

## 分科会 文書による報告事項等（農薬等）

- ・ オキサチアピプロリン（インポートトレランス申請） . . . . . 1-1~1-83
- ・ キンクロラック（インポートトレランス申請） . . . . . 2-1~2-70
- ・ プロヘキサジオンカルシウム塩（暫定基準の見直し） . . . . . 3-1~3-77
- ・ アバメクチン（適用拡大申請+インポートトレランス申請） . . . 4-1~4-118
- ・ タイロシン（インポートトレランス申請） . . . . . 5-1~5-73
- ・ トリプトレリン酢酸塩（インポートトレランス申請） . . . . . 6-1~6-36
- ・ ペグボビグラスチム（インポートトレランス申請） . . . . . 7-1~7-35

### 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。

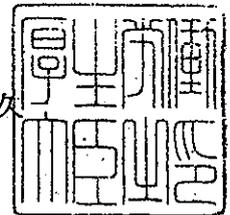




厚生労働省発生食 1221 第 1 号  
平成 28 年 12 月 21 日

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

農薬イミダクロプリド  
農薬オキサチアピプロリン  
農薬キンクロラック  
農薬クロフェンテジン  
動物用医薬品スピラマイシン  
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン  
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン  
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩  
動物用医薬品ペグボビグラスチム

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穉山 浩

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 12 月 21 日付け厚生労働省発食 1221 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくオキサチアピプロリンに係る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。

# オキサチアピプロリン

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

## 1. 概要

(1) 品目名：オキサチアピプロリン[ Oxathiapiprolin(ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

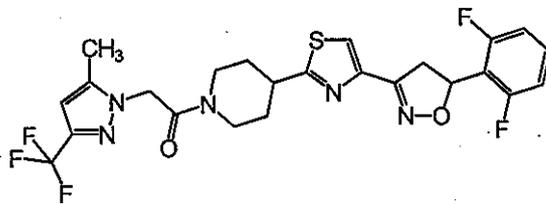
ピペリジニル・チアゾール・イソキサゾリン系の殺菌剤である。オキシステロール結合タンパクに作用し、べと病菌や疫病菌に対して殺菌効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

1-(4-{4-[(5*RS*)-5-(2,6-Difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-yl}-1-piperidyl)-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone (IUPAC)

Ethanone, 1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidiny]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]-  
(CAS : No. 1003318-67-9)

(4) 構造式及び物性



(ラセミ体、*R*体：*S*体 = 1：1)

分子式  $C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$

分子量 539.52

水溶解度 0.1749 mg/L (20°C)

分配係数  $\log_{10}Pow = 3.67$  (20°C、pH 7)

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、キャベツ、たまねぎ等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

10.2%オキサチアピプロリンフロアブル

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	オキサチアピプロリンを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	5000 倍	100~300 L/10 a	収穫 7 日 前まで	2 回以内	散布	2 回以内
トマト				収穫前日 まで			
きゅうり はくさい レタス	べと病		200~700 L/10 a	収穫 14 日 前まで			
ぶどう							

(2) 海外での使用方法

① 10.2%オキサチアピプロリンOD (Oil Dispersion) 剤 (米国)

作物名	1 回当りの使用量	年間の 最大使用量	使用時期	使用回数	使用方法	
あぶらな科野菜類 (結球及び茎) Subgroup 5A	14.6~35.1 g ai/ha	140.3 g ai/ha	収穫当日 まで	6 回以内/ 年	散布	
鱗茎野菜類 Group 3-07	14.6~35.1 g ai/ha	143.0 g ai/ha			散布	
うり科野菜類 Group 9					35.1~282.1 g ai/ha	564.2 g ai/ha
	果菜類 Group 8-10	14.6~35.1 g ai/ha			140.3 g ai/ha	散布
葉菜類 Subgroup 4A		35.1~282.1 g ai/ha			564.2 g ai/ha	土壌処理
	葉菜類 Subgroup 4A	14.6~35.1 g ai/ha			143.0 g ai/ha	散布
未成熟えんどう		70.2~282.1 g ai/ha			564.2 g ai/ha	土壌処理
	未成熟えんどう	17.5~35.1 g ai/ha			140.3 g ai/ha	散布
塊茎及び球茎状 野菜類 Subgroup 1C		11.7~35.1 g ai/ha			198.8 g ai/ha	収穫 5 日 前 まで
	49.7 g ai/ha					

ai : active ingredient (有効成分)

② 10.2%オキサチアピプロリンOD (Oil Dispersion) 剤 (EU:申請中)

作物名	1 回当たりの使用量	作期あたりの最大使用量	使用時期	使用回数	使用方法
ワイン用ぶどう	11.25~60 g ai/ha (EU 北部) 12~60 g ai/ha (EU 南部)	120 g ai/ha	収穫 28 日前 まで	2 回以内/ 作期	散布
生食用ぶどう	6.66~40 g ai/ha (EU 北部) 12~60 g ai/ha (EU 南部)	80 g ai/ha (EU 北部) 120 g ai/ha (EU 南部)	収穫 14 日前 まで		

ai: active ingredient (有効成分)

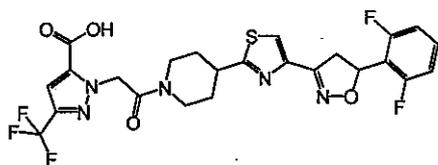
3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

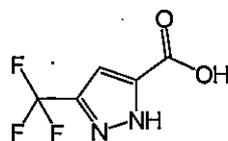
【国内】

① 分析対象の化合物

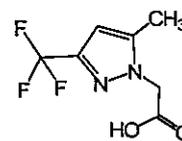
- ・オキサチアピプロリン
- ・1-[2-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ヒペリジル)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸  
(以下、代謝物 B という)
- ・3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (以下、代謝物 C という)
- ・5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-1-酢酸 (以下、代謝物 D という)



代謝物 B



代謝物 C



代謝物 D

② 分析法の概要

i) オキサチアピプロリン、代謝物 C 及び代謝物 D

試料からアセトニトリル・ギ酸・水 (50:1:10) 混液で抽出し、酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液に転溶する。オキサチアピプロリンは SCX カラムと NH<sub>2</sub> カラムの連結カラム及び PSA カラムを用いて精製した後、代謝物 C 及び代謝物 D は SCX カラムと NH<sub>2</sub> カラムの連結カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。

ii) オキサチアピプロリン、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D

試料からアセトニトリル・ギ酸・水 (50:1:10) 混液で抽出し、酢酸エチル・

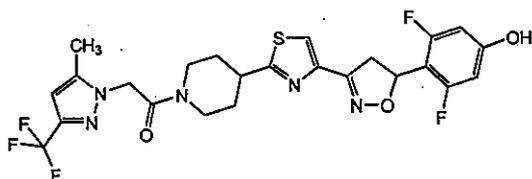
ヘキサン (1 : 1) 混液に転溶する。オキサチアピプロリンは NH<sub>2</sub> カラム及び PSA カラムを用いて精製した後、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 D は NH<sub>2</sub> カラムを用いて精製した後、LC-MS で定量する。

定量限界 : 0.01 ppm

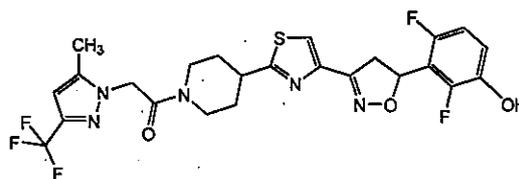
## 【海外】

### ① 分析対象の化合物

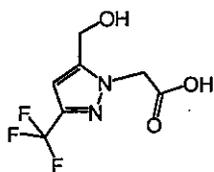
- ・オキサチアピプロリン
- ・代謝物 C
- ・代謝物 D
- ・1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ヒペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン (以下、代謝物 F という)
- ・1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ヒペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオメチル)-1H-ピラゾール-1-イル]エタン (以下、代謝物 L という)
- ・5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオメチル)-1H-ピラゾール-1-酢酸 (以下、代謝物 X という)
- ・1-β-D-グルコピラノシル-3-(トリフルオメチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (以下、代謝物 Z という)
- ・3-(トリフルオメチル)-1H-ピラゾール-5-メタノール (以下、代謝物 f という)



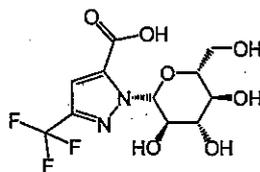
代謝物 F



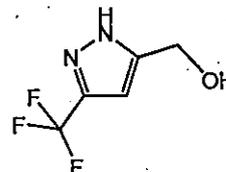
代謝物 L



代謝物 X



代謝物 Z



代謝物 f

### ② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・ギ酸・水 (120 : 1 : 40) 混液で抽出し、アセトニトリル・1%ギ酸 (3 : 7) 混液又は 1%ギ酸溶液を添加する。必要に応じて抽出液をグラファイトカーボン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

## (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オキサチアピプロ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。

### (1) ADI

無毒性量：346 mg/kg 体重/day

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 2 世代繁殖試験

（期間） 2 世代

安全係数：100

ADI：3.4 mg/kg 体重/day

### (2) ARfD 設定の必要なし

オキサチアピプロリ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。

## 5. 諸外国における状況

2016 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。国際基準はまだ設定されていない。

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、米国においてうり科野菜類、トマト等、カナダにおいてはばれいしょ、トマト等、豪州においてレタス、たまねぎ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

オキサチアピプロリンとする。

国内作物残留試験では代謝物 B、C 及び D 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、海外作物残留試験では代謝物 C、D、F、L、X、Z 及び f が測定され

ているが、大部分の場合に検出限界未満であることから、残留の規制対象は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、農産物中の暴露評価対象物質としてオキサチアピプロリン（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)	0.4
幼小児 (1~6歳)	0.6
妊婦	0.4
高齢者 (65歳以上)	0.5

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

## オキサチアピプロリ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) 【オキサチアピプロリン/代謝物B/代謝物C/代謝物D】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ (塊茎)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 187-198 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A : <0.01/-/<0.01/<0.01 圃場B : <0.01/-/<0.01/<0.01
はくさい (茎葉)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 200-300 L/10 a	2	↓ 3, 7, 14	圃場A : *0.04/-/<0.01/<0.01 (*2回, 3日) 圃場B : *0.05/-/<0.01/<0.01 (*2回, 3日)
レタス (茎葉)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 200-300 L/10 a	2	↓ 3, 7, 14	圃場A : *0.14/-/<0.01/<0.01 (*2回, 3日) 圃場B : 0.15/-/<0.01/<0.01
トマト (果実)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 243-280 L/10 a	2	↓ 3, 7, 14	圃場A : *0.06/<0.01/<0.01/<0.01 (*2回, 3日) 圃場B : *0.04/<0.01/<0.01/<0.01 (*2回, 7日)
きゅうり (果実)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 280 L/10 a	2	↓ 3, 7, 14	圃場A : 0.03/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B : 0.04/<0.01/<0.01/<0.01
ぶどう (果実)	2	10.2% フロアブル	5000倍散布 325-350 L/10 a	2	↑ 3, 7, 14	圃場A : 0.06/-/<0.01/<0.01 圃場B : 0.15/-/<0.01/<0.01

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。

オキサチアピプロリ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) <sup>注1)</sup>	
		剤型	総使用量・使用方法	回数	経過日数	【オキサチアピプロリン/代謝物C/代謝物D/代謝物F/代謝物L/代謝物X/代謝物Z/代謝物f】
ブロッコリー (花蕾)	5	10.2% OD剤	139-142 g ai/ha 散布	4	0, 5 0, 5, 10, 15, 29	圃場A: 0.81/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場B: 0.21/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 0.066/ND/*0.008/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場D: 0.17/ND/*0.005/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場E: 0.23/ND/*0.01/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 29日)
たまねぎ (鱗茎)	12	10.2% OD剤	134.94-145.72 g ai/ha 散布	4	0, 4 0, 5 0, 6 0, 6, 10, 14	圃場A: 0.026/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場B: 0.010/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場D: 0.012/0.004/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場E: 0.020/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場F: 0.005/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場G: 0.011/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場H: 0.008/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場I: ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場J: ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場K: 0.020/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場L: 0.014/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND
ねぎ (茎葉)	5	10.2% OD剤	137.81-149.5 g ai/ha 散布	4	0, 4 0, 6 0, 5, 10, 14	圃場A: 0.400/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場B: 0.450/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 0.570/*0.005/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 6日) 圃場D: 0.850/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場E: 0.630/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND
ほうれんそう (茎葉)	10	10.2% OD剤	136.4-144.8 g ai/ha 散布	4	0, 3 0, 4 0, 3, 7, 14, 30	圃場A: 3.2/ND/*0.007/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場B: 2.2/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 1.6/ND/*0.005/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場D: 2.3/ND/*0.006/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場E: 4.0/ND/0.006/ND/ND/ND/ND/ND 圃場F: 3.5/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場G: 6.4/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場H: 6.5/ND/ND/ND/0.005/ND/ND/ND 圃場I: 1.4/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場J: 5.7/ND/*0.008/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 14日)
トマト (果実)	23	10.2% OD剤	136.3-146.8 g ai/ha 散布	4	0, 5 0, 5, 10, 15, 30	圃場A: 0.024/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場B: 0.022/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 0.039/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場D: 0.034/ND/*0.005/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場E: 0.023/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場F: 0.032/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場G: 0.048/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場H: 0.078/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場I: 0.032/ND/*0.004/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場J: 0.14/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場K: *0.005/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場L: 0.032/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場M: 0.042/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場N: *0.12/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場O: 0.10/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場P: 0.035/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場Q: 0.31/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場R: *0.009/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場S: *0.031/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場T: *0.009/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 5日) 圃場U: *0.079/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 10日) 圃場V: 0.047/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場W: 0.075/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND
カンタローブ (果実全体)	12	10.2% OD剤	138-146 g ai/ha 散布	4	0, 3 0, 3, 7, 14, 28	圃場A: 0.033/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場B: 0.069/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 0.014/ND/*0.004/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場D: *0.033/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場E: 0.052/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場F: 0.015/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場G: 0.12/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場H: 0.10/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場I: 0.036/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場J: *0.042/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場K: *0.085/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場L: 0.068/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND
カンタローブ (果肉)	3	10.2% OD剤	138-142 g ai/ha 散布	4	0	圃場A: ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場E: ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場G: 0.007/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND
スカッシュ (果実)	10	10.2% OD剤	138-149 g ai/ha 散布	4	0, 3 0, 3, 6, 13, 28	圃場A: 0.12/*0.004/*0.007/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場B: 0.020/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場C: 0.030/ND/*0.007/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場D: 0.023/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場E: 0.01/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場F: 0.083/ND/*0.005/ND/ND/ND/ND/ND (*4回, 3日) 圃場G: 0.039/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場H: 0.033/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場I: 0.031/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND 圃場J: 0.039/ND/ND/ND/ND/ND/ND/ND

## オキサチアピプロリ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) <sup>注1)</sup>	
		剤型	総使用量・使用方法	回数	経過日数	【オキサチアピプロリン/代謝物C/代謝物D/代謝物F/代謝物L/ 代謝物X/代謝物Z/代謝物f】
えんどうまめ (さや付き)	6	10.2% OD剤	142-153 g ai/ha 散布	4	0	圃場A: 0.20/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場B: 0.30/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場C: 0.26/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場D: 0.55/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場E: 0.28/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01 圃場F: 0.30/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01/<0.01
					0, 3, 6, 9, 14	圃場A: 0.034/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場B: 0.20/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場C: 0.021/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場D: 0.029/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場E: 0.21/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場F: 0.23/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場G: 0.20/ND/0.003/-/-/-/-/- 圃場H: 0.037/ND/ND/-/-/-/-/-
ぶどう <sup>注3)</sup> (果実)	18	10.2% OD剤	97.51-125.09 g ai/ha 散布	2	14	圃場I: 0.018/ND/0.006/ND/ND/-/-/-/-/- <sup>注2)</sup> 圃場J: 0.060/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場K: 0.11/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場L: 0.13/ND/ND/0.004/ND/-/-/-/-/- 圃場M: 0.049/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場N: 0.049/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場O: 0.37/ND/0.007/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場P: 0.044/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場Q: 0.41/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場R: 0.31/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/-
					9-11	圃場I: 0.018/ND/0.006/ND/ND/-/-/-/-/- <sup>注2)</sup> 圃場J: 0.060/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場K: 0.11/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場L: 0.13/ND/ND/0.004/ND/-/-/-/-/- 圃場M: 0.049/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場N: 0.049/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場O: 0.37/ND/0.007/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場P: 0.044/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場Q: 0.41/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/- 圃場R: 0.31/ND/ND/ND/ND/-/-/-/-/-

ND = not detected (検出限界 0.003 ppm)  
OD剤 = Oil Dispersion剤

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) (#)印で示したこれらの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、適用範囲内で実施されていない試験条件を斜体で示した。

注3) ぶどうの米国基準値 (インポートトレランスのみ) の根拠となった作物残留試験は、EUの使用法 (10.2%OD剤、最大総使用量120 g ai/ha (0.107 lb ai/A)、PHI (Pre-Harvest Interval)= 14 days、使用回数2回) により、EUで実施された。

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	
ばれいしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
クレンソ	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
はくさい	2	0.2	○・IT		1.5	【米国ブロッコリー参照】
キャベツ	2		IT		1.5	【米国ブロッコリー参照】
芽キャベツ	2		IT		1.5	【米国ブロッコリー参照】
カリフラワー	2		IT		1.5	【米国ブロッコリー参照】
ブロッコリー	2		IT		1.5	【0.066-0.81(n=5)(米国)】
その他のあぶらな科野菜	2		IT		1.5	【米国ブロッコリー参照】
エンダイブ	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
しゅんぎく	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	15	0.5	○・IT		15	【米国ほうれんそう参照】
その他のきく科野菜	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
たまねぎ	0.04		IT		0.04	【0.003-0.026(n=12)(米国)】
ねぎ(リーキを含む。)	2		IT		2.0	【0.400-0.850(n=5)(米国)】
にんにく	0.04		IT		0.04	【米国たまねぎ参照】
にら	2		IT		2.0	【米国ねぎ参照】
その他のゆり科野菜	2		IT		2.0	【米国ねぎ参照】
パセリ	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
トマト	0.5	0.3	○・IT		0.50	【0.005-0.31(n=23)(米国)】
ピーマン	0.5		IT		0.50	【米国トマト参照】
なす	0.5		IT		0.50	【米国トマト参照】
その他のなす科野菜	0.5		IT		0.50	【米国トマト参照】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.2	○			0.03,0.04
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.2		IT		0.20	【0.01-0.12(n=10)(スカッシュ)(米国)】
すいか	0.01		IT		0.20	【米国スカッシュ参照】
メロン類果実	0.01		IT		0.20	【米国スカッシュ参照】
その他のうり科野菜	0.2		IT		0.20	【米国スカッシュ参照】
ほうれんそう	15		IT		15	【1.4-6.5(n=10)(米国)】
オクラ	0.5		IT		0.50	【米国トマト参照】
未成熟えんどう	1		IT		1.0	【0.20-0.55(n=6)(米国)】
その他の野菜	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】
ぶどう	0.7	0.5	○・IT		0.70	【0.021-0.410(n=18)(米国)】
その他の果実	0.5		IT		0.50	【米国トマト参照】
その他のハーブ	15		IT		15	【米国ほうれんそう参照】

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートト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。

すいか、メロン類果実の基準値は、カンタロープの作物残留試験より、果実全体の残留濃度に対する果肉の残留濃度の比の平均値を可食部係数として算出し、米国のうり科野菜類(果実全体)の基準値(0.2 ppm)にこの係数(0.069)を乗じて補正し基準値とした。

オキサチアピプロリン推定摂取量 (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
ばれいしょ	0.05	1.9	1.7	2.1	1.8
クレソン	15	1.5	1.5	1.5	1.5
はくさい	2	35.4	10.2	33.2	43.2
キャベツ	2	48.2	23.2	38.0	47.6
芽キャベツ	2	0.2	0.2	0.2	0.2
カリフラワー	2	1.0	0.4	0.2	1.0
ブロッコリー	2	10.4	6.6	11.0	11.4
その他のあぶらな科野菜	2	6.8	1.2	1.6	9.6
エンダイブ	15	1.5	1.5	1.5	1.5
しゅんぎく	15	22.5	4.5	39.0	37.5
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	15	144.0	66.0	171.0	138.0
その他のきく科野菜	15	22.5	1.5	9.0	39.0
たまねぎ	0.04	1.2	0.9	1.4	1.1
ねぎ (リーキを含む。)	2	18.8	7.4	13.6	21.4
にんにく	0.04	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	2	4.0	1.8	3.6	4.2
その他のゆり科野菜	2	1.2	0.2	0.4	2.4
パセリ	15	1.5	1.5	1.5	3.0
トマト	0.5	16.1	9.5	16.0	18.3
ピーマン	0.5	2.4	1.1	3.8	2.5
なす	0.5	6.0	1.1	5.0	8.6
その他のなす科野菜	0.5	0.6	0.1	0.6	0.6
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.2	4.1	1.9	2.8	5.1
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.2	1.9	0.7	1.6	2.6
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
その他のうり科野菜	0.2	0.5	0.2	0.1	0.7
ほうれんそう	15	192.0	88.5	213.0	261.0
オクラ	0.5	0.7	0.6	0.7	0.9
未成熟えんどう	1	1.6	0.5	0.2	2.4
その他の野菜	15	201.0	94.5	151.5	211.5
ぶどう	0.7	6.1	5.7	14.1	6.3
その他の果実	0.5	0.6	0.2	0.5	0.9
その他のハーブ	15	13.5	4.5	1.5	21.0
計		769.8	339.5	740.5	906.7
ADI比 (%)		0.4	0.6	0.4	0.5

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

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：ばれいしょ、はくさい等）
平成27年	3月9日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
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	4月4日	残留基準告示
平成28年	3月22日	インポートトレランス申請（キャベツ、たまねぎ等）
平成28年	7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
平成28年	9月6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	12月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年	12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

オキサチアピプロリン

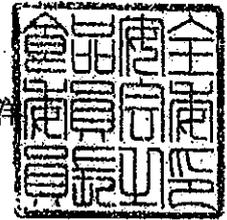
食品名	残留基準値	
	ppm	
ばれいしょ	0.05	注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。
クレソン	15	注2)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。
はくさい	2	
キャベツ	2	
芽キャベツ	2	
カリフラワー	2	
ブロッコリー	2	
その他のあぶらな科野菜 <sup>注1)</sup>	2	
エンダイブ	15	
しゅんぎく	15	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。
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	15	
その他のきく科野菜 <sup>注2)</sup>	15	
たまねぎ	0.04	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。
ねぎ(リーキを含む。)	2	
にんにく	0.04	
にら	2	
その他のゆり科野菜 <sup>注3)</sup>	2	注5)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しるり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。
パセリ	15	
トマト	0.5	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。
ピーマン	0.5	
なす	0.5	
その他のなす科野菜 <sup>注4)</sup>	0.5	
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	注7)「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。
すいか	0.01	
メロン類果実	0.01	
その他のうり科野菜 <sup>注5)</sup>	0.2	注8)「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。
ほうれんそう	15	
オクラ	0.5	
未成熟えんどう	1	
その他の野菜 <sup>注6)</sup>	15	
ぶどう	0.7	
その他の果実 <sup>注7)</sup>	0.5	
その他のハーブ <sup>注8)</sup>	15	



府食第546号  
平成28年9月6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28年7月11日付け厚生労働省発生食0711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オキサチアピプロ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

オキサチアピプロリンの一日摂取許容量を3.4 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

## 農薬評価書

# オキサチアピプロリン

(第2版)

2016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
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット①.....	9
(2) ラット②.....	16
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) ばれいしょ①.....	18
(2) ばれいしょ②.....	20
(3) レタス①.....	21
(4) レタス②.....	23
(5) ぶどう.....	24
(6) ズッキーニ.....	26
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	27
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	28
(3) 土壌吸着試験①.....	28
(4) 土壌吸着試験②.....	28
(5) 土壌表面光分解試験.....	29
4. 水中運命試験.....	29
(1) 加水分解試験.....	29
(2) 水中光分解試験(緩衝液及び自然水).....	30
5. 土壌残留試験.....	30
6. 作物残留試験.....	30

(1) 作物残留試験 .....	30
(2) 推定摂取量 .....	31
7. 一般薬理試験 .....	31
8. 急性毒性試験 .....	32
(1) 急性毒性試験 .....	32
(2) 急性神経毒性試験 (ラット) .....	32
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) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	32
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	33
(3) 28日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	33
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	34
(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) .....	34
(6) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料> .....	35
(7) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット) .....	36
(8) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物C) .....	36
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	36
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) .....	36
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	37
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス) .....	37
12. 生殖発生毒性試験 .....	38
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) .....	38
(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) .....	40
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	40
13. 遺伝毒性試験 .....	41
14. その他の試験 .....	43
(1) 14日間反復投与毒性試験 (ラット) .....	43
(2) 28日間免疫毒性試験 (マウス) .....	43
(3) 内分泌系への影響 .....	44
III. 食品健康影響評価 .....	45
・別紙1: 代謝物/分解物略称 .....	49
・別紙2: 検査値等略称 .....	52
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内) .....	53
・別紙4: 作物残留試験成績 (海外) .....	55
・別紙5: 推定摂取量 .....	61



## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- 2015年 2月 20日 農林水産省から厚生労働省へ登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、はくさい等）
- 2015年 3月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0309第1号）
- 2015年 3月 10日 関係書類の接受（参照1～66）
- 2015年 3月 17日 第553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）（参照68）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
- 2016年 4月 4日 残留農薬基準告示（参照69）

### —第2版関係—

- 2016年 3月 22日 インポートトレランス設定の要請（キャベツ、たまねぎ等）
- 2016年 7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（厚生労働省発生食0711第1号）
- 2016年 7月 13日 関係書類の接受（参照70～84）
- 2016年 7月 19日 第615回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 9月 6日 第621回食品安全委員会（審議）  
（同日付け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)

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>

(2016年3月31日まで)

・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	代田真理子	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)	代田真理子	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

## 要 約

ピペリジニル・チアゾール・イソキサゾリン系殺菌剤である「オキサチアピプロリン」(CAS No. 1003318-67-9)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。なお、今回、海外作物残留試験(キャベツ、たまねぎ等)の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)、植物体内運命(ばれいしょ、レタス等)、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、免疫毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、オキサチアピプロリン投与による影響は、ラット2世代繁殖試験における児動物の体重増加抑制及び包皮分離完了日齢遅延のみに認められた。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。

各試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をオキサチアピプロリン(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世代繁殖試験の346 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3.4 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、オキサチアピプロリ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。

## 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：オキサチアピプロリン

英名：oxathiapiprolin

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：1-(4-{4-[(5*RS*)-5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]エタノン

英名：1-(4-{4-[(5*RS*)-5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-1,3-thiazol-2-yl}-1-piperidyl)-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone

#### CAS (No. 1003318-67-9)

和名：1-[4-[4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-3-イソキサゾリル]-2-チアゾリル]-1-ピペリジニル]-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル]エタノン

英名：1-[4-[4-[5-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidinyl]-2-[5-methyl-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazol-1-yl]ethanone

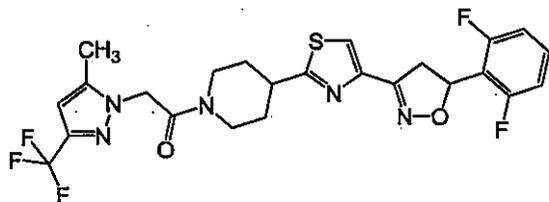
### 4. 分子式

$C_{24}H_{22}F_5N_5O_2S$

### 5. 分子量

539.53

### 6. 構造式



(ラセミ体、*R*体：*S*体=1：1)

## 7. 開発の経緯

オキサチアピプロリンは、米国デュポン社によって開発されたピペリジニル・チアゾール・イソキサゾリン系の殺菌剤であり、オキシステロール結合タンパクに作用し、卵菌類に分類されるべと病菌や疫病菌に対して殺菌効果を示すと考えられている。今回、インポートトレランス設定（キャベツ、たまねぎ等）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、オキサチアピプロリンのイソキサゾリン環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[iso- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン」という。)、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- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン」という。) 及びチアゾール環の 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの (以下「[thi- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン」という。) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能 (質量放射能) からオキサチアピプロリンの濃度 (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

##### ①吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [iso- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリンを 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) 及び (2)] において「低用量」という。) 又は 200 mg/kg 体重 (以下 [1. (1) 及び (2)] において「高用量」という。) で単回経口投与して、血中濃度推移が検討された。

各投与群の血漿中の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。高用量群では、吸収率が低く消失相での放射能濃度が定量限界未満であり、投与 30 時間後までの血漿中放射能濃度を用いて  $T_{1/2}$  を算出したことから、低用量群と比較して短い  $T_{1/2}$  が得られた。(参照 2、3)

表 1 薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	10				200			
	[iso- $^{14}\text{C}$ ]		[pyr- $^{14}\text{C}$ ]		[iso- $^{14}\text{C}$ ]		[pyr- $^{14}\text{C}$ ]	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.39	0.81	0.17	0.27	2.53	2.82	0.59	0.69
$T_{\max}$ (hr)	1.75	3.0	1.75	2.0	0.25	0.25	2.75	9.5
$T_{1/2}$ (hr)	44.0 <sup>a</sup>	39.8 <sup>a</sup>	42.2 <sup>a</sup>	50.9 <sup>a</sup>	6.8 <sup>b</sup>	5.0 <sup>b</sup>	14.2 <sup>b</sup>	11.4 <sup>b</sup>
$\text{AUC}_{0-12}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	1.84	4.76	0.99	1.39	6.23	9.22	3.89	4.66
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr · $\mu\text{g/g}$ )	3.41	7.68	2.31	2.60	8.18	11.2	6.84	12.7

[iso- $^{14}\text{C}$ ] : [iso- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン

[pyr- $^{14}\text{C}$ ] : [pyr- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン

注) 血液採取は、[iso- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン投与群の低用量群で投与 15 分、30 分、1、2、4、8、12、24、30、48 及び 168 時間後、高用量群で投与 15 分、30 分、1、2、4、8 及び 12 時間後、[pyr- $^{14}\text{C}$ ] オキサチアピプロリン投与群の低用量群で投与 15 分、30 分、1、2、4、8、12、18、24、30、48 及び 168 時間後、高用量群で投与 15 分、30 分、1、2、4、8、12 及び 24 時間後に実施。

<sup>a</sup> : 低用量群では投与 30~168 時間後の血漿中濃度より算出

<sup>b</sup> : 高用量群では投与 4~12、4~24 又は 8~24 時間後の血漿中濃度より算出

## b. 吸収率

単回投与後の胆汁中排泄試験 [1. (1)④b] から得られた単回投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス<sup>1</sup>の放射能から推定した吸収率は、低用量群では 31.3~48.9%、高用量群では 5.56~7.94%であった。(参照 2、3)

## ② 分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量又は高用量で単回投与し、投与 168 時間後まで経時的に試料を採取して、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 2 に示されている。

T<sub>max</sub> 付近で肝臓、副腎、脂肪、膀胱等に比較的高い残留放射能が認められた。

投与 168 時間後では組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高かったが、低用量群で 0.030~0.072 µg/g、高用量群で 0.081~0.18 µg/g と僅かであった。

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

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	投与 24 時間後
[iso- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン	10	雄	胃腸管(11)、肝臓(4.40)、脂肪(0.90)、副腎(0.90)、腎臓(0.54)、下垂体(0.50)、甲状腺(0.46)、脾臓(0.45)、膀胱(0.35)、カーカス(0.34)、血漿(0.26)、皮膚(0.16)、脾臓(0.16)、全血(0.16)、赤血球(0.084)	肝臓(0.55)、胃腸管(0.48)、膀胱(0.083)、甲状腺(0.077)、腎臓(0.072)、脾臓(0.063)、カーカス(0.060)、副腎(0.054)、脂肪(0.042)、肺(0.036)、血漿(0.027)、皮膚(0.025)、全血(0.021)、骨髓(0.020)、心臓(0.017)、赤血球(0.015)
		雌	胃腸管(5.80)、肝臓(5.30)、副腎(3.0)、脂肪(2.80)、下垂体(1.2)、甲状腺(1.1)、腎臓(0.94)、脾臓(0.94)、卵巣(0.93)、肺(0.64)、膀胱(0.62)、心臓(0.61)、皮膚(0.60)、カーカス(0.56)、脾臓(0.47)、子宮(0.40)、血漿(0.38)、骨髓(0.38)、胸腺(0.35)、筋肉(0.33)、全血(0.25)、赤血球(0.16)	胃腸管(0.72)、肝臓(0.65)、脂肪(0.27)、副腎(0.25)、甲状腺(0.21)、下垂体(0.20)、脾臓(0.16)、腎臓(0.12)、卵巣(0.095)、肺(0.076)、膀胱(0.073)、カーカス(0.063)、心臓(0.054)、皮膚(0.050)、血漿(0.046)、子宮(0.044)、脾臓(0.039)、全血(0.036)、骨髓(0.036)、胸腺(0.030)、筋肉(0.027)、赤血球(0.026)
	200	雄	胃腸管(260)、膀胱(23)、下	副腎(4.9)、胃腸管(4.4)、肝

<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。)

[pyr- <sup>14</sup> C] オキサチ アピプロ リン			垂体(14)、甲状腺(8.4)、肝臓(7.9)、カーカス(3.4)、副腎(2.6)、腎臓(2.5)、肺(1.5)、脂肪(1.1)、膵臓(1.1)、血漿(0.82)、皮膚(0.61)、心臓(0.59)、骨髄(0.58)、全血(0.54)、脾臓(0.50)、胸腺(0.45)、筋肉(0.29)、赤血球(0.28)	臓(4.0)、膀胱(1.1)、カーカス(1.1)、脂肪(0.75)、腎臓(0.55)、膵臓(0.36)、肺(0.27)、心臓(0.25)、血漿(0.23)、脾臓(0.18)、皮膚(0.17)、胸腺(0.16)、全血(0.15)、骨髄(0.15)、赤血球(0.1)
		雌	胃腸管(180)、膀胱(25)、肝臓(9.5)、副腎(5.4)、腎臓(3.3)、卵巣(2.5)、脂肪(2.0)、肺(1.8)、膵臓(1.6)、子宮(1.2)、カーカス(1.1)、心臓(1.0)、血漿(0.98)、皮膚(0.97)、胸腺(0.92)、脾臓(0.89)、骨髄(0.84)、全血(0.63)、筋肉(0.57)、赤血球(0.44)	下垂体(26)、肝臓(10)、胃腸管(10)、脂肪(7.0)、甲状腺(6.9)、卵巣(4.3)、膀胱(3.9)、膵臓(2.9)、腎臓(2.3)、カーカス(1.9)、副腎(1.8)、肺(1.5)、心臓(1.4)、脾臓(1.3)、子宮(1.3)、皮膚(1.2)、胸腺(1.0)、血漿(0.87)、骨髄(0.75)、筋肉(0.74)、全血(0.57)、骨(0.36)、赤血球(0.33)
	10	雄	胃腸管(12)、肝臓(4.4)、脾臓(2.9)、膀胱(1.6)、副腎(1.5)、脂肪(1.2)、腎臓(0.94)、下垂体(0.75)、甲状腺(0.68)、膵臓(0.48)、肺(0.46)、血漿(0.39)、カーカス(0.37)、心臓(0.36)、皮膚(0.25)、全血(0.21)、骨髄(0.20)、胸腺(0.19)、筋肉(0.17)、赤血球(0.14)	肝臓(0.45)、胃腸管(0.28)、腎臓(0.088)、膀胱(0.072)、カーカス(0.061)、副腎(0.054)、膵臓(0.048)、脂肪(0.041)、肺(0.041)、血漿(0.03)、全血(0.025)、赤血球(0.020)
		雌	胃腸管(9.2)、肝臓(5.6)、脂肪(2.0)、副腎(1.8)、膀胱(1.2)、下垂体(0.92)、甲状腺(0.87)、腎臓(0.74)、卵巣(0.66)、膵臓(0.63)、カーカス(0.53)、肺(0.52)、心臓(0.46)、血漿(0.38)、皮膚(0.33)、脾臓(0.33)、子宮(0.28)、骨髄(0.25)、全血(0.23)、胸腺(0.21)、赤血球(0.15)	肝臓(0.26)、胃腸管(0.25)、膵臓(0.078)、血漿(0.060)、膀胱(0.046)、腎臓(0.045)、副腎(0.040)、脂肪(0.038)、肺(0.038)、カーカス(0.029)、卵巣(0.022)、全血(0.018)、赤血球(0.018)
	200	雄	胃腸管(20)、膀胱(6.7)、肝臓(6.3)、副腎(2.2)、カーカス(1.6)、脂肪(1.5)、腎臓(1.3)、膵臓(0.73)、肺(0.59)、心臓(0.5)、血漿(0.46)、皮膚(0.42)、脾臓(0.42)、骨髄(0.37)、全血(0.30)、胸腺(0.30)、筋肉(0.28)、精巢	胃腸管(3.3)、肝臓(3.2)、膀胱(2.9)、副腎(1.5)、膵臓(1.1)、カーカス(1.1)、脂肪(0.69)、腎臓(0.59)、肺(0.27)、骨髄(0.26)、脾臓(0.26)、血漿(0.24)、心臓(0.21)、胸腺(0.21)、皮膚(0.17)、全血(0.15)、赤血球(0.12)

		(0.19)、赤血球(0.19)	
	雌	カーカス(24)、胃腸管(15)、副腎(2.6)、肝臓(2.4)、卵巣(1.5)、脂肪(1.4)、膀胱(1.2)、赤血球(0.94)、胸腺(0.57)、膵臓(0.57)、腎臓(0.45)、肺(0.41)、子宮(0.32)、心臓(0.27)、脾臓(0.24)、皮膚(0.23)、血漿(0.19)、全血(0.13)	下垂体(4.6)、肝臓(4.1)、副腎(3.8)、脂肪(3.4)、胃腸管(3.1)、甲状腺(2.8)、膀胱(1.9)、子宮(1.3)、卵巣(1.3)、カーカス(1.3)、膵臓(1.0)、腎臓(0.89)、肺(0.58)、心臓(0.56)、皮膚(0.50)、骨髄(0.45)、脾臓(0.45)、胸腺(0.45)、血漿(0.34)、筋肉(0.26)、全血(0.24)、赤血球(0.17)

※:採取時間は、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを投与した低用量群の雄及び雌で投与 2 及び 3 時間後、高用量群の雌雄で投与 0.5 時間後、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを投与した低用量の雌雄で投与 2 時間後、高用量群の雄及び雌で投与 3 及び 9 時間後。

### ③ 代謝

単回投与後の排泄試験[1. (1)④]で得られた投与後 24 時間の尿、投与後 48 時間の糞及び胆汁を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中の代謝物は表 3、各投与群の胆汁中の代謝物は表 4 に示されている。

尿中の未変化のオキサチアピプロリンは定量限界未満であった。尿中の代謝物はイソキサゾリン環を持たない代謝物 C、D、G 及び X の 4 種でいずれも 1% TAR 未満であった。

糞中放射能のうち、主な成分は未変化のオキサチアピプロリンで、ほかに多数の代謝物が認められたが、いずれも僅かであった。

胆汁中では未変化のオキサチアピプロリンは、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを投与した高用量群の雌雄では検出されなかったが、それ以外の投与群では僅かに認められた。胆汁中には 40 種以上の代謝物が検出されたが、同定された代謝物は B、F、L、K、U4 及び B の異性体及び抱合体であり、いずれも僅かであった。未同定代謝物には同定された代謝物の異性体、抱合体（グルクロン酸、システイン又はグルタチオン）等が含まれており、雄ではグルクロン酸抱合体、雌ではシステイン抱合体の割合が高かった。（参照 2、3）

表3 各投与群の尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識化合物	[iso- <sup>14</sup> C] オキサチアピプロリン							
試料	尿				糞			
投与量(mg/kg 体重)	10		200		10		200	
成分 \ 性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピプロリン	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	39.1	41.3	16.6	21.6
X	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	/	/	/	/
D	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	/	/	/	/
G	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	/	/	/	/
O/ U1 <sup>1)</sup>	/	/	/	/	1.14	0.27	0.023	0.005
Q	/	/	/	/	0.31	0.14	ND	ND
S	/	/	/	/	1.57	1.36	ND	ND
T	/	/	/	/	0.30	0.30	0.001	0.042
V	/	/	/	/	0.48	0.22	ND	ND
W	/	/	/	/	1.17	1.18	0.074	0.12
L/U2/U3 <sup>1)</sup>	/	/	/	/	4.30	5.81	0.14	0.49
F	/	/	/	/	0.72	0.90	0.073	0.25
H	/	/	/	/	0.36	0.40	ND	ND
B/A <sup>1)</sup>	/	/	/	/	0.46	0.27	ND	ND
E'	/	/	/	/	0.044	0.014	0.093	0.24
抽出残渣	-	-	-	-	0.96	41.1	42.1	74.3
標識化合物	[pyr- <sup>14</sup> C] オキサチアピプロリン							
試料	尿				糞			
投与量(mg/kg 体重)	10		200		10		200	
成分 \ 性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピプロリン	ND	ND	ND	ND	61.3	57.8	87.4	74.6
X	0.045	0.006	ND	ND	/	/	/	/
C	0.710	0.160	0.099	0.034	/	/	/	/
D	0.336	0.144	0.057	0.009	/	/	/	/
G	0.189	0.214	0.021	0.039	/	/	/	/
O	/	/	/	/	0.15	ND	ND	ND
R	/	/	/	/	0.35	ND	ND	ND
Q	/	/	/	/	0.34	ND	ND	ND
S	/	/	/	/	0.23	0.34	ND	ND
T	/	/	/	/	0.18	ND	ND	ND
W	/	/	/	/	0.37	0.64	ND	ND
L/U2/U3 <sup>1)</sup>	/	/	/	/	3.86	4.09	0.26	0.38
F	/	/	/	/	ND	0.79	0.072	0.21
H	/	/	/	/	ND	0.12	ND	ND
U4	/	/	/	/	0.27	1.44	ND	ND
B/A <sup>1)</sup>	/	/	/	/	1.77	0.21	2.01	0.34
E'	/	/	/	/	ND	0.34	0.23	0.13
抽出残渣	-	-	-	-	18.4	23.0	0.78	18.7

ND: 検出せず LOQ: 定量限界未満 -: なし /: 報告書に記載なし  
<sup>1)</sup>: 分離されず

表 4 各投与群の胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識化合物 投与量(mg/kg 体重)	[iso- <sup>14</sup> C] オキサチアピプロリン				[pyr- <sup>14</sup> C] オキサチアピプロリン			
	10		200		10		200	
成分	性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
オキサチアピプロリン	0.115	0.309	ND	ND	0.671	0.130	0.023	0.145
Bg	0.274	0.154	0.011	ND				
K	0.212	0.141	ND	ND	0.153	0.123	0.055	ND
B <sup>a)</sup>	2.59	0.125	0.050	0.044				
L	0.058	0.196	0.021	0.049	0.021	0.012	0.112	0.041
F	0.525	0.368	0.029	0.011	0.179	0.186	ND	0.215
B <sup>b)</sup>	0.138	2.882	ND	ND				
U4					0.508	1.171	0.194	0.045
B					0.351	0.291	0.072	ND

ND: 検出せず /: 報告書に記載なし

<sup>a)</sup>保持時間: 34.7分 <sup>b)</sup>保持時間: 36.2分

オキサチアピプロリンのラット体内における主な代謝経路として、ピラゾール環メチル基の酸化とピペリジン環及びチアゾール環の開裂、ジフルオロベンゼン環の3又は4位の酸化に次いで起こるピペリジン環又はイソキサゾリン環の開裂並びにピペリジン環の酸化と環の開裂が考えられた。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

体内分布試験[1. (1)②]において、投与 168 時間後まで経時的に尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与後 168 時間に 92.4%TAR 以上が尿及び糞中に排泄された。主に糞中へ排泄され、尿中への排泄は 0.17~2.44%TAR と僅かであった。雄で 81.7~90.8% TAR、雌で 83.3~92.6%TAR が投与後 24 時間で排泄された。性別、標識体の違いによる排泄パターンの差は認められなかった。(参照 2、3)

表5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg 体重)	10				100			
	標識体	[iso- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[iso- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~12	尿	1.70	1.64	1.35	0.65	0.82	0.80	0.17	0.12
	糞	14.6	31.1	51.7	11.7	54.6	21.4	45.9	69.4
	合計	16.3	32.7	53.1	12.4	55.4	22.2	46.1	69.5
0~24	尿	2.22	2.10	1.82	0.96	0.90	0.96	0.24	0.15
	糞	88.6	86.6	79.9	83.0	88.1	82.3	87.2	92.4
	合計	90.8	88.7	81.7	84.0	89.0	83.3	87.4	92.6
0~48	尿	2.40	2.37	2.01	1.08	0.94	1.02	0.34	0.19
	糞	95.6	99.4	89.4	92.1	91.4	93.1	91.1	94.4
	合計	98.0	102	91.4	93.2	92.3	94.1	91.4	94.6
0~168	尿	2.44	2.43	2.04	1.13	0.97	1.05	0.36	0.17
	糞	96.1	101	90.4	92.9	92.5	92.6	93.2	92.8
	合計	98.5	103	92.4	94.0	93.5	93.7	93.6	93.0
ケージ洗浄液		0.13	0.26	0.85	0.33	0.18	0.094	0.15	0.026
動物体		0.082	0.058	0.048	0.043	0.0044	0.0037	0.0056	0.0023
総回収率		98.8	104	93.3	94.4	93.7	93.7	93.7	93.0

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量又は高用量で単回投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 48 時間で低用量群では糞中へ 43.3~59.8%TAR、胆汁中へ 29.2~45.2%TAR、尿中へ 1.53~3.23%TAR 排泄された。高用量群では低用量群に比べて胆汁中への排泄率が低く、糞中へ 81.1~89.6%TAR、胆汁中へ 4.08~6.67%TAR、尿中へ 0.30~1.49%TAR 排泄された。投与放射能の大部分は投与後 24 時間で排泄されており、性別、標識体の違いによって排泄パターンに大きな違いは認められなかった。(参照 2、3)

表6 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

採取時間 (hr)	投与量 (mg/kg 体重)	10				100			
	標識体	[iso- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[iso- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン	
	性別 試料	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0~24	尿	2.49	3.01	1.69	1.31	1.25	1.28	0.47	0.25
	糞	46.7	41.9	60.4	55.1	80.9	99.9	90.8	84.3
	胆汁	38.7	43.5	28.8	28.3	3.67	4.02	5.32	5.45
	合計	87.9	88.4	90.9	84.7	85.8	105	96.6	90.0
0~48	尿	2.59	3.23	1.79	1.53	1.28	1.49	0.61	0.30
	糞	48.9	43.3	59.8	58.8	84.7	81.1	83.6	89.6
	胆汁	39.6	45.2	29.8	29.2	4.08	4.57	6.67	6.56
	合計	91.1	91.7	91.4	89.5	90.1	87.2	90.9	96.5
48	ケージ洗淨液	0.104	0.301	0.359	0.319	0.119	0.135	0.293	0.048
48	カーカス	0.297	0.191	0.350	0.211	0.079	0.161	0.369	0.152

(2) ラット②

①吸収

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量で 14 日反復経口投与 (以下 [1. (2)] において「反復投与」という。) して、血中濃度推移が検討された。

雄では投与開始 7、10、13、14、16 及び 18 日後、雌では投与開始 13 及び 18 日後の血漿、赤血球及び全血中の放射能濃度が測定された。[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量で単回投与した体内分布試験 [1. (1)②] で顕著な雌雄差は認められなかったことから、血中濃度推移は雄について検討された。

投与期間中の放射能濃度は血漿で 0.049~0.38 µg/g、赤血球で 0.075~0.24 µg/g 及び全血で 0.068~0.29 µg/g で推移した。投与終了後に残留放射能は速やかに消失し、投与開始 18 日後の放射能濃度の最高値は血漿で 0.0094 µg/g、赤血球で 0.11 µg/g 及び全血で 0.063 µg/g であった。(参照 2、4)

②分布

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量で 14 日反復経口投与し、体内分布試験が実施された。

最終投与 2 及び 120 時間後の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。

最終投与 2 時間後の臓器及び組織における残留放射能濃度は、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量で単回投与した体内分布試験 [1. (1)②] で得られた結

果と同様であり、最終投与 120 時間後に多くの臓器及び組織では検出限界未満であった。(参照 2、4)

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

性別	最終投与 2 時間後	最終投与 120 時間後
雄	肝臓(6.6)、胃腸管(5.8)、下垂体(3.3)、副腎(2.6)、膀胱(1.8)、腎臓(1.5)、甲状腺(0.72)、肺(0.62)、脂肪(0.54)、膵臓(0.52)、心臓(0.39)、血漿(0.38)、カーカス(0.35)、皮膚(0.33)、脾臓(0.30)、血液(0.29)、骨髓(0.29)、胸腺(0.27)、赤血球(0.24)	肝臓(0.65)、腎臓(0.14)、赤血球(0.082)、肺(0.065)、血液(0.054)、膵臓(0.041)、脾臓(0.039)、カーカス(0.034)、皮膚(0.030)、胃腸管(0.028)、心臓(0.021)、筋肉(0.0096)、血漿(0.0094)
雌	胃腸管(7.2)、肝臓(6.7)、副腎(2.9)、下垂体(1.7)、甲状腺(1.5)、腎臓(1.1)、膀胱(1.1)、脂肪(0.93)、膵臓(0.83)、卵巣(0.77)、肺(0.65)、カーカス(0.59)、心臓(0.52)、皮膚(0.49)、脾臓(0.39)、子宮(0.36)、胸腺(0.35)、血漿(0.33)、骨髓(0.33)、血液(0.29)、赤血球(0.26)	肝臓(0.22)、赤血球(0.11)、腎臓(0.10)、肺(0.064)、血液(0.063)、胃腸管(0.059)、膵臓(0.044)、脾臓(0.030)、カーカス(0.030)、皮膚(0.029)、心臓(0.024)、子宮(0.014)、筋肉(0.01)、骨(0.0096)、血漿(0.0088)

### ③代謝

反復投与後の血中濃度推移の検討[1. (2) ①]で得られた反復経口投与後 1、6～7 及び 13～14 日の尿及び糞並びに最終投与 2 時間後の血漿を用いて代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には、未変化のオキサチアピプロリンは検出されず、同定された代謝物は雄では代謝物 C、D 及び G であり、雌ではこれらに加え代謝物 L が認められた。

反復経口投与後 1、6～7 及び 13～14 日の糞中放射能のうち、主な成分は未変化のオキサチアピプロリンで雄では 48.4～53.8% TAR、雌では 49.4～55.3% TAR で投与期間中の糞中排泄率の割合はほぼ同じであった。26 種の代謝物が同定され、その中で代謝物 L が最大で反復経口投与後 13～14 日に雄で 4.98% TAR、雌で 5.90% TAR 認められた。

血漿中では未変化のオキサチアピプロリン及び 15 種の代謝物が同定されたが、放射活性が低く、定量には至らなかった。

また、反復投与終了時に採取した肝臓試料中の未変化のオキサチアピプロリンの鏡像異性体比率 (S: R) を分析した結果、雄で約 4:1、雌で約 3:1 であった。(参照 2、4)

### ④排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを低用量で 14 日反復経口投与し、反復投与終了後 5 日の尿及び糞を採取して排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。

反復投与終了後 5 日の累積排泄率は、雄で 86.6%TAR、雌で 82.6%TAR であり、糞中への排泄が雄で 84.2%TAR、雌で 81.5%TAR であった。単回投与後の尿及び糞中排泄試験 [1. (1)④] に比べて、放射能の回収率は低かったが、反復投与終了 5 日後の動物体内の残留放射能は僅かであった。(参照 2、4)

表 8 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試料	反復投与終了後 5 日	
	雄	雌
尿	2.44	1.09
糞	84.2	81.5
ケージ洗浄液	0.36	0.22
動物体	0.051	0.028
回収率	87.1	82.8

## 2. 植物体内運命試験

### (1) ばれいしょ①

ばれいしょ (品種: Maris piper) を植え付け、第一花序の蕾が 3 mm 展開する時期、第一花序の第一花卉が確認できる時期及び第一花序の開花終了時期に [pyr-<sup>14</sup>C] オキサチアピプロリン又は [thi-<sup>14</sup>C] オキサチアピプロリンを 69.5~75.7 g ai/ha の用量で合計 3 回茎葉散布処理し、第 1 回処理直後から第 3 回処理 28 日後までの期間に計 7 回茎葉を、第 2 回処理 14 日後から第 3 回処理 28 日後までの期間に計 3 回塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の残留放射能の分布は、茎葉中では第 3 回処理 14 日後の 0.918~0.993 mg/kg から第 3 回処理 28 日後に 0.162~0.255 mg/kg に減少した。塊茎中では、第 2 回処理 14 日後には 0.003 mg/kg、第 3 回処理 28 日後には 0.005~0.012 mg/kg であった。

茎葉中の総残留放射能及び代謝物は表 9 に示されている。

残留放射能中の主な成分は未変化のオキサチアピプロリンであり、ほかに 10%TRR を超える成分は認められなかった。また、[pyr-<sup>14</sup>C] オキサチアピプロリン処理区の第 3 回処理 14 日後に採取した茎葉の抽出画分中の異性体比は約 1:1 であり、ばれいしょ中でのオキサチアピプロリンの代謝におけるエナンチオ選択性はないと考えられた。(参照 2、5)

表 9 茎葉中の総残留放射能及び代謝物

標識体	成分	試料採取時期	第 1 回処理 14 日後	第 2 回処理 14 日後	第 3 回処理 14 日後	第 3 回処理 28 日後
		pyr	表面洗浄液	%TRR	19.4	18.1
mg/kg	0.135			0.149	0.198	0.015
オキサチアピプロリン	%TRR		18.9	16.4	19.8	6.8
	mg/kg		0.131	0.134	0.182	0.011

	代謝物 F	%TRR	ND	0.4	0.4	0.3
		mg/kg	ND	0.003	0.004	<0.001
	水酸化体合計	%TRR	0.5	1.1	0.7	0.5
		mg/kg	0.003	0.009	0.006	<0.001
	オキサチアピプロリン -ジオールグルコース抱合体	%TRR	ND	ND	ND	0.5
		mg/kg	ND	ND	ND	0.001
	未同定成分	%TRR	ND	0.2	0.6	2.0
		mg/kg	ND	0.002	0.006	0.003
	抽出画分合計	%TRR	57.1	63.8	54.9	65.4
		mg/kg	0.395	0.523	0.504	0.106
	オキサチアピプロリン	%TRR	35.4	23.4	19.8	17.8
		mg/kg	0.246	0.192	0.182	0.029
	代謝物 Mg	%TRR	2.6	ND	1.9	6.5
		mg/kg	0.018	ND	0.017	0.011
	代謝物 E	%TRR	1.1	2.0	ND	ND
		mg/kg	0.008	0.016	ND	ND
	代謝物 F	%TRR	0.9	ND	0.9	ND
		mg/kg	0.006	ND	0.008	ND
	代謝物 L	%TRR	ND	0.9	0.4	ND
		mg/kg	ND	0.007	0.004	ND
	水酸化体合計	%TRR	6.7	4.7	3.5	ND
		mg/kg	0.047	0.039	0.032	ND
	オキサチアピプロリン -ジオールグルコース抱合体	%TRR	1.2	9.9	3.5	3.1
		mg/kg	0.008	0.081	0.032	0.005
	未同定成分	%TRR	9.2	22.8	24.8	38.0
		mg/kg	0.063	0.186	0.226	0.063
thi	表面洗浄液	%TRR	24.8	37.3	15.8	10.1
		mg/kg	0.222	0.491	0.157	0.026
	オキサチアピプロリン	%TRR	24.3	36.1	14.8	9.0
		mg/kg	0.217	0.475	0.147	0.023
	代謝物 F	%TRR	ND	0.5	ND	0.4
		mg/kg	ND	0.007	ND	0.001
	水酸化体合計	%TRR	0.5	0.7	0.3	0.4
		mg/kg	0.004	0.009	0.003	0.001
	未同定成分	%TRR	ND	ND	0.8	0.3
		mg/kg	ND	ND	0.008	0.001
	抽出画分合計	%TRR	52.5	50.3	54.7	56.9
		mg/kg	0.470	0.663	0.543	0.145
	オキサチアピプロリン	%TRR	23.5	22.8	28.4	33.4
		mg/kg	0.210	0.300	0.282	0.085
	代謝物 Mg	%TRR	4.0	7.9	4.0	6.7
		mg/kg	0.036	0.104	0.040	0.017
	代謝物 E	%TRR	1.5	1.0	ND	ND

	mg/kg	0.013	0.013	ND	ND
代謝物 F	%TRR	0.9	1.4	1.7	ND
	mg/kg	0.008	0.018	0.017	ND
代謝物 L	%TRR	0.4	0.9	1.3	ND
	mg/kg	0.004	0.012	0.013	ND
水酸化体合計	%TRR	4.6	4.9	3.2	4.2
	mg/kg	0.041	0.065	0.032	0.011
オキサチアピプロリン -ジオールグルコース抱合体	%TRR	2.4	ND	4.6	5.2
	mg/kg	0.021	ND	0.045	0.013
未同定成分	%TRR	15.1	11.4	11.5	7.4
	mg/kg	0.135	0.150	0.115	0.018

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン thi : [thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン  
 ND : 検出せず

## (2) ばれいしょ②

ばれいしょ (品種 : Maris Bard) を深さ 10 cm で植え付け、同日、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 600 g ai/ha の用量で土壌 (壤土) 処理した後、処理 37 及び 72 日後に茎葉及び塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

土壌処理 37 日後の残留放射能は、茎葉及び塊茎で大きな違いはなく 0.013～0.026 mg/kg で、土壌処理 72 日後では茎葉で 0.056～0.108 mg/kg、塊茎で 0.006～0.013 mg/kg であった。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

未変化のオキサチアピプロリンが塊茎で最大で 6.9%TRR 認められたほか、代謝物 C、D 及び X が塊茎中にそれぞれ最大で 13.9%TRR (0.002 mg/kg)、25.3%TRR (0.003 mg/kg) 及び 12.2%TRR (0.001 mg/kg) 認められた。(参照 2、8)

表 10 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体	試料及び採取時期 成分		処理 37 日後		処理 72 日後	
			茎葉	塊茎 <sup>1)</sup>	茎葉	塊茎 <sup>1)</sup>
pyr	総残留放射能	mg/kg	0.026	0.023	0.108	0.013
	抽出放射能	%TRR	89.1	85.2	90.8	80.7
		mg/kg	0.023	0.020	0.098	0.010
	オキサチアピプロリン	%TRR	ND	6.9	4.2	ND
		mg/kg	ND	0.002	0.005	ND
	代謝物 C	%TRR	11.5	5.8	5.1	13.9
		mg/kg	0.003	0.001	0.006	0.002
	代謝物 D	%TRR	13.3	14.3	7.3	25.3
		mg/kg	0.003	0.003	0.008	0.003
	代謝物 X	%TRR	13.1	12.0	11.5	12.2
		mg/kg	0.003	0.003	0.012	0.001
	代謝物 Y	%TRR	4.1	7.3	4.4	6.5
		mg/kg	0.001	0.002	0.005	0.001
	代謝物 Z	%TRR	6.4	3.7	4.2	7.1
		mg/kg	0.002	0.001	0.005	0.001
	代謝物 e 及び f <sup>2)</sup>	%TRR	18.8	2.7	13.1	5.5
mg/kg		0.005	0.001	0.014	0.001	
未同定成分	%TRR	14.1	11.2	26.9	4.9	
	mg/kg	0.003	0.003	0.029	0.001	
抽出残渣	%TRR	10.9	14.8	9.2	19.3	
	mg/kg	0.003	0.003	0.010	0.003	
iso	総残留放射能	mg/kg	0.021	0.013	0.056	0.006
	抽出放射能	%TRR	79.6	77.2	85.0	/
		mg/kg	0.017	0.010	0.048	/
	オキサチアピプロリン	%TRR	ND	/	9.2	/
		mg/kg	ND	/	0.005	/
	未同定成分	%TRR	40.6	/	66.6	/
		mg/kg	0.009	/	0.038	/
	抽出残渣	%TRR	20.4	22.8	15.0	/
mg/kg		0.004	0.003	0.008	/	

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン      iso : [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン

ND : 検出せず / : 試料なし

1) : [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では残留放射能濃度が低値であったため、抽出及び分析は実施せず。

2) : 分離されず

### (3) レタス①

レタス (品種不明・結球型) を植え付け、5 葉展開期、7 葉展開期及び 9 葉展開期に [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は [thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 73.0~78.1 g ai/ha の用量で合計 3 回茎葉散布処理し、第 1 回処理直後から第 3 回処理 14 日後までの期間に計 8 回茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施さ

れた。

試料中の残留放射能は、第3回処理直後が4.58~4.73 mg/kg、第3回処理14日後は0.473~0.520 mg/kgであった。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表11に示されている。

残留放射能中の主な成分は表面洗浄液及び抽出画分ともに未変化のオキサチアピプロリンであり、ほかに10%TRRを超える代謝物は認められなかった。また、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区の第3回処理14日後に採取した茎葉の抽出画分中の異性体比は約1:1であり、レタス中でのオキサチアピプロリンの代謝におけるエナンチオ選択性はないと考えられた。(参照2、6)

表11 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体	試料採取時期		第1回処理		第2回処理		第3回処理			
			処理日	10日後	処理日	10日後	処理直後	3日後	7日後	14日後
pyr	表面洗浄液	%TRR				14.4	83.1	51.0	34.2	20.9
		mg/kg				0.070	3.93	0.649	0.214	0.109
	オキサチアピプロリン	%TRR				11.8	81.8	47.9	31.6	18.5
		mg/kg				0.058	3.87	0.609	0.198	0.096
	代謝物 F	%TRR				ND	ND	0.4	0.7	0.4
		mg/kg				ND	ND	0.005	0.004	0.002
	水酸化体	%TRR				0.9	0.8	1.2	ND	0.6
		mg/kg				0.004	0.038	0.015	ND	0.003
	未同定成分	%TRR				1.8	0.5	1.5	1.9	1.3
		mg/kg				0.008	0.024	0.019	0.012	0.007
	抽出画分合計	%TRR	90.2	87.2	86.9	61.7	16.4	38.7	56.1	62.1
		mg/kg	4.87	0.627	4.79	0.301	0.775	0.493	0.351	0.324
	オキサチアピプロリン	%TRR	89.8	64.6	82.9	37.1	15.5	30.9	45.7	46.4
		mg/kg	4.84	0.464	4.57	0.181	0.733	0.393	0.286	0.241
	代謝物 E	%TRR	ND	1.0	ND	1.4	ND	0.9	0.8	1.0
		mg/kg	ND	0.007	ND	0.007	ND	0.011	0.005	0.005
	代謝物 F	%TRR	ND	1.5	ND	2.2	0.2	0.8	4.4	0.6
		mg/kg	ND	0.011	ND	0.011	0.009	0.010	0.028	0.003
	水酸化体合計	%TRR	0.4	5.6	1.4	5.2	0.4	2.2	ND	3.6
		mg/kg	0.023	0.04	0.077	0.025	0.019	0.028	ND	0.019
未同定成分	%TRR	ND	14.4	2.7	15.8	0.3	4.0	5.2	10.5	
	mg/kg	ND	0.104	0.151	0.078	0.014	0.052	0.032	0.054	
抽出残渣	%TRR	0.4	11.8	2.4	14.0	1.3	4.3	7.7	12.1	
	mg/kg	0.022	0.085	0.132	0.068	0.061	0.055	0.048	0.063	
thi	表面洗浄液	%TRR				25.4	70.7	47.7	23.1	18.5
		mg/kg				0.236	3.24	1.25	0.136	0.088

オキサチアピプロリン	%TRR				24.1	68.3	4.4	21.9	15.5
	mg/kg				0.223	3.13	1.17	0.147	0.073
代謝物 A	%TRR				ND	0.7	0.4	ND	ND
	mg/kg				ND	0.032	0.011	ND	ND
代謝物 E	%TRR				ND	0.2	0.2	ND	ND
	mg/kg				ND	0.009	0.005	ND	ND
代謝物 F	%TRR				0.3	ND	ND	ND	ND
	mg/kg				0.003	ND	ND	ND	ND
水酸化体	%TRR				0.5	0.5	1.0	0.7	1.4
	mg/kg				0.005	0.023	0.026	0.005	0.007
未同定成分	%TRR				0.5	0.9	1.4	0.4	1.6
	mg/kg				0.005	0.041	0.037	0.003	0.006
抽出画分合計	%TRR	99.2	86.2	98.8	51.0	25.7	43.0	64.7	59.7
	mg/kg	11.2	0.446	5.71	0.472	1.18	1.13	0.433	0.282
オキサチアピプロリン	%TRR	97.6	79.1	96.7	37.8	23.9	40.7	53.2	41.4
	mg/kg	11.0	0.410	5.59	0.350	1.10	1.07	0.356	0.196
代謝物 A	%TRR	0.9	ND	0.7	ND	0.4	ND	ND	ND
	mg/kg	0.102	ND	0.040	ND	0.018	ND	ND	ND
代謝物 B	%TRR	ND	ND	0.2	ND	ND	ND	ND	ND
	mg/kg	ND	ND	0.012	ND	ND	ND	ND	ND
代謝物 E	%TRR	ND	ND	ND	1.0	0.3	ND	ND	1.1
	mg/kg	ND	ND	ND	0.009	0.014	ND	ND	0.005
代謝物 F	%TRR	ND	ND	ND	ND	ND	0.6	ND	1.2
	mg/kg	ND	ND	ND	ND	ND	0.016	ND	0.006
水酸化体	%TRR	0.3	5.1	1.0	2.8	0.7	1.7	5.6	4.3
	mg/kg	0.034	0.026	0.058	0.026	0.032	0.045	0.037	0.020
未同定成分	%TRR	0.3	2.00	0.2	9.3	0.4	ND	6.0	11.7
	mg/kg	0.034	0.011	0.012	0.085	0.018	ND	0.040	0.055
抽出残渣	%TRR	0.4	10.1	1.6	13.7	2.5	5.1	13.9	17.2
	mg/kg	0.045	0.052	0.092	0.127	0.115	0.134	0.093	0.081

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン      thi : [thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン  
 ND : 検出せず      / : 試料なし

#### (4) レタス②

レタス (品種 : Green Salad Bowl) を深さ 2 cm で播種し、同日 [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 600 g ai/ha の用量で土壌 (壤土) 処理した後、処理 44 及び 57 日後に茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。なお、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では試料中の残留放射能が 0.008 mg/kg 以下と僅かであったことから、抽出及び分析は実施されなかった。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

試料中に未変化のオキサチアピプロリンは認められなかった。代謝物 C 及び D がそれぞれ最大で 21.2%TRR (0.003 mg/kg) 及び 29.5%TRR (0.004 mg/kg)、

代謝物 e 及び f の混合物が 21.4%TRR (0.004 mg/kg) 認められた。(参照 2、9)

表 12 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン	
成分	試料採取時期	処理 44 日後	処理 57 日後
	総残留放射能	mg/kg	0.019
抽出放射能	%TRR	90.5	88.3
	mg/kg	0.017	0.012
オキサチアピプロリン	%TRR	ND	ND
	mg/kg	ND	ND
代謝物 C	%TRR	18.9	21.2
	mg/kg	0.004	0.003
代謝物 D	%TRR	22.7	29.5
	mg/kg	0.004	0.004
代謝物 X	%TRR	5.1	6.5
	mg/kg	0.001	0.001
代謝物 Y	%TRR	ND	3.1
	mg/kg	ND	<0.001
代謝物 Z	%TRR	1.9	3.5
	mg/kg	<0.001	<0.001
代謝物 e 及び f <sup>1)</sup>	%TRR	21.4	19.0
	mg/kg	0.004	0.002
未同定成分	%TRR	ND	1.2
	mg/kg	ND	<0.001
抽出残渣	%TRR	9.5	11.7
	mg/kg	0.002	0.002

1) : 分離されず ND : 検出せず

### (5) ぶどう

ぶどう (品種 : Macabeu) を植え付け、開花初期～開花盛期、果実発達期及び果実肥大期に [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は [thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 59.4～82.7 g ai/ha の用量で合計 3 回茎葉散布処理し、第 1 回処理直後から第 3 回処理 76 日後までの期間に計 6 回茎葉を、第 2 回処理 14 日後から第 3 回処理 76 日後までの期間に計 4 回果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

第 3 回処理 14 及び 76 日後の試料中の総残留放射能及び代謝物は表 13 に示されている。

抽出画分中の主な成分は未変化のオキサチアピプロリンであり、果実中には代謝物 C 及び D が 10%TRR を超えて検出された。

また、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区の第 3 回処理 76 日後に採取した果実の抽出画分中の異性体比は約 1 : 1 であり、ぶどう中でのオキサチアピプロリンの代謝にエナンチオ選択性はないと考えられた。(参照 2、7)

表 13 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体	成分	試料及び採取時期	第 3 回処理 14 日後		第 3 回処理 76 日後	
			茎葉	果実	茎葉	果実
pyr	表面洗浄液	%TRR	51.2	10.5	24.2	3.9
		mg/kg	5.59	0.048	0.334	0.012
	抽出画分合計	%TRR	37.9	78.3	45.6	86.9
		mg/kg	4.14	0.361	0.630	0.264
	オキサチアピプロリン	%TRR	66.3	35.9	32.0	9.9
		mg/kg	7.24	0.165	0.441	0.030
	代謝物 B	%TRR	1.1	1.6	ND	ND
		mg/kg	0.118	0.007	ND	ND
	代謝物 C	%TRR	ND	13.3	2.3	14.4
		mg/kg	ND	0.062	0.032	0.044
	代謝物 D	%TRR	0.4	15.1	1.0	18.6
		mg/kg	0.045	0.069	0.014	0.057
	代謝物 E	%TRR	2.1	0.1	0.4	ND
		mg/kg	0.228	0.001	0.006	ND
	代謝物 F	%TRR	1.6	1.5	1.0	ND
		mg/kg	0.178	0.007	0.013	ND
	代謝物 L	%TRR	1.7	0.2	1.9	0.5
		mg/kg	0.190	0.001	0.025	0.002
	代謝物 X	%TRR	ND	ND	6.3	6.2
		mg/kg	ND	ND	0.087	0.019
	代謝物 Y	%TRR	0.6	1.1	0.9	ND
		mg/kg	0.064	0.005	0.012	ND
代謝物 Z	%TRR	ND	ND	4.2	4.2	
	mg/kg	ND	ND	0.058	0.013	
未同定成分合計	%TRR	21.6	24.0	25.0	33.2	
	mg/kg	2.36	0.111	0.343	0.099	
抽出残渣	%TRR	10.9	11.2	30.2	9.2	
	mg/kg	1.19	0.052	0.417	0.028	
thi	表面洗浄液	%TRR	70.5	30.0	35.9	15.4
		mg/kg	6.03	0.164	0.401	0.049
	抽出画分合計	%TRR	22.5	58.4	41.0	53.8
		mg/kg	1.92	0.319	0.458	0.172
	オキサチアピプロリン	%TRR	82.0	74.2	60.1	41.0
		mg/kg	7.01	0.406	0.672	0.131
	代謝物 B	%TRR	0.5	0.5	2.3	ND
		mg/kg	0.045	0.003	0.025	ND
	代謝物 E	%TRR	0.3	ND	0.2	0.1
		mg/kg	0.026	ND	0.002	<0.001
	代謝物 F	%TRR	0.2	0.6	0.9	0.2
		mg/kg	0.015	0.003	0.011	0.001
	代謝物 J	%TRR	ND	ND	ND	0.3
		mg/kg	ND	ND	ND	0.001
	代謝物 K	%TRR	0.3	0.8	ND	ND
		mg/kg	0.028	0.004	ND	ND
	代謝物 L	%TRR	0.7	2.9	1.5	0.1
		mg/kg	0.060	0.016	0.017	<0.001
	代謝物 a	%TRR	0.2	0.3	1.1	ND
		mg/kg	0.015	0.001	0.012	ND

未同定成分合計	%TRR	13.0	10.1	12.4	20.3
	mg/kg	1.09	0.055	0.136	0.063
抽出残渣	%TRR	7.0	11.6	23.1	30.8
	mg/kg	0.598	0.063	0.258	0.098

pyr : [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン thi : [thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン  
 ND : 検出せず

### (6) ズッキーニ

ズッキーニ (品種 : F Defender) を深さ 2 cm で播種し、同日 [pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン<sup>2</sup> を 600 g ai/ha の用量で土壌 (壤土) 処理した後、処理 44 及び 79 日後の茎葉及び果実を採取して、植物体内運命試験が実施された。

試料中の総残留放射能及び代謝物は表 14 に示されている。

試料中には未変化のオキサチアピプロリンが僅かに認められたほか、代謝物 C、D、Y 及び X がそれぞれ最大で茎葉中に 23.5%TRR (0.011 mg/kg)、果実中に 73.7%TRR (0.016 mg/kg)、茎葉中に 18.5%TRR (0.005 mg/kg) 及び茎葉中に 16.8%TRR (0.008 mg/kg) 認められた。10%TRR 未満の成分として代謝物 Y 及び Z が検出された。(参照 2、10)

表 14 試料中の総残留放射能及び代謝物

標識体 試料及び採取時期		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサチアピプロリン			
		処理 44 日後		処理 79 日後	
成分		果実	茎葉	果実	茎葉
総残留放射能	mg/kg	0.013	0.045	0.023	0.170
抽出放射能	%TRR	93.7	90.7	96.8	94.0
	mg/kg	0.012	0.041	0.022	0.160
オキサチアピプロリン	%TRR	0.5	ND	ND	4.6
	mg/kg	<0.001	ND	ND	0.008
代謝物 C	%TRR	4.5	23.5	4.3	21.1
	mg/kg	0.001	0.011	0.001	0.036
代謝物 D	%TRR	56.7	23.7	73.7	27.5
	mg/kg	0.008	0.011	0.016	0.047
代謝物 F	%TRR	ND	ND	ND	1.7
	mg/kg	ND	ND	ND	0.003
代謝物 X	%TRR	2.2	16.8	3.3	12.4
	mg/kg	<0.001	0.008	0.011	0.021
代謝物 Y	%TRR	2.6	3.4	2.0	1.5
	mg/kg	<0.001	0.002	<0.001	0.002
代謝物 Z	%TRR	4.0	7.2	1.3	6.0

<sup>2</sup> [iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では残留放射能濃度が低値であったため、評価に用いなかった。

	mg/kg	0.001	0.003	<0.001	0.010
代謝物 e 及び f <sup>1)</sup>	%TRR	4.3	12.7	4.3	10.9
	mg/kg	0.001	0.006	0.001	0.018
未同定成分	%TRR	3.3	6.2	5.0	6.7
	mg/kg	<0.001	0.003	0.002	0.010
抽出残渣	%TRR	6.3	9.3	3.2	6.0
	mg/kg	0.001	0.004	0.001	0.010

ND : 検出せず      1) : 分離されず

植物におけるオキサチアピプロリンの主要代謝経路は、フェニル環の水酸化による代謝物 F 及び L の生成、イソキサゾールフェノキシ環の水酸化を経た代謝物 E の生成、ピラゾール環とピペリジン環間の開裂による代謝物 C、D、X 及び Y 並びに代謝物 a 及び K 等の生成並びにこれらに続く抱合体の生成であると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

壤質砂土 (米国) の水分含量を最大容水量の 50% に調整し、8 日間プレインキュベートした後、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン、[thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 0.2 mg ai/kg 乾土となるように添加し、20±2°C の暗条件下で[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン及び[thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では最長 120 日間、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区<sup>3</sup>では最長 134 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。試験期間中は連続的に空気を通気しながら揮発性成分を捕集し、8 日間のプレインキュベーションの条件はその後のインキュベーション期間と同様であった。

壤質砂土におけるオキサチアピプロリンの推定半減期は、84～131 日であった。

未変化のオキサチアピプロリンは、各処理区で経時的に減少し、処理 120 日後に[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン及び[thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区で 37.2～49.9% TAR、処理 134 日後に[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区で 76.9% TAR であった。

残留成分として分解物 B が最大 13.5% TAR 認められたほか、分解物 C、E、H 及び a が検出されたが、いずれも 10% TAR 未満であった。土壤から揮発した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は経時的に増加し、試験終了時まで 0.33～11.8% TAR 回収された。また、試験期間終了後の試料中の異性体比に試験の前後で変化は認められなかったことから、土壤中でのオキサチアピプロリンの分解にエナンチオ選択性はないと考えられた。(参照 2、11、12)

<sup>3</sup> 90～120 日の微生物活性が低下していたと考えられたため 134 日後の試料が採取された。

## (2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土（米国）の水分含量を最大ほ場容水量の 50%に調整し、18 日間プレインキュベートした後、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 0.2 mg ai/kg 乾土となるように添加し、二酸化炭素を含まない空気を通気させた好氣的条件、20±2℃の暗条件下で 30 日間インキュベートした後、脱気した水を 100 mL 湛水し、窒素気流下で最長 120 日間インキュベートする好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。試験期間中は揮発性成分を捕集した。なお、18 日間のプレインキュベーションの条件はその後の 30 日間のインキュベーション期間と同様であった。

好氣的条件下では、処理 30 日後に未変化のオキサチアピプロリンが[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では 73.4%TAR、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では 75.8%TAR 認められた。分解物 B、C、H 及び a が 5%TAR 未満並びに <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 1.49~2.75%TAR 検出された。

120 日間の嫌氣的インキュベーション後の未変化のオキサチアピプロリンは、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では 65.8%TAR、[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン処理区では 74.4%TAR であり、嫌氣的条件下での分解は緩やかであった。

(参照 2、13)

## (3) 土壤吸着試験①

4 種類の土壤を用いたオキサチアピプロリンの土壤吸着試験が実施された。各土壤における Freundlich の吸着定数は表 15 に示されている。(参照 2、14)

表 15 Freundlich の吸着係数

土壤	採取地	K <sub>ads</sub>	K <sub>ads,oc</sub>
砂土	宮崎	74.4	13,300
壤土	埼玉	118	3,910
壤土	栃木	19.1	1,690
壤土	茨城	136	2,800

K<sub>ads</sub> : Freundlich の吸着係数、K<sub>ads,oc</sub> : 有機炭素含有率により補正した吸着係数

## (4) 土壤吸着試験②

5 種類の土壤を用いたオキサチアピプロリンの土壤吸着試験が実施された。各土壤における Freundlich の吸着定数は表 16 に示されている。(参照 2、15)

表 16 Freundlich の吸着係数

土壌	採取地	$K_{ads}$	$K_{adsoc}$
埴壌土	米国	1,320	45,600
壤土	ドイツ	52.2	4,350
砂壌土	フランス	102	7,290
シルト質埴土	スペイン	100	5,560
砂壌土	米国	87.4	7,280

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

#### (5) 土壌表面光分解試験

石英製蓋付のホウケイ酸ガラス製容器中の砂土（米国）に [pyr- $^{14}C$ ] オキサチアピプロリン又は [iso- $^{14}C$ ] オキサチアピプロリンを 0.2 mg ai/kg 乾土となるように土壌表面に処理し、キセノン光（光強度：456 W/m<sup>2</sup>、波長：290 nm 以下をカット）を照射して 20±2°C の好氣的条件下で最長 15 日間、インキュベートする土壌表面光分解試験が実施された。試験期間中、揮発性成分は捕集され、光照射区では水分含量は最大ほ場容水量の 75~100% に調整する系と調整しない系、暗所対照区では水分含量を調整する系のみ設定された。

光照射区では未変化のオキサチアピプロリンは経時的に減少し、水分含量を調整した条件下では処理当日の 99.3~100% TAR から 15 日後に 67.6~72.5% TAR に減少し、推定半減期は 28.2 日であった。残留成分として分解物 B、C、G、H 及び I が検出され、試験期間を通して最大で 6.42% TAR であった。水分含量を調整しなかった条件下では、未変化のオキサチアピプロリンは処理当日の 99.5~101% TAR から 15 日後に 76.2~83.7% TAR に減少し、推定半減期は 36.3 日であった。ほかに分解物 B、E 及び H が処理 15 日後に最大で 5.18% TAR 認められた。

暗所対照区では未変化のオキサチアピプロリンは、処理 15 日後に 96.4~101% TAR であり、分解はほとんど認められなかった。

土壌から放出された  $^{14}CO_2$  は光照射区では試験期間を通じて定量限界未満、暗所対照区では 3.68% TAR 認められた。（参照 2、16）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH4（酢酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[pyr- $^{14}C$ ] オキサチアピプロリン又は [thi- $^{14}C$ ] オキサチアピプロリンを 0.1 mg/L となるように添加し、50±0.5°C で 5 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

オキサチアピプロリンは、いずれの緩衝液中においても安定で、分解物は 10% TAR 未満であった。25°C における加水分解半減期は、pH4、7 及び 9 のいずれにおいても 1 年以上と推定された。（参照 2、17）

## (2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

pH 7（リン酸緩衝液）の滅菌緩衝液又は滅菌自然水（貯水池、pH 7.3、英国）に、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン、[thi-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリン又は[iso-<sup>14</sup>C]オキサチアピプロリンを 0.1 mg/L となるように添加し、25±1℃で最長 15 日間、キセノン光（光強度：456 W/m<sup>2</sup>、波長：300～800 nm）を照射し、同時に揮発性成分を捕集して水中光分解試験が実施された。

推定半減期は表 17 に示されている。

未変化のオキサチアピプロリンは、照射開始日の 95.4～104%TAR から光照射 15 日後には 48.4～63.0%TAR まで減少した。残留成分として緩衝液中では分解物 G、I 及び b が、自然水中では分解物 b のみが認められ、最大値は緩衝液中で認められた分解物 b の 14.0%TAR であった。緩衝液及び自然水中での光分解様式は、ほぼ同様と考えられ、イソキサゾリン環の開裂によって分解物 b 及びジフルオロ安息香酸が生じ、続いてチアゾール環の開裂によって分解物 I が生成し、さらに G へと分解されると考えられた。

暗所対照区ではオキサチアピプロリンの分解はほとんど認められなかった。また、いずれの処理区においても揮発性成分は認められなかった。（参照 2、18）

表 17 オキサチアピプロリンの推定半減期（日）

試料	キセノン光	自然太陽光（北緯 35 度、春）
pH 7 緩衝液	15.4	71.0
自然水	20.2	93.2

## 5. 土壌残留試験

沖積土・壤土（高知）及び火山灰土・埴壤土（熊本）を用いて、オキサチアピプロリン及び分解物 B 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 18 に示されている。（参照 2、19）

表 18 土壌残留試験成績

試験	濃度	土性	推定半減期（日）	
			オキサチアピプロリン	オキサチアピプロリン ＋分解物 B
ほ場 畑地	153 g ai/ha <sup>1)</sup>	沖積土・壤土	約 17	約 18
		火山灰土・埴壤土	約 12	約 12

1) : 10.2%フロアブル

## 6. 作物残留試験

### (1) 作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いてオキサチアピプロリン、代謝物 B、C 及

び D 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。

オキサチアピプロリンの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したぶどう（果実）の 0.22 mg/kg であった。代謝物 B、C 及び D はいずれの試料においても 0.01 mg/kg 未満であった。

海外において、野菜、果実等を用いてオキサチアピプロリ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 4 に示されている。

オキサチアピプロリンの最大残留値は、最終散布当日に収穫したほうれんそう（茎葉）の 7.0 mg/kg であった。（参照 2、20、73～84）

## （2）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、オキサチアピプロリンを暴露評価対象物質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 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録された使用方法からオキサチアピプロリン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。（参照 2、48）

表 19 食品中より摂取されるオキサチアピプロリンの推定摂取量

	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 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	6.99	4.24	9.47	7.66

## 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 20 に示されている。（参照 2、21）

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
自発運動量に 及ぼす影響	ICR マウス	雌雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
呼吸数、1 回換 気量	SD ラット	雌雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血圧、心拍数 (Tail-cuff 法)	SD ラット	雌雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし

注) 溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

—：最小作用量は設定されなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

オキサチアピプロリン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。（参照 2、22、23、24）

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>a</sup>	SD ラット 雌 6 匹 <sup>b</sup>	/		症状及び死亡例なし
経皮	SD 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	SD ラット 一群雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重減少
		>5.1	>5.1	

<sup>a</sup>：上げ下げ法で評価

<sup>b</sup>：175、500 及び 1,750 mg/kg 体重投与群で各 1 匹、5,000 mg/kg 体重投与群で 3 匹使用された。

### (2) 急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）に、オキサチアピプロリンを 0、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して、急性神経毒性試験が実施された。

検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 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、25）

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

オキサチアピプロリン（原体）の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施され、眼粘膜に対しては、検体投与 1 時間後に全例に結膜の発赤及び分泌物が認められたが、72 時間後には消失した。皮膚に対しては刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、感作性は陰性であった。（参照 2、26、27、28）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 28 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（原体：0、500、2,000、7,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 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 日亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	7,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	37	153	580	1,660
	雌	40	159	588	1,770

検体投与によって、一般状態、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査結果に影響は認められなかった。投与期間終了後に肝臓中総 P450、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/2、CYP2E1、CYP3A2、CYP4A1/2/3 の発現及び UDP-GT 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。また、投与 21 日の血漿中代謝物の測定において、雌雄とも未変化のオキサチアピプロリンのほか、雄では代謝物 F、K 及び Y、雌では代謝物 F が認められた。雌の血漿中の未変化のオキサチアピプロリン濃度は雄に比べ約 10 倍高く、雄では代謝物 F の濃度がオキサチアピプロリンの濃度より高かったことから、オキサチアピプロリンの代謝能は雌より雄で高いことが示唆された。

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 20,000 ppm（雄：1,660 mg/kg 体重/日、雌：1,770 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、29）

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（主群：一群雌雄各 10 匹、亜急性神経毒性試験群：一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000、6,000 及び 18,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験においては神経毒性に関連する項目も合わせて検査された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm	18,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	117	359	1,100
	雌	36	145	433	1,300

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、亜急性毒性及び亜急性神経毒性ともに無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 18,000 ppm（雄：1,100 mg/kg 体重/日、雌：1,300 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、30）

### (3) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、3,500 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試

験が実施された。

表 24 28 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	800 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32	129	597	1,150
	雌	41	175	745	1,440

検体投与によって、一般状態、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査結果に影響は認められなかった。投与期間終了後に肝臓中総 P450 及び UDP-GT 活性並びに抗ラット抗体を用いた CYP1A1、CYP1A2、CYP2B、CYP2E、CYP3A 及び CYP4A の発現が測定されたが、検体投与による影響は認められなかった。また、投与 21 日の血漿中には雌雄とも未変化のオキサチアピプロリンのほか、雄では代謝物 F、K、Y 及び a、雌では代謝物 F が認められた。

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,500 ppm（雄：1,150 mg/kg 体重/日、雌：1,440 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、31）

#### （4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、3,500 及び 7,500 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 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	800 ppm	3,500 ppm	7,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	28.5	119	491	1,060
	雌	35.3	155	660	1,470

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 7,500 ppm（雄：1,060 mg/kg 体重/日、雌：1,470 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、32）

#### （5）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、40<sup>4</sup>、400、4,000 及び 36,000 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。

<sup>4</sup> 40 ppm 投与群は雄のみ設定された。

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		40 ppm	400 ppm	4,000 ppm	36,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.6	16.6	167	1,420
	雌		16.1	172	1,430

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 36,000 ppm（雄：1,420 mg/kg 体重/日、雌：1,430 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、33）

（6）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料<sup>5</sup>＞

混餌飼料の嗜好性を確認するため、ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、10,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 28 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	10,000 ppm	40,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30	352	1,370
	雌	31	331	1,350

一般状態、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び病理組織学的検査結果に検体投与による影響は認められなかった。また、混餌投与による嗜好性の低下も観察されなかった。

投与期間終了後に肝臓中の総 P450 及び UDP-GT 活性並びに抗ラット抗体を用いた CYP1A1、CYP2B、CYP2E、CYP3A 及び CYP4A の発現が測定された。CYP2B が 10,000 ppm 投与群以上の雄で顕著に増加した以外、検体投与による影響は認められなかった。また、投与 21 日の血漿中では雌雄とも未変化のオキサチアピプロリンが主に認められたほか代謝物 F が認められた。代謝物の雌雄差は認められなかった。

10,000 ppm 投与群以上の雄で、有意差は認められないものの肝臓の絶対及び比重量<sup>6</sup>が増加傾向を示した。また、病理組織学的検査において、1,000 ppm 以上投与群の雄全例でグリコーゲンの蓄積と考えられる軽度な肝細胞空胞化が認められたが、程度の増強に用量依存性はなく、認められた変化はいずれも軽度な変化であった。ほかに肝傷害を示す変化は認められなかったことから、これらの肝臓の変化が毒性影響である可能性は低く、肝重量増加は薬物代謝酵素誘導に関連している可能性が考えられた。（参照 2、34）

<sup>5</sup> 動物数が少ないため、参考資料とした。

<sup>6</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

### (7) 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、150、450 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、35)

### (8) 28日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,500、7,500 及び 15,000 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、代謝物 C) の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	7,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.5	116	588	1,160
	雌	29.7	136	641	1,270

本試験において、検体投与に関連した影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm (雄: 1,160 mg/kg 体重/日、雌: 1,270 mg/kg 体重/日) であると考えられた。FOB では検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、36)

## 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、40、400、4,000 及び 36,000 ppm: 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	400 ppm	4,000 ppm	36,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	13.6	148	1,240
	雌	1.4	13.8	137	1,460

4,000 ppm 以上投与群雌で、有意差は認められないものの肝絶対及び比重量が同程度増加した。これらの群では肝障害に関連する血液生化学的検査及び病理組織学的検査項目の変化は認められなかったことから、毒性影響の可能性は低いと考えられた。

本試験において、検体投与に関連した毒性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 36,000 ppm (雄: 1,240 mg/kg 体重/日、雌: 1,460 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、37)

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (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) を用いた混餌<sup>7</sup> (原体: 0、500、2,000、6,000/7,500<sup>8</sup>及び 18,000 ppm: 平均検体摂取量は表 30 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 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	6,000/7,500 ppm	18,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.7	84.3	309	735
	雌	27.2	109	378	958

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められず、発生頻度の増加した腫瘍性病変も認められなかった。無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 18,000 ppm (雄: 735 mg/kg 体重/日、雌: 958 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)

### (3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (52 週間後中間と殺群: 一群雌雄各 12 匹、発がん性試験群: 一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体: 0、200、800、3,500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 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	800 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26.8	110	468	948
	雌	30.0	125	529	1,110

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。7,000 ppm 投与群雌で肝絶対及び比重量が増加した。同群では肝傷害に関連した病理組織学的検査項目の変化は認められなかったことから、肝重量の増加が毒性影響である可能性は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった

<sup>7</sup> ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] の結果に基づき、上限用量の 1,000 mg/kg 体重/日にほぼ相当する 18,000 ppm を本試験の最高用量とした。

<sup>8</sup> 投与 3 週まで 6,000 ppm、投与 4 週～105 週は 7,500 ppm で投与された。

ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である 7,000 ppm (雄: 948 mg/kg 体重/日、雌: 1,110 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、39)

## 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、500/300、1,500/900、6,000/3,500 及び 17,000/10,000 ppm: 平均検体摂取量<sup>9)</sup> は表 32 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。なお、F<sub>2</sub> 世代の雄児動物を各腹 1 匹ずつ無作為に選抜し、性成熟完了まで (生後 60 日) 観察が実施された。

表 32 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 <sup>1)</sup>				500/ 300 ppm	1,500/ 900 ppm	6,000/ 3,500 ppm	17,000/ 10,000 ppm	
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重 /日)	P 世代	雄	交配前	29.2	86.4	346	1,010	
			交配前	34.3	106	430	1,210	
		雌	妊娠期	31.4	95.1	383	1,110	
			哺育期	40.9	119	483	1,370	
	F <sub>1</sub> 世代	雄	交配前 <sup>2)</sup>	36.6	108	422	1,230	
				34.4	104	411	1,200	
		雌	交配前 <sup>2)</sup>	37.1	109	426	1,240	
				41.2	116	465	1,360	
			妊娠期	32.5	98.1	390	1,150	
			哺育期	41.3	127	494	1,420	
		F <sub>2</sub> 世代	雄	哺育期 <sup>3)</sup>	37.2	111	430	1,280
					43.5	131	519	1,520

<sup>1)</sup>: 哺育期間 (P 及び F<sub>1</sub> 世代) 及び生後 42 日までの期間 (F<sub>1</sub> 雌雄及び F<sub>2</sub> 雄) は、飼料中濃度をそれぞれ 0、300、900、3,500 及び 10,000 ppm とした。

<sup>2)</sup>: 上段が生後 42 日まで、下段が生後 42~91 日の摂取量

<sup>3)</sup>: 上段が生後 42 日まで、下段が生後 42~60 日の摂取量

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

親動物では、P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌で 1,500 ppm 以上投与群の副腎絶対及び比重量が増加したが、用量相関性が明らかでなく対応する病理組織学的変化も観察されなかった。また、17,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌ではやや上回るものの、いずれの値もほぼ背景データの範囲内であった。これらのことから、副腎重量の増加は検体投与による可能性はあるが、毒性影響である可能性は低いと考えられた。

F<sub>1</sub> 世代の雌で 1,500 ppm 以上投与群の腎絶対及び比重量増加が認められたが、

<sup>9)</sup> 生後 0~42 日では限界用量 (1,000 mg/kg 体重/日) を著しく超えないようにするため、飼料中濃度をそれぞれ 0、300、900、3,500 及び 10,000 ppm とした。

腎臓に病理組織学的変化は認められず、いずれの値も背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義のない偶発的な変化であると考えられた。

本試験において、親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ず、児動物では 17,000 ppm 投与群の雄で包皮分離完了日齢遅延、同群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雄雌で本試験の最高用量である 17,000 ppm (P 雄 : 1,010 mg/kg 体重/日、P 雌 : 1,210 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 1,200 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 1,240 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 6,000 ppm (P 雄 : 346 mg/kg 体重/日、P 雌 : 430 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 411 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 426 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、40)

表 33 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群		親 : P、児 : F <sub>1</sub>		親 : F <sub>1</sub> 、児 : F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	17,000/10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
	17,000/10,000 ppm	17,000 ppm 以下	17,000 ppm 以下	・包皮分離完了日齢遅延	・体重増加抑制 (哺育 21 日)
児動物	6,000/3,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1 世代繁殖試験 (ラット) <参考資料<sup>10</sup>>

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、2,000、10,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量<sup>11</sup>は表 34 参照) 投与による 1 世代繁殖試験が実施された。

<sup>10</sup> 一群当たりの使用動物数が不足しているため参考資料とした。

<sup>11</sup> ラットを用いた 28 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] 及びラットを用いた発生毒性スクリーニング試験の結果に基づき、本試験の投与量が設定された。

