10
筋肉	フルベンダゾール	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
	R35475	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
皮膚/脂肪	フルベンダゾール	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
	R35475	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
肝臓	フルベンダゾール	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
	R35475	0.011±0.001(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
腎臓	フルベンダゾール	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)
	R35475	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)	<0.010(6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。定量限界未満の分析値は定量限界の値を用いて平均値を算出した。 定量限界：0.010 mg/kg

- ⑨ 産卵鶏 (10羽/群) にフルベンダゾールを7日間混餌投与 (飼料中濃度 30 ppm 及び 60 ppm) し、投与期間中及び最終投与 1~14 日後に採取した卵におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表9: 産卵鶏にフルベンダゾールを混餌投与後の卵中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

投与日数	最終投与後日数	飼料中 30 ppm	飼料中 60 ppm
1	—	<0.050(10)	<0.050(10)
2	—	0.052±0.005(10)*	0.053±0.007(10)*
3	—	0.079±0.013(10)	0.102±0.018(10)
4	—	0.117±0.017(10)	0.155±0.039(10)
5	—	0.161±0.018(10)	0.210±0.042(10)
6	—	0.205±0.022(10)	0.256±0.053(10)
7	—	0.244±0.031(10)	0.291±0.058(10)
—	1	0.260±0.037(10)	0.362±0.081(10)
—	2	0.237±0.027(10)	0.346±0.072(10)
—	3	0.214±0.037(10)	0.272±0.081(10)
—	4	0.163±0.033(10)	0.223±0.064(10)
—	5	0.119±0.034(10)	0.153±0.044(10)
—	7	0.059±0.017(10)*	0.058±0.012(10)*
—	10	<0.050(10)	<0.050(10)
—	14	<0.050(10)	<0.050(10)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
\*: 定量限界未満の分析値は定量限界の値を用いて平均値を算出した。  
定量限界：0.050 mg/kg、検出限界：0.0064 mg/kg

⑩ 七面鳥 (6羽/群) にフルベンダゾールを7日間混餌投与 (飼料中濃度 30 ppm) し、最終投与0 (6時間後)、1、3、5、7及び9日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓におけるフルベンダゾール及び代謝物 (R035475、R038758、R045198) の濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 10: 七面鳥にフルベンダゾールを混餌投与後の組織中のフルベンダゾール及び代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	分析対象物質	最終投与後日数		
		0 (6時間後)	1	3
筋肉	フルベンダゾール	0.018±0.007 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	0.042±0.021 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R45198	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
皮膚/脂肪	フルベンダゾール	0.060±0.024 (6)	0.011, <0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	0.032±0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R45198	0.080, <0.050 (5)	<0.050 (6)	<0.050 (6)
肝臓	フルベンダゾール	0.064±0.031 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	0.029±0.014 (6)*	<0.025 (6)	<0.025 (6)
	R38758	0.200±0.079 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
	R45198	—	—	—
腎臓	フルベンダゾール	0.067±0.034 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	0.011±0.007 (6)*	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	0.080±0.036 (6)	0.018, <0.010 (5)	<0.010 (6)
	R45198	0.010±0.008 (6)*	<0.010 (6)	<0.010 (6)

組織	分析対象物質	最終投与後日数		
		5	7	9
筋肉	フルベンダゾール	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R45198	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
皮膚/脂肪	フルベンダゾール	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R45198	<0.050 (6)	<0.050 (6)	<0.050 (6)
肝臓	フルベンダゾール	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
	R38758	<0.025 (6)	<0.025 (6)	<0.025 (6)
	R45198	—	—	—
腎臓	フルベンダゾール	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R35475	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R38758	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)
	R45198	<0.010 (6)	<0.010 (6)	<0.010 (6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 定量限界未満の分析値は定量限界の 1/2 の値を用いて平均値を算出した。

定量限界: フルベンダゾール 筋肉・皮膚/脂肪・肝臓・腎臓 0.010 mg/kg

R35475 筋肉・皮膚/脂肪・腎臓 0.010 mg/kg、肝臓 0.025 mg/kg

R38758 筋肉・皮膚/脂肪・腎臓 0.010 mg/kg、肝臓 0.025 mg/kg

R45198 筋肉・腎臓・肝臓 0.010 mg/kg、皮膚/脂肪 0.050 mg/kg

検出限界: 不明

-: 妨害ピークのため定量できず。

- ⑪ キジ(雌雄各 5羽/群) にフルベンダゾールを 7日間混餌投与(飼料中濃度 60 ppm) し、最終投与 0 (6時間後)、1、4 及び 7 日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓におけるフルベンダゾールの濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 11: キジにフルベンダゾールを混餌投与後の組織中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	0 (6時間後)	1	4	7
筋肉	0.023±0.013(10)*	0.031, <0.010(9)	<0.010(10)	<0.010(10)
皮膚/脂肪	0.078±0.029(10)	0.035±0.018(10)	0.024±0.005(10)	0.014±0.004(10)*
肝臓	0.038±0.018(10)	0.06, 0.010(9)	<0.010(10)	<0.010(10)
腎臓	0.068±0.031(10)	0.114, <0.010(9)	<0.010(10)	<0.010(10)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 定量限界未満の分析値は定量限界の値を用いて平均値を算出した。

定量限界: 0.010 mg/kg

- ⑫ 馬(サラブレッド種、雌 1頭/群) にフルベンダゾールを 5日間強制経口投与(50 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、5 及び 7 日後に採取した筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるフルベンダゾールの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 12: 馬にフルベンダゾールを5日間強制経口投与後の組織中のフルベンダゾール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	7
筋肉	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
肝臓	0.03	<0.02	<0.02	<0.02
腎臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
心臓	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
小腸	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

数値は分析値を示す。 検出限界: 0.02 mg/kg

#### 4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルベンダゾールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり示されている。

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day  
(動物種) イヌ  
(投与方法) 経口投与  
(試験の種類) 亜急性毒性試験  
(期間) 3 ヶ月間  
安全係数：200  
ADI：0.012 mg/kg 体重/day

ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、発がん性試験は行われているが、それらの試験は慢性毒性試験としては不十分であること及び NOAEL が設定されたイヌの 3 ヶ月間亜急性毒性試験における投与が週 7 日ではなく 6 日であることを考慮して追加の係数 2 を適用し、200 とすることが適当と考えられた。

#### 5. 諸外国における状況等

1992 年に JECFA における毒性評価が行われ、ADI として 0.012 mg/kg 体重/day が設定されている。国際基準は豚及び鶏等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU において豚及び鶏等に、ニュージーランドにおいて鶏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

牛、豚及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の食用組織並びに乳については、フルベンダゾール及び代謝物 R35475 を残留の規制対象とする。鶏及びその他の家きんの食用組織並びに卵については、フルベンダゾールを残留の規制対象とする。

乳及び豚の食用組織については、残留試験の結果等から、代謝物 R35475 が主要代謝物であること、及び、代謝物 R35475 の方がフルベンダゾール（親化合物）よりも長期間残留することが示唆されていることから、代謝物 R35475 を残留の規制対象に含めることとする。

牛及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の食用組織については、代謝物の残留性に関するデータはないが、乳中に代謝物 R35475 が長期間残留すること、豚の食用組織においても代謝物 R35475 の方がフルベンダゾールよりも長期間残留することが示唆されていることから、代謝物 R35475 を残留の規制対象に含めることとする。

鶏及びその他の家きんの食用組織については、残留試験の結果から代謝物 R35475 の残留性が低いことが示唆されていることから、フルベンダゾールのみを残留の規制対象とする。

鶏及びその他の家きんの卵については、残留試験の結果等からフルベンダゾールが主要な残留物であり、比較的長期間残留することが示唆されていることから、フルベンダゾールのみを残留の規制対象とする。

なお、コーデックス委員会は、畜産物（豚及び鶏の食用組織並びに卵）についてフルベンダゾールのみを残留の規制対象としている。EUは、卵についてはフルベンダゾールを、それ以外の畜産物（豚及び家きんの食用組織）についてはフルベンダゾール及び代謝物R35475を、残留の規制対象としている。ニュージーランドは、畜産物（家きんの食用組織及び卵）についてフルベンダゾール及び代謝物R35475を残留の規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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2-1及び2-2を参照。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	11.8
幼小児 (1~6歳)	32.8
妊婦	13.0
高齢者 (65歳以上)	9.8

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

TMDI 試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

EDI 試算値：家畜残留試験成績の中央値×各食品の平均摂取量

暴露評価は、食品中に残留するフルベンダゾール由来の残留物の全てがフルベンダゾールと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるフルベンダゾール及び代謝物R35475の割合（総残留比）は表13のとおりと仮定した。

表13: 食用組織中の総残留に占めるフルベンダゾール及び代謝物R35475の割合（総残留比）

		総残留に占める割合 (%)					
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳	卵
陸棲哺乳類 に属する動物	フルベンダゾール	11.8	32.4	1.5	1.7	—*	/
	R35475	76.3	22.4	38.6	77.3		
家きん	フルベンダゾール	11.5	35	3	3	/	40

※乳に関する代謝データがないため、乳についてはフルベンダゾール及び代謝物R35475の合計濃度をそのまま暴露評価に用いた。

(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。



食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2) (休薬10日)*1
豚の筋肉	0.02	0.010	○	0.01		【0.001±0.002(n=5) (休薬5日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02	○			【豚の筋肉参照】
牛の脂肪	0.02	0.02	○			*1
豚の脂肪	0.05	0.05	○			【0.006±0.006(n=5) (休薬7日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05	○			【豚の脂肪参照】
牛の肝臓	0.1	0.1	○			<0.02 (n=2) (休薬10日)*1
豚の肝臓	0.3	0.010	○	0.01		【0.110±0.034(n=5) (休薬5日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.3	○			【豚の肝臓参照】
牛の腎臓	0.06	0.06	○			<0.02 (n=2) (休薬10日)*1
豚の腎臓	0.1	0.1	○			【0.010±0.011(n=5) (休薬7日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1	○			【豚の腎臓参照】
牛の食用部分	0.06	0.06	○			<0.02 (n=2) (小腸) (休薬10日)*1
豚の食用部分	0.3	0.3	○			【豚の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.3	○			【豚の肝臓参照】
乳	0.7	0.7				0.651 (2日目24時間後)
鶏の筋肉	0.2	0.20		0.2		【0.079±0.040(n=6) (休薬0日)】
あひるの筋肉		0.20				
七面鳥の筋肉		0.20				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の筋肉		0.2				
その他の家きんの筋肉	0.2	0.2		0.2		【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.01	0.01				【<0.010(n=6) (休薬1日)】
あひるの脂肪		0.01				
その他の家きん(あひるを除く。)の脂肪		0.01				
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05				【0.024±0.005(n=10) (キジ) (休薬4日)】
鶏の肝臓	0.5	0.50		0.5		【0.20±0.08(n=6) (休薬0日)】
あひるの肝臓		0.50				
七面鳥の肝臓		0.50				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の肝臓		0.5				
その他の家きんの肝臓	0.5	0.5		0.5		【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.4	0.4				【0.17±0.08(n=6) (休薬0日)】
あひるの腎臓		0.4				
その他の家きん(あひるを除く。)の腎臓		0.4				
その他の家きんの腎臓	0.4	0.4				【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	0.5	0.5				【鶏の肝臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.5	0.5				【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	0.4	0.40		0.4		【0.260±0.037(n=10) (休薬1日)】
その他の家きんの卵	0.4	0.4		0.4		【鶏の卵参照】

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

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート/トランス申請)以外の理由により本基準(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。

牛、豚及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の食用組織並びに乳の基準値案については、フルベンダゾール及び代謝物R35475の合計濃度で、鶏及びその他の家きんの食用組織並びに卵の基準値案については、フルベンダゾールの濃度でそれぞれ表している。

\*1 牛の残留試験成績については、代謝物の残留データがないことから、フルベンダゾールのみの残留データを示している。当該品目の基準値案については、分析法の定量限界(親化合物:0.01 mg/kg、代謝物R35475:筋肉・脂肪0.01 mg/kg、肝臓・腎臓0.05 mg/kg)を考慮に入れて設定した。牛の肝臓の基準値案については、豚の肝臓におけるフルベンダゾールと代謝物R35475の残留比(約1:4)を用いて設定した。

## フルベンダゾールの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた値(総残留濃度)* (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.023	0.6*	0.4*	0.8*	0.4*
牛の脂肪	0.02	0.036				
牛の肝臓	0.1	0.25	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.06	0.076	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.06	0.15	0.1	0.0	0.5	0.1
豚の筋肉	0.02	0.023	3.8*	3.0*	3.9*	2.8*
豚の脂肪	0.05	0.091				
豚の肝臓	0.3	0.75	0.1	0.4	0.0	0.1
豚の腎臓	0.1	0.13	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.3	0.75	0.4	0.2	0.1	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.023	0.3*	0.1*	0.3*	0.3*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.091				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.75				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.13				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.75				
乳	0.7	0.7	184.9	232.4	255.2	151.2
鶏の筋肉	0.2	1.7	32.5*	23.7*	34.4*	24.2*
鶏の脂肪	0.01	0.029				
鶏の肝臓	0.5	16.7	11.7	8.3	0.0	13.3
鶏の腎臓	0.4	13.3	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.5	16.7	31.7	20.0	48.3	23.3
その他の家きんの筋肉	0.2	1.7	1.7*	0.0*	0.0*	1.7*
その他の家きんの脂肪	0.05	0.14				
その他の家きんの肝臓	0.5	16.7				
その他の家きんの腎臓	0.4	13.3				
その他の家きんの食用部分	0.5	16.7				
鶏の卵	0.4	1.0	41.3	32.8	47.8	37.7
その他の家きんの卵	0.4	1.0	0.3	0.4	0.3	0.3
計			309.3	321.7	392.0	255.6
ADI 比 (%)			46.8	162.5	55.8	38.0

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

\* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

※ 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)。乳については基準値案の値をそのまま暴露評価に用いた。

## フルベンダゾールの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	残留濃度の中央値 ※1 (ppm)	暴露評価に用いた値 (総残留濃度) ※2 (ppm)	一般 (1歳以上) EDI	幼小児 (1~6歳) EDI	妊婦 EDI	高齢者 (65歳以上) EDI
牛の筋肉	0.02	0.02	0.023	0.6*	0.4*	0.8*	0.4*
牛の脂肪	0.02	0.02	0.036				
牛の肝臓	0.1	0.1	0.25	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.06	0.06	0.076	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.06	0.06	0.15	0.1	0.0	0.5	0.1
豚の筋肉	0.02	0.02	0.023	1.0*	0.8*	1.0*	0.7*
豚の脂肪	0.05	0.005	0.009				
豚の肝臓	0.3	0.113	0.28	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.03	0.038	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.3	0.11	0.28	0.2	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02	0.023	0.3*	0.1*	0.3*	0.3*
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05	0.091				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3	0.3	0.75				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1	0.13				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3	0.3	0.75				
乳	0.7	0.06	0.06	15.8	19.9	21.9	13.0
鶏の筋肉	0.2	0.081	0.70	13.2*	9.6*	13.9*	9.8*
鶏の脂肪	0.01	0.01	0.029				
鶏の肝臓	0.5	0.23	7.7	5.4	3.8	0.0	6.1
鶏の腎臓	0.4	0.17	5.7	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.5	0.23	7.7	14.6	9.2	22.2	10.7
その他の家きんの筋肉	0.2	0.081	0.70	0.8*	0.0*	0.0*	0.8*
その他の家きんの脂肪	0.05	0.023	0.066				
その他の家きんの肝臓	0.5	0.23	7.7				
その他の家きんの腎臓	0.4	0.17	5.7				
その他の家きんの食用部分	0.5	0.23	7.7				
鶏の卵	0.4	0.254	0.64	26.2	20.8	30.4	23.9
その他の家きんの卵	0.4	0.254	0.64	0.2	0.3	0.2	0.2
計				78.2	65.0	91.5	66.1
ADI 比 (%)				11.8	32.8	13.0	9.8

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

\* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

※1 基準値案の根拠となった残留試験の結果から求めた中央値を記載した。根拠となった残留試験がない食品については、基準値案の数値を記載した。

※2 残留濃度の中央値から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)。乳については残留濃度の中央値をそのまま暴露評価に用いた

(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21年3月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年1月14日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年2月5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28年2月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年1月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年3月4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組合員活動部部長  
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

フルベンダゾール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3
牛の腎臓	0.06
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.06
豚の食用部分	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3
乳	0.7
鶏の筋肉	0.2
その他の家きん <sup>注3)</sup> の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.5
その他の家きんの肝臓	0.5
鶏の腎臓	0.4
その他の家きんの腎臓	0.4
鶏の食用部分	0.5
その他の家きんの食用部分	0.5
鶏の卵	0.4
その他の家きんの卵	0.4

※今回基準値を設定するフルベンダゾールとは、牛、豚及びその他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及びその他の食用部分並びに乳については、フルベンダゾール及び代謝物R35475【(2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-(4-フルオロフェニル)-メタン】の和をいい、鶏及びその他の家きんの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及びその他の食用部分並びに卵については、フルベンダゾールをいう。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

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

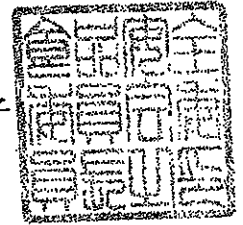
注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府 食 第 3 1 号  
平成 2 2 年 1 月 1 4 日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 1 年 3 月 2 4 日 付 け 厚 生 労 働 省 発 食 安 第 0 3 2 4 0 0 9 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た フ ル 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号 ) 第 2 3 条 第 2 項 の 規 定 に 基 づ き 通 知 し ま す 。

な お 、 食 品 健 康 影 響 評 価 の 詳 細 は 別 添 の と お り で す 。

記

フルベンダゾールの一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日とする。

**動物用医薬品評価書**

**フルベンダゾール**

**2010年1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
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 .....	3
○要約 .....	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 使用目的及び使用状況 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	6
1. 薬物動態(吸収・分布・代謝・排泄)及び残留試験 .....	6
(1) 薬物動態試験(ラット、イヌ、家禽及び豚) .....	6
(2) 薬物動態試験(ラット) .....	6
(3) 薬物動態試験(イヌ) .....	7
(4) 薬物動態試験(豚) .....	8
(5) 代謝試験(ラット及びイヌ) .....	8
(6) 代謝試験(鶏、七面鳥及び豚) .....	9
(7) 残留試験(鶏) .....	9
(8) 残留試験(七面鳥) .....	10
(9) 残留試験(キジ) .....	11
(10) 残留試験(豚) .....	11
(11) 残留試験(牛) .....	12
(12) 残留試験(馬) .....	12
(13) 残留マーカーについて .....	12
2. 急性毒性試験 .....	13
3. 亜急性毒性試験 .....	14
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット) .....	14
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ) .....	14
(3) 7日間亜急性毒性試験(鶏)(参考試験) .....	14
(4) 30日間亜急性毒性試験(豚)(参考試験) .....	15
4. 発がん性試験 .....	15
(1) 発がん性試験(マウス及びラット) .....	15
(2) 発がん性試験(マウス) .....	15
(3) 発がん性試験(ラット) .....	16
5. 生殖発生毒性試験 .....	16
(1) 妊娠能試験(マウス) .....	16



(2) 交配前及び妊娠期投与試験(ラット) .....	16
(3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット).....	17
(4) 催奇形性試験(ラット) .....	17
(5) 催奇形性試験(ウサギ) .....	18
(6) 催奇形性試験(豚) .....	19
6. 遺伝毒性試験 .....	20
7. その他 .....	20
(1) 眼粘膜刺激性試験(ウサギ).....	20
(2) 皮膚刺激性試験(ウサギ).....	20
(3) ヒトに関する知見 .....	20
(4) 微生物学的知見 .....	21
III. 食品健康影響評価 .....	22
1. 各評価書の評価について .....	22
(1) JECFA 及び EMEA の評価 .....	22
(2) 我が国における評価 .....	22
2. ADI の設定について .....	22
3. 食品健康影響評価について .....	23
・表 5 .....	24
・別紙 1 .....	25
・参照 .....	26

〈審議の経緯〉

2005年	11月	29日	暫定基準告示 (参照1)
2009年	3月	24日	厚生労働大臣より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0324009号)
2009年	3月	26日	第279回食品安全委員会 (要請事項説明)
2009年	7月	29日	第13回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年	9月	29日	第115回動物用医薬品専門調査会
2009年	11月	26日	第311回食品安全委員会 (報告)
2009年	11月	26日	より2009年12月25日 国民からの御意見・情報の募集
2010年	1月	12日	動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年	1月	14日	第316回食品安全委員会 (報告) (同日付け厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (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

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)  
 見上 彪 (委員長代理\*)  
 長尾 拓  
 野村 一正  
 畑江 敬子  
 廣瀬 雅雄  
 村田 容常

\*: 2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
 井上 松久 (座長代理)  
 青木 宙 寺本 昭二  
 今井 俊夫 頭金 正博  
 今田 由美子 戸塚 恭一  
 江馬 眞 中村 政幸  
 小川 久美子 能美 健彦  
 下位 香代子 山崎 浩史  
 津田 修治 吉田 緑  
 寺岡 宏樹

(2009年10月1日から)

三森 国敏 (座長)  
 寺本 昭二 (座長代理)  
 石川 さと子 能美 健彦  
 石川 整 舞田 正志  
 小川 久美子 松尾 三郎  
 寺岡 宏樹 山口 成夫  
 天間 恭介 山崎 浩史  
 頭金 正博 山手 丈至  
 中村 政幸 渡邊 敏明

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
 井上 松久 (座長代理)  
 今井 俊夫 頭金 正博  
 津田 修治 能美 健彦  
 寺本 昭二

## 要 約

ベンズイミダゾール系の寄生虫駆除剤フルベンダゾール(CAS No. 31430-15-6)について、EMEA、JECFAレポート等をもとに食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態（ラット、イヌ、家禽、豚、鶏及び七面鳥）、残留（鶏、七面鳥、キジ、豚、牛及び馬）、急性毒性（マウス、ラット、モルモット、産卵鶏及びホロホロチョウ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ウサギ及び豚）、遺伝毒性試験等である。

フルベンダゾールは、遺伝毒性試験において陰性の結果であり、各種発がん性試験でも発がん性は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるため、ADIの設定は可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの3ヶ月間亜急性毒性試験における前立腺の小型化及び精巣上体尾部のうっ血であり、NOAELは 2.5 mg/kg体重/日であった。

ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、発がん性試験は行われているが、それらの試験は慢性毒性試験としては不十分であること及びNOAELが設定されたイヌの3ヶ月間亜急性毒性試験における投与が週7日ではなく6日であることを考慮して追加の係数2を適用し、200とすることが適当と考えられた。

フルベンダゾールのADIとしては、NOAEL 2.5 mg/kg体重/日に安全係数200を適用し、0.012 mg/kg体重/日と設定することが適当であり、JECFAの評価と同様の考え方に基づく我が国における過去の評価結果を変更する必要はないと考えられた。

以上より、フルベンダゾールの食品健康影響評価については、ADIとして、0.012 mg/kg 体重/日を設定した。

なお、残留マーカ－については、豚及び家禽の残留試験において、未変化体だけでなく代謝物も検出されており、これらを考慮する必要があると考えられる。

また、牛及び馬の残留試験においては、未変化体のみを検査対象とした試験結果が得られているが、代謝物の残留性についても考慮する必要があると考えられる。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルベンダゾール

英名：Flubendazole

### 3. 化学名

IUPAC

英名：methyl N-[5-(4-fluorobenzoyl)-3H-benzimidazole-2-yl]  
carbamate

CAS (No. 31430-15-6)

英名：[5-(4-Fluorobenzoyl)-1H-benzimidazole-2-yl]carbamic acid  
methyl ester

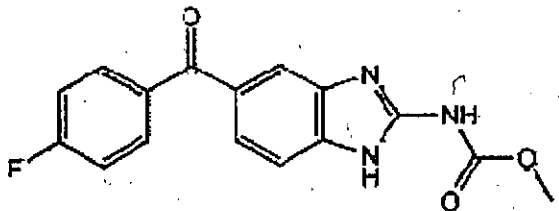
### 4. 分子式

$C_{16}H_{12}FN_3O_3$

### 5. 分子量

313.288

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況

フルベンダゾールは、ベンズイミダゾール系に属し、豚と家禽の消化管寄生虫に対し活性を有する駆虫薬である。メベンダゾールのフルオロ類縁体であり、よく似た特性を有する。

日本では、イヌ、豚、馬及び牛の回虫等の駆除を目的に動物用医薬品として承認されている。(表1) ヒト用医薬品としての承認はない。

外国では、豚、鶏、七面鳥及び狩猟鳥にペースト剤、錠剤、粒剤又は飼料に混入するプレミックス品の形態で投与される。また、外国では、ヒト用の駆虫

薬としても使用されており、常用量は、100 mg を 1 日に 1 回あるいは 2 回で、連続 3 日間服用する。(参照 2、3)

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

表 1 国内で承認されているフルベンダゾールを用いた動物用医薬品（食用動物）

動物種	効能・効果	用法・用量 通常 1 日 1 回体重 1 kg 当たり	使用禁止期間
馬	大円虫、小円虫、馬回虫の駆除	10 mg 2～3 日間連日（経口投与）	食用に供するために殺する前 3 日間
牛	オステルターグ胃虫等の駆除	10～20 mg 5 日間連日（経口投与）	食用に供するために殺する前 10 日間
	牛肺虫等の駆除	20 mg（経口投与）	
豚	豚回虫、豚鞭虫、豚腸結節虫、ランソン糞線虫、豚肺虫等の駆除	5～10 mg （経口投与）	食用に供するために殺する前 14 日間
		通常飼料 1 t 当たり、フルベンダゾールとして 25～30 g を均一に混じて 3～5 日間経口投与	

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、JECFA レポート、EMEA レポート等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照 2～9)

### 1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験

#### (1) 薬物動態試験（ラット、イヌ、家禽及び豚）

フルベンダゾールのラット、イヌ、家禽及び豚における生物学的利用率は低かった。ラットでは、 $T_{1/2}$  は約 6 時間であった。全ての動物種で、投与量の 50 % を超える量が未変化体として糞中に排泄された。吸収されたフルベンダゾールは迅速に代謝されるため、血中及び尿中の未変化体濃度は非常に低かった。尿中には代謝物が検出された。主要な代謝経路はケトン基の還元及びカルバミン酸部分の加水分解であり、調べられた全ての動物種では同様であった。(参照 4、5)

#### (2) 薬物動態試験（ラット）

ラット（Wistar 系）及びマストミス (*Mastomys natalensis*) を用いたフルベンダゾールの経口投与及び皮下投与（40 mg/kg 体重、マイクロ懸濁液）による薬物動態試験が実施された。投与 4、8、24 及び 48 時間後にと殺された。

経口投与後のフルベンダゾールの血漿中濃度は、投与 4 時間後で、ラット

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

で 81 ng/mL、マストミスで 17 ng/mL であった。計算上の  $T_{1/2}$  は 6~7 時間であった。投与 24 時間後におけるラットのフルベンダゾールの血漿中濃度は、5.6 ng/mL であった。

皮下投与後の血漿中濃度は非常に低かった。両動物種の  $C_{max}$  は 7~9 ng/mL、 $T_{max}$  は 4~8 時間であった。投与 48 時間後の血漿中濃度は、 $C_{max}$  の 32 % であり、注射部位からの吸収は非常に遅いと考えられた。(参照 2)

ラット (Wistar 系、雄) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口投与 (10 mg/kg 体重、微結晶懸濁液) による薬物動態試験が実施された。投与 0.5、1、2、4、6、16 及び 24 時間後にと殺された。

フルベンダゾールの血漿  $T_{max}$  は 0.5 時間で、 $T_{1/2}$  は 6 時間であった。全体的に、全血及び血漿中のフルベンダゾール濃度は非常に低く、投与 0.5 時間後 (0.27  $\mu\text{g/mL}$ ) と 24 時間後 (0.18  $\mu\text{g/mL}$ ) で大きな差は認められなかった。投与後 24 時間以内に、投与量の 50 % 近くが糞中に排泄され、尿中には代謝物として 4 % が排泄された。肝臓、肺、腎臓、筋肉及び脂肪中の総放射活性は非常に低く、3.1  $\mu\text{g/g}$  を上回らなかった。(参照 2)

ラット (Wistar 系、雄、5 匹/群) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口投与 (10 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

投与後 4 日以内に、投与量の 7 % が尿中に、89 % が糞中に排泄された。投与後 48 時間以内には、投与量の 91 % が排泄された。糞中の放射活性はほとんどが未変化体であったのに対して、尿中の放射活性はほとんどが代謝物であった。尿中で同定された主要な代謝物は、主にカルバミン酸加水分解物及びケトン還元物のグルクロン酸抱合体であった。(参照 2)

### (3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌 3 匹) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口投与 (10 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

投与後 4 日以内に、放射活性の 88 % が排泄された。放射活性の大部分 (81.5 %) は糞中で、尿中はわずかに 6.3 % であった。尿中の放射活性は代謝物によるものであった。48 時間以内に採取された糞中の放射活性は、ほとんどが未変化体であった。また、フルベンダゾールは腸肝循環を受けていることが示唆された。(参照 2、3)

イヌ (ビーグル種、雄 2 匹、雌 4 匹) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (22 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

血漿  $C_{max}$  は 4~5 ng/mL、血漿  $T_{max}$  は 2~8 時間であった。(参照 2)

イヌ (ビーグル種、雄 2 匹/群) を用いたフルベンダゾールの筋肉内注射による単回投与 (2.5、25 mg/kg 体重、マイクロ懸濁液) 及び 5 日間連続投与 (2.5、

25 mg/kg 体重/日、マイクロ懸濁液) による薬物動態試験が実施された。投与後 42 日間の血液について検査が実施された。

いずれの投与量においても、3 相性の血漿中濃度-時間曲線が認められた。第 1 相は、生体からの排泄より注射部位からの迅速な放出の方が上回った。第 2 相は、注射部位からの放出より排泄の方が速やかであり、第 3 相では非常に緩慢な終末の再吸収を示した。

2.5 mg/kg 体重の単回投与では、 $C_{max}$  は投与 3~5 日後に 0.6 ng/mL、25 mg/kg 体重の単回投与では、 $C_{max}$  は投与 5~7 日後に 2.1 ng/mL であった。5 日間連続投与では、 $C_{max}$  は最終投与 3~4 日後に、低用量で 2.4 ng/mL、高用量で 13.2 ng/mL であった。

いずれの投与量及び投与方法においても  $T_{1/2}$  は 24 時間と考えられた。

(参照 2)

#### (4) 薬物動態試験 (豚)

豚を用いた [ $^{14}C$ -2-benzimidazole 環] 標識フルベンダゾールの 5 日間連続投与 (1.5 mg/kg 体重/日) による薬物動態試験が実施された。

投与量の総計 79 % が、最終投与後 30 日以内に排泄された (尿中 23 % 及び糞中 56 %)。主要な代謝経路はカルバミン酸加水分解及びケトン還元であった。(参照 2)

子豚 (ランドレース種、体重 18.2~26.4 kg、雌 1 頭、去勢雄 4 頭) を用いたフルベンダゾールの 5 日間連続経口投与 (20 mg/kg 体重、水性懸濁液) による薬物動態試験が実施された。

フルベンダゾールの血中濃度は、第 1 回投与 6~8 時間後に、低濃度ではあるが  $C_{max}$  (0.03~0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、24 時間後には検出限界 (0.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 以下となった。第 5 回投与 4~6 時間後に、 $C_{max}$  (0.04~0.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、以降徐々に減少した。最終投与 2 日後以降は、全試料が検出限界以下であった。(参照 7)

#### (5) 代謝試験 (ラット及びイヌ)

ケトン基の還元及びカルバミン酸部分の加水分解がフルベンダゾールの主要な生体内変換経路であった。比較的マイナーであるが、代謝の過程でメチル化もみられた。ラット及びイヌにおける尿中代謝物は、ケトン還元、カルバミン酸加水分解及びグルクロン酸/硫酸抱合によって形成されていた。

各種動物におけるフルベンダゾールの代謝経路を図 1 に示した。(参照 2)

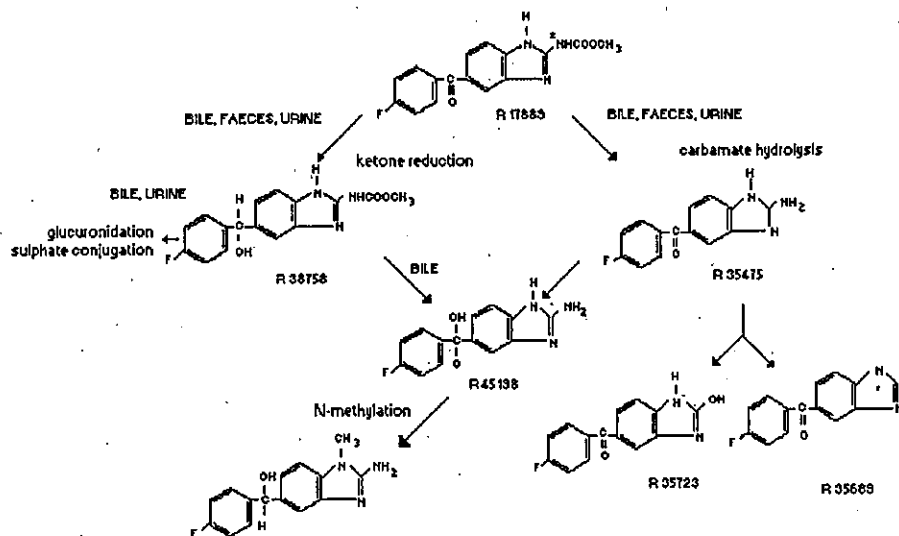


図1 フルベンダゾールの代謝経路 (参照 2)

### (6) 代謝試験 (鶏、七面鳥及び豚)

フルベンダゾールの生体内変換は広範囲にわたり、鶏、七面鳥及び豚においては同様の代謝経路であった。

鶏及び七面鳥における主要代謝経路は、methyl[5-[(fluorophenyl)hydroxyl-methyl]-1 *H*-benzimidazole-2-yl]carbamate (以下: R38758)へのケトン還元であった。豚における主要代謝経路は、(2-amino-1 *H*-benzimidazole-5-yl)(4-fluoro-phenyl)methanone (以下: R35475)へのカルバミン酸の加水分解であった。両代謝物とも、後に 2-amino- $\alpha$ -(4-fluorophenyl)-1 *H*-benzimidazole-5-methanol (以下: R45198)へ変換された。R38758 及び R45198 の抱合も起こっていた。ベンズイミダゾール構造を保持している代謝物は、フルベンダゾールと同様の毒性学的特性を持つと考えられた。

鶏及び七面鳥の肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験により R38758 へのケトン還元が両種で主要な代謝経路であることが確認された。(参照 4、5、6)

### (7) 残留試験 (鶏)

産卵鶏を用いた <sup>14</sup>C 標識フルベンダゾールの 7 日間連続混餌投与 (60 ppm) による薬物動態及び代謝試験が実施された。

フルベンダゾールの吸収は迅速であった。初回投与 4 時間後に、0.24  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の  $C_{\text{max}}$  が得られた。最終投与約 5 時間後に、わずかに高い  $C_{\text{max}}$  0.28  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が得られた。投与量の約 90 % が毎日排泄され、生体内蓄積はみられなかった。投与 24 時間後、筋肉、皮膚及び脂肪中残留物の 79~86 % が抽出された。同時点で、腎臓中残留物の 49 % 及び肝臓中残留物の 61 % のみが抽出された。以降では、肝臓及び腎臓中残留物の約 30 % のみが抽出可能であった。最終投与 24 時間後、大網脂肪中残留物の約 60 % 及び皮膚/脂肪中残留物の約 35 % は未変化体であった。しかしながら、フルベンダゾールは肝臓及び腎臓中総残留



物の3%未満であり、これらの残留物中には代謝物が含まれていた。代謝物としては、R35475（肝臓及び腎臓中残留物の7.9及び5.8%）及びR38758（肝臓及び腎臓中残留物の5.3及び1.4%）であった。最終投与24時間後における肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の平均総残留濃度は、1,500、610、30及び68 µg/kgで、投与10日後にはそれぞれ241、29、3及び12 µg/kgに減少した。本試験の結果は、別途実施した<sup>14</sup>C標識フルベンダゾールの混餌投与（30 ppm）試験において、肝臓中に最も残留したという試験結果と一致した。

最終投与1日後、卵中のフルベンダゾール残留物の80%を超える量が抽出可能であった。フルベンダゾールが卵中の主要残留成分であり、総残留の40%を占めた。投与1日後、代謝物R35475及びR38758も卵中で検出された。最終投与9日後までに得られた卵についての分析から、残留物におけるフルベンダゾールの割合は一定であることが確認された。（参照4、5、6）

産卵鶏を用いたフルベンダゾールの7日間混餌投与（60 ppm）による残留試験が実施された。最終投与0、7及び28日後に6羽がと殺され、組織中のフルベンダゾールの残留についてHPLCを用いて測定された。全ての組織について定量限界は10 µg/kgであった。

最終投与直後の肝臓、腎臓及び筋肉中の平均残留濃度は、それぞれ198、173及び79 µg/kgであった。それ以降の時点では定量限界未満であった。卵中のフルベンダゾールの平均残留濃度は、最終投与7日後の230~118 µg/kgから、投与11日後には13 µg/kgに低下した。本試験では代謝物について測定されなかった。（参照4、5、6）

#### （8）残留試験（七面鳥）

七面鳥を用いたフルベンダゾールの7日間混餌投与（30 ppm）による残留試験が実施された。最終投与6時間、1、3、5、7及び9日後に雌雄各3羽がと殺された。組織中のフルベンダゾール及び代謝物の残留についてHPLCを用いて測定した。定量限界は、フルベンダゾールは全組織で10 µg/kg、R35475及びR38758は肝臓で25 µg/kg、他の組織は10 µg/kg、R45198は皮膚/脂肪で50 µg/kg、他の組織は10 µg/kgであった。

最終投与6時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のフルベンダゾールの平均残留濃度は、それぞれ64、67、18及び60 µg/kgであった。同時点のR38758の各組織における平均残留濃度はそれぞれ200、80、42及び32 µg/kgであった。同時点で、R35475は、肝臓及び腎臓でわずかに29及び11 µg/kgが検出された。R45198は、腎臓で10 µg/kg検出され、肝臓でも検出されたが、妨害ピークにより定量はできなかった。筋肉及び皮膚/脂肪中では、検出されなかった。最終投与1日後、フルベンダゾールは1例の皮膚/脂肪中（11 µg/kg）にのみ、R38758は1例の腎臓（18 µg/kg）にのみ残留していた。他の組織及びその後の時点における残留は定量限界未満であった。

（参照4、5、6）

### (9) 残留試験 (キジ)

キジを用いたフルベンダゾールの7日間混餌投与(60 ppm)による残留試験が実施された。各時点で、雌雄各5羽がと殺され、フルベンダゾールの残留がHPLCを用いて測定された。定量限界は10 µg/kgであった。

最終投与6時間後、肝臓、腎臓及び筋肉中の平均残留濃度は、それぞれ35、57.5及び18.5 µg/kgであった。最終投与1日後では、各1サンプルの肝臓(60 µg/kg)、腎臓(114 µg/kg)及び筋肉のみに見られ、他の組織は定量限界未満であった。皮膚/脂肪中の平均残留濃度は、最終投与6時間後の76 µg/kgから、最終投与1日後に29 µg/kg、7日後には12 µg/kgと減少した。代謝物の残留濃度に関する情報は得られなかった。フルベンダゾールは全ての組織で速やかに消失したが、そのうち皮膚/脂肪では最も長期に残留した。(参照4、6)

### (10) 残留試験 (豚)

豚を用いた<sup>14</sup>C標識フルベンダゾールの5日間混餌投与(30 ppm)による残留試験が実施された。

最終投与6時間後、結合型残留物は、肝臓29%、腎臓20%、筋肉10%及び脂肪11%であった。最終投与5日後には肝臓中の結合分画は52%に増加した。投与後5~30日の間、肝臓中残留物の約50%は結合型であった。同様の増加が腎臓中の結合型残留物の割合にも観察された。

フルベンダゾールは、肝臓中の総<sup>14</sup>C標識残留物の約1%、腎臓中残留物の1.7~2.6%であった。最終投与6時間後、筋肉及び脂肪中のフルベンダゾール残留物は、それぞれ11.5及び29%に相当した。

代謝物R35475は、最終投与6時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留物の47、93.5、94及び31%を占める主要成分であった。最終投与10日後には、R35475の割合は肝臓及び腎臓で、それぞれの総残留物の18及び23%に低下した。

代謝物R45198は、最終投与6時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留物のそれぞれ12、8、8及び5%を占めた。R38758の残留は少なかった。

本試験で、組織中総残留量は肝臓及び腎臓で、最終投与6時間後の3,865及び2,678 µg/kgから、10日後には529及び78 µg/kgに減少した。筋肉及び脂肪中の平均総残留量は、最終投与6時間後にそれぞれ262及び212 µg/kgであった。(参照4)

子豚(5頭)を用いたフルベンダゾールの単回経口投与(5 mg/kg体重)による残留試験が実施された。残留は放射免疫分析で調べられた。定量限界は5 µg/kgであった。

肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の平均残留濃度は、投与24時間後でそれぞれ120、120、70及び96 µg/kgから投与72時間後には、28、24、22及び69 µg/kgにまで減少した。(参照4)

子豚（LWD種、雌、12頭）を用いたフルベンダゾールの5日間強制経口投与（20 mg/kg 体重/日、水性懸濁液）による残留試験が実施された。肝臓、腎臓、心臓、小腸及び胆汁は最終投与1日後のみ、筋肉は最終投与後3日までフルベンダゾールが検出されたが、それ以降は検出限界（0.02 mg/kg 体重）未満となった。（参照7）

#### （11）残留試験（牛）

泌乳牛（5頭）を用いたフルベンダゾールの経口投与（50 mg/kg 体重）による残留試験が実施された。投与7日後の朝までの乳汁を分房毎に採取した。

全ての試料で、フルベンダゾールは検出（検出限界：25 µg/L）されず、乳汁中には移行しないものと考えられた。（参照7）

泌乳牛（5頭、肝蛭感染）を用いたフルベンダゾールの5日間混餌投与（100 ppm）による残留試験が実施された。血中及び乳汁中濃度を測定した。検出限界は10 µg/Lであった。

血中のフルベンダゾール濃度は、第3回投与2時間後の3例に10～30 µg/Lが検出された以外検出限界未満であった。乳汁中には検出されなかった。

（参照7）

子牛（ホルスタイン種、12頭）を用いたフルベンダゾールの5日間強制経口投与（100 mg/kg/日、水性懸濁液）による残留試験が実施された。検出限界は20 µg/Lであった。

フルベンダゾールは、肝臓、腎臓、心臓及び筋肉では最終投与3日後、小腸では最終投与5日後及び胆汁では最終投与10日後に検出限界未満となった。

（参照7）

#### （12）残留試験（馬）

馬（サラブレッド種、5頭）を用いたフルベンダゾールの5日間強制経口投与（25 g/頭/日、水性懸濁液）による残留試験が実施された。

フルベンダゾールは、最終投与1日後では肝臓においてのみ検出（30 µg/kg）されたが、最終投与3日後以降では検出限界（20 µg/kg）未満であった。

（参照7）

#### （13）残留マーカーについて

JECFAでは、豚及び鶏についてフルベンダゾールを残留マーカーとしているが、EMEAでは、対象動物の代謝及び残留に関する知見から、組織中の残留物におけるフルベンダゾールの割合は比較的低いいため、豚及び家禽における残留マーカーとして適当でないと言われている。

EMEAは、豚の組織中における残留物は代謝物が主であったことから、豚における残留マーカーをフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の合計とし、

家禽においては R35475 は主要な残留物ではなかったが、鶏及び豚の組織で同じ残留マーカールとすることが望ましいとした。

一方、EMEA では、鶏卵については、フルベンダゾールの最終投与後 9 日における残留物の約 40 %が未変化体であることから、フルベンダゾールが鶏卵における残留マーカールとされた。(参照 6)

本調査会としては、豚及び家禽の残留試験において、未変化体だけでなく代謝物も検出されており、これらを考慮する必要があると考える。

また、牛及び馬の残留試験においては、未変化体のみを検査対象とした試験結果が得られているが、代謝物の残留性についても考慮する必要があると考える。

## 2. 急性毒性試験

フルベンダゾールの急性毒性試験を表 2 にまとめた。眼球突出、筋弛緩、軽度の鎮静、全般的抑うつ、運動失調、痙攣及び立毛などの症状が認められた。死亡は被験物質の腹腔内投与 24 時間後以内に記録された。(参照 2、4、6、7)

表 2 フルベンダゾールの急性毒性

動物	性	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)
マウス	雌雄	経口*	>5,000
	雌雄	経口**	>10,000
	雌雄	皮下*	>5,000
	雌雄	皮下**	>10,000
	雄	腹腔**	528
	雌	腹腔**	434
ラット	雌雄	経口*	>5,000
	雌雄	経口**	>10,000
	雄	腹腔**	435
	雌	腹腔**	252
	雌雄	皮下**	>5,000
	雌雄	皮下*	>10,000
モルモット	雌雄	経口*	>5,000
	雄	皮下*	4,679
	雌	皮下*	4,834
産卵鶏	雌	経口	>640
ホロホロチョウ	—	経口	>1,200
幼若ラット	雄	経口	>2,560***
	雌		>2,560***
成熟ラット	雄		>2,560***
成熟マウス	雄		>2,560***
成熟モルモット	雄		>2,560***

\*溶媒：1%ポリソルベート 80 の水性懸濁液

\*\*溶媒：0.5%メチルセルロース溶液

\*\*\*この投与量で死亡なし。

### 3. 亜急性毒性試験

#### (1) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたフルベンダゾールの 3 ヶ月間混餌投与 (0、100、400、1,600 ppm、雄で 0、8、30、130 mg/kg 体重/日相当、雌で 0、9、40、150 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、行動、外観、摂餌量、体重、血液学的検査、血清分析、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に投与に起因する影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である雄で 130 mg/kg 体重/日、雌で 150 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、4、6、7)

#### (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(イヌ)

イヌ (ビーグル種、約 7 ヶ月齢、雌雄各 3 匹/群) を用いたフルベンダゾールの強制経口投与 (0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日、6 日/週、ゼラチンカプセル投与) による 3 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。対照群には 250 mg のラクトースのみが与えられた。

行動変化、摂餌量、体重、心電図 (ECG)、血圧、血液学的検査、血清分析、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査について検討された。

10 mg/kg 体重/日以上投与群の全ての雄で前立腺の小型化及び精巣上体尾部にうっ血が認められた。

病理組織学的検査において、雄では 10 mg/kg 体重/日以上投与群で前立腺の萎縮性変化が認められたが、用量依存性はなかった。雌では、2.5 mg/kg 体重/日投与群の 2 例、10 mg/kg 体重/日の 1 例及び 40 mg/kg 体重/日の 3 例に卵巣の閉鎖性変化 (atresic changes) が認められた。投与群の数例の雌に子宮壁及び膣に萎縮性変化が観察された。背景データによると、雌生殖器にみられた変化は、そのイヌの年齢では正常範囲内であった。

上記の報告に引き続き、病理組織学スライドが 2 人の病理学者により個別に調べられた。2 人の専門家は萎縮性変化 (前立腺の線維化) が投与に起因する毒性影響を示すものではなく、性的に未成熟なイヌの発育不良と考えられるという見解で一致した。これらの変化の因果関係についての確実 (結論的) な証拠がないため、本試験の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、3、4、6)

#### (3) 7日間亜急性毒性試験(鶏)(参考試験)

鶏 (肉用系若鶏、(雌 50 羽+雄 5 羽)/群) を用いたフルベンダゾールの 7 日間混餌投与 (0、60、120、180 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。最終投与 4 日後に、雌 10 羽及び雄 1 羽を血液採取及び剖検のため各群から除いた。

血液学的パラメータでは、180 ppm 投与群での Ht 及び RBC にのみ有意な

低下が認められた。血液生化学的検査では、120 ppm 投与群における中性脂肪及びリン脂質の有意な増加、180 ppm 投与群で AST の低下、120 ppm 以上投与群でコリンエステラーゼ (ChE) の低下が示された。病理組織学的検査で、180 ppm 投与群の脾臓に白脾髄領域の減少及び赤脾髄の RBC の減少が観察された。(参照 2)

#### (4) 30 日間亜急性毒性試験 (豚) (参考試験)

豚 (大ヨークシャー種、体重 21~24 kg、6 頭) を用いて、フルベンダゾールの混餌投与 (250 ppm) による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、いずれの豚にも特に異常は認められなかったが、1 頭のみ投与開始 6~12 日後にかけて一時的な下痢がみられた。しかしこの下痢は投与に起因するものではないと判断された。また、いずれの豚も正常な体重増加を示した。(参照 7)

### 4. 発がん性試験

#### (1) 発がん性試験 (マウス及びラット)

ラット及びマウスを用いたフルベンダゾールの混餌投与 (最高用量 40 mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。

腫瘍発生率の増加はなく、他の投与に起因する影響も認められなかった。発がん性は認められなかった。(参照 3)

#### (2) 発がん性試験 (マウス)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 50 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、50、100、200 ppm、0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日相当) による 18 ヶ月間発がん性試験が実施された (摂餌量と体重についてのデータは提供されなかった)。死亡率、臨床観察及び皮下腫瘍の有無について毎日記録された。試験終了時に剖検及び病理組織学的検査が実施された。

臨床所見及び生存率に投与に起因する影響はなかった。表 3 のように投与群の生存率は対照群と同程度であった。

表 3 マウス発がん性試験における 18 ヶ月間生存率 (%)

雌雄	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	0	7.5	15	30
雄	54	44	38	38
雌	40	34	40	32

良性及び悪性腫瘍の総数は、投与群及び対照群で同様であった。最も共通してみられた腫瘍は、肝細胞腫瘍及び肺胞がん (alveologenic lung carcinoma) であった。病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

発がん性は認められなかった。(参照 2)

### (3) 発がん性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、100、200、400 ppm、0、5、10、20 mg/kg 体重/日相当) による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

異常行動の徴候及び臨床的な影響について 1 日 1 回観察された。試験終了時、全例について剖検し、臓器について病理組織学的検査を実施した。

試験終了時の死亡率は、対照群を含めて全投与群で非常に高かった。群間の死亡率には、試験の全期間を通じて統計学的有意差は見られなかった。投与群に投与に起因する影響は認められなかった。

試験期間中、対照群の約 20 % 及び高用量投与群の 40 % の雌に皮下腫瘍が観察された。剖検時、5 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌に腎の淡色化が有意に増加したが、病理組織学的に用量依存性のある変化はなかった。400 ppm までの濃度でフルベンダゾールが 2 年間給餌されたが、新生物の発生率において、生物学的又は統計学的な影響はみられなかった。

発がん性は認められなかった。(参照 2)

## 5. 生殖発生毒性試験

### (1) 妊娠能試験 (マウス)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌 30 匹/群) を用いたフルベンダゾールの単回強制経口投与 (0、20、80、320 mg/kg 体重、マイクロ懸濁液) による妊娠能試験が実施された。全ての雌は無処置の雄と交配し、360 日間毎日観察された。

雌の死亡率、投与から初回分娩までの平均日数、平均産児数あるいは平均出産回数に関して対照群と投与群に差は認められなかった。320 mg/kg 体重投与群では、平均総出産児数の減少が観察された。

本試験の NOAEL は、80 mg/kg 体重と考えられた。(参照 2、7)

### (2) 交配前及び妊娠期投与試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、25、100、400 ppm、0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当) による交配前及び妊娠期投与試験が実施された。雌は、交配前 14 日間及び妊娠期間を通してフルベンダゾールを投与され、雄は交配前 60 日間フルベンダゾールを投与された。これらの雌雄動物をそれぞれ無処置の動物と交配した。

雌の摂餌量及び平均体重増加量に投与に起因する影響は観察されなかった。雌は全て交尾 22 日後にと殺された。妊娠率に投与による影響はなく、ほとんど全ての群で妊娠率は 100 % であった。全ての雌について、平均着床数、胎児の生存率、死亡及び吸収率は同等であり、投与に起因する影響はなかった。

投与に起因する胎児の骨格異常は観察されなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と

考えられた。(参照 2、4、6、7)

### (3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌20匹/群)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(0、25、100、400 ppm、それぞれ0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当)による周産期及び授乳期投与試験が実施された。被験物質の投与は妊娠16日から3週間の哺育期間を通して行われた。

40 mg/kg 体重群で母動物1例が死亡し、母動物の体重増加量が有意に減少した。40 mg/kg 体重で死産児数が増加した。児の出生時体重、哺育中の体重増加量又は生存率に影響はなかった。肉眼的な奇形は見られなかった。

本試験におけるNOAELは10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4、6、7)

### (4) 催奇形性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌20匹/群)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(0、25、100、400 ppm、0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当)による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠6~15日に行い、体重、摂餌量、死亡率及び妊娠に関するパラメータが記録された。妊娠22日にと殺し、胎児の生死及び吸収数、児の平均体重並びに異常の有無を検査した。

