参考資料

食品衛生分科会　審議事項

食品中の農薬等の残留基準の設定について
・アミスルブロム（適用拡大申請）　・・・　1
・ビシクロピロン（インポートトレランス申請）　・・・110
・フルジオキソニル（適用拡大申請）　・・・195
・オルビフロキサシン（承認事項変更、
及び使用基準変更に伴う基準値の設定）・・・338
・ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（対象外物質）　・・・412

厚生労働省発生食0206第５号
平　成　３０　年　２　月　６　日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋 田　充　　殿

厚生労働大臣　　加 藤　勝 信

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等について

（残留基準の見直し）
　動物用医薬品ジシクラニル
　動物用医薬品及び飼料添加物センデュラマイシン
　農薬アセフェート
　農薬アミスルブロム
　農薬シアゾファミド
　農薬ビシクロピロン
　農薬ピフルブミド
　農薬メタミドホス

以上

平成 30 年３月 12 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　穐山　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 30 年２月６日付け厚生労働省発生食 0206 第５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ミスルブロム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。

アミスルブロム

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、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：アミスルブロム[Amisulbrom (ISO)]

（２）用　途：殺菌剤

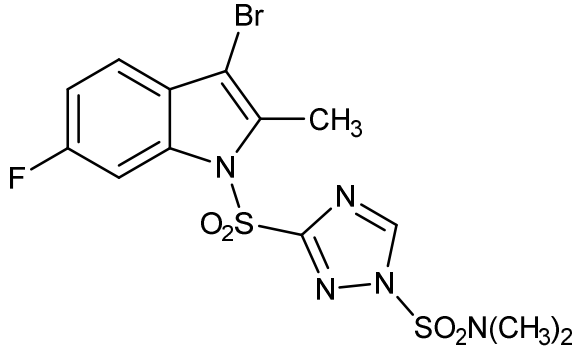
スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である。卵菌類のミトコンドリア内膜の電子伝達系複合体ⅢのQiサイトを阻害することで殺菌効果を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

3-[(3-Bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl]-*N*,*N*-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-sulfonamide (IUPAC)

1*H*-1,2,4-Triazole-1-sulfonamide, 3-[(3-bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl]-*N*,*N*-dimethyl- (CAS：No. 348635-87-0)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$
分 子 量	466.31
水溶解度	0.11×10^{-3} g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.4$

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、希釈倍数、使用液量、アミスルブロムを含む農薬の総使用回数となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（１）国内での使用方法

①　50.0%アミスルブロム顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	苗立枯病（ﾋﾟｼｳﾑ菌）	2000～4000 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 500 mL	は種時	1 回	土壌灌注	1 回
		4000 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 1 L				
ぶどう	べと病	5000～10000 倍	200～700 L/10 a	収穫 14 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
てんさい	黒根病	2000 倍	200～300 L/10 a	収穫 30 日前まで		株元散布	5 回以内（種子への処理は 1 回以内、苗床灌注は 1 回以内、株元散布は 3 回以内）
		100～200 倍	ﾍﾟｰﾊﾟｰﾎﾟｯﾄ 1 冊当たり 1 L（3 L/m^2）	移植前	1 回	苗床土壌灌注	
キャベツ	根こぶ病	200～500 倍	ｾﾙ成型育苗ﾄﾚｲ 1 箱又はﾍﾟｰﾊﾟｰﾎﾟｯﾄ 1 冊（30×60 cm、使用土壌約 3～4 L）当たり 500 mL	定植前		灌注	8 回以内（苗床での土壌混和は 2 回以内、灌注は 1 回以内、本圃での土壌混和は 2 回以内、散布は 4 回以内）
はくさい ブロッコリー カリフラワー							7 回以内（土壌混和は 2 回以内、灌注は 1 回以内、散布は 4 回以内）
非結球あぶらな科葉菜類							6 回以内（土壌混和は 2 回以内、灌注は 1 回以内、散布は 3 回以内）

① 50.0%アミスルブロム顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
なばな	根こぶ病	200～500倍	ｾﾙ成型育苗ﾄﾚｲ1箱又はﾍﾟｰﾊﾟｰﾎﾟｯﾄ1冊（30×60 cm、使用土壌約3～4 L）当たり500 mL	定植前	1回	灌注	3回以内（土壌混和は2回以内、灌注は1回以内）
みょうが（花穂）	根茎腐敗病	2000倍	3 L/m^2	生育期 ただし、収穫3日前まで	3回以内	土壌灌注	3回以内
みょうが（茎葉）				みょうが（花穂）の収穫3日前まで ただし、花穂を収穫しない場合にあっては開花期終了まで			
しょうが			1～3 L/m^2	生育期 ただし、収穫3日前まで			3回以内
		3000倍	3 L/m^2				
葉しょうが		2000倍	1 L/m^2				3回以内
いちご	疫病	2000～3000倍	50 mL/株	育苗期			
稲（箱育苗）	ムレ苗防止	2000～4000倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）1箱当たり希釈液500 mL	は種時	1回		1回
		4000倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）1箱当たり希釈液1 L				

① 50.0%アミスルブロム顆粒水和剤（つづき）

作物名	適用	使用量		使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
		希釈倍数又は使用量	使用液量				
ばれいしょ	粉状そうか病	250 g/10 a	100 L/10 a	植付前	1回	全面散布後土壌混和	5回以内（植付前は1回以内、植付後は4回以内）
キャベツ	根こぶ病	300 g/10 a		定植前	2回以内		8回以内（苗床での土壌混和は2回以内、灌注は1回以内、本圃での土壌混和は2回以内、散布は4回以内）
はくさい ブロッコリー カリフラワー							7回以内（土壌混和は2回以内、灌注は1回以内、散布は4回以内）
か ぶ		150～300 g/10 a		は種前			5回以内（土壌混和は2回以内、散布は3回以内）
非結球あぶらな科葉菜類		200 g/10 a					6回以内（土壌混和は2回以内、灌注は1回以内、散布は3回以内）
なばな		300 g/10 a		定植前			3回以内（土壌混和は2回以内、灌注は1回以内）
こんにゃく	根腐病	500 g/10 a		植付前	1回		1回

② 17.7%アミスルブロムフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	疫病	500倍	25 L/10 a	収穫7日前まで	4回以内	散布	5回以内（植付前は1回以内、植付後は4回以内）
		2000～3000倍	100～300 L/10 a				
あずき	茎疫病	2000倍			3回以内		4回以内（種子への処理は1回以内、散布は3回以内）
だいず	べと病						
えだまめ	茎疫病	2000～4000倍		収穫3日前まで			
	べと病	2000倍					
らっきょう	白色疫病						3回以内
レタス 非結球レタス	べと病	2000～3000倍					

② 17.7%アミスルブロムフロアブル（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用
方法</th><th>ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを
含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td>キャベツ</td><td rowspan="2">べと病</td><td>2000～
3000 倍</td><td rowspan="15">100～300
L/10 a</td><td rowspan="4">収穫 7 日前
まで</td><td rowspan="4">4 回以内</td><td rowspan="16">散布</td><td>8 回以内
（苗床での土壌混和は 2 回以内、灌注は 1 回以内、本圃での土壌混和は 2 回以内、散布は 4 回以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">はくさい</td><td>2000 倍</td><td rowspan="2">7 回以内
（土壌混和は 2 回以内､灌注は 1 回以内､散布は 4 回以内）</td></tr>
<tr><td>白さび病</td><td>2000～
4000 倍</td></tr>
<tr><td>ブロッコリー
カリフラワー</td><td>べと病</td><td>2000 倍</td></tr>
<tr><td rowspan="2">だいこん</td><td>ワッカ症</td><td rowspan="6">2000～
4000 倍</td><td rowspan="2">4 回以内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">白さび病</td></tr>
<tr><td>かぶ</td><td rowspan="2">収穫 3 日前
まで</td><td rowspan="2">3 回以内</td><td>5 回以内（土壌混和は 2 回以内、散布は 3 回以内）</td></tr>
<tr><td>非結球あぶらな科葉菜類</td><td>6 回以内（土壌混和は 2 回以内、灌注は 1 回以内、散布は 3 回以内）</td></tr>
<tr><td>ほうれんそう</td><td>べと病</td><td>収穫 7 日前
まで</td><td>2 回以内</td><td>2 回以内</td></tr>
<tr><td>ピーマン</td><td>疫病</td><td rowspan="6">収穫前日
まで</td><td rowspan="2">3 回以内</td><td rowspan="2">3 回以内</td></tr>
<tr><td>なす</td><td>褐色腐敗病</td></tr>
<tr><td>かぼちゃ</td><td>疫病
べと病</td><td>2000 倍</td><td rowspan="5">4 回以内</td><td rowspan="5">4 回以内</td></tr>
<tr><td>トマト
ミニトマト</td><td>疫病</td><td rowspan="4">2000～
4000 倍</td></tr>
<tr><td>すいか</td><td>褐色腐敗病</td></tr>
<tr><td>きゅうり</td><td rowspan="3">べと病</td></tr>
<tr><td>メロン</td></tr>
<tr><td>ぶどう</td><td>3000～
4000 倍</td><td rowspan="3">200～700
L/10 a</td><td>収穫 14 日前
まで</td><td rowspan="3">3 回以内</td><td rowspan="3">3 回以内</td></tr>
<tr><td>いちじく</td><td>疫病</td><td rowspan="2">3000 倍</td><td rowspan="2">収穫前日
まで</td></tr>
<tr><td>かんきつ</td><td>褐色腐敗病</td></tr>
<tr><td>とうがらし類</td><td>疫病</td><td>2000～
4000 倍</td><td>100～300
L/10 a</td><td>収穫 7 日前
まで</td><td>2 回以内</td><td>2 回以内</td></tr>
</table>

③　0.50%アミスルブロム粉剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用
回数</th><th>使用方法</th><th>ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを
含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td>稲
（箱育苗）</td><td>苗立枯病
（ﾋﾟｼｳﾑ菌）</td><td>育苗箱（30×60×3
cm、使用土壌約５Ｌ）
１箱当たり
10～15 g</td><td rowspan="2">は種前</td><td>１回</td><td>育苗箱土壌に
均一に
混和する。</td><td>１回</td></tr>
<tr><td>かぶ</td><td rowspan="11">根こぶ病</td><td>30 kg/10 a</td><td rowspan="11">２回
以内</td><td rowspan="6">全面
土壌混和</td><td>5回以内
（土壌混和は
2回以内、
散布は3回以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">非結球あぶら
な科葉菜類</td><td>20 kg/10 a</td><td>は種前</td><td>6回以内
（土壌混和は
2回以内、灌注は1
回以内、散布は3
回以内）</td></tr>
<tr><td>20～30 kg
/10 a</td><td>定植前</td></tr>
<tr><td>なばな</td><td>30 kg/10 a</td><td>は種前又は
定植前</td><td>3回以内
（土壌混和は2回
以内、灌注は1回
以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">キャベツ</td><td rowspan="2">20 kg/10 a</td><td>は種前
（苗床）</td><td>8回以内
（苗床での土壌混
和は2回以内、
灌注は1回以内、
本圃での土壌混
和は2回以内、
散布は4回以内）</td></tr>
<tr><td rowspan="4">定植前</td><td>作条
土壌混和</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ブロッコリー
カリフラワー</td><td>30 kg/10 a</td><td>全面
土壌混和</td><td rowspan="4">７回以内
（土壌混和は２回
以内、灌注は１回
以内、散布は４回
以内）</td></tr>
<tr><td>20 kg/10 a</td><td>作条
土壌混和</td></tr>
<tr><td rowspan="2">はくさい</td><td rowspan="2">30 kg/10 a</td><td>は種前又は
定植前</td><td rowspan="3">全面
土壌混和</td></tr>
<tr><td>ﾋﾟｼｳﾑ
腐敗病</td><td>定植前</td></tr>
<tr><td>ばれいしょ</td><td>粉状
そうか病</td><td>20 kg/10 a</td><td>植付前</td><td rowspan="2">１回</td><td>５回以内
（植付前は１回以
内、植付後は４回
以内）</td></tr>
<tr><td>稲
（箱育苗）</td><td>ムレ苗
防止</td><td>育苗箱
（30×60×3 cm、
使用土壌約５Ｌ）
１箱当たり
10～15 g</td><td>は種前</td><td>育苗箱土壌
に均一に
混和する。</td><td>１回</td></tr>
</table>

④　17.0%アミスルブロム・30.0%シモキサニル顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
だいず	べと病	2000 倍	100～300 L/10 a	収穫7日前まで	3 回以内	散布	4 回以内（種子への処理は 1 回以内、散布は 3 回以内）
ばれいしょ	疫病	2000～3000 倍			4 回以内		5 回以内（植付前は 1 回以内、植付後は 4 回以内）
		500 倍	25 L/10 a				
トマト ミニトマト		3000～5000 倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3 回以内		4 回以内
きゅうり	べと病						
たまねぎ		2000 倍		収穫 3 日前まで			3 回以内
ぶどう		3000～5000 倍	200～700 L/10 a	収穫 21 日前まで			
ねぎ		2000 倍	100～300 L/10 a	収穫 3 日前まで	4 回以内		4 回以内

⑤　12.5%アミスルブロム・25.0%クロラントラニリプロール顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｱﾐｽﾙﾌﾞﾛﾑを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	ｲﾈﾄﾞﾛｵｲﾑｼ ｲﾈﾐｽﾞｿﾞｳﾑｼ	500 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 500 mL	は種時～出芽時ただし、移植 15 日前まで	1 回	土壌灌注	1 回
		1000 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 1 L				
	ﾌﾀｵﾋﾞｺﾔｶﾞﾆｶﾒｲﾁｭｳ 苗立枯病（ﾋﾟｼｳﾑ菌）	500 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 500 mL	は種時			
		1000 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 1 L				
	ムレ苗防止	500 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 500 mL	は種時～出芽時ただし、移植 15 日前まで			
		1000 倍	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約 5 L）1 箱当たり希釈液 1 L				

３．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・アミスルブロム

②　分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、C_{18} カラム、グラファイトカーボンカラム、C_{18}・グラファイトカーボン連結カラム、フロリジルカラム、シリカゲルカラム又は SAX カラムを用いて精製した後、紫外分光光度検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）又は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：0.01～0.05 mg/kg

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

４．ADI 及び ARfD の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアミスルブロムに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：10 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）　慢性毒性試験

（期間）　1 年間

安全係数：100

ADI：0.1 mg/kg 体重/day

ラット及びマウスに認められた、肝細胞腺腫、前胃扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD　　設定の必要なし

アミスルブロムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 525 mg/kg 体重/day から 90 日間亜急性神経毒性試験における 860mg/kg 体重/day の間にあると判断し、この値は、急性参照用量（ARfD）設定のカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

５．諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてぶどう、トマト等に、EU においてなす、ぶどう等に、豪州においてぶどう、キャベツ等に基準値が設定されている。

６．基準値案

（１）残留の規制対象

アミスルブロムとする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

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(%)[注)]
国民全体（1 歳以上）	26.6
幼小児（1～6 歳）	39.9
妊婦	26.2
高齢者（65 歳以上）	32.0

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

（別紙1）

アミスルブロムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲(玄米)	2	50.0%顆粒水和剤	2000倍育苗箱灌注 500 mL/箱	1	161	圃場A：<0.01
					135	圃場B：<0.01
だいず (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 300 L/10 a	3	*3*, 7, 14	圃場A：0.08
						圃場B：0.02(3回, 14日)
	2	*50.0%フロアブル*	原液　種子塗沫 10 mL/kg種子	1	149	圃場A：<0.01(#)[注2)]
					115	圃場B：<0.01(#)
あずき (乾燥子実)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	*3*, 7, 14	圃場A：0.02
						圃場B：0.03
	2	*50.0%フロアブル*	原液　種子塗沫 5 mL/kg種子	1	116	圃場A：<0.01(#)
					115	圃場B：<0.01(#)
ばれいしょ (塊茎)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 250 L/10 a	4	*3*, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
	2		500倍散布 25 L/10 a			圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋17.7%フロアブル	400倍植付前全面散布後 土壌混和　100 L/10 a +2000倍散布 200 L/10 a	1+4		圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
	2		400倍植付前全面散布後 土壌混和　100 L/10 a +500倍散布 25 L/10 a			圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
こんにゃく (球茎)	3	50.0%顆粒水和剤	植付前全面散布後土壌混和 500 g/100 L/10 a	1	140, 147, 154	圃場A：<0.01(1回, 140日)
					139, 146, 153	圃場B：<0.01(1回, 139日)
					138, 145, 152	圃場C：<0.01(1回, 138日)
	2	*50.0%フロアブル* ＋50.0%顆粒水和剤	40倍植付前種芋吹付け処理 300 mL/㎡ +全面散布後土壌混和 500 g/100 L/10 a	1+1	154	圃場A：0.22(#)
					133	圃場B：0.56(#)
てんさい (根部)	2	50.0%顆粒水和剤	100倍定植時苗床灌注 3 L/m^2 +2000倍株元散布 200 L/10 a	1+3	*21*, 28, 42	圃場A：0.18(4回, 28日)
						圃場B：0.42(4回, 28日)
	2	*50.0%フロアブル*	原液　種子塗沫 20 mL/kg種子	1	210	圃場A：<0.01(#)
					208	圃場B：<0.01(#)
だいこん (根部)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A：<0.01
						圃場B：0.06
だいこん (葉部)	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	4	7, 14, 21	圃場A：15.8
						圃場B：17.6
かぶ (根部)	2	50.0%顆粒水和剤 ＋17.7%フロアブル	333倍は種前土壌混和 100 L/10 a +2000倍散布 150, 200 L/10 a	1+3	3, 7, 14	圃場A：0.04(4回, 7日)
						圃場B：0.16
かぶ (葉部)	2	50.0%顆粒水和剤 ＋17.7%フロアブル	333倍は種前土壌混和 100 L/10 a +2000倍散布 150, 200 L/10 a	1+3	3, 7, 14	圃場A：20.8
						圃場B：11.5
はくさい (茎葉)	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 300 L/10 a	1+1+4	7, 14, 21	圃場A：2.68
						圃場B：4.30
	2		200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時作条土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 217～267, 240～280 L/10 a			圃場A：5.23
						圃場B：0.58

（別紙1）

アミスルブロムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ（葉球）	2	0.50%粉剤	定植時全面土壌混和 30 kg/10 a	1	63	圃場A：<0.01
					66	圃場B：<0.01
	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 150～300, 300 L/10 a	1+4	7, 14, 21	圃場A：0.48
						圃場B：0.20
	2	50%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 300, 80～300 L/10 a	1+1+4	7, 14, 21	圃場A：1.48
						圃場B：0.28
	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	は種前育苗地床全面土壌混和 20 kg/10 a +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 250, 200 L/10 a	1+1+4		圃場A：0.18
						圃場B：0.02
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時作条土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 285, 200 L/10 a	1+1+4		圃場A：0.39
						圃場B：0.44
こまつな（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：8.68
						圃場B：6.72
	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 200 L/10 a	1+3	3, 7, 10	圃場A：4.69
						圃場B：5.86
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 ml/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 173, 167, 180 L/10 a	1+1+3	3, 7, 14	圃場A：8.20
					3, 7, 10	圃場B：8.68
みずな（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：8.96
						圃場B：11.0
	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 200, 150 L/10 a	1+3		圃場A：8.61
						圃場B：4.18
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 ml/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 152, 170, 160 L/10 a	1+1+3		圃場A：12.8
						圃場B：9.80
チンゲンサイ（茎葉）	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 181, 200 L/10 a	1+3	3, 7, 14	圃場A：5.99
						圃場B：3.66
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 ml/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 172, 158 L/10 a	1+1+3	3, 7, 10	圃場A：4.46
						圃場B：5.52
カリフラワー（花蕾）	2	0.50%粉剤 ＋50.0%顆粒水和剤 ＋17.7%フロアブル	移植前全面土壌混和 30 kg/10 a +200倍移植前ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 mL/箱 +2000倍散布 252～285, 217～252 L/10 a	1+1+4	6, 14, 21	圃場A：0.56(6回, 6日)
					7, 14, 21	圃場B：0.03
	2		定植前作条土壌混和 20 kg/10 a +200倍移植前ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 mL/箱 +2000倍散布 236, 294, 150～271 L/10 a	1+1+4	7, 14, 21	圃場A：0.28
						圃場B：0.28

（別紙1）

アミスルブロムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ブロッコリー（花蕾）	2	0.50%粉剤	定植時全面土壌混和 30 kg/10 a	1	68	圃場A：<0.01
					76	圃場B：<0.01
	2	0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 300 L/10 a	1+4	7, 14, 21	圃場A：0.90
						圃場B：0.98
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a +2000倍散布 300 L/10 a	1+1+4		圃場A：0.46
						圃場B：0.29
	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤 ＋17.7%フロアブル	200倍苗箱灌注 500 mL/箱 +定植時作条土壌混和 20 kg/10 a +2000倍散布 300, 200 L/10 a	1+1+4	7, 14, 21	圃場A：0.16
						圃場B：0.80
のざわな（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 208 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：8.82（3回, 7日）
						圃場B：2.34
なばな（花蕾）	2	50.0%顆粒水和剤 ＋0.50%粉剤	200倍ｾﾙﾄﾚｲ灌注 500 mL/箱 +定植時全面土壌混和 30 kg/10 a	1+1	69	圃場A：<0.01
					45	圃場B：<0.01
レタス（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	3	3, 7, 14, 21	圃場A：4.78
						圃場B：2.22
サラダ菜（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：8.37
						圃場B：7.67
リーフレタス（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200, 150 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：11.1
						圃場B：11.0
たまねぎ（鱗茎）	2	17.0%顆粒水和剤	2000倍散布 181, 176 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
根深ねぎ（茎葉）	1	17.0%顆粒水和剤	2000倍散布 250 L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A：1.40
葉ねぎ（茎葉）	1	17.0%顆粒水和剤	2000倍散布 200 L/10 a	4	3, 7, 14	圃場A：1.36（4回, 7日）
らっきょう（鱗茎）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
トマト（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	4	1, 7, 14	圃場A：0.38（4回, 7日）
						圃場B：0.42
ミニトマト（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	4	1, 7, 14	圃場A：0.43
						圃場B：0.66
ピーマン（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150～170, 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A：0.58
						圃場B：1.07
なす（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A：0.32
						圃場B：0.14
ししとう（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 227 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：1.20
						圃場B：1.10
甘長とうがらし（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 180, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.87（3回, 3日）
						圃場B：2.12
きゅうり（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 200, 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A：0.17
						圃場B：0.21
かぼちゃ（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300, 200 L/10 a	4	1, 7, 14, 21	圃場A：0.61
						圃場B：0.14
すいか（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 300 L/10 a	4	1, 7, 14	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01
メロン（果実）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 265, 300 L/10 a	4	1, 3, 7	圃場A：<0.01
						圃場B：<0.01

（別紙1）

アミスルブロムの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1）
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ほうれんそう（茎葉）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 150, 200, 200 L/10 a	2	3, 7, 14, 21	圃場A：22.4
						圃場B：9.20
	2		2000倍散布 300 L/10 a	1, 2	7, 14, 21	圃場A：5.60（1回, 14日）
						圃場B：5.14
しょうが（根茎）	2	50.0%顆粒水和剤	2000倍株元灌注 1 L/m^2	3	3, 7, 14	圃場A：0.04（3回, 7日）
						圃場B：0.30
	2	*50.0%フロアブル* +50.0%顆粒水和剤	20倍植付前吹付け 重量の2% 2000倍株元灌注 1 L/m^2	1+2	3, 7, 14	圃場A：0.10（3回, 7日）(#)
						圃場B：0.02（3回, 3日）(#)
しょうが（根茎）	3	50.0%顆粒水和剤	2000倍土壌灌注 3 L/m^2	3	3, 7, 14	圃場A：0.16
						圃場B：0.60（3回, 7日）
						圃場C：0.23（3回, 14日）
葉しょうが（根茎と付け根から20 cm）	2	50.0%顆粒水和剤	2000倍株元灌注 1 L/m^2	3	3, 7, 14	圃場A：0.22
						圃場B：0.12（3回, 7日）
えだまめ（さや）	2	17.7%フロアブル	2000倍散布 200 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A：1.14（3回, 7日）
						圃場B：4.28
	2	*50.0%フロアブル*	原液　種子塗沫 10 mL/kg種子	1	79	圃場A：<0.01(#)
					74	圃場B：<0.01(#)
みかん（果肉）	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A：0.02
						圃場B：<0.01
みかん（果皮）	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A：6.60（3回, 7日）
						圃場B：4.13（3回, 14日）
なつみかん（果実）	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 700 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A：0.78（3回, 14日）
						圃場B：0.58（3回, 7日）
すだち（果実）	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 500 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A：0.64
かぼす（果実）	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 550 L/10 a	3	1, 7, 14, 28	圃場A：0.41
いちご（果実）	2	50.0%顆粒水和剤	2000倍苗灌注 50 mL/ポット	3	101	圃場A：<0.01
					76	圃場B：<0.01
大粒種ぶどう（果実）	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 300 L/10 a	3	14, 21, 28, 42	圃場A：0.36
	1	50.0%顆粒水和剤	5000倍散布 350 L/10 a	3	14, 28, 42	圃場A：2.46
小粒種ぶどう（果実）	1	17.7%フロアブル	3000倍散布 350 L/10 a	3	7, 14, 28, 60	圃場A：1.20
	1	50.0%顆粒水和剤	5000倍散布 350 L/10 a	3	14, 28, 42	圃場A：1.96
いちじく（果実）	2	17.7%フロアブル	3000倍散布 280, 400 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A：0.27
						圃場B：0.39（3回, 7日）
みょうが（花穂）	2	50.0%顆粒水和剤	2000倍土壌灌注 3 L/m^2	3	3, 7, 14	圃場A：7.87
						圃場B：3.09

注１）当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。
　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濃度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濃度が得られた場合は、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、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、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。

農薬名　アミスルブロム

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
米（玄米をいう。）	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
大豆	0.3	0.3	○			0.02,0.08($)
小豆類	0.2	0.2	○			0.02,0.03($)
ばれいしょ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
こんにゃくいも	0.05		申			<0.01,<0.01,<0.01
てんさい	1	1	○			0.18,0.42($)
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.3	0.3	○			<0.01,0.06($)
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	25	25	○			15.8,17.6
かぶ類の根	0.5	0.5	○			0.04,0.16($)
かぶ類の葉	30	30	○			11.5,20.8($)
はくさい	10	10	○			2.68,4.30
キャベツ	3	3	○			0.28,1.48($)
ケール	20	20	○			（きょうな参照）
こまつな	15	15	○			8.20,8.68
きょうな	20	20	○			9.80,12.8
チンゲンサイ	20	20	○			（きょうな参照）
カリフラワー	2	2	○			0.03,0.56($)
ブロッコリー	2	2	○			0.90,0.98
その他のあぶらな科野菜	20	20	○			（きょうな参照）
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	20	20	○			11.0,11.1(リーフレタス)
たまねぎ	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ねぎ（リーキを含む。）	3	3	○			1.36(葉ねぎ),1.40(根深ねぎ)
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(らっきょう)
トマト	2	2	○			0.43,0.66(ミニトマト)
ピーマン	3	3	○			0.58,1.07($)
なす	1	1	○			0.14,0.32($)
その他のなす科野菜	5	5	○			1.10,1.20(ししとう), 0.87,2.12($)(とうがらし)
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.7	0.7	○			0.17,0.21($)
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	2	2	○			0.14,0.61($)
すいか	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
メロン類果実	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ほうれんそう	30	30	○			9.20,22.4($)
しょうが	2	0.7	○・申			0.16,0.23,0.60($)
えだまめ	10	10	○			1.14,4.28($)
みかん	0.1	0.1	○			<0.01,0.02
なつみかんの果実全体	2	2	○			0.58,0.78
レモン	2	2	○			（なつみかんの果実全体参照）
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	2	2	○			（なつみかんの果実全体参照）
グレープフルーツ	2	2	○			（なつみかんの果実全体参照）
ライム	2	2	○			（なつみかんの果実全体参照）
その他のかんきつ類果実	2	2	○			（なつみかんの果実全体参照）
いちご	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ぶどう	5	5	○			1.96(小粒),2.46(大粒)
その他の果実	1	1	○			0.27,0.39(いちじく)
その他のスパイス	15	15	○			4.13,6.60($)（みかんの果皮）
その他のハーブ	20	20	○			（きょうな参照）

「登録有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で農薬等としての使用が認められていることを示している。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
($)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。

（別紙３）

アミスルブロム推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (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。）	0.05	8.2	4.3	5.3	9.0
大豆	0.3	11.7	6.1	9.4	13.8
小豆類	0.2	0.5	0.2	0.2	0.8
ばれいしょ	0.05	1.9	1.7	2.1	1.8
こんにゃくいも	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
てんさい	1	32.5	27.7	41.1	33.2
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.3	9.9	3.4	6.2	13.7
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	25	42.5	15.0	77.5	70.0
かぶ類の根	0.5	1.4	0.4	0.1	2.5
かぶ類の葉	30	9.0	3.0	3.0	18.0
はくさい	10	177.0	51.0	166.0	216.0
キャベツ	3	72.3	34.8	57.0	71.4
ケール	20	4.0	2.0	2.0	4.0
こまつな	15	75.0	27.0	96.0	96.0
きょうな	20	44.0	8.0	28.0	54.0
チンゲンサイ	20	36.0	14.0	36.0	38.0
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	20	68.0	12.0	16.0	96.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	20	192.0	88.0	228.0	184.0
たまねぎ	0.05	1.6	1.1	1.8	1.4
ねぎ（リーキを含む。）	3	28.2	11.1	20.4	32.1
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
トマト	2	64.2	38.0	64.0	73.2
ピーマン	3	14.4	6.6	22.8	14.7
なす	1	12.0	2.1	10.0	17.1
その他のなす科野菜	5	5.5	0.5	6.0	6.0
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.7	14.5	6.7	9.9	17.9
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	2	18.6	7.4	15.8	26.0
すいか	0.05	0.4	0.3	0.7	0.6
メロン類果実	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
ほうれんそう	30	384.0	177.0	426.0	522.0
しょうが	2	3.0	0.6	2.2	3.4
えだまめ	10	17.0	10.0	6.0	27.0
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	2	2.6	1.4	9.6	4.2
レモン	2	1.0	0.2	0.4	1.2
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	2	14.0	29.2	25.0	8.4
グレープフルーツ	2	8.4	4.6	17.8	7.0
ライム	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のかんきつ類果実	2	11.8	5.4	5.0	19.0
いちご	0.05	0.3	0.4	0.3	0.3
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
その他の果実	1	1.2	0.4	0.9	1.7
その他のスパイス	15	1.5	1.5	1.5	3.0
その他のハーブ	20	18.0	6.0	2.0	28.0
計		1465.2	659.1	1534.6	1796.9
ADI比（%）		26.6	39.9	26.2	32.0

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

（参考）

これまでの経緯

平成１８年　３月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、だいず等）
平成１８年　４月　３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成１９年１０月２５日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成１９年１１月　６日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２０年　４月３０日	残留農薬基準告示、初回農薬登録
平成２０年１２月２４日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう、てんさい等）
平成２１年　１月２０日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２１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２１年１１月２６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２２年　１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
平成２２年１０月２０日	残留農薬基準告示
平成２３年　６月　３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：水稲、かぶ等）
平成２３年１０月　６日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２４年　６月２１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２４年　９月１８日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２４年１０月３０日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２５年　７月　２日	残留農薬基準告示
平成２６年１１月　６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう、とうがらし類等）
平成２７年　１月　８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年　６月３０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２７年１１月　２日	薬事・食品衛生審議会への諮問
平成２７年１１月　４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２８年　６月　７日	残留農薬基準告示

平成２９年　３月　７日　農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：こんにゃく、しょうが）
平成２９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２９年　８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３０年　２月　６日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年　２月　７日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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］

○穐山　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
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学第二研究室教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
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

（○：部会長）

答申(案)

アミスルブロム

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.05
大豆	0.3
小豆類[注1)]	0.2
ばれいしょ	0.05
こんにゃくいも	0.05
てんさい	1
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.3
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	25
かぶ類の根	0.5
かぶ類の葉	30
はくさい	10
キャベツ	3
ケール	20
こまつな	15
きょうな	20
チンゲンサイ	20
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[注2)]	20
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	20
たまねぎ	0.05
ねぎ(リーキを含む。)	3
その他のゆり科野菜[注3)]	0.05
トマト	2
ピーマン	3
なす	1
その他のなす科野菜[注4)]	5
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.7
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	2
すいか	0.05
メロン類果実	0.05
ほうれんそう	30
しょうが	2
えだまめ	10
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	2
レモン	2
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	2
グレープフルーツ	2
ライム	2
その他のかんきつ類果実[注5)]	2
いちご	0.05
ぶどう	5
その他の果実[注6)]	1

注1)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注2)「その他のあぶらな科野菜」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。

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。

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。

注5)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注6)「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、キウィー、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。

食品名	残留基準値 ppm
その他のスパイス[注7)]	15
その他のハーブ[注8)]	20

注7)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
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。

府 食 第 571 号
平成 29 年 8 月 22 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 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29年6月15日付け厚生労働省発生食0615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アミスルブロ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

アミスルブロムの一日摂取許容量を0.1 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

アミスルブロム

（第５版）

２０１７年８月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 10

Ⅰ．評価対象農薬の概要 11
１．用途 11
２．有効成分の一般名 11
３．化学名 11
４．分子式 11
５．分子量 11
６．構造式 11
７．開発の経緯 11

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 13
１．動物体内運命試験 13
（１）吸収 13
（２）分布 14
（３）代謝 16
（４）排泄 18
（５）腸肝循環 20
２．植物体内運命試験 21
（１）ぶどう 21
（２）ばれいしょ 22
（３）トマト 22
（４）水稲 23
３．土壌中運命試験 24
（１）好気的湛水土壌中運命試験① 24
（２）好気的湛水土壌中運命試験② 25
（３）好気的土壌中運命試験 25
（４）土壌表面光分解試験① 26
（５）土壌表面光分解試験② 27
（６）土壌吸脱着試験 27
（７）土壌吸脱着試験（分解物 D） 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（滅菌緩衝液） 28
（３）水中光分解試験（滅菌自然水） 29
５．土壌残留試験..... 29
６．作物残留試験..... 30
７．一般薬理試験..... 31
８．急性毒性試験..... 31
（１）急性毒性試験 31
（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）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 32
（２）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 33
（３）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 34
（４）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 34
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験..... 35
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 35
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 36
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 40
１２．生殖発生毒性試験..... 41
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 41
（２）発生毒性試験（ラット）① 43
（３）発生毒性試験（ラット）② 43
（４）発生毒性試験（ウサギ） 44
１３．遺伝毒性試験..... 44
１４．その他の試験..... 46
（１）肝における催腫瘍性に関する検討試験 46
（２）胃における催腫瘍性に関する検討試験 50
（３）繁殖成績低下に関する検討試験 51
（４）卵巣機能及び発達への影響確認試験 52

Ⅲ．食品健康影響評価..... 58

・別紙 1：代謝物/分解物略称 63
・別紙 2：検査値等略称 65
・別紙 3：作物残留試験成績 67
・別紙 4：推定摂取量 80
・参照..... 82

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2006 年　3 月　24 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：ばれいしょ、だいず等）
2006 年　4 月　 3 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0403001 号）
2006 年　4 月　 4 日 関係書類の接受（参照 1～62）
2006 年　4 月　 6 日 第 138 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006 年　8 月　28 日 第 3 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2007 年　6 月　28 日 追加資料受理（参照 63～69）
2007 年　7 月　27 日 第 13 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2007 年　9 月　 5 日 第 26 回農薬専門調査会幹事会
2007 年　9 月　20 日 第 207 回食品安全委員会（報告）
2007 年　9 月　20 日 から 2007 年 10 月 19 日まで　国民からの意見・情報の募集
2007 年 10 月　23 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2007 年 10 月　25 日 第 212 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 70）
2008 年　4 月　30 日 残留農薬基準告示（参照 71）、初回農薬登録

－第 2 版関係－

2008 年 12 月 24 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ぶどう、てんさい等）
2009 年　1 月 20 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0120001 号）、関係書類の接受（参照 72～74）
2009 年　1 月 22 日 第 270 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年　2 月 13 日 追加資料受理（参照 75～77）
2009 年　7 月 21 日 第 53 回農薬専門調査会幹事会
2009 年　9 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
2009 年　9 月 10 日 第 301 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 78）
2010 年 10 月 20 日 残留農薬基準告示（参照 79）

－第 3 版関係－

2011 年　6 月　 3 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：稲、かぶ等）
2011 年 10 月　 6 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 1006 第 11 号）、関係書類の接

受（参照 80～82）
2011 年　10 月　13 日 第 403 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　 2 月　 1 日 追加資料受理（参照 83～88）
2012 年　 2 月　 9 日 第 418 回食品安全委員会（追加資料説明）
2012 年　 6 月　 1 日 第 83 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　 6 月　18 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年　 6 月　21 日 第 436 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 89）
2013 年　 7 月　 2 日 残留農薬基準告示（参照 90）

－第 4 版関係－
2014 年　11 月　 6 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：らっきょう、とうがらし類等）
2015 年　 1 月　 8 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0108 第 8 号）、関係書類の接受（参照 91～93）
2015 年　 1 月　20 日 第 545 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　 3 月　12 日 第 121 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 4 月　10 日 第 122 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 5 月　12 日 第 560 回食品安全委員会（報告）
2015 年　 5 月　13 日 から 2015 年 6 月 11 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　 6 月　17 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　 6 月　30 日 第 567 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 95）
2016 年　 6 月　 7 日 残留農薬基準告示（参照 96）

－第 5 版関係－
2017 年　 3 月　 7 日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：こんにゃく及びしょうが）
2017 年　 6 月　15 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0615 第 3 号）、関係書類の接受（参照 97～100）
2017 年　 6 月　20 日 第 654 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 8 月　22 日 第 662 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＞