表 34 1 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

		投与群		2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
平均検体 摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	交配前	129	653	1,320
			交配前	150	715	1,510
		雌	妊娠期	140	676	1,390
			哺育期	316	1,660	3,090
	F <sub>1</sub> 世代	雄	生後 28~42 日	257	1,250	2,730
			生後 28~70 日	185	914	1,950
			生後 28~112 日	140	701	1,460
		雌	生後 28~42 日	266	1,260	2,600
			生後 28~70 日	199	978	1,980
			生後 28~112 日	161	806	1,610

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。（参照 2、66）

表 35 1 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>	
		雄	雌
親動物	20,000 ppm	20,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制 (交配前 0~7 日)
	10,000 ppm 以下		毒性所見なし
児動物	20,000 ppm	・体重増加抑制 ・包皮分離完了日齢遅延	・体重増加抑制
	10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6~20 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/0.1%Tween80 混合水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

### (4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 7~28 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC/0.1%Tween80 混合水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

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

### 13. 遺伝毒性試験

オキサチアピプロリン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血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が実施された。

結果は表 36 に示されているとおり、全て陰性であったことから、オキサチアピプロリンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、43～46）

表 36 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 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	①33.3～5,000 µg/プレート (+/- S9) ②333～5,000 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卵巣由来細胞 (CHO-K1) ( <i>Hprt</i> )	5～100 µg/mL (+/- S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康な複数ボランティア)	①100～5,000 µg/mL (4 時間処理、-S9) ②50～2,000 µg/mL (4 時間処理、+S9) ③50～5,000 µg/mL (20 時間処理、-S9)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (一群雌雄 5 匹) (骨髓細胞)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、投与 24 及び 48 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 B、C 及び D（動物、植物及び環境由来）、H（動物及び環境由来）並びに Z（植物由来）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、ヒト末梢血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が実施された。

結果は表 37 に示されているとおり、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において代謝物 C が細胞増殖を 50%抑制した最高用量群で陽性であった。それ以外の試験では陰性であった。（参照 2、47～60）

表 37 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
B	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i>	①1.5～5,000 µg/プレート (+/- S9) ②50～5,000 µg/プレート (+/- S9)	陰性

		(WP2uvrA 株)		
		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) ( <i>Hprt</i> )	100~1,250 µg/mL (+/- S9) 陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康なボランティア複数)	①250~1,000 µg/mL (4 時間処理、+/- S9) ②50~250 µg/mL (22 時間処理、-S9) 陰性
C	<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)	①1.5~5,000 µg/プレート (+/- S9) ②50~5,000 µg/プレート (-S9) 5.0~5,000 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卵巣由来細胞 (CHO-K1-BH4) ( <i>Hprt</i> )	100~1,800 µg/mL (+/- S9) 陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康な非喫煙者の24 歳女性ボランティア1 名)	①880~1,800 µg/mL (4 時間処理、-S9) ②310~1,800 µg/mL (20 時間処理、-S9) ③1,000~1,800 µg/mL (4 時間処理、+S9) 陽性 (構造異常) 陰性 (数的異常)
		<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)
	D	<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)
染色体異常試験			ヒト末梢血リンパ球 (健康なボランティア複数)	①500~2,080 µg/mL (4 時間処理、+/- S9) ②500~2,080 µg/mL (20 時間処理、-S9) 陰性
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)	①1.5~5,000 µg/プレート (+/- S9) ②50~5,000 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卵巣由来細胞 (CHO-K1) ( <i>Hprt</i> )	10~250 µg/mL (+/- S9) 陰性

		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康なボランティア複数)	① 50~600 µg/mL (4時間処理、-S9) ② 25~150 µg/mL (4時間処理、+S9) ③ 25~150 µg/mL (20時間処理、-S9)	陰性
Z	in vitro	復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E.coli</i> (WP2uvrA株)	① 1.5~5,000 µg/プレート (+/- S9) ② 50~5,000 µg/プレート (+/- S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球 (健康なボランティア複数)	① 1,500~3,420 µg/mL (4時間処理、+/- S9) ② 1,500~3,420 µg/mL (20時間処理、-S9)	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) 14日間反復投与毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた 14 日間反復経口 (原体 : 0、25、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による肝薬物代謝酵素活性の誘導が検討された。

検体投与によって、一般状態、体重変化、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査結果に影響は認められなかった。投与 21 日目に総 P450、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/2、CYP2E1、CYP3A 及び CYP4A の発現が測定され、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で CYP2B1 の増加が認められた。(参照 2、61)

##### (2) 28日間免疫毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、8,000、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 38 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 23 日後に尾静脈から投与し、投与 5 日後にマウス血清試料中の 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水和物を SRBC 投与 23 日後から 5 日間連続で腹腔内投与する群が設定された。

表 38 28日間免疫毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	8,000 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雌	38	151	645	1,430

陽性対照群ではマウス血清中抗体価の低下が認められた。オキサチアピプロリン投与群では検体投与の影響は認められず、マウス血清中抗体価には検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下では免疫毒性は認められなかった。

(参照 2、62)

### (3) 内分泌系への影響

#### a. 雄ラットを用いた 15 日間反復投与試験

SD ラット (主試験：一群雄 15 匹、確認試験：一群雄 15 匹) にオキサチアピプロリンを 15 日間強制経口 (原体：0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して最終投与 3 時間後にと殺し、内分泌系への影響が検討された。

主試験の 1,000 mg/kg 体重/日投与群で血中 FSH 濃度の低下が認められたが、2 回実施された確認試験で再現性が認められなかったことから、検体投与による影響ではなく偶発的变化であると考えられた。甲状腺、精巣及び精巣上体において、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的検査で検体投与による影響は認められなかった。(参照 2、63)

#### b. 雌ラットを用いた子宮肥大試験

SD ラット (一群雌 10 匹) の卵巣を摘出した後、オキサチアピプロリンを 4 日間強制経口 (原体：0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して最終投与 24 時間後にと殺し、子宮重量及び内分泌系への影響が検討された。

検体投与による膣スメア検査、肝臓及び子宮重量に検体投与による影響は認められなかった。本試験条件下でオキサチアピプロリンは、卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン作用を示さなかった。(参照 2、64)

#### c. ヒト由来細胞を用いたステロイド産生能影響試験 (*in vitro*)

ヒト副腎皮質癌由来細胞 (H295R) の培養系にオキサチアピプロリンを  $2.5 \times 10^{-9}$  ~  $7.9 \times 10^{-6}$  M で処理し、48 時間後のテストステロン及びエストラジオールが測定された。その結果、本試験条件下でオキサチアピプロリンはテストステロン及びエストラジオール合成に影響しないと考えられた。(参照 2、65)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「オキサチアピプロリン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、海外作物残留試験（キャベツ、たまねぎ等）の成績が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したオキサチアピプロリンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたオキサチアピプロリンの体内吸収率は、単回投与後 48 時間で低用量群では 31.3～48.9%、高用量群では 5.56～7.94%と算出された。低用量群において投与後 48 時間までの排泄率は、糞中が 43.3～59.8%、胆汁中が 29.2～45.2%、尿中が 1.53～3.23%であった。

<sup>14</sup>C で標識したオキサチアピプロリンを用いた植物体内運命試験の結果、残留放射能中には未変化のオキサチアピプロリンのほか、ばれいしょ（塊茎）で代謝物 C、D 及び X が、レタス（茎葉）及びぶどう（果実）で代謝物 C 及び D が、ズッキーニ（果実）で代謝物 D が単独で 10%TRR を超えて認められた。

オキサチアピプロリン、代謝物 B、C 及び D を分析対象化合物とした国内における作物残留試験の結果、オキサチアピプロリンの最大残留値は、ぶどう（果実）の 0.22 mg/kg であった。代謝物 B、C 及び D はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。オキサチアピプロリンを分析対象化合物とした海外における作物残留試験の結果、オキサチアピプロリンの最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 7.0 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、オキサチアピプロリン投与による影響は、ラット 2 世代繁殖試験における児動物の体重増加抑制及び包皮分離完了日齢遅延のみに認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として C、D 及び X が認められたが、これらはラットにおいても検出される代謝物であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をオキサチアピプロリン（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 39 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 346 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 3.4 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、オキサチアピプロリ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。

ADI	3.4 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	2 世代繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	346 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARFD	設定の必要なし
------	---------

表 39 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	28日間 亜急性毒 性試験	0、500、2,000、7,500、 20,000 ppm	雄：1,660 雌：1,770	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし
		雄：0、37、153、580、 1,660 雌：0、40、159、588、 1,770			
	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、6,000、 18,000 ppm	雄：1,100 雌：1,300	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし  (亜急性神 経毒性は認 められない)
		雄：0、29、117、359、 1,100 雌：0、36、145、433、 1,300			
2年間慢 性毒性/ 発がん性 併合試験	0、500、2,000、 6,000/7,500、18,000 ppm	雄：735 雌：958	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし  (発がん性 は認められ ない)	
	雄：0、20.7、84.3、309、 735 雌：0、27.2、109、378、 958				
2世代 繁殖試験	0、500/300、1,500/900、 6,000/3,500、 17,000/10,000 ppm	親動物 P雄：1,010 P雌：1,210 F <sub>1</sub> 雄：1,200 F <sub>1</sub> 雌：1,240	親動物 P雄：— P雌：— F <sub>1</sub> 雄：— F <sub>1</sub> 雌：—	親動物 雄雌：毒性所 見なし  児動物 雄：包皮分離 完了日齡遅 延 雌：体重増加 抑制(哺育 21日)  (繁殖能に 対する影響 は認められ ない)	
	P雄(交配前)：0、29.2、 86.4、346、1,010 P雌(交配前)：0、34.3、 106、430、1,210 F <sub>1</sub> 雄(交配前、生後42 日まで)：0、36.6、108、 422、1,230 F <sub>1</sub> 雄(交配前、生後42 ~91日)：0、34.4、104、 411、1,200 F <sub>1</sub> 雌(交配前、生後42 日まで)：0、37.1、109、 426、1,240 F <sub>1</sub> 雌(交配前、生後42 ~91日)：0、41.2、116、 465、1,360	児動物 P雄：346 P雌：430 F <sub>1</sub> 雄：411 F <sub>1</sub> 雌：426	児動物 P雄：1,010 P雌：1,210 F <sub>1</sub> 雄：1,200 F <sub>1</sub> 雌：1,240		
発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物 ：毒性所見な し  胎児 ：毒性所見な し	

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>
					(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、200、800、3,500、 7,000 ppm	雄：1,150 雌：1,440	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし
		雄：0、32、129、597、 1,150 雌：0、41、175、745、 1,440			
	90日間 亜急性 毒性試験	0、200、800、3,500、 7,500 ppm	雄：1,060 雌：1,470	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし
雄：0、28.5、119、491、 1,060 雌：0、35.3、155、660、 1,470					
18か月 間発がん 性試験	0、200、800、3,500、 7,000 ppm	雄：948 雌：1,110	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし  (発がん性は認められない)	
	雄：0、26.8、110、468、 948 雌：0、30.0、125、529、 1,110				
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：— 胎児：—	母動物 ：毒性所見なし 胎児 ：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：0、40、400、4,000、 36,000 ppm 雌：0、400、4,000、 36,000 ppm	雄：1,420 雌：1,430	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし
		雄：0、1.6、16.6、167、 1,420 雌：0、16.1、172、1,430			
1年間 慢性毒性 試験	0、40、400、4,000、 36,000 ppm	雄：1,240 雌：1,460	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所 見なし	
	雄：0、1.4、13.6、148、 1,240 雌：0、1.4、13.8、137、 1,460				

—：最小毒性量が設定できなかった。

<sup>1)</sup>：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/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	Q7D13	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[3-メチル-5-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン
B	RAB06	1-[2-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-オキソエチル]-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-5-カルボン酸
B'	RAB06 異性体	3-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-((2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]アセチル)アミノ)ペンタン酸 又は 3-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-((2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]アセチル)アミノ)-3-ペンテン酸
Bg	Gluc-RAB06、 RAB06 グルクロン 酸抱合体	$\beta$ -D-グルコピラノシルウロン酸, 1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-オキソエチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボキシラート
C	E8S72	3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-5-カルボン酸
D	WR791	5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-酢酸
E	Q7D41	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン
E'	Q7D41 異性体	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-3,6-ジヒドロ-1(2 <i>H</i> )-ピリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン
F	Q7H09	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン
G	RLD51	1-{2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]アセチル}-4-ピペリジンカルボン酸
H	RDT31	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-4-ヒドロキシ-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン
I	RSA90	1-{2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]アセチル}-4-ピペリジンカルボキサミド
J	Q9R70	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-3,6-ジヒドロ-1(2 <i>H</i> )-ピリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> ピラゾール-1-イル]エタノン

記号	略称	化学名
K	Q9L80	4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}- $\alpha$ -オキソ-1-ピペリジン酢酸
L	RDG40	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン
Mg	RPD37 グルコース抱合体	2-[5-({[6-O-(2-カルボキシアセチル)- $\beta$ -D-グルコピラノシル]オキシ}メチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]-1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)エタノン
O	RLB24	N-(3-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-ヒドロキシペンチル)-1-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセトアミド
Q	RLB25	3-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-({2-[5-ヒドロキシメチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセチル}アミノ)ペンタン酸
R	RLB26	N-(3-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-ヒドロキシペンチル)-1-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセトアミド
S	RLB27	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン
T	RLB28	3-(2,6-ジフルオロ-3-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1-[2-(1-{2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセチル}-4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]-1-プロパノン
V	RLB67	1-(4-{4-[5-(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン
W	RDT32	3-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-({2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセチル}アミノ)ペンタン酸
X	RZB20	5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-酢酸
Y	KJ552	5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール
Z	SXS67	1- $\beta$ -D-グルコピラノシル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-カルボン酸
a	QPS10	4-{4-[5-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}ピペリジン

記号	略称	化学名
b	P3X26	2-(1-{2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセチル}-4-ピペリジル)-4-チアゾールカルボン酸
e	RZB21	5-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-アセトアミド
f	RZD74	3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-5-メタノール
U1	—	N-(3-{4-[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-5-ヒドロキシペンチル)-1-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセトアミド
U2	—	1-(4-{4-[5-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール]-3-イル]-1,3-チアゾール-2-イル}-1-ピペリジル)-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン
U3	—	3-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-3-ヒドロキシ-1-[2-(1-{2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]アセチル}-4-ピペリジル)-1,3-チアゾール-4-イル]-1-プロパノン
U4	—	1-[4-(4-{5-[2-フルオロ-6-(メチルスルフィニル)フェニル]-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル}-1,3-チアゾール-2-イル)-1-ピペリジル]-2-[5-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-1-イル]エタノン

—: なし

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DHT	ジヒドロテストステロン
FOB	機能観察総合検査
FSH	卵胞刺激ホルモン
LH	黄体形成ホルモン
MC	メチルセルロース
P450	チトクローム P450
SRBC	ヒツジ赤血球
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
TAR	総投与 (処理) 放射能
TES	テストステロン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 年度	試験 は場数	使用量* (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	オキサチアピロリン		代謝物 C		代謝物 D		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
ばれいしよ (露地) [塊茎] 平成24年	1	40.4	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	38.2	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
はくさい (露地) [茎葉] 平成24年	1	40.8	2	1	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	61.2	2	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				1	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				3	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
レタス (施設) [茎葉] 平成24年	1	40.8	2	7	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				1	0.11	0.11	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	61.2	2	3	0.14	0.14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.12	0.12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	0.11	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1	49.6	2	1	0.15	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
			7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	49.6	2	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			1	0.05	0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
3	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01			

[果実] 平成23年	1	57.1	2	7	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.03	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
きゅうり (施設) [果実] 平成23年	1	57.1	2	1	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	57.1	2	7	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.05	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	57.1	2	1	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.03	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	57.1	2	7	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	57.1	2	1	0.04	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
ぶどう (施設) [果実] 平成24年	1	71.4	2	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	71.4	2	1	0.10	0.10	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	71.4	2	7	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.06	0.06	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	71.4	2	1	0.19	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.22	0.22	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	71.4	2	7	0.18	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.15	0.15	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

\*: 全てフロアアブ剤を用いた。  
・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4：作物残留試験成績（海外）>

米国

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					最高値	平均値
ブロッコリー (花蕾) 2011年	1	141 <sup>OD</sup>	4	0	0.25	0.23
				5	0.18	0.14
				10	0.10	0.098
				15	0.073	0.061
				29	0.024	0.023
ブロッコリー (花蕾) 2011年	4	139~142 <sup>OD</sup>	4	0	0.84	0.30
カリフラワー (花蕾) 2011年	5	139~143 <sup>OD</sup>	4	0	0.17	0.094
キャベツ (外葉あり葉球) 2011年	1	139 <sup>OD</sup>	4	0	0.059	0.057
				5	0.065	0.049
				10	0.038	0.035
				15	0.014	0.013
30	0.003	<0.003				
キャベツ (外葉あり葉球) 2011年	9	137~143 <sup>OD</sup>	4	0	0.46	0.178
ほうれんそう (茎葉) 2011年	1	140 <sup>OD</sup>	4	0	6.0	5.7
				3	3.1	2.9
				7	0.007	0.007
				14	0.010	0.006
				30	0.005	0.004
ほうれんそう (茎葉) 2011年	9	136~145 <sup>OD</sup>	4	0	7.0	3.46
ほうれんそう (茎葉) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
				3	0.009	0.007
				7	0.007	0.007
				14	0.010	0.006
				30	0.005	0.004
ほうれんそう (茎葉) 2011年	9	549~575 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	2.1	0.825
ほうれんそう (茎葉) 2011年	1	575 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	34	0.015	0.011
ほうれんそう (茎葉) 2011年	1	568 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	30	0.036	0.034
ほうれんそう (茎葉) 2011年	1	564 <sup>SC</sup>	2	62	<0.003	<0.003

2011年		土壌処理				
結球レタス (茎葉) 2011年	1	141 <sup>OD</sup>	4	0	0.88	0.83
				3	0.55	0.50
				6	0.40	0.28
				15	0.31	0.24
				27	0.15	0.14
結球レタス (外葉あり茎葉) 2011年	10	140~144 <sup>OD</sup>	4	0	1.5	0.648
結球レタス (外葉あり茎葉) 2011年	1	562 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
結球レタス (茎葉) 2011年	1	567 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.47	0.37
				3	0.33	0.29
				6	0.32	0.31
				15	0.098	0.092
				27	0.037	0.032
結球レタス (外葉あり茎葉) 2011年	10	545~578 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.47	0.083
リーフレタス (茎葉) 2011年	1	144 <sup>OD</sup>	4	0	0.97	0.81
				3	0.55	0.53
				7	0.20	0.16
				14	0.081	0.055
				23	0.006	0.005
リーフレタス (茎葉) 2011年	10	140~149 <sup>OD</sup>	4	0	3.1	1.55
リーフレタス (茎葉) 2011年	3	545~563 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	0.092	0.031
リーフレタス (茎葉) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
				3	<0.003	<0.003
				7	<0.003	<0.003
				14	<0.003	<0.003
				23	<0.003	<0.003
リーフレタス (茎葉) 2011年	8	559~578 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.38	0.097
たまねぎ (鱗茎) 2011年	10	135~146 <sup>OD</sup>	4	0	0.023	0.010
たまねぎ (鱗茎) 2012年	2	139~140 <sup>OD</sup>	4	0	0.026	0.017
ねぎ (茎葉) 2011年	4	138~150 <sup>OD</sup>	4	0	0.86	0.566

ねぎ (茎葉) 2011年	1	140 <sup>OD</sup>	4	0	0.68	0.630
				5	0.49	0.450
				10	0.39	0.360
				14	0.19	0.180
きゅうり (果実) 2011年	1	141 <sup>OD</sup>	4	0	0.013	0.012
				3	0.006	0.005
				7	<0.003	<0.003
				15	<0.003	<0.003
きゅうり (果実) 2011年	1	140 <sup>OD</sup>	4	29	<0.003	<0.003
				0	0.045	0.039
				3	0.038	0.033
				7	<0.003	<0.003
きゅうり (果実) 2011年	14	136~144 <sup>OD</sup>	4	14	<0.003	<0.003
				29	<0.003	<0.003
				0	0.087	0.032
				0	0.009	0.006
きゅうり (果実) 2011年	3	562~565 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	0.009	0.006
				0	<0.003	<0.003
				3	<0.003	<0.003
				7	<0.003	<0.003
きゅうり (果実) 2011年	1	578 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	14	<0.003	<0.003
				29	<0.003	<0.003
				0	0.009	0.004
				0	0.009	0.004
きゅうり (果実) 2011年	7	518~568 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.009	0.004
				0	0.074	0.068
				3	0.011	0.011
				7	0.009	0.009
カンタロープ (果実全体) 2011年	1	140 <sup>OD</sup>	4	14	0.023	0.022
				28	0.005	0.005
				0	0.13	0.053
				0	0.13	0.053
カンタロープ (果実全体) 2011年	11	138~146 <sup>OD</sup>	4	0	0.13	0.053
				0	0.13	0.053
カンタロープ (果実全体) 2011年	2	542~568 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	0.007	0.003
				0	0.007	0.003
カンタロープ (果肉) 2011年	3	138~142 <sup>OD</sup>	4	0	0.008	0.004
				0	0.008	0.004
カンタロープ (果実全体) 2011年	1	562 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.006	0.004
				3	0.025	0.017
				7	<0.003	<0.003
				14	<0.003	<0.003
カンタロープ (果実全体) 2011年	1	562 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	27	<0.003	<0.003
				27	<0.003	<0.003
カンタロープ	9	558~578 <sup>SC</sup>	2	0	0.034	0.007

(果実全体) 2011年		土壌処理				
スカッシュ (果実全体) 2011年	1	149 <sup>OD</sup>	4	0	0.040	0.039
				3	0.024	0.018
				6	0.009	0.008
				13	0.004	0.003
				28	<0.003	<0.003
スカッシュ (果実全体) 2011年	9	138~149 <sup>OD</sup>	4	0	0.12	0.043
スカッシュ (果実全体) 2011年	1	560 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
スカッシュ (果実全体) 2011年	1	571 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.003	0.003
				3	<0.003	<0.003
				8	<0.003	<0.003
				15	<0.003	<0.003
				30	<0.003	<0.003
スカッシュ (果実全体) 2011年	8	557~578 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.042	0.007
トマト (果実) 2011年	3	140~147 <sup>OD</sup>	4	0	0.090	0.052
				5	0.073	0.052
				10	0.081	0.048
				15	0.053	0.033
				30	0.033	0.020
トマト (果実) 2011年	20	136~147 <sup>OD</sup>	4	0	0.35	0.057
トマト (果実) 2011年	2	560~611 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.037	0.016
				5	0.019	0.015
				10	0.011	0.009
				15	0.007	0.006
				30	0.004	0.003
トマト (果実) 2011年	17	554~566 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.44	0.017
トマト (果実) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	97	<0.003	<0.003
トマト (果実) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	86	<0.003	<0.003
トマト (果実) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	85	<0.003	<0.003
トマト (果実) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	114	<0.003	<0.003

2011年						
トマト (果実) 2011年	1	560 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	108	<0.003	<0.003
ピーマン (果実) 2011年	1	142 <sup>OD</sup>	4	0	0.025	0.020
				5	0.011	0.010
				10	0.008	0.008
				15	0.006	0.005
				37	<0.003	<0.003
ピーマン (果実) 2011年	11	138~146 <sup>OD</sup>	4	0	0.14	0.048
ピーマン (果実) 2011年	2	560~561 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	0.019	0.010
ピーマン (果実) 2011年	1	665 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
				5	<0.003	<0.003
				10	<0.003	<0.003
				15	<0.003	<0.003
				37	<0.003	<0.003
ピーマン (果実) 2011年	7	558~566 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	0.007	0.003
とうがらし (果実) 2011年	1	143 <sup>OD</sup>	4	0	0.077	0.059
				4	0.031	0.027
				11	0.023	0.019
				15	0.013	0.012
				30	0.003	0.003
とうがらし (果実) 2011年	5	142~156 <sup>OD</sup>	4	0	0.13	0.063
とうがらし (果実) 2011年	3	559~574 <sup>OD</sup> 土壌処理	2	0	0.004	0.003
とうがらし (果実) 2011年	1	546 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
				4	<0.003	<0.003
				9	<0.003	<0.003
				13	<0.003	<0.003
				28	<0.003	<0.003
とうがらし (果実) 2011年	3	558~562 <sup>SC</sup> 土壌処理	2	0	<0.003	<0.003
未成熟えんどう (さや) 2011年	6	142~153 <sup>OD</sup>	4	0	0.55	0.310
未成熟えんどう (未成熟種子) 2011年	6	140~153 <sup>OD</sup>	4	0	0.029	0.014

高麗人參 (根部) 2011年	1	548 <sup>OD</sup>	2	0	0.026	0.026
				6	0.054	0.044
				13	0.058	0.042
				20	0.07	0.062
高麗人參 (根部) 2011年	2	563~571 <sup>OD</sup>	2	13	0.056	0.045
高麗人參 (根部) 2011年	1	1,130 <sup>OD</sup>	4	13	0.15	0.14
高麗人參 (根部) 2011年	1	571 <sup>OD</sup>	2	14	0.044	0.044
高麗人參 (根部) 2011年	1	1,100 <sup>OD</sup>	4	14	0.079	0.072
ぶどう (果実) 2013年	7	100~125 <sup>OD</sup>	2	14	0.23	0.132
ぶどう (果実) 2013年	1	97.5 <sup>OD</sup>	2	15	0.037	0.037

OD : 油性懸濁剤、SC : フロアブル剤

<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 (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	0.05	17.7	0.89	5.1	0.26	16.6	0.83	21.6	1.08
レタス	0.15	9.6	1.44	4.4	0.66	11.4	1.71	9.2	1.38
トマト	0.06	32.1	1.93	19	1.14	32	1.92	36.6	2.20
きゅうり	0.04	20.7	0.83	9.6	0.38	14.2	0.57	25.6	1.02
ぶどう	0.22	8.7	1.91	8.2	1.80	20.2	4.44	9	1.98
合計			6.99		4.24		9.47		7.66

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、オキサチアピロリ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 67) 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オキサチアピロリンの推定摂取量 (μg/人/日)  
 ・ばれいしょのデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 3 月 9 日付、厚生労働省発食安 0309 第 1 号）
2. 農薬抄録 オキサチアピプロリン（平成 26 年 7 月 9 日改訂）：デュポン株式会社、一部公表
3. <sup>14</sup>C-標識オキサチアピプロリンを用いたラット体内における代謝試験（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2013 年、未公表
4. <sup>14</sup>C-標識オキサチアピプロリンの反復投与によるラット体内における代謝試験（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2013 年、未公表
5. ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2013 年、未公表
6. レタスにおける代謝試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2011 年、未公表
7. ぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2011 年、未公表
8. ばれいしょにおける代謝試験（土壌処理）（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2012 年、未公表
9. レタスにおける代謝試験（土壌処理）（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2012 年、未公表
10. ズッキーニにおける代謝試験（土壌処理）（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2012 年、未公表
11. 好氣的土壌中動態試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2011 年、未公表
12. 好氣的土壌中動態試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2011 年、未公表
13. 嫌氣的土壌中動態試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2012 年、未公表
14. 火山灰土壌を含む 4 種土壌を用いた土壌吸着性試験（GLP 対応）：化学物質評価研究機構、2013 年、未公表
15. 5 種土壌を用いた土壌吸着/脱着性試験（GLP 対応）：インド Advinus Therapeutics Private Limited、2010 年、未公表
16. 土壌表面における光分解試験（GLP 対応）：英国 Charles River Laboratories、2011 年、未公表
17. 加水分解動態試験（GLP 対応）：インド Advinus Therapeutics Private Limited、2010 年、未公表
18. 水中光分解動態試験（緩衝液及び自然水）（GLP 対応）：インド Advinus Therapeutics Private Limited、2011 年、未公表
19. 土壌残留試験成績：デュポン株式会社、2012 年、未公表

20. 作物残留試験成績：デュポン株式会社、2011、2012年、未公表
21. オキサチアピプロリンにおける薬理試験（GLP 対応）：食品農医薬品安全性評価センター、2012年、未公表
22. ラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：米国 Eurofins PSL、2010年、未公表
23. ラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
24. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
25. ラットを用いた急性経口神経毒性試験（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
26. ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：米国 Eurofins PSL、2010年、未公表
27. ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：米国 Eurofins PSL、2010年、未公表
28. モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：米国 Eurofins PSL、2010年、未公表
29. ラット 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験（非 GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
30. 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）：米国 WIL Research Laboratories, LLC、2011年、未公表
31. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験（非 GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
32. マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：韓国 Korea Institute of Toxicology、2012年、未公表
33. 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）：韓国 Korea Institute of Toxicology、2012年、未公表
34. イヌ 90 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験（非 GLP 対応）：米国 MPI Research, Inc.、2010年、未公表
35. ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：米国 Product Safety Labs.、2012年、未公表
36. ラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験（代謝分解物 C）（GLP 対応）：米国 DuPont Haskell Global Centers、2013年、未公表
37. イヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：韓国 Korea Institute of Toxicology、2013年、未公表
38. ラットを用いた混餌投与による 2 年反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：米国 MPI Research, Inc.、2013年、未公表
39. 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）：韓国 Korea

- Institute of Toxicology、2013年、未公表
40. ラットを用いた二世代繁殖毒性 (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2013年、未公表
  41. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2012年、未公表
  42. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 米国 WIL Research Laboratories、2012年、未公表
  43. 細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2011年、未公表
  44. 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2010年、未公表
  45. 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) : 米国 BioReliance、2010年、未公表
  46. マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2010年、未公表
  47. 細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝分解物 B) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  48. 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験) (代謝分解物 B) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  49. ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (代謝分解物 B) (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2013年、未公表
  50. 細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝分解物 C) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2012年、未公表
  51. 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験) (代謝分解物 C) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2012年、未公表
  52. ヒト末梢血リンパ球 (HPBL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (代謝分解物 C) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  53. マウスを用いた小核試験 (代謝分解物 C) (GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2013年、未公表
  54. 細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝分解物 D) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  55. ヒト末梢血リンパ球 (HPBL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (代謝分解物 D) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  56. 細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝分解物 H) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  57. 哺乳類細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (CHO/HGPRT 試験) (代謝分解物 H) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013年、未公表
  58. ヒト末梢血リンパ球 (HPBL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (代謝分解物 H)

- (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013 年、未公表
59. 細菌を用いる復帰突然変異試験(代謝分解物 Z) (GLP 対応):米国 BioReliance、2013 年、未公表
  60. ヒト末梢血リンパ球 (HPBL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (代謝分解物 Z) (GLP 対応) : 米国 BioReliance、2013 年、未公表
  61. ラット 28 日間反復経口投与毒性試験の用量設定試験 (非 GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2008 年、未公表
  62. マウス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) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2012 年、未公表
  63. 雄ラットを用いた内分泌影響確認のための 15 日間試験 (非 GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2011 年、未公表
  64. 雌ラットを用いた内分泌影響確認のための 5 日間子宮肥大試験 (非 GLP 対応) : 米国 DuPont Haskell Global Centers、2011 年、未公表
  65. H295R 細胞を用いたステロイド産生能影響確認試験 (非 GLP 対応) : 米国 CeeTox, Inc、2013 年、未公表
  66. ラットを用いた二世代繁殖毒性試験の用量設定試験 (非 GLP 対応) : 米国 WIL Research Laboratories、2011 年、未公表
  67. 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)
  68. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 27 年 7 月 7 日付け府食第 582 号)
  69. 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 28 年厚生労働省告示第 196 号)
  70. 食品健康影響評価について (平成 28 年 7 月 11 日付け厚生労働省発生食 0711 第 1 号)
  71. 農薬抄録 オキサチアピプロリン (平成 28 年 2 月 18 日改訂) : デュポン株式会社、一部公表予定
  72. オキサチアピプロリン 残留基準値設定資料 : デュポン株式会社、2016 年、未公表
  73. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON ONION (GREEN & Dry Bulb) : 米国 IR-4 Project Headquarters、2013 年、未公表
  74. COMBINED DECLINE AND MAGNITUDE OF RESIDUES OF DPX-QGU42 AND ITS METABOLITES IN SPINACH (LEAFY VEGETABLES) FOLLOWING APPLICATIONS OF DPX-QGU42 100 G/L OD AND DPX-QGU42 200 G/L SC - USA AND CANADA,2011 : 米国 ABC Laboratories, Inc.、2012 年、未公表
  75. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON LETTUCE (HEAD & LEAF) : 米国 IR-4 Project Headquarters、2013 年、未公表
  76. COMBINED DECLINE AND MAGNITUDE OF RESIDUES OF DPX-QGU42

- AND ITS METABOLITES IN CABBAGE, BROCCOLI, CAULIFLOWER (HEAD AND STEM BRASSICA VEGETABLES) FOLLOWING APPLICATIONS OF DPX-QGU42 100 G/L OD - USA AND CANADA, 2011 : 米国 ABC Laboratories, Inc., 2012 年、未公表
77. COMBINED DECLINE AND MAGNITUDE OF RESIDUES OF DPX-QGU42 AND ITS METABOLITES IN TOMATOES (FRUITING VEGETABLES) FOLLOWING APPLICATIONS OF DPX-QGU42 100 G/L OD AND DPX-QGU42 200 G/L SC - USA AND CANADA, 2011 : 米国 ABC Laboratories, Inc., 2012 年、未公表
78. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON PEPPER (BELL & NON-BELL) : 米国 IR-4 Project Headquarters, 2013 年、未公表
79. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON CUCUMBER (FIELD & GREENHOUSE) : 米国 IR-4 Project Headquarters, 2013 年、未公表
80. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON CANTALOUPE : 米国 IR-4 Project Headquarters, 2013 年、未公表
81. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON SQUASH (Summer) : 米国 IR-4 Project Headquarters, 2013 年、未公表
82. DPX-QGU42:Magnitude of the Residue on Succulent Peas : 米国 ABC Laboratories, 2013 年、未公表
83. DPX-QGU42:MAGNITUDE OF THE RESIDUE ON GINSENG : 米国 IR-4 Project, 2013 年、未公表
84. DECLINE AND MAGNITUDE OF RESIDUES OF OXATHIPIPROLIN AND ITS METABOLITES IN GRAPES AND GRAPE VINE LEAVES FOLLOWING APPLICATION OF DPX-QGU42 100 G/L OD - EUROPE, 2013 : 英国 Charles River Laboratories, 2014 年、未公表

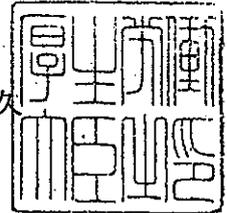




厚生労働省発生食 1221 第 1 号  
平成 28 年 12 月 21 日

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

農薬イミダクロプリド  
農薬オキサチアピプロリン  
農薬キンクロラック  
農薬クロフェンテジン  
動物用医薬品スピラマイシン  
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン  
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン  
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩  
動物用医薬品ペグボビグラスチム

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくキンクロラックに係る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。

# キンクロラック

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

## 1. 概要

(1) 品目名：キンクロラック [ Quinclorac (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

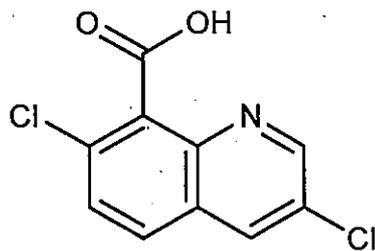
キノリンカルボン酸系の除草剤である。詳細な作用機序は解明されていないが、細胞壁の生合成阻害等により殺草効果を示すと考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

3,7-Dichloroquinoline-8-carboxylic acid (IUPAC)

8-Quinolinecarboxylic acid, 3,7-dichloro- (CAS : No. 84087-01-4)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{10}H_5Cl_2NO_2$
分子量	242.05
水溶解度	61.5 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = -0.72$ (pH 7)
	$\log_{10}P_{ow} = 1.78$ (pH 4)

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法は以下のとおり。

また、クランベリー及びビルバーク等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

(1) 75%キンクロラックドライフロアブル (カナダ)

作物名	適用雑草	1回当たり 使用量	使用 回数	使用 方法	使用時期	
なたね	Green foxtail Volunteer flax Cleavers Barnyard grass 1年生 sow-thistle 多年生 sow-thistle	135 g/ha (101 g ai/ha)	1回	散布	収穫 60 日前まで	2-6 葉期まで
春大麦		135 g/ha (101 g ai/ha)			収穫 80 日前まで	1-4 葉期まで (分けつ前)
春小麦及びデュラム小麦		135-165 g/ha (101-124 g ai/ha)			収穫 77 日前まで	1-5 葉期まで

ai : active ingredient (有効成分)

(2) 75.0%キンクロラックドライフロアブル (米国)

作物名	適用雑草	1回当たり使用量	使用 回数	使用 方法	使用時期
稲	一年生イネ科雑草 広葉雑草	0.33-0.67 lb/A (277-563 g ai/ha)	1回	土壌処理	収穫 40 日前まで
		0.40-0.67 lb/A (336-563 g ai/ha)		散布	
ソルガム	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草 多年生広葉雑草	5.3 oz/A (278 g ai/ha)	1回	土壌処理 散布	は種前
		5.3-8.0 oz/A (278-420 g ai/ha)			出芽前 ~出芽後 12 インチまで
小麦	5.3 oz/A (278 g ai/ha)	は種前			

(3) 18.92%キンクロラック液剤<sup>注)</sup> (米国)

作物名	適用雑草	1回当たり使用量	使用回数	使用方法	使用時期
稲	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草	22-43 fl. oz/A (289-565 g ai/ha)	1回	土壌処理	収穫 40 日前まで
		26-43 fl oz/A (342-565 g ai/ha)		散布	
ソルガム	一年生イネ科雑草 一年生広葉雑草 多年生広葉雑草	22 fl oz/A (289 g ai/ha)		土壌処理 散布	は種前
		22-32 fl oz/A (289-420 g ai/ha)			出芽前 ~出芽後 12 インチまで
小麦		22 fl oz/A (289 g ai/ha)			は種前

注) 有効成分はキンクロラックのジメチルアミン塩

(4) 40.0%キンクロラック液剤 (米国)

作物名	適用雑草	1回当たり使用量	使用回数	使用方法	使用時期
クランベリー、クマコケモ、ビルベリー、ローブッシュブルーベリー、リンゴンベリー、マンドリース、ツルアリのオシ	ネシカスラ、yellow loosestrife、その他の広葉雑草、イネ科雑草	8.4 fl oz/A (280 g ai/ha)	2回	散布	収穫 60 日前まで
ルバーブ	セイヨウヒルガオ、ヒロハヒルガオ、エゾキツネアザミ	12.6 fl oz/A (419 g ai/ha)	2回	散布	収穫 30 日前まで

### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### 【海外】

##### ① 分析対象の化合物

- ・ キンクロラック
- ・ メチル3,7-ジクロロ-8-キノリンカルボキシレート (以下、代謝物Cという)



##### ② 分析法の概要

###### i) キンクロラック

試料を0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液に浸潤させた後アセトンで抽出し、硫酸を加えて酸性として濃縮した後、炭酸水素ナトリウム溶液を加えpH 8としてジクロロメタンで洗浄する。硫酸を加えpH 1~2としてジクロロメタンに転溶し、ジアゾメタンでメチル化した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ (GC-ECD) で定量する。

または、試料を0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液に浸潤させた後アセトンで抽出し、硫酸でpH 1~2として、ジクロロメタンに転溶する。ジアゾメタンでメチル化した後、シリカゲルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

あるいは、試料を0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液に浸潤させた後アセトンで抽出し、塩酸でpH 2未満としてジクロロメタンに転溶する。SAXカラムで精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

###### ii) 代謝物C

試料からアセトンで抽出し、濃縮乾固してヘキサンに溶解する。アセトニトリル・水 (2 : 1) 混液・メタノール (20 : 1) 混液で抽出し、水層をC<sub>18</sub>カラムで精製した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

(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. 畜産物への推定残留濃度

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・キंकロラック

② 分析法の概要

試料からアセトン・0.1 mol/L水酸化ナトリウム (3:2) 混液で抽出した後、残留物から更にアセトン・0.1 mol/L硫酸 (1:1) 混液で抽出する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した後、硫酸でpH 2として酢酸エチルに転溶する。C<sub>18</sub>カラムで精製し、ジアゾメタンでメチル化した後、GC-ECDで定量する。

定量限界 : 0.05 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、キंकロラックが飼料中濃度として1、10、50及び500 ppmに相当する量を含むカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中のキंकロラック濃度を測定した (定量限界 : 0.05 ppm)。

また、乳については、投与7、14、21及び28日後の午前及び午後に採取し (最低用量群及び最高用量群は投与1、2、3、4、5、6、10、12、18、23及び25日後にも採取)、キंकロラック濃度を測定した (定量限界 : 0.05 ppm)。結果については、表1を参照。

表1. 乳牛の組織中の残留濃度 (ppm)

	1 ppm 投与群	10 ppm 投与群	50 ppm 投与群	500 ppm 投与群
筋肉	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)
脂肪 (皮下)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	1.14 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.46 (平均)
脂肪 (腹腔)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	0.27 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.24 (平均)
肝臓	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	<0.05 (最大)	0.33 (最大)
	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	0.27 (平均)
腎臓	<0.05 (最大)	0.08 (最大)	0.19 (最大)	2.60 (最大)
	<0.05 (平均)	0.07 (平均)	0.17 (平均)	1.77 (平均)
乳	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)	<0.05 (平均)

上記の結果に関連して、米国では乳牛及び肉牛における MTDB<sup>註)</sup> を 275 ppm 及び 28.6 ppm と評価している。

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

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

## ② 産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、キンクロラックを飼料中濃度として 1、10 及び 100 ppm に相当する量を 28 日間にわたりカプセル投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるキンクロラック濃度を測定した。また、卵については、投与 7、14、21 及び 28 日後に採取し (最低用量群及び最高用量群は投与 1、2、3、4、5、6、10、12、18、23 及び 25 日後にも採取)、キンクロラック濃度を測定した (定量限界: 0.05 ppm)。結果については、表 2 を参照。

表 2. 産卵鶏の組織中の残留濃度 (ppm)

	1 ppm 投与群	10 ppm 投与群	100 ppm 投与群
筋肉	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.068 (最大) 0.056 (平均)
皮膚及び皮下脂肪	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.760 (最大) 0.452 (平均)
肝臓	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.128 (最大) 0.0773 (平均)
腎臓	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	0.558 (最大) 0.416 (平均)
鶏卵	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)	<0.05 (最大) <0.05 (平均)

上記の結果に関連して、米国は、家きんににおける MTDB を 5.4 ppm と評価している。

## (3) 推定残留濃度

乳牛について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留濃度 (最大値) を算出した。結果については表 3 を参照。

表 3. 畜産物中の推定残留濃度; 乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪 (皮下)	脂肪 (腹腔)	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.05	0.589	0.163	0.184	1.407	0.05

産卵鶏について、MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留濃度を算出した結果、すべて 0.05 ppm 未満であった。

## 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キンクロラック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：34.9 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：0.34 mg/kg 体重/day

### (2) ARfD

無毒性量：150 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：1.5 mg/kg 体重

## 6. 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。国際基準はクランベリー及びルバーブに設定されている。

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、米国において米、ブルーベリー等に、カナダにおいてなたね、米等に、EU において米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

農産物にあつてはキンクロラック及び代謝物 C とし、畜産物にあつてはキンクロラックとする。

農産物については、一部の作物残留試験（なたね）において代謝物 C が比較的多く検出されていることから、規制対象を親化合物及び代謝物 C とする。畜産物においては、主要な残留は親化合物であったことから、代謝物 C は残留の規制対象に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キクロラック及び代謝物Cを、畜産物中の暴露評価対象物質としてキクロラック（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)	5.0
幼小児 (1～6歳)	9.3
妊婦	3.4
高齢者 (65歳以上)	5.2

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

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI)を算出したところ、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を算出した。

キンクロラック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) <sup>(1)</sup>	各化合物の残留量 (ppm) 【キンクロラック/代謝物C】			
		剤型	使用量・使用方法	回数						
稲 (穀粒)	13	75.0%ドライフロアブル	560 g ai/ha 散布	1	40	圃場A: 0.383/-				
					40	圃場B: 1.82/-				
					41	圃場C: 3.79/-				
					40	圃場D: 0.346/-				
					40	圃場E: 0.556/-				
					40	圃場F: 0.766/-				
					40	圃場G: 0.490/-				
					41	圃場H: 0.262/-				
					40	圃場I: 0.787/-				
					40	圃場J: 1.07/-				
					40	圃場K: 0.110/-				
					40	圃場L: 1.74/-				
					40	圃場M: 0.709/-				
					冬小麦 (穀粒)	12	75.0%ドライフロアブル	280 g ai/ha 散布	1	262
280 g ai/ha 土壌処理	215	圃場B: <0.05/-								
	324	圃場C: 0.09/-								
	273	圃場D: 0.09/-								
	239	圃場E: 0.25/-								
	299	圃場F: <0.05/-								
	232	圃場G: 0.24/-								
	287	圃場H: 0.14/-								
	287	圃場I: 0.16/-								
	194	圃場J: <0.05/-								
	284	圃場K: 0.08/-								
	298	圃場L: 0.10/-								
	5	75.0%ドライフロアブル	281 g ai/ha 土壌処理	1				262		圃場A: 0.25/-
			284 g ai/ha 土壌処理					275		圃場B: 0.22/-
			287 g ai/ha 土壌処理			281	圃場C: 0.14/-			
284 g ai/ha 土壌処理			267			圃場D: 0.27/-				
284 g ai/ha 土壌処理			223			圃場E: 0.19/-				
春小麦 (穀粒)	2	75.0%ドライフロアブル	125 g ai/ha 散布	1		75	圃場A: 0.194/-			
			205 g ai/ha 散布 (前年に197 g ai/ha 土壌処理)			114	圃場B: 0.092/-			
	2	75.0%ドライフロアブル	198 g ai/ha 散布 (前年に197 g ai/ha 土壌処理)	1+1	89	圃場A: 0.09/-				
			206 g ai/ha 散布 (前年に202 g ai/ha 土壌処理)		87	圃場B: 0.07/-				
春大麦 (穀粒)	2	75.0%ドライフロアブル	198 g ai/ha 散布 (前年に197 g ai/ha 土壌処理)	1+1	85	圃場A: 0.32/- (H) <sup>(2)</sup>				
			202 g ai/ha 散布		80	圃場B: 0.21/- (H)				
	3	75.0%ドライフロアブル	197 g ai/ha 散布	1	73	圃場A: 0.158/- (H)				
			195 g ai/ha 散布		63	圃場B: 0.098 /-(H)				
					圃場C: 1.165/- (H)					

キンクロラック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)	各化合物の残留量 (ppm) 【キンクロラック/代謝物C】	
		剤型	使用量・使用方法	回数				
ソルガム (穀粒)	4	75.0%ドライフロアブル	280 g ai/ha 散布	1	108	圃場A: 0.07/-		
					89	圃場B: <0.05/-		
					81	圃場C: 0.26/-		
					93	圃場D: 0.23/-		
	5		280 g ai/ha 散布	1	86	圃場A: <0.05/-		
					87	圃場B: <0.05/-		
					91	圃場C: 0.08/-		
					95	圃場D: 0.29/-		
	1		840 g ai/ha 280 g ai/ha散布+ 560 g ai/ha散布	1+1	86	圃場E: 0.50/-		
						圃場A: 0.15/- (#)		
なたね (種子)	17	75%ドライフロアブル	100 g ai/ha散布	1	60	圃場A: <0.10	圃場A: <0.05/<0.05	
						圃場B: 0.29	圃場B: 0.10/0.19	
						圃場C: 0.3	圃場C: 0.22/0.094	
						圃場D: 0.18	圃場D: <0.05/0.13	
						圃場E: 0.2	圃場E: 0.14/0.06	
						圃場F: 0.39	圃場F: 0.30/0.091	
						圃場G: <0.10	圃場G: <0.05/<0.05	
						圃場H: 0.17	圃場H: 0.09/0.083	
						圃場I: 0.35	圃場I: 0.25/0.12	
						圃場J: 0.77	圃場J: 0.63/0.14	
						圃場K: 1	圃場K: 0.86/0.15	
						圃場L: 0.47	圃場L: 0.24/0.23	
						圃場M: 0.22	圃場M: 0.17/<0.05	
						圃場N: 0.15	圃場N: 0.05/0.10	
						圃場O: 0.44	圃場O: 0.21/0.23	
						53, 60, 67, 74	圃場P: <0.10	圃場P: <0.05/<0.05
						52, 60, 67, 74	圃場Q: 0.11	圃場Q: 0.06/<0.05

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、キンクロラック本体及び代謝物Cをキンクロラック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、随時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

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

注3) 今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)※	5	5				【0.110-3.79 (n=13) (米国)】
小麦	0.5	0.5			0.5	米国 【<0.05-0.27 (n=21) (米国)】
大麦	2	2			2.0	米国 【0.098-1.165 (#) (n=5) (米国)】
その他の穀類	0.8	0.8				【<0.05-0.50 (n=10)(ソルガム) (米国)】
ブルーベリー	2		IT		1.5	米国 【米国クランベリー参照】
クランベリー	2		IT	1.5	1.5	米国 【0.16-0.67 (#) (n=5) (クランベ リー) (米国)】
その他のベリー類果実	2		IT		1.5	米国 【米国クランベリー参照】
ごまの種子	2	2			1.5	米国 【米国なたね参照】
なたね	2	2			1.5	米国 【<0.1-1.00 (n=17) (米国)】
その他のオイルシード	2	2			1.5	米国 【米国なたね参照】
その他のスパイス	2	2			1.5	米国 【米国なたね参照】
その他のハーブ	0.5		IT	0.5	0.5	米国 【0.067-0.205 (n=4) (ルバーフ) (米国)】
牛の筋肉	0.05	0.05			0.05	米国 【推:0.05】
豚の筋肉	0.05	0.05			0.05	米国 【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	米国 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.7	0.7			0.7	米国 【推:0.589】
豚の脂肪	0.7	0.7			0.7	米国 【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.7	0.7			0.7	米国 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
豚の肝臓	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
牛の腎臓	2	2			1.5	米国 【推:1.407】
豚の腎臓	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	2	2			1.5	米国 【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	2	2			1.5	米国 【牛の腎臓参照】
乳	0.05	0.05			0.05	米国 【推:0.05】
鶏の筋肉	0.05	0.05			0.05	米国 【推:0.05】
その他の家きんの筋肉	0.05	0.05			0.05	米国 【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪	0.05	0.05			0.05	米国 【推:0.05】
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05			0.05	米国 【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓	0.05	0.05				【推:0.05】
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05				【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓	0.05	0.05				【推:0.05】
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05				【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分	0.05	0.05				【鶏の肝臓・腎臓参照】
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05				【鶏の肝臓・腎臓参照】
鶏の卵	0.05	0.05			0.05	米国 【推:0.05】
その他の家きんの卵	0.05	0.05			0.05	米国 【鶏の卵参照】

「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。

「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。

※現在国内での登録はないが、過去の登録時の基準値を維持する。

キンクロラック推定摂取量 (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。)	5	821.0	428.5	526.5	901.0
小麦	0.5	29.9	22.2	34.5	25.0
大麦	2	10.6	8.8	17.6	8.8
その他の穀類	0.8	0.2	0.1	0.1	0.2
ブルーベリー	2	2.2	1.4	1.0	2.8
クランベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	2	0.2	0.2	0.4	0.2
ごまの種子	2	1.8	1.8	1.8	1.6
なたね	2	11.8	7.4	10.8	9.2
その他のオイルシード	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のスパイス	2	0.2	0.2	0.2	0.4
その他のハーブ	0.5	0.5	0.2	0.1	0.7
陸棲哺乳類の肉類	0.7	40.4	30.2	45.1	28.7
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	2	2.8	1.6	9.6	1.8
陸棲哺乳類の乳類	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
家きんの肉類	0.05	1.1	0.8	1.1	0.8
家きんの卵類	0.05	2.1	1.7	2.4	1.9
計		938.3	521.9	669.8	994.3
ADI比 (%)		5.0	9.3	3.4	5.2

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

TMDI試算値: 基準値案 $\times$ 各食品の平均摂取量

「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。

## キンクロラック推定摂取量（短期）：一般(1歳以上)

食品名 (食品群別)	食品名 (JAS規格)	推定摂取量 (g/day)	推定摂取量 (g/day)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	5	5	31.8	2
小麦	小麦	0.5	0.5	0.7	0
大麦	大麦	2	2	1.7	0
	麦茶	2	2	1.6	0
ブルーベリー	ブルーベリー	2	2	2.9	0
ごまの種子	ごまの種子	2	2	0.5	0

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

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

## キンクロラック推定摂取量(短期) : 幼児(1~6歳)

食品名 (推定摂取量)	食品名 (SI値がある時)	推定摂取量 (g)	推定摂取量 (g)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
米(玄米)	米	5	5	54.2	4
小麦	小麦	0.5	0.5	1.5	0
大麦	大麦	2	2	1.4	0
	麦茶	2	2	3.5	0
ごまの種子	ごまの種子	2	2	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。

(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 8月 9日 インポートトレランス申請 (なたね等)  
平成25年11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27年 2月 3日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成27年12月22日 残留農薬基準告示  
平成28年 1月22日 インポートトレランス申請 (クランベリー及びビルバープ)  
平成28年 5月10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 6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12月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年12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

キンクロラック

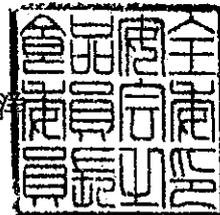
食品名	残留基準値 ppm	※今回基準値を設定するキンクロラックとは、農産物にあつては、キンクロラック及び代謝物C【メチル3,7-ジクロロ-8-キノリンカルボキシレート】をキンクロラックに換算したものの和とし、畜産物にあつては、キンクロラックとする。
米(玄米をいう。)	5	
小麦 大麦 その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.5 2 0.8	注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。
ブルーベリー クランベリー その他のベリー類果実 <sup>注2)</sup>	2 2 2	注2)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。
ごまの種子 なたね その他のオイルシード <sup>注3)</sup>	2 2 2	注3)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、ペにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。
その他のスパイス <sup>注4)</sup>	2	
その他のハーブ <sup>注5)</sup>	0.5	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。
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注6)</sup> の筋肉	0.05 0.05 0.05	注5)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。
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	0.7 0.7 0.7	注6)「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。
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	2 2 2	注7)「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。
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	2 2 2	注8)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
牛の食用部分 <sup>注7)</sup> 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	2 2 2	
乳	0.05	
鶏の筋肉 その他の家きん <sup>注8)</sup> の筋肉	0.05 0.05	
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.05 0.05	
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.05 0.05	
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.05 0.05	
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.05 0.05	
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.05 0.05	



府食第447号  
平成28年7月12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28年5月10日付け厚生労働省発生食0510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キンクロラック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

キンクロラックの一日摂取許容量を0.34 mg/kg 体重/日、急性参照用量を1.5 mg/kg 体重と設定する。

別 添

# 農薬評価書

## キンクロラック

(第2版)

2016年7月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	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. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	14
(3) ニワトリ.....	15
(4) ラット (代謝物 C) ①.....	16
(5) ラット (代謝物 C) ②.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) なたね.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	18
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験①.....	19
(4) 嫌氣的湛水土壌中運命試験②.....	19
(5) 好氣的湛水土壌中運命試験①.....	19
(6) 好氣的湛水土壌中運命試験②.....	20
(7) 土壌吸脱着試験.....	20
(8) 土壌吸脱着試験 (分解物 T).....	20
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液).....	20
(3) 水中光分解試験 (非滅菌自然水).....	20

5. 土壤残留試験.....	21
6. 作物等残留試験.....	21
(1) 作物残留試験.....	21
(2) 畜産物残留試験.....	22
7. 一般薬理試験.....	23
8. 急性毒性試験.....	23
(1) 急性毒性試験.....	23
(2) 急性神経毒性試験.....	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	24
10. 亜急性毒性試験.....	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①.....	25
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②.....	26
(4) 4週間亜急性毒性試験(イヌ).....	27
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	27
(6) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G).....	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).....	30
(4) 78週間発がん性試験(マウス)①.....	30
(5) 78週間発がん性試験(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).....	32
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	33
13. 遺伝毒性試験.....	33
III. 食品健康影響評価.....	35
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	42
・別紙2: 検査値等略称.....	44
・別紙3: 作物残留試験成績(海外).....	45
・参照.....	48

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照1）                                    |
| 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8号） |
| 2012年 | 5月  | 21日 | 関係書類接受（参照45）                                     |
| 2012年 | 5月  | 24日 | 第432回食品安全委員会（要請事項説明）                             |
| 2013年 | 8月  | 9日  | インポートトレランス設定の要請（なたね等）                            |
| 2013年 | 11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1111第2号） |
| 2013年 | 11月 | 14日 | 関係書類接受（参照2～44、46～50）                             |
| 2013年 | 11月 | 18日 | 第494回食品安全委員会（要請事項説明）                             |
| 2014年 | 6月  | 2日  | 第35回農薬専門調査会評価第四部会                                |
| 2014年 | 7月  | 23日 | 第36回農薬専門調査会評価第四部会                                |
| 2014年 | 9月  | 11日 | 第112回農薬専門調査会幹事会                                  |
| 2014年 | 9月  | 30日 | 第531回食品安全委員会（報告）                                 |
| 2014年 | 10月 | 1日  | から10月30日まで 国民からの意見・情報の募集                         |
| 2014年 | 12月 | 3日  | 第117回農薬専門調査会幹事会                                  |
| 2014年 | 12月 | 9日  | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告                         |
| 2014年 | 12月 | 16日 | 第542回食品安全委員会（報告）                                 |
| 2015年 | 1月  | 21日 | 第118回農薬専門調査会幹事会                                  |
| 2015年 | 1月  | 28日 | 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告                         |
| 2015年 | 2月  | 3日  | 第547回食品安全委員会（報告）<br>（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照51）        |
| 2015年 | 12月 | 22日 | 残留農薬基準告示（参照52）                                   |

### —第2版関係—

- |       |    |     |  |
|-------|----|-----|--|
| 2016年 | 1月 | 22日 | インポートトレランス設定の要請（クランベリー及びビルバーク）                   |
| 2016年 | 5月 | 10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0510第3号） |
| 2016年 | 5月 | 11日 | 関係書類の接受（参照2、53～55）                               |
| 2016年 | 5月 | 17日 | 第606回食品安全委員会（要請事項説明）                             |
| 2016年 | 7月 | 12日 | 第614回食品安全委員会（審議）<br>（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)      (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 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
村田容常

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

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

\* : 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>

(2016年3月31日まで)

#### ・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  
山手文至  
與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

## 要 約

キノリンカルボン酸型の除草剤「キンクロラック」(CAS No. 84087-01-4)について、各種試験成績を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、海外作物残留試験(クランベリー及びビルバープ)の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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(なたね)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、キンクロラック投与による影響は、主に体重(増加抑制)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、農産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック及び代謝物 C、畜産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック(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34.9 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0.34 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、キンクロラックの単回経口投与等により生じ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150 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1.5 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

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：キンクロラック

英名：quinclorac (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：3,7-ジクロロキノリン-8-カルボン酸

英名：3,7-dichloroquinoline-8-carboxylic acid

CAS (No. 84087-01-4)

和名：3,7-ジクロロ-8-キノリン カルボン酸

英名：3,7-dichloro-8-quinoline carboxylic acid

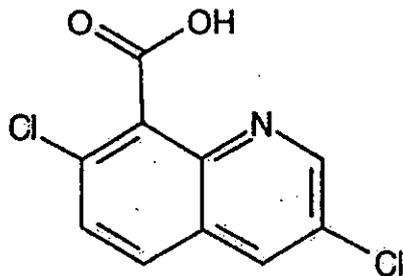
### 4. 分子式

$C_{10}H_5Cl_2NO_2$

### 5. 分子量

242.06

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

キンクロラックは、BASF 社により開発されたキノリンカルボン酸型の除草剤であり、シアン化物の蓄積等による細胞壁の生合成阻害により除草効果を示すと考えられている。

米国、カナダ等において登録されており、国内では農薬登録が失効している。今回、インポートトレランス設定（クランベリー及びビルバープ）の要請がなされ

ている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2013年）、米国資料（1990年、1992年、1998年及び1999年）及び豪州資料（2005年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～44、47～51）

各種運命試験〔II. 1～4〕は、キンクロラックのキノリン環の2、3及び4位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[qui-2,3,4-<sup>14</sup>C]キンクロラック」という。）、キンクロラックのキノリン環の3位の炭素を標識したもの（以下「[qui-3-<sup>14</sup>C]キンクロラック」という。）、代謝物Cのキノリン環の3位の炭素を標識したもの（以下「[qui-3-<sup>14</sup>C]ME」という。）及び分解物Tを<sup>14</sup>Cで標識（標識位置不明）したものを（以下「<sup>14</sup>C-T」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）からキンクロラックの濃度（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ラットを用いた動物体内運命試験が実施された。試験構成は表1に示されている。（参照3）

表1 動物体内運命試験（ラット）における試験構成

試験群	投与方法	用量 (mg/kg 体重)	一群当たりの 動物数	検討項目
A	単回経口投与	15、100、600、 1,200	雌雄 各5匹	血漿中濃度推移
B	反復経口投与（7日間）	15、600	雌雄 各5匹	血漿中濃度推移
C	単回経口投与	15、600	雌雄 各5匹	体内分布・代謝・ 尿及び糞中排泄
	反復経口投与 <sup>1)</sup>	15		
D	反復経口投与（7日間）	15	雌雄 各1匹	体内分布・代謝
E	単回経口投与	15、600	雌雄 各3匹	代謝・胆汁中排泄
F	単回経口投与	15	雄 各1匹	オートラジオ グラフィ
	反復経口投与（7日間）			
G	単回経口投与	15、100、600	雌雄 各1匹	代謝
H	反復経口投与（7日間）	15、600	雌雄 各1匹	代謝

I	混餌投与 (1日間)	雄: 601 <sup>2)</sup> 雌: 467 <sup>2)</sup>	雌雄 各9匹	血中濃度推移
J	混餌投与 (7日間)	雄: 1,050 <sup>2)</sup> 雌: 800 <sup>2)</sup>	雌雄 各1匹	体内分布・代謝

<sup>1)</sup> 14日間非標識体投与+標識体単回投与。以下 [1. (1)] において「15日間経口投与」という。

<sup>2)</sup> 投与期間中の平均値。

## ① 吸収

### a. 血漿中濃度推移

試験群 A、B 及び I において、血漿中濃度推移が検討された。

薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

試験群 A (単回経口投与) における血漿中濃度は、15 及び 100 mg/kg 体重投与群では雌雄ともに投与 0.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 2.9~4.1 時間であった。600 mg/kg 体重投与群では雄は投与 0.5 時間後、雌は投与 3 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 12.3~13.0 時間であった。1,200 mg/kg 体重投与群では雌雄ともに投与 31 時間後に  $C_{max}$  に達し、雄ではその後漸減し、雌では 48 時間後まで比較的高い濃度で推移した後漸減した。

試験群 B (7日間反復経口投与) における血漿中濃度は、15 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.25~0.5 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 3.7~4.0 時間であった。600 mg/kg 体重/日投与群では投与 0.5~1 時間後に  $C_{max}$  に達した。

試験群 I (混餌投与) における血漿中濃度は、雄は投与開始 18 時間後、雌は投与開始 12 時間後に  $C_{max}$  に達し、投与終了 18 時間後には血漿中濃度は雄で 3  $\mu\text{g/mL}$ 、雌で 2  $\mu\text{g/mL}$  となり、消失は速やかであった。血漿中濃度はいずれも雌より雄で高かった。(参照 2、3)

表 2 各試験群における薬物動態学的パラメータ

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (hr · $\mu\text{g/mL}$ )
A (単回経口投与)	15	雄	0.5	33.1	2.9	141
		雌	0.5	33.4	3.2	99.1
	100	雄	0.5	181	3.6	803
		雌	0.5	168	4.1	1,000
	600	雄	0.5	235	12.3	4,960
		雌	3	260	13.0	5,110
	1,200	雄	31	515	—	21,300
		雌	31	367	—	18,600
B (7日間反復経口投与)	15	雄	0.5	33.5	4.0	297
		雌	0.25	41.0	3.7	163
	600	雄	1	297	—	12,400
		雌 <sup>1)</sup>	0.5	239	—	13,600

I (1日間混餌投与)	601 <sup>2)</sup>	雄 <sup>3)</sup>	18	207		
	467 <sup>2)</sup>	雌 <sup>3)</sup>	12	144		

—：個体間の変動が大きく主要な消失相のデータ数が少なかったため、数値が得られなかった。

/：該当なし

<sup>1)</sup> 5日間投与後に全5匹中1匹死亡したため、4匹の平均値。

<sup>2)</sup> 投与期間(24時間)中の平均値。

<sup>3)</sup> 雌雄各9匹中3匹の動物から得られた測定値の平均値。

## b. 吸収率

試験群 E の胆汁中排泄試験 [1. (1)④b.] で得られた投与後 48 時間における尿及び胆汁中排泄率、肝臓、カーカス<sup>1</sup>及びケージ洗浄液中残留放射能の合計から、キンクロラックの体内吸収率は低用量では少なくとも雄で 90.0%、雌で 95.9%、高用量では少なくとも雄で 95.0%、雌で 82.9%と算出された。(参照 2、3)

## ② 分布

### a. 体内分布

試験群 C、D 及び J において、体内分布試験が実施された。

試験群 C (単回経口投与) において、投与 120 時間後の主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、600 mg/kg 体重の雌の血漿において 0.5 µg/g 認められた以外は検出限界未満であった。15 日間反復経口投与群では、低用量の雌の腎臓において 0.06 µg/g 認められた以外は検出限界未満であった。

試験群 D 及び J における主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

試験群 D 及び J において臓器及び組織中の残留放射能濃度は、最終投与 0.5 時間後に最高値を示し、その後経時的に漸減した。試験群 D において甲状腺、骨髄及び副腎では消失が緩慢であった。

試験群 J では、投与 0.5 時間後では血漿及び腎臓中濃度が最も高かった。投与 72 時間後では腎臓、脾臓、子宮及び全血でのみ残留放射能が認められたが、残留放射能濃度は僅かであり、放射能蓄積は考えられなかった。(参照 2、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3 主要臓器及び組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 72 時間後
D (7日間反復 経口投与)	15	雄	血漿(35.4)、腎臓(24.2)、 全血(17.3)、甲状腺 (6.93)、肺(6.46)、心臓 (6.37)、肝臓(6.32)、膵臓 (4.81)、副腎(4.33)、骨髓 (3.36)	甲状腺(0.25)、副腎 (0.20)、血漿(0.12)、骨髓 (0.12)、膵臓(0.07)、全血 (0.06)、腎臓(0.06)、肝臓 (0.03)、肺(0.03)、筋肉 (0.02)
		雌	血漿(62.4)、腎臓(42.2)、 全血(23.1)、肺(12.7)、 卵巣(12.5)、子宮(12.4)、 心臓(12.1)、甲状腺 (11.2)、肝臓(9.12)、骨髓 (6.79)	骨髓(0.47)、甲状腺 (0.38)、血漿(0.20)、副腎 (0.19)、腎臓(0.16)、卵巣 (0.16)、肺(0.10)、全血 (0.10)、膵臓(0.09)、子宮 (0.07)、心臓(0.05)、肝臓 (0.04)
J (7日間 混餌投与)	1,050	雄	血漿(246)、腎臓(229)、 全血(122)、肝臓(66.0)、 甲状腺(63.7)、肺(60.8)、 心臓(48.1)、膵臓(45.8)、 骨髓(37.1)、副腎(34.0)	膵臓(3.1)、血漿(2.5)、 腎臓(1.5)、全血(1.5)
	800	雌	腎臓(164)、血漿(132)、 全血(66.5)、骨髓(37.2)、 甲状腺(34.9)、子宮 (30.1)、卵巣(29.4)、肺 (27.7)、膵臓(27.3)、心臓 (23.7)	膵臓(2.8)、血漿(2.8)、 腎臓(2.7)、全血(1.6)

注) 血漿の単位は µg/mL

#### b. オートラジオグラフィー

試験群 F において、7日間反復経口投与 0.5、6、24、72 及び 120 時間後及び単回経口投与 24 時間後に全身オートラジオグラフィーが実施された。

7日間反復投与群では、0.5 時間後に最大の放射能分布が認められ、放射能濃度は腎臓及び膀胱で高かった。放射能濃度はその後漸減し、120 時間後にはごく僅かな放射能が消化管及び被毛に認められる程度であり、組織中への放射能の蓄積はないものと考えられた。

単回経口投与群では、24 時間後に比較的高濃度の放射能が前胃の扁平上皮に認められた。(参照 2、3)

#### ③ 代謝物同定・定量

試験群 C における投与後 24 時間の尿、試験群 E の 600 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の胆汁、試験群 D 及び J における最終投与 0.5 時間後の肝臓及び腎臓、試験群 G 及び H における投与 0.5 時間後の血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4、肝臓、腎臓及び血漿中の主要代謝物は表 5 に示されている。

全ての試料（尿、胆汁、肝臓、腎臓及び血漿）から未変化のキンクロラック及び代謝物 B が検出された。未変化のキンクロラックは胆汁では微量であったが、他の試料では主要な成分であった。胆汁中の主要成分は代謝物 B であった。このほか、肝臓から 1 種類の未同定物質が 14.9～23.0%TRR 検出されたが同定に至らなかった。

キンクロラックのラットにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化（B の生成）であると考えられた。（参照 2、3）

表 4 投与後 24 時間における尿及び胆汁中の主要代謝物(%TRR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	主要代謝物	
				キンクロラック	代謝物 B
C (単回経口)	15	尿	雄	84.8	2.1
			雌	77.2	3.6
	600		雄	76.0	2.9
			雌	71.1	2.1
C (15 日間反復経口)	15	尿	雄	83.8	5.2
			雌	79.4	3.2
E (単回経口)	600	胆汁	雄	0.8	14.5
			雌	1.6	12.9

表 5 投与 0.5 時間後における肝臓、腎臓及び血漿中の主要代謝物 (%TRR)

試験群	投与量 (mg/kg 体重)	試料	性別	主要代謝物	
				キンクロラック	代謝物 B
D (7 日間反復経口)	15	肝臓	雄	84.7	2.0 <sup>2)</sup>
			雌	77.5	5.9 <sup>2)</sup>
		腎臓	雄	88.3	2.0 <sup>2)</sup>
			雌	82.7	2.9
J (7 日間混餌)	1,050 <sup>1)</sup>	肝臓	雄	69.1	3.3 <sup>2)</sup>
	800 <sup>1)</sup>		雌	75.5	3.9 <sup>2)</sup>
	1,050 <sup>1)</sup>	腎臓	雄	91.8	2.2
	800 <sup>1)</sup>		雌		
G (単回経口)	15	血漿	雄	89.1	1.0
			雌	92.8	1.4
	100		雄	66.2	0.7
			雌	95.0	1.2
	600		雄	97.0	0.5 <sup>2)</sup>
			雌	88.5	1.8 <sup>2)</sup>

H (7日間反復経口)	15	血漿	雄	95.9	2.2
			雌	97.6	0.7
	600		雄	91.9	1.4
			雌	96.2	1.2

1) : 投与期間中の平均値。

2) : 未同定代謝物含む。

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

試験群 C において、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 6 に示されている。

投与量の大部分は投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄された。投与後 24 時間で 78.8~94.5%TAR が尿及び糞中に排泄された。(参照 2、3)

表 6 投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与後時間(hr)		24		120	
投与量 (mg/kg 体重)	試料	雄	雌	雄	雌
15 (単回経口)	尿	90.7	87.8	93.5	93.0
	糞	1.10	0.94	1.34	1.21
	ケージ洗浄液	/	/	0.2	0.6
	消化管 (内容物含む)			<0.03	<0.03
	肝臓			<0.01	<0.01
	カーカス			<0.20	0.34
600 (単回経口)	尿	84.6	78.4	95.9	97.4
	糞	2.68	0.40	3.70	1.15
	ケージ洗浄液	/	/	0.4	0.9
	消化管 (内容物含む)			0.01	0.01
	肝臓			<0.01	<0.01
	カーカス			<0.10	0.43
15 (15日間 反復経口)	尿	92.5	89.3	94.7	91.3
	糞	1.95	0.46	2.41	0.69
	ケージ洗浄液	/	/	0.5	0.1
	消化管 (内容物含む)			0.05	0.12
	肝臓			<0.01	<0.01
	カーカス			0.24	0.45

/: 該当なし

b. 胆汁中排泄

試験群 E において、胆汁中排泄試験が実施された。

投与量の大部分は投与後 24 時間以内に主に尿中に排泄された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

胆汁中には 15 mg/kg 体重投与群の雄で 2.92%TAR 及び雌で 1.09%TAR、600 mg/kg 体重投与群の雄で 14.5%TAR 及び雌で 11.5%TAR の排泄が認められた。

600 mg/kg 体重投与群の雄の排泄量は投与後 18~21 時間で最大となり、大部分が 24 時間以内に排泄された一方、雌の排泄量は投与後 27~30 時間で最大となり、大部分が 36 時間以内に排泄された。(参照 2、3)

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法 投与量(mg/kg 体重)	単回経口			
	15		600	
性別	雄	雌	雄	雌
胆汁	2.92	1.09	14.5	11.5
尿	84.5	93.4	79.0	62.3
ケージ洗浄液	1.0	0.4	0.6	1.1
糞	2.8	4.3	1.7	2.2
消化管 (内容物含む)	0.07	0.18	0.03	11.6
肝臓	0.01	<0.01	<0.01	0.4
カーカス	1.6	1.0	0.9	7.6

(2) ヤギ

泌乳ヤギ (雑種、雌 1 頭) に、[qui-2,3,4-<sup>14</sup>C]キンクロラックを 1,600 mg/頭/日で 1 日 1 回 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

乳汁並びに最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物は表 8 に示されている。

全血中放射能濃度は血漿より常に低かったが、濃度推移は類似していた。

最終投与 6 時間後の臓器及び組織中の残留放射能は腎臓で最も高く 10.3 µg/g (0.02%TAR) であり、乳汁中では 0.025~0.088 µg/mL であり、乳汁中への移行性は低かった。

肝臓、腎臓及び乳汁中の主要成分は未変化のキンクロラックであり、代謝物として代謝物 B がそれぞれ 1.8、4.7 及び 4.0%TRR 認められた。

最終投与後 6 時間で尿及び糞中に 62.7%TAR 及び 3.7%TAR が排泄された。尿中の主要成分は未変化のキンクロラックで 95.4%TRR 認められた。ほかに代謝物 B が 1.2%TRR 認められた。

キンクロラックのヤギにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化 (B の

生成) であると考えられた。(参照 2、4、46、47)

表 8 乳汁並びに最終投与 6 時間後の臓器及び組織中の残留放射能並びに代謝物

試料	残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	キンクロラック (%TRR)	代謝物 B (%TRR)
肝臓	2.13(0.02 <sup>2)</sup> )	81.3	1.8 <sup>3)</sup>
腎臓	10.3(0.02 <sup>2)</sup> )	86.5	4.7
脚筋肉	0.19	/	/
腰部筋肉	0.16		
大網脂肪	0.14		
皮下脂肪	0.78		
胆汁	4.70 <sup>1)</sup>		
血漿	2.09 <sup>1)</sup>		
全血	1.44		
乳汁 <sup>4)</sup>	0.025~0.088 <sup>1)</sup>		

<sup>1)</sup>  $\mu\text{g/mL}$

<sup>2)</sup> 累積投与量の%TAR

<sup>3)</sup> 未同定物質を含む

<sup>4)</sup> 午前(投与直前)及び午後に採取

<sup>5)</sup> 投与 2 日目午後の採取試料における結果

/: 該当なし

### (3) ニワトリ

ワーレン産卵鶏(投与群: 雌 7 羽、対照群: 雌 5 羽)に、[qui-2,3,4-<sup>14</sup>C]キンクロラックを 80 mg/羽/日の用量で 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

最終投与 6 時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物は表 9 に示されている。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は腎臓で最も高く 19.9  $\mu\text{g/g}$  であり、血漿に 3.79  $\mu\text{g/mL}$  及び肝臓に 3.74  $\mu\text{g/g}$  認められ、筋肉中の残留放射能濃度は低かった。卵中には 0.24~0.63  $\mu\text{g/g}$  認められた。

臓器及び組織中の主要成分は未変化のキンクロラックで、86.7~91.5%TRR 認められ、ほかに排泄物中に代謝物 B が 2.28%TRR 認められた。

最終投与後 6 時間に 92.6%TAR が排泄物中に排泄された。

キンクロラックのニワトリにおける推定代謝経路は、グルクロン酸抱合化(Bの生成)であると考えられた。(参照 2、5、46、47)

表9 最終投与6時間後の臓器及び組織中残留放射能並びに代謝物

試料	残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	キンクロラック (%TRR)	代謝物 B (%TRR)
肝臓	3.74	91.5 <sup>1)</sup>	
腎臓	19.9		
胸筋	1.32	86.7 <sup>1)</sup>	
大腿筋	1.14		
皮膚(皮下脂肪含む)	2.05	86.9 <sup>1)</sup>	
血漿	3.79 <sup>c</sup>		
全血	2.73		
卵	0.24 <sup>a</sup>	80.7 <sup>2), b</sup>	
排泄物		87.4 <sup>1)</sup>	2.28 <sup>1)</sup>

/: 該当なし<sup>1)</sup>: 2例の平均値を示す。<sup>2)</sup>: 3個の平均値を示す。

a: 5日間反復投与後に採卵された卵中の残留放射能濃度を示す。

b: 投与2、3及び4日後の卵中のキンクロラックの放射能濃度の平均値を示す。

c:  $\mu\text{g/mL}$

#### (4) ラット (代謝物 C) ①

Wistar ラット (雌 3 匹) に [qui-3-<sup>14</sup>C]ME を 50 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 24 時間の尿及び糞を試料として代謝物同定・定量試験及び排泄試験が実施された。

投与後 24 時間までに尿中に 65.8%TAR、糞中に 23.7%TAR 排泄され、放射能は主に尿中に排泄された。

尿中の主要成分はキンクロラックで 23.9%TAR であり、ほかに代謝物 B が認められた。

糞中にはキンクロラックが 1.3%TAR 認められ、代謝物 C が 0.5%TAR 認められた。

ラットにおける代謝物 C の推定代謝経路は、脱メチル化 (キンクロラックの生成) 及びグルクロン酸抱合化 (B の生成) であると考えられた。(参照 2、6)

#### (5) ラット (代謝物 C) ②

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄各 5~6 匹) に [qui-3-<sup>14</sup>C]ME を 15 又は 600 mg/kg 体重で単回経口投与し、胆汁中排泄及び代謝物同定・定量試験が実施された。

代謝物同定・定量試験における各試料中の主要代謝物は表 10、投与後 72 時間の各試料中の排泄率は表 11 に示されている。

尿、糞及び胆汁中にキンクロラックが認められ、糞から代謝物 C が同定された。600 mg/kg 体重投与群の投与後 48 時間の胆汁で代謝物 D が同定された。ほかに 3~4 種類の代謝物の混合物が認められた。

15 mg/kg 体重投与群では大部分が投与後 24 時間以内に尿及び胆汁中に排泄され、600 mg/kg 体重投与群では大部分が投与後 54 時間以内に胆汁中、投与後 72 時間以内に尿中に排泄された。

胆汁中排泄試験で得られた投与後 72 時間における尿、胆汁、ケージ洗液及びカーカス中残留放射能の合計から、代謝物 C の体内吸収率は 15 mg/kg 体重投与群では少なくとも 83.3%、600 mg/kg 体重投与群では少なくとも 83.5%と算出された。(参照 2、6~9)

表 10 各試料中の主要代謝物 (%TAR) <sup>1)</sup>

試料	投与量 (mg/kg 体重)	最終投与後 時間(hr)	キンクロラック	代謝物
尿	15	72	46.7	—
	600		15.3	—
糞	15		2.40	C (0.45)
	600		0.21	C (12.5)
胆汁	15		1.35	—
	600		1.69	—
		48	0.75~1.15	D (2.65)、P/Q/R (3.04)、G/O/M (10.0)、K/J/N (7.30)、E/L/I (2.70)

<sup>1)</sup> : 15 mg/kg 体重投与群全 5 匹のうち胆汁排泄量が少なかった 1 匹、600 mg/kg 体重投与群全 6 匹のうち総回収率が低かった 2 匹及び死亡動物 1 匹は評価から除外した。

— : 検出されなかった。

表 11 投与後 72 時間の各試料中の排泄率 (%TAR/%TRR)

投与量(mg/kg 体重)	15	600
最終投与後時間(hr)	72	
尿 (ケージ洗浄液を含む)	52.1	32.2
糞	4.08	13.1
胆汁	30.9	50.5
胃	0	0.64
胃内容物	0.01	6.37
腸	0	0.27
腸内容物	0.03	1.73
カーカス	0.31	0.79
合計	87.4	106

## 2. 植物体内運命試験

### (1) なたね

播種 30 日後のなたね (品種 : Horizon) に [qui-3-<sup>14</sup>C] キンクロラックを 181 g ai/ha の用量で全面散布処理し、処理前 (0 日)、処理 1 及び 29 日後の茎及

び葉、処理 60 日後の種子及びわらを採取し、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濃度は表 12 に示されている。

種子において、未変化のキंकロラック及び代謝物 C がいずれも 37.1%TRR (0.176 mg/kg)、わらにおいて、未変化のキंकロラック及び代謝物 C が 33.9%TRR (0.220 mg/kg) 及び 8.0%TRR (0.052 mg/kg) 認められた。(参照 2、10)

表 12 各試料中の残留放射能分布及び代謝物濃度

試料	試料採取時期	総残留放射能濃度 (mg/kg)	キंकロラック		代謝物 C	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
茎及び葉	散布直前	0.001*	/	/	/	/
	散布 1 日後	9.95				
	散布 29 日後	0.676				
種子	散布 60 日後	0.469	0.176	37.1	0.176	37.1
わら	散布 60 日後	0.645	0.220	33.9	0.052	8.0

/: 該当なし

\*: 定量限界値

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

2 種類のシルト質壤土 (貯蔵土壌) に [qui-2,3,4-<sup>14</sup>C] キंकロラックを 0.5 mg/kg となるように添加し、暗所条件下、23°C で最長 12 か月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。

処理 365 日後における主要成分は未変化のキंकロラックであり、2 種の土壌でそれぞれ 84 及び 98%TRR であった。分解物として微量の分解物 T が認められた。揮発成分として <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 365 日後に 0.08%TRR 認められた。キंकロラックの好氣的土壌における推定半減期は 1,140~9,130 日と考えられた。

貯蔵土壌に試験の 4 日前に採取された土壌を混合した土壌を用いて、同条件で最長 138 日間インキュベートした好氣的土壤中運命試験が追加実施された。

138 日後において、未変化のキंकロラックは 42.4%TRR であり、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が 9.7%TRR 認められた。キंकロラックの好氣的土壌中の推定半減期は 131 日であると考えられた。(参照 49)

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

壤質砂土及び埴土を用いて好氣的土壤中運命試験が実施された (試験の詳細不明)。

壤質砂土及び埴土において未変化のキंकロラックはそれぞれ最大 58.1%TRR (3.14 mg/kg) 及び 31.0%TRR (1.67 mg/kg) 認められた。分解物として、分解物 U が最大 14.9%TRR (0.80 mg/kg) 及び分解物 C が最大

7.8%TRR (0.42 mg/kg) 認められた。揮発成分として  $^{14}\text{CO}_2$  が最大 7.1%TRR (0.38 mg/kg) 認められた。

壤質砂土及び埴土のキンクロラックの推定半減期は 391 及び 168 日であった。(参照 49)

### (3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験①

シルト質埴壤土又はシルト質埴土に[qui-2,3,4- $^{14}\text{C}$ ]キンクロラックを 0.5 又は 5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、嫌氣的湛水条件、23°Cで最長 365 日間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

全ての試料において、抽出放射能の 100%TRR が未変化のキンクロラックであった。キンクロラックの嫌氣的湛水土壤中の推定半減期は 1 年以上と考えられた。(参照 49)

### (4) 嫌氣的湛水土壤中運命試験②

2 種類の土壌 (米国) に  $^{14}\text{C}$ -キンクロラック (標識位置不明) を 1.5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、嫌氣的湛水条件、25°Cで最長 180 日間インキュベートし、嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

処理 180 日後において、未変化のキンクロラックは 90%TAR 認められた。微量の 8 種類の分解物が合計で 7%TAR 認められたが、同定されなかった。

キンクロラックの嫌氣的湛水土壤中の推定半減期は 1,690 及び 2,260 日であると考えられた。(参照 49)

### (5) 好氣的湛水土壤中運命試験①

シルト質埴壤土又はシルト質埴土に[qui-2,3,4- $^{14}\text{C}$ ]キンクロラックを 0.5 又は 5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、通気による好氣的湛水条件、23°Cで最長 360 日間インキュベートし、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

360 日後において、74.5~79.7%TAR が抽出され、その大部分は未変化のキンクロラックであった。

5 mg/kg 処理区において、シルト質埴壤土では、湛水条件でキンクロラックの分解はほとんど認められず、 $^{14}\text{CO}_2$  が 5.4~8.8%TAR 認められた。一方、シルト質埴土では、湛水条件でキンクロラックの推定半減期は 4.7 か月で、分解物として T が処理 6 か月後に 55.7%TAR、処理 12 か月後に 30.8%TAR 認められた。そのほかに、3 種類の未同定分解物が 5.0~7.6%TAR 認められた。また、 $^{14}\text{CO}_2$  の発生は認められなかった。

0.5 mg/kg 処理区において、湛水シルト質埴壤土及びシルト質埴土の推定半減期は 1 年以上であった。(参照 49)

#### (6) 好氣的湛水土壌中運命試験②

2種類の水壤（米国）に  $^{14}\text{C}$ -キンクロラック（標識位置不明）を 1.5 mg/kg となるように添加し、暗条件下、好氣的に 25°C で最長 30 日間インキュベートし、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

処理 30 日後において、主要成分は未変化のキンクロラックで 93% TAR 以上であった。キンクロラックの好氣的湛水土壌の推定半減期は 2 種の水壤でそれぞれ 393 日及び 1,230 日であった。（参照 49）

#### (7) 水壤吸脱着試験

5 種類の海外水壤（砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴土）に  $^{14}\text{C}$ -キンクロラック（標識位置不明）を添加し、水壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 0.05 未満（砂土）～0.597（埴壤土）であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 13（砂土）～54（埴壤土）であった。Freundlich の脱着係数  $K_{\text{des}}$  は 0.7～0.90 であった。（参照 49）

#### (8) 水壤吸脱着試験（分解物 T）

5 種類の海外水壤（砂土、砂壤土、壤土、埴壤土及びシルト質埴土）に  $^{14}\text{C}$ -T（標識位置不明）を添加し、水壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 1.56（砂土）～30.2（シルト質埴土）であり、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 860～2,080 であった。Freundlich の脱着係数  $K_{\text{des}}$  は 0.064～0.54 であった。（参照 49）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各緩衝液に [qui-3- $^{14}\text{C}$ ]キンクロラックを 50 mg/L となるように添加し、加水分解試験が実施された。737 時間後のいずれの緩衝液においても、主要成分は未変化のキンクロラックで 98% TAR 以上を占め、ほかに分解物は認められなかった。（参照 48）

#### (2) 水中光分解試験（滅菌緩衝液）

滅菌緩衝液（pH 7）に [qui-3- $^{14}\text{C}$ ]キンクロラックを 54 mg/L となるように添加し、25°C で最長 697 時間キセノンランプを照射して水中光分解試験が実施された。照射 697 時間後において、主要成分は未変化のキンクロラックで 92% TRR を占め、未同定分解物が 1.6% TRR であった。（参照 48）

#### (3) 水中光分解試験（非滅菌自然水）

非滅菌河川水及び活性汚泥を含んだ水溶液に非標識のキンクロラックを添加し、水中光分解試験が実施された。

非滅菌河川水及び活性汚泥を含んだ水溶液におけるキンクロラックの推定半減期は、それぞれ5日及び10日であった。(参照48)

## 5. 土壌残留試験

小麦、芝生及び湛水条件のほ場においてキンクロラックを分析対象とした土壌残留試験が実施された。

結果は表13に示されている。(参照49)

表13 土壌残留試験結果

試験	濃度	ほ場	推定半減期(日)
ほ場試験①	2,800 g ai/ha	小麦栽培ほ場の裸地(春季処理)	10
		小麦栽培ほ場の裸地(冬季処理)	40
ほ場試験②	1,010 g ai/ha (2回処理)	芝生地①	53
		芝生地②	60
		芝生地③	71
		裸地①	58
		裸地②	59
		裸地③	176
ほ場試験 (湛水①)	561 g ai/ha	表面水	7.1~10
		土壌	36、54及び70
ほ場試験 (湛水②)	561 g ai/ha	土壌+表面水(土壌処理後湛水)	60
		土壌+表面水(湛水後処理)	43
		表面水	19
		表面水	24
ほ場試験 (湛水③)	561 g ai/ha	湛水ほ場(湛水後処理)	19
		湛水ほ場(処理後湛水)	27
		湛水ほ場(湛水後処理表面水)	5
		湛水ほ場(土壌処理後湛水表面水)	12
		湛水ほ場(土壌)	50 (湛水条件によらず)
ほ場試験 (湛水④)	561 g ai/ha	湛水ほ場(湛水後処理)	10
		湛水ほ場(処理後湛水)	39
		湛水ほ場(湛水後処理表面水)	5
		湛水ほ場(土壌処理後湛水表面水)	12
		湛水ほ場(湛水後処理土壌)	約48
		湛水ほ場(土壌処理後湛水土壌)	約114

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

海外において、なたね(種子及び子実)、クランベリー等を用い、キンクロラ

ック及び代謝物 C 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。

キンクロラック及び代謝物 C の含量の最大残留値は、散布 60 日後の 1.00 mg/kg (なたね (種子)) であった。(参照 2、11、12、54、55)

## (2) 畜産物残留試験

### ① 乳牛における残留試験

ホルスタイン種泌乳牛 (一群雌 3 頭) に、キンクロラックを 0、1、10、50 及び 500 mg/kg 飼料 (検体摂取量: 0、20、200、1,000 及び 10,000 mg/頭/日相当量) で 28 日間カプセル経口投与し、乳汁、主要臓器及び組織を採取して、キンクロラックを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

キンクロラックの乳汁並びに主要臓器及び組織中残留量は表 14 に示されている。

キンクロラックは皮下脂肪、腹腔内脂肪、肝臓及び腎臓で認められ、最大残留量は、腎臓の 2.6 µg/g であった。(参照 2、13、46)

表 14 キンクロラックの乳汁並びに主要臓器及び組織中残留量 (µg/g) <sup>1)</sup>

投与量 (mg/kg)	対照群	1	10	50	500
動物数	3	3	3	3	3
乳汁 <sup>2)</sup>	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)
筋肉	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)
皮下脂肪	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	1.14 (0.46)
腹腔内脂肪	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.27 (0.24)
肝臓	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.33 (0.27)
腎臓	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.08 (0.07)	0.19 (0.17)	2.6 (1.8)

1): 最大値

2): 単位は µg/mL

( ): 平均値

### ② ニワトリにおける残留試験

イサハイブリッド産卵鶏 (一群雌 15 羽) に、キンクロラックを 0、1、10 及び 100 mg/kg 飼料 (検体摂取量: 0、0.15、1.5 及び 15.0 mg/羽/日相当量) で 28 日間カプセル経口投与し、卵 (全サンプル)、主要臓器及び組織を採取して、キンクロラックを分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

キンクロラックの卵、主要臓器及び組織中残留放射能濃度は表 15 に示されている。

キンクロラックは筋肉 (light)、皮膚及び皮下脂肪、心臓、肝臓、腎臓並びに砂囊で認められ、最大残留量は、砂囊の 1.21 µg/g であった。(参照 2、14、46)

表 15 キンクロラックの卵、臓器及び組織中放射能濃度 (µg/g) <sup>1)</sup>

投与量 (mg/kg 飼料)	対照(0)	1	10	100
動物数	15	15	15	15
卵 (全サンプル)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)
筋肉 (light)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.068 (0.056)
筋肉 (dark)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)
皮膚及び皮下脂肪	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.760 (0.452)
心臓	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.06 (0.05)
肝臓	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.128 (0.077)
腎臓	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.558 (0.416)
砂囊	<0.05 (<0.05)	<0.05 (<0.05)	0.165 (0.088)	1.21 (0.523)

1) : 最大値

( ) : 平均値

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

キンクロラック (原体) 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 2、15~18)

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 雌 6 匹	/		全身状態の悪化、呼吸異常及び立毛 2,000 mg/kg 体重で死亡例
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/L)		呼吸促迫、うずくまり姿勢、被毛汚れ、 赤色鼻汁及び体重増加抑制 死亡例なし
		>5.5	>5.5	

/: 該当なし

代謝物 C を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。  
(参照 2、18)

表 17 急性毒性試験概要 (代謝物 C)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	観察された症状
経口	Wistar ラット 雌 6 匹	>2,000	立毛、呼吸異常及び糞量減少 死亡例なし

## (2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (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。

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、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌で自発運動量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 150 mg/kg 体重/日、雌で 500 mg/kg 体重/日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、19)

表 18 急性神経毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 立毛 (投与当日)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 歩行異常 (投与当日)</li> <li>・ 探索行動減少 (投与当日)</li> <li>・ 自発運動量減少 (投与当日)</li> </ul>
500 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自発運動量減少 (投与当日)</li> </ul>	500 mg/kg 体重以下
150 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験が実施された。その結果、皮

膚において刺激性は認められず、眼粘膜において軽度の刺激性が認められた。

Dunkin Hartley 系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、20~22)

## 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、1,000、4,000、及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 19 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	76.8	302	930
	雌	86.7	358	1,040

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、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 4,000 ppm (雄 : 302 mg/kg 体重/日、雌 : 358 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、23、50)

表 20 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・飲水量増加<sup>#</sup></li> <li>・Ht 減少</li> <li>・ALT 及び AST 増加</li> <li>・巣状慢性間質性腎炎<sup>#</sup></li> <li>・尿路上皮限局性過形成<sup>#</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少<sup>§</sup></li> <li>・飲水量増加<sup>#</sup></li> <li>・Ht、Hb 及び MCH 減少</li> <li>・Seg 及び Mon 増加</li> <li>・Lym 減少</li> </ul>
4,000 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、検体投与の影響と判断した。

<sup>#</sup> : 統計学的処理は実施されていない。

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) ①

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、4,000、8,000 及び 16,000 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（マウス）①の平均検体摂取量

投与群		4,000 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg/体重日)	雄	1,000	2,200	4,560
	雌	1,470	2,740	5,950

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌及び 8,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 4,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm 未満 (1,470 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、24、50)