試験期間中、死亡例はなく、摂餌量及び平均体重は群間で同程度であった。全投与群の妊娠率は95%、対照群は90%であった。胎児の全てのパラメータは投与群と対照群で同程度であった。40 mg/kg 体重/日投与群の胎児に中手骨と中足骨の欠損が認められたが、1例だけであった。

本試験におけるNOAELは、本試験の最高用量である40 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、7)

前述の試験と同一の試験計画による別の試験が実施され、調査したいずれのパラメータにも変化はなかった。

本試験におけるNOAELは、本試験の最高用量である40 mg/kg 体重/日と考えられた。

前述の試験結果を確かめるために同一の試験計画で強制経口投与による3回目の試験が実施された。

母動物及び胎児の全てのパラメータは、投与群と対照群で同様であった。

本試験におけるNOAELは、本試験の最高用量である40 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

ラット(Wistar系、雌20匹/群)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(0、100、400、1,600 ppm、0、10、40、160 mg/kg 体重/日相当)による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠6~15日に行い、前述の試験と同じパラメータについて調査した。



試験期間中死亡例はなかった。摂餌量及び平均体重は全群で同様であった。妊娠率はいずれの群においても高く、群間で差は認められなかった。胎児毒性又は催奇形性は見られなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 160 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

ラット (SD 系、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの強制経口投与 (0、2.5、10、40、160 mg/kg 体重/日、市販製剤から抽出した水性懸濁液) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 8~15 日に行い、妊娠 21 日にと殺し、着床数、生存胎児数及び胎児の奇形について検査した。

試験期間中、母体毒性は観察されなかった。160 mg/kg 体重/日投与群では胚子致死作用が認められ、胚・胎児吸収率が有意に増加した。胎児重量に用量依存的な減少がみられ、40 mg/kg 体重/日以上投与群で有意であった。40 mg/kg 体重/日以上投与群で外部奇形、骨格奇形及び内部奇形が有意に増加した。160 mg/kg 体重/日投与群では、16.8 %の胎児に外部奇形として、脳瘤、頭蓋髄膜瘤、臍帯ヘルニア、欠指症、内反足、鎖肛、潜在性二分脊椎及び尾の異常が認められた。骨格奇形は主に椎骨及び肋骨に認められ、40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群の胎児のそれぞれ 24.6 及び 32.6 %に奇形がみられた。内部奇形は、40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群の胎児に、それぞれ 19.8 及び 47.7 %観察された。

NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、4、6)

ラット (SD 系、雌) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (0、20、40、60 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6~14 日に行った。

この試験の報告は不十分ではあるが、40 mg/kg 体重/日以上投与群で流産が増加し、60 mg/kg 体重/日投与群で 443 例中 23 例の胎児に奇形が認められた。

NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4、6)

#### (5) 催奇形性試験(ウサギ)

ウサギ (New Zealand white 種、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (0、10、40 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日にと殺して剖検した。胎児体重及び外部異常を検査した後、保育器に入れて生存率を算出した。全ての胎児について X 線撮影検査を実施した。1/3 の胎児について内臓異常を調べ、残りは保存して追加分析に使用した。

試験期間中、40 mg/kg 体重/日投与群の非妊娠雌 1 例が感染症により死亡した。全ての群について平均体重増加量は同程度であった。妊娠率に群間の差はなく、催奇形性は見られなかった。生存、死亡及び吸収胎児の割合及び保育後の児の生存率に群間で有意差はなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、4、6、7)

ウサギ (Bourgogne 種、雌) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (20、40、60 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、催奇形性は見られなかった。(参照 4、6)

#### (6) 催奇形性試験 (豚)

豚 (雌 16 頭、雄 1 頭/養豚場、5ヶ所の養豚場) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (3 mg/kg 体重/日) による交配前及び妊娠期投与試験が実施された。各雄豚は 8 頭の投与雌及び 8 頭の対照雌と交配させた。投与群の雌は発情期から分娩までフルベンダゾールを投与され、雄は交配前 2 ヶ月間及び全ての雌が妊娠するまで投与された。同数の無処置動物が対照群として用いられた。

試験期間中、雄の授胎率、発情行動又は妊娠期間に差は見られなかった。難産であった雌 7 例を除き、分娩後の状態は正常であった。生存及び死亡児数に群間で統計学的な差はなかった。胎児ミイラ変性がわずかに増加した以外、いずれの群の児における異常にも統計学的に有意な差は観察されなかった。胎児ミイラ変性は、試験が実施された地方にみられるオーエスキー病及びパルボウイルス感染症に関連した変化と考えられた。離乳から次の発情期までの日数は群間で同様であった。(参照 2)

豚 (雌 20 頭) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (200 ppm、8 mg/kg 体重/日相当) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は、交配初日から分娩まで行った。3 週間後に 3 頭が試験から除外された。

妊娠した 17 頭の雌豚から 154 頭が生まれ、8 頭が死産であった。1 腹の児 2 例に軽度の四肢異常が観察された以外、外部異常は検出されなかった。死産児には異常は見られなかった。(参照 2)

豚 (雌 8 頭/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (50 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は、交配初日から妊娠 70 日まで行った。正常体重の 63 頭の児が生まれ、3 頭が死産であった。外部異常は観察されなかった。(参照 2)

豚 (Landrace-Pietrain 交雑経産母豚、2 歳齢、6 頭) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (30 ppm) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は、妊娠 8 日から 50 日まで行った。

全部で 62 頭の児が生まれたが、死産はなく異常も観察されなかった。

(参照 2、7)

## 6. 遺伝毒性試験

フルベンダゾールの遺伝毒性試験を表4にまとめた。(参照2、4、6、7)

表4 フルベンダゾールの遺伝毒性試験

	試験	試験対象	用量	結果
in vitro	DNA修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	1~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA100、TA98 <i>Escherichia coli</i> N/r WP2 trp hcr	10~5,000 µg/plate ±S9	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA100、TA98 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	0.5~1,000 µg/ plate ±S9	陰性
in vivo	伴性劣性致死試験	<i>Drosophila melanogaster</i> (キイロシヨウジョウバエ)	500、2,000 ppm 飼料/3日	陰性
	小核試験	マウス (Swiss系 アルビノ雄)	2回経口 用量: 40、80、160、1,280 mg/kg 体重	陰性
		ラット (Wistar系アルビノ雌)	2回経口 用量: 80、160、640 mg/kg 体重	陰性
優性致死試験	マウス (Swiss系 アルビノ雄)	単回経口 用量: 10、40、160 mg/kg 体重	陰性	

以上の試験結果から、フル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る。

## 7. その他

### (1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (New Zealand white 種、成獣、6匹/群) にフルベンダゾール (5% プレミックス製剤の50%w/w懸濁液) を0.1 mL左眼結膜嚢に注入した。投与後21日間の観察期間中、眼刺激の徴候はなかった。(参照2)

### (2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (New Zealand white 種) の正常皮膚に、フルベンダゾール製剤を塗布した。試験部位は24時間密封された。包帯を剥がして試験部位の紅斑及び浮腫についてスコア化された。Draize irritation indexに準じると、最初の5日間に辛うじて識別できる程度の刺激 (index 0.63) が記録された。投与5日後には十分に回復していた。(参照2)

### (3) ヒトに関する知見

海外では、フルベンダゾールはヒト用の駆虫薬として使用されている。常

用量は、100 mg を 1 日に 1 回又は 2 回で、連続 3 日間服用する。

3 人の男性ボランティアにフルベンダゾールの 100 mg 錠剤が単回経口投与された。フルベンダゾールは、服用後 3 日以内に主に糞中に排泄された（投与量の 77.3 %）。投与量の 0.1 % 未満が尿中に未変化体として排泄された。

3 人の男性ボランティアにフルベンダゾールが経口投与された。食事の 2 時間前に 100 mg、大量の食事直後に 2,000 mg 及び食事前に 2,000 mg 投与した。血清中のフルベンダゾール濃度が測定された。血漿濃度は非常に低く、食事前に 100 及び 2,000 mg を服用した時の最大血漿濃度は、それぞれ 0.35 及び 0.74 ng/mL であった。大量の食事後に服用した場合は、最大血漿濃度は著しく高く（4.06 ng/mL）、食物があると消化管からの吸収が増進されることを示している。AUC 値の計算から吸収が用量依存的でないことが判明した。投与量が 20 倍でも AUC 値は 1.4 倍しか上昇していない。

これらの試験では、フルベンダゾールの有害作用は報告されなかった。

(参照 2、4)

#### (4) 微生物学的知見

フルベンダゾールは抗菌活性を持たない。(参照 3、4)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 各評価書の評価について

##### (1) JECFA 及び EMEA の評価

JECFA ではイヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験における NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、フルベンダゾールの ADI として、12 µg/kg 体重/日が設定された。この安全係数は、本試験の投与が週 6 日であったことから適切な評価ができないことを考慮して用いられた。

また、この ADI はラットの催奇形性試験における NOAEL 10 mg/kg 体重/日に対し約 1,000 倍に相当する安全域がある。さらに、陰性結果を示した発がん性試験で用いられた最高用量は、ADI の約 2,000 倍であることから、更なる発がん性試験は必要がないと判断された。(参照 2)

EMEA においても、この JECFA の評価と同様な考え方にもとづき、ADI を 12 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 3、4、6)

##### (2) 我が国における評価

我が国における過去の評価においても、JECFA と同様にイヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験における NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日をもとに、被験物質の投与が週 7 日投与のところ週 6 日の投与しかなくないことから、通常用いられる動物種間及びヒト個体間の感受性の差を考慮した 100 の安全係数ではなく、さらに安全性を見込んだ 200 の安全係数を適用して、ADI を 12 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 8)

#### 2. ADI の設定について

フルベンダゾールは、遺伝毒性試験において陰性の結果であり、各種発がん性試験でも発がん性は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI の設定は可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 1 週間 6 日投与による 3 ヶ月間亜急性毒性試験における前立腺の小型化及び精巣上体尾部のうっ血で、NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。

ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、発がん性試験は行われているが、それらの試験は慢性毒性試験としては不十分であること及び NOAEL が設定されたイヌの 3 ヶ月間亜急性毒性試験における投与が週 7 日ではなく 6 日であることを考慮して追加の係数 2 を適用し、200 とすることが適当と考えられた。

フルベンダゾールの ADI としては、NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であり、JECFA の評価と同様の考え方に基づく我が国における過去の評価結果を変更する必要はないと考えられた。

### 3. 食品健康影響評価について

以上より、フル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当と考えられる。

フルベンダゾール 0.012 mg /kg 体重/日

なお、残留マーカ－については、豚及び家禽の残留試験において、未変化体だけでなく代謝物も検出されており、これらを考慮する必要があると考えられる。

また、牛及び馬の残留試験においては、未変化体のみを検査対象とした試験結果が得られているが、代謝物の残留性についても考慮する必要があると考えられる。

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5 各評価書におけるフルベンダゾールの無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	JECFA
マウス	発がん性試験	0、7.5、15、30	—	30
	妊娠能試験	0、20、80、320	/	80 平均総出産児数の減少
ラット	3ヶ月間亜急性毒性試験	雄：0、8、30、130 雌：0、9、40、150	130	130
	発がん性試験	0、5、10、20	—	20
	交配前及び妊娠期投与試験	0、2.5、10、40	—	40
	周産期及び授乳期投与試験	0、2.5、10、40	10 母動物の体重減少	40
	催奇形性試験	0、2.5、10、40	/	40
	催奇形性試験	0、10、40、160	/	160
	催奇形性試験	0、2.5、10、40、160	10 胎児重量の減少	10 胎児重量の減少
	催奇形性試験	0、20、40、60	20 流産の増加	/
ウサギ	催奇形性試験	0、10、40	—	40
イヌ	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、2.5、10、40	2.5 雄の生殖器への影響	2.5 雄の生殖器への影響
ADI			ADI：0.012 mg/kg 体重/日 SF：200	ADI：0.012 mg/kg 体重/日 SF：200
ADI 設定根拠資料			イヌ 3ヶ月間亜急性毒性試験 NOAEL：2.5	イヌ 3ヶ月間亜急性毒性試験 NOAEL：2.5

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	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
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間



<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) FLUBENDAZOLE (WHO Food Additives Series 31),1993
- 3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUBENDAZOLE SUMMARY REPORT(1),年次不明
- 4 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUBENDAZOLE SUMMARY REPORT (2),1997
- 5 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUBENDAZOLE(extension to turkeys) SUMMARY REPORT (3),1999
- 6 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLUBENDAZOLE(extrapolation to poultry) SUMMARY REPORT (4),2006
- 7 株式会社インターベット 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料  
成分名:フルベンダゾール
- 8 厚生省（当時） 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告（平成 7 年 11 月 22 日食調第 50 号）

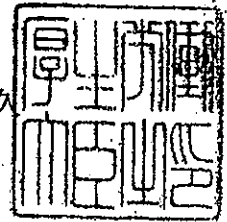


大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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メトリンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# フルメトリン

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品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）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フルメトリン [ Flumethrin ]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

Ⅱ型合成ピレスロイドの外部寄生虫駆除剤である。神経細胞膜のナトリウム透過性を持続的に亢進させ、駆虫効果が得られると考えられている。

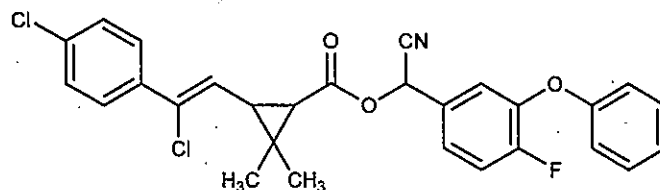
フルメトリンは8種の異性体を有するが、組成の90%以上がトランス-Z<sub>1</sub>異性体及びトランス-Z<sub>2</sub>異性体から成る（トランス-Z<sub>1</sub>異性体：トランス-Z<sub>2</sub>異性体=55：45）と報告されている。

日本では、動物用医薬品として、牛、鶏等の外部寄生虫駆除を目的とした、皮膚投与剤（塗布、散布、経皮等）が承認されている。海外では、動物用医薬品として、欧米等で牛、羊及び山羊等のダニ、シラミ等の防除を目的に、噴霧剤、滴下剤及び薬浴剤が使用されている。また、ミツバチのバロア病の治療にフルメトリンを浸み込ませた板が用いられている。

(3) 化学名

3-[2-Chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid cyano(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>FNO<sub>3</sub>

分子量 : 510.38

(5) 適用方法及び用量

フルメトリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フルメトリンを有効成分とする外皮投与剤	牛	1日量として体重 1 kg 当たりフルメトリン 1 mg 以下の量を鼻部から尾根部に塗布する。	2 日間
フルメトリンを有効成分とする外皮塗布剤	鶏	1日量として1羽当たりフルメトリンとして1 mg（製剤として0.1mL/羽、あるいは製剤の流動パラフィンによる10倍希釈液として1 mL/羽）を背に滴下する。	28.日間

海外での使用方法

①7.5%フルメトリン製剤

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フルメトリンを有効成分とする外皮塗布剤	牛	薬浴、噴霧（75 g ai/L）	豪州	0 日
	馬			1 日

②1.0%フルメトリン製剤（ポアオン投与）

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フルメトリンを有効成分とする外皮滴下剤	牛	用量は体重により異なる (<150 kg : 2.3 mg/kg bw、 151-300 kg : 1.8~3.6 mg/kg bw、 301-500 kg : 1.5~2.5 mg/kg bw、 501-750 kg : 1.5~2.2 mg/kg bw) 頭頂部から尾根部にかけて背部に滴下投与する。	豪州	0 日

③6%フルメトリン製剤

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フルメトリンを有効成分とする薬浴剤	羊	1 L のフルメトリン製剤に対して 900-1300 L の水で希釈して使用する（46~67 mg/ai）	イギリス	0 日

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

・フルメトリン

#### ② 分析法の概要

##### 【国内】

試料からアセトニトリルで抽出し、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、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.01 mg/kg

##### 【海外】

試料からアセトニトリルで抽出し、ジクロロメタン又はヘキサンに転溶する。シリカゲルカラム、又はシリカゲルカラム及びC<sub>18</sub>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：0.002~0.05 mg/kg

### (2) 残留試験結果

- ① 牛 (36頭、6頭/群) に0.5%又は1.0%フルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (1.0、2.0又は4.0 mg/kg体重) し、24及び72時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した。

表1. 牛にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与 製剤	組織	最終投与後時間					
		1.0 mg/kg 体重		2.0 mg/kg 体重		4.0 mg/kg 体重	
		24	72	24	72	24	72
0.5% フルメトリン 製剤	筋肉	<0.005 (2), 0.005	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	0.01, 0.02 <0.005	<0.005 (3)
	脂肪	0.01, 0.005 <0.005	0.005 (2), <0.005	<0.005 (2), 0.005	0.005 (2), <0.005	0.12, 0.13 <0.005	<0.005 (2), 0.005
	肝臓	<0.005 (3)	<0.005 (2), 0.01	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.01	<0.005 (3)
	腎臓	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.005	<0.005 (3)

表1. 牛にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg) (つづき)

投与 製剤	組織	最終投与後時間					
		1.0 mg/kg 体重		2.0 mg/kg 体重		4.0 mg/kg 体重	
		24	72	24	72	24	72
1.0% フルメトリン 製剤	筋肉	<0.005 (2) 0.005	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.005	<0.005 (3)
	脂肪	0.01, 0.005 <0.005	0.025, 0.005 <0.005	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.005	<0.005 0.005, 0.015	0.001, 0.055, <0.005
	肝臓	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.005
	腎臓	<0.005 (2) 0.01	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (3)	<0.005 (2) 0.01

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界 : 0.005 mg/kg

- ② 牛 (2頭、雌雄各1頭) に1%フルメトリン製剤を週に1回6週間にわたってポアオン投与 (1.2 mg/kg体重/回) し、最終投与から12時間後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した。

表2. 牛にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

最終投与後時間	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
12	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界 : 0.05 mg/kg

- ③ 牛 (4頭、雌雄各2頭) に0.5%フルメトリン製剤を週に1回6週間にわたってポアオン投与 (1.2 mg/kg体重/回) し、最終投与から12時間後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した。

表3. 牛にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

最終投与後時間	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
12	<0.05 (3)	<0.05 (2), 0.07	<0.05 (3)	<0.05 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界 : 0.05 mg/kg

- ④ 乳牛 (ホルスタイン種、雌3頭/投与量) に0.5%又は1%フルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして1、2又は4 mg/kg体重) し、投与9、24及び72時間



後に採取した乳におけるフルメトリンの濃度をHPLCにより測定した。

表4. 乳牛に0.5%又は1%フルメトリンを単回ポアオン投与した時の乳中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与製剤	投与後時間	1 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
0.5%フルメトリン 製剤	9	<0.01, 0.03, 0.04	0.02±0.01(3)	<0.01, 0.02, 0.04
	24	0.03±0.02(3)	<0.01, 0.01, 0.03	0.01±0.01(3)
	72	<0.01, 0.01, 0.02	<0.01(2), 0.01	<0.01(2), 0.01
1%フルメトリン 製剤	9	<0.01(2), 0.01	<0.01, 0.01, 0.04	0.06±0.03(3)
	24	<0.01(2), 0.01	<0.01, 0.01, 0.02	<0.01, 0.01(2)
	72	<0.01(2), 0.01	<0.01, 0.01(2)	0.02±0.01(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑤ 羊（品種、性別及び毛の長さ不明、2又は3頭/時点）に1%フルメトリン製剤を単回ポアオン投与（1又は2 mg/kg体重）し、1 mg/kg体重投与群では1、3、5、7及び10日後に、2 mg/kg体重投与群では5及び14時間、1、2及び3日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び脂肪中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した。

表5. 羊にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	3	5	7	10
1 mg/kg 体重	筋肉	<0.002(2)	<0.002(2)	0.004, 0.009	0.002, 0.007	<0.002, 0.004
	脂肪	0.003, 0.007	<0.002(2)	0.01, 0.06	0.003, 0.02	0.004, 0.008
	肝臓	0.002, 0.003	0.004, <0.002	<0.002, 0.008	0.0002, 0.01	<0.002, 0.005
	腎臓	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)

投与群	組織	最終投与後日数				
		12 時間	14 時間	1	2	3
2 mg/kg 体重	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	<0.05(3)	<0.05(2), 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑥ 羊（交雑種、雌4頭/時点）にフルメトリン製剤で薬浴（70 mg/L）し、薬浴12、24及び48時間後並びに4及び7日後の組織中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した。

表6. 羊にフルメトリンを薬浴投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	12 時間	24 時間	48 時間	4	7
筋肉	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
大網脂肪	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)
皮下脂肪	0.03, <0.01 (3)	0.01, <0.01 (3)	<0.01 (4)	0.02, <0.01 (3)	<0.01 (4)
肝臓	<0.01 (4)	0.02, <0.01 (3)	<0.01 (4)	0.02, <0.01 (3)	<0.01 (4)
腎臓	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.01 mg/kg

- ⑦ みつばちの巣箱にフルメトリンの板（8～10枚の巣枠当たり4枚（3.6 mg/枚））を懸垂し、はちみつ中のフルメトリン濃度を測定した。34例のはちみつ試料中において、いずれも残留はみられなかった。（定量限界：0.001～0.002 mg/kg）

**承認事項の変更にあたり実施された試験**

- ⑧ 産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は10倍希釈液、いずれもフルメトリンとして1.0 mg/羽を投与）し、投与1、3、5、7及び14日後の鶏卵中のフルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。また、投与14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、筋胃及び皮膚中のフルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表7. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の鶏卵中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与方法	組織	最終投与後日数					
		1	2	3	5	7	14
原液	卵黄	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (3), 0.01	0.02, <0.01 0.01 (2)	0.01 (4)	<0.01 (3), 0.02
	卵白	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	—	—	—
10 倍 希釈	卵黄	<0.01 (4)	<0.01 (4)	<0.01 (3), 0.01	0.02, <0.01 0.01 (2)	<0.01 (3), 0.01	<0.01 (4)
	卵白	<0.01 (2), 0.02 (2)	<0.01 (4)	<0.01 (4)	—	—	—

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

—：実施せず

表8. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		14	21	28	35	42
原液	筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	脂肪	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	肝臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	腎臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	小腸	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—
	筋胃	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	皮膚	0.35±0.28(4)	<0.01, 0.07 0.06, 0.05	0.04±0.01(4)	<0.01, 0.03 0.04, 0.01	<0.01(3), 0.02
10倍希釈	筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	脂肪	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	肝臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	腎臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	小腸	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—
	筋胃	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	皮膚	0.28±0.21(4)	0.16±0.09(4)	0.06±0.03(4)	0.03±0.01(4)	<0.01, 0.02(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—: 実施せず

- ⑨ 産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は10倍希釈液、いずれもフルメトリンとして1.0 mg/羽を投与）し、投与1、3、5、7及び14日後に鶏卵を、投与14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、筋胃及び皮膚中のフルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表9. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の鶏卵中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数					
		1	2	3	5	7	14
原液	卵黄	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	卵白	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—	—
10倍希釈	卵黄	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	卵白	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—	—

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

—: 実施せず

表10. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の組織中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		14	21	28	35	42
原液	筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	脂肪	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	肝臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	腎臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	小腸	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	筋胃	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	皮膚	0.08±0.04(4)	0.16±0.14(4)	0.08±0.01(4)	0.05±0.03(4)	0.03±0.02(4)
10倍希釈	筋肉	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	脂肪	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	肝臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	腎臓	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	小腸	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	筋胃	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—
	皮膚	<0.01, 0.02 0.04, 0.01	0.04±0.02(4)	0.04±0.01(4)	0.02±0.01(4)	0.02±0.01(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

—: 実施せず

- ⑩ 産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は10倍希釈液、いずれもフルメトリンとして1.0 mg/羽を投与）し、投与1、2、3、5、7及び14日後の鶏卵（卵黄及び卵白）中のフルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表11: フルメトリン製剤をポアオン投与後の鶏卵中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数					
		1	2	3	5	7	14
原液	卵黄	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01, 0.01(3)	<0.01, 0.02 0.01(2)	<0.01(4)
	卵白	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—	—
10倍希釈	卵黄	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	卵白	<0.01(4)	<0.01(4)	—	—	—	—

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

—: 実施せず

- ⑪ 産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は10倍希釈液、いずれもフルメトリンとして1.0 mg/羽を投与）し、投与14、21、28、35及び42日後に皮膚中のフ

フルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表12. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の皮膚中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		14	21	28	35	42
原液	皮膚	0.34±0.14(10)	0.13±0.04(10)	0.05±0.03(10)	0.04±0.01(10)	0.02±0.01(10)
10倍希釈		0.44±0.13(10)	0.33±0.1(10)	0.14±0.05(10)	0.09±0.04(10)	0.02±0.01(10)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑫ 産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は10倍希釈液、いずれもフルメトリンとして1.0 mg/羽を投与）し、投与14、21、28、35及び42日後に皮膚中のフルメトリン濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表13. 鶏にフルメトリンをポアオン投与後の皮膚中のフルメトリン濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		14	21	28	35	42
原液	皮膚	0.19±0.14(10)	0.14±0.06(10)	0.1±0.03(10)	0.07±0.03(10)	0.03±0.01(10)
10倍希釈		0.22±0.12(10)	0.14±0.12(10)	0.12±0.08(10)	0.04±0.02(10)	0.02(10)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項及び2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたフルメトリンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.39 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

（動物種） マウス

（投与方法） 混餌投与

（試験の種類） 発がん性試験

（期間） 79週間

安全係数：100

ADI：0.0039 mg/kg 体重/day

### 4. 諸外国における状況

1996年に農薬としてJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は牛に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて牛、羊及びはちみつに、豪州において牛、馬及びはちみつに基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

フルメトリン（各異性体の和）とする。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。  
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般（1歳以上）	13.4
幼小児（1～6歳）	43.1
妊婦	15.8
高齢者（65歳以上）	10.2

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 試算式：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	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉	0.2		○	0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01				0.01 EU	【<0.002(n=2)(羊)】 【<0.01(n=4)(羊)】
牛の脂肪 豚の脂肪	0.2		○	0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2				0.15 EU	【0.003, 0.007(羊)】 【0.03, <0.01(3)(羊)】
牛の肝臓 豚の肝臓	0.05		○		0.05 養州	【<0.05(n=2)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02				0.02 EU	【0.002, 0.003(羊)】 【<0.01(4)(羊)】
牛の腎臓 豚の腎臓	0.05		○		0.05 養州	【<0.05(n=2)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01				0.01 EU	【<0.002(n=2)(羊)】 【<0.01(n=4)(羊)】
牛の食用部分 豚の食用部分	0.05		○		0.05 養州	【牛の肝臓及び腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02					【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】
乳	0.05			0.05		
鶏の筋肉 その他の家さんの筋肉	0.01		○・申			<0.01(n=4)
鶏の脂肪 その他の家さんの脂肪	0.6		○・申			0.54(統計学的解析)(鶏の皮膚)(投与後28日)
鶏の肝臓 その他の家さんの肝臓	0.01		○・申			<0.01(n=4)
鶏の腎臓 その他の家さんの腎臓	0.01		○・申			<0.01(n=4)
鶏の食用部分 その他の家さんの食用部分	0.01		○・申			(鶏の肝臓参照)
鶏の卵 その他の家さんの卵	0.03					<0.01, 0.02 0.01(2)(卵黄)(投与後7日)
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類						
はちみつ	0.005				0.005 EU	【<0.002(n=28), <0.001(n=6)】

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

(別紙2)

フルメトリンの推定摂取量 (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
牛の筋肉	0.2	3.1*	1.9*	4.2*	2.0*
牛の脂肪	0.2				
牛の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.01	0.1*	0.0*	0.1*	0.1*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.02				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.02				
乳	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
鶏の筋肉	0.01	11.2	8.2	11.9	8.3
鶏の脂肪	0.6				
鶏の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の卵	0.03	1.2	1.0	1.4	1.1
はちみつ	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0
計		28.9	27.7	36.1	22.4
ADI 比 (%)		13.4	43.1	15.8	10.2

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

\*: 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25年12月20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 9月15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28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 5月27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]

穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
○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組合員活動部部長  
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

フルメトリン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.01
牛の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
牛の肝臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02
乳	0.05
鶏の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.6
鶏の肝臓	0.01
鶏の腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
鶏の卵	0.03
はちみつ	0.005

※今回基準値を設定するフルメトリンは、各異性体の和とする。

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

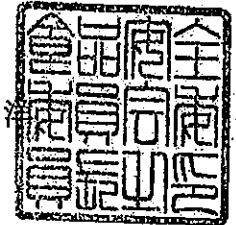
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第733号  
平成27年9月15日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年12月20日付け厚生労働省発食安1220第12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メトリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルメトリンの一日摂取許容量を0.0039 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

フルメトリン

2015年9月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット①、吸収・分布・排泄)	8
(2) 薬物動態試験 (ラット②、吸収・分布・排泄)	9
(3) 薬物動態試験 (ラット③、吸収・排泄)	9
(4) 薬物動態試験 (ラット④、分布)	9
(5) 代謝試験 (ラット⑤)	10
(6) 代謝試験 (ラット及び牛)	11
(7) 薬物動態試験 (牛及び乳汁)	12
(8) 薬物動態試験 (羊)	16
(9) 薬物動態試験 (鶏及び鶏卵：分布及び卵中移行)	18
2. 残留試験	18
(1) 残留試験 (牛)	18
(2) 残留試験 (羊)	20
(3) 残留試験 (鶏及び鶏卵)	21
(4) 残留試験 (乳汁：牛、山羊及び羊)	25
(5) 残留試験 (はちみつ及びミツロウ)	27
(6) 残留マーカーについて	29
3. 遺伝毒性試験	29
(1) 遺伝毒性試験 (フルメトリン及び異性体)	29
(2) 遺伝毒性試験 (代謝物 V)	30
4. 急性毒性試験	30
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)	30

(2) 急性毒性試験 (溶媒の影響) <参考資料>	31
(3) 急性毒性試験 (異性体)	32
(4) 急性毒性試験 (代謝物 V)	32
5. 亜急性毒性試験	32
(1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	32
(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	33
(3) 12 週間亜急性毒性試験 (ラット)	33
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	34
(5) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット)	35
(6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ①)	36
(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ②) <参考資料>	37
(8) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 V)	37
6. 慢性毒性及び発がん性試験	38
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット・低トランス-Z 体)	38
(2) 106 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	39
(3) 79 週間発がん性試験 (マウス)	41
7. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	43
(2) 発生毒性試験 (ラット①)	44
(3) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料>	44
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
8. その他の試験	45
(1) 皮膚及び眼刺激性並びに皮膚感作性	45
(2) 神経毒性	46
(3) 薬物代謝酵素に対する影響	47
(4) 忍容性試験 (牛) <参考資料>	48
(5) 忍容性試験 (羊及び山羊) <参考資料>	48
10. ヒトにおける知見	48
11. 薬理学的影響	49
(1) 抗アレルギー及び偽アレルギー活性 (マウス)	49
(2) 気管支活性影響 (摘出モルモット気管)	49
(3) 血中のグルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響 (ラット)	49
(4) 胃腸管に対する影響 (ラット)	49
(5) 血液学的及び心臓血管に対する影響 (ラット及びイヌ)	49
(6) 利尿作用 (ラット)	50
III. 食品健康影響評価	51
1. 国際機関等における評価について	51
(1) JMPR における評価	51

(2) EMEA における評価	51
(3) 豪州における評価	51
2. 毒性学的影響について	52
(1) 遺伝毒性試験	52
(2) 急性毒性試験	52
(3) 亜急性毒性試験	52
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	52
(5) 生殖発生毒性試験	53
(6) 神経毒性について	53
3. 食品健康影響評価について	53
・表 45 Jmpr 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	55
・別紙 1 : 代謝物等略称	56
・別紙 2 : 検査値等略称	57
・参照	58

**<審議の経緯>**

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)  
2013年 12月 20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1220第12号)、関係資料の接受  
2014年 1月 7日 第499回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2014年 1月 24日 第161回動物用医薬品専門調査会  
2014年 9月 19日 第169回動物用医薬品専門調査会  
2015年 8月 4日 第572回食品安全委員会 (報告)  
2015年 8月 5日 から9月3日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 9月 9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  
2015年 9月 15日 第577回食品安全委員会 (報告)  
(同日付で厚生労働大臣に通知)

**<食品安全委員会委員名簿>**

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

**<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>**

(2013年10月1日から)		
山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	



## 要 約

寄生虫駆除剤である「フルメトリン」(CAS No.69770-45-2)について、JMPR 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝(ラット、牛、羊及び鶏)、残留(牛、羊、鶏等)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性(ラット)、発がん性(マウス)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)等の試験成績である。

フルメトリンは、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験又は発がん性試験の結果から発がん性はみられていないことから、フルメトリンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量(ADI)の設定が可能であると判断した。

フルメトリンの各種毒性試験の結果から得られた無毒性量(NOEL)のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験における親動物の皮膚病変及び体重増加抑制並びに児動物の生存率の低下及び体重増加抑制を指標とした5 ppm(雄で0.36 mg/kg 体重/日、雌で0.40 mg/kg 体重/日に相当)であった。この試験における最小毒性量(LOEL)は50 ppmで、公比は10であった。一方、マウスを用いた79週間発がん性試験では、皮膚病変等をエンドポイントとするNOEL 3 ppm(雄で0.39 mg/kg 体重/日、雌で0.52 mg/kg 体重/日)が得られている。この試験におけるLOELは15 ppmで、公比は5であった。前者の試験は公比が開いていること及び後者の試験はより長期の毒性試験であることから、マウスを用いた79週間発がん性試験のNOEL 3 ppm(0.39 mg/kg 体重/日)をADIの根拠とすることが適切と判断した。

以上のことから、マウスを用いた79週間発がん性試験のNOEL 0.39 mg/kg 体重/日に、安全係数として100(種差10及び個体差10)を適用し、ADIを0.0039 mg/kg 体重/日と設定した。

## 1. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：フルメトリン

英名：Flumethrin

### 3. 化学名

CAS (No. 69770-45-2)

英名：3-[2-Chloro-2-(4-chlorophenyl)ethenyl]-2,2-dimethylcyclopropane-carboxylic acid cyano(4-fluoro-3-phenoxyphenyl)methyl ester (参照 2)

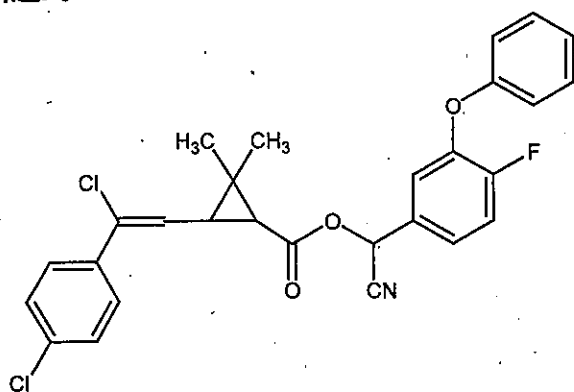
### 4. 分子式

$C_{28}H_{22}Cl_2FNO_3$  (参照 2)

### 5. 分子量

510.39 (参照 2)

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

フルメトリンはⅡ型合成ピレスロイドの外部寄生虫駆除剤である。神経の興奮期では通常、神経細胞膜のナトリウム透過性が一過性に亢進するが、フルメトリンはフェノキシフルオロベンジルアルコール構造中の $\alpha$ -シアノ基がナトリウムの透過性を持続的に亢進させる。これにより、駆虫効果が得られると考えられている。(参照 3)

フルメトリンは8種の異性体を有する。現在、生産・使用されているフルメトリンは、組成の90%以上がトランス-Z1異性体及びトランス-Z2異性体から成り、生産工程の副産物として、シス-Z異性体：2%未満及びトランス-E異性体：1%未満を含む。(参照 4、5) また、トランス-Z1異性体とトランス-Z2異性体の割合は、55対45と報告されている。(参照 3、6)

海外では、欧州等で動物用医薬品として、牛、羊、山羊等のダニ、シラミ等の防除を目的に、噴霧剤、ポアオン<sup>1</sup>（滴下）剤又は薬浴剤が使用される。また、ミツバチのバロア病<sup>2</sup>の治療にフルメトリンを浸み込ませた板（strips）<sup>3</sup>が用いられる。（参照 3、4）

日本では、牛、鶏等の外部寄生虫駆除を目的とした、皮膚投与剤（塗布、散布、経皮等）が承認されている。（参照 7）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>4</sup>が設定されている。（参照 1）また、本剤を含む製剤の用法及び用量の追加の承認事項変更の承認申請に係る残留基準値の設定要請がなされている。

---

<sup>1</sup> pour-on : 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。（参照 8）

<sup>2</sup> ミツバチヘギイタダニの寄生により、みつばち特に養蜂用セイヨウミツバチに強い病原性を示す。幼虫は発育障害、死亡、成虫は腹部の萎縮、翅のねじれ・縮みなどの奇形、飛翔回数や時間の減少等の症状を呈する。（参照 9）

<sup>3</sup> プラスチック製の短冊状のシート。巣箱内に懸垂して使用する。

<sup>4</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JMPR 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等を基に、フルメトリンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~16)

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

各種代謝及び残留試験で用いられたフルメトリンの放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。

略称	標識位置
[F-phenyl- <sup>14</sup> C]標識フルメトリン	フルオロフェニル環の 4 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
[Cl-phenyl- <sup>14</sup> C]標識フルメトリン	クロロフェニル環の 4 位の炭素を <sup>14</sup> C で標識したもの
<sup>14</sup> C 標識フルメトリン	標識位置不明のもの

薬物動態試験の一部及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験ではトランス-Z 異性体の割合が低い、低トランス-Z 体フルメトリン (以下「低トランス-Z 体」という。) が用いられた。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット①、吸収・分布・排泄)

ラット (Wistar 系) に [Cl-phenyl-<sup>14</sup>C] 標識フルメトリン (溶媒: 5% Cremophor EL 含有生理食塩水溶液) を表 1 の投与計画のとおり投与して、薬物動態試験が実施された。(参照 4)

表 1 投与計画

計画	動物種	投与経路	投与量
a	ラット (雌雄)	単回経口投与	1 mg/kg 体重
b	ラット (雄)		5 mg/kg 体重
c		7 日間経口投与	1 mg/kg 体重/日
d	胆道挿管ラット (雄)	十二指腸内投与	1 mg/kg 体重

#### ① 吸収及び排泄

十二指腸内投与時 (計画 d) では、投与量の約 75% が吸収され、77~88% は糞中に排泄された。吸収後は大部分が胆汁中に排泄され、約 2% のみが尿中に排泄された。(参照 4)

#### ② 血中薬物動態

血漿中濃度は、投与 2~3.5 時間後に  $C_{max}$  の 25~75% に上昇し、投与 8 時間後に  $C_{max}$  に達した。 $T_{1/2}$  は 130~160 時間であり、血漿中からの放射活性の消失が緩慢で、クリアランス (12 hr·mL/kg 以下) 及び腎クリアランス (1.2 hr·mL/kg 以下) は低かった。

反復経口投与時 (計画 c) では、放射活性は血漿中に蓄積し、投与 7 日後には血漿中濃度が約 10 倍に上昇した。投与を中止すると、血漿中濃度は非常に緩やかに低下し、

$T_{1/2}$ は約 155 時間であった。(参照 4)

### ③ 分布

放射活性の最高濃度は血漿中でみられた。投与 48 時間後の組織中濃度は血漿中濃度の 1/50~1/3 で、特に、脾臓、脂肪、脳及び骨中で低かった。定常状態下の分布容積は、身体容積の 25~44%であったことから、血漿から末梢への分配は限定されていると考えられた。相対的に平均滞留時間が長く (190~235 時間)、胆汁排泄前の血漿中への再分配もまた緩慢であった。投与 7 日後においても、投与量の 9~20%が体内 (消化管を除く) に存在していた。(参照 4)

### (2) 薬物動態試験 (ラット②、吸収・分布・排泄)

ラット (系統等不明) に [Cl-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリン (溶媒: 5% Cremophor 水溶液) 又は [F-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリンを経口投与 (フルメトリンとして 1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

[Cl-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリン投与では、投与後 24 時間に 68%が糞中に、約 2%が尿中に排泄された。[F-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリン投与では、投与量の 45%が尿中に、残りが糞中に排泄された。雄より雌で、高い割合のフルメトリンを吸収すると考えられた。[F-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリンの血漿  $T_{1/2}$  は 8 時間であった。(参照 3)

ラット (雌雄) に  $^{14}$ C 標識フルメトリンを経口投与 (1 mg/kg 体重) したところ、定常状態の分布容積は約 0.4 L/kg で、大部分の放射活性は投与 312 時間後まで胃に残留した。(参照 3)

ラット (8 匹) に [Cl-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリンを反復経口投与 (1 mg/kg 体重/日) したところ、血漿中に放射活性の蓄積がみられた。(参照 3)

### (3) 薬物動態試験 (ラット③、吸収・排泄)

ラット (系統等不明) に [F-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリンを経口、静脈内及び十二指腸内投与 (用量不明) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与では、投与量の約 50%が吸収され、その 45%が尿中に、残りは糞中に排泄された。静脈内投与では、75%が腎排泄された。経口又は静脈内投与時では投与量の約 95%以上が投与 48 時間以内に排泄された。投与 10 日後には、投与量の僅か 1%のみの検出であった。十二指腸内投与では、吸収された放射活性の約 1/3 が胆汁排泄された。(参照 6)

### (4) 薬物動態試験 (ラット④、分布)

ラット (系統等不明) に [Cl-phenyl- $^{14}$ C] 標識フルメトリンを単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、分布が全身オートラジオグラフィにより調べられた。

分布パターンは投与 1 時間以内に確立し、その後、放射活性濃度は緩やかに減少した。組織中濃度は、肝臓中で最も高く、脾臓、腎臓、肺、副腎皮質、軟骨、骨髄、松果体、

下垂体及び皮下脂肪においても高濃度であった。最低濃度は中枢神経系で認められた。  
(参照 4) 試験の後半では、排泄器官に最も高く分布していた。(参照 6)

### (5) 代謝試験 (ラット⑤)

#### ① 非標識フルメトリン

ラット (系統等不明) に非標識フルメトリンを単回経口投与 (1 g/kg 体重) し、排泄物中の代謝物が調べられた。

尿及び糞中の代謝物量を表 2 及び表 3 に示した。投与量の 33% が尿及び糞中に排泄され、糞中におけるフルメトリン並びに代謝物 I 及び V の排泄量は、投与後 3~5 日に最高となり、その後減少した。尿中では、フルメトリン及び抱合体は検出されず、代謝物 I 及び V の非抱合型の排泄量は投与後 1~2 日に最高となり、投与後 5 日以降に検出限界以下に減少した。

理論上の中間物質には、分子のアルコール部分から生成されるシアノヒドリン及びその酸化物である 4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒドが含まれるが、安定でないため検出されにくいと考えられた。(参照 6、10)

表 2 ラットにおける非標識フルメトリンの経口投与後の尿中代謝物量 (µg)

代謝物	投与後日数 (日)						合計
	1	2	3	4	5	6	
I	392	395	325	185	143	>5*	1,440
V	1,507	1,300	958	1,126	130	>1**	5,021

\* : 検出限界 1.0 ppm ≒ 5 µg, \*\* : 検出限界 0.2 ppm ≒ 1 µg

表 3 糞中のフルメトリン及び代謝物量 (µg)

代謝物		投与後日数 (日)						合計
		1	2	3	4	5	6	
フルメトリン		28	0	15	1,400	430	7	1,920
非抱合体	I	0	3,600	3,940	44	0	0	7,644
	V	125	3,100	4,859	2,180	2,570	190	13,015
抱合体	I	3,250	2,090	3,200	5,080	49,490	9,720	72,830
	V	4,640	2,040	4,570	7,570	61,550	12,860	93,230

#### ② [Cl-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリン

[II. 1. (1)] の試験において、糞中の代謝物が調べられた。

検出された主な放射活性物質は、未変化のフルメトリンであり、雄及び雌でそれぞれ回収された放射活性の 50% 及び約 25% を占めていた。また、代謝物 V は、雄及び雌でそれぞれ回収された放射活性の 15~18% 及び 30% を占めていた。他の代謝物は糞から検出されなかった。(参照 4)

#### ③ [F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリン

ラット (系統等不明) に [F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリン (低トランス-Z 体) を経口

投与（用量不明）し、排泄物中の代謝物が調べられた。

尿中から2種の主要代謝物が検出され、これらは代謝物I及びIIであった。また、それらのグリシン抱合体（代謝物III及びIV）も主要代謝物として検出されたが、投与後0~24及び24~48時間の尿中放射活性のそれぞれ4%及び7.4%を超えることはなかった（表4）。（参照4、6）

表4 ラットにおける[F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリンの経口投与後の尿中代謝物の割合（%）

代謝物	投与後時間（時間）	
	0~24	24~48
I	35	10
II	50	80
III及びIV	<4	<7.4

ラット（3匹）に[F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリンを単回経口投与（10 mg/kg 体重）したところ、4種の代謝物（4-フルオロ-3-フェノキシベンジルアルコール及び代謝物II並びにそれぞれのグリシン抱合体）が検出された。（参照3）

#### (6) 代謝試験（ラット及び牛）

ラット及び牛におけるフルメトリンの代謝経路を図1に示した。（参照6）

$\alpha$ -シアノ-3-フェノキシベンジル基を含む他の化合物（例：フェンバレード）の代謝では、フェニル環は、水酸化される可能性があり、エステル結合の加水分解に引き続いて、シアノ基は、チオシアン酸イオン（SCN<sup>-</sup>）及び二酸化炭素に変換され、3-フェノキシベンズアルデヒドは、カルボン酸に酸化される。その結果、生成した酸及びフェノール類は、その後、グルクロン酸、硫酸及び/又はアミノ酸と抱合体を形成することが可能となると考えられた。（参照4）

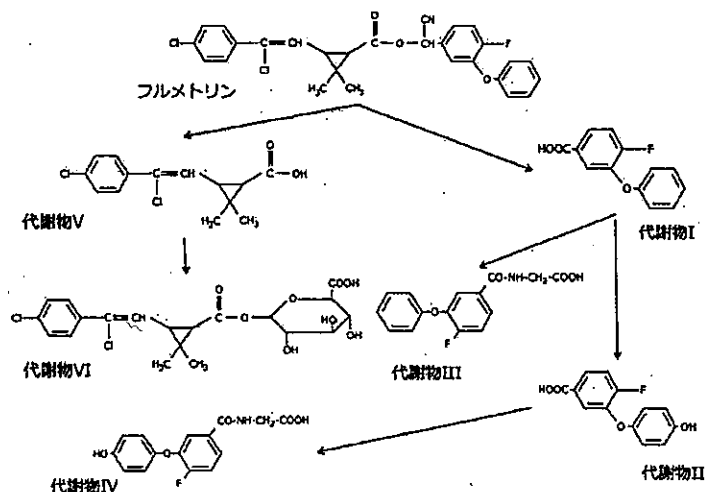


図1 ラット及び牛におけるフルメトリンの代謝経路（参照6を一部改変）

(7) 薬物動態試験 (牛及び乳汁)

① 静脈内投与

a. 分布、排泄及び乳汁中移行 ([Cl-phenyl-<sup>14</sup>C] 標識フルメトリン)

泌乳牛 (体重 545 kg) 及び肉用牛 (去勢雄、体重 340 kg) に [Cl-phenyl-<sup>14</sup>C] 標識フルメトリンを単回静脈内投与 (1 mg/kg 体重) し、投与後 8 時間の尿、乳汁及び糞並びに投与 8 時間後の組織中の総放射活性濃度が LSC により測定された。

投与 8 時間後における回収率及び各組織中のフルメトリンの濃度をそれぞれ表 5 及び 6 に示した。(参照 6)

表 5 牛における [Cl-phenyl-<sup>14</sup>C] 標識フルメトリンの静脈内投与 8 時間後の放射活性回収率 (%)

試料	泌乳牛	去勢牛
尿	4	8
糞	0.03	0.35
組織	肝臓	21.13
	腎臓	0.22
	筋肉	7.13*
	脂肪	3.1*
	計	31.6
乳汁	0.32	
総計	35.9	21.5

\*: 筋肉及び脂肪が体重のそれぞれ 30% 及び 20% を占めると仮定して算出

表 6 各組織中総放射活性濃度 (フルメトリンとして µg eq/g)

組織	泌乳牛	去勢牛
全血	1.5	1.8
血漿	2.2	2.8
肝臓	13	3.4
腎臓	0.9	1.4
筋肉	腰部	0.19
	横腹部	0.25
	round	0.30
脂肪	皮下	0.17
	大網	0.37
乳汁	0.3	

b. 代謝

上記試験の継続試験として、組織及び乳汁中の代謝物が高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、ガスクロマトグラフィー質量分析又は核磁気共鳴により測定された。(参照 6)

組織及び乳汁中のフルメトリン及び代謝物の割合及び濃度を表 7 に示した。(参照 6) 総放射活性濃度は、肝臓 (泌乳牛: 13 µg/g、去勢牛: 3.4 µg/g) で最も高く、続い



て腎臓（泌乳牛：0.88 µg/g、去勢牛：1.4 µg/g）で高かった。代謝物 V が乳汁を除く全試料から検出され、肝臓及び腎臓ではグルクロン酸抱合体（代謝物 VI）として存在していた。乳汁中では、総残留の 11.5% を占める分解産物が検出されたが、特定はされなかった。（参照 4）

表 7 組織及び乳汁中のフルメトリン及び代謝物の割合（%）及び濃度（µg/g）

試料			フルメトリン	代謝物 V	代謝物 VI	未同定代謝物	合計
肝臓	泌乳牛	%	87.1	7.0	1.0	/	95.1
		µg/g	11.31	0.91	0.13	/	12.4
	去勢牛	%	28.9	39.9	7.2	/	76
		µg/g	0.97	1.34	0.24	/	2.6
腎臓	泌乳牛	%	35.1	47.4	5.7	/	88.2
		µg/g	0.31	0.42	0.05	/	0.8
	去勢牛	%	15.5	46.5	24.8	/	86.8
		µg/g	0.22	0.66	0.35	/	1.2
筋肉	泌乳牛	%	29	57.5	/	/	86.5
		µg/g	0.07	0.14	/	/	0.2
	去勢牛	%	35.9	51.1	/	/	87
		µg/g	0.07	0.1	/	/	0.2
脂肪	泌乳牛	%	23.8	54.5	/	/	78.3
		µg/g	0.06	0.15	/	/	0.2
	去勢牛	%	27.8	59.8	/	/	87.6
		µg/g	0.06	0.13	/	/	0.2
乳汁		%	67.9	/	/	11.5	67.9
		µg/g	0.23	/	/	0.04	0.2

/: 報告なし

フルオロフェニル基及び p-クロロフェニル基の両方を標識したフルメトリンを用いた試験は実施されていない。

牛にフルメトリン（5%含有、N-メチルピロリドン溶液<sup>5)</sup>）を静脈内投与（用量不明）し、投与 4 又は 8 時間後の血清、乳汁及び組織中におけるフルメトリンの異性体（トランス-Z1 異性体及びトランス-Z2 異性体）の組成が HPLC により調べられた。

肝臓のみにおいて、トランス-Z2 異性体の割合が高くなると考えられた。（参照 3）

### c. 乳汁中移行（非標識フルメトリン）

泌乳期の異なる乳牛 3 群（A 群：泌乳開始 1 週後、B 群：泌乳開始 4 週後、C 群：泌乳開始 8 週後）を用いて乳汁中へのフルメトリンの移行性が調べられた。各群投与牛にフルメトリン（0.5%溶液）を 1 週間隔で 6 回ボアオン投与（フルメトリンとして 1.2 mg/kg 体重/回）し、最終投与 8、19、30、42 及び 66 時間後の乳汁中のフルメト

<sup>5)</sup> 溶剤は、残留濃度を最大化するために用いられた。

リン濃度を HPLC により測定した (検出限界 : 0.05 µg/mL 又は g)。  
 いずれの時点においても、全例で検出限界未満であった。(参照 10)

## ② ポアオン投与

### a. 分布、排泄及び乳汁中移行 ([F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリン)

泌乳牛の背部 (60×15 cm<sup>2</sup>) に [F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリンを単回ポアオン投与 (1.77 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。経時的に採取した血液、投与 48 時間後まで 1 日 2 回搾乳した乳汁、投与 48 時間後の組織、胆嚢中胆汁及び膀胱尿中の総放射活性濃度を LSC により測定した (検出限界 : 脂肪 7.7 ng eq/g、骨格筋 3.9 ng eq/g)。

血漿中濃度は、投与 23 時間後に C<sub>max</sub> (6.3 ng eq/mL) に達し、その後ゆっくりと減少した。乳汁中濃度は、血漿中濃度と相関しており、投与当日ではみられなかったが、投与 31 時間後に最高濃度 (3 ng eq/mL) に達した。

投与 48 時間後における血液、血漿、各組織、胆汁及び尿中の総放射活性濃度を表 8 に示した。組織中濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。また、投与量の 71.6% が投与部位に残留していた。(参照 4、6、10)

表 8 牛における [F-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリンの単回ポアオン投与 48 時間後の各試料中総放射活性濃度 (ng eq/g 又は mL)