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田雅昭（委員長）
寺尾允男（委員長代理）
小泉直子
坂本元子
中村靖彦
本間清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉直子
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
本間清一

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011 年 1 月 13 日から

（2015 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平冽子
村田容常

（2017 年 1 月 6 日まで）
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

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
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＞

（2007 年 3 月 31 日まで）
鈴木勝士（座長）
廣瀬雅雄（座長代理）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨

上路雅子	津田洋幸	山崎浩史
臼井健二	出川雅邦	山手丈至
江馬　眞	長尾哲二	與語靖洋
大澤貫寿	中澤憲一	吉田　緑
太田敏博	納屋聖人	若栗　忍
大谷　浩	成瀬一郎	
小澤正吾	布柴達男	
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三	林　　真	

（2008 年 3 月 31 日まで）

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

* : 2007 年 4 月 11 日から
** : 2007 年 4 月 25 日から
*** : 2007 年 6 月 30 日まで
**** : 2007 年 7 月 1 日から

（2010 年 3 月 31 日まで）

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

大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009 年 1 月 19 日まで
** : 2009 年 4 月 10 日から
*** : 2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

* : 2011 年 3 月 1 日まで
** : 2011 年 3 月 1 日から
*** : 2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

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

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	腰岡政二	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	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久

太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

＜第 83 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

要　約

スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である「アミスルブロム」（CAS No. 348635-87-0）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、土壌残留試験及び作物残留試験（こんにゃく及びしょうが）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（ぶどう、ばれいしょ等）、作物残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、亜急性神経毒性（ラット）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アミスルブロム投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（皮質尿細管リポフスチン沈着等）及び胃（慢性炎症：ラット）に認められた。

ラットを用いた急性神経毒性試験における 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で脳重量の軽度な減少が認められたが、90 日間亜急性神経毒性試験では亜急性神経毒性は認められなかった。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験でみられた卵巣等に対する影響について各種の追加検討が行われ、哺育期間中の児動物の体重低下による影響が大きいことが推察された。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で肝細胞腺腫の増加が認められ、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら認められた。マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫が増加した。

メカニズム試験及び遺伝毒性試験結果から、腫瘍発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、食品安全委員会は、アミスルブロムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 525 mg/kg 体重/日から 90 日間亜急性神経毒性試験における 860 mg/kg 体重/日の間にあると判断し、この値は、急性参照用量（ARfD）設定のカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺菌剤

２．有効成分の一般名

和名：アミスルブロム

英名：amisulbrom（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)- 1*H*-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-(3-bromo-6-fluoro-2-methylindol-1-ylsulfonyl)-1*H*-*N,N*-dimethyl-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

CAS（No. 348635-87-0）

和名：3-[(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-1-イル)スルホニル]-*N,N*-ジメチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド

英名：3-[(3-bromo-6-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-1-yl)sulfonyl]-*N,N*-dimethyl-1*H*-1,2,4-triazole-1-sulfonamide

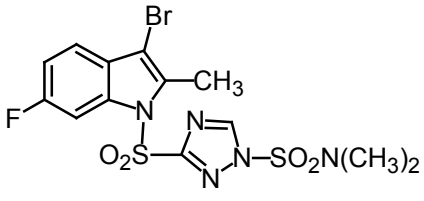
４．分子式

$C_{13}H_{13}BrFN_5O_4S_2$

５．分子量

466.31

６．構造式



７．開発の経緯

アミスルブロムは、1999 年に日産化学工業株式会社により開発されたスルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤である。本剤は、卵菌類に属する疫病菌やべと病菌に低薬量で殺菌活性を示すことが確認された。作用機序は卵菌類のミトコンドリア内電子伝達系複合体 IIIQi サイトの阻害であることから、既存薬剤（フェニルアマイド系、ストロビルリン系殺菌剤等）に耐性を示す系統の菌株にも有効な

殺菌剤であることが示唆されている。

国内では 2008 年に初回農薬登録されている。海外では EU、韓国等において農薬登録されている。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：こんにゃく及びしょうが）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、インドール環の 6 員環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[ind-^{14}C]アミスルブロム」という。）及びトリアゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[tri-^{14}C]アミスルブロム」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からアミスルブロムに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）吸収

①　血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）に[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 10 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 1,000 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1、全血中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血漿中では、低用量群で投与 2～6 時間後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は 17.5～34.5 時間であった。高用量群では、6～12 時間後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は 8.3～13.1 時間であった。C_{max} は雄よりも雌の方が、[tri-^{14}C]アミスルブロムより[ind-^{14}C]アミスルブロムの方が高かった。

全血中では、低用量群で投与 2～6 時間後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は 22.6～121 時間であった。高用量群で 6～24 時間後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は 17.5～121 時間であった。全血中においても、C_{max} は雄よりも雌の方が、[tri-^{14}C]アミスルブロムより[ind-^{14}C]アミスルブロムの方が高かった。また、[tri-^{14}C]アミスルブロムを投与した場合に、血漿中と比較して $T_{1/2}$ が長かったが、C_{max} は血漿中とほぼ同様の結果であった。（参照 2）

表１　血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
標識体	[ind-^{14}C] アミスルブロム		[tri-^{14}C] アミスルブロム		[ind-^{14}C] アミスルブロム		[tri-^{14}C] アミスルブロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	2	2	3	6	12	12	6	12
C_{max} (μg/g)	4.80	5.96	2.07	3.27	22.0	30.4	12.4	21.8
$T_{1/2}$ (hr)	34.5	19.5	25.7	17.5	13.1	12.9*	8.3	8.3
$AUC_{0\text{-}120}$ (hr・μg/g)	66.7	120	38.7	67.4	924	1,380	214	508

*：各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

表 2　全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
標識体	[ind-^{14}C] アミスルブロム		[tri-^{14}C] アミスルブロム		[ind-^{14}C] アミスルブロム		[tri-^{14}C] アミスルブロム	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	2	2	4	6	24	24	6	12
C_{max} (μg/g)	2.25	2.85	1.38	2.12	14.0	19.7	11.6	17.8
$T_{1/2}$ (hr)	53.1*	22.6	121*	32.4*	18.8*	17.5*	121*	63.2*
$AUC_{0\text{-}120}$ (hr・μg/g)	44.8	75.9	51.8	54.4	585	800	793	880

*：各群の個別データのばらつきにより薬物動態解析のデータ処理で定義した許容範囲に適合していない。

②　吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]の結果から、胆汁、尿、肝臓及び動物体中の残留放射能から算出された低用量群における吸収率は、49.4%～49.8%（ケージ洗浄液を含まない。）であった。高用量群における吸収率は 4.74%～4.92 %（ケージ洗浄液を含まない。）であった。（参照 2）

（2）分布

①　単回投与

Wistar ラット（一群雌雄各 6 匹）に[ind-^{14}C]アミスルブロムを低用量又は高用量で単回経口投与し、得られた組織並びに[tri-^{14}C]アミスルブロムを投与した尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた投与 120 時間後の組織を試料として、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。

[ind-^{14}C]アミスルブロムの低用量群の T_{max} 付近では、肝臓、腎臓、血漿等で残留放射能が比較的高く認められた。その他の組織中の濃度は、全て血漿中濃度より低かった。投与 24 時間後に残留放射能は減少したが、肝臓、腎臓及び血漿中では他の組織と比べると高かった。投与 120 時間後では肝臓及び腎臓で僅か（0.01%TAR）に認められた。

[ind-^{14}C]アミスルブロムの高用量群の T_{max} 付近では、肝臓、腎臓及び血漿から比較的高濃度の放射能が検出された。腎臓を含めその他の組織中の濃度は、いずれも血漿中濃度より低かった。投与 72 時間後の肝臓、消化管及び腎臓中の残留放射能は他の組織と比べると高かったが、その他の組織では、血漿中濃度より低かった。投与 120 時間後では、雄で肝臓及び血球中の残留放射能が、雌では肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織はいずれも検出限界未満であった。

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①] の投与 120 時間後では、肝臓及び腎臓で残留放射能が高く、また、[tri-^{14}C]アミスルブロム投与では、全血及び血球中における

濃度が[ind-^{14}C]アミスルブロム投与の場合より高かった。投与 120 時間後の残留放射能は肝臓、全血及び血球において僅かに検出された。（参照 2）

表 3 主要組織中の残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max} 付近 [1)]	120 時間後
[ind-^{14}C]アミスルブロム	10 mg/kg 体重	雄	肝臓(4.52)、腎臓(1.71)、血漿(1.71)、副腎(1.54)、下垂体(1.19)、全血(0.94)	肝臓(0.222)、腎臓(0.068)、血漿(0.025)、全血(0.016)、血球(0.014)、その他(ND)
		雌	肝臓(4.72)、血漿(2.47)、腎臓(3.40)、副腎(1.14)、全血(1.27)	肝臓(0.110)、腎臓(0.102)、血漿(0.024)、全血(0.011)、肺(0.007)、血球(0.004)、その他(ND)
	1,000 mg/kg 体重	雄	肝臓(33.4)、血漿(11.7)、腎臓(10.9)、全血(7.05)	肝臓(6.63)、血球 (1.87)、腎臓(0.705)、血漿(0.358)、全血(0.900)、その他(ND)
		雌	肝臓(39.5)、血漿(28.0)、腎臓(26.9)、全血(14.2)	肝臓(2.07)、腎臓(1.24)、その他(ND)
[tri-^{14}C]アミスルブロム	10 mg/kg 体重	雄		血球(0.490)、肝臓(0.489)、全血(0.232)、腎臓(0.100)、肺(0.039)、血漿(0.034)、脾臓(0.030)、心臓(0.012)、皮膚(0.004)、その他(ND)
		雌		肝臓(0.279)、血球(0.224)、全血(0.099)、腎臓(0.087)、肺(0.025)、血漿(0.024)、脂肪(0.007)、その他(ND)
	1,000 mg/kg 体重	雄		血球(9.56)、全血(3.81)、肝臓(3.49)、その他(ND)
		雌		血球(6.10)、肝臓(2.36)、全血(2.33)、その他(ND)

ND：検出せず

／：試料採取せず

1)：低用量群は 2 時間後、高用量群は 12 時間後。

② 反復投与

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に非標識体を低用量で 13 日間反復強制経口投与後、14 日目に[tri-^{14}C]アミスルブロムを低用量で経口投与し、体内分布試験 [1]が実施された。

最終投与 120 時間後の主要組織中の残留放射能濃度は表 4 に示されている。残留

1 血中濃度推移試験［1. (1)①］及び分布試験（単回投与）［1. (2)①］から単回投与後の血中放射能濃度は［tri-^{14}C]アミスルブロムを投与したラットが[ind-^{14}C]アミスルブロムを投与したラットよりも高かったことから、トリアゾール環を保持した代謝物の残留性を検討するために反復投与では[tri-^{14}C]アミスルブロムを用いた。

放射能濃度は、血球、肝臓、全血及び腎臓で高く、次いで、副腎、カーカス[2]、脂肪、心臓、肺、卵巣、皮膚、脾臓、子宮及び血漿から低濃度の放射能が検出された。反復投与後の体内分布は、単回投与と類似しており、最終投与 120 時間後における組織残留は、0.4%TAR 未満と少なかった。（参照 3）

表 4　最終投与 120 時間後の主要組織中の残留放射能濃度（μg/g）

性別	最終投与後 120 時間
雄	血球(0.449)、肝臓(0.388)、全血(0.207)、腎臓(0.078)、脾臓(0.044)、肺(0.038)、血漿(0.032)、カーカス(0.012)、皮膚(0.011)、心臓(0.008)、その他(ND)
雌	血球(0.315)、肝臓(0.246)、全血(0.148)、腎臓(0.109)、血漿(0.053)、副腎(0.034)、肺(0.031)、脾臓(0.030)、カーカス(0.023)、脂肪(0.014)、心臓(0.012)、卵巣(0.010)、子宮(0.010)、その他(ND)

ND：検出せず

（３）代謝

①　単回投与

尿及び糞中排泄試験[1. (4)①]で得られた尿、糞、肝臓及び血漿並びに胆汁中排泄試験[1. (4)②] で得られた胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物は表 5 に示されている。

尿中からは代謝物 H 及び J が同定されたが、いずれも 0.8%TAR 以下であった。代謝物 H、J 及び他の未知代謝分解物について酵素（β-グルクロニターゼ）処理を行ったが、実質的な変化はなかったことから、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は存在しないことが示唆された。

胆汁からは主に代謝物 X（D の *N*-グルクロン酸抱合体）及び V（B の抱合体）が検出された。酵素処理の結果、代謝物 C が増加したことから、代謝物 W（C の抱合体）の存在が示唆された。

糞中の代謝物は、いずれの投与群でも質的には類似しており、性別及び標識位置の違いによる大きな差は認められなかった。主要成分は未変化のアミスルブロムで、低用量及び高用量群でそれぞれ 40.5%TAR～52.4%TAR 及び 83.2%TAR～89.3%TAR であった。ほかに代謝物 B、C、D、E、F、H 及び M が検出されたが、全て 3%TAR 以下であった。

肝臓中の代謝物は、いずれの投与群でも質的には類似しており、大きな性差は認められなかった。主要成分は代謝物 D 及び E であり、10.4%TRR～19.6%TRR であった。ほかに代謝物 F（2.6%TRR～2.7%TRR）が検出された。

血漿中の代謝物は、いずれの用量群でも質的には類似しており、大きな性差は認められなかった。血漿中の主要成分は代謝物 D 及び E であった。代謝物 D は

[2] 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。）。

低用量及び高用量群でそれぞれ 20.5%TRR～21.8%TRR 及び 13.8%TRR～18.2%TRR、代謝物 E はそれぞれ 21.9%TRR～23.1%TRR 及び 42.5%TRR～55.7%TRR であった。ほかに代謝物 F（<0.1%TRR～2.2%TRR）及び H（<0.1%TRR～4.0%TRR）が検出された。

ラットにおけるアミスルブロムの代謝反応は、主にトリアゾール環側鎖の脱離（代謝物 D）、インドール環 2 位のメチル基の水酸化（代謝物 B）、これらの両反応（代謝物 E）、インドール環の酸化（代謝物 I）/水酸化（代謝物 C）及びグルクロン酸抱合化（代謝物 V、W 及び X）と考えられた。また、インドール環の開裂（代謝物 H、M 及び T）、トリアゾール環の転位（代謝物 J）等の反応も推定された。（参照 2）

表 5　尿、胆汁、糞、肝臓及び血漿中における代謝物
（尿、胆汁及び糞は%TAR、肝臓及び血漿は%TRR）

標識体	投与量	性別	試料	試料採取（投与後時間）（hr）	アミスルブロム	代謝物
[ind-^{14}C]アミスルブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	0～48	ND	H(0.6)、J(0.6)
			胆汁	0～48	ND	V(5.3)、X(3.4)、Y(2.5)、成分 29(1.4)、C(0.5)、E(0.4)、B(0.3)、D(0.3)、I(<0.1)
			糞	0～48	52.4	D(1.9)、B(1.8)、E(1.6)、C(1.4)、F(1.4)、M(0.4)
			肝臓	2	ND	D(13.6)、E(11.6)、F(2.6)、その他(41.8)
			血漿	2	ND	E(21.9)、D(21.8)、H(4.0)、F(2.2)、その他(12.4)
		雌	尿	0～48	ND	J(0.8)、H(0.5)
			胆汁	0～48	ND	Y(3.7)、V(5.3)、X(3.4)、成分 29(1.3)、E(0.4)、C(0.2)、I(<0.1)、B(<0.1)、D(<0.1)
			糞	0～48	44.7	B(3.0)、D(2.8)、E(2.1)、C(1.5)、F(1.3)、M(0.1)
			肝臓	2	ND	D(19.6)、E(14.7)、F(2.7)、その他(42.2)
			血漿	2	ND	E(23.1)、D(20.5)、F(1.6)、H(1.1)、その他(10.1)
	1,000 mg/kg 体重	雄	糞	0～72	88.0	B(<0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)
			肝臓	12	ND	D(10.4)、E(<19.3)、F(<12.3)、その他(23.5)
			血漿	12	ND	D(18.2)、E(42.5)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(2.9)
		雌	糞	0～72	89.3	B(1.3)、C(<0.9)、D(<0.9)、E(<0.9)
			肝臓	12	ND	D(15.5)、E(<36.3)、F(<11.8)、その他(<18.0)

			血漿	12	ND	E(55.7)、D(13.8)、J(0.1)、H(<0.4)、F(<0.1)、H(<0.1)、その他(<0.1)
[tri-^{14}C]アミスルブロム	10 mg/kg 体重	雄	尿	0～48	ND	
			糞	0～48	40.5	D(2.3)、C(1.3)、E(1.2)、F(1.2)、B(1.0)、H(<0.3)
		雌	尿	0～48	ND	H (0.1)、J (0.1)
			糞	0～48	42.5	B(2.1)、D(2.1)、E(1.7)、C(1.1)、F(0.9)、H(<0.3)
	1,000 mg/kg 体重	雄	糞	0～72	86.0	B(0.5)、C(<0.5)、D(<0.5)、E(<0.5)
		雌	糞	0～72	83.2	B(0.4)、C(<0.4)、D(<0.4)、E(<0.4)

ND：検出せず

② 反復投与

分布試験（反復投与）[1. (2)②]で得られた最終投与後 120 時間の尿及び糞について、代謝物同定・定量試験が実施された。

14 日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物は表 6 に示されている。糞中では未変化のアミスルブロムが主要な成分であり、その他の代謝物として、代謝物 B、C、D、E 及び F が同定された。尿中では未変化のアミスルブロムは認められず代謝物 F、H 及び J が同定されたほか、代謝物 T が暫定的に同定された。酵素処理によって尿中にはグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体は存在しないことが示唆された。これらの定量値は単回投与での結果と類似しており、連続投与しても代謝速度及びパターンに大きな変化はないことが示唆された。（参照 3）

表 6　14 日間反復投与後の尿及び糞中における代謝物（%TAR）

投与量	部位	アミスルブロム	代謝物
10 mg/kg 体重	尿	ND	H(1.1)、J(0.4-0.5)、F(0.2)、T(0.1)
	糞	38.4～42.3	F(3.2)、C(1.5～2.3)、D(1.5～1.9)、E(1.4～1.8)、 B(1.0～1.5)

注）雌雄の結果をまとめて記載した。
ND：検出せず

（4）排泄

① 尿及び糞中排泄（単回投与）

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム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。

投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

投与 120 時間後のカーカス中に残留放射能は検出されなかった。両標識体を低用量で投与した時の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ 10.1%TAR～15.0%TAR 及び 79.7%TAR～97.8%TAR であった。総回収率は 93%TAR 以上であった。両標識体の高用量投与時の、投与後 120 時間の尿及び糞中への排泄率は、それぞれ

0.94%TAR～2.8%TAR 及び 88.9%TAR～99.8%TAR であった。全体の回収率は 90%TAR 以上であった。性別及び標識位置の違いによる大きな差は認められなかった。（参照 2）

表 7　投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重			
性別	雄		雌		雄		雌	
試料	尿※	糞	尿※	糞	尿※	糞	尿※	糞
[ind-^{14}C]アミスルブロム	10.1	97.8	13.1	85.3	2.8	99.8	1.39	96.8
[tri-^{14}C]アミスルブロム	14.0	79.7	15.0	81.8	0.94	91.2	1.36	88.9

※ケージ洗浄液を含む。

②　胆汁中排泄（単回投与）

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に[ind-^{14}C]アミスルブロムを低用量又は高用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 8 に示されている。（参照 2）

表 8　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

投与量	性別	胆汁	尿※	糞	消化管（内容物を含む。）	肝臓	動物体	合計
10 mg/kg 体重	雄	40.8	9.25	44.0	0.15	0.18	0.33	94.8
	雌	39.5	9.85	44.0	2.70	0.09	0.59	96.8
1,000 mg/kg 体重	雄	2.86	1.19	84.6	2.75	0.03	0.76	92.2
	雌	1.24	3.30	86.1	4.83	0.02	0.72	96.1

※ケージ洗浄液を含む。

③　尿及び糞中排泄（反復投与）

分布試験（反復投与）［1.(2)②］で得られた尿及び糞について排泄試験が実施された。

最終投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は表 9 に示されている。

最終投与後 120 時間の尿中排泄率は 11.9%TAR～14.3%TAR（ケージ洗浄液含む。）、糞中排泄率は 82.5%TAR～84.0%TAR であった。最終投与 120 時間後のカーカスでは 0.2%TAR 未満であり、回収率は 94%TAR であった。最終投与後 72 時間で 90%TAR 以上が排泄された。性差は認められなかった。（参照 3）

表 9　最終投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	性別	尿※	糞	カーカス
10 mg/kg 体重	雄	11.9	82.5	0.09
	雌	14.3	84.0	0.16

※ケージ洗浄液を含む。

（５）腸肝循環

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（胆汁採取用、雄 2 匹）に[ind-^{14}C]アミスルブロムを低用量で経口投与し、投与後 6 時間に排泄された胆汁を採取し、2 匹分の胆汁をあわせて投与液として、胆管カニューレを挿入した別の Wistar ラット（再吸収検討用、雄 3 匹）の十二指腸内に胆汁を注入する腸肝循環試験が実施された。

胆汁採取用動物で投与後 6 時間に採取された胆汁は 16%TAR～19%TAR であった。

再吸収検討用動物の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 10 に示されている。

再吸収検討用動物の投与後 24 時間の胆汁に 34.1%TAR が排泄され、尿及び糞中にはそれぞれ 9.5%TAR 及び 14.2%TAR が排泄された。肝臓、消化管及び動物体の残留放射能はそれぞれ 0.9%TAR、39.0%TAR 及び 3.6%TAR であり、全体で 101%TAR が回収された。胆汁中排泄、尿中排泄、肝臓及び動物体の残留放射能の合計から、消化管からの胆汁の再吸収率は 48%と計算された。

胆汁、尿及び糞中代謝物は表 11 に示されている。

再吸収後の胆汁中には、代謝物 I、V、X 及び Y が認められた。また、酵素処理によりアグリコンとして代謝物 B、C、D、E、F 及び I が検出された。これらの代謝物の組成は、[ind-^{14}C]アミスルブロム投与後の胆汁とほぼ同様であった。再吸収検討用動物の糞では代謝物 B、C、D、E 及び F、尿では代謝物 F 及び H が検出された。

ラットに投与されたアミスルブロムは吸収後代謝を受け、主に胆汁中に代謝物 B、C、D 及び E の抱合体として排泄されるが、その約半分が消化管から再吸収された後、再び主に胆汁中に排泄された。再吸収後の胆汁中代謝物は概ねアミスルブロム投与後の胆汁中代謝物と類似していたが、代謝物 B の抱合体が減少して、代謝物 C、E 及び F の抱合体比率が増加しており、再吸収によりさらに代謝を受けるものと考えられた。（参照 4）

表 10　胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	投与後時間（hr）	残留放射能
胆汁	0~24	34.1
尿	0~24	9.5
糞	0~24	14.2
消化管	24	39.0
肝臓	24	0.9
動物体	24	3.6

表 11　胆汁、尿及び糞中代謝物（%TAR）

代謝物	胆汁採取用動物		再吸収検討用動物			
	[ind-^{14}C]アミスルブロム投与後胆汁		再吸収後胆汁		糞	尿
	無処理	酵素処理	無処理	酵素処理		
B	<0.1	1.3	<0.1	0.7	0.3	<0.1
C	0.1	0.8	<0.1	2.4	0.3	<0.1
D	<0.1	0.6	<0.1	1.7	0.4	<0.1
E	0.2	0.6	<0.1	1.5	0.7	<0.1
F	<0.1	0.2	<0.1	0.8	0.5	0.1
H	ND	ND	ND	ND	<0.1	0.1
I	0.6	0.7	0.7	1.0	ND	ND
V	1.8#	<0.1#	2.8#	<0.1#	ND	ND
X	0.9#	0.9#	4.7#	3.7#	ND	ND
Y	1.0	0.5	1.5	0.7	ND	ND

ND：検出せず
#：HPLC 及び TLC による定量値を基に申請者が算出。

２．植物体内運命試験

（１）ぶどう

フロアブル製剤に調製した[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムをぶどう（品種：Thompson）樹に 100 g ai/ha の用量で 10 日間隔で計 3 回散布し、最終散布直後、7 及び 14 日後の果実並びに最終散布 14 日後の葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区において、果実の総残留放射能濃度は、散布直後の 0.460 及び 0.971 mg/kg から最終散布 14 日後には 0.289 及び 0.537 mg/kg に減少した。最終散布 14 日後の残留放射能の大部分（89.1%TRR～92.8 %TRR）は洗浄液中に回収され、洗浄後果実中の残留放射能は抽出画分で 5.7%TRR～8.2%TRR、抽出残渣で 1.5%TRR～2.7%TRR であった。

最終散布 14 日後の果実中の残留放射能中の主要成分は未変化のアミスルブロム（83.4%TRR～84.3%TRR）であり、ほかに代謝物 B、C、D、E、G、H、I、J、M 及び R が検出されたが、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。葉部では、最終散布 14 日後に 6.08～9.19 mg/kg の残留放射能が検出された。[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区ともに葉部の主要成分は未変化のアミスルブロムであり、それぞれ 58.3%TRR 及び 52.1%TRR であった。果実と同様の代謝物が最大 3.0%TRR 検出された。

散布時に被覆したぶどう果実では、[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区で 0.0001 mg/kg の残留放射能が抽出残渣から検出され、処理部位から果実への移行性が僅かに認められた。[ind-^{14}C]アミスルブロム処理区の被覆果実からは放射能は検出

されなかった。（参照 5）

（２）ばれいしょ

フロアブル製剤に調製した[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムをポット栽培のばれいしょ（品種：Maris piper）に 100 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 5 回散布し、最終散布直後、7 及び 14 日後の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。

[ind-^{14}C]アミスルブロム処理区において、茎葉部の残留放射能濃度は、最終散布直後の 6.03 mg/kg から 14 日後には 3.11 mg/kg へ減少した。最終散布 14 日後の茎葉部の残留放射能は、洗浄液に 72.3%TRR、抽出液に 9.9%TRR、抽出残渣に 17.8%TRR であった。 最終散布 14 日後の茎葉の残留放射能中の主要成分は未変化のアミスルブロム（74.9%TRR : 2.33 mg/kg）であり、ほかに代謝物 B、C、D、E、F、G、H、J 及び M が検出されたが、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。 [tri-^{14}C]アミスルブロム処理区において、茎葉部の残留放射能濃度は最終散布直後の 8.48 mg/kg から 14 日後に 6.04 mg/kg へ減少した。最終散布 14 日後の残留放射能は、洗浄液に 77.0%TRR、抽出液に 14.7%TRR、抽出残渣に 8.3%TRR が検出された。最終散布 14 日後の茎葉の残留放射能中の主要成分は未変化のアミスルブロム（77.8%TRR : 4.70 mg/kg）であり、代謝物として B、C、D、G、H 及び I が検出されたが、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。最終散布 14 日後の茎葉の水溶性画分の残留放射能は 6.4%TRR 以下でいずれの処理区でも未同定を含む代謝物が 4～6 成分認められた。

塊茎中の残留放射能は、[ind-^{14}C]アミスルブロム及び[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区でそれぞれ 0.005～0.008 及び 0.013～0.022 mg/kg であった。[ind-^{14}C]アミスルブロム処理区のばれいしょの塊茎中の残留放射能は極めて低かったので、これ以上の分析は実施されなかった。[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区の最終散布 14 日後の塊茎から残留放射能は 82.2%TRR が抽出され、そのうち 60.1%TRR が水溶性画分に存在した。この画分には極性の高い 4 つの成分が分離され、このことから、茎葉に散布されたアミスルブロムのトリアゾール環部分が分解代謝されて植物成分中に取り込まれたことが示唆された。抽出残渣（24.9%TRR : 0.005 mg/kg）ではデンプン画分に 3.1%TRR の放射能が検出された。（参照 6）

（３）トマト

フロアブル製剤に調製した[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 120 g ai/ha の用量で 7 日間隔で 3 回ポット栽培のトマト（品種：Moneymaker）に散布し、最終散布直後、3 及び 7 日後の果実並びに最終散布 7 日後の茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区において、果実の残留放射能濃度は、最終散布直後の 0.300 及び 0.302 mg/kg から最終散布 7 日後には 0.241 及び 0.182 mg/kg に減少した。最終散布 7 日後の残留放射能は洗浄液中に 91.5%TRR～92.0%TRR、抽出画分に 6.0%TRR～6.6%TRR、抽出残渣に 1.4%TRR～2.5%TRR 認められた。

最終散布 7 日後の洗浄液及び果実の抽出画分中の主要成分は、未変化のアミスルブロム（91.3%TRR～91.9%TRR）であり、ほかに代謝物 B、C、D、F、G、H、I、L 及び M が検出されたが、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。最終散布 7 日後の茎葉の残留放射能濃度は、[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区でそれぞれ 5.58 及び 5.91 mg/kg であった。茎葉の残留放射能は洗浄液中に 85.3%TRR～88.1%TRR、抽出画分に 8.1%TRR～8.9%TRR、抽出残渣に 3.8%TRR～5.8%TRR 認められた。茎葉中の残留放射能中の主要成分は、未変化のアミスルブロム（86.3%TRR～90.1%TRR）であり、ほかに代謝物は B、G、I 及び M が検出されたが、10%TRR を超えて認められた代謝物は存在しなかった。（参照 7）

（４）水稲

水稲（品種：コシヒカリ）を[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロム 6,960 g ai/ha 相当を処理したセル苗箱に播種し、処理 15 日後（稚苗）、105 日後（ポット移植後の青刈り期）及び 126 日後（収穫期）の試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中における残留放射能分布は表 12、稚苗中の残留放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

全ての試料において、残留放射能は 1.1%TAR 未満であり、処理土壌から植物体への移行性は低かった。[tri-^{14}C]アミスルブロム処理区の方が[ind-^{14}C]アミスルブロム処理区よりも残留放射能が高く、収穫期における残留放射能濃度は稲わら、籾殻及び玄米の順に高く、可食部への移行は少なかった。

稚苗においてアミスルブロムが 0.7%TRR～7.7%TRR（0.009～0.058 mg/kg）検出された。主要代謝物は S で 34.8%TRR（0.437 mg/kg）検出されたほかは、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。稲わら中の残留放射能は主に抽出残渣で認められ（60.5%TRR～65.9%TRR：0.029～0.030 mg/kg）、同定された代謝物はなかった。（参照 83）

表 12　各試料中の残留放射能分布

標識体	残留放射能	稚苗	青刈り	玄米	籾殻	稲わら
[ind-^{14}C] アミスルブロム	%TAR	0.08	0.93	0.02	0.01	0.89
	mg/kg	0.750	0.011	0.002	0.003	0.044
[tri-^{14}C] アミスルブロム	%TAR	0.12	1.05	0.10	0.04	0.93
	mg/kg	1.26	0.015	0.010	0.013	0.049

表 13　稚苗中の残留放射能分布及び代謝物

試料	画分		[ind-^{14}C] アミスルブロム		[tri-^{14}C] アミスルブロム	
			%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
稚苗	抽出画分		77.0	0.577	92.6	1.16
	酢酸エチル画分		59.5	0.446	47.5	0.597
		アミスルブロム	7.7	0.058	0.7	0.009
		Q	－	－	7.1	0.089
		R	－	－	7.8	0.098
		その他	51.8	0.388	31.9	0.401
	水画分		17.5	0.131	45.1	0.567
		S	－	－	34.8	0.437
		その他	－	－	10.3	0.129
	抽出残渣		23.0	0.172	7.4	0.093

－：分析せず

アミスルブロムの植物における主な代謝反応は、①トリアゾール環のスルホニルアミノ基の脱離、②脱臭素、③酸化/水酸化、④インドール環及びトリアゾール環のスルホニル架橋の開裂、⑤インドール環の開裂であり、多数の代謝物が生成した。

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験①

埴壌土及び埴土（ともに英国）を底質の厚さ 4～5 cm で充填後、水深約 6 cm となるように水を加え、20℃の暗所下でプレインキュベートして、[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 100 g ai/ha の濃度で添加し、二酸化炭素を含まない加湿空気を通気した 20℃の暗所下で揮発性物質を補集しながら最長 120 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は処理直後の 66.4%TAR～72.8%TAR から処理 120 日後の 8.2%TAR～17.1%TAR に減少し、底質相中の放射能は処理直後の 22.8%TAR～30.8%TAR から処理 120 日後の 74.9%TAR～85.1%TAR に増加した。抽出残渣中の放射能は処理直後の 4.1%TAR～6.5%TAR から処理 120 日後の 17.1%TAR～29.2%TAR に増加した。アルカリトラップから最大 1.3%TAR 検出された。

未変化のアミスルブロムは、いずれの標識体処理、土壌においても経時的に減

少し、処理直後には 81.6%TAR～90.9%TAR 及び処理 120 日後には 10.7%TAR～43.8%TAR 検出され、処理 7～14 日後以降は主に底質相に存在した。主要分解物は D 及び Aa であり、分解物 D は[tri-^{14}C]アミスルブロム処理の埴土の試験を除いて、処理 14 日後に最大で 21.4%TAR となり、処理 120 日後には 3.3%TAR～18.6%TAR まで減少した。分解物 Aa はいずれの標識体処理、土壌においても試験期間を通じて増加し、処理 120 日後に 13.6%TAR～38.9%TAR 検出された。

アミスルブロム及び分解物 D の推定半減期は表 14 に示されている。(参照 84)

表 14　アミスルブロム及び分解物 D の推定半減期（日）

試験系	化合物名	推定半減期		
		水相	底質相	系全体
埴壌土	アミスルブロム	6	45	40
	D	29	113	58
埴土	アミスルブロム	7	114*	80
	D	84*	－	－

*　：統計学上の有意性が認められない

－：データポイント不足により算出不可

（２）好気的湛水土壌中運命試験②

壌土（茨城）を土層深 7 cm で充填後、水深約 2 cm となるように蒸留水を加え、25℃の暗所下で 21 日間プレインキュベートして、[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 7 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗所下で最長 58 日間インキュベートする好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

水相中の放射能は、処理直後で 86.5%TAR～91.3%TAR 及び処理 58 日後で 1.4%TAR～1.6%TAR であった。土壌のソックスレー抽出画分中放射能は、処理 3 日後で 88.7%TAR～93.3%TAR 及び処理 58 日後で 78.5%TAR～80.1%TAR であった。抽出残渣中放射能は、処理 3 日後で 2.0%TAR～2.4%TAR であり、その後経時的に増加し、処理 58 日後で 10.2%TAR～10.7%TAR となった。

未変化のアミスルブロムは経時的に減少し、処理 58 日後には 30.4%TAR～31.2%TAR であった。分解物 D 及び Aa が主要分解物として検出された。分解物 D は処理 28 日後で最大の 27.6%TAR～31.9%TAR が検出され、処理 58 日後には 17.8%TAR～20.5%TAR に減少した。分解物 Aa は処理 58 日後において 23.0%TAR～26.3%TAR が検出された。

アミスルブロムの推定半減期は、36.2 日であった。（参照 85）

（３）好気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）の土壌水分をほ場容水量（0.33 バール）の 75%に調整し、25±2℃の暗所下で加湿空気を通気しながら 15 日間インキュベートした後、土壌表面に[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 0.5 mg/kg 乾土の用

量で均一に添加し、二酸化炭素を含まない加湿空気を通気した 25±2℃の暗所で揮発性物質を捕集しながら 365 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

土壌抽出液中の未変化のアミスルブロムは、処理直後の 94.9%TAR～97.5%TAR から処理 365 日後に 1.8%TAR に減少した。分解物 D は、処理 31 日後に最大 33.3%TAR に達し、365 日後に 10.9%TAR～14.2%TAR となった。分解物 E は、処理 273 日後に最大 5.7%TAR に達した後、365 日後に 4.7%TAR～5.0%TAR となった。分解物 K は経時的に増加し、処理 365 日後に 7.7%TAR～8.2%TAR に達した。分解物 B、F、G、H 及び I の生成量はいずれも 5%TAR 以下であった。極性分解物及び 4 個の未同定分解物を検出したが、その生成量は 1.2%TAR 以下であった。

365 日間の累積 $^{14}CO_2$ 発生量は、[ind-^{14}C]アミスルブロム及び[tri-^{14}C]アミスルブロムで異なり、それぞれ 3.4%TAR 及び 0.6%TAR であった。

土壌から抽出された放射能は時間の経過とともに減少し、結合性残留放射能が増加して 365 日後には[ind-^{14}C]アミスルブロムで 69.4%TAR、[tri-^{14}C]アミスルブロムで 54.8%TAR となった。

推定半減期はアミスルブロムで 17 日、分解物 D で 34 日であった。

アミスルブロムの主要分解経路は、トリアゾール環上のスルホニルアミノ側鎖の開裂による分解物 D の生成であった。それに加え、脱臭素、酸化、メチル化、インドール環の開裂等の反応の組み合わせの結果、その他の低濃度分解物が生成した。（参照 8、84）

（４）土壌表面光分解試験①

砂壌土（米国）5 g（乾土換算）をガラス製シャーレに入れ、最大容水量の 24.9%相当となるよう土壌水分を調整し、[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 500 g ai/ha 相当量で土壌表面に均一に処理し、光照射区用試料には、キセノン光（光強度：425 W/m^2、測定波長：290～800 nm）を 25±2℃で 15 日間照射する土壌表面光分試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを添加した土壌中の未変化のアミスルブロムは、処理直後にはそれぞれ 93.9%TAR（0.505 mg/kg）及び 93.8%TAR（0.505 mg/kg）が回収された。分解物 D は処理 15 日後に光照射区で最大 30.7%TAR、暗所区で 35.9%TAR に達した。その他、光照射区から分解物 B、E、G、I 及び Q 並びに数種類の未知分解物、暗所区から分解物 B、E、G、I 及び K 並びに 2 種類の未知分解物が検出されたが、生成量はいずれも 10%TAR 未満であった。照射によって分解物 G 及び I の生成率が若干高くなった。