表 22 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
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Eos 及び Mon 減少<sup>#</sup></li> <li>・ 腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲水量増加<sup>#</sup></li> <li>・ BUN 増加</li> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 飲水量増加<sup>#</sup></li> </ul>
4,000 ppm 以上	4,000 ppm 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> </ul>

<sup>#</sup>：統計学的処理は実施されていない。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験は、90 日間亜急性毒性試験（マウス）① [10. (2)] において無毒性量が得られなかったことから追加実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	85.4
	雌	130

本試験において、毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：85.4 mg/kg 体重/日、雌：130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、25、50)

マウスを用いた亜急性毒性試験①及び② [10. (2) 及び(3)] の総合評価として、無毒性量は雄で 4,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (130 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(4) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 2 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、1,000、3,000、9,000 及び 27,000 ppm : 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	9,000 ppm	27,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30.6	95.4	278	912
	雌	35.7	108	315	906

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、27,000 ppm 投与群の雌雄で嘔吐、慢性間質性腎炎等が認められた。雌雄各 2 匹で実施された試験のため、無毒性量は設定できなかったが、本剤投与による毒性プロファイルは本試験から把握可能と考えられたことから、食品安全委員会は本試験を評価資料とした。(参照 2、26、50)

表 25 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
27,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・精巣絶対及び比重量<sup>2</sup>減少</li> <li>・慢性間質性腎炎及び巣状尿管拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐</li> <li>・慢性間質性腎炎及び巣状尿管拡張</li> </ul>
9,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 本試験ではいずれの検査項目においても統計学的解析は実施されていない。

(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、1,500、5,000 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,500 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	96	301	976
	雌	112	368	1,140

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が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 15,000 ppm (雄：976 mg/kg 体重/日、雌：1,140 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、27)

#### (6) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (代謝物 C：0、2,000、4,000 及び 8,000 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、代謝物 C) の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	128	252	518
	雌	145	274	509

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、2,000 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ため、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満 (雄：128 mg/kg 体重/日未満、雌：145 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、28)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、代謝物 C) 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>肝絶対及び比重量増加</li> <li>び漫性肝細胞肥大</li> <li>GGT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TG 増加</li> <li>体重増加抑制</li> </ul>
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T.Chol 増加</li> <li>小葉中間帯肝細胞肥大</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性/小葉中間帯肝細胞肥大</li> <li>甲状腺比重量増加</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> <li>腎皮髄境界部尿管上皮核集簇</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</li> <li>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成</li> </ul>

### 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、1,000、4,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1年間慢性毒性試験（イヌ）①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34.9	139	492
	雌	35.0	141	472

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、4,000 ppm 以上投与群の雄及び 12,000 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 1,000 ppm (34.9 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (141 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、29、50)

表 30 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
12,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ カルシウム減少</li> <li>・ 肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ MCV 減少</li> <li>・ カルシウム減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腎絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> </ul>
4,000 ppm 以上	・ 腎絶対 <sup>§</sup> 及び比重量増加	4,000 ppm 以下 毒性所見なし
1,000 ppm	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) 1年間慢性毒性試験（イヌ）②

ビーグル犬（一群雌雄 6 匹）を用いた混餌（原体：0、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 1年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1年間慢性毒性試験（イヌ）②の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	29
	雌	9	29

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、本試験の無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 ppm (29 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、30、50)

イヌを用いた 1年間慢性毒性試験①及び② [11. (1) 及び (2)] の総合評価として、無毒性量は雄で 1,000 ppm (34.9 mg/kg 体重/日)、雌で 4,000 ppm (141 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

### (3) 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 50 匹、衛星群① (2 年と殺)：一群雌雄各 20 匹、衛星群② (1 年と殺)：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、4,000、8,000 及び 12,000 ppm<sup>3</sup>：平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 32 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm	12,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性試験群	雄	47.3	190	383	—
		雌	59.4	235	480	—
	衛星群①	雄	47.6	193	380	(586)
		雌	62.5	245	491	(773)
	衛星群②	雄	54.6	217	427	(653)
		雌	65.5	259	518	(787)

—：主群には 12,000 ppm 投与群は未設定。

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。

12,000 ppm 投与群の雌の衛星群①で体重増加抑制が認められたが、発がん性試験群では最高用量の 8,000 ppm においても検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 8,000 ppm (雄：383 mg/kg 体重/日、雌：480 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、31、50)

### (4) 78 週間発がん性試験 (マウス) ①

B6C3F1 マウス (主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。なお、衛星群は投与開始後 6 か月でと殺された。

表 33 78 週間発がん性試験 (マウス) ①の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	雄	149	635	1,290
		雌	186	761	1,620
	衛星群	雄	192	786	1,710
		雌	258	950	1,920

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>3</sup> 衛星群のみの設定のため、本用量は参考とした。

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が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm 未満（雄：149 mg/kg 体重/日未満、雌：186 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、32、50）

#### (5) 78 週間発がん性試験（マウス）②

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0 及び 250 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 78 週間発がん性試験が実施された。なお、衛星群については投与開始後 6 か月でと殺された。

表 34 78 週間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	主群	雄	36.8
		雌	52.1
	衛星群	雄	47.1
		雌	68.9

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：36.8 mg/kg 体重/日、雌：52.1 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、33、50）

マウスを用いた 78 週間発がん性試験①及び② [11. (4) 及び (5)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：36.8 mg/kg 体重/日、雌：52.1 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。

## 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 24 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、4,000 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量：表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	12,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	87.3	343	1,030
		雌	96.9	381	1,150
	F <sub>1</sub> 世代	雄	94.0	380	1,210
		雌	105	420	1,330

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、親動物では F<sub>1</sub> 世代の雄で体重増加抑制が、P 及び F<sub>1</sub> 世代の雌で体重増加抑制、慢性間質性腎炎等が認められ、児動物では耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 4,000 ppm (P 雄 : 343 mg/kg 体重/日、P 雌 : 381 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 380 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 420 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、34、50)

表 36 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	12,000 ppm	12,000 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制及び摂餌量減少 <sup>§</sup> ・慢性間質性腎炎 <sup>§</sup>	・体重増加抑制 ・慢性間質性腎炎 <sup>§</sup>
	4,000 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	12,000 ppm	・体重増加抑制 ・耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延		・体重増加抑制 ・外耳道開口及び眼瞼開裂遅延
	4,000 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、検体投与の影響と判断した。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体 : 0、24.4、146 及び 438 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 37 に示されている。

本試験において、母動物では 438 mg/kg 体重/日投与群で死亡、体重増加抑制等が認められ、胎児では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ため、無毒性量は母動物で 146 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 438 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、

表 37 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
438 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3例）<sup>1)</sup></li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・飲水量増加</li> </ul>	438 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
146 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

<sup>1)</sup> 死亡の3例中1例は切迫と殺。

### (3) 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、70、200 及び 600 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 38 に示されている。

本試験において、母動物では 600 mg/kg 体重/日以上投与群で流産等が、胎児では 600 mg/kg 体重/日投与群で腹当たりの生存胎児数減少等が認められたので、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 2、36、50）

表 38 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（3例）<sup>1)</sup></li> <li>・流産（2例）</li> <li>・一般状態悪化、無気力、下痢及び排糞減少又はなし<sup>2)</sup></li> <li>・胎盤重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・胚死亡率増加<sup>2)</sup></li> <li>・生存胎児数(腹当たり)減少<sup>2)</sup></li> <li>・低体重</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup>：死亡数の3例中1例は切迫と殺。

<sup>2)</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

### 1.3. 遺伝毒性試験

キンクロラック（原体）について、*in vitro*では細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢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細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験が、*in vivo*ではチャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラット肝 UDS 試験が実施された。

結果は表 39 に示されている。ヒト末梢血リンパ球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の強い細胞毒性が認められた濃度で陽性であったが、*in vivo*小核試験を含むその他の試験結果は全て陰性であったことから、

キンクロラックに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。  
(参照 2、37~43、50)

表 39 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	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)	20~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験 ラット初代培養肝細胞	101~1,520 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-K1 株) ( <i>hprt</i> 遺伝子座)	64~1000 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験 ヒト末梢血リンパ球	250~1,000 µg/mL (-S9) (24 時間処理) 500~2,000 µg/mL (+S9) (2 時間処理、22 時間回復)	-S9 で陽性*
in vivo	染色体異常試験 チャイニーズハムスター (骨髄細胞)	2,000~8,000 mg/kg (単回経口) 投与 6、24 及び 48 時間後に標本作製	陰性
	小核試験 NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 16、24 又は 48 時間後に標本作製)	陰性
	UDS 試験 Wistar ラット (肝臓) (一群雄 5 匹)	100 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 4 及び 16 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下。

\* : -S9 の強い細胞毒性のみられる濃度で陽性。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「キンクロラック」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、海外作物残留試験（クランベリー及びルバーブ）の成績が新たに提出された。

$^{14}\text{C}$  で標識したキンクロラックのラットを用いた動物体内運命試験の結果、投与後 0.25～31 時間で  $C_{\max}$  に達し、 $T_{1/2}$  は 2.9～13.0 時間であった。経口投与後 48 時間における体内吸収率は、低用量では少なくとも 90.0%、高用量では少なくとも 82.9% と算出された。臓器及び組織への放射能分布は速やかで、組織中残留放射能濃度は血漿及び腎臓で比較的高く、体内からの消失は比較的速やかであった。投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 24 時間で 78.8～94.5% TAR が排泄された。尿、肝臓、腎臓及び血漿では主要成分は未変化のキンクロラックであり、代謝物として B が認められた。胆汁中の主要成分は代謝物 B であった。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、組織中残留放射能濃度は腎臓で比較的高かったが、筋肉中残留は低く、乳汁及び卵への移行は僅かであった。組織中の主要成分は未変化のキンクロラックであり、このほか少量の代謝物 B も認められたが、10% TRR を超える代謝物は認められなかった。

$^{14}\text{C}$  で標識したキンクロラックの植物体内運命試験の結果、なたね種子中残留放射能の主要成分として未変化のキンクロラック及び代謝物 C (37.1% TRR) が認められた。ほかに、10% TRR を超える代謝物は検出されなかった。

キンクロラック及び代謝物 C を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、キンクロラック及び代謝物 C の含量の最大残留値は、なたね（種子）の 1.00 mg/kg であった。

キンクロラックを分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、泌乳牛においては腎臓に最大 2.6  $\mu\text{g/g}$ 、産卵鶏においては砂嚢に最大 1.21  $\mu\text{g/g}$  認められた。

各種毒性試験結果から、キンクロラック投与による影響は、主に体重（増加抑制）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、10% TRR を超える代謝物として C が認められ、ラットには検出されなかった。代謝物 C の急性経口毒性はキンクロラックと同様であったが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験において最小毒性量はキンクロラックより低値であった。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック及び代謝物 C、畜産物中の暴露評価対象物質をキンクロラック（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 40 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 41 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、イヌを用いた慢性毒性試験の 34.9 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 0.34 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、キンクロラック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 150 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 1.5 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

なお、代謝物 C が農産物中の暴露評価対象物質に含まれたことから、個別の一日摂取許容量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARfD) を設定する必要性について検討され、食品安全委員会は、

- ① 植物体内運命試験成績及び作物残留試験成績から、残留量は比較的低いと考えられること
- ② 90 日間亜急性毒性試験において最小毒性量で認められた所見は単回投与では生じる可能性がなく、仮に本試験における無毒性量を求めるとすれば、追加の安全係数としては 3 が適用されると考えられ、この場合、親化合物の最小の無毒性量を下回ることはないと考えられたこと
- ③ 親化合物及び代謝物 C の急性経口毒性試験における LD<sub>50</sub> はいずれも 2,000 mg/kg 体重超とされており、急性経口毒性は弱いと考えられることから、その必要性はないものと判断した。

ADI	0.34 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)	34.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1.5 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)	150 mg/kg 体重
(安全係数)	100

表 40 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) <sup>1)</sup>		
			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、1,000、 4,000、12,000 ppm	雄：302 雌：358	雄：302 雌：358	雄：302 雌：358
		雄：0、76.8、 302、930 雌：0、86.7、 358、1,040	雌雄：体重増加抑制 雄：AST増加、間質性腎炎	雌雄：体重増加抑制、Ht減少等	雌雄：体重増加抑制、Ht減少等
	90日間亜急性神経毒性試験	0、1,500、 5,000、15,000 ppm	/	雄：976 雌：1,140	雄：976 雌：1,140
		雄：0、96、 301、976 雌：0、112、 368、1,140		雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)	雌雄：毒性所見なし (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、1,000、 4,000、8,000 ppm	雄：443 雌：528	雄：383 雌：480	雄：586 雌：491	
	雄：0、47.3、 190、383 雌：0、59.4、 235、480	雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雌雄：毒性所見なし  (発がん性は認められない)	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)	
2世代繁殖試験	0、1,000、 4,000、12,000 ppm	親動物、児動物 343	親動物、児動物 P雄：343 P雌：381 F <sub>1</sub> 雄：380 F <sub>1</sub> 雌：420	親動物、児動物 P雄： 343 P雌： 381	
	P雄：0、87.3、 343、1,030 P雌：0、96.9、 381、1,150 F <sub>1</sub> 雄：0、 94.0、380、 1,210 F <sub>1</sub> 雌：0、105、 420、1,330	繁殖能 1,030  親動物：体重増加抑制、摂餌量低下等  児動物：生存率低下、体重増加抑制及び成長遅延等	繁殖能 P雄：343 P雌：381 F <sub>1</sub> 雄：380 F <sub>1</sub> 雌：420  親動物 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑	F <sub>1</sub> 雄： 343 P雌： 380 F <sub>1</sub> 雌： 420 繁殖能 P雄： 1,030 P雌： 1,150	

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>		
			豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
				制、慢性間質性腎炎等 児動物：耳介開展、外耳道開口及び眼瞼開裂遅延等	F <sub>1</sub> 雄： 1,210 F <sub>1</sub> 雌： 1,330 親動物 雌雄：体重減少 雌：体重増加抑制、慢性間質性腎炎等 児動物：体重減少及び体重増加抑制等
			(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、24.4、146、438	母動物：146 胎児：438  母動物：死亡率増加、摂餌量減少  (催奇形性は認められない)	母動物：146 胎児：438  母動物：死亡、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)	母動物： 146 胎児：438  母動物：死亡、瀕死(腺胃潰瘍)、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)
マウス	90日間亜急性毒性試験 ①	0、4,000、8,000、16,000 ppm 雄：0、1,000、2,200、4,560 雌：0、1,470、2,740、5,950	雄：－ 雌：－  雌雄：体重増加抑制 雄：ALT増加等	雄：1,000 雌：－  雌雄：体重増加抑制等	雄：－ 雌：－  雌雄：体重増加抑制等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)		
			豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	90日間亜急性毒性試験 ②	0、500 ppm	雄：85 雌 135	雄：85.4 雌：130	雄：85.4 雌：130
		雄：0、85.4 雌：0、130		雌雄：毒性所見なし	雌雄：毒性所見なし
	90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価		雄：85 雌 135	雄：1,000 雌：130	雄：85.4 雌：130
	78週間発がん性試験①	0、1,000、4,000、8,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－
		雄：0、149、635、1,290 雌：0、186、761、1,620	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雌雄：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
	78週間発がん性試験②	0、250 ppm	41	雄：36.8 雌：52.1	雄：36.8 雌：52.1
雄：0、36.8 雌：0、52.1		(発がん性は認められない)	雌雄：毒性所見なし  (発がん性は認められない)	雌雄：毒性所見なし  (発がん性は認められない)	
78日間発がん性試験①及び②の総合評価		41  (発がん性は認められない)	雄：36.8 雌：52.1  (発がん性は認められない)	雄：36.8 雌：52.1  (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性試験	0、70、200、600	母動物：70 胎児：200  母動物：摂餌量低下及び体重増加抑制 胎児：成長抑制等  (催奇形性は認められない)	母動物：200 胎児：200  母動物：流産等 胎児：腹当たりの生存胎児数減少等  (催奇形性は認められない)	母動物：70 胎児：200  母動物：摂餌量減少等 胎児：生存胎児数減少等  (催奇形性は認められない)
イヌ		4週間亜急性毒性	0、1,000、3,000、9,000、	95	雄：278 雌：315

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>		
			豪州	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
	試験	27,000 ppm ----- 雄：0、30.6、 95.4、278、912 雌：0、35.7、 108、315、906	ALP 減少等		雌雄：嘔 吐、体重減 少及び体重 増加抑制等  雄：精巣絶 対及び比重 量減少
	1年間 慢性毒性試 験①	0、1,000、 4,000、12,000 ppm ----- 雄：0、34.9、 139、492 雌：0、35.0、 141、472	35  雌雄：腎重量増 加、Cre 減少等	雄：34.9 雌：141  雌雄：腎絶対及 び比重量増加等	雄：34.9 雌：35.0  雌雄： Cre、Ure、 TP 減少  雄：腎絶対 及び比重量 増加等
	1年間 慢性毒性試 験②	0、300、1,000 ppm ----- 雌雄：0、9、29	/	雌雄：29  雌雄：毒性所見 なし	雌雄：29  雌雄：毒性 所見なし
	1年間慢性毒性試験①及び②の 総合評価		/	雄：34.9 雌：141	/
	ADI		NOEL：35 SF：100 ADI：0.35	NOAEL：34.9 SF：100 ADI：0.34	NOAEL： 34.9 SF：100 ADI：0.349
	ADI 設定根拠資料		イヌ1年間 慢性毒性試験①	イヌ1年間 慢性毒性試験	イヌ1年間 慢性毒性試 験①

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量 -：無毒性量は設定できない /：記載なし

<sup>1)</sup>：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 41 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	0、150、500、 1,500	雄：150 雌：500  雄：自発運動量減少 雌：歩行異常、自発運動量減少
ウサギ	発生毒性試験	0、70、200、600	母動物：200  母動物：流産
ARfD			NOAEL：150 SF：100 ARfD：1.5
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

<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 (略称)	化学名
B	M1	1- <i>O</i> -[(3,7-dichloroquinolin-8-yl)carbonyl]- $\alpha$ -D-allopyranuronic acid
C	BH 514-ME SES218 Reg.No. 161555	methyl 3,7-dichloro-8-quinoline carboxylate
D	SES16382	(2 <i>S</i> )-2-amino-5-(((2 <i>R</i> )-3-{{6-(((2 <i>S</i> )-2-{{(4 <i>R</i> )-4-amino-4-carboxybutanoyl}amino}-3-[(carboxymethyl)amino]-3-oxopropyl)sulfanyl}-3-chloro-5-hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl}sulfanyl)-1-[(carboxymethyl)amino]-1-oxopropan-2-yl}amino)-5-oxopentanoic acid
E	SES16438	3,7-dichloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl $\beta$ -D-glucopyranosiduronic acid
F	SES16440	<i>S</i> -[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]cysteine
G	SES16442	<i>S</i> -[3,7-dichloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl]cysteine
H	SES16444	methyl 3-amino-9-chloro-2-oxo-3,4-dihydro-2 <i>H</i> [1,4]oxathiepi[2,3- $\gamma$ ]quinoline-6-carboxylate
I	SES16446	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-{{7-{{2-(acetylamino)-2-carboxyethyl}sulfanyl}-3-chloro-8-(methoxycarbonyl)quinolinyl}oxy}-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-2-carboxylic acid
J	SES16448	<i>S</i> -{7-[(2-amino-2-carboxyethyl)sulfanyl]-3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-yl}cysteinylglycine
K	SES16450	methyl L- $\gamma$ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro-( $\gamma$ -glutamyl)oxy]-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycinate
L	SES16452 (E(SES16438)の異性体)	methyl carboxyglucuronylhydroxy-3,7-dichloro-8-quinoline carboxylate
M	SES16454	2,2'-{{[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinoline-7-diy]bis[sulfanediy](2-amino-1-oxopropane-3,1-diy)iminol}diacetic acid
N	SES16456	methyl L- $\gamma$ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycinate

記号	名称 (略称)	化学名
O	SES16458	<i>S</i> -[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]cysteinylglycine
P	SES16466	L- $\gamma$ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro-( $\beta$ -D-glucopyranuronosyloxy)-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]-L-cysteinylglycine
Q	SES16468	$\gamma$ -glutamyl- <i>S</i> -[3-chloro-( $\beta$ -D-glucopyranuronosyloxy)-hydroxy-8-(methoxycarbonyl)-6-sulfanylquinolin-7-yl]cysteinamide
R	SES16470	methyl 3-chloro-7-[(2,3-diamino-3-oxopropyl)sulfanyl]quinoline-8-carboxylate
S		2,2'-{hydrazine-1,2-diylbis[(3-{[3-chloro- <i>x</i> -hydroxy-8-(methoxycarbonyl)quinolin-7-yl]sulfanyl}-1-oxopropane-2,1-diyl)iminol]}diacetic acid
T	BH514-1	3-chloro-8-quinolinecarboxylic acid
U	2-OH-514H	2-hydroxyquinclorac

<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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
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
Eos	好酸球数
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP) ]
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
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
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
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
DUS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素

<別紙3：作物残留試験成績（海外）>

米国及びカナダ

作物名 (分析部位)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					キンクロラック	代謝物 C	合計
なたね (種子)	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	<0.05	<0.05	<0.10
	1	100 <sup>DF</sup>	1	53	<0.05	<0.05	<0.10
	1			53	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	<0.05	<0.05	<0.10
	1			67	<0.05	<0.05	<0.10
	1			67	<0.05	<0.05	<0.10
	1			74	<0.05	<0.05	<0.10
	1			74	<0.05	<0.05	<0.10
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.10	0.19	0.29
	1			60	0.09	0.17	0.26
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.18	0.094	0.27
	1			60	0.22	0.078	0.30
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	<0.05	0.12	0.17
	1			60	<0.05	0.13	0.18
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.14	0.06	0.20
	1			60	0.12	<0.05	0.17
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.30	0.089	0.39
	1			60	0.18	0.091	0.34
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	<0.05	<0.05	<0.10
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.09	0.083	0.17
	1			60	0.08	0.059	0.14
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.21	0.12	0.33
	1			60	0.25	0.10	0.35
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.63	0.14	0.77
	1			60	0.57	0.11	0.68
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.85	0.15	1.00
	1			60	0.86	0.12	0.98
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.24	0.23	0.47
	1			60	0.21	0.067	0.28
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.15	<0.05	0.20
1	60			0.17	<0.05	0.22	
1	100 <sup>DF</sup>	1	60	<0.05	0.099	0.15	
1			60	0.05	0.10	0.15	
1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.21	0.23	0.44	

作物名 (分析部位)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					キンクロラック	代謝物 C	合計
	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.21	0.13	0.34
	1			52	0.07	<0.05	0.12
	1			52	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	<0.05	<0.05	<0.10
	1			60	0.06	<0.05	0.11
	1			67	0.06	<0.05	0.11
	1			67	0.05	<0.05	0.10
	1			74	<0.05	<0.05	<0.10
	1			74	<0.05	<0.05	<0.10
	なたね (子実)			1	100 <sup>DF</sup>	1	60
なたね (子実)	0.13	0.18	0.31				
なたね (子実)	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.13	0.24	0.37
なたね (子実)					0.07	<0.05	0.12
なたね (子実)	1	100 <sup>DF</sup>	1	60	0.08	<0.05	0.13
なたね (子実)					0.05	0.054	0.10
クランベリー <sup>a</sup>	1	271 <sup>FL</sup> 271 <sup>FL</sup>	2	59			0.50
							0.60
	1	281 <sup>FL</sup> 275 <sup>FL</sup>	2	59			0.16
							0.20
	1	281 <sup>FL</sup> 286 <sup>FL</sup>	2	57			0.17
							0.16
1	287 <sup>FL</sup> 284 <sup>FL</sup>	2	57			0.16	
						0.15	
1	294 <sup>FL</sup> 298 <sup>FL</sup>	2	62			0.66	
						0.68	
ルバーブ <sup>a</sup>	1	416 <sup>FL</sup> 427 <sup>FL</sup>	2	29			0.179
							0.231
	1	427 <sup>FL</sup> 438 <sup>FL</sup>	2	33			0.195
							0.150
	1	427 <sup>FL</sup> 398 <sup>FL</sup>	2	32			<0.05
							0.050
							0.104
						0.128	
						0.141	
						0.138	

作物名 (分析部位)	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					キンクロラック	代謝物 C	合計
							0.142
	1	460 <sup>FL</sup> 435 <sup>FL</sup>	2	33			0.075
							0.059

- ・ DF : ドライ・フロアブル、FL : 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。
- ・ 残留値はキンクロラック当量で示した。
- ・ \* : キンクロラックを代謝物 C に変換後、キンクロラック及び代謝物 C の合量として定量した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 農薬抄録 キンクロラック（平成 25 年 8 月 1 日作成）：BASF ジャパン株式会社、一部公表
3.  $^{14}\text{C}$ -標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
4.  $^{14}\text{C}$ -標識検体のヤギにおける動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
5.  $^{14}\text{C}$ -標識検体の鶏における動態試験（GLP 対応）：ハンティンドン リサーチセンター（英国）、1986 年、未公表
6. 植物における代謝物 161555 のラットにおける吸収、排泄、代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、1998 年、未公表
7. 代謝物 161555 (ME) のラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2011 年、未公表
8. 代謝物 161555 (ME) のラットにおける胆汁排泄・代謝物同定試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2011 年、未公表
9. 雄ラットに 161555 ( $^{14}\text{C}$ -ME) 投与後の胆汁中代謝物の同定（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、2012 年、未公表
10.  $^{14}\text{C}$ -標識検体のなたねにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（ドイツ）、1998 年、未公表
11. The magnitude of quinclorac residues in canola : BASF(米国)、1998 年、未公表
12. The magnitude of quinclorac residues in canola seed processed fraction : BASF (米国)、1998 年、未公表
13. Residues of quinclorac in milk and tissues of dietary cows : BASF (米国)、1989 年、未公表
14. Residues of quinclorac in eggs and tissues of laying hens : ハンチンドン リサーチセンター（英国）、1989 年、未公表
15. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
16. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
17. ラットを用いた粉塵ダストによる急性吸入毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイツ）、2005 年、未公表
18. ラットを用いた急性経口毒性（GLP 対応）：Bioassay GmbH（ドイツ）、2010 年、未公表
19. ラットを用いた急性経口神経毒性試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（ドイ

- ツ)、2012年、未公表
20. ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
  21. ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
  22. モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2005年、未公表
  23. ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986年、未公表
  24. マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  25. マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験 (追加試験) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  26. イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1985年、未公表
  27. ラットを用いた13週間亜急性神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、2012年、未公表
  28. ラットを用いた90日間亜急性経口毒性 (GLP 対応) : BASF (ドイツ)、2011年、未公表
  29. イヌを用いた慢性毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  30. イヌを用いた慢性毒性試験 : 追加試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、PATCO (スイス、病理学的検査)、1991年、未公表
  31. ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年・改訂版1991年、未公表
  32. マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  33. (参考資料) マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  34. ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  35. ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1987年、未公表
  36. ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  37. 細菌を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988年、未公表
  38. チャイニーズハムスター株化卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対

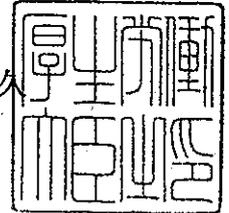
- 応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1990 年、未公表
39. ヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986 年、未公表
  40. チャイニーズ・ハムスターの骨髄細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1988 年、未公表
  41. 単回経口投与によるマウス骨髄細胞小核試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (ドイツ)、1986 年、未公表
  42. 単離初代培養ラット肝細胞を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Litton Bionetics, Inc. (米国)、1986 年、未公表
  43. ラット肝細胞を用いた *ex vivo* 不定期 DNA 合成試験 (GLP 対応) : Cytotest Cell Research (ドイツ)、1991 年、未公表
  44. 食品健康影響評価について (平成 24 年 5 月 16 日付、厚生労働省発食安 0516 第 8 号)
  45. 食品健康影響評価について (平成 25 年 11 月 11 日付、厚生労働省発食安 1111 第 2 号)
  46. US EPA① : Quinclorac (New chemical on rice with temporary Tolerance) (1990 年)
  47. US EPA② : Quinclorac. In/On grain sorghum and Wheat, evaluation of analytical method and residue data. (1998 年)
  48. US EPA③ : Additional environmental fate data in response to EFGWB Review dated November 5 (1992 年)
  49. US EPA④ : Environmental fate, Effects and ecological risk assessment for section 3 registration of quinclorac on wheat and sorghum (1999 年)
  50. APVMA : Public Release Summary on Evaluation of new active Quinclorac in the product Drive Herbicide (2005 年)
  51. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 27 年 2 月 3 日付け府食第 91 号)
  52. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示 370 号) の一部を改正する件について (平成 27 年 12 月 22 日付け厚生労働省告示第 477 号)
  53. 食品健康影響評価について (平成 28 年 5 月 10 日付、厚生労働省発食安 0510 第 3 号)
  54. Quinclorac: magnitude of the residue in cranberry : BASF (米国)、2010 年、未公表
  55. Quinclorac: magnitude of the residue in rhubarb : BASF (米国)、2010 年、未公表



厚生労働省発生食 0712 第 1 号  
平成 28 年 7 月 12 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

農薬及び動物用医薬品アバメクチン  
動物用医薬品アルトレノゲスト  
農薬イミシアホス  
農薬キノメチオナート  
動物用医薬品クロサンテル  
農薬サフルフェナシル  
農薬シフルメトフェン  
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩  
農薬メバニピリム  
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくプロヘキサジオンカルシウム塩に係る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。

## プロヘキサジオンカルシウム塩

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：プロヘキサジオンカルシウム塩 [ Prohexadione-calcium ]

(2) 用途：植物成長調整剤

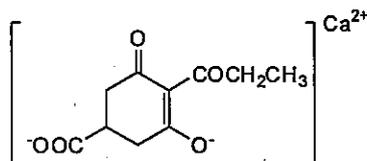
シクロヘキサジオン系の植物成長調整剤である。ジベレリンの生成阻害による活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられている。

(3) 化学名及びCAS番号

Calcium 3-oxido-5-oxo-4-propionylcyclohex-3-enecarboxylate (IUPAC)

Cyclohexanecarboxylic acid, 3,5-dioxo-4-(1-oxopropyl)-, ion(1-), calcium, calcium salt (2:1:1) (CAS : No. 127277-53-6)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{10}H_{10}CaO_5$
分子量	250.26
水溶解度	174.2 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = -2.9$

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) 国内での使用方法

① 1.0%プロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル

作物名	使用目的	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
		薬量	希釈水量				
水稻	節間短縮による倒伏軽減	75~100 ml/10 a	通常散布 50~150 L/10 a 少量散布 25~50 L/10 a	出穂 10 ~ 2 日前	1 回	茎葉散布	1 回
		100 ml /10 a	800 ml/10 a			無人ヘリコプターによる散布	

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
キャベツ	伸長抑制による苗の徒長防止	50~100 倍	セル成型育苗トレイ 1 箱又は ペーパーポット 1 冊 (30 cm×60 cm、 使用土壌約 3 L) 当り 50~100 mL	育苗期 (子葉~本葉 2 葉期)	1 回	茎葉 散布	1 回
いちご (促成栽培)	葉柄伸長抑制による苗の徒長防止	200~500 倍	5~10 ml/株	苗の低温暗黒処理 7 日前 ~ 当日			3 回 以内
		500 倍		定植 30~50 日前			
	生育後期の伸長抑制	400~600 倍	10~25 ml/株	葉柄徒長期 ただし、収穫前日まで			

② 0.12%プロヘキサジオンカルシウム塩粉剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
水稲	節間短縮による倒伏軽減	3~4 kg/10 a	出穂10~5日前	1回	散布	1回

③ 5.0%プロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル

作物名	使用目的	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	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
小麦 (秋播栽培)	茎稈の伸長抑制による倒伏軽減	止葉期~ 出穂始期	全土壌	150~ 200 ml /10 a	100 L/10 a	1回	茎葉散布	全域	1回
小麦 (春播栽培)				150 ml /10 a				北海道	
大麦 (裸麦を除く)		出穂 10~5日 前		全域					

④ 1.0%プロヘキサジオンカルシウム塩塗布剤

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	プロヘキサジオンカルシウム塩を含む農薬の総使用回数
日本なし	果実肥大促進	20~30 mg/1果 (ジベレリンペースト剤との混合物として 40~60 mg/1果)	満開30~40日後	1回	ジベレリンペースト剤と等量混合して果梗部塗布	1回

(2) 海外での使用方法

① 27.5%プロヘキサジオンカルシウム塩水和剤 (米国)

作物名	使用目的	使用量	栽培期間中の総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
おうとう	成長調整	0.385 kg ai/ha	0.77 kg ai/ha	収穫20日前まで	3~5回	散布
らっかせい		0.14 kg ai/ha	0.42 kg ai/ha	収穫25日前まで	2回	散布

① 27.5%プロヘキサジオンカルシウム塩水和剤（米国）（つづき）

作物名	使用目的	使用量	栽培期間中の総使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
りんご	成長調整	0.12-0.69 kg ai/ha	1.91 kg ai/ha	収穫45日前 まで	3~5回*	散布
なし		0.35-0.69 kg ai/ha				

ai:active ingredient (有効成分)

\*: 目安となる使用回数（ラベル上で使用回数の規定無し）

② 50 g/Lプロヘキサジオンカルシウム塩フロアブル（EU）

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法
麦類	成長調整	0.075 kg ai/ha	生育ステージDC41より前(止め葉の葉鞘の伸展前)	1回	散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・プロヘキサジオン

② 分析法の概要

【国内】

試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、クロロホルム、クロロホルム・メタノール（3：1）混液、ジクロロメタン又はジクロロメタン・メタノール（3：1）に転溶した後、リン酸緩衝液（pH 7.0 又は 6.8）で抽出する。硫酸を加えて酢酸エチル又はクロロホルム・メタノール（3：1）混液に転溶し、メタノール及び硫酸でメチル化する。ジクロロメタンに転溶し、溶媒を留去後 0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液で抽出した後、硫酸酸性としてジクロロメタンに転溶する。そのまま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、または C<sub>18</sub>カラム、シリカゲルカラム若しくはスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、C<sub>18</sub>カラムで精製後 4 mol/L 塩酸を加えて酢酸エチルに転溶、またはジクロロメタンに転溶後溶媒を留去し、0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製し、ジクロロメタンに転溶する。メタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後 4 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶した後、またはジクロロメタンに転溶後溶媒を留去し、

0.2 mol/L 炭酸水素ナトリウム溶液に溶解してヘキサンで洗浄後 0.5 mol/L 硫酸を加えてジクロロメタンに転溶し、シリカゲルカラムで精製した後、HPLC-UV で定量する。

あるいは、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、酢酸エチル、酢酸エチル・ヘキサン (1:1) 混液又はジクロロメタンに転溶した後、プロピルスルホニルシリル化シリカゲル (PRS)・SAX 連結カラム、C<sub>18</sub> カラム又はスチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製する。そのまま液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量、又はメタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、ヘキサンで洗浄後 5 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶もしくは直接ジクロロメタンに転溶した後、HPLC-UV で定量する。

または、試料から硫酸・アセトン混液で抽出し、多孔性ケイソウ土カラム及び C<sub>18</sub> カラムを用いて精製した後、再度多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製し、そのまま LC-MS/MS で定量、又はメタノール及び硫酸でメチル化し、2%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、ヘキサンで洗浄後、4 mol/L 塩酸を加えてヘキサンに転溶し、HPLC-UV で定量する。

分析値は、プロヘキサジオンをメチル化して検量線を作成した場合は換算係数 1.179 を用いて、プロヘキサジオンメチル体から検量線を作成した場合は換算係数 1.106 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

定量限界 : 0.01~0.05 ppm

#### 【海外】

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製する。メタノール及び硫酸でメチル化した後、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・硫酸混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、LC-MS/MS で定量する。

分析値は、換算係数 1.107 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

定量限界 : 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。

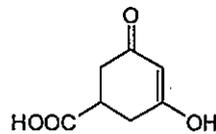
#### 4. 畜産物への推定残留濃度

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、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濃度を算出した。

##### (1) 分析の概要

###### ① 分析対象の化合物

- ・プロヘキサジオン
- ・脱プロピオニル体



脱プロピオニル体

###### ② 分析法の概要

###### i) プロヘキサジオンカルシウム塩

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製する。メタノール及び硫酸でメチル化した後、ヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製し、GC-MS で定量する。

分析値は、換算係数 1.107 を用いてプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値で示した。

###### ii) 脱プロピオニル体

試料からアセトニトリル・1.5 mol/L 硫酸 (9:1) 混液で抽出し、アセトニトリルを留去した後、6 mol/L 塩酸で加水分解する。SAX カラム、グラファイトカーボンカラム及びヒドロキシル化ポリスチレン-ジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、HPLC-UV で定量する。

##### (2) 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>(註)</sup> を算出したところ、乳牛において 0.57 ppm、肉牛において 0.69 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)

### (3) 家畜残留試験 (動物飼養試験)

#### 乳牛における残留試験

乳牛に対して、プロヘキサジオンカルシウム塩が飼料中濃度として 8.0、24.0 及び 80.0 ppm に相当する量を含むゼラチンカプセルを 29 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるプロヘキサジオンカルシウム塩及び脱プロピオニル体 (腎臓及び肝臓) を測定した (定量限界 : 0.05 ppm)。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 2、4、7、10、14、17、21、24、28、30、31、32 及び 33 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. 乳牛の組織中の残留濃度 (ppm)

		8.0 ppm 投与群	24.0 ppm 投与群	80.0 ppm 投与群
筋肉	プロヘキサジオンカルシウム塩	<0.05	<0.05	0.081
	脱プロピオニル体	NA	NA	NA
脂肪	プロヘキサジオンカルシウム塩	<0.05	<0.05	0.079
	脱プロピオニル体	NA	NA	NA
肝臓	プロヘキサジオンカルシウム塩	<0.05	0.051	0.208
	脱プロピオニル体	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	プロヘキサジオンカルシウム塩	0.312	0.837	4.65
	脱プロピオニル体	<0.05	0.094	0.496
乳	プロヘキサジオンカルシウム塩	NA	<0.01	<0.01
	脱プロピオニル体	NA	NA	NA

NA: 分析せず

上記の結果に関連して、米国では乳牛及び肉牛における MTDB をそれぞれ 2.0 ppm 及び 3.4 ppm と評価している。

### (4) 推定残留濃度

牛について MTDB と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留濃度 (最大値) を算出した。結果についてはプロヘキサジオンカルシウム塩の値で表した。表 2-1 及び 2-2 を参照。

表 2-1. 畜産物中の推定残留濃度；牛（国内）（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.004	0.004	0.004	0.022	0.001
肉牛	0.004	0.004	0.004	0.027	

表 2-2. 畜産物中の推定残留濃度；牛（米国）（ppm）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.013	0.013	0.013	0.078	0.001
肉牛	0.021	0.021	0.021	0.133	

## 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プロヘキサジオンカルシウム塩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：20 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：0.2 mg/kg 体重/day

### (2) ARfD 設定の必要なし

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 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

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、米国においてらっかせい、仁果類等に、EU においてりんご、穀類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

プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンとする。

家畜残留試験において、代謝物である脱プロピオニル体の分析が行われているが、筋肉、脂肪及び乳では親化合物自体の検出量が少ないことから分析が実施されていない。腎臓では投与量に相関した残留がみられてはいるが、日本国内におけるMTDBを考慮した場合は、その残留量は定量限界未満であることから、脱プロピオニル体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プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを設定している。

(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)	1.6
幼小児 (1~6歳)	5.1
妊婦	1.4
高齢者 (65歳以上)	1.8

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

(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。

プロヘキサジオンカルシウム塩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	
水稲 (玄米)	6	1.0%フロアブル	100 ml/100 L/10 a 散布	1	59	圃場A: <0.02
					34	圃場B: <0.02
					39	圃場C: 0.03
					35	圃場D: 0.03
					52	圃場E: <0.02
	2	1.0%フロアブル	100 ml/25 L/10 a 散布	1	34	圃場A: <0.02
					34	圃場B: 0.02
					38	圃場A: <0.02
2	0.12%粉剤	4 kg/10 a 散布	1	46	圃場B: 0.03	
				36	圃場A: 0.02	
小麦 (玄麦)	2	5.0%フロアブル	500倍散布 100 L/10 a	1	50, 56	圃場A: 0.09 (1回, 50日)
					52, 59	圃場B: <0.05 (1回, 52日)
	2			2	30, 45, 60	圃場A: 0.20 (2回, 30日) (#) 注2)
					29, 43, 59	圃場B: 0.18 (2回, 29日) (#)
大麦 (脱穀した種子)	4	5.0%フロアブル	500倍散布 100 L/10 a	1	41	圃場A: <0.02
					54	圃場B: <0.02
					49	圃場C: <0.05
					52	圃場D: <0.05
キャベツ (葉球)	4	1.0%フロアブル	25倍 100 mL/200穴 セルトレイ茎葉処理	1	64, 67, 71	圃場A: <0.02 (1回, 64日) (#)
			25倍 100 mL/セルトレイ茎葉処理		86, 89, 93	圃場B: 0.05 (1回, 86日) (#)
					69, 72, 75	圃場C: <0.02 (1回, 69日) (#)
					64, 67, 71	圃場D: <0.02 (1回, 64日) (#)
日本なし (果実)	3	1.0%塗布剤	30 mg/1果 果実部塗布	1	45, 52, 58	圃場A: <0.02 (1回, 45日)
					44, 51, 58	圃場B: 0.08 (1回, 44日)
					45, 52, 59	圃場C: 0.03 (1回, 45日)
いちご (果実)	1	1.0%フロアブル	200倍散布 200 L/10 a	3	1	圃場A: 0.12 (#)
	1		200倍散布 300 L/10 a		1	圃場A: 0.66 (#)
	2		300, 200倍散布 25 mL/株		4	1, 3, 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。

プロヘキサジオンカルシウム塩作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過数	最大残留量 (ppm) 注1)	
		剤型	使用量・使用方法	回数			
らっかせい (子実)	13	75% ドライフロアブル	茎葉散布 0.14 kg ai/ha (0.125 lb ai/A)	3	15, 25, 35, 45	圃場A:<0.05 (#) 注2)	
					25	圃場B:0.08 (#)	
						圃場C:0.68 (#)	
						圃場D:0.22 (#)	
						圃場E:0.06 (#)	
						圃場F:<0.05 (#)	
						圃場G:0.11 (#)	
						圃場H:0.09 (#)	
						圃場I:<0.05 (#)	
						圃場J:0.14 (#)	
						圃場K:<0.05 (#)	
						圃場L:0.12 (#)	
						圃場M:<0.05 (#)	
おうとう	8	27.5%水和剤	茎葉散布 0.385 kg ai/ha	2	6, 13, 20, 27, 33	圃場A:<0.01	
					20	14	圃場B:0.03 (#)
						圃場C:0.20	
						圃場D:0.19	
						圃場E:0.04	
						圃場F:0.05	
						圃場G:0.06	
						圃場H:0.05	
りんご	20	27.5% ドライフロアブル	茎葉散布 0.954 kg ai/ha	2	45	圃場A:<0.05	
						圃場B:0.195	
						圃場C:0.644	
						圃場D:0.596	
						圃場E:1.098	
						圃場F:0.325	
						圃場G:0.685	
						圃場H:0.986	
						圃場I:2.449	
						圃場J:0.136	
						圃場K:1.056	
						圃場L:0.561	
						圃場M:0.248	
						圃場N:0.478	
						圃場O:0.490	
						圃場P:0.620	
						圃場Q:0.112	
						46	圃場R:0.201
						10, 25, 45, 55	圃場S:0.708 (2回, 55日)
					圃場T:0.649		
なし	8	27.5% ドライフロアブル	茎葉散布 1.91 kg ai/ha	1	45	圃場A:0.71	
						圃場B:0.51	
						圃場C:0.46	
						圃場D:0.25	
						圃場E:0.29	
						圃場F:0.52	
						圃場G:0.62	
					25, 35, 45, 55, 65	圃場H:0.61	

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) (#)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。

## プロヘキサジオンカルシウム塩作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験 圃場数	試験条件			経過数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
大麦 (穀粒)	15	10%水和剤	茎葉散布 0.075 kg ai/ha	1	56	圃場A:<0.05 (#) 注2)
					60	圃場B:<0.05 (#)
					63	圃場C:<0.05 (#)
					64	圃場D:<0.05 (#)
						圃場E:<0.05 (#)
					圃場F:<0.05 (#)	圃場G:<0.05 (#)
					圃場I:<0.05 (#)	圃場J:<0.05 (#)
					71	圃場L:<0.05 (#)
					78	圃場M:<0.05 (#)
					79	圃場N:<0.05 (#)
					83	圃場O:<0.05 (#)
					84	圃場A:<0.05 (#)
					小麦 (穀粒)	21
71	圃場C:<0.05 (#)					
73	圃場D:0.07 (#)					
76	圃場E:<0.05 (#)					
77	圃場F:<0.05 (#)					
	圃場G:<0.05 (#)					
79	圃場H:<0.05 (#)					
	圃場I:<0.05 (#)					
81	圃場J:0.05 (#)					
84	圃場K:<0.05 (#)					
86	圃場L:<0.05 (#)					
88	圃場M:<0.05 (#)					
89	圃場N:<0.05 (#)					
98	圃場O:<0.05 (#)					
101	圃場P:<0.05 (#)					
103	圃場Q:<0.05 (#)					
104	圃場R:<0.05 (#)					
106	圃場S:<0.05 (#)					
115	圃場T:<0.05 (#)					
119	圃場U:<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付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に係る意見具申」)

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう。)	0.2	0.2	○				
小麦	0.5	0.5	○			0.18,0.20(#)	
大麦	0.1	0.2	○			<0.02-<0.05(n=4)	
ライ麦	0.1	0.2			0.1	EU	【<0.05(n=15)(大麦),<0.05-0.07(#)(n=21)(小麦)(EU)】
とうもろこし		0.2					
そば		0.2					
その他の穀類	0.1	0.2			0.1	EU	【EU大麦、小麦参照】
大豆		0.1					
小豆類		0.05					
えんどう		0.05					
そら豆		0.05					
らっかせい	1	0.6			1.0	米国	【<0.05-0.68(#)(n=13)(米国)】
その他の豆類		0.05					
ばれいしょ		0.05					
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05					
かんしょ		0.05					
やまいも(長いもをいう。)		0.05					
こんにやくいも		0.05					
その他のいも類		0.05					
てんさい		0.05					
さとうきび		0.02					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根		0.05					
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉		0.05					
かぶ類の根		0.05					
かぶ類の葉		0.05					
西洋わさび		0.05					
クレソン		0.05					
はくさい	0.2	0.2	○			<0.02-0.05(\$)(#)(n=4)	
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		0.05					
ごぼう		0.05					
サルシフィー		0.05					
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		0.05					
たまねぎ		0.05					
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		0.05					
にんじん		0.05					
パースニップ		0.05					
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		0.05				
その他のせり科野菜		0.05				
トマト		0.05				
ピーマン		0.05				
なす		0.05				
その他のなす科野菜		0.05				
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05				
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05				
しろり		0.05				
すいか		0.05				
メロン類果実		0.05				
まくわり		0.05				
その他のうり科野菜		0.05				
ほうれんそう		0.05				
たけのこ		0.05				
オクラ		0.05				
しょうが		0.05				
未成熟えんどう		0.05				
未成熟いんげん		0.05				
えだまめ		0.05				
マッシュルーム		0.05				
しいたけ		0.05				
その他のきのこ類		0.05				
その他の野菜		0.05				
みかん		0.05				
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		0.05				
りんご	3	2			3.0 米国	【米国りんご(<0.05-2.449(n=20))、なし(0.25-0.71(n=8))参照】
日本なし	3	2	○		3.0 米国	【米国りんご、なし参照】
西洋なし	3	2			3.0 米国	【米国りんご、なし参照】
マルメロ		2				
びわ		2				
もも		0.05				
ネクタリン		0.05				
あんず(アプリコットを含む。)		2				
すもも(ブルーンを含む。)		2				
うめ		2				
おうとう(チェリーを含む。)	0.4	2			0.40 米国	【<0.01-0.20(#)(n=8)(米国)】
いちご	2	2	○			0.12-0.66(\$)(#)(n=4)
ラズベリー		2				
ブラックベリー		2				
ブルーベリー		2				
クランベリー		2				
ハックルベリー		2				
その他のベリー類果実		2				
ぶどう		2				
かき		0.05				
バナナ		0.05				
キウイ		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	
パパイヤ		0.05				
アボカド		0.05				
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		2				
その他の果実		2				
ひまわりの種子		0.1				
ごまの種子		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.1				
なたね		0.1				
その他のオイルシード		0.1				
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		0.1				
コーヒー豆		0.02				
カカオ豆		0.02				
ホップ		0.1				
その他のスパイス		2				
その他のハーブ		0.05				
牛の筋肉	0.01	0.05				推:0.004
豚の筋肉	0.01	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	0.01	0.05				(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05	米国	【推:0.021】
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05	米国	【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	米国	【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05	米国	【推:0.021】
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05	米国	【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	米国	【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.1	0.08		0.10	米国	【推:0.133】
豚の腎臓	0.1	0.08		0.10	米国	【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.08		0.10	米国	【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05	米国	【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05	米国	【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	米国	【牛の肝臓参照】
乳	0.01	0.01				推:0.001
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		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				

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	
その他の家さんの食用部分		0.1				
鶏の卵		0.1				
その他の家さんの卵		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (#)これらの作物残留試験は、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。

(別紙3)

プロヘキサジオンカルシウム塩推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	一般 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.2	32.8	17.1	21.1	36.0
小麦	0.5	29.9	22.2	34.5	25.0
大麦	0.1	0.5	0.4	0.9	0.4
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
その他の穀類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	1	1.3	0.6	0.6	1.4
キャベツ	0.2	4.8	2.3	3.8	4.8
りんご	3	72.6	92.7	56.4	97.2
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
おうとう (チェリーを含む。)	0.4	0.2	0.3	0.0	0.1
いちご	2	10.8	15.6	10.4	11.8
陸棲哺乳類の肉類	0.05	2.9	2.2	3.2	2.1
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.1	0.1	0.1	0.5	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2
計		179.6	167.6	162.7	206.0
ADI比 (%)		1.6	5.1	1.4	1.8

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成24年 3月23日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成27年 3月24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 7月12日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問  
平成28年 7月22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12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  
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

プロヘキサジオンカルシウム塩

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.2
小麦	0.5
大麦	0.1
ライ麦	0.1
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.1
らっかせい	1
キャベツ	0.2
りんご	3
日本なし	3
西洋なし	3
おうとう(チェリーを含む。)	0.4
いちご	2
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	0.05
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	0.1
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3)</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

※今回基準値を設定するプロヘキサジオンカルシウム塩とは、プロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離体であるプロヘキサジオンをプロヘキサジオンカルシウム塩に換算したものをいう。

注1)「その他の穀類」とは、穀類のうち、米、小麦、大麦、ライ麦、とうもろこし及びそば以外のものをいう。

注2)「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。

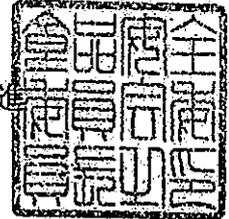
注3)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 241 号  
平成 27 年 3 月 24 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 3 月 23 日付け厚生労働省発食安 0323 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プロヘキサジオンカルシウム塩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

プロヘキサジオンカルシウム塩の一日摂取許容量を 0.2 mg/kg 体重/日、急性参照用量は設定する必要がないと判断した。

別添

## 農薬評価書

# プロヘキサジオン カルシウム塩

---

2015年3月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ①.....	13
(3) ヤギ②.....	15
(4) ニワトリ.....	17
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) 稲①.....	18
(2) 稲②.....	19
(3) キャベツ.....	20
(4) らっかせい.....	20
(5) りんご.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験.....	22
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	23
(3) 土壌残渣の分画.....	24
(4) 土壌吸着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解試験①.....	24
(2) 加水分解試験②.....	25
(3) 水中光分解試験①.....	25
(4) 水中光分解試験②.....	25

5. 土壤残留試験.....	26
6. 作物等残留試験.....	27
(1) 作物残留試験.....	27
(2) 畜産物残留試験.....	27
7. 一般薬理試験.....	27
8. 急性毒性試験.....	28
(1) 急性毒性試験.....	28
(2) 急性神経毒性試験.....	30
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	30
10. 亜急性毒性試験.....	31
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	31
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	31
(3) 96日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	32
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	32
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	32
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	33
(3) 2年間発がん性試験(マウス).....	34
12. 生殖発生毒性試験.....	35
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	35
(2) 発生毒性試験(ラット).....	36
(3) 発生毒性試験(ウサギ)①.....	36
(4) 発生毒性試験(ウサギ)②<参考資料>.....	37
(5) 発生毒性試験(ウサギ)③<参考資料>.....	37
13. 遺伝毒性試験.....	38
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	41
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称.....	48
・別紙2: 検査値等略称.....	49
・別紙3: 作物残留試験成績.....	50
・別紙4: 畜産物残留試験成績.....	52
・参照.....	54

### <審議の経緯>

- 1994年 11月 21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 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安0323第2号)  
2012年 3月 26日 関係書類の接受(参照2~7)  
2012年 3月 29日 第425回食品安全委員会(要請事項説明)  
2014年 10月 27日 第39回農薬専門調査会評価第四部会  
2015年 1月 21日 第118回農薬専門調査会幹事会  
2015年 2月 3日 第547回食品安全委員会(報告)  
2015年 2月 4日 から3月5日まで 国民からの意見・情報の募集  
2015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  
2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会(報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

### <食品安全委員会委員名簿>

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

\*: 2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

納屋聖人(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨

太田敏博  
小澤正吾  
川合是彰  
川口博明  
桑形麻樹子\*\*\*  
小林裕子  
三枝順三

長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友惠

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)

川口博明  
代田眞理子

根本信雄  
森田 健

山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

玉井郁巳

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)	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

## 要 約

シクロヘキサジオン系の植物成長調整剤である「プロヘキサジオンカルシウム塩」(CAS No. 127277-53-6)について、農薬抄録、EU資料及び米国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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(稲、キャベツ等)、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、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に胃(前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等)及び腎臓(皮質尿細管拡張等:イヌ)に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び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、農産物中の暴露評価対象物質をプロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンと設定した。

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/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、プロヘキサジオンカルシウム塩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、雌ラットを用いた急性毒性試験の910 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

植物成長調整剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：プロヘキサジオンカルシウム塩

英名：prohexadione-calcium

### 3. 化学名

IUPAC

和名：カルシウム=3-オキシド-5-オキソ-4-プロピオニルシクロヘキサ-3-エンカルボキシラート

英名：calcium 3-oxido-5-oxo-4-propionylcyclohex-3-enecarboxylate

CAS (No. 127277-53-6)

和名：カルシウム=3,5-ジオキソ-4-(1-オキソプロピル)シクロヘキサンカルボキシラート

英名：calcium 3,5-dioxo-4-(1-oxopropyl)cyclohexanecarboxylate

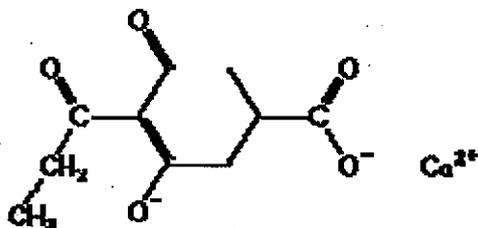
### 4. 分子式

$C_{10}H_{10}CaO_5$

### 5. 分子量

250.27

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

プロヘキサジオンカルシウム塩は、クミアイ化学工業株式会社によって開発されたシクロヘキサジオン系の植物成長調整剤である。ジベレリンの生成阻害による

活性ジベレリン量の低下により、伸長抑制がもたらされると考えられている。

我が国では 1994 年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。海外では米国、EU 等で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2011年）、EU資料（2010年）及び米国資料（2000及び2001年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～6）

各種運命試験〔II.1～4〕は、プロヘキサジオンカルシウム塩のシクロヘキセン環の3又は5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩」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）からプロヘキサジオンカルシウム塩に換算した値（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。なお、解離型及び遊離酸のプロヘキサジオンを区別せず、「プロヘキサジオン」と表記した。

### 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（一群雌雄各5匹）に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を50 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「低用量」という。）又は500 mg/kg 体重（以下〔1. (1)〕において「高用量」という。）で単回経口投与して、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。

C<sub>max</sub>には低用量投与群で性差は認められなかったが、高用量投与群では雄の方が雌のほぼ2倍高い値を示し、薬物動態学的挙動に性差がみられた。（参照2）

表1 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料		全血				血漿			
投与量 (mg/kg 体重)	設定値	50		500		50		500	
	実測値	56.2	52.0	581	504	56.2	52.0	581	504
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)		0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
C <sub>max</sub> (µg/mL)		40.5	44.3	61.1	34.5	75.3	78.6	110	57.6
T <sub>1/2</sub> (hr)		7.42	10.3	49.7	12.1	6.35	7.27	9.28	7.44
AUC (hr · µg/mL)		59.3	84.6	254	119	91.0	131	237	163

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験〔1. (1) ④ b.〕における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能並びに体内残留（肝臓中）放射能の合計から、低用量投与群の投与後24時間における体内吸収率は、少なくとも雄で84.3%、雌で63.4%と算出された。また、高

用量においては尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] の結果から、吸収率は 40% 程度以下と考えられた。(参照 2)

## ② 分布

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を低用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても、放射能の組織中への速やかな分布が認められ、単回投与群では概ね投与 0.5 時間後 (T<sub>max</sub>) に最高値が認められた。大部分の臓器で投与 6 時間後には減少を示し、168 時間後には、低用量投与群では多くの臓器及び組織で検出限界以下となった。

反復投与群の最終投与 168 時間後においては、消化管を除き、雄では甲状腺、雌ではリンパ節で最高値が認められたが、いずれも 0.1 µg/g 以下であり、体内蓄積性は認められなかった。(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) <sup>b</sup>

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 <sup>a</sup>
単回経口	50	雄	小腸(639)、胃(270)、リンパ節(142)、腎臓(99.5)、盲腸(82.4)、大腸(56.0)、膵臓(54.2)、副腎(36.6)、脾臓(33.9)、肝臓(29.9)、脂肪(29.9)、甲状腺(21.3)、皮膚(20.5)、筋肉(18.5)、血液(17.7)	大腸(0.105)、盲腸(0.0811)、皮膚(0.0731)、骨(0.0623)、小腸(0.0258)、腎臓(0.0258)、胃(0.0242)、血漿(0.0160)
		雌	小腸(505)、胃(322)、リンパ節(174)、腎臓(96.8)、膵臓(86.2)、卵巣(83.6)、脾臓(83.2)、子宮(58.7)、大腸(58.1)、副腎(52.9)、盲腸(50.6)、肝臓(34.6)、血液(21.1)	皮膚(0.0581)、盲腸(0.0520)、大腸(0.0488)、腎臓(0.0362)、骨(0.0241)、小腸(0.0175)、リンパ節(0.0112)、その他(0.01未満)
	500	雄	小腸(10,200)、胃(2,990)、甲状腺(357)、膵臓(179)、リンパ節(178)、腎臓(175)、大腸(161)、盲腸(140)、脂肪(75.5)、脾臓(55.8)、血漿(48.1)	骨(1.65)、皮膚(1.02)、甲状腺(0.737)、大腸(0.170)、副腎(0.165)、盲腸(0.144)、唾液腺(0.127)、リンパ節(0.111)、その他(0.1未満)
		雌	小腸(6,060)、胃(5,070)、腎臓(191)、大腸(97.0)、盲腸(90.0)、	甲状腺(0.734)、皮膚(0.255)、卵巣(0.154)、リンパ節(0.123)、

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 0.5 時間後	投与 168 時間後 <sup>a</sup>
			脾臓(87.1)、リンパ節(79.2)、 卵巣(75.1)、子宮(69.1)、脾臓 (60.2)、血漿(51.5)	大腸(0.104)、その他(0.1 未満)
反復 経口	50	雄		大腸(0.0958)、盲腸(0.0812)、 甲状腺(0.0766)、リンパ節 (0.0489)、小腸(0.0423)、皮膚 (0.0396)、副腎(0.0166)、腎臓 (0.0154)、カーカス <sup>1</sup> (0.0120)、 脾臓(0.0115)、その他(0.01 未 満)
		雌		盲腸(0.113)、リンパ節 (0.0881)、大腸(0.0869)、皮膚 (0.0788)、子宮(0.0612)、筋肉 (0.0585)、腎臓(0.0420)、卵巣 (0.0347)、小腸(0.0315)、唾液 腺(0.0114)、その他(0.01 未満)

<sup>a</sup>: 反復投与群では最終投与 168 時間後、<sup>b</sup>: 血液及び血漿では $\mu\text{g/mL}$ 、<sup>1</sup>: 該当なし  
注) 胃、小腸、盲腸及び大腸は内容物を含む。

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a.] において投与後 48 時間 (反復投与群では最終投与後 48 時間) で採取した尿及び糞並びに体内分布試験に用いた低用量及び高用量単回投与群の雄各 1 匹から、投与 0.5 時間後 ( $T_{\text{max}}$ ) に採取した肝臓及び腎臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】 (いずれもプロヘキサジオンの抱合体) が検出され、糞中では代謝物【3】 (脱プロピオニル体) が少量認められた。

雄ラットの肝臓及び腎臓中ではプロヘキサジオンが少量検出された。(参照 2)

<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 尿、糞、肝臓及び腎臓中代謝物 (%TAR)

投与方法	設定投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
単回経口	50	雄	尿	25.0	[7] (17.7)、 [6] (2.7)
			糞	14.1	
			肝臓	0.91	
			腎臓	1.58	
	500	雄	尿	7.5	[7] (6.6)、 [6] (0.7)
			糞	53.4	[3] (1.1)
			肝臓	0.39	
			腎臓	0.31	
50	雌	尿	20.2	[7] (17.5)、 [6] (4.2)	
		糞	18.1		
		尿	3.4	[7] (3.7)	
		糞	64.6	[3] (2.3)	
反復経口	50	雄	尿	31.6	[7] (21.3)、 [6] (1.9)
			糞	22.1	[3] (0.3)
		雌	尿	22.9	[7] (15.5)、 [6] (2.2)
			糞	21.3	

/: 該当なし

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹) に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、15 日目に標識体を単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は速やかに体外に排泄され、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。反復投与群における排泄パターンは、低用量の単回投与群と同様であった。(参照 2)

表4 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	50		500		50	
設定投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	58.3	54.5	16.0	9.5	64.4	50.0
糞	17.2	20.0	60.9	58.2	23.6	24.7
ケージ洗浄液	24.4	21.7	24.1	24.1	14.7	34.6

## b. 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 4 匹）に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩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 24 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

低用量投与群の投与後 24 時間における胆汁中排泄率は、0.2~0.3%TAR と僅かであった。（参照 2）

表 5 投与後 24 時間における胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

設定投与量(mg/kg 体重)	50	
	雄	雌
性別		
胆汁	0.2	0.3
尿	57.8	31.8
糞	10.8	2.7
ケージ洗浄液	26.2	30.6
体内残留 (肝臓中)	0.1	0.7

## (2) ヤギ①

ザーネン種泌乳ヤギ（一群雌 1 匹）に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.02 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「低用量」という。）又は 20 mg/kg 体重/日（以下 [1. (2)] において「高用量」という。）で、1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

各投与群の動物から経時的に採血し、血中濃度推移について検討された。

いずれの投与群においても吸収は速やかで、血中濃度は投与 3 日目で定常状態に達した。全血中での最高濃度は、低用量投与群で 0.0178 µg/mL（最終投与 8 時間後）、高用量投与群で 9.86 µg/mL（最終投与 8 時間後）、血漿中での最高濃度は、低用量投与群で 0.0217 µg/mL（最終投与 4 時間後）、高用量投与群で 12.4 µg/mL（最終投与 8 時間後）であった。（参照 2）

#### b. 吸収率

排泄試験 [1. (2) ④] における尿、ケージ洗浄液及び乳汁中放射能の合計から、1 回経口投与後の体内吸収率は、少なくとも低用量投与群で 63.3%、高用量投与群で 72.4% と算出された。（参照 2）

## ② 分布

低用量投与群の最終投与 23 時間後及び高用量投与群の最終投与 8 時間後に採取した肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲、腸間膜及び皮下）、骨格筋（三頭筋、薄筋及び背最長筋）、胆汁及び消化管内容物を試料として、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織等における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

最も多く放射能が検出された臓器は腎臓であった。（参照 2）

表 6 各臓器及び組織等における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉	胆汁	消化管 内容物
0.02	0.0045	0.0149	0.0009	0.0007	0.0006	0.0210
20	3.87	25.9	1.15	0.676	0.774	52.5

## ③ 代謝

高用量投与群の最終投与後の尿、糞、乳汁、肝臓、筋肉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。

尿、糞及び胆汁中代謝物は表 7、臓器及び組織中代謝物は表 8 に示されている。

尿中ではプロヘキサジオン及びその抱合体が検出された。糞及び胆汁中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。

腎臓中の主要放射性成分はプロヘキサジオンで、ほかにプロヘキサジオンのエチルエステル体及び代謝物【3】が検出されたが、プロヘキサジオンのエチルエステル体は実験操作上で生成したものと考えられた。肝臓、筋肉及び乳汁では代謝物は同定されなかった。（参照 2）

表 7 尿、糞及び胆汁中代謝物

試料	尿		糞		胆汁	
	%TAR <sup>a</sup>	%TRR	%TAR <sup>a</sup>	%TRR	%TAR <sup>a</sup>	%TRR
プロヘキサジオン	13.1	34.1	6.2	91.5	<0.005	95.5
プロヘキサジオン の抱合体 1	1.9	5.0	ND	ND	ND	ND
プロヘキサジオン の抱合体 2	21.6	56.2	ND	ND	ND	ND
未同定代謝物	1.8	4.7	0.6	8.6	<0.005	4.5
合計	38.4	100	6.8	100	<0.005	100

<sup>a</sup>: 1 日の平均投与量に対する割合、ND: 不検出

表 8 臓器及び組織中代謝物

試料	肝臓		腎臓		筋肉	
	%TAR <sup>a</sup>	µg/g	%TAR <sup>a</sup>	µg/g	%TAR <sup>a</sup>	µg/g
総残留放射能	0.37	3.87	0.36	25.9	0.01	0.68
有機溶媒画分	0.10	1.05	0.15	10.8	0.01	0.39
プロヘキサジオン	ND	ND	0.08	5.85	ND	ND
代謝物【3】	ND	ND	<0.005	0.15	ND	ND
プロヘキサジオンの エチルエステル体	ND	ND	0.06	4.26	ND	ND
未同定代謝物	ND	ND	0.01	0.58	ND	ND
水溶性画分	0.17	1.77	0.12	8.94	<0.005	0.14
抽出残渣	0.10	1.06	0.08	6.15	<0.005	0.15

<sup>a</sup>: 1日の平均投与量に対する割合、ND: 不検出

#### ④ 排泄

尿、糞及び乳汁を投与期間中毎日採取して、排泄試験が実施された。

各投与群における累積排泄率は表 9 に示されている。

いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄は僅かであった。(参照 2)

表 9 各投与群における累積排泄率 (%) <sup>a</sup>

試料採取日	投与量 (mg/kg 体重/日)	尿	糞	ケージ 洗浄液	乳汁	合計
投与 1 日目 (1 回目投与終了後)	0.02	62.2	5.3	1.0	0.1	68.6
	20	71.1	4.1	1.2	0.1	76.5
投与 10 日目 (最終投与終了後)	0.02	82.5	12.4	0.4	0.1	95.4
	20	73.3	10.9	0.2	0.1	84.5

<sup>a</sup>: 累積投与量に対する割合

#### (3) ヤギ②

トッケンブルグ種泌乳ヤギ (雌 1 匹) に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 206 mg/匹/日で、1 日 1 回、4 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収

排泄試験 [1. (3) ④] における尿、ケージ洗浄液、乳汁及び揮発性物質中放射能の合計から、最終投与後における体内吸収率は、少なくとも 76.3% と算出された。(参照 2)

## ② 分布

最終投与 20 時間後に、血液、肝臓、腎臓、脂肪（腎周囲脂肪、大網脂肪及び縦隔脂肪を含む。）、筋肉（背最長筋、半膜様筋及び三頭筋を含む。）、第一胃内容物、消化管内容物及び胆汁を採取して、体内分布試験が実施された。

各臓器及び組織等における残留放射能は表 10 に示されている。

可食部では、腎臓で最も多く放射能が検出された。（参照 2）

表 10 各臓器及び組織等における残留放射能

試料		可食部				非可食部			
		腎臓	肝臓	筋肉	脂肪	消化管内容物	第一胃内容物	血液	胆汁
残留放射能	µg/g	3.16	0.432	0.061	0.054	3.39	9.26	0.61	0.107
	%TAR	0.06	0.05	0.02	0.01	0.73	4.19	<0.01	<0.01

## ③ 代謝

尿、糞、乳汁、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

いずれの試料においても、主要放射性成分としてプロヘキサジオンが検出された。そのほかに、肝臓及び腎臓では代謝物【3】の関連化合物が認められ、さらに肝臓では低分子量カルボン酸が確認された。乳汁中では、一部の放射性成分が糖類及び脂質に取り込まれていた。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、中間代謝物を介して代謝物【3】へと代謝され、次いで低分子量カルボン酸となり、さらに糖類、脂質及びタンパク質に取り込まれると考えられた。（参照 2）

表 11 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
尿	87.5	
糞	4.05	
乳汁	19.0	糖類(22.6)、脂質(14.9)
腎臓	40.9	代謝物【3】の関連化合物 1 <sup>a</sup> (20.8)、【3】の関連化合物 2 <sup>a</sup> (10.9)
肝臓	29.7	低分子量カルボン酸(20.2)、代謝物【3】の関連化合物 3 <sup>a</sup> (10.5)
筋肉	73.5	
脂肪	89.3	

<sup>a</sup>: 加水分解により代謝物【3】が生成することから、【3】の関連化合物であると考えられた。

/: 該当なし

④ 排泄

尿、糞、乳汁及び揮発性物質を採取して、排泄試験が実施された。

尿、糞及び乳汁中排泄率は表 12 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄は僅かであった。(参照 2)

表 12 尿、糞及び乳汁中排泄率

試料	採取時期	%TAR
尿	試験開始から終了まで ほぼ 24 時間間隔	72.8
ケージ洗浄液		3.29
糞		15.8
乳汁	試験開始から終了まで 1 日 2 回	0.10
揮発性物質	最終投与後 20 時間	0.09

(4) ニワトリ

白色レグホン種採卵鶏（一群雌 5 羽、高用量投与群は 1 群雌 10 羽）に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.20 又は 4.80 mg/羽/日で、1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与し、排泄物は 5 日間の投与期間中毎日、卵は 1 日 2 回、組織は最終投与 20~21 時間後に採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における放射能分布は表 13、各試料中の代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能の大部分が排泄物中に排泄され、組織及び卵への残留量は 0.3%TAR 以下であった。

4.80 mg/羽/日投与群の試料を用いて実施された代謝物分析の結果、大腿筋及び砂囊を除き、主要放射性成分はプロヘキサジオンであった。腎臓ではほかに代謝物【4】も認められた。(参照 2)

表 13 各試料における放射能分布

試料		1.20 mg/羽/日		4.80 mg/羽/日		
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	
可食部 及び卵	胸筋	BDL	BDL	BDL	BDL	
	大腿筋	BDL	BDL	0.010	<0.01	
	肝臓	0.007	<0.01	0.029	<0.01	
	脂肪	BDL	BDL	BDL	BDL	
	卵白	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	0.011	<0.01
		48~72 時間	BDL	BDL	0.013	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01

	卵黄	0~24 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		24~48 時間	BDL	BDL	BDL	BDL
		48~72 時間	BDL	BDL	0.009	<0.01
		72~96 時間	BDL	BDL	0.015	<0.01
		96~120 時間	BDL	BDL	0.019	<0.01
非可食部	腎臓	0.0936	<0.01	0.475	0.03	
	砂囊	0.005	<0.01	0.021	<0.01	
	皮膚	0.006	<0.01	0.022	<0.01	
	血液	0.013	<0.01	0.054	<0.01	
	消化管	0.132	<0.01	0.367	0.3	
	排泄物	—	91.9	—	94.7	
	ケージ洗浄液	—	0.7	—	1.6	

BDL：検出限界未満、—：算出されず

表 14 各試料中の代謝物 (%TRR)

試料	プロヘキサジオン	主要代謝物
肝臓	14.9	
卵黄	12.5	
卵白	27.3	
卵全体	20.9	
腎臓	27.7	【4】 (15.5)
排泄物	82.8	

注) 大腿筋及び砂囊については分析されなかった。/: 該当なし

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 稲①

稲 (品種：キヌヒカリ) の出穂直前に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 30 及び 300 g ai/ha の用量で茎葉部に塗布処理し、処理 25 日後 (300 g ai/ha 処理区のみ) 及び処理 50 日後 (収穫期) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

稲試料における放射能分布は表 15、稲試料中の代謝物は表 16 に示されている。

塗布部位からの放射能の移行割合は低用量に比べて高用量で低かった。玄米中の残留放射能は 5.5% TAR 以下であり、その大部分が水相及び抽出残渣に認められた。

稲体中放射性成分としてプロヘキサジオン、代謝物【3】及び【4】が認められた。茎葉部ではプロヘキサジオンが多く検出されたが、玄米ではいずれも少量であった。抽出残渣の分析の結果、玄米抽出残渣中の放射性成分はデンプン構成成分及び水溶性の代謝物として、茎葉部ではセルロース構成成分として存在した。

(参照 2)

表 15 稲試料における放射能分布

処理区	試料採取時期		玄米	粃殻	穂	葉	茎	根
300 g ai/ha	処理 25 日後	mg/kg	/	/	1.46	5.91	3.57	0.150
		%TAR			6.5	21.0	30.5	3.3
	処理 50 日後	mg/kg	1.27	1.83	/	7.00	1.96	0.259
		%TAR	4.6	1.5		22.0	17.4	5.6
30 g ai/ha	処理	mg/kg	0.148	0.275	/	0.114	0.163	0.021
	50 日後	%TAR	5.5	2.0		3.6	14.8	4.4

/: 該当なし

表 16 稲試料中の代謝物

処理区	試料採取時期	試料		残留放射能	抽出液 (有機相+水相)				抽出残渣
					プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	その他	
300 g ai/ha	処理 25 日後	穂	%TRR	10.4	3.3	0.3	0.2	3.4	3.2
		葉	%TRR	34.3	21.8	1.0	1.7	6.0	3.8
		茎	%TRR	49.8	20.2	1.2	2.8	13.7	11.9
		根	%TRR	5.6	1.3	0.1	0.1	1.7	2.4
	処理 50 日後	玄米	%TRR	9.1	0.2	0.1	0.1	3.7	4.9
		粃殻	%TRR	3.0	0.1	<0.1	0.1	1.4	1.3
		葉	%TRR	42.9	29.5	0.8	1.7	5.5	5.4
		茎	%TRR	33.8	11.8	0.5	1.2	7.2	13.1
30 g ai/ha	処理 50 日後	玄米	%TRR	18.4	0.2	0.5	0.3	6.0	11.3
			mg/kg	0.149	0.002	0.004	0.002	0.049	0.092
		粃殻	%TRR	6.8	0.3	0.2	0.4	2.9	2.9
			mg/kg	0.275	0.010	0.007	0.013	0.124	0.120
		葉	%TRR	11.6	0.9	0.2	1.0	4.4	4.9
			mg/kg	0.115	0.009	0.002	0.010	0.044	0.049
		茎	%TRR	49.3	5.4	0.7	2.7	15.3	25.2
			mg/kg	0.163	0.019	0.003	0.009	0.049	0.083
根	%TRR	14.3	<0.1	<0.1	<0.1	10.9	2.2		
	mg/kg	0.022	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.004		

(2) 稲②

稲 (品種: 初星) の 4~5 葉期に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 1 ppm の濃度で水耕根部処理、又は茎葉基部、葉鞘、第 3 葉及び第 5 葉に 6.2 µg/10 µL /本の用量で塗布処理 (茎葉処理) し、水耕根部処理では処理 4、8、24 及び 48 時間後に、茎葉処理では処理 1、3 及び 7 日後に植物体を採取して、稲幼苗における移行性について検討された。

採取した植物体のオートラジオグラフィ解析の結果、プロヘキサジオンカルシウム塩の稲幼苗の根部、葉鞘基部、葉鞘、第3葉及び第5葉からの移行性を比較すると、その度合いは、根部>葉鞘基部>>第3葉>第5葉>葉鞘の順になるものと推定された。(参照2)

### (3) キャベツ

キャベツ(品種:金系201)の5~6葉期に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.84~0.89 mg/植物の用量で葉表面に塗布処理し、処理直後、7、14及び21日後に処理葉(第5葉)、それ以外の地上部(非処理茎葉)及び毛根を含む土壌(地下部)を採取して、植物体内運命試験が実施された。

キャベツ試料における放射能分布及び代謝物は表17に示されている。

処理7、14及び21日後の各試料において、処理葉よりも非処理茎葉で残留放射能は多く検出され、処理後の経過日数の増加とともに非処理茎葉での検出量が増加した。キャベツ地上部の残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに代謝物【3】、【4】及び【8】が少量検出された。(参照2)

表17 キャベツ試料における放射能分布及び代謝物

試料採取時期	試料		残留放射能		抽出液				抽出残渣
					プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	代謝物【8】	
					%TRR	%TRR	%TRR	%TRR	
処理7日後	地上部	処理葉	31.1	25.5	11.4	0.43	0.30	0.34	2.24
		非処理茎葉		39.7	22.9	1.04	0.20	0.81	3.09
	地下部			27.6					
処理14日後	地上部	処理葉	28.2	26.3	12.3	0.63	0.25	ND	2.75
		非処理茎葉		43.7	25.4	0.95	0.29	0.50	3.07
	地下部			10.9					
処理21日後	地上部	処理葉	20.5	13.6	3.42	0.45	ND	ND	0.85
		非処理茎葉		51.0	23.0	1.75	0.27	0.86	4.42
	地下部			18.1					

/: 該当なし、ND: 検出されず

### (4) らっかせい

らっかせい(品種:Florigiant)を播種45日後に移植し、移植91日後に<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を1,120 g ai/haの用量で茎葉散布処理し、試料として処理直後(30分後)及び13日後に茎葉部を、処理22日後(収穫期)には植物体を掘り起して莢実を空气中に露出して乾燥させ、処理25日後に採取して植物体内運命試験が実施された。また、処理直後及び収穫時に植物の下又は周

辺の土壌を採取し、土壌中放射能濃度が測定された。

らっかせい試料における放射能分布は表 18、子実、莢及び茎葉中の代謝物は表 19 に示されている。

処理 25 日後に収穫した子実及び莢中の残留放射能はそれぞれ 4.15 及び 2.50 mg/kg であったことから、処理放射能は茎葉部から莢実へ移動する可能性があるものと考えられた。

各試料における残留放射能の主要成分はプロヘキサジオンであった。ほかに代謝物【3】、【4】及び【10】が検出された。抽出残渣を検討した結果、放射能はタンパク画分、糖画分、リグニン等に分画された。(参照 2)

表 18 らっかせい試料における放射能分布 (mg/kg)

試料	試料採取時期	残留放射能
茎葉部	処理 30 分後	635
	処理 13 日後	19.8
	処理 22 日後 (乾燥前)	18.3
	処理 25 日後 (乾燥後)	36.5
子実	処理 25 日後 (乾燥後)	4.15
莢	処理 25 日後 (乾燥後)	2.50
土壌	処理直後	0.337
	収穫時	0.495

表 19 子実、莢及び茎葉中の代謝物

試料	総残留放射能	抽出液					
		プロヘキサジオン	代謝物【3】	代謝物【4】	代謝物【10】	その他	
茎葉部 (乾草)	%TRR	100	35.1	1.69	12.7	5.79	34.1
	mg/kg	36.5	12.8	0.615	4.63	2.12	12.4
子実 (乾燥子実)	%TRR	100	38.3	0.00	3.06	2.08	46.4
	mg/kg	4.15	1.58	0.00	0.13	0.09	1.92
莢 (乾燥外殻)	%TRR	100	9.66	2.54	15.9	7.48	36.4
	mg/kg	2.50	0.24	0.06	0.40	0.19	0.97

#### (5) りんご

りんご (品種: Red Macintosh Cultivar Campbell 種) の果実に、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を 35 日間隔で 2 回散布処理 (処理量は合計で 1,960 g ai/ha に相当) し、各処理前後に未成熟果実を、2 回目処理 45 日後 (初回処理 80 日後) に成熟果実を採取して植物体内運命試験が実施された。

りんご果実における残留放射能濃度は表 20、成熟果実中の代謝物は 21 に示さ

れている。

成熟果実において、プロヘキサジオンのほか代謝物【3】、【4】、【8】、【9】、【11】、【12】、【13】、【14】等のプロピオニル側鎖及びシクロヘキサジオン環の酸化により生ずる代謝物が検出されたが、各代謝物の濃度は低かった(0.05 mg/kg 未満)。(参照 2)

表 20 りんご果実における残留放射能濃度(mg/kg)

試料	未成熟果実			成熟果実
	初回処理直後 (0)	2 回目処理直前 (34)	2 回目処理直後 (35)	2 回目処理 45 日後 (80)
残留放射能濃度	0.632	0.323	0.643	0.305

表 21 成熟果実中の代謝物

	プロヘキサジオン	代謝物									抽出残渣
		【3】	【4】	【8】	【9】	【11】	【12】	【13】	【14】	その他	
%TRR	1.83	5.55	1.24	9.21	2.44	5.33	2.60	7.68	11.8	47.1	2.21
mg/kg	0.0056	0.0169	0.0038	0.0281	0.0074	0.0163	0.0079	0.0234	0.0359	0.144	0.0067

プロヘキサジオンカルシウム塩の植物体における推定代謝経路は、プロヘキサジオンから酸化的代謝反応による代謝物【3】の生成、さらに代謝物【4】への変換であると考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験

沖積土・埴壌土(静岡)及び火山灰土・砂質埴壌土(茨城)を畑地条件(水分含有量を最大容水量の50%に調整)又は湛水条件(水深1cmに調整)とし、<sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30℃の暗条件下で最長30日間インキュベートして、好氣的土壌及び好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌条件下で同様の試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布は表 22 に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩は、畑地及び湛水条件のいずれの土壌においても速やかに分解され、処理後30日で70%TAR以上が<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>として放出された。推定半減期は0.6~0.7日であった。

滅菌条件下では、プロヘキサジオンカルシウム塩の分解は遅く、推定半減期は畑地条件で111~121日、湛水条件で24~30日であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>の生成量も非滅菌条件に比べて少なく、プロヘキサジオンカルシウム塩の土壌中での分解に対

する土壤微生物の関与が示唆された。(参照 2)

表 22 好氣的土壤における放射能分布 (%TAR)

土壤		埴壤土 (静岡)			砂質埴壤土 (茨城)			
処理後経過日数		0	3	30	0	3	30	
非滅菌	畑地条件	$^{14}\text{CO}_2$	-	59.2	73.4	-	58.4	71.5
		プロヘキサジオン	96.8	5.2	0.5	90.8	5.8	0.6
		抽出残渣	1.8	12.2	11.1	<0.1	17.4	10.0
	湛水条件	$^{14}\text{CO}_2$	-	38.2	70.9	-	48.7	77.2
		プロヘキサジオン	85.0	3.9	0.2	77.4	3.4	0.1
		抽出残渣	7.8	26.4	20.7	5.8	25.8	17.6
滅菌	畑地条件	$^{14}\text{CO}_2$	-	<0.1	0.3	-	<0.1	0.6
		プロヘキサジオン	92.0	74.7	70.9	92.4	73.8	73.3
		抽出残渣	2.4	11.2	17.2	2.6	16.4	14.8
	湛水条件	$^{14}\text{CO}_2$	-	0.1	11.3	-	0.1	40.5
		プロヘキサジオン	86.6	84.1	42.9	89.0	80.2	24.0
		抽出残渣	5.4	9.0	20.2	3.6	9.4	14.7

-: 試料採取なし

## (2) 好氣的湛水土壤中運命試験

火山灰土・砂質埴壤土 (茨城) を湛水条件 (水深 1 cm に調整) とし、 $^{14}\text{C}$ -プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30°C の暗条件下で最長 96 時間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的湛水土壤における放射能分布及び分解物は表 23 に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩の土壤中における分解は極めて速やかで、処理後 96 時間で 56.7%TAR が  $^{14}\text{CO}_2$  として放出された。推定半減期は 27.5 時間であった。分解物として【3】及び【4】が少量検出された。(参照 2)

表 23 好氣的湛水土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

画分	処理後経過時間 (hr)		
	0	12	96
$^{14}\text{CO}_2$	0	9.0	56.7
プロヘキサジオン	80.2	50.2	6.8
分解物【3】	2.2	4.0	0.3
分解物【4】	0.1	0.1	<0.1
その他	8.4	8.5	3.1
抽出残渣	5.6	14.0	19.4

### (3) 土壤残渣の分画

沖積土・埴壤土（静岡）及び火山灰土・砂質埴壤土（茨城）を、湛水条件（水深 1.0～1.5 cm に調整）又は畑地条件（水分含有量を最大容水量の 50% に調整）とし、 $^{14}\text{C}$ -プロヘキサジオンカルシウム塩を 0.3 mg/kg 乾土の濃度で添加、混合し、30°C の暗条件下で 29 日間インキュベートして、好氣的土壤及び好氣的湛水土壤における抽出残渣の分画が実施された。

好氣的土壤及び好氣的湛水土壤における放射能分布は表 24 に示されている。

いずれの土壤及び培養条件においても、主要分解物は  $^{14}\text{CO}_2$  であった。抽出残渣の放射能性成分の多くがヒューミン画分に存在し、次いで腐植酸及びフルボ酸の水層画分に分布していた。（参照 2）

表 24 好氣的土壤及び好氣的湛水土壤における放射能分布 (%TAR)

画分		埴壤土（静岡）		砂質埴壤土（茨城）	
		湛水条件	畑地条件	湛水条件	畑地条件
$^{14}\text{CO}_2$		49.0	62.7	49.1	70.2
揮発性成分		<0.1	-	0.1	<0.1
抽出液	クロロホルム層	1.2	1.3	3.0	1.3
	水層	1.9	2.0	2.6	1.3
抽出残渣		15.7	14.7	20.1	12.0
ヒューミン		9.2	8.5	14.9	7.7
腐植酸		2.5	2.6	1.9	2.1
フルボ酸	クロロホルム層	0.3	0.2	0.6	0.2
	水層	3.7	3.4	2.7	2.0

- : 分析せず

### (4) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [埴土（長野）、軽埴土（宮城）、砂質埴壤土（茨城）及び埴壤土（静岡）] を用いて土壤吸着試験が実施された。

各土壤における Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 16.2～475、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{adsoc}}$  は 920～3,800 であった。（参照 2）

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験①

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）の各緩衝液に、プロヘキサジオンカルシウム塩を 77.0 mg/L の濃度で添加し、50°C の暗所条件下で 5 日間インキュベートして予備試験が実施され、さらに pH 4 の緩衝液では 20°C で 264 時間、pH 7 の緩衝液では 40°C で 576 時間、60°C で 77 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下で得られた速度定数から、20°C の緩衝液中におけるプロヘキサジ

オンカルシウム塩の推定半減期は、pH 4 で 200 時間、pH 7 で 4,350 時間、pH 9 で 1 年以上と算出された。(参照 2)

## (2) 加水分解試験②

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) の各滅菌緩衝液に、 $^{14}\text{C}$ -プロヘキサジオンカルシウム塩を 1.45 mg/L の濃度で添加し、20°C、50°C 及び 70°C の暗所条件下で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

各試験条件下で得られた速度定数から、22°C の滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5 で 5 日未満、pH 7 で 21 日、pH 9 で 89 日と算出された。分解物として【3】の存在が確認された。(参照 2)

## (3) 水中光分解試験①

滅菌自然水 [河川水 (静岡)、pH 7.9] に  $^{14}\text{C}$ -プロヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 120 時間、キセノンアークランプ (光強度:  $54.1 \text{ W/m}^2$ 、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌自然水中における分解物の経時変化は表 25 に示されている。

プロヘキサジオンは光照射時間とともに減少し、主要分解物【4】が時間とともに増加した。ほかに分解物【3】が少量検出された。

滅菌自然水中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は 85.6 時間 (3.6 日)、北緯  $35^\circ$  春の太陽光換算で 25.0 日と算出された。(参照 2)

表 25 滅菌自然水中における分解物の経時変化 (%TAR)

試験区	光照射区				暗対照区
	経過時間 (hr)	0	24	72	
プロヘキサジオン	97.2	77.0	52.1	36.4	96.9
分解物【3】	1.4	2.8	3.1	3.0	1.3
分解物【4】	0.4	10.8	22.6	29.5	0.5
未同定物質	0.9	6.4	14.2	19.9	1.0

## (4) 水中光分解試験②

pH 5 (クエン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に  $^{14}\text{C}$ -プロヘキサジオンカルシウム塩を 10 mg/L となるように添加し、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$  で 360 時間、キセノンアークランプ (光強度:  $1,700 \mu\text{mol} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{sec}^{-1}$ 、波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。

プロヘキサジオンカルシウム塩の滅菌緩衝液中における分解物の経時変化は

表 26 に示されている。

pH 5 の緩衝液中では、プロヘキサジオンカルシウム塩は光照射により速やかに分解した。主要分解物は【4】及び【9】であった。pH 9 では分解は緩やかで、主要分解物は【4】及び【8】であった。

滅菌緩衝液中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の推定半減期は、pH 5 で 8.67 日、pH 9 で 11.4 日と算出された。(参照 2)

表 26 滅菌緩衝液中における分解物の経時変化 (%TAR)

試験区 試料	光照射区						暗対照区	
	pH 5			pH 9			pH 5	pH 9
経過時間 (hr)	0	169	362	0	169	362	360	360
プロヘキサジオン	97.3	13.1	4.61	98.0	48.1	42.9	14.5	85.8
分解物【3】	1.62	1.69	ND	ND	ND	ND	81.6	1.07
分解物【4】	ND	48.6	ND	ND	29.9	23.1	ND	ND
分解物【8】	ND	7.76	8.50	ND	10.2	18.3	ND	ND
分解物【9】	1.12	16.2	72.8 <sup>a</sup>	2.03	8.27	8.40	ND	ND
未同定物質	ND	3.45	ND	ND	ND	1.41	2.53	16.4

ND：検出されず、<sup>a</sup>：分解物【4】及び【9】の混合物として定量。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、沖積土・埴壤土（福岡）、洪積土・埴壤土（宮城）、火山灰土・壤土（茨城）、洪積火山灰土・軽埴土（茨城）及び洪積土・砂壤土（福岡）を用いて、プロヘキサジオンカルシウム塩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 27 に示されている。(参照 2)

表 27 土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg 乾土 <sup>a</sup> (試験温度：30℃)	火山灰土・軽埴土	1.9 日
			沖積土・埴壤土	1.2 日
	畑水分状態	0.1 mg/kg 乾土 <sup>a</sup> (試験温度：30℃)	洪積土・埴壤土	6 時間
			火山灰土・壤土	6 時間
			洪積火山灰土・軽埴土	2.2 日
			洪積土・砂壤土	13 日
ほ場試験	水田	10 g ai/ha <sup>c</sup>	火山灰土・軽埴土	-
			沖積土・埴壤土	-
	畑地	100 g ai/ha <sup>d</sup>	洪積土・埴壤土	-
			火山灰土・壤土	1.2 日

		5,000 g ai/ha <sup>e</sup>	洪積火山灰土・軽埴土	2日
			洪積土・砂壤土	1日

a: <sup>14</sup>C-プロヘキサジオンカルシウム塩を使用、b: 純品を使用、c: 1%フロアブル剤を使用、  
d: 5%フロアブル剤を使用、e: 25%フロアブル剤を使用、-: 推定できず。

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、小麦等を用い、プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン(遊離酸)で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。結果は別紙3に示されている。

プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値は、散布1日後に収穫したいちご(果実)の0.68 mg/kgであった。(参照2)

### (2) 畜産物残留試験

ホルスタイン種乳牛(一群3又は5頭)に、プロヘキサジオンカルシウム塩を一日平均摂取量が0、8、24及び80 mg/kg飼料となるように、1日1回、29日間カプセル経口投与し、試料として乳汁、脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓を採取して、プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。なお、定量はプロヘキサジオン(遊離酸)のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。代謝物【3】については、腎臓及び肝臓試料においてのみ測定された。結果は別紙4に示されている。

乳汁においては、80 mg/kg飼料投与群の1頭で、投与10日にのみプロヘキサジオンカルシウム塩が検出された(0.010 µg/g)が、その他の試料中に残留は認められなかった。畜産物における最大残留値は、80 mg/kg飼料投与群の最終投与後4.5時間以内に採取した腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩として2.65 µg/g、代謝物【3】で0.331 µg/gであった。(参照2)

## 7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びヒト赤血球を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表28に示されている。(参照2)

表 28 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	最大 無作用量 (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 5 0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
	運動協調性 (Rota- rod 法)	ICR マウス	雌 10 0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸、 血圧、 心拍数、 心電図	Wistar ラット (麻酔下)	雄 2~3 0、5,000 (十二指腸内)	—	5,000	影響なし
消化器系	消化管 炭末輸送能	ICR マウス	雄 10 0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
血液系	血液凝固	Wistar ラット	雄 10 0、500、 1,500、5,000 (経口)	—	5,000	影響なし
	溶血作用	ヒト 赤血球	0.0、0.03、0.1、 0.3、1.0 mg/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>a</sup>	—	1.0 mg/mL	影響なし

注) 溶媒として、<sup>a</sup>は生理食塩液、それ以外は 0.5%CMC 溶液が用いられた。

—: 最小作用量は設定できなかった。

/: 該当なし。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

プロヘキサジオンカルシウム塩 (原体) 及びプロヘキサジオン (遊離酸) の急性毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。(参照 2)

表 29 急性毒性試験結果概要 (原体及び遊離酸)

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	
プロヘキサジオンカルシウム塩	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	経皮	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		眼瞼下垂、呼吸不全、うずくまり
>4.21			>4.21	雄：死亡例なし 雌：4.21 mg/L で死亡例	
プロヘキサジオン	経口	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	1,790	1,990	1,183 mg/kg 体重以上で自発運動低下、腹臥位、背臥位 (雄のみ)、側臥位 (雌のみ)、体温低下、流涙、褐色分泌物、眼瞼下垂、下痢、軟便  雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,183 mg/kg 体重以上で死亡例
		B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 5 匹	2,630	3,120	2,000 mg/kg 体重以上で自発運動低下、側臥位、腹臥位、眼瞼下垂、赤色尿  雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例

代謝物【3】及び【4】並びに原体混在物【15】及び【16】を用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。(参照 2)