試料		放射活性濃度	試料		放射活性濃度
	血液	2	骨格筋	前肢	—
	血漿	4		臀部	—
	肝臓	9		背部	—
	腎臓	10		頰部	1
脂肪	腎臓	2	胆嚢中胆汁	70	
	皮下 (投与部位真下)	—	膀胱尿	281	
	皮下 (投与部位から離れた場所)	—			

a : 表面を洗浄し可溶化した皮膚、— : 検出限界未満

### b. 分布 (非標識フルメトリン)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/kg 体重) し、投与 1、3、6、12、24、48、72、120、168 及び 336 時間後の血漿中フルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界 : 0.03 µg/g)。

両投与群ともに、血漿中濃度は全時点において全例で検出限界未満であった。(参照 10)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回又は 1 週間隔で 3 回ポアオン投与 (いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/kg 体重/回) し、単回投与群では投与 1、8 及び 25 時間後、3 回投与群では第 1 及び 2 回投与 8 及び 152 時間後並びに第 3 回投与 1、8 及び 25 時

間後の血清中フルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界: 0.03 µg/g)。両投与群ともに、血清中濃度は全時点において全例が検出限界未満であった。(参照 10)

牛 [ヘレフォード種、2歳未満、体重 235~360 kg、3頭/時点/群 (雄 34頭及び雌 3頭)] にフルメトリン (0.5%又は1%溶液) をポアオン投与 (フルメトリンとして1、2又は4 mg/kg 体重) し、投与 24又は72時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

脂肪中濃度は、4 mg/kg 体重投与群で投与 24時間後に最高値 (0.13 µg/g) を示し、2 mg/kg 体重投与群では、投与 72時間後に最高値 (0.005 µg/g) を示した。(参照 11)

牛 (2又は3頭/群) にフルメトリン (0.5%又は1%溶液) を7日間隔で6回ポアオン投与 (いずれもフルメトリンとして1.2 mg/kg 体重/回) し、最終投与 0.5日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

0.5%溶液投与群 (3頭/時点) の脂肪の1例 (0.07 µg/g) を除き、全ての組織中で 0.05 µg/g 未満であった。(参照 6)

### c. 代謝物 V の分布 (非標識フルメトリン)

牛 (6頭) にフルメトリン (1%溶液) を10日間隔で2回ポアオン投与 (フルメトリンとして2 mg/kg 体重/回) し、各組織中の代謝物 V の濃度が測定された (検出限界: 肝臓及び脂肪 0.004 µg/g、腎臓及び筋肉 0.004 µg/g)。

結果を表 9 に示した。最高値は、最終投与 2日後にみられ、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中でそれぞれ 0.06、0.05、0.01 及び 0.04 µg/g であった。(参照 6)

表 9 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の組織中の代謝物 V 濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)					
	1	2	4	7	21	35
肝臓	<0.01、0.02、 0.03、0.04、0.05	0.02、0.03(2)、 0.04、0.05、 0.06	<0.002(2)、 <0.01、 0.01(2)、0.02	<0.004(4)、 0.01(2)	<0.004(6)	<0.004(6)
腎臓	<0.01(2)、0.02(2)、 0.03(2)	0.01(3)、0.02、 0.03、0.05	<0.01(5)、 0.03	<0.002(4)、 0.01、0.02	<0.002(6)	<0.002(6)
筋肉	<0.002、<0.01(4)、 0.01	<0.002(2)、 <0.01(3)、0.01	<0.002(2)、 <0.01(3)	<0.002(5)、 <0.01	<0.002(6)	<0.002(6)
脂肪*	<0.004、<0.01(2)、 0.02(2)、0.03	0.01、0.013、 0.02(3)、0.04	<0.004(6)	<0.004(4)、 <0.01、0.02	<0.004(6)	<0.004(6)

\*: 腰部及び腎周囲

### ③ 薬浴 (分布)

牛 (3頭/群) をフルメトリン溶液に薬浴 (フルメトリンとして 67 mg/L、1~4 mg/kg 体重に相当) し、薬浴 24又は72時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン

濃度が測定された。

投与 24 時間後の組織中濃度は 20 ng/g 未満（大部分が 5 ng/g 未満）であった。（参照 3）

#### ④ 噴霧投与（分布）〈参考資料<sup>6</sup>〉

牛（3 頭/時点）にフルメトリン（7.5%溶液）を単回噴霧投与（フルメトリンとして 50、100 又は 200 mg/L）し、投与 1 及び 3 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの投与群においても、全例で 0.05 µg/g 未満であった。（参照 6）

#### ⑤ 局所（皮膚）投与（代謝物 V の分布）

牛にフルメトリンを局所（皮膚）投与（2 mg/kg 体重）したところ、投与 1 日後の肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中代謝物 V 濃度（<sup>14</sup>C 標識フルメトリンとして）は、それぞれ 25.8、18.7、14.3 及び 8.7 ng/g であった。全組織中の代謝物 V の濃度は、投与 21 日後までに 10 ng/g 未満に低下した。（参照 3）

### (8) 薬物動態試験（羊）

#### ① 静脈内投与（分布、排泄及び代謝）

羊（雌雄各 2 頭）に [Cl-phenyl-<sup>14</sup>C] 標識フルメトリンを単回静脈内投与（1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与後 72 時間の尿及び糞、投与 24 及び 72 時間後の血漿及び組織中の放射活性濃度を測定した。

投与後 72 時間の糞及び尿からそれぞれ投与量の約 44% 及び 30% の放射活性が回収された。投与 24 及び 72 時間後の血漿及び組織中放射活性濃度を表 10 に示した。（参照 12）

表 10 羊における <sup>14</sup>C 標識フルメトリンの単回静脈内投与（1 mg/kg 体重）  
24 及び 72 時間後の組織中放射活性濃度\*（ng eq/g）

試料	投与後時間（時間）	
	24	72
肝臓	1,321	239
腎臓	392	91
血漿	302	86
脂肪	172	217
筋肉	61	41

\*：投与 24 時間後は雌 1 例の値、投与 72 時間後の値は雌雄各 1 例の平均値

尿及び組織中の代謝物を 2 種の HPLC（方法 1 及び 2）により分析した。

尿中には 7 種の異なる代謝物がみられたが、フルメトリンは検出されなかった。尿中の主要成分は代謝物 V であり、分析方法 1 では投与量の 3.5~14.2% であったが、方法

<sup>6</sup> 1 頭当たりの投与量が不明であることから参考資料とした。

2では4.5~16.3%であった。

肝臓及び脂肪中の総放射活性に対する抽出率及び代謝物の割合を表11に示した。腎臓及び筋肉中残留は非常に微量であったため、これらの組織における総残留に対するフルメトリンの比率を測定することができなかった。(参照12)

表11 肝臓及び脂肪中の総放射活性に対する抽出率及び代謝物の割合 (%)

組織	分析対象	投与後時間 (時間)	
		24	72
肝臓	放射活性抽出率*	87	50
	フルメトリン	7.2 (95 ng/g)	8.2 (20 ng/g)
	代謝物V	63	29
脂肪	放射活性抽出率	—	
	フルメトリン	43.9 (76 ng/g)	62.9 (137 ng/g)
	代謝物V	約3	

\*: 溶媒はアセトニトリル及び水、—: 報告なし

## ② 局所 (皮膚) 投与 (吸収、分布及び排泄)

羊 (雄2頭) の剃毛した背部に、[Cl-phenyl-<sup>14</sup>C]標識フルメトリンを局所 (皮膚に1時間接触) 投与 (3.3 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。投与後24及び72時間の尿及び糞中放射活性濃度を測定した。

吸収率は非常に低く、投与24及び72時間後でそれぞれ1.7%及び3%と推定された。血漿中濃度の最高値 (9 ng eq/g) は投与72時間後の個体から得られた。この個体の尿及び糞からは、投与量のそれぞれ0.4%及び1.6%が回収された。(参照12)

## ③ 薬浴 (分布)

毛刈り3週前の羊 (メリノ種、2頭/群) を2種の異なるフルメトリン製剤を用いて薬浴 (フルメトリンとして60及び90 mg/L) し、薬浴24及び72時間後の組織中のフルメトリン濃度がHPLCにより測定 (検出限界: 5 ng/g) された。

フルメトリンは脂肪のみで検出可能 (~40 ng/g) であり、フルメトリンの吸収率が低いことが確認された。(参照12)

羊 (各2頭/時点) をフルメトリン (7.5%溶液) に1分間単回薬浴 (フルメトリンとして60又は90 mg/L) し、薬浴1及び3日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表12に示した。肝臓、腎臓及び筋肉中濃度は、いずれの投与群においても、全例で0.005 µg/gであった。(参照6)

表 12 羊におけるフルメトリンの薬浴後の脂肪中フルメトリン濃度 (µg/g)

溶液 (%)	薬浴濃度	投与後日数 (日)	
		1	3
7.5%	60 mg/L	0.005、0.02	<0.005(2)
	90 mg/L	<0.005、0.04	<0.005(2)

(9) 薬物動態試験 (鶏及び鶏卵：分布及び卵中移行)

産卵鶏の背部にフルメトリン製剤をポアオン投与 (フルメトリンとして 1.0 mg/羽、A 群：製剤を 0.1 mL 投与、B 群：製剤を流動パラフィンで 10 倍希釈し 1.0 mL 投与) し、投与 12、24、36 及び 48 時間後の血液、投与 1、2、3、5、7 及び 14 日後の鶏卵 (卵黄及び卵白) 並びに投与 28 日後の皮膚中フルメトリン濃度が HPLC (定量限界: 0.03 µg/g) により測定された。なお、血漿は各群において各時点、個体番号順に 3 試料を、卵黄、卵白及び皮膚は各群において個体番号順に 3 試料を分析した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点において、全例で定量限界未満であった。

卵白及び卵黄中濃度は、A 群では全時点において全例で定量限界未満であったが、B 群では投与 5 日後の卵黄に 1 例で検出 (0.03 µg/g) された。

皮膚中濃度を表 13 に示した。フルメトリンは A 群で 2 例から、B 群では 1 例から検出された。(参照 13)

表 13 鶏におけるフルメトリン製剤のポアオン投与 28 日後の皮膚中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与群	試料番号		
	1	2	3
A (非希釈)	0.04	0.06	<0.03
B (10 倍希釈)	<0.03	<0.03	0.10

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① ポアオン投与

牛 (87 頭) にフルメトリンをポアオン投与 (1.9 又は 3.8 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与 21、35、49、63、91、119 及び 147 日後の投与部位の皮下脂肪及び腎臓周囲脂肪中のフルメトリン濃度が HPLC (UV) により測定された。

試験期間中 (投与 21~147 日後) における平均濃度は、腎臓周囲脂肪中で 0.026~0.048 µg/g、皮下脂肪中で 0.004~0.01 µg/g の範囲であった。(参照 11)

② ポアオン投与

牛 (3~6 頭/時点) にフルメトリン (1%溶液) をポアオン投与 (フルメトリンとして 1.5~3.6 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。投与は単回又は 2 回 (3~21 日間隔) 投与で実施された。脂肪 (腰部及び腎周囲) 中のフルメトリン濃度を測定した。

結果を表 14 に示した。(参照 6)

表 14 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の脂肪中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与方法	試料	最終投与後日数 (日)						
		2	4	7	10	15	21	30
単回	腰部	<0.005(3)	0.023、 <0.005、 0.029	0.013、 0.011、 0.008	<0.005、 0.014、 0.009	0.011(2)、 0.007	0.006、0.008、 0.040、0.017、 0.010、0.029	0.020、 0.008(2)
	腎周囲	<0.005(3)	0.032、 <0.005、 0.026	0.015(2)、 0.020	<0.005、 0.019、 0.014	0.012、 0.014、 0.034	0.014(2)、0.021、 0.11、0.024、 0.042	0.027、 0.029、 0.011
7日 間隔	腰部	0.015、 0.014、 0.013	0.028、 0.025、 0.023	0.031、 0.018、 0.019	0.022(2)、 0.029	0.052、 0.020(2)	0.017、0.011、 0.016、0.015、 0.022、0.019	0.014、 0.017、 0.020
2回 a	腎周囲	0.04、 0.034、 0.023	0.058、 0.022、 0.035	0.037、 0.036、 0.022	0.044、 0.038、 0.097	0.14、 0.038、 0.035	0.036、0.026(2)、 0.049、0.054、 0.033	0.027、 0.030、 0.027

( )内は例数

a: この試験群では、豪州で定められている2回目の投与までの休業期間(10~21日)が設定されたが、実際の日数については不明。

### ③ 薬浴

牛(3頭/時点)をフルメトリンに14日間隔で4回薬浴(フルメトリンとして75 mg/L)し、薬浴3、7及び14日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの時点においても、全例で0.1 µg/g未満であった。(参照6)

### ④ 噴霧投与 <参考資料7>

牛(2頭/時点)にフルメトリンを14日間隔で4回噴霧(フルメトリンとして30 mg/L)投与し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの時点においても、全例で0.05 µg/g未満であった。(参照6)

### ⑤ 噴霧及び局所(皮膚)投与 <参考資料8>

牛(頭数不明)に表15に示す試験設定で噴霧又は局所(皮膚)投与し、組織(詳細不明)中のフルメトリン濃度が測定された。

組織中濃度は、いずれの試験においても、50 ng/g未満であった。(参照3)

7 1頭当たりの投与量が不明であることから、参考資料とした。

8 被験動物数及び測定対象試料が不明であることから、参考資料とした。

表 15 試験設定

試験	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/回)	投与間隔 (日)	投与回数 (回)	休薬
A	噴霧	1.2	14	3	3日間
B	局所 (皮膚)	1.2	7	5	12時間
C	噴霧	1.5	—	5	—

— : 56 日間にわたり試験を実施。投与間隔及び休薬期間は不明。

### ⑥ 局所 (皮膚) 投与

牛 (2頭/群) にフルメトリン (1%溶液) を 14 日間隔で局所 (皮膚) 投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) し、最終投与 1~28 日後までの組織中のフルメトリン濃度が測定された。

フルメトリンは脂肪中に最も長期間残留し、最終投与 1~28 日後において約 60 ng/g の一定の濃度を維持した。肝臓、筋肉及び腎臓中濃度は、最終投与 7 日後には検出されなかった (10 ng/g 未満)。(参照 3)

### (2) 残留試験 (羊)

#### ① 薬浴

羊 (交雑種、雌 4 頭/時点) をフルメトリン製剤 (浸漬剤) で薬浴 (フルメトリンとして 70 mg/L) し、薬浴 12、24 及び 48 時間後並びに 4 及び 7 日後の組織中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (定量限界: 20 ng/g、検出限界: 10 ng/g)。羊毛の長さに関する詳細な情報は得られていない。

腎臓、筋肉及び大網脂肪中濃度は、全例で検出限界未満であった。肝臓中では、薬浴 24 時間後の 1 例 (20 ng/g) 及び薬浴 4 日後の 1 例 (20 ng/g) のみで検出可能であった。皮下脂肪中では、薬浴 12 時間後 (30 ng/g)、24 時間後 (10 ng/g) 及び 4 日後 (20 ng/g) のそれぞれ 1 例で検出された。(参照 12)

#### ② ポアオン投与

羊 (品種不明、雌及び去勢雄、毛の長さ 3~3.5 cm、3 頭/時点) にフルメトリンをポアオン投与 (2 mg/kg 体重) し、投与 12、14、24、48 及び 72 時間後の組織中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界: 50 ng/g)。

投与 14 時間後の脂肪 1 例で 60 ng/g が検出された。他の組織中濃度は全例で検出限界未満であった。(参照 12)

羊 (品種、性別及び毛の長さ不明、2 頭/時点) にフルメトリンをポアオン投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 1、3、5、7 及び 10 日後の組織中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された。

腎臓中濃度は全例で定量限界 (2 ng/g) 未満であった。組織中濃度の最高値は投与 5 及び 7 日後にみられ、脂肪中で 2.9~54.4 ng/g、筋肉中で 2.0~9.4 ng/g 及び肝臓中で 2 ng/g 未満~10.1 ng/g の範囲であった。(参照 12)



羊（品種、性別及び毛の長さ不明、2又は3頭/時点）にフルメトリン（1%溶液）を単回ポアオン投与（フルメトリンとして1又は2 mg/kg 体重）し、組織中のフルメトリン濃度が測定された。

結果を表 16 に示した。（参照 6）

表 16 羊におけるフルメトリンのポアオン投与後の組織中フルメトリン濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与量	組織	投与後日数（日）				
		1	3	5	7	10
1 mg/kg 体重 (n=2)	肝臓	0.002、0.003	<0.002、 0.004	<0.002、 0.008	0.002、0.01	<0.002、 0.005
	腎臓	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)	<0.002(2)
	筋肉	<0.002(2)	<0.002(2)	0.004、0.009	0.002、0.007	<0.002、 0.004
	脂肪*	0.003、0.007	<0.002(2)	0.01、0.06	0.003、0.02	0.004、0.008
投与量	組織	投与後日数（日）				
		5 時間	14 時間	1	2	3
2 mg/kg 体重 (n=3)	肝臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪*	<0.05(3)	<0.05(2)、 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

( ) は例数、\*：不特定

### ③ 局所（皮膚）投与

羊（品種、性別及び頭数不明）にフルメトリンを局所（皮膚）投与（1 mg/kg 体重）したところ、投与 120 時間後の脂肪（1 例）で 33 ng/g のフルメトリンが認められたが、他は全例で定量限界（10 ng/g）未満であった。（参照 3）

### (3) 残留試験（鶏及び鶏卵）

#### ① 鶏及び鶏卵①

産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与（原液又は 10 倍希釈液、いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/羽を投与）し、残留試験が実施された。投与 0.5、1、2、3、6、24、48、72 及び 120 時間後の血液、投与 1～14 日後の鶏卵及び投与 14～42 日後の組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、筋胃及び皮膚）中のフルメトリン濃度を LC/MS/MS（定量限界：0.01  $\mu\text{g/g}$ ）により測定した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点の全例で定量限界未満であった。

鶏卵中濃度を表 17 に示した。卵白中からは、投与 1 日後の希釈液投与群の 2 例で定量限界値に近い値（いずれも 0.02  $\mu\text{g/g}$ ）が検出された以外、全時点の全例で定量限界未満であった。卵黄中からは、投与 3、5 及び 7 日後の両投与群で、投与 14 日後の原液投与群で定量限界値に近い値（0.01～0.02  $\mu\text{g/g}$ ）が検出された。

皮膚中濃度を表 18 に示した。フルメトリンは、両投与群の各時点で検出され、両投与群ともに経時的な減衰が認められた。皮膚を除いた組織中濃度は、全時点の全例で定量

限界未満であった。(参照 13)

表 17 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の  
鶏卵中フルメトリン濃度① (µg/g)

試料	群	投与後日数 (日)					
		1	2	3	5	7	14
卵黄	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.02	0.01	<0.01~0.02
	希釈液投与群	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.02	<0.01~0.01	<0.01
卵白	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01	/	/	/
	希釈液投与群	<0.01~0.02	<0.01	<0.01	/	/	/

表 18 皮膚中フルメトリン濃度① (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.11~0.73	<0.01~0.07	0.03~0.05	<0.01~0.04	<0.01~0.02
希釈液投与群	0.12~0.59	0.07~0.29	0.04~0.11	0.02~0.03	<0.01~0.02

## ② 鶏及び鶏卵②

産卵鶏を用いて上記 [II. 2(3)①] と同様の残留試験が実施された。なお、卵試料の採取に逸脱が認められたため、鶏を用いて再度同様の試験を実施した。

血漿中濃度は、両投与群ともに全時点の全例で定量限界未満であった。

鶏卵中濃度を表 19 に示した。卵白中濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。卵黄中からは、投与 5 及び 7 日後の原液投与群のいずれも 3 例で定量限界相当が検出された以外、全時点の全例で定量限界未満であった。

皮膚中濃度を表 20 に示した。フルメトリンは、両投与群の各時点で検出され、経時的な減衰は認められなかった。皮膚を除いた組織中濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。(参照 13)

表 19 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の  
鶏卵中フルメトリン濃度② (µg/g)

試料	群	投与後日数 (日)					
		1	2	3	5	7	14
卵黄	原液投与群	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01~0.01	<0.01~0.01	<0.01
	希釈液投与群	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
卵白	原液投与群	<0.01	<0.01	/	/	/	/

	希积液投与群	<0.01	<0.01				
--	--------	-------	-------	--	--	--	--

定量限界：0.01 µg/g

表 20 皮膚中フルメトリン濃度② (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.02~0.12	0.02~0.35	0.06~0.09	0.02~0.08	0.01~0.05
希积液投与群	<0.01~0.04	0.01~0.06	0.03~0.05	0.01~0.04	0.01~0.02

定量限界：0.01 µg/g

### ③ 鶏 (皮膚)

上記 [II. 2(3)①及び②] の両試験において、皮膚中の残留濃度の個体差が大きく、[II. 2(3)②] では経時的な減衰が認められなかったため、再度、産卵鶏を用いて [II. 2(3)①] と同様の試験条件で皮膚における残留試験が実施された。

結果を表 21 に示した。フルメトリンは投与 42 日後の原液投与群の 2 例で定量限界未満であったのを除き、全時点の全例で検出されたが、両投与群ともに経時的な減衰がみられた。(参照 13)

表 21 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度\*③ (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.34 (0.23~0.67)	0.13 (0.08~0.20)	0.05 (0.02~0.13)	0.04 (0.02~0.05)	— (<0.01~0.04)
希积液投与群	0.44 (0.27~0.60)	0.33 (0.22~0.54)	0.14 (0.06~0.21)	0.09 (0.03~0.17)	0.02 (0.01~0.03)

\*：平均値、( ) 内には範囲を示した。定量限界：0.01 µg/g

産卵鶏を用いて上記 [II. 2(3)①] の試験と同様の試験条件で皮膚における残留試験が実施された。

結果を表 22 に示した。フルメトリンは全時点の全例で検出され、両投与群ともに経時的な減衰がみられた。(参照 13)

表 22 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度\*④ (µg/g)

投与群	投与後日数 (日)				
	14	21	28	35	42
原液投与群	0.19 (0.04~0.36)	0.14 (0.05~0.22)	0.10 (0.03~0.13)	0.07 (0.04~0.13)	0.03 (0.02~0.05)
希积液投与群	0.22 (0.06~0.43)	0.14 (0.03~0.41)	0.12 (0.03~0.31)	0.04 (0.02~0.07)	0.02 (0.02~0.03)

\*：平均値、( ) 内には範囲を示した。定量限界：0.01 µg/g

#### ④ 鶏及び鶏卵③

産卵鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与(フルメトリンとして1.0又は2.0 mg/羽)し、残留試験が実施された。投与12、24、36及び48時間並びに3、5、7、14、21及び28日後の血液及び皮膚、投与前、投与1、2、3、5、7、14、21及び28日後の鶏卵中のフルメトリン濃度をHPLCにより測定した(検出限界:0.03 µg/g)。

血液、卵黄及び卵白中濃度は、全群ともに全時点の全例で検出限界(0.03 µg/g)未満であった。

皮膚中濃度を表23に示した。フルメトリンは、1.0 mg/羽投与群では、投与24時間後の1例(0.04 µg/g)及び投与48時間後の2例(0.04及び0.03 µg/g)で検出された以外、検出限界未満であった。2.0 mg/羽投与群では、残留濃度の個体差が大きかった(0.03~0.17 µg/g)が、緩徐に減衰し、投与2日後には2例で検出限界未満となった。(参照10、13)

表23 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度⑤ (µg/g)

投与群	投与後時間 (時間)				投与後日数 (日)					
	12	24	36	48	3	5	7	14	21	28
1.0 mg/羽	<0.03	<0.03~ 0.04	<0.03	<0.03~ 0.17	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
2.0 mg/羽	0.03~ 0.50	0.05~ 0.14	<0.03~ 0.12	0.06~ 0.14	0.05~ 1.4	0.03~ 0.13	<0.03~ 0.10	0.03~ 0.08	<0.03~ 0.03	<0.03~ 0.04

#### ⑤ 鶏及び鶏卵④

鶏にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与(フルメトリンとして1.0又は2.0 mg/羽)し、残留試験が実施された。投与12、24、36及び48時間並びに3、5、7、14、21及び28日後の血液、皮膚及び鶏卵中のフルメトリン濃度を測定した(検出限界:0.03 µg/g)。

血液、卵黄及び卵白中濃度は、全群ともに全時点の全例で検出限界以下であった。

皮膚中濃度を表24に示した。フルメトリンは投与14日後までの各時点で1.0 mg/羽投与群(0.03~0.06 µg/g)及び2.0 mg/羽投与群(0.03~0.74 µg/g)の一部で検出されたが、投与21日後以降では検出されなかった。(参照10、13)

表24 鶏におけるフルメトリン製剤の単回ポアオン投与後の皮膚中フルメトリン濃度⑥ (µg/g)

投与群	投与後時間 (時間)			投与後日数 (日)						
	12	24	36	2	3	5	7	14	21	28
1.0 mg/羽	<0.03~ 0.05	<0.03~ 0.05	<0.03~ 0.04	<0.03	<0.03~ 0.06	<0.03~ 0.03	<0.03	<0.03~ 0.04	<0.03	<0.03
2.0 mg/羽	<0.03~ 0.74	<0.03~ 0.05	<0.03~ 0.21	0.04~ 0.10	<0.03~ 0.04	<0.03~ 0.03	<0.03~ 0.17	<0.03~ 0.04	<0.03	<0.03

(4) 残留試験 (乳汁: 牛、山羊及び羊)

① 牛 (ポアオン投与)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして 1.0 又は 2.0 mg/kg 体重) し、投与 1、10、24、34、48、58、72、120、168 及び 226 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界: 0.03 µg/g)。

乳汁中濃度は、両投与群ともに、全時点の全例で検出限界未満であった。(参照 10)

泌乳牛にフルメトリン製剤を単回又は 1 週間隔で 3 回ポアオン投与 (いずれもフルメトリンとして 1.0 mg/kg 体重) し、単回投与群では投与 1、8 及び 25 時間後、3 回投与群では第 1 及び 2 回投与 8 及び 152 時間後並びに第 3 回投与 1、8 及び 25 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が HPLC により測定された (検出限界: 0.03 µg/g)。

乳汁中濃度は、両投与群ともに、全時点の全例で検出限界未満であった。(参照 10)

泌乳牛 (泌乳前期: 高泌乳及び後期: 低泌乳、3 頭/群) にフルメトリン (1%溶液) を 14 日間隔で 2 回ポアオン投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重/回) し、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間の乳汁中のフルメトリン及び代謝物 V 濃度が測定された。

乳汁中の代謝物 V 濃度は検出限界 (5 ng/mL) 未満であった。治療量の投与が臀部から尾部の背線部に限定されていた場合、検出されるフルメトリン濃度は、半量以上となった。

追加試験が 2 試験実施され、投与後の乳汁を経時的に採取し、フルメトリン濃度が HPLC により測定された (定量限界: 5 ng/mL)。泌乳牛 (頭数不明) にフルメトリン (2%溶液) を 2 回ポアオン投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) した試験では、乳汁中のフルメトリン濃度の最高値は最終投与 2 日後の 135 ng/mL (1 例の値) であった。(参照 3)

牛 (3~5 頭) にフルメトリン (1%溶液) を反復ポアオン投与 (フルメトリンとして 1~2 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果を表 25 に示した。(参照 6)

表 25 牛におけるフルメトリンのポアオン投与後の乳汁中フルメトリン濃度 (ng/g)

投与量	投与方法	最終投与後時間 (時間)						
		1	8	19	25	30	42	66
1 mg/kg 体重 (n=3)	7 日間隔 3 回投与	<0.03(3)	<0.03(3)	/	<0.03(3)	/	/	/
1.2 mg/kg 体重 (n=3)	7 日間隔 6 回投与	/	<0.05(3)	<0.05(3)	/	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
2 mg/kg 体重 (n=3)	3 日間隔 2 回投与	/	<0.01*、 0.01(2)*	スキムミルク: >0.01**、乳脂肪: 0.14**				/

投与量	投与方法	最終投与後日数 (日)				
		4 時間	2	4	7	10
2 mg/kg 体重 (n=5)	14 日間隔	<0.005	0.06	0.04	0.01	0.006
	2 回投与	<0.005	0.04	0.02	0.01	0.006

( ) 内は例数、\* : 9 時間後、\*\* : 蓄積乳汁中濃度

## ② 牛 (噴霧投与)

泌乳牛 (20 頭/群) にフルメトリンを単回噴霧投与 (0、75 及び 150 ppm) し、残留試験が実施された。投与前、投与 9 及び 22 時間後のバルク乳における乳汁中のフルメトリン濃度を測定した (検出限界 : 0.1 µg/g 又は mL)。

結果を表 26 に示した。(参照 11)

表 26 牛におけるフルメトリンの単回噴霧投与後の  
乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g 又は mL)

噴霧投与量	投与後時間 (時間)	
	9	22
75 ppm	0.1	0.1
150 ppm	0.6	0.2

泌乳牛 (泌乳初期、中期及び後期、3 頭/群) にフルメトリンを 14 日間隔で 4 回噴霧投与 (75 ppm) し、最終投与 6、18、24 及び 48 時間後の乳汁中のフルメトリン残留濃度が HPLC により測定された (検出限界 : 0.01 µg/g)。

乳汁中濃度は、全時点において、検出限界未満であった。(参照 11)

## ③ 山羊 (ポアオン投与)

山羊 (3 頭/群) にフルメトリン (0.5% 又は 1% 溶液) を単回ポアオン投与 (フルメトリンとして 4.6~6 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果は表 27 に示した。(参照 6)

表 27 山羊におけるフルメトリンの単回ポアオン投与後の  
乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与量	溶液 (%)	投与後時間 (時間)	
		12	24
4.6~6 mg/kg 体重	0.5	<0.01(3)	<0.01(3)
6 mg/kg 体重	1	0.01(2)、0.02	0.01、0.02、0.04

( ) 内は例数 (1 例のみの場合は省略)

## ④ 山羊 (局所(皮膚)投与)

山羊 (3 頭/群) にフルメトリンを局所 (皮膚) 投与 (6 mg/kg 体重) し、投与 12 及び 24 時間後の乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

投与 12 及び 24 時間後の乳汁中濃度は、それぞれ 11.6 及び 16.7 ng/mL であった。

(参照 3)

⑤ 羊 (ポアオン及び噴霧投与)

羊 (5~6 頭/群) にフルメトリン (ポアオン剤: 1% 溶液、噴霧剤: 6% 溶液) を単回ポアオン又は噴霧投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) し、乳汁中のフルメトリン濃度が測定された。

結果は表 28 に示した。(参照 6)

表 28 羊におけるフルメトリンの単回ポアオン又は噴霧投与後の乳汁中フルメトリン濃度 (µg/g)

投与方法	試験群	投与後時間 (時間)							
		8	12	18	24	36	48	60	72
ポアオン	A	<0.01(3)	/	<0.01(3)*	<0.01(3)	/	/	/	<0.01(3)
	B	<0.01(3)	/	<0.01(3)	<0.01(3)	/	/	/	<0.02(3)
	C	/	<0.01(5)	/	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)
噴霧	D	/	<0.01(5)	/	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)	<0.01(5)

( ) 内は例数、/ : 報告なし、\* : 18 時間の乳汁採取のため異なる 3 頭を用いた。

⑥ 羊 (局所 (皮膚) 投与)

羊にフルメトリン (ポアオン剤: 6% 溶液) を局所 (皮膚) 投与 (フルメトリンとして 2 mg/kg 体重) 又は薬浴 (2 mg/kg 体重を 2 L で) したところ、投与 2 か月後までの乳汁中のフルメトリン濃度は検出限界 (10 ng/g) 未満であった。(参照 3)

(5) 残留試験 (はちみつ及びミツロウ)

① はちみつ及びミツロウ

スイス、イギリス及びドイツにおいて、ダニの抑制を目的に、みつばちの巣箱にフルメトリンの板を懸垂し、はちみつ及びミツロウ中のフルメトリンの残留性が調べられた (表 29 及び 30)。試験期間は 4~56 週間で、冬季前の保存期間並びに流蜜の前及びその期間を含むはちみつ生産の様々な期間をカバーしていた。

イギリスで承認されている推奨用量 [8~10 枚の巣枠当たり 4 枚 (3.6 mg/枚)] では、34 例のはちみつ試料中において、いずれも残留はみられなかった (分析方法により 0.001 µg/g 未満又は 0.002 µg/g 未満)。(参照 6、11)

表 29 みつばち巣箱におけるフルメトリンの懸垂 (4 枚/巣枠: 3.6 mg/枚) 後のはちみつ中のフルメトリン濃度 (µg/g)

国 (年)	コロニー数 (試料数)	適用		試料採取時期	残留濃度 (µg/g)
		期間 (週)	時期		
ドイツ (1987~88)	6 (3)	6	9 月初旬~10 月中旬 (冬季前)	1988 年 6 月 (早期流蜜後)	<0.002(3)

	6 (6)	18	10月下旬～3月中旬	1988年6月 (早期流蜜後)	<0.002(6)
ドイツ (1986)	7 (15)	—	5月上旬～4月中旬	—	<0.002(15)
ドイツ (1988)	4 (4)	20	5月～9月 (流蜜期間)	1988年8月	<0.002(4)
ドイツ (1992～93)	24 (1)	23	10月～3月	1993年6月	<0.001
ドイツ (1991～92)	12 (4)	56	9月上旬～10月中旬	1993年 (タンポポの咲く時期)	<0.001(4)
イギリス (—)	— (1)	—	—	1993年春	<0.001

—: 報告なし

表 30 みつばち巣箱におけるフルメトリンの懸垂 (4枚/巣枠: 3.6 mg/枚) 後の  
ミツロウ中のフルメトリン濃度 (µg/g)

国 (年)	コロニー数 (試料数)	適用		試料採取時期	残留濃度 (µg/g)
		期間 (週)	時期		
ドイツ (1986)	2 (4)	6	3月上旬～4月中旬 (流蜜前)	1986年4月	<0.015、0.017、 0.015、0.04
ドイツ (1987)	6 (3)	6	9月初旬～10月中旬	1988年6月 (早期流蜜後)	<0.02、0.04、0.05
ドイツ (1988)	4 (4)	20	5月～9月	1988年7月	0.03、0.1(2)、 0.13
ドイツ (1991)	4 (4)	4	6月～7月	1991年8月	0.07、0.1(2)、 0.15
スイス (—)	(13)			1993年	<0.03(4)、 0.03(2)、0.04、 0.05(2)、0.06、 0.07(2)、0.2

—: 報告なし

## ② はちみつ及びミツロウ

みつばちの巣箱にフルメトリンの板を春、冬季前及び蜜を集める期間に置いたところ、巣内のロウ中のフルメトリン残留濃度は、それぞれ 30、40 及び 90 ng/g であった。ミツロウから検出されたフルメトリンの最高濃度は 130 ng/g で、蜜を集める期間に設置された巣箱から得られた試料中から検出された。これらの全試験ではちみつについても検討したが、はちみつ中のフルメトリン濃度は検出限界 (1～2 ng/g) 未満であった。

ミツロウからはちみつへのフルメトリンの移動は無視できるが、仮にミツロウが数年間にわたって再利用されるのであれば、ミツロウ中のフルメトリンの残留は蓄積する可能性がある。約 10 年間毎年板が設置された巣箱のミツロウから 61 ng/g までのフルメトリンが検出された。残留サーベイランスでは、数か国の異なるヨーロッパ諸国由来の



はちみつ試料からフルメトリンは検出されなかったが、ミツロウからは 3,000 ng/g までが検出された。(参照 3)

### (6) 残留マーカ-について

牛を用いた静脈内投与による薬物動態試験において、投与 8 時間後に代謝物 V が組織中のフルメトリン濃度の 1~1.5 倍の濃度で検出されたが、乳汁中からは検出されなかった。JMPR では、フルメトリンの方が代謝物より毒性学的懸念が大きいと考えられること、乳汁中にはフルメトリンそのものしか検出されず、フルメトリンは組織（特に脂肪）中から検出された主要物質であることに注目し、フルメトリンを残留の指標とすることが望ましいと結論付けた。

食品中における総残留（又はフルメトリン）は、筋肉中と脂肪中で同様であるか又は脂肪中で僅かに高いことが示唆されたが、管理された試験において、フルメトリンの残留は筋肉中より脂肪中で高かった。組織中のフルメトリン及び代謝物 V の総残留量は最大でもフルメトリン残留の約 3 倍であると考えられた。(参照 6)

## 3. 遺伝毒性試験

### (1) 遺伝毒性試験（フルメトリン及び異性体）

フルメトリンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 31 及び 32 に示した。(参照 3、4、14)

表 31 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
フルメトリン			
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	15,625 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>a</sup> (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	5,000、15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	10,000 µg/mL (±S9)	陰性 (参照 3、4)
遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞 ( <i>tk</i> 座位)	1,000 µg/mL (±S9)	陰性 (参照 3、4)
	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞 ( <i>hprt</i> 座位)	100 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 3、4)
		100 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、14)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	125 µg/mL (±S9) (18~30 時間)	陰性 (参照 3、4)

検査項目	試験対象	用量	結果
	ヒトリンパ球初代培養細胞	1,000 µg/mL (±S9) (24 時間)	陰性 (参照 3、4)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	300 µg/mL (-S9)	陰性 (参照 3、4)
フルメトリントランス-Z1 異性体			
復帰突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i> TA98	15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)
フルメトリントランス-Z2 異性体			
復帰突然変異 試験	<i>S.typhimurium</i> TA98	15,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 4)

a: S9 非存在下における TA98、TA100 及び TA1537 株並びに S9 存在下における TA1535 株で不明瞭な結果が、S9 存在下における TA98 株で弱い陽性結果が得られた。

表 32 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	50 mg/kg 体重、単回経口投与 (24、48、72 時間後)	陰性 (参照 3、4)
小核試験	マウス骨髄細胞	1,000 mg/kg 体重、単回腹腔内投与 (16、24、48 時間後)	陰性 (参照 3、4)

*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験で一部不明瞭な結果が得られたが、その後の試験では同様の結果は得られなかった。単離されたトランス-Z1 及びトランス-Z2 異性体の *S. typhimurium* を用いた試験でも陰性の結果が得られた。チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた代謝系存在下での染色体異常試験では、フルメトリン処理 18 時間後に僅かに染色体異常の頻度が増加したが、この作用はヒトリンパ球を用いた初期の試験では観察されていない。*in vivo* では、マウス骨髄細胞を用いた小核試験でフルメトリンは染色体異常誘発性を示さなかった。これらを含む全ての試験において、フルメトリンは明らかに陰性であった。(参照 4)

以上のことから、フルメトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

## (2) 遺伝毒性試験 (代謝物 V)

*S. typhimurium* TA98 を用いた復帰突然変異試験で、代謝物 V の変異原性は認められなかった。(参照 3、4、11)

## 4. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)

マウス及びラットにおけるフルメトリンの急性毒性試験の結果を表 33 に示した。(参照 10、11)

表 33 マウス及びラットにおけるフルメトリンの急性毒性

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	185	185
	腹腔内	388	442
	皮下	>5,000	>5,000
ラット	経口	295	254
	腹腔内	2,248	1,969
	皮下	>5,000	>5,000

フルメトリンの急性毒性試験において、最も顕著にみられる臨床症状は、自発運動の低下、呼吸異常、歩行異常や流涎等の中樞神経系の毒性徴候であった。投与1~15分後に作用が発現し、その影響は比較的長期間持続した。報告されている毒性徴候は、流涎を伴う舞踏病様運動失調<sup>9</sup>として知られているものとほぼ一致しており、これらの症状は、 $\alpha$ -シアノ-2-フェノキシベンジルアルコール基を有するII型ピレスロイドによっても発現する。(参照4)

実験動物において、経口の急性毒性は軽度~中等度であった。経皮投与後のフルメトリンの急性毒性は低く、毒性徴候は経口投与後にみられたものと同様であった。フルメトリン(ポアオン剤1%溶液)の経皮投与(5 mL/kg 体重)では、急性毒性の証拠はみられなかった。

WHOでは、フルメトリンを急性毒性を有する薬剤に分類していない。(参照5)

(2) 急性毒性試験(溶媒の影響) <参考資料<sup>10</sup>>

フルメトリン製剤の急性毒性試験が実施され、溶媒との関係が検討された。フルメトリン製剤の急性毒性試験結果を表34に示した。(参照4、11)

表 34 フルメトリン製剤の急性毒性

製剤(媒体)	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
			雄	雌
Cremophor EL 乳剤	経口	ラット	>100	≥100
	経口	ラット	56	41
ラッカセイ油製剤	経口	ラット	911	662
Miglyol 製剤	経口	ラット	3,849	2,248
アセトン/ラッカセイ油(1:10) 製剤	経口	ラット	302	138
コーン油製剤	経皮	ラット	>2,000	>2,000
1%ポアオン製剤 <sup>a</sup>	経口	ラット	>20 <sup>c</sup>	>20 <sup>c</sup>
	経口	マウス	>20 <sup>c</sup>	>20 <sup>c</sup>

<sup>9</sup> くねくねと身をよじるような苦悶症状。

<sup>10</sup> 溶媒の影響を検討していることから、参考資料とした。

	経皮	ラット	>5°	>5°
	経皮 <sup>b</sup>	ラット	>5°	>5°
	腹腔内	マウス	8.1°	約5°
Bayticol EC 6% (Solvesso200 製剤)	経口	ラット	>500~<2,000	>500~<2,000
	経皮	ラット	>5,000	>5,000
Bayvarol ストリップ <sup>a</sup> (0.55 g Bayticol/100 g)	経口	ラット	>2,000	>2,000
	経皮	ラット	>5,000	>5,000
Bayticol EC 7.5% <sup>a</sup>	吸入 (4 時間)	ラット	約3,000	>2,934

a : 溶媒不明、b : 表面に傷をつけた皮膚、c : 製剤として (単位 : mL/kg 体重)

Cremophor EL : ポリオキシエチレンヒマシ油

Miglyol : カプリル酸トリグリセリド (炭化水素オイル)

Solvesso 200 : 芳香族炭化水素 (芳香溶剤)

急性毒性は、ラットでは雌の方が雄よりも僅かに高く、また、溶媒に依存していた。性差は、雌での代謝変換がより大きいことを反映している可能性がある。また、溶媒の極性は胃腸管から吸収される投与量の割合を決定することから、溶媒間の差により経口毒性の違いを説明することが可能である。吸収を高めることが知られている Cremophor EL を含有する製剤は明らかに毒性が強かったが、この製剤は毒性試験にのみ使用されている。その他の溶媒を用いた場合、フルメトリンの急性毒性は、軽度~中等度であった。(参照 3、4)

### (3) 急性毒性試験 (異性体)

トランス-Z2 異性体の急性毒性はトランス-Z1 異性体よりも強かった。ラット (Wistar 系、雄) では、トランス-Z1 異性体 (Cremophor 乳剤) の経口投与 (5,000 mg/kg 体重) 後に死亡例はみられなかったが、トランス-Z2 異性体の経口投与 (50 mg/kg 体重) 後には 5 例中 4 例が死亡した。(参照 3)

### (4) 急性毒性試験 (代謝物 V)

絶食ラットにおける代謝物 V の LD<sub>50</sub> は、雄及び雌でそれぞれ 935 (549~1594) 及び 620 (500~771) mg/kg 体重であった。主な臨床症状は、立毛、嗜眠、自発運動量の抑制、よろめき歩行、腹臥位又は横臥位、筋弛緩、並びに緩徐呼吸及び呼吸困難であった。経皮投与 (5,000 mg/kg 体重) では死亡例はみられなかった。唯一観察された臨床症状は、嗜眠及び自発運動量の抑制であった。小さな病変及び僅かな充血が投与部位で観察された。ラット (雌雄) に吸入暴露 (338 mg/m<sup>3</sup> : 技術的に発生可能な最高濃度) させると、暴露 4 時間では良好な忍容性がみられ、毒性兆候は観察されなかった。(参照 4)

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 21 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料 11>

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 36 匹) の皮膚にフルメトリンを、1 日 1 回 21 日間

11 経口投与試験でないことから参考資料とした。

塗布投与（5、30又は200 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。

200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、投与開始1週に摂餌量の減少に伴う体重増加抑制がみられ、その後はそれ以上の成長抑制はみられなかったが、体重は試験期間を通じて対照群を下回った。

また、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、飲水量の減少による血液濃度の上昇に起因すると考えられる軽度の多血所見、及びこれに対する適応反応と考えられる脾臓の髓外造血量の減少が最終投与後にみられ、回復期間終了後には多血に対する代償性変化と考えられる軽度の貧血がみられた。さらに、雌では投与に伴う低栄養状態の影響と考えられる血液生化学的検査の低値がみられた。（参照 10）

## （2）4週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料<sup>12</sup>〉

ラットにフルメトリンを4週間投与〔0、5、15又は45/30/20 mg/kg 体重/日（対照群はプラセボを投与）、投与経路不明〕し、亜急性毒性試験が実施された。なお、45/30/20 mg/kg 体重/日投与群では、45 mg/kg 体重/日の用量を1～3日間投与したところ重篤な症状を示したため、投与4～7日では30 mg/kg 体重/日、8日以降では20 mg/kg 体重/日に投与量を減量した。

一般状態では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で、無関心、被毛粗剛、呼吸困難、流涎及び食欲不振を示した。

15 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重の減少又は増加抑制がみられた。

血液学的検査では、15 mg/kg 体重/日以上投与群でリンパ球が減少した。

臓器重量は、脾臓重量が減少し、副腎重量が増加した。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

投与期間中生存していた動物でみられた変化は可逆性であり、最終投与4週後に遅発性の変化はみられなかった。（参照 11）

## （3）12週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（雌雄各20匹/群）にフルメトリンを12週間混餌投与（0、10、50又は250 ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。また、各群別のラット（雌雄各5匹/群）を準備し、投与開始1週後にマイクロソーム酵素試験に用いた。毒性所見を表35に示した。

死亡率、行動及び飲水量は、雌雄ともに投与の影響はみられなかった。

250 ppm 投与群の雄で試験期間を通じて、雌で一時的に、体重増加抑制がみられた。また、250 ppm 投与群の雄の一部では摂餌行動の減少がみられた。

50 ppm 以上投与群の一部で、大部分は一過性である皮膚の炎症が頭部及び前肢にみられ、投与に起因する影響と考えられた。

血液学的検査では、投与による変化はみられなかった。

血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査の結果から、いずれの投与群でも肝臓への影響を示さなかったが、50 ppm 以上投与群では肝臓におけるN-デメチラーゼ活性

<sup>12</sup> 投与経路が不明なことから参考資料とした。

の一過性の抑制がみられた。

剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

APVMA は、本試験における無影響量 (NOEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 11)

食品安全委員会は、50 ppm 以上投与群に皮膚の炎症がみられたことから、本試験における無毒性量 (NOAEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 35 ラットを用いた 12 週間亜急性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
250 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌行動の減少 (一部)	・体重増加抑制 (一時的)
50 ppm 以上	・皮膚の炎症 ・N-デメチラーゼ活性の抑制 (一過性)	・皮膚の炎症 ・N-デメチラーゼ活性の抑制 (一過性)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット [Wistar 系、主群：雌雄各 15 匹/群、中間検査群：雌雄各 10 匹/群 (投与開始 4 週後に安楽死処置)] にフルメトリンを 13 週間混餌投与 [0、10、50 又は 250/150 ppm (投与開始 3 週以降は 150 ppm)] し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 36 に示した。

死亡例は 250/150 ppm 投与群のみにみられ、投与開始から 2 週の間には雌 4 例及び雄 1 例が、投与開始 5 週に雄 1 例が死亡した。

一般状態では、50 ppm 以上投与群で、頭部、頸部、肩甲帯及び前肢に皮膚病変 (潰瘍性皮膚炎) が発現し、発生頻度及び程度に用量依存性がみられた。投与が継続していたにもかかわらず、これらの変化は、試験終了時までには半数の動物では消退した。

250 ppm 投与群で、投与開始 2 週間後に摂餌量及び飲水量が両方とも約 40% に減少し、それに伴い雌雄ともに体重が減少した。この投与群の混餌濃度を 150 ppm に変更すると、摂餌量及び飲水量は対照群との差がなくなり、さらに体重が減少することはなかったが、試験期間中、250/150 ppm 投与群の体重は、僅かに減少したままであり、試験終了時の体重は、対照群と比較して雌雄それぞれ 8% 及び 9% の低値であった。

血液学的、血液生化学的及び尿検査並びに剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、本試験において、50 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから NOAEL (NOEL) を 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、4)

食品安全委員会は、50 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 36 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
250/150 ppm	・摂餌量及び飲水量の減少 (200 ppm) ・体重減少	・摂餌量及び飲水量の減少 (200 ppm) ・体重減少
50 ppm 以上	・潰瘍性皮膚炎	・潰瘍性皮膚炎
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) にフルメトリンを 15 週間混餌投与 (0、10、40 又は 160 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 37 に示した。

死亡例はみられなかった。

一般状態では、160 ppm 投与群で、立毛、自発運動量の増加又は低下、及び痙攣又は失調性歩行がみられた。また、この投与群では、投与開始直後に激しい毛づくろいが、特に頻繁にひっかき行動がみられた。この行動により皮膚病変が生じ、そのいくつかは直径数 cm に達し、ひっかいた後に出血した。これらの 160 ppm 投与群でみられた病変の一部及び 40 ppm 投与群でも観察された同様の所見は、試験の進行に伴い治癒した。 $\alpha$ -シアノピレスロイド類は知覚異常を引き起こすことが知られており、そのことが皮膚病変の最も可能性の高い原因であると考えられている。

160 ppm 投与群で摂餌量の低下を伴う体重の増加抑制がみられた。160 ppm 投与群の体重は、対照群と比較して雌雄それぞれ 8%及び 24%の低値であったが、他の投与群との間に有意差はみられなかった。

血液学的検査では、160 ppm 投与群の皮膚病変がみられた被験動物で、試験終了時に、RBC、Ht 及び Hb の低下 (それぞれ約 16%、12%及び 14%)、並びに WBC の増加 (約 50%) がみられた。また、白血球百分率では、リンパ球の比率が減少 (約 11%) し、これに対応して、通常炎症時にみられる反応である好中球の比率の増加 (約 145%) がみられた。

血液生化学的検査では、160 ppm 投与群で TP 及び Alb の低下 (それぞれ約 10%及び 18%) 等がみられたが、フルメトリンは、血液生化学検査に影響を及ぼすとは考えられず、これらの変化は、体調不良及び皮膚病変による結果とみなされた。

また、160 ppm 投与群の雄では、Chol の減少 (24%) 及び尿中のタンパク質量の減少がみられたが、雌では、尿量の減少により尿タンパク質量が増加し、その結果として、尿比重が増加したと考えられた。

剖検では、40 ppm 以上投与群で皮膚病変のみが認められた。

臓器重量では、160 ppm 投与群で、体重に顕著な差がみられた結果、一部の臓器の絶対重量が低下し、相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、160 ppm 投与群で、脾臓における髓外造血亢進がみられ、貯蔵されているヘモジデリンの減少が認められたが、これらは、上述した貧血の結果によるものと考えられた。160 ppm 投与群では、肝臓における脂肪滴の減少及び精嚢の大きさの低下がみられたが、これらの変化は、動物の状態不良によるものであり、フルメト

リンに直接関係しているものとはみなされなかった。(参照 4)

JMPR 及び EMEA は、40 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから本試験における NOAEL (NOEL) を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、4)

食品安全委員会は、40 ppm 以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 37 ラットを用いた 15 週間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量	雄	雌
160 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、自発運動量の増加又は低下、瘰癧性又は失調性歩行</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下並びに WBC の増加</li> <li>・白血球百分率の変化</li> <li>・TP 及び Alb の低下等</li> <li>・Chol の減少及び尿中タンパク質量の減少</li> <li>・脾髄外造血亢進及び貯蔵ヘモジデリンの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、自発運動量の増加又は低下、瘰癧性又は失調性歩行</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Ht 及び Hb の低下並びに WBC 増加</li> <li>・白血球百分率の変化</li> <li>・TP 及び Alb の低下等</li> <li>・脾髄外造血亢進及び貯蔵ヘモジデリンの減少</li> </ul>
40 ppm 以上	・皮膚病変	・皮膚病変
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (6) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ①)

イヌ (ビーグル種、8 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルメトリンを 13 週間混餌投与 (0、50、100 又は 200 ppm) し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 38 に示した。

死亡例はなかった。(参照 10)

一般状態では、全ての投与群で薄毛又は脱毛がみられ、一部の被験動物では、頸部、背部、尾部<sup>13</sup>、耳及び四肢に、滲出性及び潰瘍性痂皮が認められ、発生頻度及び程度に用量依存性がみられた。これらの病変の一部は、試験終了時までには治癒した。

200 ppm 投与群で摂餌量減少を伴う体重の増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、100 ppm 以上投与群で、BUN が僅かに上昇し、200 ppm 投与群では、投与 13 週後において統計的に有意差 (7.9 mmol/L、対照群 : 6.4 mmol/L) を示したが、剖検では腎臓に病理学的変化はみられなかった。病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、全ての投与群で皮膚病変がみられたことから本試験における NOAEL (NOEL) を設定しなかった。(参照 3、4)

食品安全委員会は、全ての投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を設定できないと判断した。

<sup>13</sup> 原文では "tail" とあるが "tail" の誤記載と判断した。



表 38 イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験①の毒性所見

投与量	雄	雌
200 ppm	・摂餌量減少及び体重増加抑制 ・BUNの上昇(有意)	・摂餌量減少及び体重増加抑制 ・BUNの上昇(有意)
100 ppm 以上	・BUNの上昇(僅か)	・BUNの上昇(僅か)
50 ppm 以上	・皮膚病変(薄毛、脱毛、滲出性及び潰瘍性痂皮)	・皮膚病変(薄毛、脱毛、滲出性及び潰瘍性痂皮)