アミスルブロムの推定半減期は、光照射区で 12.5 日、暗所区で 10.9 日であり、光照射による消失速度への影響は小さかった。

分解物 D の生成は光分解に起因しないことが示唆された。光分解経路は脱臭素、

酸化/水酸化並びにインドール環及びトリアゾール環の開裂であった。

これらの分解物の更なる分解の結果、フルボ酸、腐植酸及びヒューミン画分に結合し、少量（15 日間の累積で 1.2%TAR～2.0%TAR）の $^{14}CO_2$ が発生した。（参照 9）

（５）土壌表面光分解試験②

壌土（茨城）5 g（乾土換算）を石英ガラス製光分解試験容器に入れ、最大容水量の 60%相当となるよう土壌水分を調整し、[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 6,940 g ai/ha 相当量で土壌表面に処理後、蒸留水を加えて湛水し、25±2℃でキセノン光（光強度：425 W/m^2、測定波長：300～800 nm）を 14 日間照射して、湛水条件における土壌表面光分解試験が実施された。

未変化のアミスルブロムは、経時的に減少し、処理 14 日後で 57.4%TAR～57.9%TAR であった。分解物 D は経時的に増加し、処理 14 日後に 12.6%TAR 検出された。ほかに分解物 B、E、J、Q、S 及び T がそれぞれ最大で 0.6%TAR、0.1%TAR、1.0%TAR、4.7%TAR、9.0%TAR 及び 5.1%TAR 検出された。

アミスルブロムの推定半減期は 19.6 日（東京春太陽光換算：84.2 日）であった。（参照 86）

（６）土壌吸脱着試験

5 種類の土壌［砂壌土（米国）、壌土（日本）、壌質砂土（英国）、埴壌土（英国）及び埴土（スペイン）］を用いたアミスルブロムの土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 147～378、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 8,160～44,200、Freundlich の脱着係数 K^{des} は 166～677、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 9,800～54,900 であり、アミスルブロムは 5 種類いずれの土壌においても非移動性と判断された。（参照 10）

（７）土壌吸脱着試験（分解物 D）

4 種類の土壌［埴壌土（英国）、砂壌土（米国）、壌土（日本）及び壌質砂土（英国）］を用いた分解物 D の土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads} は 25.5～108、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K^{ads}_{oc} は 821～11,400、Freundlich の脱着係数 K^{des} は 29.5～159、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K^{des}_{oc} は 922～15,300 であった。移動性区分は低移動性～非移動性であった。（参照 11）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 50 μg/L の濃度で pH

4（酢酸）、pH 7（ホウ酸）及び pH 9（ホウ酸）の各滅菌緩衝液に添加し、25℃暗所条件下で、30 日間（pH 9 においては 20 日間）インキュベートする加水分解試験が実施された。

試験終了時に未変化のアミスルブロムは、pH 4、7 及び 9 でそれぞれ 72.6%TAR～75.3%TAR、69.9%TAR～75.0%TAR 及び 5.9%TAR～6.9%TAR であった。アミスルブロムの推定半減期は pH 4、7 及び 9 の緩衝液において、それぞれ 78.5、76.5 及び 5.0 日であった。

pH 4 及び 7 では、分解物 D が 10%TAR を超えて認められ、pH 9 においては、分解物 D、L 及び Q が 10%TAR を超えて認められた。

以上の結果、pH 4 及び 7 ではトリアゾール環側鎖の開裂による分解物 D の生成が主要であり、pH 7 及び 9 では分解物 D の生成に加え、インドール環及びトリアゾール環の間のスルホニル結合の開裂（分解物 L 及び Q の生成）が生じた。pH 9 では分解物 L 及び Q の生成速度は分解物 D の生成速度よりも高くなり、アミスルブロムの推定半減期が pH 4 及び 7 に比べると著しく短くなった。（参照 12）

（２）水中光分解試験（滅菌緩衝液）

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 50 μg/L の濃度で pH 4 の滅菌酢酸緩衝液に添加した後、25±2℃でキセノン光（光強度：425 W/m^2、測定波長：290～800 nm）を 48 時間照射する水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のアミスルブロムは経時的に減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の分解物として、M、O、P、U 及び Q が検出された。分解物 M は照射 48 時間後に 52.2%TAR に増加した。分解物 O は照射 48 時間後に 19.6%TAR に増加した。分解物 P は照射 6 時間後に 21.3%TAR に増加し、48 時間後には 2.8%TAR に減少した。分解物 U は照射 6 時間後に 26.8%TAR に増加し、48 時間後には 3.7%TAR に減少した。分解物 Q は照射 48 時間後に 67.1%TAR に増加した。少量の分解物として I、J、L、S 及び T 並びに少なくとも 6 個の未知分解物が検出された。$^{14}CO_2$ の 48 時間の累積発生量は[ind-^{14}C]アミスルブロムで 4.5%TAR、[tri-^{14}C]アミスルブロムで 0.4%TAR であった。

暗所対照区ではアミスルブロムは安定であり、分解物は検出されなかった。

以上より、アミスルブロムの光分解により、脱臭素及び酸化/水酸化による分解物 I の生成、転位による分解物 J の生成、2 種類の環の間の開裂による置換インドール及び置換トリアゾール系化合物の生成が認められた。分解物 L は酸化/水酸化及び二量化により分解物 P を生成したほか、インドール環が開裂して分解物 M 及び O を生成した。また、トリアゾール環上の側鎖は転位又は脱離を受け、分解物 U 及び Q を経由して分解物 S 及び T が生成し、これらはさらに分解され

て極性物質及び $^{14}CO_2$ を生成した。

アミスルブロム並びに分解物 P 及び U の推定半減期はそれぞれ 6.1、14.1 及び 14.6 時間であり、自然太陽光（東京、春）換算値による半減期はそれぞれ 26.2、60.6 及び 62.8 時間と推定された。（参照 13）

（３）水中光分解試験（滅菌自然水）

[ind-^{14}C]アミスルブロム又は[tri-^{14}C]アミスルブロムを 50 μg/L の濃度で滅菌自然水（河川水、茨城、pH 7.6）に添加した後、25±2℃でキセノン光（光強度：425 W/m^2、測定波長：290～800 nm）を 48 時間照射する、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区おいて、未変化のアミスルブロムは経時的に減少し、照射 48 時間後には検出されなかった。10%TAR 以上の分解物として M、Q、S 及び T が検出された。分解物 M は照射 24 時間後に 51.7%TAR に増加し、次いで 48 時間後には 44.0%TAR に減少した。分解物 Q は照射 9 時間後に 22.8%TAR に増加し、48 時間後には 13.3%TAR に減少した。分解物 S は照射 48 時間後に 50.6%TAR に増加した。分解物 T は照射 24 時間後に 15.2%TAR に増加し、48 時間後には 12.8%TAR に減少した。ほかに分解物 D、I、J、L、N 及び R 並びに少なくとも 3 個の未知分解物が検出された。$^{14}CO_2$ の 48 時間の累積発生量は[ind-^{14}C]アミスルブロムで 2.9%TAR、[tri-^{14}C]アミスルブロムで 0.1%TAR であった。

暗所対照区では分解物 D、I、L、Q 及び S（いずれも 6%TAR 未満）が検出された。

アミスルブロムへの光照射により、主にインドール環及びトリアゾール環の開裂による分解物 L 及び Q が生成した。また、インドール環の脱臭素及び酸化/水酸化により分解物 I が、トリアゾール環の分子内転位により分解物 J が、スルファモイル基が脱離して分解物 D が生成した。分解物 L は I-5（推定分解物）を経由して分解物 M へ変換された。分解物 M は加水分解反応により分解物 N へ変換された。Q はスルホニル基又はスルファモイル基の脱離により、分解物 R、S 及び T へ変換された。最終的にはいずれの分解物も極性化合物及び $^{14}CO_2$ へ変換された。

アミスルブロム並びに分解物 M、Q 及び T の推定半減期はそれぞれ 4.7、103、52.3 及び 97.8 時間であり、自然太陽光（東京、春）の換算値による半減期はそれぞれ 20.2、442、225 及び 420 時間であった。（参照 14）

５．土壌残留試験

火山灰土・壌土及び火山灰土・軽壌土（いずれも茨城）、沖積土・砂壌土及び沖積土・埴壌土①（いずれも埼玉）、沖積土・埴壌土②及び沖積土・壌土（いずれも高知）並びに沖積土・埴壌土③（千葉）を用いて、アミスルブロム並びに分解物 D、Aa、S 及び T 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 15 に示されている。（参照 15、98、99）

表 15　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）	
				アミスルブロム	アミスルブロム＋分解物 D
容器内試験	畑地	0.27 mg/kg[1)]	火山灰土・壌土	32.6	146
			沖積土・埴壌土②	78.0	210
		1.4 mg/kg[1)]	沖積土・砂壌土	7.3	23.4
			火山灰土・軽壌土	11	61
			沖積土・埴壌土①	26	113
ほ場試験	畑地	300 g ai/ha[2)]	火山灰土・壌土	28.2	43.8
			沖積土・埴壌土②	24.5	32.6
			火山灰土・軽壌土	7	26
			沖積土・埴壌土①	31	88
		7,500 g ai/ha[3)]	火山灰土・壌土	44.0	63.3
			沖積土・壌土	37.6	45.1
				アミスルブロム	アミスルブロム＋分解物 D、Aa、S 及び T
	水田	7,000 g ai/ha[3)]	火山灰土・壌土	21.1	23.9
			沖積土・埴壌土③	44.6	82.4

[1)]：原体　　[2)]：17.7%フロアブル剤　　[3)]：50%顆粒水和剤

６．作物残留試験

野菜、果実等を用いて、アミスルブロム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。アミスルブロムの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 22.5 mg/kg であった。（参照 16、74、82、93、98、100）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、アミスルブロムを暴露評価対象物質として食品より摂取される推定摂取量が表 16 に示されている（別紙 4 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からアミスルブロム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 16　食品中より摂取されるアミスルブロムの推定摂取量

	国民平均（体重：55.1kg）	小児（1～6 歳）（体重：16.5kg）	妊婦（体重：58.5kg）	高齢者(65 歳以上)（体重：56.1kg）
摂取量（μg/人/日）	751	324	811	946

７．一般薬理試験

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 17 に示されている。（参照 17）

表 17　一般薬理試験

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の 概要
中枢 神経系	一般状態 (Irwin 法)	SD ラット	雄 5	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	－	投与による 影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数・血 圧・心拍 数・心電図	ビーグ ル犬	雄 3*	0、200、600、 2,000 (経口)	2,000	－	投与による 影響なし

*：　0 及び 200 mg/kg 体重投与群の検査を実施した後、1 週間以上の休薬期間を設けて、同じ動物を 600 及び 2,000 mg/kg 体重投与群として使用した。

－：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

アミスルブロム（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 18 に示されている。（参照 18～20）

表 18　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 3 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		雌雄で過呼吸、排泄物による被毛の汚れ、被毛の湿潤及び鼻/顎周囲の汚れ（褐色） 雌で体重増加抑制 死亡例なし
		>2.85	>2.85	

代謝物 D 及び G のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。（参照 21、22）

表 19　急性毒性試験概要（代謝物）

投与経路	代謝物	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)	観察された症状
経口	D	Wistar ラット 一群雌 3 又は 6 匹	50～300	300 mg/kg 体重で軟便、腹側部陥凹、運動失調及び呼吸困難投与後 2 時間までに全動物死亡
経口	G	SD ラット 雌 6 匹	>2,000	嗜眠及び円背位（1 例） 死亡例なし

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

神経学的検査項目には異常が認められなかったが、2,000 mg/kg 体重投与群の雄において脳絶対重量の軽度な減少（7%）が認められた。脳重量は体重の影響等を受けにくい臓器であることから、食品安全委員会はこの減少が投与の影響である可能性を否定できないと判断した。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雄で脳絶対重量の軽度な減少（7%）が認められたので、無毒性量は、雄で 200 mg/kg 体重、雌で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 87）

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW 雄ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜に対して軽度の眼刺激性が認められ、皮膚に対して刺激性は認められなかった。（参照 23、24）

Hartley 雌モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は陰性であった。（参照 25）

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、2,000、6,300 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,300 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	171	525	1,720
	雌	187	587	1,880

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

眼科学的検査において、20,000 ppm 投与群の雄でゴースト血管の発生数が増

加したが、ゴースト血管は血管新生の名残であり、毒性学的意義はないと判断された。

血液学的検査において雄で認められた Hb 及び MCHC 減少、雌で認められた WBC 及び Lym 増加、血液生化学的検査において雄で認められたナトリウム、塩素及びカルシウム減少、A/G 比増加並びに雌で認められた塩素増加は、軽微な変化であり、投与量又は雌雄間で一貫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いと判断された。また、20,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で認められたリン増加は用量相関性がないことから検体投与による影響ではないと判断された。

臓器重量測定において、6,300 及び 20,000 ppm 投与群の雌で、肝比重量[3]が増加したが、血液生化学的及び病理組織学的検査等においては肝毒性を示唆する変化が認められないため、この変化は検体投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、6,300 ppm 以上投与群の雄及び 20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm （171 mg/kg 体重/日）、雌で 6,300 ppm （587 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 26）

表 21　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・PLT 増加 ・ALP、AST、GGT、Ure 及びリン増加 ・TP 減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、下顎リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食、腸間膜リンパ節洞血球増加/赤血球貪食[a]	・体重増加抑制 ・摂餌量減少及び食餌効率低下 ・PLT 増加 ・TG 減少 ・リン及び Ure 増加
6,300 ppm 以上	・体重増加抑制 ・摂餌量減少及び食餌効率低下	6,300 ppm 以下 毒性所見なし
2,000 ppm	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

血液生化学的検査において、投与 6 週に全投与群の雌雄で T.Bil が有意に増加した。しかし、対照群を含む全動物が背景データを超える異常な高値を示してお

[3] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

り、RBC 及び尿中ビリルビンには影響がなかったこと、及び投与 13 週に同様の変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。その他の血液生化学的及び血液学的検査において有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、投与量又は雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

尿検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿量の有意な減少が投与 6 及び 13 週に認められたが、投与開始前の傾向を反映しており、検体投与の影響ではないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 28）

表 22　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制[a]（0～4 週） ・摂餌量減少[a]（投与 1～4 週）	・体重増加抑制[a]（0～4 週） ・摂餌量減少（投与 4 週） ・ALP 増加
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

（3）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、300、3,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 23　　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	22.9	246	860
	雌	29.0	313	1,130

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：22.9 mg/kg 体重/日、雌：29.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 88）

（4）21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与（1 日 1 回 6 時間、閉塞貼付）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、いくつかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、いずれの変化も軽微であり、投与量又は雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと判断された。

病理組織学的検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で投与部位の表皮過形成の程度の増強が認められたが、検体投与方法に起因した物理的刺激による変化と考えられ、毒性学的意義はないと判断された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制及び食餌効率低下が認められ、雌では検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は雄で 300 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 29）

表 24　21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 [a] ・食餌効率低下 [a]	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
300 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100、300 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 25 に示されている。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で液状便が投与期間を通じて認められ、300 mg/kg 体重/日投与群においても断続的に認められたが、関連した消化器の病理組織学的変化（炎症等）が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で投与 0～4 週並びに 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で投与 0～13 週で体重増加抑制が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査（TP 及び Alb 以外）及び尿検査において、いくつかの項目に有意な変化がみられたが、それらの変化は軽微であり、投与前と同様の傾向を示すか、投与量、雌雄又は検査時期間で一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

臓器重量測定において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、副腎比重量が有意に増加した。この変化は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の病理組織学的検査で認められた副腎皮質細胞肥大と関連していたが、100 mg/kg 体重/日投与群では関連する病理組織学的変化は認められないため、同群における副腎比重量増

加には毒性学的意義はないと判断された。

食道の退色が 300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 30）

表 25　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 [a] ・TP 及び Alb 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 [a]	・TP 及び Alb 減少
300 mg/kg 体重/日以上	・副腎比重量増加 ・副腎皮質細胞肥大 [a]（2 匹）	・摂餌量減少（投与 1～4 週）[b]
100 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制（投与 0～4 週）	・体重増加抑制（投与 0～13 週）
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

[b]：300 mg/kg 体重/日投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（発がん性試験群；一群雌雄各 50 匹、慢性毒性試験群；一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌［原体：0、200（慢性毒性試験群のみ）、2,000、10,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照］投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 26　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

（mg/kg 体重/日）

投与群		200 ppm	2,000 ppm	10,000 ppm	20,000 ppm
慢性毒性試験群（1～52 週）	雄	11.1	112	568	1,160
	雌	14.3	147	753	1,500
発がん性試験群（1～104 週）	雄	－	96.0	496	1,010
	雌	－	129	697	1,440

各投与群で認められた毒性所見は表 27、肝臓及び前胃で認められた腫瘍性病変の発生頻度は表 28 に示されている。

発がん性群において、最後の 13 週に 10,000 ppm 以上投与群の雌で死亡が増加し、20,000 ppm 投与群では生存率が有意に低下した。

血液生化学的検査において、Ure、Cre、Glu、T.Chol 及び TG に統計学的に有意な変動が認められたが、いずれの個体値も背景データの範囲内にあり、用量相関性又は検査時期間での一貫性が認められなかったことから、検体投与の影響

ではないと判断した。

尿検査において、20,000 ppm 投与群の雄で投与 12 週に、雌で投与 51 週に尿量が減少した。これらの変化は、軽度で用量相関性のない変化であり、試験実施機関の背景データの範囲内の変動であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

非腫瘍性病変について、検体投与により肝臓、腎臓、前胃、盲腸、十二指腸、甲状腺及び腸間膜リンパ節に影響が認められた。

腎臓の皮質尿細管色素沈着が雌雄で認められ、この色素はシュモール反応陽性であったことから、リポフスチンであると考えられた。

肝臓では 10,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫の増加が認められた。前胃では 20,000 ppm 投与群の雌 1 例で扁平上皮癌、10,000 ppm 投与群の雌 1 例及び 20,000 ppm 投与群の雌 2 例で扁平上皮乳頭腫が認められた。雌では 10,000 ppm 以上投与群で、前胃に潰瘍等の炎症性及び上皮過形成等の反応性変化が認められており、前胃で認められた腫瘍は、慢性炎症性変化に起因すると考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、肝比重量増加、小葉中間帯肝細胞空胞化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 : 11.1 mg/kg 体重/日、雌 : 14.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。10,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞腺腫が増加し、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生した。（参照 32）

（肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]、前胃腫瘍の発生機序に関しては[14. (2)]を参照）

表 27-1　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・背部脱毛（投与開始直後） ・甲状腺ろ胞細胞肥大[a] ・肝外胆管拡張[a]及び肝門脈周囲炎症[a] ・肥満細胞症	・生存率低下 ・甲状腺ろ胞細胞肥大及び嚢胞状ろ胞細胞過形成 ・肝外胆管拡張[a] ・子宮筋層萎縮及び子宮筋層線維化[a] ・膣上皮粘液分泌減少
10,000 ppm 以上	・腹部脱毛 ・摂餌量減少[a]及び食餌効率低下[a] ・肝臓の嚢胞性変性 ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着、慢性腎症[b]及び腎乳頭鉱質沈着 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食[b]	・削痩[c]、立毛[c]、円背位[c]、過剰咀嚼[c]及び歯牙退色[c] ・食餌効率低下[a] ・尿 pH 上昇及び尿タンパク増加 ・GGT 増加（投与 26 週） ・肝絶対重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中間体肝細胞空胞化 ・慢性腎症及び腎乳頭鉱質沈着 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食及び肥満細胞症 ・前胃上皮過形成、角化亢進、潰瘍、粘膜下織炎症、粘膜下織浮腫[b]及び漿膜炎[a] ・角膜炎
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・尿 pH 上昇 ・GGT 増加（投与 52 週） ・肝及び腎比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞空胞化[a]、小葉中心性肝細胞肥大及び肝内胆管過形成	・体重増加抑制及び摂餌量減少[a] ・肝比重量増加 ・肝内胆管過形成[a]、小葉中間帯肝細胞空胞化[d] ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着及び腎皮質尿細管好塩基性化[e]
200 ppm （慢性毒性試験群のみ）	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。
[b]：10,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。
[c]：いずれの投与群でも試験期間の後期に認められた。
[d]：2,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。
[e]：2,000 ppm 投与群のみで有意差が認められたが、投与の影響と判断した。

表 27-2　1 年間慢性毒性群（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・背部脱毛（投与開始直後） ・肝外胆管拡張 a 及び肝門脈周囲炎症 ・肥満細胞症 ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着	・肝外胆管拡張 a ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食
10,000 ppm 以上	・摂餌量減少 a 及び食餌効率低下 a ・小葉中心性肝細胞肥大 a ・腸間膜リンパ節洞赤血球増加/赤血球貪食	・食餌効率低下 a ・尿 pH 上昇及び尿タンパク増加 ・GGT 増加（投与 26 週） ・腎比重量増加 ・肝内胆管過形成 a ・腎皮質尿細管好塩基化 b ・肥満細胞症
2,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・尿 pH 上昇 ・肝及び腎比重量増加 ・肝内胆管過形成 ・小葉中間帯肝細胞空胞化 a	・体重増加抑制及び摂餌量減少 a ・肝比重量増加 ・小葉中間帯肝細胞空胞化 c ・腎皮質尿細管リポフスチン沈着
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

a：有意差はないが、投与の影響と判断した。

b：10,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

c：2,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

表 28　肝臓及び前胃で認められた腫瘍性病変の発生頻度

性別			雄				雌			
投与群（ppm）			0	2,000	10,000	20,000	0	2,000	10,000	20,000
検査動物数			50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	肝細胞腺腫	最終と殺動物	0	2	9⇑	12⇑	0	1	16⇑	10⇑
		死亡動物	0	0	1	1	0	0	8⇑	18⇑
		全動物	0	2	10⇑	13⇑	0	1	24⇑	28⇑
	肝細胞癌	最終と殺動物	0	0	1	0	0	0	2	1
		死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
		全動物	0	0	1	0	0	0	2	1
前胃	扁平上皮乳頭腫	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
		死亡動物	0	0	0	0	0	0	1	2
		全動物	0	0	0	0	0	0	1	2
	扁平上皮癌	最終と殺動物	0	0	0	0	0	0	0	1
		死亡動物	0	0	0	0	0	0	0	0
		全動物	0	0	0	0	0	0	0	1

Fisher 直接確率法、⇑：$p<0.01$

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、100、800、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 29　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	800 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	11.6	97.8	494	1,040
	雌	13.5	121	594	1,260

各投与群で認められた毒性所見は表 30、肝細胞腺腫の発生頻度は表 31 に示されている。

800 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸の粘膜、粘膜下織及び粘膜下織細静脈壁の細胞内色素沈着が認められた。この色素については、ヘモジデリン、リポフスチン、胆汁色素等が疑われたが、特殊染色により同定できなかった。

800 ppm 以上投与群の雄で肝細胞腺腫が増加した。

本試験において、800 ppm 以上投与群の雌雄で、盲腸粘膜細胞内色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：11.6 mg/kg 体重/日、雌：13.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 31）

（肝臓腫瘍の発生機序に関しては[14. (1)]を参照）

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

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・食餌効率低下 [a] ・巣状肝細胞壊死	・体重増加抑制 [a]
4,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・肝絶対 [b] 及び比重量増加 ・腎皮質尿細管好塩基性化 [d]
800 ppm 以上	・肝絶対 [d] 及び比重量増加 ・盲腸粘膜細胞内色素沈着 [a]、盲腸粘膜下織 [c] 及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着 [c]	・盲腸粘膜細胞内色素沈着 [d]、盲腸粘膜下織 [c] 及び粘膜下織細静脈壁細胞内色素沈着 [c]
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：有意差はないが、投与の影響と判断した。

[b]：4,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

[c]：800 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

[d]：4,000 ppm 投与群のみで有意差が認められたが、投与の影響と判断した。

表 31　肝細胞腺腫の発生頻度

性別		雄				
投与群（ppm）		0	100	800	4,000	8,000
検査動物数		50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	78週最終と殺動物	7	11	12	20⇑	17
	死亡動物	1	1	5↑	3	1
	全動物	8	12	17↑	23⇑	18⇑
	腫瘍数/匹	0.22	0.34	0.50	0.80	0.60

Fisher 直接確率法、↑：$p<0.05$、⇑：$p<0.01$

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット［一群雌雄各 28 匹（P 世代）又は 24 匹（F_1 世代）］を用いた混餌（原体：0、120、600、3,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 32　2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群			120 ppm	600 ppm	3,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	9.8	48.5	240	1,200
		雌	10.5	53.0	261	1,290
	F_1 世代	雄	11.7	59.0	307	1,690
		雌	13.0	64.6	338	1,810

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

15,000 ppm 投与群の F_1 世代の雌において、投与に起因した顕著な体重増加抑制が生後から持続した。同群では生殖器が顕著に萎縮し、性周期も正常に回帰せず、妊娠動物は 2 例のみであり、F_2 の生存児数も僅かであった。同投与群の F_1 雌の下垂体では去勢時と形態が類似した空胞化も認められた。無処置の雌及び 15,000 ppm 投与群の F_1 雄の交配実験で繁殖性には異常が認められなかったことから、F_1 雌に繁殖性の低下の原因があると考えられた。食品安全委員会は、このような発達期から続く顕著な体重増加抑制により繁殖能が著しく阻害されている状況で、繁殖能及び次世代に対する毒性を適切に評価することは困難であると判断し、雌については体重への影響が顕著でない 3,000 ppm 以下の投与群の結果を用いて F_1 及び F_2 世代の評価を行った。

親動物において P 世代では繁殖性に関する検査項目には検体投与の影響は認められなかった。F_1 世代では 3,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雌で卵巣萎縮が認められた。

本試験において、3,000 ppm 以上投与群の親動物の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、児動物の雌雄で体重増加抑制、胸腺絶対及び比重量減少等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄ともに 600 ppm（P 雄：48.5 mg/kg

体重/日、P 雌：53.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：59.0 mg/kg 体重、F_1 雌：64.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する無毒性量は、3,000 ppm 投与群の雌で卵巣機能低下（萎縮）が認められ、雄では繁殖能に対する影響は認められなかったので、雄では本試験の最高用量 15,000 ppm（P 雄：1,200 mg/kg 体重/日、F_1 雄：1,690 mg/kg 体重）、雌では 600 ppm（P 雌：53.0 mg/kg 体重/日、F_1 雌：64.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

（繁殖成績低下に関しては[14. (3)]、卵巣の萎縮性変化に関しては[14. (4)]参照）

表 33　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	15,000 ppm	・体重増加抑制	・卵巣絶対及び比重量減少	・腹部膨満 ・副腎比重量増加	・腹部膨満 ・育成中体重増加抑制及び摂餌量低下[a] ・性周期延長 ・交尾率、受胎率及び繁殖率低下 ・卵巣、子宮及び腎絶対及び比重量減少 ・副腎及び下垂体絶対及び比重量増加 ・原始卵胞数減少 ・子宮のヘモジデリン沈着減少、血管壁フィブリノイド壊死減少、筋層菲薄化、扁平上皮化生 ・下垂体前葉細胞空胞化
	3,000 ppm 以上	・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・体重増加抑制 ・摂餌量減少	・妊娠中体重増加抑制[b] ・妊娠中及び哺育中摂餌量減少 ・卵巣萎縮[c]
	600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	15,000 ppm	・腹部膨満 ・性成熟遅延	・腹部膨満 ・子宮絶対及び比重量減少	（十分な産児数が得られなかったため評価不可能）	

	3,000 ppm 以上	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・性成熟遅延 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少	・低体重及び体重増加抑制 ・胸腺絶対及び比重量減少、子宮絶対及び比重量減少
	600 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

[a]：妊娠及び哺育期間の体重及び摂餌量は評価されず

[b]：哺育期間は体重増加

[c]：3,000 ppm 投与群では有意差はないが、投与の影響と判断した。

（２）発生毒性試験（ラット）①

Wistar ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物ではいずれの投与群にも死亡は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、各群に奇形、変異及び骨化遅延が散見されたが、その発生頻度はいずれも低く、対照群及び検体投与群との間に有意差は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 腹の 12 胎児に口蓋裂が認められたが、口蓋裂は試験実施施設においてこの系統のラットで自然発生奇形として観察されており、本試験における発生頻度は背景データ（0%～3.5%）の上限とほぼ同様であることから、口蓋裂発現は検体投与によるものではないと考えられた。さらに、本試験で口蓋裂を有する胎児の母動物と交配した雄ラットは他の試験においても口蓋裂を有する胎児の親であったことから、本試験における口蓋裂発生には遺伝的要素が関わっている可能性が考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は母動物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 34）

（３）発生毒性試験（ラット）②

ラットを用いた発生毒性試験①[12. (2)]において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に観察された口蓋裂は検体投与によるとは考えられなかったため、Wistar ラット（一群雌 20 匹）の妊娠 6～19 日に本剤をより高用量で強制経口（原体：0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して催奇形性が検討された。

母動物では、いずれ投与群にも死亡例は認められず、検体投与によると考えられる一般状態の変化も認められなかった。1,500 mg/kg 体重/日投与群で投与期間中の摂餌量減少が認められたが、体重変化、剖検所見、妊娠子宮重量、黄体数、

着床数、吸収胚/死亡胎児数、生存胎児数、胎児の性比及び胎児重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、いずれ投与群にも奇形は認められなかった。1,500 mg/kg 体重/日投与群の内臓又は骨格変異を有する胎児の発現頻度に対照群との差は認められず、骨化進行度は、中手骨の骨化数減少（左右：いずれも 3.4）が認められたが、この変化は背景データ（左：3.31～3.95、右：3.31～3.97）の範囲内であったことから、骨化数減少は検体投与の影響ではないと考えられた。また、胸骨分節、後頭骨、仙尾椎及びその他の四肢骨における骨化数に、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも本試験の最高用量 1,500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

ラットを用いた発生毒性試験①[12. (2)]で認められた口蓋裂は本剤投与によるものではないと考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 35）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群各雌 24 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では 300 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値（妊娠 6～8 日以降）及び投与期間を通じた摂餌量減少（妊娠 6～28 日）、100 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠子宮重量を除いた補正体重の低値（妊娠 6～29 日）及び投与期間前半の摂餌量減少（妊娠 6～7 及び 12～13 日）が認められた。剖検及び着床所見（妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数及び胎盤重量）に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、胎児体重、生存胎児数、胎児の性比及び奇形を有する胎児の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で補正体重の低値及び摂餌量減少が認められ、胎児で検体投与の影響が認められなかったので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 36）

１３．遺伝毒性試験

アミスルブロム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 試験としては、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、マウス肝細胞並びにラット肝、前胃及び腺胃細胞を用いたコメット試験並びにマウス骨髄細胞及び幼若ラット肝細胞を用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 34 に示されている。全て陰性であったことから、アミスルブロム

に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 37～41、54～57、68、69）

表 34　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2*uvrA* 株）	5～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞（L5178Y）	2.5～20 μg/mL（−S9） 5～70 μg/mL（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	5.04～123 μg/mL（−S9） 73.4～240 μg/mL（+S9）	陰性
in vivo	UDS 試験	Fischer ラット（肝細胞）（一群雄 3 匹）	400、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	コメット試験	Wistar ラット（肝細胞）（一群雌 4 匹）	500、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
		ICR マウス（肝細胞）（一群雄 4 匹）	500、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
		Wistar ラット（肝細胞）（一群雌雄各 5 匹）	20,000 ppm（一週間混餌投与）	陰性
		ICR マウス（肝細胞）（一群雄 5 匹）	8,000 ppm（一週間混餌投与）	陰性
		Wistar ラット（前胃及び腺胃細胞）（一群雌 4 匹）	500、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 7 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性
		Fischer 幼若ラット（肝細胞）（一群雌 4 匹）	500、2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物 D（動物、植物及び環境由来）及び G（植物及び環境由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。結果は表 35 に示されている。全ての試験において陰性であった。（参照 42～45）

表 35　遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験		対象	投与量	結果
D	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	0.064～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 6 匹）	53.0、105、210 mg/kg 体重/日（2 回経口投与）	陰性
G	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *E. coli*（WP2 *uvrA* 株）	50～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/−S9）	陰性
	in vivo	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雄 7 匹）	2,000 mg/kg 体重（単回経口投与）	陰性

注）+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）肝における催腫瘍性に関する検討試験

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験併合試験[11. (2)]及びマウスを用いた 18 か月間発がん性試験[11. (3)]の結果、高用量群の雌雄のラット及び雄マウスの肝臓で催腫瘍性が認められたため、本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、その他の試験［14. (1)①～⑤］並びにマウス及びラット肝細胞を用いたコメット試験［13.］が実施された。

ラット肝細胞を用いた小核試験並びにマウス及びラット肝細胞を用いたコメット試験［13.］の結果がいずれも陰性であったことから、本剤の肝臓に認められた催腫瘍性は、本剤の遺伝子障害性に起因するものでなく、プロモーション作用によるものであり、活性酸素種（ROS）による酸化ストレス及び細胞増殖活性の亢進が関与している可能性が示唆されたことから、本剤は非遺伝毒性発がん物質に分類され、催腫瘍性には閾値が設定できるものと考えられた［肝腫瘍に関する無毒性量：ラット 2,000 ppm（雄：96.0 mg/kg 体重/日、雌：129 mg/kg 体重/日）、マウス雄 100 ppm（11.6 mg/kg 体重/日）］。（参照 42～45）

①　中期肝発がん性試験（ラット）

イニシエーション処理（DEN を 2,000 mg/kg 体重の用量で 1 回腹腔内投与）した Fischer ラット（一群雄 20 匹、DEN 無処理群は 10 匹）を用いて、6 週間混餌（原体：0、200、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による中期肝発がん性試験が実施された。陽性対照群として、DEN を投与後、PB を 6 週間混餌（500 ppm）投与する群を設けた。

表 36　中期肝発がん性試験（ラット）における検体摂取量

投与群	200 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm	20,000 ppm
イニシエーション処理	DEN	DEN	DEN	－
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	12.0	120	1,450	1,800

20,000 ppm 投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群で投与期間を通じて体重増加抑制が認められ、同投与群では投与期間の大半で有意差は認められなかったが摂餌量の増加傾向を示した。2,000 ppm 以上投与群及び DEN 無処理 20,000 ppm 投与群で肝絶対及び比重量増加、200 ppm 投与群で肝比重量増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。全動物について剖検したが、肉眼的に検体投与に起因する変化は認められなかった。

GST-P 陽性細胞巣の数及び面積は、2,000 ppm 以上投与群で DEN 単独処置群と比較して有意に増加した。なお、DEN 無処置 20,000 ppm 投与群では GST-P 陽性細胞巣の発生は認められなかった。陽性対照群では、GST-P 陽性細胞巣の数及び面積ともに増加が認められた。

以上の結果より、本剤は 2,000 ppm（120 mg/kg 体重/日）以上投与群で肝発がんプロモーション作用を有するが、200 ppm（12.0 mg/kg 体重/日）では作用しないことが示された。（参照 46）

②　肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹）に 7 日間混餌（原体：0、200 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 37 参照）投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として PB を 7 日間強制経口（50 mg/kg 体重/日）投与する群を設けた。

表 37　肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）における平均検体摂取量

投与群		200 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.1	1,950
	雌	20.6	2,080

20,000 ppm 投与群の雄では、投与 3 及び 7 日に体重増加抑制、投与 3 日に摂餌量減少、雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。陽性対照群では肝絶対及び比重量増加が認められた。

肝薬物代謝酵素活性の測定において、20,000 ppm 投与群の雌雄で PB 投与により特徴的に強く誘導される PROD 活性の顕著な増加（13～15 倍）が認められた。また、EROD 活性、MFCOD 活性及び T-OH 活性も陽性対照群と同様に有意に増加した。一方、200 ppm 投与群では全ての測定項目で有意な変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤は 20,000 ppm（雄：1,950 mg/kg 体重/日、雌：2,080 mg/kg 体重/日）投与群の雌雄で PB に類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、200 ppm（雄：21.1 mg/kg 体重/日、雌：20.6 mg/kg 体重/日）投与群では誘導は認められなかった。（参照 47）

③ 肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹、肝薬物代謝酵素活性測定用には一群雌雄各 4 匹）に 7 日間混餌（原体：0、100 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与し、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。陽性対照群として、PB を 7 日間強制経口（50 mg/kg 体重/日）投与する群を設けた。

表 38　肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）における平均検体摂取量

投与群		100 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	13.4	1,080
	雌	16.9	1,310

体重変化において、検体投与群では有意な変化は認められなかったが、陽性対照群では雌雄とも有意な体重増加抑制が認められた。8,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少、雌で投与 3 日に摂餌量減少及び肝比重量増加が認められた。肝薬物代謝酵素活性測定では 8,000 ppm 投与群の雌雄において PB 投与で特徴的に強く誘導される PROD 活性の有意な増加（1.6～1.9 倍）が認められた。また、雌雄で EROD 活性が有意に増加し、有意差はないものの雄で T-OH 活性が増加した。陽性対照群では雌雄で EROD 及び PROD 活性の増加、雄で T-OH 活性の増加が認められた。

以上の結果より、本剤は 8,000 ppm（雄：1,080 mg/kg 体重/日、雌：1,310 mg/kg 体重/日）の用量で、雌雄マウスに PB に類似した肝薬物代謝酵素活性誘導能を示したが、100 ppm（雄：13.4 mg/kg 体重/日、雌：16.9 mg/kg 体重/日）では誘導は認められなかった。（参照 48）