表 30 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	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 【3】	Fischer ラット 雌雄各 5 匹	2,500	2,710	自発運動低下、側臥位、腹臥位、体温低下、流涙、眼瞼下垂、タール便、下痢、軟便、流涎（雌のみ） 雌雄：2,400 mg/kg 体重以上で死亡例
	B6C3F <sub>1</sub> マウス 雌雄各 5 匹	2,620	2,930	自発運動低下、腹臥位、側臥位（雌のみ）、体温低下、眼瞼下垂 雄：2,400 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 【4】	SD ラット 雌雄各 5 匹	3,170	3,080	嗜眠、自発運動低下、失調性歩行、腹臥位、立毛、流涎 雌雄：2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 【15】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体混在物 【16】	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## （2）急性神経毒性試験

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（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。

投与日の運動量検査（5 分間隔の連続する 12 ブロックの計 60 分のセッション）において、1,000 mg/kg 体重以上投与群の雄で、第 2 ブロック及びセッション全体の運動量に有意な増加がみられたが、投与開始前及び投与後の各検査時期においても同様の傾向がみられたため、偶発的な所見であると判断された。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 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）

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

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

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、10,000、30,000 及び 50,000 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（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	10,000	30,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.1	734	2,270	3,920
	雌	80.4	815	2,480	4,220

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、10,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃扁平上皮過形成が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：73.1 mg/kg 体重/日、雌：80.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

表 32 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
50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、MCH 及び MCHC 減少</li> <li>・ Ret 増加</li> </ul>	
30,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球百分率増加</li> <li>・ リンパ球百分率減少</li> <li>・ Cre 減少</li> </ul>	
10,000 ppm 以上	・ 前胃扁平上皮過形成 §	・ 前胃扁平上皮過形成
1,000 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：10,000 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。

### (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、80、400 及び 2,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、400 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でカリウム減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重/日	・WBC 及び Lym 減少	・尿量増加 ・尿比重低下 ・腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張 <sup>§</sup>
400 mg/kg 体重/日 以上	・カリウム減少 ・腎皮質尿細管の好塩基性変化及び拡張 <sup>§</sup>	・カリウム減少
80 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、毒性影響と判断した。

### (3) 96 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、1,000、4,000 及び 16,000 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 96 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 34 96 日間亜急性神経毒性試験（ラット）平均検体摂取量

投与群 (ppm)		1,000	4,000	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	70	285	1,150
	雌	85	330	1,350

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 16,000 ppm（雄：1,150 mg/kg 体重/日、雌：1,350 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2）

## 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、20、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化等が認められたので、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 2）

表 35 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht 及び Hb 減少<sup>§</sup> (投与 13 及び 26 週時)</li> <li>・ TP 及び Alb 減少</li> <li>・ カリウム減少</li> <li>・ 無機リン増加</li> <li>・ 尿量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ カリウム減少</li> </ul>
200 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少<sup>§</sup> (投与 13 及び 26 週時)</li> <li>・ 尿比重低下</li> <li>・ 尿電解質 (ナトリウム、カリウム、クロール) 増加 (投与 13 又は 39 週時)</li> <li>・ 腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Ht、Hb 及び RBC 減少<sup>§§</sup> (投与 13 及び 26 週時)</li> <li>・ TP 及び Alb 減少</li> <li>・ 尿比重低下</li> <li>・ 腎皮質尿細管の拡張/好塩基性変化/線維化<sup>§</sup></li> </ul>
20 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、毒性影響と判断した。

§§ : 200 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。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Fischer ラット（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：26、52 及び 78 週の各時期一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 36 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		400	2,000	10,000	20,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	18.5	93.9	469	968
	雌	22.3	114	572	1,180

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。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 投与群の雌雄で前胃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 10,000 ppm（雄：469 mg/kg 体重/日、雌：572 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 37-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 15 週以降）</li> <li>・前胃扁平上皮過形成</li> <li>・前胃角化亢進</li> <li>・腺胃粘膜下異所性組織<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 9~56 週）</li> <li>・前胃扁平上皮過形成<sup>§</sup></li> <li>・前胃角化亢進</li> <li>・前胃基底細胞過形成</li> <li>・腺胃粘膜下異所性組織<sup>a</sup></li> </ul>
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

a：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

表 37-2 52 週と殺群（1年間慢性毒性試験群）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 15 週以降）</li> <li>・前胃扁平上皮過形成<sup>§§</sup></li> <li>・前胃角化亢進<sup>§§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制（投与 9~52 週）</li> <li>・前胃扁平上皮過形成<sup>§§</sup></li> <li>・前胃角化亢進<sup>§§</sup></li> </ul>
10,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§§：統計検定は実施されていない。

### (3) 2年間発がん性試験（マウス）

B6C3F<sub>1</sub> マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：52 及び 78 週それぞれ一群雌雄各 8~10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000、20,000 及び 40,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		400	2,000	20,000	40,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	55	279	2,850	5,910
	雌	68	351	3,490	7,330

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。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において、20,000 ppm 以上投与群の雄及び 40,000 ppm 投与群の雌で前胃角化亢進等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (279 mg/kg 体重/日)、雌で 20,000 ppm (3,490 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2）

表 39 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
40,000 ppm	・腺胃粘膜下異所性組織 <sup>a</sup>	・体重増加抑制（投与 66 週以降） ・前胃角化亢進 ・前胃扁平上皮過形成 ・膵臓外分泌腺空胞化
20,000 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 12 週以降） ・前胃角化亢進	20,000 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>a</sup>：胃内粘膜下部位で異常に下方方向へ再生した胃粘膜組織。

## 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、500、5,000 及び 50,000 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。

表 40 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			500	5,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	39.0	389	4,090
		雌	41.0	405	4,240
	F <sub>1</sub> 世代	雄	40.7	413	4,540
		雌	44.2	451	5,060

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、親動物では 5,000 ppm 以上投与群の P 雄で死亡、P 雌及び F<sub>1</sub> 雌雄で前胃の病変等が認められ、児動物では 5,000 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄及び児動物とも 500 ppm (P 雄：39.0 mg/kg 体重/日、P 雌：41.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：40.7 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 2）

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	50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>前胃：上皮肥厚、角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚<sup>§</sup></li> <li>腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（1例）</li> <li>体重増加抑制（妊娠期間）<sup>§</sup></li> <li>飲水量増加</li> <li>前胃：上皮肥厚<sup>§</sup></li> <li>腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制（成育期間）及び摂餌量減少（成育期間初期）</li> <li>前胃：上皮肥厚、角質化</li> <li>腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>摂餌量減少（成育期間初期）</li> <li>飲水量増加</li> <li>前胃：上皮肥厚</li> <li>腺胃：腺萎縮、腺異形成、細胞肥大</li> </ul>
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（2例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>前胃：境界辺縁の乳頭状上皮肥厚</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡（1例）<sup>a</sup></li> <li>体重増加抑制（成育期間及び哺育期間）</li> <li>前胃：上皮角質化、境界辺縁の乳頭状上皮肥厚</li> </ul>
	500 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	50,000 ppm			<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>	
	5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> </ul>		5,000 ppm 以下 毒性所見なし	
	500 ppm	毒性所見なし			

<sup>a</sup>：5,000 ppm 投与群のみ

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

### (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%CMC 溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の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ため、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/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) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、30、100

及び 350 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

本試験において、350 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産 (2 例) が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 350 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

#### (4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②<参考資料<sup>2</sup>>

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体：0、40、200 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 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 42 に示されている。

200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 4 及び 17 例の母動物が死亡又は切迫と殺された。死亡動物の剖検では、200 及び 750 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1 及び 8 例に肺のうっ血等の病変が認められたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で死亡、体重減少等が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも毒性所見は認められなかった。(参照 2)

表 42 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
750 mg/kg 体重/日	・胃粘膜のびらん/潰瘍 <sup>a</sup>	毒性所見なし
200 mg/kg 体重/日 以上	・死亡/切迫と殺 <sup>b</sup> ・流産/早産 <sup>c</sup> ・体重減少	
40 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

<sup>a</sup>：20 匹中 7 例。

<sup>b</sup>：200 mg/kg 体重/日投与群で死亡 4 例、750 mg/kg 体重/日投与群では死亡 15 例のほか、早産及び誤投与 (食道穿孔) による切迫と殺各 1 例。

<sup>c</sup>：200 mg/kg 体重/日投与群で流産 5 例、早産 1 例、750 mg/kg 体重/日投与群で早産 1 例。

#### (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③<参考資料<sup>3</sup>>

NZW ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体：0、30、75 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

<sup>2</sup> 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。

<sup>3</sup> 本試験は、使用した経口投与ゾンデの長さ不足に起因すると考えられる誤嚥性肺炎及び死亡が多数認められ、適切な毒性評価が困難であったと考えられるため、参考資料とした。

30、75及び150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ1、2及3例の母動物が死亡した。150 mg/kg 体重/日投与群の1例は誤投与（食道穿孔）、他の1例は肺炎によるものと判断されたが、ほかの死亡例の死因は特定されなかった。死亡動物の剖検で肺の病変が認められたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験において、母動物及び児動物に検体投与に関連した毒性所見は認められなかった。（参照2）

### 1 3. 遺伝毒性試験

プロヘキサジオンカルシウム塩(原体)について、*in vitro*では細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験（V79細胞、*Hgp<sub>rt</sub>*座）、染色体異常試験（卵巣皮質由来細胞）、ラット初代培養肝細胞を用いたUDS試験が実施され、*in vivo*ではラット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。また、プロヘキサジオン（遊離酸）について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表43に示されている。

チャイニーズハムスター卵巣皮質由来細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下の最高濃度で6時間処理した場合にのみ、倍数体細胞が有意に誘発されたが、*in vivo*染色体異常試験及び小核試験を含むほかの試験系では全て陰性であったことから、プロヘキサジオンカルシウム塩には、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2、4）

表 43 遺伝毒性試験概要 (原体及び遊離酸)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
プロヘキサジオンカルシウム塩	in vitro	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/mL (+/-S9)	陰性
		復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	313~5,000 µg/7 <sup>+</sup> v-t (+/-S9)	陰性
		遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞 ( <i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 座)	50~500 µg/mL (-S9) 50~475 µg/mL (+S9)	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣皮質由来細胞 (CHO-K <sub>1</sub> -BH <sub>4</sub> )	125~500 µg/mL (+/-S9) (6 時間処理)	-S9 で陽性*
				125~500 µg/mL (-S9) (24 時間処理)	陰性
				62.5~250 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
	UDS 試験	Wistar ラット初代培養 肝細胞	5.00~500 µg/mL	陰性	
	in vivo	染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、標本作 製：投与後 6、24、48 時間)	陰性
		小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与、標本作 製：投与後 24、48、 72 時間)	陰性
	プロヘキサジオン	in vitro	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	40.5~5,000 µg/7 <sup>+</sup> v-t (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

\* : 倍数体細胞の誘発

代謝物【3】（動物、植物、土壌及び水系由来）及び【4】（植物、土壌及び水系由来）並びに原体混在物【15】及び【16】の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 44 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 2）

表 44 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【3】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	40.5~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
代謝物【4】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	50~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
原体混在物【15】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	8.0~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性
原体混在物【16】	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	8.0~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「プロヘキサジオンカルシウム塩」の食品健康影響評価を実施した。プロヘキサジオンカルシウム塩は体内でプロヘキサジオンとなるため、プロヘキサジオンの試験成績も用いて評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた動物体内運命試験の結果、ラットへ低用量での経口投与後 24 時間の体内吸収率は、少なくとも雄で 84.3%、雌で 63.4%と算出された。組織への分布及び消失は速やかで、体内蓄積性は認められなかった。排泄も速やかで、低用量投与群では主に尿中に、高用量投与群では主に糞中に排泄された。胆汁中排泄は僅かであった。尿及び糞中放射能の主要成分はプロヘキサジオンであり、ほかに尿中では代謝物【6】及び【7】（いずれもプロヘキサジオンの抱合体）、糞中では代謝物【3】が検出された。

畜産動物（ヤギ及びニワトリ）では、プロヘキサジオンが最大で 89.3%TRR（ヤギの脂肪）、加水分解により代謝物【3】が生成する物質が最大で 20.8%TRR（ヤギの腎臓）、代謝物【4】が最大で 15.5%TRR（ニワトリの腎臓）認められた。

<sup>14</sup>C で標識したプロヘキサジオンカルシウム塩を用いた植物体内運命試験の結果、可食部において 10%TRR を超えて認められた代謝物は【14】（りんごの果実で 11.8%TRR）のみであった。

プロヘキサジオンカルシウム塩及びプロヘキサジオンを分析対象化合物として作物残留試験が実施され、プロヘキサジオンカルシウム塩としての最大残留値はいちご（果実）の 0.68 mg/kg であった。

プロヘキサジオンカルシウム塩、プロヘキサジオン及び代謝物【3】を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、最大残留値はいずれも乳牛の腎臓で認められ、プロヘキサジオンカルシウム塩として 2.65 µg/g、代謝物【3】で 0.331 µg/g であった。

各種毒性試験結果から、プロヘキサジオンカルシウム塩投与による影響は、主に胃（前胃扁平上皮過形成、腺胃粘膜下異所性組織等）及び腎臓（皮質尿細管拡張等：イヌ）に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験で 10%TRR を超える代謝物として【14】がりんご果実で認められたものの、その残留濃度は低かった。また、プロヘキサジオンカルシウム塩は主に遊離酸であるプロヘキサジオンとして検出することから、農産物中の暴露評価対象物質をプロヘキサジオンカルシウム塩及びその遊離酸であるプロヘキサジオンと設定した。

各試験における無毒性量等は表 45 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 46 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、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 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/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、プロヘキサジオンカルシウム塩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ついて、雄ラットで無毒性量は設定されなかったが、毒性徴候に大きな性差は認められなかったことから、雄の無毒性量は雌の無毒性量の近傍にあると考えられた。各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、雌ラットを用いた急性毒性試験の 910 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	0.2 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)	カプセル経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

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

表 45 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) <sup>1)</sup>			参考 (農薬抄録)
			米国	EU	食品安全委員会	
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、10,000、 30,000、50,000 ppm	雄：73.1 雌：80.4	73	雄：73.1 雌：80.4	雄：73.1 雌：80.4 雌雄：前胃扁平上皮 過形成
		雄：0、73.1、734、2,270、 3,920 雌：0、80.4、815、2,480、 4,220	雄：前胃扁平上皮 過形成		雌雄：前胃扁平上皮 過形成	
ラット	96 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、1,000、4,000、16,000 ppm	雄：1,148 雌：1,348	1,250	雄：1,150 雌：1,350	雄：1,150 雌：1,350 雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)
		雄：0、70、285、1,150 雌：0、85、330、1,350	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)		雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は 認められない)	
ラット	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、400、2,000、10,000、 20,000 ppm	93.9	94	雄：469 雌：572	雄：93.9 雌：114 雌雄：前胃角化亢進 (発がん性は認めら れない)
		雄：0、18.5、93.9、469、 968 雌：0、22.3、114、572、 1,180	WBC 減少 (雄) (発がん性は認めら れない)		雌雄：前胃扁平上皮 過形成等 (発がん性は認めら れない)	

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	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
		0、500、5,000、50,000 ppm	親動物：35.5 児動物：385 繁殖能：3,850	親動物：35 児動物：35 繁殖能：350	親動物 P雄：39.0 P雌：41.0 児動物 F <sub>1</sub> 雄：40.7 F <sub>1</sub> 雌：44.2
	2世代 繁殖試験	P雄：0、39.0、389、 4,090 P雌：0、41.0、405、 4,240 F <sub>1</sub> 雄：0、40.7、413、 4,540 F <sub>1</sub> 雌：0、44.2、451、 5,060 <米国> 0、35.5、385、3,850	親動物：死亡率増加 児動物：体重増加抑 制 繁殖能：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：体重増加抑 制、胃の病変 児動物：体重増加抑 制 繁殖能：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 雌雄：前胃の病変等 児動物：体重増加抑 制 (繁殖能に対する影 響は認められない)
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認めら れない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物、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	雄：0、80、389、1,990、 10,200 雌：0、93、454、2,260、 11,900	雄：10,200 雌：11,900 雌雄：毒性所見なし	384	

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	食品安全委員会 参考 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験	0、400、2,000、20,000、 40,000 ppm 雄：0、55、279、2,850、 5,910 雌：0、68、351、3,490、 7,330	279 体重増加減少、食 餌効率低下、胃の病 理組織学的変化 (発がん性は認めら れない)	279 (発がん性は認めら れない)	雄：279 雌：3,490 雌雄：前胃角化亢進等 雌：Ht増加 (発がん性は認めら れない)
ウサギ	発生毒性 試験 ①	0、30、100、350	母動物：100 胎児：350 母動物：流産 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：100 母動物：体重増加量 及び摂餌量減少 胎児：胚/胎児毒性	母動物：100 胎児：350 母動物：流産、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、40、200、750	母動物：40 胎児：200 母動物：死亡、流産、 体重増加量減少 胎児：毒性所見なし (750 mg/kg 体重/日 投与群の母動物の高 死亡率のため、胎児 における最高用量を 200 mg/kg 体重/日と みなした)	<参考資料>	母動物：40 胎児：750 母動物：死亡、体重 減少等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認めら れない)

		無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>d)</sup>			
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	米国	EU	参考 (農薬抄録)
イヌ	発生毒性試験 ③	0、30、75、150	母動物：150 胎児：150 母動物、胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	/	母動物：— 胎児：150 母動物：体重減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
			80 腎尿管拡張/好塩基性変化、カリウム減少		雌雄：80 雌雄：カリウム減少等
	90日間亜急性毒性試験	0、80、400、2,000	20 腎の病理組織学的変化、尿量増加、尿中ナトリウム増加	20	雌雄：20 雌雄：腎皮質尿管の拡張/好塩基性変化/線維化等
	ADI (cRfD)		NOAEL：80 UF：100 cRfD：0.8	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：20 SF：100 ADI：0.2
	ADI 設定根拠資料		イヌ 90日間急性毒性試験 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

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

d)：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。

/：参照資料に記載なし、—：無毒性量は設定されない。

表 46 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)
プロ ヘキサ ジオ ン カル シウ ム 塩	ラット	急性毒 性試験	5,000	雌雄：5,000  雌雄：関連する毒性所見なし
		急性神 経毒性 試験	0、500、1,000、2,000	雌雄：2,000  雌雄：関連する毒性所見なし
プロ ヘキサ ジオ ン	ラット	急性毒 性試験	雄：1,183、1,538、 2,000、2,600、3,800 雌：910、1,183、1,538、 2,000、2,600、3,800	雄：－ 雌：910  雄：下痢、軟便 雌：下痢、軟便、自発運動低下、流涙
	マウス	急性毒 性試験	1,667、2,000、2,400、 2,880、3,450	雌雄：1,667  雌雄：自発運動低下
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、－：無毒性量は設定されない。

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
—	プロヘキサジオン (解離型又は遊離酸)	3,5-dioxo-4-propionylcyclohexanecarboxylic acid
【3】	脱プロピオニル体 KI-5376	3,5-dioxo-1-cyclohexanecarboxylic acid
【4】	トリカルバリル酸	propane-1,2,3-tricarboxylic acid
【6】	プロヘキサジオンのグルク ロン酸抱合体	3,5-dioxo-4-propionyl-1-cyclohexanecarbonyl β-D-glucopyranosiduronic acid
【7】	【6】のアシル転移抱合体 (2、3又は4位-OH基へ 転移)	
【8】	BX-112-M-10	3-carboxy-5-oxo-hexanoic acid
【9】	クエン酸	2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid
【10】	HA4 Dioxopropyl prohexadione	3-hydroxy-5-oxo-4-(2-oxopropanoyl)cyclohex- 3-enecarboxylic acid
【11】	25F1-A	trihydroxy-2-(2-hydroxyacetyl)cyclohex-2- enone
【12】	27F2-A	3-hydroxy-5-oxo-3-cyclohexene 1,4-dicarboxylic acid
【13】	27F2-B	3,5-dihydroxy-4-propionoyl-3-benzoic acid
【14】	BX-112 I-5	4-acetyl-3-hydroxy-5-oxocyclohex-3-enecarboxylic acid
【15】	原体混在物【1】(I-1)	—
【16】	原体混在物【2】(I-2)	—

<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
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
Cre	クレアチニン
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
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
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TAR	総投与 (処理) 放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
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 (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)			
					プロヘキサジオンカルシウム塩 <sup>a</sup>			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1991年度	2	10 <sup>SC</sup>	1	59	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				34	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
水稻 (稲わら) 1991年度				59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				34	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1992年度	2	10 <sup>SC</sup>	1	39	0.02	0.02	0.03	0.03
				35	0.02	0.02	0.03	0.03
水稻 (稲わら) 1992年度				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				35	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1994年度	2	10 <sup>SC</sup>	1	<del>52</del>	<del>/</del>	<del>/</del>	<0.02	<0.02
				<del>52</del>	<del>/</del>	<del>/</del>	<0.02	<0.02
<del>34</del>				<del>/</del>	<del>/</del>	0.02	0.02	
<del>34</del>				<del>/</del>	<del>/</del>	0.02	0.02	
水稻 (稲わら) 1994年度				<del>52</del>	<del>/</del>	<del>/</del>	<0.05	<0.05
				<del>52</del>	<del>/</del>	<del>/</del>	<0.05	<0.05
<del>34</del>				<del>/</del>	<del>/</del>	<0.05	<0.05	
<del>34</del>				<del>/</del>	<del>/</del>	<0.05	<0.05	
水稻 (玄米) 1993年度	2	48 <sup>D</sup>	1	36	0.02	0.02	0.02	0.02
				39	0.02	0.02	0.02	0.02
水稻 (稲わら) 1993年度				36	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				39	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稻 (玄米) 1994、1995年度	2	12 <sup>SC</sup>	1	38	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
		10 <sup>SC</sup>		46	<0.02	<0.02	0.03	0.03
水稻 (稲わら) 1994、1995年度		12 <sup>SC</sup>		38	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		10 <sup>SC</sup>		46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (脱穀した種子) 1992年度	2	100 <sup>SC</sup>	1	44	0.02	0.02	0.02	0.02
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
小麦 (脱穀した種子) 2001年度	2	100 <sup>SC</sup>	1	50	<0.05	<0.05	0.09	0.09
				56	<0.05	<0.05	0.06	0.06
				52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				59	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
小麦 (脱穀した種子) 2010年度	2	100 <sup>SC</sup>	1	30	0.20	0.20	0.18	0.18
				45	0.07	0.06	0.05	0.05
				60	0.02	0.02	0.02	0.02
				29	0.19	0.18	0.15	0.15
				43	0.06	0.06	0.05	0.05
59	0.02	0.02	0.02	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)			
					プロヘキサジオンカルシウム塩 <sup>a</sup>			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
大麦 (脱穀した種子) 1992年度	2	100 SC	1	41	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				54	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
大麦 (脱穀した種子) 2001年度	2	100 SC	1	49	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				52	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
キャベツ (葉球) 1999年度	2	0.04 SC g ai/育苗トレイ	1	64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				86	0.05	0.05	0.02	0.02
				89	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				93	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
キャベツ (葉球) 2001年度	2	0.04 SC g ai/育苗トレイ	1	69	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				72	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				75	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				64	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				67	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				71	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
日本なし (果実) 2007年度	2	0.3 mg ai/1 果	1	45	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				52	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				58	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
				44	0.09	0.08	0.07	0.06
				51	0.05	0.05	0.03	0.03
				58	0.02	0.02	0.03	0.02
日本なし (果実) 2008年度	1	0.3 mg ai/1 果	1	45	<0.02	<0.02	0.03	0.03
				52	0.03	0.02	0.02	0.02
				59	<0.02	<0.02	0.01	0.01
いちご (果実) 1997年度	2	100 SC	3	1	0.05	0.05	0.12	0.12
		150 SC		1	0.54	0.52	0.68	0.66
いちご (果実) 1999年度	2	0.83、1.25 SC mg ai/株	4	1	0.39	0.38	0.51	0.50
				3	0.47	0.46	0.46	0.44
				7	0.41	0.40	0.43	0.42
				1	0.30	0.30	0.43	0.43
				3	0.49	0.48	0.40	0.40
				7	0.45	0.44	0.34	0.34

SC:フロアブル剤、D:粉剤、無印:ペースト剤

<sup>a</sup>:プロヘキサジオン(遊離酸)として定量し、換算によりプロヘキサジオンカルシウム塩の残留値を算出した。

/:該当なし。

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績>

— 乳汁中におけるプロヘキサジオンカルシウム塩の残留量<sup>a</sup> (µg/g) —

試料採取日	24 mg/kg 飼料 投与群	80 mg/kg 飼料 投与群		
	乳汁	乳汁	脱脂乳	乳脂
投与 0 日	<0.01	<0.01	NA	NA
投与 1 日	<0.01	<0.01		
投与 2 日	<0.01	<0.01		
投与 4 日	<0.01	<0.01		
投与 7 日	<0.01	<0.01		
投与 10 日	<0.01	0.010		
投与 14 日	<0.01	<0.01		
投与 17 日	<0.01	<0.01		
投与 21 日	<0.01	<0.01		
投与 24 日	<0.01	<0.01		
投与 28 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
投与 30 日	NA	<0.01	NA	NA
投与 31 日		<0.01		
投与 32 日		<0.01		
投与 33 日		<0.01		

NA : 分析せず

<sup>a</sup> : 定量はプロヘキサジオン (遊離酸) のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。

— 組織中における分析対象化合物の残留量 (µg/g) —

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
0 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
8 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	<0.05	0.166	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.22	<0.10	NA
24 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	<0.05	0.635	0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	0.087	<0.05	NA
		総残留量	NA	0.72	<0.10	NA
80 mg/kg 飼料	最終投与後 4.5 時間以内	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	0.062	2.65	0.112	0.060
		代謝物【3】	NA	0.331	<0.05	NA
		総残留量	NA	2.98	<0.16	NA

投与群	試料採取日	分析対象化合物	脂肪	腎臓	肝臓	筋肉
	最終投与 2日後	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA
	最終投与 5日後	プロヘキサジオン カルシウム塩 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		代謝物【3】	NA	<0.05	<0.05	NA
		総残留量	NA	<0.10	<0.10	NA

NA：分析せず<sup>a</sup>

<sup>a</sup>：定量はプロヘキサジオン（遊離酸）のメチル化体で行われ、プロヘキサジオンカルシウム塩の濃度に換算された。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 プロヘキサジオンカルシウム塩（植物成長調整剤）（平成 23 年 12 月 5 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
- 3 EFSA : Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance prohexadione (considered variant prohexadione-calcium). EFSA Journal 2010; 8(3): 1555
- 4 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM-Revised Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. (2000)
- 5 US EPA : PROHEXADIONE CALCIUM in/on peanuts and pome fruits. HED Risk Assessment. (2000)
- 6 US EPA : Federal Register/Vol.66, No.106, 29705-29712 (2001)
- 7 食品健康影響評価について（平成 24 年 3 月 23 日付け厚生労働省発食安 0323 第 2 号）

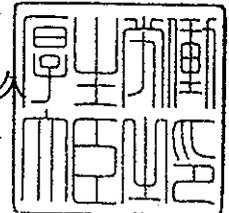




厚生労働省発生食 0712 第 1 号  
平成 28 年 7 月 12 日

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

農薬及び動物用医薬品アバメクチン  
動物用医薬品アルトレノゲスト  
農薬イミシアホス  
農薬キノメチオナート  
動物用医薬品クロサンテル  
農薬サフルフェナシル  
農薬シフルメトフェン  
農薬プロヘキサジオンカルシウム塩  
農薬メパニピリム  
動物用医薬品ロメフロキサシン

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 7 月 12 日付け厚生労働省発生食 0712 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくアバメクチンに係る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。

# アバメクチン

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：アバメクチン[ Abamectin(ISO) ]

(アバメクチンはアベルメクチン B<sub>1a</sub> 及びアベルメクチン B<sub>1b</sub> の混合物である。)

### (2) 用途：殺虫剤／寄生虫駆除剤

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。グルタミン酸を伝達物質とする塩素イオンチャネルの塩素イオン透過性を高め、神経や筋細胞の細胞膜を過分極させて機能を抑制することにより、殺虫効果を示すと考えられている。

また、動物用医薬品として、海外において、牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫（線虫類等）及び外部寄生虫（ダニ類等）の駆除剤（皮下投与剤、外皮塗布剤等）として使用されている。

日本では動物用及びヒト用の医薬品として承認されていない。

### (3) 化学名及び CAS 番号

#### アベルメクチン B<sub>1a</sub>

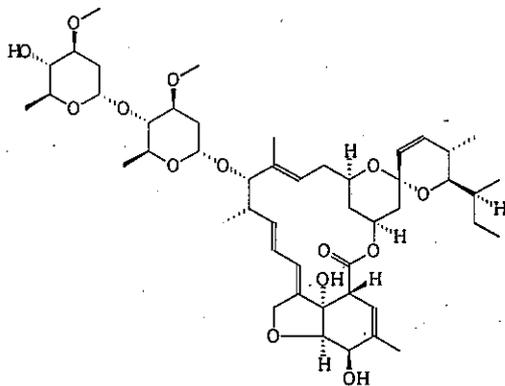
(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*S*, 6' *R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-  
6'-[(*S*)-*sec*-Butyl]-21, 24-dihydroxy-5', 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-  
3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]pentacosā-10, 14, 16, 22-tetraene-  
6-spiro-2'-(5', 6'-dihydro-2' *H*-pyran)-12-yl 2, 6-dideoxy-  
4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-arabino-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-  
 $\alpha$ -*L*-arabino-hexopyranoside (IUPAC)

Avermectin Ala, 5-*O*-demethyl- (CAS : No. 65195-55-3)

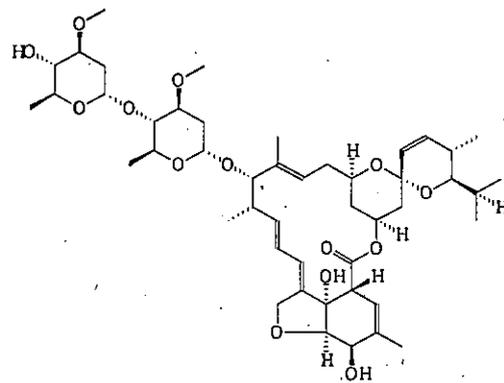
アベルメクチン B<sub>1b</sub>

(10*E*, 14*E*, 16*E*, 22*Z*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*S*, 6' *R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-  
 21, 24-Dihydroxy-6' -isopropyl-5', 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-  
 3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1<sup>4,8</sup>. 0<sup>20,24</sup>]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene-  
 6-spiro-2' -(5', 6' -dihydro-2' *H*-pyran)-12-yl 2, 6-dideoxy-  
 4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-arabino-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl-  
 $\alpha$ -*L*-arabino-hexopyranoside (IUPAC)  
 Avermectin Ala, 5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-25-(1-methylethyl)-  
 (CAS : No. 65195-56-4)

(4) 構造式及び物性



アベルメクチン B<sub>1a</sub>



アベルメクチン B<sub>1b</sub>

(存在比はアベルメクチン B<sub>1a</sub>  $\geq$  80%、アベルメクチン B<sub>1b</sub>  $\leq$  20%)

分子式	アベルメクチン B <sub>1a</sub> : C <sub>48</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub> アベルメクチン B <sub>1b</sub> : C <sub>47</sub> H <sub>70</sub> O <sub>14</sub>
分子量	アベルメクチン B <sub>1a</sub> : 873.07 アベルメクチン B <sub>1b</sub> : 859.05
水溶解度	1.21 $\pm$ 0.15 mg/L (25°C)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 4.4 $\pm$ 0.3 (pH 7.2 $\pm$ 0.1)

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、レタス、いちご及びぶどう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) 農薬としての国内での使用方法

① 1.8%アバメクチン乳剤

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	アバメクチンを含 む農薬の総 使用回数	
なす	アザミウマ類 ハダニ類 カハコナジラミ類 (シルバーリーフコ ジラミを含む)	500～ 1000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日 まで	3回以内	散布	3回以内	
メロン ピーマン								
すいか	アザミウマ類 ハダニ類							
ねぎ	ネギアザミウマ ネギハモグリハエ			収穫3日前 まで				
茶	チャノキイロアザミウマ チャノカサビダニ チャノホリガ カンザワハダニ チャノホリダニ チャノコクモンハマキ チャトゲコナジラミ チャノミドリヒメヨコバ イ	1000倍	200～ 400 L/10 a	摘採7日前 まで	1回			1回
かんきつ	チャノキイロアザミウマ	1000～ 2000倍	200～ 700 L/10 a	収穫7日前 まで	3回以内			3回以内
	チャノホリダニ ミカンハモグリガ ミカンサビダニ	2000倍						
トマト	アザミウマ類 トマトサビダニ コナジラミ類	500～ 1000倍	100～ 300 L/10 a	収穫前日ま で	2回以内			
きゅうり	アザミウマ類 コナジラミ類 ハダニ類							

② 1.8%アバメクチン・7.5%エトキサゾールフロアブル

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	7%アバメクチンを含む農薬の総 使用回数
かんきつ (みかん を除く)	ミカンハダニ ミカンヒダニ チャノホリダニ チャノキイロアザミウマ	2000～ 3000 倍	200～ 700 L/10 a	収穫14日 前まで	2回以内	散布	3回以内
みかん	ミカンモグリガ			収穫7日前 まで			

(2) 農薬としての海外での使用方法

① 2.0%アバメクチン乳剤 (米国)

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	栽培期間 中の総使 用量
いも類、 根茎・球茎 野菜類	コロフトハムシ ハダニ類	8.0～16.0 fl oz/A	収穫 14日前 まで	2回以内	散布	32 fl oz/A (0.038 lb ai/A)
	<i>Liriomyza</i> 属の ハモグリバエ類	(約0.009～ 0.019 lb ai/A)				48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)
	Potato psyllid (キジラミ科の一種)					-
セルリア ック	ナミハダニ	16.0 fl oz/A (約0.019 lb ai/A)	収穫 7日前 まで	2回以内	散布	48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)
ナッツ類、 ピスタチオ	リンゴハダニ Pacific spider mite (ハダニ科の一 種) Strawberry spider mite (ハダニ科の一 種) ナミハダニ	10～20 fl oz/A (約0.011～ 0.023 lb ai/A)	収穫 21日前 まで			40 fl oz/A (0.047 lb ai/A)

ai:active ingredient (有効成分)

① 2.0%アバメクチン乳剤 (米国) (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	栽培期間中の総使用量
ホップ	ナシハダニ	8.0~16.0 fl oz/A (約0.009~0.019 lb ai/A)	収穫 28日前まで	2回以内	散布	-
ハーブ類 (チャイブを除く)	<i>Liriomyza</i> 属の ハモグリハエ類 ハダニ類	8.0~16.0 fl oz/A (約0.009~0.019 lb ai/A)	収穫 14日前まで			48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)
核果類	リンゴハダニ Pacific spider mite (ハダニ科の一種) ナシハダニ	2.5~5.0 fl oz/100 gal 10~20 fl oz/A (0.012~0.023 lb ai/A)	収穫 21日前まで			40 fl oz/A (0.047 lb ai/A)
ぶどう	Pacific spider mite (ハダニ科の一種) ナシハダニ Variegated leafhopper (ヨコバイ科の一種) Western grape leafhopper (ヨコバイ科の一種) Western grapeleaf skeletonizer (マダラガ科の一種) Willamette spider mite (ハダニ科の一種)	8.0~16.0 fl oz/A (約0.009~0.019 lb ai/A)	収穫 28日前まで	2回以内	散布	32 fl oz/A (0.038 lb ai/A)
葉菜類 (アブラナ属を除く)	Carmine spider mite (ハダニ科の一種) <i>Liriomyza</i> 属の ハモグリハエ類 ナシハダニ	8.0~16.0 fl oz/A (約0.009~0.019 lb ai/A)	収穫 7日前まで	2回以内	散布	48 fl oz/A (0.056 lb ai/A)

② 8.0%アバメクチンフロアブル (米国)

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	栽培期間中の総使用量
仁果類	リンゴハダニ McDaniel spider mite(ハダニ科の一種) ナシジラミ ナシハダニ ナミハダニ Yellow mite(コハダニ科の一種) Tentiform leafminer (ホガ科の一種) White apple leafhopper (ヨコハダニ科の一種)	2.25~4.25 fl oz/A (約0.012~0.023 lb ai/A)	収穫 28日前 まで	2回以内	散布	8.5 fl oz/A (0.047 lb ai/A)

③ 1.56%アバメクチン・3.9%クロラントラニリプロール水和剤 (韓国)

作物名	希釈倍数	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
とうがらし	2000倍	200 L/10 a (0.00156 kg ai/10a)	収穫 2日前 まで	3回以内	散布	600 L/10 a (0.00468 kg ai/10 a)

④ 1.9%アバメクチン乳剤 (ポルトガル)

作物名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	栽培期間中の総使用量
いちご	14.4~21.6 g ai/ha	収穫 3日前 まで	4回以内	散布	86.4 g ai/ha

(3) 動物用医薬品としての海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アバメクチンを有効成分とする注射剤	牛	0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与する。	豪州	35日 輸出用: 42日
アバメクチンを有効成分とする外皮塗布剤	牛	0.5 mg/kg 体重を外皮塗布する。	豪州	35日 輸出用: 42日 (乳: 0日)
アバメクチンを有効成分とする注射剤	豚	0.3 mg/kg 体重を単回皮下投与する。	豪州	21日

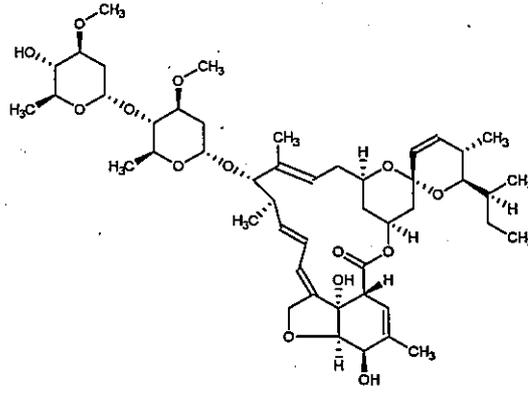
### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### 【国内】

##### ① 分析対象の化合物

- ・アベルメクチン B<sub>1a</sub>
- ・アベルメクチン B<sub>1b</sub>
- ・8,9-Z-アベルメクチン B<sub>1a</sub> (以下、代謝物[b]という)



代謝物[b]

##### ② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、C<sub>18</sub>カラム、又は HLB カラム、グラファイトカーボン・NH<sub>2</sub>・シリカゲル積層カラム及びグリセリルプロピルシリル化シリカゲル (20H) 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。

または、試料からメタノールで抽出し、C<sub>18</sub>カラム及び NH<sub>2</sub>カラムを用いて精製した後、カラムスイッチングシステム付き LC-MS/MS で定量する。

あるいは、試料からメタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶する。グラファイトカーボン・SAX・PSA 積層カラムを用いて精製した後、LC-MS/MS で定量する。

なお、代謝物[b]については、換算係数 1.00 を用いてアベルメクチン B<sub>1a</sub> に換算した値で示している。

定量限界 アベルメクチン B<sub>1a</sub> : 0.0005~0.003 ppm

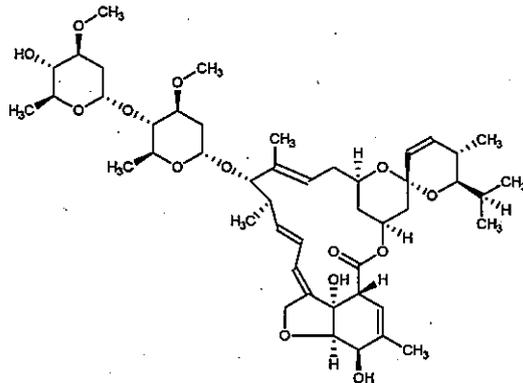
アベルメクチン B<sub>1b</sub> : 0.0005~0.003 ppm

代謝物[b] : 0.0005~0.003 ppm

## 【海外】

### ① 分析対象の化合物

- ・アベルメクチン B<sub>1a</sub>
- ・代謝物 [b]
- ・アベルメクチン B<sub>1b</sub>
- ・8, 9-Z-アベルメクチン B<sub>1b</sub> (以下、代謝物 [s] という)



代謝物 [s]

### ② 分析法の概要

#### i) 米国及びEU

試料からアセトニトリルで抽出し、C<sub>8</sub> カラムを用いて精製した後、アセトニトリル・水 (1 : 4) 混液 / ヘキサン分配し、ヘキサン層を NH<sub>2</sub> カラムで精製する。N,N-ジメチルホルムアミド、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾール、次いで、メタノール・アンモニア水を用いて蛍光誘導体化し、シリカゲルカラムで精製した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で定量する。

または、試料からアセトニトリル・水・ヘキサン (1 : 1 : 5) 混液又はアセトニトリル・0.1%リン酸 (1 : 3) 混液で抽出し、ヘキサンに転溶した後、NH<sub>2</sub> カラムで精製する。LC-MS/MS を用いて定量、又は無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FL で定量する。

定量限界 アベルメクチン B<sub>1a</sub>+代謝物 [b] : 0.002~0.005 ppm

アベルメクチン B<sub>1b</sub>+代謝物 [s] : 0.002~0.005 ppm

#### ii) 韓国

試料からメタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶した後、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FL で定量する。

定量限界 アベルメクチン B<sub>1a</sub>として : 0.001 ppm

アベルメクチン B<sub>1b</sub>として : 0.001 ppm

なお、LC-MS/MS を用いた方法では、各分析対象化合物は個別に測定される。HPLC-FL を用いた方法では、アベルメクチン B<sub>1a</sub> と代謝物 [b]、アベルメクチン B<sub>1b</sub> と代謝物 [s] はそれぞれ同一ピークとして測定される。

## (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1、海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-2、1-3 及び 1-4 を参照。

## 4. 畜産物への推定残留濃度

### 家畜残留試験（動物飼養試験）

#### 泌乳牛における残留試験

泌乳牛（1 群 3 頭）に対して、アバメクチンが 0.01、0.03 及び 0.1 ppm 含有する飼料を 28 日間にわたり摂食させ、最終投与 1 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるアバメクチン含量を測定した。なお、アベルメクチン B<sub>1a</sub>、アベルメクチン B<sub>1b</sub>、代謝物 [b] をアベルメクチン B<sub>1a</sub> に換算した値の和を測定した。その結果、0.1 ppm 投与群で 0.002 ppm（筋肉）、0.013 ppm（脂肪）、0.018 ppm（肝臓）、0.004 ppm（腎臓）となり、脂肪及び肝臓中の残留濃度は他の組織よりも高かった。また、投与開始 1、2、3、5、7、14 及び 28 日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始 2、3 及び 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）、7 日後（0.001、0.002 及び 0.001 mg/L）、14 日後（0.001、0.002 及び 0.004 mg/L）、28 日後（3 頭、0.001 mg/L）並びに中用量群の投与 5 日後（1 頭、0.001 mg/L）で検出されたが、それ以外の投与量及び採取時間ではほとんど検出されなかった（<0.0005 mg/L）。

上記の結果に関連して、豪州では乳牛における飼料由来のアバメクチンの摂取による推定残留濃度は最大で 0.1 ppm と評価している。飼料由来の残留量は少ないことから、基準値設定において、農薬由来の推定残留濃度を考慮しないこととした。

## 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 分析対象の化合物

- ・アベルメクチン B<sub>1a</sub>
- ・アベルメクチン B<sub>1b</sub>
- ・代謝物 [b]
- ・代謝物 [s]

#### ② 分析法の概要

##### i) 脂肪

試料からヘキサン・アセトニトリル混液で抽出し、アセトニトリルに転溶した

後、トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で蛍光誘導体化し、HPLC-FL で定量する。

ii) 筋肉、肝臓又は腎臓

試料からアセトニトリルで抽出し、C<sub>8</sub> カラムで精製した後、トリエチルアミン及び無水トリフルオロ酢酸で蛍光誘導体化し、HPLC-FL で定量する。

iii) 乳

試料からアセトニトリル・イソオクタン混液で抽出した後、無水トリフルオロ酢酸及び1-メチルイミダゾールを用いて蛍光誘導体化し、HPLC-FL で定量する。

(2) 残留試験結果

- ① 牛に耳標タイプのアバメクチンを 1.44 g (1 個/片耳) 投与し、耳標装着 1、3、7、14、21 及び 42 日後に筋肉、脂肪 (背部及び腎周囲)、肝臓及び腎臓におけるアベルメクチン B<sub>1a</sub>、代謝物 [b]、アベルメクチン B<sub>1b</sub> 及び代謝物 [s] の総和を測定した。

表 1. 牛における耳標タイプのアバメクチン投与後の各組織中アベルメクチン B<sub>1a</sub>、代謝物 [b]、アベルメクチン B<sub>1b</sub> 及び代謝物 [s] の 残留濃度 (mg/kg)

組織	耳標装着日数					
	1	3	7	14	21	42
筋肉	<0.002	<0.002	<0.002 ~<0.005	<0.002 ~<0.005	<0.002	-
脂肪 (背部)	<0.002	<0.002	<0.002 ~<0.005	<0.002 ~0.006	<0.002 ~0.007	<0.002 ~<0.005
脂肪 (腎周囲)	<0.002	<0.002 ~<0.005	<0.005 ~0.0018	<0.002 ~0.0017	0.005 ~0.011	<0.002 ~<0.005
肝臓	<0.002	<0.002 ~0.007	0.012 ~0.031	<0.005 ~0.043	<0.002 ~0.007	<0.002 ~<0.005
腎臓	<0.002	<0.002 ~0.006	<0.002 ~0.017	<0.002 ~0.010	<0.005	<0.002 ~<0.005

定量限界：0.005 ppm      検出限界：0.002 ppm

-：分析せず。

- ② 泌乳牛 (ジャージー種、6 頭/時点) の背部に、アバメクチン (ポアオン製剤) を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布 (ポアオン) 投与し、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120 及び 168 時間後に乳汁中におけるアバメクチンの残留濃度を HPLC-FL により測定した。

表 2: 乳牛にアバメクチンをポアオン投与した時の乳中のアバメクチンの濃度 (mg/kg)

最終投与後時間数	乳汁
12	<0.001, 0.0011, 0.0018, 0.0023, 0.0032, 0.0047
24	<0.001, 0.001, 0.0015, 0.0022, 0.0028, 0.013
36	0.0014, 0.0022, 0.0028, 0.0036, 0.0053, 0.023
48	<0.001, 0.0011, 0.0015, 0.0024, 0.0033, 0.0061
60	0.0021, 0.0036, 0.0051, 0.0063, 0.0069, 0.0082
72	0.0016, 0.0024, 0.0026, 0.0028, 0.0032, 0.0059
84	0.0017, 0.0023, 0.0024, 0.0050(2), 0.0069
96	0.0014(2), 0.0021, 0.0027, 0.0030, 0.0031
108	0.0022, 0.0025, 0.0039(2), 0.0048, 0.0057
120	<0.001, 0.0011, 0.0014, 0.0019, 0.0032, 0.0053
168	<0.001(6)

検出限界 : 0.001 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 泌乳牛（ジャージー種、6頭/時点）の背部に、アバメクチン（ポアオン製剤）を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布（ポアオン）投与し、最終投与 0、12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後に乳汁中におけるアバメクチンの残留濃度を HPLC-FL により測定した。

表 3: 乳牛にアバメクチンをポアオン投与した時の乳中のアバメクチンの濃度 (mg/kg)

最終投与後時間数	乳汁
0	0.0021, 0.0026, 0.0034, 0.0044, 0.0046, 0.0048
12	0.0022, 0.0025, 0.0034, 0.0052, 0.0061, 0.0081
24	0.0036, 0.0043, 0.0049, 0.0054, 0.0059, 0.014
36	0.0043, 0.0046, 0.0055, 0.0069, 0.0074, 0.011
48	0.0048, 0.0053, 0.0054, 0.0086, 0.010(2)
60	0.0041, 0.0043, 0.0050, 0.0059, 0.0083, 0.011
72	0.0046, 0.0048, 0.0049, 0.0062, 0.0085, 0.011
84	0.0027, 0.0033, 0.0044, 0.0047, 0.0056, 0.0099
96	0.0021, 0.0030, 0.0034, 0.0038, 0.0048, 0.0055

検出限界 : 0.001 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 離乳豚 (0.3 mg/kg 体重投与群 : 5 頭/時点、0.6 mg/kg 体重投与群 : 3 頭/時点) に、アバメクチンを単回皮下投与 (0.3 又は 0.6 mg/kg 体重) し、投与 14、21、28 及び 35 日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアベルメクチン B<sub>1a</sub> の残留濃度を HPLC-FL により測定した。

表4. 豚にアバメクチンを単回皮下投与した時の食用組織中のアベルメクチン B<sub>1a</sub> 濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数			
		14	21	28	35
0.3 mg/kg 体重	筋肉	<0.002 (4), 0.0026	<0.002 (4), 0.002	<0.002 (5)	<0.002 (5)
	脂肪	<0.003 (2), 0.0033, 0.0051, 0.0052	<0.003 (3), 0.0032, 0.0055	<0.003 (5)	<0.003 (5)
	肝臓	<0.003 (3), 0.0035, 0.0061	<0.003 (2), 0.003, 0.0033, 0.0054	<0.003 (5)	0.003 (5)
	腎臓	<0.002 (3), 0.0021, 0.0056	<0.002 (4), 0.0021	<0.002 (5)	<0.002 (5)
0.6 mg/kg 体重	筋肉	-	-	<0.002 (3)	-
	脂肪	-	-	<0.003 (3)	-
	肝臓	-	-	<0.003 (3)	-
	腎臓	-	-	<0.002 (3)	-

定量限界 : 筋肉及び腎臓 0.002 mg/kg、脂肪及び肝臓 0.003 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。

## 6. ADI 及び ARfD の評価

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

### (1) ADI

最小毒性量 : 0.12 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 発達神経毒性試験

(期間) 妊娠 6 日～哺育 (分娩後) 21 日

安全係数 : 200 (最小毒性量を用いたことによる追加係数 : 2)

ADI : 0.0006 mg/kg 体重/day

## (2) ARfD

無毒性量：0.5 mg/kg 体重

(ARfD 設定根拠資料①) 急性神経毒性試験

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口

(ARfD 設定根拠資料②) 亜急性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 強制経口

(ARfD 設定根拠資料③) 亜急性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(ARfD 設定根拠資料④) 慢性毒性試験

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

安全係数：100

ARfD：0.005 mg/kg 体重

## 7. 諸外国における状況

1995年にJECFAにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。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。国際基準はばれいしょ、トマト、牛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、米国においてかんきつ、核果類、牛等に、カナダにおいてレタス、りんご等に、EUにおいてなす、いちご、牛等に、豪州においてりんご、なし、牛等に、ニュージーランドにおいてトマト、アボカド、牛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

アベルメクチン $B_{1a}$ 、アベルメクチン $B_{1b}$ 及び代謝物[b]とする。

国際基準においては、アバメクチンの主成分(80%以上)がアベルメクチン $B_{1a}$ であり、作物残留試験の結果ではアベルメクチン $B_{1b}$ の残留が定量限界未満又は検出された場合であってもアベルメクチン $B_{1a}$ と比べて十分に小さいことから、アベルメクチン $B_{1a}$ を規制対象としており、暴露評価対象もアベルメクチン $B_{1a}$ としている。

一方、国内で行われた作物残留試験の結果においては、一部の作物で、アベルメクチンB<sub>1b</sub>及び代謝物[b]の残留が確認されていることから、残留の規制対象をアベルメクチンB<sub>1a</sub>、アベルメクチンB<sub>1b</sub>及び代謝物[b]とすることとする。

なお、食品安全委員会により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をアベルメクチンB<sub>1a</sub>、アベルメクチンB<sub>1b</sub>及び代謝物[b]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。

なお、国際基準の規制対象にアベルメクチンB<sub>1b</sub>及び代謝物[b]が含まれていないことから、いちご及びレタスについては、国際基準の設定根拠となった作物残留試験の中央値 (STMR : Supervised Trials Median Residue) に、米国又はEUの作物残留試験の結果を参照してアベルメクチンB<sub>1b</sub>と代謝物の残留を考慮した値を追加して暴露評価を行った。

	EDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1歳以上)	36.9
幼小児 (1~6歳)	74.0
妊婦	34.1
高齢者 (65歳以上)	39.0

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。

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) を算出したところ、一般 (1歳以上) 及び幼小児 (1~6歳) における摂取量は急性参照用量 (ARfD) を超えていない<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を算出した。

アバメクチ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)	各化合物の残留量 (ppm) [アバメクチンB <sub>1a</sub> /アバメクチンB <sub>1b</sub> / 代謝物[b]]	
		剤型	使用量・使用方法	回数 経過日数			
ねぎ (茎葉)	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A: 0.017	圃場A: 0.0148/0.0008/0.0012
			500倍散布 70~130 L/10 a			圃場B: 0.005	圃場B: 0.0036/<0.0005/0.0006 (#) 注2)
なす (果実)	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.027	圃場A: 0.022/0.003/<0.003
						圃場B: 0.044	圃場B: 0.038/0.004/<0.003
ピーマン (果実)	2	1.8%乳剤	500倍散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A: 0.076	圃場A: 0.060/0.006/0.010
			500倍散布 300 L/10 a			圃場B: 0.104	圃場B: 0.088/0.009/*0.008 (*3回, 7日)
すいか (果実)	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.009	圃場A: <0.003/<0.003/<0.003
						圃場B: <0.009	圃場B: *0.003/<0.003/<0.003 (*3回, 7日)
メロン (果実)	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A: <0.009	圃場A: <0.003/<0.003/<0.003
						圃場B: <0.009	圃場B: <0.003/<0.003/<0.003
茶 (荒茶)	2	1.8%乳剤	500倍散布 300 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A: 0.477	圃場A: 0.349/0.042/0.102 (1回, 7日) (#)
						圃場B: 0.072	圃場B: 0.050/0.006/0.016 (1回, 7日) (#)

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、アバメクチンB<sub>1a</sub>、アバメクチンB<sub>1b</sub>及び代謝物[b]をアバメクチンB<sub>1a</sub>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。

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。

注4) 1.8%アバメクチン・エトキサゾール配合剤の「かんきつ（みかんを除く）」に対する登録上の使用時期は収穫14日前となっているが、これは配合されているエトキサゾールによるものであり、基準値設定には乳剤の最大使用条件下と同じである経過日数7日の結果を使用した。

アバメクチ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【アバメクチン <sub>B<sub>1a</sub></sub> +代謝物[b]/ アバメクチン <sub>B<sub>1b</sub></sub> +代謝物[s]]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ばれいしょ (塊茎)	3	2.0%乳剤	0.10 lb ai/A 散布	6	0, 3, 7	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
						圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
	圃場C: <0.004					圃場C: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)	
	1	2.0%乳剤	0.10 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	6	0, 3, 7	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
						圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
	1	2.0%乳剤	0.10 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	6	0, 3, 7	圃場C: <0.004	圃場C: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
						圃場D: <0.004	圃場D: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
	1	2.0%乳剤	0.10 lb ai/A 散布	6	0, 14	圃場L: <0.004	圃場L: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
						圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (6回, 7日) (#)
	10	2.0%乳剤	0.019 lb ai/A+1 gal oil/A 散布	6	0, 14	圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
						圃場C: <0.004	圃場C: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
						圃場D: <0.004	圃場D: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
						圃場E: <0.004	圃場E: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)
圃場F: <0.004						圃場F: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
圃場G: <0.004						圃場G: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
圃場H: <0.004						圃場H: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
圃場I: <0.004						圃場I: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
圃場J: <0.004						圃場J: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
圃場K: <0.004						圃場K: <0.002/<0.002 (6回, 14日) (#)	
2	2.0%乳剤	8.6 g ai/A(0.019 lb ai/A) 散布	3	14	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (#)	
				15	圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (#)	
セルリアック (葉)	2	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	7	圃場A: 0.007	圃場A: 0.00491/<0.002 (#)
					圃場B: 0.017	圃場B: 0.0153/<0.002 (#)	
セルリアック (根)	2	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	7	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (#)
					圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (#)	
アーモンド (果実)	6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	0, 1, 3	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (3回, 3日) (#)
					0, 1, 3	圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (3回, 3日) (#)
					0, 1, 3, 7, 14	圃場C: <0.004	圃場C: <0.002/<0.002 (3回, 14日) (#)
				4	0, 1, 3	圃場D: <0.004	圃場D: <0.002/<0.002 (3回, 3日) (#)
					0, 14, 21	圃場E: <0.004	圃場E: <0.002/<0.002 (3回, 21日) (#)
					0, 14, 21	圃場F: <0.004	圃場F: <0.002/<0.002 (4回, 21日) (#)
	2.0%乳剤	0.05 lb ai/A 散布	3	0, 1, 3	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (3回, 3日) (#)	
				0, 1, 3, 7, 14	圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (3回, 3日) (#)	
6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	0, 1, 3, 7, 14, 21	圃場C: <0.004	圃場C: <0.002/<0.002 (3回, 14日) (#)	
				0, 1, 3, 7, 14, 21	圃場D: <0.004	圃場D: <0.002/<0.002 (3回, 21日) (#)	
				14	圃場A: <0.004	圃場A: <0.002/<0.002 (#)	
				18	圃場B: <0.004	圃場B: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場C: <0.004	圃場C: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場D: <0.004	圃場D: <0.002/<0.002 (#)	
1	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	5	14	圃場E: <0.004	圃場E: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場F: <0.004	圃場F: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場G: <0.004	圃場G: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場H: <0.004	圃場H: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場I: <0.004	圃場I: <0.002/<0.002 (#)	
				14	圃場J: <0.004	圃場J: <0.002/<0.002 (#)	

アバメクチ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【アバメクチンB <sub>1a</sub> +代謝物[b]/ アバメクチンB <sub>1b</sub> +代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
ペカン (果実)	5	2.0%乳剤	0.05 lb ai/A 散布	3	14	圃場A : <0.004	圃場A : <0.002/<0.002 (#)
					18	圃場B : <0.004	圃場B : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場C : <0.004	圃場C : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場D : <0.004	圃場D : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場E : <0.004	圃場E : <0.002/<0.002 (#)
くるみ (果実)	6	2.0%乳剤	0.025 lb ai/A 散布	3	14	圃場A : <0.004	圃場A : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場B : <0.004	圃場B : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場C : <0.004	圃場C : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場D : <0.004	圃場D : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場E : <0.004	圃場E : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場F : <0.004	圃場F : <0.002/<0.002 (#)
	4	2.0%乳剤	0.05 lb ai/A 散布	3	14	圃場A : <0.004	圃場A : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場B : <0.004	圃場B : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場C : <0.004	圃場C : <0.002/<0.002 (#)
					14	圃場D : <0.004	圃場D : <0.002/<0.002 (#)
バジル (茎葉)	3	2.0%乳剤	0.02 lb ai/A 散布	3	14	圃場A : 0.010	圃場A : 0.00803/<0.002 (#)
					13	圃場B : <0.004	圃場B : <0.002/<0.002 (#)
					6, 13	圃場C : 0.005	圃場C : 0.00257/<0.002 (3回, 13 日) (#)
もも (果実)	9	2.0%乳剤	10.6 g ai/A(約0.023 lb ai/A) 散布	2	14	圃場A : 0.008	圃場A : 0.006/<0.002 (#)
					0, 2, 6, 9, 15, 19, 22, 29	圃場B : 0.005	圃場B : 0.003/<0.002 (2回, 22日)
					21	圃場C : <0.004	圃場C : <0.002/<0.002
					21	圃場D : 0.005	圃場D : 0.003/<0.002
					21	圃場E : <0.004	圃場E : <0.002/<0.002
					21	圃場F : 0.007	圃場F : 0.005/<0.002
					22	圃場G : 0.007	圃場G : 0.005/<0.002
					14, 21	圃場H : 0.026	圃場H : 0.024/0.002
					21	圃場I : 0.011	圃場I : 0.009/<0.002
					スイートチェリー (果実)	7	2.0%乳剤
21	圃場B : 0.013	圃場B : 0.011/<0.002					
0, 2, 6, 9, 14, 18, 21, 28	圃場C : 0.008	圃場C : 0.006/<0.002					
21	圃場D : 0.006	圃場D : 0.004/<0.002					
21	圃場E : 0.020	圃場E : 0.018/<0.002					
21	圃場F : 0.022	圃場F : 0.020/<0.002					
21	圃場A : 0.006	圃場A : 0.004/<0.002					
タルトチェリー (果実)	5	2.0%乳剤	10.6 g ai/A(約0.023 lb ai/A) 散布	2	21	圃場A : 0.065	圃場A : 0.058/0.007
					0, 2, 6, 10, 14, 18, 21, 28	圃場B : 0.031	圃場B : 0.028/0.003
					21	圃場C : 0.026	圃場C : 0.024/0.002
					21	圃場D : 0.012	圃場D : 0.010/<0.002
					21	圃場E : 0.017	圃場E : 0.015/<0.002





## アバメクチ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【7 <sup>β</sup> - <i>α</i> - <i>β</i> - <i>γ</i> - <i>δ</i> - <i>ε</i> - <i>ζ</i> - <i>η</i> - <i>θ</i> - <i>ι</i> - <i>κ</i> - <i>λ</i> - <i>μ</i> - <i>ν</i> - <i>ξ</i> - <i>ο</i> - <i>π</i> - <i>ρ</i> - <i>σ</i> - <i>τ</i> - <i>υ</i> - <i>φ</i> - <i>χ</i> - <i>ψ</i> - <i>ω</i> 】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
とうがらし	1	1.56% 水和剤	2000倍散布 200 L/10 a (0.00156 kg ai/10 a)	2	0, 3, 7	圃場A : 0.021	圃場A : 0.020/<0.001 (2回, 3日) (#) <sup>注2)</sup>
	1			3	1, 3, 5, 7	圃場A : 0.023	

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、7<sup>β</sup>-*α*-*β*-*γ*-*δ*-*ε*-*ζ*-*η*-*θ*-*ι*-*κ*-*λ*-*μ*-*ν*-*ξ*-*ο*-*π*-*ρ*-*σ*-*τ*-*υ*-*φ*-*χ*-*ψ*-*ω*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。

アバメクチ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 <sup>注1)</sup> (ppm)	各化合物の残留量 (ppm) 【アバメクチンB <sub>1a</sub> +代謝物[b]/ アバメクチンB <sub>1b</sub> +代謝物[s]】
		剤型	使用量・使用方法	回数		
[Redacted content]						

注1) 「最大残留量」欄に記載した残留値は、アバメクチンB<sub>1a</sub>、アバメクチンB<sub>1b</sub>並びに代謝物[b]をアバメクチンB<sub>1a</sub>に換算したもの及び代謝物[s]をアバメクチンB<sub>1a</sub>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) 適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3) 今回新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値			作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
大豆	0.005			0.005			
小豆類	0.005			0.005			
らっかせい	0.005			0.005			
その他の豆類	0.005			0.005			
ばれいしよ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=22)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
かんしよ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
その他のいも類	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	0.2	0.05	IT	0.15	0.1	米国	
たまねぎ	0.005			0.005			
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	0.1	○	0.005			0.005,0.017(\$)
にんにく	0.005			0.005			
セロリ	0.03			0.03			
その他のせり科野菜	0.05	0.05			0.05	米国	【0.00524,0.0173(セルリアック 葉),<0.004(#)(n=2)(セルリアック 根)(米国)】
トマト	0.3	0.02	申	0.05			0.041-0.097(\$)(n=4)
ピーマン	0.5	0.5	○	0.09			0.076,0.104(\$)
なす	0.2	0.2	○	0.05			0.027,0.044
その他のなす科野菜	0.2	0.2		0.005	0.2	韓国	【0.020(とうがらし)(韓国)】
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	0.01	申	0.03			0.028,0.039
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.01					
すいか	0.05	0.05	○				<0.009,<0.009
メロン類果実	0.05	0.05	○				<0.009,<0.009
その他のうり科野菜	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
しょうが	0.01	0.01			0.01	米国	【米国ばれいしよ参照】
未成熟いんげん	0.08			0.08			
その他の野菜	0.08	0.01		0.08			
みかん	0.02		申				<0.002-<0.009(n=4)
なつみかんの果実全体	0.1	0.01	申	0.02			<0.06-0.029(n=4)
レモン	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
グレープフルーツ	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
ライム	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
その他のかんきつ類果実	0.1	0.01	申	0.02			なつみかん参照
りんご	0.02	0.02		0.01	0.02	米国	【<0.004-0.008(n=12)(米国)】
日本なし	0.02	0.02		0.01	0.02	米国	【米国西洋なし参照】
西洋なし	0.02	0.02		0.01	0.02	米国	【<0.004-0.011(n=6)(米国)】
マルメロ	0.01			0.01			
ネクタリン	0.09	0.09		0.03	0.09	米国	【米国核果類参照】
あんず(アブリコットを含む。)	0.09	0.09		0.03	0.09	米国	【米国核果類参照】
すもも(プルーンを含む。)	0.09	0.09		0.005	0.09	米国	【<0.004-0.008(n=9)(米国)】
おうとう(チェリーを含む。)	0.09	0.09		0.07	0.09	米国	【0.006-0.022(n=7)(スイートチェ リー),0.012-0.065(n=5)(タルトチェ リー)(米国)】
いちご	0.2	0.02	IT	0.15	0.15	EU	
ラズベリー	0.05			0.05			
ブラックベリー	0.05			0.05			
ぶどう	0.02		IT	0.01	0.02	米国	【<0.004-0.0079(n=13)(米国)】
パパイヤ	0.02			0.015			
アボカド	0.02			0.015			
マンゴー	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		
その他の果実	0.005			0.005			
綿実	0.02	0.01		0.015			
ぎんなん	0.005			0.005			
くり	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国 ペカン、アーモンド、クルミ参照】
ペカン	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=7)(米国)】
アーモンド	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=6)(米国)】
くるみ	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【<0.004(#)(n=6)(米国)】
その他のナッツ類	0.01	0.01		0.005	0.01	米国	【米国 ペカン、アーモンド、クルミ参照】
茶	1	1	○				0.072,0.477(\$)
ホップ	0.2	0.2		0.15			
その他のスパイス	1		申	0.02			0.0374-0.410(\$)(n=4)
その他のハーブ	0.03	0.03		0.005	0.03	米国	【<0.004-0.010(n=3)(バジル)(米国)】
牛の筋肉	0.02	0.01			0.02	米国	【<0.002(動物用医薬品由来)(米国)】
豚の筋肉	0.02				0.02	豪州	【豚の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.01					
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1			
豚の脂肪	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.003-0.0055(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.01					
牛の肝臓	0.1	0.1		0.1			
豚の肝臓	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.003-0.0054(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.1					
牛の腎臓	0.06	0.06		0.05	0.06	米国	(牛の食用部分参照)
豚の腎臓	0.01	0.01			0.01	豪州	【<0.002-0.0021(n=5)(投与後21日)(動物用医薬品由来)(豪州)】
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	0.06	0.06			0.06	米国	【0.007(動物用医薬品由来)(米国)】
豚の食用部分	0.02	0.02			0.02	米国	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.1					
乳	0.02	0.02			0.02	豪州	【<0.001-0.023(n=66),0.0021-0.014(n=54)(動物用医薬品由来)(豪州)】
とうがらし(乾燥させたもの)	0.5	0.2		0.5			

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。  
(#)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。

アバメクチン推定摂取量 (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
大豆	0.005	● 0.005	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
小豆類	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ばれいしょ	0.01	0.004	0.4	0.2	0.3	0.1	0.4	0.2	0.4	0.1
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.01	0.004	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
かんしょ	0.01	0.004	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
やまいも (長いもをいう。)	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のいも類	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	0.2	0.0325	1.9	0.3	0.9	0.1	2.3	0.4	1.8	0.3
たまねぎ	0.005	● 0.005	0.2	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1
ねぎ (リーキを含む。)	0.1	0.011	0.9	0.1	0.4	0.0	0.7	0.1	1.1	0.1
にんにく	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.03	● 0.03	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.05	0.008	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
トマト	0.3	0.0593	9.6	1.9	5.7	1.1	9.6	1.9	11.0	2.2
ピーマン	0.5	0.09	2.4	0.4	1.1	0.2	3.8	0.7	2.5	0.4
なす	0.2	0.036	2.4	0.4	0.4	0.1	2.0	0.4	3.4	0.6
その他のなす科野菜	0.2	● 0.2	0.2	0.2	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.2	0.0335	4.1	0.7	1.9	0.3	2.8	0.5	5.1	0.9
すいか	0.05	0.009	0.4	0.1	0.3	0.0	0.7	0.1	0.6	0.1
メロン類果実	0.05	0.009	0.2	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.2	0.0
その他のうり科野菜	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.08	● 0.08	0.2	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0	0.3	0.3
その他の野菜	0.08	● 0.08	1.1	1.1	0.5	0.5	0.8	0.8	1.1	1.1
みかん	0.02	0.0055	0.4	0.1	0.3	0.1	0.0	0.0	0.5	0.1
なつみかんの果実全体	0.1	0.0185	0.1	0.0	0.1	0.0	0.5	0.1	0.2	0.0
レモン	0.1	0.0185	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.1	0.0185	0.7	0.1	1.5	0.3	1.3	0.2	0.4	0.1
グレープフルーツ	0.1	0.0185	0.4	0.1	0.2	0.0	0.9	0.2	0.4	0.1
ライム	0.1	0.0185	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	0.1	0.0185	0.6	0.1	0.3	0.0	0.3	0.0	1.0	0.2
りんご	0.02	0.005	0.5	0.1	0.6	0.2	0.4	0.1	0.6	0.2
日本なし	0.02	0.0055	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.1	0.2	0.0
西洋なし	0.02	0.0055	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マルメロ	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (プルーンを含む。)	0.09	● 0.09	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	0.09	● 0.09	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.2	0.029	1.1	0.2	1.6	0.2	1.0	0.2	1.2	0.2
ラズベリー	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	● 0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.02	0.0026	0.2	0.0	0.2	0.0	0.4	0.1	0.2	0.0
バナナ	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.01	● 0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.02	0.015	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ぎんなん	0.005	● 0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ペカン	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.01	0.004	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	1	0.275	6.6	1.8	1.0	0.3	3.7	1.0	9.4	2.6
ホップ	0.2	0.048	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	1	0.1414	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0
その他のハーブ	0.03	0.006	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	筋肉 0.02 脂肪 0.1	5.8	2.1	4.3	1.6	6.4	2.3	4.1	1.5
陸棲哺乳類の食用部分 (肉類除く)	0.1	● 0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	0.5	0.1	0.1
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.004	5.3	1.1	6.6	1.3	7.3	1.5	4.3	0.9
とうがらし (乾燥させたもの)	0.5	● 0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
計			46.7	12.2	29.2	7.3	47.2	12.0	51.4	13.1
ADI比 (%)			141.4	36.9	295.2	74.0	134.5	34.1	152.8	39.0

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

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

●: 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。

## アパメクチン推定摂取量 (短期) : 一般(1歳以上)

食品名 (%) (1日当たり)	食品名 (ESM/ARFD)	推定 (ppm)	推定 (ppm)	ESM (%)	ESM/ARFD (%)
大豆	大豆	0.005	0.005	0.0	0
小豆類	いんげん	0.005	0.005	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.1	2
さといも類 (やつがしらを含む。)	さといも	0.01	0.01	0.1	2
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.1	2
やまいも (長いもをいう。)	やまいも	0.01	0.01	0.1	2
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.1	0.1	0.6	10
	非結球レタス類	0.1	0.1	0.4	8
	レタス	0.1	0.1	0.6	10
たまねぎ	たまねぎ	0.005	0.005	0.0	0
ねぎ (リーキを含む。)	ねぎ	0.1	0.1	0.4	8
にんにく	にんにく	0.005	0.005	0.0	0
セロリ	セロリ	0.03	0.03	0.2	4
その他のせり科野菜	せり	0.05	0.05	0.1	2
トマト	トマト	0.3	0.097	1.1	20
ピーマン	ピーマン	0.5	0.5	1.3	30
なす	なす	0.2	0.2	1.3	30
その他のなす科野菜	とうがらし (生)	0.2	0.2	0.3	6
	ししとう	0.2	0.2	0.2	4
きゅうり (ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	0.2	1.3	30
すいか	すいか	0.05	0.05	1.6	30
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	0.8	20
その他のうり科野菜	とうがん	0.01	0.01	0.2	4
	にがうり	0.01	0.01	0.1	2
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.08	0.08	0.2	4
	ずいき	0.08	0.08	0.8	20
	もやし	0.08	0.08	0.2	4
その他の野菜	れんこん	0.08	0.08	0.5	10
	そら豆 (生)	0.08	0.08	0.2	4
	みかん	0.02	0.02	0.2	4
なつみかんの果実全体	なつみかん	0.1	0.1	1.2	20
レモン	レモン	0.1	0.1	0.2	4
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.1	0.1	0.9	20
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.0	20
グレープフルーツ	グレープフルーツ	0.1	0.1	1.7	30
その他のかんきつ類果実	きんかん	0.1	0.1	0.2	4
	ぼんかん	0.1	0.1	1.1	20
	ゆず	0.1	0.1	0.2	4
	すだち	0.1	0.1	0.2	4
	りんご	りんご	0.02	0.02	0.3
りんご	りんご果汁	0.02	0.02	0.2	4
日本なし	日本なし	0.02	0.02	0.3	6
西洋なし	西洋なし	0.02	0.02	0.3	6
すもも (ブルーを含む。)	ブルー	0.09	0.09	0.5	10
おうとう (チェリーを含む。)	おうとう	0.09	0.09	0.2	4
いちご	いちご	0.2	0.2	0.8	20
ぶどう	ぶどう	0.02	0.02	0.3	6
アボカド	アボカド	0.02	0.02	0.1	2
マンゴー	マンゴー	0.01	0.01	0.1	2
その他の果実	いちじく	0.005	0.005	0.0	0
ぎんなん	ぎんなん	0.005	0.005	0.0	0
くり	くり	0.01	0.01	0.0	0
アーモンド	アーモンド	0.01	0.01	0.0	0
くるみ	くるみ	0.01	0.01	0.0	0
茶	緑茶類	1	1	0.6	10
ホップ	ホップ	0.2	0.2	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。

○ : 基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARFDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度 (HR) を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

## アバメクチン推定摂取量(短期)：幼小児(1~6歳)

食品名 (食品群名を含む。)	食品名 (ESTI, 食品群名を含む。)	推定値 (mg)	推定値 (DPT)	ESTI (%)	ESTI/ARFD (%)
大豆	大豆	0.005	0.005	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	0.01	0.01	0.2	4
さといも類(やつがしらを含む。)	さといも	0.01	0.01	0.1	2
かんしょ	かんしょ	0.01	0.01	0.3	6
やまいも(長いもをいう。)	やまいも	0.01	0.01	0.1	2
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	レタス類	0.1	0.1	1.0	20
	非結球レタス類	0.1	0.1	1.4	30
	レタス	0.1	0.1	0.9	20
たまねぎ	たまねぎ	0.005	0.005	0.1	2
ねぎ(リーキを含む。)	ねぎ	0.1	0.1	0.6	10
にんにく	にんにく	0.005	0.005	0.0	0
トマト	トマト	0.3	0.097	2.6	50
ピーマン	ピーマン	0.5	0.5	3.3	70
なす	なす	0.2	0.2	3.1	60
きゅうり(ガーキンを含む。)	きゅうり	0.2	0.2	2.9	60
すいか	すいか	0.05	0.05	4.3	90
メロン類果実	メロン	0.05	0.05	1.5	30
しょうが	しょうが	0.01	0.01	0.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	0.08	0.08	0.3	6
その他の野菜	もやし	0.08	0.08	0.3	6
	れんこん	0.08	0.08	0.8	20
みかん	みかん	0.02	0.02	0.5	10
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	オレンジ	0.1	0.1	2.7	50
	オレンジ果汁	0.1	0.1	1.8	40
りんご	りんご	0.02	0.02	0.6	10
	りんご果汁	0.02	0.02	0.7	10
日本なし	日本なし	0.02	0.02	0.6	10
いちご	いちご	0.2	0.2	2.2	40
ぶどう	ぶどう	0.02	0.02	0.6	10
茶	緑茶類	1	1	1.0	20

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

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

○：基準値を用いて試算した場合にいずれかの集団においてARFDを超えた食品について、作物残留試験の結果が4例以上ある場合は、最高残留濃度(HR)を用いて短期摂取量の推計の精密化を図った。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年4月9日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年4月4日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼(新規:なす、すいか等)
平成24年2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25年3月12日	残留農薬基準告示
平成26年1月16日	インポートトレランス申請(レタス、いちご、ぶどう)
平成27年2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:かんきつ、きゅうり、トマト)
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12月22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7月12日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年7月22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12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        |
| 鱒渕 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申

アバメクチン

食品名	残留基準値	
	ppm	
大豆	0.005	※今回基準値を設定するアバメクチンとは、アベルメクチンB <sub>1a</sub> 、アベルメクチンB <sub>1b</sub> 及び代謝物[b]【8,9-Z-アベルメクチンB <sub>1a</sub> 】の総和をいう。
小豆類 <sup>注1)</sup>	0.005	
らっかせい	0.005	
その他の豆類 <sup>注2)</sup>	0.005	
ばれいしょ	0.01	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。
さといも類(やつがしらを含む。)	0.01	
かんしょ	0.01	
やまいも(長いもをいう。)	0.01	
その他のいも類 <sup>注3)</sup>	0.01	
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	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。
たまねぎ	0.005	
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	
にんにく	0.005	注3)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。
セロリ	0.03	
その他のせり科野菜 <sup>注4)</sup>	0.05	注4)「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。
トマト	0.3	
ピーマン	0.5	
なす	0.2	
その他のなす科野菜 <sup>注5)</sup>	0.2	
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.2	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。
すいか	0.05	
メロン類果実	0.05	
その他のうり科野菜 <sup>注6)</sup>	0.01	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。
しょうが	0.01	
未成熟いんげん	0.08	
その他の野菜 <sup>注7)</sup>	0.08	
みかん	0.02	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。
なつみかんの果実全体	0.1	
レモン	0.1	
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.1	
グレープフルーツ	0.1	
ライム	0.1	
その他のかんきつ類果実 <sup>注8)</sup>	0.1	
りんご	0.02	
日本なし	0.02	
西洋なし	0.02	
マルメロ	0.01	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。
ネクタリン	0.09	
あんず(アブリコットを含む。)	0.09	
すもも(プルーンを含む。)	0.09	
おうとう(チェリーを含む。)	0.09	
いちご	0.2	
ラズベリー	0.05	
ブラックベリー	0.05	
ぶどう	0.02	

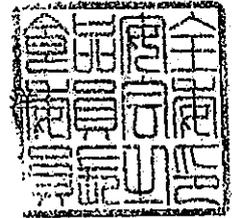
食品名	残留基準値	
	ppm	
パパイヤ	0.02	注9)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。
アボカド	0.02	
マンゴー	0.01	
その他の果実 <sup>注9)</sup>	0.005	
綿実	0.02	
ぎんなん	0.005	注10)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。
くり	0.01	
ペカン	0.01	
アーモンド	0.01	
くるみ	0.01	
その他のナッツ類 <sup>注10)</sup>	0.01	
茶	1	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。
ホップ	0.2	
その他のスパイス <sup>注11)</sup>	1	
その他のハーブ <sup>注12)</sup>	0.03	注12)「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。
牛の筋肉	0.02	
豚の筋肉	0.02	
牛の脂肪	0.1	
豚の脂肪	0.02	
牛の肝臓	0.1	
豚の肝臓	0.02	
牛の腎臓	0.06	
豚の腎臓	0.01	
牛の食用部分 <sup>注13)</sup>	0.06	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。
豚の食用部分	0.02	
乳	0.02	
とうがらし(乾燥させたもの)	0.5	



府食第933号  
平成27年12月22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アパメクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

アパメクチンの一日摂取許容量を0.0006 mg/kg 体重/日、急性参照用量を0.005 mg/kg 体重と設定する。

別添

# 農薬・動物用医薬品評価書

## アバメクチン

(第2版)

2015年12月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	8
○ 要約	10
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要	11
1. 用途	11
2. 有効成分の一般名	11
3. 化学名	11
4. 分子式	12
5. 分子量	12
6. 構造式	12
7. 開発の経緯	12
II. 安全性に係る試験の概要	13
1. 動物体内運命試験（ラット）	13
(1) 吸収	13
(2) 分布	14
(3) 代謝	16
(4) 排泄	18
2. 植物体内運命試験	20
(1) トマト	20
(2) セルリー	21
(3) わた（葉面塗布）	22
(4) わた（植物体散布）	23
(5) かんきつ	24
3. 土壌中運命試験	25
(1) 好氣的土壌中運命試験	25
(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験	26
(3) 土壌吸脱着試験①	26
(4) 土壌吸脱着試験②	27
4. 水中運命試験	27
(1) 加水分解試験	27
(2) 水中光分解試験（緩衝液）	27
(3) 水中光分解試験（自然水）	28

5. 土壌残留試験	28
6. 作物残留試験	28
7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験	29
(1) 薬物動態試験 (牛、皮下投与)	29
(2) 残留試験 (牛)	30
(3) 薬物動態試験 (山羊)	32
(4) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)	32
(5) 残留試験 (豚)	34
8. 一般薬理試験	34
9. 急性毒性試験	35
(1) 急性毒性試験 (原体)	35
(2) 急性毒性試験 (アベルメクテン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b])	37
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	38
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	38
11. 亜急性毒性試験	38
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	38
(2) 18週間亜急性毒性試験 (イヌ)	39
(3) 85日間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	40
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	41
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	41
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	41
(3) 21か月間発がん性試験 (マウス)	42
13. 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)	44
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	44
(4) 発達神経毒性試験 (ラット) ①	44
(5) 発達神経毒性試験 (ラット) ②	45
14. 遺伝毒性試験	45
15. その他の試験	46
(1) 毒性発現に関するメカニズム試験	46
(2) 発生毒性試験 (GF-1 マウス)	56
III. 食品健康影響評価	60
・別紙1: 代謝物/分解物略称	68
・別紙2: 検査値等略称	69
・別紙3: 作物残留試験成績 (国内)	70

・別紙 4：作物残留試験成績（海外） .....	74
・別紙 5：推定摂取量 .....	77
・参照 .....	78

## <審議の経緯>

### —第1版関係—

- |       |     |     |  |
|-------|-----|-----|--|
| 2005年 | 11月 | 29日 | 残留農薬基準告示（参照1）  |
| 2007年 | 4月  | 9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0409004号） |
| 2007年 | 4月  | 10日 | 関係書類の接受（参照2、85～88）                                       |
| 2007年 | 4月  | 12日 | 第186回食品安全委員会（要請事項説明）                                     |
| 2008年 | 4月  | 4日  | 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：なす、すいか等）            |
| 2008年 | 5月  | 7日  | 追加資料受理（参照3～53）   |
| 2009年 | 3月  | 10日 | 追加資料受理（参照54）   |
| 2009年 | 3月  | 13日 | 第29回農薬専門調査会総合評価第二部会                                      |
| 2010年 | 2月  | 18日 | 追加資料受理（参照55～56）  |
| 2010年 | 9月  | 22日 | 追加資料受理（参照57～76）  |
| 2010年 | 10月 | 1日  | 第3回農薬専門調査会評価第二部会   |
| 2010年 | 11月 | 29日 | 第4回農薬専門調査会評価第二部会   |
| 2011年 | 2月  | 1日  | 第70回農薬専門調査会幹事会   |
| 2011年 | 5月  | 27日 | 第131回動物用医薬品専門調査会   |
| 2011年 | 10月 | 6日  | 第402回食品安全委員会（報告）   |
| 2011年 | 10月 | 6日  | から11月4日まで 国民からの御意見・情報の募集                                 |
| 2012年 | 1月  | 13日 | 第79回農薬専門調査会幹事会   |
| 2012年 | 2月  | 7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                  |
| 2012年 | 2月  | 9日  | 第418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89）                |
| 2013年 | 3月  | 12日 | 残留農薬基準告示（参照90）   |

### —第2版関係—

- |       |    |     |  |
|-------|----|-----|--|
| 2014年 | 1月 | 16日 | インポートトレランス設定の要請（レタス、いちご等）  |
| 2015年 | 2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：トマト、きゅうり等）                  |
| 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5号）、関係書類の接受（参照91～108） |

2015年 6月 30日 第567回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2015年 9月 2日 第46回農薬専門調査会評価第二部会  
 2015年 10月 22日 第128回農薬専門調査会幹事会  
 2015年 11月 10日 第583回食品安全委員会（報告）  
 2015年 11月 11日 から12月10日まで 国民からの意見・情報の募集  
 2015年 12月 16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 12月 22日 第589回食品安全委員会（報告）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）

**<食品安全委員会委員名簿>**

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(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	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	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  
白井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

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\*\*\*

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  
白井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(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

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳

平塚 明  
福井義浩  
藤本成明  
細川正清

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

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

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) 上路雅子  
 西川秋佳\* (座長代理) 永田 清  
 三枝順三 (座長代理\*\*) 長野嘉介  
 赤池昭紀 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) 津田修治  
 赤池昭紀 (座長代理) 福井義浩  
 相磯成敏 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) 桑形麻樹子  
 松本清司 (座長代理) 腰岡政二  
 泉 啓介 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  
 納屋聖人 (座長代理) 佐々木有  
 浅野 哲 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) 川口博明  
 長野嘉介 (座長代理\*;  
 座長\*\*) 代田眞理子  
 山手丈至 (座長代理\*\*) 玉井郁巳

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

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)

三森国敏 (座長)	天間恭介	山口成夫
-----------	------	------

寺本昭二 (座長代理)  
石川さと子  
石川 整  
小川久美子  
寺岡宏樹

頭金正博  
能美健彦  
福所秋雄  
舞田正志  
松尾三郎

山崎浩史  
山手丈至  
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  
石川 整  
小川久美子

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  
渡邊敏明

## 要 約

16 員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である「アバメクチン」[CAS No. 71751-41-2 (アベルメクチン B1a : CAS No.65195-55-3 及びアベルメクチン B1b : CAS No.65195-56-4 の混合物)] 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、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の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）、植物体内運命（トマト、セルリー等）、作物等残留、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、アバメクチン投与による影響は、主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性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、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及びアベルメクチン B1a から光異性化により生成される代謝物[b]と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数 200（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数：2）で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験、85 日間亜急性毒性試験及び 1 年間慢性毒性試験の 0.5 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 0.005 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）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・寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アバメクチン（アベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b の混合物）

英名：abamectin (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

##### アベルメクチン B1a

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-ブチル]-21, 24-ジヒドロキシ-5', 11, 13, 22-テトラメチル-2-オキシノ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L-*arabino*-へキソピラノシル)-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L-*arabino*-へキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacos-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranoside

##### アベルメクチン B1b

和名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21, 24-ジヒドロキシ-6'-イソプロピル-5',11,13,22-テトラメチル-2-オキシノ-3,7,19-トリオキサテトラシクロ[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]ペンタコサ-10,14,16,22-テトラエン-6-スピロ-2'-(5',6'-ジヒドロ-2'*H*-ピラン)-12-イル=2,6-ジデオキシ-4-*O*-(2, 6-ジデオキシ-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L-*arabino*-へキソピラノシル)-3-*O*-メチル- $\alpha$ -L-*arabino*-へキソピラノシド

英名：(10*E*,14*E*,16*E*,22*Z*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentacos-10,14,16,22-tetraene-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 2,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranosyl)-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-*arabino*-hexopyranoside

CAS(アバメクチン : No.71751-41-2)

和名 : アベルメクチン B<sub>1</sub>

英名 : avermectin B<sub>1</sub>

※CAS No. アベルメクチン B<sub>1a</sub> : 65195-55-3

アベルメクチン B<sub>1b</sub> : 65195-56-4

#### 4. 分子式

アベルメクチン B<sub>1a</sub> : C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>

アベルメクチン B<sub>1b</sub> : C<sub>47</sub>H<sub>70</sub>O<sub>14</sub>

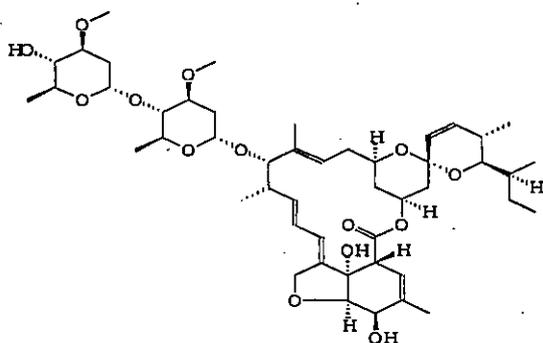
#### 5. 分子量

アベルメクチン B<sub>1a</sub> : 873.1

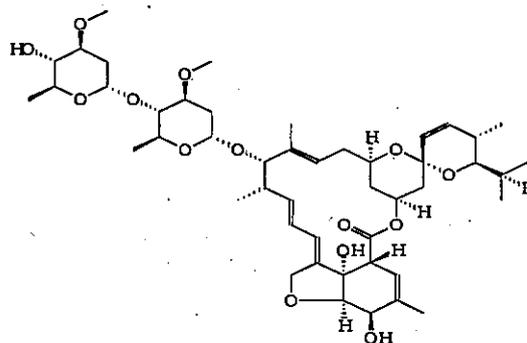
アベルメクチン B<sub>1b</sub> : 859.1

#### 6. 構造式

アベルメクチン B<sub>1a</sub>



アベルメクチン B<sub>1b</sub>



存在比は B<sub>1a</sub> ≥ 80%、B<sub>1b</sub> ≤ 20%

#### 7. 開発の経緯

アバメクチンは、16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤である。北里大学と米国メルク社の共同開発の中で、幅広い殺虫、殺ダニ、殺線虫活性を有するマクロライド系の化合物が見いだされ、アバメクチンが開発された。マクロライド系化合物は GABA (γ-アミノ酪酸) アゴニストとして働き、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用して神経シグナルを阻害し、最終的には死に至らしめる。

アバメクチンは、日本では 2013 年に農薬登録され、海外では米国、カナダを始め 90 か国以上で農薬として登録されている。また、動物用医薬品として、海外において牛、羊等の家畜を対象とした内部寄生虫(線虫類等)及び外部寄生虫(ダニ類等)の駆除剤(皮下投与剤、外皮塗布剤等)として使用されている。日本では動物用及びヒト用医薬品として承認されていない。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大: トマト、きゅうり等)及びインポートトレランス設定(レタス、いちご等)の要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

アバメクチンはアベルメクチン B1a とアベルメクチン B1b の混合物であり、以下「アバメクチン」と表した場合は、これらの混合物を指す。

各種運命試験 [II. 1~4] は、アベルメクチン B1a のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a」という。）、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 又は 23 位のいずれか 1 か所の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a」という。）、C5 位の水素を  $^3\text{H}$  で標識したもの（以下「 $^3\text{H}$ -B1a」という）及びアベルメクチン B1b のアベルメクチン骨格の 23 位の炭素のみを  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b」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）からアバメクチンの濃度（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、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（ラット）

#### (1) 吸収

##### ① 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a 又は [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b を 0.5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「低用量」という。）又は 5 mg/kg 体重（以下 [1.] において「高用量」という。）で単回経口投与<sup>1</sup>し、血中濃度推移が検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず投与 4~8 時間後までに  $C_{\text{max}}$  に達した。 $T_{1/2}$  は [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1b より [abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a で、また雄より雌でやや長くなる傾向が認められた。

また、Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23- $^{14}\text{C}$ ]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）した際の血中濃度推移についても検討された。血中濃度は投与開始 3 日後からほぼ一定（約 0.045  $\mu\text{g/g}$ ）となり、投与終了後には急速に減少し、投与終了から 1 日後には 0.02  $\mu\text{g/g}$  以下となった。（参照 4~6）

<sup>1</sup> 動物体内運命試験の溶媒は、アベルメクチン B1a についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 3/2(v/v)になる溶媒、また、アベルメクチン B1b についてはポリエチレングリコール 200/エタノールが 4/2(v/v)になる溶媒を用いた。

表 1 血中薬物動態学的パラメータ

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a				[abe-23- <sup>14</sup> C]B1b			
	0.5		5		0.5		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	4	8	8	8	8	4	4	8
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.057	0.049	0.62	0.52	0.044	0.048	0.49	0.42
T <sub>1/2</sub> (hr)	19	24	26	35	9	13	14	21
AUC (hr·μg/g)	1.2	1.3	17.0	18.0	0.72	0.86	9.0	11.5

② 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)④]より得られた尿 (ケージ洗浄液を含む)、胆汁及びカーカス<sup>2</sup>中の放射能の合計から算出された見かけの吸収率は、雄及び雌でそれぞれ 11.7 及び 23.0%であった。一方、吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を經由せずに消化管及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の T<sub>max</sub> 時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、経口投与後に急速に吸収されることが示唆され、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。(参照 4)

(2) 分布

① 単回経口投与

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 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。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

投与量及び性別にかかわらず T<sub>max</sub> 付近では副腎、肝臓、膵臓及び脂肪で放射能濃度が高く、投与 72 時間後には脂肪及び副腎の放射能濃度が高かった。

血中濃度推移検討試験[1. (1)①]の単回投与群において、投与 7 日後の主要組織中の残留放射能濃度を測定したところ、低用量群では、脂肪 (0.065~0.164 μg/g)、膵臓 (0.007~0.033 μg/g) 及び副腎 (0.006~0.012 μg/g) で、高用量群でも、脂肪 (0.95~1.56 μg/g)、膵臓 (0.061~0.309 μg/g) 及び副腎 (0.066~0.160 μg/g) で、放射能濃度が高かった。(参照 4、5)