先行試験において、全ての投与群で皮膚病変がみられたことから、追加試験が実施された。

イヌ(ビーグル種、6か月齢、雌雄各4匹/群)にフルメトリン(先行で使用されたものと同一バッチ)を13週間混餌投与(0又は25 ppm)した。

その結果、両群においていずれの検査項目(一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検)にも差異はみられなかった。特に、皮膚病変はみられなかった。先行試験において組織学的変化がみられなかったことから、本試験では病理組織学的検査は実施されなかった。(参照3、4、10)

JMPRは本試験のNOAELを25 ppm(雄で0.88 mg/kg体重/日、雌で0.94 mg/kg体重/日)と設定している。(参照4)また、EMEAは本試験のNOELを25 ppm(0.88 mg/kg体重/日に相当)と設定している。(参照3)

食品安全委員会は、25 ppm投与群では影響がみられなかったことから、先行試験に鑑み、本試験のNOAELを25 ppm(雄で0.88 mg/kg体重/日、雌で0.94 mg/kg体重/日に相当)と設定した。

#### (7) 13 週間亜急性毒性試験(イヌ②) <参考資料<sup>14)</sup>>

イヌ(ビーグル種、雌雄各4匹/群)にフルメトリンを13週間混餌投与(0、100、250又は625 ppm)し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中死亡例はみられなかった。

一般状態では、625 ppm投与群で下痢及び嘔吐が、頻度は低いが対照群に比較して僅かに増加した。

体重は、625 ppm投与群で僅かな増加抑制がみられたが、試験終了時でも対照群と比較して有意差はなかった。摂餌量は250 ppm投与群で投与1週時に減少し、その他の群と比較し投与期間中の摂餌の遅延がみられた。

剖検及び臓器重量では、625 ppm投与群で胸腺の萎縮がみられ、投与による影響と考えられた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。

APVMAは本試験におけるNOELを250 ppmと設定している。(参照11)

#### (8) 4 週間亜急性毒性試験(ラット、代謝物V)

ラット(Wistar系)に代謝物Vを4週間混餌投与(0、30、100又は300 ppm)し、

<sup>14)</sup> 試験の詳細が報告されていないことから、参考資料とした。

亜急性毒性試験が実施された。

毒性徴候及び摂餌量又は体重増加に対する影響はみられなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検及び病理組織学的検査において、投与に関連した変化はみられなかった。(参照 4)

JMPR は本試験における NOAEL を最高用量である 300 ppm (27 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4)

EMEA は本試験における NOEL を雄及び雌でそれぞれ 26.7 及び 28.2 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会は、投与による影響がみられなかったことから、本試験における代謝物 V の NOAEL を最高用量である 300 ppm (27 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット・低トランス-Z 体)

ラット [Wistar 系、5~6 週齢、主群: 雄雌各 50 匹/群、中間検査群: 雄雌各 10 匹/群 (投与 12 か月後に安楽死処置)] を用いたフルメトリン (低トランス-Z 体) の 2 年間混餌投与 (0、2、10、50 又は 250 ppm) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 39 に示した。

死亡例は、投与 103 週後に 0、2、10、50 及び 250 ppm 投与群で、雄ではそれぞれ 7、5、8、7 及び 3 例、雌ではそれぞれ 10、11、7、9 及び 19 例であった。250 ppm 投与群の雌における死亡例の増加の大部分は、瀕死状態での安楽死処置並びに重篤な皮膚病変及びそれに関係した全身状態の不良による死亡であった。

一般状態では、50 ppm 以上投与群で投与 2 週後に潰瘍性皮膚炎が発症し、用量依存的な発症率及び重篤度を示した。投与 4 週後に最も多く発症したが、50 ppm 投与群の雌雄及び 250 ppm 投与群の雄では、その後治癒した。

体重では、250 ppm 投与群で雄雌ともに増加抑制がみられ、平均体重は投与 50 週後には対照群よりも低値 (10%超) を示した。

血液学的検査では、幾つかの統計学的に有意な変化がみられたが、一貫性はなかった。250 ppm 投与群の雄で多形核好中球数の増加がみられた。主に 50 ppm 以上投与群の雄で投与 26、52 及び 78 週後にリンパ球数が僅かに減少したが、投与 104 週後には、有意な変化はみられなかった。これらは、皮膚の炎症性変化に対する非特異的な反応であると考えられ、15 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (5)] で報告された内容と同様であった。赤血球及び Hb のパラメーターで散発的な変化がみられたが、用量及び時間に関して一貫性がなく、投与に関連した変化とはみなされなかった。

血液生化学的検査では、検査項目のいくつかで群間に統計的有意差がみられたが、用量依存的な変化は示さなかった。一貫性のない変動パターンからこれらの変化は投与に起因するものではないと考えられた。

尿検査では、雌雄ともに、いずれの検査時点においても投与に起因する変化はみられなかった。

剖検では、250 ppm 投与群の雌 1 例で投与 52 週後に上述の皮膚病変がみられたのを除き、投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、試験終了時に 250 ppm 投与群の雌雄で肺及び腎臓の相対重量が増加したが、絶対重量に変化はみられず、250 ppm 投与群における体重の減少によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、対照群及び 250 ppm 投与群に限定して実施された。250 ppm 投与群の雄 2 例及び雌 5 例に皮膚潰瘍がみられた。腫瘍性病変の発生頻度に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4、10)

JMPR は、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、発がん性はみられなかったとしている。(参照 4)

EMEA は、本試験における NOEL を 10 ppm (雄で 0.47 mg/kg 体重/日、雌で 0.60 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、市販のフルメトリン製剤は大部分がトランス-Z 体であるのに対して、本試験で使用されたフルメトリンはトランス-Z 体及びトランス-E 体の比率が 50 : 50 ~ 30 : 70 であり、それでも、反復投与毒性試験で前がん病変がみられなかったこと及び変異原性が陰性であったこと<sup>15</sup>並びに類似の化学構造を持つプレズロイド (例：シフルトリン) に発がん性がないことを考慮し、フルメトリンに発がん性がないと結論付けた。(参照 3)

食品安全委員会は、50 ppm 以上投与群に皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を 10 ppm (雄で 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、発がん性は認められないと判断した。

表 39 ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の毒性所見① (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
250 ppm	・体重増加抑制 ・多形核好中球の増加	・体重増加抑制
50 ppm 以上	・潰瘍性皮膚炎	・潰瘍性皮膚炎
10 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 106 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット [Wistar 系、主群及び中間検査群 (投与約 1 年後に安楽死処置)<sup>16</sup>] を用いたフルメトリンの 106 週間混餌投与 (0、0.7、2 又は 6/4 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。なお、6/4 mg/kg 体重/日投与群では、試験開始当初、6 mg/kg 体重/日を投与していたが、投与 18 週以降から 4 mg/kg 体重/日に減量した。毒性所見を表 41 及び 42 に示した。

重篤な皮膚変化により安楽死処置がなされたため、死亡率は 6/4 mg/kg 体重/日投与群で増加した。中間検査の 6/4 mg/kg 体重/日投与群のほぼ全例が重篤な皮膚変化のために、1 年の投与期間終了前に安楽死処置された。

一般状態では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で立毛及び脱毛がみられ、ほぼ全例で皮膚の重篤な炎症及び潰瘍、肥厚がみられた。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で皮膚病変が観察され、雌では脱毛もみられた。6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で僅かな体重増

<sup>15</sup> 典型的な市販のフルメトリン製剤を使用して得られた結果

<sup>16</sup> 試験の規模等については、参照 15 の資料により確認している。

加抑制がみられた。

摂餌量、飲水量、眼科検査、尿検査及び臓器重量に投与による影響はみられなかった。

赤血球の形態について、投与開始 105 週の 6/4 mg/kg 体重/日投与群の雌に赤血球不同症及び大赤血球症がみられた。血液学的検査では、RBC 及び WBC に投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALT が、全時点で僅かではあるが有意に増加した。投与開始 27 週には雌雄で TG が、投与開始 27 及び 79 週の雄でタンパク質 (TP) 濃度が僅かに低下した。

中間検査における病理組織学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞中のグリコーゲン含有量の減少が、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質の空胞化の増加がみられた。また、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄数例で生殖器官 (精巣、精巣上体、前立腺及び精囊) の萎縮が観察されたが、これらの動物の一般状態が悪かったことと関連していると考えられた。6/4 mg/kg 体重/日投与群でみられた皮膚病変部では炎症は筋肉下層にまで拡大し、さらに流入領域の近接リンパ節にも影響を及ぼし、形質細胞増生へと進行していた。髄外造血が副腎で発現し、脾臓 (ヘモジデリン沈着は減少・濾胞過形成) 及び肝臓で亢進した。骨髓造血が亢進し、これらは皮膚病変からの失血に起因すると考えられた。また、肝類洞、脈絡膜及び肺における細胞浸潤がみられ、皮膚の炎症反応の二次的影響と考えられた。

最終検査における病理組織学的検査では、6/4 mg/kg 体重/日投与群の雄で筋変性及び坐骨神経線維変性の増加がみられた。また、同投与群の雌雄で骨髓の脂肪萎縮がみられた。他の組織の剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。

また、腫瘍総数及び良性/悪性腫瘍の発生頻度に投与に関連した増加はみられず、腫瘍担体の発現頻度の増加もみられなかった。

申請者は、フルメトリン製剤の悪影響を及ぼさない量を雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日と設定し、発がん性はないと結論付けた。(参照 15)

食品安全委員会は、2 mg/kg 体重以上投与群で皮膚病変がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに 0.7 mg/kg 体重/日と設定した。発がん性は認められなかった。

表 40 ラットを用いた 106 週間慢性毒性/発がん性試験の中間検査時の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡*</li> <li>・立毛及び脱毛<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALT 増加、TG (第 27 週) 及び TP 濃度 (第 27、79 週) 低下</li> <li>・皮膚病変 (重度の炎症、潰瘍)、近接リンパ節形質細胞増生及び筋肉の慢性炎症<sup>§</sup></li> <li>・骨髓造血亢進<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡*</li> <li>・立毛<sup>§</sup></li> <li>・赤血球不同症及び大赤血球症 (第 105 週)<sup>§</sup></li> <li>・TG (第 27 週) 低下</li> <li>・皮膚病変 (重度の炎症、潰瘍)、近接リンパ節形質細胞増生及び筋肉の慢性炎症<sup>§</sup></li> <li>・骨髓造血亢進<sup>§</sup></li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・髄外造血亢進 (副腎、脾臓及び肝臓)、ヘモジデリン減少及び濾胞過形成 (脾臓) §</li> <li>・細胞浸潤 (肝類洞、眼球脈絡膜及び肺) §</li> <li>・副腎皮質空胞化の増加 §</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・髄外造血亢進 (副腎、脾臓及び肝臓)、ヘモジデリン減少及び濾胞過形成 (脾臓) §</li> <li>・細胞浸潤 (肝類洞、眼球脈絡膜及び肺) §</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・副腎皮質空胞化の増加 §</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・脱毛 §</li> </ul>
0.7 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

\* : 安楽死処置例、§ : 統計学的処理がなされていないが、検体投与の影響と考えられた。

表 41 ラットを用いた 106 週間慢性毒性/発がん性試験の最終検査時の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量	雄	雌
4 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・皮膚病変 (脱毛又はびらん*、痂皮、炎症、上皮過形成)</li> <li>・胸骨骨髓の脂肪萎縮*</li> <li>・髄外造血亢進 (脾臓)</li> <li>・筋変性*</li> <li>・坐骨神経線維変性 (程度の増加)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚病変 (粗毛) *</li> <li>・大腿骨骨髓及び胸骨骨髓*の脂肪萎縮</li> <li>・髄外造血亢進 (脾臓) *</li> </ul>
2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚病変 (痂皮、炎症、上皮過形成) *</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚病変 (脱毛) *</li> </ul>
0.7 mg/kg 体重/日	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。

### (3) 79 週間発がん性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄)<sup>17</sup>を用いたフルメトリンの 79 週間混餌投与 (0、3、15 又は 30 ppm、被験物質摂取量は表 42 参照) による発がん性試験が実施された。また、別のマウス (CD-1 系、雌雄)<sup>17</sup>にフルメトリンを同期間にわたり投与 (1 ppm) した。毒性所見を表 43 に示した。

30 ppm 投与群の雌雄では、一般状態の悪化のため、予定外の安楽死処置が実施され、死亡率が高値となった (雄で有意)。死亡例では、肝細胞のグリコーゲン含有量の減少及び萎縮の増加、脾臓萎縮等がみられた。これらの所見は、動物の一般状態が悪かったことと関連していると考えられた。

一般状態では、1 及び 3 ppm 投与群の雌雄で、軽度で一過性の赤色斑が尾部にみられた。この所見は他の CD-1 マウスを用いた毒性試験の対照群でもみられることが報告されている。15 ppm 以上投与群で、皮膚の変化及びその二次的変化として、耳介欠損、無毛部分創傷、炎症、眼瞼発赤、眼の化膿、耳介の変形等がみられた。これらの病変によ

<sup>17</sup> 試験の規模等については、参照 16 の資料により確認している。

り、一般状態の悪化、立毛及び極度の足踏み歩行が観察された。30 ppm 投与群の雄では、一過性ではあるが有意な体重増加抑制（9%まで）がみられた。

血液学的検査及び免疫系組織の検査では、影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、各投与群当たりの皮膚病変部の表皮過形成、炎症及び又は潰瘍形成の発現数及びその重篤度、並びに皮膚病変の局在性の程度が、15 ppm 以上の投与群の雌雄で増加した。15 ppm 投与群の雄及び 30 ppm 投与群の雌雄で下顎リンパ節の形質細胞増加症、15 ppm 以上投与群の雄で下顎リンパ節のリンパ濾胞過形成、30 ppm 投与群の雌雄で胸腺萎縮の増加がみられた。また、15 ppm 以上投与群の雌で腺胃のび慢性過形成の僅かな増加が、30 ppm 投与群の雌で慢性腎症の増加がみられた。

担がん動物の総数、良性又は悪性腫瘍数、及びそれぞれの発生時期に関して、対照群との差はみられなかった。

申請者は、本剤の悪影響を及ぼさない量を雌雄ともに 3 ppm（雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日）と設定し、発がん性はないと結論付けた。（参照 16）

食品安全委員会は、1 及び 3 ppm 投与群でみられた尾部の赤色斑は軽度で一過性であり、他の CD-1 マウスを用いた毒性試験の対照群でも報告されている所見であることから、毒性所見とはみなさなかつた。15 ppm 以上投与群の雌雄で皮膚病変、雄で下顎リンパ節、脾臓及び肝臓に対する影響等がみられたことから、本試験における NOAEL を雌雄ともに 3 ppm（雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日）と設定し、発がん性は認められないと判断した。

表 42 79 週間発がん性試験（マウス）の被験物質摂取量

投与群		1 ppm	3 ppm	15 ppm	30 ppm
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.12	0.39	1.97	4.56
	雌	0.15	0.52	2.54	4.95

表 43 マウスを用いた 79 週間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

混餌濃度	雄	雌
30 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚病変に伴う一般状態の悪化、立毛</li> <li>体重増加抑制（一過性）</li> <li>皮膚病変（炎症、眼瞼発赤、脱毛、眼の化膿、耳介変形）</li> <li>胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚病変に伴う一般状態の悪化、立毛</li> <li>皮膚病変（無毛部創傷、耳介変形）</li> <li>下顎リンパ節の形質細胞増生</li> <li>脾臓及び胸腺の萎縮</li> <li>慢性腎症</li> </ul>
15 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>極度の足踏み歩行</li> <li>皮膚病変（耳介欠損、無毛部創傷、表皮過形成、炎症、潰瘍）</li> <li>下顎リンパ節の形質細胞増生及びリンパ濾胞過形成</li> <li>脾臓肥大及び又は腫大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>極度の足踏み歩行</li> <li>皮膚病変（耳介欠損、表皮過形成、炎症、潰瘍）</li> </ul>
3 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

\*：死亡例での所見

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雄雌各 30 匹/群) にフルメトリンを混餌投与 (0、1、5 又は 50 ppm、溶媒 : Aerosil 200 45.6%) し、2 世代繁殖試験が実施された。P 世代の動物には交配の 84 日前から被験物質の投与を開始し、交配及び妊娠期間、並びに分娩 21 日後までの授乳期間を通じて投与を継続した。F<sub>1</sub> 世代の動物には、4~7 週齢から交配開始までの 105 日間にわたって被験物質を投与し、その後も P 世代と同様に投与を継続した。毒性所見を表 44 に示した。

1 及び 5 ppm 投与群では、いずれの世代においても投与の影響はみられなかった。

50 ppm 投与群では、P 世代の雄雌及び F<sub>1</sub> 世代の雌に皮膚病変が認められた。また、雄では P 世代の交配前及び F<sub>1</sub> 世代の全試験期間で、雌では P 世代の全試験期間及び F<sub>1</sub> 世代における 2 度の授乳期間に、摂餌量が減少した。さらに、P 世代の雄及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で、試験期間を通じて体重増加抑制がみられた。摂餌量の低下及び体重増加抑制は、投与開始直後 (第 1 週) から観察された。

50 ppm 投与群の児動物では、F<sub>1</sub> 児及び F<sub>2</sub> 児の生後 4 日における生存率がいずれも低下し、F<sub>1b</sub> 児、F<sub>2a</sub> 児及び F<sub>2b</sub> 児では生後 21 日までの死亡率が最も高かった。加えて、F<sub>1</sub> 児及び F<sub>2</sub> 児の体重増加抑制がみられた。また、低体温とともに痙攣や屈曲姿勢、背位時の四肢のこわばり又は鳩胸が高頻度でみられ、異常発声の頻度より高かった。これらの所見は、親動物に対する毒性の二次的な影響と考えられた。

F<sub>1</sub> 親の血液学的検査のパラメーターから、投与に関係した変化の兆候はみられなかった。(参照 4)

JMPR は、本試験における NOAEL を 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、催奇形性はないと判断した。(参照 4)

EMEA は、本試験の NOEL を 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。しかし、本試験において、児動物の発達性及び行動のパラメーターについては検討されなかった。このため、出生後の感受性期に比較的低濃度でもピレスロイドに暴露されると行動異常及び神経化学的異常が生じる可能性が懸念されたが、NMRI マウスを用いたピオアレズリン (0.7 及び 3.5 mg/kg 体重/日) 及びデルタメトリン (0.7 mg/kg 体重/日) の経口投与試験の結果、この懸念に根拠がないことが示されている。(参照 3)

食品安全委員会は、本試験における NOAEL を親動物及び児動物で 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

表 44 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の毒性所見

投与量	第 1 世代 (親: P、児: F <sub>1a</sub> , 1b)		第 2 世代 (親: F <sub>1b</sub> 、児: F <sub>2a</sub> , 2b)		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	50 ppm	・皮膚病変 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・皮膚病変 ・摂餌量減少	・摂餌量減少 ・体重増加抑制	・皮膚病変 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制
	5 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	50 ppm	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制	・ほ育児生存率の低下 ・体重増加抑制
	5 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット①)

ラット (CD 系、交配時 11 週齢、28 匹/群) の妊娠 6~15 日にフルメトリン (純度 93.5%) 水溶液 (0.4 mg/mL、溶媒: 5% Emulphor EL-719 及び 5% エタノールを含む蒸留水) を経口投与 (0、0.5、1 又は 2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 0 日を膈内に精子を確認した日とした。

0.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物に投与の影響はみられなかった。1 mg/kg 体重/日以上投与群では、流涎及び流涙の亢進、活動低下、運動失調並びに眼瞼下垂等の毒性徴候がみられた。2 mg/kg 体重/日投与群では、投与期間中の摂餌量の低下や体重増加抑制がみられた。

いずれの群でも催奇形性はみられず、0.5 及び 1 mg/kg 体重/日投与群に胚・胎児毒性はみられなかった。2 mg/kg 体重/日投与群では、胎盤重量 (投与群: 0.53 g、対照群: 0.48 g) 及び胎児体重 (投与群: 3.8 g、対照群: 3.4 g、雄雌を合算) の有意な低下がみられた。また、頭蓋骨 (投与群: 67%、対照群: 42%) 又は頸椎弓 (投与群: 16%、対照群: 1%) に骨化遅延が認められた胎児の頻度が増加した。(参照 4、10)

JMPR 及び EMEA は、本試験の NOAEL (NOEL) を母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1 (1.0) mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はないと判断した。(参照 3、4)

食品安全委員会は、1 mg/kg 体重/日投与群の母動物に運動失調等、2 mg/kg 体重/日投与群の胎児に胎盤体重の低下及び骨化遅延がみられたことから、本試験における NOAEL は、母動物で 0.5 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット②) <参考資料<sup>18)</sup>>

ラットの妊娠 6~15 日にフルメトリン (アセトン及びラッカセイ油に溶解) を投与 (フルメトリンとして 0、1.5、4.5 又は 15.0 mg/kg 体重/日、投与経路不明) し、妊娠 20 日に帝王切開して得られた胎児を調べて、胚・胎児毒性を評価した。

15.0 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重増加及び胎盤重量が明瞭に抑制され、

<sup>18)</sup> 投与経路が不明なことから参考資料とした。



胎児体重は対照群に比較して僅かに低下した。

APVMA は、フルメトリンは、母動物に毒性を示すまでの用量において催奇形性は認められなかったとしている。(参照 11)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (American-Dutch 種、人工授精時に少なくとも 4.5 か月齢、17 匹/群) の妊娠 7~19 日にフルメトリン水溶液 (0.4 mg/mL、溶媒: 5% Emulphor EL-719 及び 5% エタノールを含む蒸留水) を経口投与 (0、0.5、1.7 又は 6 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

0.5 及び 1.7 mg/kg 体重/日投与群に毒性影響はみられなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群では、母動物に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられたが、生殖機能に影響はみられなかった。

6 mg/kg 体重/日投与群では、胎児 (特に雌) の体重に僅かな減少傾向がみられたが、その差は有意でなかった。(参照 4)

JMPR 及び EMEA は本試験の NOAEL (NOEL) を母動物及び胎児ともに 1.7 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性はみられなかったとしている。(参照 3、4)

食品安全委員会は、6 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制、胎児に体重の減少傾向がみられたことから、本試験の NOAEL を母動物及び胎児ともに 1.7 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められないと判断した。

### 8. その他の試験

#### (1) 皮膚及び眼刺激性並びに皮膚感作性

##### ① 眼及び皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリン (ポアオン剤 1% 溶液) の結膜嚢内滴下又は閉塞パッチを施し、眼及び皮膚刺激性試験が実施された。投与 48 時間後まで結膜に軽度の発赤がみられ、投与 24 時間後まで軽度の浮腫を生じた。皮膚に適用した場合は、投与 24 時間後に顕著な発赤及びある程度の浮腫を生じた。これらの影響は、投与 72 時間後までに大部分が消失した。(参照 4、10)

##### ② 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリンの 2 種類のフルメトリン製剤 (ポアオン製剤) を 4 時間にわたり経皮暴露させた。1 種類の製剤に刺激性はみられなかったが、もう一方の製剤には、軽度の皮膚刺激性がみられた。また、24 時間暴露すると、両製剤ともに皮膚刺激性を示した。(参照 4、10)

##### ③ 皮膚及び眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種) にフルメトリン (10% 製剤、溶媒: オリーブ油) を皮膚及び眼粘膜に適用し、皮膚及び眼刺激性試験が実施された。その結果、皮膚 (4 時間暴露) 及び眼 (24 時間暴露) のいずれにも刺激性はみられなかった。(参照 4)

#### ④ 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Bor: DHPW、雄) を用いてマキシミゼーション法によりフルメトリン (純度 88.3%) の皮膚感作性試験が実施された。皮内感作では、フルメトリンの 5% 溶液 (PEG 400 に溶解) を投与し、局所感作及び惹起投与では、フルメトリンの 50% 溶液 (PEG 400 に溶解) を投与した。惹起投与後の皮膚反応は観察されなかった。

さらに、フルメトリンの別のバッチ (純度 94.6%) を同一の方法で調製し、同一濃度で、マキシミゼーション法の反復試験を実施した。ただし、惹起投与では 25% 濃度が追加された。この反復試験においてフルメトリンが皮膚感作性を誘発する可能性は示されなかった。(参照 4)

### (2) 神経毒性

#### ① 急性神経毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>19)</sup>>

フルメトリンの急性毒性試験では、中枢神経系に対する作用に特段の注意が払われた。

雌ラットにフルメトリンを Cremophor EL などの毒性を高める溶媒を用いた乳剤と比較溶媒としてヒト消費者を考慮した乳汁を用いた乳剤を経口投与し、傾斜板試験による神経毒性の評価が実施された。

両乳剤ともに 5 mg/kg 体重の用量で対照動物よりもよりゆるい勾配で傾斜面から滑り落ちるといった僅かな影響が認められ、Cremophor EL 乳剤では 1 mg/kg 体重の用量でもごく僅かな影響がみられた。

Cremophor EL 乳剤及び乳汁乳剤における NOEL は 0.3 mg/kg 体重及び 1 mg/kg 体重であった。(参照 4)

EMEA は本試験について、陽性対照が設定されておらず、本試験の感度は確かではないとしている。(参照 3)

#### ② 神経毒性試験 (マウス及びラット・単回経口)

ラット (Bor: WISW、雄) 及びマウス (Bor: CF1、雄) にフルメトリンを単回経口投与 (0、10、31.5 又は 100 mg/kg 体重) したところ、両動物のいずれの用量においても、筋弛緩作用、鎮痛作用、抗痙攣作用又はカタレプシー作用はみられなかった。

ラットでは、中枢性の協調、機能、反射又は神経筋伝達の機能障害はみられなかった。

マウスでは、フルメトリンはいずれの用量においても、自発運動活性の僅かな興奮を引き起こした。31.5 及び 100 mg/kg 体重の用量では、興奮の程度は統計学的に有意であった。また、これらの動物では、定位行動もまた阻害された。100 mg/kg 体重では、ヘキソバルビタール誘発麻酔の作用時間及び深さに、軽度の増強がみられた。(参照 4)

#### ③ 神経毒性試験 (ラット・反復経口)

ラット (Bor: WISW 系、雌雄) にフルメトリンを 14 日間強制経口投与した。本試験は、シペルメトリン、フェンバレレート及びペルメトリンといった他のピレスロイドが、

<sup>19)</sup> 毒性を高める乳剤を溶媒として用いて実施されていること、陽性対照が用いられていないこと及び試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

ラットに対して強い毒性を示す用量で、主として末梢神経に軽度の軸索変性を引き起こすことから実施された。投与開始4日間は雌雄それぞれ10及び20 mg/kg体重を投与したが、重篤な毒性徴候を呈し1例が死亡したため、残りの期間における投与量を雌雄それぞれ5及び10 mg/kg体重に減じ、投与後31日間にわたり観察した。

初回投与2～3時間後に、無関心、運動性の減少、呼吸促拍、流涎及び頭部の痙攣を呈した。本試験の後半では、痙攣性歩行がみられ、頭部の痙攣に代わり、穴を掘る動作及び頭部の振動運動が観察された。これらの徴候の重篤度は、投与24時間後までは、ごく僅かに軽減した。用量を減じたとき、一部の動物では毒性徴候が緩和した。一部の毒性徴候は最終投与2日後まで持続したが、生残動物では観察期間の終了時までには完全に回復した。このように、高用量では、神経系の機能障害を引き起こしたが、その観察可能な影響は、完全に可逆的であった。中枢及び末梢神経系の病理組織学的検査では、神経毒性に関係した形態学的な異常はみられなかった。(参照4)

#### ④ 遅発性神経毒性試験 (鶏・単回及び2回経口)

鶏 (白色レグホン種、15か月齢以上、10羽/群) にフルメトリンを単回経口投与した結果、LD<sub>50</sub>は2,500～5,000 mg/kg体重であった。投与9日後までに異常行動として、倦怠、衰弱及び不活発状態が観察されたが、神経毒性症状はみられなかった。

次いで、鶏 (白色レグホン種、成鶏、24羽) にフルメトリンを21日間隔で2回経口投与 (5,000 mg/kg体重) した。初回投与2～6日後に1例が死亡し、第2回投与2～8日後に9例が死亡したため、その後の観察はできなかった。各投与後の鶏の症状及び剖検所見は単回経口投与と同じであった。

さらに、鶏 (白色レグホン種、成鶏、30羽) にフルメトリンを21日間隔で2回経口投与 (2,500 mg/kg体重) した。第2回投与後21日間生存した鶏にペントバルビタール麻酔下で10%ホルマリンを心臓に注射し、脳、脊髄及び坐骨神経を摘出し、病理組織学的検査に供した。初回投与2～19日後に16例が、第2回投与2～6日後に14例中7例が死亡した。各投与後の鶏の症状及び剖検所見は単回経口投与と同じであった。その他、4例で死亡前に痙攣がみられ、腹臥又は横臥の状態での死亡していた。神経毒性症状はみられなかった。病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

陽性対照群 [成鶏6羽: TOCPを単回経口投与 (375 mg/kg体重)] では、投与7～14日後に全例で神経症状がみられ、最終的に脚全体の麻痺がみられた。また、病理組織学的検査では、神経組織に TOCP 誘発遅発性神経毒性に関連した特異的な変化がみられた。

これらのことから、フルメトリンは遅発性の神経毒性を示さないと考えられた。(参照10)

### (3) 薬物代謝酵素に対する影響

ピレスロイド系薬剤は、肝臓の薬物代謝酵素に影響する可能性があるが、 $\alpha$ -シアノ基を有し、薬物代謝酵素を阻害するII型ピレスロイド (例: デルタメトリン) と $\alpha$ -シアノ基を持たず、薬物代謝酵素を誘導するI型ピレスロイド (例: ペルメトリン) の間では差異があると考えられている。ラット (Wistar系、雄12匹/群) にフルメトリンを6日

間腹腔内投与（投与量不明）した試験において、チトクロム P450 タンパク質量（36%）、NADPH-チトクロム c 還元酵素活性（36%）、アニリン水酸化酵素活性（52%）、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性（54%）及び UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ活性（34%）が、それぞれ減少した。（参照 4）

#### （4）忍容性試験（牛）＜参考資料<sup>20</sup>＞

##### ① 経口投与

子牛（6 週齢、2 頭/投与群、1 頭/対照群）にフルメトリン製剤（1%溶液）を単回強制経口投与（0 又は 50 mL、対照群にはプラセボ投与）し、5 日間観察した。フルメトリン製剤を投与された 2 例は、投与 24 時間以内に短時間の間水様性の糞を排泄し、投与後 48 時間は摂餌量が減少した。体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメーターに変化はみられず、プラセボ投与の動物にも変化はみられなかった。もし、動物が適用した皮膚の製剤を舐めた場合、軽度で一過性の影響のみが起こる可能性があると考えられる。（参照 4）

##### ② 経皮投与

子牛（18 頭）の背中に、フルメトリンを単回経皮投与（4 mg/kg 体重：治療用量の 2 倍量）し、投与後 2 時間、3 週間にわたり観察した。その結果、動物は投与に対し忍容性であり、臨床症状又は皮膚の局所的な影響もみられなかった。（参照 4）

牛（若齢、15 頭）にフルメトリンを背側正中線に単回経皮投与（4 mg/kg 体重）した。3 週間の観察期間の間、局所的又は全身的影響はみられなかった。（参照 4）

妊娠牛（乳牛、13 頭）にフルメトリンを背中に単回経皮投与（4 mg/kg 体重）した場合、行動及び全身状態に投与の影響は認められなかった。陣痛に対する影響もみられず、分娩時及び出産後 1 週毎の臨床検査において、子牛に影響はみられなかった。（参照 4）

牛にフルメトリンの推奨用量の 2 倍量を経皮投与すると、一部の動物では投与部位の一過性の紅斑及び下痢を呈した。（参照 3）

#### （5）忍容性試験（羊及び山羊）＜参考資料<sup>21</sup>＞

羊及び山羊にフルメトリンの推奨用量の 10 倍量を投与すると毒性徴候が生じ、20 倍量では羊の 50%が死亡した。しかし、この場合の毒性影響は大部分が溶媒のみによるものであると考えられた。（参照 3）

### 10. ヒトにおける知見

ヒトにおけるフルメトリンによる全身中毒の症例報告は得られていないが、他の $\alpha$ -シ

<sup>20</sup> 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

<sup>21</sup> 家畜を用いて実施されていることから参考資料とした。

アノ基を有するピレスロイド(デルタメトリン、フェンバレレート及びシペルメトリン)に関して、職業的に不適切に製剤を使用した場合や、自殺未遂、又は事故による573例の中毒症例が報告されている。製剤を皮膚に接触させた症例では、中毒症状は、顔面の灼熱感、刺痛、丘疹及び皮膚炎であった。また、軽度の中毒症例では、めまい、頭痛、悪心、食欲不振及び脱力感であった。中等度の中毒症例では、症状はより重症化し、意識消失及び四肢の筋攣縮の状態が観察された。7例の死亡例があるが、2例は誤診及び不適切な治療に起因するものである。大部分の患者は、6日以内に回復した。より重篤な症例では、回復までに55日を要した。治療は、対症療法及び支持療法からなるものであった。遅発性合併症は認められなかった。フルメトリンがこれまでに調べられた化合物とは異なる作用を有することを考慮すべき根拠はない。(参照4)

## 1.1. 薬理学的影響

### (1) 抗アレルギー及び偽アレルギー活性(マウス)

マウス血清由来のIgEにより受動的に感作されたラットにおいて、フルメトリン濃度が0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 又は $10^{-5}$ g/mLでは、腹膜肥満細胞におけるヒスタミン遊離は影響されなかった。(参照4)

### (2) 気管支活性影響(摘出モルモット気管)

$10^{-9}$ ~ $10^{-5}$ g/mLの濃度のフルメトリンは、摘出モルモット気管において、ロイコトリエン-D4又はヒスタミン誘発性収縮に対し影響を及ぼさなかった。(参照4)

### (3) 血中のグルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響(ラット)

絶食及び摂餌ラットにフルメトリンを単回経口投与(0、10、32又は100mg/kg体重)し、グルコース及びトリグリセリド濃度に対する影響が調べられた。

摂餌ラットの全ての投与群及び絶食ラットの最高及び最低用量群において、投与60~240分後の血中Glu濃度は、僅か(24~64%)ではあるが有意に上昇した。トリグリセリド濃度には影響はなかった。生理的条件下においても、血中のGlu濃度は著しく変動することから、これらのGlu濃度の上昇は、特段投与に関連のある変化とはみなされなかった。(参照4)

### (4) 胃腸管に対する影響(ラット)

ラットにフルメトリンを単回経口投与(0、10、30又は100mg/kg体重)し、胃腸管に対する影響が調べられた。

100mg/kg体重投与群では、炭輸送能試験において、腸内通過時間の有意な延長がみられた。剖検では、胃腸に病変はみられなかった。(参照4)

### (5) 血液学的及び心臓血管に対する影響(ラット及びイヌ)

ラットにフルメトリンを単回経口投与(0、10、32又は100mg/kg体重)し、投与90分後に採血した。フルメトリンは、血液凝固、血小板凝集又は線維素溶解のいずれにも影響を及ぼさなかった。(参照4)

麻酔処置したイヌ (3 匹/群) に、フルメトリンを経口投与 (10、32 又は 100 mg/kg 体重) したところ、10 及び 100 mg/kg 体重投与群の各 1 例において、僅かに心拍数が増加したが、用量相関性もなく、投与に関連した変化とはみなされなかった。(参照 4)

#### (6) 利尿作用 (ラット)

ラットにフルメトリンを単回経口投与 (0、10、32 又は 100 mg/kg 体重) し、投与後 6 時間にわたり尿を採取し、尿中 Na 及び Ka 濃度が測定された。

投与群の少数例に、流涎の増加及び自発運動量の減少等の臨床症状がみられた。投与による尿量又は Na 濃度の変化はみられなかった。Ka 濃度は、10 及び 100 mg/kg 体重投与群で有意に増加したが、32 mg/kg 体重投与群では増加せず、投与に関連したものであるとはみなされなかった。(参照 4)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関等における評価について

##### (1) JMPR における評価

JMPR では、現在使用されているフルメトリンの異性体混合物を用いた長期投与毒性試験又は発がん性試験は実施されていないが、ラットを用いた低トランス体の2年間混餌投与試験の結果において、担がん動物数の増加及び特異的な腫瘍の発生頻度の増加がみられなかったこと並びに以下の①～⑦を考慮し ADI 設定をしている。

- ① ラットの2年間混餌投与試験で低トランス体に発がん性はないと考えられた。
- ② 他のピレスロイド（シハロトリン、シペルメトリン及びフェンバレート）及び関連するレスメトリン類に発がん性がみられないこと。
- ③ ペルメトリンを用いた3試験において、雌マウスで肺腫瘍の発生頻度が微増したもののラット及び雄マウスでは増加しなかったこと。
- ④ デルタメトリンを用いた1試験において、ラットで詳細不明ではあるが甲状腺腫との関連性が報告されたが、他の試験ではマウス又はいずれの動物種においても腫瘍が誘発されなかったこと。
- ⑤ 多様なエンドポイントをカバーした多くの試験の結果、フルメトリンに遺伝毒性がみられなかったこと。
- ⑥ フルメトリンに感作性がみられなかったこと。
- ⑦ 投与13週間までの試験において、前がん性病変がみられていないこと。また、現在使用されているフルメトリンの異性体混合物中に存在するトランス-Z 異性体の発がん性が評価されたこと。

また、フルメトリンの中毒用量をラットに経口投与した試験において、神経系の機能障害を引き起こすものの、影響は速やかで可逆的であり、中枢又は末梢神経系への器質的な異常を伴わなかった。

以上より、JMPR は、ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による2世代繁殖試験で得られた NOAEL (0.36 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI : 0~0.004 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 4)

##### (2) EMEA における評価

EMEA は、ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による2世代繁殖試験において、投与されたフルメトリンの生物学的利用率が不確実であるため JMPR で設定された ADI (0~0.004 mg/kg 体重/日) を採用できないと判断した。

ラットを用いたフルメトリンの混餌投与による2世代繁殖試験で得られた NOEL (0.36 mg/kg 体重/日) に、溶媒によるフルメトリンの吸収への影響に関する情報を欠いていることから安全係数 200 を適用し、ADI (1.8 µg/kg 体重/日) を設定した。(参照 3)

##### (3) 豪州における評価

APVMA は、ラットを用いた2世代繁殖試験で得られた NOEL (5 ppm、雌で 0.31

mg/kg 体重/日に相当<sup>22)</sup>に安全係数 100 を適用し、ADI : 0.003 mg/kg 体重/日を設定した。(参照 11)

## 2. 毒性学的影響について

### (1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、*S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において一部不明瞭な結果が得られたが、その後の試験では陰性であった。CHL V79 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝系存在下での染色体異常の頻度が僅かに増加したが、ヒトリンパ球を用いた試験では陰性であった。*in vivo* では、マウス骨髄細胞を用いた小核試験でフルメトリンは染色体異常誘発性を示さなかった。他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験は全て陰性であった。また、トランス-Z1 及びトランス-Z2 異性体の *S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験でも陰性結果が得られている。

以上のことから、フルメトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

### (2) 急性毒性試験

フルメトリンの実験動物における経口の急性毒性は軽度から中等度であった。報告されている毒性徴候の大部分は流涎を伴う舞踏病様運動失調として知られる徴候と一致しており、他のピレスロイドでも引き起こされる。

なお、急性毒性は溶媒に依存し、溶媒間の差により毒性が異なることが報告されている。

### (3) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験として、ラット及びイヌを用いた混餌投与による試験が実施された。両動物種でみられた主な毒性所見は皮膚病変で、フルメトリンの投与によって引き起こされた原発性の皮膚炎ではなく、頻繁にひっかくことにより生じた出血によるものであり、炎症によるものもあった。 $\alpha$ -シアノ基を有するピレスロイドは知覚異常を引き起こすことが知られており、この知覚異常が皮膚病変の原因としての可能性が高いと考えられている。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 12 及び 15 週間の混餌投与試験における皮膚病変であり、NOAEL は 10 ppm (0.7 mg/kg 体重/日に相当) であった。

### (4) 慢性毒性及び発がん性試験

ラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (低トランス-Z 体を使用)、並びにラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 79 週間発がん性試験 (いずれも現在の異性体混合比のフルメトリンを使用) が実施された。

<sup>22)</sup> 当該試験については、出典が不明であり、[II. 7. (1)] のラットを用いた 2 世代繁殖試験と同一の出典と思われるが、JMPR 等と摂餌量の取扱いが異なる理由については特段報告されていない。



最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた 79 週間の発がん性試験における皮膚病変等の所見であり、NOAEL は 3 ppm (雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日に相当) であった。発がん性はみられなかった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験では、ラットを用いた 2 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

2 世代繁殖試験では、親動物に皮膚病変の発生及び摂餌量の低下を伴う体重増加抑制、児動物に生存率の低下及び体重増加抑制がみられ、NOAEL は 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。生殖毒性及び催奇形性はみられなかった。

発生毒性試験では、両動物種ともに母体毒性 (摂餌量低下を伴う体重増加抑制等) を誘発する用量で胎児毒性 (胎児体重の低下等) が観察され、NOAEL はそれぞれ 0.5 mg/kg 体重/日 (ラット) 及び 1.7 mg/kg 体重/日 (ウサギ) と考えられた。催奇形性はみられなかった。

#### (6) 神経毒性について

フルメトリンの高用量をラットに経口投与すると、神経系の機能障害を引き起こすが、その影響は回復可能であり、中枢又は末梢神経系への器質的な異常を伴わないと考えられた。

### 3. 食品健康影響評価について

フルメトリンは、各種遺伝毒性試験の結果から、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。また、ラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (低トランス-Z 体を使用)、並びにラットを用いた 2 年間混餌投与による慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた 79 週間発がん性試験 (いずれも現在の異性体混合比のフルメトリンを使用) の結果、発がん性はみられなかった。これらのことから、フルメトリンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することは可能であると判断された。

フルメトリンの各種毒性試験の結果から得られた NOAEL のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における親動物の皮膚病変及び体重増加抑制並びに児動物の生存率の低下及び体重増加抑制を指標とした 5 ppm (雄で 0.36 mg/kg 体重/日、雌で 0.40 mg/kg 体重/日に相当) であった。この試験における最小毒性量 (LOAEL) は 50 ppm で、公比は 10 であった。一方、マウスを用いた 79 週間発がん性試験では、皮膚病変等をエンドポイントとする NOAEL 3 ppm (雄で 0.39 mg/kg 体重/日、雌で 0.52 mg/kg 体重/日に相当) が得られている。この試験における LOAEL は 15 ppm で、公比は 5 であった。前者の試験は公比が開いていること及び後者の試験はより長期の毒性試験であることから、食品安全委員会は、マウスを用いた 79 週間発がん性試験の NOAEL 3 ppm (0.39 mg/kg 体重/日に相当) を ADI の根拠とすることが適切と判断した。

これらのことから、フルメトリンの ADI の設定に当たっては、マウスを用いた 79 週

間発がん性試験の NOAEL 0.39 mg/kg 体重/日に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.0039 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

フルメトリン 0.0039 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 45 JMPR 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JMPR	EMEA
ラット	13 週間亜急性毒性	0、10、50、 250/150 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	15 週間亜急性毒性	0、10、40、160 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変	0.7 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、2、10、50、 250 ppm、混餌投与	0.5 (雄 10 ppm) 皮膚病変、体重増加抑制	0.47 (雄 10 ppm) 皮膚病変
	2 世代生殖毒性	0、1、5、50 ppm、混餌投与	0.36 (雄 5 ppm) 親動物の皮膚病変及び体重増加抑制、 児動物の死亡率増加及び体重増加抑制	0.36 (雄 5 ppm) 親動物の摂餌量減少及び体重増加抑制、 児動物の死亡率増加及び体重増加抑制、 生殖毒性なし
	発生毒性	0、0.5、1、2 経口投与	母動物：0.5 流涎、流涙、活動低下等 胎児：1 胎児体重の低下 催奇形性なし	母動物：0.5 流涎、流涙、活動低下等 胎児：1 胎児体重の低下 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、0.5、1.7、6 経口投与	1.7 親動物の摂餌量減少、体重増加抑制及び胎児体重減少傾向 催奇形性なし	1.7 親動物の摂餌量減少、体重増加抑制及び胎児体重の僅かな減少 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性毒性	0、50、100、200 ppm、混餌投与	— 全ての投与群で皮膚病変	— 全ての投与群で皮膚病変
	13 週間亜急性毒性	0、25 ppm、混餌投与	0.88 (雄 25 ppm) 投与の影響なし	0.88 (雄 25 ppm) 投与の影響なし
ADI 設定根拠			NOAEL : 0.36 SF : 100	NOAEL : 0.36 SF : 200
ADI 設定根拠資料			2 世代繁殖試験	2 世代繁殖試験
ADI			0~0.004	0.0018

<別紙 1 : 代謝物等略称>

略称等	化学名
代謝物 I	4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸
代謝物 II	4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸
代謝物 III	4-フルオロ-3-フェノキシベンゾイルグリシン (I のグリシン抱合体)
代謝物 IV	4-フルオロ-3-(4-ヒドロキシフェノキシ)安息香酸グリシン (II のグリシン抱合体)
代謝物 V	3-(β, 4-ジクロロスチリル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸
代謝物 VI	V のグルクロン酸抱合体
-	4-フルオロ-3-フェノキシベンジルアルコール
-	4-フルオロ-3-フェノキシベンズアルデヒド*
-	シアノヒドリン*

\* : 理論上の中間物質

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
NOEL	無影響量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

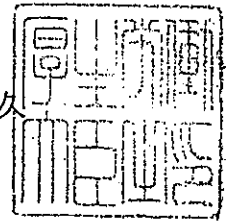
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Ed., 2006
3. EMEA: Flumethrin. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1998
4. JMPR: Flumethrin. Pesticide residues in food - 1996 evaluations. Part II - Toxicological. World Health Organization, WHO/PCS/97.1, 1997
5. FAO: Flumethrin. Pesticide residues in food - 1996 evaluations. Part I - Residues. World Health Organization, 1997
6. FAO: FLUMETHRIN. Pesticide residues in food - 1996. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. FAO Plant Production and Protection Paper, 140, 1997
7. 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
8. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998年
9. 動物の感染症. 第3版, 清水悠紀臣, 明石博臣, 小沼操, 菅野康則, 澤田拓士, 辻本元ら編. 近代出版, 2004年
10. バイエル薬品株式会社. 食品健康影響評価用資料ーフルメトリンー (未公表)
11. APVMA : Flumethrin: Chemistry and Residues Program, Residues Evaluation Report, 2004
12. EMEA: FLUMETHRIN. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2000
13. バイエル薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 鶏用バイチコール (未公表)
14. バイエル薬品株式会社. 追加資料① (未公表)
15. バイエル薬品株式会社. 追加資料② (未公表)
16. バイエル薬品株式会社. 追加資料③ (未公表)



厚生労働省発生食 0301 第 2 号  
平成 28 年 3 月 1 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

農薬アルドリン及びディルドリン  
農薬テブコナゾール  
農薬及び動物用医薬品フェノブカルブ  
農薬フェンヘキサミド  
農薬フルアジホップブチル  
動物用医薬品フルアズロン  
農薬フルオピラム  
動物用医薬品フロルフェニコール  
農薬ヘプタクロル

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフロルフェニコ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。



# フロルフェニコール

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定すること並びに同法に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたことについて農林水産省から意見聴取があったことから、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）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：フロルフェニコール [ Florfenicol ]

(2) 用途：合成抗菌剤

構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害すると考えられている。

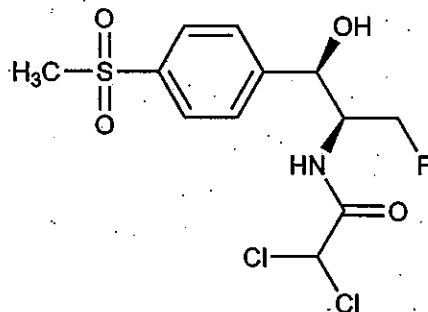
フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜の他、一部の魚類にも使用されている。米国、EU諸国においても牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められている。ヒト用医薬品としての使用はない。

(3) 化学名

2, 2-Dichloro-*N*-[(1*R*, 2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-methylsulfonylphenyl)propan-2-yl]acetamide (IUPAC)

2, 2-Dichloro-*N*-[(1*S*, 2*R*)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]ethyl]acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$   
分子量 358.21

(5) 適用方法及び用量

フロルフエニコールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

①国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フロルフエニコールを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1 t 当たり 40 g 以下の量又は1日量として体重1 kg 当たり 2 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
	牛	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前4日間
	すずき目魚類	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前5日間
	にしん目魚類(淡水中で養殖されているもの)		食用に供するためにと殺する前14日間
うなぎ目魚類	食用に供するためにと殺する前7日間		
フロルフエニコールを有効成分とする飲水添加剤	豚	1日量として体重1 kg 当たり 2 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	1日量として体重1 kg 当たり 20 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前5日間
フロルフエニコールを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前30日間
		1日量として体重1 kg 当たり 20 mg 以下の量を頸部皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前40日間
	豚	1日量として体重1 kg 当たり 5 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前21日間
フロルフエニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	1日量として体重1 kg 当たりフロルフエニコールを 40 mg 以下及びフルニキシメグルミンを 10 mg 以下の量を皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前45日間

②海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
フロルフエニコールを有効成分とする飼料添加剤	豚	10 mg/kg 体重/day (200 ppm) を5日間飼料添加	米国	13日
			豪州	12日
				15日 (輸出用)
	ニュージーランド	14日		
	サケ目魚類	10~15 mg/kg 体重/day を10日以内飼料添加	EU	15日
			カナダ	12日
ナマズ目魚類		米国	15日	
フロルフエニコールを有効成分とする飲水添加剤	豚	100 ppm を5日間連続して飲水投与	米国	16日
			豪州	12日
			カナダ	21日
	鶏	30 mg/kg 体重/day を3日間連続して飲水投与 100 ppm (35 mg/kg 体重/day) を3日間連続して飲水投与	ニュージーランド	14日
			EU	20日
			ニュージーランド	3日
フロルフエニコールを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	20 mg/kg 体重/day を48時間間隔で2回筋肉内投与	米国	28日
			豪州	42日
			ニュージーランド	28日
			EU	30日
			カナダ	36日
		40 mg/kg 体重/day を単回皮下投与	米国	38日
			豪州	42日
			ニュージーランド	28日
			EU	44日
	豚	15 mg/kg 体重/day を48時間間隔で2回筋肉内投与	カナダ	55日
			豪州	12日
			18日	
	羊	20 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与	ニュージーランド	7日
			カナダ	15日
	フロルフエニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	40 mg/kg 体重/day フロルフエニコール及び2.2 mg/kg 体重/day フルニキシメグルミンを単回皮下投与	EU
豪州				49日
EU				46日
			カナダ	60日

## 2. 対象動物における分布、代謝

### (1) ウシにおける分布、代謝試験

牛(ホルスタイン種、3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)において、 $T_{max}$ は1時間であり、その時の血清中濃度の $C_{max}$ は約1.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約18.2時間であった。投与2及び24時間後の組織中分布を調査したところ、2時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪、血漿で認められたが24時間後では未変化体と同様に減少した。FFNH<sub>2</sub>は未変化体の1/5程度で、FFOHはさらに微量であった。未変化体及び代謝物を合計して48時間までに投与量の約52%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。

子牛(4頭/群)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与又は皮下投与(40 mg/kg 体重)において、筋肉内投与時の血清中濃度の $C_{max}$ は約15.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$ の中央値は1.0時間、 $T_{1/2}$ は12.2時間(調和平均)、AUC(投与から最終測定値まで)は194  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は213  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

皮下投与時の血清中濃度の $C_{max}$ は約2.93  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$ の中央値は4.0時間、 $T_{1/2}$ は79.8時間(調和平均)、AUC(投与から最終測定値まで)は101  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は265  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

子牛(3頭/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20 mg/kg 体重)及び反復筋肉内投与(10 mg/kg 体重/日を3日間)した試験が実施されている。試験終了後14日間の休薬期間を設け、投与方法を入れ替えて同様に投与を行った。

単回皮下投与群の血漿中濃度の $C_{max}$ は投与6時間後に認められ、投与24時間後で1.0 ppmまで低下した。反復筋肉内投与群の血漿中濃度の $C_{max}$ は3日間とも投与3時間後に認められ、投与24時間後で1 ppm以下に低下した。

子牛(ホルスタイン種系、雄3頭/群)にフロルフェニコールを単回経口投与(5又は10 mg/kg 体重)又は単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)し、薬物動態試験が実施された。

経口投与の2群は、いずれも投与1~2時間後に最高値を示し、投与48時間後には検出限界(0.02  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )未満となった。

5 mg/kg 体重を経口投与した群における投与後72時間の尿及び糞中の各代謝物濃度を測定した。フロルフェニコール及びその代謝物はほとんどが投与後24時間までに尿中に排泄され、尿中排泄の主体はフロルフェニコールであった。