④ 複製 DNA 合成（RDS）試験

Wistar ラット及び ICR マウスを用いて、検体を単回投与（経口）又は反復投与（混餌）し、単回投与では投与 24、39 及び 48 時間後、7 日間反復投与では投与開始 0、3 及び 7 日後に剖検し、肝臓での BrdU 取り込みを指標とした RDS 誘発率を測定した。陽性対照群として、PB を単回強制経口（50 mg/kg 体重）投与及び 7 日間強制経口（50 mg/kg 体重/日）投与する群を設けた。

試験結果は表 39 に示されている。

ラットでは 1,000 mg/kg 体重以上投与群の単回経口投与した雄、2,000 ppm 以上投与群の反復投与した雌、マウスでは 8,000 ppm 投与群の雄で RDS 誘発が認

められた。（参照 49～51）

表 39　RDS 試験概要

投与方法	動物種・動物数匹/群	投与量（mg/kg 体重）	試験成績	結果及び無毒性量（mg/kg 体重）
単回投与（経口）	Wistar ラット 雌雄各 4	0、1,000、2,000	・2,000 mg/kg 体重投与群の雄で肝絶対及び比重量増加 ・1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり
反復投与（混餌投与）	Wistar ラット 雌雄各 4	0、200、2,000、10,000 ppm 雄：0、14.6、136、572 雌：0、16.6、150、656	・10,000 ppm 投与群の雄で投与 3 日に体重増加抑制 ・2,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で投与 3 日、10,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で投与 7 日に摂餌量減少 ・2,000 ppm 以上投与群の雌雄で 3 日に RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり（3 日をピークとする一過性の変化） 雄：14.6（200 ppm） 雌：16.6（200 ppm）
	ICR マウス 雌雄各 4	0、100、8,000 ppm 雄：0、15.3、1,020 雌：0、16.6、1,230	・8,000 ppm 投与群の雌雄で投与 3 日に摂餌量減少 ・8,000 ppm 投与群の雄で投与 7 日に RDS 誘発率増加	RDS 誘発能あり（雄のみ） 雄：15.3（100 ppm） 雌：16.6（100 ppm）

⑤　肝臓での 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)測定試験及び ROS 測定試験

Wistar ラット（一群雌各 3 匹）に 7 日間混餌（原体：0 及び 10,000 ppm）投与した後、肝臓を採取し、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG の免疫組織化学染色を行い、8-OHdG 陽性率を算出した。陽性対照群として、PB を 7 日間混餌（500 及び 1,500 ppm）投与する群を設けた。マウスについては、RDS 試験[14. (1)④]の 8,000 ppm 投与群及び陽性対照群の肝臓のホルマリン固定標本を用いて試験が実施された。

また、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）及び ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に 7 日間混餌［原体：0 及び 10,000（ラット）/8,000（マウス）ppm］投与した後、採取した肝 DNA の 8-OHdG 及び肝ミクロソーム中の ROS を測定した。

試験結果は表 40 に示されている。

8-OHdG 免疫染色の結果ラット及びマウスともに 8-OHdG 陽性率に変化は認

められなかったが、肝臓中の ROS は雄ラット及び雄マウスで増加が認められ、肝臓において軽度に酸化ストレスを増加させることが示された。この増加は肝薬物代謝酵素の誘導に関連したものと考えられた。（参照 52）

表 40　肝臓での酸化ストレス解析試験概要

動物種・動物数匹/群	投与量 (mg/kg 体重)	測定項目	結果
Wistar ラット 雌 3	0、10,000 ppm 雌：0、1,010	8-OHdG 陽性率（免疫染色法）	10,000 ppm 投与群の雌で 8-OHdG 陽性率変化なし
ICR マウス 雌雄各 4	0、8,000 ppm 雄：0、1,020 雌：0、1,230	8-OHdG 陽性率（免疫染色法）	8,000 ppm 投与群の雌雄で 8-OHdG 陽性率変化なし
Wistar ラット 雌雄各 5	0、10,000 ppm 雄：0、1,240 雌：0、1,050	8-OHdG 測定（HPLC/ECD 法）	8-OHdG 誘発なし
		ROS 測定	雄で ROS 産生増加、雌で変化なし
ICR マウス 雌雄各 5	0、10,000 ppm 雄：0、1,423 雌：0、1,570	8-OHdG 測定（HPLC/ECD 法）	8-OHdG 誘発なし
		ROS 測定（雄のみ）	ROS 産生増加

ラット中期肝発がん性試験において GST-P 陽性細胞巣の発現が増加し、ラット及びマウスを用いた薬物代謝酵素誘導試験では PB で誘導される薬物代謝酵素と類似の薬物代謝酵素活性が誘導され、ラット及びマウスを用いた RDS 試験では肝細胞増殖が認められたことから、本剤は肝発がんプロモーション作用を有すると考えられた。8-OHdG の免疫染色及び測定結果から、本剤はマウス及びラットの肝臓において 8-OHdG を増加させなかったが、ROS 産生の増加が認められ、肝臓において軽度に酸化ストレスを増加させることが示され、この増加は肝薬物代謝酵素の誘導に関連したものと考えられた。

（２）胃における催腫瘍性に関する検討試験

前胃において認められた催腫瘍性の作用機序解明のため、ラットの前胃及び腺胃細胞を用いたコメット試験[13.]を追加実施した。

コメット試験では陰性の結果が得られ、その他の遺伝毒性試験においても陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用のないことが確認された。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、前胃腫瘍は雌の 10,000 ppm 以上投与群でのみ認められ、これらの群では前胃粘膜の炎症、潰瘍及び過形成が多発していた。これに対し、前胃腫瘍が認められなかった雌 2,000 ppm 投与群及び雄の全ての投与群では、これらの変化は認められなかった。したがって、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に

起因した二次的作用によるものであると考えられた。

前胃におけるびらん・潰瘍は、化学物質、絶食等により極めて短期間で発現することが知られている。本試験において 52 週間投与の慢性毒性群ではこれらの病変が認められていないことから、発がん性群において認められた前胃の非腫瘍性病変は本剤の直接作用によるものとは考えられなかった。

以上の結果から、ラット前胃における催腫瘍性は、遺伝子傷害性に起因するものではなく、本剤の長期間投与によりラット前胃に潰瘍等慢性炎症が誘発された二次的な影響と考えられた。

（３）繁殖成績低下に関する検討試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]の 3,000 ppm 以上投与群の雌雄で性成熟遅延及び雌で卵巣機能低下、15,000 ppm 投与群の F_1 雌で繁殖能低下及び哺育期の体重増加抑制が認められたことから、これらの影響は発育抑制に関連した変化と考えられた。一方、性成熟及び生殖器の発達には各種性ホルモンも関連することから、本剤の性ホルモンへの影響が検討された。また、卵巣影響時期を推定するため、ラットを用いた発生毒性試験②[12. (3)]で得られた胎児の卵巣について組織学的検査を実施した。

試験結果は表 41 に示されている。

試験結果から、本剤には抗エストロゲン及び抗アロマターゼ作用は認められず、器官形成期のラット胎児卵巣に対し、卵胞形成には影響を与えないことから、生殖器、性ホルモン及び胎児卵胞に直接影響しないことが確認された。したがって、2 世代繁殖試験における F_1 動物の性成熟及び雌性生殖器への影響は、出生後に上記（検体投与による抗エストロゲン及び抗アロマターゼ作用）以外の要因によりもたらされたものと推察された。すなわち、哺育期における著明な体重増加抑制により正常な発育が抑制された結果発現したものと判断された。（参照 58～61）

表 41　繁殖成績低下に関する検討試験概要

試験の種類（期間）	動物種・動物数匹/群	投与方法	投与量（mg/kg 体重/日）	試験結果及び無毒性量（mg/kg 体重/日）
ホルモン測定（28 日間）	Wistar ラット 雌雄各 8	混餌	0、600、20,000 ppm 雄：0、47.7、1,510 雌：0、54.0、1,760	20,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率減少及び肝比重量増加 生殖器及び性ホルモンに影響なし 雄：47.7、雌：54.0
子宮肥大抑制（4 日間）	Wistar ラット 雌 6	経口	0、60、300、1,500	1,500 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 子宮絶対及び比重量及び子宮粘膜上皮細胞増殖活性（RDS 誘発性）に変化なし 抗エストロゲン作用なし 雌：300
アロマターゼ活性阻害（5 日間）	Wistar ラット 雌 6	経口	0、300、1,500	抗アロマターゼ活性なし 雌：1,500
胎児卵巣への影響	Wistar ラット 雌 20[a]	経口	0、1,500	原始卵胞数及びアポトーシス小体数に変化なし 胎児の卵巣の卵胞形成に影響なし 雌：1,500

[a]：発生毒性試験（ラット）②[12. (3)]の対照群及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群の 10 腹の母動物の各 2 雌胎児の卵巣を試料とした。

（4）卵巣機能及び発達への影響確認試験

①　出生児卵巣への影響確認試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群の F_1 世代の雌で、摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、アミスルブロムの F_1 雌の卵巣に及ぼす影響を検討する目的で、Wistar ラット（一群雌 4 匹）の妊娠 0 日～哺育 21 日に混餌（原体：0 及び 15,000 ppm：母動物群構成及び平均検体摂取量は表 42 を参照）投与して、出生児卵巣への影響確認試験が実施された。分娩時、児動物の雌 1～7 匹が剖検され、哺育は 1 腹 6 匹（うち 1～4 匹は雌）となるように児動物数が調整された。その後、対照群（C-2）及び検体投与群（T-1）について交換里子が実施され、妊娠・哺育期ともに検体投与されない C/C 群、妊娠期のみ投与された T/C 群、哺育期のみ投与された C/T 群、妊娠・哺育期ともに投与された T/T 群及び陽性対照群の計 5 群が設定された（児動物群構成については表 43 を参照）。

母動物において、T-1 及び T-2 群で妊娠期に体重増加抑制及び摂餌量減少並び

に T-1 群で哺育 7 日に体重増加抑制が認められた。

児動物（生後 21～40 日）に認められた所見は表 44 に示されている。

児動物では、哺育期に検体を暴露された群（C/T 及び T/T 群）で哺育 7 日以降に体重増加抑制が認められた。分娩時に計測された、卵巣の原始卵胞数に検体投与の影響は認められなかった。哺育 21 日の剖検時に認められた卵巣臓器の重量変化は体重増加抑制に関連した変化と考えられた。C/T 及び T/T 群においては、卵巣の病理学的検査で単位面積当たりの総卵胞数増加が認められたが、1 次卵胞、2 次卵胞及び閉鎖卵胞の比率に差が認められなかったことから、卵巣容積減少に伴う見かけ上の変化と考えられた。

本試験において、母動物では、検体投与群に妊娠期及び哺育期間初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。児動物では、妊娠期暴露による卵巣への影響は認められず、哺育期暴露により低体重に関連した卵巣重量減少が認められた。（参照 75）

表 42　母動物群構成及び平均検体摂取量（妊娠期及び哺育期）

群	略称	投与量（ppm）	平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）		母動物数
			妊娠期	哺育期	
対照群	C-1 群	0			4
	C-2 群	0			4
検体投与群	T-1 群	15,000	914	1,420	4
	T-2 群	15,000		1,300	4
陽性対照群*	－	10 mg/kg 体重			3

*：妊娠 14 日に Busulphan 10 mg/kg 体重（溶媒：オリーブ油）腹腔内投与
/：該当なし

表 43　児動物群構成及び検体暴露（妊娠期及び哺育期）

群	投与量（ppm）		腹数
	妊娠期	哺育期	
C/C 群	0	0	4
T/C 群	15,000	0	4
C/T 群	0	15,000	4
T/T 群	15,000	15,000	4
陽性対照群*	10 mg/kg 体重	0	3

表 44　児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目			
	体重	肝臓重量	卵巣重量	総卵胞数
C/C 群 T/C 群				
C/T 群 T/T 群	↓（哺育 7 日以降） ↓（哺育 7 日以降）	↑（比重量） ↑（比重量）	（↓）（絶対重量） ↓（絶対重量）	
陽性対照群	↓（哺育 14 日以降）		↓（絶対及び比重量）	↓

空欄：変化なし、　↑：増加、　↓：減少、　(↓)：減少傾向（有意差なし）

②　卵巣発達影響試験（混餌投与）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F_1 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、アミスルブロム及び食餌制限による F_1 雌の卵巣に及ぼす影響を確認する目的で、Wistar ラット（一群雌 7 匹：母動物群構成及び検体摂取量は表 45 を参照）の妊娠 0 日～哺育 21 日及び離乳後（生後 21～40 日）の児動物に混餌（原体：0 及び 15,000 ppm）投与して卵巣発達影響試験が実施された。

分娩時、雌児動物 1～7 匹が剖検され、1 腹 6 匹（うち 1～4 匹は雌）となるように児動物数が調整され、対照群由来の児動物に基礎飼料を継続投与する C/C 群、食餌を 50%制限する C/R50 群及び 33%制限する C/R33 群、検体投与群由来の児動物に基礎飼料を投与する T/C 群及び検体を継続投与する T/T 群、哺育期に食餌制限した群に食餌制限を行わない R/C 群、50%制限する R/R50 群並びに 33%制限する R/R33 群を設定した（児動物の群構成は表 46 を参照）。なお食餌制限は、哺育期は過剰な児動物を配分することで、また離乳後は 2、3 日に 1 日の絶食日を設けることで実施した。

母動物において、対照群と比べた場合、検体投与群では哺育 5 及び 12 日に、食餌制限群では哺育 21 日に体重増加抑制が認められた。妊娠期 0 日と比べた場合、検体投与群で妊娠 6 日以降、哺育 21 日まで、食餌制限群で哺育 21 日に体重増加抑制が認められた。摂餌量は、検体投与群で妊娠 6 日及び哺育 0～21 日に減少し、食餌制限群では哺育 21 日に増加した。授乳量（1 時間授乳後の児動物の体重増加分）は、検体投与群で哺育 5 及び 12 日とも減少傾向が認められた。

児動物（生後 0～21 日）において、検体投与群及び食餌制限群とも生後 5 日又は生後 0 日（検体投与群の雌）で低体重が認められた。検体投与群及び食餌制限群では眼瞼開裂が僅かに遅延し、検体投与群で胃重量が減少した。生後 4 日に実施された卵巣の病理組織学的検査において、単位面積当たりの総卵胞数及び各種卵胞の比率に検体投与の影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）において、R/R50 群で生後 25 日以降、自発運動低下及び皮膚温低下が散見され、生後 31 日までに全例が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33、R/C、R/R50 及び R/R33 群）及び検体投与

群（T/C 及び T/T 群）で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。C/R50 群、T/T 群及び R/R33 群で膣開口の遅延が認められ、各群とも 1 又は 3 匹で膣開口が認められなかった。R/R50 群では膣開口前に全例が死亡した。食餌制限を実施した群（C/R50、C/R33 及び R/R33 群）及び T/T 群で卵巣及び子宮重量が減少した。R/C 群では卵巣の絶対重量が減少傾向を示した。卵巣の病理組織学的検査において、単位面積当たりの総卵胞数の増加が、C/R50 群、C/R33 群、T/T 群及び R/R33 群で認められた。これらの群では 2 次及び成熟卵胞、閉鎖卵胞が増加し、黄体は減少していた。特に、C/R50 群及び R/R33 群では黄体はほとんど認められなかった。

本試験において、母動物の妊娠～哺育期及び児動物の生後 40 日まで混餌投与した結果（T/T 群）、母動物では哺育期に体重増加抑制、摂餌量減少及び授乳量減少が認められ、児動物には生後 0～21 日において本剤の直接的な影響又は授乳量減少による 2 次的影響に起因した体重増加抑制が認められた。生後 0～21 日のみの暴露（T/C 群）では、離乳後体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、卵巣及び子宮に対する影響は認められなかった。生後 0～40 日の暴露（T/T 群）では、離乳後に体重増加抑制、摂餌量減少、卵巣及び子宮重量減少並びに卵巣萎縮を誘発することが明らかとなった。また、生後 0～40 日（R/R33 群）及び生後 21～40 日（C/R33 群及び C/R50 群）の食餌制限は、卵巣及び子宮重量減少並びに卵巣萎縮を誘発することが明らかとなった。

したがって、本検体の投与により認められた卵巣及び子宮に対する影響は、摂餌量減少による体重減少の 2 次的な影響が大きいと考えられた。（参照 76）

表 45　母動物群構成及び検体摂取量［妊娠期及び哺育期（児動物生後 0～21 日）］

群	投与量（ppm）	検体摂取量（mg/kg 体重/日）		母動物数（匹）
		妊娠期	哺育期	
対照群	0			7
検体投与群	15,000	892	2,290	7
食餌制限群	0			7

表 46　児動物群構成（生後 21～40 日）

群	投与量（ppm）		食餌制限		児動物数（匹）
	妊娠/哺育期	離乳後	妊娠/哺育期	離乳後	
C/C 群	0	0	なし	なし	6
C/R50 群	0	0	なし	50%	6
C/R33 群	0	0	なし	33%	6
T/C 群	15,000	0	なし	なし	6
T/T 群	15,000	15,000	なし	なし	6
R/C 群	0	0	あり	なし	6
R/R50 群	0	0	あり	50%	6
R/R33 群	0	0	あり	33%	6

C：基礎飼料、　T：検体混合飼料、　R：食餌制限、R50 及び R33：50 及び 33%食餌制限

表 47　児動物（生後 21～40 日）に認められた所見

群	観察項目							
	死亡	体重	摂餌量	膣開口	臓器重量		卵巣組織	
					卵巣	子宮	卵胞数*	黄体数
C/C 群								
C/R50 群	1 例	↓	↓	遅延	↓	↓	↑	↓
C/R33 群		↓	↓		↓ 1)	↓ 2)	↑	↓
T/C 群		↓	↓					
T/T 群		↓	↓	遅延	↓	↓ 2)	↑	
R/C 群		↓	↓		(↓)			
R/R50 群	全例	↓	―	―	―	―	―	―
R/R33 群	2 例	↓	↓	遅延	↓	↓ 2)	↑	↓

空欄：変化なし、　―：全動物死亡のため検査せず

↑：増加、　↓：減少、　(↓)：減少傾向（有意差なし）

臓器重量 1)：絶対重量のみ、2)：絶対重量のみ、比重量は減少傾向（有意差なし）

*：1 次卵胞数を除く（1 次卵胞数に変化なし）

③　卵巣発達影響試験（強制経口投与）

ラットを用いた 2 世代繁殖試験[12. (1)]の結果、15,000 ppm 投与群 F_1 雌で摂餌量減少及び体重増加抑制とともに卵巣の萎縮性変化が認められたため、アミスルブロムの F_1 雌の卵巣に及ぼす影響を確認する目的で、卵巣発達影響試験が実施された。

Wistar ラット（一群雌 7 匹）の妊娠 0 日～哺育 21 日及び離乳後の児動物（離乳後は一群雌 6 匹、生後 21～40 日）に強制経口（原体：0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与された。児動物は生後 0 日に哺育動物数を 1 腹 10 匹に調整し、離乳時にさらに、対照群由来の児動物から溶媒を継続投与する C/C 群、検体投与群由来の児動物から溶媒を投与する T/C 群及び検体を継続投与する T/T 群の 3 群を設定し、各群に 6 匹の雌児動物が配分された。母動物及び児動物群構成は表 48 に示されている。

表 48　母動物及び児動物群構成

母動物（妊娠・哺育期）			児動物（生後 21～40 日）			
群	投与量（mg/kg 体重/日）	母動物数（匹）	群	投与量(mg/kg 体重/日)		児動物数（匹）
				妊娠期・哺育期	離乳後	
対照群	0	7	C/C 群	0	0	6
検体投与群	1,500	7	T/C 群	1,500	0	6
			T/T 群	1,500	1,500	6

母動物では、検体投与群で妊娠 6 日に摂餌量減少が認められた。体重変化及び授乳量に変化は認められなかった。

児動物（生後 0～21 日）では、検体投与群の雌雄で体重増加抑制（生後 17 日）が認められた。眼瞼開裂、生後 4 日の胃重量及び生後 4 日の卵巣（単位面積当たりの総卵胞数及び各種卵胞の比率並びにアポトーシス卵胞数）に影響は認められなかった。

離乳後の児動物（生後 21～40 日）では、生後 21 日の T/C 群及び生後 22 及び 32 日の T/T 群で体重の低値が認められたが、生後 40 日の体重値は C/C 群と同等であった。T/T 群においては摂餌量が僅かに減少したが有意差は認められなかった。膣開口、臓器重量（卵巣及び子宮）及び卵巣の病理組織学的検査において、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。

本試験において、ラットの母動物の妊娠期～哺育期及び児動物に生後 40 日まで本検体を強制経口した結果、母動物及び児動物の卵巣及び子宮に影響は認められなかった。（参照 77）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「アミスルブロム」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、土壌残留試験及び作物残留試験（こんにゃく及びしょうが）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したアミスルブロムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は、低用量群では 49.4%～49.8%、高用量群では 4.74%～4.92%と算出された。投与された標識アミスルブロムはラット体内で速やかに吸収され、各組織に分布した後消失し、投与 48 時間以内に主として胆汁を介し（約 40%TAR）、糞中に速やかに排泄された。また、腸肝循環が示唆された。

^{14}C で標識したアミスルブロムの植物体内運命試験の結果、残留放射能中の主要成分は主に未変化のアミスルブロムであった。多数の代謝物が認められたが、10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。

アミスルブロムを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は、ほうれんそう（茎葉）の 22.5 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アミスルブロム投与による影響は、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓（皮質尿細管リポフスチン沈着等）及び胃（慢性炎症：ラット）に認められた。

ラットを用いた急性神経毒性試験における 2,000 mg/kg 体重投与群の雄で脳重量の軽度な減少が認められたが、90 日間亜急性神経毒性試験では亜急性神経毒性は認められなかった。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験でみられた卵巣等に対する影響について各種の追加検討が行われ、哺育期間中の児動物の体重低下による影響が大きいことが推察された。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌雄で肝細胞腺腫の増加が認められ、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら認められた。マウスを用いた 18 か月間発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫が増加した。

ラット肝細胞を用いた小核試験並びにラット及びマウスの肝細胞を用いたコメット試験で陰性であったことから、本剤には遺伝子傷害作用はないことが確認された。ラット前胃及び腺胃細胞を用いたコメット試験の結果、陰性の結果が得られたこと、遺伝毒性試験においても陰性であったことから、遺伝子傷害作用のないことが確認された。よって、本剤の投与により誘発された前胃腫瘍は慢性的な炎症性刺激に起因した二次的作用によるものであると考えられた。

以上のメカニズム試験及び遺伝毒性試験結果から、ラット及びマウスに認められた、肝細胞腺腫、前胃扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をアミスルブロム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 49 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 50 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 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、アミスルブロムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 200 mg/kg 体重であった。しかし、同試験の公比は 10 と大きく、根拠となった脳重量減少は軽度で、ほかに神経毒性を示唆する変化は認められなかった。また、急性神経毒性試験より高い用量又はほぼ同用量で実施されたラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び 90 日間亜急性神経毒性試験においては脳重量減少は認められなかった。食品安全委員会はこれらの結果を総合し、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 525 mg/kg 体重/日から 90 日間亜急性神経毒性試験における 860 mg/kg 体重/日の間にあると判断した。この値は、急性参照用量（ARfD）設定のカットオフ値（500 mg/kg 体重）以上であったことから、ARfD は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.1 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）	強制経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

表 49　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 [1)]
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2,000、6,300、20,000 ppm 雄：0、171、525、1,720 雌：0、187、587、1,880	雄：171 雌：587	雄：525 雌：1,880	雌雄：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、300、3,000、10,000 ppm 雄：0、22.9、246、860 雌：0、29.0、313、1,130	雄：22.9 雌：29.0	雄：246 雌：313	雌雄：体重増加抑制 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、200[2)]、2,000、10,000、20,000 ppm 慢性毒性試験群 雄：0、11.1、112、568、1,160 雌：0、14.3、147、753、1,500 発がん性試験群 雄：0、96.0、496、1,010 雌：0、129、697、1,440	雄：11.1 雌：14.3	雄：96.0 雌：129	雌雄：体重増加抑制等 （雌雄で肝細胞腺腫が増加、雌で前胃腫瘍が発生）
	2 世代 繁殖試験	0、120、600、3,000、15,000 ppm P 雄：0、9.8、48.5、240、1,200 P 雌：0、10.5、53.0、261、1,290 F_1 雄：0、11.7、59.0、307、1,690 F_1 雌：0、13.0、64.6、338、1,810	親動物及び児動物 P 雄：48.5 P 雌：53.0 F_1 雄：59.0 F_1 雌：64.6 繁殖能 P 雄：1,200 P 雌：53.0 F_1 雄：1,690 F_1 雌：64.6	親動物及び児動物 P 雄：240 P 雌：261 F_1 雄：307 F_1 雌：338 繁殖能 P 雄：－ P 雌：261 F_1 雄：－ F_1 雌：338	親動物及び児動物：体重増加抑制等 繁殖能 雄：毒性所見なし 雌：卵巣萎縮
	発生毒性 試験①	0、100、300、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
	発生毒性 試験②	0、1,500	母動物：1,500 胎児：1,500	母動物：－ 胎児：－	母動物及び胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
マウス	18 か月間 発がん性	0、100、800、4,000、8,000 ppm	雄：11.6 雌：13.5	雄：97.8 雌：121	雌雄：盲腸粘膜細胞内色素沈着等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量 （mg/kg 体重/日）	最小毒性量 （mg/kg 体重/日）	備考 1)
	試験	雄：0、11.6、97.8、494、1,040 雌：0、13.5、121、594、1,260			（雄で肝細胞腺腫が増加）
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000	雄：300 雌：300	雄：1,000 雌：1,000	雌雄：体重増加抑制等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、10、100、300、1,000	雄：10 雌：10	雄：100 雌：100	雌雄：体重増加抑制
ウサギ	発生毒性 試験	0、30、100、300	母動物：30 胎児：300	母動物：100 胎児：－	母動物：補正体重の減少等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）

－：最小毒性量は設定できなかった。

1) 備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

2) 200 ppm は慢性毒性試験群のみ

表 50　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性神経毒性試験	0、20、200、2,000	雄：200 雄：脳重量減少
	90 日間亜急性毒性試験	0、2,000、6,300、20,000 ppm 雄：0、171、525、1,720 雌：0、187、587、1,880	雄：1,720 雌：1,880 雌雄：毒性所見なし
	90 日間 亜急性 神経毒性試験	0、300、3,000、10,000 ppm 雄：0、22.9、246、860 雌：0、29.0、313、1,130	雄：860 雌：1,130 雌雄：毒性所見なし
	急性神経毒性試験、90 日間亜急性毒性試験及び 90 日間亜急性神経毒性試験の総合評価		雄：525～860 2) 雄：脳重量減少
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
2)：各試験における投与方法及び投与量を勘案し、総合的に判断した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

略称	化学名
B	3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
C	3-(3-ブロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
D	3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
E	3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
F	3-ブロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
G	2-[(1-*N,N*-ジメチルアミノスルホニル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸
H	2-[(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニルアミノ]-4-フルオロ安息香酸
I	3-(6-フルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-3-オキソインドリン-1-イルスルホニル)-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド
J	3-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)-6-フルオロ-2-メチルインドール
K	3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール
L	3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール
M	2-アセチルアミノ-4-フルオロ安息香酸
N	2-アミノ-4-フルオロ安息香酸
O	2-アセチルアミノ-4-フルオロ-ヒドロキシ安息香酸
P	2,2'-オキシビス(6-フルオロ-2-メチルインドリン-3-オン)
Q	1-(*N,N*-ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸
R	1-(*N,N*-ジメチルアミノスルホニル)-1,2,4-トリアゾール
S	1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-スルホン酸
T	1*H*-1,2,4-トリアゾール
U	5-(*N,N*-ジメチルアミノスルホニル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール
V	3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド,*O*-抱合体 （推定構造）
W	3-(3-ブロモ-6-フルオロ-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルインドール-1-イルスルホニル)-*N,N*-ジメチル-1,2,4-トリアゾール-1-スルホンアミド,*O*-抱合体 （推定構造）
X	6-(3-(3-ブロモ-6-フルオロ-2-メチルインドール-1-イルスルホニル)-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-3,4,5-トリヒドロキシ-テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-カルボン酸
Y	3-ブロモ-6-フルオロ-2-ヒドロキシメチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール,*O*-抱合体

	（推定構造）
Aa	6-フルオロ-2-メチル-1-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルスルホニル)インドール

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
C_{max}	最高血中薬物濃度
Cre	クレアチニン
DEN	ニトロソジエチルアミン
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスペプチターゼ
Glu	グルコース（血糖）
GST-P	胎盤型グルタチオン *S*-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフ
HPLC/ECD	電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフ
HPLC/UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフ
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MFCOD	7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン-*O*-デメチラーゼ
8-OHdG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシレゾルフィン-*O*-デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
RDS	複製 DNA 合成
ROS	活性酸素種
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド

TLC	薄層クロマトグラフ
T_{max}	最高血中薬物濃度到達時間
T-OH	テストステロン 6β-水酸化
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (玄米) 2009年度	0.025 g ai/箱 WDG	1	1	161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	135	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 [露地] (稲わら) 2009年度		1	1	161	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	135	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず [露地] (乾燥子実) 2004年度	266 SC	1	3	3[a]	0.10	0.10	0.08	0.08
			3	7	0.08	0.08	0.05	0.05
			3	14	0.03	0.03	0.02	0.02
	133 SC	1	3	3[a]	0.05	0.05	0.05	0.04
			3	7	0.01	0.01	0.01	0.01
			3	14	0.02	0.02	<0.01	<0.01
だいず [露地] (乾燥子実) 2009年度	5 g ai/kg SC	1	1	149	<0.01	<0.01		
		1	1	115	<0.01	<0.01		
あずき [露地] (乾燥子実) 2005年度	266 SC	1	3	7	0.02	0.02	0.02	0.02
			3	14	<0.01	<0.01	0.01	0.01
		1	3	7	0.03	0.03	0.02	0.02
			3	14	0.02	0.02	0.02	0.02
あずき [露地] (乾燥子実) 2010年度	2.5 g ai/kg SC	1	1	116			<0.01	<0.01
		1	1	115			<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2003年度	133 SC	1	4	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	221 SC	1	4	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2005年度	88.5 SC	1	4	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2008年度	1,250 WDG + 177 SC	1	5	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2008年度	1,250 WDG + 88.5 SC	1	5	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	5	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			5	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
こんにゃく [露地] (球茎) 2012年度	60 g ai/m^2 SC + 2,500 WDG	1	2[a]	154			0.23	0.22
		1	2[a]	133			0.57	0.56
こんにゃく [露地] (球茎) 2015年度	2,500 WDG	1	1	140	<0.01	<0.01		
			1	147	<0.01	<0.01		
			1	154	<0.01	<0.01		
		1	1	139	<0.01	<0.01		
			1	146	<0.01	<0.01		
			1	153	<0.01	<0.01		
		1	1	138	<0.01	<0.01		
			1	145	<0.01	<0.01		
			1	152	<0.01	<0.01		
てんさい [露地] (根部) 2007年度	15 g ai/m^2 ＋500 WDG	1	4	21[a]	0.10	0.10	0.11	0.10
			4	28[a]	0.19	0.18	0.11	0.10
			4	42	0.07	0.07	0.08	0.08
		1	4	21[a]	0.14	0.14	0.28	0.28
			4	28[a]	0.15	0.14	0.44	0.42
			4	42	0.17	0.16	0.21	0.20
てんさい [露地] (根部) 2009年度	10 g ai/kg SC	1	1	210	<0.01	<0.01		
		1	1	208	<0.01	<0.01		
だいこん [露地] (根部) 2006年度	266 SC	1	4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		1	4	7	0.03	0.03	0.06	0.06
			4	14	0.02	0.02	0.02	0.02
			4	21	0.01	0.01	0.02	0.02
だいこん [露地] (葉部) 2006年度	266 SC	1	4	7	14.4	13.8	16.5	15.8
			4	14	10.4	10.2	9.82	9.74
			4	21	4.54	4.54	2.57	2.56
		1	4	7	17.7	17.6	16.8	16.4
			4	14	11.4	11.4	9.67	9.43
			4	21	6.21	6.14	5.97	5.94
かぶ [施設] (根部) 2009年度	1,500 WDG +8.85、11.8 SC	1	4	3	0.03	0.03	0.03	0.03
			4	7	0.04	0.04	0.03	0.02
			4	14	0.02	0.02	0.02	0.02
	1,500 WDG +11.8 SC	1	4	3	0.16	0.16	0.08	0.08
			4	7	0.07	0.07	0.11	0.10
			4	14	0.07	0.07	0.06	0.06
かぶ [施設] (葉部) 2009年度	1,500 WDG + 8.85、11.8 SC	1	4	3	21.0	20.8	20.9	20.2
			4	7	15.3	15.2	18.9	18.2
			4	14	15.2	15.2	14.1	14.0
	1,500 WDG + 11.8 SC	1	4	3	12.0	11.5	10.4	10.2
			4	7	6.07	5.95	6.01	5.80
			4	14	4.88	4.78	2.96	2.91
はくさい [露地] (茎葉) 2007年度	1.25 g ai/箱 WDG ＋ 1,500 D + 266 SC	1	6	7	0.99	0.98	2.69	2.68
			6	14	0.78	0.78	0.72	0.70
			6	21	0.53	0.53	0.38	0.37
		1	6	7	3.34	3.30	4.40	4.30
			6	14	2.12	2.08	1.71	1.68
			6	21	0.96	0.94	0.96	0.96
はくさい [露地] (茎葉) 2010年度	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000D ＋192～236 SC	1	6	7	3.92	3.87	5.34	5.23
			6	14	1.87	1.78	1.43	1.42
			6	21	0.80	0.80	0.86	0.85
	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000D ＋192～248 SC	1	6	7	0.58	0.58	0.52	0.51
			6	14	0.51	0.51	0.47	0.47
			6	21	0.25	0.24	0.17	0.17
キャベツ [露地]	1,500 D	1	1	63	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	1	66	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(葉球) 2006年度	1,500 D ＋ 133～266 SC	1	5	7	0.33	0.32	0.48	0.48
			5	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			5	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1,500 D ＋ 266 SC	1	5	7	0.21	0.20	0.21	0.20
			5	14	0.19	0.19	0.18	0.18
			5	21	0.09	0.09	<0.01	<0.01
キャベツ [露地] (葉球) 2007年度	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,500 D +266 SC	1	6	7	1.49	1.48	1.34	1.31
			6	14	0.54	0.54	0.66	0.66
			6	21	0.10	0.10	0.04	0.04
	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,500 D +70.8～266 SC	1	6	7	0.24	0.24	0.29	0.28
			6	14	0.01	0.01	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ [露地] (葉球) 2010年度	1,000 D +1,500 D +221 SC	1	6	7	0.05	0.05	0.19	0.18
			6	14	<0.01	<0.01	0.06	0.06
			6	21	<0.01	<0.01	0.07	0.07
	1,000 D +1,500 D +177 SC	1	6	7	0.02	0.02	0.02	0.02
			6	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
キャベツ [露地] (葉球) 2010年度	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000 D +252 SC	1	6	7	0.05	0.05	0.39	0.39
			6	14	<0.01	<0.01	0.05	0.05
			6	21	<0.01	<0.01	0.01	0.01
	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000 D +177SC	1	6	7	0.05	0.05	0.45	0.44
			6	14	0.19	0.19	0.19	0.18
			6	21	<0.01	<0.01	0.02	0.02
こまつな [施設] (茎葉) 2007年度	133 SC	1	3	3	8.65	8.62	8.79	8.68
			3	7	6.99	6.94	8.28	8.22
			3	14	1.03	1.02	1.00	0.98
	177 SC	1	3	3	5.69	5.64	6.81	6.72
			3	7	1.90	1.88	6.68	6.60
			3	14	0.90	0.88	2.00	1.95