<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 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	投与 72 時間後
0.5 mg/kg 体重	雄	副腎(1.05)、肝臓(0.879)、脂肪(0.777)、 膵臓(0.677)、腎臓(0.566)、甲状腺 (0.472)、心臓(0.437)、脾臓(0.363)、肺 (0.302)、骨格筋(0.253)、胸腺(0.248)、 血漿(0.124)、血液(0.075)	脂肪(0.114)、副腎(0.025)、甲状腺 (0.024)、肝臓(0.021)、膵臓(0.019)、 腎臓(0.018)、心臓(0.010)、胸腺 (0.010)、肺(0.009)、血漿(0.009)、 血液(0.002)
	雌	副腎(1.05)、膵臓(0.854)、肝臓(0.850)、 脂肪(0.730)、腎臓(0.534)、 甲状腺(0.479)、心臓(0.447)、脾臓 (0.416)、胸腺(0.325)、肺(0.319)、 卵巣(0.318)、骨格筋(0.247)、子宮 (0.160)、血漿(0.089)、血液(0.055)	脂肪(0.395)、副腎(0.118)、肝臓 (0.088)、膵臓(0.079)、甲状腺(0.058)、 腎臓(0.056)、卵巣(0.055)、脾臓 (0.046)、心臓(0.045)、肺(0.039)、胸 腺(0.036)、骨格筋(0.024)、子宮 (0.024)、骨(0.010)、血液(0.005)、 血漿(0.002)
5 mg/kg 体重	雄	副腎(10.3)、肝臓(9.42)、脂肪(9.40)、 膵臓(6.29)、甲状腺(4.98)、腎臓(4.96)、 心臓(4.37)、リンパ節(4.22)、肺(3.62)、 脾臓(3.29)、骨格筋(2.75)、胸腺(2.30)、 骨(1.16)、血漿(1.02)、血液(0.63)	脂肪(1.58)、副腎(0.330)、リンパ節 (0.286)、肝臓(0.264)、膵臓(0.232)、 腎臓(0.196)、甲状腺(0.152)、心臓 (0.130)、脾臓(0.103)、肺(0.097)、胸腺 (0.088)、骨格筋(0.088)、精巣(0.046)、 骨(0.041)、血漿(0.031)、血液(0.021)
	雌	副腎(10.9)、肝臓(10.6)、脂肪(9.27)、 膵臓(7.59)、腎臓(5.30)、甲状腺(5.16)、 心臓(4.92)、リンパ節(4.86)、卵巣 (4.39)、脾臓(4.28)、肺(3.60)、胸腺 (3.31)、骨格筋(2.51)、子宮(1.89)、血 漿(1.01)、血液(0.62)	脂肪(5.25)、副腎(1.37)、肝臓(1.15)、 膵臓(1.12)、リンパ節(0.836)、卵巣 (0.759)、腎臓(0.689)、甲状腺(0.681)、 心臓(0.596)、胸腺(0.514)、脾臓 (0.466)、肺(0.453)、骨格筋(0.333)、 子宮(0.269)、骨(0.131)、血漿(0.108)、 血液(0.067)

<sup>1)</sup> T<sub>max</sub>付近：低用量群は投与 6 時間後、高用量群は投与 8 時間後

## ② 反復経口投与

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回、連続 14 日間投与）し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

投与開始 14 日後の放射能分布は、低用量単回投与時と類似していたが、2~4 倍高い濃度であった。（参照 6）

表3 主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与開始 1 日後	投与開始 14 日後	投与終了 7 日後
脂肪(1.24)、副腎(0.40)、 肝臓(0.35)、膵臓(0.32)、 腎臓(0.22)、甲状腺(0.21)、 心臓(0.18)、脾臓(0.17)、 卵巣(0.17)、肺(0.13)、 胸腺(0.13)、筋肉(0.11)、 子宮(0.07)、血漿(0.04)、 血液(0.025)	脂肪(2.64)、副腎(0.78)、 膵臓(0.66)、肝臓(0.63)、 甲状腺(0.60)、心臓(0.33)、 腎臓(0.42)、脾臓(0.31)、 卵巣(0.31)、胸腺(0.26)、肺(0.24)、 筋肉(0.18)、子宮(0.12)、 血漿(0.07)、血液(0.043)	脂肪(0.473)、膵臓(0.044)、 甲状腺(0.038)、副腎(0.037)、 肝臓(0.024)、卵巣(0.023)、 脾臓(0.014)、腎臓(0.013)、 胸腺(0.012)、肺(0.010)、 心臓(0.008)、骨(0.006)、 筋肉(0.006)、子宮(0.004)、 血漿(0.001)、血液(0.0014)

③ 単回静脈内投与

Wistar ラット (一群雄 1 匹) に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

投与 6 及び 24 時間後の放射能濃度は、経口投与と同様であり、経口投与後の吸収が速やかであることが示唆された。(参照 4)

表4 主要組織中の残留放射能濃度(μg/g)

投与 6 時間後	投与 24 時間後
大腸*(3.03)、盲腸*(2.84)、小腸*(1.82)、 皮下脂肪(0.96)、腹腔内脂肪(0.89)、 ハーダー腺(0.82)、肝臓(0.68)、膵臓(0.51)、唾液 腺(0.49)、心臓(0.40)、腎臓(0.39)、胃(0.38)、 脾臓(0.32)、骨髄(0.24)、胸腺(0.24)、 筋肉(0.23)、肺(0.23)、血液(0.07)	大腸*(4.37)、盲腸*(2.11)、小腸*(1.08)、 ハーダー腺(0.85)、腹腔内脂肪(0.81)、 皮下脂肪(0.72)、肝臓(0.34)、腎臓(0.30)、 膵臓(0.28)、唾液腺(0.25)、脾臓(0.23)、 胃(0.23)、心臓(0.21)、骨髄(0.15)、胸腺(0.14)、 肺(0.13)、筋肉(0.12)、血液(0.04)

注) ラジオルミノグラフィーによって測定した

\*: 内容物を含む

(3) 代謝

[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 又は[abe-23-<sup>14</sup>C]B1b の単回経口投与による排泄試験[1. (4) ①]で得られた投与後 168 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[1. (4) ④]で得られた投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁並びに体内分布試験[1. (2) ①]で得られた高用量群の投与 8~72 時間後の脂肪及び筋肉を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物は表 5 に示されている。

尿、糞及び胆汁中の代謝物パターンに、雌雄及び投与量による差は認められなかった。また、アベルメクチン B1a 及び B1b の代謝パターンも同じであると考えられた。

また、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a の反復経口投与による排泄試験[1. (4) ②]の投与開始 20 日後までの尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中には 10 種類、糞中には 8 種類以上の成分が存在した。糞中では未変化の

アベルメクチン B1a が一日投与量の約 40%存在したが、尿中にはアベルメクチン B1a は存在しなかった。そのほかに同定された代謝物はなかった。

ラットにおけるアベルメクチン B1a 及び B1b の主要代謝経路は、脱メチル化、水酸化、オレアンドロシル環の開裂及び酸化反応を経て進行するものと考えられた。(参照 5~7)

表 5 尿、糞、胆汁、脂肪及び筋肉における代謝物 (単回経口投与、%TAR)

標識体	投与量 <sup>1)</sup>	性別	試料	アベルメクチン B1a 又は B1b	代謝物
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	0.5	雄	尿	—	[i](0.39)、[j](0.27)、[g](0.11)、[k](0.09)、[n](0.08)、[m](0.01)
			糞	27.3	[h](19.3)、[j](12.5)、[i](7.5)、[k](6.6)、[g](5.7)、[n](1.7)、[m](1.6)、[l](0.99)
		雌	尿	—	[i](0.17)、[g](0.09)、[j](0.06)、[n](0.05)、[k](0.02)、[m]( $<0.01$ )
			糞	44.9	[h](23.1)、[g](4.8)、[i](4.6)、[j](4.2)、[k](2.2)、[m](0.8)、[l](0.5)、[n](0.5)
	5	雄	尿	—	[i](0.41)、[j](0.37)、[k](0.17)、[g](0.15)、[n](0.12)、[m](0.01)
			糞	24.9	[h](21.8)、[j](13.4)、[i](7.6)、[g](4.2)、[m](1.2)、[l](0.95)
		雌	尿	—	[i](0.31)、[j](0.15)、[g](0.11)、[n](0.10)、[k](0.06)、[m](0.01)
			糞	28.1	[h](27.0)、[j](9.1)、[k](5.8)、[i](4.8)、[g](2.8)、[m](1.3)、[n](1.2)、[l](1.0)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1b	0.5	雄	尿	—	[g](2.6)、[j](0.49)、 9 種類の未同定成分 (それぞれ 0.02~0.51)
			糞	14.1	[j](27.9)、[g](21.3)、[h](9.5)、 16 種類の未同定成分 (それぞれ 0.2~3.0)
		雌	尿	—	[g](2.58)、[j](0.28)、 9 種類の未同定成分 (それぞれ 0.01~0.13)
			糞	16.2	[j](21.2)、[g](18.7)、[h](14.2)、 16 種類の未同定成分 (それぞれ 0.3~2.7)
	5	雄	尿	—	[g](2.24)、[j](0.70)、 8 種類の未同定成分 (それぞれ 0.04~0.39)
			糞	9.2	[j](32.3)、[g](13.6)、[h](6.8)、 16 種類の未同定成分 (それぞれ 0.2~5.2)
		雌	尿	—	[g](2.57)、[j](0.23)、 8 種類の未同定成分 (それぞれ 0.02~0.37)
			糞	17.4	[j](21.0)、[g](20.6)、[h](14.1)、 16 種類の未同定成分 (それぞれ 0.3~2.9)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	0.5	雄	尿	0.07 <sup>2)</sup>	[j](0.37)、[k](0.14)、[i](0.06)、[h](0.05) <sup>2)</sup> 、 [g](0.02)、[m](0.01)、[n](0.01)

			糞	57.2	[h](2.2)、[i](0.71)、[j](0.66)、[g](0.49)、 [k](0.22)、[n](0.13)、[l](0.06)、[m](0.06)
			胆汁	0.12	[k](1.20)、[j](0.78)、[h](0.38)、[m](0.20)、 [i](0.08)
		雌	尿	0.06 <sup>2)</sup>	[j](0.11)、[k](0.04)、[i](0.03)、[g](0.01)、 [h](0.01) <sup>2)</sup> 、[m](0.01)、[n](0.01)
			糞	22.9	[h](1.07)、[i](0.16)、[j](0.16)、[g](0.12)、 [k](0.11)、[m](0.05)、[n](0.05)、[l](0.04)
			胆汁	0.17	[k](0.56)、[j](0.38)、[h](0.27)、[m](0.15)、 [i](0.03)
[abe-23- <sup>14</sup> C] B1a	5	雄+	脂肪 <sup>3)</sup>	91.6	[h](1.7)、[g](0.55)、[i](0.54)、[m](0.33)
		雌	筋肉 <sup>3)</sup>	71.8	[h](19.2)、[i](3.2)、[g](1.6)、[m](0.57)

—：検出されず

<sup>1)</sup> mg/kg 体重

<sup>2)</sup> 糞由来のアベルメクチン B1a 又は代謝物[h]が混入したと考えられる。

<sup>3)</sup> 組織中総残留放射能 (TRR) に対する割合(%)

#### (4) 排泄

##### ① 尿及び糞中排泄 (単回経口投与)

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 又は [abe-23-<sup>14</sup>C]B1b を低用量又は高用量で単回経口投与し、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。

標識位置、投与量及び性別にかかわらず、投与放射能は投与後 168 時間で 93%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、そのうち糞中に 88.7~95.1%TAR が排泄された。(参照 4、5)

表 6 尿及び糞中排泄率 (単回経口投与、%TAR)

化合物	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a							
	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌	
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	0.97	79.7	0.37	68.2	1.27	72.7	0.74	46.7
168 時間	1.37	92.8	0.72	93.9	1.88	94.5	1.22	95.1
化合物	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1b							
投与量	0.5 mg/kg 体重				5 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
48 時間	4.57	89.5	3.59	78.6	4.11	84.6	3.15	66.7
168 時間	4.86	93.2	3.91	90.8	4.34	88.7	4.09	92.5

注) 投与後 168 時間の尿サンプルにはケージ洗浄液を含む。

② 尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar ラット（一群雌 4 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で反復経口投与（1 日 1 回連続 14 日間投与）し、排泄試験が実施された。

投与開始後 1～14 日及び投与終了後 1～6 日（投与開始後 15～20 日）の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与放射能は投与終了 6 日後までに、尿及び糞中に 97.2%TAR が排泄された。主に糞中に排泄され、尿中への排泄は 1%TAR 未満であった。（参照 6）

表 7 尿及び糞中排泄率（反復経口投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日	
	尿	糞
投与開始後 1～14 日	0.72	90.2
投与終了後 1～6 日	0.07	6.2
合計	0.79	96.4

注) 投与終了後 1～6 日の尿試料にはケージ洗浄液を含む。

③ 尿及び糞中排泄（単回静脈内投与）

Wistar ラット（一群雄 4 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を低用量で単回静脈内投与し、排泄試験が実施された。

投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 4）

表 8 投与後 6 及び 24 時間の尿及び糞中排泄率（単回静脈内投与、%TAR）

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重	
	尿	糞
6 時間	0.12	0.01
24 時間	0.73	33.7

④ 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 6 匹）に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a 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 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率は表 9 に示されている。

胆汁中排泄率が雄及び雌でそれぞれ 4.39 及び 2.94%TAR と低いにもかかわらず、糞中に 90%以上が排泄されたことから、胆汁を経由しない消化管中への排泄、すなわち吸収された検体が血液により消化管へ運ばれ、膜輸送タンパクである P-糖タンパク（以下「ABCB1」という。）によりエネルギー依存的に排泄される経路が示唆され、主要排泄経路であると考えられた。（参照 4）

表9 投与後48時間の尿、糞及び胆汁中排泄率並びにカーカス残留率(%TAR)

標識体、投与量	[abe-23- <sup>14</sup> C]B1a、0.5 mg/kg 体重/日							
	雄				雌			
性別								
試料	尿	糞	胆汁	カーカス	尿	糞	胆汁	カーカス
48時間	1.01*	66.0	4.39	6.31	0.70*	26.4	2.94	19.3

\*：ケージ洗浄液を含む

## 2. 植物体内運命試験

### (1) トマト

温室栽培のトマト(品種:Marmande)に、[abe-23-<sup>14</sup>C]B1aを25.4~27.1 g ai/haの用量で、第3花序開花期から7日間隔で5回散布(標準処理区:総散布量132 g ai/ha)、又は275~286 g ai/haの用量で、第3花序開花期から14日間隔で3回散布(過剰処理区:総散布量842 g ai/ha)し、植物体内運命試験が実施された。

両処理区とも、最終散布(標準処理区では5回目、過剰処理区では3回目)1、3、7、14及び28日後に採取した葉及び果実を試料とした。標準処理区では3回目散布1時間後にも葉及び果実を採取した。

トマト試料中の放射能分布は表10に示されている。

果実表面洗浄液中の放射能は、最終散布1時間後には果実全体の84.5~90.8%TRR存在したが、最終散布28日後には76.6~85.8%TRRとなった。

両処理区で、いずれの試料中も未変化のアベルメクチンB1a及び代謝物[b](アベルメクチンB1aの8,9-Z異性体)を含む画分が主要成分であった。標準処理区では、最終散布1時間後の果実及び葉において、同画分がそれぞれ68.7及び75.2%TRR(0.14及び2.64 mg/kg)存在したが、最終散布28日後にはそれぞれ51.4及び33.6%TRR(0.07及び2.16 mg/kg)となった。過剰処理区では、最終散布1時間後の果実及び葉の画分は、それぞれ83.1及び84.4%TRR(1.29及び26.1 mg/kg)存在したが、最終散布28日後にはそれぞれ72.6及び50.5%TRR(0.42及び37.5 mg/kg)となった。

両処理区の果実及び葉で、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]が同定された。最終散布28日後の標準処理区において、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、果実中にはそれぞれ5.5、2.0、0.7及び1.0%TRR、葉中にはそれぞれ4.9、2.8、1.2及び2.1%TRRであった。葉では、10%TRRを超える成分が2種類(それぞれ20.5及び14.8%TRR)存在したが、同定されなかった。

最終散布28日後の過剰処理区の果実及び葉においても、代謝物[c]、[d]、[h]及び[o]は、いずれも4%TRR未満であった。葉では、10.3%TRRを占める成分が存在したが、同定されなかった。(参照8)

表 10 トマト試料中の放射能分布 (mg/kg)

処理区：総散布量	標準処理区：132 g ai/ha				過剰処理区：842 g ai/ha			
試料	果実			葉	果実			葉
	全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)		全体 (mg/kg)	表面 (%TRR)	内部 (%TRR)	
3回目散布1時間後	0.314	95.3	5.7	3.87	/	/	/	/
最終散布1時間後	0.205	84.5	14.5	3.50	1.56	90.8	9.2	31.0
7日後	0.195	81.0	18.4	6.59	1.72	93.7	6.3	23.8
28日後	0.127	76.6	21.1	6.42	0.57	85.8	14.3	74.2

注) 残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度

果実表面：表面洗浄液中の放射能 (%TRR)

果実内部：洗浄後の果実における抽出性+非抽出性放射能 (%TRR)

/：試料採取せず

## (2) セルリー

セルリー (品種不明、移植時草丈約 15 cm) に、 $^3\text{H}$ -B1a 又は  $[\text{abe-}^{14}\text{C}]$ B1a を、移植 3 週間後から 7 日間隔で 4 回 (未成熟区)、又は移植 5 週間後から 7 日間隔で 10 回 (成熟区) 散布し、植物体内運命試験が実施された。

散布量、処理時期及び試料採取時期は表 11 に示されている。それぞれの採取時期に採取した茎及び葉を試料とした。

表 11 散布量、処理時期及び試料採取時期

処理区及び処理時期	標識体、処理量	試料採取時期
未成熟区： 移植 3 週間後から 4 回	$^3\text{H}$ -B1a : 11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}$ -B1a : 112 g ai/ha	最終処理 7、14、29、43 日後
	$[\text{abe-}^{14}\text{C}]$ B1a : 17 g ai/ha	最終処理直後、14 日後
成熟区： 移植 5 週間後から 10 回	$^3\text{H}$ -B1a : 11 g ai/ha	最終処理直後、
	$^3\text{H}$ -B1a : 112 g ai/ha	最終処理 1、3、7、15、22 日後
	$[\text{abe-}^{14}\text{C}]$ B1a : 17 g ai/ha	最終処理直後、7 日後

セルリー試料中の放射能分布は表 12 に示されている。

いずれの試料中においても、放射能は 4%TRR 未満であった。他の植物を用いた植物体内運命試験においても同様の傾向が認められ、散布したアベルメクチン B1a が急速に代謝を受け、生成した揮発性成分が消失したためと考えられた。いずれの処理区でも、葉及び茎試料中の放射能は経時的に減少した。

各試料中には未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物 [b] が存在した。

未成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉で 63.4~72.4%TRR、茎で 53.1~76.8%TRR 存在したが、処理 14 日後の葉及び茎ではそれぞれ 11.0~17.5 及び 21.7~30.5%TRR と減少した。代謝物 [b] は、処理直後の

葉及び茎で、それぞれ 5.1~10.5 及び 0.7~10.9%TRR、処理 14 日後の葉及び茎で、それぞれ 3.1~3.8 及び 3.7~4.6%TRR であった。処理 14 日後の葉及び茎では、それぞれ 34.1~43.3 及び 27.4~37.8%TRR の放射能が、極性画分に存在した。

成熟区では、未変化のアベルメクチン B1a が処理直後の葉及び茎で 10.8~28.4 及び 23.9~48.2%TRR 存在したが、処理 7 日後の葉及び茎ではそれぞれ 5.7~9.5 及び 11.5~35.8%TRR であった。処理 7 日後の葉及び茎では、それぞれ 40.9~45.4 及び 25.5~44.7%TRR の放射能が極性画分に存在した。未成熟区と同様、茎より葉で極性画分の存在比が多いのは、葉における光暴露量が多いため、アベルメクチン B1a が光分解されたことによるものと考えられた。成熟区においては、代謝物 [b] は処理直後の葉及び茎でそれぞれ 2.8~3.8 及び 2.3~5.4%TRR、処理 7 日後の葉及び茎でそれぞれ 1.2~1.8 及び 2.3~4.4%TRR であった。

成熟処理区の  $^3\text{H}$ -B1a : 112 g ai/ha 処理区で、茎及び葉の中極性画分をさらに分析した結果、代謝物 [d] 及び未同定成分の少なくとも 6 種類が存在したが、代謝物 [d] は 10%TRR 以下であった。(参照 9)

表 12 セルリー試料中の放射能分布 (mg/kg)

処理区	未成熟区					
標識体	$^3\text{H}$ -B1a				[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	2.74(1.3)	0.550(0.3)	26.8(1.4)	6.44(0.3)	9.57(1.7)	1.15(0.2)
14 日後	0.200(0.4)	0.061(0.1)	2.69(0.3)	0.851(0.1)	0.519(0.5)	0.142(0.1)
43 日後	0.012(0.2)	0.004(0.1)	0.097(0.2)	0.022(0.1)		
処理区	成熟区					
標識体	$^3\text{H}$ -B1a				[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a	
処理量	11 g ai/ha		112 g ai/ha		17 g ai/ha	
試料	葉	茎	葉	茎	葉	茎
最終処理直後	0.196(1.9)	0.029(0.6)	2.14(2.6)	0.400(1.0)	0.514(3.55)	0.037(0.6)
7 日後	0.096(1.6)	0.008(0.3)	1.13(1.4)	0.238(0.7)	0.197(1.5)	0.020(0.3)
22 日後	0.045(0.8)	0.005(0.2)	0.458(0.7)	0.051(0.2)		

注) 残留放射能濃度はアベルメクチン B1a 換算濃度  
( ) 内は%TRR / : 試料採取せず

### (3) わた (葉面塗布)

わた (品種 : Deltapin213) に、[abe- $^{14}\text{C}$ ]B1a を 100  $\mu\text{g}$ /葉の処理量で葉面塗布し、塗布直後、1/4、1、2、4 及び 8 日後に採取した葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

わたの葉における放射能分布は表 13 に示されている。

表 13 わたの葉における放射能分布 (%TAR)

試料	表面洗浄液		抽出液		非抽出性放射能
	全放射能	アベルメクチン B1a	全放射能	アベルメクチン B1a	
処理直後	99.7	99.2/99.4	0.6	0.4/0.6	0.1
1 日後	82.7	36.4/41.0	8.6	4.6/5.7	6.3
8 日後	19.3	1.0/1.7	15.9	2.6/3.0	23.1

注)アベルメクチン B1a は分析方法の異なる 2 種類の値があるため、その両方を / で区切って示した。

表面洗浄液及び抽出液中では表 13 に示されている未変化のアベルメクチン B1a のほか、代謝物[b]が存在した。代謝物[b]は、表面洗浄液中では処理 1/4 日後に 7.0%TAR 存在したが、処理 8 日後には 0.1%TAR に減少した。抽出液中では 0.3~0.8%TAR 存在した。(参照 10)

#### (4) わた (植物体散布)

わた (品種:試験①では Deltapin213、試験②では Deltapin41) に、[abe-<sup>14</sup>C]B1a を散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理濃度、散布量及び試料採取時期は表 14 に示されている。それぞれの時期に採取した根、幹、葉、包葉/萼、種子全体及び綿毛を試料とした。

表 14 処理濃度、散布量及び試料採取時期

試験	処理量	処理時期	試料採取時期
①	20 g ai/ha	結実期から 7 日間隔で 2 回	成熟期
②	22.4 g ai/ha	発芽から 40、90 及び 140 日後	最終処理 20 日後
	224 g ai/ha		

わた試料中の残留放射能濃度は表 15 に示されている。

各試料から放射能が検出され、散布後の移行が認められた。種子の放射能濃度は、試験①で 50 µg/kg、試験②の 22.4 g ai/ha 処理区及び 224 g ai/ha 処理区でそれぞれ 10.0 及び 85 µg/kg であった。

いずれの処理区の種子中にも、未変化のアベルメクチン B1a は検出されなかった。また、種子中のパルミチン酸、リノール酸等の脂肪酸から放射能が検出され、アベルメクチン B1a の代謝によって生じた炭素が脂肪酸に取り込まれることが示唆された。(参照 10)

表 15 わた試料中の残留放射能濃度 (µg/kg)

試験	処理量	根	幹	葉	包葉/萼	種子	綿毛
①	20 g ai/ha×2 回	25	70	396	228	50	37
②	22.4 g ai/ha×3 回	5.5	12.5	46.4	11.9	10.0	43.5
	224 g ai/ha×3 回	107	169	404	97	85	750

(5) かんきつ

ネーブルオレンジ、レモン及びグレープフルーツの果実表面に[abe-<sup>14</sup>C]B1a<sup>3</sup>を1回塗布し、塗布当日並びに1、2、4、8及び12週後に採取した果実を試料として、植物体内運命試験が実施された。

塗布量及び処理果実の状況は表 16 に示されている。

表 16 塗布量及び処理果実の状況

試験対象	塗布量	処理果実の状況
ネーブルオレンジ	4 µg/果実	成熟
	40 µg/果実	
レモン	4 µg/果実	緑色 (採取時成熟)
グレープフルーツ	4 µg/果実	未成熟

かんきつ試料中の放射能分布は表 17 に示されている。塗布当日は 98%TRR 以上の放射能が果実表面洗浄液中に存在したが、時間の経過とともに果皮中の放射能が増加した。果肉への移行は少量であった。

いずれの処理区でも、果実表面洗浄液中及び果皮の抽出物中には、未変化のアベルメクチン B1a 及び代謝物[b]のみが同定された。塗布直後の果実表面洗浄液中には、未変化のアベルメクチン B1a が 82.5~88.7%TRR 存在したが、処理 12 週後には 0.2~6.7%TRR であった。果皮抽出物中の未変化のアベルメクチン B1a は最大で 8.1%TRR であった。代謝物[b]は、いずれの試料中も 10%TRR 未満であった。(参照 11)

<sup>3</sup> 本試験では、アベルメクチン骨格の 3、7、11、13 及び 23 位の炭素を <sup>14</sup>C で標識したものを用了。

表 17 かんきつ試料中の放射能分布 (%TRR)

試料	ネーブルオレンジ (4 µg/果実)			レモン (4 µg/果実)		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.6	1.3	0	100	0	0
4 週後	52.3	40.6	7.1	28.8	58.1	13.1
12 週後	36.3	55.2	8.5	6.7	84.1	9.3
試料	グレープフルーツ (4 µg/果実)			ネーブルオレンジ (40 µg/果実)		
	果実表面	果皮	果肉	果実表面	果皮	果肉
塗布当日	98.4	1.7	0	98.6	1.4	0
4 週後	43.7	43.8	12.5	73.9	23.0	3.0
12 週後	32.7	58.8	8.6	40.9	54.7	4.3

注) 果実表面：果実表面洗浄液中の放射能

%TRR：果実表面、果皮及び果肉の残留放射能の合計を 100%としたときの割合

植物中での主要代謝経路としては、トマトではアベルメクチン B1a から異性化により代謝物[b]、ヒドロキシル化により代謝物[d]、脱メチル化により代謝物[h]がそれぞれ生じ、さらに代謝物[d]から酸化により代謝物[c]が生成され、また、マクロライド骨格が開裂し、スピロ環含有化合物の代謝物[o]も生成された。セルリーでは異性体[b]及びヒドロキシル体[d]の生成後、わた及びかんきつでは異性体[b]の生成後に、それぞれ低分子化合物になり、最終的には植物中の成分に同化する経路が考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的土壌中運命試験

[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を、壤土 (スイス) に 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20±2℃、暗条件で 365 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。

土壌より抽出された放射能は経時的に減少し、処理 365 日後 (試験終了時) には 30.6% TAR となった。試験終了時の非抽出性放射能は、33.9% TAR であり、また <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が試験終了時まで 27.6% TAR 発生した。

未変化のアベルメクチン B1a は、処理直後の 97.9% TAR から、試験終了時には 1.4% TAR まで減少した。分解物としては [c]、[d]、[e] 及び [f] が同定され、分解物 [c] 及び [d] は処理 28 日後にそれぞれ最大 10.3 及び 15.7% TAR となった。分解物 [e] は処理 168 日後に最大 8.5% TAR、分解物 [f] は処理 90 日後に最大 9.3% TAR 存在した。そのほか多くの成分が存在したが、いずれも 4.1% TAR 以下であった。

アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期は表 18 に示されている。(参照 12)

表 18 アベルメクチン B1a 及び分解物の推定半減期

	アベルメクチン B1a	分解物			
		[c]	[d]	[e]	[f]
推定半減期(日)	18.0	32.5	35.4	83.3	105

(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

壤土 (スイス) に [abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.22 mg/kg 乾土となるように添加し、20 ± 2°C、暗条件で好氣的に 27 日間インキュベートし、水を加えて湛水した後、窒素を通気して嫌氣的条件とし、さらに 120 日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

土壤より抽出された放射能は、湛水状態開始直後は 83.5% TAR であったが、試験終了時 (湛水状態開始 120 日後) には 67.2% TAR まで減少した。土壤の非抽出性放射能は湛水状態開始直後に 12.4% TAR であったが、試験終了時には 28.4% TAR であった。試験終了時の水層中放射能は 4.3% TAR であった。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、好氣条件終了時に 2.0% TAR 発生しており、嫌氣条件下ではほとんど発生量は増えなかった。

未変化のアベルメクチン B1a は、湛水状態開始直後には水層及び土壤中それぞれ 1.5 及び 30.6% TAR であったが、緩慢に減少し、試験終了時には水層及び土壤中それぞれ 0.2 及び 15.4% TAR であった。分解物は [c]、[d]、[e] 及び [f] が存在し、分解物 [c] は湛水 14 日後に土壤で最大 9.9% TAR 存在したが、試験終了時には土壤中 4.9% TAR であった。分解物 [d]、[e] 及び [f] は湛水状態開始直後に土壤中での最大値を示し、それぞれ 14.2、2.8 及び 4.4% TAR であった。そのほか未同定の成分が多数存在したが、いずれも 5% TAR 未満であった。

嫌氣的湛水土壤中におけるアベルメクチン B1a、分解物 [c] 及び [d] の推定半減期は、それぞれ 276、122 及び 270 日と算出された。(参照 12)

土壤中における主要分解経路としては、好氣的条件下では、アベルメクチン B1a は速やかに分解し、ヒドロキシル化により分解物 [d]、酸化により分解物 [c] が生じる。さらにヒドロキシル化して、最終的には CO<sub>2</sub> 及び結合残留物になった。嫌氣的条件下ではゆっくり分解し、最終的には結合残留物になる経路が考えられた。

(3) 土壤吸脱着試験①

5 種類の海外土壤 [壤質砂土 (ドイツ及びスイス)、砂壤土、壤土/シルト質壤土及びシルト質壤土 (いずれもスイス)] を用いて、アベルメクチン B1a の土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 76.8~334 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{adsoc}$  は 5,700~7,890 であった。また、脱着係数  $K_{des}$  は、第 1 回

脱着試験で 72.1~380、第 2 回試験で 87.0~362、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K^{des}_{oc}$  は、第 1 回試験で 5,640~7,590、第 2 回試験で 6,670~8,880 であった。(参照 13)

#### (4) 土壤吸脱着試験②

砂壤土(群馬)を用いて、アベルメクチン B1a の土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K^{ads}$  は 36.5、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K^{ads}_{oc}$  は 1,670 であった。また、脱着係数  $K^{des}$  は 92.7、有機炭素含有率により補正した脱着係数  $K^{des}_{oc}$  は、4,250 であった。(参照 14)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

pH 4 (フタル酸緩衝液)、pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に  $[abe-23-^{14}C]B1a$  を 0.11 mg/L となるように添加し、50°C、暗条件で 7 日間インキュベートし、加水分解試験(予備試験)が実施された。

pH 4、5 及び 7 では、 $[abe-23-^{14}C]B1a$  の分解は認められなかったため、25°C に換算した場合 1 年以上安定であると推定された。pH 9 では、試験開始時に  $[abe-23-^{14}C]B1a$  が 95.2% TAR 存在したが、7 日後には 58.9% TAR となった。

pH 9 の滅菌緩衝液に  $[abe-23-^{14}C]B1a$  を 0.11 mg/L となるように添加し、25°C で 36 日、50°C で 25 日、60°C で 11 日間、暗条件でインキュベートする加水分解試験(本試験)が実施された。

pH 9、25°C で、試験開始 32 日後に  $[abe-23-^{14}C]B1a$  は 89.3% TAR となり、推定半減期は 213 日と算出された。

分解物として、[p]、[q] 及び [r] が検出された。分解物 [p] は、25、50 及び 60°C でそれぞれ最大 6.7、24.6 及び 25.4% TAR 存在した。分解物 [q] 及び [r] は、25 及び 50°C では 1.5% TAR 以下であったが、60°C では分解物 [q] が最大 17.5% TAR、分解物 [r] が最大 15.6% TAR 存在した。(参照 15)

#### (2) 水中光分解試験(緩衝液)

pH 7 のリン酸滅菌緩衝液に  $[abe-23-^{14}C]B1a$  を 0.1 mg/L となるように添加し、 $24.7 \pm 0.7^\circ C$  でキセノン光(光強度: 38.8 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290 nm 未満をカット)を 37.5 日間照射(12 時間ごとに明暗を切り替え)し、水中光分解試験が実施された。

$[abe-23-^{14}C]B1a$  は、試験終了時に 1.6% TAR に減少した。分解物として、[b] が照射 13 時間後に最大 8.2% TAR 存在したが、その後減少し、照射 12 日後には検出されなくなった。分解物 [c] は照射 18 日後に最大で 5.6% TAR 存在した。暗所では  $[abe-23-^{14}C]B1a$  は安定であった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は 24 時間、東京における春の太陽光換算で 5.0 日と算出された。また分解物[b]の推定半減期は 41.4 時間、東京における春の太陽光換算で 8.6 日と算出された。(参照 16)

### (3) 水中光分解試験 (自然水)

滅菌自然水 (池水、採取地：英国、pH 7.37) に[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a を 0.53~0.55 mg/L となるように添加し、25.2°C でキセノン光 (光強度：21.0~21.2 W/m<sup>2</sup>、測定波長：290 nm 未満をカット) を 41.5 日間連続照射し、水中光分解試験が実施された。

[abe-23-<sup>14</sup>C]B1a は、試験終了時には 17.3% TAR に減少していた。分解物として [b] が、照射 14 日後に最大 9.2% TAR 存在し、試験終了時に 3.0% TAR となった。

アベルメクチン B1a の推定半減期は、東京における春の太陽光換算で 39.8 日と算出された。(参照 17)

水中分解経路としては、アベルメクチン B1a がエピメリ化し異性体[p]、又はマクロライド骨格が開裂して生成したジヒドロキシ化合物[q]を経て分解物[r]が生成された。光分解においては、酸化物[c]又は異性体[b]を経て、多くのマイナー化合物に分解され、最終的には無機化される経路が考えられた。

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土 (茨城) 及び沖積土・埴壤土 (高知) を用いて、アバメクチン、分解物[b]、[c]、[d]、[e]及び[f]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 19 に示されている。(参照 18)

表 19 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)	
			アバメクチン	アバメクチン +分解物合計
容器内 試験	0.25 mg/kg	火山灰土・軽埴土	21	24
		沖積土・埴壤土	45	64
ほ場試験	252 g ai/ha	火山灰土・軽埴土	7	8
		沖積土・埴壤土	5	5

\*：容器内試験で標準品、ほ場試験で乳剤を使用

## 6. 作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代

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。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]の含量の最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であった。（参照 19）

海外において、野菜、果物等を用いてアベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]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。アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したいちごの 0.076 mg/kg であった。（参照 89～102）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]を暴露評価対象物質として、食品中より摂取される推定摂取量が表 20 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からアバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）並びに代謝物[b]の含量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 20 食品中より摂取されるアバメクチン（アベルメクチン B1a 及び B1b）  
並びに代謝物[b]（含量）の推定摂取量

	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:56.1kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	6.92	2.30	5.54	9.01

## 7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験

### (1) 薬物動態試験（牛、皮下投与）

牛（12 頭）に、 $^3\text{H}$  標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、薬物動態試験が実施された。 $C_{\text{max}}$  は投与 1 及び 2 日後に見られ、約 0.09 mg/L であった。肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿における  $T_{1/2}$  はそれぞれ、4.6、5.7、5.6、8.1 及び 4.7 日であった。約 50% TAR が投与後 7 日以内の糞中に、1~2% TAR が尿中に排泄された。

肝臓では、親化合物であるアベルメクチン B1a が、と殺時点にかかわらず 34~61% TRR を占めた。脂肪では、アベルメクチン B1a の濃度は投与 7 日後の 52% TRR から 21 日後の 25% TRR へと減少した。アベルメクチン B1b は、肝臓では 1~5% TRR、脂肪では 0.5~5% TRR を占めた。

親化合物に加え、肝臓中及びコレステロールエステラーゼ処理した脂肪中の主要非極性代謝画分から代謝物[g]が同定された。（参照 85、86）

牛に、 $^3\text{H}$  標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、総残留放射能及びアバメクチンの消失が調べられた。

投与後いずれの時点においても、肝臓及び脂肪中の総残留物は、腎臓及び筋肉中よりも有意に高かった。親化合物であるアベルメクチン B1a が、調べた全ての組織中総残留物における主要なものであった。従って、肝臓及び脂肪が標的組織と考えられ、アベルメクチン B1a が残留マーカーになると考えられた。投与 7～21 日後の間、総残留物に対する残留マーカーの割合は、肝臓で 0.55～0.36、脂肪で 0.65～0.20、筋肉で 0.74～0.51、腎臓で 0.48～0.24 の範囲であった。(参照 86)

## (2) 残留試験 (牛)

### ① 経口投与 (乳汁)

泌乳牛 (ホルスタイン種、一群 3 頭) に、アバメクチンを 0.01、0.03 及び 0.1 ppm の混餌濃度相当の用量でゼラチンカプセルにより 28 日間経口投与し、残留試験が実施された。試験期間中を通じて乳汁を採取し、最終投与 1 日後に組織を採取した。

肝臓及び脂肪中の残留濃度は他の組織よりも高かった。投与開始 1、2、3、5、7、14 及び 28 日後の乳汁中残留濃度を測定したところ、高用量群の投与開始 2、3 及び 5 日後 (1 頭、0.001 mg/L)、7 日後 (0.001、0.002 及び 0.001 mg/L)、14 日後 (0.001、0.002 及び 0.004 mg/L)、28 日後 (3 頭、0.001 mg/L) 並びに中用量群の投与 5 日後 (1 頭、0.001 mg/L) で検出されたが、それ以外の投与量及び採取時間ではほとんど検出されなかった (<0.0005 mg/L)。 (参照 87)

### ② 皮下投与

牛 (12 頭) に、 $^3\text{H}$  標識アバメクチンを 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中の総放射能を測定した。

結果は表 21 に示されている。投与 7～35 日後の腎臓、肝臓及び筋肉中の残留物の消失速度は全て類似していた。投与部位筋肉以外では、肝臓で投与 7 及び 14 日後に最高残留濃度を示した。投与 21 日後までに肝臓の平均残留濃度は、脂肪よりも低くなった。投与部位筋肉では、投与 7 日後に最高残留濃度となり、最も早い消失速度を示した。(参照 85)

表 21 牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度 (µg/kg)

投与量	0.3 mg/kg 体重			
	7	14	21	35
投与後日数				
肝臓	619±190	168±95	61±33	9±6
脂肪	444±110	130±76	63±22	35±10
筋肉	42±10	10±8	4±1	1±1
腎臓	143±37	36±8	11±5	2±1
投与部位筋肉	2,022±1,720	537±61	59±87	<4

検出限界：0.3 µg/kg (肝臓)、3 µg/kg (脂肪)、0.7 µg/kg (筋肉)、1 µg/kg (腎臓)、4 µg/kg (投与部位)

雄の子牛（一群 5 頭及び対照群 1 頭）に、アバメクチンを 0.2 又は 0.4 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。0.2 mg/kg 体重投与群は投与 42 及び 49 日後、0.4 mg/kg 体重投与群は投与 49 日後の大網脂肪及び肝臓中におけるアバメクチン濃度を測定した。

いずれの時点においても、定量限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。(参照 87)

去勢牛及び雌牛（一群雌雄各 6 頭及び対照群雌雄各 3 頭）に、アバメクチンを 0.2 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 21、28、35、42、49 及び 56 日後に組織を採取した。

結果は表 22 に示されている。肝臓及び投与部位の平均残留濃度は、投与 49 日後までに検出限界未満に低下した。(参照 85)

表 22 牛における単回皮下投与後の各組織中残留濃度 (µg/kg)

投与量	0.2 mg/kg 体重				
	21	28	35	42	49
投与後日数					
肝臓	53	14	9	2	<1
脂肪	78	13	5	2	NA
筋肉	6	2	1	<1	NA
腎臓	13	4	2	1	NA
投与部位筋肉	5,200	2,000	550	2	<1

検出限界：1 µg/kg

NA：分析せず

牛（一群 5 頭）に、アバメクチンを約 0.3 mg/kg 体重で単回皮下投与し、残留試験が実施された。投与 5、10、15、20、25 及び 35 日後の各組織中アバメクチン B1a 濃度を測定した。

結果は表 23 に示されている。(参照 85)

表 23 牛における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (µg/kg)

投与量	約 0.3 mg/kg 体重					
	5	10	15	20	25	35
投与後日数	5	10	15	20	25	35
肝臓	310	210	110	30	7	16
脂肪	320	130	73	30	4	12
筋肉	27	NA	8	3	<1	2
腎臓	NA	NA	36	9	2	6
投与部位筋肉	21,000	3,300	5,400	800	1,600	570

検出限界：1 µg/kg

NA：分析せず

### ③ 外皮塗布 (ポアオン) 投与 (乳汁)

牛 (フリージアン種、一群 6 頭及び対照群 1 頭) の背部に、アバメクチン (ポアオン製剤) を 0.55 mg/kg 体重で単回外皮塗布 (ポアオン) 投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 2 日後の乳汁から、最大 0.023 mg/kg のアバメクチン残留が見られたが、投与 14 日後では検出限界 (0.001 mg/kg) 未満まで低下した。(参照 90)

泌乳牛 (ジャージー種、一群 6 頭及び対照群 1 頭) の背部に、アバメクチン (ポアオン製剤) を 0.55 mg/kg 体重でポアオン投与し、乳汁中の残留試験が実施された。

投与 1 日後の乳汁から、最大 0.014 mg/kg のアバメクチン残留が見られ、その後投与 4 日後には定量限界 (0.003 mg/kg) 近傍まで低下した。(参照 87)

### (3) 薬物動態試験 (山羊)

山羊 (動物数不明) に、<sup>3</sup>H 標識アベルメクチンを 0.005、0.05 及び 1.0 mg/kg 体重/日でゼラチンカプセルにより 10 日間経口投与し、薬物動態試験が実施された。

糞中から 80~99%TAR、尿中から 0.1~0.6%TAR が回収された。

1.0 mg/kg 体重/日投与群では、残留が肝臓で最も高く (最大 98 µg/kg)、次に脂肪 (最大 50 µg/kg)、腎臓及び心臓 (最大 23 µg/kg) 並びに乳腺 (最大 13 µg/kg) であった。乳汁中の残留は、投与 4 日後で定常状態となり、1.0 mg/kg 体重/日投与群で約 2.3 µg/kg であった。

アベルメクチン B1a の割合は、肝臓で 76%、腎臓、筋肉及び脂肪で 99% であった。主な代謝物は [g] で、親化合物に反比例して存在していた。(参照 87)

### (4) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)

羊 (雌雄各 1 頭) に、<sup>3</sup>H 標識アベルメクチン B1a を 286 µg/kg 体重で単回経

口投与し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を投与 14 日後まで採取した。

また、別の 2 頭（雌雄各 1 頭）に  $^3\text{H}$  標識アベルメクチンを 286  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重で単回経口投与し、血液、尿及び糞を投与 7 日後まで採取した。

両試験の結果は表 24 に示されている。両試験では、排泄はほぼ完全に糞中を介して行われ、0.5% TAR 未満が尿から回収された。（参照 88）

表 24 羊における単回経口投与後の各パラメータ

投与物質	$^3\text{H}$ 標識アベルメクチン B1a		$^3\text{H}$ 標識アベルメクチン	
	286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重			
投与量				
性別	雄	雌	雄	雌
$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	34	28	47	67
$T_{\text{max}}$ (hr)	24	12	36	24
$T_{1/2}$ (hr)	53	57	88	49

羊（雌雄）に、 $^3\text{H}$  標識アベルメクチンを 286  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重で単回経口投与し、残留試験が実施された。投与 3、7、10 及び 14 日後における肝臓、脂肪、筋肉及び腎臓中濃度を測定した。

結果は表 25 に示されている。（参照 88）

表 25 羊における単回経口投与後の各組織中残留濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

投与量	286 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重			
	3	7	10	14
投与後日数				
肝臓	374	116	33	19
脂肪	354	141	41	35
筋肉	42	14	ND	ND
腎臓	105	41	11	7

ND：検出されず

本試験において、組織中残留物について代謝物を調べた。

筋肉及び脂肪中では、残留物のほとんど全てがアベルメクチン B1a として存在しており、代謝物の存在を示す証明はなかった。しかしながら、肝臓及び腎臓では、同定されていない極性代謝物の存在が示された。投与 3 及び 7 日後の肝臓及び腎臓中の残留物の主要な化合物は、アベルメクチン B1a であることが示された。（参照 88）

さらに、各試料について、アベルメクチン B1a の残留濃度を分析した。結果は表 26 に示されている。（参照 88）

表 26 羊における単回経口投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (µg/kg)

投与量	286 µg/kg 体重			
投与後日数	3	7	10	14
肝臓	226 (60)	56 (50)	<LOQ~31 (58)	
脂肪	307 (88)	116 (93)	27	
筋肉	37 (88)	<LOQ~21(93)		
腎臓	74 (71)	<LOQ~50 (75)		

( ) は TRR%  
 定量限界 (LOQ) : 10 µg/kg (肝臓、筋肉及び腎臓)、5 µg/kg (脂肪)

### (5) 残留試験 (豚)

離乳豚 (一群 5 頭) に、アバメクチン (市販製剤) を常用量 (0.3 mg/kg 体重) で、別の離乳豚 (一群 3 頭) に 2 倍量 (0.6 mg/kg 体重) で単回皮下投与し、残留試験が実施された。常用量投与群は投与 14、21、28 及び 35 日後に、2 倍量投与群は投与 28 日後に組織を採取し、アベルメクチン B1a 濃度を分析した。

結果は表 27 に示されている。(参照 87)

表 27 豚における単回皮下投与後の各組織中アベルメクチン B1a 残留濃度 (mg/kg)

投与量	常用量				2 倍量
投与後日数	14	21	28	35	28
頭数	5	5	5	5	3
肝臓	<LOQ (3)、0.0061、0.0035	<LOQ (2)、LOQ、0.0033、0.0054	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
脂肪	<LOQ (2)、0.0052、0.0051、0.0033	<LOQ (3)、0.0032、0.0055	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
筋肉	<LOQ (4)、0.0026	<LOQ (4)、LOQ	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)
腎臓	<LOQ (3)、0.0056、0.0021	<LOQ (4)、0.0021	<LOQ (5)	<LOQ (5)	<LOQ (3)

定量限界 (LOQ) : 0.003 mg/kg (脂肪及び肝臓)、0.002 mg/kg (腎臓及び筋肉)  
 ( ) 内は頭数

### 8. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。(参照 20)

表 28 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	Wistar Hannover ラット	雄 5	0、0.5、1.5、 4、6 (経口)	1.5	4	投与後 1~24 時間： 6 mg/kg 体重 ・脊椎の上方彎曲 4 mg/kg 体重以上 ・開脚反射の低下
				6	—	影響なし
呼吸器系	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	—	影響なし
循環器系	ビーグル犬	雄 4	0、0.25、0.5、 1.0 (カプセル経口)	6	—	影響なし
腎機能	Wistar Hannover ラット	雄 6	0、0.5、1.5、6 (経口)	6	—	影響なし

注) ・検体はアバメクチン原体をゴマ油に懸濁したものを経口投与した。

・—：最小作用量が設定できない

## 9. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験 (原体)

アバメクチン原体のラット、マウス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 29 に示されている。

アバメクチンは脂溶性が高く、水にほとんど溶けないため、ゴマ油に溶解して投与した場合と、蒸留水又はメチルセルロース水溶液に懸濁して投与した場合とでは、投与後の吸収量が異なり、これが毒性発現の程度に大きく影響するものと推測された。(参照 21~29)

表 29 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 <sup>1)</sup>	232	214	投与量：20～500 mg/kg 体重 500 mg/kg 体重 ・雄： 呼吸困難、口の周囲の赤色汚れ、強直性痙攣、冷感 ・雌：円背位、過敏 275 mg/kg 体重以上 ・雄：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、泌尿生殖器周囲の湿潤、口の周囲の湿潤、削瘦、虚脱、円背位 ・雌：歩行失調、自発運動低下、振戦、顔面の赤色汚れ、流涙、呼吸困難、削瘦、虚脱、冷感、散瞳、口の周囲の湿潤 100 mg/kg 体重以下 ・雌雄とも影響なし  雌雄：275 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>2)</sup>	8.7	12.8	投与量：6.67～33.8 mg/kg 体重 6.67 mg/kg 体重以上 ・雌雄：歩行失調、振戦  雄：6.67 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌 10 匹 妊娠雌 12 匹 <sup>2)</sup>	/	非妊娠： 41.3 妊娠： 19.0	投与量：5～80 mg/kg 体重 10 mg/kg 体重以上 ・妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦、呼吸緩徐、立ち直り反射消失  非妊娠マウス：5 mg/kg 体重以上で死亡例 妊娠マウス：10 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 非妊娠雌及び 妊娠雌各 20 匹 <sup>2)</sup>		非妊娠： 15.0 妊娠： 11.8	投与量：5～80 mg/kg 体重 20 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：活動性低下、失調性歩行 ・妊娠：立ち直り反射消失、活動性低下 10 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：振戦 5 mg/kg 体重以上 ・非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 ・妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐  非妊娠マウス及び妊娠マウス： 5 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	SD ラット 雄雌各 5 匹	>330	>330	軽度の振戦、歩行失調、活動性低下 死亡例なし

	NZW ウサギ 雌雄計 40 匹	>1,600		体重増加抑制、活動性低下、緩徐呼吸、食欲低下、歩行失調、振戦、立ち直り反射消失 雌雄：200 mg/kg 体重以上で死亡例
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	体重増加抑制、嗜眠、緩徐呼吸、振戦、歩行失調、頭部の異常な動き、食欲不振、流涎、嚥下困難 死亡例なし
		LC <sub>50</sub> (mg/L)		
吸入 (鼻部 暴露)	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	<0.21	<0.21	振戦、活動性低下、尾の硬直、歩行失調、呼吸の変化、着色涙、円背位、流涎、斜視、尾を振る動作、発生、立毛、鎮静化、チアノーゼ 雌雄：0.21 mg/L 以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>0.051	0.034~ 0.051	鼻口部の汚れ、異常呼吸音、呼吸深大、呼吸数の増減、あえぎ、開脚反射の低下、軽微な振戦 雄：死亡例なし 雌：0.051 mg/L で死亡例

1) 溶媒：蒸留水又は 0.5%MC 水溶液    2) 溶媒：ゴマ油

## (2) 急性毒性試験 (アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b])

アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] のマウス及び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 30 に示されている。(参照 30~32)

表 30 急性経口毒性試験結果概要 (アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b])

被験物質	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
アベル メクチン B1a	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	22.2	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射消失 10.0 mg/kg 体重/日以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	23.8	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 5.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	13.6	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、立ち直り反射の消失 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	CF-1 マウス 雌 10 匹	/	18.3	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 2.5 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹	/	17.4	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌 10 匹	/	18.7	歩行失調、緩徐呼吸、振戦、活動性低下 10 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌雄 各 10 匹	10.6	11.3	振戦、活動性低下、歩行失調、着色涙、着色鼻汁、立ち直り反射の消失、緩徐呼吸

				雌雄：8.0 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 新生児 10 匹		1.52	振戦 1.0 mg/kg 体重以上で死亡例
アベル メクチン B1b	CF-1 マウス 雌雄各 10 匹	11.4 7	19.8	歩行失調、振戦、緩徐呼吸、間代性痙攣、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物[b]	CF-1 マウス	>80	>80	活動低下、緩徐呼吸、歩行失調、眼瞼下垂 雄：5 mg/kg 体重以上、雌：10 mg/kg 体重以上で死亡例

溶媒：ゴマ油

### (3) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (原体：0、0.5、1.5 及び 6.0 mg/kg 体重、溶媒：ゴマ油) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

6.0 mg/kg 体重投与群の雌で、開脚歩行及び爪先歩行 (いずれも投与 1 日) が、1.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下 (雄：1.5 及び 6 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、雌：1.5 mg/kg 体重投与群：投与 1 日、6 mg/kg 体重投与群：投与 1~3 日) が認められた。神経組織の病理組織学的検査では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 0.5 mg/kg 体重であると考えられた。

(参照 33)

## 10. 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。その結果、アバメクチンは皮膚刺激性を示さなかった。眼に対する刺激性はない、又は軽微であると考えられた。皮膚刺激性試験において、1 例が投与 8 日後に死亡し、検体投与 (380 mg/kg 体重) が原因と考えられた。

Hartley モルモット (雌) を用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) 及び CBA/Ca/Ola/Hsd マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節法) が実施された。いずれの試験でも、皮膚感作性は認められなかった。(参照 34~38)

## 11. 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 16 匹) を用いた強制経口 (原体：0、0.4、1.6 及び 4.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油) 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 31 に示されている。

4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄は、投与開始 7 週後に急激に体重が低下し、一般状態が悪化したため、全例を切迫と殺した。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が死亡、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が一般状態の悪化のため切迫と殺されたが、これらは誤投与によるものであった。また、1.6 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例が事故により切迫と殺された。

本試験において、4.0 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽微な振戦、爪先歩行等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1.6 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 39)

表 31 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (投与 7 週、全例)</li> <li>・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、円背位、削瘦 (腹部)、鎮静化、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱彎曲、立毛</li> <li>・胃の炎症性変化 (前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 (投与 7 週、全例)</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・軽微な振戦、爪先歩行、立ち直り反射の低下、安定性の減少、円背位、削瘦 (腹部)、鎮静化、不規則呼吸、活動性低下、鼻及び口周囲の汚れ、脊柱彎曲、立毛</li> <li>・胃の炎症性変化 (前胃部/腺胃部の炎症、浮腫、潰瘍及びびらん並びに粘膜下/筋層の炎症)</li> </ul>
1.6 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (2) 18 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 3 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、0.25、0.5、2.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) 投与による 18 週間 (126 日間) 亜急性毒性試験が実施された。

8.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始直後に死亡例が認められたので、それぞれ 1 及び 3 回で投与を打ち切った。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

各投与群の死亡例では、死亡前に全身の筋肉振戦、歩行失調、散瞳及び流涎が認められ、病理組織学的検査では肝細胞び慢性空胞化及び胆のう浮腫が認められた。

本試験において、0.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で全身筋肉振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 40)

表 32 18 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8.0 mg/kg 体重/日 (投与 1 回)	・死亡 (2 例) <sup>§</sup> (2 例とも投与 1 日) ・徐脈	・死亡 (1 例) <sup>§</sup> (投与 1 日) ・徐脈
2.0 mg/kg 体重/日 (投与 3 回)	・死亡 (2 例) <sup>§</sup> (2 例とも投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)	・死亡 (1 例) <sup>§</sup> (投与 3 日) ・嘔吐、強直性痙攣(投与 3 日)
0.5 mg/kg 体重/日	・全身筋肉振戦(投与 2~3 週)、歩 行失調(投与 2 週)、流涎(投与 2 ~3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射 遅延 <sup>§§</sup> (投与 1 週以降)	・死亡 (1 例) <sup>§</sup> (投与 19 日) ・全身筋肉振戦(投与 2~3 週)、歩 行失調(投与 3 週)、流涎(投与 3 週)、散瞳、瞳孔の対光反射遅延 <sup>§§</sup> (投与 1 週以降) ・体重増加抑制
0.25 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毒性と判断した。

<sup>§§</sup> : 散瞳又は瞳孔の対光反射遅延が雌雄計 6 例中 4 例で認められたが、性別は不明であった。

### (3) 85 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた混餌（原体：0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0/2.0<sup>4</sup> mg/kg 体重/日）投与による 85 日間亜急性毒性試験が、1 年間慢性毒性試験[12. (1)]の用量設定試験として実施された。本試験では病理組織学的検査等が実施されていないことから、食品安全委員会では参考資料として取り扱ったが、一般状態の観察結果については急性参照用量の設定に利用可能と判断した。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

4.0/2.0 mg/kg 体重/日投与群では、検体投与に起因する一般状態の悪化、体重及び摂餌量減少、活動性低下が認められたため、投与開始 6 週後に全例が切迫と殺された。また、同群の雌 1 例では、4.0 mg/kg 体重/日投与期間中、振戦、衰弱、運動失調、軽度の見当識障害等が認められたが、投与量が 2.0 mg/kg 体重/日に引き下げられた後は、症状は認められなかった。（参照 41）

表 33 85 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
4.0/2.0 mg/kg 体重/日	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1~3 週）及び摂餌 量減少	・切迫と殺（全例） ・体重（投与 1~3 週）及び摂餌 量減少
1.0 mg/kg 体重/日以上	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）	・瞳孔対光反射消失（投与 1 週）
0.50 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>4</sup> 検体は、試験開始時は 0、0.25、0.50、1.0 及び 4.0 mg/kg 体重/日の摂取量で混餌投与されたが、4.0mg/kg 体重/日投与群では顕著な摂餌量減少及び毒性所見が認められたため、試験開始 20 日後に検体投与を中断して基礎飼料を給餌し、試験開始 29 日後から、最高用量を 2.0 mg/kg 体重/日として検体を摂取させた。また、0.25、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日投与群では、摂餌量の減少が認められたため、投与開始 9 週後以降、混餌濃度を 6、13 及び 25 ppm からそれぞれ 8、17 及び 32 ppm として検体摂取量を維持した。

## 1 2. 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) を用いた混餌 (原体: 0、0.25、0.5 及び 1.0 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 34 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		0.25 mg/kg 体重/日	0.5 mg/kg 体重/日	1.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.24	0.49	0.94
	雌	0.24	0.48	0.95

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、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で瞳孔の対光反射消失等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 0.25 mg/kg 体重/日 (雌雄: 0.24 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 42)

表 35 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡又は切迫と殺<sup>§</sup>(1 例死亡: 投与 38 週、2 例切迫と殺: 投与 33 及び 38 週)</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・BUN、Cre、TP 減少、ALP 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・BUN 及び Cre 減少</li> </ul>
0.5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群: 投与 1 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群: 投与 3 週以降)</li> <li>・Alb 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・瞳孔対光反射消失又は遅延(0.5 mg/kg 体重/日投与群: 投与 3 週以降、1.0 mg/kg 体重/日投与群: 投与 1 週以降)</li> <li>・Alb 減少</li> </ul>
0.25 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毒性と判断した。

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 65 匹) を用いた混餌 (原体: 0、0.75、1.5 及び 2.0 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 36 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 36 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		0.75 mg/kg 体重/日	1.5 mg/kg 体重/日	2.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量	雄	0.7	1.5	2.0

(mg/kg 体重/日)	雌	0.8	1.5	2.1
--------------	---	-----	-----	-----

対照群と投与群で死亡率に有意な差は認められなかった。

ラットの代謝試験において、雌の脂肪組織における消失半減期が他の組織より長く、雄の脂肪組織よりも長い傾向がみられたことから、PBPK (Physiologically-based pharmacokinetic) モデリング手法を用いて雌雄ラットの脂肪組織中濃度のシミュレーションを実施した結果、血液中濃度は雄で、脂肪中濃度は雌で高く推移する傾向が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 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、2.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で振戦及び体重減少が、1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で振戦とその後の死亡が認められたので、無毒性量は雄で 1.5 mg/kg 体重/日、雌で 0.75 mg/kg 体重/日 (0.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 43)

表 37 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2.0 mg/kg 体重/日	・振戦(投与 12 週以降)、体重減少による切迫と殺 (2 例) <sup>§</sup>	・振戦(投与 9 週以降)、体重減少による死亡又は切迫と殺 (3 例) <sup>§</sup> ・ALP 増加
1.5 mg/kg 体重/日以上	1.5 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・振戦(投与 62 週以降)、体重減少による死亡 (1 例) <sup>§, a</sup>
0.75 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

<sup>§</sup>: 統計学的有意差はないが毒性と判断した。

<sup>a</sup>: 100 週目に死亡した。

### (3) 21 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 74 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2.0、4.0 及び 8.0 mg/kg 体重/日: 平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 21 か月間発がん性試験が実施された。

表 38 21 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		2.0 mg/kg 体重/日	4.0 mg/kg 体重/日	8.0 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	4.1	8.1
	雌	2.1	4.2	8.3

8.0 mg/kg 体重/日投与群の雄で死亡率の増加が認められた。死亡又は切迫動物ではリンパ腫及びアミロイド沈着が認められたが、最終解剖時に増加しなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

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、8.0 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 4.0 mg/kg 体重/日（雄：4.1 mg/kg 体重/日、雌：4.2 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 44）

表 39 21 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
8.0 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・皮膚炎、脾髄外造血、骨髓增生</li> <li>・体重増加抑制(投与 94 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦(投与 89 及び 90 週)</li> <li>・体重増加抑制(投与 94 週)</li> </ul>
4.0 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1 3. 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）を用いた強制経口（原体：0、0.05、0.12 及び 0.40 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。P 世代親動物は 2 回交配、出産させ（児動物：F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>）、F<sub>1b</sub> を F<sub>1</sub> 世代の親動物とし、2 回交配、出産させた（児動物：F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>）。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

親動物では、検体投与の影響は認められなかった。児動物では、0.40 mg/kg 体重/日投与群で出生日の死亡児数増加等が認められた。乳汁中濃度測定試験 [15. (1)⑦] において、アバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、児動物は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられた。また、アバメクチンの毒性発現は ABCB1 との関連があり、出生直後の ABCB1 量の違いによって、親動物より児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられた。

また、0.40 mg/kg 体重/日投与群の児動物で生後 7、14 及び 21 日生存率減少が認められ、乳汁を介した高濃度のアバメクチンの暴露による児動物への影響の可能性が考えられたが、ABCB1 の発現量や分布等がヒトとラットで異なることから、ヒトに外挿されない変化である可能性が高く、単回投与による影響とは考え難いと考えられた。

本試験における無毒性量は、親動物で雌雄とも本試験の最高用量 0.40 mg/kg 体重/日、児動物で雌雄とも 0.12 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。

（アバメクチンの毒性発現と ABCB1 との関連については、[15.]参照）（参照 45）

表 40 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>1b</sub> 、児：F <sub>2a</sub> 、F <sub>2b</sub>	
	雄	雌	雄	雌
親動物 0.40 mg/kg 体重/日以下	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 0.40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出生日の死亡児数増加</li> <li>・ 生後 7、14 及び 21 日生存率減少</li> <li>・ 同腹児数減少/同腹児死亡率増加</li> <li>・ 同腹児体重減少</li> <li>・ 削瘦、吸乳しない児動物増加</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 出生日の死亡児数増加</li> <li>・ 生後 7、14 及び 21 日生存率減少</li> <li>・ 同腹児体重減少</li> <li>・ 削瘦、吸乳しない児動物増加、衰弱</li> <li>・ 網膜皺壁の形成（雌）</li> </ul>	
0.12 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

### (2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、0.4、0.8 及び 1.6 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

なお、用量設定試験では、最高用量の 2.0 mg/kg 体重/日において体重減少、振戦等を呈して死亡する例が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1.6 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）

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、0.5、1.0 及び 2.0 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 6～18 日の累積）、摂餌量及び飲水量の減少（いずれも妊娠 7～28 日）が認められた。

胎児では、2.0 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められた。これらの変化は、母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であり、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 1.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 47）

### (4) 発達神経毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 30 匹）の妊娠 6 日～哺育（分娩後）21 日に強制経口（原体：0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油）投与して、発達神経毒性試験が実施された。

親動物では、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増

加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。

児動物では、全投与群の雄並びに 0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で生後 5~22 日に体重増加が、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で生後 28~62 日に低体重が認められた。また、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で膈開口遅延が認められたが、低体重に伴う二次的変化であると考えられた。

本試験において、母動物で検体投与に関連した毒性所見が認められず、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物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 0.4 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 62)

#### (5) 発達神経毒性試験 (ラット) ②

Wistar ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6 日~哺育 (分娩後) 21 日に強制経口 (原体: 0、0.12、0.2 及び 0.4 mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) 投与して、発達神経毒性試験が実施された。

母動物では、全投与群で、妊娠期間中に体重及び摂餌量増加が認められたが、毒性所見とは考えられなかった。0.4 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量減少及び雄の同腹児重量の減少が認められた。

児動物では、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で矮小児、脱水、振戦等が認められ、これらの個体は離乳前に切迫と殺された。その結果、0.4 mg/kg 体重/日投与群では試験動物数が不足し、生後 37 日で試験を打ち切った。0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 4 日に体重増加が、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生後 28~62 日、0.4 mg/kg/日投与群の雌雄で生後 7~35 日に低体重が認められた。また、0.12 及び 0.2 mg/kg 体重/日投与群の雌で膈開口遅延が認められたが、低体重に伴った二次的変化であると考えられた。

本試験において、0.4 mg/kg 体重/日投与群の母動物で雄の同腹児重量減少等が、0.12 mg/kg 体重/日以上投与群の児動物で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物で 0.2 mg/kg 体重/日、児動物で 0.12 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった。(参照 63)

#### 1 4. 遺伝毒性試験

アバメクチン (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO-WBL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験及び *in vivo* 染色体異常試験が実施された。

試験結果は表 41 に示されているとおり、全て陰性であったことから、アバメクチンに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 48~52)

表 41 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-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 ( <i>Hgp<sup>r</sup>t</i> 遺伝子座)	①25.4~42.3 µg/mL (+S9) 2.54~5.1 µg/mL (-S9) ②25.4~42.3 µg/mL (+S9) 0.254~5.1 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞 (CHO-WBL)	4.23~21.2 µg/mL (+S9) 8.45~30 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	4, 8, 16 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 8~12 匹)	1.2, 4.0, 12.0 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

植物及び水中由来の代謝物[b]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 42 に示されているとおり陰性であった。(参照 53)

表 42 復帰突然変異試験結果概要 (代謝物[b])

被験物質	対象	処理濃度	結果
代謝物[b]	<i>S. typhimurium</i> (TA97a, TA98, TA100, TA1535 株) <i>E. coli</i> (WP2, WP2 <i>uvrA</i> , WP2 <i>uvrA</i> Δ <sup>+</sup> KM101 株)	10~3,000 µg/7 <sup>+</sup> V-ト (+/-S9)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

## 15. その他の試験

### (1) 毒性発現に関するメカニズム試験

1970年代に実施したCF-1マウスを用いたアバメクチンの発生毒性試験(後述)[15. (2)①及び②]においては、

- ① 死亡した母動物で、死亡前に全身性の振戦、昏睡が観察されたが、生存個体では高用量群でも検体投与の影響は見られず、また、死亡率の用量相関性について、再現性が見られない。
- ② 胎児に口蓋裂が誘発される。

といった特徴が認められたとして、1980年代に、開発者らによって動物実験が繰り返され、8, 9-Z 異性体 (代謝物[b]) においても、CF-1マウスに対するアバメクチンの毒性影響の特徴が再現された。

その後、1990年代に、Schinkel<sup>5</sup>らによって、アバメクチンの類縁化合物であるイベルメクチンが多薬剤抵抗性 (MDR) に関与する ABCB1 の基質になること及び遺伝的に ABCB1 が欠損した個体はイベルメクチンに高感受性を示すことが確認された。これらのことから、CF-1 マウス及びその他の生物種を用いて、ABCB1 とアバメクチンの毒性発現の関係を検討する試験が実施された。

① アバメクチンの毒性の比較 (CF-1 マウス及び ICR マウス)

CF-1 マウス及び ICR マウスにアバメクチンを 5 日間連続強制経口 (原体 : 0 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与し、神経毒性症状の発現を観察する試験が実施された。

試験群は表 43 に示されている。

表 43 試験群構成

試験群	①	②	③	④
マウス系統	CF-1		ICR	
アバメクチン投与量 (mg/kg 体重/日)	0	0.8	0	0.8
匹/群	雌雄各 5 匹	雄 : 49 匹 雌 : 50 匹	雌雄各 5 匹	雌雄各 5 匹

投与後瀕死状態の個体は切迫と殺し、生存個体は最終投与 4 日後に一部をと殺した。いずれの個体も大脳皮質、小脳及び空腸を摘出し、免疫組織化学的染色及びウエスタンブロット法で ABCB1 を検出した。

瀕死個体は、試験群②の雄 12 例及び雌 5 例で認められた。瀕死個体は、雄 1 例を除き ABCB1 の発現がいずれの組織でも認められなかった。雄 1 例では ABCB1 は検出されたが発現程度は低かった。

その他の試験群では、瀕死個体は認められず、調べたいずれの個体でも ABCB1 が検出された。検出された ABCB1 は CF-1 マウスより ICR マウスで発現の程度が高い傾向が認められた。

また、試験群②の生存個体のうちと殺されなかった個体 (一群雌雄各 5 匹/アバメクチン低感受性個体) 並びに試験群③及び④とは別の ICR マウス (一群雌雄各 5 匹又は雌 10 匹) を用い、アバメクチンを単回経口 (原体 : 1.0、2.5、5.0 及び 10.0 mg/kg 体重、溶媒 : ゴマ油) 投与する試験が実施された。

アバメクチン低感受性個体の CF-1 マウスでは、5.0 mg/kg 体重以上投与群では、軽度の振戦及び失調性歩行が認められたが、死亡や瀕死状態は認められなかった。ICR マウスでは検体投与の影響は認められなかった。

CF-1 マウスと ICR マウスの毒性発現の差は、ABCB1 の発現の差と一致する

<sup>5</sup> Schinkel et al., Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs, Cell Vol.77, 491-502, May 20, 1994

と考えられた。(参照 57)

② 発生毒性試験(アバメクチン感受性又は非感受性の CF-1 マウス:8,9-Z 異性体)

CF-1 マウスの個体ごとのアバメクチン投与に対する感受性の違いと、胎児における口蓋裂発生の関係を検討するために、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験が実施された。

雌の CF-1 マウスにアバメクチン 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与後、痙攣などの神経症状を示した個体は感受性亜群、示さなかった個体は非感受性亜群と分類された。

非感受性亜群の CF-1 マウス(一群雌 25 匹)の妊娠 6~15 日に、アバメクチン B1a の 8,9-Z 異性体(代謝物[b]:アバメクチンと同等の毒性を有する)を強制経口(0, 0.5, 1.0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒:ゴマ油)投与する試験が実施された。また、感受性亜群の CF-1 マウス(18 匹、対照群 4 匹)にも、妊娠 6~15 日に代謝物[b]を強制経口(0.2~1.0 mg/kg 体重/日、溶媒:ゴマ油)投与する発生毒性試験が実施された。いずれの投与群も、生存個体は妊娠 18 日にと殺された。

感受性亜群の投与量は、投与開始時に 0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3, 0.5, 1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。1.0 mg/kg 体重/日投与後に臥位、活動低下等が認められたため、2 日間投与を中止した。症状の悪化により、18 匹中 12 例が切迫と殺されたが、生存個体はその後試験終了時まで 0.75 mg/kg 体重/日で投与された。

非感受性亜群の母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

感受性亜群の母動物では、投与終了時(妊娠 15 日)まで生存した個体が 6 例であったが、うち 2 例は妊娠 17 日に死亡又は瀕死状態で切迫と殺された。また、感受性亜群では体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

母動物の脳及び小脳の免疫組織化学的染色の結果から、感受性亜群では脳及び小脳に ABCB1 の発現は認められなかった。非感受性亜群ではいずれの個体も脳及び小脳に ABCB1 の発現が認められた。

児動物では、感受性亜群で胎児死亡の増加が認められ、妊娠 18 日に生存の妊娠動物 4 例中、生存胎児が観察されたのは 1 例であった。非感受性及び感受性いずれの亜群でも、口蓋裂の発生が増加した。口蓋裂の発生頻度は表 44 に示されている。その他、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格の変異増加は認められなかった。

脳において ABCB1 が発現しない CF-1 マウスでは、アバメクチン及び代謝物[b]の毒性が強く現れることが示された。また、脳で ABCB1 が発現している母動物であっても、胎児の口蓋裂は代謝物[b]の投与量に依存して増加することが示された。(参照 58)

表 44 口蓋裂発生頻度

感受性	対照群		投与群			
	非感受性	感受性	非感受性			感受性
投与量	0	0	0.5	1.0	1.5	0.2~1.0*
投与開始時の母動物数	25	4	25	25	25	18
妊娠 18 日生存母動物数	22	4	24	23	25	4
総胎児数	273	43	295	294	307	11
口蓋裂 発生数	7	0	13	21	61	5
発生率 (%)	2.4	0	4.4	6.9	20	45

\*：投与開始時は、0.2 mg/kg 体重/日であったが、試験開始 4 日目より 0.3、0.5、1.0 mg/kg 体重/日と徐々に増加させた。

③ ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討 (CF-1 マウス：8,9-Z 異性体)

CF-1 マウスは、*mdr1a* の発現が均一でなく、ABCB1 欠損 (遺伝子型：-/-型) の個体と、それ以外の発現型 (遺伝子型：+/+型、+/-型) の個体が存在する。

胎児の遺伝子型と 8, 9-Z 異性体 (代謝物[b]) の毒性発現の程度の関連を検討するために、ABCB1 遺伝子の遺伝子型を確認した CF-1 マウスを交配し、妊娠した雌マウス (一群 12 匹) の妊娠 6~15 日に代謝物[b]を強制経口 (0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：ゴマ油) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例はなく、検体投与の影響は認められなかった。

胎児に対する検体投与の影響としては、口蓋裂のみが認められた。各群の口蓋裂発生頻度は表 45 に示されている。

表 45 交配に用いたマウスの遺伝子型及び期待される胎児の遺伝子型の割合

期待する胎児の遺伝子型	対照群(+/-)		対照群(-/-)		投与群(++)		投与群(+/-)		投与群(-/-)	
	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀++	♂++	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-
交配ペアの遺伝子	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀++	♂++	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-
胎児の遺伝子型の理論上の割合	+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-	
	25 : 50 : 25		0 : 0 : 100		100 : 0 : 0		50 : 50 : 0		0 : 50 : 50	
代謝物[b]の投与量 (mg/kg 体重/日)	0				1.5					
検査胎児数	108		105		141		125		127	
口蓋裂発生数 (発生率 (%))	1 (0.83)		0 (0)		0 (0)		18 (12)		80 (58)	

注) 代謝物[b]は交配雌の妊娠6~15日に投与。  
 遺伝子型 -/- の個体に対する代謝物[b]の毒性は極めて強いことから、投与群の雌は+/+型又は+/-型のみを用いた。

また、各群 4~6 腹について胎児の遺伝子型を解析し、口蓋裂の有無を確認した。胎児の遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率は表 46 に示されている。

胎児の遺伝子型が+/+では口蓋裂の発生は認められず、遺伝子型が-/-の場合、口蓋裂の発生率は 100%近かった。

表 46 胎児遺伝子型の解析結果及び胎児遺伝子型ごとの口蓋裂発生率 (%)

群	対照群(+/-)		対照群(-/-)		投与群(++)		投与群(+/-)		投与群(-/-)						
	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀++	♂++	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-					
交配ペアの遺伝子	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-	♀++	♂++	♀+/-	♂+/-	♀-/-	♂-/-					
胎児の遺伝子型の理論上の割合	+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-		+/- : +/- : -/-						
	25 : 50 : 25		0 : 0 : 100		100 : 0 : 0		50 : 50 : 0		0 : 50 : 50						
遺伝子検査した胎児数(腹数)	66 (5)		50 (4)		39 (4)		72 (6)		60 (5)						
胎児の遺伝子型ごとの匹数	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-	+/+	+/-	-/-			
	15	32	19	0	0	50	39	0	0	31	41	0	0	29	31
口蓋裂発生数* (発生率 (%))	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	16	-	-	13	30
	0	0	0	-	-	0	0	-	-	0	39.0	-	-	44.8	96.8

\* : 発生率 = (口蓋裂が認められた胎児数) / (胎児の遺伝子型ごとの匹数) × 100 (%) で示した。

さらに、対照群(+/-)及び投与群(-/-)の4母動物の胎児各10匹(各群胎児10匹)について頭部及び胎盤の免疫組織化学的検査が実施され、遺伝子型+/+及び+/-の胎児のほとんどで脳及び胎盤組織中に ABCB1 の発現が認められた。一方、遺伝子型-/-の個体では、ABCB1 が検出された(免疫染色で染色された)個体も認められたが、明らかに少なかった。いずれの個体も、口蓋組織における ABCB1 の

発現は認められなかった。

本試験の結果、遺伝子型+/+又は+/-の母動物に代謝物[b]を投与した場合、母動物に投与の影響は認められなかった。胎児への影響がみられたのは、口蓋裂の発生増加のみであった。このことから、口蓋裂の発生率と胎児の *mdr1a* の遺伝子型には関連があることが示された。ABCB1 は口蓋では発現せず、胎盤での発現が認められたため、胎盤に発現した ABCB1 により、代謝物[b]の胎児への暴露量が調整され、口蓋裂の発生と関連している可能性が示唆された。(参照 59)

#### ④ ABCB1 遺伝子型と口蓋裂発生の関連性の検討 (ICR マウス : 8,9-Z 異性体)

*mdr1a*の欠損がないことが知られている ICR マウスにおける 8,9-Z 異性体(代謝物[b])の影響を検討するために、ICR マウス(一群雌 22 匹)の妊娠 6~15 日に代謝物[b]を強制経口(0, 0.75, 1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日、溶媒:ゴマ油)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物に死亡例はなく、他の検体投与の影響も認められなかった。

胎児に検体投与の影響は認められなかった。口蓋裂は、0.75, 1.5 及び 3.0 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2, 1 及び 4 例認められたが(発生率はそれぞれ 0.73, 0.31 及び 1.4%)、明確な用量相関性は認められず、いずれも背景データの範囲内(0~3.7%)であったことから、発生頻度に検体投与の影響はないと考えられた。

母動物及び交配した雄動物の遺伝子解析の結果、ABCB1 遺伝子型は全ての個体で+/+であった。

以上より、CF-1 マウスで認められた代謝物[b]投与による口蓋裂は ICR マウスでは再現されず、ABCB1 の遺伝的な発現の有無が発生毒性の発現に影響することが示された。(参照 60)

#### ⑤ 動物体内運命試験 (CF-1 マウス : アバメクチン及び関連化合物)

CF-1 マウスにおけるアバメクチン及び関連化合物<sup>6</sup>について、CF-1 マウスの遺伝子型による体内運命の違いを検討するための試験が実施された。

アベルメクチン骨格の 5 位の水素を <sup>3</sup>H で標識したアバメクチン B1a 及びエマメクチン B1a 並びにアベルメクチン骨格の 22 及び 23 位の炭素を <sup>3</sup>H で標識したイベルメクチン B1a を、それぞれ所定量の非標識化合物(アバメクチン、エマメクチン安息香酸塩及びイベルメクチン)で希釈して CF-1 マウス(一群雌 4 匹)に単回強制経口投与する体内運命試験が実施された。投与量は、アバメクチンは 0.1 及び 0.2 mg/kg 体重、エマメクチンは 0.1 mg/kg 体重、イベルメクチンは 0.2 mg/kg 体重とされた。(溶媒:ゴマ油)

<sup>6</sup> エマメクチン(4'-デオキシ-4'- (エピメチルアミノ)アベルメクチン B1a 安息香酸塩)は農薬、イベルメクチン(22,23-ジヒドロアベルメクチン B1a)は、動物用医薬品(寄生虫駆除剤等)又は医薬品(駆虫剤)として用いられる。

CF-1 マウスは、ABCB1 遺伝子型に関して+/+又は-/-型の個体を用いた。

それぞれの投与群における血中及び血漿中濃度推移は表 47 及び表 48 に示されている。-/-型における血中 C<sub>max</sub> は、+/+型の 1.4~2.3 倍であった。

また、投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率について表 49 に示されている。いずれも主に糞中に排泄され、-/-型では+/+型よりも糞中排泄率が低下した。いずれの化合物も、ほぼ同様の体内動態を示すと考えられた。(参照 61)

表 47 血中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
	0.1		0.2		0.1		0.2	
投与量 (mg/kg 体重)	+/+	-/-	+/+	-/*	+/+	-/-	+/+	-/-
T <sub>max</sub> (hr)	4	12	4	—	8	12	8	8
C <sub>max</sub> (µg/g)	0.010	0.023	0.28	—	0.013	0.019	0.015	0.030
T <sub>1/2</sub> (hr)	—	—	—	—	18.6	37.6	—	—

注) 放射能濃度は、それぞれの未変化体換算 (標識及び非標識未変化体を含む)

—: データなし、又は計算されず

\*: 毒性のため途中で試験を中止した。

表 48 血漿中放射能濃度推移

投与化合物	アバメクチン				エマメクチン		イベルメクチン	
	0.1*		0.2		0.1		0.2	
投与量 (mg/kg 体重)	+/+	-/-	+/+	-/*	+/+	-/-	+/+	-/-
T <sub>max</sub> (hr)	—	—	4	—	8	12	8	8
C <sub>max</sub> (µg/g)	—	—	0.050	—	0.026	0.034	0.032	0.056
T <sub>1/2</sub> (hr)	—	—	—	—	19.5	—	—	—

注) 放射能濃度は、それぞれの未変化体換算濃度 (標識及び非標識未変化体を含む)

—: データなし、又は計算されず

\*: 試料調整ミスのためデータ得られず。

\*\* : 毒性のため途中で試験を中止した。

表 49 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR : 未変化体換算値#)

投与化合物	アバメクチン		エマメクチン		イベルメクチン	
	0.2		0.1		0.2	
投与量 (mg/kg 体重)	+/+	-/*	+/+	-/-	+/+	-/-
尿	0.57	—	0.56	2.06	0.17	1.16
糞	95.0	—	89.5	62.6	95.0	69.3
ケージ洗浄液	0.14	—	0.18	1.38	0.23	0.61
合計	95.7	—	90.3	66.0	95.4	71.0

注) #: 標識及び非標識未変化体を含む

\*: 毒性のため途中で試験を中止した。

—: データなし

## ⑥ 胎児及び新生児における ABCB1 の発現 (ラット)

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [13. (1)] において、新生児の死亡率の増加が認められた。ラット新生児へのアバメクチンの毒性発現と ABCB1 の発現との関係を検討するために、SD ラット (妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹) を用いた ABCB1 発現確認試験が実施された。

妊娠 20 日の妊娠雌 4 例をと殺し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からも子宮が採取された。

残りの妊娠雌は自然分娩させ、生後 2~20 日の新生児の脳及び空腸が試料として採取された。

妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で ABCB1 の発現が確認されたが、非妊娠雌では ABCB1 の発現は認められなかった。

胎児・新生児では、空腸での ABCB1 の発現は生後 8 日より前では認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増したが、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。脳では、胎児期~生後 20 日のいずれの時期でも ABCB1 の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100% とすると、生後 11 日以前では 10% 以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0% と日齢に伴って ABCB1 の増加が認められた。

母動物にアバメクチンを投与した場合、新生児は乳汁を介してアバメクチンに暴露される。本試験の結果より、ラット胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが、新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆された。特に、新生児では空腸の ABCB1 の発現が未完成であることから、アバメクチンの吸収が促進され、血液中に多量のアバメクチンが存在することになると考えられた。(参照 64)

## ⑦ 乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度測定試験 (ラット)

母動物にアベルメクチン B1a を経口投与した際の乳汁中のアベルメクチン B1a 濃度を検討するために、ラット (系統不明、一群雌 3 匹) の妊娠 7 日~哺育 (分娩後) 18 日に <sup>14</sup>C で標識したアベルメクチン B1a (標識位置不明) を混餌 (2、5 及び 10 ppm、検体摂取量: 0.19、0.45 及び 0.79 mg/kg 体重/日) 投与又は強制経口 (0.16、0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒: ゴマ油) 投与する試験が実施された。なお、10 ppm 混餌投与群及び 0.8 mg/kg 体重/日強制経口投与群のみ、哺育 (分娩後) 11 日で投与終了とされた。

10 ppm 混餌投与群の児動物で死亡数が増加し、死亡例の多くは生後 6~11 日に認められた。混餌投与群及び強制経口投与群いずれも児動物で体重増加抑制が認められ、投与量が多いほど顕著であった。

各投与群の母動物及び児動物体内放射能濃度は表 50 に示されている。母動物

では放射能濃度は血漿中より乳汁中で高かった。脳中の放射能濃度は血漿中より低く、脳への移行は少ないと考えられた。児動物の血漿中放射能濃度はいずれの時期も母動物の血漿中濃度より高く、放射能濃度の高い乳汁に暴露されたためと考えられた。児動物の脳放射能濃度は親動物の脳における濃度の約 5~7 倍であった。これは、児動物が高濃度の乳汁に暴露されただけでなく、体内における ABCB1 の発現が未熟なため、検体が脳中に容易に達したためと考えられた。(参照 65)

表 50 母動物及び児動物体内放射能濃度

投与経路	投与量	分娩後日数	母動物 (µg/g)			児動物 (µg/g)	
			血漿	乳汁	脳	血漿	脳
混餌	2 ppm	4	0.025	0.085	—	—	0.018
		18	0.033	0.183	0.006	0.067	0.033
	5 ppm	4	0.079	0.303	—	—	0.055
		18	0.085	0.348	0.013	0.204	0.093
	10 ppm	4	0.109	0.525	—	—	0.104
		11	0.067	—	—	—	—
強制経口	0.16 mg/kg 体重/日	4	0.033	0.083	—	0.050	0.022
		18	0.028	0.097	0.005	0.050	0.023
	0.4 mg/kg 体重/日	4	0.088	0.556	—	0.126	0.080
		18	0.087	0.512	0.015	0.193	0.085
	0.8 mg/kg 体重/日	4	0.177	0.683	—	0.228	0.110
		11	0.155	0.709	0.023	0.274	0.135

— : 試料採取せず

### ⑧ 哺乳児における血漿中濃度測定 (ラット)

ラット哺乳児にアバメクチンを投与した際の血漿中濃度推移を検討するため、7~41 日齢の Wistar ラット (雌、匹数不明) にアバメクチンを単回強制経口投与 (原体 : 0.16 及び 0.4 mg/kg 体重、溶媒 : ゴマ油) する試験が実施された。

血漿中濃度推移は表 51 に示されている。

7 日齢のラットに投与した際の血漿中濃度は、離乳後 (21 及び 41 日齢) の 2 倍程度高くなった。21 日齢と 41 日齢の血漿中濃度推移には差は認められなかった。(参照 66)

表 51 血漿中濃度推移

動物の日齢 (日)	8		22		42	
投与量 (mg/kg 体重)	0.16	0.4	0.16	0.4	0.16	0.4
T <sub>max</sub> (hr)	12	12	6	6	6	8
C <sub>max</sub> (ng/g)	39.1	78.6	17.4	37.5	16.6	34.6
AUC(ng/mL)	1,160	2,380	103	852	218	690

### ⑨ ABCB1 の免疫組織化学的染色 (サル) ①

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、幼若アカゲザル (1~2 歳、雌雄各 4 匹) の脳、肝臓及び空腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

雌雄ともいずれの組織でも ABCB1 が検出された。染色の濃さは、肝臓の毛細胆管が最も濃く、次いで大脳及び小脳毛細血管の内皮細胞並びに空腸刷子縁の順であった。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として ABCB1 が関与していることが示唆された。(参照 67)

### ⑩ ABCB1 の免疫組織化学的染色 (サル) ②

霊長類における ABCB1 の発現を検討するために、妊娠アカゲザル (雌 9 匹) の胎盤、子宮内膜、胎児の脳及び小腸を用いて免疫組織化学的染色が実施され、ABCB1 の発現について検討された。

母動物の胎盤及び子宮内膜では ABCB1 の発現が認められ、胎児でも小腸には発現は認められなかったものの、大脳、小脳及び橋/小脳脚で ABCB1 の発現が認められた。

幼若アカゲザルはアベルメクチン類に対する感受性が比較的低いことが知られているが、その理由として胎児期から脳に ABCB1 が十分発現していることが関与していることが示唆された。(参照 68)

### ⑪ アベルメクチン類の強制経口毒性及び血中濃度測定試験 (サル)

霊長類におけるアベルメクチン類の毒性量を検討するために、アカゲザル (一群雌雄各 2 匹) にアバメクチン原体及びイベルメクチン原体を強制経口投与する試験が実施された。投与は 2~3 週おきに 1 回ずつ計 13 回行われ、投与回ごとに投与量を 0.2 mg/kg 体重から増加し、最終投与時には 24.0 mg/kg 体重とされた (溶媒: ゴマ油)。また、投与 17、24 及び 29 週の投与後に、経時的に血中濃度が測定された。

死亡例はなかった。アカゲザルにおけるアベルメクチン類の急性経口 LD<sub>50</sub> 値は 24 mg/kg を上回ると考えられ、ラットやマウスと比較して高い値であった。

投与による症状が認められた最低投与量は表 52 に示されている。

最も感受性の高い所見は嘔吐であり、最小毒性量は 2.0 mg/kg 体重と考えられた。

表 52 アバメクチン又はイベルメクチン投与による症状が認められた最低投与量

投与化合物 (mg/kg 体重)	アバメクチン	イベルメクチン
24	・鎮静化	・鎮静化
12		・散瞳
8		
6	・散瞳	
4		
2	・嘔吐	・嘔吐
1	毒性所見なし	毒性所見なし

また、本試験結果とイベルメクチン（医薬品）をヒトに投与した際の臨床所見を比較した結果は、表 53 に示されている。（参照 69）

表 53 アカゲザル及びヒトの血漿中濃度と臨床所見の比較

投与量 (mg/kg 体重)	血漿中濃度及び臨床所見		
	アカゲザル		ヒト
	アバメクチン	イベルメクチン	イベルメクチン (医薬品)
24	・嘔吐、散瞳、鎮静化 (390 ng/mL)	・嘔吐、散瞳、鎮静化 (680 ng/mL)	/
8	・嘔吐 (150 ng/mL)	・嘔吐 (270 ng/mL)	/
6.6~8.6*	/	/	・嘔吐、散瞳、鎮静化 (不明)
2	・嘔吐 (76 ng/mL)	・嘔吐 (110 ng/mL)	/
0.2**	毒性所見なし (未測定)	毒性所見なし (未測定)	中毒所見なし (20 ng/mL)

\*: ヒトでの中毒症状が報告された用量

\*\* : イベルメクチン（医薬品）のヒトにおける臨床処方量

( ): 血漿中濃度、/ : 試験結果又は報告なし

## (2) 発生毒性試験 (CF-1 マウス)

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられた原因は、胎児の一部に、ABCB1 遺伝子欠損個体 [*mdr1a* (-/-) 個体] が存在したためと考えられた。

欠損個体では、アベルメクチン類を基質とする薬物トランスポーターである ABCB1 が、体内の諸臓器（脳、腸管、胎盤等）に発現しないため、このような個体では、投与されたアベルメクチン類は速やかに吸収され、胎盤を介して胎児に異常を誘発すると考えられた。このことから、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験 [15. (2) ①~⑥] は参考資料とした。

① 発生毒性試験 (CF-1 マウス : アベルメクチン B1a) ①<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 5~14 日にアベルメクチン B1a を強制経口 (0, 0.1, 0.2, 0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 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死亡例が認められ、例数は 0.1, 0.2, 0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1, 3, 6 及び 8 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 54 に示されている。(参照 70)

表 54 口蓋裂発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	292/23	270/23	261/22	227/19	244/19	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	0	0	5/2	10/4

② 発生毒性試験 (CF-1 マウス : アベルメクチン B1a) ②<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 20 匹) の妊娠 5~14 日にアベルメクチン B1a を強制経口 (0, 0.1, 0.2, 0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.2 mg/kg 体重/日投与群を除く投与群に死亡例が認められ、例数は 0.1, 0.4 及び 0.8 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1, 3 及び 2 例であった。死亡個体はいずれも死亡前に振戦及び昏睡が観察された。生存個体に検体投与の影響は認められなかった。アベルメクチン B1a の胚致死作用及び胎児発育抑制作用は認められなかった。

口蓋裂の発生頻度は、表 55 に示されている。(参照 71)

表 55 口蓋裂発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0	0.1	0.2	0.4	0.8
検査生存胎児数/腹数	184/16	234/19	195/16	242/20	165/14	199/16
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	0	4/2	5/4

③ 妊娠動物毒性試験 (CF-1 マウス : 8,9-Z 異性体) ①<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 11~13 匹) の妊娠 6~15 日に 8,9-Z 異性体 (代謝物[b]) を強制経口 (0 及び 1.5 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

試験開始時は、投与量は0、1.5、3.0、6.25、12.5、25.0及び50.0 mg/kg 体重/日とされたが、初回投与後、3.0 mg/kg 体重/日以上投与群で各群2~3例の死亡が認められたため、最終的に投与群は1.5 mg/kg 体重/日投与群のみとなった。

母動物では、投与群で死亡例が妊娠8日に1例認められた。また、同群で一過性の体重増加抑制が認められた。

口蓋裂の発生頻度は、表56に示されている。(参照72)

表56 口蓋裂発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	1.5
検査生存胎児数/腹数	163/13	83/7
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	24/4

④ 妊娠動物毒性試験 (CF-1 マウス : 8,9-Z 異性体) ②<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 11~13 匹) の妊娠 6~15 日に 8,9-Z 異性体 (代謝物[b]) を強制経口 (0、0.05、0.10、0.50 及び 1.0 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1.0 mg/kg 体重/日投与群で1例が死亡し、0.5 mg/kg 体重/日投与群で1例が振戦及び昏睡が認められたため切迫と殺された。

胎児では、いずれの投与群でも対照群より着床後胚死亡率が高かったが、用量相関性は認められなかった。0.10 mg/kg 体重/日以上投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表57に示されているが、用量相関性が明確でなく、検体投与の影響によるものか判断されなかった。(参照73)

表57 口蓋裂発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0.05	0.10	0.50	1.0
検査生存胎児数/腹数	136/12	104/12	115/11	90/9	91/11
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	0	13/3	1/1	7/4

⑤ 発生毒性試験 (CF-1 マウス : 8,9-Z 異性体) ①<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に 8,9-Z 異性体 (代謝物[b]) を強制経口 (0、0.015、0.03 及び 0.06 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、死亡例は認められず、各検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、0.015 mg/kg 体重/日投与群の1例で口蓋裂が認められた。その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。(参照74)

⑥ 発生毒性試験 (CF-1 マウス : 8, 9-Z 異性体) ②<参考資料>

CF-1 マウス (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に 8, 9-Z 異性体 (代謝物[b]) を強制経口 (0, 0.015, 0.03, 0.1 及び 0.5 mg/kg 体重/日、溶媒 : ゴマ油) 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、0.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に活動性の低下及び着色流涙が認められ、瀕死状態となったため切迫と殺された。それ以外に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、全投与群で口蓋裂の発生が認められた。発生頻度は表 58 に示されている。

0.015 及び 0.03 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例認められた口蓋裂は、高用量群において同型の奇形が高頻度に観察されていることから、投与の影響であると考えられた。(参照 75)

表 58 口蓋裂発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0.015	0.03	0.1	0.5
検査生存胎児数/腹数	261/23	283/24	238/23	279/24	233/23
口蓋裂発生胎児数/腹数	0	1/1	1/1	6/1	24/6

以上より、CF-1 マウスの胎児で認められた口蓋裂増加は本系統マウスに ABCB1 が遺伝子的に低いマウスが含まれていることが、重篤な毒性影響につながっていると考えられた。ABCB1 の発現が認められている ICR マウスでは、アベルメクチンの毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、ラット新生児及び胎児では ABCB1 の発現量が低いことが、ラット新生児の死亡率増加等重篤な毒性発現影響に関連していると考えられた。一方、サルでは、幼若時から脳での ABCB1 の発現が認められた。