10 mg/kg 体重を経口投与した群における投与2時間後の組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を以下に示した。

フロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重を単回経口投与した時の臓器・組織中のフロルフェニコール及び代謝物濃度 (µg/mL 又は mg/kg)

試料	フロルフェニコール	代謝物		
		FFOH	FFNH <sub>2</sub>	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10~0.15	<0.10~0.51	0.34
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
肺	4.76	<0.10~0.43	0.29	1.16

平均値又は測定値の範囲(検出限界0.10 µg/mL 又は µg/g)

## (2) ブタにおける分布、代謝試験

豚(ランドレース種、3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)において T<sub>max</sub> は1時間であり、その時の血清中濃度の C<sub>max</sub> は約 4.2 µg/mL、T<sub>1/2</sub> は約 5.2 時間であった。

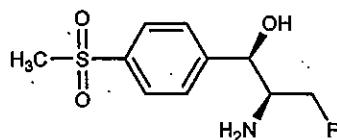
投与後1及び8時間後の組織中分布を調査したところ、1時間後の組織中分布は、腎臓、胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。8時間後では、これらの濃度は全ての組織で1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは、肝臓、腎臓、胆汁、血漿で認められたが8時間後では、肝臓、腎臓で1/2程度となり、未変化体と同様の挙動を示した。FFNH<sub>2</sub>は未変化体の1/10未満で、FFOHはほとんど検出されなかった。未変化体及び代謝物を合計して24時間までに投与量の約57%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。

## 3. 対象動物における残留試験

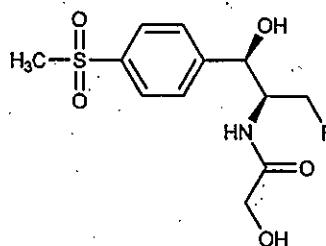
### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

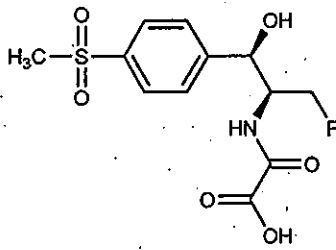
- ・フロルフェニコール
- ・フロルフェニコールアミン (以下、代謝物 FFNH<sub>2</sub> という)
- ・フロルフェニコールアルコール (以下、代謝物 FFOH という)
- ・オキサミン酸フロルフェニコール (以下、代謝物 FFCOOH という)
- ・モノクロロフロルフェニコール



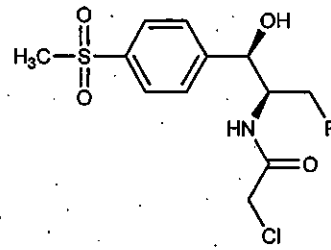
代謝物 FFNH<sub>2</sub>



代謝物 FFOH



代謝物 FFCOOH



モノクロフロルフエニコール

## ② 分析法の概要

### 【国内】

#### i) 微生物学的定量法

[フロルフエニコール]

試料からアセトニトリル、アセトニトリル・精製水 (9:1) 混液で抽出し、酢酸エチルに転溶する。薄層クロマトグラフィーで分離した後、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.05 ppm

#### ii) 液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 法

[フロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物]

試料に塩酸を加えて加熱し、フロルフエニコール、代謝物 FFOH、代謝物 FFCOOH 及びモノクロフロルフエニコールを代謝物 FFNH<sub>2</sub> に加水分解した後、酢酸エチルに転溶する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。または、多孔性ケイソウ土カラム及びベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.02~0.05 ppm (LC-MS)

0.005~0.05 ppm (LC-MS/MS)

### 【海外】

#### 高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法

[フロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物]

試料に塩酸を加えて加熱し、フロルフエニコール、代謝物 FFOH、代謝物 FFCOOH 及びモノクロフロルフエニコールを代謝物 FFNH<sub>2</sub> に加水分解した後、酢酸エチルに転溶する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は LC-MS で定量する。

定量限界：0.05~0.5 ppm

[フロルフエニコール及び代謝物 FFNH<sub>2</sub>]

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、LC-MS でフロルフエニコール

及び代謝物 FFNH<sub>2</sub> をそれぞれ定量する。

定量限界：0.02～0.05 ppm

(2) 残留試験結果

- ① 子牛(ホルスタイン種、2～4 か月齢、雄3頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20及び40 mg/kg 体重)し、最終投与1、5、30及び40日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表1: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		1	5	30	40
20 mg/kg	筋肉	1.12±1.09(3)	0.08±0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.18±0.09(3)	<0.05(3)(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.18±0.36(3)	0.08±0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	1.64±1.16(3)	0.13±0.02(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.43±0.16(3)	0.11±0.02(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
40 mg/kg	筋肉	1.16±0.69(3)	0.2±0.12(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.15±0.04(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.25±0.23(3)	0.2±0.06(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	2.26±0.29(3)	0.43±0.18(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.75±0.13(3)	0.21±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界：0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

- ② 子牛(ホルスタイン種、4～8 か月齢、雄3頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20及び40 mg/kg 体重)し、最終投与1、5、30、40及び50日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	30	40	50
20 mg/kg	筋肉	0.78±0.28(3)	0.25±0.05(3)	<0.05, 0.08, 0.11	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.22±0.04(3)	0.19±0.11(3)	<0.05(2), 0.11	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	0.79±0.18(3)	0.23±0.13(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	2.07±0.67(3)	0.75±0.19(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.6±0.09(3)	0.29±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
40 mg/kg	筋肉	1.9±0.46(3)	0.48±0.15(3)	<0.05(2), 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	1.03±1.01(3)	0.31±0.06(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.27±0.15(3)	0.65±0.26(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	2.6±0.7(3)	1.64±0.9(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.95±0.35(3)	0.47±0.12(3)	<0.05, 0.06(2)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界：0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-:実施せず

- ③ 牛(交雑種、雌雄4頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(40 mg/kg 体重)し、最終投与14、21、28、35及び42日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物FFNH<sub>2</sub>の濃度をLC-MS法により測定した。

表3: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中の代謝物FFNH<sub>2</sub>濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	14	21	28	35	42
筋肉	0.156, <0.100 0.166, 0.199	0.11±0.04(4)	<0.100(4)	0.08±0.01(4)	<0.100(4)
脂肪	<0.100(3), 0.126	<0.100(4)	<0.100(4)	<0.100(4)	<0.100(4)
肝臓	8.32±0.99(4)	5.97±0.75(4)	3.01±0.36(4)	2.12±0.78(4)	1.48±0.41(4)
腎臓	1.62±0.42(4)	0.86±0.15(4)	0.49±0.05(4)	0.34±0.12(4)	0.151, 0.153 0.193, <0.100

定量限界: 0.100 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 子牛(ホルスタイン種、2か月齢、雌3頭/時点/群)にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与(10及び20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、5、10、20及び30日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表4: 牛にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	10	20	30
10 mg/kg	筋肉	0.43±0.19(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	脂肪	<0.05(2), 0.10~0.20	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	0.26, 0.43, 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	1.27±0.35(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.39±0.22(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
20 mg/kg	筋肉	1.03±0.19(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.40, 0.28, 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	1.36±0.14(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	4.05±1.52(3)	0.27, 0.29 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.9±0.03(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-:分析せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.10~0.20」と示した。



- ⑤ 子牛(ホルスタイン種、3~4 か月齢、雌3頭/時点/群)にフロルフエニコールを3日間筋肉内投与(10及び20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、5、10、20及び30日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表5: 牛にフロルフエニコールを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	10	20	30
10 mg/kg	筋肉	1.19±0.68(3)	0.11, 0.20, <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	0.34±0.15(3)	<0.05, 0.05~ 0.1, 0.26	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	1.30±0.28(3)	0.05~0.1(2), 0.19	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	<0.05, 0.59, 1.03	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
20 mg/kg	筋肉	1.23±0.31(3)	0.31±0.13(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.64±0.24(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	2.47±0.31(3)	0.26, 0.17, 0.05~0.01,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	5.22±1.48(3)	0.82±0.36(3)	0.05~0.1, <0.05, 0.14	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	3.00±0.81(3)	0.18±0.07(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.10 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.05~0.1」と示した。

- ⑥ 牛(去勢雄及び雌5頭/時点/群)にフロルフエニコールを単回筋肉内投与(20 mg/kg 体重)し、48時間後に再投与した。最終投与5、10、20、30及び40日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物の濃度を HPLC 法により測定した。

表6: 牛にフロルフエニコールを筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	5	10	20	30	40
筋肉	0.157, <0.1(2), 0.141, 0.104	0.1, <0.1(4)	<0.1(5)	-	-
脂肪	<0.1(5)	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
肝臓	10.2±0.85(5)	8.11±1.39(5)	4.02±1.98(5)	1.38±0.53(5)	0.52±0.06(5)
腎臓	1.77±0.18(5)	1.2±0.16(5)	0.42±0.18(5)	0.14±0.04(5)	<0.1(5)

定量限界: 0.1 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

- ⑦ 子牛(ホルスタイン種、1~2 か月齢、雄4頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間経口投与(10 mg/kg 体重)し、最終投与1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコールの濃度を微生物学的定量法により測定した。

表7: 牛にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	0.38, 0.12, <0.05 (2)	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-	-
肝臓	0.19, 0.05, <0.05 (2)	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.39, 0.14, 0.09, <0.05	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
小腸	0.19, 0.08 (2), <0.05	0.11, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

定量限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

- ⑧ 子牛(ホルスタイン種、1~2 か月齢、雄(去勢)4頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間経口投与(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコールの濃度を微生物学的定量法により測定した。

表8: 牛にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	0.08±0.01 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
肝臓	0.14, 0.18, <0.05, 0.08	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
腎臓	0.31±0.16 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
小腸	0.14 (2), <0.05, 0.09	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-

定量限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

- ⑨ 豚(ランドレース種、10~14 週齢、3 頭/群)にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与(10又は20 mg/kg 体重/day)し、最終投与3、7、14、21及び28日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表9: 豚にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		3	7	14	21	28
10 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	腎臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-

表9:豚にフロルフエニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg) (つづき)

投与群	組織	最終投与後日数				
		3	7	14	21	28
20 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	腎臓	<0.05 (2), 0.05~0.10	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.10 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.05~0.10」と示した。

⑩ 豚(LW種、2か月齢、去勢雄3頭/群)にフロルフエニコールを5日間筋肉内投与(10又は20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、7、14及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表10:豚にフロルフエニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	3	7	14	21
10 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	0.10~0.20, 0.24, <0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
20 mg/kg	筋肉	<0.05 (2), 0.58	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05 (2), 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	<0.05, 0.24, 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	0.10~0.20, 0.70, 0.50	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	<0.05, 0.57, 0.30	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

0.10 mg/kg以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

- ⑩ 豚(ランドレース種、12~15 週齢、去勢雄及び雌 3 頭/時点/群)にフロルフエニコールを 7 日間連続して飼料添加(40 及び 120 mg/kg (約 2.03 及び 6.10 mg/kg 体重/日))し、最終投与 0 時間、1、3、5 及び 7 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 11: 豚にフロルフエニコールを 7 日間経口投与した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		0	1	3	5	7
40 mg/kg 投与群	筋肉	0.215, 0.100~0.200, 0.050~0.100	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05 (2), 0.100~0.200	<0.05 (3),	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	0.3±0.08 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	0.37±0.08 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	0.050~0.100 (2), 0.100~0.200	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
120 mg/kg 投与群	筋肉	0.47±0.14 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05, 0.100~0.200 (2)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	0.49±0.12 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	1.1±0.36 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	0.34±0.12 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

0.100 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.100~0.200」と示した。

検出限界以上、0.100 未満の値は「0.050~0.100」と示した。

- ⑪ 豚(LW 種、2~3 か月齢、去勢雄 3 頭/時点/群)にフロルフエニコールを 7 日間連続して飼料添加(40 及び 120 mg/kg)し、最終投与 3 時間、1、3、5 及び 7 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 12: 豚にフロルフエニコールを 7 日間経口投与した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		3 時間	1	3	5
40 mg/kg 投与群	筋肉	<0.05 (2), 0.05~0.10	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	肝臓	<0.05, 0.10~0.20, 0.05~0.10	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	腎臓	0.10~0.20 (2), 0.22	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	小腸	<0.05 (2), 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
120 mg/kg 投与群	筋肉	0.10~0.20 (2), 0.24	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	脂肪	<0.05 (2), 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	肝臓	0.5±0.18 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	腎臓	0.82±0.41 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	小腸	<0.05, 0.31, 0.48	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

検出限界以上、0.10 未満の値は「0.05~0.10」と示した。

- ⑬ 豚（交雑種（LWD）、約8週齢、雌雄各2頭/群/時点）にフロルフエニコールを5日間連続して筋肉内投与（5 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、5、10、21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表 13: 豚にフロルフエニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	5	10	21
筋肉	0.09±0.04(4)	0.06±0.02(4)	0.05±0.01(4)	0.03±0.01(4)
脂肪	0.13±0.09(4)	0.04±0.01(4)	0.02±0(4)	<0.01(4)
肝臓	6.08±1.5(4)	3.93±0.8(4)	2.05±0.25(4)	0.45±0.09(4)
腎臓	1.28±0.42(4)	0.58±0.17(4)	0.33±0.08(4)	0.06±0.02(4)
小腸	0.26±0.09(4)	0.04±0.02(4)*	0.03±0.01(4)*	<0.02(4)

筋肉・脂肪：定量限界：0.01 mg/kg、検出限界：0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸：定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*：検出限界以上、定量限界未満の場合は検出値を用いて、検出限界未満の場合は検出限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑭ 豚（交雑種（LWD）、約8週齢、雌及び去勢豚各2頭/群/時点）にフロルフエニコールを7日間連続して経口投与（2 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、3、5、10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表 14: 豚にフロルフエニコールを7日間経口投与した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.03±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01*
脂肪	0.04±0.01	0.03±0.01	0.02±0	0.01±0*
肝臓	3.13±0.53	2.58±0.58	2.18±0.45	0.87±0.36
腎臓	0.68±0.14	0.42±0.08	0.34±0.06	0.13±0.05
小腸	0.07±0.02	0.11±0.15*	0.03±0.01*	<0.02(4)

筋肉・脂肪：定量限界：0.01 mg/kg、検出限界：0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸：定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*：検出限界以上、定量限界未満の場合は検出値を用いて、検出限界未満の場合は検出限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑮ 豚(交雑種、雌雄各2頭/群/時点)にフロルフェニコールを5日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与3、6、9、12及び15日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表15: 豚にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	3	6	9	12	15
筋肉	<0.150 (2), 0.158, 0.184	<0.150 (4)	<0.150 (4)	<0.150 (4)	<0.150 (4)
脂肪	0.1±0.02 (4)	0.08±0.01 (4)	0.073, 0.086, 0.074, <0.050	0.035, 0.066, <0.050 (2)	<0.050 (4)
肝臓	6.44±0.72 (4)	4.76±0.64 (4)	2.75±0.42 (4)	1.77±0.17 (4)	1.11±0.28 (4)
腎臓	1.27±0.27 (4)	0.83±0.09 (4)	0.57±0.13 (4)	0.4±0.05 (4)	0.28±0.04 (4)

定量限界: 筋肉0.150 mg/kg、脂肪及び腎臓0.050 mg/kg、肝臓0.500 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑯ 豚(6頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間連続して飲水投与(約4~22 mg/kg 体重/day(飲水に約100 mg/kg 添加))した。最終投与1、3、6、9、12、15及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表16: 豚にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	1	3	6	9	12	15	21
筋肉	0.53± 0.24 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)
脂肪	0.88± 0.23 (6)	0.33± 0.05 (6)	0.29± 0.09 (6) *	0.23± 0.04 (6) *	0.24± 0.08 (6) *	0.247, <0.20 (5)	0.247, <0.20 (5)
肝臓	9.86± 1.65 (6)	5.35± 0.74 (6)	3.31± 0.69 (6)	2.41± 0.56 (6)	1.57± 0.33 (6)	1.51± 0.21 (6)	0.67± 0.1 (6)
腎臓	3.27± 0.84 (6)	1.16± 0.19 (6)	0.67± 0.05 (6)	0.39± 0.1 (6)	0.26± 0.04 (6) *	0.21± 0.01 (6) *	<0.20 (6)

定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑰ 鶏(ブロイラー、6週齢、雌9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間連続して飲水投与(20及び60 mg/kg 体重/day)し、最終投与3時間、1、3、5、7及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 17: 鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数		
		3時間	1	3
20 mg/kg 投与群	筋肉	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	0.10~0.20 (6), <0.05 (3)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
60 mg/kg 投与群	筋肉	0.26±0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	0.27±0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	0.28±0.04 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。なお、最終投与5、7、10日後の分析は省略した。

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

- ⑱ 鶏(ブロイラー、26日齢、雌9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間飲水投与(20及び60 mg/kg 体重/day)し、最終投与0、1、3、5、7及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 18: 鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数		
		0	1	3
20 mg/kg 投与群	筋肉	0.56±0.15 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	0.13 (3), <0.05 (6)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	0.38±0.11 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	1.44±0.53 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	0.34±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
60 mg/kg 投与群	筋肉	1.58±0.48 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	0.14±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	0.72±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	1.93±0.45 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	1.04±0.34 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)

検出限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。なお、最終投与5、7及び10日後の分析は省略した。

- ⑱ 鶏(ブロイラー、4週齢、雌雄各5羽/時点/群)にフロルフェニコールを3日間飲水投与(約17~30 mg/kg 体重/day)し、最終投与12時間、1、3、5、7、10及び12日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表19: 鶏にフロルフェニコールを3日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	12時間	1	3	5	7	10	12
筋肉	<0.05(10)	<0.05(10)	<0.05(10)	<0.05(10)	-	-	-
脂肪	0.109(8), 0.11, 0.124	<0.109 (10)	<0.109(10)	<0.109(10)	<0.109(10)	<0.109(10)	<0.109(10)
肝臓	2.86± 0.81(10)	2.04± 0.45(10)	1.21± 0.24(10)	0.69± 0.12(10)*	0.49± 0.05(10)*	<0.461(10)	<0.461(10)
腎臓	1.16± 0.21(10)	0.68± 0.1(10)	0.48± 0.11(10)	0.22± 0.03(10)	0.14± 0.04(10)	0.09± 0.02(10)	<0.05(7), 0.053, 0.102, 0.065

定量限界: 筋肉及び腎臓 0.0500 mg/kg、肝臓 0.461mg/kg、皮下脂肪 0.109 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

\*: 定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑳ 鶏(ブロイラー、3週齢、雌雄合計9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間飲水投与(20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表20: 鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.11±0.05(3)	0.01±0(3)	<0.01, 0.0153, 0.0176	<0.01(3)
脂肪	0.27±0.06(3)	0.1±0.01(3)	0.09±0.01(3)	0.05±0.01(3)
肝臓	3.2±1.54(3)	1.07±0.18(3)	0.6±0.05(3)	0.16±0.02(3)
腎臓	1.45±0.46(3)	0.45±0.06(3)	0.32±0.01(3)	0.08±0.01(3)

筋肉・脂肪: 定量限界: 0.01 mg/kg、検出限界: 0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸: 定量限界: 0.02 mg/kg、検出限界: 0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、筋肉について、統計学的解析により最大許容濃度の上限を算出したところ0.14 mg/kgであった。

- ㉑ サケ(水温 3~5°C飼育)にフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重



/day) し、最終投与1~56日後の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフエニコール及び代謝物 FFNH<sub>2</sub>それぞれの濃度をHPLC法により測定した。

表21: サケにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び代謝物FFNH<sub>2</sub>濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
		0	1	2	4	7
筋肉	フロルフエニコール	3.61±2.82(10)*	4.31±2.45(10)	1.76±1.02(10)*	0.29±0.19(10)	0.04±0.03(10)
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	1.64±1.47(10)*	2.81±2.44(10)	1.32±1.06(10)*	1.81±1.66(10)	0.12±0.11(10)
肝臓	フロルフエニコール	3.04±2.17(9)*	2.09±1.24(10)	2.15±1.13(10)*	0.23±0.14(10)*	<0.05(8), 0.154, 0.261
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	1.17±0.96(9)	2.86±3.39(10)	2.97±3.49(10)*	1.75±1.6(10)*	0.19±0.09(10)
皮膚	フロルフエニコール	0.8±0.53(10)*	0.97±0.58(10)	0.43±0.25(10)*	0.06±0.03(10)*	<0.05(9), 0.029
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	1.61±1.24(10)*	1.61±1.32(10)	1.27±1.04(10)*	1.61±1.13(10)	0.48±0.38(10)

組織	最終投与後日数					
		11	14	18	21	28
筋肉	フロルフエニコール	<0.02(9), 0.02	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	0.09±0.12(10)	0.03±0.01(10)	0.07±0.05(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
肝臓	フロルフエニコール	<0.05(7), 0.27, 0.099, 0.052	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	0.19±0.15(10)	0.08±0.03(10)	0.16±0.09(10)	<0.02(7), 0.057, 0.062, 0.051	<0.02(10)
皮膚	フロルフエニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(9)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	0.52±0.24(10)	0.27±0.1(10)	0.27±0.08(9)	0.11±0.03(10)	0.09±0.05(10)

組織	最終投与後日数				
		35	41	49	56
筋肉	フロルフエニコール	<0.02(10)	-	-	-
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	<0.02(10)	-	-	-
肝臓	フロルフエニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	-	-
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	<0.02(10)	<0.02(10)	-	-
皮膚	フロルフエニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(9)	<0.02(10)
	代謝物FFNH <sub>2</sub>	0.05±0.03(10)	0.06±0.02(10)	0.03±0.01(9)	<0.02(10)

定量限界：筋肉及び皮膚 0.02 mg/kg、肝臓 0.05 mg/kg  
 数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
 -：分析せず  
 \*：定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

② サケ(水温 10℃飼育)にフロルフェニコール 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1~49 日後の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフェニコール及び代謝物 FFNH<sub>2</sub>それぞれの濃度を HPLC 法により測定した。

表22: サケにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び代謝物FFNH<sub>2</sub>濃度 (mg/kg)

組織		最終投与後日数			
		1	15	20	26
筋肉	フロルフェニコール	1.8±0.91(5)	<0.02(5)	<0.02(5)	<0.02(10)
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	7.27±2.46(5)	0.04±0.01(5)	<0.02(4), 0.035	<0.02(10)
肝臓	フロルフェニコール	1.99±1.58(10)	<0.05(10)	<0.05(10)	<0.05(10)
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	15.16±5.99(10)	0.08±0.04(10)	<0.05(6), 0.075, 0.17, 0.225, 0.088	<0.05(10)
皮膚	フロルフェニコール	0.69±0.38(4)	<0.02(5)	<0.02(5)	<0.02(5)
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	6.4±1.76(4)	0.22±0.09(5)	<0.02(3), 0.086, 0.126	0.08±0.03(5)

組織		最終投与後日数			
		30	35	40	49
筋肉	フロルフェニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(5)	<0.02(5)
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(5)	<0.02(5)
肝臓	フロルフェニコール	<0.05(10)	<0.05(10)	<0.05(10)	-
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	<0.05(10)	<0.05(10)	<0.05(10)	-
皮膚	フロルフェニコール	<0.02(5)	<0.02(5)	<0.02(5)	<0.02(5)
	代謝物 FFNH <sub>2</sub>	0.05±0.01(5)	<0.02(3), 0.055, 0.045	0.03±0.01(5)	<0.02(3), 0.041, 0.023

定量限界：筋肉及び皮膚 0.02 mg/kg、肝臓 0.05 mg/kg  
 数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。 -：分析せず

③ アユ(水温 16.6~19.1℃飼育)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後の筋肉及び内臓(肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物)におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表23: アユにフロルフェニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織		最終投与後日数				
		1	3	7	14	21
筋肉		1.98±0.72(6)	<0.05(4), 0.05~0.10(2)	<0.05(6)	<0.05(6)	-
内臓		2.09±0.53(6)	0.05~0.10(4); 0.10~0.20(2)	<0.05(6)	<0.05(6)	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

検出限界以上、0.10 未満の値は「0.05~0.10」と示した。

- ②④ アユ(水温 17.3~20.3°C飼育)にフロルフエニコールを 5 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 3、5、7、10、14、20 及び 30 日後の筋肉及び内蔵(肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物)におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度を LC-MS 法により測定した。

表24: アユにフロルフエニコールを5日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	3	5	7	10	14	20	30
筋肉	0.13± 0.04(3)	0.07± 0.01(3)	0.06±0(3)	0.07± 0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
内蔵	0.54± 0.09(3)	0.27± 0.04(3)	0.21± 0.04(3)	0.24± 0.07(3)	0.16± 0.03(3)	0.12± 0.02(3)	<0.05(2), 0.051

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ②⑤ ニジマス(水温 8~13°C飼育)にフロルフエニコールを 7 日間連続して飼料添加(20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、3、7、14、21 及び 28 日後の筋肉(皮膚を含む)におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表25: ニジマスにフロルフエニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	3	7	14	21	28
皮膚付き筋肉	5.16±1.96(5)	2.57±0.92(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ②⑥ ニジマス(水温 10.8~13.8°C飼育)にフロルフエニコールとして 20 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して飼料添加した。最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後の筋肉(皮膚を含む)におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表26: ニジマスにフロルフエニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	14	21
皮膚付き筋肉	5.34±2(5)	1.31±0.22(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

⑳ ニジマス(水温 8°C以下飼育)にフロルフェニコールを 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、3、7、10、14、21、28 及び 35 日後の筋肉及び皮膚におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度を HPLC 法により測定した。

表27:ニジマスにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	4.64±7.9(18)	2.5±2.93(18)	0.33±0.34(18)	0.27±0.26(18)	0.21±0.1(18)
皮膚	4.6±6.82(18)	4.48±4.79(18)	1.7±1.84(18)	1.21±1.58(18)	1.03±0.69(18)

組織	最終投与後日数		
	21	28	35
筋肉	0.12±0.03(18)	0.14±0.08(20)	0.12±0.03(21)
皮膚	0.55±0.46(18)	0.58±0.53(20)	0.58±0.41(21)

定量限界: 筋肉 0.102 mg/kg, 皮膚 0.204 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

※定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

㉑ ニジマス(水温 15°C以下飼育)にフロルフェニコールを 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、2、4、7、10、14、21 及び 28 日後の筋肉におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度を HPLC 法により測定した。

表28:ニジマスにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
筋肉	<0.50(13), 6.65, 15.1	<0.50(13), 2.28, 4.54	0.73±0.31(15)	<0.05(13), 0.623, 0.615	<0.50(14), 0.501

組織	最終投与後日数		
	14	21	28
筋肉	<0.50(15)	<0.50(15)	<0.50(12)

定量限界: 0.50 mg/kg 検出限界: 0.0199 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

※定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑳ ニジマス(水温 11.2°C~13.0°C飼育)にフロルフエニコールを 5 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 3、5、7、14、20 及び 30 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度を LC-MS 法により測定した。

表 29: ニジマスにフロルフエニコールを 5 日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	3	5	7	14	20	30
筋肉	0.83±0.24(3)	0.24±0.07(3)	0.08±0.02(3)	0.05±0.02(3)	0.03±0(3)	0.02±0(3)
肝臓	2.2±0.7(3)	0.92±0.2(3)	0.49±0.15(3)	0.3±0.07(3)	0.18±0.03(3)	0.17±0.05(3)
腎臓	8.5±3.12(3)	6.3±2.46(3)	4.13±2.15(3)	2.0±0.5(3)	1.1±0.2(3)	0.77±0.22(3)

定量限界 : 0.005 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ㉑ ウナギ(水温 21.5~22.5°C飼育)にフロルフエニコールを 7 日間連続して飼料添加(10 及び 20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 6 時間、1、3、5、7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 30: ウナギにフロルフエニコールを 7 日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		6 時間後	1	3	5	7
10 mg/kg	筋肉	1.79±1.21(12)	0.79±0.26(12)	0.05~0.10(8), <0.05(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	0.99±0.4(12)	0.96±1.1(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
	腎臓	1.48±0.28(12)	1.72±1.76(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
20 mg/kg	筋肉	2.91±0.99(12)	1.46±0.45(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	1.9±0.67(12)	0.68±0.12(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
	腎臓	3.69±1.5(12)	1.35±0.41(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)

検出限界 : 0.05 mg/kg、定量限界 : 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

--: 実施せず。また、最終投与 14 日後の試験は実施していない

検出限界以上、0.10 mg/kg 未満の値を「0.05~0.10」と示した。

- ㉒ ウナギ(水温 21~23°C飼育)にフロルフエニコールを 16 日間連続して飼料添加(10 及び 20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 6 時間、1、3、5、7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフエニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表31: ウナギにフロルフエニコールを16日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		6時間後	1	3	5	7
10 mg/kg	筋肉	2.63±0.87(12)	2.82±1.47(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	1.37±0.58(12)	1.23±0.99(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	腎臓	3.44±1.44(12)	2.71±1.11(12)	0.05~0.10(4), 0.05~0.20 <sup>注</sup> (4), <0.05(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
20 mg/kg	筋肉	8.33±2.01(12)	8.21±0.65(12)	0.10~0.20(4), 0.24(4), 0.05~0.10(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	8.16±4.4(12)	5.56±1.1(12)	0.10~0.20(4), 0.05~0.10(4) <0.05(4),	<0.05(12)	<0.05(12)
	腎臓	8.32±4.5(12)	7.32±0.82(12)	0.31(4), 0.10~0.20(4), <0.05(4),	<0.05(12)	<0.05(12)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。また、最終投与14日後の試験は実施していない。

検出限界以上、0.10 mg/kg未満の値を「0.05~0.10」と示した。

0.10 mg/kg以上、定量限界未満の値を「0.10~0.20」と示した。

注) 阻止円が確認されたが、試料採取量が規定の2.0 gに満たなかったため「0.05~0.20」と示した。

② ウナギ (水温 26.7°C~27.9°C) にフロルフエニコールを5日間連続して飼料添加 (10 mg/kg 体重/day) し、最終投与3、5、7、10、14、20及び31日後の筋肉及び内臓 (肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物) におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表32: ウナギにフロルフエニコールを5日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	3	5	7	10	14	20	30
筋肉	5.46± 1.11(3)	1.97± 0.46(3)	2.4± 0.28(3)	1.2± 0.56(3)	0.27± 0.08(3)	0.25± 0.07(3)	<0.05(2), 0.06
内臓	10.68± 1.01(3)	5.41± 0.47(3)	5.42± 0.86(3)	2.72± 0.89(3)	1.13± 0.1(3)	1.15± 0.34(3)	0.43± 0.15(3)

定量限界: 0.05 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

5尾をまとめて1検体として試料を調整した。

③ ブリ (当歳魚、低水温 19.9~22.9°C飼育) にフロルフエニコールを10日間連続して飼料添加 (10及び30 mg/kg 体重/day) し、最終投与6時間、1、2、3、5、8及び14日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフエニコール濃度をHPLC法により測定した。

表33: ブリにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数					
		6時間	1	2	3	5	8
10 mg/kg	筋肉	0.74±0.25(5)	0.1±0.09(5)*	0.06±0.05(5)*	<0.025(5)	<0.025(5)	-
	肝臓	0.83±0.29(5)	0.09±0.03(5)	<0.025(5)	<0.025(5)	-	-
	腎臓	1.67±0.62(5)	0.08±0.06(5)	<0.025(5)	<0.025(5)	-	-
	脾臓	0.85±0.28(5)	0.98±0.86(5)*	<0.025(5)	<0.025(5)	-	-
30 mg/kg	筋肉	2.11±0.98(5)	0.49±0.18(5)	0.10, 0.05, <0.025(3)	0.07, <0.025(4)	<0.025(5)	<0.025(5)
	肝臓	1.74±0.74(5)	0.36±0.12(5)	0.06, 0.07, <0.025(3)	0.04, <0.025(4)	<0.025(5)	<0.025(5)
	腎臓	1.96±0.84(5)	0.45±0.15(5)	<0.025(5)	<0.025(5)	-	-
	脾臓	2.05±1.25(5)	0.22±0.27(5)	<0.025(5)	<0.025(5)	-	-

検出限界: 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

- ③④ ブリ(当歳魚、高水温 26.8~28.5°C飼育)にフロルフエニコールを10日間連続して飼料添加(10及び30 mg/kg 体重/day)し、最終投与6時間、1、2、3、5、10、15及び20日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフエニコール濃度をHPLC法により測定した。

表34: ブリにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		6時間	1	2	3
10 mg/kg	筋肉	1.01±0.73(9)	0.38±0.33(9)	<0.025(9)	<0.025(9)
	肝臓	1.16±0.15(9)	<0.025(9)	<0.025(9)	-
	腎臓	0.7±0.24(9)	<0.025(9)	<0.025(9)	<0.025(9)
	脾臓	1.22±0.35(9)	0.28±0.27(9)	<0.025(9)	<0.025(9)
30 mg/kg	筋肉	3.69±1.64(9)	0.41±0.06(9)	<0.025(9)	<0.025(9)
	肝臓	3.4±0.86(9)	0.31±0.08(9)	0.05±0.03(9)	<0.025(9)
	腎臓	3.31±0.67(9)	0.27±0.04(9)	<0.025(9)	<0.025(9)
	脾臓	4.16±0.55(9)	0.47±0.07(9)	0.23±0.19(9)*	<0.025(9)

検出限界: 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

- ③⑤ ブリ(2年魚、高水温 23.8~26.0°C飼育)にフロルフエニコールを10日間連続して飼料添加(30 mg/kg 体重/day)し、最終投与6時間、1、2、3、5、10、15及び20日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフエニコール濃度をHPLC法により測定した。

表35: プリにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	6時間	1	2	3	5
筋肉	4.41±0.48(3)	0.32±0.11(3)	0.07±0.02(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
肝臓	4.49±0.72(3)	0.2±0.09(3)	0.05±0.02(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
腎臓	7.03±1.66(3)	0.37±0.11(3)	0.1±0.06(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
脾臓	5.25±2.3(3)	0.31±0.17(3)	0.06±0.01(3)	<0.025(3)	<0.025(3)

検出限界: 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない。

⑤⑥ プリ(2年魚、高水温20.5~21.8°C飼育)にフロルフエニコールを5日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、10、15及び30日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表36: プリにフロルフエニコールを5日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	3	5	10	15	30
筋肉	2.53±0.6(3)	0.17±0.13(3)	0.12, 0.08 <0.005	0.07±0.02(3)	0.06±0.01(3)	0.05±0.01(3)
肝臓	7.07±1.97(3)	0.87±0.31(3)	0.73±0.79(3)	0.86±0.22(3)	0.9±0.26(3)	0.72±0.08(3)
腎臓	9.9±2.82(3)	1.63±0.76(3)	1.35±0.69(3)	1.6(3)	1.4±0.3(3)	0.71±0.22(3)

検出限界: 0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

5尾をまとめて1検体として試料を調整した。

⑤⑦ ナマズにフロルフエニコールを10日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、2、4、7、14及び21日後の筋肉におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表37: ナマズにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	2	4	7	14	21
筋肉	5.11± 6.93(20)*	2.19± 2.92(20)*	0.88± 0.54(20)	0.21± 0.12(20)*	0.14± 0.06(20)*	0.16±0.06(20)*

定量限界: 0.075 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。



承認事項の変更にあたり実施された試験

㊸ 牛(ホルスタイン種、雄4頭/群/時点)にフロルフェニコールとして40 mg 及びフルニキシシ  
として2.2 mg 量を単回皮下投与(0.133 mL/体重)し、最終投与1、3、5、10、15、30及び45  
日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量  
法により測定した。

表38: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	10	15
筋肉	1.52±0.65(4)	1.75±0.42(4)	0.65±0.09(4)	0.28±0.17(4)	0.1±0.05(4)*
脂肪	1.86±0.89(4)	1.76±1.37(4)	0.72±0.32(4)	0.4±0.18(4)	0.14±0.06(4)
肝臓	2.07±1.41(4)	1.51±0.83(4)	1.83±1.4(4)	1.85±0.61(4)	0.32±0.3(4)*
腎臓	2.47±0.82(4)	3.8±0.55(4)	1.47±0.91(4)	0.86±0.58(4)	0.39±0.17(4)
小腸	0.75±0.46(4)	2.49±1.23(4)	0.57±0.16(4)	0.92±0.64(4)	0.37±0.25(4)

組織	最終投与後日数	
	30	45
筋肉	0.17, <0.05(3)	<0.05(4)
脂肪	0.12, <0.05(3)	<0.05(4)
肝臓	0.14, <0.05(3)	<0.05(4)
腎臓	0.08±0.05(4)*	0.06, <0.05(3)
小腸	0.17, <0.05(3)	<0.05(4)

検出限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

㊹ 牛(ホルスタイン種、雄4頭/群/時点)にフロルフェニコールとして40 mg 及びフルニキシシ  
として2.2 mg 量を単回皮下投与(0.133 mL/体重)し、最終投与1、3、5、10、15、30及び45  
日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量  
法により測定した。

表39: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	10	15
筋肉	2.07±0.65(4)	1.17±0.4(4)	0.22±0.07(4)	0.14±0.08(4)	0.1±0.06(4)*
脂肪	0.95±0.09(4)	0.84±0.75(4)	0.27±0.18(4)*	0.26±0.16(4)	
肝臓	1.83±0.8(4)	1.59±0.65(4)	0.47±0.26(4)	0.23±0.06(4)	0.12±0.06(4)*
腎臓	7.13±2.03(4)	3.3±1.62(4)	1.58±0.64(4)	0.54±0.33(4)	0.1±0.08(4)*
小腸	1.82±1.15(4)	0.92±0.12(4)	0.25±0.09(4)	0.26±0.16(4)	0.13±0.06(4)*

表 39: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg) (つづき)

組織	最終投与後日数	
	30	45
筋肉	0.10, <0.05 (3)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.08, <0.05 (3)	<0.05 (4)
小腸	0.09±0.04 (4)*	<0.05 (4)

検出限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

\*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

#### 4. ADIの評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフロルフェニコールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

##### (1) 毒性学的ADIについて

無毒性量: 1 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 52 週間

安全係数: 100

ADI: 0.01 mg/kg 体重/day

##### (2) 微生物学的ADIについて

フロルフェニコールの微生物学的影響について利用可能なものは、*in vitro*のMIC<sub>50</sub>のみであり、国際的コンセンサスが得られている手法として、MICcalc<sup>\*1</sup>に0.0013 µg/mL、結腸内容物に220 g、細菌が暴露される分画に40%、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0013 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.4^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.012$$

\*1: 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の平均90%信頼限界の下限値

\*2: VICHガイドラインでは、結腸内微生物が利用する用量分画を1-尿中に排泄された(経口投与量の)分画として計算できる。ヒトのデータが好ましいが、なければ反すう動物以外のデータが要求される。ラットにおける経口投与試験で、約60%が尿中に排泄された知見をもとに推定した。

##### (3) ADIの設定について

毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較すると、毒性学的ADIの値がより小さくなることから、フロルフェニコールのADIは0.01 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

## 5. 諸外国における状況

JECFA 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において牛、豚等に、カナダにおいて牛、鶏等に、EUにおいて牛、魚介類等に、豪州において牛、豚等に、ニュージーランドにおいて牛、鶏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

フロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物とする。

諸外国においてフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物を規制対象物質として残留基準が設定されており、動物種によっては（特に魚介類）フロルフェニコールとその代謝物が同程度残留しているものがあるため、規制の対象としてフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH<sub>2</sub> に変換される代謝物とした。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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、暴露評価には、フロルフェニコールとしてのADI(0.01 mg/kg 体重/day)に、代謝物FFNH<sub>2</sub>/フロルフェニコールの分子量比0.69を乗じて、代謝物FFNH<sub>2</sub>に換算した値(0.0069 mg/kg 体重/day)を用いた。

	TMDI/ADI (%) <sup>注</sup>
一般 (1歳以上)	26.7
幼小児 (1~6歳)	46.9
妊婦	22.9
高齢者 (65歳以上)	28.2

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。

なお、本剤については、残留基準値の欄に記載のない食品及び表中にない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規則の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.3 0.3		○ ○		0.3 米国 0.3 EU	【<0.100(n=4)(米国)】 【<0.20(n=6)(EU)】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3 0.3		○ ○		0.3 ニューゼーランド 0.3 ニューゼーランド	【0.022±0.0290(n=4)(ニューゼーランド)】* 【0.14±0.06(n=6)(ニューゼーランド)】*
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4 7		○ ○		3.7 米国	【1.38±0.53(n=5)(米国)】 2.58±0.58(n=4)
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 1		○ ○		0.3 ニューゼーランド	【0.14±0.04(n=5)(ニューゼーランド)】 0.42±0.08(n=4)
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4 7		○ ○			【牛の肝臓参照】 【豚の肝臓参照】
鶏の筋肉 その他の家禽の筋肉	0.2		○			最大許容濃度:0.14 <0.01, 0.0153, 0.0176
鶏の脂肪 その他の家禽の脂肪	0.4		○			0.09±0.01(3)
鶏の肝臓 その他の家禽の肝臓	3		○		3 ニューゼーランド	【1.21±0.24(n=10)】
鶏の腎臓 その他の家禽の腎臓	1		○			0.32±0.01(3)
鶏の食用部分 その他の家禽の食用部分	3		○			【鶏の肝臓参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1				1 米国	【0.21±0.1(n=18)(ニジマス)(米国)】
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	8		○			筋肉:2.4±0.28(n=3)
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.3		○			内臓:5.42±0.86(n=3)(ウナギ)※
魚介類(その他の魚類に限る。)	1		○		1 米国	0.12, 0.08, <0.005(ブリ)
魚介類(貝類に限る。)						【0.16±0.06(n=20)(ナマス)(米国)】
魚介類(甲殻類に限る。)						
その他の魚介類						

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。

\*: ニューゼーランドでは定量限界(0.05 ppm)未満の分析値のデータも含めて算出した値で基準値を設定している(休薬期間 牛:28日、豚15日、鶏3日時点)

※ 魚介類(ウナギ目に限る。)の基準値については、筋肉と内臓の重量比を9:1と仮定して筋肉と内臓の合計の残留濃度を算出した結果を元に設定した。

フロルフェニコールの推定摂取量 (単位: µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm) *2	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	4.6*1	2.9*1	6.3*1	3.0*1
牛の脂肪	0.3				
牛の肝臓	4	0.4	0.0	5.6	0.0
牛の腎臓	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	4	2.0	0.0	13.6	1.6
豚の筋肉	0.3	12.6*1	10.0*1	13.0*1	9.2*1
豚の脂肪	0.3				
豚の肝臓	7	0.7	3.5	0.0	0.7
豚の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	7	4.2	2.1	0.7	2.8
鶏の筋肉	0.2	7.5*1	5.4*1	7.9*1	5.6*1
鶏の脂肪	0.4				
鶏の肝臓	3	2.1	1.5	0.0	2.4
鶏の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	3	5.7	3.6	8.7	4.2
魚介類 (さけ目魚類に限る。)	1	10.5	5.3	4.0	12.2
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)	8	13.6	2.4	11.2	17.6
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.3	10.2	4.4	6.1	12.7
魚介類 (その他の魚類に限る。)	1	27.4	12.3	15.5	37.1
計		101.4	53.5	92.6	109.0
ADI 比 (%) *3		26.7	46.9	22.9	28.2

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

\*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い方の値を用いた。

\*2: 代謝物FFNH<sub>2</sub>として\*3: フロルフェニコールとしてのADI(0.01 mg/kg 体重/day)に代謝物FFNH<sub>2</sub>/フロルフェニコールの分子量比0.69を乗じて、代謝物FFNH<sub>2</sub>に換算した値(0.0069 mg/kg 体重/day)を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年 9月13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17年11月29日	暫定基準告示
平成18年 7月18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19年 1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19年 8月30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19年12月 6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 6月20日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成20年 8月 7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20年10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20年12月 9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 4月21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 8月18日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年 3月 1日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年 3月 4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組合員活動部部长
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)

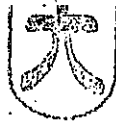
答申

フロルフェニコール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.3
豚の筋肉	0.3
牛の脂肪	0.3
豚の脂肪	0.3
牛の肝臓	4
豚の肝臓	7
牛の腎臓	0.3
豚の腎臓	1
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	4
豚の食用部分	7
鶏の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.4
鶏の肝臓	3
鶏の腎臓	1
鶏の食用部分	3
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	8
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.3
魚介類(その他の魚類に限る。)	1

※今回基準値を設定するフロルフェニコールは、フロルフェニコールを代謝物FFNH<sub>2</sub>[(1R,2S)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-アミノ-3-フルオロ-1-プロパノール]に換算したもの及び加水分解により代謝物FFNH<sub>2</sub>に変換される代謝物を代謝物FFNH<sub>2</sub>に換算したものの和とする。

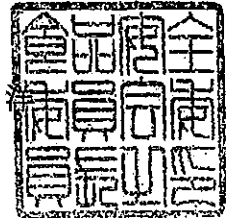
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第656号  
平成27年8月18日

厚生労働大臣  
塩崎 恭久 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤



食品健康影響評価の結果の通知について

平成27年4月21日付け厚生労働省発食安0421第1号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフロルフェニコ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

フロルフェニコールの一日摂取許容量を0.01 mg/kg 体重/日とする。



別添

動物用医薬品評価書

フロルフェニコール

(第2版)

2015年8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	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	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○ 要 約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	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. 開発の経緯及び使用状況等	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (豚)	8
(3) 薬物動態試験 (牛)	9
2. 残留試験	10
(1) 残留試験 (豚)	10
(2) 残留試験 (牛)	11
3. 急性毒性試験	13
(1) 急性毒性試験	13
4. 亜急性毒性試験	13
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	13
(2) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)	14
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(4) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ)	15
5. 慢性毒性及び発がん性試験	16
(1) 52週間慢性毒性試験 (ラット)	16
(2) 52週間慢性毒性試験 (イヌ)	17
(3) 104週間発がん性試験 (ラット)	17
(4) 2年間発がん性試験 (マウス)	18
6. 繁殖毒性試験及び発生毒性試験	18
(1) 二世世代繁殖試験 (ラット)	18

(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	19
(3) 発生毒性試験 (マウス) .....	19
7. 遺伝毒性試験 .....	19
8. 一般薬理試験 .....	20
(1) 中枢神経系への作用 .....	20
(2) 心臓、循環系への作用 .....	20
(3) 体性神経系への作用 .....	21
(4) 末梢自律神経系への作用 .....	21
(5) 血液凝固系に対する作用 .....	21
(6) その他 .....	21
9. 微生物学的影響に関する特殊試験 .....	21
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....	21
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....	22
10. ヒトにおける知見について .....	22
(1) ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響 .....	22
11. その他 .....	22
III. 食品健康影響評価について .....	23
1. 繁殖毒性及び発生毒性について .....	23
2. 遺伝毒性/発がん性について .....	23
3. 毒性学的影響のエンドポイントについて .....	23
4. 微生物学的影響のエンドポイントについて .....	23
5. 食品健康影響評価 .....	24
<別紙1: 代謝物略称> .....	24
<別紙2: 検査値等略称> .....	25
<参照> .....	26

## <審議の経緯>

### 第1版関係

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第1項関連)について要請(厚生労働省発食安第0913007号)、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第2項関連)について要請(厚生労働省発食安第0718021号)、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 1月 12日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第2項関連)について要請(厚生労働省発食安第0112020号)
- 2007年 1月 15日 関係書類の接受
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 3月 13日 第71回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 4月 27日 第73回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 5月 30日 第75回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 6月 22日 第77回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 7月 12日 第198回食品安全委員会(報告)
- 2007年 7月 12日 から8月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 8月 28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
- 2007年 8月 30日 第204回食品安全委員会  
(同日付け厚生労働大臣に通知)

### 第2版関係

- 2015年 4月 23日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第1項関連)について要請(厚生労働省発食安0421第1号)、関係書類の接受
- 2015年 4月 28日 第559回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2015年 6月 26日 第104回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 8月 12日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 8月 18日 第573回食品安全委員会  
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
寺尾 允男 (委員長代理)  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉 直子  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (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

第2版関係

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)  
山添 康 (委員長代理)  
熊谷 進  
吉田 緑  
石井 克枝  
堀口 逸子  
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

第1版関係

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙  
明石 博臣  
江馬 眞

大野 泰雄  
菅野 純  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 洋幸

寺本 昭二  
長尾 美奈子  
中村 政幸  
林 眞  
藤田 正一

(2007年2月13日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙  
明石 博臣  
江馬 眞  
大野 泰雄

小川 久美子  
波谷 淳  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
津田 修治  
寺本 昭二

長尾 美奈子  
中村 政幸  
林 眞  
藤田 正一  
吉田 緑

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)

井上 松久 (座長代理)

青木 宙

明石 博臣

江馬 眞

小川 久美子

渋谷 淳

嶋田 甚五郎

鈴木 勝士

津田 修治

寺本 昭二

長尾 美奈子

中村 政幸

林 眞

平塚 明

藤田 正一

吉田 緑

<食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

第2版関係

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長\*)

今井 俊夫 (座長代理\*)

荒川 宜親

池 康嘉

石原 加奈子

今田 千秋

桑形 麻樹子

小林 健一

下位 香代子

高橋 和彦

戸塚 恭一

中山 裕之

細川 正清

宮島 敦子

宮本 亨

山田 雅巳

山中 典子

吉田 敏則

\*: 2013年10月10日から

<第104回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

唐木 英明

## 要 約

広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である「フロルフエニコール (Florfenicol)」(CAS No. 73231-34-2) について、食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態試験 (牛) 及び残留試験 (牛) が提出された。

評価に用いた試験成績は薬物動態 (ラット、豚、牛)、残留 (豚、牛)、急性毒性 (ラット、マウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性 (イヌ、ラット)、発がん性 (ラット、マウス)、繁殖毒性及び発生毒性 (ラット、マウス)、遺伝毒性並びに微生物学的影響に関する試験成績等である。

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験において一部陽性の所見がみられたが、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験においては全て陰性であったことから、生体にとって問題となる毒性はないと考えられた。また、発がん性は認められなかったことから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると判断した。

各毒性試験の NOAEL の最小値はイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の 1 mg/kg 体重/日であった。毒性学的一日摂取許容量 (ADI) はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。一方、微生物学的影響から導き出された ADI は 0.012 mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、フロルフエニコールの食品健康影響評価については、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日を設定した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

# 1. 評価対象動物用医薬品の概要

## 1. 用途

合成抗菌剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：フロルフエニコール

英名：Florfenicol

(参照 2、3)

## 3. 化学名

CAS (No. 73231-34-2)

英名：2,2-Dichloro-*N*[(1*S*,2*R*)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)-phenylethyl]-acetamide

(参照 4)

## 4. 分子式

$C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$

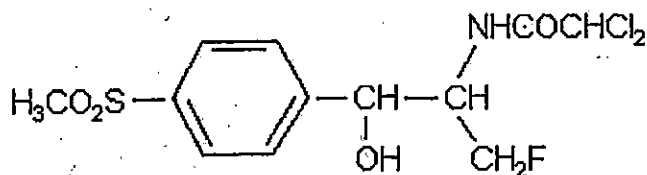
(参照 2、3)

## 5. 分子量

358.2

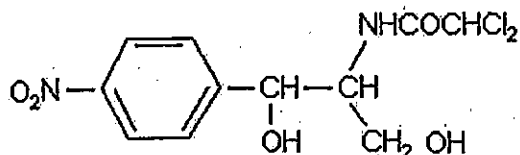
(参照 2、3)

## 6. 構造式



(参照 2、3)

<参考> クロラムフェニコール (Chloramphenicol)



## 7. 開発の経緯及び使用状況等

フロルフエニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。効果は一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害する。(参照 5)

フロルフエニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜の他、一部の魚類にも使用されている。米国、EU 諸国においても牛、豚、鶏、羊及び魚類 (finfish) に対して使用が認められている。ヒト用医薬品としての使用はない。



今回、フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛（搾乳牛を除く。）の注射剤の承認及びフロルフェニコールを有効成分とする豚の経口投与剤の適用拡大（動物種（牛）の拡大）に伴う残留基準設定に係る評価が厚生労働大臣から要請されたものである。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品承認時申請書資料等をもとに、フロルフェニコールの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2～43）

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 6 匹）に  $^{14}\text{C}$  標識フロルフェニコールを 7 日間経口投与（65 mg/kg 体重）し、1 及び 6 回目の投与後 24 時間までの尿と糞が採取された。

1 回目投与後 24 時間の尿中に平均して総投与放射活性の約 62.7%（雄：59.2%、雌：66.2%）、糞中に約 16.1%（雄：19.6%、雌：12.6%）が排泄された。6 回目投与後 24 時間では、尿中に平均して総投与放射活性の約 60.4%（雄：52.4%、雌：68.5%）、糞中には約 23.9%（雄：30.4%、雌：17.4%）が排泄された。総投与放射能に対する回収率は低下したが、排泄経路の割合はほぼ同じであった。被験動物は 7 回目投与 2 時間後に安楽死、剖検され組織中の分布が調べられた。血液中より高い放射活性を示した臓器は肝臓と腎臓であった。（参照 6）