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
こまつな [施設] (茎葉) 2010年度	1,000 g ai/箱 D +177 SC	1	4	3	3.68	3.66	4.69	4.69
			4	7	2.45	2.43	2.70	2.58
			4	10	0.85	0.85	1.26	1.22
		1	3	3	5.69	5.64	6.81	6.72
			3	7	1.90	1.88	6.68	6.60
			3	14	0.90	0.88	2.00	1.95
こまつな [施設] (茎葉) 2013年度	1.25 g ai/箱 WDG +1,500 D +147～159 SC	1	5	3	8.20	8.20		
			5	7	3.79	3.62		
			5	14	0.85	0.83		
		1	5	3	8.81	8.68		
			5	7	6.57	6.46		
			5	10	5.83	5.54		
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 2010年度	1,000 D +160 SC	1	4	3	6.12	5.99	5.50	5.50
			4	7	2.54	2.54	3.20	3.11
			4	14	2.61	2.59	2.45	2.39
	1,000 D +177 SC	1	4	3	3.67	3.66	2.71	2.62
			4	7	2.83	2.82	2.86	2.86
			4	14	1.36	1.34	1.59	1.58
チンゲンサイ (施設) (茎葉) 2013年度	1.25 g ai/箱 WDG +1,500 D +140～152 SC	1	5	3	4.56	4.46		
			5	7	1.86	1.84		
			5	10	1.51	1.48		
		1	5	3	5.55	5.52		
			5	7	4.12	4.00		
			5	10	3.90	3.84		
カリフラワー [露地] (花蕾) 2009年度	1,500 D +1.25 g ai/ｾﾙﾄﾚｲ+192～ 252 SC	1	6	6[a]	0.57	0.56	0.52	0.50
			6	14	0.21	0.20	0.13	0.13
			6	21	0.03	0.03	0.06	0.06
		1	6	7	0.03	0.03	0.02	0.02
			6	14	0.02	0.02	0.01	0.01
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
カリフラワー [露地] (花蕾) 2011年度	1,000 D+ 1.25 g ai/ｾﾙﾄﾚｲ +209、260 SC	1	6	7			0.29	0.28
			6	14			0.07	0.07
			6	21			<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	1,000 D+ 1.25 g ai/ｾﾙﾄﾚｲ ＋133～240 SC	1	6	7			0.28	0.28
			6	14			0.04	0.04
			6	21			<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年度	1,500 D	1	1	68	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2007年度	1,500 D	1	1	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2006年度	1,500 D ＋ 266 SC	1	5	7	0.85	0.84	0.90	0.90
			5	14	0.27	0.26	0.30	0.30
			5	21	0.06	0.06	0.05	0.05
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2007年度	1,500 D ＋ 266 SC	1	5	7	0.42	0.42	0.99	0.98
			5	14	0.28	0.28	0.34	0.32
			5	21	0.03	0.03	0.04	0.04
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2007年度	1.25 g ai/箱 WDG ＋ 1,500 D + 266 SC	1	6	7	0.39	0.38	0.48	0.46
			6	14	0.06	0.06	0.07	0.07
			6	21	0.03	0.03	0.02	0.02
		1	6	7	0.22	0.22	0.31	0.29
			6	14	<0.01	<0.01	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2010年度	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000 D+266 SC	1	6	7	0.17	0.16	0.14	0.14
			6	14	0.03	0.03	0.02	0.02
			6	21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1.25 g ai/箱 WDG＋ 1,000 D+177 SC	1	6	7	0.81	0.80	0.58	0.58
			6	14	0.26	0.26	0.42	0.41
			6	21	0.14	0.14	0.19	0.19
みずな [施設] (茎葉) 2007年度	177 SC	1	3	3	9.04	8.96		
			3	7	6.14	6.06		
			3	14	5.48	5.47		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		1	3	3	11.2	11.0		
			3	7	6.30	6.30		
			3	14	1.39	1.38		
みずな [施設] (茎葉) 2010年度	1,000 D +177 SC	1	4	3	9.04	8.96		
			4	7	6.14	6.06		
			4	14	5.48	5.47		
みずな [施設] (茎葉) 2011年度	1,000 D +133 SC	1	4	3	11.2	11.0		
			4	7	6.30	6.30		
			4	14	1.39	1.38		
みずな [施設] (茎葉) 2013年度	1.25 g ai/箱 WDG +1,500 D +135～ 150SC	1	5	3	12.9	12.8		
			5	7	10.5	10.5		
			5	14	7.28	7.28		
		1	5	3	9.81	9.80		
			5	7	5.76	5.76		
			5	14	3.37	3.37		
のざわな [露地] (茎葉) 2007年度	177 SC	1	3	3	7.08	6.94		
			3	7	9.03	8.82		
			3	14	4.09	4.03		
	187 SC	1	3	3	2.34	2.34		
			3	7	1.91	1.90		
			3	14	1.03	1.00		
なばな [施設] (花蕾) 2011年度	1.25 g ai/箱 WDG +1,500 D	1	2	69	<0.01	<0.01		
		1	2	45	<0.01	<0.01		
レタス [露地] (茎葉) 2006年度	266 SC	1	3	3	0.67	0.66	4.94	4.78
			3	7	0.77	0.76	1.40	1.34
			3	14	0.69	0.68	0.70	0.70
			3	21	0.18	0.18	0.19	0.19
		1	3	3	1.57	1.53	2.28	2.22
			3	7	0.97	0.94	1.64	1.61
			3	14	0.39	0.38	0.76	0.76
			3	21	0.13	0.13	0.04	0.04
サラダ菜 [施設] (茎葉)	177 SC	1	3	3	8.81	8.37		
			3	7	5.56	5.42		
			3	14	2.31	2.26		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2009年度		1	3	3	8.00	7.67		
			3	7	3.58	3.48		
			3	14	1.47	1.42		
リーフレタス [施設] (茎葉) 2009年度	177 SC	1	3	3	11.4	11.1		
			3	7	5.43	5.41		
			3	14	0.62	0.60		
	133 SC	1	3	3	11.0	11.0		
			3	7	1.85	1.84		
			3	14	0.04	0.04		
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2010年度	154 WDG	1	3	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	150 WDG	1	3	3[a]	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ [露地] (茎葉) 2009年度	213 WDG	1	3	3	1.46	1.40	1.22	1.20
			3	7	1.10	1.08	0.97	0.92
			3	14	0.34	0.34	0.33	0.32
	170 WDG	1	3	3	0.93	0.90	0.85	0.84
			3	7	1.36	1.36	1.27	1.26
			3	14	0.31	0.31	0.33	0.32
らっきょう (露地) (鱗茎) 2012年度	177 SC	1	3	3	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
		1	3	3	<0.01	<0.01		
			3	7	<0.01	<0.01		
			3	14	<0.01	<0.01		
トマト [施設] (果実) 2003年度	266 SC	1	4	1	0.31	0.30	0.35	0.33
			4	7	0.39	0.38	0.32	0.32
			4	14	0.19	0.18	0.22	0.22
		1	4	1	0.26	0.26	0.42	0.42
			4	7	0.10	0.10	0.31	0.30
			4	14	0.11	0.11	0.16	0.16
ミニトマト [施設] (果実) 2004年度	266 SC	1	4	1	0.43	0.43	0.36	0.36
			4	7	0.36	0.36	0.21	0.20
			4	14	0.27	0.27	0.26	0.26
		1	4	1	0.54	0.54	0.67	0.66
			4	7	0.50	0.49	0.65	0.62
			4	14	0.28	0.28	0.29	0.29

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ピーマン [施設] (果実) 2005年度	177 SC	1	3	1	0.58	0.58	0.56	0.54
			3	7	0.40	0.40	0.47	0.45
			3	14	0.18	0.18	0.18	0.18
	133～150 SC	1	3	1	1.09	1.07	0.98	0.95
			3	7	0.50	0.50	0.53	0.53
			3	14	0.23	0.22	0.20	0.20
なす [施設] (果実) 2005年度	177 SC	1	3	1	0.31	0.31	0.33	0.32
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	1	0.14	0.14	0.13	0.13
			3	7	0.04	0.04	0.01	0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ししとう [施設] (果実) 2011年度	133 SC	1	3	1	1.22	1.20		
			3	3	0.72	0.69		
			3	7	0.32	0.31		
	201 SC	1	3	1	1.12	1.10		
			3	3	0.86	0.85		
			3	7	0.85	0.84		
甘長 とうがらし [施設] (果実) 2011年度	266 SC	1	3	1	0.78	0.76		
			3	3	0.87	0.87		
			3	7	0.51	0.50		
	159 SC	1	3	1	2.19	2.12		
			3	3	2.05	2.02		
			3	7	0.85	0.84		
きゅうり [施設] (果実) 2004年度	133、177 SC	1	4	1	0.17	0.17	0.16	0.16
			4	3	0.14	0.14	0.16	0.16
			4	7	0.04	0.04	0.04	0.04
	266 SC	1	4	1	0.18	0.18	0.22	0.21
			4	3	<0.01	<0.01	0.08	0.08
			4	7	0.02	0.02	0.03	0.02
かぼちゃ [施設] (果実) 2009年度	266 SC	1	4	1	0.56	0.56	0.63	0.61
			4	7	0.35	0.34	0.45	0.45
			4	14	0.17	0.16	0.12	0.11
			4	21	0.16	0.16	0.10	0.10

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
	177 SC	1	4	1	0.09	0.09	0.15	0.14
			4	7	0.10	0.10	0.11	0.10
			4	14	0.08	0.08	0.05	0.05
			4	21	0.09	0.08	0.05	0.05
すいか [施設] (果実) 2009年度	266 SC	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
メロン [施設] (果実) 2003年度	266 SC	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	235 SC	1	4	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			4	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2003年度	133、177 SC	1	2	3[a]	38.2	36.3	36.0	35.8
			2	7	22.5	22.4	22.2	21.3
			2	14	16.1	16.0	15.5	15.2
			2	21	5.23	5.22	5.50	5.45
	177 SC	1	2	3[a]	12.3	11.8	10.5	10.5
			2	7	7.32	7.02	9.35	9.20
			2	14	0.53	0.52	1.35	1.32
			2	21	0.22	0.22	0.17	0.17
ほうれんそう [施設] (茎葉) 2004年度	266 SC	1	1	7	4.54	4.52	5.26	5.16
			1	14	5.32	5.26	5.80	5.60
			1	21	1.60	1.56	2.23	2.21
			2	7	8.69	8.68	9.19	9.04
			2	14	2.75	2.74	2.74	2.70
		1	1	7	2.52	2.46	2.94	2.91
			1	14	1.31	1.29	1.92	1.92
			1	21	0.20	0.20	0.36	0.36
			2	7	4.22	4.10	5.30	5.14
			2	14	1.38	1.38	1.89	1.88
しょうが [露地] (塊茎)	2,500 WDG	1	3	3	0.01	0.01	0.02	0.02
			3	7	0.03	0.03	0.04	0.04
			3	14	0.04	0.04	0.02	0.02

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
2009年度		1	3	3	0.24	0.24	0.30	0.30
			3	7	0.30	0.30	0.19	0.19
			3	14	0.20	0.20	0.16	0.16
しょうが [露地] (根茎) 2012年度	重量の2%吹付け SC ＋2,500 WDG	1	3	3			0.04	0.04
			3	7			0.10	0.10
			3	14			0.03	0.03
		1	3	3			0.02	0.02
			3	7			0.02	0.02
			3	14			<0.01	<0.01
しょうが [露地] (根茎) 2015年度	7,500 WDG	1	3	3	0.17	0.16		
			3	7	0.14	0.14		
			3	14	0.10	0.10		
		1	3	3	0.28	0.27		
			3	7	0.60	0.60		
			3	14	0.33	0.32		
		1	3	3	0.13	0.13		
			3	7	0.14	0.14		
			3	14	0.24	0.23		
葉しょうが ［露地］ (根茎及び付け根から20 cm) 2012年度	2,500 WDG	1	3	3	0.22	0.22		
			3	7	0.23	0.22		
			3	14	0.15	0.15		
		1	3	3	0.11	0.11		
			3	7	0.13	0.12		
			3	14	0.04	0.04		
えだまめ [露地] (さや) 2006年度	177 SC	1	3	3	1.09	1.06	1.02	1.02
			3	7	1.00	0.96	1.15	1.14
			3	14	0.96	0.94	0.96	0.96
		1	3	3	3.45	3.40	4.31	4.28
			3	7	1.77	1.74	2.21	2.16
			3	14	1.18	1.16	1.13	1.12
えだまめ [露地] (さや) 2010年度	5 g ai/kg SC	1	1	79			<0.01	<0.01
		1	1	74			<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みかん [施設] (果肉) 2007年度	413 SC	1	3	1	0.02	0.02	0.01	0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん [施設] (果皮) 2007年度	413 SC	1	3	1	6.29	5.98	6.08	5.96
			3	7	4.84	4.82	6.63	6.60
			3	14	2.80	2.78	3.80	3.71
			3	28	2.77	2.72	3.09	3.08
		1	3	1	2.81	2.79	3.28	3.22
			3	7	2.96	2.91	2.53	2.42
			3	14	2.38	2.32	4.16	4.13
			3	28	2.23	2.13	2.16	2.12
なつみかん [露地] (果実全体) 2007年度	620 SC	1	3	1	0.62	0.60	0.71	0.70
			3	7	0.36	0.36	0.57	0.57
			3	14	0.55	0.55	0.78	0.78
			3	28	0.59	0.58	0.44	0.44
		1	3	1	0.36	0.36	0.57	0.56
			3	7	0.30	0.28	0.58	0.58
			3	14	0.48	0.48	0.49	0.49
			3	28	0.42	0.40	0.45	0.44
すだち [露地] (果実全体) 2007年度	295 SC	1	3	1			0.65	0.64
			3	7			0.47	0.45
			3	14			0.13	0.13
			3	28			0.07	0.07
かぼす [露地] (果実全体) 2007年度	325 SC	1	3	1			0.41	0.41
			3	7			0.36	0.36
			3	14			0.39	0.38
			3	28			0.22	0.22
いちご [施設] (果実) 2007年度	12.5 mg ai/ポット WDG	1	3	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		1	3	76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha) 使用方法	試験ほ場数	回数 (回)	PHI (日)	残留量 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2003年度	177 SC	1	3	14	0.23	0.22	0.36	0.36
			3	21	0.23	0.22	0.18	0.18
			3	28	0.25	0.24	0.19	0.18
			3	42	0.10	0.10	0.11	0.11
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2004年度	207 SC	1	3	7[a]	0.83	0.82	0.73	0.72
			3	14	1.02	1.00	1.21	1.20
			3	28	0.69	0.68	1.14	1.14
			3	60	0.32	0.32	0.35	0.34
ぶどう(小粒) [施設] (果実) 2006年度	207 SC	1	3	14	1.75	1.67	1.98	1.96
			3	28	1.08	1.06	1.11	1.10
			3	42	0.97	0.96	0.75	0.74
ぶどう(大粒) [施設] (果実) 2006年度		1	3	14	2.48	2.46	2.05	2.04
			3	28	1.00	1.00	1.29	1.25
			3	42	0.40	0.40	0.37	0.37
いちじく [露地] (果実) 2009年度	165 SC	1	3	1	0.27	0.27		
			3	7	0.16	0.16		
			3	14	0.12	0.12		
	236 SC	1	3	1	0.31	0.30		
			3	7	0.39	0.39		
			3	14	0.28	0.27		
みょうが [施設] (花穂) 2007年度	7,500 WDG	1	3	3	7.98	7.87		
			3	7	6.40	6.20		
			3	14	1.93	1.90		
		1	3	3	3.11	3.09		
			3	7	1.38	1.37		
			3	14	0.45	0.44		

注）ai：有効成分量、PHI：最終使用から収穫までの日数
SC：フロアブル、WDG：顆粒水和剤、D：粉剤
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。
・農薬の使用回数又は使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数又は PHI に [a] を付した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6 歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
大豆	0.08	39.0	3.12	20.4	1.63	31.3	2.50	46.1	3.69
小豆類	0.03	2.4	0.07	0.8	0.02	0.8	0.02	3.9	0.12
だいこん類（ラディッシュを含む。）（根）	0.06	33.0	1.98	11.4	0.68	20.6	1.24	45.7	2.74
だいこん類（ラディッシュを含む。）（葉）	17.6	1.7	29.9	0.6	10.6	3.1	54.6	2.8	49.3
かぶ類の根	0.16	2.8	0.45	0.8	0.13	0.1	0.02	5.0	0.80
かぶ類の葉	20.8	0.3	6.24	0.1	2.08	0.1	2.08	0.6	12.5
はくさい	5.23	17.7	92.6	5.1	26.7	16.6	86.8	21.6	113
キャベツ（芽キャベツを含む。）	1.48	24.1	35.7	11.6	17.2	19.0	28.1	23.8	35.2
こまつな	8.68	5.0	43.4	1.8	15.6	6.4	55.6	6.4	55.6
チンゲンサイ	5.99	1.8	10.8	0.7	4.19	1.8	10.8	1.9	11.4
カリフラワー	0.56	0.5	0.28	0.2	0.11	0.1	0.06	0.5	0.28
ブロッコリー	0.98	5.2	5.10	3.3	3.23	5.5	5.39	5.7	5.59
その他のあぶらな科野菜	8.82	3.4	30.0	0.6	5.29	0.8	7.06	4.8	42.3
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	11.1	9.6	107	4.4	48.8	11.4	127	9.2	102
ねぎ（リーキを含む。）	1.4	9.4	13.2	3.7	5.18	6.8	9.52	10.7	15.0
トマト	0.66	32.1	21.2	19.0	12.5	32.0	21.1	36.6	24.2
ピーマン	1.07	4.8	5.14	2.2	2.35	7.6	8.13	4.9	5.24
なす	0.32	12.0	3.84	2.1	0.67	10.0	3.20	17.1	5.47
その他のなす科野菜	2.12	1.1	2.33	0.1	0.21	1.2	2.54	1.2	2.54
きゅうり（ガーキンを含む。）	0.21	20.7	4.35	9.6	2.02	14.2	2.98	25.6	5.38
かぼちゃ（ス	0.61	9.3	5.67	3.7	2.26	7.9	4.82	13.0	7.93

カッシュを含む。）									
ほうれんそう	22.4	12.8	287	5.9	132	14.2	318	17.4	390
しょうが	0.60	1.5	0.90	0.3	0.18	1.1	0.66	1.7	1.02
えだまめ	4.28	1.7	7.28	1.0	4.28	0.6	2.57	2.7	11.6
みかん	0.02	17.8	0.36	16.4	0.33	0.6	0.01	26.2	0.52
なつみかんの果実全体	0.78	1.3	1.01	0.7	0.55	4.8	3.74	2.1	1.64
その他のかんきつ類果実	0.64	5.9	3.78	2.7	1.73	2.5	1.60	9.5	6.08
ぶどう	2.46	8.7	21.4	8.2	20.2	20.2	49.7	9	22.1
その他の果実	0.39	1.2	0.47	0.4	0.16	0.9	0.35	1.7	0.66
その他のスパイス	6.60	0.1	0.66	0.1	0.66	0.1	0.66	0.2	1.32
その他のハーブ	7.87	0.9	7.08	0.3	2.36	0.1	0.79	1.4	11.0
合計			751		324		811		946

注）・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち、アミスルブロムの最大値を用いた（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 94）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）

・摂取量：残留値及び農産物残留量から求めたアミスルブロムの推定摂取量（μg/人/日）

・水稲、ばれいしょ、こんにゃく、たまねぎ、らっきょう、すいか、メロン及びいちごについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。

・その他のアブラナ科野菜については、みずな及びのざわなのうち、残留値の最も高いみずなの値を用いた。

・レタスについては、レタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の最も高いリーフレタスの値を用いた。

・トマトについては、トマト及びミニトマトのうち、残留値の最も高いミニトマトの値を用いた。

・その他のなす科野菜については、ししとう及び甘長とうがらしのうち、残留値の最も高い甘長とうがらしの値を用いた。

・その他のかんきつ類果実については、すだち及びかぼすのうち、残留値の最も高いすだちの値を用いた。

・ぶどうについては、ぶどう（大粒）及びぶどう（小粒）のうち、残留値の最も高いぶどう（大粒）の値を用いた。

・その他の果実については、いちじくの値を用いた。

・その他のスパイスについては、みかんの皮の値を用いた。

・その他のハーブについては、みょうがの値を用いた。

＜参照＞

1　農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2005 年、一部公表
2　ラット体内における代謝試験（単回経口投与）（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
3　ラット体内における代謝試験（反復投与）（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
4　ラットにおける腸肝循環：日産化学工業株式会社、2004 年、未公表
5　ぶどうにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
6　ばれいしょにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
7　トマトにおける代謝試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
8　好気的土壌中運命試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
9　土壌表面光分解試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
10　NC-224 の土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
11　土壌中主要分解物 IT-4 の土壌吸脱着試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
12　加水分解運命試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
13　水中光分解運命試験（1)滅菌緩衝液中光分解運命試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
14　水中光分解運命試験（2)滅菌自然水中光分解運命試験（GLP 対応）：日産化学工業株式会社、2004 年、未公表
15　土壌残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004 年、未公表
16　作物残留試験結果：日産化学工業株式会社、2003、2004 年、未公表
17　ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験（GLP 対応）：(財)食品農医薬品安全性評価センター、2005 年、未公表
18　ラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
19　ラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
20　ラットを用いた急性吸入毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
21　土壌中主要代謝物 D のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Covance

Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
22 植物固有代謝物 G のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
23 ウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
24 ウサギを用いた眼刺激性試験（GLP 対応）：Huntingdon Sciences Ltd.、2003 年、未公表
25 モルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：Huntingdon Sciences Ltd.、2002 年、未公表
26 ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
27 マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
28 イヌを用いたカプセル投与による 13 週間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、未公表
29 ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）： Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
30 イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）： Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
31 マウスを用いた発がん性試験 （GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
32 ラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
33 ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2005 年、未公表
34 ラットを用いた催奇形性試験（GLP 対応）： Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
35 ラットを用いた催奇形性試験（高用量・確認試験）： 日産化学工業株式会社、2003 年、未公表
36 ウサギを用いた催奇形性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2004 年、未公表
37 細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2002 年、未公表
38 マウス L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
39 ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、2004 年、未公表
40 マウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.、2003 年、

未公表
41 ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期 DNA 合成（UDS）試験（GLP 対応）：（株）三菱化学安全科学研究所、2005 年、未公表
42 土壌中主要代謝物 D の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Covannce Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
43 植物固有代謝物 G の細菌を用いた復帰変異性試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
44 土壌中主要代謝物 D のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Covannce Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
45 植物固有代謝物 G のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：Safepharm Laboratories Ltd.、2005 年、未公表
46 ラットを用いた肝中期発がん性試験（GLP 対応）：株式会社 DIMS 医科学研究所、2005 年、未公表
47 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
48 マウスを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
49 ラットを用いた単回投与による複製 DNA 合成試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
50 ラットを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
51 マウスを用いた 1 週間反復経口投与による複製 DNA 合成試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
52 雌ラットを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
53 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝臓での酸化ストレス解析：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
54 幼若ラットを用いた肝小核試験：日産化学工業株式会社、2004 年、未公表
55 ラットを用いた肝コメットアッセイ：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
56 マウスを用いた肝コメットアッセイ：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
57 ラットを用いた胃コメットアッセイ：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
58 ラットを用いたホルモン測定試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
59 ラットを用いた子宮肥大抑制確認試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
60 ラットを用いた抗アロマターゼ活性確認試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
61 ラット胎児を用いた卵巣影響確認試験：日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
62 食品健康影響評価について（平成 18 年 4 月 3 日付け厚生労働省発食安第 0403001 号）
63 食品健康影響評価に係る追加資料：日産化学工業株式会社、2007 年、未公表
64 ラットを用いた 1 週間反復投与による肝臓での 8-OHdG 測定試験、日産化学工業株

式会社、産業医科大学　産業生態科学研究所　職業性腫瘍学教室、2006 年、未公表
65 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝臓での 8-OHdG 測定試験、日産化学工業株式会社、産業医科大学　産業生態科学研究所　職業性腫瘍学教室、2006 年、未公表
66 ラットを用いた 1 週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
67 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝臓での活性酸素種測定試験、日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
68 ラットを用いた 1 週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
69 マウスを用いた 1 週間反復投与による肝コメットアッセイ、日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
70 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 10 月 25 日付け府食第 1055 号）
71 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 20 年厚生労働省告示第 296 号）
72 食品健康影響評価について（平成 21 年 1 月 20 日付け厚生労働省発食安 0120001 号）
73 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2008 年、一部公表
74 アミスルブロムの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、2008 年
75 ラットを用いた出生児卵巣への影響確認試験、日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
76 ラットを用いた卵巣発達影響試験（混餌投与）、日産化学工業株式会社、2005 年、未公表
77 ラットを用いた卵巣発達影響試験（強制経口投与）、日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
78 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 9 月 10 日付け府食第 872 号）
79 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 22 年厚生労働省告示第 372 号）
80 食品健康影響評価について（平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省食安 1006 第 11 号）
81 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2011 年 2 月 3 日改訂、一部公表
82 アミスルブロムの作物残留試験成績：日産化学工業株式会社、未公表
83 水稲における代謝試験：日産化学工業株式会社、2010 年、未公表
84 好気的湛水土壌中運命試験：日産化学工業株式会社、2004 年、未公表
85 好気的湛水土壌中運命試験：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表
86 湛水土壌光分解運命試験：日産化学工業株式会社、2009 年、未公表

87 ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験：日産化学工業株式会社、2006 年、未公表
88 ラットを用いた混餌投与による 13 週間反復神経毒性試験：日産化学工業株式会社、2007 年、未公表
89 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 6 月 21 日付け府食第 606 号）
90 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 25 年厚生労働省告示第 233 号）
91 食品健康影響評価について（平成 27 年 1 月 8 日付け厚生労働省発食安 0108 第 8 号）
92 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2014 年 4 月 7 日改訂、一部公表
93 作物残留試験成績（アミスルブロム）：日産化学工業株式会社、2014 年、未公表
94 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）
95 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 27 年 6 月 30 日付け府食第 565 号）
96 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 244 号）
97 食品健康影響評価について（平成 29 年 6 月 15 日付け厚生労働省発生食 0615 第 3 号）
98 農薬抄録アミスルブロム：日産化学工業株式会社、2016 年 12 月 1 日改訂、一部公表
99 土壌残留試験成績（アミスルブロム）：日産化学工業株式会社、2015 年、未公表
100 作物残留試験成績（アミスルブロム）：日産化学工業株式会社、2016 年、未公表

厚生労働省発生食0206第５号
平　成　３０　年　２　月　６　日

薬事・食品衛生審議会
　会長　橋 田　充　　殿

厚生労働大臣　　加 藤　勝 信

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等について

（残留基準の見直し）
　動物用医薬品ジシクラニル
　動物用医薬品及び飼料添加物センデュラマイシン
　農薬アセフェート
　農薬アミスルブロム
　農薬シアゾファミド
　農薬ビシクロピロン
　農薬ピフルブミド
　農薬メタミドホス

以上

平成 30 年３月 12 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　穐山　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 30 年２月６日付け厚生労働省発生食 0206 第５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項の規定に基づくビシクロピロ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。

ビシクロピロン

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：ビシクロピロン[Bicyclopyrone (ISO)]

（２）用　途：除草剤

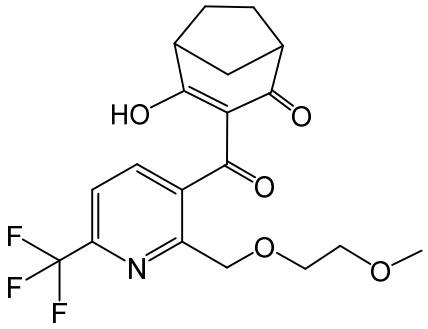
トリケトン系の除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により、殺草効果を示すと考えられている。

（３）化学名及び CAS 番号

4-Hydroxy-3-{2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)nicotinoyl}bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one (IUPAC)

Bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one, 4-hydroxy-3-[[2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl]- (CAS：NO. 352010-68-5)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{19}H_{20}F_3NO_5$
分 子 量	399.36
水溶解度	1.2 g/L (25℃, 純水, pH 約 3)
	38 g/L (25℃, pH 4.9)
	119 g/L (25℃, pH 7.2)
	119 g/L (25℃, pH 9.2)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 0.25 (25℃, pH 5)
	= -1.2 (25℃, pH 7)
	= -1.9 (25℃, pH 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。

また、小麦及び大麦についてインポートトレランス申請がなされている。

（１）海外での使用方法

①　18.5%ビシクロピロン乳剤（米国）

作物名	１回当たり使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
とうもろこし	0.045 lb ai/acre	20.4 g ai/acre	雑草茎葉散布	播種後出芽前～8 葉期もしくは 30 インチまで；収穫 45 日前まで	１回以内

ai：active ingredient（有効成分）

②　3.41％ビシクロピロン乳剤（米国）

作物名	１回当たり使用量	年間総使用量	使用方法	使用時期	使用回数
小麦 大麦	0.044 lb ai/acre	20.0 g ai/acre	雑草茎葉散布	収穫 60 日前まで	１回以内

３．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

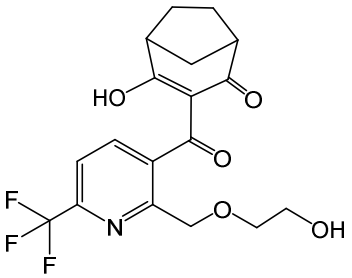
・ビシクロピロン

・4-ヒドロキシ-3-[2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-カルボニル]-ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-2-オン（以下、代謝物Aという）

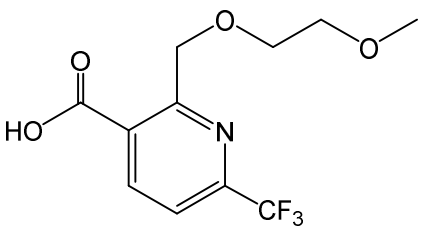
・2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸（以下、代謝物Bという）

・2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸（以下、代謝物Kという）

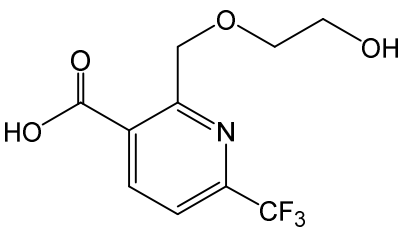
・加水分解により代謝物B又は代謝物Kに変換される代謝物



代謝物A



代謝物B



代謝物K

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水（4：1）混液で抽出し、過酸化水素及び水酸化ナトリウム溶液でビシクロピロン及び代謝物Bに加水分解される代謝物を代謝物Bに、代謝物A及び代謝物Kに加水分解される代謝物を代謝物Kに加水分解する。スチレンジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製した後、代謝物B及び代謝物Kを液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。なお、代謝物B、代謝物K及び代謝物Aの分析値は、それぞれ換算係数1.43、1.45及び1.04を用いてビシクロピロン濃度に換算した値として示した。

定量限界： 代謝物B 0.005～0.01 mg/kg（ビシクロピロン換算濃度）
代謝物K 0.005～0.0104 mg/kg（ビシクロピロン換算濃度、0.0104 mg/kgは代謝物A換算濃度で0.01 mg/kg）

（２）作物残留試験結果

海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙１を参照。

４．ADI 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ビシクロピロンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

最小毒性量：0.28 mg/kg 体重/day
（動物種） 雄ラット
（投与方法） 混餌
（試験の種類）慢性毒性／発がん性併合試験
（期間） 2 年間
安全係数：1000（最小毒性量を用いたことによる追加係数 10 を使用）
ADI：0.00028 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、雄ラットで角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

(参考)

ビシクロピロン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。結果は全て陰性であったことから、ビシクロピロンに遺伝毒性はないものと考えられた。

（２）ARfD

① 一般の集団

無毒性量：200 mg/kg 体重

（動物種）　ラット

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）急性神経毒性試験

安全係数：100

ARfD：2 mg/kg 体重

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：1 mg/kg 体重/day

（動物種）　ウサギ

（投与方法）　強制経口

（試験の種類）発生毒性試験

（投与期間）　妊娠 6～27 日

安全係数：100

ARfD：0.01 mg/kg 体重

５．諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、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、米国において小麦と大麦等に、カナダにおいてとうもろこし、乳等に、豪州において大麦、鶏卵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

ビシクロピロン、代謝物 B（加水分解により代謝物 B に変換される代謝物を含む）及び代謝物 K（加水分解により代謝物 K に変換される代謝物を含む）とする。

米国においても、ビシクロピロン、代謝物 B に変換される代謝物及び代謝物 K に変換される代謝物を農作物及び畜産物の規制対象物質及び暴露評価対象物質としている。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農作物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

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（%）注)
国民全体（1 歳以上）	18.8
幼小児（1～6 歳）	48.5
妊婦	21.7
高齢者（65 歳以上）	15.5

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

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1 歳以上)、幼小児（1～6 歳）及び妊産婦又は妊娠している可能性のある女性（14～50 歳）のそれぞれにおける摂取量は、急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）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。

（別紙1）

ビシクロピロンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				各化合物の残留濃度の合計（mg/kg）注1）	各化合物の残留濃度（mg/kg）注2）【代謝物B/ 代謝物K】
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
未成熟とうもろこし（穂軸及び子実）	14	18.5%乳剤（20.0% w/v乳剤）	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	39	圃場A：0.0154	圃場A：<0.005/<0.01
					37	圃場B：0.0154	圃場B：<0.005/<0.01
					54	圃場C：0.0154	圃場C：<0.005/<0.01
					40	圃場D：0.0154	圃場D：<0.005/<0.01
					40	圃場E：0.0102	圃場E：<0.005/<0.005
					39	圃場F：0.0154	圃場F：<0.005/<0.01
					42	圃場G：0.0128	圃場G：<0.005/0.0075（<0.01,NDの平均）注4）
					26	圃場H：0.0356(#)	圃場H：<0.01/0.0247(#)注3）
					43	圃場I：0.0154	圃場I：<0.005/<0.01
					25	圃場J：0.0154(#)	圃場J：<0.005/<0.01(#)
					34	圃場K：0.0154	圃場K：<0.005/<0.01
					38	圃場L：0.0154	圃場L：<0.005/<0.01
					45	圃場M：0.0179	圃場M：0.0075（<0.01,NDの平均）/<0.01
					51	圃場N：0.0184	圃場N：<0.005/0.0129
小麦（穀粒）	20	3.41%乳剤（3.75% w/v 乳剤）	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	58	圃場A：0.0075	圃場A：<0.0025/<0.005
					60	圃場B：0.0114	圃場B：<0.005/0.0064
					57	圃場C：0.0135	圃場C：<0.005/0.0085
					58	圃場D：0.0124	圃場D：<0.005/0.0074
					61	圃場E：0.0159	圃場E：<0.005/0.0109
					60	圃場F：0.0100	圃場F：<0.005/<0.005
					59	圃場G：0.0088	圃場G：0.0038/<0.005
					60	圃場H：0.0100	圃場H：<0.005/<0.005
					57	圃場I：0.0063	圃場I：<0.0025/0.0038
					59	圃場J：0.0102	圃場J：0.0038/0.0064
					60	圃場K：0.0050	圃場K：<0.0025/<0.0025
					59	圃場L：0.0063	圃場L：<0.0025/0.0038
					62	圃場M：0.0114	圃場M：<0.005/0.0064
					60	圃場N：0.0100	圃場N：<0.005/<0.005
					57	圃場O：0.0161	圃場O：<0.005/0.0111
					60	圃場P：0.0159	圃場P：0.0052/0.0107
					60	圃場Q：0.0100	圃場Q：<0.005/<0.005
					58	圃場R：0.0159	圃場R：0.0076/0.0083
					61	圃場S：0.0309	圃場S：0.0140/0.0169
					63	圃場T：0.0129	圃場T：<0.005/0.0079
大麦（穀粒）	12	3.41%乳剤（3.75% w/v 乳剤）	0.045 lb ai/acre 雑草茎葉散布	1	62	圃場A：0.0209	圃場A：<0.005/0.0159
					61	圃場B：0.0506	圃場B：0.0384/0.0122
					66	圃場C：0.0165	圃場C：<0.005/0.0115
					63	圃場D：0.0075	圃場D：<0.0025/<0.005
					59	圃場E：0.0100	圃場E：<0.005/<0.005
					57	圃場F：0.0088	圃場F：0.0038/<0.005
					59	圃場G：0.0075	圃場G：<0.0025/<0.005
					60	圃場H：0.0075	圃場H：<0.0025/<0.005
					59	圃場I：0.0254	圃場I：0.0130/0.0125
					58	圃場J：0.0263	圃場J：0.0185/0.0078
					58	圃場K：0.0218	圃場K：0.0100/0.0118
					61	圃場L：0.0332	圃場L：0.0125/0.0207

注1）総量分析法を用いて代謝物B及び代謝物Kの合計濃度（ビシクロピロンに換算した値）を示した。
最大残留量算出のため、定量限界未満の場合は定量限界値を残留濃度とし、検出限界未満の場合は定量限界値の1/2を残量濃度として合算した。

注2）当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。
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。
未成熟とうもろこしについては、代謝物Bとして分析した残留濃度はビシクロピロンに換算した濃度、代謝物Kとして分析した残留濃度は代謝物Aに換算した濃度を示し、検出限界未満の場合は定量限界である0.01 mg/kgの半分の<0.005 mg/kgとし、定量限界未満の場合は<0.01 mg/kgとした。
小麦及び大麦については、代謝物Bとして分析した残留濃度及び代謝物Kとして分析した残留濃度はいずれもビシクロピロンに換算した濃度を示し、検出限界未満の場合は定量限界である0.005 mg/kgの半分の<0.0025 mg/kgとし、定量限界未満の場合は<0.005 mg/kgとした。

注3）(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で試験が行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注4）圃場Gの代謝物K（代謝物A換算）及び圃場Mの代謝物B（ビシクロピロン換算）の値は、測定した2検体が定量限界未満及び検出限界未満であったため、0.01 ppmと0.005 ppmの平均をとり0.0075 ppmとした。

注5）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

（別紙2）

農薬名　ビシクロピロン

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
小麦	0.04		IT		0.04	米国	【0.0050～0.0309(n=20)(米国)】
大麦	0.07		IT		0.07	米国	【0.0075～0.0506(n=12)(米国)】
とうもろこし	0.03	0.03			0.03	米国	【0.0102～0.0184 (n=12)(米国)】

「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートトレランス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

（別紙３）

ビシクロピロン推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小麦	0.04	2.4	1.8	2.8	2.0
大麦	0.07	0.4	0.3	0.6	0.3
とうもろこし	0.03	0.1	0.2	0.2	0.1
計		2.9	2.2	3.6	2.4
ADI比（%）		18.8	48.5	21.7	15.5

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

ビシクロピロンの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
小麦	小麦	0.04	○	0.0108	0.0	0
大麦	大麦	0.07	○	0.0187	0.0	0
	麦茶	0.07	○	0.0187	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.03	○	0.0184	0.2	0

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

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

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

ビシクロピロンの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 （ppm）	評価に用いた数値 （ppm）	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD （%）
小麦	小麦	0.04	○ 0.0108	0.0	0
大麦	大麦	0.07	○ 0.0187	0.0	0
	麦茶	0.07	○ 0.0187	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.03	○ 0.0184	0.4	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。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

（参考）

これまでの経緯

平成２６年１２月１９日	インポートトレランス申請（とうもろこし）
平成２７年　２月１３日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２７年１１月１０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２８年　５月１７日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２８年　５月２７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２９年　２月２３日	残留農薬基準告示
平成２８年１２月２６日	インポートトレランス申請（小麦、大麦等）
平成２９年　７月２１日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年　９月２６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成３０年　２月　６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年　２月　７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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］

○穐山　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
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
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

（○：部会長）

答申(案)