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤に ABCB1 が発現し、多くの薬物を基質とする多薬剤抵抗性の役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている(参照 77 及び 78)。また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている(参照 79)。妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞に ABCB1 が発現し、胎児を保護している(参照 78 及び 80)。妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等に ABCB1/mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる(参照 77, 81~84)。また、最新の知見では、胎生初期に ABCB1 が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯/脳室下帯の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もある(参照 79)。

なお、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、国内作物残留試験（トマト、きゅうり等）及び海外作物残留試験（ぶどう、セロリ等）の試験成績が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識されたアバメクチンを用いたラットの動物体内運命試験において、アバメクチンの主要成分であるアベルメクチン B1a 及びアベルメクチン B1b は、いずれも単回経口投与 4～8 時間後に  $C_{max}$  に達した。 $T_{1/2}$  はアベルメクチン B1a で 19～35 時間、アベルメクチン B1b で 9～21 時間であった。吸収されたアベルメクチン B1a は胆汁を経由せずに消化管に排泄及び糞中に排泄されることが確認されたこと、静脈内投与時の  $T_{max}$  時点での組織中放射能が経口投与後とほぼ同じであることから、アベルメクチン B1a は消化管からほぼ完全に吸収されると推測された。アベルメクチン B1a 及び B1b のいずれも単回経口投与後 168 時間に 93% TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。ABCB1 を欠損している CF-1 マウスの実験から、その発現レベルが本剤の体内動態に関連していることが示された。アベルメクチン B1a は、体内では副腎、脂肪、肝臓及び脾臓に比較的高濃度に分布した。主な代謝物として [g]、[h]、[i]、[j] 及び [k] が認められた。

<sup>14</sup>C で標識したアバメクチンを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物として [b]、[c]、[d]、[h] 及び [o] が認められ、このうち代謝物 [b] が 10% TRR を超えて認められた。

野菜及び茶を用いて、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] の合計の最大残留値は、茶（荒茶）の 0.481 mg/kg であった。海外における試験では、アベルメクチン B1a 及び B1b 並びに代謝物 [b] 及び [s] の合計の最大残留値は、いちごの 0.076 mg/kg であった。

牛、山羊及び羊を用いた家畜体内薬物動態試験及び残留試験並びに豚を用いた残留試験が実施された。牛（皮下投与）、山羊（経口投与）及び羊（経口投与）の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においては、アベルメクチン B1a が主要な残留物であると考えられた。

各種毒性試験結果から、アバメクチン投与による影響は主に神経症状（振戦、散瞳等）に認められた。アバメクチンは、GABA アゴニストとして作用し、その結果、塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋細胞に過分極を生じることにより、振戦、痙攣等を発現すると考えられた。発がん性、繁殖能に対する影響、発達神経毒性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、口蓋裂、臍帯ヘルニア、前肢内反足、胸骨分節の異常、腰椎の異常及び骨化遅延が認められたが、これらの変化は母動物の摂餌量の減少及び顕著な体重増加抑制による二次的な影響であると考えられ、胎児に対する検体の直接作用によるものではないと判断された。

イヌを用いた 18 週間亜急性毒性及び 1 年間慢性毒性試験において検体投与直後

に観察された死亡は、投与に起因するものである。これらの個体に報告されているような遺伝的変異が関連している可能性も否定できないが、死亡に至る機序については明らかにはならなかった。

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において胎児に口蓋裂がみられたが、その原因は胎児の一部に ABCB1 遺伝子欠損個体が存在したためと考えられ、評価の対象とはしなかった。ラットを用いた 2 世代繁殖試験において新生児の死亡率の増加がみられたが、その原因は胎児及び新生児において ABCB1 発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながったと考えられた。

ABCB1 の発現が認められた ICR マウスでは、アベルメクチン類の毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。また、サルでも ABCB1 の発現が認められた。

ヒトでは妊娠前期には胎盤、妊娠中期以降は胎児体内及び出生後は成人期を通して ABCB1 の発現が認められる。また、現在のところ、ヒトにおいて ABCB1 の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。

代謝物[b]は、アベルメクチン B1a から異性化により生成され、植物体内運命試験及び水中光分解試験のみで認められた。以上より、農産物中の暴露評価対象物質をアバメクチン及び代謝物[b]と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 59 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 60 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 [13. (1)] の 0.12 mg/kg 体重/日であった。一方、ラットを用いた発達神経毒性試験② [13. (5)] においては、無毒性量が得られず、最小毒性量は 0.12 mg/kg 体重/日であった。発達神経毒性試験① [13. (4)] においては、0.12 mg/kg 体重/日で無毒性量が得られたこと、より長期間実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験 [13. (1)] においても 0.12 mg/kg 体重/日で体重に影響は認められず無毒性量が得られたことから、発達神経毒性試験②の最小毒性量 0.12 mg/kg 体重/日は無毒性量に近いと考えられた。また、これらの試験の用量設定も考慮すれば、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数は 2 とすることが妥当と考えられた。

したがって、食品安全委員会は、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である 0.12 mg/kg 体重/日を根拠として安全係数 200 (種差: 10、個体差: 10、最小毒性量を用いたことによる追加係数: 2) で除した 0.0006 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、イヌを用いた 18 週間亜急性毒性試験 [11. (2)] の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において散瞳又は瞳孔の対光反射遅延、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験 [12. (1)] の 0.5 mg/kg 体重/日以上投与群において瞳孔の対光反射消失又は遅延がそれぞれ認められたが、これらの所見の発現の時期及び程度等を総合的に考慮して、いずれも単回経口投与による影響と判断しなかった。

また、アバメクチンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対す

る無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験並びにイヌを用いた18週間亜急性毒性試験、85日間亜急性毒性試験及び1年間慢性毒性試験の0.5 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0.005 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

ADI	0.0006 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	発達神経毒性試験②
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠6日～哺育(分娩後)21日
(投与方法)	強制経口
(最小毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200
ARfD	0.005 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	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
(ARfD 設定根拠資料②)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	18週間
(投与方法)	強制経口
(ARfD 設定根拠資料③)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	85日間
(投与方法)	混餌
(ARfD 設定根拠資料④)	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)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (1997年)

ADI	0.002 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	50

<米国> (2011年)

cRfD	0.0004 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	発達神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠7日～哺育(分娩後)22日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	0.12 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300

(児動物体重の用量反応曲線が急勾配のため)

aRfD	0.005 mg/kg 体重
(幼児及び小児を含む)	
(aRfD 設定根拠資料①)	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

(aRfD 設定根拠資料②)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	12週間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

<EU> (2008年)

ADI 0.0025 mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料①) 亜急性毒性試験

(動物種) イヌ

(期間) 18週間

(投与方法) 強制経口

(ADI 設定根拠資料②) 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) 0.25 mg/kg 体重/日

(安全係数) 100

ARfD 0.005 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) 0.5 mg/kg 体重

(安全係数) 100

(参照 105~107)

表 59 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 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、0.4、1.6、4.0	雌雄：1.6	雌雄：4.0	雌雄：軽微な振戦、 爪先歩行等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、0.75、1.5、2.0	雄：1.5 雌：0.8	雄：2.0 雌：1.5	雄：振戦及び体重 減少 雌：死亡及び振戦  (発がん性は認め られない)
	2世代 繁殖試験	0、0.05、0.12、0.40	親動物 P 雌雄：0.4 F <sub>1</sub> 雌雄：0.4  児動物 F <sub>1</sub> 雌雄：0.12 F <sub>2</sub> 雌雄：0.12	親動物 P 雌雄：－ F <sub>1</sub> 雌雄：－  児動物 F <sub>1</sub> 雌雄：0.4 F <sub>2</sub> 雌雄：0.4	親動物：毒性所見 なし 児動物：出生日の 死亡児数増加等  (繁殖能に対する 影響は認められな い)
	発生毒性 試験	0、0.4、0.8、1.6	母動物及び胎児： 1.6	母動物及び胎児： －	母動物及び胎児： 毒性所見なし  (催奇形性は認め られない)
	発達神経 毒性試験 ①	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：－ 児動物：0.2	母動物：毒性所見 なし 児動物：低体重等  (発達神経毒性は 認められない)
	発達神経 毒性試験 ②	0、0.12、0.2、0.4	母動物：0.2 児動物：0.12 未満	母動物：0.4 児動物：0.12	母動物：同腹児重 量減少等 児動物：低体重等  (発達神経毒性は 認められない)
マウス	21か月間 発がん性 試験	0、2.0、4.0、8.0	雄：4.1 雌：4.2	雄：8.1 雌：8.3	雌雄：体重増加抑 制等  (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、0.5、1.0、2.0	母動物及び胎児： 1.0	母動物及び胎児： 2.0	母動物：体重増加 抑制等 胎児：口蓋裂等
イヌ	18週間 亜急性	0、0.25、0.5、2.0、 8.0	雌雄：0.25	雌雄：0.5	雌雄：全身筋肉振 戦等

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>
	毒性試験				
	1年間慢性毒性試験	0, 0.25, 0.5, 1.0	雌雄 : 0.24	雄 : 0.49 雌 : 0.48	雌雄 : 瞳孔対光反射消失等
ADI			NOAEL : 0.12 SF : 200 ADI : 0.0006		
ADI 設定根拠資料			ラット発達神経毒性試験②		

注) ADI : 一日摂取許容量 SF : 安全係数 NOAEL : 無毒性量  
 - : 最小毒性量が設定できなかった。  
 1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 60 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② (強制経口)	6.67、10、15、22.5、 33.8	雌雄：－ 雌雄：歩行失調、振戦
	急性神経毒性試験 (強制経口)	0、0.5、1.5、6.0	雌雄：0.5 雌雄：開脚反射の低下
マウス	急性毒性試験① (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠：－ 妊娠：5 非妊娠及び妊娠：振戦、呼吸呼吸緩徐、 立ち直り反射消失
	急性毒性試験② (強制経口)	0、5、10、20、40、80	非妊娠及び妊娠：－ 非妊娠：呼吸緩徐、立ち直り反射消失 妊娠：振戦、間代性痙攣、呼吸緩徐
イヌ	18週間亜急性毒性 試験(強制経口)	0、0.25、0.5、2.0、8.0	雌雄：0.5 雌雄：強直性痙攣、瞳孔対光反射消失、 流涎、歩行失調、嘔吐、食欲不振
	85日間亜急性毒性 試験(混餌)	0、0.25、0.50、1.0、 4.0/2.0	雌雄：0.50 雌雄：瞳孔対光反射消失
	1年間慢性毒性試験 (混餌)	0、0.25、0.5及び1.0	雌雄：0.5 雄雌：瞳孔対光反射消失
ARfD			NOAEL: 0.5 SF: 100 ARfD: 0.005
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験、イヌ 18 週間 亜急性毒性試験、イヌ 85 日間亜急性毒 性試験及びイヌ 1 年間慢性毒性試験

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。

－：無毒性量が設定できなかった。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[b]	NOA 427011 8,9-Z 異性体	8,9-Zアベルメクチン B1a
[c]	NOA 448111	8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[d]	NOA 448112	8a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[e]	NOA 457465	4-ヒドロキシ,8a-オキソ-アベルメクチン B1a
[f]	NOA 457464	4,8a-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[g]	24aOH NOA 439245	24a-ヒドロキシメチルアベルメクチン B1a
[h]	3"DM	3"-O-デスメチル-アベルメクチン B1a
[i]	27OH	27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[j]	3"DM,24aOH	3"-O-デスメチル, 24a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[k]	3"DM,27OH	3"-O-デスメチル, 27-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[l]	3"DM,4aOH	3"-O-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[m]	DO,3"DM,4aOH	デオレアンドロシル, 3"-O-デスメチル, 4a-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[n]	28OH	28-ヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[o]		((2S,4S,6S,8R,9S)-8-sec-ブチル-4-ヒドロキシ-9-メチル-1,7-ジオキサ-スピロ[5.5]ウンデカ-10-エン-2-イル)-酢酸
[p]	2-Epi-NOA422601 DT1	2-エピ-アベルメクチン B1a
[q]	DT4	1,18-ジヒドロキシ-アベルメクチン B1a
[r]	DT3	アベルメクチン B1a の誘導体
[s]	NOA 421704 8,9-Z 異性体	8,9-Zアベルメクチン B1b

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B member 1
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
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	血漿及び血漿中放射能最高濃度
Cre	クレアチニン
GABA	γ-アミノ酪酸
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
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>	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（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 回数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクテン B1a		アベルメクテン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ (茎葉) 2005年度	公的分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	3	3 7 14	0.0098	0.0096	<0.0005	<0.0005	0.0008	0.0008	0.011	0.011
					0.0040	0.0040	<0.0005	<0.0005	0.0005	0.0005	0.005	0.005
					0.0006	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	1	25.2~ 46.8 <sup>EC</sup>	3	3 7 14	0.0029	0.0028	<0.0005	<0.0005	0.0005	0.0005	0.004	0.004
<0.0005					<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
<0.0005					<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
社内分析機関												
1	108 <sup>EC</sup>	3	3 7 14	0.0160	0.0148	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	0.018	0.017	
				0.0143	0.0128	0.0007	0.0007	<0.0005	<0.0005	0.016	0.014	
				0.0006	0.0006	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002	
1	25.2~ 46.8 <sup>EC</sup>	3	3 7 14	0.0036	0.0036	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.005	0.005	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
				<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
トマト (果実) 2012年度	公的分析機関											
	1	80 <sup>EC</sup>	3	1 3 7	0.031	0.030	0.008	0.008	<0.003	<0.003	0.042	0.041
					0.021	0.019	0.006	0.006	<0.003	<0.003	0.030	0.028
					0.016	0.015	0.005	0.004	<0.003	<0.003	0.024	0.022
	1	90 <sup>EC</sup>	3	1 3 7	0.035	0.032	0.010	0.010	<0.003	<0.003	0.048	0.045
0.038					0.036	0.011	0.010	<0.003	<0.003	0.052	0.049	
0.020					0.020	0.006	0.006	<0.003	<0.003	0.029	0.029	
ピーマン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	72 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.044	0.044	0.004	0.004	0.005	0.005	0.053	0.053
					0.009	0.009	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.015	0.015
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.076	0.075	0.006	0.006	0.004	0.004	0.086	0.085
0.038					0.037	0.003	0.003	0.004	0.004	0.045	0.044	
0.008					0.008	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.014	0.014	
社内分析機関												
1	72 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.062	0.060	0.006	0.006	0.010	0.010	0.078	0.076	
				0.018	0.018	<0.003	<0.003	0.005	0.005	0.026	0.026	
				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.089	0.088	0.009	0.009	0.007	0.007	0.105	0.104	
				0.044	0.044	0.004	0.004	0.008	0.008	0.056	0.056	
				0.010	0.010	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.016	0.016	
なす (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.014	0.014	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.020	0.020
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.038	0.038	0.003	0.003	<0.003	<0.003	0.044	0.044
0.009					0.008	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.015	0.014	
<0.003					<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
社内分析機関												
1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.023	0.022	0.003	0.003	<0.002	<0.002	0.028	0.027	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
				<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
1	108 <sup>EC</sup>	3	1 7 14	0.031	0.030	0.004	0.004	<0.002	<0.002	0.037	0.036	
				0.008	0.008	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.012	0.012	
				0.002	0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.006	0.006	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 回数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクテン B1a		アベルメクテン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (果実) 2009年度	公的分析機関											
	1	90 EC	2	1	0.023	0.022	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.029	0.028
				3	0.005	0.005	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.011
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
1	89 EC	2	1	0.032	0.032	0.004	0.004	<0.003	<0.003	0.039	0.039	
			3	0.013	0.013	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.019	0.019	
			7	0.005	0.004	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.011	0.010	
すいか (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108 EC	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	社内分析機関											
1	108 EC	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			3	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
1	108 EC	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			3	0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007	
			7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
メロン (果実) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 EC	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	108 EC	3	1	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				3	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	社内分析機関											
1	108 EC	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			3	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
1	108 EC	3	1	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			3	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
みかん (果肉) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
	1	90 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
				21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002
	社内分析機関											
1	22 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
			14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
			21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
1	90 EC	3	7	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
			14	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	
			21	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.002	<0.002	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
みかん (果皮) 2005年度	公的分析機関											
	1	22 EC	3	7	0.314	0.312	0.013	0.013	0.049	0.049	0.376	0.374
				14	0.116	0.114	0.005	0.005	0.017	0.017	0.138	0.136
				21	0.089	0.088	0.004	0.004	0.015	0.014	0.108	0.106
	1	90 EC	3	7	0.052	0.052	0.003	0.003	0.017	0.016	0.072	0.071
				14	0.023	0.022	0.001	0.001	0.009	0.008	0.033	0.031
21				0.018	0.018	0.001	0.001	0.006	0.006	0.025	0.025	
社内分析機関												
1	22 EC	3	7	0.206	0.202	0.009	0.009	0.031	0.030	0.246	0.241	
			14	0.138	0.136	0.006	0.006	0.023	0.020	0.167	0.162	
			21	0.101	0.100	0.005	0.004	0.017	0.016	0.123	0.120	
1	90 EC	3	7	0.043	0.040	0.002	0.002	0.011	0.010	0.056	0.052	
			14	0.023	0.023	0.001	0.001	0.006	0.006	0.030	0.030	
			21	0.013	0.012	0.001	0.001	0.004	0.004	0.018	0.017	
みかん (果肉) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
	1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
				14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009
21				<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
社内分析機関												
1	58 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
1	55 SC	3	7	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			14	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
			21	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.009	<0.009	
みかん (果皮) 2010年度	公的分析機関											
	1	58 SC	3	7	0.030	0.030	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.036	0.036
				14	0.021	0.021	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.027	0.027
				21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018
	1	55 SC	3	7	0.283	0.283	0.028	0.028	0.006	0.006	0.317	0.317
				14	0.258	0.258	0.024	0.024	0.005	0.005	0.287	0.287
21				0.209	0.204	0.019	0.018	0.004	0.004	0.232	0.226	
社内分析機関												
1	58 SC	3	7	0.042	0.041	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.048	0.047	
			14	0.019	0.019	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.025	0.025	
			21	0.012	0.012	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	0.018	0.018	
1	55 SC	3	7	0.388	0.381	0.023	0.022	0.007	0.007	0.418	0.410	
			14	0.234	0.228	0.015	0.014	0.005	0.005	0.254	0.247	
			21	0.198	0.194	0.014	0.014	0.005	0.005	0.217	0.213	
なつみかん (果実全体) 2005年度	公的分析機関											
	1	36 EC	3	7	0.0030	0.0028	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.004	0.004
				14	0.0040	0.0038	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.005	0.005
				21	0.0014	0.0014	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
	1	36 EC	3	7	0.0009	0.0009	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
				14	0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002
21				0.0008	0.0008	<0.0005	<0.0005	<0.0005	<0.0005	0.002	0.002	
社内分析機関												
1	36 EC	3	7	0.009	0.009	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.013	0.013	
			14	0.007	0.006	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.011	0.010	
			21	0.003	0.003	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	0.007	0.007	
1	36 EC	3	7	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			14	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	
			21	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.006	<0.006	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					アベルメクチン B1a		アベルメクチン B1b		代謝物[b]		合量値	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (果実全体) 2010年度	公的分析機関											
	1	60 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.017 0.015 0.012	0.017 0.015 0.012	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.023 0.021 0.018	0.023 0.021 0.018
	1	52 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.018 0.007 0.003	0.018 0.007 0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.024 0.013 0.009	0.024 0.013 0.009
	社内分析機関											
	1	60 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.021 0.015 0.015	0.020 0.015 0.015	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.027 0.021 0.021	0.026 0.021 0.021
1	53 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.024 0.007 0.004	0.023 0.007 0.004	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.030 0.013 0.010	0.029 0.013 0.010	
すだち (果実) 2005年度	社内分析機関											
1	90 <sup>EC</sup>	3	7 14 21	0.0024 0.0015 0.0012	0.0024 0.0014 0.0011	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0012 0.0010 0.0007	0.0012 0.0008 0.0007	0.004 0.003 0.002	0.004 0.003 0.002	
かぼす (果実) 2005年度	社内分析機関											
1	108 <sup>EC</sup>	3	7 14 21	0.0053 0.0046 0.0029	0.0052 0.0044 0.0028	<0.0005 <0.0005 <0.0005	<0.0005 <0.0005 <0.0005	0.0032 0.0029 0.0020	0.0029 0.0028 0.0020	0.009 0.008 0.005	0.009 0.008 0.005	
すだち (果実) 2010年度	社内分析機関											
1	45 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.007 0.005 <0.003	0.006 0.004 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 0.011 <0.009	0.012 0.010 <0.009	
かぼす (果実) 2010年度	社内分析機関											
1	56 <sup>SC</sup>	3	7 14 21	0.007 <0.003 <0.003	0.006 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	<0.003 <0.003 <0.003	0.013 <0.009 <0.009	0.012 <0.009 <0.009	
茶 (荒茶) 2006年度	公的分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	3	7 14	0.351 0.057	0.349 0.056	0.033 0.006	0.033 0.006	0.089 0.014	0.088 0.014	0.473 0.077	0.470 0.076
	1			7 14	0.043 0.011	0.042 0.011	0.005 <0.003	0.004 <0.003	0.015 0.005	0.015 0.005	0.063 0.019	0.061 0.019
	社内分析機関											
	1	108 <sup>EC</sup>	3	7 14	0.335 0.051	0.333 0.050	0.043 0.008	0.042 0.008	0.103 0.015	0.102 0.014	0.481 0.074	0.477 0.072
1	7 14			0.052 0.015	0.050 0.014	0.007 <0.003	0.006 <0.003	0.016 0.009	0.016 0.009	0.075 0.027	0.072 0.026	

注) ・ EC : 乳剤、SC : フロアブル剤

・ 一部に定量限界未満を含むデータの合計、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 (実施国) 報告年	試験 ほ場数	使用量・ 使用方法	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留量 <sup>注1</sup> (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg) <sup>注2</sup> 【アベルメクチン B1a+代謝物 8,9-Z7 アベルメクチン B1a / アベルメクチン B1b+代 謝物 8,9-Z7アベルメクチン B1b】
ぶどう (米国) 1996年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	2	7, 14, 28, 42	ほ場 A: 0.0068	ほ場 A: 0.0048 / <0.002
	ほ場 B: <0.004				ほ場 B: <0.002 / <0.002	
	7		2	28	ほ場 C: <0.004	ほ場 C: <0.002 / <0.002
					ほ場 D: <0.004	ほ場 D: <0.002 / <0.002
					ほ場 E: 0.0079	ほ場 E: 0.0059 / <0.002
					ほ場 F: 0.0044	ほ場 F: 0.0024 / <0.002
セロリ (米国) 1988年	2	22.4 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	10	1, 3, 5, 7, 14	ほ場 A: <0.010	ほ場 A: <0.005 / <0.005 (#) <sup>注2</sup>
		44.8 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>			ほ場 B: 0.0175	ほ場 B: 0.0125 / 0.005 (#)
レタス (米国) 1993年、 2000年	1	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	3	7	<0.004	<0.002 / <0.002
	11	22.4 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	10	5	ほ場 A: 0.026	ほ場 A: 0.021 / <0.005 (#)
			7	5, 7	ほ場 B: 0.010	ほ場 B: 0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 C: <0.010	ほ場 C: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 D: <0.010	ほ場 D: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 E: <0.010	ほ場 E: <0.005 / <0.005 (#)
			9	7	ほ場 F: <0.010	ほ場 F: <0.005 / <0.005 (#)
			9	7	ほ場 G: 0.020	ほ場 G: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 H: <0.010	ほ場 H: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 I: <0.010	ほ場 I: <0.005 / <0.005 (#)
			9	7	ほ場 J: 0.010	ほ場 J: 0.005 / <0.005 (#)
	6	7	ほ場 K: <0.010	ほ場 K: <0.005 / <0.005 (#)		
	11		10	5	ほ場 A: 0.022	ほ場 A: 0.017 / <0.005 (#)
			7	5, 7	ほ場 B: <0.010	ほ場 B: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 C: <0.010	ほ場 C: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 D: <0.010	ほ場 D: <0.005 / <0.005 (#)
			8	7	ほ場 E: <0.010	ほ場 E: <0.005 / <0.005 (#)
			9	7	ほ場 F: <0.010	ほ場 F: <0.005 / <0.005 (#)
			9	7	ほ場 G: 0.025	ほ場 G: 0.020 / <0.005 (#)
8			7	ほ場 H:	ほ場 H: <0.005 / <0.005 (#)	

作物名 (実施国) 報告年	試験 ほ場数	使用量・ 使用方法	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留量 <sup>注1</sup> (mg/kg)	各化合物の残留量 (mg/kg) <sup>注2</sup> 【アベルメクチン B1a+代謝物 8,9-Z アベルメクチン B1a / アベルメクチン B1b+代謝物 8,9-Z アベルメクチン B1b】
			8 9 6	7 7 7	<0.010 ほ場 I: <0.010 ほ場 J: 0.019 ほ場 K: <0.010	ほ場 I: <0.005 / <0.005 (#) ほ場 J: 0.014 / <0.005 (#) ほ場 K: <0.005 / <0.005 (#)
リーフレタ ス (米国) 1998年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	6 6 5 5 6 6	7, 14	ほ場 A: 0.018 ほ場 B: 0.011 ほ場 C: 0.065 ほ場 D: 0.024 ほ場 E: 0.021 ほ場 F: 0.028	ほ場 A: 0.016 / <0.002 (#) ほ場 B: 0.009 / <0.002 (#) ほ場 C: 0.060 / 0.005 (#) ほ場 D: 0.022 / <0.002 (#) ほ場 E: 0.019 / <0.002 (#) ほ場 F: 0.026 / <0.002 (#)
ほうれんそ う (米国) 1998年	6	21.3 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	6 6 6 6 5 7	7, 14	ほ場 A: 0.027 ほ場 B: 0.099 ほ場 C: 0.028 ほ場 D: 0.052 ほ場 E: 0.024 ほ場 F: 0.048	ほ場 A: 0.024 / 0.003 (#) ほ場 B: 0.091 / 0.008 (#) ほ場 C: 0.026 / <0.002 (#) ほ場 D: 0.046 / 0.006 (#) ほ場 E: 0.022 / <0.002 (#) ほ場 F: 0.045 / 0.003 (#)
いちご (EU) 1997~ 2005年	16	18~24 g ai/ha 散布 <sup>EC</sup>	3 3 3 3 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 3 3 4 4	3 3 1, 2, 3 1, 3, 7, 9 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 3, 7 1, 3, 7, 10 1, 3, 7, 10 3 3	ほ場 A: 0.076 ほ場 B: 0.024 ほ場 C: 0.047 ほ場 D: 0.018 ほ場 E: 0.0059 ほ場 F: 0.0056 ほ場 G: 0.0086 ほ場 H: 0.0051 ほ場 I: 0.0078 ほ場 J: 0.0046 ほ場 K: 0.0092 ほ場 L: 0.0115 ほ場 M: 0.038 ほ場 N: 0.046 ほ場 O: 0.010 ほ場 P: 0.008	ほ場 A: 0.073 / 0.003 ほ場 B: 0.022 / <0.002 ほ場 C: 0.045 / <0.002 ほ場 D: 0.016 / <0.002 ほ場 E: 0.0039 / <0.002 ほ場 F: 0.0036 / <0.002 ほ場 G: 0.0066 / <0.002 ほ場 H: 0.0031 / <0.002 ほ場 I: 0.0058 / <0.002 ほ場 J: 0.0026 / <0.002 ほ場 K: 0.0072 / <0.002 ほ場 L: 0.0095 / <0.002 ほ場 M: 0.036 / <0.002 ほ場 N: 0.044 / <0.002 ほ場 O: 0.008 / <0.002 ほ場 P: 0.006 / <0.002

米国における規制対象物質は、アベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a (代謝物[b]) 及び 8, 9-Z アベルメクチン B1b の 4 化合物であり、EU における規制対象物質はアベルメクチン B1a、アベルメクチン B1b、8, 9-Z アベルメクチン B1a (代謝物[b]) の 3 化合物である。

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）を複数のほ場で実施し、それぞれの試験から得られた残留量。（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) (#)を付した作物残留試験は、申請の適用範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内でない試験条件を斜体で示している。

EC：乳剤

<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:58.5kg)		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)
ねぎ	0.017	9.4	0.16	3.7	0.06	6.8	0.12	10.7	0.18
トマト	0.049	32.1	1.57	19	0.93	32	1.57	36.6	1.79
ピーマン	0.104	4.8	0.50	2.2	0.23	7.6	0.79	4.9	0.51
ナス	0.044	12	0.53	2.1	0.09	10	0.44	17.1	0.75
きゅうり(含 ガーキン)	0.039	20.7	0.81	9.6	0.37	14.2	0.55	25.6	1.00
すいか	0.007	7.6	0.05	5.5	0.04	14.4	0.10	11.3	0.08
なつみかんの 果実全体	0.029	1.3	0.04	0.7	0.02	4.8	0.14	2.1	0.06
その他のか んきつ類果 実	0.012	5.9	0.07	2.7	0.03	2.5	0.03	9.5	0.11
茶	0.477	6.6	3.15	1	0.48	3.7	1.76	9.4	4.48
みかんの皮	0.41	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04	0.1	0.04
合計			6.92		2.30		5.54		9.01

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のアベルメクチン B1a 及び B1 並びに代謝物[b]の含量値の平均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 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アベルメクチン B1a 及び B1b 代謝物[b](含量)の推定摂取量(µg/人/日)
  - ・メロン及びみかん(果肉)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。
  - ・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. 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 19 年 4 月 9 日付け厚生労働省発食安第 0409004 号）
3. 農薬抄録アバメクチン（殺虫剤）（平成 20 年 3 月 21 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、2007 年、一部公表
4. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
5. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1b の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
6. ラットにおける代謝試験（アベルメクチン B1a 反復投与後の吸収、分布、消失及び排泄）（GLP 対応）：
7. ラットにおける代謝試験（代謝物同定および代謝経路の検討）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
8. トマトにおける代謝試験（温室試験）（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2003 年、未公表
9. セルリーにおける代謝試験（GLP 対応）：Florida 大学農薬研究センター（米国）、1988 年、未公表
10. 棉における代謝試験（GLP 対応）：Merck Sharp and Dohme Research Labs（米国）、1986 年、未公表
11. かんきつにおける代謝試験：Merck（米国）、1984 年、未公表
12. <sup>14</sup>C 標識アベルメクチン B1a の好気及び嫌氣的土壤中運命試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
13. アベルメクチン B1a の土壌吸着脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
14. アベルメクチン B1a の火山灰土壌における吸脱着試験（GLP 対応）：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2006 年、未公表
15. アベルメクチン B1a の加水分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
16. アベルメクチン B1a の水中光分解（GLP）対応：Syngenta Crop Protection AG（スイス国）、2001 年、未公表
17. アベルメクチン B1a の滅菌自然水における水中光分解試験（GLP 対応）：Jealott's Hill International Research Centre, Syngenta（英国）、2006 年、未公表
18. 土壌残留性試験：シンジェンタ ジャパン株式会社、2006 年、未公表

19. 作物残留性試験成績：シンジェンタ ジャパン株式会社、2005～2006年、未公表
20. 生体機能への影響に関する試験（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006年、未公表
21. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Covance Laboratories（米国）、2001年、未公表
22. ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1981年、未公表
23. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985年、未公表
24. 雌マウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985年、未公表
25. ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985年、未公表
26. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1983年、未公表
27. ウサギを用いた急性経皮毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1984年、未公表
28. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：Covance Laboratories（英国）、2001年、未公表
29. ラットにおける急性吸入毒性試験（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2003年、未公表
30. アベルメクチン B1a のラットおよびマウスを用いた急性経口毒性試験：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1977年、未公表
31. アベルメクチン B1b のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1985年、未公表
32. 8,9-Z アベルメクチン B1a のマウスを用いた急性経口毒性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1986年、未公表
33. ラットを用いた経口投与による急性神経毒性試験（GLP対応）：Syngenta Central Toxicology Laboratory（英国）、2006年、未公表
34. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme Research Laboratories（米国）、1981年、未公表
35. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP対応）：Covance Laboratories（米国）、2000年、未公表
36. ウサギを用いた眼一次刺激性試験（GLP対応）：Merck Sharp & Dohme

- Research Laboratories (米国)、1981年、未公表
37. モルモットにおける皮膚感作性試験 (Maximization 法) (GLP 対応) : Covance Laboratories、2001年、未公表
  38. マウスを用いた皮膚感作性試験 (局所リンパ節試験法) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
  39. ラットを用いた 13 週間経口投与による亜急性毒性/神経毒性併合試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
  40. イヌを用いた 18 週間反復経口投与毒性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1976年、1982年、未公表
  41. イヌを用いた 85 日間反復経口投与毒性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1984年、未公表
  42. イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1987年、未公表
  43. 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) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1985年、未公表
  44. マウスを用いた試料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1985年、未公表
  45. ラットを用いた 2 世代繁殖試験 (GLP 対応) : Argus Research Laboratories 及び Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1984年、未公表
  46. ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1985年、未公表
  47. ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1982年、未公表
  48. 細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス国)、2001年、未公表
  49. チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1983年、未公表
  50. チャイニーズハムスター培養卵巣細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1986年、未公表
  51. マウスの骨髄を用いた *in vivo* 小核試験 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
  52. マウスの骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (GLP 対応) : SRI

- International (米国)、1983年、未公表
53. 8,9-Zアベルメクチン B1a の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1988年、未公表
  54. アバメクチン 毒性に関する考察 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2009年、未公表
  55. アバメクチンの食品健康影響評価に係る資料追加提出について : シンジェンタジャパン株式会社、2010年、未公表
  56. アバメクチン 毒性に関する考察 : シンジェンタ ジャパン株式会社、2010年、未公表
  57. CF-1 マウス及び CD-1 マウスを用いたアバメクチン単回経口投与後の毒性の比較 : Merck Research Laboratories (米国)、1994年、未公表
  58. 8,9-isomer (アベルメクチン B1 の光分解物) を用いた催奇形性試験、CF-1 マウスにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1996年、未公表
  59. 8,9-isomer (アベルメクチン B1 の光分解物) を用いた催奇形性試験、p-糖蛋白遺伝子を調べた CF-1 マウスにおける発生毒性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1996年、未公表
  60. 8,9-isomer (アベルメクチン B1 の光分解物) を用いた催奇形性試験、CD-1 マウスにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1996年、未公表
  61. 動物体内運命試験 アバメクチン、エマメクチンおよびイベルメクチンの CF-1 マウスにおける代謝試験 (GLP 対応) : Central Toxicology Laboratory (英国) : 2008年、未公表
  62. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-1 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
  63. ラットを用いた経口投与による発達神経毒性試験-2 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2007年、未公表
  64. ラット胎児及び新生児における p-糖蛋白の発現 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1995年、未公表
  65. ラットを用いたアベルメクチン B1a の乳汁中濃度測定試験 : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2005年、未公表
  66. ラット哺育児における血中濃度測定 (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)、2006年、未公表
  67. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色 : Merck Institute for Therapeutic Research (米国)、1995年、未公表
  68. アカゲザルの P-糖蛋白の免疫組織化学的染色 : Merck Institute for Therapeutic Research (米国)、1995年、未公表
  69. アバメクチン及びイベルメクチンのサルにおける急性経口毒性及び血中濃

- 度測定試験 (GLP 対応) : Merck Institute for Therapeutic Research (米国)、1985年、未公表
70. CF-1 マウスにおける催奇形性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1976年、未公表
71. CF-1 マウスにおける催奇形性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1977年、1986年、未公表
72. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験 : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1986年、未公表
73. CF-1 マウスにおける妊娠動物毒性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1986年、未公表
74. CF-1 マウスにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1986年、未公表
75. CF-1 マウスにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Merck Sharp & Dohme Research Laboratories (米国)、1986年、未公表
76. 農薬抄録アバメクチン (殺虫剤) (平成 22 年 7 月 23 日改訂) : シンジェンタジャパン株式会社、2010年、一部公表
77. Kalken et al.. Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human Fetus. *American Journal of Pathology* Vol. 141, No. 5, 1992.
78. Macfarland et al.. Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta. *Histochemical Journal* 26, 417-423 (1994).
79. Yamamoto A, et al.. ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. *J Neurosci Res.* 2009 Sep; 87(12):2615-23.
80. Sun M, et al.. Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. *Placenta.* 2006 Jun-Jul; 27(6-7):602-9. Epub 2005 Sep 6.
81. Daood M, et al.. ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. *Neuropediatrics.* 2008 Aug; 39(4):211-8. Epub 2009 Jan 22.
82. Schumacher U, et al.. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochem Cell Biol.* 1997 Aug; 108(2):179-82.
83. Virgintino D, et al.. Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008 Jan; 67(1):50-61.
84. Fakhoury M, et al.. mRNA expression of MDR1 and major metabolising

- enzymes in human fetal tissues. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(6):529-36.
85. JECFA: "Abamectin": Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-8. (1996)
  86. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (1), 2000
  87. APVMA: Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for ABAMECTIN, 2007 (未公表)
  88. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "ABAMECTIN" Summary Report (2), 1999
  89. 食品健康影響評価の結果の通知について (平成 24 年 2 月 9 日付け府食第 132 号)
  90. 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 25 年 3 月 12 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 45 号)
  91. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8,9-Z-Avermectin B1 in/on the Raw Agricultural Commodity, Grapes, and in Grape Processing Fractions, from Abamectin 0.15 EC Applied with Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1996.
  92. Celery Residue Data in Support of a Registration Petition for the Use of Abamectin 0.15 EC as a Miticide on Celery in the USA. Merck and Co., Inc. U.S.A.), 1988.
  93. Abamectin - Magnitude of the Residues In or On Representative Commodities of Crop Group 4: Leafy Vegetables. Novartis Crop Protection Inc. (U.S.A.), 2000.
  94. Details of Residue Trials Conducted in the U.S. to Support Establishing Residue Tolerances for Abamectin and its Delta 8, 9-Isomer In/On the Raw Agricultural Commodity, Head Lettuce. Merck and Co., Inc. (U.S.A), 1993.
  95. Determination of the Magnitude of Residues of Avermectin B1 and 8, 9-Z-Avermectin B1 In/On the Raw Agricultural Commodities Leaf Lettuce and Spinach Abamectin 0.15 EC Applied with a Non-Ionic Surfactant by Group Equipment. Novartis Crop Protection, Inc. (U.S.A.), 1998.
  96. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030501). ADME Bioanalysis (France), 2000.
  97. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France (North) (Report No. 0030502). ADME Bioanalysis (France), 2000.
  98. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in France

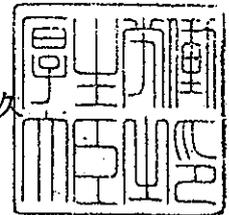
- (North) (Report No. 0030401). ADME Bioanalysis (France), 2000.
99. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5066). ADME Bioanalysis (France), 2004.
  100. Assay of Total Avermectin B1 and 8, 9-Z Avermectin B1 Observed in Strawberry. ADME Bioanalysis (France), 1997.
  101. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Northern France (Report No. 03-5085). ADME Bioanalysis (France), 2005.
  102. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Southern France (Report No. 03-5086). ADME Bioanalysis (France), 2005.
  103. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1112/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
  104. Residue Study with Abamectin (MK936) in or on Strawberries in Spain (Report No. 1113/99). Novartis Crop Protection AG, (Switzerland), 2000.
  105. Pesticide Residues in food 1997, evaluations Part II Toxicological & Environmental (1997)
  106. U.S. EPA: Abamectin. Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on the Bulb Onion Subgroup 3-07A, Chives, and Dry Beans. 2011
  107. EFSA 2008: Conclusion of EFSA prepared by PRAPeR on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance abamectin. EFSA Scientific Report (2008) 147, 1-106.
  108. 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）



厚生労働省発生食 1221 第 1 号  
平成 28 年 12 月 21 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

農薬イミダクロプリド  
農薬オキサチアピプロリン  
農薬キンクロラック  
農薬クロフェンテジン  
動物用医薬品スピラマイシン  
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン  
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン  
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩  
動物用医薬品ペグボビグラスチム

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくタイロシンに係る食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# タイロシン

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

## 1. 概要

### (1) 品目名：タイロシン [ Tylosin ]

(タイロシン A を 80% 以上、タイロシン A、タイロシン B、タイロシン C 及びタイロシン D を合計 95% 以上含有する混合物)

### (2) 用途：抗生物質

マクロライド系の抗生物質である。細菌のリボソーム 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制すると考えられている。主に、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。

国内では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。また、リン酸塩が豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。

海外では、EU、北米、アジア諸国等において、牛、豚、羊、鶏、七面鳥等を対象とした動物用医薬品として承認されている。また、米国、カナダ等において、みつばちのアメリカ腐蛆病の予防等のために使用されている。

タイロシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

### (3) 化学名及び CAS 番号

#### タイロシン A

(10*E*, 12*E*)-(3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*, 8*R*, 14*S*, 15*R*)-14-((6-Deoxy-2, 3-di-*O*-methyl-β-*D*-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3, 6-dideoxy-4-*O*-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-*L*-ribo-hexopyranosyl)-3-dimethylamino-β-*D*-glucopyranosyl)oxy)-6-formylmethyl-3-hydroxy-4, 8; 12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10, 12-dien-15-olide  
(IUPAC)

Tylosin (CAS : No. 1401-69-0)

#### タイロシン B (Desmycosin)

2-((4*R*, 5*S*, 6*S*, 7*R*, 9*R*, 11*E*, 13*E*, 15*R*, 16*R*)-6-((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-4-(Dimethylamino)-3, 5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-5-hydroxy-3, 4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-5, 9, 13-trimethyl-

2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde (IUPAC)  
 Tylosin, 4<sup>A</sup>-O-de(2,6-dideoxy-3-C-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyl)-  
 (CAS : No. 11032-98-7)

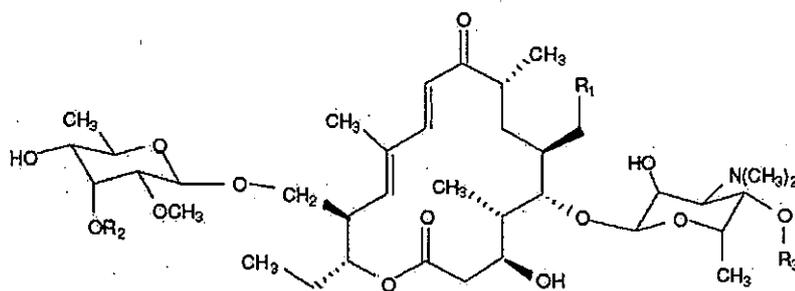
タイロシン C (Macrocin)

2-((4R,5S,7R,9R,11E,13E,16R)-6-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2S,4R,5S,6S)-4,5-Dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde (IUPAC)  
 Tylosin, 3<sup>C</sup>-O-demethyl- (CAS : No. 11049-15-3)

タイロシン D (Relomycin)

(11E,13E)-6-(5-(4,5-Dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-((5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5,9,13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione (IUPAC)  
 Tylosin, 20-deoxo-20-hydroxy- (CAS : No. 1404-48-4)

(4) 構造式及び物性



	Tylosin A	Tylosin B (desmycosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R <sub>1</sub>	-CHO	-CHO	-CHO	-CH <sub>2</sub> OH
R <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
R <sub>3</sub>		-H		

分子式

C<sub>46</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>17</sub> (タイロシン A)  
 C<sub>39</sub>H<sub>65</sub>NO<sub>14</sub> (タイロシン B)  
 C<sub>45</sub>H<sub>75</sub>NO<sub>17</sub> (タイロシン C)  
 C<sub>46</sub>H<sub>79</sub>NO<sub>17</sub> (タイロシン D)

分子量	916.10 (タイロシンA)
	771.93 (タイロシンB)
	902.07 (タイロシンC)
	918.11 (タイロシンD)

(5) 適用方法及び用量

本剤の対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

また、はちみつ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 動物用医薬品としての国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休業期間
リン酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1 t 当たり 110 g (力価) 以下の量を混じて経口投与する。	3 日
	鶏(産卵鶏を除く。)	飼料1 t 当たり 550 g (力価) 以下の量を混じて経口投与する。	3 日
酒石酸タイロシンを有効成分とする飲水添加剤	牛(生後3か月を超えるものを除く。)	1日量として1頭当たり2 g (力価) 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	14 日
	豚(生後1か月を超えるものを除く。)	飲水1 L 当たり 250 mg (力価) 以下の量を溶かして経口投与する。	3 日
	鶏(産卵鶏を除く。)	飲水1 L 当たり 500 mg (力価) 以下の量を溶かして経口投与する。	3 日
タイロ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 10 mg (力価) 以下の量を筋肉内に注射する。	28 日 96 時間 (乳)
	豚	1日量として体重1 kg 当たり 10 mg (力価) 以下の量を筋肉内に注射する。	28 日
リン酸タイロシン及びスルファジミジンを有効成分とする配合剤たる飼料添加剤	豚(生後4か月を超えるものを除く。)	飼料1 t 当たりリン酸タイロシン 100 g (力価) 以下及びスルファジミジン 100 g 以下の量を混じて経口投与すること。	15 日

タイロシンの力価は、タイロシンAとしての量を重量(力価)で示す。1 µg (力価) は、標準タイロシン1 µg に対応する。

② 飼料添加物としての国内での使用方法

(飼料1 トン当たり)

	対象動物	使用方法
リン酸タイロシン	豚 (ほ乳期用)	11~44 g(力価)

ほ乳期用：体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料

食用を目的としてと殺する前 7 日間の豚に使用してはならない。

### ③ 海外での使用方法

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	飼料 1 t 当たりタイロシンとして 8.8~11 g (力価) の量を混じて経口投与する。	米国	0 日
	1 日量として体重 1 kg 当たりタイロシンとして 5~20 mg (力価) の量を筋肉内注射する。	米国	21 日
豚	飼料 1 t 当たりタイロシンとして 22~110 g (力価) の量を混じて経口投与する。	米国	0 日
	1 日量として体重 1 kg 当たりタイロシンとして 5~20 mg (力価) の量を筋肉内注射する。	米国	14 日
鶏	水 1 L 当たりタイロシンとして 225~528 mg (力価) の量を溶かし経口投与する。	米国	1 日
	飼料 1 t 当たり 800~1000 g (力価) の量を混じて経口投与する。	米国	5 日
みつばち	コロニー当たり 200 mg のタイロシンを 20 g の粉砂糖に添加し、週 1 回、合計 3 回投与する。	米国 カナダ	採蜜終了後 (秋) 又は採蜜開始前 (春) に投与し、採蜜期の少なくとも 4 週間前に投与を完了する。

## 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

- ・タイロシンA
- ・タイロシンB

#### ② 分析法の概要

##### i) タイロシンA

試料からメタノール・アセトニトリル (1:1) 混液で抽出する。10 w/v% 塩化ナトリウム溶液を加え、1 mol/L 塩酸で pH 4.0±0.1 として四塩化炭素で洗浄した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で pH 9.0±0.1 としてクロロホルムに転溶し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、試料から酸性アセトニトリルで抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：0.05 mg/kg

ii) タイロシンA及びタイロシンB

試料 (はちみつ) からアセトニトリル・水 (3:7) 混液で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.005 mg/kg

iii) タイロシン

試料 (はちみつ) を水で希釈してHLBカラムを用いて精製した後、*Paenibacillus larvae*のオキシテトラサイクリン耐性株を用いたディスク拡散法(バイオアッセイ)により定量する。

定量限界：不明

(2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (4頭/時点) にタイロシンを4日間筋肉内注射 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与7、14、21、28、35及び42日後に脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるタイロシンAの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表1. 牛にタイロシンを4日間筋肉内注射後の組織中のタイロシンA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	7	14	21	28	35	42
筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.074 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
注射部位筋肉	1.62 (4)	0.205 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

数値は分析値又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。 定量限界：0.05 mg/kg

- ② 乳牛 (6頭) にタイロシンを3日間筋肉内注射 (10 mg/kg 体重/日) し、投与開始前日から最終投与後5日まで毎日朝夕に乳を採取し、タイロシンAの濃度をHPLC-UVにより測定した (定量限界：0.05 mg/kg)。

タイロシンA濃度が最も高かったのは、投与開始2日後に採取した試料で、1.5 mg/kgであった。最終投与3日後の夕方に採取した試料において定量限界 (0.05 mg/kg) 未満

であり、最終投与4日後の朝に採取した試料において検出限界 (0.02 mg/kg) 未満であった。

- ③ 乳牛 (12頭) にリン酸タイロシンを17日間混餌投与 (200 mg/頭/日) し、投与開始0、1、2、3、4、5、7及び17日後に乳におけるタイロシンA濃度をHPLC-UVにより測定した。すべての試料において、タイロシンA濃度は定量限界 (0.05 mg/kg) 未満であった。
- ④ 乳牛にタイロシンを5日間筋肉内注射 (10 mg/kg 体重/日) し、投与開始0日から最終投与後12日まで毎日朝夕に乳を採取し、タイロシンの濃度をHPLC-UVにより測定した (定量限界0.025 mg/kg、検出限界0.01 mg/kg)。  
タイロシン濃度が最も高かったのは、投与開始4日後の夕方に採取した乳で、1.3～2.6 mg/kgであった。最終投与3日後以降、すべての試料において定量限界 (0.05 mg/kg) 未満であった。
- ⑤ 豚 (4頭/時点) にタイロシンを21日間混餌投与 (200 ppm) し、最終投与5、8、11及び14日後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVにより測定した。  
すべての試料において、タイロシン濃度は検出限界 (筋肉0.0047 mg/kg、脂肪/皮膚0.0019 mg/kg、肝臓0.006 mg/kg、腎臓0.0023 mg/kg) 未満であった。
- ⑥ 豚 (4頭/時点) にタイロシンを5日間筋肉内注射 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与3、7、10及び14日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVにより測定した。

表2. 豚にタイロシンを5日間筋肉内注射後の組織中のタイロシン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	3	7	10	14
筋肉	0.06, 0.05, <0.05 (2)	0.1, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
皮膚/脂肪	0.08±0.02 (4)	0.46, 0.056, <0.05 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	0.07±0.01 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.12, <0.05 (3)	0.11, 0.07, <0.05 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
注射部位筋肉	1.1±1.1 (4)	1.2±2.0 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (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 : 0.05 mg/kg

- ⑦ ブロイラー (6羽/時点) にタイロシンを5日間飲水投与 (105 mg/kg 体重/日) し、最終投与0、12、24及び48時間後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるタイロシンAの濃度をLC-MS/MSにより測定した (定量限界0.05 mg/kg)。

最終投与時点において、すべての組織で0.1 mg/kg未満となり、最終投与12及び24時間後において、すべての組織で検出限界 (0.005 mg/kg) 未満となった。

- ⑧ 採卵鶏 (22羽) にタイロシンを5日間飲水投与 (92 mg/kg 体重/日) し、投与開始から毎日卵を採取し、卵におけるタイロシンAの濃度をHPLC-UVにより測定した (定量限界: 0.05 mg/kg)。

タイロシンA濃度が最も高かったのは、投与開始2日後に採取した試料で、0.117 mg/kgであった。最終投与1日後 (投与開始6日後) 以降、すべての試料において定量限界未満 (0.05 mg/kg) であった。

- ⑨ 採卵鶏 (24羽) にリン酸タイロシンを5日間混餌投与 (タイロシンとして800 ppm) し、投与開始から最終投与5日後まで毎日10個の卵を無作為に採取し、卵におけるタイロシンの濃度をHPLC-UVにより測定した (定量限界: 0.05 mg/kg)。

最終投与5日後に採取した1つの卵から0.075 mg/kgのタイロシンが検出されたが、その他の試料は全て定量限界未満 (0.05 mg/kg) であった。

- ⑩ みつばち (4巣箱/群) に酒石酸タイロシンを添加した砂糖を3回給与 (タイロシンとして200、1000 mg/巣箱/回) し、給与期間中 (給与2回目と3回目の間) 並びに投与7、14及び21日後に巣箱から採取したはちみつにおけるタイロシンの濃度をバイオアッセイ (*Paenibacillus larvae*のオキシテトラサイクリン耐性株を用いたディスク拡散法) により測定した。

表3. みつばちにタイロシン添加砂糖を3回給与後のはちみつ中のタイロシン濃度 (mg (力価)/kg)

投与群	最終投与後日数			
	給与期間中	7	14	21
200 mg	1.3(4)	0.39(4)	0.33(4)	0.16(4)
1000 mg	8.7(4)	3.6(4)	2.5(4)	1.6(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 不明

- ⑪ みつばち (4巣箱) に酒石酸タイロシンを添加した砂糖を採蜜期終了1週間後 (9月) に週1回ずつ計3回給与 (300 mg/巣箱/回) し、翌年の採蜜開始1週間後 (投与後294日目) に巣箱から採取したはちみつにおけるタイロシンA及びタイロシンBの濃度をLC-MS/MSにより測定した。

表4. みつばちにタイロシンを3回投与後のはちみつ中のタイロシン濃度 (mg/kg)

試料	タイロシン		
	タイロシン A	タイロシン B	タイロシン A+B*
巣蜜	0.048±0.051(4)	0.039±0.042(4)	0.094±0.101(4)
余剰蜜	0.066±0.078(4)	0.055±0.065(4)	0.13±0.15(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：0.005 mg/kg

※タイロシンA及びタイロシンBをタイロシンAに換算（換算係数1.19）したものの和の濃度で表す。

注）通常、余剰蜜が食用に供される。

### 3. ADIの評価

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

#### (1) 毒性学的 ADI について

無毒性量：39 mg(力価)/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.39 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、小核試験では陰性の結果が得られたので、タイロシ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) 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 0.000308 mg/mL、細菌が暴露される分画に 22.4%、結腸内容物 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。

$$ADI = \frac{0.000308^{*1} \times 220^{*2}}{0.224^{*3} \times 60^{*4}} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/day}$$

\*1: MIC<sub>calc</sub>: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限值

\*2: 結腸内容物

\*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画—結腸に到達した代謝物の混合物は、タイロシンAの活性の35%程度を有し、タイロシンAの36%が糞便と結合するため、64%が微生物に利用可能であると考えられることから、0.35×0.64で求めた。

\*4: ヒト体重

### (3) ADI の設定について

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さく、毒性学的な安全性についても担保していると考えられることから、タイロシンの ADI は、微生物学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/day とすることが適当であると判断された。

## 4. 諸外国における状況

2008 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。国際基準は牛、豚及び鶏に設定されている。

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、米国において牛、豚、鶏等に、カナダにおいて牛、豚、鶏、はちみつ等に、EU 及び豪州において牛、豚、魚類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

はちみつにあってはタイロシンA及びタイロシンBとし、その他の食品にあってはタイロシンAとする。

はちみつ中においてタイロシンAの一部が分解されてタイロシンBとなることから、はちみつについては、残留の規制対象をタイロシンA及びタイロシンBの和とする。なお、カナダにおいても、はちみつについて、残留の規制対象をタイロシンA及びタイロシンBの和としている。

### (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2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
一般 (1 歳以上)	17.1
幼小児 (1~6 歳)	59.5
妊婦	20.6
高齢者 (65 歳以上)	13.9

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
豚の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1		0.1		
牛の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		【牛の脂肪及び豚の脂肪の基準 値参照】
豚の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1				
牛の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		【牛の肝臓及び腎臓の基準値参 照】
豚の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		0.1		
牛の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		【豚の肝臓及び腎臓の基準値参 照】
豚の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		
牛の食用部分	0.1	0.1	○			【その他の陸棲哺乳類に属する動 物の肝臓及び腎臓の基準値参 照】
豚の食用部分	0.1	0.1	○			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1				
乳	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の肝臓	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
鶏の食用部分	0.1	0.1	○			
鶏の卵	0.3	0.3		0.3		
はちみつ	0.2		IT		0.2 カナダ	【0.13±0.15(n=4)(カナダ)】

「登録申請」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。

※はちみつについては、タイロシンA及びタイロシンBをタイロシンAに換算したものの和の濃度として表している。

(別紙2)

タイロシンの推定摂取量 (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	0.1	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.1				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.3	0.0
豚の筋肉	0.1	4.2*	3.3*	4.3*	3.1*
豚の脂肪	0.1				
豚の肝臓	0.1	0.01	0.05	0.0	0.01
豚の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.06	0.03	0.01	0.04
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.1	0.04*	0.01*	0.04*	0.04*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1				
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	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.1				
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
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
鶏の卵	0.3	12.4	9.8	14.3	11.3
はちみつ	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
計		47.0	49.1	60.2	38.9
ADI 比 (%)		17.1	59.5	20.6	13.9

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

\*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24年 9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26年 3月10日 残留動物用医薬品等基準告示  
  
平成28年11月 2日 インポートトレランス設定の要請 (はちみつ)  
平成28年11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28年11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12月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成28年12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

タイロシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
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>	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.1
鶏の筋肉	0.1
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.1
鶏の腎臓	0.1
鶏の食用部分	0.1
鶏の卵	0.3
はちみつ	0.2

※今回基準値を設定するタイロシンとは、はちみつにあつてはタイロシンA及びタイロシンBをタイロシンA含量に換算したものの和をいい、その他の食品にあつてはタイロシン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。

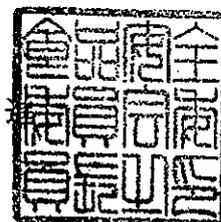
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府 食 第 801号  
平成24年9月10日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 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18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904002号をもって貴省から当委員会に意見を求められたタイロ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。

記

タイロシンの一日摂取許容量を0.005 mg/kg 体重/日とする。

**動物用医薬品・飼料添加物評価書**

**タイロシン**

**2012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.....	5
○ 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及び飼料添加物の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯及び使用状況等.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 薬物動態試験.....	9
(1) 薬物動態試験 (ラット).....	9
(2) 薬物動態試験 (イヌ).....	11
(3) 薬物動態試験 (牛).....	13
(4) 薬物動態試験 (豚).....	15
(5) 薬物動態試験 (鶏).....	18
2. 残留試験.....	21
(1) 残留試験 (牛).....	21
(2) 残留試験 (豚).....	24
(3) 残留試験 (鶏).....	25
(4) 残留試験 (七面鳥).....	27
3. 遺伝毒性試験.....	28
4. 急性毒性試験.....	28
5. 亜急性毒性試験.....	29
(1) 6週間亜急性毒性試験 (ラット) (参考データ).....	29
(2) 亜急性毒性試験 (イヌ) (参考データ).....	30
6. 慢性毒性試験.....	31
(1) 1.5年間慢性毒性試験 (マウス).....	31
(2) 1年間慢性毒性試験 (ラット).....	31
(3) 17か月間慢性毒性試験 (ラット).....	32
(4) 2年間慢性毒性試験 (ラット).....	32
(5) 2年間慢性毒性試験 (イヌ).....	33

7. 慢性毒性/発がん性試験.....	34
(1) 2年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) .....	34
8. 生殖発生毒性試験.....	35
(1) 2世代繁殖毒性試験 (マウス) .....	35
(2) 3世代繁殖毒性試験 (ラット) .....	35
(3) 繁殖毒性試験 (ラット) .....	36
(4) 発生毒性試験 (マウス) .....	36
(5) 発生毒性試験 (ラット) .....	37
9. 対象動物を用いた安全性試験.....	37
(1) 安全性試験 (牛) .....	37
(2) 安全性試験 (豚) .....	37
(3) 安全性試験 (鶏) .....	37
(4) 安全性試験 (ウズラ、カモ、七面鳥) .....	38
10. その他の試験.....	38
(1) 薬理試験 .....	38
(2) 神経毒性 .....	39
(3) 代謝酵素との相互作用.....	39
(4) 皮膚及び眼刺激性 .....	39
(5) 感作性.....	40
(6) 抗原性.....	40
(7) <i>in vitro</i> ホルモン刺激性 .....	40
11. 微生物学的影響に関する試験.....	41
(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①.....	41
(2) 臨床分離菌に対する MIC ②.....	41
(3) 糞便結合試験 (ヒト) .....	42
12. ヒトにおける知見.....	43
III. 食品健康影響評価.....	44
1. 薬物動態及び残留試験について .....	44
2. 毒性学的影響について.....	44
(1) 遺伝毒性試験について.....	44
(2) 急性毒性試験について.....	44
(3) 亜急性毒性試験について.....	45
(4) 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について.....	45
(5) 生殖発生毒性試験について.....	45
(6) 毒性学的 ADI について.....	45
3. 微生物学的影響について .....	46
(1) タイロシン残留物による微生物学的影響 .....	46
(2) 微生物学 ADI について.....	46
4. ADI の設定について .....	47

・表 17 JECFA における各種試験の無毒性量の比較 .....	48
・表 18 EMEA における各種試験の無毒性量の比較 .....	49
・別紙：検査値等略称 .....	51
・参照 .....	52

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)  
2006年 9月 4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0904002号)  
2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2006年 10月 6日 第60回動物用医薬品専門調査会  
2011年 4月 27日 第45回肥料・飼料等専門調査会  
2012年 6月 21日 第436回食品安全委員会 (報告)  
2012年 6月 21日 から7月20日 国民からの御意見・情報の募集  
2012年 9月 5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  
2012 9月 10日 第446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〉

(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

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日から)	(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 湧子
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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙            津田 修治  
明石 博臣        寺本 昭二  
江馬 眞           長尾 美奈子  
大野 泰雄        中村 政幸  
小川 久美子     林 眞  
渋谷 淳           藤田 正一  
嶋田 甚五郎     吉田 緑  
鈴木 勝士

〈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        舘田 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 葎子  
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            舘田 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

## 要 約

マクロライド系の抗生物質である「タイロシン」について、JECFA レポート、動物用医薬品承認申請時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、薬物動態試験（ラット、イヌ、牛、豚及び鶏）、残留試験（牛、豚、鶏及び七面鳥）、遺伝毒性試験、急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、鶏及びウズラ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性/発がん性試験（ラット）、生殖発生毒性試験（マウス及びラット）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

タイロシンは、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はないと考えられること及び慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（ADI）の設定は可能であると考えられた。

毒性学的 ADI については、ラットの 1 年間慢性毒性試験における 無毒性量（NOAEL） 39 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 を適用し、0.39 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.005 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI の 0.005 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.39 mg/kg 体重/日より小さく、毒性学的な安全性も担保していると考えられることから、タイロシンの ADI を 0.005 mg/kg 体重/日と設定した。

# I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

## 1. 用途

抗菌剤（動物用医薬品、飼料添加物）

## 2. 有効成分の一般名

和名：タイロシン

英名：Tylosin

## 3. 化学名

タイロシン A

IUPAC

英名：(10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14S,15R)-14-((6-deoxy-2,3-di-O-methyl-D-allopyranosyl)oxymethyl)-5-((3,6-dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3Cmethyl-L-ribo-esopyranosyl)-3-dimethylamino-D-glucopyranosyl)-oxy)-6formylmethyl-3-hydroxy-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide

CAS (1401-69-0)

タイロシン B

IUPAC

英名：2-((4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-6-((2R,3R,4S,5S,6R)-4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-(((2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS (11032-98-7)

タイロシン C

IUPAC

英名：2-((4R,5S,7R,9R,11E,13E,16R)-6-((2R,3R,4R,5S,6R)-5-((2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-15-(((2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl)acetaldehyde

CAS (11049-15-3)

## タイロシン D

### IUPAC

英名 : (11E,13E)-6-(5-(4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl)oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-((5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl)-7-(2-hydroxyethyl)-5,9,13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione

CAS (1404-48-4)

(参照 2、3)

### 4. 分子式

タイロシン A :  $C_{46}H_{77}NO_{17}$

タイロシン B :  $C_{39}H_{65}NO_{14}$

タイロシン C :  $C_{45}H_{75}NO_{17}$

タイロシン D :  $C_{46}H_{79}NO_{17}$

### 5. 分子量

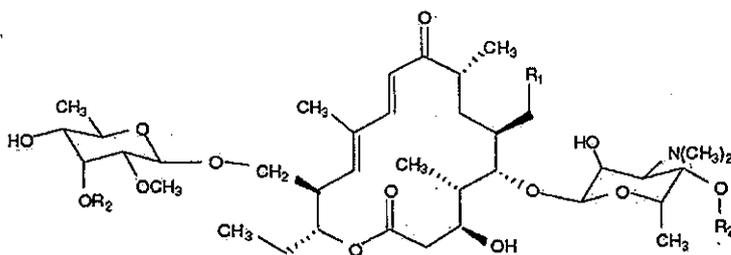
タイロシン A : 916

タイロシン B : 772

タイロシン C : 902

タイロシン D : 918

### 6. 構造式



	Tylosin A	Tylosin B (desmycosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R <sub>1</sub>	-CHO	-CHO	-CHO	-CH <sub>2</sub> OH
R <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>
R <sub>3</sub>		-H		

### 7. 開発の経緯及び使用状況等

タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵に

より産生される 16 員環のマクロライド系抗生物質で、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。タイロシンは他のマクロライド系抗生物質同様、リボソームの 50S サブユニットと結合し、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA の転移反応を抑制することによってタンパク質合成を阻害し、菌の増殖を抑制する。(参照 4、5)

タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、デスミコシン (タイロシン B)、マクロシン (タイロシン C) 及びレロマイシン (タイロシン D) を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン (代謝物) の微生物学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31 %であった。

牛、豚、鶏等において、タイロシン塩基並びにそのリン酸塩及び酒石酸塩がタイロシン感受性微生物による感染症の治療に使用される。(参照 2、6、7)

日本では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。また、リン酸タイロシンが豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。

海外では、2006 年 5 月現在、EU 諸国、米国、アジア諸国等で牛、豚、羊、鶏、七面鳥等を対象とした動物用医薬品が承認されている。

タイロシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、タイロシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準<sup>1</sup>が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

本評価書では、JECFA レポート、動物用医薬品承認申請資料等を用いてタイロシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称については別紙に記載した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (系統不明、5 匹/群) を用いたタイロシン塩基又は酒石酸タイロシンの経口投与 (タイロシンとして 50 mg/kg 体重) 試験が実施された。経時的 (投与 15 及び 30 分、1、2、4、5、7 及び 24 時間後) に血清中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与 1~2 時間後には低濃度 ( $\leq 1.35 \mu\text{g/mL}$ ) が検出されたが、個体差が大きかったため、明確な傾向は認められなかった。血清中のタイロシン濃度

<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

は投与 5 時間後には定量限界 (0.1 µg/mL) 未満に低下した。(参照 2、7)

ラット (系統不明、6 匹/時点) を用いた <sup>3</sup>H-タイロシンの単回経口投与試験が実施された。投与 24 時間及び 7 日後の消化管内、糞及び尿中の放射活性の回収率を調べた。

投与後の消化管内、糞及び尿中の放射活性回収率を表 1 に示した。

投与 24 時間後では、放射活性は主に消化管内 (17.5~57.7 %) 及び糞中 (0~55.0 %) から回収され、尿中には少量 (0.3~2.8 %) 排泄された。

血液、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉中から放射活性は検出されなかった。

投与 7 日後では、放射活性は主に糞中 (36.3~93.9 %) から回収され、消化管内 (1.1~2.1 %) に少量分布し、尿中から少量 (1.7~3.6 %) 排泄された。(参照 2、8)

表 1 ラットに <sup>3</sup>H-タイロシン投与後の放射活性回収率 (%)

試料	投与 1 日後 (24 h)	投与 7 日後
消化管内	17.5~57.7	1.1~2.1
糞	0~55.0	36.3~93.9
尿	0.3~2.8	1.7~3.6

ラット (系統不明、6 匹) に <sup>3</sup>H-タイロシンを非標識タイロシン乳酸塩とともに単回経口投与した結果、投与 7 時間後までに血中から放射活性は検出されなかった。(参照 2、8)

ラット (系統不明、雄、4 匹) に非標識タイロシンを 3 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) した後、続いて同量の <sup>14</sup>C-タイロシン<sup>2</sup>を 5 日間強制経口投与した。糞及び尿中の排泄量を測定するとともに、最終投与 4 時間後の組織 (肝臓、腎臓及び脂肪) 中の放射活性を測定した。組織中放射活性は、肝臓で 0.23 mg eq/kg、腎臓で 0.18 mg eq/kg 及び脂肪で 0.08 mg eq/kg であった。約 99 %の放射活性が糞中に、1 %が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は 93 %であった。ラット糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシン D (10 %)、タイロシン A (6 %) 並びにタイロシン C 及びジヒドロデスミコシン (4 %) であった。残りの極性がより高い代謝物は、特定されなかった。(参照 2、7、9)

ラット (Fischer 344 系、雌雄各 4 匹) を用いた <sup>14</sup>C-タイロシン<sup>3</sup>の 4 日間強制経口投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験を実施した。尿及び糞を毎日採取し、最終投与 4 時間後の肝臓及び腎臓を採取した。肝臓、尿及び糞は LSC によ

<sup>2</sup> タイロシンの 16 員ラクトン環を <sup>14</sup>C 標識した。

<sup>3</sup> タイロシンのマクロライド環の 5 位を <sup>14</sup>C 標識した。

り放射活性を測定し、臓器及び排泄物中の代謝物は ISP/MS により検討した。

排泄された放射活性の約 95 %が糞中に認められた。最終投与 4 時間後の肝臓における平均放射活性は 0.09 mg eq/kg であった。放射活性の分画により肝臓中にタイロシン A、タイロシン D、ジヒドロデスマニコシン及びシスチニルタイロシン A 等の多数の代謝物が存在することが示唆された。糞中の主要代謝物としてタイロシン D (24 %) 及びジヒドロデスマニコシン (11 %) が存在した。糞中の微量成分としては、タイロシン A、タイロシン C、タイロシン A のセコ酸、タイロシン D のセコ酸及びデスマチルジヒドロデスマニコシンが含まれていた。セコ酸は、マクロライド環におけるラク톤の加水分解生成物である。(参照 2、7、10)

## (2) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (2 匹) を用いたタイロシン塩基の反復経口投与 (カプセル投与:25 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。投与開始 1、15 及び 29 日目に経時的 (投与 0、1、2、3、4、5、6 及び 7 時間後) に採血し、血清中のタイロシン濃度を測定した。

その結果、血清中  $C_{max}$  は、25 mg/kg 体重/日投与群で投与 2 時間後 (投与開始 1、15 及び 29 日目でそれぞれ 1.4、2.7 及び 2.7  $\mu\text{g/mL}$ ) にみられたのに対し、100 mg/kg 体重/日投与群では投与 2~5 時間後に持続的に高値 ( $C_{max}$  はそれぞれ 2.7、4.6 及び 3.4  $\mu\text{g/mL}$ ) がみられた。いずれの場合も  $C_{max}$  に大きな差はみられず、用量依存性はみられなかった (表 2)。(参照 2、7、11)

表 2 イヌにおけるタイロシンの反復経口投与後の血清  $C_{max}$  及び  $T_{max}$

投与量 (mg/kg 体 重/日)	反復投与日数 (日)					
	1		15		29	
	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$T_{max}$ (h)
25	1.4	2	2.7	2	2.7	2
100	2.7	4	4.6	4~5	3.4	2

十二指腸フイステルを装着したイヌ (4 匹) を用いたタイロシン塩基の単回十二指腸内投与 (25 mg/kg 体重) 試験が実施された。経時的 (投与 0.25、0.5、1、2、3、4 及び 5 時間後) に採血を行った。また、被験動物のうち 2 匹にはその後同量を単回経口投与し、同様に経時的に採血した。血清及び尿中の抗菌活性をバイオアッセイにより測定した。

十二指腸内投与では投与 0.5~2 時間後に  $C_{max}$  (1.77~1.98  $\mu\text{g/mL}$ ) が認められた後、速やかに減衰した。一方、経口投与では血清中濃度の上昇はほとんどみられなかった。また、投与 5 時間後の尿中回収率は、十二指腸内投

与では 7.2 % (4 例の平均値)、経口投与では 2 % (血清中に抗菌活性がみられた 1 例の値) であった。(参照 2、7、11)

イヌ (8 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 8 日間経口投与 (カプセル投与: 1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与直前 (前日の投与 24 時間後) 及び最終投与 2 時間後の血中のタイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 0.15 µg/mL)。

その結果、最終投与 2 時間後には血中濃度の上昇が投与量の増加とともに認められた (各投与量それぞれ検出限界未満~2.15、検出限界未満~2.15、0.198~9.5 µg/mL) が、用量依存性はみられず、いずれの投与量でも最終投与直前のトラフ濃度は、検出限界未満又は検出限界付近にまで低下していた。(参照 2、7、11)

イヌ (雄 10 匹、雌 14 匹) を用いた 2 年間慢性毒性試験において、タイロシン塩基の経口投与 (カプセル投与: 1、10 及び 100 mg/kg 体重/日) 後、経時的 (148、622 及び 723 回の各投与直前 (前日の投与 24 時間後) 及び各投与 2 時間後) に血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

それぞれの投与回の前後における血清中濃度を表 3 に示した。

1 mg/kg 体重/日投与群では、いずれの時点においても検出限界 (0.10 µg/mL) を超える個体はなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では、各投与直前のトラフ濃度はほとんど検出限界未満 (148 回の投与直前に 1 例のみ検出) で、投与 2 時間後には検出限界未満~1.9 µg/mL であった。100 mg/kg 体重/日投与群では、各投与直前は検出限界未満~0.43 µg/mL、投与 2 時間後は検出限界未満~35 µg/mL であった。血清タイロシン濃度は、723 回投与後が 148 及び 622 回投与後より低い傾向がみられた。

表 3 イヌにおけるタイロシンの反復 (長期) 経口投与後の血清中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	性別	反復投与回数 (回)					
		148		622		723	
		投与直前*	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後	投与直前	投与 2h 後
1	雄	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	雌	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
10	雄	<LOD	<LOD~0.18	<LOD	<LOD~0.95	<LOD	<LOD~0.11
	雌	<LOD~0.11	<LOD~1.9	<LOD	<LOD~0.43	<LOD	<LOD~1.5
100	雄	<LOD	3.5~35	<LOD~0.13	0.13~5.5	<LOD	11~14
	雌	<LOD~0.43	0.25~23	<LOD~0.13	<LOD~27	<LOD	<LOD~14

\*: 前日の投与 24 時間後      <LOD: 検出限界 (0.10 µg/mL) 未満

本試験の追加試験 (投与量: 200 及び 400 mg/kg 体重/日、573、727 及び

842 回の各投与 2 時間後に測定) では、血清中タイロシン濃度は、8.0~29  $\mu\text{g/mL}$  であった。試験の進行とともに濃度が高くなることはなく、蓄積性は示さなかった。(参照 2、7、12)

### (3) 薬物動態試験 (牛)

新生子牛 (5 頭/投与群、2 頭/対照群) に酒石酸タイロシンを代用乳に混じて 4、7 及び 10 日間経口投与 (1,000 mg/頭を 1 日 2 回) 試験が実施された。投与前及び各日の 1 回目の投与 4 時間後に採血を行った。各投与期間最終日の 1 回目の投与 4 時間後に肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。なお、タイロシンの投与量は平均 48 mg/kg 体重/日であった。

投与期間による血清及び肺中濃度に有意差はみられず、4、7 及び 10 日間投与群で平均血清中濃度はそれぞれ 0.41、0.37 及び 0.42  $\mu\text{g/mL}$ 、平均肺中濃度はそれぞれ 1.76、3.16 及び 3.17  $\mu\text{g/g}$  であった。(参照 2、13)

子牛 (ホルスタイン種、1~3 週齢、43 頭) を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内投与 (タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重) による 2 回の試験が実施された。

投与 2~48 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺組織中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

試験 1 では、血清中  $C_{\text{max}}$  は投与 2 時間後に約 2.1  $\mu\text{g/mL}$ 、肺中  $C_{\text{max}}$  は投与 6 時間後に 12.6  $\mu\text{g/g}$  であった。投与 24 時間後の肺組織中濃度は 4.5  $\mu\text{g/mL}$ 、肺組織中の AUC は血清中の AUC の約 7 倍であった。

試験 2 では、血清中  $C_{\text{max}}$  は、投与 2 時間後に 2.3  $\mu\text{g/mL}$ 、肺組織中  $C_{\text{max}}$  は投与 24 時間後に 15.7  $\mu\text{g/g}$  であった。血清中濃度は、投与 48 時間後には 0.1  $\mu\text{g/mL}$  以下となったが、肺組織中濃度は 2.2  $\mu\text{g/g}$  であった。肺中の AUC は血清中の約 16 倍であった。(参照 2、14)

同じマクロライド系であるエリスロマイシンやジョサマイシンと同様に、タイロシンでは血清中濃度よりも肺組織中濃度が高くなる傾向がみられるとの報告がある。(参照 14)

子牛 (ホルスタイン種、1~3 週齢、45 頭) を用いたタイロシン塩基の 1~5 日間筋肉内投与 (タイロシンとして 17.6 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与 2、12 及び 36 時間後の血液及び肺を採取し、血清及び肺中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与期間の違いにより血清中及び肺中タイロシン濃度に差はみられなかった。(参照 2、14)

子牛 (ホルスタイン種、16 頭) を用いたタイロシン塩基の単回筋肉内及び皮下投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。血液を投与 0.5~24 時間後に

採取し、血清中タイロシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度の上昇、 $T_{max}$ 、その後の減衰は、いずれの投与経路においても類似していた。また、AUCは両者間に差はなかったが、皮下投与の方が投与3時間後以降により高い血清中濃度が持続する傾向があった。(参照2、15)

乳牛(フリージアン種、4頭)を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与(20 mg/kg 体重)試験が実施された。タイロシンの乳汁中濃度は、投与2時間後以降血清中濃度以上となり、その後は常に血清中濃度を上回った。

潜在性乳房炎罹患乳牛(ホルスタイン種、4頭)を用いた酒石酸タイロシンの筋肉内投与(20 mg/kg 体重)試験が実施された。タイロシンは速やかに乳汁中に移行し、投与30分後には乳汁及び血清中濃度は平衡化した。乳汁中濃度は投与1時間後には血清中濃度を上回り、以後その状態が続いた。健康牛の乳汁中  $C_{max}$ /血清中  $C_{max}$  は約2.5、乳房炎罹患牛の乳汁中  $C_{max}$ /血清中  $C_{max}$  は1.6であった。(参照2、16)

子牛(ホルスタイン種、約4か月齢、2頭/投与群、1頭/対照群)を用いた $^{14}C$ -タイロシン<sup>4</sup>の3日間筋肉内投与(17.6 mg/kg 体重/日)試験が実施された。投与群の尿及び糞は投与前日から毎日採取した。最終投与4時間後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚等の組織及び胆汁を採取し、LSCにより排泄物、組織及び胆汁の放射活性を測定した。また、HPLCによりタイロシンA濃度を、バイオアッセイにより微生物活性を、HPLC及びHPLC/ISP/MS/LSCにより放射活性の代謝物パターンをそれぞれ測定した。

平均総残留量(放射活性)は、肝臓25.2 mg eq/kg、腎臓47.8 mg eq/kg、筋肉2.9 mg eq/kg、脂肪1.5 mg eq/kg及び胆汁77.2 mg eq/Lであった。HPLCにより分析したタイロシンAの平均残留量は、肝臓2.6 ppm、腎臓6.9 ppm、筋肉0.7 ppm及び脂肪0.9 ppm(組織総残留のそれぞれ10.5、14.5、24.1及び61.8%)であった。肝臓、腎臓及び筋肉における微生物学的活性は、総残留のそれぞれ33.3、39.3及び34.5%であった。また、肝臓、腎臓及び筋肉内の微生物学的残留量のそれぞれ31.0、36.7及び70.0%がタイロシンAであった。

HPLC/ISP/MS/LSCにより分析した各組織中のタイロシンAの総残留に占める割合は、肝臓34%、腎臓20%、筋肉34%及び脂肪22%であった。肝臓及び腎臓におけるその他の主要代謝物として、タイロシンD、タイロシンC及びシスチニルタイロシンAが認められた。

総放射活性の約1/5は尿中に、残りは糞中に排泄された。糞中からはタイロシンA、タイロシンC、タイロシンD及びジメチルタイロシンDが、尿中からは、シスチニルタイロシンAが主要代謝物として認められた。(参照2、17)

<sup>4</sup> タイロシンのマクロライド環の5位を $^{14}C$ 標識した。

乳牛（ホルスタイン種及びガンジー種各1頭）を用いて静脈内、筋肉内及び経口投与によるタイロシン及び酒石酸タイロシンの投与試験が実施された（表4）。経時的（投与0、2、4、6、8、24、26、28、30、32及び48時間後）に血液、乳汁及び尿を採取した。なお、各時点の搾乳は完全に実施し、尿もカテーテルで全量採取した。

表4 乳牛を用いたタイロシン投与試験方法

	投与時点							
	第1週	第2週	第3週	第4週	第5週	第6週	第7週	第8週
投与経路	静脈内	筋肉内	経口	静脈内	筋肉内	経口	経口	経口
被験物質	タイロシン	タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	酒石酸タイロシン	タイロシン	酒石酸タイロシン
投与量 (mg/kg 体重)	5	5	5	5	5	5	50	50

・各週単回投与

静脈内及び筋肉内投与では、血中濃度はごくわずかな上昇にとどまったが、乳汁中濃度は2～8時間にわたり1 µg/mL以上を示し、投与26～32時間後まで検出可能であった。経口投与では、血中、尿中及び乳汁中濃度はほとんど上昇しなかった。タイロシン5 mg/kg 体重/日の経口投与では、血液中及び乳汁中濃度の上昇はみられず、尿中濃度は、いずれも2 µg/mL未満であった。タイロシン及び酒石酸タイロシン50 mg/kg 体重/日の経口投与では、血中濃度はわずかに上昇したが乳汁中からは検出されず、尿中濃度は、2例を除き全て2 µg/mL未満であった。（参照2、18）

#### (4) 薬物動態試験（豚）

子豚（各12頭/群）を用いたタイロシン塩基の1～3日間筋肉内投与（8.8 mg/kg 体重、1日2回）試験が実施された。最終投与後2、4及び12時間目（各4頭）の血中及び肺組織中濃度をバイオアッセイにより測定した。投与2時間後の血中濃度は1.4～1.6 µg/mL、肺中濃度は2.2～6.7 µg/mLであった。投与12時間後でも、血中及び肺組織中濃度は検出限界以上であった。（参照2、19）

豚（6頭）を用いたリン酸タイロシンの単回強制経口投与（110 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的（投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、8、12及び24時間後）に採血を行い、血清中のタイロシン活性をバイオアッセイにより測定した。

各被験動物の血清中  $C_{max}$  は投与0.5～2時間後にみられ、その後速やかに減衰し、投与12時間後に平均0.23 µg/mLとなり、投与24時間後には全例

が検出限界未満となった。(参照 2、20)

子豚 (30 日齢、5 頭/群) を用いた酒石酸タイロシンの単回静脈内投与又はカテーテルを用いた単回強制胃内投与 (タイロシンとして 30 mg(力価)/kg 体重) のクロスオーバー試験 (実験間隔 1 週間) が実施された。経時的 (投与 10、20(静脈内投与群のみ)及び 30 分後並びに 1、2、3、4、6、8 及び 24 時間後) に採血を行い、バイオアッセイにより血漿中タイロシン濃度を測定した。

経口投与では、投与 10 分後から血漿中濃度が確認され、平均投与 1.4 時間後に  $C_{max}$  (2.4  $\mu\text{g/mL}$ ) を示した。その後減少し、投与 24 時間後では 1/10 例 (0.052  $\mu\text{g/mL}$ ) を除き、血漿中タイロシンは検出されなかった。

また、血漿中濃度曲線から求めた経口及び静脈内投与における AUC はそれぞれ 10.4 及び 46.2 ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ) で、AUC の比較による経口投与の生物学的利用率は約 22.5 % と算定された。(参照 2、21)

豚 (WL 種、雌雄、6 頭/投与群、1 頭/対照群) にリン酸タイロシンを水に懸濁して胃カテーテルを用いて単回強制胃内投与 (タイロシンとして 50 mg/kg 体重) した薬物動態試験が実施された。投与 10 及び 30 分後並びに 1、2、8 及び 24 時間後に組織等 (肺、肝臓、脾臓、膵臓、胆汁、副腎、腎臓、心筋、筋肉(背部及び臀部)、大脳、小脳、延髄、脊髄、生殖器、リンパ節、気管、皮膚、皮下脂肪、血清、消化管及び消化管内容物) を採取し、バイオアッセイにより各試料中濃度を測定し、体内分布及び消失について検討した。

血清中濃度は、投与 10 分後から認められ、投与 1 時間後には  $C_{max}$  (8.53  $\mu\text{g/mL}$ ) を示した。その後、順次減少し、投与 8 時間後には 0.5  $\mu\text{g/mL}$  であったが、投与 24 時間後には検出されなかった。各組織には速やかに分布し、肺、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓等の主要臓器では、投与 1 時間後に最高値を示すものが多かった。最も高い濃度は胆汁中 (793.75  $\mu\text{g/mL}$ ) で認められた。(参照 2、22)

豚 (去勢雄、1 頭) に非標識タイロシンを 2 週間混餌投与 (110 ppm) した後、 $^{14}\text{C}$ -タイロシン<sup>5</sup>を 3 日間混餌投与 (110 ppm) した。糞及び尿を採取するとともに、最終投与 4 時間後に、組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸、脳、肺、脾臓、心臓、膵臓及び消化管内容物) の放射活性を LSC により測定した。代謝物については TLC により分析した。

約 99 % の放射活性が糞中に、1 % が尿中に排泄された。抽出可能な糞中放射活性の比率は 85 % であった。豚糞中の抽出可能な残留物の主要成分は、タイロシン D (33 %)、タイロシン A (6 %) 及びジヒドロデスミコシン (8 %) で、少なくとも 10 種類の微量代謝物が存在した。組織中放射活性は、い

<sup>5</sup> タイロシンのラクトン環を  $^{14}\text{C}$  標識した。

れの組織でも低く、比較的高かったのは胆汁及び小腸（それぞれ 9.52 及び 0.25 mg eq/kg）で、肝臓及び腎臓ではそれぞれ 0.18 及び 0.18 mg eq/kg、その他の組織では、いずれも 0.06 mg eq/kg 未満であった。豚の肝臓からは少なくとも 4 種類の代謝物が検出され、活性を有する代謝物のジヒドロデスマニコシンがそのうちのひとつとして同定された。その他、極性の高い代謝物も検出された。（参照 2、23）

豚（去勢雄、3 頭）を用いた  $^{14}\text{C}$ -タイロシン<sup>6</sup>の 5 日間混餌投与（220 ppm：約 3.2 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 4 時間後に、組織（肝臓、腎臓、筋肉、肺、脂肪及び皮膚）及び胆汁を採取して LSC により分析した。また、尿及び糞についても分析を行い、排泄経路を調べた。肝臓及び腎臓については、代謝物も検討した。

最終投与 4 時間後の各組織中放射活性を表 5 に示した。組織中放射活性は、肝臓及び腎臓で高値を示した。

表 5 豚における  $^{14}\text{C}$ -タイロシンの 5 日間投与後の各組織中放射活性

	(mg eq/kg)					
組織	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	肺	皮膚
平均放射活性量	0.45	0.46	0.07	0.05	0.17	0.07

肝臓及び腎臓中のタイロシン A を HPLC で測定した結果、全例が定量限界（50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）未満であった。肝臓のバイオアッセイでは、75 %以上が微生物学的活性を有することが示された。HPLC/ISP/MS/LSC による分析では、肝臓及び腎臓では、全放射活性の 70 %以上が抽出可能であり、それぞれ総残留の 12.3 及び 7.6 %がタイロシン A であった。他にタイロシン D、ジヒドロデスマニコシン及びシスチニルタイロシン A（肝臓のみ）が認められた（表 6）。

表 6 豚の  $^{14}\text{C}$ -タイロシンを 5 日間混餌投与後の肝臓及び腎臓におけるタイロシンの代謝物（総  $^{14}\text{C}$  残留に対する成分比）

代謝物	肝臓	腎臓
タイロシン A	12.3	7.6
タイロシン D	10.3	6.1
ジヒドロデスマニコシン	5.4	4.1
シスチニルタイロシン A	8.9	—
計	36.9	17.8

—：検出されず

<sup>6</sup> タイロシンのマクロライド環の 5 位を  $^{14}\text{C}$  標識した。

放射活性は主に糞中に排泄され、糞及び尿中排泄率はそれぞれ約 94 及び 6 %であった。2/3 例では糞中の主要代謝物としてタイロシン D (43 %) 及びジヒドロデスミコシン (44 %) が認められたが、1/3 例の糞中にはタイロシン D のセコ酸(約 56 %)が主要代謝物として認められ、タイロシン D(約 6 %)が微量代謝物として認められた。(参照 2、6、24)

豚(雌雄、3 頭/投与群、1 頭/対照群)を用いた  $^{14}\text{C}$ -タイロシンの 4 日間混餌投与(110 ppm:朝夕 2 回給餌)試験が実施された。最終投与 4 時間後に、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉を採取し、LSC により各組織中放射活性を測定した。また、肝臓については TLC により代謝物を調べた。

肝臓及び腎臓中放射活性は 0.28 mg eq/kg 未満、筋肉及び脂肪中放射活性は 0.04 mg eq/kg 未満であった。

肝臓中には、微生物学的活性を有するタイロシン A 及びジヒドロデスミコシンを含む 5 又は 6 物質が検出された。(参照 2、25)

前述の試験で、豚の肝臓中から検出されたタイロシン A 及びジヒドロデスミコシンは、いずれも抽出可能な総残留の約 5 %であった。

前述の試験で得られた豚の糞から、タイロシン A、D 及びジヒドロデスミコシンが質量分析法により分離された。豚の糞からは、HPLC 及び TLC により、水-クロロホルム抽出の水相から少なくとも 9 種の極性の高い代謝物が分離され、抽出可能な放射活性の 60 %を占めた。また、クロロホルム相からは、タイロシン A、D、ジヒドロデスミコシン及び 4 種以上の微量代謝物が検出された。(参照 2、26)

#### (5) 薬物動態試験(鶏)

鶏(ブロイラー、雄、10~12 週齢、3 羽)を用いた酒石酸タイロシンの挿管による単回強制胃内投与(50 mg/羽)試験が実施された。経時的(投与 30 分、2、8 及び 24 時間後)に採血して、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した。

血清中濃度は、投与 30 分後~2 時間後に 0.1 未満~0.23  $\mu\text{g/mL}$  の濃度で認められたが、投与 8 時間後以降には検出されなかった。(参照 2、27)

鶏(8 週齢、8 羽)に酒石酸タイロシンを試験開始 0、1、2 及び 3 時間後に挿管により 4 回強制胃内投与(50 mg/羽)試験が実施された。経時的(投与前、投与 2、4、6、8 及び 24 時間後)に採血して、バイオアッセイにより血清中濃度を測定した。

血清中には、投与 2 時間後には認められたが、投与 24 時間後には検出されなかった。 $C_{\text{max}}$  は概ね投与 4 時間後にみられた。(参照 2、28)

鶏（ブロイラー、雄、5～7週齢、6羽/群）に尿及び糞を分離して採取できるよう手術を行い、酒石酸チロシンの単回筋肉内投与（25及び100 mg/kg体重）及び単回経口投与（25、100及び250 mg/kg体重）試験が実施された。尿及び糞を経時的（尿：投与2、4、6、8、24、48及び72時間後、糞：投与8、24、48及び72時間後）に採取して、バイオアッセイによりチロシン濃度を測定した。

チロシンは尿及び糞中に排泄され、その濃度は用量依存的であった。尿中排泄量は投与2～4時間後、糞中排泄量は投与8時間後で最も多く、その後速やかに減少した。尿及び糞中への総回収率は筋肉内投与で1.6～43%、経口投与で6～76%であった。（参照2、29）

鶏（6羽/時点/投与群、4羽/対照群）を用いた<sup>14</sup>C-チロシンの3日間飲水投与（528 ppm）試験が実施された。最終投与0（6時間）、2、5及び7日後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪、腹腔脂肪及び胆汁を採取した。排泄物は7日後供試群から毎日採取した。採取試料はLSCにより放射活性を測定し、HPLCを用いて代謝物を検索した。

組織中の平均総放射活性の分布は、肝臓、腎臓、皮膚/脂肪、腹腔脂肪、筋肉の順に高く、肝臓及び腎臓の組織中濃度は最終投与5日後に0.1 µg eq/g未満に低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの時点においても0.1 µg eq/g未満であった。

排泄物中の平均総放射活性は、最終投与0日後の797 µg eq/gから最終投与5日後には14 µg eq/gに低下した。最終投与7日後の放射活性の排泄率は最低でも投与量の69%（本試験は総回収率を求める試験設定ではない。）であった。

肝臓中の代謝物として、チロシンDのみがLC-ESI/MS/MSにより同定されたが、定量はできなかった。痕跡程度 of 非極性物質も認められ、チロシンAと推定されたが、定量限界未満であった。

腎臓の代謝物については、放射活性が非常に低かったため特定されなかった。

排泄物中の主要代謝物としてチロシンA及びチロシンDが認められ、微量代謝物には20-ジヒドロデスミコシン及びチロシンBが含まれた。（参照2、30）

産卵鶏（白色レグホン種、27週齢、4羽/時点/投与群、3羽/対照群）を用いた<sup>14</sup>C-チロシンの3日間飲水投与（529 ppm）試験が実施された。最終投与0（6時間）、2、5及び7日後に、肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪を採取した。卵は投与期間中及び投与後、各被験動物をと殺するまでの期間毎日採取した。排泄物は5日後供試群から毎日採取した。採取試料はLSCにより放射活性を測定した。

組織中の平均総放射活性の分布は肝臓、腎臓、筋肉、皮膚/脂肪、腹腔脂肪の順に高く、肝臓は最終投与 7 日後に、腎臓では最終投与 2 日後に組織中濃度が 0.1  $\mu\text{g eq/g}$  未満に低下した。筋肉、皮膚/脂肪及び腹腔脂肪では、いずれの時点においても 0.1  $\mu\text{g eq/g}$  未満であった。最終投与 2 日後までに、筋肉及び腹腔内脂肪の平均総残留は検出限界未満(それぞれ 9 及び 7  $\mu\text{g eq/kg}$ )となった。

肝臓中の代謝物は LC-ESI/MS/MS により同定された。肝臓に高濃度の残留が認められた 2 例では主要代謝物としてタイロシン A が認められた。肝臓中残留が低濃度であった他の個体及び腎臓に高濃度の残留が認められた 1 例では、タイロシン A 及びタイロシン D の存在が示唆された。

排泄物中の平均総放射活性は、最終投与 0 日後の 358~937  $\mu\text{g eq/g}$  から最終投与 5 日後には 11  $\mu\text{g eq/g}$  に低下した。最終投与後 7 日の放射活性の排泄率は最低でも投与量の 65 % (本試験は、総回収率を求める試験設定ではない。)であった。