さらに上記で採取された、血漿、尿、糞及び肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の代謝物の同定が試みられている。TLC、HPLC により各試料を分離したところ、試料の種類により存在比は異なるものの 5 種類に分離された。（参照 7）尿、糞についてさらに詳細に検討されたところ、これらは未変化体の他、フロルフェニコールアミン（FFNH<sub>2</sub>）、フロルフェニコールオキサミド酸（FFCOOH）、フロルフェニコールアルコール（FFOH）、モノクロロフロルフェニコールであった。尿中からは未変化体、糞中からは FFNH<sub>2</sub><sup>2</sup> が主に検出された。（参照 8）

#### (2) 薬物動態試験（豚）

豚（ランドレース種、3 頭）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）において、T<sub>max</sub> は 1 時間であり、その時の血清中濃度の C<sub>max</sub> は約 4.2 µg/mL、T<sub>1/2</sub> は約 5.2 時間であった。投与 1 及び 8 時間後の組織中分布を調査したところ、1 時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の 2 倍以上を示した。8 時間後ではこれらの濃度は全ての組織で 1/2 程度に低下していた。代謝物の FFCOOH は肝臓、腎臓、胆汁、血漿で認められたが 8 時間後では肝臓、腎臓で 1/2 程度となり、未変化体と同様の挙動を示した。FFNH<sub>2</sub> は未変化体の 1/10 未満で、FFOH はほとんど検出されなかった。未変化体及び代謝物を合計し

1 ベンゼン環の炭素すべてに標識

2 抱合体含む

て24時間までに投与量の約57%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。(参照9) :

### (3) 薬物動態試験 (牛)

牛(ホルスタイン種、3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)において、 $T_{max}$ は1時間であり、その時の血清中濃度の $C_{max}$ は約1.6  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約18.2時間であった。投与2及び24時間後の組織中分布を調査したところ、2時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪、血漿で認められたが24時間後では未変化体と同様に減少した。FFNH<sub>2</sub>は未変化体の1/5程度で、FFOHはさらに微量であった。未変化体及び代謝物を合計して48時間までに投与量の約52%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。(参照10)

子牛(4頭/群)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与又は皮下投与(40 mg/kg 体重)において、筋肉内投与時の血清中濃度の $C_{max}$ は15.1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$ の中央値は1.0時間、 $T_{1/2}$ は12.2時間<sup>3</sup>、AUC(投与から最終測定値まで)は194  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は213  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

皮下投与時の血清中濃度の $C_{max}$ は2.93  $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{max}$ の中央値は4.0時間、 $T_{1/2}$ は79.8時間<sup>4</sup>、AUC(投与から最終測定値まで)は101  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は265  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。(参照11)

子牛(3頭/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20 mg/kg 体重)及び反復筋肉内投与(10 mg/kg 体重/日を3日間)した試験が実施されている。試験終了後14日間の休薬期間を設け、投与方法を入れ替えて同様に投与を行なった。

単回皮下投与群の血漿中濃度の $C_{max}$ は投与6時間後に認められ、投与24時間後で1.0 ppmまで低下した。反復筋肉内投与群の血漿中濃度の $C_{max}$ は3日間とも投与3時間後に認められ、投与24時間後で1 ppm以下に低下した。(参照12)

子牛(ホルスタイン種系、雄3頭/群)にフロルフェニコールを単回経口投与(5又は10 mg/kg 体重)又は単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)し、薬物動態試験が実施された。

各投与群における薬物動態パラメーターを表1に示した。経口投与の2群は、いずれも投与1~2時間後に最高値を示し、投与48時間後には検出限界(0.02  $\mu\text{g/mL}$ )未満となった。

5 mg/kg 体重を経口投与した群における投与後72時間の尿及び糞中の各代謝物濃度を測定し、投与量に対する排泄率を表2に示した。フロルフェニコール及びその代謝物はほとんどが投与後24時間までに尿中に排泄され、尿中排泄の主体はフロルフェニコ-

<sup>3</sup> 調和平均。

<sup>4</sup> 調和平均。

ルであった。

10 mg/kg 体重を経口投与した群における投与 2 時間後の組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を表 3 に示した。(参照 44、45)

表 1 牛におけるフロルフェニコール単回投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (µg·hr/mL)
経口	5	4.1	1.3	4.8	37.0
経口	10	4.8	2.0	3.9	52.4
筋肉内	10	1.5	1.7	28.7	35.8

表 2 牛におけるフロルフェニコール経口投与後 72 時間の  
フロルフェニコール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率 (%) <sup>a</sup>

試料 (n=3)	フロルフェニ コール	代謝物			計
		FFOH	FFNH <sub>2</sub>	FFCOOH	
糞	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
尿	70.4	9.3	3.9	5.9	89.6
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

a: 分析時の添加回収率による補正值

表 3 経口投与 2 時間後の牛組織中のフロルフェニコール  
及び代謝物の濃度 (µg/mL 又は µg/g) <sup>a</sup>

試料 (n=3)	フロルフェニ コール	代謝物		
		FFOH	FFNH <sub>2</sub>	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10~0.15	<0.10~0.51	0.34
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
肺	4.76	<0.10~0.43	0.29	1.16
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25

a: 平均値又は測定値の範囲 (検出限界(0.10 µg/mL 又は µg/g)未満の測定値を含む場合)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚)

豚 (ランドレース種、3~4 か月齢、15 頭/群) にフロルフェニコールを 5 日間連続して筋肉内投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、投与 28 日後までの血漿、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。10 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿中に定量限界 (血漿: 0.05 µg/mL、その他: 0.05 µg/g) を下回る微量が認められたが、その他の組織は定量限界未満であり、血漿中濃度も投与 7 日後以降定量限界未満であった。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿及び腎臓中、7 日後の腎臓中では定量限界を下回る微量が認められたが、その他の組織では定量限界未満

であり、14日後以降は腎臓でも定量限界未満であった。その他の組織は投与3日後以降定量限界未満であった。(参照13)

豚(交雑種(LW)、約2か月齢、16頭/群)にフロルフェニコールを5日間連続筋肉内投与(10又は20 mg/kg体重/日)し、投与21日後までの血清、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

10 mg/kg体重/日投与群では、投与1日後の腎臓で0.10~0.24 µg/g、注射部位筋肉で0.10~3.52 µg/g、注射部位周辺部筋肉で0.24 µg/gが検出された。20 mg/kg体重/日投与群では、投与1日後の血清及び組織中に残留が観察され、特に注射部位筋肉で高濃度(8.21~192.52 µg/g)であった。両投与群とも、投与3日後以降には全ての試料で検出限界(血清及び組織:0.05 µg/g)未満となった。(参照14)

## (2) 残留試験(牛)

3~4か月齢の子牛(ホルスタイン種、雌3頭/時点/群)及び約2か月齢の子牛(ホルスタイン種、雌3頭/時点/群)にフロルフェニコールを3日間連続して筋肉内投与(10又は20 mg/kg体重/日)し、投与1、5、10、20及び30日後に血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

3~4か月齢の子牛において、10 mg/kg体重/日投与群で投与1日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均262.06 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で72.44 µg/g、腎臓で1.30 µg/g、筋肉で1.19 µg/g、血漿で0.72 µg/mL、肝臓で0.34 µg/gであった。小腸では3例中1例が検出限界(0.05 µg/g)未満、2例は0.59及び1.03 µg/gであった。脂肪では全例が検出限界未満であった。投与5日後では、注射部位筋肉で平均9.09 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で1.01 µg/g、血漿で0.13 µg/g、腎臓で0.05~0.19 µg/gであった。肝臓及び筋肉では3例中1例が検出限界未満となり、脂肪及び小腸では全例が検出限界未満であった。投与10日後では注射部位筋肉の2例を除き全て検出限界未満となり、休薬20日以降では全試料で検出限界未満となった。20 mg/kg体重/日投与群では、投与1日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均1,208.91 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で132.59 µg/g、腎臓で5.22 µg/g、小腸で3.00 µg/g、肝臓で2.47 µg/g、血漿で2.20 µg/mL、筋肉で1.23 µg/g、脂肪で0.64 µg/gであった。投与5日後では注射部位筋肉で平均27.65 µg/g、注射部位周辺部筋肉で1.26 µg/gとなり、腎臓、筋肉、血漿、小腸及び肝臓でも検出されたが、脂肪は検出限界未満であった。投与10日後では、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉及び腎臓での各3例中2例を除き全て検出限界となり、投与後20日以降は全試料で検出限界未満となった。(参照15)

約2か月齢の子牛において、10 mg/kg体重/日投与群で投与1日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均452.83 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で99.67 µg/g、腎臓で1.27 µg/g、血漿に0.45 µg/g、筋肉で0.43 µg/g、小腸で0.39 µg/g、肝臓で0.10~0.43 µg/gであった。脂肪では3例中1例で0.10~0.20 µg/gであり、2例は検出限界(0.05 µg/g)未満であった。投与5日後では、注射部位筋肉で平均5.88 µg/g、注射部位周辺部筋肉の3例中1例の0.05~0.10 µg/gを除いて検出限界未満となり、投与10日後以降は全試料が検出限界未満となった。20 mg/kg体重/日投与群で、投与1日後の血漿及び組

織中濃度は注射部位筋肉で平均1,178.46 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で254.42 µg/g、腎臓で4.05 µg/g、肝臓で1.36 µg/g、血漿で1.33 µg/g、筋肉で1.03 µg/g、小腸で0.90 µg/g、脂肪で0.10~0.40 µg/gであった。投与5日後には、注射部位筋肉で平均926.52 µg/g、注射部位周辺部筋肉で533.71 µg/g、血漿で0.10~0.34 µg/g、腎臓で0.10~0.29 µg/gであった。肝臓、筋肉及び小腸では3例中1例が検出限界未満となり、脂肪は全例検出限界未満となった。投与10日後では、注射部位筋肉(3例中2例)及び注射部位周辺部筋肉(3例中1例)を除いて検出限界未満となり、投与20日後以降は全試料が検出限界未満となった。(参照16)

約2~4か月齢の子牛(ホルスタイン種、雄3頭/時点/群)及び4~8か月齢の牛(ホルスタイン種、雄3頭/時点/群)にフロルフエニコールを単回皮下投与(20又は40 mg/kg体重)し、投与1、5、30、40及び50日後に血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位直下筋肉、注射部位直下の周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

約2~4か月齢の牛において、投与1日後の血漿及び組織中濃度は、20及び40 mg/kg体重投与群の注射部位直下筋肉でそれぞれ平均41.44及び17.61 µg/g、次いで周辺部筋肉で5.60及び6.29 µg/g、腎臓で1.64及び2.26 µg/g、血漿で1.42及び1.50 µg/g、肝臓で1.18及び1.25 µg/g、筋肉で1.12及び1.16 µg/g、小腸で0.43及び0.75 µg/g、脂肪で0.18及び0.15 µg/gであった。その後、両投与群において、投与5日後に脂肪中濃度が検出限界(0.05 µg/g)未満となり、投与30日後以降には全試料が検出限界未満となった。(参照17)

4~8か月齢の牛において、投与1日後の血漿及び組織中濃度は、20及び40 mg/kg体重投与群の注射部位直下筋肉でそれぞれ平均592及び679 µg/g、次いで周辺部筋肉で143及び26 µg/g、腎臓で2.1及び2.6 µg/g、筋肉で0.78及び1.9 µg/g、肝臓で0.79及び1.3 µg/g、血漿で0.71及び1.2 µg/g、小腸で0.60及び0.95 µg/g、脂肪で0.22及び1.0 µg/gであり、投与5日後においても全試料が検出された。投与30日後では、20 mg/kg体重投与群で筋肉(3例中2例)、脂肪及び血漿(各3例中1例)で、40 mg/kg体重投与群で血漿及び小腸(各3例中2例)、投与部位直下筋肉及び筋肉(各3例中1例)を除いて検出限界(0.05 µg/g)未満となり、投与40日後以降には、両投与群とも全試料が検出限界未満となった。(参照18)

子牛(ホルスタイン種、1~2か月齢、4頭/時点)を用い、同様の試験設定で2試験の残留試験を実施した。牛にフロルフエニコールを5日間経口投与(10 mg/kg体重/日、代用乳に混和して朝の給餌時に投与)し、最終投与1、2、3及び4日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフエニコール濃度を測定した。

試験1及び試験2の結果を表4に示した。

試験1では、最終投与1日後に、肝臓及び筋肉で4例中2例、腎臓及び小腸では4例中3例にフロルフエニコールが検出され、検出濃度は0.05~0.39 µg/gであった。脂肪では全例で検出限界(0.05 µg/g)未満であった。最終投与2日後では、肝臓、腎臓、筋肉及び小腸のそれぞれ4例中1例に検出(0.07~0.11 µg/g)され、最終投与3及び4日後には、分析した全例で検出限界未満となった。(参照44、46)

試験2では、最終投与1日後に肝臓及び小腸で4例中3例、腎臓及び筋肉では全例にフロルフェニコールが検出され、検出濃度は0.07~0.53 µg/gであった。脂肪では全例で検出限界(0.05 µg/g)未満であった。最終投与2及び3日後には、全例で検出限界未満となった。(参照44、47)

表4 牛における5日間経口投与後の組織中残留濃度(µg/g)

試験	組織 (n=4)	最終投与後時間(日)			
		1	2	3	4
1	肝臓	<0.05~0.19	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	腎臓	<0.05~0.39	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	小腸	<0.05~0.19	<0.05~0.11	<0.05	<0.05
	筋肉	<0.05~0.38	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05		
2	肝臓	<0.05~0.18	<0.05	<0.05	
	腎臓	0.16~0.53 (0.31)	<0.05	<0.05	
	小腸	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	
	筋肉	0.07~0.09 (0.08)	<0.05	<0.05	
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	

( ) : 平均値、/ : 分析せず

### 3. 急性毒性試験

#### (1) 急性毒性試験

ICR マウスに対する2,000 mg/kg 体重までの経口投与及び3,000 mg/kg 体重までの腹腔内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。(参照19)

SD ラットに対する2,000 mg/kg 体重までの経口投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。腹腔内投与によるLD<sub>50</sub>は雌で1,865 mg/kg 体重、雄で2,047 mg/kg 体重であった。(参照20)

### 4. 亜急性毒性試験

#### (1) 4週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(SD系、雌雄各10匹/群)を用いた強制経口投与(0、20、65又は200 mg/kg 体重/日)による4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態では全投与群に腹部膨満、軟便が認められた。これらは腸内細菌への影響に伴う二次的影響と考えられた。

体重変化では、200 mg/kg 体重/日投与群で増体重の低値が認められた。摂餌量では200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値が認められた。

血液学的検査では65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でMCV、MCHの高値、200 mg/kg 体重/日投与群でRBCの低値が認められた。雌では200 mg/kg 体重/日投与群でMCV、MCHの高値、RBCの低値のほか、Hb、Htの低値が認められた。65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で好中球の低値とリンパ球の低値傾向による総WBCの低値が認められ、このうち好中球については全投与群で低値を示した。雌では全投与群で好中球の低値が

認められた。

血液生化学的検査では、いくつかのパラメーターで変動が認められたが雌雄で相関はみられなかった。

尿検査では、特に被験物質投与に起因する異常は認められなかった。

臓器重量では、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の相対及び絶対重量、雌で顎下腺、心臓の相対及び絶対重量の低値が認められた。雌では更に 65 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の相対及び絶対重量の低値を示した。

剖検では、全投与群で盲腸の拡張、200 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮、軟化が認められた。

病理組織学的検査では、全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で回腸、盲腸、結腸の拡張、胸骨髄の細胞密度の低下、精細管の萎縮が認められた。65 mg/kg 体重/日以上投与群の肺で認められた肺重量の変化は、対応する組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。(参照 21)

## (2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、10、50、200 又は 400 mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態、体重、摂餌量、摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査については実施されていない。

臓器重量では、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量、雌で相対及び絶対重量の増加が認められた。

剖検では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

病理組織学的検査は、対照群と 400 mg/kg 体重/日投与群についてのみ実施されているが、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった。(参照 22)

## (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、各群半数については 13 週間の投薬後 4 週間無処置で飼育し、回復性が確認されている。

一般状態、摂餌量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

体重では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加量の低値が認められ、雄の 7 週、雌の 8 週以降では体重も低値を示した。

摂水量については 100 mg/kg 体重/日投与群の雄でわずかに高値であった。

血液学的検査では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH、MCV の高値、RBC、Hb の低値が認められ、Hb を除き回復期間後も同様の傾向が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全投与群と雌の 30 mg/kg 体重/日以上投与群で A/G 比の高値を伴う TP の低値が認められた。

尿検査、眼検査に異常は認められなかった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。

剖検では投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣の小型化と軟化が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群で盲腸の拡張が認められ、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群でも散見された。盲腸の拡張は休薬により回復した。

病理組織学的検査は、精巣と顎下リンパ節を除き対照群と 100 mg/kg 体重/日投与群についてのみ実施されている。投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日投与群の全例で精子形成が停止した高度な精細管の萎縮が両側性に認められた。30 mg/kg 体重/日投与群では精巣に変化は認められなかったものの、精巣上体管内の脱落精上皮細胞の増加が認められた。この脱落細胞の増加は有意ではないが、10 mg/kg 体重/日投与群の回復期間においても認められた。全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮の頻度上昇が認められた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。(参照 23)

#### (4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、約 4 か月半齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたゼラチンカプセル経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態、体重、摂餌量については特に異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、糞検査、眼検査は 6 週及び 12 週時点で実施されている。

血液学的検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC の低値、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb の低値傾向が認められ、12 週時点では対照群と比較して有意となった。100 mg/kg 体重/日投与群で WBC の減少が、雄では 6 及び 12 週、雌では 12 週時点で認められた。好中球数の減少は、雄の全投与群、雌では 100 mg/kg 体重/日投与群で認められた。骨髓検査では投与に関連した異常は 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を除き認められなかった。この雄 1 例では血液学的検査で好中球減少症が認められた。また、骨髓検査で骨髓の低形成部が散見され、赤芽球系細胞の減少による骨髓球/赤芽球比の増加が確認された。しかし、同個体の顆粒球系細胞に異常は認められず、骨髓巨核球数も十分みられた。血液生化学的検査では、12 週の 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、100 mg/kg 体重/日投与群の 6 週の雌及び 12 週の雌で T.Chol の高値が認められ、100 mg/kg 体重/日投与群の値は背景対照の上限であった。尿検査に異常は認められず、糞便中に潜血は認められなかった。



臓器重量では、全投与群の雄及び30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の高値、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣及び前立腺重量の低値が認められた。

剖検では特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、全投与群で小葉中間帯の肝細胞肥大とグリコーゲン野の拡大、小脳顆粒層及び脊髄の灰白質に空胞化が認められ、その頻度は100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で有意に増加した。100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の精細管萎縮、腎臓の尿細管拡張が認められた。

本試験におけるNOAELは決定できなかった。(参照24)

イヌ(ビーグル種、約6か月齢、雌雄各4匹/群)を用いたゼラチンカプセル経口投与(0、1、3又は12 mg/kg 体重/日)による13週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、対照群及び12 mg/kg 体重/日投与群についてはさらに2匹ずつに並行して投与し、投与期間終了後4週間の回復期間を設定し、休薬による回復状況が観察された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼検査については特に異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、特に異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは3 mg/kg 体重/日であった。(参照25)

## 5. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 52週間慢性毒性試験(ラット)

ラット(SD系、雌雄各20匹/群)を用いた強制経口投与(0、3、12又は48 mg/kg 体重/日)による52週間慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態では、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れが高頻度で認められた。

体重では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。ただし、雄の体重増加量の減少の程度は逆転していた。また、12 mg/kg 体重/日投与群の雌でも体重増加量の減少傾向が認められたが有意差はなかった。

摂餌量及び摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査は12、25、38及び50週に実施されている。12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では全ての検査時にRBCの低値、MCH及びMCVの高値が認められた。3 mg/kg 体重/日投与群の雄及び雌では検査時期によって異なる結果が得られ、あいまいであった。

血液生化学的検査については、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び48 mg/kg 体重/日投与群の雌でTPの低値が認められた。これは、A/G比の高値を伴っていた。

<sup>6</sup> 104週 of 発がん性/慢性毒性試験の中間処置群

尿検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

眼検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣重量の減少、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓重量の高値が認められた。

剖検では、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の小型化及び/又は軟化が認められた。

病理組織学的検査では、48 mg/kg 体重/日以上投与群で精細管の萎縮、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体管内に脱落精上皮細胞の増加が認められた<sup>6</sup>。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。(参照 26)

## (2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたゼラチンカプセル経口投与 (0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日) による 52 週間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態、体重、摂餌量、摂水量、眼科検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査については特に異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、3 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例にも軽度な同様の所見が認められた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、抗生物質の長期又は高用量投与などで報告されていることから、3 mg/kg 体重/日投与群で観察された軽度な同病変についても投与との関連性が示唆された。また、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝細胞のグリコーゲン変性が認められた。

本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。(参照 27)

## (3) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 50 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、3、12 又は 48 mg/kg 体重/日) による 104 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れの頻度の増加が認められた。

体重では、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。

摂餌量及び摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査は 26、52、78 及び 104 週に実施されている。赤血球と白血球に関連したいくつかのパラメーターに影響が認められ、48 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH、MCV の高値、雌で MCH 及び MCV の高値並びに RBC の低値が認められた。白血球については総 WBC 及び好中球の低値が用量相関性はないものの全投与群の雌雄で散発的に認められた。

<sup>6</sup> 3 mg/kg 投与群でも対照群に比べて、精細管萎縮の発現頻度に増加が認められる。

血液生化学的検査は実施されていない。

剖検では、雄の 12 mg/kg 体重/日以上投与群の肝臓で白色巣又は白色斑の発生頻度の増加、48 mg/kg 体重/日投与群で小型及び/又は軟化した精巣の発生頻度の増加が認められた。

病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日以上投与群で両側性の精細管の萎縮、精巣上体細管内の脱落精上皮細胞の増加、48 mg/kg 体重/日投与群で両側性の精子形成欠如が認められた<sup>7</sup>。

肝臓における変異肝細胞巣の発生頻度の増加が 48 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

精巣間細胞腫の頻度の増加が 48 mg/kg 体重/日投与群で認められ、同様の変化が 3 mg/kg 体重/日投与群でも認められたが、用量相関性がなく、背景病変の発生率との差はごくわずかであることから、発がん性を示すものではないと考えられた。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。(参照 28)

#### (4) 2年間発がん性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 50 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、20、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による 2 年間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般状態、体重、摂餌量、飲水量及び血液学的検査に差は認められなかった。

血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量については報告されていない。

剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で両側性の精巣胚上皮細胞の変性が認められ、精巣上体の精子数減少又は無精子を伴っていた。

発がん性については 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で対照群と比較して肝細胞がんの頻度が増加したが、出現頻度自体は背景対照の範囲内であり、対照群における発生率が例外的に低かった (50 例中 0 例) ことに起因する偶発的なものと判断された。これ以外には発がん性を疑わせる所見は認められず、マウスに発がん性は認められなかった。(参照 29)

## 6. 繁殖毒性試験及び発生毒性試験

繁殖毒性試験及び発生毒性試験については以下の試験が行われた。なお、ウサギを用いた発生毒性に関する予備試験が実施されたが、0.5 mg の低用量投与においても腸内細菌叢への影響によるものと考えられる摂食量や体重の減少などの母体毒性が認められた。このことからウサギを用いた発生毒性試験は実施できなかった。

#### (1) 二世世代繁殖試験 (ラット)

SD ラットを用いた強制経口投与 (0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日) による二世世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F<sub>0</sub> 世代では、雌雄各 28 匹/群にフロルフェニコールの PEG400 溶液を交配開始前 10 週から 2 回の繁殖 (F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>) 期間中 (交配・妊娠・授乳期間中) を通じて投与した。

<sup>7</sup> 有意差は認められないものの、3 mg/kg 体重/日投与群でも対照群に比べて精巣に対する影響 (精細管萎縮、精子形成欠如) の増加が認められている。

F<sub>1a</sub>は離乳後に剖検に供され、F<sub>1b</sub>動物は雌雄各24匹/群を選抜し、各投与量の被験物質を生後25日から2回の繁殖(F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)期間中を通して投与した。

12 mg/kg 体重/日投与群で雄F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の精巣上体重量が有意に低かった。

12 mg/kg 体重/日投与群でF<sub>2b</sub>の生後4~21日の生存率の低値が見られた。

母動物及び児動物に対するNOAELは、いずれも3 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照30)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD系、雌17~24匹/群) の妊娠6~17日に強制経口投与 (0、4、12又は40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施されている。母動物は妊娠20日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表及び骨格所見等について検討した。

妊娠ラットについては、12 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の低下、飲水量の増加がみられた。

胎児については、40 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重は低値を示した。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に差は認められなかった。

母動物に対するNOAELは4 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは12 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。(参照31)

## (3) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1系、雌29~30匹/群) の妊娠6~15日に強制経口投与 (0、1、3又は60 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施されている。母動物は妊娠17.5日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表・内臓及び骨格所見等について検討した。

妊娠マウス及び胎児において投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

母動物及び胎児に対するNOAELは、いずれも60 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。(参照32)

## 7. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表5及び6にまとめた。

表5 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験) (参照33)	ラット初代培養肝細胞	10、25、50、100、250、500、1,000、2,500 µg/mL	陰性 <sup>a</sup>
前進突然変異試験(Tk) (参照34)	L5178Y マウスリンパ腫細胞	125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL (-S9)	陰性 <sup>b</sup>
		125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL (+S9)	用量依存性及び再現性なし <sup>c</sup>
		62.5、125、250、500、1,000、1,500、2,000 mg/mL (+S9)	陰性 <sup>d</sup>

染色体異常試験 (参照 35)	CHO 培養細胞 (CHO-10 B4)	313、625、1,250、2,500 µg/mL (+S9 ; 6h)	陽性 <sup>e</sup> (2,500 µg/mL)
		62.5、125、625、1,250 µg/mL (- S9 ; 24h)	陰性 <sup>f</sup>

a : 5,000 µg/mL では細胞致死。

b : 全用量で中程度から高度の細胞毒性 (成長率約 14~38%)。2,000 µg/mL 以上では一部溶解せず。

c : 125、1,000、2,000 µg/mL で変異の出現率が増加したが、用量依存性、再現性なし。2,000 µg/mL 以上では一部溶解せず。

d : 2,000 µg/mL では完全には溶解せず。500 µg/mL 以上で用量相関的な生育阻害が認められた。(500 µg/mL で 35%、2,000 µg/mL で 69%)

e : 2,500 µg/mL で細胞毒性。1,250 µg/mL 以上で一部溶解せず。

f : 625 µg/mL 以上で細胞毒性。1,250 µg/mL 以上で一部溶解せず。

表 6 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験 (参照 36)	マウス骨髄	500、1,667、5,000 mg/kg 単回経口	陰性
		500、1,667、5,000 mg/kg 5 日間 強制経口	陰性
小核試験 (参照 37)	マウス骨髄	5,000 mg/kg、単回経口	陰性

上記のように、*in vitro* の CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験において、+S9 の条件下で細胞毒性の認められる用量でのみ陽性所見が認められたので、この陽性所見は細胞毒性に起因する非特異的な影響と考えられる。*in vivo* の骨髄染色体異常試験、小核試験はいずれも陰性であった。これらのことから、フロルフェニコールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

## 8. 一般薬理試験

### (1) 中枢神経系への作用

一般行動 (マウス ; Irwin 法) では、100 mg/kg 体重以上の腹腔内投与で一過性の自発運動の低下、300 mg/kg 体重以上では反応性の低下、3,000 mg/kg 体重では非特異的な全身抑制による鎮静状態がみられ (特に異常は認められず)、一部の動物が死亡した。急性脳波 (ウサギ ; 電極測定) については 1,000 mg/kg 体重の腹腔内投与、体温 (ウサギ) については 1,000 mg/kg 体重までの皮下投与において影響は認められなかった。(参照 38)

### (2) 心臓、循環系への作用

ウレタン麻酔されたウサギに腹腔内投与した時の呼吸数、血圧、心拍数が測定されている。呼吸数については 300 mg/kg 体重では影響は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重では減少傾向を示した。血圧については 300 mg/kg 体重では 60 分まで下降傾向、1,000 mg/kg 体重では 180 分まで下降が認められた。心拍数については 1,000 mg/kg 体重で減少が認められた。(参照 38)

### (3) 体性神経系への作用

前脛骨筋収縮（ウレタン麻酔ウサギ；直接・関節電気刺激）では1,000 mg/kg 体重までの腹腔内投与において影響は認められなかった。（参照 38）

### (4) 末梢自律神経系への作用

ウサギの摘出回腸を用いた自動運動（ $10^{-4}$  g/mL まで）、モルモット摘出回腸を用いた単独及びアセチルコリン、ヒスタミン、塩化カリウムによる収縮への影響（ $10^{-4}$  g/mL まで）、モルモットの摘出精管を用いたノルエピネフリン、塩化カリウムによる収縮への影響（ $10^{-4}$  g/mL まで）には影響を与えなかった。

小腸輸送能（マウス；炭末輸送）では3,000 mg/kg 体重、ウサギの子宮運動（バルーン挿入による圧変化測定）、ウサギの瞳孔測定では1,000 mg/kg 体重までの皮下投与で影響は認められなかった。

なお、ウサギの瞳孔測定に用いられた動物のうち300 mg で1例、1,000 mg で2例がその後14日までの間に死亡した。（参照 38）

### (5) 血液凝固系に対する作用

ウサギ血液の凝固（傾斜法）、ウサギ血液の溶血性（肉眼比色）では $5 \times 10^{-4}$  g/mL の濃度までのフロルフェニコールの影響を受けなかった。（参照 38）

### (6) その他

その他、尿所見（ラット；尿量、pH、糖、潜血、タンパク質、ケトン体、浸透圧、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 測定）が3,000 mg/kg 体重までの皮下投与で検討され、用量相関性は定かではなかったが、1,000 mg/kg 体重の投与で $\text{K}^+$ の減少が認められ、有意差はないが $\text{Na}^+$ の増加傾向が認められた。その他のパラメーターには投与による影響は認められなかった。（参照 38）

## 9: 微生物学的影響に関する特殊試験

### (1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、*Bifidobacterium* spp.、*Bacteroides fragilis*、*Escherichia coli*、*Eubacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Streptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Proteus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.について各10菌株を用いて測定されたフロルフェニコールに対する（幾何平均）MIC<sub>50</sub>は0.36 (*Fusobacterium* spp.) ~11.9 (*Proteus* spp.)  $\mu\text{g/mL}$ であった。（参照 39）

菌名	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>30</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC 幾何平均 ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>E. coli</i> (aerob.)	5.9	12.5	8.6
<i>E. coli</i> (anaerob.)	4.7	12.5	7.0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1.7	4.6	2.8
<i>B. fragilis</i>	2.3	3.8	2.8
<i>Eubacterium</i> spp.	1.06	3.1	1.5

<i>Clostridium</i> spp.	2.1	3.6	2.3
<i>Streptococcus</i> spp.	4.0	4.0	4.0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0.36	0.78	0.5
<i>Lactobacillus</i> spp.	0.8	1.5	1.2
<i>Proteus</i> spp.	11.9	25.1	17.1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0.39	0.75	0.6

## (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成18年度食品安全確保総合調査動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査(平成18年9月～平成19年3月実施)において、ヒト臨床分離株等に対するフロルフェニコールの約 $5 \times 10^6$  CFU/spotにおけるMICが調べられている。(参照40)

菌名	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<i>E. coli</i>	30	4	4-8
<i>Enterococcus</i> spp.	30	4	4
<i>Bacteroides</i> spp.	30	2	1-4
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	0.25	0.12-1
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	2	0.5-4
<i>Eubacterium</i> spp.	20	4	2-4
<i>Clostridium</i> spp.	30	8	4-16
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	1	0.5-2
<i>Prevotella</i> spp.	20	1	0.5-1
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	4	2-16
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	1	1

調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されているのは*Fusobacterium* spp.の0.25  $\mu\text{g/mL}$ であった。

## 10. ヒトにおける知見について

### (1) ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響

フロルフェニコールのヒト臨床における使用歴はないが、類縁物質のクロラムフェニコールでは再生不良性貧血が重篤な副作用として指摘されており、生化学的メカニズムは解明されていないもののニトロ基が関与するとされている。フロルフェニコールはニトロ基を有しておらず、毒性試験における骨髓像も再生不良性貧血を示唆する所見は得られていない。(参照41～42)

### 11. その他

フロルフェニコールは、FDA及びEMEAにおいて評価され、一日摂取許容量(ADI)が設定されている。

急性、亜急性・慢性(ラット13、52週、イヌ13週、52週)、発がん性(マウス、ラット2年)、二世世代繁殖試験(ラット)、催奇形性試験(ラット)、遺伝毒性試験(*in vitro*);

前進突然変異 (マウスリンフォーマ)、染色体異常 (CHO)、UDS (ラット初代肝細胞)、*in vivo*; 染色体異常 (マウス骨髄)、小核 (マウス骨髄) が検討されている。遺伝毒性・発がん性ともないとされ、毒性学的 ADI として  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日 (FDA: ラット二世代繁殖試験の NOAEL  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日に安全係数 100、EMEA: イヌ 52 週慢性毒性試験の NOAEL  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日に安全係数 100) が設定されている。微生物学的影響については、EMEA は *Fusobacterium* の  $\text{MIC}_{50}$  の  $0.36 \mu\text{g}/\text{mL}$  に CVMP の算定式を適用して、 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日の微生物学的 ADI を設定している。なお、FDA では評価実施当時  $25 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以下のものについては微生物学的影響を考慮していない。(参照 5、36)

### III. 食品健康影響評価について

#### 1. 繁殖毒性及び発生毒性について

繁殖毒性及び発生毒性については、ラットの二世代繁殖試験、ラット、マウスの発生毒性試験が実施されている。ラットの二世代繁殖試験において  $12 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日の投与量で雄に精巣上体重量の低値と  $F_{20}$  児に生存率の低値が認められ、母動物及び児動物に対する NOAEL は  $3 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日であった。また、ラット、マウス共に催奇形性は認められなかった。

#### 2. 遺伝毒性/発がん性について

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験において陽性の所見が認められたが、これは細胞毒性に起因すると考えられた。また、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験においてはいずれも陰性であった。以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験については、ラットを用いた 104 週間発がん試験及びマウスを用いた 2 年間発がん試験が実施された。いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかった。

#### 3. 毒性学的影響のエンドポイントについて

報告された各種の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験において  $3 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌で認められた胆嚢上皮の嚢胞性過形成であった。本試験においては  $12 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、 $3 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌 1 頭にも軽度な同様の所見が認められた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、抗生物質の長期又は高用量投与などで報告されていることから、 $3 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日投与群で観察された軽度な同病変についても投与との関連性があると判断された。NOAEL は  $1 \text{ mg}/\text{kg}$  体重/日であった。

#### 4. 微生物学的影響のエンドポイントについて

微生物学的影響については現時点で利用可能なものは *in vitro* の  $\text{MIC}_{50}$  のみであり、国際的コンセンサスが得られている手法として、 $\text{MIC}_{\text{calc}}^*1$  に  $0.0013 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 40%、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合は下記の通りとなる。



$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0013 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.4^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1: MIC<sub>ca</sub>; 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

\*2: VICH ガイドラインでは、結腸内微生物が利用する用量分画を 1 尿中に排泄された (経口投与量の) 分画として計算できる。ヒトのデータが好ましいが、なければ反すう動物以外のデータが要求される。ラットにおける経口投与試験で、約 60%が尿中に排泄された知見をもとに推定した。

## 5. 食品健康影響評価

フロルフェニコールについては、生体にとって問題となる遺伝毒性及び発がん性を示さ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。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮し、毒性学的データからは ADI 0.01 mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的影響から導かれた ADI は 0.012 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的データから導かれる ADI (0.01 mg/kg 体重/日) と微生物学的データから導かれる ADI (0.012 mg/kg 体重/日) を比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、フロルフェニコールの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、フロルフェニコ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当と考えられる。

フロルフェニコール 0.01 mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

<別紙1：代謝物略称>

略称等	化学名
FFNH <sub>2</sub>	フロルフエニコールアミン (アミノ体)
FFCOOH	フロルフエニコールオキサミド酸 (オキサミン酸体)
FFOH	フロルフエニコールアルコール (アルコール体)

<別紙2：検査値等略称>

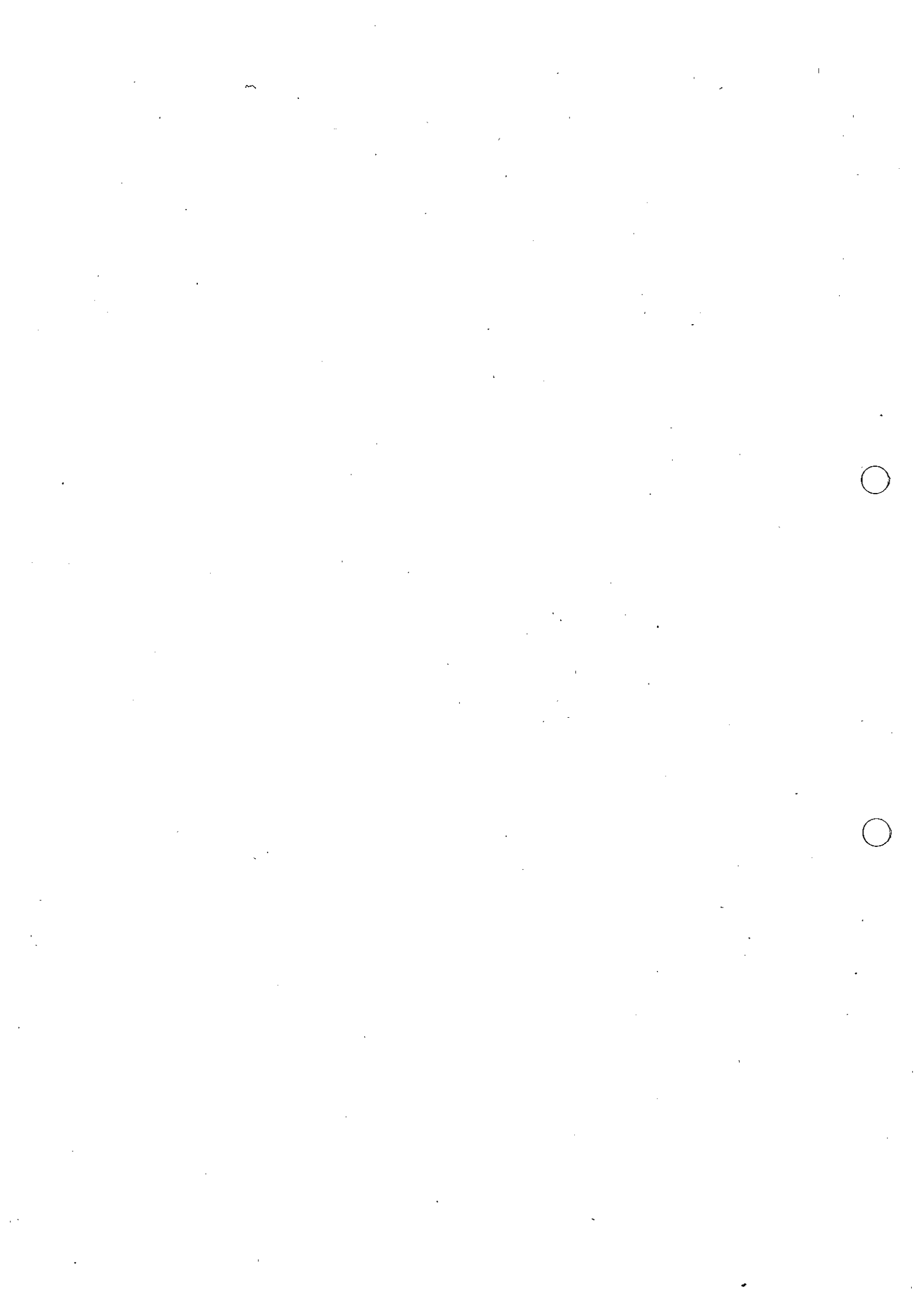
略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	最高血 (漿) 中濃度
CVMP	欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高血 (漿) 中濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力
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. ナガセ医薬品株式会社. 物理的、科学的試験に関する資料（非公表）
3. ナガセ医薬品株式会社. 物理化学的性状、規格及び検査方法（非公表）
4. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, FLORFENICOL, Summary Report (1), 公表年不明
6. ナガセ医薬品株式会社. A Study of the Absorption, Distribution and Excretion of Total Radioactivity Following Multiple Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-Sch 25298 to Rats. (IRI Report No.4553)（非公表）
7. ナガセ医薬品株式会社. Profiling of radioactivity in tissues and excreta from rats following multiple oral administration of <sup>14</sup>C-Sch25298 to Rats. (IRI Report No.4533 addendum 1)（非公表）
8. ナガセ医薬品株式会社. Distribution, metabolism and excretion of <sup>14</sup>C-Sch25298 in Rats following seven consecutive oral dose. (Study Notebook No 26495)（非公表）
9. ナガセ医薬品株式会社. 豚にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄.（非公表）
10. ナガセ医薬品株式会社. 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄.（非公表）
11. ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol pharmacokinetics studies in cattle (Report number A-27558). (STUDY NO.2220E-61-V95-273-01)（非公表）
12. ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol Plasma Concentration Analysis Report (Schering-Plough Research Institute Study Number: 02193). (SPAH Study Number:E02-041-01)（非公表）
13. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 G-92-4）.（非公表）
14. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 92-005）.（非公表）
15. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 TK920131, 京動研 813 号）.（非公表）
16. ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 92-162R）.（非公表）
17. ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 TK030029, 京動研 2094 号）.（非公表）
18. ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 03-124）.（非公表）
19. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールのマウスを用いた経口及び腹腔内投与による急性毒性試験（試験番号 87-146,147）.（非公表）
20. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールのラットを用いた経口及び腹腔内投与に

- よる急性毒性試験 (試験番号 87-144,155) . (非公表)
21. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 4 week Oral Toxicity Study in Rats (IRI Report No. 3911). (非公表)
  22. ナガセ医薬品株式会社. 13 week Oral dose range finding in Mice (IRI Report No.5092). (非公表)
  23. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 13 week Oral Toxicity Study in Rats with 4 week Recovery Period (IRI Report No.5111). (非公表)
  24. ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs (IRI Report No.5149). (非公表)
  25. ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs with a 4 week recovery Period (IRI Report No.7062). (非公表)
  26. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 52 week Kill Rats (IRI Report No.5793). (非公表)
  27. ナガセ医薬品株式会社. 52 week Oral Toxicity in Dogs (IRI Report No.7455). (非公表)
  28. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Chronic Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 104 week Kill Rats (IRI report No.7357). (非公表)
  29. ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Carcinogenicity Study in Mice (IRI Report No.7375). (非公表)
  30. ナガセ医薬品株式会社. Two Generations Reproduction Study in Rats (IRI Report No.7086). (非公表)
  31. ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 Teratogenicity Study in Rats (IRI Report No.5277). (非公表)
  32. ナガセ医薬品株式会社. SCH 25298 Teratogenicity Study in MICE: A Retest with Lower Doses (IRI Report No. 7381). (非公表)
  33. ナガセ医薬品株式会社. Evaluation of SCH-25298 in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20991) (非公表)
  34. ナガセ医薬品株式会社. Mutagenicity Evaluation of SCH 25298 in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20989) (非公表)
  35. ナガセ医薬品株式会社. Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro. (IRI Report No.4703) (非公表)
  36. FDA: NADA Number: 141-063
  37. ナガセ医薬品株式会社. Micronucleus test in bone marrow of CD-1 Mice. (IRI Report No.4738) (非公表)
  38. ナガセ医薬品株式会社. フロルフェニコールの一般薬理試験 最終報告 (試験番号 87-139) . (非公表)
  39. ナガセ医薬品株式会社. Antibacterial Activity of FLORFENICOL Against Human

- Gut Microflora (Report Number: A-26701). (非公表)
40. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査.
  41. JECFA: CHLORAMPHENICOL. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series No. 53, 2005.
  42. グットマン・ギルマン 薬理書 第 10 版; 廣川書店 (2003)
  43. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用の手引き、協和企画 (2004)
  44. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料概要 (非公表)
  45. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 吸排-1 (非公表)
  46. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性-1 (非公表)
  47. 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2% 液動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性-2 (非公表)

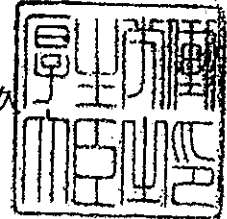


大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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ダプロフェンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



# ベダプロフェン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、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：ベダプロフェン [ Vedaprofen ]

(2) 用途：抗炎症薬

ベダプロフェンはアリールプロピオン酸誘導体の非ステロイド系抗炎症薬で、シクロオキシゲナーゼを阻害し起炎性物質であるプロスタグランジンの産生を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を発揮すると考えられている。

海外においては、馬の筋・骨格疾患に伴う疼痛又は炎症を治療する目的で、ベダプロフェン塩酸塩のゲル状の経口投与剤及び注射剤が用いられている。

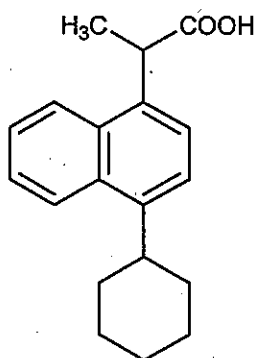
日本において、動物用医薬品又はヒト用医薬品としての承認はない。

(3) 化学名

2-(4-Cyclohexylnaphthalen-1-yl)propanoic acid (IUPAC)

4-Cyclohexyl- $\alpha$ -methyl-1-naphthaleneacetic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 282.38

(5) 適用方法及び用量

ベダプロフェンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法	使用国	休薬期間
ベダプロフェンを有効成分とする経口ゲル剤	馬 初回投与として2 mg/kg 体重を経口投与し、その後、12時間間隔で1 mg/kg 体重を最大14日間経口投与する。	EU	12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

ベダプロフェン

② 分析法の概要

i) 筋肉、肝臓及び腎臓

試料に1 mol/L酢酸・アセトン (1:1) 混液を添加して酢酸エチルで抽出し、C<sub>18</sub>カラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (FL) (HPLC-FL) で定量する。

ii) 脂肪

試料に1 mol/L酢酸・アセトン (1:1) 混液を添加して*n*-ヘキサンで抽出し、0.5 mol/L水酸化ナトリウム溶液で抽出する。C<sub>18</sub>カラムを用いて精製した後、HPLC-FLで定量する。

定量限界：0.02 mg/kg

(2) 残留試験結果

馬 (2~10才齢、体重180~360 kg、雌及び去勢雄各2頭/群) にベダプロフェンを1日2回14日間経口投与 (初回2 mg/kg体重、以降1 mg/kg体重) し、最終投与4、8及び12日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるベダプロフェンの残留濃度を、HPLC-FLにより測定した。

表1. 馬にベダプロフェンを経口投与した後の組織中のベダプロフェン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	4	8	12
筋肉	<0.02(4)	<0.02(4)	<0.02(4)
脂肪	<0.02(4)	<0.02(4)	<0.02(4)
肝臓	0.112±0.061(4)	0.044±0.024(4)	<0.02(2), 0.025, 0.030
腎臓	1.918±1.239(4)	0.488±0.441(4)	0.265±0.200(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

### 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたベダプロフェンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.125 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 90日間

安全係数：1000

ADI：0.00013 mg/kg 体重/day

イヌを用いた90日間亜急性毒性試験において一群当たりの動物数が少ないものの、薬物動態試験から、ヒトにおけるベダプロフェンの経口投与による半減期はイヌよりも短いと認められ、また、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として10を追加することが適当と考えた。

### 4. 諸外国における状況

JECFAにおいて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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて馬に基準値が設定されている。

### 5. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

ベダプロフェンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。  
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	5.6
幼小児 (1~6歳)	4.7
妊婦	5.3
高齢者 (65歳以上)	5.5

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

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05				0.05 EU	【<0.02 (n=4)(EU)(投与後12日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02				0.02 EU	【<0.02 (n=4)(EU)(投与後12日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1				0.1 EU	【<0.02-0.030 (n=4)(EU)(投与後12日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1				1 EU	【0.265±0.200 (n=4)(EU)(投与後12日)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1					【その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓参照】

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

(別紙2)

ベダプロフェンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}$  /人/day)

食品名	基準値 案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.05	0.4*	0.1*	0.4*	0.4*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.02				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	1				
計		0.4	0.1	0.4	0.4
ADI 比 (%)		5.6	4.7	5.3	5.5

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

\*: 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19年 5月22日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成25年11月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成28年 5月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年 5月27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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長  
○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組合員活動部部長  
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

ベダプロフェン

食品名	残留基準値
	ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 <sup>注2)</sup>	1

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

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





府食第935号  
平成25年11月18日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第05220.07号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたベダプロフェ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

ベダプロフェンの一日摂取許容量を0.00013 mg/kg 体重/日とする。

# 動物用医薬品評価書

## ベダプロフェン

2013年11月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品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確認評価部会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝）試験	7
(1) 薬物動態試験（ヒト）①	7
(2) 薬物動態試験（ヒト）②	7
(3) 薬物動態試験（イヌ）	8
(4) 薬物動態試験（馬）	9
2. 残留試験	10
3. 遺伝毒性試験	10
4. 急性毒性試験	11
5. 亜急性毒性試験	11
(1) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	11
(2) 亜急性毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ）〈参考データ〉	12
6. 慢性毒性及び発がん性試験	12
7. 生殖発生毒性試験	13
(1) 生殖発生毒性試験（ラット）	13
(2) 発生毒性試験（ウサギ）	13
(3) 生殖発生毒性試験（イヌ）	13
(4) 生殖毒性試験（馬）〈参考データ〉	14
(5) 生殖毒性試験（ラット、ウサギ、イヌ及び馬）〈参考データ〉	14
8. その他	14
(1) 抗原性試験（モルモット）	14
(2) 薬理学的作用	14

(3) 馬における安全性 <参考データ> .....	14
(4) ヒトにおける知見 .....	15
(5) その他の試験 .....	16
III. 食品健康影響評価 .....	16
1. EMEA における評価 .....	16
2. 食品健康影響評価について .....	16
・表 10. EMEA における各種試験の無毒性量等 .....	18
・別紙 検査値等略称 .....	19
・参照 .....	20

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)  
2007年 5月 22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0522007号)、関係資料の接受  
2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2008年 4月 23日 第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2013年 8月 1日 第155回動物用医薬品専門調査会  
2013年 10月 7日 第490回食品安全委員会 (報告)  
2013年 10月 8日から2013年11月6日まで 国民からの意見・情報の募集  
2013年 11月 12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 11月 18日 第494回食品安全委員会 (報告)  
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

- |                 |                |               |
|-----------------|----------------|---------------|
| (2008年12月20日まで) | (2009年6月30日まで) | (2011年1月6日まで) |
| 寺田 雅昭 (委員長)     | 見上 彪 (委員長)     | 小泉 直子 (委員長)   |
| 見上 彪 (委員長代理)    | 小泉 直子 (委員長代理)  | 見上 彪 (委員長代理*) |
| 小泉 直子           | 長尾 拓           | 長尾 拓          |
| 長尾 拓            | 野村 一正          | 野村 一正         |
| 野村 一正           | 畑江 敬子          | 畑江 敬子         |
| 畑江 敬子           | 廣瀬 雅雄          | 廣瀬 雅雄         |
| 本間 清一           | 本間 清一          | 村田 容常         |

\* : 2009年7月9日から

- |                |               |
|----------------|---------------|
| (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〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長\*)  
寺本 昭二 (座長代理\*\*)  
石川 さと子 能美 健彦  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
中村 政幸 渡邊 敏明

\* : 2009年10月23日から

\*\* : 2009年11月30日から

(2011年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
寺本 昭二 (座長代理)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺岡 宏樹 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 山手 丈至  
能美 健彦 渡邊 敏明

(2012年6月30日まで)

三森 国敏 (座長\*)  
山手 丈至 (座長代理\*)  
石川 さと子 福所 秋雄  
石川 整 舞田 正志  
小川 久美子 松尾 三郎  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 渡邊 敏明  
能美 健彦

\* : 2011年11月11日から

(2013年9月30日まで)

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

(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 能美 健彦  
青山 博昭 舞田 正志  
石川 さと子 松尾 三郎  
石川 整 官田 昌明  
川治 聡子 山崎 浩史  
須永 藤子 吉田 和生  
辻 尚利 吉田 敏則  
寺岡 宏樹 渡邊 敏明

\* : 2013年10月22日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
今井 俊夫 頭金 正博  
津田 修治 能美 健彦\*  
寺本 昭二

\* : 2008年4月23日から

## 要 約

抗炎症薬である「ベダプロフェン」(CAS No. 71109-09-6) について、EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ヒト、イヌ及び馬)、残留 (馬)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス及びラット)、亜急性毒性 (イヌ)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ及びイヌ)、ヒトにおける知見等の試験成績である。

ベダプロフェンは、遺伝毒性試験の結果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。発がん性試験の結果は得られていないが、ベダプロフェンは発がん物質又はその可能性が示唆される薬物群に分類されてはいないことが EMEA から報告されており、現在までのところ発がんの危険性は報告されていない。したがって、食品安全委員会は、追加の安全係数を加えることによってベダプロフェンの 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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄における便潜血、血便等、雌における血液生化学的変化 (総タンパク質及びアルブミンの減少) 及び胃幽門部粘膜のびらんであり、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。本試験でみられた便潜血、血便等の一般状態、赤血球及び白血球パラメータの変化、消化管のびらん、潰瘍等は非ステロイド系抗炎症薬の副作用として報告されている事象と同様であり、これらの有害事象は全て可逆的であった。