ビシクロピロン

食品名	残留基準値 ppm
小麦	0.04
大麦	0.07
とうもろこし	0.03

今回基準値を設定するビシクロピロンとは、ビシクロピロン、代謝物B【2-(2-メトキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸】(加水分解により代謝物Bに変換される代謝物を含む)をビシクロピロンに換算したもの及び代謝物K【2-(2-ヒドロキシ-エトキシメチル)-6-トリフルオロメチル-ニコチン酸】(加水分解により代謝物Kに変換される代謝物を含む)をビシクロピロンに換算したものの和をいう。

府 食 第 634 号
平成 29 年 9 月 26 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 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29年7月21日付け厚生労働省発生食0721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ビシクロピロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ビシクロピロンの一日摂取許容量を0.00028 mg/kg体重/日、一般の集団に対する急性参照用量を2 mg/kg体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を0.01 mg/kg体重と設定する。

別 添

農薬評価書

ビシクロピロン

（第２版）

２０１７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 4
○　要　約 7

Ⅰ．評価対象農薬の概要 9
１．用途 9
２．有効成分の一般名 9
３．化学名 9
４．分子式 9
５．分子量 9
６．構造式 9
７．開発の経緯 9

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 11
１．動物体内運命試験 11
（１）吸収（ラット） 11
（２）分布（ラット） 12
（３）代謝（ラット） 14
（４）排泄（ラット） 16
（５）畜産動物（ヤギ） 18
（６）畜産動物（ニワトリ） 20
２．植物体内運命試験 21
（１）とうもろこし 21
（２）さとうきび 24
３．土壌中運命試験 26
（１）好気的土壌中運命試験① 26
（２）好気的土壌中運命試験② 26
（３）好気的土壌中運命試験③ 26
（４）好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験 27
（５）土壌吸脱着試験① 28
（６）土壌吸脱着試験② 28
（７）土壌吸脱着試験③ 29
（８）土壌吸脱着試験④ 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（自然水、緩衝液） 30

５．土壌残留試験 31
６．作物等残留試験 31
（１）作物残留試験（海外） 31
（２）畜産物残留試験（乳牛） 31
７．一般薬理試験 32
８．急性毒性試験 32
（１）急性毒性試験（ラット） 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 33
１０．亜急性毒性試験 33
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 33
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 34
（３）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 35
（４）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 36
（５）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 36
（６）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 36
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 37
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 37
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 38
（３）18 か月間発がん性試験（マウス） 39
１２．生殖発生毒性試験 40
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 40
（２）発生毒性試験（ラット） 42
（３）発生毒性試験（ウサギ）① 42
（４）発生毒性試験（ウサギ）② 43
（５）発生毒性試験（ウサギ）③ 44
１３．遺伝毒性試験 45
１４．その他の試験 46
（１）14 日間反復経口投与試験（ラット） 46
（２）甲状腺ペルオキシダーゼ活性（ラット） 47
（３）肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット） 47
（４）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 48
（５）28 日間免疫毒性試験（マウス） 49

Ⅲ．食品健康影響評価 50

・別紙 1：代謝物/分解物略称 59
・別紙 2：検査値等略称 61
・別紙 3：作物残留試験成績－海外 62

・別紙 4：畜産物残留試験成績 65
・参照 66

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

2014 年　12 月　19 日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし）
2015 年　 2 月　13 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0213 第 3 号）
2015 年　 2 月　16 日 関係書類の接受（参照 1～66）
2015 年　 2 月　24 日 第 550 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年　 6 月　 4 日 第 45 回農薬専門調査会評価第三部会
2015 年　 7 月　 8 日 第 125 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　 7 月　28 日 第 571 回食品安全委員会（報告）
2015 年　 7 月　29 日 から 8 月 27 日まで　国民からの意見・情報の募集
2015 年　10 月　22 日 第 128 回農薬専門調査会幹事会
2015 年　11 月　 4 日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015 年　11 月　10 日 第 583 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
2017 年　 2 月　23 日 残留農薬基準告示（参照 67）

－第 2 版関係－

2016 年　12 月　26 日 インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2017 年　 7 月　21 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0721 第 5 号）、関係書類の接受（参照 68、69）
2017 年　 7 月　25 日 第 659 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　 9 月　26 日 第 667 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）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2017 年 1 月 7 日から）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
山添　康（委員長代理）	熊谷　進	吉田　緑
三森国敏（委員長代理）	吉田　緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝
上安平冽子	堀口逸子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司

西川秋佳*（座長代理）　永田　清　山手丈至**
三枝順三（座長代理**）　長野嘉介　吉田　緑
赤池昭紀　本間正充

・評価第一部会
上路雅子（座長）　津田修治　山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）　福井義浩　義澤克彦
相磯成敏　堀本政夫　若栗　忍

・評価第二部会
吉田　緑（座長）　桑形麻樹子　藤本成明
松本清司（座長代理）　腰岡政二　細川正清
泉　啓介　根岸友惠　本間正充

・評価第三部会
三枝順三（座長）　小野　敦　永田　清
納屋聖人（座長代理）　佐々木有　八田稔久
浅野　哲　田村廣人　増村健一

・評価第四部会
西川秋佳*（座長）　川口博明　根本信雄
長野嘉介（座長代理*;　代田眞理子　森田　健
座長**）
山手丈至（座長代理**）　玉井郁巳　與語靖洋
井上　薫**

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

（2014 年 4 月 1 日から）

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

・評価第一部会
上路雅子（座長）　清家伸康　藤本成明
赤池昭紀（座長代理）　林　　真　堀本政夫
相磯成敏　平塚　明　山崎浩史
浅野　哲　福井義浩　若栗　忍
篠原厚子

・評価第二部会
吉田　緑（座長）*　腰岡政二　本間正充
松本清司（座長代理）　佐藤　洋　根岸友惠
小澤正吾　杉原数美　山本雅子

川口博明	細川正清	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	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

要　約

トリケトン系除草剤「ビシクロピロン」（CAS No. 352010-68-5）について各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（小麦及び大麦）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（とうもろこし及びさとうきび）、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）、免疫毒性（マウス）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ビシクロピロン投与による影響は、主に眼（角膜混濁等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等）に認められた。繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたが、明らかな神経毒性を示す臨床症状はいずれの試験でも認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児に肋軟骨奇形、心室中隔欠損、頸椎異常等が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、最小毒性量で認められた所見は甲状腺限局性ろ胞細胞過形成であること、本試験における用量設定の間隔が大きく、用量反応性に関する情報が十分でないことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 10 とすることが妥当であると判断した。

以上より、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 1,000（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：10）で除した 0.00028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ビシクロピロ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、ウサギを用いた発生毒性試験③の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の過剰肋骨等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重

と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 200 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

除草剤

２．有効成分の一般名

和名：ビシクロピロン

英名：bicyclopyrone （ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：4-ヒドロキシ-3-{2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジルカルボニル}ビシクロ[3.2.1]オクト-3-エン-2-オン

英名：4-hydroxy-3-{2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridylcarbonyl}bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one

CAS（No. 352010-68-5）

和名：ビシクロ[3.2.1] オクト-3-エン-2-オン,4-ヒドロキシ-3-[[2-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]カルボニル]-

英名：Bicyclo[3.2.1] oct-3-en-2-one, 4-hydroxy-3-[[2-[(2-methoxyethoxy)methyl]-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl]-

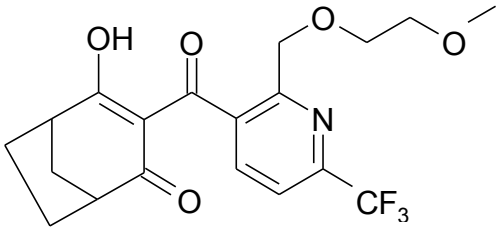
４．分子式

$C_{19}H_{20}F_3NO_5$

５．分子量

399.4

６．構造式



７．開発の経緯

ビシクロピロンは、ノバルティスクロッププロテクション AG により開発された

トリケトン系除草剤で、プラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼの阻害により除草効果を示すと考えられている。

国内での農薬登録はなされていない。今回、インポートトレランス設定（小麦、大麦等）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、ビシクロピロンのピリジニル環の 3 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]ビシクロピロン」という。）及びビシクロオクテノンの 6 及び 7 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[bic-^{14}C]ビシクロピロン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からビシクロピロンの濃度（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）吸収（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 2 mg/kg 体重（以下[1. (1)～(4)]において「低用量」という。）若しくは 200 mg/kg 体重（以下[1. (1)～(4)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して動物体内運命試験が実施された。

a.　血中濃度推移

薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中濃度は概して血中濃度より高く、赤血球への取り込みは示唆されなかった。（参照 2、3）

表 1　薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)		2		200		2	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max} (hr)	1.40	1.30	2.30	1.30		
	C_{max} (μg/g)	3.33	2.93	425	441	6.08[a]	6.57[a]
	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	2.74	2.45	3.20	1.83	1.96	1.42
	$T_{1/2\beta}$ (hr)	NC	NC	12.5	68.6		
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)	13.3	8.41	2,770	1,990	13.7	9.95
血液	T_{max} (hr)	0.88	0.92	2.30	1.40		
	C_{max} (μg/g)	2.38	2.21	330	332	3.86[a]	4.24[a]
	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	2.83	1.61	2.91	1.70	2.00	1.37
	$T_{1/2\beta}$ (hr)			17.7	194		
	$AUC_{0-\infty}$ (hr・μg/g)	8.96	5.26	2,140	1,480	9.74	6.84

NC：放射能濃度が検出限界以下のため算出できず
／：該当なし
[a]：投与開始時点に外挿した血中放射能濃度(μg/g)

b.　吸収率

胆汁中排泄試験[1. (4)②]から得られた投与後 48 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス [1]の放射能の合計より、ビシクロピロンの経口投与後の吸収率は少なくとも雄で 85.0%、雌で 90.0%と算出された。

（2）分布（ラット）

①　単回経口投与及び静脈内投与

排泄試験[1. (4)①]における、投与 168 時間後の臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

大部分の臓器及び組織において投与 168 時間後の残留放射能は僅かであり、組織分布に雌雄差は認められなかった。投与経路及び投与量にかかわらず、肝臓、腎臓及び甲状腺に最も高い放射能が検出された。（参照 2、4）

表 2　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 168 時間後
単回経口	2	雄	肝臓(2.01)、腎臓(0.657)、甲状腺(0.074)、副腎(0.049)、脾臓(0.019)、肺(0.015)、心臓(0.014)、膵臓(0.005)、骨（脛骨+腓骨）(0.003)、筋肉（大腿四頭筋）(0.002)、腎臓脂肪(0.001)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	肝臓(1.39)、腎臓(1.01)、甲状腺(0.089)、副腎(0.035)、卵巣(0.020)、脾臓(0.020)、肺(0.017)、膵臓(0.010)、胸腺(0.005)、心臓(0.003)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)
	200	雄	甲状腺(5.63)、肝臓(4.62)、副腎(3.54)、脾臓(3.23)、腎臓(1.95)、心臓(1.85)、膵臓(1.76)、肺(1.75)、胸腺(1.23)、脳(0.386)、筋肉（大腿四頭筋）(0.096)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	甲状腺(7.51)、肝臓(3.97)、副腎(3.36)、胸腺(3.29)、心臓(2.41)、脾臓(2.39)、腎臓(2.37)、子宮(1.82)、膵臓(1.62)、肺(1.38)、卵巣(1.27)、脳(0.614)、筋肉（大腿四頭筋）(0.579)、血漿(ND)、血液(ND)
静脈内	2	雄	肝臓(2.29)、腎臓(0.700)、甲状腺(0.076)、副腎(0.040)、脾臓(0.016)、肺(0.009)、胸腺(0.006)、腎臓脂肪(0.005)、血漿(ND)、血液(ND)
		雌	肝臓(1.83)、腎臓(1.01)、甲状腺(0.078)、副腎(0.030)、脾臓(0.025)、卵巣(0.023)、膵臓(0.019)、心臓(0.014)、肺(0.013)、胸腺(0.006)、筋肉（大腿四頭筋）(0.002)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)

ND：検出されず

[1] 組織及び臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

②　単回経口投与

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量又は高用量で単回経口投与し、分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

放射能濃度は雄の消化管及び内容物で投与後 6 時間に最高濃度に達したほかは、雌雄とも全ての臓器及び組織で投与後 2 時間に最高濃度に達した後、急速に減少し、投与後 24～48 時間に大部分の臓器及び組織で 5%TAR 未満となった。投与後 144 時間では、肝臓及び腎臓に比較的高い放射能が認められたが、ほとんどの臓器及び組織の放射能濃度は定量限界未満又は定量限界に近い値を示した。（参照 2、5）

表 3　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	性別	投与 2 時間後	投与 144 時間後
2	雄	肝臓(8.07)、腎臓(4.40)、血漿(2.49)、血液(1.62)	肝臓(2.07)、腎臓(0.727)、脾臓(0.017)、膵臓(0.013)、心臓(0.009)、肺(0.008)、胸腺(0.005)、副腎(0.004)、血漿(0.002)、血液(ND)
	雌	肝臓(6.32)、腎臓(3.52)、血漿(1.74)、血液(1.12)	肝臓(1.96)、腎臓(1.31)、胸腺(0.014)、脾臓(0.012)、肺(0.009)、甲状腺(0.006)、副腎(0.005)、腎臓脂肪(0.002)、血漿(ND)、血液(ND)
200	雄	血漿(301)、血液(211)、肝臓(202)、肺(149)、心臓(143)、腎臓(137)、甲状腺(137)	肝臓(5.12)、腎臓(1.71)、脾臓(1.65)、胸腺(1.42)、心臓(0.807)、肺(0.717)、筋肉(0.144)、血漿(ND)、血液(ND)
	雌	血漿(207)、肝臓(177)、血液(147)、腎臓(110)、肺(104)、子宮(97.5)、甲状腺(95.7)	肝臓(3.88)、腎臓(2.24)、子宮(1.31)、脾臓(1.21)、胸腺(1.09)、肺(1.08)、膵臓(0.656)、心臓(0.383)、血漿(ND)、血液(ND)

ND：検出されず

③　反復経口投与

Wistar Hannover ラット（一群雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量で 7、10、21 又は 28 日間反復経口投与して、各採取時点の臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 4 に示されている。

大部分の組織において 10 回目の投与までに放射能濃度は定常状態に達した。全ての試料採取時点において放射能濃度は肝臓、次いで腎臓で高く、その他の組織では放射能濃度は 0.1 μg/g（0.001%TAR）以下であった。放射能の蓄積は認められなかった。（参照 2、6）

表 4　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与回数(回)		7	10	21	28					
最終投与後時間(時間)		24	24	24	24	72	168	336	672	840
臓器及び組織	血液	0.022	0.015	0.024	0.021	0.017	0.014	ND	ND	ND
	血漿	0.026	0.016	0.025	0.017	0.007	ND	ND	ND	ND
	胸腺	0.053	0.046	0.078	0.083	0.065	0.100	0.094	0.100	0.093
	肺	0.052	0.049	0.064	0.071	0.042	0.054	0.090	0.072	0.049
	心臓	0.045	0.041	0.058	0.072	0.061	0.062	0.058	0.054	0.046
	肝臓	3.66	3.95	4.30	3.84	3.43	2.94	2.60	1.74	1.43
	腎臓	0.961	0.900	0.940	0.949	0.935	0.813	0.749	0.622	0.570
	脾臓	0.084	0.060	0.079	0.098	0.100	0.103	0.105	0.102	0.086
	膵臓	0.092	0.050	0.068	0.117	0.063	0.078	0.073	0.093	0.043

（3）代謝（ラット）

吸収試験[1. (1)]で採取された血漿、排泄試験[1. (4)①、②、③]で採取された尿、糞及び胆汁並びに分布試験[1. (2)②]で採取された肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

各試料中の主要代謝物は表 5 に示されている。

単回経口投与群では低及び高用量のいずれにおいても尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであり、そのほか雌雄で代謝物 A、G 及び H が、雄のみで E 及び F が認められた。糞中の主要代謝物は G であり、そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。胆汁中の主要成分は未変化のビシクロピロン及び代謝物 G であり、そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。代謝物 L は、放射性標識部位を含まない部分に由来するため、検出されたが定量はできなかった。

肝臓中では主要成分は未変化のビシクロピロンであり、代謝物は A、G 及び H が認められた。

単回経口投与及び静脈内投与群の血漿中の主要成分はいずれも未変化のビシクロピロンであった。そのほか経口投与群では雄のみで代謝物 G 及び H が、静脈内投与群では雌で代謝物 I が検出された。

反復経口投与群では尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであった。尿及び糞中の代謝プロファイルに単回経口投与群と反復経口投与群で差は認められなかった。

ビシクロピロンのラットにおける主要代謝経路は、①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成、ピリジニル及びビシクロオクテノン環の開裂又はグリシン抱合化による代謝物 B、L 及び N の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G、H 及び Q の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F、I 及び R の生成であると考えられた。（参照 2、7）

表 5　各試料中の主要代謝物（%TAR、血漿及び肝臓ではμg/g）

投与方法[試験]	投与量(mg/kg体重)	性別	試料	ビシクロピロン	代謝物
単回経口[1. (4)①]	2	雄	尿	41.0	A(9.93)、G(5.01)、E(3.80)、H(2.72)、F(1.13)
			糞	1.18	G(10.7)、E(3.41)、H(3.33)、A(3.11)、F(1.02)、B2(0.67)、P-gly[b] (0.18)、N+Q(0.17)[b]
			ケージ洗浄液	1.50	G(0.42)、A(0.21)、R1(0.14)、R2(0.05)[c]、H(0.02)[c]
		雌	尿	79.3	A(2.15)、G(1.22)、H(0.66)[c]
			糞	0.56	G(2.05)、H(0.52)、B2(0.15)、E(0.09)
			ケージ洗浄液	5.01	G(0.15)、F(0.05)[c]、A(0.05)[c]
	200	雄	尿	39.9	A(11.1)、G(7.59)、H(4.43)、E(3.36)、F(1.31)
			糞	2.11	G(8.06)、H(2.53)、A(2.14)、E(2.07)、F(0.67)[c]
			ケージ洗浄液	4.19	G(0.14)、A(0.09)、H(0.02)[c]
		雌	尿	82.4	A(2.36)、G(1.61)、H(1.24)
			糞	1.79	G(2.20)、H(0.80)、A(0.38)、N+Q(0.12)[c]、B2(0.11)[c]
			ケージ洗浄液	1.58	G(0.59)、A(0.26)、H(0.08)、R2(0.07)、F(0.03)、B1(0.02)[c]、B2(ND)
単回経口[a] [1. (4)②]	2	雄	尿	30.8	A(5.22)、G(3.69)、H(1.51)、E(1.27)
			糞	9.0	A(0.63)、G(0.49)、B2(0.26)、I(0.22)[c]、E(0.14)[c]、H(0.14)
			胆汁	2.32	G(7.16)、A(2.78)、H(2.11)、E(1.48)、B1(0.25)[c]、F(0.11)[c] 、B2(ND)
			ケージ洗浄液	10.4	G(1.75)、R2(1.38)、A(0.86)、I(0.20)、F(0.16)、N+Q(0.10)
		雌	尿	54.4	A(0.53)、G(0.23)[c]
			糞	3.38	I(0.27)、B(0.13)、A(0.13)、G(0.10)、N+Q(0.07)[c]
			胆汁	0.95	G(0.54)、H(0.15)、A(0.08)、F(0.03)[c]、B(0.01)[c]
			ケージ洗浄液	12.0	G(0.25)、F(0.09)、A(0.06)
	200	雄	尿	35.9	A(4.63)、G(2.74)、H(1.54)、E(0.67)[c]、F(0.29)[c]
			糞	4.93	A(0.33)、G(0.30)、H(0.17)、I(0.14)
			胆汁	9.87	G(4.91)、A(2.39)、H(1.43)、E(0.45)、F(0.15)[c]
			ケージ	9.63	G(1.23)、A(0.58)、R2(0.45)

			洗浄液		
		雌	尿	65.9	A(2.01)、G(1.57)、H(0.83)[c]
			糞	4.79	N+Q(0.17)、I(0.16)[c]、G(0.15)、B(0.12)[c]、A(0.08)、H(0.08)[c]
			胆汁	4.48	G(1.08)、A(0.33)、H(0.31)
			ケージ洗浄液	11.6	G(0.37)、A(0.12)、F(0.06)
反復経口 [1. (4)③]	2	雄	尿	60.3	A(5.88)、G(2.85)、E(1.77)、H(1.40)、F(0.70)
			糞	2.09	A(3.84)、E(1.03)、H(0.88)、F(0.31)、B(0.18)
単回経口 [1. (1)]	2	雄	血漿	3.70	A(0.180)、G(0.044)
		雌		1.17	A(0.009)
静脈内 [1. (1)]		雄		6.68	ND
		雌		6.34	I(0.127)
単回経口 [1. (1)]	200	雄		274	A(9.77)、G(4.36)、H(2.25)
		雌		143	A(1.32)
単回経口 [1. (2)②]	2	雄	肝臓	2.90	A(0.312)、G(0.141)、H(0.078)
		雌		1.89	H(0.033)、A(0.024)
	200	雄		99.4	H(8.02)、A(5.00)
		雌		81.3	H(1.62)

ND：検出されず
B1、B2：代謝物 B の保持時間の異なるピーク
R1、R2：代謝物 R の保持時間の異なるピーク（異性体）
[a]：胆管カニューレを挿管
[b]：ビシクロピロン-グリシン抱合体
[c]：定量限界以下

（4）排泄（ラット）

①　尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は低用量で静脈内投与して排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中への排泄率は表 6 に示されている。

雌雄とも排泄は速やかで、投与 24 時間以内に 76.3%TAR～91.7%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の放射能の割合は雄と比較して雌で高かった。

静脈内投与における雌雄の糞中排泄率は、経口投与と同様であったことから、経口投与したラットの糞中の放射能の大部分は吸収されたビシクロピロンが胆汁排泄されたものと考えられた。（参照 2、4）

表 6　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与方法	単回経口				静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)	2		200		2	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	64.2	85.0	68.4	88.0	62.7	86.7
糞	27.3	4.60	23.1	5.81	28.6	4.62
呼気 a	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ケージ洗浄液 b	3.64	5.66	5.25	4.00	3.12	5.22
組織	4.49	3.51	0.141	0.151	5.30	4.72
カーカス	0.303	0.338	0.391	0.325	0.285	0.635
合計	100	99.1	97.3	98.3	100	102

ND：検出されず
a：投与後 24 時間の排泄率
b：ケージ屑を含む

②　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 7 に示されている。

性別又は投与量にかかわらず、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中の放射能の割合は雄と比較して雌で、胆汁中の放射能の割合は雌と比較して雄で高かった。（参照 2、8）

表 7　投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率（%TAR）

試料	2 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
	雄	雌 a	雄	雌
尿	41.7	55.4	45.8	69.4
糞	14.3	5.13	7.62	7.51
胆汁	16.1	1.84	19.4	7.09
ケージ洗浄液 b	22.2	28.4	16.6	13.0
カーカス	5.02	4.96	6.05	0.486
消化管	1.19	0.415	3.01	0.256
合計	100	96.2	98.5	97.8

a：3 匹の平均値
b：ケージ屑を含む

③　反復経口投与による尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを低用

量で 28 日間反復経口投与し、1 及び 28 回投与後 24 時間の尿及び糞を採取して、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は表 8 に示されている。反復経口投与後の排泄パターンは単回投与後と同様であり、投与放射能は尿中に 70%TAR 以上が排出され、糞中には約 6%TAR～11%TAR、ケージ洗浄液中には約 5%TAR 未満が認められた。（参照 2、6）

表 8　投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与回数(回)	1	28
尿	71.3	72.9
糞	6.28	10.9
ケージ洗浄液	2.56	4.91

（５）畜産動物（ヤギ）

泌乳ヤギ（トッケンブルグ種及びブリティッシュアルパイン種、一群雌各 1 頭）に、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 1.3 mg/kg 体重/日（30 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与し、投与期間中毎日乳汁を午前、午後の 2 回、尿及び糞を 1 回採取し、最終投与 11 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能及び代謝物は表 9 に、胆汁及び尿における残留放射能及び代謝物は表 10 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 7 日間の排泄率は尿中に 59.8%TAR～62.4%TAR、糞中に 6.24%TAR～6.50%TAR であった。乳汁中の残留放射能濃度は投与開始約 2～3 日後に定常状態に達した。

組織（肝臓、腎臓、混合筋肉、皮下脂肪及び腎臓周囲脂肪）中への残留は 0.697%TAR～0.808%TAR であった。組織及び乳汁中における代謝物プロファイルに両標識間で差は認められなかった。組織及び乳汁中において主要成分は未変化のビシクロピロン及び代謝物 A であり、それぞれ 16.5%TRR～50.1%TRR（0.004～0.683 μg/g）及び 27.6%TRR～74.0%TRR（0.004～2.02 μg/g）であった。ほかに代謝物 E、F、K 及び R が認められた。尿中ではそのほか代謝物 G、H 及び I が、胆汁中で代謝物 A のグルクロン酸抱合体が検出されたが、いずれも 3%TRR 未満と僅かであった。未同定画分には複数の代謝物が検出されたが、5%TRR を超える成分は認められなかった。

ビシクロピロンの泌乳ヤギにおける主要代謝経路は①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成とその後のビシクロオクテノン環の開裂による K の生成とビシクロオクテノン環のモノヒドロキシル化による代謝物 E、F 及び R の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G 及び H の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F 及び I の生成で

あると考えられた。（参照 2、9）

表 9　各試料における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	F	K	R	未同定画分	抽出残渣
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	乳汁	0.017	0.004 (22.9)	0.010 (57.2)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (3.1)
	肝臓 [a]	2.73	0.449 (16.5)	2.02 (74.0)	0.038 (1.4)	0.044 (1.6)	0.030 (1.1)	0.022 (0.8)	ND	0.064 (2.4)
	腎臓	1.32	0.572 (43.5)	0.660 (50.2)	ND	ND	ND	ND	ND	0.029 (2.2)
	混合筋肉	0.025	0.010 (41.0)	0.012 (46.0)	ND	ND	ND	ND	0.001 (2.0)	0.001 (5.1)
	皮下脂肪	0.029	0.013 (41.4)	0.013 (41.9)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (1.5)	<0.001 (1.2)
	腎周囲脂肪	0.014	0.004 (29.4)	0.004 (27.6)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (0.9)	<0.001 (0.8)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	乳汁	0.017	0.005 (27.0)	0.010 (59.5)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (4.4)
	肝臓 [a]	2.97	0.683 (23.1)	1.86 (62.8)	0.047 (1.6)	0.073 (2.5)	ND	0.050 (1.7)	ND	0.092 (3.1)
	腎臓	1.28	0.641 (50.1)	0.606 (47.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.037 (2.9)
	混合筋肉	0.024	0.009 (39.2)	0.011 (43.0)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (3.0)	0.001 (5.6)
	皮下脂肪	0.026	0.012 (43.6)	0.011 (40.4)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (2.4)
	腎周囲脂肪	0.022	0.006 (27.9)	0.007 (31.7)	ND	ND	ND	ND	<0.001 (1.3)	<0.001 (1.2)

ND：検出されず
下段（）：%TRR
[a]：抽出残渣の追加抽出が実施された。

表 10　胆汁及び尿における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	F	G	H	I	K	R	A-gluc
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	胆汁	2.23	0.179 (<0.1)	1.61 (<0.1)	0.080 (<0.1)	0.049 (<0.1)	ND	ND	ND	ND	ND	0.225 (<0.1)
	尿[a]	57.6	28.7 (5.5)	27.0 (5.2)	0.730 (0.1)	0.315 (0.1)	0.075 (<0.1)	0.049 (<0.1)	<LOQ	0.109 (<0.1)	0.033 (<0.1)	0.044 (<0.1)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	胆汁	2.87	0.102 (<0.1)	1.51 (<0.1)	0.109 (<0.1)	0.057 (<0.1)	ND	ND	ND	ND	ND	0.867 (<0.1)
	尿[a]	33.5	17.1 (4.9)	14.3 (4.1)	0.510 (0.2)	0.229 (0.1)	0.073 (<0.1)	0.012 (<0.1)	<LOQ	ND	0.041 (<0.1)	0.041 (<0.1)

ND：検出されず
LOQ：定量限界
下段（）：%TRR
A-gluc：代謝物 A のグルクロン酸抱合体
[a]：投与 4 日に採取された。

（6）畜産動物（ニワトリ）

産卵鶏（品種：イサブラウン、一群 5 羽）に、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 20 mg/kg 飼料相当で 1 日 1 回、10 日間カプセル経口投与し、卵を 1 日 2 回、排泄物を 1 日 1 回及びと殺時に採取し、最終投与 11 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

各試料における残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与後 11 時間に約 76%TAR が排泄物中に検出された。卵中残留放射能は投与開始 6～8 日後に定常状態に達した。

卵及び組織における主な成分は未変化のビシクロピロンであった。代謝物は A、E、G、H 及び I が検出されたが、いずれも 5%TAR 以下であった。

排泄物中では主要成分は未変化のビシクロピロンであった。代謝物は A、E、F、G 及び H が検出されたが、いずれも 0.5%TAR 未満であった。

ビシクロピロンの産卵鶏における主要代謝経路は①メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成とその後のヒドロキシル化による代謝物 E、F 及び I の生成、②ビシクロオクテノン環のヒドロキシル化による代謝物 G 及び H の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F 及び I の生成であると考えられた。（参照 2、10）

表 11　各試料における残留放射能及び代謝物（μg/g）

標識体	試料	総残留放射能	ビシクロピロン	A	E	G	H	I	未同定画分	抽出残渣
[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	卵黄	0.104	0.080 (76.4)	0.001 (1.0)	0.002 (2.2)	ND	ND	ND	0.002 (2.3)	0.009 (9.0)
	卵白	0.127	0.119 (94.8)	0.003 (2.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (0.5)
	肝臓 [a]	1.75	1.60 (91.1)	0.046 (2.6)	ND	ND	ND	ND	ND	0.034 (1.9)
	混合筋肉	0.136	0.112 (83.4)	0.004 (3.0)	ND	ND	ND	ND	ND	0.001 (0.7)
	腹膜脂肪	0.160	0.147 (91.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.008 (5.1)
	皮膚及び皮下脂肪	0.536	0.461 (85.9)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.041 (7.7)
[bic-^{14}C]ビシクロピロン	卵黄	0.101	0.080 (79.3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.010 (10.1)
	卵白	0.086	0.080 (93.2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	<0.001 (0.2)
	肝臓 [a]	1.78	1.49 (83.8)	0.054 (3.1)	ND	0.033 (1.8)	0.035 (2.0)	<LOQ	0.006 (<0.3)	0.062 (3.5)
	混合筋肉	0.084	0.070 (83.5)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.002 (2.8)
	腹膜脂肪	0.178	0.166 (93.3)	0.004 (2.4)	0.01 (5.4)	ND	ND	ND	0.008 (4.7)	0.003 (1.9)
	皮膚及び皮下脂肪	0.416	0.371 (89.3)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.038 (9.1)

ND：検出されず
LOQ：定量限界
下段（）：%TRR
[a]：抽出残渣のアセトニトリル/酸性水（pH 2）による追加抽出が実施された。

２．植物体内運命試験

（１）とうもろこし

容器内にとうもろこし（品種：Carella 2910）を播種し、製剤に調製した[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 200 g ai/ha の用量で播種 1 日後に単回散布処理（出芽前処理）又は出芽前処理及び播種 57 日後（出芽後処理）に 2 回散布処理し、出芽後処理 28 日後（初期）に茎葉部を、出芽後処理 54 日後（未成熟期）及び 98 日後（成熟期）に茎葉部、穂部及び穀粒をそれぞれ採取して植物体内運命試験が実施された。

茎葉中、穂軸中及び穀粒中の代謝物はそれぞれ表 12、13 及び 14 に示されている。

ビシクロピロンはとうもろこしにおいて広範囲に代謝され、未変化のビシクロピロンは初期茎葉、未成熟茎葉及び未成熟穂軸（出芽前及び出芽後処理のみ）中で最大 4.5%TRR 認められたが、穀粒中では検出されなかった。

出芽前及び出芽後処理の茎葉試料（初期、未成熟及び成熟茎葉）において10%TRRを超えて認められた代謝物は、Dの抱合体、E、F、G/H（グリコシドを含む。）、I、L及びSで、それぞれ最大10.3%TRR（0.004 mg/kg）、15.8 %TRR（0.004 mg/kg）、14.9%TRR（0.005 mg/kg）、15.3%TRR（0.067 mg/kg）、20.6%TRR（0.191 mg/kg）、11.6%TRR（0.041 mg/kg）及び15.1%TRR（0.140 mg/kg）であった。

穂軸中の代謝物として代謝物Lが12.6%TRR～32.4%TRR（0.005～0.010 mg/kg）認められた。

穀粒（未成熟及び成熟）中の主要代謝物として代謝物E、F、G/H（グリコシドを含む）及びLがそれぞれ22.7%TRR（0.006 mg/kg）、2.3%TRR～10.9%TRR（0.001～0.002 mg/kg）、5.0%TRR～29.0%TRR（0.002～0.006 mg/kg）及び41.7%TRR～49.4%TRR（0.019～0.024 mg/kg）認められた。（参照2、11）

表12　茎葉中の代謝物（mg/kg）

標識体		[pyr-^{14}C]ビシクロピロン			[bic-^{14}C]ビシクロピロン		
採取時期		初期	未成熟	成熟	初期	未成熟	成熟
単回散布処理	ビシクロピロン	ND	ND	ND	0.001 (3.6)	0.001 (4.3)	ND
	D抱合体	0.004 (10.3)	0.008 (10.1)				
	Nグリコシド	0.003 (7.7)	0.007 (8.0)				
	Kグリコシド	0.002 (5.3)	ND				
	L				0.004 (11.0)	0.001 (4.8)	
	I	0.003 (6.0)	0.008 (9.7)		0.002 (6.2)	0.002 (7.7)	
	S	0.002 (5.9)	0.005 (5.6)		0.002 (5.2)	0.001 (4.9)	
	E	0.003 (7.9)	0.007 (8.5)		0.004 (11.7)	0.004 (15.8)	
	Eグリコシド	0.001 (1.7)	0.005 (6.1)		ND	0.001 (4.8)	
	F	0.005 (10.9)	0.008 (9.6)		0.005 (14.9)	0.003 (13.7)	
	G/H(グリコシドを含む)	0.003 (8.0)	0.006 (7.5)		0.004 (11.8)	0.003 (14.6)	
	J	0.001 (1.7)	ND		ND	ND	
	未同定画分	0.006	0.013	0.050	ND	0.004	0.019

		(14.1)	(15.8)	(66.3)		(17.4)	(62.9)
2回散布処理	ビシクロピロン	0.004 (0.9)	ND	ND	0.016 (4.5)	0.007 (1.6)	ND
	N	0.008 (1.9)	ND	0.016 (2.2)			
	N グリコシド	0.023 (5.2)	0.042 (4.6)	0.030 (3.9)			
	K グリコシド	0.011 (2.4)	0.017 (1.8)	0.024 (3.1)			
	O	ND	0.027 (3.0)	0.006 (0.8)			
	L				0.041 (11.6)	0.020 (4.3)	0.017 (3.8)
	I[a]	0.048 (10.8)	0.191 (20.6)	0.091 (12.0)	0.016 (4.6)	0.038 (8.3)	0.027 (6.0)
	S[b]	0.031 (7.1)	0.140 (15.1)	0.072 (9.4)	0.009 (2.6)	0.032 (7.1)	0.024 (5.3)
	E	0.049 (11.1)	0.052 (5.6)	0.018 (2.4)	0.027 (7.5)	0.018 (3.8)	0.011 (2.4)
	E グリコシド	0.019 (4.2)	0.078 (8.5)	0.049 (6.4)	0.010 (2.9)	0.030 (6.5)	0.023 (5.1)
	F	0.059 (13.4)	0.070 (7.6)	0.022 (2.9)	0.034 (9.5)	0.023 (5.0)	0.016 (3.5)
	G/H(グリコシドを含む)	0.067 (15.3)	0.022 (2.4)	0.034 (4.5)	0.032 (9.1)	0.019 (4.1)	0.010 (2.1)
	J	0.012 (2.6)	0.017 (1.8)	ND	ND	ND	0.007 (1.6)
	M	0.013 (2.9)	ND	0.020 (2.6)	ND	0.009 (2.0)	0.010 (2.2)
	未同定画分	0.074 (16.6)	0.176 (19.3)	0.174 (23.1)	0.071 (20.7)	0.128 (28.4)	0.127 (27.8)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR
[a]：他の脱メチルヒドロキシビシクロピロン異性体を含んでいる可能性あり
[b]：立体構造不明の異性体を含む

表 13　穂軸中の代謝物（mg/kg）

	標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
2回散布処理	採取時期	未成熟	成熟	未成熟	成熟
	ビシクロピロン	<0.001 (0.9)	ND	ND	ND
	L	／	／	0.010 (32.4)	0.005 (12.6)
	未同定画分	ND	0.011 (56.1)	0.007 (28.7)	0.012 (33.6)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR

表 14　穀粒中の代謝物（mg/kg）

	標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
2回散布処理	採取時期	未成熟	成熟	未成熟	成熟
	L	／	／	0.019 (49.4)	0.024 (41.7)
	I[a]	0.001 (6.3)	ND	ND	ND
	S[b]	0.002 (9.1)	ND	ND	ND
	E	ND	0.006 (22.7)	ND	ND
	F	0.002 (10.9)	0.001 (5.2)	0.001 (2.3)	ND
	G/H(グリコシドを含む)	0.006 (29.0)	0.004 (19.3)	0.002 (5.0)	ND
	M	ND	0.001 (5.9)	ND	ND
	K グリコシド	<0.001 (1.7)	ND	／	／
	未同定画分	0.003 (16.8)	0.003 (14.8)	0.006 (15.1)	0.006 (9.8)