排泄物中の主要代謝物としてタイロシン D が認められ、微量代謝物には、タイロシン A 及びタイロシン D のセコ酸が含まれた。

卵は卵黄及び卵白を分離して分析した。最終投与 0 日後の総放射活性は 2/16 例で 1.6 及び 1.7  $\mu\text{g eq/g}$  と高かったが、残りの 14/16 例では 0.113~0.245  $\mu\text{g eq/g}$  であった。最終投与 0 日後の平均放射活性は 0.362  $\mu\text{g eq/g}$  であった。卵黄及び卵白の平均最高濃度は、最終投与 0 及び 1 日後、全卵の平均最高濃度は最終投与 0 日後に認められ、最終投与 6 日後までには検出限界 (0.02  $\mu\text{g eq/g}$ ) 未満となった。

卵の代謝物は、LC-ESI/MS/MS により同定された。高濃度の残留が認められた 2 例では主要代謝物としてタイロシン A が認められた。微量代謝物として N-ジメチルタイロシン A、タイロシン D、N-ジメチル-ジヒドロタイロシン A 及び O-ジメチルタイロシン A が認められた。低濃度の残留が認められたその他の卵からはタイロシンは検出されなかった。(参照 2、31)

肉用鶏 (ブロイラー、雌雄各 3 羽/群) を用いてタイロシンの 5 日間飲水投与 (500 ppm : 約 105 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 0、12、24 及び 48 時間後に組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び皮膚/脂肪) 中のタイロシン残留について調べた。採取した試料は HPLC/MS/MS (全組織の定量限界 : 50  $\mu\text{g/kg}$ ) を用いてタイロシン A を測定した。

肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪における残留は最終投与直後 (0 時間後) の 100  $\mu\text{g/kg}$  から最終投与 12 及び 24 時間後には 5  $\mu\text{g/kg}$  (検出限界) 又は検出限界未満に低下した。(参照 6)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛)

#### ① 組織中残留

子牛 (交雑種、雌雄、6頭/群) に酒石酸タイロシンを14日間経口投与 (2g/頭/日;タイロシンとして約22mg/kg体重、代用乳に混入して1日2回投与) した。最終投与0(6時間)、5、10及び15日後に組織 (筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留をHPLCにより測定した。

各組織の平均残留量は、最終投与6時間後では、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ0.12、0.30、2.21及び2.46ppmであったが、最終投与5日後には、肝臓の2例(0.07及び0.11ppm)及び腎臓の1例(0.06ppm)に残留が認められるのみであった。最終投与5日後の他の組織では、全例が定量限界(0.05ppm)又は検出限界(0.02ppm)未満であった。最終投与10日後以降は、最終投与10日後の肝臓1例及び最終投与15日後の筋肉1例で定量限界未満の残留が認められたのみで、他は全て検出限界未満となった(表7)。(参照2、32)

表7 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留 (ppm)

組織	最終投与後時間 (日)			
	0(6時間)	5	10	15
筋肉	0.12	<LOD	<LOD	<LOD(5/6)、 <LOQ(1/6)
脂肪	0.30	<LOD(4/6)、 <LOQ(2/6)	<LOD	<LOD
肝臓	2.21	<LOQ(4/6)、 0.07、0.11	<LOD(5/6)、 <LOQ(1/6)	<LOD
腎臓	2.46	<LOQ(5/6)、 0.06	<LOD	<LOD

・被験物質は代用乳に混じて投与

・LOQ: 定量限界 0.05 ppm

・LOD: 検出限界 0.02 ppm

・n=6 ( )内は例数

子牛 (交雑種、生後10日未満、雌雄、3~4頭/群) に酒石酸タイロシンを14日間経口投与 (2g/頭/日、タイロシンとして22.2~27.8mg/kg体重、代用乳に混入して1日2回投与) して残留試験が実施された。最終投与0(1時間以内)、1、3、5、7、9及び12日後の組織 (肝臓、腎臓及び筋肉) 中残留をバイオアッセイにより測定した。

タイロシンの残留は、最終投与0及び1日後には各組織において認められたが、筋肉、腎臓及び肝臓では、それぞれ最終投与3、5及び12日後に検出限界(0.1ppm)未満となった(表8)。(参照2、33)

表 8 子牛における酒石酸タイロシンの経口投与後の平均組織中残留 (ppm)

組織	最終投与後時間 (日)						
	0	1	3	5	7	9	12
腎臓	3.47	3.0	0.63	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	7.53	5.47	1.57	<LOD(2/3)、 0.2	<LOD(1/3)、 0.2、0.4	<LOD(2/3)、 0.1	<LOD
筋肉	0.23	0.17	<LOD	<LOD	<LOD		

・被験物質は代用乳に混じて投与

・LOD: 検出限界 0.1 ppm ・ n=3~4 ・ ()内は例数

子牛 (交雑種、雌雄各 3 頭/群) を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与 (0 及び 10 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時間後)、3、7、14、21 日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位の各組織を採取し、HPLC により分析した。

肝臓及び筋肉における平均残留量は、最終投与 0 日後では、1.96 及び 0.47 ppm であったが、最終投与 3 日後には 0.17 ppm 及び 0.28 ppm にまで減衰し、それ以降は定量限界 (0.05 ppm) 未満となった。脂肪中の残留は、最終投与 0 日後にのみ検出された (平均 0.23 ppm)。

最終投与 0 日後では、いずれの組織からも定量可能なタイロシンが検出されたが、その後速やかに減衰し、最終投与 21 日後には注射部位を除き、検出限界 (0.02 ppm) 未満となった。最終投与 21 日後の注射部位の残留は、初回投与部位では、5 例が定量限界 (0.05 ppm) 未満、1 例が 0.18 ppm であった。(参照 2、34)

子牛 (3 頭/時点、5 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与 (8.9 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与) 試験が実施された。最終投与 0、7、10、14、21、28、35、42 及び 49 日後に、肝臓、腎臓及び最終投与の注射部位筋肉における残留をバイオアッセイにより測定した。

各組織における残留は、肝臓では最終投与 21 日後に、腎臓では最終投与 35 日後に、最終投与部位筋肉では最終投与 42 日後に検出限界 (0.2 ppm) 未満となった。(参照 2、35)

子牛 (3 頭/時点、4 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与 (17.8 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。肝臓、腎臓及び最終投与部位筋肉の残留をバイオアッセイにより測定した。

最終投与 21 日後に、肝臓及び腎臓における残留は 0.2 ppm 未満となり、注射部位筋肉では最終投与 35 日後に 0.2 ppm 未満となった。(参照 2、36)

泌乳牛 (フリージアン種、4 頭/時点) を用いたタイロシン塩基の 4 日間筋

肉内投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 7、14、21、28、35 及び 42 日後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉、乳房、腹腔脂肪及び注射部位筋肉を採取し、HPLC によりタイロシン残留を測定した。

各組織の平均残留を表 9 に示した。

肝臓、腹腔脂肪及び筋肉では、最終投与 7 日後に検出限界 (0.03~0.41 ng/g) 未満となった。腎臓では、最終投与 21 日後に、乳房及び注射部位筋肉では、最終投与 28 日後に検出限界 (0.03~0.41 ng/g) 未満となった。(参照 2、37)

表 9 泌乳牛におけるリン酸タイロシンの 4 日間筋肉内投与後平均組織中残留 (ng/g)

	投与後時間 (日)					
	7	14	21	28	35	42
腎臓	73.7	7.76	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
腹腔内脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
筋肉	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
注射部位筋肉	1,621	205	30.4	<LOD	<LOD	<LOD
乳房	25.1	0.35	1.02	<LOD	<LOD	<LOD

LOD (検出限界) : 腎臓-0.05 ng/g、肝臓-0.08 ng/g、脂肪-0.06 ng/g、筋肉-0.41 ng/g、乳房-0.03 ng/g

## ② 乳汁中残留

2 農場の乳牛 (ホルスタイン種 (高泌乳量) 及びエアシャー種 (中泌乳量)、各 6 頭) を用いたリン酸タイロシンの 17 日間混餌投与 (200 mg/頭/日) 試験が実施された。投与期間前から投与期間中 (投与開始前日、投与開始 0 (当日)、1、2、3、4、5、7 及び 17 日後) の乳汁中のタイロシン濃度を HPLC を用いて測定した (定量限界 : 0.05 ppm)。

その結果、いずれの品種、いずれの時点においても定量可能な残留は認められなかった。(参照 2、38)

泌乳牛 (ホルスタイン種、6 頭/投与群、2 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日、朝の搾乳後投与) 試験が実施された。1 日 2 回搾乳し、投与前から最終投与 5 日後までの各搾乳時の乳汁中残留を HPLC を用いて測定した。

乳汁中残留は、最終投与 3 日後 (最終投与後 7 回目搾乳時) まで認められたが、最終投与 4 日後 (最終投与後 8 回目搾乳時) 以降は全例が検出限界 (0.02 ppm) 未満となった。(参照 2、39)

泌乳牛 (4 頭/投与群、1 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉

内投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。1日に2回搾乳し、投与前から最終投与 60 時間後までの各搾乳時の乳汁中残留をバイオアッセイを用いて測定した。

乳汁中残留は、最終投与 0 時間後には 1.0~2.5 µg/mL の濃度で認められたが急速に減衰し、投与 48 時間後には全例が検出限界 (0.05 µg/mL) 未満となった。(参照 2、40)

## (2) 残留試験 (豚)

子豚 (交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群) を用いたリン酸タイロシンの 28 日間混餌投与 (タイロシンとして 220 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時間)、2 及び 4 日後の組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC を用いて測定した (検出限界: 0.02 ppm)。

その結果、いずれの時点においても全例でタイロシン残留は検出限界未満であった。(参照 2、41)

豚 (2 頭/投与量/時点) を用いたリン酸タイロシンの混餌投与 (タイロシンとして 100、500 及び 1,000 ppm: 投与期間不明) 試験が実施された。投与直後及び 48 時間後 (100 ppm 投与群は投与直後のみ) に組織 (脂肪、心臓、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚) 中残留をバイオアッセイにより測定した。各組織の検出限界は、0.218~0.350 ppm であった。

1,000 ppm 投与群では投与直後の肝臓で 0.551 及び 0.564 ppm の残留がみられたが、投与 48 時間後には検出可能な残留は認められなかった。1,000 ppm 投与群のその他の組織では投与直後でも残留は認められなかった。(参照 2、42)

豚 (交雑種、約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群) を用いた酒石酸タイロシンの 10 日間飲水投与 (タイロシンとして 228 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時間)、2 及び 5 日後に組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC により測定した (検出限界: 0.02 ppm)。

最終投与 0 日後の腎臓 1 例で 0.021 ppm の残留がみられたのみで、その他は全例が検出限界未満であった。(参照 2、43)

子豚 (約 8 週齢、雌雄各 20 頭) を用いたタイロシン塩基の 5 日間筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

最終投与 0、3、7 及び 14 日後に、筋肉、皮膚、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉を採取し、HPLC により残留濃度を測定した。

最終投与 0 日後において、組織中残留は定量限界 (0.05 ppm) 又は定量限界付近であった。その後、残留は急速に減衰し、最終投与 3 日後には最終投与の注射部位を除く全ての分析組織で定量限界 (0.05 ppm) 未満となった。

最終投与 7 日後には、注射部位を含む全ての組織で検出限界 (0.02 ppm) 未  
満まで低下した。(参照 2、44)

豚 (3 頭/時点、3 頭/対照群) を用いたタイロシン塩基の 3 日間筋肉内投与  
(17.6 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 0、2、4、6、8、10 及  
び 12 日後に、脂肪、腎臓、筋肉、肝臓及び皮膚/脂肪を採取し、バイオアッ  
セイによりタイロシン残留を測定した。

タイロシン残留は、最終投与 0 日後には全組織で認められたが、最終投与  
4 日後以降全例が検出限界未満となった。(参照 2、45)

### (3) 残留試験 (鶏)

#### ① 組織中残留

鶏 (ブロイラー、雌雄各 3 羽/群) を用いたリン酸タイロシンの 7 日間混  
餌投与 (タイロシンとして 962 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時  
間)、2、5 及び 10 日後に組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を  
HPLC により測定した (定量限界 : 0.05 ppm、検出限界 : 0.02 ppm)。

最終投与 0 日後の皮膚 1 例で定量限界未満の残留が検出されたのみで、そ  
の他は全例が検出限界未満であった。最終投与 5 日後までの結果から最終投  
与 10 日後の試料の分析は行わなかった。(参照 2、46)

鶏 (ブロイラー、雌雄各 3 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲  
水投与 (タイロシンとして 415 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (6 時間)、  
1、5 及び 10 日後に組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC  
により測定した (定量限界 : 0.05 ppm、検出限界 : 0.02 ppm)。

最終投与 0 日後の肝臓 1 例で 0.083 ppm の残留が検出され、腎臓では定  
量限界未満の残留が検出された。また、最終投与 1 日後の皮膚 1 例で定量限  
界未満の残留が検出された以外は、全例が検出限界未満であった。最終投与  
5 日後までの結果から最終投与 10 日後の試料の分析は行わなかった。(参照  
2、47)

鶏 (ブロイラー、12 週齢、2 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間  
飲水投与 (1,300 ppm : タイロシンとして平均 124~132 mg/羽/日) 試験が  
実施された。最終投与 0 (投与直後)、24、48、72、96 及び 168 時間後に、  
組織 (肝臓、腎臓、心臓、筋胃、脂肪、皮膚及び筋肉) 中残留をバイオアッ  
セイにより測定した。各組織の検出限界は、0.112~0.360 µg/g であった。

最終投与直後 (0 時間後) の腎臓 (0.432 µg/g) 及び肝臓 (1.03 µg/g) に  
タイロシンの残留が認められたが、最終投与 24 時間後以降は検出されな  
かった。その他の組織からはいずれの時点においても検出限界未満であった。  
(参照 2、48)

## ② 鶏卵中残留

産卵鶏（25～35 週齢、24 羽）を用いたリン酸タイロシンの 5 日間混餌投与（タイロシンとして 800 ppm）試験が実施された。投与前から最終投与 5 日後まで毎日 10 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測定した（定量限界：50.15 ng/g、検出限界：12.5 ng/g）。

投与開始 5 日の 1 例から 74.93 ng/g の残留が検出されたが、それ以外の全例で定量限界未満であった。（参照 2、49）

表 10 リン酸タイロシンの混餌投与による鶏卵中のタイロシン平均残留 (ng/g)

投与前	投与期間 (日)					投与後 (日)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<LOD	<LOD	8.46 (<LOD ~ 25.53)	6.65 (<LOD ~ 46.39)	12.39 (<LOD ~ 35.28)	18.30 (<LOD ~ 74.93)	12.39 (<LOD ~ 35.18)	4.07 (<LOD ~ 23.26)	7.49 (<LOD ~ 31.92)	2.97 (<LOD ~ 16.67)	<LOD

・ LOD：検出限界 12.5 ng/g    ・ 定量限界 50.15 ng/g    ・ n=10  
 ・ 検出限界未満の試料は検出限界の 1/2 量として算定

産卵鶏（ロードアイランドレッド交雑種、17 羽/投与群、3 羽/対照群）を用いた酒石酸タイロシンの 3 日間飲水投与（タイロシンとして 500 ppm:72.2～75.7 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与開始日から最終投与 14 日後まで毎日 12 個の卵を無作為に採取し、HPLC により鶏卵中の残留を測定した（定量限界：50 ng/g、検出限界：10 ng/g）。

投与開始 24 時間後の 2/12 例、投与開始 48 時間後の 2/12 例及び投与開始 72 時間後の 3/12 例に定量限界以上の残留が認められた。それ以降は最終投与 4 日後に定量限界値となった 2/12 例を除き全例が定量限界未満となり、そのほとんどが検出限界未満であった。（参照 2、50）

鶏（イサブラウン種、7～18 か月齢、8 羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 5 日間飲水投与（500 及び 1,000 ppm）試験が実施された。鶏卵中の残留をバイオアッセイにより測定した。

残留は卵黄の方が卵白より長期間認められた。

全卵中の残留は、1,000 ppm 投与群で最終投与 1 日後に最高値 (0.37 ppm) に達した後低下し、最終投与 4 日後には 0.08 ppm、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。（参照 2、51）

産卵鶏（22 羽）を用いたタイロシン製剤の 5 日間飲水投与（タイロシンとして 500 ppm：87～97 mg/kg 体重/日）試験が実施された。卵を毎日採取し、HPLC によりタイロシン A を測定した。

全卵中平均タイロシン A 濃度は、試験期間を通じて定量限界未満 (50 µg/kg) であった。検出されたタイロシン A の最高濃度は 117 µg/kg で、投

与開始 2 日後の卵でみられたが、投与開始 6 日後には全例が定量限界未満となった。(参照 6)

(参考データ)

産卵鶏 (10 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与 (1,300 ppm)、単回皮下投与 (頸部に投与 : 25 mg/kg 体重) 及び単回強制経口投与 (そ嚢内投与 : 100 mg/kg 体重) 試験が実施された。最終投与後 24 時間毎に採卵 (4 個/群) し、鶏卵中残留についてバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.141 ppm)。

各投与経路における経時的な鶏卵中残留を表 11 に示した。

飲水投与群では、鶏卵中残留は投与開始 4 日に高値 (0.712 ppm) を示し、投与開始 6 日に検出限界値に低下し、最終投与 1 日後に最高値 (0.804 ppm) となった後、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。

皮下投与群では、投与 2 日後に最高値 (0.282 ppm) を示した後、投与 6 日後には検出限界値となった。

強制経口投与群では、投与 2 日後に最高値 (4.794 ppm) を示した後、投与 6 日後には検出限界値となった。(参照 2、52)

表 11 酒石酸タイロシンの各投与経路における鶏卵中残留 (ppm)

投与経路	投与開始後時間 (日)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
飲水*1	LOD*4	0.360	0.494	0.712	0.609	LOD	0.420	0.804	0.508	0.353	LOD	<LOD
皮下*2	LOD	0.282	LOD	0.247	0.155	LOD	LOD					
そ嚢内*3	LOD	4.794	0.353	0.240	0.522	LOD	LOD					

- ・\*1 : 投与量-1,300 ppm 7日間投与
- ・\*2 : 投与量-25mg/kg 体重 単回投与
- ・\*3 : 投与量-100 mg/kg 体重 単回投与
- ・\*4 : 検出限界 ; 0.141 ppm
- ・n=10

(4) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (ニコラス種、雌雄各 5 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 8 日間飲水投与 (タイロシンとして 500 ppm) 試験が実施された。最終投与 0(6 時間)、1、5 及び 10 日後に組織 (筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓) 中残留を HPLC により測定した (定量限界 : 0.05 ppm、検出限界 : 0.02 ppm)。

最終投与 0 日後の脂肪及び皮膚でそれぞれ 0.0639 及び 0.0641 ppm の残留が検出された以外、全例で定量限界未満であった。また、最終投与 1 日後以降の全例が検出限界未満であった。(参照 2、53)

七面鳥 (Broad Breasted Bronze 種、6 か月齢、3 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 7 日間飲水投与 (1,300 ppm) 試験が実施された。最終投与 0 (投与直後)、24、48、72 及び 96 時間後に組織 (皮膚、肝臓、脂肪、腎臓、

心臓、筋胃及び筋肉) 中残留をバイオアッセイにより測定した。各組織の検出限界は 0.154~0.360 µg/g であった。

最終投与直後 (0 時間後) に、肝臓、皮膚及び脂肪に抗菌活性が認められた。皮膚では最終投与 96 時間後までわずかな抗菌活性が検出されたが、肝臓及び脂肪では、最終投与 24 時間後には検出されなかった。他の組織からは最終投与直後から全く検出されなかった。(参照 2、54)

### 3. 遺伝毒性試験

タイロシ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 12 にまとめた。

表 12 タイロシンの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	前進突然変異試験	L5178Y マウスリンパ腫細胞	10~1,000 µg/mL(-S9) 10~750 µg/mL(+S9)	陽性 <sup>1</sup>
		CHO 細胞	100~1,500 µg/mL(+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	CHO 細胞	500、750、1,000 µg/mL(-S9) 250、500、750 µg/mL(+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重/日 : 2 日間経口投与	陰性

<sup>1</sup> : 850 及び 1,000 µg/mL(-S9)において、突然変異の頻度増加。

CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

一方、L5178Y マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験では、代謝酵素非存在下において、突然変異の頻度が、1,000 µg/mL の用量で 2.7~3.8 倍まで、850 µg/mL の用量で 2.7~2.8 倍まで増加した。これらの用量は代謝酵素存在下の試験でも細胞毒性がみられる用量であり、1,000 及び 850 µg/mL の用量における平均生存率はそれぞれ 13 及び 25 %であった。本用量においては、細胞の生存率が低下していたため、本試験における変異原性の陽性結果は信頼性が低いと考えられた。

また、CHO 細胞を用いた前進突然変異試験では、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験と同様に用量依存的な細胞毒性を示したものの、突然変異の頻度の増加は観察されなかった。

以上のことから、タイロシンが、遺伝子を損傷する可能性は低く、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、7、55、56)

### 4. 急性毒性試験

経口投与による急性毒性試験の結果を表 13 に示した。(参照 2、7、57、

表 13 タイロシンの経口投与による LD<sub>50</sub>

被験物質	動物種	投与量 (mg/kg 体重)	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
リン酸タイロシン	マウス	4,000~6,200	>6,200
リン酸タイロシン	ラット	4,000~6,200	>6,200
タイロシン塩基	マウス	2,500~3,650	>3,650
タイロシン塩基	マウス	5,000	>5,000
タイロシン塩基	ラット	5,000	>5,000
タイロシン塩基	イヌ	10~800	>800
酒石酸タイロシン	マウス	4,000~6,200	>6,200
酒石酸タイロシン	マウス	2,500~5,000	>5,000
酒石酸タイロシン	マウス	4,500~5,600	>5,600
酒石酸タイロシン	ラット	4,000~6,200	>6,200

マウスを用いたタイロシン B の急性毒性試験において、経口、皮下及び腹腔内の各投与経路におけるタイロシン B の LD<sub>50</sub> は、それぞれ 5,000 超、1,593 及び 483 mg/kg 体重であった。酒石酸タイロシン B では、それぞれの投与経路における LD<sub>50</sub> は 5,000 超、1,706 及び 323 mg/kg 体重であった。(参照 7)

鶏（ブロイラー、雄、10 羽/群）を用いたリン酸タイロシンの単回経口及び皮下投与では、LD<sub>50</sub> がそれぞれ 3,765 及び 501 mg/kg 体重であった。(参照 7)

ウズラ（コリンウズラ種、雌雄各 5 羽/群）にタイロシンを単回経口投与（0、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）した試験では、死亡はみられなかったが、投与群で一過性の下痢が発現した。(参照 7)

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 6 週間亜急性毒性試験（ラット）（参考データ）

ラット（Wistar 系、雌雄各 6 匹/群（雄：29 日齢、雌：28 日齢））を用いたタイロシン塩基の 6 週間強制経口投与（0、0.005、0.2、10 及び 200 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、200 mg/kg 体重/日投与群の大部分において下痢がみられた。体重、摂餌量並びに膈開口日及び包皮分離日に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査では、試験終了時に軽度の血小板容積の増加、WBC 及び単球

の減少が全投与群でみられたが、いずれも僅かな変化であった。

血液生化学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群の雌で血清 ALT 及び血清 T.Bil が増加した。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、IgG 及び IgM が減少し、雌で LDH が減少した。各種ホルモン値は、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、FSH 及びプロラクチンが減少した。10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、テストステロンが増加した。0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では、プロラクチン及び黄体形成ホルモンが減少した。甲状腺ホルモンに変化はなかった。

剖検で、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の腫大がみられたが、臓器重量に毒性学的な意義のある変化はみられなかった。食品安全委員会はこの盲腸の腫大については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断した。

投与群において、精子数の減少がみられたが、用量依存性はなかった。精子の運動性は 200 mg/kg 体重/日投与群で増大した。

下垂体から分離された mRNA は遺伝子発現解析に使用された。雌では細胞増殖及び接着に関与する遺伝子の誘導が、雄では代謝、細胞周期の調節及び神経発達に関与する遺伝子の誘導が用量依存的に増加した。しかし、いずれの用量で遺伝子の変化があったかは不明であった。(参照 7)

なお、JECFA は本試験では NOAEL の設定を行っていない。食品安全委員会においても、本試験が未発表の文献をもとにしており、詳細が不明なこと及び用量の間隔が著しく大きいことから、本試験での NOAEL の設定を行わなかった。

## (2) 亜急性毒性試験 (イヌ) (参考データ)

イヌ (雌、2 匹) を用いたタイロシン塩基の 30 日間経口投与 (カプセル投与 : 25 及び 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

血液学的パラメータは正常の範囲内であった。

骨髄は正常で、骨髄における M/E 比 (骨髄前駆細胞/赤血球前駆細胞比) は予期される範囲内であった。

両被験動物ともに血尿及びアルブミン尿を発現した。

剖検及び病理組織学的検査では、両動物において軽度の膀胱炎を示すのみであった。

本試験には対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

イヌ (雌雄各 1 匹) を用いたタイロシン塩基の 25 日間経口投与 (1 日 2 回カプセル投与 : 25 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験において認められた所見は以下のとおりであった。

血液学的パラメータ及び骨髄は正常で、M/E比は予期される範囲内であった。

尿検査では、雄の尿中に微量のアルブミンがみられたが、雌の尿中には認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では変化はみられなかった。

本試験は対照群が設けられておらず、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

## 6. 慢性毒性試験

### (1) 1.5年間慢性毒性試験 (マウス)

マウス (C57BL/6系、若齢 (約2か月齢) 及び成熟 (約5か月齢)) を用いた乳酸タイロシンの1.5年間混餌投与 (タイロシンとして0 (若齢のみ)、1,000、10,000 (若齢のみ) 及び100,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

死亡は、100,000 ppm 投与群で投与初期に、特に若齢マウスにみられた。

体重は、投与初期に投与群で高濃度のものほど摂餌量の減少を伴う体重の減少又は増加抑制がみられたが、投与開始2週後以降には回復した。

投与初期の死亡率増加は、毒性というよりタイロシンの苦味による摂餌量低下から消瘦したことに起因すると考えられた。

投与開始1年又は1.5年後に実施された臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常はみられなかった。

10,000 ppm 投与群の雄 1/14 例 (1年後) に皮下線維肉腫が、対照群の雌 1/7 例 (1.5年後) に悪性リンパ腫が認められた。これらは、発生が各1例ずつであり、かつ本系統に自然発生することが知られている。従って、皮下線維肉腫についてはタイロシンの投与に起因するものではないと考えられた。

(参照 2、59)

### (2) 1年間慢性毒性試験 (ラット)

離乳ラット (Wistar系、4~6週齢、雌雄各15匹/群) を用いたタイロシン塩基の1年間混餌投与 (0、1,000、5,000 及び10,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。離乳ラットは、8の(3)の繁殖毒性試験において、交配約10週前からその後の試験中を通じて被験物質を投与された親由来のものが使用された。1日当たりのタイロシン摂取量は、摂餌量から換算すると、投与1~13週はそれぞれ0、68~76、345~391 及び684~842 mg/kg 体重/日で、投与14~52週はそれぞれ0、39~64、192~283 及び391~586 mg/kg 体重/日であった。一般状態、死亡率、体重、摂餌量の観察・測定、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量測定、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

投与群では、投与 7~12 か月にやや過敏かつ行動活発であったが、投与に起因する死亡は認められなかった。

体重、摂餌量、眼検査、血液生化学的検査、臓器重量及び剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

血液学的検査でリンパ球数の有意な増加及び好中球数の有意な減少、並びに尿検査で尿 pH の有意な上昇が、5,000 ppm 以上投与群の雌でみられ、いずれも用量相関的であった。

病理組織学的検査で、全投与群の雌で下垂体腫瘍のわずかな増加がみられ、0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群で腺腫がそれぞれ 1、3、4 及び 3 例、がんがそれぞれ 0、0、1 及び 0 例であったが用量相関的ではなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、1,000 ppm (39 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7、60)

### (3) 17 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Harlan、雌雄各 3 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 17 か月間混餌投与 (0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。10,000 ppm 投与群のタイロシン摂取量は約 1 g/kg 体重/日であった。

体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であった。

剖検及び臓器重量では、卵巣の縮小及び重量の減少がみられた。また、子宮の肥厚及び重量の増加が、0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm 投与群でそれぞれ 1/3、3/3、2/3 及び 2/3 例にみられた。

病理組織学的検査では、10,000 ppm 投与群の雌 2 例に子宮の扁平上皮化生が観察された。

卵巣及び子宮でみられたこれらの変化は加齢に起因するものであると JECFA は推測している。食品安全委員会は、試験自体の信頼性が低いことから、これらの機序について推測することは不可能であると判断した。

本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

### (4) 2 年間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Harlan、雌雄各 25 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与 (0、10、100 及び 1,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。

2 年間の生存率は 0、10、100 及び 1,000 ppm 投与群でそれぞれ 30、41、70 及び 51 %であったが、死亡原因は老齢動物に一般的にみられる肺炎によるものが多く、投与に起因するものとは考えられなかった。

体重に投与の影響はみられず、血液学的パラメータは正常値の範囲内であった。

臓器重量、剖検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。

本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

ラット (Harlan、雌雄各約 30 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与 (0、100 及び 10,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。

10,000 ppm 投与群の雌雄において生存率が上昇した (57%、対照群:29%)。

摂餌量及び体重については各群間に差はみられず、血液学的検査、尿検査及び臓器重量に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、10,000 ppm 投与群の雌雄において肝臓の肝細胞脂肪化のわずかな増加が観察された。

本試験における NOAEL は、100 ppm (5 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7、58)

ラット (Harlan、雌雄各 10 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与 (0、20,000、50,000、100,000 及び 200,000 ppm) による慢性毒性試験が実施された。

100,000 ppm 以上投与群で、摂餌量低下を伴う体重増加抑制がみられた。

200,000 ppm 投与群では、投与開始 12 か月以内に全例が死亡し、低栄養及びリンパ器官の萎縮/壊死を呈した。

血液学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

本試験は要約形式の報告のみであった。(参照 2、7、58)

#### (5) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種及び雑種各 4 匹、計 8 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間経口投与 (0、1、10、100 mg/kg 体重/日:カプセル投与) による慢性毒性試験が実施された。一般状態の観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査が適切な間隔で実施され、全ての動物について骨髄検査、剖検及び病理組織学的検査が行われた。さらに、各群 3 匹の糞便を定期的に採取し、糞便中の微生物の種類及び細菌叢の変化について調べた。

投与に起因する死亡はみられなかった。

病理組織学的検査では、1 mg/kg 体重/日投与群で精子形成低下 (1/8 例) 及び非常に軽度の腎脂肪変性 (2/8 例) がみられ、各投与群に子宮萎縮が 1 例ずつみられた。

また、細菌検査では、大腸菌、ブドウ球菌、好塩性細菌、酵母菌、レンサ球菌、乳酸菌等の糞便中細菌叢に変化はみられなかった。

追加試験として、イヌ (雑種各 4 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間又はそれ以上の期間経口投与 (200、400 mg/kg 体重/日:カプセル投与) 試験が実施され、同様の検査が行われた。

一般状態では、200 mg/kg 体重/日以上投与群で流涎、不定期の嘔吐がみら

れた。

剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で軽度の腎盂腎炎（1/4 例）、400 mg/kg 体重/日投与群で両側性のネフローゼ、軽度の慢性腎盂腎炎及び軽度の慢性膀胱炎（1/4 例）がみられた。

以上より、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 2、12、58）

## 7. 慢性毒性/発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）

離乳ラット（Wistar 系、雌雄各 40 匹/投与群、雌雄各 60 匹/対照群）を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与（0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm）による 2 年間慢性毒性試験が 2 回実施された。離乳ラットは、8 の（3）の繁殖毒性試験において、交配約 10 週間前から離乳を通じて被験物質を投与された親由来のものが使用された。摂餌量から換算すると、投与第 1 週の平均投与量はそれぞれ 0、106、517 及び 1,080 mg/kg 体重/日で、試験最後の週の平均投与量はそれぞれ 0、39、192 及び 402 mg/kg 体重/日であった。

認められた所見は両反復試験で同様であった。

投与群の雄において試験期間の最終 3～6 か月間の生存率がやや高く（5～10%）になったが、用量依存性はなかった。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量が増加し、10,000 ppm 投与群の雄で体重増加促進がみられた。

化膿性壊死性の細菌性肺炎発症率は用量依存的に減少し、0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群でそれぞれ 27、2.5、0 及び 0%であった。

一般状態、血液学的試験、血液生化学的試験、尿検査及び臓器重量に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、雄にのみ良性の下垂体腺腫の発生増加がみられた（表 14）。反復試験 1 の 5,000 ppm 投与群と反復試験 2 の 10,000 ppm 投与群では、試験を実施した研究所における背景データ（1.7～23.3%）を超える発生率であった。

表 14 雄ラットにおける良性下垂体腺腫発生率 (例)

群	投与量 (ppm)			
	0	1,000	5,000	10,000
反復試験 1	1/60	3/40	10/40*#	8/40#
反復試験 2	5/60	6/40	8/40	12/40*#

\*：背景データより高い発生率

#：p<0.01 (Fisher の直接確率検定、参考のため食品安全委員会で検討したもの)

良性腫瘍については、投与群の雌で発生率減少がみられたが、悪性腫瘍の

発生に関しては、雌雄とも投与に起因する影響はみられなかった。

雄ラットにおける良性下垂体腺腫と摂餌量/体重には高い相関関係があるとする報告がある。これらの試験は、この研究所において実施された4系統のラットを用いた食餌制限の有無による試験及び Wistar 系ラットを用いた慢性毒性試験 10 試験の比較調査結果を実証している。下垂体腫瘍は高齢のラットに一般的にみられるものであり、その増加はタイロシンそのものの影響というよりタイロシンの摂取により摂餌量が増加し、化膿性壊死性肺炎が有意に減少して生存率が上昇することに伴う二次的な影響であると考えられるとしている。しかし、生存率と投与量に用量依存関係がみられないこと及び対照群に肺炎が多発し試験自体の信頼性が低いことから、食品安全委員会では、明確な結論は得られないと判断した。

本試験における悪性腫瘍の発生に関し、投与に起因する影響はみられず、Harlan ラットを用いた2年間慢性毒性試験の結果も考慮し、発がん性はないと考えられた。

(参照 2、7、62)

## 8. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖毒性試験 (マウス)

マウス (ICR 系、雄 7~8 匹/群、雌 14~17 匹/群) を用いて、1 世代当たり 2 腹、2 世代にわたるタイロシン塩基の混餌投与 (0、1,000、10,000 ppm) による繁殖毒性試験が実施された。投与開始時期はさまざまであったものの、大部分は F<sub>0</sub> 世代の受胎前であった。雌マウスは自然分娩させ、各世代生後 4 週まで児を哺育した。

出産児数、児の成長、離乳児数及び繁殖に有意な影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験における最高用量である 10,000 ppm (1,500 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7、63)

### (2) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (Harlan、雄 5 匹及び雌 10 匹/群) を用いた繁殖毒性試験がラット (雌雄各 30 匹/群) を用いたタイロシン塩基の 2 年間混餌投与 (0 及び 10,000 ppm) 試験の一部として実施された。投与開始 16 週後に対照及び 10,000 ppm 投与群の雌 10 匹及び雄 5 匹を同一群内で交配させ (雌 2 匹及び雄 1 匹を同居させた)、妊娠した雌は出産、哺育終了後 1 週間の休養期間の後に再び同じ群内の別の雄と再交配させた。この過程を少なくとも 6 回妊娠するまで繰り返した。1 産目の児は廃棄し、2 産目の児、雄 5 匹/群及び雌 10 匹/群を F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 及び F<sub>3</sub> 世代用に選抜して試験を実施した。

成長曲線、児の生存率、受胎及び繁殖指数は全世代における対照及び投与群で同様であった。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 10,000 ppm (500 mg/kg

体重/日) と考えられた。(参照 2、7、58)

### (3) 繁殖毒性試験 (ラット)

雌乳ラット (Wistar 系、35 匹/対照群、雌雄各 25 匹/投与群) を用いてタイロシン塩基を交配 10 週前から交配後約 6 週間にわたり (計約 5 か月間) 混餌投与 (0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm) した試験が実施された。摂餌量から換算すると親動物の 0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm 投与群における各投与量はそれぞれ 0、61~70、311~379 及び 635~795 mg/kg 体重/日であった。剖検及び病理組織学的検査は実施されていない。

親動物では、投与に起因する一般状態の変化はみられず、摂餌量及び体重推移はいずれの群も同様であった。血液学的検査では、10,000 ppm 投与群の雄で WBC が有意に減少したが正常値の範囲内であった。血液生化学的検査には投与の影響はみられなかった。

児動物は、6 の (2) の 1 年間慢性毒性試験及び 7 の (1) の 2 年間慢性毒性/発がん性試験に用いた。

繁殖成績については、親世代の繁殖成績並びに児の成長及び生存率に投与の影響はみられなかった。

投与約 5 か月後に親動物から採取した血清からタイロシンは検出されなかった (検出限界: 0.1 µg/mL)。

本試験における NOAEL は、最高用量である 10,000 ppm (635 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7、64)

### (4) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (A/Jax 及び CBA 系、雌 10 匹/群) を用いたタイロシン塩基の妊娠 7~12 日における強制経口投与 (0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。別の 2 匹 (A/Jax×CBA 交雑種) /群に同様に投与 (0 及び 1,000 mg/kg 体重/日) した。これらは妊娠 18 日にと殺し、黄体数、着床数、早期及び後期死亡胎児数、生存胎児数並びに胎児発生について調べた。また、4 匹 (A/Jax 系) /群 (0 及び 500 mg/kg 体重/日) は同様の投与後出産させ、児を 4 週まで飼育させた。

母動物の体重増加に投与に起因する影響はみられなかった。

胎児の生存率並びに外表、内臓及び骨格の発生に投与の影響はみられなかった。

出生児は 9 週齢まで飼育された。児の成長、生存率、膈開口又は精巣下降到投与に起因する影響はなかった。生後 7 及び 9 週における運動機能は正常で、感覚器系の検査でも変化はみられなかった。生後 9 週における内臓及び骨格検査でも投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2、7、65)

#### (5) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、10 匹/対照群、15 匹/投与群) を用いたタイロシン塩基の妊娠 0~21 日における混餌投与 (0、1,000、10,000 及び 100,000 ppm) 試験が実施された。妊娠 20 日にと殺し、胚吸収、生存及び死亡胎児数、性比、外表、内臓並びに骨格異常について調べた。また、別のラット (15 匹/群) の妊娠 0~21 日にタイロシン塩基を混餌投与 (0、10,000 及び 100,000 ppm) した後、出産させた。生後 21 日まで出生児数、性比、外表、運動及び感覚機能について観察し、一部の児動物では内臓及び骨格異常について調べた。摂餌量から換算すると 0、1,000、10,000 及び 100,000 ppm 投与群における各投与量はそれぞれ 0、60.5、725 及び 4,800 mg/kg 体重/日であった。

胎児では、投与に起因する生存率に対する影響並びに外表、内臓及び骨格異常はみられなかった。100,000 ppm 投与群では、体重の低値が母動物とともに胎児でみられ、骨化遅延もみられた。

出生児では、100,000 ppm 投与群で体重増加抑制がみられた。離乳児の外表、内臓及び骨格異常検査で異常所見はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、10,000 ppm (725 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2、7、66)

### 9. 対象動物を用いた安全性試験

#### (1) 安全性試験 (牛)

子牛 (雌雄各 3 頭/群) に酒石酸タイロシンを 14 日間代用乳に混じて投与 (0、1 及び 3 g/頭/日) した安全性試験が実施された。

一般状態では、試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、両投与群で硬い乾燥した糞が投与第 2 週にみられた以外投与に起因する臨床上の異常はみられなかった。また、投与に起因する体重及び代用乳摂取量への影響はみられなかった。(参照 7)

#### (2) 安全性試験 (豚)

離乳豚 (約 8 週齢、雌雄各 3 頭/群) を用いた酒石酸タイロシンの 10 日間飲水投与 (0、250 及び 750 ppm) による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量及び飲水量に投与の影響はみられなかった。(参照 7)

#### (3) 安全性試験 (鶏)

鶏 (ホワイトロック種、1 日齢、雌雄、10 羽/群) を用いた酒石酸タイロシンの 18 週間混餌投与 (タイロシン塩基で 0、220、550、1,100 及び 3,300 ppm(力価)) による安全性試験が実施された。投与開始 8 週に各群 5 羽を、残りを最終投与後にと殺した。

その結果、体重、飼料効率、血液学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査の結果に群間の差はみられなかった。(参照 7)

鶏（ブロイラー、1週齢、雌雄各 25羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 8日間飲水投与（0、500及び1,500 ppm）による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は良好な健康状態を保持し、体重、摂餌量及び飲水量に投与の影響はみられなかった。(参照 7)

#### (4) 安全性試験（ウズラ、カモ、七面鳥）

ウズラ（コリンウズラ、初生雛、5～10羽/群）を用いたタイロシン塩基の 5日間混餌投与（0、1,250、2,500及び5,000 ppm）による安全性試験が実施された。投与終了後、3日間通常給餌した。

投与に起因する死亡はみられず、顕著な毒性徴候もみられなかった。摂餌量及び体重ともに投与の影響はなかった。(参照 7)

カモ（マガモ：*Anas platyrhynchos*、幼鳥、10羽/群）を用いたタイロシン塩基の 5日間混餌投与（0、1,250、2,500及び5,000 ppm）による安全性試験が実施された。投与終了後、3日間通常給餌した。

死亡及び明白な毒性徴候はみられなかった。投与群の全例で投与期間中摂餌量の低下及び体重の増加抑制がみられたが、飼料を拒絶したことによると推定された。休薬期間中に、全例とも体重増加は正常又は促進を示した。(参照 7)

七面鳥（Big 6タイプ、11日齢、雌雄各 25羽/群）を用いた酒石酸タイロシンの 5日間飲水投与（0、500及び1,500 ppm）による安全性試験が実施された。

試験期間中、全ての被験動物は健康状態を保持し、体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。わずかな用量依存的な飲水量の減少がみられたが、全群とも正常値の範囲内であった。(参照 7)

## 10. その他の試験

### (1) 薬理試験

タイロシンの一般的な薬理学的特性がイヌで評価されている。血圧、心臓機能、腸管運動性及び呼吸に対するタイロシンの影響について、麻酔したイヌ 6匹にタイロシン塩酸塩を静脈内投与（10～40 mg/kg 体重）して検討された。

いずれの投与量においても、投与後は平均動脈圧が低下した。その低下は、10 mg/kg 体重では 13～18%、40 mg/kg 体重では 20～40%であった。タイロシンの降圧作用はエリスロマイシンで報告されたものと同様であった。3例

で呼吸数がわずかに増加したが心拍数に変化はみられなかった。しかし、40 mg/kg 体重投与群では、心電図において T 及び S 波の高さの上昇が 1 例にみられた。十二指腸の運動性が全般的に 10~25 分間亢進する傾向があったが、10 mg/kg 体重を投与した 2 例に変化はみられなかった。1 例では、20 mg/kg 体重投与後における十二指腸の弛緩及び 40 mg/kg 体重投与後の刺激による弛緩がみられた。(参照 7)

## (2) 神経毒性

ネコ (投与群: 雌 1 匹及び雄 3 匹、対照群: 3 匹) を用いた酒石酸タイロシンの 90 日間皮下投与 (200 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

回転後眼振はわずかに (25~35%) 低下したが、聴力は損なわれていないと考えられた。被験動物は約 1 m の高さから飛び降りさせたとき、いずれも四肢全部を使って着地した。運動失調はみられなかった。神経毒性の明確な徴候はないと考えられた。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

## (3) 代謝酵素との相互作用

ラット (SD 系) を用いた酒石酸タイロシンの 3 日間腹腔内投与 (500 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 24 時間後にと殺した。肝臓ミクロソームのチトクローム P450 (CYP) 含有量は非投与の動物と同様で、タイロシン代謝物-CYP 複合体の形成は検出されなかった。一方、マクロライド系抗生物質、特にトロレアンドマイシン及びエリスロマイシンは CYP を誘導し、酵素活性を阻害する CYP-鉄-ニトロソアルカン複合体を形成する。この反応の違いは、構造的な要因によるものと考えられた。

CYP3A の相対的な阻害効果及びマクロライド系抗生物質の CYP-鉄-ニトロソアルカン代謝物複合体については、山羊及び牛の肝ミクロソーム分画並びに牛 CYP3A 発現細胞系で検討されている。酒石酸タイロシンはスペクトル解析により測定される典型的な複合体形成を示すが、ミクロソームではテストステロンの CYP3A 触媒水酸化の弱い (10%以下) 阻害物質であり、V79 牛 CYP3A 細胞系では阻害物質ではなかった。トリアセチルオレンドマイシン及びエリスロマイシンは複合体形成及び強い阻害を示した。(参照 7)

## (4) 皮膚及び眼刺激性

ウサギ (ニュージーランド白色種) の皮膚にタイロシンを局所適用 (注射剤を 2.0 mL、濃縮又は溶解性製剤を 2,000 mg) し、暴露 24 時間後に、適用局所を温水で洗浄し、その後 14 日間観察が行われた。

投与に起因する死亡及び全身性の毒性は観察されなかった。注射剤では、適用局所にごくわずかな皮膚刺激性がみられたが、適用後 48 時間以内に消失した。濃縮製剤では、皮膚刺激性は観察されなかった。溶解性製剤では、ごくわずかな皮膚刺激性がみられ、適用後 8 日以内に消失し、2 例でわずかな落

層がみられた。(参照 7)

ウサギ (ニュージーランド白色種) の片方の眼にタイロシンを点眼 (注射剤、濃縮製剤及び溶解性製剤をそれぞれ 0.1mL、52 及び 58 mg) し、眼刺激性について観察が行われた。

注射剤では、ごく軽度の結膜充血を引き起こしたが 48 時間以内に消失した。濃縮製剤では、corneal dullness (角膜の透明度低下)、ごく軽度の角膜混濁、ごく軽度から軽度の虹彩炎及び軽度の結膜炎を点眼後 1 時間以内に発現したが、14 日以内に全ての刺激性変化は消失した。溶解性製剤では、ごく軽度から軽度の角膜混濁、顕著な虹彩炎及び軽度の結膜炎が 1 時間以内に発現したが、暴露 7 日以内に全ての刺激性変化は消失した。(参照 7)

#### (5) 感作性

モルモットを用いたタイロシン塩酸塩の単回腹腔内投与 (2、4 及び 7 mg/kg 体重 (各 3 匹)、10 mg/kg 体重 (8 匹)) 試験が実施された。

5 週間後の静脈内投与 (5 mg/kg 体重) による惹起投与後、各投与量で、それぞれ、3、2、1 及び 2 例が生存した。明確な徴候を示した例はなく、感作性の反応はないことが示された。本試験は、要約形式の報告のみであった。(参照 7)

この試験は、感作性を検出するためのより先進的な試験法が開発される前に行われたものであり、感作性と関連のない全身性の毒性により生存率が低いため不確実なものである。

#### (6) 抗原性

ウサギ (8 匹) を用いたタイロシン乳酸塩 (100 mg/匹)、ヒト血清アルブミン及びフロイントの完全アジュバントの組み合わせによる皮内投与試験により、抗体産生を試みた。感作 3 日後に採血し、その血清を用いてモルモットの受身皮膚アナフィラキシー試験が実施された。

抗原の静脈内投与後に、反応はみられなかった。(参照 7)

#### (7) *in vitro* ホルモン刺激性

ヒト甲状腺ホルモン応答遺伝子を発現した HeLa 細胞の形質転換細胞を用いた場合、100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度までの酒石酸タイロシンは、レセプターとのいかなる直接の相互作用も示さなかった。しかし、1 pmol/L から 100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度では、トリヨードチロニンによるレセプターの刺激の用量反応性のない阻害を示した。(参照 7)

100  $\mu\text{mol/L}$  までの酒石酸タイロシンは、ラットの培養下垂体腫瘍細胞 (ATCC CCL-82.1) における成長ホルモンの合成に影響しなかった。1 pmol/L

から 100  $\mu\text{mol/L}$  の濃度のタイロシンはトリヨードチロニンにより刺激される成長ホルモンの放出の用量反応性のない阻害を示した。(参照 7)

## 1.1. 微生物学的影響に関する試験

### (1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①

健常なヒト腸内細菌叢の代表的な 100 菌株を用いて、タイロシンの MIC について調べた。菌は採取前 3 か月間化学療法を受けておらず、試料採取 4 週間以内に下痢の徴候がなかった健康なヒトボランティアの糞便から分離されたものであった。ヒト糞便中細菌叢の主要 10 菌種を分離し、それぞれ 10 株を培養して MIC 試験に供した。

MIC の範囲及び MIC<sub>50</sub> を表 15 に示した。

タイロシン活性は、菌種間及び多くの同一菌種内で様々であった。*Escherichia coli* に対する抗菌活性は一貫してみられず、MIC<sub>50</sub> は 128  $\mu\text{g/mL}$  より大きかった。最も感受性が高いのはグラム陽性嫌気性菌で、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium* 及び *Peptostreptococcus* であった。*Bifidobacterium* 属及び *Clostridium* 属の MIC<sub>50</sub> は 0.062  $\mu\text{g/mL}$  であった。(参照 7)

表 15 ヒト腸内細菌 (ヒトボランティア) におけるタイロシンの MIC

菌種*	接種濃度 ( $\times 10^8$ CFU/mL)	タイロシンの MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		範囲	MIC <sub>50</sub>
<i>Bacteroides fragilis</i>	1.5~5.8	0.5~128	1
その他の <i>Bacteroides</i> sp.	1.8~12	0.25~32	0.5
<i>Bifidobacterium</i> sp.	0.34~6.5	0.031~2	0.062
<i>Clostridium</i> sp.	0.21~13	0.031~0.5	0.062
<i>Enterococcus</i> sp.	1.3~5.6	1~4	1
<i>Eubacterium</i> sp.	0.46~2.4	0.125~1	0.25
<i>Fusobacterium</i> sp.	0.46~3.4	0.062~64	1
<i>Lactobacillus</i> sp.	0.23~8	0.5~8	2
<i>Peptostreptococcus</i>	0.33~5.5	0.125~0.5	0.5
<i>Escherichia coli</i>	2.3~59	>128	>128

CFU: コロニー形成単位

\*: 各菌種 10 株 (総計 100 菌株) を使用

### (2) 臨床分離菌に対する MIC ②

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影響調査」において、ヒト臨床分離株に対するタイロシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表 16)。(参照 67)

表 16 ヒト腸内細菌におけるタイロシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	4	0.5~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	4	0.5~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	64	16~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤0.06	≤0.06~0.25
<i>Clostridium</i> sp.	30	4	0.5~>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.25	≤0.06~2
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.25	≤0.06~1
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	1	0.12~16
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	1	1~>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. 及び *Eubacterium* sp. で、それぞれ 0.06 µg/mL 以下であった。本調査結果から MICcalc<sup>7</sup> は 0.308 µg/mL (0.000308 mg/mL) と算出された。

### (3) 糞便結合試験 (ヒト)

タイロシンの糞便結合試験が添加濃度 0~3.3 µg/mL (0.3 µg/mL 刻みの 12 濃度) の範囲で実施された。参照菌株としてタイロシンに感受性の *Enterococcus faecalis* を用いた。各濃度のタイロシンは滅菌した 3 人のボランティアの糞便試料 (糞便濃度: 0、25 及び 50 % (w/vol)) と混合し、培養 (0、1、2、6、8 及び 12 時間) した。各培養時間後の試料から得られた上清の抗菌活性が、糞便の培養前後における細菌発育の有無で評価された。タイロシンの糞便結合は糞便濃度の影響は受けなかったが、時間依存的な影響がみられた。培養時間が 1 時間以内では、結合率は 20~28 % であった。各濃度の糞便との結合率が最高であったのは培養時間 1~8 時間で、結合率は 3 人の糞便においてそれぞれ 28.6、37.5 及び 42.9 % (平均 36.3 %) であった。50 % (w/vol) 以上の濃度の糞便を用いた *in vitro* の糞便結合試験は、實際上実施は不可能であった。したがって、摂取したタイロシンの残留物と腸内容物との結合に関しては、50 % 濃度 (高濃度の検体) が *in vivo* の状態に最も近

<sup>7</sup> 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 % 信頼限界の下限値

い *in vitro* 試験結果と考えられた。これらのことから、希釈しない糞便のタイロシンとの結合率は1~8時間以内に最高となり、おそらく30%を超えると考えられた。(参照 6、68)

## 1 2. ヒトにおける知見

ヒトボランティア (11名/対照群、12名/投与群) におけるタイロシンの6か月間経口投与 (20 mg/ヒト/日又は偽薬) 試験が実施された。

毎週採取された糞便中のブドウ球菌、レンサ球菌及び乳酸菌の総数に有意な増減はみられなかった。大腸菌及び酵母の過剰増殖も起こらなかった。また、タイロシン耐性ブドウ球菌の出現率は、投与群と対照群で差はみられなかった。耐性ブドウ球菌は、タイロシン投与前からみられ、抗菌耐性は一過性で不規則なものであった。これらの耐性菌は他のマクロライド系抗生物質との交差耐性がみられたが、低濃度のペニシリン及びリンコマイシンには感受性がみられた。

タイロシンは使用していないが、他の抗生物質を使用している病院由来のブドウ球菌 336 分離株のうち 2 例のみが 5 µg/mL のタイロシン乳酸塩に耐性であった。分離されたタイロシン乳酸塩耐性ブドウ球菌は、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、リンコマイシン、ペニシリン及びテトラサイクリンとの交差耐性に規則性は認められず、耐性の誘発も認められなかった。(参照 2、7、69)

健常な成人 (2名/群) におけるタイロシンの3か月間経口投与 (0、2及び5 mg/ヒト/日) 試験が実施された。投与2か月前から投与開始3か月後まで1~2週間毎に糞便中の大腸菌、腸球菌及びブドウ球菌を調べた。細菌数の変動は非常に大きかったが、タイロシンの投与の影響はみられなかった。どの時点においても、感受性及び耐性のパターンに変化は認められなかった。(参照 2、7、70)

1985年5月から1987年4月までに分離された *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* 及び *Campylobacter* 属のヒト由来 3,812 株のうち 1%のみがタイロシン耐性であった。これらの耐性菌が動物に由来するものであるかどうかの確証はない。(参照 7)

タイロシンに暴露後の職業性皮膚炎の症例報告がある。これらの報告では、タイロシンはヒトに炎症又はアレルギー皮膚炎を引き起こす可能性があるとして示唆された。(参照 7)

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. 薬物動態及び残留試験について

各種動物を用いてタイロシンの薬物動態及び残留試験が実施されている。

ラット及びイヌにおける経口投与では、投与 2~5 時間程度で血清  $C_{max}$  に到達しその後速やかに低下した。イヌの所見から胃よりもむしろ腸で吸収されると考えられる。イヌでは、投与量を増加しても吸収は用量依存性に乏しかった。ラットにおける放射標識物質を用いた限定的な組織分布試験で、肝臓及び腎臓では脂肪より多く分布することが明らかになった。ラット、イヌ及び豚の経口投与における尿からの回収はわずかで、大部分が糞中に存在した。

ラットでは、タイロシンの大部分は代謝された。肝臓でみられた主要物質はタイロシン A、タイロシン D 及びジヒドロデスミコシンであった。糞中の主要物質はタイロシン D 及びジヒドロデスミコシンで、微量物質はタイロシン A、タイロシン C 及びラクトン環の加水分解から生じる代謝物の範囲であった。

残留試験においては、経口投与では、各種動物の組織及び乳汁中残留は、最終投与直後にはわずかに認められたが速やかに減衰した。筋肉内投与においては、注射部位筋肉、腎臓及び肝臓を中心に残留がみられたが、時間の経過とともに減衰した。

#### 2. 毒性学的影響について

##### (1) 遺伝毒性試験について

遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 3 試験 (L5178Y マウスリンパ腫細胞における前進突然変異試験、CHO 細胞における前進突然変異試験、CHO 細胞における染色体異常試験) 及び *in vivo* 試験 1 試験 (マウス骨髄における小核試験) が実施された。CHO 細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウス骨髄細胞における小核試験は、いずれも陰性の結果であった。

L5178Y マウスリンパ腫細胞では、代謝酵素非存在下の場合のみ遺伝子突然変異が増加したが、細胞の顕著な生存率低下により、本試験における変異原性の陽性結果は信頼性が低いと考えられた。

したがって、タイロシンが遺伝子を損傷する可能性は低く、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。

##### (2) 急性毒性試験について

タイロシンはタイロシン塩基、リン酸塩及び酒石酸塩を用いた単回経口投与後の毒性は低かった。経口  $LD_{50}$  は、げっ歯類で 5,000 mg/kg 体重超、イヌで 800 mg/kg 体重超であった。

### (3) 亜急性毒性試験について

ラット及びイヌを用いた亜急性毒性試験が実施されている。いずれの試験においても詳細が不明なこと等から、評価に用いるには不適切と考えられた。

### (4) 慢性毒性及び慢性毒性/発がん性試験について

マウスを用いた 1.5 年間慢性毒性試験、ラットを用いた 1 年間、17 か月間及び 2 年間慢性毒性試験 (3 試験)、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施されている。

イヌの 2 年間慢性毒性試験では、200 mg/kg 体重/日投与群に腎盂腎炎が、400 mg/kg 体重/日投与群にネフローゼ、腎盂腎炎及び膀胱炎がみられ、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。

ラットの 1 年間慢性毒性試験では、5,000 ppm 以上投与群の雌において、リンパ球数の増加、好中球数の減少及び尿の pH 上昇がみられた。本試験における NOAEL は 1,000 ppm (39 mg/kg 体重/日) と考えられた。

ラットの 1 年を超える長期経口投与 5 試験 (17 か月間(1 試験)及び 2 年間投与試験(4 試験)) のうち 3 試験は要約のみの報告であるため評価に用いるには不適切と考えられた。他の 2 試験では、タイロシンの投与により生存率が上昇した。2 年間慢性毒性試験では、10,000 ppm (500 mg/kg 体重/日) の混餌濃度で肝臓の脂肪化がわずかに増加したため、NOAEL は 100 ppm (5 mg/kg 体重/日) と考えられたが、本試験は用量の間隔が著しく大きいので ADI の根拠とするには不適切と考えられた。また、2 年間慢性毒性/発がん性試験では、雄ラットで下垂体腺腫の発生率増加がみられたが、この種の腫瘍は高齢の Wistar 系ラットに一般的にみられるもので、対照群に肺炎が多発したため試験自体の信頼性が低いと考えられることから、明確な結論は得られなかったと判断された。本試験における悪性腫瘍の発生に関し、投与に起因する影響はみられず、Harlan ラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の結果も考慮し、発がん性はないと考えられた。

### (5) 生殖発生毒性試験について

多世代繁殖試験がマウス及びラットを用いて実施されている。繁殖成績並びに児の成長及び生存率等から NOAEL が設定された。いずれの試験においても NOAEL は混餌濃度 10,000 ppm (マウス：1,500 mg/kg 体重/日、ラット：500 及び 635 mg/kg 体重/日) であった。

マウス及びラットを用いた発生毒性試験においては、NOAEL は、マウスでは最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日 (強制経口投与)、ラットでは 725 mg/kg 体重/日 (混餌濃度 10,000 ppm) と考えられた。

### (6) 毒性学的 ADI について

タイロシンは、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

はないと考えられること及び慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIの設定は可能であると考えられた。

毒性学的ADIについては、ラットの1年間慢性毒性試験におけるNOAEL 39 mg/kg体重/日に、安全係数として100を適用し、0.39 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられた。

### 3. 微生物学的影響について

#### (1) タイロシン残留物による微生物学的影響

タイロシンは豚及びラットにおいて大部分が代謝されることが放射活性タイロシンを用いた試験により示されている。豚における糞中の主要代謝物はタイロシンD、ジヒドロデスミコシン及びタイロシンDのセコ酸である。タイロシンD及びジヒドロデスミコシンの微生物学的活性は、それぞれタイロシンAの35%及び31%であり、タイロシンDのセコ酸は微生物学的に不活性である。ヒトにおける代謝経路は不明であるが、豚におけるこれらの試験結果モデルとして推定すると、結腸に到達する代謝物の混合物は、タイロシンAの35%程度の微生物学的活性を有していると考えられる。

ヒトの糞便とタイロシンの結合を検討した試験では、タイロシンは、結腸中で36%程度が糞便中物質と結合することが示された。したがって、ヒト結腸中の残留タイロシンの約64%が遊離していると考えられた。

以上のことから、残留タイロシンは大部分が代謝され、結腸に到達したタイロシン代謝物は、タイロシンAの35%程度の活性を有すると考えられること及び約64%が糞便中で遊離していると考えられることから、経口摂取量の約22.4% ( $0.35 \times 0.64$ ) が利用可能な分画であり、微生物学的活性を有する可能性があると考えられた。

#### (2) 微生物学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0.000308 mg/mL、細菌が暴露される分画に22.4%、結腸内容物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。

$$\text{ADI} = \frac{0.000308^{*1} \times 220^{*2}}{0.224^{*3} \times 60^{*4}} = 0.005 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- \*1: MIC<sub>calc</sub>: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90 %信頼限界の下限値
- \*2: 結腸内容物
- \*3: 微生物が利用可能な経口用量の分画－結腸に到達した代謝物の混合物はタイロシン A の活性の 35 %程度を有し、タイロシン A の 36 %が糞便と結合するため 64 %が微生物に利用可能であると考えられることから  $0.35 \times 0.64$  で求めた。
- \*4: ヒト体重

#### 4: ADI の設定について

タイロシンの微生物学的 ADI (0.005 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.39 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的な安全性についても担保していると考えられることから、タイロシンの ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断された。

以上より、タイロ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。

タイロシン 0.005 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 17 JECFA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2 世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	1,500 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、100、500、1,000・塩基 強制経口投与	1,000 投与の影響なし。
ラット	6 週間亜急性毒性試験	0、0.005、0.2、10、200・塩基 強制経口投与	— 雌：0.2 以上で LDH、FSH、プロラクチン減少。 雄：0.2 以上でプロラクチン、黄体形成ホルモン減少。IgG、IgM 減少。
	1 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	39 (1,000 ppm) 5,000 ppm 以上でリンパ球数の増加、好中球数の減少。尿の pH の上昇。
	17 か月間慢性毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、10、100、1,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。
	2 年間慢性毒性試験	0、20,000、50,000、100,000、200,000 ppm・塩基 混餌投与	— 100,000 ppm 以上で体重増加抑制、摂餌量低下。200,000 ppm は 12 か月以内に全例死亡。
	2 年間慢性毒性試験	0、100、10,000 ppm・塩基 混餌投与	5 (100 ppm) 10,000 ppm 以上で肝臓の脂肪化のわずかな増加
	反復 2 年間慢性毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	402 (10,000 ppm) 雄ラット (反復試験 1 の 5,000 ppm 投与群、反復試験 2 の 10,000 ppm 投与群) の良性下垂体腺腫の発生率増加：雄で投与により生存率が上昇したことに伴う変化と考えられた。
	生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基 混餌投与	500 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	生殖毒性試験	0、1,000、5,000、10,000 ppm・塩基 混餌投与	635 (10,000 ppm) 投与の影響なし。
	発生毒性試験	0、1,000、10,000、100,000 ppm・塩基 混餌投与	725 (10,000 ppm) 100,000 ppm で母動物、胎児の体重低値、骨化遅延。催奇形性な

			し。出生児の体重増加抑制
イヌ	30日間亜急性毒性試験	25、100・塩基カプセル投与	— 血尿、アルブミン尿。 軽度の膀胱炎。
	25日間亜急性毒性試験	25・塩基カプセル投与	— 雄の尿中にわずかなアルブミン
	2年間慢性毒性試験	0、1、10、100、200、400・塩基カプセル投与	100 200以上で腎臓に軽度の変化
ウズラ	5日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。
カモ	5日間亜急性毒性試験	0、1,250、2,500、5,000 ppm・塩基混餌投与	— 投与の影響なし。
鶏	18週間亜急性毒性試験	0、220、550、1,100、3,300 ppm(力価)(塩基として)・酒石酸塩混餌投与	— 投与の影響なし。
	8日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩飲水投与	— 投与の影響なし。
七面鳥	5日間亜急性毒性試験	0、500、1,500 ppm・酒石酸塩飲水投与	— 投与の影響なし。
豚	10日間亜急性毒性試験	0、250、750 ppm・酒石酸塩飲水投与	— 投与の影響なし。
牛	14日間亜急性毒性試験	0、1,000、3,000・酒石酸塩 代用乳に混じて投与	— 投与の影響なし。
毒性学的 ADI		1 mg/kg 体重/日 無毒性量：100 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		イヌ 2年間慢性毒性試験	
微生物学的 ADI		0.03 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		<i>in vitro</i> MIC <sub>calc</sub> 及び糞便結合データ (VICH 式)	
ADI		0.03 mg/kg 体重/日	

表 18 EMEA における各種試験の無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2世代生殖試験	0、1,000、10,000 ppm 混餌投与	— 投与の影響なし。
	発生毒性試験	500、1,000	— 児への投与の影響なし。
	発生毒性(特殊)試験	0、100、500、1,000 強制経口投与	— 投与の影響なし。
ラット	65日間亜急性毒性試験	0.1、5 ppm	—

		混餌投与	雄の下垂体・性腺軸に タイロシンが直接影響 を及ぼす明確な証拠なし。
	1年間慢性毒性試験	0、50、500、1,000・塩基 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	50 (1,000 ppm) リンパ球の増加、好中 球の減少。
	17 か月～2 年間慢性毒 性試験・4 試験	～200,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。 発がん性の評価には不 十分。
	2年間発がん性試験	0、50、500、1,000 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	— 雄に用量依存的な下垂 体腺腫の増加：発がん 性というより投与によ り生存率が上昇し、体 重が増加したことによ る。
	3 世代生殖毒性試験	0、10,000 ppm・塩基 混餌投与	— 投与の影響なし。
	繁殖毒性（特殊）試験	0、50、500、1,000・塩基 (0、1,000、5,000、10,000 ppm) 混餌投与	— 高用量群で白血球数の 減少。児への影響なし。
	発生毒性試験	0、60.5、725、4,800 (0、1,000、10,000、 100,000 ppm) 混餌投与	— 母動物及び胎児体重の わずかな低下、骨化遅 延 (4,800 mg/kg 体重/ 日投与群) — 出生児体重増加抑制 (4,800 mg/kg 体重/ 日投与群)
イヌ	2年間慢性毒性試験	(100、200、400)	100 200 以上で嘔吐、下痢。 中等度の腎臓への影 響。
毒性学的 ADI		0.5 mg/kg 体重/日 無毒性量：50 mg/kg 体重/日 SF：100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラットの 1 年間慢性毒性試験（混餌投与）	
微生物学的 ADI		0.00606 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		感受性ヒト腸内細菌 7 菌種の幾何平均 MIC <sub>50</sub> (CVMP 式)	
ADI		0.006 mg/kg 体重/日	

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/ISP/MS/LSC	高速液体クロマトグラフィー/イオンスプレー質量分析/ 液体シンチレーションカウンター
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
IgG	免疫グロブリン G
IgM	免疫グロブリン M
ISP-MS	イオンスプレー質量分析
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-ESI/MS/MS	液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレーイオン化 タンデム質量分析
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T.Bil	総ビリルビン
TLC	薄層クロマトグラフィー
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際会議
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、平成17年厚生労働省告示第499号）
2. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する資料の概要、2006年（未公表）
3. Pub Chem(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)
4. “マクロライド系抗生物質”. 岩波生物学辞典、八杉龍一、小関治男、古谷雅樹、日高敏隆. 第4版、岩波書店、2002年、p1349
5. “マクロライド抗生物質”. 岩波理化学辞典、長倉三郎、井口洋夫、江沢洋、岩村秀、佐藤文隆、久保亮五. 第5版、岩波書店、2001年、p1338
6. JECFA, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD: WHO Technical Report Series 954, p94-107, 2009
7. JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.61, p183-216, 2009
8. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-2（未公表）
9. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-21、1978年（未公表）
10. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-20（未公表）
11. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-1、1960年（未公表）
12. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-3、1965年（未公表）
13. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-4（未公表）
14. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-5、1979年（未公表）
15. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-6（未公表）
16. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-8、1973年（未公表）
17. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-22（未公表）
18. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-7（未公表）
19. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：R-10（未公表）
20. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシ





- ンの残留基準の設定に関する添付資料：T-10、1979年（未公表）
60. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-9、1978年（未公表）
  61. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-3、1983年（未公表）
  62. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-11、1980年（未公表）
  63. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-12（未公表）
  64. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-13、1978年（未公表）
  65. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T-14、1966年（未公表）
  66. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：T15（未公表）
  67. 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、2007
  68. ELI LILLY AND COMPANY、Non-Clinical Laboratory Study: Effect of fecal binding on the antibacterial activity of tylosin.（未公表）
  69. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：M-6（未公表）
  70. 日本イーライリリー株式会社. 残留基準設定資料 タイロシン：タイロシンの残留基準の設定に関する添付資料：M-5（未公表）

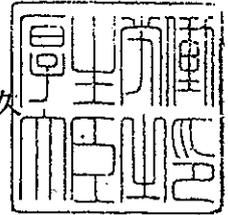




厚生労働省発生食 1221 第 1 号  
平成 28 年 12 月 21 日

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

農薬イミダクロプリド  
農薬オキサチアピプロリン  
農薬キンクロラック  
農薬クロフェンテジン  
動物用医薬品スピラマイシン  
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン  
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン  
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩  
動物用医薬品ペグボビグラスチム

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくトリプトレリン酢酸塩に係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# トリプトレリン酢酸塩

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

## 1. 概要

(1) 品目名：トリプトレリン酢酸塩 [ Triptorelin Acetate ]

(2) 用途：繁殖同期剤

10個のアミノ酸から成るペプチドで、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のアナログであり、GnRHアゴニストの一つである。離乳後の母豚に対し定時に膈内投与することにより排卵の同調を促進し、投与後一定時間内に排卵を集中させ、この時期における単回の人工授精で受胎が可能となる。

米国、豪州及びカナダ等で動物用医薬品として承認されている。

日本では、動物用及びヒト用医薬品としての承認はない。

(3) 化学名及びCAS番号

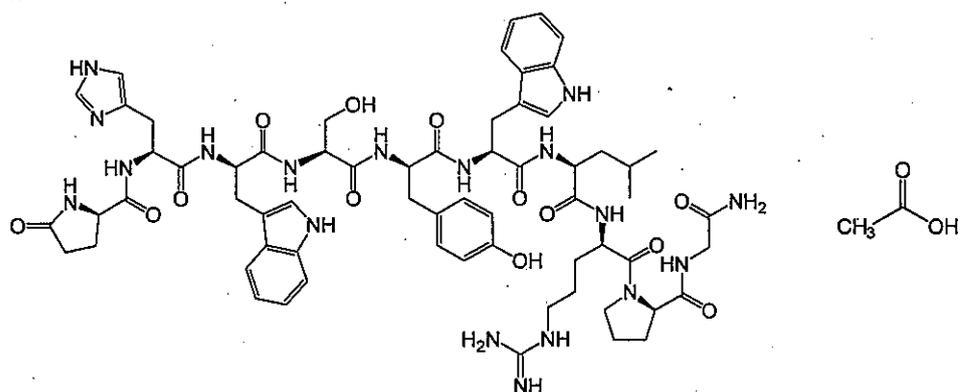
Luteinizing hormone-releasing factor (swine), 6-D-tryptophan-, acetate (1:?)

(CAS : No. 160296-12-8)

(参考) トリプトレリン

Luteinizing hormone-releasing factor (swine), 6-D-tryptophan- (CAS : No. 57773-63-4)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{64}H_{182}N_{18}O_{13} \cdot C_2H_4O_2$   
分子量 1371.50

(5) 適用方法及び用量

離乳後の母豚に対しトリプトレリンを1 mL 中 100 µg 含有する製剤2 mL を臍内に投与する。

2. 食品健康影響評価

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プトレリン酢酸塩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。

トリプトレリン酢酸塩は、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ること、及び、消化管内で分解されるため、経口バイオアベイラビリティが低く、食品を介したヒトへのばく露は無視できると考えられることから、食品安全委員会は、トリプトレリン酢酸塩については、ADI を特定する必要はないと判断した。

3. 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、カナダ、EU 及び豪州において残留基準を設定する必要がないと判断されている。

4. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

平成28年 3月 7日	インポートトレランス設定の要請 (豚)
平成28年 3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28年 9月27日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年12月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12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科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

答申

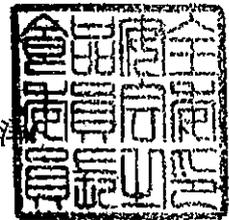
トリプトレリン酢酸塩については、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが妥当である。



府食第601号  
平成28年9月27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28年3月22日付け厚生労働省発食0322第10号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリプトレリン酢酸塩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

トリプトレリン酢酸塩の一日摂取許容量を特定する必要はない。

動物用医薬品評価書

トリプトレリン酢酸塩

2016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 (イヌ) .....	7
(2) 薬物動態試験 (豚) .....	7
(3) 薬物動態試験 (ヒト) .....	7
(4) GnRH 及び GnRH アナログの薬物動態について .....	8
2. LH 濃度の測定による薬理試験 .....	9
(1) LH 濃度測定試験 (ラット) ① .....	9
(2) LH 濃度測定試験 (ラット) ② .....	10
(3) LH 濃度測定試験 (豚) ① .....	11
(4) LH 濃度測定試験 (豚) ② .....	11
3. 残留試験 .....	12
4. 遺伝毒性試験 .....	13
5. 単回投与毒性試験 .....	13
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット又はウサギ) .....	13
(2) 単回投与毒性試験 (ラット) .....	14
6. 亜急性毒性試験 .....	14
(1) 45 日間亜急性毒性試験 (ラット) ① .....	14
(2) 45 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料> .....	14
(3) 亜急性毒性試験 (ラット、イヌ及びサル) <参考資料> .....	15
7. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	17
(1) 発がん性試験 (マウス、ラット) <参考資料> .....	17
8. 生殖発生毒性試験 .....	18

(1) 生殖毒性試験 (ラット、サル) <参考資料> .....	18
(2) 妊娠初期及び器官形成期投与試験 (ラット) <参考資料> .....	18
(3) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料> .....	18
(4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料> .....	18
(5) 発生毒性試験 (ラット、ウサギ) <参考資料> .....	19
9. その他の試験 .....	19
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	19
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ) .....	19
(3) 皮膚感作性試験 (マウス) .....	19
(4) 安全性試験 (豚) ①<参考資料> .....	20
(5) 安全性試験 (豚) ②<参考資料> .....	21
10. ヒトにおける知見 .....	21
(1) ヒトにおけるトリプトレリンの影響 .....	21
 III. 国際機関等の評価 .....	22
1. EMA における評価 .....	22
(1) 薬理学的一日摂取許容量 (ADI) について .....	22
(2) 毒性学的 ADI について .....	22
(3) 微生物学的 ADI について .....	22
2. FDA における評価 .....	22
 IV. 食品健康影響評価 .....	24
1. 薬物動態及び残留性について .....	24
2. 毒性学的又は薬理学的影響について .....	24
3. ADI の設定について .....	25
 ・別紙1: 検査値等略称 .....	26
・参照 .....	27

**<審議の経緯>**

- 2016年 3月 18日 インポートトレランス設定の申請 (参照1)
- 2016年 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価 (インポートトレランス) について要請 (厚生労働省発生食 0322 第10号)、  
関係資料の接受
- 2016年 3月 29日 第600回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2016年 4月 27日 第190回動物用医薬品専門調査会
- 2016年 6月 24日 第192回動物用医薬品専門調査会
- 2016年 8月 9日 第618回食品安全委員会 (報告)
- 2016年 8月 10日から 9月 8日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2016年 9月 21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
- 2016年 9月 27日 第623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>**

(2016年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

## 要 約

繁殖同期剤である「トリプトレリン酢酸塩」(CAS No.140194-24-7) について、インポートトレランス申請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(イヌ、豚及びヒト)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ及びサル)、発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(マウス、ラット及びサル)等の試験成績である。

豚を用いた薬物動態試験において、血漿中トリプトレリン濃度は静脈内投与では投与36時間後までに、腔内投与では異常値を除き投与8時間後までに、全例で定量限界未満となった。また、LH濃度を測定した薬理試験において、ラットへの単回皮下投与及び豚への単回腔内投与により、血清中LH濃度の上昇が認められたが、ラットへの単回強制経口投与では血清中LH濃度への影響は認められなかった。したがって、強制経口投与では、デカペプチドであるトリプトレリンは消化管内で分解され、そのLH放出刺激作用が消失したものと考えられることから、経口バイオアベイラビリティは低く、食品を介したばく露による影響は無視できると考えた。

トリプトレリン酢酸塩を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。しかし、トリプトレリンパモ酸塩を用いた各種遺伝毒性試験において陰性の結果が報告されており、かつ、トリプトレリンは消化管内で分解されると考えられることから、トリプトレリン酢酸塩は*in vivo*で遺伝毒性を示す懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。

トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による発がん性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。しかし、ラットを用いた強制経口投与及び皮下投与によるトリプトレリン酢酸塩のLH濃度測定試験及び45日間亜急性毒性試験において、皮下投与(4 µg/kg 体重/日)では投与2時間後に明確な血清中LH濃度の上昇が認められ、投与期間終了時点では血清中のその他の性ホルモン濃度の変化及び生殖器官等への毒性影響が認められたが、強制経口投与(最高用量4 µg/kg 体重/日)では試験期間を通して毒性影響は認められず、血清中の性ホルモン濃度の変化も認められなかったことから、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要性はないと考えた。

以上のように、トリプトレリン酢酸塩は、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ること、及び、消化管内で分解されるため、経口バイオアベイラビリティが低く、食品を介したヒトへのばく露は無視できると考えられることから、食品安全委員会は、トリプトレリン酢酸塩については、ADIを特定する必要はないと判断した。

## 1. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

繁殖同期剤

(参照 2)

### 2. 有効成分の一般名

和名：トリプトレリン酢酸塩

英名：Triptorelin Acetate

(参照 2)

### 3. 化学名

CAS (No. 140194-24-7)

和名：トリプトレリン酢酸塩

英名：6-D-Tryptophanluteinizing hormone-releasing factor (swine) Acetate

### 4. 分子式

$C_{64}H_{82}N_{18}O_{13} \cdot C_2H_4O_2$  (参照 3)

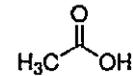
### 5. 分子量

1,371.53

(参照 3)

### 6. 構造式

5-oxoPro-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-GlyNH<sub>2</sub>



(参照 3)

## 7. 使用目的及び使用状況

トリプトレリンは、デカペプチドである性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のアナログであり、GnRH アゴニストの 1 種である。GnRH アゴニストは、GnRH と同様に性腺刺激ホルモン [黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) のような下垂体ゴナドトロピン] の放出を制御しており、単回投与時には LH 及び FSH の放出を促進する。GnRH アゴニストは性腺刺激ホルモンの分泌を一過性に刺激した後、GnRH 受容体のダウンレギュレーションを起こし、性腺刺激ホルモンの分泌を抑制する。(参照 4、5)

哺乳動物の GnRH のアミノ酸配列は、調べられた全動物種で類似しており、N 末端 (pGlu-His-Trp-Ser) 及び C 末端 (Pro-GlyNH<sub>2</sub>) の配列は共通である。これらの部位が受容体結合性と活性化に重要である。(参照 2、6、7) 合成 GnRH アゴニストには、タンパク分解から保護するために天然型配列の 6 位を置換したものや受容体への結合親和性を改善するために C 末端を置換したものがある。GnRH と比べて、これらのアゴニストは、より強い効力とより長い作用持続時間を持つ。トリプトレリンでは、6 位のグリシンが D-トリプトファンに置換されている。(参照 2、4、6)

GnRH 及び GnRH アゴニストのアミノ酸配列を表 1 に示した。(参照 2、4、6、8)

表 1 GnRH 及び GnRH アゴニストのアミノ酸配列

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GnRH	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly NH <sub>2</sub>
トリプトレリン	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	D-Trp	Leu	Arg	Pro	Gly NH <sub>2</sub>
ナファレリン	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	D-Nal	Leu	Arg	Pro	Gly NH <sub>2</sub>
デスロレリン	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	D-Trp	Leu	Arg	Pro	NHEt
リュープロレリン	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	D-Leu	Leu	Arg	Pro	NHEt
ブセレリン	pGlu	His	Trp	Ser	Tyr	D-Ser(Tbu)	Leu	Arg	Pro	ethylamide

トリプトレリン酢酸塩は、繁殖同期剤として使用される。離乳後の母豚に対し定時に臍内投与することにより排卵の同調を促進し、投与後一定時間内に排卵を集中させ、この時期における単回の人工授精で受胎を可能とする。(参照 2、8)

米国、豪州及びカナダ等で動物用医薬品として承認され、母豚の授精前に単回投与される。また、海外では、ヒト用医薬品としても承認されている。(参照 2、8)

日本では、トリプトレリンの動物用及びヒト用医薬品としての承認はない。なお、他の GnRH アゴニストには、ナファレリンやリュープロレリン等があり、ヒト用医薬品として承認されている。(参照 9、10)

今回、厚生労働省からトリプトレリン酢酸塩のインポートトレランス申請に伴う残留基準値の設定に係る評価要請がなされている。(参照 2)

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、インポートトランス申請のための資料を基に、トリプトレリン酢酸塩の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2~28)

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験 (イヌ)

##### ① 静脈内投与

イヌ (ビーグル種、体重 14~14.6 kg、雄 2 匹) にトリプトレリンを単回静脈内投与 (100 µg/匹) し、投与 240 分後まで経時的に血液を採取して、RIA により血漿中トリプトレリン濃度を測定したところ、血漿中濃度は二相性の減衰を示し、第一相の半減期は 10 及び 12 分、第二相の半減期は 84 及び 119 分であった。(参照 2、11)

##### ② 皮下投与

イヌ (品種不明、体重 12~16.8 kg、雄 6 匹) にトリプトレリンを単回皮下投与 [100 µg/匹 (6~8.3 µg/kg 体重に相当)] し、投与 24 時間後まで経時的に血液を採取して、RIA により血漿中トリプトレリン濃度を測定したところ、血漿中濃度は、投与 45~60 分後に最高値に達し、その後投与 12 時間後まで指数関数的に減少した。半減期は 108 ±9 分であった。血漿中濃度は、投与 12 時間後にはなお維持され、投与 24 時間後に基底レベルとなった。(参照 2、11)

#### (2) 薬物動態試験 (豚)

児を離乳して 4 日後の経産豚 (品種不明、雌 6 頭/群) にトリプトレリン酢酸塩を静脈内投与又は腔内投与 (それぞれトリプトレリンとして 200 µg/頭) し、投与 10 分後 (腔内投与群は 20 分後) から投与 48 時間後まで経時的に血液を採取して、LC-MS/MS により血漿中トリプトレリン濃度を測定し、薬物動態試験が実施された。

平均血漿中濃度の最高値は、静脈内投与では投与 10 分後であった。腔内投与では投与 1 時間後であった。静脈内投与後の血漿中濃度は、投与 12 時間後までは全例 (6/6 例) で定量限界 (50.0 pg/mL) 以上であったが、投与 36 時間後には全例で定量限界未満となった。腔内投与後の血漿中濃度では、6 例中 2 例については全時点で定量限界未満であり、他の 4 例も多くの時点で定量限界未満であった。投与 8 時間後以降では、投与 18 時間後の異常値 (1/6 例) を除き、全時点の全例 (6/6 例) で定量限界未満となった。(参照 2、12)

#### (3) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒト (健常人ボランティア、男性 6 名) にトリプトレリン酢酸塩を静脈内投与 (0.5 mg/人) し、薬物動態試験が実施された。薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

血中トリプトレリン濃度は三相性の減衰を示し、第一相及び第二相 (分布相) の半減期はそれぞれ 0.11 時間及び 0.62 時間であり、第三相 (消失相) の半減期は 2.8 時間であった。Vd は 31.2 L で、血漿タンパク質との結合は臨床的に無視できる程度であった。

トリプトレリンの腎クリアランスは24時間で83.5 mL/minであり、未変化のトリプトレリンの尿中排泄は約40%であった。(参照2、6、13~15)

表2 ヒトにおけるトリプトレリン静脈内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/人)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)	CL <sub>p</sub> <sup>a</sup> (mL/min.)
静脈内	0.5	46.6	2.81	35.6	210

a: 血漿クリアランス

#### (4) GnRH 及び GnRH アナログの薬物動態について

##### ① GnRH の薬物動態

放射標識 GnRH を用いてラット (静脈内投与)、マウス (静脈内投与)、ウサギ (静脈内投与) 及び牛 (静脈内及び筋肉内投与) における薬物動態が検討された。各動物種において、ゴナドレリン (合成 GnRH ペプチド) の生物学的半減期は、静脈内投与で約4分であった。筋肉内投与後の牛では、ゴナドレリンは急速に注射部位から移行し、血漿中半減期は約20分であった。ラットにおける分布試験では、GnRH の組織中濃度は、血漿より松果体、下垂体前葉、下垂体後葉、卵巣、肝臓及び腎臓の方が高かった。投与化合物は急速に不活性小ペプチド及びアミノ酸に代謝され、主要な排泄経路は尿及び呼気であった。(参照20)

放射標識 GnRH を用いてヒト (静脈内投与) における薬物動態が検討された。投与1時間後に投与放射活性の48.2%が尿中に排泄され、投与24時間後に73.5%となった。ヒトの場合、放射活性の大部分が短鎖ペプチドに認められ、未変化のGnRHは認められなかった。(参照2、6、13)

##### ② トリプトレリンの薬物動態

トリプトレリンはGnRHと類似していることから、ヒトにおけるトリプトレリンの薬物動態は、多くの点でGnRHと同様であると考えられる。このことは、ヒトでのトリプトレリンの薬物動態が以下の特徴を示すことから裏付けられた。すなわち、血漿中で三相性の減衰を示すこと、V<sub>d</sub>が大きく組織への広い分布を示すこと、ペプチダーゼによる生物学的に不活性なフラグメントへの分解が、下垂体のような他の組織でも行われるが、主に腎臓及び肝臓で行われること、並びに迅速なクリアランスが主に腎臓で行われることである。分布及び代謝のパターンは、全てのGnRHアナログにおいて全般的に類似していた。(参照8)

トリプトレリンとGnRHの薬物動態の違い [トリプトレリンの方が、半減期が長く (ヒトではトリプトレリン: 50分~2.8時間、GnRH: 13~60分)、トリプトレリンの非経口投与量のかなりの部分が未変化のペプチドとして尿中に排泄される] は、6位のアミノ酸の置換 (L-グリシンの代わりにD-トリプトファン) によって説明される。この置換によりコンホメーション変化が起こり、ペプチダーゼによる切断から保護さ

れる。また、これにより下垂体受容体に対する高い親和性が説明され、消失半減期の延長と併せて GnRH に比べて約 100 倍高い効力をもたらす。天然の GnRH の血漿タンパク質結合は、無視できる程度であると報告されており、トリプトレリンについても同様であると考えられる。(参照 8、13)

トリプトレリンの薬物動態プロファイルは、タンパク質分解に対して安定性が高く GnRH よりも半減期が長い他の GnRH アナログのプロファイルと一致している。(参照 8)

### ③ GnRH アナログの薬物動態

<sup>3</sup>H プセレリンを用いてラット（静脈内投与）における薬物動態が検討された。投与放射活性の 58% が 24 時間以内に尿中に回収され、尿中放射活性の 21.6% は未変化のプセレリンであった。糞中からは投与放射活性の 3.6% が回収された。(参照 2、6)

放射標識ナファレリンを用いてサル（静脈内投与）における薬物動態が検討された。投与放射活性の約 80% が尿中に排泄された。未変化体のナファレリンは尿中放射活性の約 5% を占め、5 種類の代謝物（短鎖ペプチド 4 種類及び 2-ナフチル酢酸）が 70% を占めた。(参照 2、6)

### ④ 経口バイオアベイラビリティ

GnRH アナログは、消化管内でペプチダーゼ分解により不活化されることから、実験動物種及びヒトにおける経口バイオアベイラビリティは、一般に非常に低く、ヒトでは 1% 未満と推定される。トリプトレリンについては、ラットにおける反復投与毒性試験で経口投与（最高用量 4 µg/kg 体重）後に影響が認められなかったことから、経口バイオアベイラビリティは低いことが示唆された。(参照 8)

## 2. LH 濃度の測定による薬理試験

GnRH アナログは、GnRH と同様に LH 及び FSH のような下垂体ゴナドトロピンの放出を制御し、単回投与時には LH 及び FSH の放出を促進する。この作用は投与による最も感度の高い薬力学的な反応である。(参照 5)

以下の試験は、トリプトレリンの作用による下垂体からの LH の放出を指標とし、その血清中濃度を測定することにより実施された。(参照 2)

### (1) LH 濃度測定試験（ラット）①

ラット（SD 系、約 11 週齢、雌雄各 8 匹/群）に 4 µg/kg 体重の用量でトリプトレリン酢酸塩を単回強制経口投与又は皮下投与し、経時的に血清中の LH 濃度を測定して、LH の放出を指標として吸収性が検討された。対照群として溶媒を経口投与する群が設定された。本試験は LH 濃度測定試験[II. 2. (2)]及び亜急性毒性試験[II. 6.]の予備試験として実施された。

投与前 7 日間の雌の性周期判定では、皮下投与群の 1 例を除き少なくとも 1 回の発情

が認められた。発情が認められなかった1例においても発情前期、発情休止期及び発情後期の徴候が認められた。

強制経口投与試験では、対照群の雄（溶媒投与）及び投与群の雌雄ともに全ての測定時点で投与による LH 濃度の変動は認められなかった。

皮下投与試験では、雄及び雌ともに投与 1~4 時間後に血清中 LH 濃度の上昇が認められ、平均最高濃度はそれぞれ投与 2 時間後であり、投与前と比較して、雄で約 250 倍、雌で約 100 倍であった。

以上のように、ラットにおいてトリプトレリン酢酸塩の皮下投与により雌雄ともに血清中 LH 濃度の上昇が認められたが、同用量での強制経口投与では雌雄ともに投与による血清中 LH 濃度への影響は認められなかった。（参照 2、16）

## (2) LH 濃度測定試験（ラット）②

ラット（SD 系、8~9 週齢、雌雄各 10 匹/群）にトリプトレリン酢酸塩を強制経口投与又は皮下投与し、血清中の LH 濃度を測定して、LH の放出を指標として吸収性が検討された。本試験は亜急性毒性試験 [II. 6.] の一部として実施された。試験の構成を表 3 にまとめた。

表 3 試験設定

試験	動物数 (匹/群)	投与の経路・回数・期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	試験の種類
1	雄 10 <sup>a</sup> 雌 10	強制経口・単回	0、0.25 (雄のみ)、 1 (雄のみ)	薬物動態 <sup>d</sup> 内分泌検査
			4	
		皮下・単回	4 400	
2	雄 10 <sup>a</sup> 雌 10	強制経口・1回/日・45日間 +皮下・単回 <sup>b</sup>	0+400	薬物動態 <sup>e</sup> 内分泌検査 一般毒性
			0.25+400	
			1+400	
			4+400	
		皮下・1回/日・45日間	4 (400) <sup>c</sup> 400	

a: 試験群 1 と試験群 2 で共通、b: 投与開始後 14 日の強制経口投与前に実施

c: 投与開始後 14 日の投与量は 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重

d: LH 濃度の測定 (投与 2~3 時間前及び投与 2 時間後)

e: LH 濃度の測定 [投与開始後 14 日の皮下投与 0 (投与前)、1、2 及び 4 時間後]

試験 1 の強制経口単回投与群では、雌雄ともに投与による LH 濃度の変化は認められなかった。皮下単回投与群では、雌雄ともに 4 及び 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群において投与 2 時間後に LH 濃度の上昇 (対照群の値と比較して、雄で約 200 倍、雌で約 150 倍) が認められた。(参照 17)

試験 2 の強制経口反復投与群では、反復投与開始後 14 日に単回大量皮下投与した場

合、全測定時点において LH 濃度は雌雄ともに対照群と同等であった。一方、皮下反復投与群では、同様に反復投与開始後 14 日に単回大量皮下投与した場合、LH 濃度は雌雄ともに強制経口投与と単回大量皮下投与を組み合わせた群より低かった。反復投与期間終了時点では、いずれの投与群においても雌雄ともに投与による LH 濃度への影響は認められなかった。(参照 2、17)

### (3) LH 濃度測定試験 (豚) ①

卵巣を摘出した未経産豚 (品種不明、200 日齢、体重約 100 kg、雌 4 頭/群) に、エストラジオール投与による前処理 148 時間後、トリプトレリン酢酸塩ゲル製剤 (メチルセルローズ (MC) 濃度 1.2%) を単回腔内投与 (トリプトレリンとして 0、25、50 又は 100 µg/頭) し、投与 30 時間後までの血中 LH 濃度が測定された。

100 µg/頭投与群の全例 (4/4 例)、50 µg/頭投与群の 3/4 例及び 25 µg/頭投与群の 2/3 例で、投与による LH 放出反応が認められた<sup>2</sup>。

血中 LH 濃度は全ての群の全例で投与 30 時間後までに投与前の濃度まで低下した。

以上の結果から、豚におけるトリプトレリン酢酸塩の腔内投与による吸収が確認された。(参照 2、8、18)

### (4) LH 濃度測定試験 (豚) ②

児を離乳して 3 日後以内の経産豚 (品種不明、雌 8 頭/群) にトリプトレリン酢酸塩のゲル製剤を単回腔内投与 (トリプトレリンとして 0、200 又は 1,400 µg/頭) し、投与 0 (投与前)、2~3 及び 5~6 時間後並びに投与 2 日後の剖検前に血液を採取して、血清中 LH 濃度が測定された。本試験は、経産雌豚に対する安全性試験 [II.9.(4)] の一部として実施された。

投与 2 及び 5 時間後では、200 µg/頭及び 1,400 µg/頭投与群ともに LH 濃度が投与前値より高く、200 µg/頭投与群では投与 5 時間後で約 1.5 倍、1400 µg/頭投与群では投与 2 時間後で約 1.7 倍となり、両投与群で投与 2 日後では投与前値まで低下した。

以上のことから、申請者はトリプトレリンが腔内投与により速やかに吸収されて LH 濃度の上昇を引き起こし、その後減衰して LH 濃度も低下することが示唆されたと考察している。(参照 2、8、19)

上記のように、血清中 LH 濃度を測定した薬理試験において、ラットへの単回皮下投与及び豚への単回腔内投与では、血清中 LH 濃度の上昇が認められた。一方、ラットへの単回強制経口投与では血清中 LH 濃度への影響は認められなかったこと、並びにラットへの反復強制経口投与群及び対照群 (いずれも投与開始後 14 日に単回大量皮下投与) で、全測定時点において血清中 LH 濃度が同等であったことから、ラットへの反復強制経口投与群で認められた血清中 LH 濃度の上昇は、皮下投与によるものと考えられた。