食品安全委員会は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において一群当たりの動物数が少ないものの、薬物動態試験から、ヒトにおけるベダプロフェンの経口投与による半減期はイヌよりも短いと認められ、また、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

以上のことから、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 及び追加の 10) を適用し、ADI を 0.00013 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

抗炎症薬

### 2. 有効成分の一般名

和名：ベダプロフェン

英名：Vedaprofen

### 3. 化学名

IUPAC

英名：2-(4-cyclohexylnaphthalen-1-yl) propanoic acid

CAS (No. 71109-09-6)

英名：4-Cyclohexyl- $\alpha$ -methyl-1-naphthaleneacetic acid

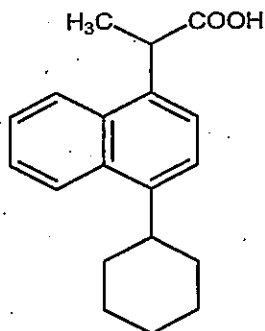
### 4. 分子式

$C_{19}H_{22}O_2$

### 5. 分子量

282.38

### 6. 構造式



(参照2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

ベダプロフェンは、アリアルプロピオン酸誘導体の非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) であり、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し炎症惹起物質であるプロスタグランジン (PG) の産生を抑制することにより、鎮痛・抗炎症作用を示す。(参照3~9)

ベダプロフェンは、エナンチオマー<sup>1</sup> (S(+))体及びR(-)体のラセミ混合物であり、*in vitro*ではS体はR体の約70倍のCOX阻害作用を有する。また、ベダプロフェン製剤は、COX-1に比較してCOX-2をより選択的に(8.75倍)阻害する。(参照3~5)

海外においては、馬の筋・骨格疾患に伴う疼痛又は炎症を治療する目的で、ベダプロフェン塩酸塩のゲル状の経口投与剤 (1 mg/kg 体重を1日2回) 及び注射剤 (2 mg/kg

<sup>1</sup> 互いに鏡像の関係にある立体異性体のこと。鏡像体ともいう。



体重を静脈内投与) が用いられている。(参照 3~5)

日本において、動物用医薬品又はヒト用医薬品としての承認はない。  
なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>2</sup>が設定されている。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEA 評価書 (1995 年及び 1996 年) 等を基に、ベダプロフェンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2~11)

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝) 試験

#### (1) 薬物動態試験 (ヒト) ①

患者 (疾病名不明、5 例) にベダプロフェン (50 mg 錠剤) を単回経口投与 (0 (プラセボ)、1 錠 (50 mg)、2 錠 (100 mg) 又は 4 錠 (200 mg)) し、薬物動態試験が実施された。例数を確保する目的で、休薬期間 (7 日間) の後、無作為に選択した用量を被験者に投与し、同じ試験を繰り返し行った。50 mg (5 例) 及び 100 mg (2 例) の投与 2 時間後 (表 1) 並びに 200 mg (5 例) の経時的な血漿中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

200 mg 投与時の薬物動態パラメータを表 2 に示した。全身クリアランスは比較的低かったことから、生物学的利用率は高い可能性が示唆された。みかけの分布容積は 10.7 L と低く、また、この値は他の NSAIDs と同程度であったことから、ベダプロフェンは細胞膜を透過せず細胞外に分布すると考えられた。(参照 6)

表 1 ヒト患者におけるベダプロフェン経口投与 (50 mg 及び 100 mg) 時の投与 2 時間後の血漿中濃度 (µg/mL)

投与量	50 mg 投与					100 mg 投与	
	1	2	3	4	5	1	2
被験者番号							
血漿中濃度 (µg/mL)	3.61	5.19	4.20	2.96	2.65	5.85	8.86

表 2 ベダプロフェン経口投与 (200 mg) 時の薬物動態パラメータ

C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (時間)	消失速度定数 (1/時間)	T <sub>1/2</sub> (時間)	AUC <sub>0~12h</sub> (µg·h/mL)	全身クリアランス (mL/分)	みかけの分布容積 (L)
15.5±1.9	2.10±0.94	0.258±0.053	2.82±0.78	78.20±16.90	44.2±9.2	10.70±3.00

数値: 平均値±SD、検出限界: 0.1 µg/mL

#### (2) 薬物動態試験 (ヒト) ②

一晚絶食した健常者 (12 例) に、ベダプロフェンを単回経口投与 (100 mg (4 例) 又は 200 mg (8 例)) し、単回経口投与時の薬物動態試験を実施した。その後、同被験者に投与 2 日目から 8 日目の朝まで同量を 12 時間間隔で反復経口投与し、反復投与時の薬物動態試験を実施した (計 100 又は 200 mg×14 回)。単回経口投与時及び反復経口投与時の経時的な血漿中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

<sup>2</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

単回経口投与時及び反復経口投与時における薬物動態パラメータを表3に示した。100 mg 及び 200 mg 投与群における各薬物動態パラメータは単回経口投与時及び反復経口投与時で同程度であった。単回経口投与時及び反復経口投与時における  $T_{max}$  (約 1.5 時間) 及び  $T_{1/2}$  (約 3 時間) は投与量にかかわらず同程度であった。200 mg 投与群の血漿中最高濃度 ( $C_{max}$ ) 及び薬物濃度曲線下面積 (AUC) は、100 mg 投与群に比較し単回投与時及び反復投与時ともに有意に高かった。(参照 6)

表 3 健常者におけるベダプロフェン単回及び反復経口投与 (100 及び 200 mg) 時の薬物動態パラメータ

投与群		$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )
100 mg (n=4)	単回	10.53±1.55	1.50±0.54	2.55±0.32	41.65±5.88
	反復	11.03±1.24	1.63±0.8	3.30±0.38	51.23±10.63
200 mg (n=8)	単回	16.24**±1.42	1.63±0.08	2.99±0.25	68.78*±7.39
	反復	18.40*±2.35	1.44±0.18	2.88±0.23	89.05*±10.52

平均値±SE、検出限界: 0.1  $\mu\text{g/mL}$

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.025$  (100 mg 投与群に対する 200 mg 投与群の比較を行った (Student's  $t$  検定。))

### (3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹) にベダプロフェンの水溶剤又はゲル化剤 (0.5 mg/kg 体重/日) を単回 (静脈内又は経口投与) 又は反復経口投与 (1 日 1 回、14 日間) し、薬物動態試験が実施された。ベダプロフェン及びそのエナンチオマーの血漿中濃度について HPLC を用いて測定した。

単回静脈内及び経口投与時におけるベダプロフェンの薬物動態パラメータを表 4 に示した。単回経口投与時における生物学的利用率は  $86 \pm 7\%$  (70~116%) であった。単回静脈内及び経口投与時では、 $T_{1/2}$  及び AUC は同程度であった。

反復経口投与時の投与 1、7 及び 14 日後における経時的な薬物動態パラメータを表 5 に示した。各薬物動態パラメータは各投与後日数間で同程度であった。

エナンチオマーの血漿中濃度は、R 体が優位であり、S 体に対する R 体の濃度比 (以下「R/S 比」という。) の経時的な変化は、単回経口投与時及び反復経口投与時で単回静脈内投与時と同様であった。

単回静脈内及び経口投与時のタンパク質結合率を測定したところ、約 0.01% が遊離体であった。結合型及び非結合型の R/S 比は大きく異なり、R 体の寄与は非結合型よりも 3.5 倍高かった (表 6)。(参照 10)

表 4 イヌにおけるベダプロフェン単回静脈内及び経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 時の薬物動態パラメータ

投与経路	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · h/mL)	生物学的利用率 (%)
静脈内投与	—	—	16.8±2.29	9,518±1,223	—
経口投与	2,739±277	0.63±0.14	12.7±2.1*	7,650±1,348	86±7

平均値±SE

n=6

\*: 9 例中 2 例では消失半減期は算出できなかった。

表 5 反復経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 時の薬物動態パラメータ

投与後日数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (時間)	AUC <sub>0~24</sub> (ng · h/mL)	C <sub>trough</sub> (ng/mL)
1 日	2,713±1,108	0.47±0.13	9,282±1,829	131±33
7 日	2,805±492	0.59±0.29	8,655±2,502	102±41
14 日	2,390±279	0.47±0.12	6,816±839	80±20.2

平均値±SE

表 6 単回静脈内及び経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) 時の投与 60 分後におけるタンパク質結合型及び非結合型の R/S 比

静脈内投与		経口投与	
結合型	非結合型	結合型	非結合型
1.76±0.172	0.495±0.048	1.57±0.11	0.446±0.032

#### (4) 薬物動態試験 (馬)

##### ① 吸収

馬においてベダプロフェンは、経口投与後速やかに吸収され、吸収率は 80~90%であった。

馬にベダプロフェンを単回 (2 mg/kg 体重) 及び反復経口投与 (初回 2 mg/kg 体重、次いで 1 mg/kg 体重を 12 時間間隔で 14 日間投与) したときの T<sub>max</sub> は投与 2 時間以内であり、C<sub>max</sub> は 5 µg/mL (単回投与) 及び 2.5 µg/mL (反復投与) であった。

反復経口投与では蓄積はみられず、速やかに定常状態に達した。吸収及び C<sub>max</sub> は食餌により低下した。食餌時の生物学的利用率は、食餌 2 時間前 (空腹時) に対し、50~60% であった (投与量不明)。(参照 3~5)

ベダプロフェンの静脈内投与 (投与量不明) による血中の濃度変化は二相性となり、T<sub>1/2</sub> は 6.39±5.15 時間で、平均滞留時間 (MRT: mean residence time) は 2.49±2.31 時間であった。静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) による血漿中濃度変化の第二相における T<sub>max</sub> は、投与後 8~24 時間、T<sub>1/2</sub> は 16 時間であったことから、腸肝循環していることが示唆された。(参照 5)

##### ② 分布

NSAIDs の他剤と同様に、ベダプロフェンは血漿中タンパク質との結合率が高く、血漿中濃度が 0.15~11 µg/mL の範囲では、血漿中タンパク質結合率は 99% 以上であった。

血漿中及び滲出液中 R 体の濃度は、薬理活性がより高い S 体より多かった。血漿中では S 体は R 体より滞留時間が短い、滲出液中では同程度であった。ベダプロフェンのタンパク結合性はエナンチオ選択性が高かった。(参照 3~5)

##### ③ 代謝

ベダプロフェンの第一相における代謝は、ベンゼン環でなく、主にシクロヘキサン環で起こっていた。血漿中では主要代謝物は未変化体ベダプロフェンで、次いで代謝物 VII (モノ水酸化体) であった。尿中では主要代謝物は代謝物 VII で、未変化体ベダプロフェ

ンはほとんどみられなかった。

尿中排泄率は投与量の約 70%で、糞中排泄率は 10~14%であった。全ての代謝物のトロンボキササン B<sub>2</sub> 合成阻害活性は、ベダプロフェンの 5~40%であり、主要代謝物である代謝物VIIの活性はベダプロフェンの 5%以下であった。(参照 3、4)

血漿中及び尿中の主要代謝物は、モノ水酸化体(代謝物VII又はD)であり、投与量の 9~13%を占めた。モノ水酸化体はエーテル及びグルクロン酸エステルに変換され、一部は抱合体として検出された。(参照 5)

#### ④ 排泄

ベダプロフェンの推奨用量の経口投与による尿中の未変化体ベダプロフェン及び第一相の代謝物は、投与 72 時間後には尿中に認められなかった。投与量の 95%は投与 10 時間以内に排泄された。(参照 5)

## 2. 残留試験

馬(2~10才齢、体重 180~360 kg、雌雄各 2頭/群)にベダプロフェン(ゲル化剤)を、臨床用量(初回 2 mg/kg 体重、以降 1 mg/kg 体重)で 1日 2回 14日間経口投与し、最終投与 4、8及び 12日後の可食組織(筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪)中のベダプロフェン濃度について HPLC を用いて測定した。

結果を表 7 に示した。筋肉及び脂肪中のベダプロフェン濃度は、定量限界(50 及び 20 µg/kg)未満であった。

ベダプロフェンの代謝物は、筋肉及び脂肪の抽出物中には検出されなかった。肝臓及び腎臓の抽出物中では微量の代謝物が検出され、最終投与 4日後の肝臓 4例中 2例を除き定量限界(20 µg ベダプロフェン相当量/kg)以下であった。代謝物が認められた 2例の肝臓では、モノ水酸化体(代謝物VII及びVIII)が検出され、その残留量はそれぞれ 40 及び 50 µg ベダプロフェン相当量/kg であった。(参照 3~6)

表 7 馬におけるベダプロフェン経口投与後の各組織中ベダプロフェン濃度(µg/kg)

各組織	最終投与後日数		
	4	8	12
肝臓	112±61	44±24	24±5*
腎臓	1,918±1,239	488±441	265±200
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ

平均値±SD; LOQ: 定量限界値(筋肉: 50 µg/kg、脂肪: 20 µg/kg)

\*: 定量限界値未満の検体を 20 µg/kg として算出。

## 3. 遺伝毒性試験

ベダプロフェンの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験の結果を表 8 及び 9 に示した。(参照 3~6)

表 8 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
遺伝子突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537、 TA1535	0、33、10.0、33.3、100、 333 µg/plate (±S9) *	陰性 (参照 6)
染色体異常試験	ヒト培養末梢リンパ球	10~100 µg/mL (-S9) * 100~333 µg/mL (+S9) *	陰性 (参照 6)
遺伝子前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 (HRRT 座位)	10~75 µg/mL (-S9) * 33~200 µg/mL (+S9) *	陰性 (参照 6)

\*: ラット肝臓由来

表 9 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
小核試験	SD ラット*、骨髄細胞	0、10、125 mg/kg 体重 (強制経口投与 (orally by oesophageal intubation))、24 時間間隔で 2 回投与	陰性 (参照 6)

\*: 雌雄各 5 匹群

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、ベダプロフェン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

マウスへの経口投与による LD<sub>50</sub> は 401~519 mg/kg 体重、ラットへの経口投与による LD<sub>50</sub> は 222~317 mg/kg 体重であった。(参照 3、4)

#### 5. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄、週齢不明、各 3 匹群) にベダプロフェン (ゲル化剤) を 1 日 1 回 90 日間経口投与 (0、0.0625、0.125、0.5、1.5 又は 2.5 mg/kg 体重/日) し、反復投与毒性試験を実施した。一般状態の観察、体重 (各週)、摂餌量 (各週)、摂水量 (1、6 及び 12 週) の測定、血液学的、血液生化学的及び尿検査 (1、2、4、8 及び 12 週)、剖検並びに病理組織学的検査を行った。また、ベダプロフェンによる有害事象が可逆性の変化であるかどうかを検討するため、13 週間投与後に 6 週間の回復群 (1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 2 匹群) を設定した。

一般状態では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に便潜血、黒色便、軟便、血便又は水様便がみられた。1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に口腔粘膜の蒼白がみられた。

血液学的検査では、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に赤血球のパラメータに対する影響 (ヘモグロビン値 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均血色素量 (MCH) の減少、網状赤血球数、正赤芽球数、有棘赤血球数及び多染性赤血球数の増加並びに赤血球大小不同) が認められた。1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に、

総白血球数 (WBC)、好塩基球数、桿状核球数、好中球数及び単球数の増加並びにリンパ球数の減少が認められた。0.125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 又はプロトロンビン時間 (PT) の短縮傾向がみられたが、対照群の雄での APTT の短縮がみられており、値の変動域も正常範囲内であったため、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学変化として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に総タンパク質 (TP) 及びアルブミン (Alb) の減少が認められた。

剖検所見として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に胃幽門部粘膜表面の褐色又は赤色の圧迫巣がみられた。1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に結腸及び直腸の粘膜表面の赤色斑がみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に食道粘膜表面の圧迫痕及び肺割面の嚢胞様変性を伴った結節がみられた。

病理組織学的所見として、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に胃幽門部粘膜のびらんが、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に胃幽門部粘膜の潰瘍が、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に広範囲な粘膜下組織の浮腫及び出血を伴う胃炎がみられた。1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に粘膜下組織の浮腫、出血、血管障害及び好酸球の集簇を伴う結腸炎がみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄に食道粘膜表面のびらん及び顆粒球を含む上皮内小胞、気管支拡張及びそれに伴う肺気腫が、2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌に腎乳頭壊死がみられた。

1.5 mg/kg 体重/日投与群においてみられた全ての有害事象は、投与終了 6 週間以内に正常範囲内に回復したことから、ベダプロフェンのイヌにおける毒性は、可逆的な毒性であった。(参照 6)

以上のことから、本試験における NOAEL を 0.125 mg/kg 体重/日と設定した。

## (2) 亜急性毒性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及びミニブタ) <参考データ>

ベダプロフェンの反復投与毒性試験及び忍容性試験 (ラット (13 週間)、ウサギ (3 週間)、イヌ (4~21 週間及び 13 週間) 及びミニブタ (13 週間)) において、他の NSAIDs と同様に、主な毒性作用として胃腸に対する影響が認められた (胃及び消化管の潰瘍及び腹膜炎)。その他の毒性作用としては、体重及び摂餌量の減少、再生性低色素性貧血、白血球増多症、生化学的パラメータへの影響並びに脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対する影響がみられている。これらの影響について、EMEA は、ベダプロフェンの薬理活性 (PG の合成阻害) によるものと考えられると評価している。

EMEA では、イヌの 13 週間亜急性毒性試験の 0.5 mg/kg 体重/日投与群でみられた胃腸病変の結果から経口試験における NOEL を 0.125 mg/kg 体重/日としている。(参照 3、4)

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

ベダプロフェンは発がん性があるものとして知られている薬物群に分類されていない。また、変異原性及び現在得られている毒性試験結果から発がん性を疑う所見はみられていないことから、EMEA における評価では、慢性毒性及び発がん性試験は必要では

ないと判断された。(参照 3~5)

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 生殖発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、雌 48 匹/群) の妊娠 6~18 日にベダプロフェンを経口投与 (0、5、15 又は 35 mg/kg 体重/日) し、生殖発生毒性試験が実施された。35 mg/kg 体重/日投与群では授乳中期に母毒性が認められたため、投与量を 25 mg/kg 体重/日に変更した。妊娠 20 日に各投与群の一部 (20 匹以上/群) の胎児について、内臓及び骨格の異常の有無を調べた。残りの母動物を分娩させ、授乳期間中もベダプロフェンを投与した。

母動物では、妊娠期間中の体重増加量、摂餌量及び平均妊娠期間に影響はみられなかった。15 mg/kg 体重/日以上投与群で、授乳期間中の体重増加量及び摂餌量の低下がみられた。

胎児では、投与による影響は認められなかった。同腹児数及び生存率に影響はみられなかった。

児動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の低下がみられた。(参照 6)

本試験における母動物及び児動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 35 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (NZW 種、雌 16 匹/群) の妊娠 6~18 日にベダプロフェン懸濁液 (溶媒: カルボキシメチルセルロース (CMC)) を経口投与 (0、5、15 又は 40 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に胎児の内臓及び骨格異常並びに変異を調べた。

母動物では、15 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加量、摂餌量及び糞便量の低下がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群で、初期胚死亡数の増加及び流産 (1 例) がみられた。初期胚の死亡は一般に投与期間中に母動物の体重が顕著に減少した個体にみられたことから、母体毒性による二次的な変化の可能性が示唆された。

生存胎児の内臓の異常 (奇形及び変異) の発生率及び骨化に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

本試験における母動物に対する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験 (イヌ)

イヌ (雌 4 頭/群) にベダプロフェンを妊娠 4~5 週 (妊娠中期) 又は妊娠 6~7 週 (妊娠後期) の 2 週間経口投与 (1 mg/kg 体重/日 (臨床用量の 2 倍)) し、生殖発生毒性試験が実施された。

母動物の一般状態、妊娠期間、生存胎児数及び胎児に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

#### (4) 生殖毒性試験 (馬) <参考データ>

馬 (雌 4 頭/群) にベダプロフェン (ゲル化剤) を 1 日 2 回 (2 mg/kg 体重/回 (臨床用量の 2 倍))、妊娠早期 (2~3 か月)、中期 (4~6 か月) 及び後期 (9~11 か月) に 1~13 日間経口投与し、生殖毒性試験が実施された。

平均妊娠日数、出産時の心拍数、呼吸数、体温、出産から立ち上がりまでの時間及び出産から最初のほ乳までの時間に投与による影響はみられなかった。(参照 6)

#### (5) 生殖毒性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及び馬) <参考データ>

ベダプロフェンの生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性試験 (ラット、ウサギ、イヌ及び馬) が実施された。

EMEA では、胎児毒性は認められなかったとしておりこれらの試験結果でみられた母体毒性 (体重、摂餌量及び糞便量の減少、脾腫並びに腸間膜リンパ節肥大) から、母動物に対する NOEL を 5 mg/kg 体重/日としている。

また、2 世代生殖毒性試験は行われていない。ベダプロフェンの使用は一時的であり、また、得られている生殖発生毒性試験の結果からは、繁殖への影響、胎児毒性又は催奇形性は認められなかったこと、及び他の NSAIDs は生殖に影響しないことが報告されていることから、2 世代生殖毒性試験は必須ではないとしている。

ベダプロフェンは分娩時に必要な PGF<sub>2α</sub> の合成阻害作用を有するため、分娩直前の投与は禁止されている。(参照 3~5)

### 8. その他

#### (1) 抗原性試験 (モルモット)

モルモット (Dunkin-Hartley 系) に対するベダプロフェンの腹腔内及び表皮投与ではアレルギー作用は認められなかった。(参照 3~6)

#### (2) 薬理学的作用

異なる数種の動物における反復投与毒性試験及び忍容性試験結果から得られたベダプロフェンの主な毒性は、他の NSAIDs と同様に、消化管毒性 (潰瘍及び腹膜炎) であった。その他の毒性として、体重及び摂餌量の減少、再生性低色素性貧血 (regenerative hypochromic anaemia)、白血球増多症 (leucocytosis)、生化学的異常、脾臓、胸腺、肝臓及び腎臓に対する影響がみられたが、これらの有害事象は可逆的な変化であった。以上から、ベダプロフェンの毒性試験においてみられた有害事象は、薬理作用の機序である COX の阻害による PG 産生抑制に起因すると考えられた。(参照 5)

#### (3) 馬における安全性 <参考データ>

馬におけるベダプロフェンの単回及び反復投与による数例の忍容性試験の結果から、治療用量の安全域は狭いことが示唆された。ベダプロフェンの経口投与により、NSAIDs に共通の有害事象である口腔粘膜の浸食及び消化管の潰瘍が認められた。

馬の臨床試験において、推奨用量又は 2 倍量 (初回投与量 2 mg/kg 体重、その後 1 mg/kg 体重を 1 日 2 回) 投与による忍容性は高かったが、3 倍から 5 倍量では抑うつ



(depression) 又は摂餌量の低下 (anorexia) がみられ、5 倍量では敗血症 (septicaemia) 又は毒血症 (toxaemia) による死亡例がみられた。(参照 5)

#### (4) ヒトにおける知見

##### ① 単回経口投与 <参考データ>

ヒトにおける臨床試験 (第 I 相試験) が行われている。ベダプロフェンは薬効量において忍容性が低く、無効量でも副作用がみられた。しかし、被験者の数が足りないこと、結果の信頼性が不十分であることから、本試験の結果を ADI の設定に使用することはできないと EMEA は判断した。(参照 3、4)

##### ② 単回経口投与

健常者 (男性、5 例) にベダプロフェンを単回経口投与 (50 mg 及び対照薬) し、二重盲検法により忍容性が調べられた。対照薬投与 24 時間前及び 24 時間後に臨床症状、心電図、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査及び血便の有無が調べられた。

1 例に持続的な軽度のタンパク尿がみられたが、全ての被験者で忍容性は良好であった。(参照 6)

##### ③ 単回経口投与

健常者 (5 例) にベダプロフェンを単回経口投与 (0 (プラセボ)、50、100 又は 200 mg) し、二重盲検法を用いたクロスオーバー試験により忍容性が調べられた。

50 及び 100 mg 投与群では忍容性は良好であった。200 mg で観察された頭痛及び無力症の副作用の発生頻度はプラセボ投与群と同程度であり、投与による影響ではないと考えられた。100 及び 200 mg 投与群の投与 24 時間後に血漿中尿酸値の低下がみられた。(参照 6)

##### ④ 単回及び反復経口投与

薬物動態試験 [II.1.(2)] において反復経口投与による忍容性が調べられた。

200 mg 投与群に NSAIDs に一般的な副作用である上腹部の不快感がみられた。100 及び 200 mg 投与群ともに投与 7 日間における忍容性は良好であった。

100 及び 200 mg 投与群において、血漿中尿酸値の減少、腎臓の尿素クリアランスの上昇がみられた。200 mg 投与群で Hb 及び RBC の低下がみられた。血中尿素濃度は有意に上昇したが、正常の範囲内であった。尿検査では、投与による影響はみられなかった。肝毒性及び腎毒性は認められなかった。(参照 6)

##### ⑤ 7 日間反復経口投与 (ヒト)

関節炎患者<sup>3</sup> (24 例) にベダプロフェン (100 又は 200 mg を 1 日 3 回 (0 (プラセボ)、300 又は 600 mg/日)) を 7 日間経口投与し、二重盲検法により忍容性が調べられた。

<sup>3</sup> 強直性脊椎関節炎 (spondylarthrite ankylosante、ankylosing spondylitis)、変形性股関節炎 (coxarthrose、coxarthrosis)、変形性膝関節炎 (gonarthrosis、gonarthrosis)、多発性関節炎 (polyarthritits、polyarthritits) の患者

副作用の発現頻度は、プラセボ投与群（11例中2例）と比較し、ベダプロフェン投与群（両投与群ともに11例中7例）で高かった。副作用として、胃痛、吐き気、食欲不振、下痢及び胃前庭部潰瘍（300及び600 mg/日投与群の各1例、内視鏡により確認）が報告された。14例中6例の試験は不耐性により中止されたことから、忍容性は低いと判断された。（参照6）

#### ⑥ 14日間反復経口投与（ヒト）

多発性関節リュウマチ患者（20例）にベダプロフェン（0（プラセボ）、50及び100 mgを1日3回（150及び300 mg/日））を14日間経口投与し、二重盲検法により忍容性が調べられた。

300 mg/日投与群では、早期に副作用が発現（10例中5例）し、そのうち4例は試験を中止した。副作用として、胃痛、吐き気、嘔吐、鼓腸、頭痛及びめまいが報告され、試験を中止した1例には内視鏡検査により潰瘍（部位の記載なし）がみられた。（参照6）

#### (5) その他の試験

ベダプロフェンは免疫反応、神経系に対する作用を有さないため、免疫毒性試験及び神経毒性試験を必要としないと EMEA では判断した。また、微生物試験も必要としないと EMEA では判断した。（参照5）

### III. 食品健康影響評価

#### 1. EMEA における評価

EMEA は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の NOEL である 0.125 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ベダプロフェンの ADI を 1.25 µg/kg 体重/日と設定した。（参照 3、4）

#### 2. 食品健康影響評価について

ベダプロフェンの遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であったことから、ベダプロフェン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る。発がん性試験の結果は得られていないが、ベダプロフェンは発がん物質又はその可能性が示唆される薬物群に分類されてはいないことが EMEA から報告されており、現在までのところ発がんの危険性は報告されていない。したがって、食品安全委員会は、追加の安全係数を加えることによってベダプロフェンの 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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の雌雄における便潜血、血便等、雌における血液生化学的変化（TP 及び Alb の減少）及び胃幽門部粘膜のびらんであり、NOAEL は 0.125 mg/kg 体重/日であった。本試験でみられた便潜血、血便等の一般状態、赤血球及び白血球パラメータの変化、消化管のびらん、潰瘍等は NSAIDs の副作用として報告されている事象と同様であり、これらの有害事象は全て可逆的であった。（参照 5、8、11）

食品安全委員会は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験において一群当たりの動物数が少ないものの、薬物動態試験【II.1.(1)、(2)及び(3)】から、ヒトにおけるベダプ

ロフェンの経口投与による半減期はイヌよりも短いと認められ、また、慢性毒性試験及び発がん性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として10を追加することが適当と考えた。

以上のことから、ベダプロフェンのADIの設定にあたっては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験のNOAEL 0.125 mg/kg 体重/日に、安全係数として1,000（種差10、個体差10及び追加の10）を適用し、0.00013 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

ベダプロフェン 0.00013 mg/kg 体重/日

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

表 10 EMEA における各種試験の無毒性量等

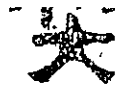
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
イヌ	4~21 日間亜急性毒性試験	—	0.125 (イヌ 13 週間亜急性毒性試験)
ラット ウサギ イヌ ミニブタ	13 週間亜急性毒性試験	—	胃腸に対する毒性影響 (胃及び消化管の潰瘍、腹膜炎)、体重及び摂餌量の減少、再生性の低色素性貧血、白血球増多症、生化学的パラメータへの影響、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓に対する影響 (投与量不明)
ラット ウサギ イヌ 馬	繁殖毒性、生殖毒性、胎児毒性及び催奇形性に関する試験	—	5 母体毒性: 体重、摂食量及び糞便量の減少、脾腫及び腸間膜リンパ節肥大 (投与量不明)
ADI			0.00125 mg/kg 体重/日 NOEL: 0.125 mg/kg 体重/日 SF: 100
ADI 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
COX	シクロオキシゲナーゼ
C <sub>trough</sub>	定常状態最低血中濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均血色素量
MCHC	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NSAID (s)	非ステロイド系抗炎症薬
PG	プロスタグランジン
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	(総) 白血球数

<参照>

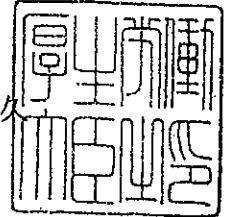
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
3. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (1), 1995
4. EMEA: Vedaprofen: Committee for Veterinary Products, Summary Report (2), 1996
5. EMEA: Science Discussion for the approval of Quadrisol, 2009
6. 株式会社インターベツト. ベダプロフェン資料（未公表）
7. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第 42 章 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物. グッドマン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 上巻, 第 10 版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001 年
8. Khwanjai V, Chuthatep S, Durongphongtorn S, Yibchok-Anun S: Evaluating the effect of 14-day oral vedaprofen and tolfenamic acid treatment on renal function, hematological and biochemical profiles in healthy cats. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 2012; 35(1): 13-18
9. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR: Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993; 90(24):11693-11697
10. Hoeijmakers M, Coert A, Helden H, Horspool LJ: The pharmacokinetics of vedaprofen and its enantiomers in dogs after single and multiple dosing. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 2005 Jun; 28(3): 305-312
11. K Takeuchi, S Kato, A Tanaka: Gastrointestinal cytoprotection by prostaglandin E and EP receptor subtypes. *Nihon Yakurigaku Zasshi (Folia pharmacologica Japonica)*, 2001; 117 (4): 274-282



厚生労働省発生食 0120 第 4 号  
平成 28 年 1 月 20 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

農薬アセトクロール  
農薬ジエトフェンカルブ  
農薬テプラロキシジム  
農薬トリフロキシストロビン  
動物用医薬品フルベンダゾール  
農薬ベンダイオカルブ  
農薬ベンチアバリカルブイソプロピル



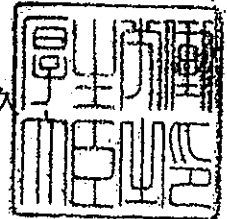


大

厚生労働省発生食 0517 第 6 号  
平成 28 年 5 月 17 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 1, 3-ジクロロプロペン  
農薬 イソピラザム  
動物用医薬品 エリスロマイシン  
農薬 ビシクロピロン  
動物用医薬品 ピペラジン  
動物用医薬品 フルメトリン  
動物用医薬品 ベダプロフェン  
動物用医薬品 メトクロプラミド

平成 28 年 6 月 14 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 28 年 5 月 17 日付け厚生労働省発生食 0517 第 6 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トクロプラミドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# メトクロプラミド

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：メトクロプラミド [ Metoclopramide ]

(2) 用途：整胃腸剤

ベンズアミド置換体で、消化管運動機能改善薬あるいは制吐薬として用いられる。メトクロプラミドは、ドパミンD2受容体拮抗作用を介して副交感神経節後線維末端からのアセチルコリン遊離を促進し、消化管の運動異常を改善する。また、中枢の化学受容器引き金帯のD2受容体に作用して制吐作用を示すと考えられている。

海外では、欧米でヒト用医薬品として承認されている。

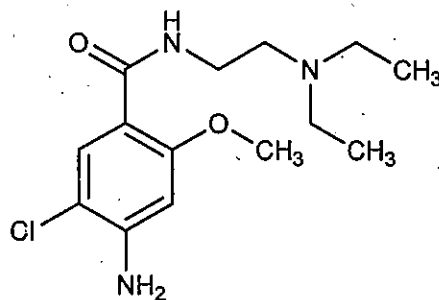
日本では、動物用医薬品として、塩酸メトクロプラミドを有効成分とする牛及び豚の注射剤（静脈内、筋肉内又は皮下に投与）並びに牛の経口投与剤（飼料又は飲水に添加）が承認されている。また、ヒト用医薬品として、注射剤、シロップ剤又は錠剤が承認されている。

(3) 化学名

4-Amino-5-chloro-*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide (IUPAC)

2-Methoxy-4-amino-5-chloro-*N*-( $\beta$ -diethylaminoethyl)benzenamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

分子量 299.79

(5) 適用方法及び用量

メトクロプラミドの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
メトクロプラミドを有効成分とする強制経口投与剤	牛	体重1 kg 当たり0.8 mg 以下の量を1日2回以下強制経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間又は食用に供するために搾乳する前72時間
塩酸メトクロプラミドを有効成分とする注射剤	牛	体重1 kg 当たり0.4 mg 以下の量を1日2回以下皮下、筋肉内又は静脈内に注射する。	食用に供するためにと殺する前1日間又は食用に供するために搾乳する前48時間
	豚	体重1 kg 当たり0.5 mg 以下の量を1日2回以下皮下、筋肉内又は静脈内に注射する。	食用に供するためにと殺する前1日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

メトクロプラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。)

② 分析法の概要

試料を塩酸酸性下で加熱加水分解した後、塩基性下でエーテル抽出し、液-液分配で精製後、ヘptaフルオロブチリル化し、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

検出限界：組織 0.025 mg/kg、乳 0.005 mg/kg

(2) 対象動物における残留試験

① 子牛 (ホルスタイン種、雄1頭/時点) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトクロプラミドとして0.5 mg/kg 体重) し、最終投与2、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び脾臓におけるメトクロプラミド (塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。) の残留濃度をガスクロマトグラフ (ECD) により定量した。

表1. 子牛に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与した時の食用組織中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	2	24	48	72
筋肉	0.1541	<0.025	<0.025	<0.025
脂肪	0.0683	<0.025	<0.025	<0.025
肝臓	0.9137	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	1.3039	<0.025	<0.025	<0.025
心臓	0.1810	<0.025	<0.025	<0.025
脾臓	0.2477	<0.025	<0.025	<0.025

検出限界：0.025 mg/kg

- ② 泌乳牛（ホルスタイン種、5頭）に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与（塩酸メトロプロラミド製剤として100 mg/頭）し、最終投与72時間後までの乳におけるメトロプロラミド（塩酸酸性条件での加水分解によりメトロプロラミドに変換される代謝物を含む。）の残留濃度をガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表2. 泌乳牛に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与した時の乳汁中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

	最終投与後時間					
	0-8	8-24	24-36	36-48	48-60	60-72
乳汁	0.013± 0.00063(4)	0.064± 0.0021(4)*	0.002± 0.0024(4)*	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

検出限界：0.005 mg/kg

数値は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す（5頭うち1頭は、投与前の検体にピークが認められた為、全データを削除した）。

\*：検出限界未満は0として平均値及び標準偏差を算出した。

- ③ 豚（ランドレース種、去勢雄1頭/時点）に塩酸メトロプロラミド製剤を単回筋肉内投与（塩酸メトロプロラミドとして0.5 mg/kg 体重）し、最終投与2、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、脾臓及び膵臓におけるメトロプロラミド（塩酸酸性条件での加水分解によりメトロプロラミドに変換される代謝物を含む。）の残留濃度をガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表3. 豚に塩酸メトロプロラミド製剤を単回筋肉内投与した時の食用組織中のメトロプロラミド濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	2	24	48	72
筋肉	0.1469	<0.025	<0.025	<0.025
脂肪	0.0482	<0.025	<0.025	<0.025
肝臓	0.8670	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	2.4463	<0.025	<0.025	<0.025
心臓	0.1954	<0.025	<0.025	<0.025
脾臓	0.5156	<0.025	<0.025	<0.025
膵臓	0.8060	<0.025	<0.025	<0.025

検出限界：0.025 mg/kg

### 3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたメトクロプラミドに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：0.5 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	経口
(試験の種類)	亜急性毒性試験
(期間)	6 か月間

安全係数：1000

ADI： 0.0005 mg/kg 体重/day

*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの ADI を設定することは可能であると判断した。

食品安全委員会は、ADI の設定に LOAEL（最小毒性量）を用いること、また、十分な慢性毒性試験がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として 10 を追加することが適当と考えた。

### 4. 諸外国における状況

JECFA 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、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

### 5. 基準値案

#### (1) 残留の規制対象

メトクロプラミド（塩酸酸性条件での加水分解によりメトクロプラミドに変換される代謝物を含む。）とする。

上記代謝物について、その一つであるグルクロン酸抱合体は、ウサギを用いた試験において、尿中にメトクロプラミド（未変化体）よりも多く排泄され、また、腸管では一部がメトクロプラミドに変換されて吸収されることが考えられている。

#### (2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注</sup>
一般 (1歳以上)	11.2
幼小児 (1~6歳)	36.1
妊婦	13.3
高齢者 (65歳以上)	8.3

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

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	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	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
豚の筋肉	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉						
牛の脂肪	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
豚の脂肪	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪						
牛の肝臓	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
豚の肝臓	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓						
牛の腎臓	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
豚の腎臓	0.03		○			<0.025(n=1)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓						
牛の食用部分	0.03		○			<0.025(n=1)(心臓、脾臓)(投与後1日)
豚の食用部分	0.03		○			<0.025(n=1)(心臓、脾臓、膵臓)(投与後1日)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分						
乳	0.005		○			<0.005(n=4)(投与後36-48時間)
鶏の筋肉						
その他の家さんの筋肉						
鶏の脂肪						
その他の家さんの脂肪						
鶏の肝臓						
その他の家さんの肝臓						
鶏の腎臓						
その他の家さんの腎臓						
鶏の食用部分						
その他の家さんの食用部分						
鶏の卵						
その他の家さんの卵						
魚介類(さけ目魚類に限る。)						
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)						
魚介類(すずき目魚類に限る。)						
魚介類(その他の魚類に限る。)						
魚介類(貝類に限る。)						
魚介類(甲殻類に限る。)						
その他の魚介類						
はちみつ						

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2)

メトクロプラミドの推定摂取量 (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
牛の筋肉	0.03	0.5*	0.3*	0.6*	0.3*
牛の脂肪	0.03				
牛の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.1	0.0
豚の筋肉	0.03	1.3*	1.0*	1.3*	0.9*
豚の脂肪	0.03				
豚の肝臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.005	1.3	1.7	1.8	1.1
計		3.1	3.0	3.9	2.3
ADI 比 (%)		11.2	36.1	13.3	8.3

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

\*: 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25年1月30日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成27年6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28年5月17日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年5月27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]

穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○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組合員活動部部長
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

メクロプラミド

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.03
豚の筋肉	0.03
牛の脂肪	0.03
豚の脂肪	0.03
牛の肝臓	0.03
豚の肝臓	0.03
牛の腎臓	0.03
豚の腎臓	0.03
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.03
豚の食用部分	0.03
乳	0.005

※今回基準値を設定するメクロプラミドとは、メクロプラミド(塩酸酸性条件での加水分解によりメクロプラミドに変換される代謝物を含む。)をいう。

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

府食第474号  
平成27年6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 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年1月30日付け厚生労働省発食安0130第15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トクロプラミドに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

メトクロプラミドの一日摂取許容量を0.0005 mg/kg体重/日とする。

**動物用医薬品評価書**

**メトクロプラミド**

**2015年6月**

**食品安全委員会**

## 目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (マウス)	7
(2) 薬物動態試験 (ラット)	7
(3) 薬物動態試験 (ウサギ)	8
(4) 薬物動態試験 (イヌ)	9
(5) 薬物動態試験 (牛)	10
(6) 薬物動態試験 (豚)	11
(7) 薬物動態試験 (ヒト)	12
2. 残留試験	12
(1) 残留試験 (牛)	12
(2) 残留試験 (豚)	14
(3) 残留試験 (乳汁)	15
3. 遺伝毒性試験	17
4. 急性毒性試験	18
5. 亜急性毒性試験	19
(1) 5日間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	19
(2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(3) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下又は経口投与) <参考資料>	20
(4) 6週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	20
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(6) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料>	21
(7) 14週間亜急性毒性試験 (ラット)	21

(8) 6か月間亜急性毒性試験(ラット) .....	22
(9) 1か月間亜急性毒性試験(ウサギ、静脈内投与) <参考資料> .....	22
(10) 12週間亜急性毒性試験(ウサギ、皮下投与) <参考資料> .....	23
(11) 1か月間亜急性毒性試験(イヌ) .....	23
(12) 16週間亜急性毒性試験(イヌ、投与経路不明) <参考資料> .....	23
(13) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ) .....	23
6. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	24
(1) 77週間慢性毒性試験(ラット) <参考資料> .....	24
(2) 54週間慢性毒性試験(イヌ、投与経路不明) <参考資料> .....	24
7. 生殖発生毒性試験 .....	24
(1) 発生毒性試験(マウス) <参考資料> .....	24
(2) 発生毒性試験(マウス) .....	25
(3) 発生毒性試験(マウス、皮下投与) <参考資料> .....	25
(4) 発生毒性試験(ラット) <参考資料> .....	25
(5) 発生毒性試験(ラット) .....	26
(6) 発生毒性試験(ウサギ) <参考資料> .....	26
(7) 発生毒性試験(ウサギ) <参考資料> .....	26
(8) 発生毒性試験(ウサギ、静脈内投与) <参考資料> .....	27
(9) 発生毒性試験(ウサギ、皮下投与) <参考資料> .....	27
8. その他の試験 .....	27
(1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響(マウス) .....	27
(2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響(マウス) .....	28
9. ヒトにおける知見 .....	28
(1) 副作用 .....	28
(2) 錐体外路徴候 .....	29
(3) 子供における影響 .....	30
(4) 内分泌に及ぼす影響 .....	30
III. 食品健康影響評価 .....	31
1. 国際機関等における評価について<参考資料> .....	31
2. 食品健康影響評価について .....	31
・別紙1: 代謝物等略称 .....	33
・別紙2: 検査値等略称 .....	33
・参照 .....	34

**<審議の経緯>**

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照 1)  
2013年 1月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について  
要請 (厚生労働省発食安 0130 第 15 号)、関係資料の接受  
2013年 2月 4日 第 462 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2015年 3月 16日 第 176 回動物用医薬品専門調査会  
2015年 4月 21日 第 558 回食品安全委員会 (報告)  
2015年 4月 22日 から 5月 21 日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015年 5月 27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  
2015年 6月 2日 第 563 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 7月 1日から)

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

**<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>**

(2013年 10月 1日から)

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

\* : 2013年 10月 22 日から



## 要 約

整胃腸剤である「メトクロプラミド」(CAS No. 364-62-5) について、薬事資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚及びヒト)、残留(牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性(ラット、ウサギ及びイヌ)、生殖発生毒性(マウス及びラット)等の試験成績である。

メトクロプラミドは、*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの一日摂取許容量(ADI)を設定することは可能であると判断した。

メトクロプラミドの各種毒性試験の結果から得られた無毒性量(NOEL)又は最小毒性量(LOEL)の最小値は、イヌを用いた6か月間亜急性毒性試験における一般状態の変化(不穏な状態)を指標としたLOEL 0.5 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、ADIの設定にLOELを用いること、また、十分な慢性毒性試験がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として10を追加することが適切と考えた。

以上のことから、イヌを用いた6か月間亜急性毒性試験のLOEL 0.5 mg/kg 体重/日に、安全係数1,000(種差10、個体差10及び追加の10)を適用し、ADIを0.0005 mg/kg 体重/日と設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

整胃腸剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：メトクロプラミド

英名：Metoclopramide

### 3. 化学名

IUPAC

英名：4-amino-5-chloro-*N*[2-(diethylamino)ethyl]-2-methoxybenzamide

CAS (No. 364-62-5)

英名：2-Methoxy-4-amino-5-chloro-*N*(β-diethylaminoethyl)-benzenamide

(参照 2、3)

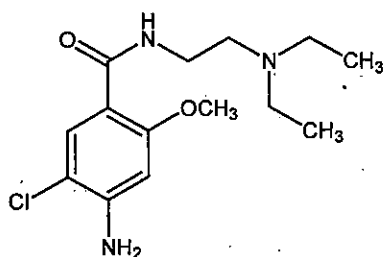
### 4. 分子式

$C_{14}H_{22}ClN_3O_2$

### 5. 分子量

299.80

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

メトクロプラミドは、ベンズアミド置換体で、種々の疾患に伴う消化器機能異常に用いられる。(参照 3、4) メトクロプラミドは、ドパミン受容体拮抗作用、セロトニン<sub>4</sub> (5-HT<sub>4</sub>) 受容体作動性、迷走神経及び中枢セロトニン<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗作用、そしておそらく平滑筋のムスカリン受容体感受性を上げる作用も有し、消化器の機能的反応及び運動異常を改善する。また、中枢性嘔吐、末梢性嘔吐のいずれに対しても制吐作用を示す。(参照 4~6)

海外では、欧米でヒト用医薬品として承認されている。(参照 4~6)

日本では、動物用医薬品として、塩酸メトクロプラミドを有効成分とする牛及び豚の注射剤(静脈内、筋肉内又は皮下に投与)並びに牛の経口投与剤(飼料又は飲水に添加)が承認されている。(参照 7) また、ヒト用医薬品として、注射剤、シロップ剤又は錠

剤が承認されている。(参照 8~10)

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

---

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

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、薬事資料等を基に、メトクロプラミドの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~20)

代謝物等略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (マウス)

マウス (系統、性別及び匹数不明) を用いた  $^3\text{H}$  標識メトクロプラミド (標識位置不明) の経口又は筋肉内投与 (投与量不明) による薬物動態試験が実施された。経時的な全身オートラジオグラフィを行い、放射活性の分布を検討した。

経口投与後も筋肉内投与後も放射活性の分布がきわめて速やかだったことから、メトクロプラミドは投与部位から速やかに吸収されると考えられた。また、脳内分布も認められたことから、メトクロプラミドは血液脳関門を通過すると考えられた。

経口投与 24 時間後には放射活性がほとんど認められないことから、メトクロプラミド及びその代謝物の排泄は極めて速いと考えられた。(参照 3)

#### (2) 薬物動態試験 (ラット)

##### ① 静脈内投与

ラット (系統、性別及び匹数不明) に  $^{14}\text{C}$  標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与 (投与量不明) したところ、投与 15 分後の血清中のメトクロプラミド濃度は 2.4 ng eq/g で、 $T_{1/2}$  は約 60 分であった。(参照 3)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に  $^{14}\text{C}$  標識メトクロプラミド (標識位置不明) を静脈内投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 15 分後の組織及び血中の放射活性及びメトクロプラミドの濃度が測定された。

放射活性濃度は、小腸で最も高く、次いで肝臓、胃、腎臓の順であり、脳、血清、赤血球及び脂肪組織への分布は低かった。

一方、メトクロプラミド濃度は腎臓 (7.2  $\mu\text{g}$  eq/g) で最も高く、次いで小腸、脾臓、心臓、肝臓、肺の順であり、血清、脳、筋肉及び精巣では低く、脂肪組織及び赤血球ではほとんど認められなかった。(参照 3)

##### ② 腹腔内投与

ラット (系統、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドのメトキシ基の炭素を  $^{14}\text{C}$  標識したもの (以下「 $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$  標識メトクロプラミド」という。) を腹腔内投与 (1 mg/kg 体重) したところ、投与放射活性は、投与後 24 時間に  $^{14}\text{CO}_2$  として呼気中に出現した。(参照 3)

ラット (系統、性別及び匹数不明) に  $[\text{OCH}_3\text{-}^{14}\text{C}]$  標識メトクロプラミドを腹腔内投与 (4 mg/kg 体重) したところ、投与 6 時間後の組織及び血清中放射活性濃度は、肝臓 (2.81  $\mu\text{g}$  eq/g) で最も高く、次いで小腸、血清、胃、腎臓の順であった。(参照 3)

ラット（系統、性別及び匹数不明）に<sup>14</sup>C 標識メトクロプラミド（標識位置不明）を腹腔内投与（10 mg/kg 体重）したところ、投与後 18 時間の尿からは、投与量の 18% に当たる未変化のメトクロプラミドが検出された。

尿中の主要代謝物として、メトキシ基が脱メチル化された水酸化体及び脱 N-エチル体が同定された。（参照 3）

### （3）薬物動態試験（ウサギ）

#### ① 静脈内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたメトクロプラミドの静脈内投与（20 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

メトクロプラミド及び酸不安定抱合体（グルクロン酸抱合体）の和の  $T_{1/2}$  は 1.8 時間であり、投与量の約 60% が投与 24 時間後までに尿中に未変化のメトクロプラミド及び抱合体として排泄された。メトクロプラミドとして排泄されたものは全体の約 20% であり、大部分は抱合体として排泄された。（参照 3）

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）を用いたメトクロプラミドの静脈内投与（40 mg）<sup>2</sup> による薬物動態試験が実施された。

投与 6 時間後までに投与量の約 50% が尿中に、約 4% が胆汁中に未変化のメトクロプラミド、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄されることが明らかになった。尿中ではグルクロン酸抱合体が最も多く（約 40%）、メトクロプラミド及び硫酸抱合体がそれぞれ 30% であった。胆汁中ではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が多く、メトクロプラミドは比較的少なかった。（参照 3）

グルクロン酸抱合体の異なる pH における安定性及び静脈内投与による薬物動態試験結果から、グルクロン酸抱合体は加水分解され、メトクロプラミドとして腸管から吸収されると考えられた。（参照 3）

#### ② 経口投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを経口投与（200 mg/kg 体重）したところ、血清中のメトクロプラミド濃度は投与約 1 時間後に  $C_{max}$  に達し、その濃度は約 10  $\mu\text{g/mL}$  であった。 $T_{1/2}$  は約 0.86 時間であった。しかし、酸処理後の抱合体を含めた血清中濃度は著しく高く、投与 1 時間後には最高となり、その濃度は約 80  $\mu\text{g/mL}$  であった。（参照 3）

経口投与後の尿中への未変化のメトクロプラミド及び抱合体の排泄は、投与後 24 時間で約 60% であり、静脈内投与時のデータとよく類似していた。このことから、メトクロプラミドの消化管からの吸収は極めて良好であると考えられた。（参照 3）

<sup>2</sup> 1 匹当たりの投与量と思われたが確認できなかったため、原文どおり記載した。

### ③ 十二指腸内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）の十二指腸内にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体を投与（投与量不明）し、小腸からの吸収について検討された。

硫酸抱合体の投与後 12 時間の尿中に 12~15%の硫酸抱合体が排泄されたが、他の代謝物は検出されなかった。このことから硫酸抱合体は胃腸管内で分解されることなく、一部はそのままの形で吸収されると考えられた。

一方、グルクロン酸抱合体投与後の尿中には 2~3 種類の化合物が認められた。主要代謝物はグルクロン酸抱合体で、そのほかに少量の硫酸抱合体及び未変化のメトクロプラミドが認められた。投与後 12 時間の尿中に排泄された化合物の総量は、投与量の 13~16%であった。（参照 3）

### ④ 直腸内投与

ウサギ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを直腸内投与（投与量不明）したところ、尿中排泄率は静脈内投与時と同様に投与後 24 時間で 60%であった。（参照 3）

## (4) 薬物動態試験（イヌ）

### ① 筋肉内投与

イヌ（ビーグル種、性別不明、12 匹）にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤（製剤 1：ベンジルアルコール含有、製剤 2：ベンジルアルコール不含有）を筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 1 及び 2 に示した。（参照 3）

表 1 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±標準誤差（SE）、ng/mL）

投与製剤	投与後時間 (hr)							
	15分	30分	1	2	4	6	8	24
製剤 1	249±13	229±9	173±7	104±7	37±4	14±2	5±2	ND
製剤 2	251±17	231±10	169±9	101±7	36±4	14±2	5±1	ND

ND：検出限界（5 ng/mL）以下

n=12

表 2 イヌにおけるメトクロプラミド筋肉内投与後の薬物動態パラメーター（平均±SE）

投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤 1	258±10	0.38±0.07	583±39
製剤 2	261±15	0.35±0.04	575±41

イヌ（品種、性別及び匹数不明）に $[OCH_3-^{14}C]$ 標識メトクロプラミドを筋肉内投与（1 mg/kg 体重）したところ、投与後 24 時間の尿中に約 29%の遊離体（モノエチル体を含む）及び約 45%の放射活性が排泄された。投与後 6 日間にわたる放射活性の尿及び糞中への排泄は、それぞれ 54%及び 9%であった。