ND：検出されず　／：該当なし
下段（ ）：%TRR
[a]：他の脱メチルヒドロキシビシクロピロン異性体を含んでいる可能性あり
[b]：立体構造不明の異性体を含む

（2）さとうきび

容器内にさとうきび（品種：NC 0310）を播種し、[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 300 g ai/ha の用量で 7-8 葉期に単回散布処理を行い、処理 42 日後（未成熟期）に茎葉、処理 301 日後（成熟期）に葉部及び茎部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は表 15、未成熟茎葉中の代謝物は表 16 に示されている。

未成熟茎葉において未変化のビシクロピロンは検出されず、主要代謝物として代謝物 F、K グリコシド、H グリコシド及び E がそれぞれ最大で 18.4%TRR（0.163 mg/kg）、17.0%TRR（0.151 mg/kg）、13.5%TRR（0.105 mg/kg）及び 12.6%TRR（0.098 mg/kg）認められた。（参照 2、12）

表 15　各試料中の残留放射能濃度（mg/kg）

標識体		[pyr-^{14}C]ビシクロピロン		[bic-^{14}C]ビシクロピロン	
残留放射能		直接燃焼分析	抽出液及び抽出残渣の合計	直接燃焼分析	抽出液及び抽出残渣の合計
未成熟期	茎葉	1.05	0.888	0.809	0.779
成熟期	葉部	0.003	抽出せず[a]	0.004	抽出せず[a]
	茎部	0.004	抽出せず[a]	0.002	抽出せず[a]

[a]：残留放射能濃度が 0.01 mg/kg 未満であったため抽出せず

表 16　未成熟茎葉中の代謝物（mg/kg）

標識体	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン	[bic-^{14}C]ビシクロピロン
I	0.058 (6.5)	0.043 (5.5)
K	0.024 (2.7)	ND
K グリコシド	0.151 (17.0)	ND
O	0.057 (6.4)	ND
J	0.072 (8.1)	0.072 (9.3)
E	0.088 (9.9)	0.098 (12.6)
F	0.163 (18.4)	0.136 (17.4)
F グリコシド	0.050 (5.6)	0.055 (7.1)
H	0.051 (5.7)	0.036 (4.6)
H グリコシド	0.095 (10.7)	0.105 (13.5)
モノヒドロキシビシクロピロングリコシド[a]	0.018 (2.0)	0.033 (4.2)

モノヒドロキシビシクロピロン グリコシド[a]	0.020 (2.3)	0.027 (3.5)

ND：検出されず
下段（ ）：%TRR
[a]：この 2 種類の代謝物のうち 1 種類は G グリコシドと特徴づけられた。

植物におけるビシクロピロンの代謝経路は、①ビシクロオクテノン環の水酸化による代謝物 G、H 及び J の生成とその後の *O*-脱メチル化による代謝物 E、F、I 及び S の生成、②メトキシエトキシメチル側鎖の *O*-脱メチル化による代謝物 A の生成及びその後の水酸化体の生成、③カルボキシル体及びアルコール代謝物の生成、並びに④ピリジニル環とビシクロオクテノン環の間の開裂による代謝物 K 及び L の生成であると考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

壌土（スイス）に[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 0.278 mg ai/kg 乾土（208 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で最長 365 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 19.8 日であった。

土壌中の残留放射能は処理当日の 101%TAR から試験終了時（365 日後）に 22.2%TAR へと低下し、CO_2 は試験終了時に 75.8%TAR となった。また、ビシクロピロンは経時的に分解し 1.3%TAR となった。5%TAR 以上生成した分解物は認められなかった。（参照 2、13）

（２）好気的土壌中運命試験②

5 種類の土壌 [壌土（スイス）、砂質埴壌土（英国）、シルト質埴土（フランス）、シルト質壌土（米国）及び砂質埴壌土（米国）]に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 0.271 mg /kg 乾土（203 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で、砂質埴壌土では最長 365 日間、その他の土壌では最長 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 20.5 日（壌土）～153 日（砂質埴壌土）であった。

ビシクロピロンは経時的に分解し、5%TAR を超える主要分解物として D 及び M がそれぞれ最大で 14.4%TAR 及び 6.0%TAR 認められた。そのほか分解物 B、C 及び P 並びに複数の未同定化合物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。また、CO_2 は経時的に増加し試験終了時に最大となり、10.7%TAR～65.8%TAR 認められた。（参照 2、14）

（３）好気的土壌中運命試験③

7 種類の米国土壌 （砂壌土 2 種、シルト質埴壌土、壌質砂土 2 種、埴壌土及

び壌土）に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 0.269～0.272 mg/kg 乾土（202～204 g ai/ha 相当）となるように処理し、20±2℃、暗条件下で砂壌土 1 種では最長 365 日間、その他の土壌では最長 120 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。

ビシクロピロンの好気的条件下における推定半減期は 59 日（壌土）～357 日（砂壌土）であった。

ビシクロピロンは経時的に分解し、主要分解物として B、D 及び M がそれぞれ最大で 6.3%TAR 、9.8%TAR 及び 5.9%TAR 認められた。そのほか C 及び P 並びに複数の未同定化合物が検出されたが、いずれも 5%TAR 未満であった。また、CO_2 は経時的に増加し、試験終了時に最大となり、4.8%TAR～44.1%TAR 認められた。（参照 2、15）

好気的土壌における分解経路はビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B の生成、メトキシエトキシメチル側鎖の酸化による分解物 M の生成、さらにそれらの代謝による分解物 C、D 及び P の生成を経た CO_2 への無機化であると考えられた。

（4）好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験

3 種類の試験法による砂質埴壌土を用いた好気的/嫌気的及び嫌気的土壌中運命試験が実施された。試験群の構成は表 17 に示されている。

表 17　試験群の構成

試験群	標識体	処理量[a] (mg/kg)	試験条件(期間)
1	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.267	被験物質添加後、好気的条件下 30 日間に続き、窒素ガス通気により嫌気的条件下 119 日(149 日間) （好気的/嫌気的土壌中運命試験）
2	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.268	空気除去密閉系による嫌気的条件確立後、被験物質添加(120 日間) （嫌気的土壌中運命試験）
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	0.269	
3	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	0.266	被験物質添加後、窒素ガス通気により嫌気的条件(61 日間) （好気的/嫌気的土壌中運命試験）
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	0.268	

[a]：ほ場使用量約 200 g ai/ha に相当

何れの試験においてもビシクロピロンは経時的に分解し、好気的/嫌気的及び嫌気的条件下における推定半減期は試験群 1 で 1,000 日超、試験群 2 で 75.5～91.7 日及び試験群 3 で 313～400 日であった。

試験群 1 では分解物 B、M 及び N が最大で 3%TAR 認められた。試験群 2 では分解物 N が最大 20.5%TAR 認められ、ほかに分解物 B 及び C が最大 5%TAR 認められた。試験群 3 では分解物 B 及び C が認められたが 1%TAR 未満であった。

揮発性成分は試験群 1、2 及び 3 でそれぞれ最大 8.7%TAR、1.2%TAR 及び 0.4%TAR 認められた。

好気的/嫌気的及び嫌気的土壌における分解経路はビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B の生成、メトキシエトキシメチル側鎖の酸化による分解物 M の生成、さらにそれらから生成する分解物 C 及び N の生成を経た CO_2 への無機化であると考えられた。（参照 2、16）

（５）土壌吸脱着試験①

5 種類の土壌 [砂質埴壌土 2 種（英国及び米国）、壌土（スイス）、シルト質埴土（フランス）及びシルト質壌土（米国）]を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 18 に示されている。（参照 2、17）

表 18　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌(採取地)	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂質埴壌土(英国)	1.34	46	1.47	51
砂質埴壌土(米国)	0.25	18	0.29	21
壌土(スイス)	0.20	10	0.21	10
シルト質埴土(フランス)	0.14	14	0.15	15
シルト質壌土(米国)	0.24	15	0.28	17

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（６）土壌吸脱着試験②

7 種類の米国土壌 （砂壌土 2 種、シルト質埴壌土、壌質砂土 2 種、埴壌土及び壌土）を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 19 に示されている。（参照 2、18）

表 19　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂壌土①	0.24	39	0.39	65
砂壌土②	1.39	32	1.74	40
シルト質埴壌土	0.83	35	1.05	44
壌質砂土①	0.37	31	0.56	46
壌質砂土②	0.22	28	0.34	43
埴壌土	0.45	11	0.52	13
壌土	0.35	11	0.41	13

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（７）土壌吸脱着試験③

5 種類の土壌 [壌土（ハンガリー）、埴壌土 2 種（フランス及びイタリア）、砂壌土（フランス）及び埴土（イタリア）]を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 20 に示されている。（参照 2、19）

表 20　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌(採取地)	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
壌土(ハンガリー)	0.11	7	0.13	8
埴壌土(フランス)	0.48	24	0.61	31
砂壌土(フランス)	0.29	59	0.43	86
埴土(イタリア)	0.13	11	0.16	14
埴壌土(イタリア)	0.91	61	1.08	72

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

（８）土壌吸脱着試験④

2 種類の砂壌土 （ドイツ）を用いたビシクロピロンの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸着及び脱着係数は表 21 に示されている。（参照 2、20）

表 21　各土壌における吸着及び脱着係数(mL/g)

土壌	K^{ads}_{F}	K^{ads}_{Foc}	K^{des}_{F}	K^{des}_{Foc}
砂壌土①	0.321	29.2	0.606	55.1
砂壌土②	1.66	97.4	2.44	144

K^{ads}_{F} 及び K^{des}_{F}：Freundlich の吸着係数及び脱着係数
K^{ads}_{Foc} 及び K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

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

pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に[pyr-^{14}C]ビシクロピロンを 1.3 mg/L となるように添加し、50℃の暗条件下で 5 日間（予備試験）、さらに pH 5、pH 7 及び pH 9 では 25℃の暗条件下で 31 日間（確認試験）インキュベートして、加水分解試験が実施された。

ビシクロピロンの加水分解は pH 4～9 のいずれの条件でも認められず、半減期は全て 1 年を超えると推定され、ビシクロピロンは加水分解に対して安定と考えられた。（参照 2、21）

（２）水中光分解試験（自然水、緩衝液）

滅菌自然水（英国、pH 7.33）並びに pH 5（クエン酸緩衝液）及び pH 7（リン酸緩衝液）の緩衝液に[pyr-^{14}C]ビシクロピロン又は[bic-^{14}C]ビシクロピロンを 2.5 mg/L となるように添加した後、25±1℃で最長 30 日間キセノンランプ（光強度：25.9 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。

推定半減期は表 22 に示されている。

ビシクロピロンは、処理直後の 98.9%TAR～101%TAR から光照射 30 日後には 3.4%TAR（pH 5 緩衝液）～73.8%TAR（自然水）に減少した。

主要光分解物として、pH 5 緩衝液中に分解物 C 及び L がそれぞれ最大で 19.0%TAR（照射 30 日後）及び 26.3%TAR（照射 18 日後）認められた。自然水及び pH 7 緩衝液中には分解物 L がそれぞれ最大で 14.5%TAR 及び 18.7%TAR（いずれも照射 30 日後）認められた。$C_{11}H_{11}F_3NO_4$ の組成を有する未同定化合物が自然水及び pH 7 緩衝液中にそれぞれ最大で 13.7%TAR 及び 14.1%TAR（いずれも照射 18 日後）認められたが、構造決定はできなかった。そのほか分解物 B 及び N 並びに複数の未同定分解物が検出されたがいずれも 10%TAR 未満であった。

ビシクロピロンの水中光分解経路は、ピリジニル及びビシクロオクテノン環の開裂による分解物 B 及び L の生成、その後の分解による分解物 C、N 及び $C_{11}H_{11}F_3NO_4$ の組成を有する未同定化合物の生成を経た、多数の分解物の生成及び一部 CO_2 への無機化であると考えられた。（参照 2、22）

表 22　ビシクロピロンの推定半減期（日）

供試水	標識体	試験系	欧州・北米 夏季	東京　春季
自然水	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	44.1		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	57.0		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	49.7	49.7	166
pH 5 緩衝液	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	11.2		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	9.5		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	10.2	10.2	34.0
pH 7 緩衝液	[pyr-^{14}C] ビシクロピロン	58.2		
	[bic-^{14}C] ビシクロピロン	44.2		
	[pyr-^{14}C]ビシクロピロン +[bic-^{14}C]ビシクロピロン	50.1	50.1	167

／：単独の標識体では算出していないため該当なし

５．土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験（海外）

海外において、とうもろこし、小麦及び大麦を用いて代謝物 B 又は K の構造を有する化合物及び代謝物 L 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。

代謝物 B の構造を有する化合物の最大残留値は、散布 61 日後に収穫した大麦（穀粒）における 0.0398 mg/kg であった。代謝物 K の構造を有する化合物の最大残留値は、散布 61 日後に収穫した大麦（穀粒）における 0.0230 mg/kg であった。代謝物 L の最大残留値は、散布 100 日後に収穫したとうもろこし（子実）における 0.0258 mg/kg であった。（参照 23、69）

（２）畜産物残留試験（乳牛）

ホルスタイン種泌乳牛（一群雌 3 頭）に、ビシクロピロンを 28 日間カプセル経口（原体：0、0.15、0.90 及び 3.0 mg/kg 飼料）投与し、乳汁を投与 1 日前、投与 1、3、7、10、14、17、21、24 及び 28 日に午前、午後の 2 回採取し、最終投与 22~24 時間後にと殺し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して、乳汁及び組織中のビシクロピロン及び代謝物 B 又は K の構造を有する代謝物の残留濃

度が測定された。結果は別紙 4 に示されている。

ビシクロピロンの組織及び臓器における最大残留値は 0.90 mg/kg 飼料投与群における 1.67 μg/g（肝臓、投与 28 日後）であり、代謝物 B の構造を有する代謝物では最大残留値は 0.90 mg/kg 飼料投与群における 1.40 μg/g（肝臓、投与 28 日後）、代謝物 K の構造を有する代謝物で 0.90 及び 3.0 mg/kg 乾燥飼料投与群における 0.19 μg/g（肝臓、投与 28 日後）であった。

乳汁中の残留濃度はいずれの分析対象化合物も投与期間を通して定量限界未満であり、乳汁中への蓄積はないと考えられた。（参照 2、24）

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（ラット）

ビシクロピロン（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 2、25～27）

表 23　急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50} (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口[a]	Wistar Hannover ラット 雌 3 匹	／	>5,000	立毛(投与 30 分後～3 日後)、円背位(投与 1～5 時間後)、鎮静(投与 1～5 時間後) 死亡例なし
経皮	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：投与部位皮膚に軽微な紅斑(雄：1 例で 24 時間暴露直後のみ、雌：全例で 24 時間暴露直後から最長 7 日後まで) 死亡例なし
吸入	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50} (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.21	>5.21	

／：実施せず

[a]：上げ下げ法による評価

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、200 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雄で投与 1 時間後に総運動量及び移動運動量が減少し、雌で投与 0-10 分後の移動運動量が減少した。神経病理学的検査においては、検体投与に関連した影響は認められなかった。

本試験において、2,000 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少が認められ

たので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、29）

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から中等度の刺激性が一過性に認められたが、72 時間後には全て消失した。皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施され、皮膚感作性は陰性であった。（参照 2、30～32）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar（Alpk:AP$_f$SD）ラット（一群雌雄各 8 匹）を用いた混餌［原体：0、500、2,000 及び 5,000 ppm（高純度品及び工業品）：平均検体摂取量は表 24 参照］投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与量(ppm)		500[a]	2,000[a]	5,000[a]	5,000[b]
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	51.2	208	503	518
	雌	50.5	202	495	500

[a]：高純度品
[b]：工業品

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 25 に、各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

血漿中チロシン濃度が 500 ppm 以上投与群の雌雄で有意に増加した。また、工業品投与群と高純度品投与群の結果に差は認められなかった。関連する所見として、一般状態、眼科学的検査及び病理学的検査で雌雄とも眼（角膜等）に変化が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：51.2 mg/kg 体重/日、雌：50.5 mg/kg 体重/日）未満であると考えられた。（参照 2、33）

表 25　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度

投与量(ppm)		0	500[a]	2,000[a]	5,000[a]	5,000[b]
血漿中チロシン濃度 (n mol/mL)	雄	133	2,480	2,180	2,430	2,640
	雌	108	2,020	2,100	1,800	1,890
血漿中ビシクロピロン濃度 (μg/mL)	雄	0.01	10.9	43.2	106	102
	雌	0.01	1.50	5.88	24.7	32.2

[a]：高純度品
[b]：工業品

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群		雄	雌
工業品	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎 ・TG 減少	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎 ・瞳孔反射消失# ・TG 増加
高純度品	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 2 日以降)及び摂餌量減少(投与 1 日以降) ・胸腺絶対及び補正重量[2]減少 ・TG 減少	・TG 増加
	2,000 ppm 以上		・胸腺絶対及び補正重量減少
	500 ppm 以上	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎	・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎

#：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、2.5、10、2,500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与量(ppm)		2.5	10	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.18	0.72	183	363
	雌	0.22	0.88	229	442

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、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で角膜炎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄：0.72 mg/kg 体重/日、雌：0.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、34）

[2]最終体重を共変量として補正した値をいう（以下同じ。）。

表 28　90 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm		・体重増加抑制(投与 1 週以降)
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・瞳孔反射消失 ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎§	・瞳孔反射消失 ・角膜混濁#(眼科学的検査) ・角膜炎§
10 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が、検体投与による影響と考えられた。
§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

ラットを用いた亜急性毒性試験①及び② [10. (1)及び(2)] の総合評価として、無毒性量は雌雄とも 10 ppm（雄 : 0.72 mg/kg 体重/日、雌 : 0.88 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

（3）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体 : 0、100、3,500 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.4	523	1,130
	雌	20.8	809	1,340

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、3,500 ppm 以上投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm（15.4 mg/kg 体重/日）、雌で 3,500 ppm（809 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、35）

表 30　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm		・小葉中心性肝細胞肥大§
3,500 ppm 以上	・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	3,500 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（4）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、5、25 及び 125 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。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群雌雄で Chol 減少が、雌で網状赤血球数増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、37）

（5）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 31 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 31　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4	35	336
	雌	4	42	415

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、50 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で角膜混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（4 mg/kg 体重/日）未満、雌で 500 ppm（42 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、39）

表 32　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 8 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・脳絶対及び補正重量減少	・体重増加抑制(投与 5 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週) ・角膜混濁(眼科学的検査)
500 ppm		500 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm 以上	・角膜混濁(眼科学的検査)	

（6）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮（原体：0、50、250 及び 1,000 mg/kg 体重/日、5 日/週、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。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与

によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群雌雄で角膜変性が、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で腎絶対及び補正重量増加並びに角膜炎が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、40）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2.5、25 及び 125 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン、ビシクロピロン及び代謝物 A の暴露量（AUC）は表 33 に、各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

全ての投与群において反復投与後の親化合物、代謝物及びチロシンの暴露量は類似していた。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、41、42）

表 33　血漿中チロシン、ビシクロピロン及び代謝物Ａの暴露量

投与量(mg/kg 体重/日)		0	2.5	25	125
血漿中チロシン	雄	717	6,440	6,960	7,480
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	516	6,420	7,050	8,130
血漿中ビシクロピロン	雄	－	80.5	503	2,110
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	－	72.9	502	1,520
血漿中代謝物 A	雄	－	1.07	11.2	35.8
$AUC_{0\text{-}24}$[a]（hr・μg/ mL）	雌	－	0.707	9.10	32.0

[a]：52 週時の値
－：データなし

表 34　1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
125 mg/kg 体重/日	・死亡(投与 336 日に 1 例)[a] ・Chol 減少	・Chol 減少
25 mg/kg 体重/日以上	・角膜混濁[#](眼科学的検査)	・角膜混濁[#](眼科学的検査)
2.5 mg/kg 体重/日以上	・後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹	・後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹

[#]：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
[a]：死因不明

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（主群：一群雌雄各 52 匹、12 か月中間と殺群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、5、500、2,500 及び 5,000 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 35　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

投与量(ppm)		5	500	2,500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.28	28.4	141	280
	雌	0.35	35.8	178	368

各投与群に認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 36 に、角膜の腫瘍発生頻度は表 37 に示されている。

尿検査において、検体投与群の全動物で尿ケトン体が認められたが、検体投与によって尿中にチロシンの代謝物 4-HPPA が排泄されたことに起因するもので、毒性所見とは考えられなかった。

500 ppm 以上投与群雄の少数で角膜における扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫が認められた。

雄で認められた角膜腫瘍発生のメカニズムは、本剤投与による血漿中チロシンの増加に起因したものと考えられた。

本試験において、5 ppm 以上投与群雄で甲状腺限局性ろ胞細胞過形成が、500 ppm 以上投与群雌で角膜炎、角膜上皮過形成等が認められたので、無毒性量は雄で 5 ppm（0.28 mg/kg 体重/日）未満、雌で 5 ppm（雌：0.35 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、43）

表 36　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ハーダー腺変化 ・Glu 増加	・心臓絶対及び補正重量減少 ・Glu 増加
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制 [a] ・後肢握力低下 ・膵腺房細胞萎縮 ・外涙腺炎症/炎症細胞浸潤	・体重増加抑制(投与 3~4 週以降)及び摂餌量減少 [b](投与 3 週以降) ・甲状腺ろ胞細胞肥大 [c]
500 ppm 以上	・瞳孔反射消失[#] ・角膜混濁[#](眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成 ・甲状腺ろ胞細胞肥大	・瞳孔反射消失[#] ・角膜混濁[#](眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成
5 ppm	・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成	毒性所見なし

[#]：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
[a]：2,500 ppm 投与群では投与 3 週以降、5,000 ppm 投与群では投与 2 週以降。
[b]：統計学的に有意な減少が断続的に認められた。
[c]：雌のみ、投与 53 週では統計学的に有意な毒性所見が認められたが、投与 104 週では影響が認められなかった。

表 37　角膜の腫瘍発生頻度

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	5	500	2,500	5,000	0	5	500	2,500	5,000
検査動物数	52	50	52	52	52	52	52	51	52	51
扁平上皮癌	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0
扁平上皮乳頭腫	0[#]	0	1	1	3	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定において統計学的有意差なし。
[#]：Peto 検定　($p<0.05$)

（3）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（0、70、1,700 及び 7,000 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　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		70	1,700	7,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.7	233	940
	雌	9.2	242	1,030

各投与群における毒性所見は表 39 に示されている。

7,000 ppm 投与群雄で肺胞腺腫（良性）の発現頻度に増加傾向が認められたが、雌には認められず、関連した非腫瘍性病変も認められないことから、加齢に伴う変化であると考えられた。

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、7,000 ppm 投与群の雄及び 1,700 ppm 以上投与群の雌で、肝絶対及び補正重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 1,700 ppm（233 mg/kg 体重/日）、雌で 70 ppm（9.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、44）

表 39　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制 ・WBC 増加
1,700 ppm 以上	1,700 ppm 以下	・肝絶対及び補正重量増加
70 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、25、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 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

投与量(ppm)			25	500	5,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.9	38.4	377
		雌	2.1	42.4	410
	F_1 世代	雄	2.4	48.9	494
		雌	2.5	49.9	507

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 25 ppm 以上投与群の雌雄で角膜混濁、甲状腺コロイド変化、ろ胞拡張等が、児動物では 25 ppm 以上投与群の雄で包皮分離日齢遅延、500 ppm 以上投与群の雌で角膜混濁、角膜炎等が認められたので、無毒性量は親動物で 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、P 雌：2.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.4 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.5 mg/kg 体重/日）未満、児動物の雄で 25 ppm（P 雄：1.9 mg/kg 体重/日、F_1 雄：2.4 mg/kg 体重/日）未満、雌で 25 ppm（P 雌：2.1 mg/kg 体重/日、F_1 雌：2.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、46）

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_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 36 日以降)及び摂餌量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制(投与 36 日以降)及び摂餌量減少 ・授乳期発情休止期発現頻度の増加#	・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]
	500 ppm 以上	・甲状腺絶対重量増加	・角膜混濁、角膜炎#(眼科学的検査) ・角膜炎及び角膜上皮過形成#[a]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・脳絶対及び補正重量減少 ・腎盂拡張#	・脳絶対及び補正重量減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞剥離# ・腎盂拡張# ・角膜炎(眼科学的検査)
	25 ppm 以上	・角膜混濁、角膜炎#(眼科学的検査) ・甲状腺絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離及びろ胞内出血#	・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離、コロイド内鉱質沈着及びろ胞内出血#	・角膜炎(眼科学的検査) ・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、上皮細胞剥離及びろ胞内出血#	・小葉中心性肝細胞肥大# ・甲状腺コロイド変化(好塩基性)、ろ胞拡張、及びろ胞内出血#
児動物	5,000 ppm		・体重増加抑制	・体重増加抑制	・体重増加抑制
	500 ppm 以上	・体重増加抑制 ・角膜混濁/粗面及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少	・角膜混濁及び角膜炎#(眼科学的検査) ・脳絶対及び補正重量減少
	25 ppm 以上	・包皮分離日齢遅延	毒性所見なし	・包皮分離日齢遅延	毒性所見なし

#：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。
§：P 世代では 25 及び 5,000 ppm 投与群並びに F1 世代では 5,000 ppm 投与群で絶対重量に統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：P 世代雄、F_1 世代雌雄では 5,000 ppm 投与群のみ、P 世代雌では対照群、500 ppm 以上投与群において病理組織学的検査が実施された。

（２）発生毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で後肢帯位置異常等が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日未満と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、48）

表 42　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日		・肋軟骨胸骨部非対称配列 ・胸骨分節非対称骨化部及び二分骨化 ・一部尾椎未骨化 ・後肢中足骨未骨化
500 mg/kg 体重/日以上		・低体重 ・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰 ・肝中間裂過剰葉
100 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(妊娠 6~7 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 6~9 日以降)	・後肢帯位置異常 ・頸椎未骨化、胸骨分節不完全骨化及び未骨化、前及び後肢基節骨並びに後肢距骨の未骨化又は痕跡状過剰肋骨 ・第 11 肋軟骨伸長及び分裂

（３）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、10、50、及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 43 に示されている。

200 mg/kg 体重/日投与群の 7 例が妊娠 22～28 日に死亡又は切迫と殺された。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で死亡又は切迫と殺並びに統計学的に有意ではないが、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児においては、50 mg/kg 体重/日以上投与群で肋軟骨奇形（癒合、分岐及び位置異常）が、10 mg/kg 体重/日以上投与群で第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、52）

表 43　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 28 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	10	50	200
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	<LOQ	29.7～150	40.6～92.0	51.1～157
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.116～31	1.09～112	9.77～325

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）

（4）発生毒性試験（ウサギ）②

ヒマラヤウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 44 に、各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で胃壁に発赤、赤色線条及びクレーター状隆起が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で過剰肋骨及び肋軟骨過剰が認められたことから、本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。母動物に影響のみられる用量で内臓異常（卵巣/子宮角又は精巣/輸精管の欠損/変形/位置異常）及び頸椎異常が認められた。（参照 2、54）

表 44　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 27 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	10	50	250
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	10.8±2.52	46.6±15.3	81.8±24.1	112±25.5
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.385±0.318	11.0±30.1	97.1±76.7

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）

表 45　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
250 mg/kg 体重/日	・胃発赤、赤色線条及びクレーター状隆起	・低体重 ・卵巣/子宮角又は精巣/輸精管の欠損/変形/位置異常 ・総頸動脈過剰分枝 ・無名動脈分枝 ・心室中隔変異(中隔欠損) ・臍帯動脈欠損 ・頸椎異常(椎体又は椎弓の欠損、癒合、変形)及び変異(未骨化) ・肋骨/肋軟骨異常(短小、分裂、欠損)
50 mg/kg 体重/日以上	50 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・角膜及び水晶体混濁 ・心室中隔変異(表面外観異常) ・骨格変異(後肢帯位置異常) ・仙椎前椎骨数 27 ・肋軟骨胸骨部非対称配列
10 mg/kg 体重/日以上		・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰

（５）発生毒性試験（ウサギ）③

ヒマラヤウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体 : 0、1、10、及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

各投与群の血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 46 に、各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されている。

250 mg/kg 体重/日投与群の 2 例で全身状態悪化、活動性低下及び横臥位が認められたため、妊娠 22 日に切迫と殺した。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物で着床後損失率及び吸収胚率の増加並びに平均胎児数の減少が認められ、10 mg/kg 体重/日投与群の胎児で過剰肋骨及び肋軟骨過剰が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響がみられた用量で外表異常（顎/口蓋裂）、内臓異常（心室中隔欠損、子宮角欠損/卵巣変形）及び頸椎異常が認められた。（参照 2、55）

表 46　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度（妊娠 27 日）

投与量(mg/kg 体重/日)	0	1	10	250
最終投与 1 時間後				
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	／	／	／	／
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.896±0.44	10.9±7.01	227±80.2
最終投与 6 時間後				
血漿中チロシン濃度(μg/mL)	10.3±1.75	26.3±11.2	57.6±23.4	112±28.7
血漿中ビシクロピロン濃度(μg/mL)	<LOQ	0.294±0.17	2.18±5.74	105±105

LOQ：定量下限（チロシンは 9.00 μg/mL、ビシクロピロンは 100 ng/mL）
／：分析せず

表 47　発生毒性試験（ウサギ）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	・切迫と殺(2 例、妊娠 22 日)[胃発赤又は暗赤色巣] ・着床後損失率及び吸収胚率増加、平均胎児数減少	・低体重 ・顎/口蓋裂 ・心室中隔欠損 ・子宮角欠損/卵巣変形 ・大動脈弓過剰分枝 ・食道位置異常§ ・網膜雛壁§ ・頸椎異常(椎体又は椎弓の癒合、変形、短小)及び変異(横孔欠損、腹側過剰部位、未骨化等) ・肋骨/肋軟骨異常(短小、分裂、短小) ・後肢帯位置異常
10 mg/kg 体重/日以上	10 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし	・過剰肋骨 ・肋軟骨過剰
1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

＜発生毒性試験（ウサギ）における無毒性量について＞

発生毒性試験（ウサギ）①[12. (3)]の胎児において、第 13 肋骨及び仙椎前椎骨数 27 が、②[12. (4)]において過剰肋骨及び肋軟骨過剰が最小用量である 10 mg/kg 体重/日投与群で認められたことから、胎児に対する無毒性量は 10 mg/kg 体重/日未満と判断された。また、③[12. (5)]では 10 mg/kg 体重/日投与群において同様に過剰肋骨及び肋軟骨過剰の所見が認められたものの、1 mg/kg 体重/日投与群においては、本剤による毒性影響は認められなかったことから、食品安全委員会は以上の 3 試験を総合的に評価して、ウサギの胎児における無毒性量を 1 mg/kg 体重/日と判断した。

１３．遺伝毒性試験

ビシクロピロン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用

いた小核試験及び *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施された。

試験結果は表 48 に示されているとおり、全て陰性であったことから、ビシクロピロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、56～61）

表 48　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	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2(pKM101)、WP2*uvrA*(pKM101)株)	①100～5,000 μg/プレート (+/-S9) ②3～5,000 μg/プレート (+/-S9) 33～5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫由来細胞 (L5178Y TK$^{+/-}$)	125～3,994 μg/mL (+/−S9) 500～3,994 μg/mL (+/−S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①500～1,250 μg/mL (+/−S9)(3 時間処理) ②1,250～1,500 μg/mL (+S9)(3 時間処理) 125～500 μg/mL (−S9)(20 時間処理)	
in vivo	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験	Wistar Hannover ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	

注）+/-S9：代謝活性系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）14 日間反復経口投与試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）を用いた混餌（原体 : 0、0.5、1、2.5、5 及び 10 ppm）投与による 14 日間反復経口投与試験が実施された。

血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度は表 49 に示されている。

検体投与量の増加に伴い、血漿中のチロシン及びビシクロピロン濃度に用量相関性のある増加が認められた。（参照 2、63）

表 49　血漿中チロシン及びビシクロピロン濃度

投与量(ppm)	0	0.5	1	2.5	5	10
血漿中チロシン濃度(nmol/mL)	134	295	306	655	930	1,700
血漿中ビシクロピロン濃度(ng/mL)	<5	17.5	12.9	72.5	108	200

（２）甲状腺ペルオキシダーゼ活性（ラット）

Wistar Hannover ラットの雄 5 匹から甲状腺ミクロソームを調製し、ラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対するビシクロピロン（0、0.1、10 及び 100 μM）の影響が *in vitro* で検討された。

試験したいずれの濃度においても、ビシクロピロン処理によるラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響は認められなかった。なお、10 μM の 6-プロピル-2-チオウラシル（陽性対照）処理により、甲状腺ペルオキシダーゼ活性は 100%阻害された。（参照 2、64）

（３）肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雄 75 匹、陽性対照群：雄 30 匹）を用いた 28 日間混餌（原体：0、5、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 50 参照）投与により、肝臓及び甲状腺機能への影響試験が実施された。陽性対照群には PB を 1,200 ppm の濃度で 7 日間混餌投与した。なお、ビシクロピロン投与群（0～5,000 ppm）は投与 2、4、8、15 及び 29 日後に、PB 投与群は投与 4 及び 8 日後にそれぞれ 15 匹が計画と殺され、各種の検査が行われた。

表 50　肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量(ppm)	ビシクロピロン			PB
	5	500	5,000	1,200(7 日間)
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.5	41.5	400	105

各投与群で認められた変化は表 51 に示されている。

血清中チロシン濃度はビシクロピロン投与群の全ての測定時点で対照群と比較して増加し、平均増加率はビシクロピロン 5、500 及び 5,000 ppm 投与群でそれぞれ 6、14 及び 15 倍であった。

本試験の結果、血清チロシンの増加、T_3 及び T_4 の減少、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加並びに肝 UGT 活性の増加を伴う肝臓重量の増加が認められた。（参照 2、65）

表 51　肝臓及び甲状腺機能への影響試験（ラット）で認められた変化

投与群	雄
5,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 日後から 14 日後) ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm 以上	・摂餌量減少(投与 1 日後から 13 日後) ・T_3 減少 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・肝ミクロソーム蛋白量増加 ・肝 UGT 活性上昇
5 ppm 以上	・T_4 減少 ・肝補正重量増加
PB 1,200 ppm(7 日間)	・呼吸促迫、横転又は失調性歩行、活動性の亢進と低下及び低姿勢 ・体重増加抑制 ・T_4 減少及び TSH 増加 ・肝絶対及び補正重量増加 ・甲状腺補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大

（4）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料[3]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 1 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100 及び 250 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施され、血漿中チロシン濃度測定等が行われた。

各投与群の血漿中ビシクロピロンの AUC 値は表 52 に、血漿中チロシン濃度は表 53 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 7 日に自発運動抑制、不安定歩行、不安定、心拍数増加、嘔吐等が認められ、切迫と殺された。同投与群雌及び 100 mg/kg 体重/日以下投与群雌雄に検体投与による影響は認められなかった。（参照 2、36）

表 52　血漿中ビシクロピロンの AUC 値(hr・μg/mL)

投与群（mg/kg 体重/日）		10	100	250
投与 1 日	雄	176	662	3,140
	雌	151	565	2,190
投与 26 日	雄	160	917	
	雌	208	638	

／：該当せず

[3] 本試験は動物数が少ないため、参考資料とした。

表 53　血漿中チロシン濃度(nmol/mL)

採取時期	性別	投与群（mg/kg 体重/日）			
		0	10	100	250
投与 1 日 24 時間後	雄	<55	1,300	1,170	1,370
	雌	<55	1,550	1,490	1,370
投与 26 日 1 時間後	雄	533	1,430	1,430	
	雌	1,120	1,670	1,740	
投与 26 日 24 時間後	雄	118	1,070	1,510	
	雌	878	1,490	1,570	

／：試料なし

（５）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、500 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 54 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロホスファミドを投与 24 日から 27 日まで 1 日 1 回腹腔内投与する群が設定された。

表 54　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量(ppm)		50	500	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	10.6	107	1,190

羊赤血球静脈内投与による一次液性免疫反応では、いずれの用量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 投与群で肝絶対及び補正重量増加が認められたので、無毒性量は 500 ppm（107 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 2、62）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「ビシクロピロン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（小麦及び大麦）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識されたビシクロピロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、ビシクロピロン経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも雄で 85.0%、雌で 90.0%と算出された。投与放射能の排泄は速やかで、投与 24 時間以内に 76.3%TAR～91.7%TAR が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のビシクロピロンであり、主な代謝物として A、E、F、G 及び H が認められた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、主要成分として泌乳ヤギの乳汁及び組織で未変化のビシクロピロン及び代謝物 A が 16.0%TRR～50.1%TRR 及び 27.6%TRR～70.4%TRR、産卵鶏では鶏卵及び各組織で未変化のビシクロピロンが 76.4%TRR～94.8%TRR 認められた。そのほか複数の代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

^{14}C で標識されたビシクロピロンの植物体内運命試験の結果、とうもろこしにおいて、茎葉部及び穂軸では代謝物 D の抱合体並びに代謝物 E、F、G/H（グリコシドを含む）、I、L 及び S が、穀粒では代謝物 E、F、G/H（グリコシドを含む）及び L が、さとうきび茎葉では、代謝物 E、F、H グリコシド及び K グリコシドが 10%TRR を超えて認められた。

海外においてとうもろこしを用いて代謝物 B 又は K の構造を有する化合物及び代謝物 L を分析対象化合物とした作物残留試験が実施され、代謝物 B の構造を有する化合物の最大残留値は、0.0398 mg/kg（大麦穀粒）であった。代謝物 K の構造を有する化合物の最大残留値は、0.0230 mg/kg（大麦穀粒）であった。代謝物 L の最大残留値は、0.0258 mg/kg（とうもろこし子実）であった。