1 このモデル系では、エストラジオール投与後約 48~72 時間に、経産雌豚の発情開始時に近い LH サージ (LH の急性放出) が起こる。(参照 18)

2 各投与群の解析動物数はそれぞれ 3、3、4 及び 4 頭 [投与前 (0 時間後) 測定時に LH 濃度の上昇が認められた動物を除外]。

したがって、経口投与のみでは血清中 LH 濃度に影響はなく、トリプトレリンは消化管内で分解され、その LH 放出刺激作用が消失したものと考えられた。

### 3. 残留試験

残留試験は、実施されていない。

申請者は、残留試験を実施していない理由として以下を挙げている。

- 1) トリプトレリンは、外因性の GnRH と比較した場合、6 位の D-アミノ酸への置換により、半減期の延長及び受容体結合度の増強が図られ、効果が増強している。しかし、報告されている半減期は相対的に短く、生体内からの排泄は比較的速やかと考えられる。
- 2) トリプトレリンの代謝機序及び LH 放出を指標とした薬物動態から、その吸収、代謝及び排泄は速やかであると考えられる。
- 3) トリプトレリンは、比較的広範な組織に分布するが、下垂体、肝臓、腎臓等の代謝及び排泄器官を除き、その分布濃度は低いと考えられる。
- 4) トリプトレリンの用法用量は単回の短時間作用であり、母豚の例では最大でも年間 2~3 回の投与であり、反復投与による残留蓄積性は考慮する必要がないと考えられる。(参照 2)

EMEA は、提供されたデータから、トリプトレリンの豚への腔内投与後における残留物の薬物動態学的挙動は、下垂体、腎臓及び肝臓を含む種々の器官への迅速な吸収及び広範な分布、並びに主に腎臓及び肝臓におけるペプチダーゼによる生物学的に不活性なフラグメントへの分解及び腎臓による迅速で優勢なクリアランスであるとして、トリプトレリンの用法用量、すなわち母豚への単回投与 (1 回/性周期、2~3 回/年) では、豚組織における蓄積を考慮する必要はないと考えた。(参照 8)

EMEA は、一連の動物種の薬物動態データにより GnRH アナログは速やかに排泄されることが示されており、これはトリプトレリン投与後の雌豚における血中 LH 濃度のデータと一致しているとして、残留試験の省略は妥当であると考えた。また、食品中に残留したトリプトレリンは、ヒトの消化管内で不活性なフラグメントに分解されると考えた。(参照 8)

FDA は、トリプトレリン酢酸塩製剤を投与した雌豚において、可食組織中のワーストケース (最悪の場合) の残留濃度を表 4 のとおり算出し、ヒトへのばく露量を評価した。ワーストケースにおける最大ばく露量 (0.128 µg/kg 体重/日) は、ラットを用いた 45 日間亜急性毒性試験において生物学的及び毒性学的に有意な影響が認められなかった最高用量 (4 µg/kg 体重/日) の 31 分の 1 であり、消費者の安全を確保するための十分なマージンがあると結論づけている。(参照 28)

表 4 トリプトレリン 200 µg を投与した離乳豚の可食組織の摂食による  
ヒトへのばく露量 (ワーストケースによる推定値)

可食組織	体重当たり 組織重量の 割合 (%)	体重 214 kg の 雌豚の組織重 量 (kg)	200 µg 投与に よる残留濃度 (µg/g)	ばく露量 (µg/人/日)	ばく露量 (µg/kg 体重/日)
筋肉	54.5	116.6	0.0017	0.51	0.009
肝臓	1.3	2.8	0.0714	7.14	0.119
腎臓	0.6	1.3	0.1538	7.69	0.128
脂肪	35.0	74.9	0.0027	0.14	0.002

ワーストケース：臍内投与されたトリプトレリン全量が吸収され、投与からと殺までの 12 時間でトリプトレリンの排泄及び消失がなく、トリプトレリン全量がそれぞれの可食組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) に分布すると仮定

#### 4. 遺伝毒性試験

トリプトレリン酢酸塩を用いた遺伝毒性試験の報告はない。

トリプトレリンの遺伝毒性については、トリプトレリンパモ酸塩 (CAS No.124508-66-3) を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験が実施されている。

*in vitro* 試験では、サルモネラ、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) 及びマウスリンパ腫細胞を用いる試験系において、代謝活性化条件の有無に関わらず、トリプトレリンパモ酸塩の変異原性又は染色体異常誘発性は認められなかった。

*in vivo* のマウス小核試験では、トリプトレリンパモ酸塩投与による小核の発生頻度が陰性対照と同等であり、頻度の有意な上昇は認められなかった。(参照 2、21、31)

食品安全委員会は、トリプトレリンパモ酸塩について遺伝毒性が *in vitro* 及び *in vivo* で陰性であり、かつ、トリプトレリンが消化管内で分解されることから、トリプトレリン酢酸塩が *in vivo* で遺伝毒性を示す懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと判断した。

#### 5. 単回投与毒性試験

##### (1) 急性毒性試験 (マウス、ラット又はウサギ)

トリプトレリン酢酸塩のマウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験の結果を表 5 に示した。(参照 2、22、23)

表 4 トリプトレリン酢酸塩の急性毒性試験結果

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	備考
マウス	経口	300	—
ラット	経口	2,000~5,000	GHS 区分 5 <sup>3</sup>
		980	—
ウサギ	経口	3,200	—

GHS：化学品の分類および表示に関する世界調和システム、—：なし

<sup>3</sup> 経済協力開発機構 (OECD) の化学物質の試験に関するガイドライン 423 (2001 年 12 月 17 日採択) 補遺 2c に基づく

## (2) 単回投与毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、9~11 週齢、雌雄各 8 匹/群) にトリプトレリン酢酸塩を単回強制経口投与又は皮下投与 (4 µg/kg 体重) した。対照群には溶媒を経口投与した。

試験期間中に死亡例はなかった。

一般状態には、全例で異常は認められなかった。(参照 2、16)

## 6. 亜急性毒性試験

### (1) 45 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (SD 系、8~9 週齢、雌雄各 10 匹) にトリプトレリン酢酸塩を 45 日間強制経口投与 (0、0.25、1 又は 4 µg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。全ての群は投与開始後 14 日に、強制経口投与前にトリプトレリン酢酸塩を単回皮下大量投与 (400 µg/kg 体重) された。本試験は、LH 濃度測定試験 [II. 2. (2)] 及び亜急性毒性試験 [II. 6. (2)] とともに実施されている。

一般状態には、投与に起因する毒性徴候は認められず、試験期間中に死亡例はなかった。

体重、摂餌量及び眼検査の結果には、投与による影響は認められなかった。

性周期に対する影響については、対照群及び投与群の雌ともに性周期が回帰し、45 日の投与期間中に少なくとも 11 回の発情期が認められ、投与による影響は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与によると考えられる影響は認められなかった。

内分泌系検査では、いずれの測定時点においても、投与による血清中 LH 濃度に対する影響は認められなかった (LH 濃度測定試験 [II. 2. (2)] 参照)。血清中の他のホルモン (テストステロン、プロゲステロン及びエストラジオール) の濃度については、投与期間終了時点において、いずれも投与による影響は認められなかった。

剖検、臓器重量及び病理組織学的検査の結果には、いずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。(参照 17)

食品安全委員会は、全ての投与群で投与による影響が認められなかったことから、本試験の NOAEL を最高用量の 4 µg/kg 体重/日<sup>4</sup>と設定した。

### (2) 45 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②<参考資料<sup>5</sup>>

ラット (SD 系、8~9 週齢、雌雄各 10 匹) にトリプトレリン酢酸塩を 45 日間皮下投与 (4 又は 400 µg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。4 µg/kg 体重/日投与群は投与開始後 14 日のみ、トリプトレリン酢酸塩を 4 µg/kg 体重ではなく、400 µg/kg 体重の用量で皮下投与された。本試験は、LH 濃度測定試験 [II. 2. (2)] 及び亜急性毒性試験 [II. 6. (1)] とともに実施されている。

一般状態には、投与による影響は認められず、試験期間中に死亡例はなかった。

<sup>4</sup> 14 日目に 400 µg/kg 体重の用量を皮下投与されているが、少なくとも 4 µg/kg 体重/日の用量を 45 日間強制経口投与しても、毒性影響は認められないと判断した。

<sup>5</sup> 経口投与で実施されていないことから、参考資料とした。

摂餌量及び眼検査では、投与による影響は認められなかった。

体重増加及び性周期に対する影響（発情なし）が両投与群の雌で認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の結果には、投与によると考えられる影響は認められなかった。

内分泌系検査では、両投与群の雄で血清中テストステロン濃度の低下が、雌で血清中プロゲステロン濃度の低下が認められた（LH 濃度への影響は LH 濃度測定試験 [II. 2. (2)] 参照）。

剖検では、両投与群の雌で子宮の萎縮、雄で精巣及び精嚢（凝固腺を含む）の萎縮、400 µg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣の萎縮及び副腎の肥大が認められた。

臓器重量には、両投与群の雌で子宮重量の減少、雄で精巣及び精嚢（凝固腺を含む）重量の減少、400 µg/kg 体重/日投与群の雌で副腎重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、400 µg/kg 体重/日投与群の雌雄で、乳腺の萎縮及び骨髓細胞の減少が認められた。また、400 µg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣の萎縮、膈の萎縮及び副腎皮質の肥大が認められ、雄で精細管変性/萎縮の頻度又は重症度が増加した。また、精巣上体では胚細胞残屑及び精子減少症が増加した。前立腺、精嚢及び凝固腺では分泌物の減少が認められた。4 µg/kg 体重/日以上投与群の雌では卵胞発達減少が認められ、黄体数が顕著に増加した。

また、400 µg/kg 体重/日投与群の雄で、心臓の筋線維の変性及び単核球の浸潤頻度に若干の上昇が認められた。（参照 2、17、28）

上記のとおり、ラットにおけるトリプトレリン酢酸塩の経口投与試験では、いずれの投与群においても毒性影響が認められなかった。しかし、皮下投与試験では雌雄ともに明確な毒性影響が認められた。

申請者は、この結果は、LH 濃度測定試験 [II. 2. (1) 及び(2)] において、反復経口投与時には血清中 LH 濃度への影響が認められなかったが、反復皮下投与時には血清中 LH 濃度の上昇が認められたことを反映したものと考察している。すなわち、トリプトレリン酢酸塩は、経口投与時には消化管内で代謝・分解を受けてその作用が失われ、下垂体からの LH 放出が起こらず、血清中の LH 濃度が変化しなかったため、毒性影響を示さなかったものと考えている。

### (3) 亜急性毒性試験（ラット、イヌ及びサル）〈参考資料<sup>6</sup>〉

豪州の資料によると、ラット（SD 系、雌雄又は雌のみ、匹数不明）、イヌ（ビーグル種、雌雄、匹数不明）及びサル（オマキザル、雌雄、頭数不明）に、トリプトレリン酢酸塩を皮下投与又は徐放化剤（トリプトレリン酢酸塩マイクロカプセル製剤）を筋肉内投与して、亜急性毒性試験が実施された。試験設定を表 5 にまとめた。

<sup>6</sup> 経口投与ではなく、詳細不明のため参考資料とした。

表 5 試験設定

試験	動物種	投与の経路及び期間	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
1	ラット	筋肉内 <sup>a</sup> ・45 日 間	160、332、633 <sup>b</sup>
2	ラット	皮下・6 か月	2、20、200
3	イヌ	筋肉内 <sup>a</sup> ・6 か月	0.2、2、20
4	サル	皮下・6 か月	2、20、200

a: 徐放化剤を月 1 回投与している。投与量は 1 日当たりの換算値。

b: 雌のみのデータ

雌への影響について、試験 1 では、160  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で黄体細胞の空胞変性が認められた。

試験 2 では、2 及び 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で黄体数の増加及び卵巣の肥大が認められたが、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群では認められなかった。また、全ての投与群で原始卵胞及び一次卵胞が減少し、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で硬化症、子宮内膜及び又は子宮筋層の萎縮が認められた。

試験 3 では、0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で黄体数の増加、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で卵巣及び卵管の萎縮、子宮内膜及び又は子宮筋層の萎縮が認められた。

試験 4 では、2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群で原始卵胞の減少、200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で黄体を認めない卵巣硬化症が認められた。

2 か月間の回復期間により試験 2 及び 4 における上記の影響は回復した。

雄への影響について、精細管の萎縮、ライディッヒ細胞の過形成及び精子形成の抑制が認められたが、一時的なものと考えられた。試験 3 及び 4 の全投与群でテストステロン濃度が減少した。

生殖器官以外の臓器では、試験 2 の全投与群の雌雄及び試験 4 の 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日以上投与群の雌で尿細管の拡張が認められたが、試験 4 の雄及び 23 か月間投与試験 [II. 7. (1)②] では認められなかった。試験 2 の 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の雌雄で肝臓のびまん性脂肪変化が認められたが、試験 4 の同じ投与量では、認められなかった。(参照 31)

申請書添付資料によると、ラット (雌雄、系統及び匹数不明)、イヌ (ビーグル種、雌雄、匹数不明) 及びサル (雌雄、品種及び頭数不明) に、トリプトレリンを毎日注射投与 (2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日及びそれ以上の用量) し、又は徐放化剤 (トリプトレリン酢酸塩高分子微粒子剤又はトリプトレリンパモ酸塩微小顆粒剤) を用いた場合はこれと等量を月 1 回筋肉内投与して、亜急性毒性試験<sup>7</sup>が実施された。

<sup>7</sup> 参照 21 と参照 31 にある内容は同一の試験についてまとめられたものと考えられるが、投与製剤等の記載に齟齬があるため、分けて記載した。

2 µg/kg 体重/日以上投与群において、テストステロン (雄)、エストラジオール及びプロゲステロン (雌) 並びに LH の血清中濃度の低下が認められた。

同じ用量レベルで、雄 (ラット、イヌ及びサル) では精子形成停止並びに精巣及びその他の副生殖器の萎縮が認められ、雌 (ラット、イヌ及びサル) では発情の抑制並びに卵巣及びその他の副生殖器の萎縮が認められた。雌雄ともに投与により生殖器官の重量低下が認められた。

雄ラットでは、酢酸塩高分子微粒子剤 (月 1 回) の筋肉内投与又はトリプトレリン (毎日) の 6 か月間注射投与により下垂体前葉の変化 (限局性の過形成又は微小腺腫) が認められた。投与 6 か月後のイヌ及びサルの下垂体には変化は認められなかった。

血清中ホルモン濃度及び生殖器官重量の変化並びに性腺及びその他の副生殖器の病理組織学的な萎縮性変化は休薬により回復した。下垂体過形成及び微小腺腫の回復は認められなかった。(参照 2、21)

## 7. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 発がん性試験 (マウス、ラット) <参考資料<sup>8</sup>>

トリプトレリン酢酸塩を用いた発がん性試験の報告はない。

#### ① 18 か月間投与試験

マウス及びラットを用いたトリプトレリンパモ酸塩の発がん性試験が実施された。

マウス (CD-1、性別及び匹数不明) では、トリプトレリンパモ酸塩の徐放性製剤を 28 日毎 18 か月間筋肉内投与 [120~6,000 µg/kg 体重/月 (4.3~214 µg/kg 体重/日に相当)] し、発がん性試験が実施された。

僅かな臨床徴候を示したが、生存率や体重増加量に投与の影響は認められなかった。

高用量を投与されたほとんどのマウスで精巣の萎縮が、4.3 µg/kg 体重/日以上投与群で卵巣の萎縮、子宮内膜及び又は子宮筋層の萎縮が認められた。

発がん性は認められなかった。(参照 2、21、31)

#### ② 23 か月間投与試験

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) では、トリプトレリンパモ酸塩の徐放性製剤を 28 日毎 23 か月間筋肉内投与 [120~3,000 µg/kg 体重/月 (4.3~107 µg/kg 体重/日に相当)] し、発がん性試験が実施された。

4.3 µg/kg 体重/日以上投与群で卵巣の萎縮が認められた。

脳下垂体に腫瘍性変化 (下垂体前葉腺腫及び腺癌) が認められ、それにより早期の死亡を含む死亡率の顕著な増加が認められた。下垂体前葉の変化 (限局性の過形成及び微小腺腫) は、リュープロレリン、ナファレリン及びゴセレリン等の GnRH アゴニストでもラットにおいて同様に認められるもので、本薬剤の薬理作用によるものと判断された。

雄ラットにおいて、[II. 6. (3)] で認められた下垂体前葉の所見と同様の変化が、6 か月間を超えた投与においても認められた。(参照 2、21、31)

<sup>8</sup> 筋肉内投与試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

## 8. 生殖発生毒性試験

トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による生殖発生毒性試験の報告はない。

### (1) 生殖毒性試験 (ラット、サル) <参考資料<sup>9)</sup>>

ラット (系統、性別及び匹数不明) 及びサル (品種、性別及び匹数不明) にトリプトレリンを6か月間投与 (投与経路不明、2~2,100 µg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。

いずれも生殖能低下とともに生殖器官の萎縮が認められた。これらの影響は、本剤の薬理作用に起因する生殖機能の低下によるものと考えられたが、2~4か月の回復期間中に概ね回復した。(参照 2、21)

### (2) 妊娠初期及び器官形成期投与試験 (ラット) <参考資料<sup>10)</sup>>

ラット (系統及び匹数不明) にトリプトレリン酢酸塩を皮下投与 (10 µg/kg 体重/日) し、妊娠初期及び器官形成期試験が実施された。投与は妊娠 1~6 日及び器官形成期の前半に当たる妊娠 7~12 日に行われた。

両期間の投与において、黄体数及び着床前胚損失率に高値が認められたが、平均着床数に変化はなかった。

妊娠 1~6 日の投与では、平均胎児体重の顕著な減少 (約 50%) や胎児の発達遅延 (骨化遅延) が認められた。

両期間の投与において、妊娠期間の延長が認められた。妊娠 1~6 日の投与では出生児の体重や生後の哺育児発達に異常が認められなかったことから、妊娠期間の延長は胎児の発達遅延を代償する変化と見受けられた。

一方、妊娠 7~12 日の投与では、妊娠 20 日までは胎児の発達に対する悪影響が出現しなかったものの、自然分娩させた母動物には分娩遅延や難産などの顕著な影響が観察され、生まれた児のほとんどは死産であった。

投与期間中の母動物へのエストラジオールやプロゲステロンの補助的投与は、トリプトレリンのこれらの作用を防ぐことができなかった。(参照 31)

### (3) 発生毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>11)</sup>>

妊娠マウス (系統及び匹数不明) にトリプトレリンを妊娠 6~15 日に皮下投与 (2~200 µg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

母毒性、胎児毒性、胚毒性及び催奇形性作用は認められなかった。(参照 2、21)

### (4) 発生毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>12)</sup>>

妊娠ラット (系統及び匹数不明) にトリプトレリンを妊娠 6~15 日に皮下投与 (10

<sup>9)</sup> 詳細不明のため参考資料とした。

<sup>10)</sup> 皮下投与試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

<sup>11)</sup> 皮下投与試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

<sup>12)</sup> 皮下投与試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

μg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

母毒性、胎児毒性、胚毒性及び催奇形性は認められなかった。(参照 2、21)

妊娠ラット(系統及び匹数不明)にトリプトレリンを妊娠 6 日～15 日に皮下投与(100 μg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。

母毒性として、投与期間中における体重増加量の減少、及び胎児毒性として、吸収胚数の増加が認められた。(参照 2、21)

#### (5) 発生毒性試験(ラット、ウサギ) <参考資料<sup>13)</sup>>

ラット(系統及び匹数不明)及びウサギ(品種及び匹数不明)にトリプトレリン酢酸塩を皮下投与(0.4～10 μg/kg 体重/日及び0.5～50 μg/kg 体重/日、いずれも投与期間不明) し、発生毒性試験が実施された。

いずれの種においても母体毒性は認められなかった。

黄体数の高値に関連して、着床前胚損失率が全ての投与群で上昇したが、平均着床数や同腹児数に影響はなかった。(参照 31)

### 9. その他の試験

#### (1) 皮膚刺激性試験(ウサギ)

ウサギ(NZW 種、約 5 か月齢、雌 3 匹)の剪毛した背部及び側部の皮膚に、脱イオン水で湿らせたトリプトレリン酢酸塩を 2 層のガーゼパッチ(2.5 cm×2.5 cm)を用いて半閉塞の状態でも適用(500 mg)した。4 時間後にパッチを除去し、被験部位を脱イオン水で清拭した後、72 時間後までドレイズ法に従い皮膚刺激性が評価された。

試験期間中、紅斑及び浮腫等の刺激性変化は認められなかった。(参照 2、24)

#### (2) 眼刺激性試験(ウサギ)

ウサギ(NZW 種、約 6 か月齢、雄 2 匹及び雌 1 匹)を用いて、トリプトレリン酢酸塩を片方の眼の結膜嚢に点眼[0.1 mL(10.7 mg 相当)]し、もう一方の目を対照として投与 72 時間後まで角膜、虹彩及び結膜を観察してドレイズ法に従い眼刺激性及び腐食性を評価した。

試験期間中のいずれの時点においても角膜混濁及び虹彩炎は認められなかった。角膜刺激性は、3 例中 3 例で認められたが、48 時間以内に消失した。OECD405<sup>14)</sup>では、Non irritant(非刺激性)に区分された。(参照 2、25)

#### (3) 皮膚感作性試験(マウス)

マウス(CBA/J 系、約 8 週齢、体重約 20～25g、雌 5 匹/群)を用いて、局所リンパ節試験(LLNA: Local Lymph Node Assay)により、トリプトレリン酢酸塩の皮膚感作性が調べられた。トリプトレリン酢酸塩分散液を 3 日間連続で両耳の表面に塗布投与(0、

<sup>13)</sup> 皮下投与試験であり、詳細不明のため参考資料とした。

<sup>14)</sup> OECD の化学物質試験法ガイドライン 405(急性眼刺激性/腐食性試験)に準拠。

25、50又は75%、25 µL/耳、溶媒：プロピレングリコール) し、試験開始後6日に細胞増殖マーカー物質の<sup>3</sup>H標識メチルチミジンを尾静脈から注射(0.25 mL/匹)して約5時間後に安楽死させた。耳介のリンパ節を摘出して細胞懸濁液を調製し、取り込まれた<sup>3</sup>H-メチルチミジンの総放射活性をLSCで測定し、感作性指数(SI: Sensitization Index<sup>15</sup>=投与群のdpm<sup>16</sup>/対照群のdpm、陽性: SI≥3)が求められた。

トリプトレリン酢酸塩投与群のSIから、マウスに対して感作性を示さないと考えられた。(参照2、26)

#### (4) 安全性試験(豚) ①<参考資料<sup>17</sup>>

児を離乳して3日以内の経産豚(品種不明、雌8頭/群)にトリプトレリン酢酸塩のゲル製剤を単回膈内投与(トリプトレリンとして0、200又は1,400 µg/頭)し、豚に対する安全性試験が実施された。投与0(投与前)、2~3及び5~6時間後並びに投与2日後の剖検前に採血した。本試験は、LH濃度測定試験[II.2.(4)]とともに実施されている。

一般状態では、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

体重では、授乳終了に伴う乳腺組織の急速な退縮により全例で体重低下が認められたが、群間での差は認められず、投与による影響は認められなかった。

摂餌量は、全例で試験期間を通して安定しており、投与による変化は認められなかった。

血液学的検査及び尿検査では、異常な所見は認められなかった。

血液生化学的検査では、Globが全例で、CPKが投与前の200 µg/頭投与群を除く全例で参照範囲よりも高かった。CPKの上昇はストレスによるものと考えられた。これらの所見を除き、異常な所見は認められなかった。

内分泌検査では、血清中のLH、エストラジオール及びプロゲステロンの濃度に異常な所見は認められなかった。(LH濃度に関する詳細は、LH濃度測定試験[II.2.(4)]に記載)

剖検では、投与に起因すると考えられる異常な所見は認められなかった。卵巢の剖検では排卵状態が調べられ、投与群の排卵数が対照群に比べて多かったが統計的に有意な差ではなかった。

臓器重量では、1,400 µg/頭投与群の腎臓で絶対重量の増加が認められたが、相対重量では統計的に有意な差は認められなかった。

病理組織学的検査では、膈組織の炎症(0、200及び1,400 µg/頭投与群でそれぞれ2、4及び3頭)が認められたが、用量依存性がなく軽度であり毒性影響ではないと考えられた。投与に起因する変化は認められなかった。(参照2、19)

<sup>15</sup> OECD TG429では、Stimulation Indexと記載されている。

<sup>16</sup> disintegrations per minute: 1分当たりの崩壊数

<sup>17</sup> 豚に対する安全性試験であり、一般的な毒性試験とは異なることから参考資料とした。

#### (5) 安全性試験 (豚) ②<参考資料<sup>18)</sup>>

米国内5施設において、児を離乳して4日後の経産豚(経産回数1~7回、投与群:雌503頭、プラセボ投与群:雌502頭)を用いたトリプトレリン酢酸塩のゲル製剤(MC濃度:1.2%)の膈内投与〔トリプトレリンとして0(プラセボ投与群)又は200µg/頭〕による臨床試験が実施された。投与約22時間後に全ての群の動物に人工授精を行い、繁殖安全性が調べられた。

妊娠率(85.08:77.83%)、分娩率(83.31:75.49%)、一腹出生時体重(16.59:15.46(kg))及び一腹総子豚数(12.20:11.59)では、プラセボ投与群に比べて投与群の方が統計的<sup>19)</sup>に有意に高い数値を示した(投与群のデータ:プラセボ投与群のデータ)。

非妊娠率<sup>20)</sup>、妊娠期間、一腹死産子豚数、一腹ミイラ化子豚数、一腹生産子豚数、一腹離乳前死亡数、一腹離乳時体重、離乳~発情までの日数及び一腹離乳子豚数では、投与による影響は認められなかった。(参照2、8、27、28)

### 10. ヒトにおける知見

#### (1) ヒトにおけるトリプトレリンの影響

ヒトの臨床例では、反復非経口投与による下垂体脱感作用及び血清中の性ステロイドホルモン濃度の低下を伴う性腺抑制作用が副作用として確認されている。(参照8)

トリプトレリンは、非経口投与によりヒトの医療に使用され、忍容性が高いことが報告されている。観察された副作用は、可逆的で比較的小さな影響であり、それらはいずれも二次的な薬理作用によるもので、骨量減少及び性欲喪失(男性及び女性)並びに月経停止、ほてり、膈の乾燥、一過性頭痛、軽度不眠、情緒不安定及び体重の微増(女性)であったと報告されている。(参照8)

前立腺がん患者におけるトリプトレリンの長期投与において精巣の変化が報告されている。(参照2、21)

<sup>18)</sup> 豚に対する安全性試験であり、一般的な毒性試験とは異なることから参考資料とした。

<sup>19)</sup> 統計は投与の失宜や記録ミス等を除いて実施されている。

<sup>20)</sup> 非妊娠率は、(妊娠雌数-分娩雌数)÷妊娠雌数×100により算出された。

### III. 国際機関等の評価

#### 1. EMA における評価

トリプトレリンは、デカペプチドであり、投与動物由来の食品中に残留しうるトリプトレリンは、ヒトの消化管内でアミノ酸に分解され、吸収されないと考えられる。EMEA は、このことに照らして、安全性に関する一連の試験の資料は提供されなかったとしている。(参照 8)

##### (1) 薬理学的一日摂取許容量 (ADI) について

経口摂取によるトリプトレリンのヒトへのばく露は無視できると考えられることから、薬理学的 ADI を設定する必要はないと考えられた。これは薬理学的 ADI の設定に関する CVMP ガイドラインに一致している。(参照 8)

##### (2) 毒性学的 ADI について

MRL の設定のために通常実施される標準的な毒性試験は提供されなかったが、食品中に残留してもヒト消化管内で不活化されると考えられるため、提出された毒性試験の資料で十分であると考えられた。これは、「ヒト食品中残留動物用医薬品の安全性を評価する試験」に関する VICH ガイドライン「試験への一般的アプローチ (VICH GL33)」に沿ったものであり、「データを提出する必要がある科学的な理由」の提供と認められるものであった。(参照 8)

経口バイオアベイラビリティが極めて低く、経口によるヒトの全身ばく露は無視できると考えられることから、トリプトレリン酢酸塩の毒性学的 ADI を設定する必要はないと考えられた。(参照 8)

##### (3) 微生物学的 ADI について

デカペプチドであるという本物質の化学的性質により、微生物学的影響は想定されないことから、微生物学的 ADI の設定は必要ではないと考えられた。(参照 8)

以上のように、EMA は、トリプトレリン酢酸塩の ADI を設定する必要はないと判断している。(参照 8)

また、EU では、トリプトレリンと構造的に類似する GnRH (ゴナドレリン) 及びその他の GnRH アナログが、以前実施された EMEA の評価 (参照 20、29) を受けて、全ての食用動物種において「MRL 設定不要物質」に区分されており (参照 8)、トリプトレリン酢酸塩についても、同様の区分とされている。(参照 30)

#### 2. FDA における評価

FDA は、トリプトレリン酢酸塩ゲル製剤の離乳後雌豚への使用に関するヒトにおける食品安全性を評価した。

文献におけるトリプトレリン及び GnRH アナログに関する知見やヒト用医薬品の使用に関する知見とともに、ラットを用いた 45 日間亜急性毒性試験は、ヒトが製剤投与した雌豚の可食組織を摂食した場合において、トリプトレリンの経口バイオアベイラビ

リティが、他の GnRH アナログと同様に極めて低いという十分な証拠を与えていると考えられた。

また、トリプトレリンが *in vivo* では分解を受けやすい小ペプチドであることから、FDA は残留濃度や代謝物の同定のための試験は相応ではないと考え、ワーストケースを想定した豚の組織中最大残留濃度から求めたヒトの最大ばく露量 (0.128 µg/kg 体重/日) とラットを用いた 45 日間亜急性毒性試験における経口投与での無作用量 (4 µg/kg 体重/日) を比較し、十分なばく露マージンがあると結論付けている。この結論は、ばく露期間及び種間の相違に関する以下の考察に基づいている。その結果、FDA では、離乳後雌豚におけるトリプトレリン酢酸塩ゲル剤の使用は、休薬なしでもヒトにおける食品安全性に関する懸念とはならないと結論付けている。(参照 28)

- ① 45 日間亜急性毒性試験は、慢性ばく露の影響を扱うのに適切に設定されており、長期間ばく露による影響が認められない。
- ② 哺乳動物の GnRH は、ヒトの GnRH に類似し、受容体を介しての作用機序が動物種間で同様であり、種特異性はない。

#### IV. 食品健康影響評価

##### 1. 薬物動態及び残留性について

豚を用いた薬物動態試験において、血漿中トリプトレリン濃度は静脈内投与では投与36時間後までに、腔内投与では異常値を除き投与8時間後までに、全例で定量限界未満となった。

LH濃度を測定した薬理試験において、ラットへの単回皮下投与及び豚への単回腔内投与により、血清中LH濃度の上昇が認められたが、ラットへの単回強制経口投与では血清中LH濃度への影響は認められなかった。強制経口投与では、デカペプチドであるトリプトレリンは消化管内で分解され、そのLH放出刺激作用が消失したものと考えられた。

EMAは、一連の動物での薬物動態データによりGnRHアナログが速やかに排泄されることが示されており、これはトリプトレリンの腔内投与後の雌豚における血中LH濃度のデータと一致するとして、トリプトレリンの安全性評価における残留試験の省略は妥当であると判断している。また、食品中に残留したトリプトレリンはヒトの消化管内で不活性なフラグメントに分解されると考えている。

FDAは、トリプトレリンが*in vivo*では分解を受けやすい小ペプチドであることから、残留濃度や代謝物の同定のための試験は相応ではないと考え、トリプトレリン酢酸塩製剤を投与した雌豚の可食組織におけるワーストケースの残留濃度から算出した摂食によるヒトへのばく露量を評価し、消費者の安全を確保するための十分なマージンがあると結論づけている。

食品安全委員会は、トリプトレリン酢酸塩を用いた残留試験は実施されていないが、豚を用いた腔内投与による薬物動態試験において、血漿中トリプトレリン濃度が投与8時間後には定量限界未満となること、並びに、ラットに対する単回及び反復強制経口投与によるLH濃度測定試験において、経口投与による血清中LH濃度への影響は認められず、トリプトレリンは消化管内で分解されると考えられることから、経口バイオアベイラビリティは低く、食品を介したばく露による影響は無視できると考えた。

##### 2. 毒性学的又は薬理学的影響について

トリプトレリン酢酸塩を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。しかし、トリプトレリンパモ酸塩を用いた各種遺伝毒性試験において陰性の結果が報告されており、かつ、トリプトレリンは消化管内で分解されると考えられることから、トリプトレリン酢酸塩は*in vivo*で遺伝毒性を示す懸念は低く、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えた。

ラットを用いた強制経口及び皮下投与によるトリプトレリン酢酸塩のLH濃度測定試験 [II. 2. (2)] 及び45日間亜急性毒性試験 [II. 6. (1)及び(2)] において、皮下投与 (4 µg/kg 体重/日) では、投与2時間後に明確な血清中LH濃度の上昇が認められ、投与期間終了時点では血清中のその他の性ホルモン濃度の変化及び生殖器官等への毒性影響が認められた。しかし、強制経口投与 (最高用量4 µg/kg 体重/日) では試験期間を通して毒性影響は認められず、血清中の性ホルモン濃度の変化も認められなかったことから、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性影響は無視できるものと考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、トリプトレリン酢酸塩を用いた経口投与による発がん性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていないが、食品健康影響評価に当たっては、トリプトレリン酢酸塩の経口投与による毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要性はないと考えた。

### 3. ADIの設定について

以上のように、トリプトレリン酢酸塩は、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ること、及び、消化管内で分解されるため、経口バイオアベイラビリティが低く、食品を介したヒトへのばく露は無視できると考えられることから、食品安全委員会は、トリプトレリン酢酸塩については、ADIを特定する必要はないと判断した。

<別紙1：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CL	クリアランス値
$C_{max}$	最高濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
CVMP	欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EMA (EMEA)	欧州医薬品庁（欧州医薬品審査庁）
FDA	米国食品医薬品庁
FSH	卵胞刺激ホルモン
Glob	グロブリン
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LH	黄体形成ホルモン
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
RIA	放射免疫測定法、ラジオイムノアッセイ
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

<参照>

1. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 申請書 (非公表)
2. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料概要 (非公表)
3. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Ed., 2013
4. グッドマン・ギルマン薬理書 第12版 廣川書店
5. EMEA: DESLORELIN ACETATE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report, 2002.
6. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 参考資料1 (非公表)
7. Millar RP: GnRHs and GnRH receptors. *Animal Reproduction Science*, 2005; 88: 5-28.
8. EMA CVMP: Triptorelin acetate (all food producing species), European public MRL assessment report (EPMAR), 2014.
9. ファイザー株式会社: 医薬品添付文書「ナサニール®点鼻液 0.2%」、2009年6月改訂第2版.
10. 武田薬品工業株式会社: 「リュープリン®注射用 1.88 mg、リュープリン®注射用 3.75 mg、リュープリン®注射用キット 1.88 mg、リュープリン®注射用キット 3.75 mg 「タケダ」」、2015年9月改訂第21版
11. Ezan E, Drieu K, Chaperat M, Rougeot C and Dray F: Radioimmunoassay of [D-Trp<sup>6</sup>]-luteinizing hormone-releasing hormone: its application to animal pharmacokinetic studies after single injection and long-acting formulation administration. *Regulatory Peptides*, 1986; 14: 155-167.
12. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料4 (非公表)
13. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 参考資料3 (非公表)
14. Watson Laboratories, Inc.: Trelstar, Triptolerin pamoate, Prescribing information, 2013.
15. Müller FO, Terblanchè J, Schall R, van Zyl Smit R, Tucker T, Marais K, et al.: Pharmacokinetics of triptorelin after intravenous bolus administration in healthy males and in males with renal or hepatic insufficiency. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1997; 44: 335-341
16. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料1 (非公表)
17. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料6 (非公表)
18. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料2 (非公表)

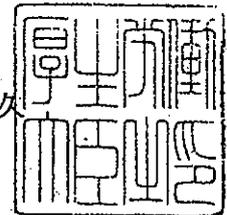
19. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 3 (非公表)
20. EMEA: GONADOTROPHIN RELEASING HORMONE (GONADORELIN), Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report. 公表年月日不明
21. Watson Laboratories, Inc.: Trelstar, Triptolerin pamoate, Product Monograph, 2009.
22. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 5 (非公表)
23. Clearsynth Labs Pvt. Ltd.: Triptorelin acetate, Material Safety Data Sheet.
24. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 8 (非公表)
25. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 9 (非公表)
26. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 10 (非公表)
27. 日本イーライリリー株式会社. トリプトレリン酢酸塩残留基準値 (インポートトランス) 設定のための資料: 試験資料 7 (非公表)
28. FDA: NADA 141-339, OVUGEL (Triptorelin Acetate Gel), FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, Original new animal drug application, 2012.
29. EMEA: D-PHE<sup>6</sup>-LUTEINIZING-HORMONE-RELEASING-HORMONE, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report.
30. EU Commission: Official Journal of the European Union (EU), COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) No 200/2014 of 3 March 2014, Triptorelin acetate.
31. Australian Government: Australian Public Assessment Report for Triptorelin Acetate, August 2015



厚生労働省発生食 1221 第 1 号  
平成 28 年 12 月 21 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

農薬イミダクロプリド  
農薬オキサチアピプロリン  
農薬キンクロラック  
農薬クロフェンテジン  
動物用医薬品スピラマイシン  
動物用医薬品及び飼料添加物タイロシン  
農薬及び動物用医薬品デルタメトリン及びトラロメトリン  
動物用医薬品トリプトレリン酢酸塩  
動物用医薬品ペグボビグラスチム

平成 29 年 2 月 6 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 12 月 21 日付け厚生労働省発生食 1221 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくペグボビグラスチムに係る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。

# ペグボビグラスチム

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

## 1. 概要

(1) 品目名：ペグボビグラスチム（ペグ化遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子）  
[ Pegbovigrastim ]  
(PEGylated Bovine Granulocyte Colony Stimulating Factor)

## (2) 用途：免疫賦活剤

遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子に、ポリエチレングリコール (PEG) 分子を結合させることで活性の持続時間を延長させたものであり、成熟好中球の産生増大や機能活性化を促し免疫系を刺激すると考えられている。乳牛における分娩後1か月以内の臨床型乳房炎の発症予防に用いられる。

海外では、動物用医薬品として米国、カナダ、EU等で承認されている。

## (3) 化学名及びCAS番号

L-Methionyl-[133-{4-(1-[methoxy-polyethylene glycolyl-carbonyl-aminoethoxy]iminoethyl)-L-phenylalanine}]bovine granulocyte colony-stimulating factor (IUPAC)

Colony-stimulating factor, granulocyte [methionyl, 133-(4-acetylphenylalanine)](synthetic bovine), 20-kilodalton pegylated  
(CAS : No. 1363409-60-2)

## (4) 構造式及び物性

ペグボビグラスチムのアミノ酸配列として以下に記載する。遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子のN末端にメチオニンを結合し、133番目をp-アセチルフェニルアラニンに置換することにより、20 kDaポリエチレングリコールでペグ化している。

### アミノ酸配列

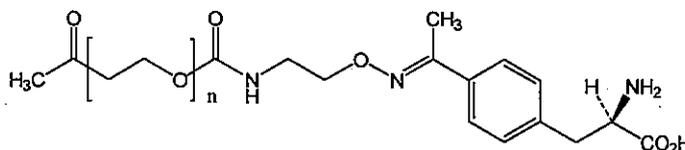
					M	
TPLGPARSLP	QSFLKCLEO	VRKIQADGAE	LQERLCAAHK	LCHPEELMLL	50	
RHSLGIPQAP	LSSCSSQSLQ	LTSCLNQLHG	GLFLYQGGLLQ	ALAGISPELA	100	
PTLDTLQLDV	TDFATNIWLQ	MEDLGAAPAV	QPEQGAMPTF	TSAFQRRAGG	150	
VLVASQLHRF	LELAYRGLRY	LAEP			174	

### ジスルフィド結合部位

36-42    64-74

## 修飾残基 (アミノ酸配列の 133 番目)

4-(methoxyPEGcarbonylaminoethoxyiminoethyl)Phe



分子式  $C_{859}H_{1370}N_{236}O_{248}S_9 \cdot [C_2H_4O]_n$   
分子量 39,260 (平均、n=454)

### (5) 適用方法及び用量

乳牛に対し、分娩前概ね 7 日及び分娩時の 2 回、それぞれ 1 頭当たりペグボビグラスチムとして 15 mg (ペグボビグラスチムとして約 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) を皮下に注射する。

## 2. 食品健康影響評価

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ペグボビグラスチ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。

ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの経口投与による食品を介したばく露による影響は無視できると考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

以上から、食品安全委員会は、ペグボビグラスチムについては、ADI を特定する必要はないと判断した。

## 3. 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、カナダ、EU 及びニュージーランドにおいて残留基準を設定する必要がないと判断されている。

## 4. 基準値の取扱い

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないこととする。

(参考)

これまでの経緯

平成28年 6月 2日	インポートトレランス申請(牛)
平成28年 6月15日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成28年11月15日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成28年12月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年12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

答申

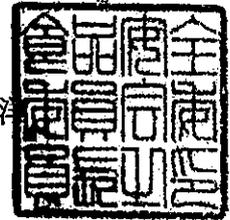
ペグボビグラスチムについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが妥当である。



府食第680号  
平成28年11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28年6月14日付け厚生労働省発食0614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ペグボビグラスチ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

ペグボビグラスチムの一日摂取許容量を特定する必要はない。

動物用医薬品評価書

ペグボビグラスチム

2016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	3
○第193回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿	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	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. 薬物動態に関連する知見	8
(1) 薬物動態及び薬力学試験(ラット)	8
(2) 薬力学試験(牛)	9
(3) rhG-CSF及びPEG rhG-CSFを用いた薬物動態に関連する知見(ラット)	10
(4) rhG-CSF及びPEG rhG-CSFを用いた薬物動態に関連する知見(ヒト)	11
2. 残留試験	13
(1) ペグボビグラスチムの牛の組織及び乳汁への残留性について<参考資料>	13
(2) ペグボビグラスチムを投与した牛由来の食肉又は乳汁中の残留性について<参考資料>	13
3. 毒性試験	14
(1) ペグボビグラスチム	14
(2) rhG-CSF	14
4. 一般薬理試験	18
5. その他の試験	19
(1) 眼刺激性試験	19
(2) 皮膚刺激性試験	19
(3) 遺伝子組換えによる影響	20
(4) 抗原性について	20
(5) ペグボビグラスチムの胃液中での分解性( <i>in vitro</i> )	20
(6) PEGの毒性について	21
6. 微生物学的影響に関する試験	21

7. ヒトにおける知見 (rhG-CSF 及び PEG rhG-CSF) .....	21
8. 安全性試験 .....	22
(1) 安全性試験 (牛) ①<参考資料> .....	22
(2) 安全性試験 (牛) ②<参考資料> .....	22
 III. 国際機関等における評価 .....	24
1. EMA における評価 .....	24
2. FDA における評価 .....	24
 IV. 食品健康影響評価 .....	25
・別紙：検査値等略称 .....	26
・参照 .....	27

**<審議の経緯>**

- 2016年 6月 2日 インポートトレランス申請  
2016年 6月 15日 厚生労働大臣から残留基準設定（インポートトレランス）に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0614 第1号）、関係資料の接受  
2016年 6月 21日 第611回食品安全委員会（要請事項説明）  
2016年 7月 22日 第193回動物用医薬品専門調査会  
2016年 9月 27日 第623回食品安全委員会（報告）  
2016年 9月 28日 から10月27日まで 国民からの意見・情報の募集  
2016年 11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  
2016年 11月 15日 第629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>**

（2016年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

**<第193回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>**

澤田 純一

## 要 約

免疫賦活剤である「ペグボビグラスチム」(CAS No.1363409-60-2、ペグ化遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子)について、ペグボビグラスチムのインポートトレランス (IT) 申請資料、EMA 評価書 (EPMAR) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた薬物動態及び薬力学試験において、ペグボビグラスチムの経口投与による(皮下投与に対する相対的な)バイオアベイラビリティは、ECLイムノアッセイの定量限界値を用いて算出したとしても0.08%以下であり、無視できる程度であった。また、ラット及び牛を用いた薬力学試験において、皮下投与では好中球数の増加がみられたものの、強制経口投与では有意な増加はみられなかった。

ペグボビグラスチムを用いた各種毒性試験は実施されていないが、フィルグラスチム(遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子)を用いた遺伝毒性試験において、全て陰性の結果が示されており、また、ペグボビグラスチムは消化管内で分解され、そのバイオアベイラビリティも低いことから、ペグボビグラスチムについては、*in vivo*での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

ペグボビグラスチムを用いた残留試験は、実施されていない。また、フィルグラスチムを用いた亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果が報告されているが、いずれも経口投与で実施されていない。しかし、人工胃液を用いた分解試験において、ペグボビグラスチムは、人工胃液中で30分以内に消化、分解されることが示された。したがって、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの経口投与による食品を介したばく露による影響は無視できると考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

以上から、食品安全委員会は、ペグボビグラスチムについては、ADIを特定する必要はないと判断した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

免疫賦活剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ペグボビグラスチム<sup>1</sup> (ペグ化遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子)

英名：Pegbovigrastim (PEGylated Bovine Granulocyte Colony Stimulating Factor)

(参照 1)

### 3. 化学名

IUPAC

英名：L-methionyl-[133-(4-(1-[methoxy-polyethylene glycolyl-carbonyl-aminoethoxy]iminoethyl)-L-phenylalanine)]bovine granulocyte colony-stimulating factor

CAS (No. 1363409-60-2)

英名：Colony-stimulating factor, granulocyte [methionyl, 133-(4-acetylphenylalanine)](synthetic bovine), 20 kilodalton pegylated

(参照 1)

### 4. 分子式<sup>2</sup>

$C_{859}H_{1370}N_{236}O_{248}S_9 \cdot [C_2H_4O]_n$   $n=454$  (平均)

(参照 1)

### 5. 分子量<sup>3</sup>

約 40,600、

約 39,400 (理論値)

(参照 1)

<sup>1</sup> 原薬の規格としてペグボビグラスチムの純度は93%以上に、不純物(ボビグラスチム、酸化体及び多量体等)は一定量以下に管理されている。

<sup>2</sup> ポリエチレングリコール(PEG)のエチレングリコール鎖の重合度により異なる。

<sup>3</sup> 分子式と同様、PEGのエチレングリコール鎖の重合度により異なる。ペグ化前の遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子の分子量は、19,144である。

## 6. 構造式

Sequence

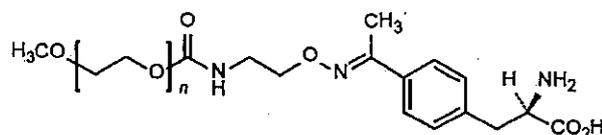
					M
TPLGPARSLP	QSFLKCLEQ	VRKIQADGAE	LQERLCAAHK	LCHPEELMLL	50
RHSLGIPQAP	LSSCSSQSLQ	LTSCLNQLHG	GLFLYQGLLQ	ALAGISPELA	100
PTLDTLQLDV	TDFATNIWLQ	MEDLGAAPAV	QFQGAMPTF	TSAFORRAGG	150
VLVASQLHRF	LELAYRGLRY	LAEP			174

Disulfide bridges

36-42      64-74

Modified residues

$\frac{E}{133}$   
4-(methoxyPEGcarbonylaminoethoxyiminoethyl)Phe



(参照 1)

## 7. 使用目的及び使用状況

ペグボビグラスチムは、ポリエチレングリコール (PEG) 分子を結合させた遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子である。その本質は、牛顆粒球コロニー刺激因子の N 末端のメチオニンが保持され、133 位<sup>4</sup>のアミノ酸を p-アセチルフェニルアラニンに置換した 175 のアミノ酸から成るタンパク質を、20 kDa の PEG でペグ化したものである。ペグボビグラスチムは、内因性の牛顆粒球コロニー刺激因子のアミノ酸一次配列とほぼ同一 (98%超) であり、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子のアミノ酸配列とは 81%が相同である。(参照 1、2)

顆粒球コロニー刺激因子は、生体内で単核白血球、内皮細胞及び線維芽細胞から分泌されるサイトカインの一つで、好中球の顆粒球のみに影響を及ぼし、好中球の増殖及び骨髄中の前駆幹細胞からの分化を刺激する。顆粒球コロニー刺激因子をペグ化することにより、タンパク質の分子量が大きくなり、分解及び腎クリアランスが低減されることから、ペグ化顆粒球コロニー刺激因子の活性の持続時間は延長される。(参照 1) これらのことから、ペグボビグラスチムは、牛において、骨髄系幹細胞からの成熟好中球の産生を増大させ、生体内を循環する成熟好中球の機能を活性化し、その結果、免疫系を刺激するために用いられる。(参照 2)

動物用医薬品として、ペグ化遺伝子組換え牛顆粒球コロニー刺激因子を有効成分とする製剤は、日本では承認されていない。海外では、周産期の乳牛における臨床型乳房炎発症率の軽減を効能又は効果とする製剤について、米国、カナダ、EU 等で既に承認されており、豪州等では承認申請又は審議が行われている。製剤の用法及び用量は、乳牛 1 頭 1 回当たり 15 mg のペグボビグラスチムの皮下投与である。(参照 1)

ヒト用医薬品として、海外において、ペグ化遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の製剤は既に承認されている。日本では、遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の製剤及びペグ化遺伝子組換えヒト顆粒球コロニー刺激因子の製剤が既に承認されている。(参照 1、3、4、5)

<sup>4</sup> N 末端のメチオニンを 0 位として記述。

今般、インポートトレランス (IT) 申請に伴い、厚生労働大臣からペグボビグラスチ  
ムの残留基準の設定に係る評価要請がなされた。

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、IT 申請資料、欧州医薬品庁 (EMA) の評価書 (EPMAR) 等を基に、ペグボビグラスチムの毒性等に関する主な知見を整理した。(参照 1~9)

なお、本評価書における牛及びヒトの顆粒球コロニー刺激因子の略称を表 1 にまとめた。

検査値等略称は、別紙に示した。

表 1 牛及びヒトの顆粒球コロニー刺激因子の種類及び略称

種類	牛	ヒト
顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)	hG-CSF	hG-CSF
遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子 (rG-CSF)	rbG-CSF 成分名：ボビグラスチム <sup>5</sup>	rhG-CSF 成分名：レノグラスチム <sup>6</sup> 、 フィルグラスチム <sup>7</sup> rhG-CSF(置換) <sup>8</sup>
ペグ化遺伝子組換え顆粒球コロニー刺激因子 (PEG rG-CSF)	PEG rbG-CSF 成分名：ペグボビグラスチム	PEG rhG-CSF 成分名：ペグフィルグラスチム <sup>9</sup> PEG rhG-CSF(T133pAF 置換) <sup>10</sup>

### 1. 薬物動態に関連する知見

[1. (1)] に示すとおり、ペグボビグラスチムを用いた薬物動態及び薬力学試験において好中球数の測定により薬学的評価が可能であることが示唆されたことから、[1. (2)] のとおり、牛における薬学的評価が実施された。(参照 1)

#### (1) 薬物動態及び薬力学試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹/群) を用いてペグボビグラスチムの単回皮下投与 (250 µg/kg 体重) 又は単回強制経口投与 (2,500 µg/kg 体重) 試験を実施した。対照群には、賦形剤のみを皮下投与した。投与前並びに投与 0.25、1、2、4、12、24、48、72、96 及び 120 時間後の好中球絶対数を自動細胞計数器により測定し、血清中のペグボビグラスチム濃度を電気化学発光 (ECL) イムノアッセイにより定量した (定量限界: 46.9 ng/mL)。

経口投与群では、好中球絶対数は投与 120 時間後までに投与前の最大 2 倍となった

<sup>5</sup> ペグボビグラスチムと同じ配列を有しペグ化されていない rbG-CSF を、本評価書では「ボビグラスチム」として記載した。

<sup>6</sup> 174 個のアミノ酸で構成される分子量約 20,000 の糖タンパク質で、天然型 hG-CSF とアミノ酸配列は一致している。133 位のスレオニンに糖鎖を有する。(参照 1、3)

<sup>7</sup> 175 個のアミノ酸で構成される分子量約 19,000 の糖タンパク質で、N末端のメチオニンが保持されたもの。(参照 1、4)

<sup>8</sup> N末端に 4 つのアミノ酸 (メチオニン-アルギニン-グリシン-セリン) が付加し、17 位のシステインがアラニンに置換したもの。(参照 1)

<sup>9</sup> フィルグラスチムの N末端に 20 kDa のモノメトキシポリエチレングリコールを結合させたもの。(参照 1)

<sup>10</sup> 天然型 hG-CSF の 133 位のアミノ酸を p-アセチルフェニルアラニンに置換し、20 kDa のモノメトキシポリエチレングリコールを結合、N末端のメチオニンが保持されたもの。(参照 1)

が、有意差はみられなかった。皮下投与群では、投与4時間後から顕著に増加し、投与12時間後に有意 ( $p=0.01$ ) となった。さらに、その後も増加を続け、投与24~72時間後に最高値に達し、その値は投与前の約10倍となった。

経口投与群では、血清中のペグボビグラスチム濃度は投与後120時間にわたり定量限界未満であった。皮下投与群では、投与2~4時間後には顕著に上昇し、その後も上昇を続け、投与12~24時間後に最高値 (約20,000 ng/mL) に達した。(参照1、2)

皮下投与によるペグボビグラスチムの薬物濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-72}$ ) は  $420,000 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$  ( $420 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) であり、経口投与による AUC (全例が定量限界値:  $46.9 \text{ ng/mL}$  と仮定) と比較すると、経口投与による (皮下投与に対する相対的な) バイオアベイラビリティは、ECLイムノアッセイの定量限界値を用いて算出した場合、0.08%であることが示唆された。このことから、EMA は、ペグボビグラスチムの経口投与によるバイオアベイラビリティは無視できる程度であると結論付けている。(参照2)

## (2) 薬力学試験 (牛)

### ① ペグボビグラスチム及び rbG-CSF を用いた薬力学試験

泌乳牛 (ホルスタイン種、4~5頭/群) にペグボビグラスチム又は rbG-CSF (ボビグラスチム) を単回皮下投与 (いずれも  $20 \mu\text{g/kg}$  体重) し、薬力学試験が実施された。投与前及び投与14日後までの好中球数を測定した。対照群には、緩衝液のみを投与した。

その結果、ボビグラスチム投与群では、好中球数は、投与12時間後に最高値に達し、投与60時間 (2.5日) 後まで、対照群と比較して有意な高値を示した。ペグボビグラスチム投与群では、好中球数は、投与5時間後から対照群と比較して有意な高値を示し、投与36時間後に最高値に達した。その後、投与96時間後まで及びその後のいくつかの測定時点 (投与240、264及び312時間後) で有意に高く、投与12日後まで好中球数の増加がみられた。(参照1)

### ② ペグボビグラスチム及び PEG rhG-CSF を用いた薬力学試験

牛 (交雑種、6~10か月齢、去勢雄及び雌、6頭/群) にペグボビグラスチム、PEG rhG-CSF (ペグフィルグラスチム又は PEG rhG-CSF (T133pAF 置換)) を単回皮下投与 (いずれも  $40 \mu\text{g/kg}$  体重) し、薬力学試験が実施された。投与前及び投与21日後までの好中球数を測定した。対照群には、賦形剤のみを投与した。

その結果、好中球数は、各投与群とも投与4時間後から増加し、投与8時間後にはペグボビグラスチム及びペグフィルグラスチム投与群で対照群と比較して有意な高値を示した。ペグボビグラスチム投与群では投与72時間後に、ペグフィルグラスチム及び PEG rhG-CSF (T133pAF 置換) 投与群では投与48時間後に最高値に達した。いずれの投与群も対照群と比較して投与14日後まで高値を示したが、投与21日後には対照群と同程度まで低下した。(参照1)

### (3) rhG-CSF 及び PEG rhG-CSF を用いた薬物動態に関連する知見 (ラット)

#### ① rhG-CSF を用いた薬物動態試験

ラット (SD 系、6~8 週齢、雌雄、3~5 匹/群) に  $^{125}\text{I}$  標識 rhG-CSF (フィルグラスチム) を単回静脈内投与 ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重) し、薬物動態試験が実施された。血漿中放射活性、トリクロロ酢酸 (TCA) 沈殿画分中放射活性及び免疫反応性放射活性が測定された。また、用量依存性を調べるため、15 及び  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群 (雄 5 匹/群) が設定された。

投与後、血漿中放射活性は、雌雄ともに二相性の減衰を示し、TCA 沈殿画分中放射活性及び免疫反応性放射活性は、投与 1 時間後まで総放射活性の 90% 以上を占め、それ以降は総放射活性に対してより速やかに消失した。消失半減期 ( $T_{1/2}$ )、分布容積 (Vd) 及び AUC に性差はみられなかった。投与量を 15 及び  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重に増加すると、 $T_{1/2}$  及び Vd に変化はみられなかったが、AUC は用量相関的に増加した。投与 10 分後には、血漿、副腎、血液、腎臓、甲状腺、肝臓及び骨髄に高濃度の放射活性が検出されたが、血漿中放射活性濃度の減衰に伴い経時的に減少した。脳、眼、胸腺、脂肪及び骨格筋では、放射活性が検出されたものの、低濃度であった。雌では、生殖器への放射活性の分布がみられた。投与 24 時間後では、放射活性の分布は甲状腺を除き痕跡程度であり、甲状腺における放射活性の増加は代謝産物である遊離  $^{125}\text{I}$  の取り込みによるものと考えられた。また、投与 72 時間後には、投与放射活性の大部分 (雄: 97.7%、雌: 89.3%) が尿中に遊離  $^{125}\text{I}$  として排泄された。(参照 1)

#### ② rhG-CSF を用いた乳汁移行試験

生後 10 日の哺乳中のラット (SD 系、雌 3 匹) に  $^{125}\text{I}$  標識 rhG-CSF (フィルグラスチム) を単回静脈内投与 ( $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重) し、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後の乳汁中放射活性を測定して、乳汁への移行が検討された。

その結果、投与 4~8 時間後をピークとして高分子成分の放射活性がみられた。乳汁中放射活性の成分分析の結果、高分子成分はフィルグラスチム由来成分ではなく、大部分が分子量 50 万以上に相当する放射性成分であったことから、 $^{125}\text{I}$  標識フィルグラスチムの代謝分解により生じた  $^{125}\text{I}$  を取り込んだ生体高分子成分と推定された。(参照 1)

#### ③ rhG-CSF 及び PEG rhG-CSF を用いた薬物動態及び薬力学試験

ラット (系統、性別及び匹数不明) に rhG-CSF (フィルグラスチム) 又は PEG rhG-CSF (ペグフィルグラスチム) を単回静脈内投与 (いずれも  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$  体重) し、薬物動態及び薬力学試験が実施された。

各物質の投与における薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

好中球数は、両物質ともに投与 12 時間後に最高値に達した。しかし、ペグフィルグラスチムでは最高好中球数は投与 24~72 時間後の間も維持され、投与前のレベルに戻ったのは、フィルグラスチムで投与 48 時間後、ペグフィルグラスチムで投与 168 時間後であった。

表 2 ラットにおけるフィルグラスチム又はペグフィルグラスチムの静脈内投与後の薬物動態パラメーター

投与物質	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ )	クリアランス ( $\text{mL/hr/kg}$ )	T <sub>1/2</sub> (hr)	MRT (hr)
フィルグラスチム	2,000	50.0	1.8*	1.7
ペグフィルグラスチム	16,195	6.2	7.1	10.8

\*: 投与2~8時間の時点のデータから算出した。

フィルグラスチム及びペグフィルグラスチムの排泄について検討された。

腎摘出ラットでは、フィルグラスチムのクリアランスが大きく減少した。ある試験では、対照動物では44.5 mL/hr/kgであったが、腎摘出ラットでは9.4 mL/hr/kgに減少したと報告された。また、フィルグラスチムの半減期は、対照動物の1.5時間に対し、腎摘出ラットでは5.3時間に増加した。別の試験では、対照動物のフィルグラスチムのクリアランスが45.1±2.4 mL/hr/kgであったが、両側の腎摘出ラットでは17.2±1.7 mL/hr/kgに有意に減少した。一方、ペグフィルグラスチムの平均クリアランスは腎摘出ラット(9.2±2.7 mL/hr/kg)と対照動物(11.4±1.8 mL/hr/kg)と同様であった。ペグフィルグラスチムのクリアランスは、投与量及び好中球数に依存していた。これらのことから、フィルグラスチムの主な排泄経路は腎臓排泄であることが確認された。ペグフィルグラスチムは、ペグ化により腎糸球体ろ過を受けにくくなり、腎臓からの排泄が大幅に減少するため、好中球による取り込みと分解が主な血中からの消失経路であると考えられた。

また、ペグフィルグラスチムの投与量が多いと飽和状態となり、それ以上に血清中濃度は上昇しなかった。そのため、ペグフィルグラスチムの排泄は投与量及び投与時の好中球数の影響を受け、生体内に好中球数が十分に存在するときは排泄も速やかであり、好中球数が減少しているときは遅くなった。(参照1)

#### (4) rhG-CSF 及び PEG rhG-CSF を用いた薬物動態に関連する知見 (ヒト)

ヒトにおいて、rhG-CSF (フィルグラスチム) の半減期は約3時間である。フィルグラスチムの排泄経路としては、腎臓経由の排泄並びに好中球による取り込み及び分解の2種類がある。PEG rhG-CSF (ペグフィルグラスチム) はフィルグラスチムをペグ化することで分子量及び分子サイズを大きくし、腎糸球体ろ過による排泄を遅らせ、フィルグラスチムの数倍長い半減期を持つことが可能になった。(参照1)

健常ボランティア及び癌患者を対象に、rhG-CSF (フィルグラスチム) の薬物動態試験(投与経路及び投与量不明)が実施された。フィルグラスチムの平均T<sub>1/2</sub>は、163±7.4分であり、顆粒球コロニー刺激因子濃度は投与14~18時間以内にベースラインに戻った。(参照1)

化学療法を受けていない癌患者を対象に、rhG-CSF (フィルグラスチム) の6日間静脈内投与(10~60  $\mu\text{g/kg}$  体重/日)による薬物動態試験が実施された。平均T<sub>1/2</sub>は、5.1

時間 (3.9~6.3 時間) であった。(参照 1)

健常ボランティア (8 名/群) を対象に、PEG rhG-CSF (ペグフィルグラスチム) の単回皮下投与 (30、60、100 又は 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) による薬力学試験が実施された。その結果、投与量及び時間依存的な好中球数の増加がみられた (表 3)。平均作用時間 (好中球数が  $10 \times 10^3/\text{mm}^3$  以上) は、30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重投与群で 5.8 日間、他の投与群 (60、100 又は 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) では 8 日間以上であった。(参照 1)

表 3 健常ボランティアにおけるペグフィルグラスチムの単回皮下投与後の薬力学パラメーター (n=8)

パラメーター	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重)		
	30	100	300
最大好中球数 ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	30.4 (21.0~35.2)	36.7 (29.3~51.1)	50.8 (30.0~96.0)
最大好中球数に達する時間 (日)	2.5 (1.5~2.5)	3.0 (2.0~5.0)	5.0 (4.0~6.0)
作用時間 (日)	5.79 (4.75~9.9)	8.29 (4.67~8.9)	8.79 (6.83~131.8)
基準値影響曲線上面積 ( $\times 10^3/\text{mm}^3 \cdot \text{日}$ )	101 (74~152)	141 (100~189)	223 (134~342)

( ) 内は範囲を示した。

乳癌又は転移性メラノーマ患者で好中球減少症を発症している成人を対象に、高用量の化学療法及び自己骨髄移植後に rhG-CSF (フィルグラスチム) を投与し、薬物動態試験が実施された。被験者には、フィルグラスチム (4~64  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日) を 14 日間連続静脈内点滴又は 21 日間投与 (1 日 4 時間点滴、移植 3 時間後に開始) した。フィルグラスチムの血漿中半減期は、4 時間点滴群では  $198 \pm 134$  分であったが、被験者間におけるクリアランスの変動は大きかった (3.4~106.9  $\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$ )。連続点滴群のフィルグラスチムの全身クリアランスもまた、被験者間の変動が大きかった (1.14~156.86  $\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$ )。しかし、連続点滴群の全被験者において、白血球が回復するとクリアランスが増加した。数学的モデル化を行うことで、クリアランスが二相性であり、腎臓排泄に関連した静的相及び白血球数 (WBC) に伴って変化する好中球介在性クリアランス相があることが判明した。(参照 1)

パクリタキセルを 21 日ごとに  $225 \text{ mg}/\text{m}^2$  の用量で投与されている非小細胞性肺癌患者に、化学療法終了 24 時間後に PEG rhG-CSF (ペグフィルグラスチム) (30、100 又は 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) 又は rhG-CSF (フィルグラスチム) (5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重) を単回皮下投与して、薬物動態試験が実施された。また、化学療法 14 日前に同様に投与した場合の薬物動態と比較した。

結果を表 4 に示した。ペグフィルグラスチムの薬物動態は、化学療法 14 日前に投与した場合と化学療法 24 時間後に投与した場合とでは、大きく異なっていた。各投与量における最高濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は化学療法前後で同程度であったが、化学療法前より化学療法後に投与された方がより低いクリアランスとなる傾向があった。ペグフィルグラスチムのクリアランスは、被験者の好中球数に依存し、各被験者の造血能の回復に依存する

可能性があることが示された。(参照 1)

表 4 非小細胞性肺癌患者に対する化学療法前後 (14 日前又は 24 時間後) のフィルグラスチム (5 µg/kg 体重) 又はペグフィルグラスチム (100 µg/kg 体重) の単回皮下投与後の薬物動態パラメーター

	化学療法	血漿中 C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng · hr/mL)	終末 T <sub>1/2</sub> (hr)	血清クリアランス (mL/hr/kg)
フィルグラスチム	前	15.4 (12.5~37.2)	4.0 (2.0~8.0)	167 (96.6~346)	2.6 (2.4~3.3)	29.9 (14.5~51.8)
	後	10.7 (9.2~15.5)	8.0 (8.0~8.0)	126 (81.9~155)	3.4 (3.1~4.8)	39.6 (32.3~61.1)
ペグフィルグラスチム	前	131 (50.4~172)	24.0 (24.0~36.0)	5,640 (2,490~7,710)	62.1 (47.9~68.6)	17.7 (13.0~40.1)
	後	114 (58.1~203)	72.0 (24.0~96.0)	7,150 (6,320~24,100)	33.2 (30.3~53.8)	14.0 (4.2~15.8)

( ) 内は範囲を示した。

## 2. 残留試験

ペグボビグラスチムを用いた残留試験は、実施されていない。

### (1) ペグボビグラスチムの牛の組織及び乳汁への残留性について<参考資料 11>

申請者によると、牛の体内に残留するペグボビグラスチム濃度は微量であるが、血中の好中球数及び乳汁中の体細胞数 (ほとんどが白血球) はペグボビグラスチム濃度を反映するため、以下のとおり、ペグボビグラスチムの薬力学的指標として使用可能であるとされている。

薬物動態試験 [1. (3)] では、PEG rhG-CSF の投与後、血中の好中球数は速やかに上昇し、投与後 2 週間程度かけて徐々に正常値に戻ったが、PEG rhG-CSF を用いたヒトの知見 [1. (4)] やラットにおける薬物動態及び薬力学試験 [1. (1)] で示唆されるように、血中の好中球数の増加に伴い G-CSF 濃度は速やかに低下することから、ペグボビグラスチムの投与においても好中球数の減衰に先立って血中濃度は低下するものと考えられる。(参照 1)

### (2) ペグボビグラスチムを投与した牛由来の食肉又は乳汁中の残留性について<参考資料 12>

以下のとおり、ペグボビグラスチムを投与した牛由来の食肉又は乳汁中の残留性が申請者により試算されている。

11 通常の残留試験ではないことから、参考資料とした。

12 通常の残留試験ではないことから、参考資料とした。

ペグボビグラスチムは、対象動物である牛に対し、分娩予定7日前及び分娩後24時間以内の2回、1シリンジ（ペグボビグラスチムとして15 mgを含む。）を皮下投与することから、2回目投与直後の食肉又は乳汁を介してヒトが経口摂取した場合が試算された。

#### ① 食肉における残留性について

ペグボビグラスチムは乳牛1頭1回当たり15,000 µgを投与することから、投与直後の投与部位直下の筋肉1 kgに投与した全量が分布すると仮定すると、1,000 g当たり15,000 µg程度が存在すると考えられる。ヒトが当該部位の筋肉を300 g摂取した場合、ペグボビグラスチムの摂取量は4,500 µg (15,000 µg × 300 g / 1,000 g) となる。これを体重当たりに換算すると、成人（体重60 kg）で75 µg/kg体重、子供（体重20 kg）で225 µg/kg体重となる。（参照1）

#### ② 乳汁における残留性について

ペグボビグラスチムを約1週間間隔で2回投与した場合、1回目投与の半減期を1週間とすると、2回投与直後の乳牛体内のペグボビグラスチムの総量は22,500 µg (15 mg × 1.5) となる。乳汁中にrbG-CSFが全く代謝を受けずに全量が投与後7日間で乳汁中に排泄された場合、乳汁中濃度は、投与後7日間の乳生産量を168 L (24 L/日 × 7日) とすると、134 µg/Lとなる。ヒトの1日当たりの乳摂取量を150 mLとすると、ヒトのrbG-CSFの摂取量は20.1 µg/ヒト/日となり、成人（体重60 kg）及び子供（体重20 kg）の摂取量はそれぞれ0.34及び1.01 µg/kg体重となる。実際の投与後の乳出荷は、分娩後5日程度経ってからになるため、たとえ投与した全量が全く代謝を受けずに乳汁中に排泄されたとしても、ヒトの摂取量は上記の試算値より低くなるものと考えられる。（参照1）

### 3. 毒性試験

#### (1) ペグボビグラスチム

ペグボビグラスチムを用いた毒性試験の結果は、報告されていない。

EMAは、ペグボビグラスチムの経口投与時のバイオアベイラビリティが無視できる程度であることから、動物の組織や食品中に残留したペグボビグラスチムは、その摂取によりヒトに対するリスクとはなり得ないとし、毒性試験を求めなかった。（参照2）

#### (2) rhG-CSF

rhG-CSFは、非経口投与によるヒトへの効果を想定しており、非経口投与による各種毒性試験が実施されている。

#### ① 遺伝毒性試験

rhG-CSF（フィルグラスチム）の遺伝毒性試験結果を表5にまとめた。（参照1）

表 5 フィルグラスチムの遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0、8.4、16.9、33.8、67.5、135 µg/plate (-S9)、 0、1.7、3.4、6.8、13.5、27 µg/plate (+S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞	0、16.0、17.6、19.4、21.3、23.5、25.8 µg/mL (±S9) (6、24、48 時間)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	0、10.7、11.7、12.9 mg/kg 体重 単回腹腔内投与 (投与 18 時間後)	陰性

食品安全委員会は、PEGボビグラスチムを用いた遺伝毒性試験は実施されていないものの、フィルグラスチムを用いた遺伝毒性試験において全て陰性の結果が示されており、また、PEGボビグラスチムは消化管内で分解され、そのバイオアベイラビリティも低いことから、PEGボビグラスチムについては、*in vivo*での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

② 急性毒性試験 (マウス、ラット及びサル)

rhG-CSF (フィルグラスチム) の半数致死量 (LD<sub>50</sub>) を表 6 に示した。

表 6 フィルグラスチムの急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD <sub>50</sub> (µg/kg 体重)
マウス	雌雄	経口	> 3,000
	雌雄	静脈内	> 3,000
	雌雄	腹腔内	> 3,000
	雌雄	皮下	> 3,000
ラット	雌雄	経口	> 3,000
	雌雄	静脈内	> 3,000
	雌雄	腹腔内	> 3,000
	雌雄	皮下	> 3,000
サル	雌雄	静脈内	> 3,000

マウス及びラットでは、最高用量 (3,000 µg/kg 体重) 投与群においても一般状態、体重及び剖検所見に異常はみられなかった。

サルでは、一般状態、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的所見に投与に関連した異常はみられなかった。血液学的検査では、投与 7 日後に 1,000 及び 3,000 µg/kg 体重投与群で WBC の増加傾向がみられたが、投与 14 日後には正常範囲内となった。(参照 1)

③ 亜急性毒性試験<参考資料<sup>13)</sup>>

ラットにおける rhG-CSF (フィルグラスチム又は rhG-CSF(置換)) の亜急性毒性試験の結果を表7にまとめた。(参照1)

表7 ラットにおけるフィルグラスチム又は rhG-CSF(置換)の亜急性毒性試験結果

被験物質	試験	動物種 (性別、匹数/群)	投与量 (µg/kg 体重/日) 及び投与経路	所見
フィルグラスチム	4週間投与試験	SDラット (雌雄各10匹/群)	0、1、10、100、 皮下投与	1以上：雌雄：骨髄の好中球比率増加、雄：骨髄の赤芽球系細胞比率減少、雌：骨髄のリンパ球比率減少、 10以上：雌雄：アルカリホスファターゼ (ALP) 上昇、脾臓の絶対及び相対重量の増加、骨髄に顆粒球系造血亢進、雄：平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の増加、分葉核球比率増加、リンパ球比率減少、骨髄のリンパ球比率減少、脾臓に顆粒球系造血亢進、 100：雌雄：WBC 増加、後肢骨骨内膜部での骨吸収及び骨新生、雄：RBC 減少、雌：分葉核球比率増加、リンパ球比率減少、骨髄の単球・マクロファージ比率及び赤芽球系細胞比率の減少、脾臓に顆粒球系造血亢進
	13週間投与試験①	SDラット (雌雄各10匹/群 +回復群 (1及び 10 µg/kg 体重/日 投与群以外に対 して設定) 雌雄各 6匹/群)	0、1、10、100、500、 静脈内投与 (回復期間:5週間)	10以上：雌雄：骨髄の多染性赤芽球比率及びリンパ球比率の減少並びに分葉核球比率及び桿状核球比率の増加、ALP 増加、骨髄に顆粒球系造血亢進、雄：WBC 及び分葉核球比率の増加、リンパ球比率減少、雌：脾臓の絶対及び相対重量の増加、 100以上：雌雄：後肢関節の腫脹及び運動障害、後肢骨骨内膜部での骨吸収及び骨新生、脾臓に顆粒球系造血亢進、雄：脾臓の絶対及び相対重量の増加、雌：WBC 及び分葉核球比率の増加、リンパ球比率減少、 500：雌雄：MCV 増加、雄：MCH 増加、血小板減少、桿状核球比率増加、雌：平均赤血球血色素濃度 (MCHC) 減少、 回復期間終了時には、上記の所見なし又は回復傾向

<sup>13)</sup> 経口投与でないことから、参考資料とした。

rhG-CSF (置換)	13週間投与試験②	SDラット (雌雄各5匹/群 + 回復群雌雄各5匹/群)	0、1、10、100、500、皮下投与 (回復期間：5週間)	10以上：雌雄：ALP増加 <sup>a</sup> 、雄：WBC、好中球数及び好中球比率の増加、 100以上：雌雄：脾赤色髄における好中球数増加、投与部位皮下組織への白血球浸潤、 500：雌雄：脾臓の相対重量増加、雄：後肢関節の腫脹(4/10例)、雌：WBC及び好中球数の増加、 回復期間終了時には、上記の所見なし
--------------	-----------	------------------------------	--------------------------------	---

a：雄の100 µg/kg体重/日投与群及び雌の500 µg/kg体重/日投与群では、対照群との有意差なし。

#### ④ 生殖発生毒性試験<参考資料<sup>14</sup>>

ラット及びウサギにおけるrhG-CSF(レノグラスチム)の生殖発生毒性試験の結果を表8にまとめた。(参照1)

表8 ラット及びウサギにおけるレノグラスチムの生殖発生毒性試験結果

試験	動物種 (性別、匹数/群)	投与量 (µg/kg体重/日)、投与経路及び投与期間	所見
器官形成期投与試験	SDラット (35匹/群(帝王切開検査：23匹/群、自然分娩検査：12匹/群))	0、1、10、100、静脈内投与、妊娠7~17日	母動物：一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩及び哺育に投与による影響なし、 100：帝王切開群：脾臓重量増加、  胎児：発育抑制、死亡及び催奇形性なし、出生児の発育、形態分化、行動機能及び生殖機能に投与による影響なし
周産期及び授乳期投与試験	SDラット (23匹/群)	0、1、10、100、静脈内投与、妊娠17日~分娩21日後	母動物：一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、分娩及び哺育に投与による影響なし、 100：脾臓重量増加、  出生児(F <sub>1</sub> )：発育、形態分化、行動機能及び生殖機能に投与による影響なし、  胎児(F <sub>2</sub> )：異常なし
器官形成期投与試験	KBL：JWウサギ (13~16匹/群)	0、1、10、100、静脈内投与、妊娠6~18日	母動物：黄体数、着床数及び着床率に有意差なし、 10以上：摂餌量減少、体重増加抑制傾向、 100：流産(多くは胎盤遺残物、摂餌量減少によると考えられた)、  胎児：外形異常、内臓異常及び骨格異常の発現率に投与による影響なし、骨格変異の発現率及び骨化仙尾椎数に有意差なし、 10：雄胎児体重減少(摂餌量減少によると

<sup>14</sup> 経口投与でないことから、参考資料とした。

試験	動物種 (性別、匹数/群)	投与量 (µg/kg 体重/日)、 投与経路及び投与期間	所見
			考えられた)、 100 : 死亡率増加、雌雄胎児体重減少 (摂 餌量減少によると考えられた)

#### 4. 一般薬理試験

rhG-CSF (レノグラスチム) の一般薬理作用を表9にまとめた。

レノグラスチムは、中枢神経系、体性神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに水及び電解質代謝に影響を及ぼさないと判断された。また、血液凝固系及び血液流動性に影響を与えず、溶血作用もないことが示された。しかし、レノグラスチムの投与に伴う WBC 増加状態では、カラゲニンによる炎症が増強された。(参照 1)

表 9 レノグラスチムの一般薬理作用

項目	動物種	投与量 (投与経路)	結果	
中枢神経系	自発運動量、懸垂動作、協調運動、麻酔強化作用、抗痙攣作用、鎮痛作用	マウス	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	脳波、脊髄反射	ネコ	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
体性神経系	坐骨神経刺激による筋収縮	ラット	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	横隔膜神経刺激による筋収縮	ラット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	角膜反射	モルモット	1、10、100 µg/mL (点眼)	影響なし
自律神経系及び平滑筋	迷走神経の電気刺激並びにアセチルコリンによる心拍数及び血圧反応	ネコ	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	瞬膜の収縮	ネコ	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	妊娠、非妊娠ラットの摘出子宮の自発運動	ラット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	ウサギ回腸の自発運動、モルモット回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、BaCl <sub>2</sub> による収縮	ウサギ、モルモット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	摘出気管のヒスタミン収縮	モルモット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
	大動脈の KCl 収縮	ウサギ	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし

項目	動物種	投与量 (投与経路)	結果	
	摘出胃底条片に対するセロトニン収縮	ラット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
呼吸・循環器系	麻酔下での呼吸、血圧、心拍数及び心電図	イヌ	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	摘出心房	モルモット	0.01、0.1、1 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
消化器系	小腸炭末輸送能	マウス	1、10 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	胃液分泌作用	ラット	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	生体位胃腸管運動	ウサギ	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
水及び電解質代謝	尿量及び尿中電解質排泄	ラット	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし (尿量は、1 µg/kg 体重投与群のみで有意に減少)
血液系	血液凝固	ラット	1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	溶血作用	ウサギ、イヌ	12.5、25、50 µg/mL ( <i>in vitro</i> )	影響なし
炎症・抗炎症作用	毛細血管透過性	マウス	1、10、100 µg/mL (腹腔内投与) 1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与)	影響なし
	足浮腫	ラット	0.1、1、10 µg/動物 (足蹠皮下投与) 1、10、100 µg/kg 体重 (静脈内投与) カラゲニン浮腫	直接作用なし、白血球増加状態では足浮腫率の増加がみられ、炎症が増強
その他	血中過酸化脂質量	マウス	1、10、100 µg/kg 体重 (7日間静脈内投与)	影響なし

## 5. その他の試験

### (1) 眼刺激性試験

ウサギ (NZW 種、雌 3 匹) にペグボビグラスチムを単回適用 (0.1 mL) し、洗眼せずに適用約 1、24、48 及び 72 時間後の眼反応性を調べた。その結果、試験中の死亡及び体重の大幅な変化はみられず、結膜の発赤 (グレード 1) が適用 1 時間後の 1 例にみられたのみであった。(参照 1)

### (2) 皮膚刺激性試験

ウサギ (NZW 種、雄 3 匹) にペグボビグラスチムを剃毛した損傷のない皮膚に適用 (0.5 mL) した。ばく露終了時にパッチを外し、適用部位を洗浄し、パッチを除いて約

30～60 分後並びに 24、48 及び 72 時間後に観察した。その結果、試験中の死亡、体重の大幅な変化及び皮膚の変化はみられなかった。(参照 1)

### (3) 遺伝子組換えによる影響

ペグボビグラスチムの原薬製造工程において、ペグボビグラスチムは精製されており、不純物として、製造に用いられた遺伝子組換え大腸菌由来のタンパク質及び DNA の除去状況が検討されている。大腸菌由来のタンパク質については、原薬の規格としてタンパク質 1 mg 当たりの量は一定量以下に管理され、大腸菌由来の DNA については、WHO Technical Report Series 814 において推奨されている 1 日の投与量当たりの DNA 量上限である 10 ng と比べて極めて少量であった。(参照 1、6) これらのことから、遺伝子組換えによる懸念は無視できると考えられる。

### (4) 抗原性について

ペグボビグラスチムを用いた抗原性試験は、実施されていない。

bG-CSF によるヒトのアレルギー誘発性の有無を確認するため、2 種類のアレルゲンデータベースを用いて、bG-CSF のアミノ酸配列において、ヒトで既知のアレルゲンのアミノ酸配列と一致するものがないか検索を行った。その結果、bG-CSF はヒトにアレルギーを誘発するものではないと考えられた。(参照 1)

一方、ペグボビグラスチムと内因性の bG-CSF とのアミノ酸配列の違いは、N 末端のメチオニン保持及び 133 位<sup>15</sup>のアミノ酸の置換のみであり、相同性が高い (98%超) ことから、抗原性を誘起する可能性は低いことが考えられる。

rhG-CSF (レノグラスチム) を免疫補助剤と一緒にマウス又はモルモットに感作すると抗体産生がみられたが、レノグラスチム単独の感作では抗体産生がみられなかった。また、タンパク質をペグ化することにより免疫原性を低下させるという報告もある。(参照 1) これらのことから、ペグボビグラスチムを牛に投与した場合の抗原性は低いと考えられる。

### (5) ペグボビグラスチムの胃液中での分解性 (*in vitro*)

ペグボビグラスチムを人工胃液中に 2.0 mg/mL の割合で溶解し、37°C で 0、0.5、1、2、4 及び 8 時間反応させた。各時点における人工胃液中のペグボビグラスチムを高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により分析し、ペプシン、賦形剤、ペプシンの分解物等について確認した。対照群には、人工胃液のみを 0 及び 8 時間反応させたものを用いた。

その結果、ペグボビグラスチムの保持時間に相当する位置のピークはみられず、その近傍に僅かなピークがみられるのみであったことから、大部分はペプチド鎖及び PEG に分解され、アミノ酸配列が一部切れた分解物が残ったと考えられた。したがって、ペグボビグラスチムは、人工胃液中では 30 分以内に分解されると考えられた。(参照 1)

<sup>15</sup> N 末端のメチオニンを 0 位として記述。

## (6) PEGの毒性について

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の第 23 回会合 (1979 年) において、PEG は溶媒又は賦形剤として評価されている。PEG の毒性は分子量に反比例し、消化管における吸収は分子量が大きいほど低下するとされた。分子量 10,000 以下の PEG を用いた種々の試験が実施され、無毒性量 (NOAEL) はラットの混餌投与試験における 1,000 mg/kg 体重 (混餌濃度 2%) と考えられ、一日摂取許容量 (ADI) は 10 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 1、7、8)

また、EMA でも 1994 年に動物用医薬品として評価され、JECFA の評価を支持し、同様に 10 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。(参照 9)

## 6. 微生物学的影響に関する試験

各種病原性細菌に対する bG-CSF の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、結果を表 10 に示した。その結果、グラム陽性及び陰性の各種細菌に対し、bG-CSF は全く抗菌活性を示さなかった。(参照 1)

表 10 bG-CSF の各種細菌に対する抗菌活性

菌名	株数	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	11	>64
<i>Streptococcus uberis</i>	3	>64
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	>64
<i>Mannheimia haemolytica</i>	38	>64
<i>Pasteurella multocida</i>	53	>64
<i>Histophilus somni</i>	14	>64
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	13	>64
<i>Streptococcus suis</i>	4	>64
<i>Salmonella choleraesuis</i>	4	>64
<i>Salmonella typhimurium</i>	6	>64

pegボビグラスチムは抗菌活性を欠くことから、EMA は、pegボビグラスチムの異なる特性に係る知見の提出は不要としている。(参照 2)

## 7. ヒトにおける知見 (rhG-CSF 及び PEG rhG-CSF)

pegボビグラスチムのヒトにおける知見は、得られていない。

rhG-CSF 又は PEG rhG-CSF を含有するヒト用医薬品の注射剤による骨髄抑制化学療法を受けている患者において、皮下投与後に最も高頻度に観察された副作用は、一過性の骨痛であった。一部の患者では、手足の疼痛が報告された。他の副作用としては、脾臓破裂、急性呼吸促進症候群、アナフィラキシーを含むアレルギー反応及び鎌状赤血球貧血患者における重篤な鎌状赤血球クリーゼが報告された。これらの副作用は、骨髄抑制化学療法時に支持療法として rhG-CSF の注射剤を投与された患者で発生した。(参照 2)

## 8. 安全性試験

### (1) 安全性試験 (牛) ①<参考資料<sup>16)</sup>>

周産期の牛(ジャージー種、1歳7か月~8歳4か月齢、経産又は未経産牛各4頭/群)にペグボビグラスチムを分娩予定日の7、3日前及び分娩後24時間以内に計3回皮下投与[0(生理食塩水)、15、30又は45mg/頭/日]し、安全性試験が実施された。母動物については分娩4日後に、児動物については生後14日間、評価を実施した。

死亡例はなく、一般状態(直腸温、呼吸数、心拍数、毛細血管再充満時間及び臨床所見等)、摂餌量、飲水量等に投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、対照群と比較して、WBC、好中球の絶対数及び百分率、桿状核球の絶対数及び百分率、後骨髄球の絶対数及び百分率並びに骨髄球の絶対数及び百分率の上昇がみられたが、これらはペグボビグラスチムの作用機序と一致するものであり、有害影響とはみなされなかった。

血漿の凝固能、血液生化学的検査、尿検査、乳汁中体細胞数及び剖検所見に投与による影響はみられなかった。

脾臓の絶対及び相対重量が増加したが、脾臓の髄外造血に関連した変化と考えられ、ペグボビグラスチムの作用機序と一致するものであり、有害影響とはみなされなかった。

病理組織学的検査では、骨髄及び髄外(脾臓、リンパ節及び乳腺)における顆粒球血液細胞の産生増大がみられたのみであった。30mg/頭/日以上投与群で、乳腺の炎症(乳房炎)、子宮の炎症(子宮炎)及び第四胃の潰瘍やびらんを呈した症例数の増加並びにこれらの疾患の重篤度の上昇がみられる傾向にあったが、これらは周産期の移行期疾病(乳房炎及び子宮炎)に伴うストレスに関連する二次的なものであると考えられた。

児動物については、一般状態及び血液学的検査において、投与による影響はみられなかった。

以上から、15mg/頭/日のペグボビグラスチムを分娩予定日の7日前及び分娩後24時間以内に皮下投与した際の牛(母牛及び子牛)の安全性が示された。(参照1)

### (2) 安全性試験 (牛) ②<参考資料<sup>17)</sup>>

乳牛(ホルスタイン種、3~5歳齢、49~53頭/群)にペグボビグラスチムを皮下投与し、臨床的な安全性について検討された。投与後の泌乳期における乳量、乳質パラメーター、乳組成、分娩後の初回受精における受胎率、胎児の子宮内における生存能力、生産児数及び被験物質の初回投与からの妊娠期間について評価した。試験群の設定の概要を表11に示した。また、被験動物には分娩約45日後に人工授精を行い、授精30日後に初回受胎率の評価が行われた。

<sup>16)</sup> 牛に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

<sup>17)</sup> 牛に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

表 11 本試験における試験群の設定の概要

試験群	動物数 (頭)	投与物質	投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/ 日)	投与方法
陰性対照	50	生理食塩水	—	2回投与 (分娩7日前及び分娩日)
陽性対照	49	rbG-CSF (ボビ グラスチム)	3	14日間投与 (分娩7日前～分娩6日後、 1日1回)
被験物質 投与	50	ペグボビグラス チム	20	2回投与 (分娩7日前及び分娩日)
	53		40	2回投与 (分娩7日前及び分娩日)

陽性対照群及び 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の乳量は陰性対照群と同程度であったが、40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群の泌乳開始後 28 日間の乳量は低下した。この影響は、免疫応答の刺激による乳汁生産から免疫へのエネルギーの転用によるものと考えられた。

乳組成については、乳タンパク、乳固形分及び乳糖の含有率に群間で差はなかったが、乳脂肪含有率は 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で他の群より有意に高かった。乳汁中の体細胞数は、群間で差はみられなかった。

繁殖成績については、40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群で陰性対照群と比較して妊娠期間が 1 日短くなったが、生産児数に差はなかった。初回受胎率は、陰性対照群、陽性対照群、20 及び 40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日投与群でそれぞれ 29%、39%、39%及び 33%であり、投与による影響はみられなかった。

児動物の出生後 30 日間の健康状態の観察から、投与による子宮内の胎児への影響もみられなかった。

以上から、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日のペグボビグラスチムの投与では、投与による異常はみられなかったと判断された。(参照 1)

### III. 国際機関等における評価

#### 1. EMA における評価

EMA は、2012 年にペグボビグラスチムの評価を行っている。

EMA は、ラットを用いた薬物動態試験でペグボビグラスチムの経口投与によるバイオアベイラビリティが 0.08% であり、無視できる程度であることから、ペグボビグラスチムを投与された動物由来の食品における残留がヒトに対するリスクとはなり得ず、毒性試験及び ADI の設定はいずれも不要であるとしている。また、ペグボビグラスチムは、抗菌活性を欠くことから、微生物学的 ADI も設定する必要はないとしている。(参照 2)

#### 2. FDA における評価

米国食品医薬品庁 (FDA) は、2012 年にペグボビグラスチムの評価を行っている。

ペグボビグラスチム製剤に関して提出された資料により、ペグボビグラスチムの ADI は設定されず、乳及び組織における残留基準の設定は不要であるとされた。(参照 1)

#### IV. 食品健康影響評価

ペグボビグラスチムは、遺伝子組換え大腸菌により生産された rbG-CSF をペグ化したものである。rbG-CSF は、175 のアミノ酸から成るタンパク質で、内因性の天然型 bG-CSF の一次配列とほぼ同一であり、ペグボビグラスチムは rbG-CSF をペグ化することにより、タンパク質の分子量が大きくなっている。

ラットを用いた薬物動態及び薬力学試験において、ペグボビグラスチムの経口投与による（皮下投与に対する相対的な）バイオアベイラビリティは、ECL イムノアッセイの定量限界値を用いて算出したとしても 0.08% 以下であり、無視できる程度であった。また、ラット及び牛を用いた薬力学試験において、皮下投与では好中球数の増加がみられたものの、強制経口投与では有意な増加はみられなかった。

ペグボビグラスチムを用いた各種毒性試験は実施されていないが、フィルグラスチムを用いた遺伝毒性試験において、全て陰性の結果が示されており、また、ペグボビグラスチムは消化管内で分解され、そのバイオアベイラビリティも低いことから、ペグボビグラスチムについては、*in vivo* での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

ペグボビグラスチムを用いた残留試験は、実施されていない。また、フィルグラスチムを用いた亜急性毒性試験及び生殖発生毒性試験の結果が報告されているが、いずれも経口投与で実施されていない。しかし、人工胃液を用いた分解試験において、ペグボビグラスチムは、人工胃液中で 30 分以内に消化、分解されることが示された。したがって、ヒトが食品を介してペグボビグラスチムを経口摂取しても、ペグボビグラスチムはヒトの胃内で短時間で分解されることから、ペグボビグラスチムの経口投与による食品を介したばく露による影響は無視できると考えられ、毒性学的及び薬理学的影響を考慮する必要はないと考えた。

以上から、食品安全委員会は、ペグボビグラスチムについては、ADI を特定する必要はないと判断した。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高濃度
ECL	電気化学発光
EM(E)A	欧州医薬品（審査）庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
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
MRT	平均滞留時間
PEG	ポリエチレングリコール
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TCA	トリクロロ酢酸
V <sub>d</sub>	分布容積
WBC	白血球数

<参照>

1. 日本イーライリリー株式会社. ペグボビグラスチム残留基準値 (インポートトレランス) 設定のための資料(1)、(2) (非公表)
2. EMA: Pegylated bovine granulocyte colony stimulating factor (PEGbG-CSF) (bovine species). European public MRL assessment report (EPMAR), 2012
3. 中外製薬株式会社. 医薬品添付文書「レノグラスチム (遺伝子組換え) 製剤 ノイトロジン®注 50µg、ノイトロジン®注 100µg、ノイトロジン®注 250µg」2014年6月改訂第21版
4. 協和発酵キリン株式会社. 医薬品添付文書「フィルグラスチム (遺伝子組換え) 注射液 グラン®注射液 75、グラン®シリンジ 75、グラン®注射液 150、グラン®シリンジ 150、グラン®注射液 M300、グラン®シリンジ M300」2016年2月改訂第21版
5. 株式会社ヤクルト本社. 医薬品添付文書「注射用ナルトグラスチム (遺伝子組換え) ノイアupp®注 25、ノイアupp®注 50、ノイアupp®注 100、ノイアupp®注 250」2015年5月改訂第13版
6. WHO: Guidelines on the quality, safety, and efficacy of biotherapeutic protein products prepared by recombinant DNA technology. Replacement of Annex 3 of WHO Technical Report Series, No.814, 2013
7. JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series No. 14, 1979
8. JECFA: Evaluation of certain food additives. WHO Technical Report Series No. 648, 1980
9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products "POLYETHYLENE GLYCOLS" Summary Report. EMEA/MRL/034/95