$[OCH_3-^{14}C]$ 標識メトクロプラミドの  $T_{1/2}$  は約 90 分であったが、放射活性の  $T_{1/2}$  は 14 時間であった。（参照 3）

## ② 経口投与

イヌ（品種、性別及び匹数不明）にメトクロプラミドを経口投与（20 mg/kg 体重）したところ、投与後 48 時間の尿中には投与量の 5.4%が未変化のメトクロプラミドとして、29.1%がモノエチル体（*N*-脱エチル体）として尿中へ排泄された。（参照 3）

イヌ（品種、性別及び匹数不明）にモノエチル体を経口投与（0.5 mg/kg 体重）したところ、その 45%がモノエチル体のまま尿中へ排泄された。（参照 3）

## ③ 直腸内投与

イヌ（品種、性別及び匹数不明）におけるメトクロプラミドの坐剤（投与量不明）からの吸収も良く、投与 48 時間後までに投与放射活性の 48%が尿中に排泄された。（参照 3）

## (5) 薬物動態試験（牛）

### ① 静脈内投与

乳牛（品種及び性別不明、5 頭）にメトクロプラミドを静脈内投与（100 mg）<sup>3</sup>したところ、投与 30 分～1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 18～36 ng/mL で、1 例を除き、投与 6～8 時間後には血中より消失した。（参照 3）

### ② 筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、6 頭）にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤（製剤 1：ベンジルアルコール含有。製剤 2：ベンジルアルコール不含有）を筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 0.2 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 3 及び 4 に示した。（参照 3）

表 3. 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度（平均±SE、ng/mL）

投与製剤	投与後時間 (hr)							
	15分	30分	1	2	4	6	8	24
製剤 1	33±4	27±1	22±2	11±1	2±1	ND	ND	ND

<sup>3</sup> 1 頭当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

製剤2	46±4	33±3	23±3	11±1	ND	ND	ND	ND
-----	------	------	------	------	----	----	----	----

ND: 検出限界 (5 ng/mL) 以下 n=6

表 4 牛におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の薬物動態パラメーター (平均±SE)

投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤1	35±3	0.42±0.12	55±3
製剤2	46±4	0.25±0	57±4

### ③ 経口投与

泌乳牛 (品種不明、5頭/群) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回経口投与 (製剤 50又は 250 mg/kg 体重、それぞれ塩酸メトクロプラミドとして 1又は 5 mg/kg 体重) し、経時的に血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC により測定した。

血清中濃度は、投与 30 分後に高い濃度であったが、10 例中 7 例の C<sub>max</sub> は投与 4~8 時間後に認められた。しかし、以後急速に減少し、50 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後に、250 mg/kg 体重投与群では投与 48 時間後には検出限界 (5 ng/mL) 以下となった。(参照 3)

### (6) 薬物動態試験 (豚)

豚 (品種、性別及び頭数不明) にメトクロプラミドを筋肉内投与 (0.5 mg/kg 体重) したところ、投与 30 分~1 時間後の血漿中の総メトクロプラミド濃度は 198~300 ng/mL であった。また、5 例中 4 例の血漿中には、投与 8 時間後まで 8 ng/mL 程度が認められた。(参照 3)

豚 (品種及び性別不明、6 頭) にクロスオーバー法により、メトクロプラミド製剤 (製剤 1: ベンジルアルコール含有。製剤 2: ベンジルアルコール不含有) を筋肉内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.4 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。経時的に血漿中のメトクロプラミド及び抱合体濃度を、HPLC により測定した。

血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度及び薬物動態パラメーターを表 5 及び 6 に示した。(参照 3)

表 5 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の血漿中のメトクロプラミド及び抱合体の和の濃度 (平均±SE、ng/mL)

投与製剤	投与後時間 (hr)					
	30分	90分	3	6	8	24
製剤1	133±17	76±8	29±5	7±3	2±2	ND
製剤2	154±21	92±10	34±6	12±2	3±2	ND

ND: 検出限界 (5 ng/mL) 以下

n=6



表 6 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の  
薬物動態パラメーター (平均±SE)

投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (ng·hr/mL)
製剤 1	133±17	0.50±0	294±48
製剤 2	154±21	0.50±0	361±54

(7) 薬物動態試験 (ヒト)

① 静脈内投与

ヒト (健康成人、性別及び人数不明) にメトクロプラミドを静脈内投与 (10 mg)<sup>4</sup> したところ、血漿中濃度は二相性に消失し、T<sub>1/2</sub> (β相) は 5.4 時間であった。(参照 8~10)

② 筋肉内投与

ヒト (性別及び人数不明) にメトクロプラミドを筋肉内投与 (40 mg)<sup>4</sup> したところ、投与後 24 時間の尿中に投与量の 24.5% が遊離型として排泄された。投与 1~2 時間後に血中濃度は約 0.06 µg/mL に達し、投与 6 時間後には 0.013 µg/mL に減少した。T<sub>1/2</sub> は約 1.5 時間であった。(参照 3)

妊婦 (人数不明) にメトクロプラミドを 3 日間筋肉内投与 (40 mg/日)<sup>5</sup> したところ、投与後 24 時間の尿中に、投与量の約 23% が遊離型として、約 59% が遊離型+抱合体結合型として排泄された。投与後 1、2 及び 3 日の尿中排泄量には有意な差は認められなかった。(参照 3)

③ 経口投与

ヒト (性別及び人数不明) にメトクロプラミド製剤 (糖衣錠) を経口投与 [10 mg (5 mg/錠を 2 錠) /ヒト] したところ、投与後 8 時間のメトクロプラミド及びグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は 40~50% であった。(参照 3)

ヒト (健康成人、性別及び人数不明) にメトクロプラミドを経口投与 (20 mg)<sup>4</sup> したところ、メトクロプラミドは消化管から速やかに吸収され、投与約 1 時間後に C<sub>max</sub> (54 ng/mL) に達し、T<sub>1/2</sub> は 4.7 時間であった。(参照 10)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 静脈内投与

子牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭/時点) に塩酸メトクロプラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトクロプラミドとして 0.5 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与

4 一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

5 一日一人当たりの投与量と考えられたが、確認できないため、原文のまま記載した。

2、24、48 及び 72 時間後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度を GC により測定（検出限界：25 ng/g 又は mL）した。

組織及び全血中濃度を表 7 に示した。メトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）は投与 2 時間後のみから検出（42.8～1,303.9 ng/g 又は mL）され、投与 24 時間後以降では検出限界未満となった。（参照 3）

表 7 牛におけるメトクロプラミド単回静脈内投与後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（ng/g 又は mL）

試料 (n=5)	投与後時間 (hr)			
	2	24	48	72
肝臓	913.7	LOD	LOD	LOD
腎臓	1,303.9	LOD	LOD	LOD
脾臓	247.7	LOD	LOD	LOD
心臓	181.0	LOD	LOD	LOD
筋肉	154.1	LOD	LOD	LOD
脂肪	68.3	LOD	LOD	LOD
全血	42.8	LOD	LOD	LOD

LOD：検出限界（25 ng/g 又は mL）未満

## ② 筋肉内投与

牛（品種及び性別不明、3 頭）に塩酸メトクロプラミド製剤を 1 時間間隔で 2 回、筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして 0.4 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1 日後の腸管、第 1 回投与部位（左側臀部）及び第 2 回投与部位（右側臀部）の筋肉中濃度を HPLC（検出限界：6 ng/g）により測定した。

その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からもメトクロプラミドは検出されなかった。（参照 11）

## ③ 経口投与

a. 牛（ホルスタイン種、約 6 か月齢、去勢雄 1 頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日 2 回、5 日間経口投与（メトクロプラミドとして 1 mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与 3.5 時間後、1、2、3、5 及び 7 日後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度を HPLC（検出限界：0.010 µg/g 又は mL）により測定した。

組織及び血清中濃度を表 8 に示した。メトクロプラミドは速やかに吸収され、肝臓及び腎臓に高濃度に分布した。しかし、排泄も早く、最も長く残留していた組織は肝臓であったが、最終投与 3 日後には検出限界に近い 0.012 µg/g を認めたのみであった。（参照 3）

表 8 牛におけるメトクロプラミド5日間（一日2回）経口投与後の組織及び血清中のメトクロプラミド濃度（ $\mu\text{g/g}$  又は  $\text{mL}$ ）

試料 (n=6)	最終投与後日数 (日)					
	3.5 時間	1	2	3	5	7
肝臓	0.684	0.200	0.074	0.012	LOD	LOD
腎臓	0.585	0.082	0.048	LOD	LOD	LOD
小腸	0.056	0.038	LOD	LOD	LOD	LOD
脾臓	0.040	0.014	LOD	LOD	LOD	LOD
心臓	0.040	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
筋肉	0.018	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
脂肪	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
血清	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD

LOD : 検出限界 (0.010  $\mu\text{g/g}$  又は  $\text{mL}$ ) 未満

- b. 牛（ホルスタイン種、約7か月齢、雌1頭/時点）に塩酸メトクロプラミド製剤を一日2回、5日間経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1mg/kg 体重/回）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、3、5、7及び10日後の組織、胆汁及び血清中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：0.010  $\mu\text{g/g}$  又は  $\text{mL}$ ）により測定した。

最も高濃度の残留は、最終投与1日後の胆汁でみられ、一過性に0.168  $\mu\text{g/mL}$  が観察された。その他の組織では、最終投与1日後の肝臓(0.046  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓(0.014  $\mu\text{g/g}$ )、小腸(0.015  $\mu\text{g/g}$ ) 及び最終投与2日後の肝臓(0.015  $\mu\text{g/g}$ ) からそれぞれ低濃度が検出されたのみで、他は検出限界未満であった。(参照3)

## (2) 残留試験 (豚)

### ① 筋肉内投与

- a. 豚（ランドレース種、去勢雄5頭）の頸部に塩酸メトクロプラミド製剤を単回筋肉内投与（塩酸メトクロプラミドとして0.5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与30分、1、2、4、6、8及び24時間後の血漿並びに投与2、24、48及び72時間後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度をGC（検出限界：血漿5 ng/mL、組織25 ng/g 又は  $\text{mL}$ ）により測定した。

平均血漿中濃度は、投与30分後に最高値(277.5 ng/mL)を示し、以後漸減して投与8時間後では9.1 ng/mLとなり、投与24時間後では全例が検出限界未満となった。

組織及び全血中の濃度を表9に示した。メトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）は、投与2時間後の試料からのみ検出(48.2~2,446.3 ng/g 又は  $\text{mL}$ )され、投与24時間後以降はいずれの試料からも検出されなかった。(参照3)

表 9 豚におけるメトクロプラミド筋肉内投与後の組織及び全血中のメトクロプラミド（グルクロン酸抱合体を含む。）濃度（ng/g 又は  $\text{mL}$ ）

試料 (n=5)	投与後時間 (hr)			
	2	24	48	72
肝臓	867.0	LOD	LOD	LOD
腎臓	2,446.3	LOD	LOD	LOD

脾臓	515.6	LOD	LOD	LOD
脾臓	806.0	LOD	LOD	LOD
心臓	195.4	LOD	LOD	LOD
筋肉	146.9	LOD	LOD	LOD
脂肪	48.2	LOD	LOD	LOD
全血	68.8	LOD	LOD	LOD

LOD : 検出限界 (25 ng/g 又は mL) 未満

b. 豚 (品種及び性別不明、3頭) に塩酸メトロプロラミド製剤を1時間間隔で2回筋肉内投与 (塩酸メトロプロラミドとして0.5 mg/kg 体重/回、左右臀部に部位を変えて投与) し、残留試験が実施された。最終投与1日後に腸管、第1回投与部位 (左側臀部) 及び第2回投与部位 (右側臀部) の筋肉中濃度をHPLC (検出限界: 6 ng/g) により測定した。

その結果、腸管及び投与部位筋肉のいずれの試料からも塩酸メトロプロラミドは検出されなかった。(参照 11)

### (3) 残留試験 (乳汁)

#### ① 静脈内投与

泌乳牛 (ホルスタイン種、5頭) に塩酸メトロプロラミド製剤を単回静脈内投与 (塩酸メトロプロラミドとして100 mg/頭) し、残留試験が実施された。投与0.5、1、2、4、6、8及び24時間後の血漿並びに投与72時間後までの乳汁中のメトロプロラミド (グルクロン酸抱合体を含む。) 濃度をGC (検出限界: 5 ng/mL) により測定した。

血漿中濃度を表 10 に示した。投与2時間後の血漿中濃度は平均13.6 ng/mLで、投与4時間後では検出されない試料があり、投与24時間後では全て検出限界未満となった。

乳汁中濃度を表 11 に示した。投与日の夕方の乳汁から全て検出されたが、順次検出されなくなり、投与48時間後では全例が検出限界未満となった。(参照 3)

表 10 牛におけるメトロプロラミド単回静脈内投与後の血漿中のメトロプロラミド (グルクロン酸抱合体を含む。) 濃度 (平均±SE、ng/mL)

試料 (n=5)	投与後時間 (hr)						
	30分	1	2	4	6	8	24
血漿中濃度	27.6±3.2 <sup>a</sup>	24.3±2.0	13.6±1.0	16.0±10.1 <sup>b</sup>	26.0±24.7 <sup>b</sup>	23.7±23.7 <sup>b</sup>	0.0±0.0 <sup>b</sup>

a : n=4、b : 検出限界 (5 ng/mL) 未満を0として算出した。

表 11 泌乳牛におけるメトロプロラミド単回静脈内投与後の乳汁中のメトロプロラミド (グルクロン酸抱合体を含む。) 濃度 (平均±SE、ng/mL) <sup>a</sup>

試料 (n=4)	投与後時間 (hr)					
	0~8	8~24	24~36	36~48	48~60	60~72
乳汁中濃度	13.1±0.6	6.4±2.1 <sup>b</sup>	4.2±2.4 <sup>b</sup>	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0

a : 1例で投与前の検体にピークが認められたため、当該個体の全データを削除した。

b : 検出限界 (5 ng/mL) 未満を0として算出した。

② 経口投与

a. 泌乳牛（品種不明、5頭/群）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回強制経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1又は5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与0.5、1、2、4、6、8、12、24及び48時間後の血清並びに投与0、1、2及び3日後の乳汁中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：1 ng/mL）により測定した。

血清中濃度は、投与30分後には高濃度がみられたが、10例中7例の最高濃度は投与4～8時間後にみられた。しかし、以後急速に減少し、1 mg/kg 体重投与群では投与24時間後に、2 mg/kg 体重投与群では投与48時間後に検出限界以下となった。

乳汁中濃度を表12に示した。メトクロプラミドは速やかに乳汁中へ移行し、投与日の夕方に最高値を示した。しかし、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与2日後の夕方に、2 mg/kg 体重投与群では投与3日後の朝に検出限界以下となった。（参照3）

表12 牛におけるメトクロプラミド単回強制経口投与後の乳汁中のメトクロプラミド濃度 [平均±標準偏差 (SD)、ng/mL]

投与量 (mg/kg 体重)	投与後日数 (日)								
	0		1		2		3		
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	
1	LOD	69.4±58.9	5.9±2.9	2.7±1.8	1.1±0.3 <sup>a</sup>	LOD	LOD <sup>b</sup>		
2	LOD	119.5±79.3	6.8±2.0	5.3±1.8	1.3±0.3 <sup>a</sup>	1.1±0.2 <sup>a</sup>	LOD	LOD	

LOD: 検出限界 (1 ng/mL) 以下

n=5

a: 個体値がLODのときは1 ng/mLとして平均値を算出した。 b: n=3

b. 泌乳牛（ホルスタイン種、5頭/群）に塩酸メトクロプラミド製剤を単回強制経口投与（塩酸メトクロプラミドとして1又は5 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与0、1、2及び3日後の乳汁中のメトクロプラミド濃度をHPLC（検出限界：1 ng/mL）により測定した。

乳汁中濃度を表13に示した。乳汁中への移行は速やかで、消失も早く、1 mg/kg 体重投与群では投与3日後の朝、2 mg/kg 体重投与群では投与3日後の夕方に検出限界以下となった。（参照3）

表13 泌乳牛におけるメトクロプラミド単回強制経口投与後の乳汁中のメトクロプラミド濃度 (平均±SD、ng/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後日数 (日)							
	0		1		2		3	
	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
1	LOD	29.7±7.3	10.9±2.5	6.6±1.6	5.0±4.8 *	3.5±1.9*	LOD	LOD
2	LOD	208.9±130.1	29.6±24.9	26.4±8.6	2.5±1.1	1.9±1.0 *	1.5±0.5 *	LOD

LOD: 検出限界 (1 ng/g) 以下

n=5

\*: 個体値がLODのときは1 ng/gとして平均値を算出した。

### 3. 遺伝毒性試験

メトクロプラミドの *in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験の結果を表 14 及び 15 にまとめた。(参照 12~14)

表 14 *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	156、313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (-S9) 9.77、19.5、39.1、78.1、156、313 µg/plate (+S9)	陰性 <sup>a</sup> (参照 12)
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313、625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (-S9) 39.1、78.1、156、313、625、1,250 µg/plate (+S9)	陰性 <sup>b</sup> (参照 12)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 線維芽細胞	188、375、750、1,500 µg/mL (±S9) <sup>c</sup> 、6+18 時間	陽性 <sup>d</sup> (参照 12)
遺伝子変異試験	CHL V79 細胞 ( <i>hprt</i> 座)	1.0~3.2 mmol/L、20 時間 (-S9)	陽性 <sup>e</sup> (参照 13)
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出法)	ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞	0.10~0.32 mmol/L、20 時間	陰性 (参照 13)
不定期 DNA 合成試験	ラット肝初代培養細胞 ヒト肝初代培養細胞	~0.32 mmol/L (-S9)	陰性 (参照 13)
小核試験	ヒトリンパ球	0.1~1.0 mmol/L (-S9) 28、72 時間	陽性 <sup>f</sup> (参照 13)

a: S9 存在下で *S. typhimurium* TA100 及び TA1537 の 156 µg/plate 以上、TA98 及び TA1535 の 313 µg/plate 以上、S9 非存在下で TA100、TA1535 及び TA1537 の 2,500 µg/plate 以上、TA98 の 5,000 µg/plate で菌の生育阻害がみられた。

b: S9 存在下で *E. coli* WP2 *uvrA* の 625 µg/plate 以上で菌の生育阻害がみられた。

c: S9 非存在下で、1,500 µg/mL において細胞毒性がみられた。

d: S9 非存在下で、染色体構造異常が誘発された。染色体数的異常は誘発されなかった。

e: 3.2 mmol/L の濃度で有意に増加した。

f: 1.0 mmol/L の濃度で 72 時間培養すると、小核の発現頻度が有意に増加した。

表 15 *in vivo* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
DNA 鎖切断試験 (アルカリ溶出法)	SD 雄ラット (肝臓、腎臓、胃、粘膜、脾臓、骨髄)	500 mg/kg 体重、単回胃内投与 (gastric intubation)	陰性 (参照 14)
小核試験	肝部分切除した SD 雄ラット (骨髄細胞及び肝細胞)	500 mg/kg 体重、単回胃内投与、投与 48 時間後	陰性 (参照 14)
	ICR 雄マウス骨髄細胞	62.5、125、250 mg/kg 体重/日、2 日間強制経口投与	陰性 (参照 12)

*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果が得られたが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、並びに *in vivo* のラットを用いた

DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では全て陰性の結果が得られたことから、メトクロプラミドは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及びビヌにおけるメトクロプラミドの急性毒性試験の結果を表 16 に示した。

メトクロプラミドの投与によりいずれの動物も投与経路にかかわらず自発運動の抑制がみられ、致死量では痙攣を経て死亡する例が多かった。作用発現は早く、かつ一過性で死亡例のほとんどは投与後 30 分以内に死亡し、死亡しなかった動物は投与 24 時間後には常態に復していた。なお、メトクロプラミドの経口投与で遊離塩と塩酸塩との間に毒性の差はみられなかった。(参照 3、15)

表 16 メトクロプラミドの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		
		雄	雌	
マウス	経口	820 <sup>a</sup>		
		522	455	
		385 <sup>a</sup>		
		507		
	静脈内	290	270	
		50 <sup>a</sup>		
		80	87	
		33	34	
			63	
	腹腔内	180 <sup>a</sup>		
		120	96	
	皮下	304 <sup>a</sup>		
175 <sup>a</sup>				
190		190		
ラット	経口	1,655 <sup>a</sup>		
		666		
			740	
			560*	
	静脈内	1,290	750	
		60 <sup>a</sup>		
		63	68	
	腹腔内	170 <sup>a</sup>		
		112		
		177	158	
		136	114	
皮下	825 <sup>a</sup>			
	540			

		467	340
ウサギ	経口	1,370	
		870	
	静脈内	30 <sup>a</sup>	
		> 20	
		40	
		22	
イヌ	経口	> 3,000	
	静脈内	> 10	
		48	
腹腔内	> 20		

a: 塩酸塩としての値、\*: 離乳ラット

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 5日間亜急性毒性試験（ラット、皮下投与）〈参考資料<sup>6</sup>〉

エストラジオール-17β (8 μg/日) で10日間前処置したラット (雌、匹数不明) にメトクロプラミドを5日間皮下投与 (5、50、100又は200 mg/kg 体重/日) し、メトクロプラミドの乳腺刺激作用をクロルプロマジンの同作用と比較した。

メトクロプラミドの50 mg/kg 体重/日以上投与群及びクロルプロマジンの5 mg/kg 体重/日以上投与群で乳腺重量が増加し、乳腺刺激も大きかった。したがって、メトクロプラミド50 mg/kg 体重の効果は、クロルプロマジン5 mg/kg 体重の効果に相当するものと考えられた。(参照3)

### (2) 1か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット (SD系、雌雄各10匹/群) を用いたメトクロプラミドの1か月間経口投与 (16、32、64、125、250又は500 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

全ての投与群の雌で子宮重量が低下し、発情間期像を示す例が多かった。乳腺の脂肪組織は淡褐色に着色し、乳腺には腺の増殖及び分泌物の貯留がみられた。これらの影響には用量相関性が認められた。卵巣では黄体、卵胞等に顕著な変化は認められなかったが、250 mg/kg 体重/日以上投与群では少数例に黄体及び卵胞に軽度の萎縮が認められた。これらの影響は、被験物質が視床下部又は下垂体前葉に作用して、乳腺刺激ホルモン (プロラクチン) の分泌を促進し、性腺刺激ホルモンの分泌パターンを変化させたものと考えられた。雄では精巣には変化はみられなかった。(参照3)

食品安全委員会は、全ての投与群の雌で子宮重量及び乳腺への影響が用量相関的にみられたことから本試験におけるNOAELを設定できず、LOAELを16 mg/kg 体重/日と設定した。

<sup>6</sup> 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。



(3) 1か月間亜急性毒性試験（ラット、皮下又は経口投与）〈参考資料<sup>7</sup>〉

ラット（Wistar系、雌、匹数不明）を用いたメトクロプラミドの1か月間皮下投与（35 mg/kg 体重/日）又は経口投与（70 mg/kg 体重/日）による投与試験が実施された。この試験では、卵巣、子宮及び下垂体の重量を測定し、また、それらの臓器及び乳腺の組織学的検査を実施した。

投与群において性周期は抑制され、発情間期像が持続した。この性周期への影響は可逆的であった。

子宮重量が対照群に比べてやや小さかったが有意な差はみられなかった。卵巣及び下垂体の重量に異常は認められなかった。

組織学的検査では、乳汁分泌を伴った乳腺の増生がみられたが、卵巣、子宮及び下垂体前葉のFSH、LH及びプロラクチン分泌細胞には著変はなかった。（参照3）

(4) 6週間亜急性毒性試験（ラット）〈参考資料<sup>8</sup>〉

ラット（Wistar系、体重145～180g、雌雄各5匹/群）を用いたメトクロプラミドの6週間経口投与（0、2又は10 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

全身状態に異常はみられず、死亡例はみられなかった。対照群に比べて体重増加量に有意な差は認められなかった。

剖検では、主要臓器の障害、萎縮及び肥大は全く認められなかった。（参照3）

(5) 3か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、6週齢、雌雄各10匹/群）にメトクロプラミドを胃内挿管により3か月間強制経口投与〔0（純水）、10、30、100、300又は600 mg/kg 体重/日、6日/週投与〕し、亜急性毒性試験が実施された。本試験では、各群1～2例に肝包囊虫<sup>9</sup>の寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会は判断した。なお、対照群の雄では、100及び300 mg/kg 体重/日投与群の各1例が投与の失宜により死亡した。

600 mg/kg 体重/日投与群では、第1回の投与後4時間以内に死亡例がみられ、3か月間に雄が60%、雌が80%死亡した。

一般状態では、300 mg/kg 体重/日投与群で投与後、中枢抑制症状を示し立毛、流涎及び下痢がみられる動物もあったが、投与開始後10日程度で消失した。600 mg/kg 体重/日投与群ではこの徴候が著明となり、失禁も認められ、生存動物でも立毛、下痢により被毛状態の悪化がみられた。これらの変化は雄よりも雌の方に強く発現した。

体重は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で増加抑制がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群の雌及び600 mg/kg 体重/日投与群の雄では対照群と比較して有意差がみられた。

血液学的検査では、600 mg/kg 体重/日投与群でRBC、Hb及びHtが低値を示し、貧血傾向がみられた。

<sup>7</sup> 詳細な試験内容が報告されておらず、経口投与時の影響が確認できないことから参考資料とした。

<sup>8</sup> 動物数が少なく、詳細な試験内容も報告されていないことから参考資料とした。

<sup>9</sup> 原文のとおり記載した。

血液生化学的検査では、600 mg/kg 体重/日投与群で BUN の増加及び血漿中酵素活性の変動が散見されたがいずれも軽度の変化であった。

臓器重量では、300 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の相対重量が、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎の相対重量が増加したが、絶対重量は対照群との間に差は認められなかった。

剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に形質細胞<sup>10</sup>及び巨核球の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪化がみられた。副腎には異常はみられなかった。(参照 3、16)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で一般状態の変化、体重の増加抑制がみられたことから、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。

#### (6) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考資料 11>

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 3 か月間皮下投与 (8、16、32、64 又は 125 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

64 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡例がみられた。

体重増加量は 16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 64 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で抑制された。

64 mg/kg 体重/日以上投与群では、Alb 及び血糖値が低下し、ALP 及び AST が上昇した。

32 mg/kg 体重/日以上投与群の投与局所に出血、壊死及び炎症像がみられ、二次反応として軽度の貧血、脾臓の肥大、脾臓での赤血球増生、ヘモジデリンの沈着、好中球数の増加及び筋肉障害による AST 活性の増加がみられた。これらは被験物質の局所刺激作用によるものと考えられた。

臓器重量では、脾臓、肝臓及び腎臓の重量又は体重比が 64 mg/kg 体重/日以上投与群で、副腎重量が 125 mg/kg 体重/日投与群で増加した。

全ての投与群の雌で乳腺腺組織の増加及び子宮の萎縮がみられた。これらは 1 か月間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] でみられたものと同様で、用量相関性がみられた。(参照 3)

#### (7) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 14 週間経口投与 (0、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与終了時に半数を、最終投与 1 か月後に残り半数を剖検した。

投与群に全身状態の異常はみられず、体重増加、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では投与による影響は認められなかった。

投与終了時に肝臓の相対重量が軽度に減少したが、最終投与 1 か月後では対照群との間に差は認められなかった。(参照 3)

食品安全委員会は、全ての投与群でみられた肝臓の相対重量の低下は、絶対重量の変

<sup>10</sup> 原文のまま記載した。おそらく赤芽球と思われる。

<sup>11</sup> 皮下投与により実施されていることから参考資料とした。

化がなく、病理組織学的所見を伴わなかったことから、毒性とは判断せず、本試験のNOAELを最高用量の20 mg/kg 体重/日と設定した。

#### (8) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar系、6週齢、雌雄各6匹/群）にメトクロプラミドを胃内挿管により6か月間強制経口投与（0、10、30、100又は300 mg/kg 体重/日、6日/週投与）し、亜急性毒性試験が実施された。対照群には純水を投与した。本試験では、各群1～2例に肝包囊虫<sup>12</sup>の寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会は判断した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態については、300 mg/kg 体重/日投与群において、上記3か月間亜急性毒性試験 [II. 5. (5)] と同様の変化を示した。

体重は、全ての投与群の雄で増加抑制傾向を示し、特に30 mg/kg 体重/日以上投与群で明らかに抑制されたが、雌では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、投与群で検査値の変動が散見されたがいずれも正常値の範囲内であった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の相対重量が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で副腎の相対重量が増加した。

病理組織学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で脾臓に形質細胞<sup>13</sup>及び巨核球の軽度の増加がみられ、雄では肝臓に軽度の脂肪化がみられた。なお、副腎に異常はみられなかった。（参照3、16）

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重の増加抑制傾向が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で立毛、流涎等の徴候がみられたことから、本試験におけるNOAELを雄で10 mg/kg 体重/日、雌で100 mg/kg 体重/日と設定した。

#### (9) 1か月間亜急性毒性試験（ウサギ、静脈内投与）〈参考資料<sup>14</sup>〉

ウサギ（JW種、雄5匹/群）を用いたメトクロプラミドの1か月間静脈内投与 [0（生理食塩水）、2、5、10又は20 mg/kg 体重/日] による亜急性毒性試験が実施された。本試験では、被験動物の26%の肝臓にコクシジウムの寄生が認められたが、毒性学的な評価は可能であると食品安全委員会は判断した。

投与開始13日後から25日後までの間に、10 mg/kg 体重/日投与群で2例（40%）、20 mg/kg 体重/日投与群で4例（80%）が死亡した。死亡例では下痢及び摂餌量の減少が5～7日間持続した。

一般状態では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で、縮瞳、眼瞼下垂、自発運動の低下等の中枢抑制症状が認められた。これらの影響は10 mg/kg 体重/日以上投与群でより顕著となったが15～60分で回復する一過性的変化であり、投与日数の経過に従い軽減される傾向がみられた。

<sup>12</sup> 原文のとおり記載した。

<sup>13</sup> 原文のまま記載した。おそらく赤芽球と思われる。

<sup>14</sup> 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与による影響は認められなかった。(参照 3、16)

(10) 12 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料<sup>15)</sup>>

ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、雌雄各 6~12 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 12 週間皮下投与 (0、2、5、10 又は 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与終了時に半数を、最終投与 4 週後に残り半数を剖検した。

全ての投与群に全身状態の異常は認められず、雄では体重増加、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。しかし、雌では体重増加量が対照群に比べてやや小さかった。最終投与後の体重増加は対照群と同等であった。

全ての投与群に卵巣肥大が観察された。この肥大は最終投与 4 週後にはいくらか軽減した。

そのほかに投与による影響はみられなかった。(参照 3)

(11) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたメトクロプラミドの 1 か月間経口投与 (2、8 又は 32 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

死亡はみられなかった。

一般状態では、全ての投与群で行動に落ち着きがなくなり、不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦がみられたが、これらの症状は投与 24 時間後には消失した。8 mg/kg 体重/日以上投与群ではそれぞれ 1~2 例に体重減少がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会は、全ての投与群で眼瞼下垂、失調性歩行等の一般状態の変化が認められたことから、本試験における NOAEL を設定できず、LOAEL を 2 mg/kg 体重/日と設定した。

(12) 16 週間亜急性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料<sup>16)</sup>>

イヌ (品種、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの 16 週間投与 (~80 mg/kg 体重/日、5 日/週投与、投与経路不明) による亜急性毒性試験が実施された。

その結果、高用量 (80 mg/kg 体重/日) 投与群においてのみ顕著な行動の変化 (微細な振戦、行動の抑制、食欲不振及び縮瞳) がみられた。これらの徴候は週末の投与休止日には消失した。(参照 15)

(13) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/投与群、雌雄 2 匹/対照群) を用いたメトクロプラミドの 6 か月間経口投与 (0、0.5、2 又は 8 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施

<sup>15)</sup> 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

<sup>16)</sup> 投与経路が不明なことから参考資料とした。

された。

一般状態では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の一部に不穏な状態が投与 2 か月後まで散見された。2 mg/kg 体重/日以上投与群では 1 か月間亜急性毒性試験 [II. 5. (11)] と同様に、不穏な状態、眼瞼下垂、失調性歩行及び振戦がみられた。8 mg/kg 体重/日投与群では 1 例に体重減少がみられた。

諸検査に投与による影響は認められなかった。

また、乳腺について組織学的に観察した結果、ラットでみられた乳腺の増殖像はみられなかった。(参照 3)

食品安全委員会は、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で不穏な状態がみられ、これは投与による影響と認められたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 0.5 mg/kg 体重/日と設定した。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

詳細な慢性毒性試験は報告されていない。また、発がん性試験は実施されていない。

### (1) 77 週間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料 17>

ラット (系統、性別及び匹数不明) を用いたメトクロプラミドの 77 週間経口投与 (~40 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

その結果、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において投与に起因する変化はみられなかった。(参照 15)

### (2) 54 週間慢性毒性試験 (イヌ、投与経路不明) <参考資料 18>

イヌ (品種、性別及び匹数不明) にメトクロプラミドを投与 (~40 mg/kg 体重/日、5 日/週投与、投与経路不明) した結果、亜急性毒性試験 [II. 5. (11) 及び(13)] と同様の一般状態の変化を示したが、54 週間投与しても耐性を発現しなかった。肝臓、腎臓及び心臓の機能に重篤な変化はみられず、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査においても投与に起因する変化はみられなかった。(参照 15)

## 7. 生殖発生毒性試験

多世代生殖毒性試験又は生殖毒性試験は実施されていない。

### (1) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料 19>

妊娠マウス (Swiss albino 系、計 47 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、1、5 又は 10 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 1~17 日に行い、母動物の約半数を妊娠末期に帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母動物は自然分娩させ、離乳期又は分娩 6 週間後まで哺育して児を観察した。

17 詳細な試験内容が不明であることから参考資料とした。

18 投与経路が不明なことから参考資料とした。

19 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

全ての投与群の平均生存胎児体重に对照群との差はみられなかった。5 mg/kg 体重/日投与群では死亡胎児数がやや多かったが、10 mg/kg 体重/日投与群では差異は認められず、用量相関性は認められなかった。奇形胎児もみられなかった。

出生後の児の観察でも投与による影響は認められなかった。(参照 3)

## (2) 発生毒性試験 (マウス)

妊娠マウス (ICR 系、20~26 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、100 又は 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 7~12 日に行い、妊娠 18 日に母動物を帝王切開して、生存胎児の外表、泌尿生殖器及び骨格について観察した。また、各群 5 匹の母動物は自然分娩させ、離乳まで哺育させて児を観察した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響はみられなかった。

胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現頻度、生存胎児体重に、投与の影響は認められなかった。泌尿生殖器及び骨格検査においても、特記すべき異常所見は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

食品安全委員会は、本試験において、母動物、胎児及び児動物に投与の影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

## (3) 発生毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考資料 20>

妊娠マウス (ICR 系、20~22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの皮下投与 (0、10、100 又は 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 7~12 日に行い、各群 5~7 匹の母動物は自然分娩させ、妊娠 18 日の胎児及び離乳児について観察した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかった。

胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現頻度等に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重に有意な低下がみられた。泌尿生殖器及び骨格については、特記すべき異常は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

## (4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料 21>

妊娠ラット (Sherman 系、計 44 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (1、5 又は 10 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 1~18 日に行い、妊娠末期の胎児、離乳児又は生後 10 週の児について観察した。

<sup>20</sup> 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。

<sup>21</sup> 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

生存胎児数、死亡胎児数及び生存胎児体重に差はなく、胎児の外表面に異常はみられなかった。

出生後の児の観察でも投与の影響はみられなかった。(参照 3)

#### (5) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (Wistar 系、21~22 匹/群) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (0、10、100 又は 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 9~14 日に行い、自然分娩させて出生児の発育を観察した 6 匹を除いた各群 15~16 匹の母動物を妊娠 21 日に帝王切開して、生存胎児を奇形学的に検査した。

母動物の体重増加量、総着床数及び平均着床数に、投与の影響は認められなかった。

胎児の観察では、生存胎児数、死亡胎児数、外表奇形の出現頻度等に投与の影響はみられなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群では生存胎児体重に有意な低下がみられた。生存胎児の骨格に特記すべき異常は認められなかった。

児動物の発育を出生から離乳まで観察した群でも、産児数、児の平均体重、哺育率、内臓異常の出現率等の指標に投与の影響は認められなかった。(参照 3、17)

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び児動物に投与の影響がみられず、200 mg/kg 体重/日投与群で平均生存胎児体重が減少したことから、母動物及び出産児に対する NOAEL を最高用量の 200 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料<sup>22</sup>>

妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、計 33 匹) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (20 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1~18 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳児を奇形学的に観察した。

胎児及び新生児のいずれにも投与による影響は認められず、投与に起因した外表及び内臓奇形の出現も認められなかった。(参照 3)

#### (7) 発生毒性試験 (ウサギ) <参考資料<sup>23</sup>>

妊娠ウサギ (JW 種、匹数不明) を用いたメトクロプラミドの経口投与 (50 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 7~11 日又は妊娠 12~16 日に実施し、妊娠末期の胎児を奇形学的に観察した。

母動物の観察では、200 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量が 30%低下し、これに伴う体重の減少が認められた。しかし、この影響は最終投与後速やかに回復した。

胎児に投与の影響は認められなかった。(参照 3)

<sup>22</sup> 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

<sup>23</sup> 一群当たりの動物数が不明であり、詳細な試験内容も報告されていないことから、参考資料とした。

(8) 発生毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) <参考資料<sup>24</sup>>

妊娠ウサギ (JW 種、10~11 匹/群) を用いたメトクロプラミドの静脈内投与 (0、2 又は 10 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 8~16 日に行い、妊娠 29 日に帝王切開により胎児を摘出して、奇形学的に観察した。

母動物の観察では、10 mg/kg 体重/日投与群で、一過性の縮瞳、眼瞼下垂、自発運動の低下等が認められた。胎児の観察では、生存及び死亡胎児数、外表奇形の出現率並びに胎児体重のいずれにも、投与の影響は認められなかった。胎児の骨格検査でも、特記すべき異常は認められなかった。(参照 3、17)

(9) 発生毒性試験 (ウサギ、皮下投与) <参考資料<sup>25</sup>>

妊娠ウサギ (Fauve de Bourgogne 種、匹数不明) を用いたメトクロプラミドの皮下投与 (10 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 1~18 日に実施し、妊娠末期の胎児及び離乳児を奇形学的に検査した。

胎児及び出生児のいずれにも投与の影響は認められず、外形及び内部奇形も認められなかった。(参照 3)

8. その他の試験

(1) 性ホルモン、子宮内膜等に及ぼす影響 (マウス)

① 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、100 日齢、雌 30 匹/群) にメトクロプラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、発情前期に雄と同居させて交配した。雌を交尾 5 日後に安楽死処置し、血液を採取して血清中プロラクチン濃度を測定するとともに、着床を数えた。

対照群及び投与群ともに規則的な性周期を示す動物の数はほぼ同じであったが、投与群 (6~7 日) で対照群 (4~5 日) より性周期が延長した。血清中プロラクチン濃度は投与群 (551.5 ± 23.3 ng/mL) で対照群 (130.4 ± 26.2 ng/mL) より高かった。また、投与群では着床率が有意に低下した ( $p < 0.001$ )。 (参照 18)

② 正常な性周期 (4~5 日) のマウス (EPM-M1 Swiss 系、雌 30 匹/群) にメトクロプラミドを 50 日間皮下投与 (0 又は 200 µg/日) し、最終投与後に発情期の 10 匹/群から採血して、血中のエストラジオール及びプロゲステロン濃度をラジオイムノアッセイ (検出限界: エストラジオール 0.1 pg/mL、プロゲステロン 0.15 ng/mL) により測定した。また、黄体数及び排卵数 (卵管又は子宮から回収された卵の数) を数えた。残りの雌 (対照群: 18 匹、投与群: 16 匹) は雄と同居させて交配し、交尾 5 日後に採血した。

発情期の非妊娠動物における黄体数と排卵数は両群でほぼ同じであった。発情期におけるエストラジオール及びプロゲステロンの血中濃度は投与群で対照群より有意に低かったが、交尾 5 日後の妊娠動物では両群で差は認められなかった (表 17)。

<sup>24</sup> 静脈内投与により実施されていることから、参考資料とした。

<sup>25</sup> 皮下投与により実施されていることから、参考資料とした。



表 17 マウスにおけるメトクロプラミド 50 日間皮下投与後の  
エストラジオール及びプロゲステロン濃度 (平均±SD)

検査項目	発情期		交尾 5 日後	
	対照群	投与群	対照群	投与群
黄体数	7.1±1.3	6.7±1.2	—	—
卵管中の排卵数	6.4±1.3	5.9±1.9	—	—
エストラジオール (pg/mL)	46.2±2.2	39.4±1.1*	83.6±6.1	76.5±4.7
プロゲステロン (ng/mL)	2.8±0.2	2.3±0.1*	24.1±0.9	23.4±1.6

—: 記載なし、\*:  $p < 0.05$  (対応のない t 検定)

さらに、健康な動物から得られた受精卵を両群に移植して着床状態を観察した結果、対照群及び投与群の受胎率はそれぞれ 87% 及び 15% であった。また、着床数は対照群 (10.4±0.9 個) に比べて投与群 (0.7±0.5 個) で有意に少なかった。(参照 18)

## (2) 自発運動及び学習行動に及ぼす影響 (マウス)

生後 10~14 日の新生児マウスにメトクロプラミドを皮下投与 (0、6 又は 60  $\mu\text{mol/kg}$  体重) し、成熟 (60~80 日齢) 時の自発運動及び d-アンフェタミン誘発運動について検討した。

その結果、自発運動が抑制され、d-アンフェタミン誘発運動が促進された。環状水迷路学習試験の結果に変化はみられなかった。(参照 19)

## 9. ヒトにおける知見

### (1) 副作用

メトクロプラミドの主な副作用は、フェノチアジン系化合物でみられるような錐体外路系障害である。急速な静脈内投与後に起こる筋緊張異常、又は治療開始数週後に発生するパーキンソン様症状があるが、これに対しては抗コリン薬や抗ヒスタミン薬が有効であり、メトクロプラミドを休薬すると回復する。慢性的治療 (数か月から数年) により遅発性運動障害が発症する可能性があり、これは不可逆的と考えられる。錐体外路徴候は小児や若年者でよくみられ、また投与量が多いほど起こりやすい。また、他のドパミン拮抗薬と同様に、ドパミンのプロラクチン遊離抑制作用を遮断することにより乳汁分泌過多が起こることもあるが、臨床ではまれにしか起こらない。早産児や新生児では、メトクロプラミドでメトヘモグロビン血症が起こることも報告されている。(参照 4)

メトクロプラミドは、通常の治療用量<sup>26</sup>が投与される場合、ほとんど副作用を起こさない。副作用は通常軽度で一過性であり、投与を中止すれば回復する。2 報告において、

<sup>26</sup> 人における治療用量は、注射剤では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 回 7.67 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10 mg) (1 日 1~2 回)、シロップ剤、フィルムコーティング錠では、メトクロプラミドとして、通常成人 1 日 7.67~23.04 mg (塩酸メトクロプラミドとして 10~30 mg) とされている。(参照 8~10)

メトクロプラミドの副作用の総発現率は約 11%であるとされている(表 18)。(参照 15)

表 18 メトクロプラミドによる副作用発現率

副作用	公表試験 (1,023名)	一般診療調査 (788名)
眠気、倦怠感	41 (4%)	77 (9.8%)
腸障害	12 (1.2%)	9 (1.1%)
錐体外路徴候	10 (1%)	0
めまい、脱力	8 (0.8%)	6 (0.8%)
その他	44 (4.3%)	0
計	115 (11.3%)	92 (11.7%)

倦怠感と眠気は最もよくみられる副作用であり、患者の約 10%にみられることが報告されている。腸障害には便秘と下痢が含まれる。蕁麻疹又は斑点状丘疹、舌又は眼科周囲の浮腫、ドライマウス、不安感又は動揺、泌乳刺激及びメトヘモグロビン血症が時折みられることもある。(参照 15)

10名の健常ボランティアの試験では、メトクロプラミド 20 mg/ヒトを 1日 4回経口投与しても副作用はみられなかった。(参照 15)

25名の学生ボランティアにメトクロプラミド 10 mg/ヒトを単回筋肉内投与した場合、顕著にみられた副作用はドライマウスのみであり、眠気、めまい又は錐体外路徴候はみられなかった。(参照 15)

メトクロプラミド製剤による重大な副作用として、ショック又はアナフィラキシー様症状、悪性症候群、意識障害、痙攣及び遅発性ジスキネジー<sup>27</sup>が発現することがある。(参照 8~10)

## (2) 錐体外路徴候

メトクロプラミドによる錐体外路への副作用はまれにしか起こらない。メトクロプラミドを静脈内投与後にある程度の一過性の動揺及び運動性不穏状態が生じるが、ジストニア反応(筋緊張異常反応)は、患者の約 1%に発現するに過ぎない。これらのジスキネジー(運動障害)は投与後に急性的に発現する。若齢の患者で頻発し、開口障害、斜頸、顔面けいれん、後弓反張及び注視発症等がみられる。それらの症状は、投与開始 36 時間以内に発現し、通常投与中止 24 時間以内に消失する。(参照 15)

ヒトにおけるメトクロプラミド製剤による錐体外路徴候として、手指振戦、筋硬直、頸・顔部の攣縮、眼球回転発作、焦燥感等が発現する可能性がある。(参照 8~10)

<sup>27</sup> 遅発性ジスキネジー：精神疾患治療薬を長期にわたって服用中の患者に出現する持続性の不随意運動の総称である。(参照 20)

### (3) 子供における影響

メトクロプラミドの制吐作用及び胃腸作用は幼児及び子供における軽度の病気の治療に日常的に使用される。

幼児及び子供におけるメトクロプラミドの毒性徴候には、動揺、興奮性、頸部の疼痛及び硬直、並びに錐体外路性ジストニア（筋失調症）の症状が含まれる。錐体外路徴候を呈した子供の多くは適正用量の上限を超える用量又は上限に近い用量を使用していたとされている。（参照 15）

### (4) 内分泌に及ぼす影響

メトクロプラミドは、男女両性において強力なプロラクチン放出刺激剤である。プロラクチン濃度は、10 mg/ヒトの筋肉内又は静脈内投与 5 分以内及び経口投与約 60 分後には 3～8 倍に増加し、長期投与では乳汁漏出症を呈する場合もある。（参照 15）

メトクロプラミド製剤の内分泌に及ぼす影響として、無月経、乳汁分泌及び女性型乳房がある。（参照 8～10）

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関等における評価について<参考資料<sup>28</sup>>

メトクロプラミドは、JECFA、EMA、FDA 等における食品健康影響評価は実施されていない。海外ではヒト用医薬品として使用されており、ヒト用医薬品として評価又は検討されている。

EMA は、メトクロプラミドの副作用及び有効性に関する懸念が続いたことから、メトクロプラミドを含有する医薬品の全年齢層におけるベネフィットとリスクを評価し、2013年にその適切な使用法を勧告した。メトクロプラミドの処方は、5日間までの短期間のみの使用とし、1歳未満の子供には使用禁止とし、1歳以上の子供では遅発性の吐気及び化学療法後の嘔吐の予防並びに手術後の吐気及び嘔吐の治療の二次選択的な治療法（他の治療が考慮又は試された後）として用いられるべきであるとした。また、成人では、化学療法、放射線療法、手術に伴う吐気及び嘔吐の予防及び治療、並びに片頭痛の管理に対して用いられるべきであるとした。さらに、成人及び子供における最高推奨用量は0.5 mg/kg 体重/日までと制限されるべきであるとした。（参照 21、22）

FDA は、メトクロプラミド含有医薬品の長期使用は遅発性ジスキネジーとの関連が認められており、使用中後も身体の不随意反復運動を伴うことがあることから、その製造業者に対し、長期使用又は高用量使用に関する枠組み警告（Boxed Warning）を各製品の添付文書に追加するよう通知した。（参照 23）

#### 2. 食品健康影響評価について

メトクロプラミドは、*in vitro* の哺乳類由来細胞を用いた染色体異常試験、遺伝子変異試験及び小核試験では陽性の結果を示したが、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類由来細胞を用いた DNA 損傷試験及び不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のラットを用いた DNA 鎖切断試験、ラット又はマウスを用いた小核試験では陰性の結果を示したことから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。発がん性試験は実施されておらず、慢性毒性試験は参考資料とされているが、遺伝毒性試験の結果から、たとえ発がん性があったとしても、遺伝毒性発がん物質ではなく、メトクロプラミドの ADI を設定することは可能であると判断した。

メトクロプラミドの各種毒性試験の結果から得られた NOAEL 又は LOAEL の最小値は、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における一般状態の変化（不穏な状態）を指標とした LOAEL 0.5 mg/kg 体重/日であった。一方、ヒトにおける副作用の一つである乳腺への影響については、ラットを用いた 1 か月間亜急性毒性試験で LOAEL 16 mg/kg 体重/日が得られており、この値は一般状態の変化（不穏な状態）を指標とした上述の LOAEL よりも大きかった。イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でみられた一般状態の変化は一過性ではあったが、2 mg/kg 体重/日以上ではヒトにおける副作用の一つである神経症状等もみられたため、重要な毒性徴候と考えられた。

食品安全委員会は、ADI の設定に LOAEL を用いること、また、十分な慢性毒性試験

<sup>28</sup> ヒト用医薬品に係る内容であることから参考資料とした。

がなく、発がん性試験、生殖毒性試験及び神経毒性試験が実施されていないことから、これらを総合的に考慮し、安全係数として10を追加することが適当と考えた。

これらのことから、メトクロプラミドのADIの設定に当たっては、イヌを用いた6か月間亜急性毒性試験におけるLOAEL0.5 mg/kg 体重/日に安全係数1,000（種差10、個体差10及び追加の10）を適用し、0.0005 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

以上より、メトクロプラミドの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

メトクロプラミド 0.0005 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。

<別紙1：代謝物等略称>

略称等	化学名等
水酸化体	メトキシ基が脱メチル化したもの
モノエチル体	ジエチルアミノエチル基のエチル基が一つ脱 Nエチル化したもの
グルクロン酸抱合体	Nグルクロン酸抱合体
硫酸抱合体	N硫酸抱合体

<別紙2：検査値等略称>

略称等	名称
5-HT	セロトニン
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CHL細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
GC	ガスクロマトグラフィー
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
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LH	黄体形成ホルモン
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition, 2013.
3. 平成24年度残留基準見直しに関する資料（成分名：メトクロプラミド）
4. KA Sharkey and JL Wallace: 第46章 消化管運動および分泌障害治療薬、制吐薬、胆嚢および膵臓疾患に使用される薬物. グッドマン・ギルマン薬理書・第12版—薬物治療の基礎と臨床—、下巻、高折修二、橋本敬太郎、赤池昭紀、石井邦雄監訳、廣川書店、2013年
5. 第十六改正日本薬局方解説書. 日本薬局方解説書編集委員会編. 2011年
6. アステラス製薬株式会社. 医薬品インタビューフォーム「消化機能異常治療剤 プリンペラン®注射液 10 mg」、2014年4月（改訂第6版）
7. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
8. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®注射液 10 mg」、2014年4月改訂（第9版）
9. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®シロップ 0.1%」、2014年4月改訂（第9版）
10. アステラス製薬株式会社. 医薬品添付文書「プリンペラン®錠 5」、2014年4月改訂（第9版）
11. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 残留試験
12. H24 対象物質 メトクロプラミド（追加資料） 遺伝毒性試験
13. Martelli A, Campart GB, Canonero R, Mattioli F, Brambilla G: Testing of Metoclopramide and Procainamide for Their Ability to Induce Genotoxic Effects in Cultured Mammary Cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995 Apr; 131(2):185-191.
14. Mereto E, Robbiano L, Ghia M, Allavena A, Martelli A, Brambilla G: Evaluation of DNA-damaging, clastogenic, and promoting activities of metoclopramide and procainamide in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1995 Apr; 131(2): 192-197.
15. Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS: Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, 1976; 12(2): 81-131.
16. 渡辺信夫、中井徹、岩波黄葵、藤井登志之: Metoclopramide の亜急性および慢性毒性. *薬学研究*、第39巻第3号、1~17頁、1968年
17. 渡辺信夫、岩波黄葵、中原紀子: 妊娠動物に適用された Metoclopramide の胎仔への影響. *薬学研究*、第39巻第3号、18~32頁、1968年
18. Panzan MQ, Júnior JM, da Motta EL, Haapalainen EF, de Jesus Simões M, Baptista HA, et al: Metoclopramide-induced hyperprolactinaemia caused marked decline in pinopodes and pregnancy rates in mice. *Human Reproduction*, 2006 Oct; 21(10): 2514-2520.

19. Archer T: Behavioural retardation in the neuropathology of mental retardation. *APMIS. Supplementum*, 1993; 40: 35-56.
20. 南山堂：医学大辞典 第18版、株式会社南山堂、1998年
21. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. EMA/443003/2013, 26 July 2013.
22. EMA: European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects. EMA/13239/2014 Corr.1, 20 December 2014.
23. FDA: FDA Requires Boxed Warning and Risk Mitigation Strategy for Metoclopramide-Containing Drugs. Feb. 26, 2009.