ビシクロピロン及び代謝物 B 又は K の構造を有する代謝物を分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛）が実施された。組織及び臓器における代謝物 B の構造を有する代謝物の最大残留値は 1.40 μg/g（肝臓）、代謝物 K の構造を有する代謝物の最大残留値は 0.19 μg/g（肝臓）であった。乳汁中ではいずれの分析対象化合物も検出限界未満であった。

各種毒性試験結果から、ビシクロピロン投与による影響は、主に眼（角膜混濁等）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大等：ラット）に認められた。

繁殖能に対する影響、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において、後根神経節の神経細胞にニッスル小体消失/腫脹が認められたが、明らかな神経毒性を示す臨床症状はいずれの試験でも認められなかった。

ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児に肋軟骨奇形、心室中隔欠損、頸椎異常等が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の少数で角膜に

おける扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 A が 10%TRR を超え、植物体内運命試験の結果、可食部又は家畜用の飼料として利用される部位（とうもろこし穀粒、成熟茎葉及び穂軸並びにさとうきび成熟茎葉）において代謝物 E、F 、G/H（グリコシドを含む）及び L が 10%TRR を超えて認められた。代謝物 G 及び H グリコシドはラットにおいて認められなかったが、代謝物 G 及び H はラットで認められたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビシクロピロン（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 55 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 56 に示されている。

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 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、最小毒性量で認められた所見は甲状腺限局性ろ胞細胞過形成であること、本試験における用量設定の間隔が大きく、用量反応性に関する情報が十分でないことから、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数を 10 とすることが妥当であると判断した。

ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験、2 世代繁殖試験及び発生毒性試験並びにイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験において無毒性量が得られなかったが、食品安全委員会は各試験の最小毒性量、認められた所見の程度等から、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量を根拠として、安全係数 1,000 で除した値を一日摂取許容量（ADI）と設定することで安全性は確保できると判断した。

以上より、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量 0.28 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 1,000（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：10）で除した 0.00028 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

ビシクロピロ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、ウサギを用いた発生毒性試験③の無毒性量 1 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における胎児の過剰肋骨等であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である 200 mg/kg 体重を根拠として、安全係数 100 で除した 2 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.00028 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	0.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の安全係数：10）

ARfD	2 mg/kg 体重

※一般の集団

（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）	200 mg/kg 体重
（安全係数）	100

ARfD	0.01 mg/kg 体重

※妊婦又は妊娠している可能性のある女性

（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験③
（動物種）	ウサギ
（投与方法）	強制経口
（期間）	妊娠 6～27 日
（無毒性量）	1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

参考

＜米国 EPA （2015 年）＞

cRfD	0.00028 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（最小毒性量）	0.28 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の不確実係数：10）

ARfD（13～49 歳の女性）	0.01 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ウサギ
（期間）	妊娠 7～28 日
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	1,000（種差：10、個体差：10、追加の不確実係数：10）
ARfD（一般の集団）	設定の必要なし

表 55　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 1)
ラット	90 日間亜急性毒性試験①	0、500、2,000、5,000 ppm 雄：0、51.2、208、503、518 雌：0、50.5、202、495、500	雄：－ 雌：－	雄：51.2 雌：50.5	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性毒性試験②	0、2.5、10、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.18、0.72、183、363 雌：0、0.22、0.88、229、442	雄：0.72 雌：0.88	雄：183 雌：229	雌雄：角膜炎等
	90 日間亜急性毒性試験①及び②の総合評価		雄：0.72 雌：0.88	雄：51.2 雌：50.5	
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、50、500、5,000 ppm 雄：0、4、35、336 雌：0、4、42、415	雄：－ 雌：42	雄：4 雌：415	雌雄：角膜炎等 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、5、500、2,500、5,000 ppm 雄：0、0.28、28.4、141、280 雌：0、0.35、35.8、178、368	雄：－ 雌：0.35	雄：0.28 雌：35.8	雄：甲状腺限局性ろ胞細胞過形成 雌：角膜炎、角膜上皮過形成等 （雄：角膜扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫）
	2 世代繁殖試験	0、25、500、5,000 ppm P 雄：0、1.9、38.4、377 P 雌：0、2.1、42.4、410 F_1 雄：0、2.4、48.9、494 F_1 雌：0、2.5、49.9、507	親動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－ 児動物 雄 P 雄：－ F_1 雄：－ 雌 P 雌：2.1 F_1 雌：2.5	親動物 P 雄：1.9 P 雌：2.1 F_1 雄：2.4 F_1 雌：2.5 児動物 雄 P 雄：1.9 F_1 雄：2.4 雌 P 雌：42.4 F_1 雌：49.9	親動物 雌雄：角膜混濁、甲状腺コロイド変化、ろ胞拡張等 児動物 雄：包皮分離日齢遅延 雌：角膜混濁、角膜炎等 （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
	発生毒性試験	0、100、500、1,000	母動物：－ 胎児：－	母動物：100 胎児：100	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：後肢帯位置異常等 （催奇形性は認められない）
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、100、3,500、7,000 ppm 雄：0、15.4、523、1,130 雌：0、20.8、809、1,340	雄：15.4 雌：809	雄：523 雌：1,340	雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	18 か月発がん性試験	0、70、1,700、7,000 ppm 雄：0、8.7、233、940 雌：0、9.2、242、1,030	雄：233 雌：9.2	雄：940 雌：242	雌雄：肝絶対及び補正重量増加 （発がん性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0、10、50、200	母動物：50 胎児：－	母動物：200 胎児：10	母動物：死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少等 胎児：第 13 肋骨、仙椎前椎骨数 27 （肋軟骨奇形が認められた）
	発生毒性試験②	0、10、50、250	母動物：50 胎児：－	母動物：250 胎児：10	母動物：胃発赤、赤色線条、クレーター状隆起 胎児：過剰肋骨及び肋軟骨過剰 （内臓異常等が認められた）
	発生毒性試験③	0、1、10、250	母動物：10 胎児：1	母動物：250 胎児：10	母動物：死亡、吸収胚率増加等 胎児：過剰肋骨及び肋軟骨過剰 （内臓異常等が

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 [1)]
					認められた)
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、5、25、125	雄：25 雌：25	雄：125 雌：125	雌雄：Chol 減少等
	1 年間慢性毒性試験	0、2.5、25、125	雄：－ 雌：－	雄：2.5 雌：2.5	雌雄：後根神経節神経細胞ニッスル小体消失/腫脹

－：無毒性量が設定できなかった。

1)：備考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 56-1 単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性	雌：5,000	雌：－ 雌：立毛（投与 30 分～3 日後）、円背位（投与 1～5 時間後）、鎮静（投与 1～5 時間後）
	急性神経毒性	0、20、200、2,000	雌雄：200 雄：総運動量及び移動運動量減少（投与 1 時間後） 雌：移動運動量減少（投与 0～10 分後）
ARfD			NOAEL：200 SF：100 ARfD：2
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 56-2　単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント 1) (mg/kg 体重/日)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、10、50、200	胎児：－ 胎児：第 13 肋骨、仙椎前椎骨数 27
	発生毒性 試験②	0、10、50、250	胎児：－ 胎児：過剰肋骨、肋軟骨過剰
	発生毒性 試験③	0、1、10、250	胎児：1 胎児：過剰肋骨、肋軟骨過剰
ARfD			NOAEL：1 SF：100 ARfD：0.01
ARfD 設定根拠資料			ウサギ発生毒性試験①~③

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量　－：無毒性量は設定できない

1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	略称	化学名
ビシクロピロン	NOA449280	4-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-(trifluoromethyl)-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-one
A	CSAA915194	3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione
B	SYN503780	2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
C	CSCC163768	6-trifluoromethyl-pyridine-2,3-dicarboxylic acid
D	CSCD656832	3-hydroxy-6-trifluoromethyl-pyridine-2-carboxylic acid
E	CSCD675162	6-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***R***,5***S***,6***S***)-rel
F	CSCD677693	8-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***R***,5***S***,8***R***)-rel
G	CSCD675164	6-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***R***,5***S***,6***S***)-rel
H	CSCD677306	8-hydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***R***,5***S***,8***R***)-rel
I	CSCD677692	6,8-dihydroxy-3-[2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***S***,5***R***,6***S***,8***R***)-rel
J	CSCD677694	6,8-dihydroxy-3-[2-(2-methoxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carbonyl]-bicyclo[3.2.1]octane-2,4-dione, (1***S***,5***R***,6***S***,8***R***)-rel
K	CSCD686480	2-(2-hydroxy-ethoxymethyl)-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
L	CSAA589691 norcamphorie acid	Cyclopentane-1,3-dicarboxylic acid, (1***S***,3***R***)-rel
M	CSCD642512	[3-(2,4-dioxo-bicyclo[3.2.1]octane-3-carbonyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-2-ylmethoxy]-acetic acid
N	CSAA806573	2-hydroxymethoxy-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
O	CSCD686481	2-(carboxymethyloxymethyl)-6-trifluoromethyl-pyridine-3-carboxylic acid
P	CSAA757083	2-hydroxy-6-trifluoromethyl-nicotinic acid
Q	ヒドロキシビシクロ	Hydroxy-NOA449280

	ピロン	
R	脱メチルモノヒドロキシビシクロピロン	Desmethyl monohydroxy-NOA449280
S	脱メチルジヒドロキシビシクロピロン	Desmethyl dihydroxy-NOA449280

＜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
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
C_{max}	最高濃度
Glu	グルコース（血糖）
4-HPPA	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸
PB	フェノバルビタール
PHI	最終使用から収穫までの日数
$T_{1/2\alpha}$	第一相消失半減期
$T_{1/2\beta}$	第二相消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UGT	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

＜別紙 3：作物残留試験成績－海外＞

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				残留値 1) （mg/kg）		最大残留値 4) （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）	B2)	K 3)	
未成熟とうもろこし（穂軸及び子実） 米国 （2012年）	1	18.5% w/w水溶液剤（20.0% w/v水溶液剤）	50.4 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	39a	<0.005	<0.01	0.015
	1				37 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				54	<0.005	<0.01	0.015
	1				40 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				40 a	<0.005	<0.005	0.01
	1				39 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				42 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				26 a	<0.01	0.0255	0.0355
	1				43 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				25 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				34 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				38 a	<0.005	<0.01	0.015
	1				45	<0.01	<0.01	0.02
	1				51	<0.005	0.0131	0.0181

1)：定量限界未満は<0.01 mg/kg、検出されない場合は<0.005 mg/kg と記載した。
2)：代謝物 B の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
3)：代謝物 K の構造を有する化合物の代謝物 A 換算値
4)：検出されない場合には定量限界である 0.01 mg/kg の半分の 0.005 mg/kg とし、定量限界未満の場合には 0.01 mg/kg として合計した。
・PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、PHI に a を付した。

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				残留値 1) （mg/kg）		最大残留値 4) （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）	B2)	K 3)	
小麦（穀粒） 米国 （2012年）	1	3.41% w/w乳剤（3.75% w/v乳剤）	50 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	58 a	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				60	<0.005	0.00655	0.0116
	1				57 a	<0.005	0.00941	0.0144
	1				58 a	<0.005	0.00790	0.0129
	1				61	<0.005	0.0112	0.0162
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				59 a	<0.005	<0.005	<0.01
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57 a	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59 a	<0.005	0.00624	0.0112
	1				60	<0.0025	<0.0025	<0.005

	1				59[a]	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				62	<0.005	0.00653	0.0115
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57[a]	<0.005	0.0113	0.0163
	1				60	0.00545	0.0121	0.0175
	1				60	<0.005	<0.005	<0.01
	1				58[a]	0.00812	0.00918	0.0173
	1				61	0.0169	0.0200	0.0370
	1				63	<0.005	0.00820	0.0132
大麦（穀粒） 米国 （2012年）	1	3.41% w/w 乳剤（3.75 %w/v 乳剤）	50 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	62	<0.005	0.0161	0.0210
	1				61	0.0398	0.0123	0.0522
	1				61	<0.005 （66 日）	0.0123 （66 日）	0.0173 （66 日）
	1				63	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59[a]	<0.005	<0.005	<0.01
	1				57[a]	<0.005	<0.005	<0.01
	1				59[a]	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				60	<0.0025	<0.005	<0.0075
	1				59[a]	0.0130	0.0125	0.0254
	1				58[a]	0.0200	0.00930	0.0293
	1				58[a]	0.0107	0.0117	0.0223
	1				61	0.0124	0.0230	0.0353

1)：定量限界未満は<0.005 mg/kg、検出されない場合は<0.0025 mg/kg と記載した。
2)：代謝物 B の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
3)：代謝物 K の構造を有する化合物のビシクロピロン換算値
4)：検出されない場合には定量限界である 0.005 mg/kg の半分の 0.0025 mg/kg とし、定量限界未満の場合には 0.005 mg/kg として合計した。
・PHI が登録又は申請された使用方法から逸脱している場合には、PHI に a を付した。
・表中、最大使用条件下の作物残留試験条件を記載しているが、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、経過日数について（ ）内に記載した。

作物名 （分析部位） 実施国 （実施年）	試験 ほ場数	試験条件				代謝物 L 最大残留値 （mg/kg）	代謝物 L 無処理区（参考） （mg/kg）
		剤型	使用量・使用方法	回数	PHI （日）		
とうもろこし （子実） 米国 （2012年）	1	18.5% w/w水溶液剤（20.0% w/v水溶液剤）	50.4 g ai/ha 雑草茎葉散布	1	100	<0.01	<0.01
	1				94	0.0180	<0.01
	1				90	<0.01	<0.01
	1				110	<0.01	<0.01
	1				92	0.0116	<0.01
	1				79	0.0151	0.0168
	1				112	<0.01	<0.01
	1				100	0.0133	<0.01
	1				100	0.0117	0.0109
	1				98	<0.01	<0.01
	1				103	0.0111	<0.01
	1				100	0.0176	0.0131
	1				100	0.0258	0.0147
	1				80	0.0172	0.0168
	1				80	<0.01	<0.01
	1				99	<0.01	<0.01
	1				106	<0.01	<0.01
	1				113	<0.01	<0.01
	1				98	<0.01	<0.01
	1				86	<0.01	<0.01
	1				109	<0.01	<0.01
	1				96	<0.01	<0.01

＜別紙 4：畜産物残留試験成績＞

①乳牛

乳汁残留量

投与群 (mg/kg 飼料)	残留量（μg/g）		
	ビシクロピロン	B[1)]	K[2)]
対照	ND	ND	ND
0.15			
0.90			
3.0	ND [3)]	ND [3)]	ND [3)]

ND：検出されず

／：算出せず（3.0 mg/kg 飼料投与群で残留が認められなかったことから測定しなかった）

1)：代謝物 B の構造を有する代謝物のビシクロピロン換算値

2)：代謝物 K の構造を有する代謝物の代謝物 A 換算値

3)：各測定時点全てで、検出されなかった。

臓器及び組織残留量（投与 28 日後）

投与群 (mg/kg 飼料)		残留量（μg/g）		
		ビシクロピロン	B[1)]	K[2)]
脂肪	対照	ND	ND	ND
	0.15			
	0.90			
	3.0	ND	ND	ND
筋肉	対照	ND	ND	ND
	0.15			
	0.90			
	3.0	ND	ND	ND
肝臓	対照	ND	ND	ND
	0.15	0.76	0.79	0.11
	0.90	1.67	1.40	0.19
	3.0	1.19	1.17	0.19
腎臓	対照	ND	ND	ND
	0.15	0.27	0.28	0.01
	0.90	0.34	0.35	0.02
	3.0	0.31	0.34	0.03

ND：検出されず

／：算出せず（3.0 mg/kg 飼料投与群で残留が認められなかったことから測定しなかった）

1)：代謝物 B の構造を有する代謝物のビシクロピロン換算値

2)：代謝物 K の構造を有する代謝物の代謝物 A 換算値

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（平成 27 年 2 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0213 第 3 号）
2. 農薬ドシエ　ビシクロピロン（除草剤）（2014 年）：シンジェンタ　ジャパン株式会社、一部公表
3. [^{14}C]-NOA449280- An Investigation into the Pharmacokinetics Following Single Oral and Intravenous Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
4. [^{14}C]-NOA449280- Excretion and Tissue Distribution Following Single Oral or Intravenous Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
5. [^{14}C]-NOA449280- Tissue Depletion in the Rat Following a single Oral Administration（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
6. [^{14}C]-NOA449280- Excretion and Tissue Distribution Following Repeated Oral Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
7. [^{14}C]-NOA449280- Biotransformation in the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2012 年、未公表
8. [^{14}C]-NOA449280- An Investigation into Absorption, Distribution, Metabolism and Biliary Excretion Following a Single Oral Administration to the Rat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
9. [^{14}C]-NOA449280- Metabolism in the lactating goat（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
10. Metabolism of [^{14}C]-NOA449280 in the Laying Hen（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
11. NOA449280- The Metabolism of NOA449280 in Maize（GLP）：Charles River Laboratories、2010 年、未公表
12. NOA449280- The Metabolism of NOA449280 in Sugar Cane（GLP）：Charles River　Laboratories、2009 年、未公表
13. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-bicyclooctenone Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in One Soil, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
14. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridine Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in Five Soils, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
15. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridine Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in Seven US Soils, at 20℃（GLP）：Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表

16. NOA449280- Metabolism and Rate of Degradation of ^{14}C-Pyridinyl and ^{14}C-bicyclooctenone Labelled NOA449280 under Aerobic Laboratory Conditions, in One Soil, at 20℃（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
17. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Five Soils（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
18. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Seven Soils（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
19. NOA449280- Adsorption and Desorption Properties in Five Soils Taken from Field Study Sites（GLP）: Covance Laboratories Limited、2010 年、未公表
20. [^{14}C]-NOA449280- Adsorption and Desorption Properties of Two Soils（GLP）: Battelle UK Ltd.、2009 年、未公表
21. [Pyridinyl-^{14}C]- Labelled NOA449280- Hydrolysis at Four Different pH Values（GLP）: RCC Ltd.、2008 年、未公表
22. NOA449280- Photodegradation and Quantum Yield in Sterile, Aqueous Solution（GLP）: Covance Laboratories Limited、2009 年、未公表
23. Bicyclopyrone SL(A16003E)- Magnitude of the Residues in or on Corn USA 2012（GLP）: Syngenta Crop Protection, LLC、2013 年、未公表
24. Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Daily Cows Following Multiple Oral Administrations of NOA449280（GLP）: Syngenta Crop Protection, LLC、2012 年、未公表
25. NOA449280: Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure)（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
26. NOA449280: Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
27. NOA449280- 4-Hour Acute Inhalation Toxicity Study In Rats（GLP）: RCC Ltd.、2008 年、未公表
28. NOA449280 Technical- A Preliminary Acute Neurotoxicity Study of NOA449280 Technical in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2009 年、未公表
29. NOA449280- An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
30. NOA449280: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application)（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
31. NOA449280: Primary Eye Irritation Study in Rabbits（GLP）: RCC Ltd.、2007 年、未公表
32. NOA449280- Local Lymph Node Assay in the Mouse（GLP）: Safepharm Laboratories Limited、2008 年、未公表

33. NOA449280: 90 Day Dietary Toxicity Study in Rats (GLP) : Central Toxicology Laboratory、2003 年、未公表
34. NOA449280- 13 Week Rat Dietary Toxicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
35. NOA449280- 90 Day Mouse Preliminary Carcinogenicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2009 年、未公表
36. NOA449280: 28 Day Oral Toxicity Study in Dogs（GLP）: Central Toxicology Laboratory、2003 年、未公表
37. NOA449280- 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2009 年、未公表
38. NOA449280 A 28-Day Preliminary Study of NOA449280 in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
39. NOA449280- 90 Day Dietary Neurotoxicity Study in Rats（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
40. NOA449280- 28-Day Dermal Toxicity Study in the Wistar Rat (GLP) : Harlan Laboratories Ltd.、2009 年、未公表
41. NOA449280- 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2010 年、未公表
42. NOA449280- Histopathology Changes in the Dorsal Root Ganglion of the Dog Following Dosing for 52 Weeks（非 GLP）: Syngenta Ltd.、2012 年、未公表
43. NOA449280- 104 Week Rat Dietary Carcinogenicity Study with Combined 52 Week Toxicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2012 年、未公表
44. NOA449280- 80 Week Mouse Dietary Carcinogenicity Study（GLP）: Charles River Laboratories、2012 年、未公表
45. NOA449280- Oral (Dietary) Multigeneration Range Finding Study in the Rat（GLP）: Sequani Limited、2009 年、未公表
46. NOA449280- Oral (Dietary) Multigeneration Study in the Rat (GLP) : Sequani Limited、2012 年、未公表
47. NOA449280- Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
48. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat（GLP）: Harlan Laboratories Ltd.、2011 年、未公表
49. NOA449280 Dose Range Finding Study In The Pregnant Rabbit（GLP）: Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
50. NOA449280- A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP）: WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
51. NOA449280- A Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study

in New Zealand White Rabbits（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
52. NOA449280- A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
53. NOA449280- Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
54. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
55. NOA449280- Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2012 年、未公表
56. NOA449280 Bacterial Mutation Assay In ***S.typhimurium*** And ***E.coli***（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
57. Bicyclopyrone- Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay（GLP）：Harlan Laboratories Ltd.、2010 年、未公表
58. NOA449280 L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Mutation Assay（GLP）：Syngenta Ltd.、2006 年、未公表
59. NOA449280 In Vitro Cytogenetic Assay In Human Lymphocytes（GLP）：Syngenta Ltd.、2006 年、未公表
60. NOA449280- Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat（GLP）：RCC Cytotest Cell Research GmbH、2008 年、未公表
61. NOA449280 In Vitro Rat Liver Unscheduled DNA synthesis Assay（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
62. NOA449280- A 28-Day Dietary Immunotoxicity Study in CD-1 Female Mice（GLP）：WIL Research Laboratories, LLC、2012 年、未公表
63. NOA449280 14 Day Preliminary Dietary Toxicity Study In Rats（GLP）：Syngenta Ltd.、2007 年、未公表
64. Bicyclopyrone- Effect on Rat Thyroid Peroxidase Activity ***In Vitro***（非 GLP）：Leatherhead Food Research (LFR)、2012 年、未公表
65. Bicyclopyrone- 28 Day Dietary Thyroid Mode of Action Study in Rats（GLP）：Charles River　Laboratories、2012 年、未公表
66. ビシクロピロンの海外における残留基準値および適正農業規範、未公表
67. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 29 年 2 月 23 日付け平成 29 年厚生労働省告示第 49 号）
68. 食品健康影響評価について（平成 29 年 7 月 21 日付け厚生労働省発生食第 0721 第 5 号）
69. ビシクロピロンの海外における残留基準値および適正農業規範、未公表

厚生労働省発生食1219第1号
平成　29　年　12　月　19　日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

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等について

（残留基準の見直し）
動物用医薬品オルビフロキサシン
動物用医薬品カナマイシン
動物用医薬品メチルプレドニゾロン
農薬・動物用医薬品ジフルベンズロン
農薬・動物用医薬品フルバリネート
農薬アセフェート
農薬メタミドホス
農薬トリフルメゾピリム
農薬フルジオキソニル

平成 30 年２月 15 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　穐山　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 29 年 12 月 19 日付け厚生労働省発生食 1219 第１号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づくフルジオキソニル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。

フルジオキソニル

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

１．概要

（１）品目名：フルジオキソニル[Fludioxonil (ISO)]

（２）用　途：殺菌剤

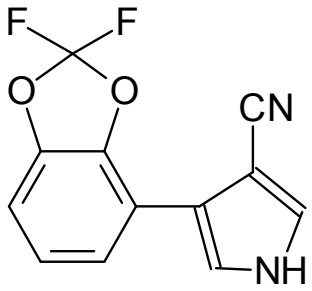
フェニルピロール系の非浸透移行性殺菌剤である。糸状菌の原形質膜に作用することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害して、抗菌作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

4-(2,2-Difluorobenzo[*d*][1,3]dioxol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile (IUPAC)

1*H*-Pyrrole-3-carbonitrile, 4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-
(CAS：No. 131341-86-1)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{12}H_6F_2N_2O_2$
分 子 量	248.18
水溶解度	1.8 mg/L (25℃)
分配係数	$\log_{10}$Pow = 4.12 (25℃)

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、使用時期となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

（１）国内での使用方法

①　40.0%フルジオキソニルフロアブル

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
トマト キャベツ	苗立枯病 (ﾘｿﾞｸﾄﾆｱ菌)	乾燥種子 1 kg 当たり原液 0.52 mL	は種前	1 回	種子処理機による塗沫処理	4 回以内（種子への処理は 1 回以内、散布は 3 回以内）
ほうれんそう						1 回

②　20.0%フルジオキソニルフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
ぶどう	晩腐病 灰色かび病	1000～2000 倍	200～700 L /10 a	収穫 21 日前まで	3 回以内	散布	3 回以内
ばれいしょ	そうか病	200 倍	－	植付前	1 回	種いも瞬間浸漬	1 回
いんげんまめ	灰色かび病 菌核病	1000～1500 倍	100～300 L /10 a	収穫 7 日前まで	3 回以内	散布	4 回以内（種子への処理は 1 回以内、散布は 3 回以内）
さやいんげん				収穫前日まで			3 回以内
さやえんどう		1000 倍					
豆類（未成熟、ただし、えだまめ、さやいんげん、さやえんどうを除く）	灰色かび病		100～300 L /10 a	収穫前日まで	3 回以内	散布	

－：表示なし

② 20.0%フルジオキソニルフロアブル（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
えだまめ	赤かび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	4回以内（は種前の塗沫処理は1回以内、は種後は3回以内）
きゅうり	灰色かび病 菌核病	1000～1500倍					3回以内
	褐斑病	1000倍					
すいか	炭疽病						
	菌核病						
メロン							
トマト	灰色かび病	1000～1500倍					4回以内（種子への処理は1回以内、散布は3回以内）
ミニトマト							3回以内
なす	ﾌｻﾞﾘｳﾑ立枯病	1000倍					
ピーマン	灰色かび病 炭疽病						
いちご	灰色かび病	1000～1500倍					
	炭疽病	1000倍					
たまねぎ	灰色かび病	1000～1500倍					4回以内（定植前は1回以内、定植後は3回以内）
	灰色腐敗病 小菌核病	1500倍					
	灰色腐敗病	500倍	－	定植直前	1回	5分間セル苗浸漬	
	黒腐菌核病	500～1000倍				5分間苗根部浸漬	

② 20.0%フルジオキソニルフロアブル（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>希釈倍数</th><th>使用液量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td>わけぎ</td><td rowspan="2">小菌核腐敗病</td><td rowspan="2">1000倍</td><td rowspan="8">100～300 L/10 a</td><td>収穫3日前まで</td><td rowspan="5">3回以内</td><td rowspan="9">散布</td><td rowspan="3">3回以内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ねぎ</td><td rowspan="2">収穫前日まで</td></tr>
<tr><td>黒腐菌核病</td></tr>
<tr><td>らっきょう</td><td>灰色かび病</td><td>1000～1500倍</td></tr>
<tr><td>ブロッコリー</td><td>菌核病</td><td rowspan="2">1000倍</td><td rowspan="2">収穫3日前まで</td></tr>
<tr><td>キャベツ</td><td>菌核病
株腐病</td><td>4回以内（種子への処理は1回以内、散布は3回以内）</td></tr>
<tr><td>にら</td><td rowspan="2">白斑葉枯病</td><td rowspan="2">2000倍</td><td rowspan="5">収穫7日前まで</td><td>1回</td><td>1回</td></tr>
<tr><td>にんにく</td><td>3回以内</td><td>3回以内</td></tr>
<tr><td>ふき</td><td>灰色かび病</td><td rowspan="2">1000倍</td><td>2回以内</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>にんじん</td><td rowspan="2">菌核病</td><td>3回以内</td><td>3回以内</td></tr>
<tr><td>しそ</td><td>1500倍</td><td rowspan="4">2回以内</td><td rowspan="4">2回以内</td></tr>
<tr><td>オリーブ</td><td rowspan="2">炭疽病</td><td rowspan="3">1000倍</td><td>200～700 L/10 a</td><td>収穫7日前まで</td></tr>
<tr><td>オリーブ(葉)</td><td>収穫60日前まで</td></tr>
<tr><td>食用ぎく</td><td rowspan="2">灰色かび病</td><td rowspan="2">100～300 L/10 a</td><td>収穫3日前まで</td></tr>
<tr><td>食用金魚草</td><td>1500倍</td><td>収穫3日前まで</td></tr>
</table>

③　9.3%フルジオキソニルフロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
ばれいしょ	そうか病 黒あざ病	50倍	種いも 100 kg 当たり3 L	植付前	1回	種いも散布	1回
			－			種いも 瞬間浸漬	

④　5.0%フルジオキソニル水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病 ごま葉枯病 いもち病	7.5倍（使用量は乾燥種籾1 kg当たり希釈液30 mL）	浸種前	1回	吹き付け処理（種子消毒機使用）	1回
		乾燥種籾重量の0.5%			種子粉衣 （湿粉衣）	
		200～400倍			24時間 種子浸漬	
キャベツ トマト	苗立枯病 (ﾘｿﾞｸﾄﾆｱ菌)	種子重量の0.3～0.5%	は種前		種子粉衣	4回以内（種子への処理は1回以内、散布は3回以内）
ほうれんそう						1回

⑤　25.0%フルジオキソニル・37.5%シプロジニル顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
みかん	灰色かび病	2000～3000倍	200～700 L/10 a	収穫7日前まで	3回以内	散布	3回以内
かんきつ（みかんを除く）				収穫45日前まで	2回以内		2回以内
ぶどう	灰色かび病 晩腐病			収穫30日前まで			3回以内
うめ	灰色かび病 黒星病	3000倍		収穫45日前まで			2回以内
たまねぎ	灰色かび病	1000倍	100～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内		4回以内（定植前は1回以内、定植後は3回以内）

⑥　20.0%フルジオキソニル・50.0%フェンヘキサミド顆粒水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
きゅうり	菌核病	2000倍	150～300 L/10 a	収穫前日まで	3回以内	散布	3回以内
	灰色かび病	2000～3000倍					
なす							
トマト							4回以内(種子への処理は1回以内、散布は3回以内)
たまねぎ			100～300 L/10 a				4回以内(定植前は1回以内、定植後は3回以内)
いちご							3回以内

⑦　2.0%フルジオキソニル・7.6%塩基性塩化銅・12.0%ペフラゾエート水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
稲	ばか苗病、ごま葉枯病、いもち病、もみ枯細菌病、褐条病、苗立枯細菌病、苗立枯病（ﾄﾘｺﾃﾞﾙﾏ菌）、苗立枯病（ﾘｿﾞｰﾌﾟｽ菌）、苗立枯病（ﾌｻﾞﾘｳﾑ菌）	200倍	浸種前	1回	24時間種子浸漬	1回
		7.5倍(使用量は乾燥種籾1 kg当たり希釈液30 mL)			吹き付け処理(種子消毒機使用)又は塗沫処理	
		乾燥種籾重量の0.5%			種子粉衣(湿粉衣)	

⑧　1.1%フルジオキソニル・22.6%チアメトキサム・1.7%メタラキシル M フロアブル

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙを含む農薬の総使用回数
いんげんまめ	苗立枯病 (ﾋﾟｼｳﾑ菌) ﾘｿﾞｸﾄﾆｱ根腐病 ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ﾀﾈﾊﾞｴ	原液	乾燥種子1 kg 当たり 8 mL	は種前	1 回	塗沫処理	4 回以内（種子への処理は 1 回以内、散布は 3 回以内）
あずき	茎疫病 ﾀﾈﾊﾞｴ ｱﾌﾞﾗﾑｼ類						1 回
だいず	苗立枯病 (ﾋﾟｼｳﾑ菌) 紫斑病 茎疫病 黒根腐病 ﾘｿﾞｸﾄﾆｱ根腐病 ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ﾀﾈﾊﾞｴ ﾈｷﾘﾑｼ類 ﾌﾀｽｼﾞﾋﾒﾊﾑｼ						
えだまめ							4 回以内（は種前の塗沫処理は 1 回以内、は種後は 3 回以内）
だいず	ﾊﾄ、ｷｼﾞﾊﾞﾄによる種子食害忌避						1 回
えだまめ							4 回以内（は種前の塗沫処理は 1 回以内、は種後は 3 回以内）

（２）　海外での使用方法

①　21.0%フルジオキソニルフロアブル（米国）

作物名	1 回当たり使用量	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙの総使用量	使用時期	使用方法
にんじん、綿実 、ガーデンビーツ、らっかせい、葉菜類、ほうれんそう	種子 100 lb 当たり 0.167 又は 0.334 fl oz	種子 100 kg 当たり 2.5 又は 5 g ai	播種前	種子処理
だいず				
穀類：小麦、大麦、ライ麦、オーツ麦、そば、ライ小麦	種子 100 lb 当たり 0.167～0.334 fl oz	種子 100 kg 当たり 2.5～5 g ai		
その他の穀類：雑穀、米	種子 100 lb 当たり 0.167 又は 0.334 fl oz	種子 100 kg 当たり 2.5 又は 5 g ai		
とうもろこし：ポップコーン				
とうもろこし：スイートコーン類				
マメ科野菜				
ソルガム				

ai：active ingredieint（有効成分）

② 0.50%フルジオキソニル水和剤（米国）

作物名	1回当たり使用量	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙの総使用量	使用時期	使用方法
ばれいしょ（種いも）	種いも 100 lb 当たり 0.5 lb	種いも 100 lb 当たり 0.0025 lb ai (2.5 g ai/100 kg)	播種前	種いも処理

③ 25.0%フルジオキソニル・37.5%シプロジニル顆粒水和剤（米国）

作物名	1回当たりの使用量	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙの総使用量	使用時期	使用方法
豆類(ささげを除く乾燥及び未成熟)	11～14 oz/acre	0.9 lb ai/acre	収穫7日前まで	茎葉処理
根菜類（てんさいを除く）				
根菜類及び塊茎類の葉				
あぶらな科葉菜類	11～14 oz/acre 10～12 oz/acre (うどんこ病)			
クレソン	11～14 oz/acre		収穫当日まで	
たまねぎ類			収穫7日前まで	
	7～14 oz/acre (白腐れ病)			植付時に処理
にんにく	11～14 oz/acre			茎葉処理
	7～14 oz/acre (白腐れ病)			植付時に処理
トマト類（温室内の小型トマトを除く）	11～14 oz/acre		収穫前日まで	茎葉処理
うり類				
かんきつ類		0.22 lb ai/acre	収穫当日まで	
いちご		0.9 lb ai/acre		
	5～8 oz/100 gal 水(根、樹冠の炭疽菌)			定植前 5～8 oz/100 gal. 水に2～5分間浸漬
ベリー類	11～14 oz/acre			茎葉処理
ブッシュベリー類				
ケーンベリー類				
ザイフリボク				空中散布（カリフォルニア）
コケモモ				
サラル				

③　25.0%フルジオキソニル・37.5%シプロジニル顆粒水和剤（米国）（つづき）

作物名	1回当たりの使用量	ﾌﾙｼﾞｵｷｿﾆﾙの総使用量	使用時期	使用方法
ぶどう	11～14 oz/acre	0.9 lb ai/acre	収穫7日前まで	茎葉処理
				空中散布（カリフォルニア）
熱帯果樹類			収穫当日まで	茎葉処理
				空中散布（カリフォルニア）
ピスタチオ			収穫7日前まで	茎葉処理
				空中散布（カリフォルニア）
ハーブ類（乾燥及び生）				茎葉処理
生菜類(あぶらな科を除く)及び葉柄野菜類			収穫当日まで	

3．作物残留試験

（1）分析の概要

①　分析対象物質

・フルジオキソニル

②　分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサン又はジクロロメタンに転溶する。フロリジルカラムを用いて精製した後、高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ(GC-NPD) 又は液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、フロリジルカラム及び NH_2 カラム又はグラファイトカーボン・PSA 積層カラムを用いて精製した後、GC-NPD 又は LC-MS/MS で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、C_{18} カラム又はグラファイトカーボンカラム及び C_{18} カラム又はグラファイトカーボン・PSA 積層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) 又は LC-MS/MS で定量する。

または、試料からアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製し、*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配後、グラファイトカーボンカラム、C_{18} カラム及びフロリジルカラムを用いて精製した後、GC-NPD で定量する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、ヘキサンに転溶する。*n*-ヘキサン/アセトニトリル分配後、グラファイトカーボンカラム及びシリカゲルカラムを用いて精製した後、GC-NPD で定量する。

定量限界：0.005～0.1 mg/kg

（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。

なお、海外で実施された収穫後使用に係る作物残留試験の結果については、別紙 1-3 及び収穫後使用に係るフルジオキソニルの使用基準改正の根拠については別紙 1-4 を参照。

４．魚介類における推定残留濃度

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、本剤の水産動植物被害予測濃度[注1)]及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor） から、以下のとおり魚介類中の推定残留濃度を算出した。

（１）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外の場合において使用されることから、非水田 PECtier1 [注2)]を算出したところ、非水田 PECtier1 は 0.022 μg/L となった。

（２）生物濃縮係数

^{14}C 標識フルジオキソニル(10 μg/L)を用いた 28 日間の取込期間及び 14 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。フルジオキソニルの分析の結果から BCF_{SS} [注3)]は 366 L/kg と算出された。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、フルジオキソニルの水産動植物被害予測濃度：0.022 μg/L、BCF：366 L/kg とし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝ 0.022 μg/L×（366 L/kg×5） ＝ 40.26 μg/kg ＝ 0.040 mg/kg

注１） 農薬取締法第 3 条第 1 項第 6 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠
注２） 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出
注３） BCF_{SS}：定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF
（参考）平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

５．畜産物における推定残留濃度

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　分析対象物質

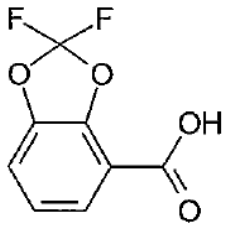
・フルジオキソニル及び酸化反応により代謝物 K に変換される代謝物

② 分析法の概要

試料からアンモニア水/アセトニトリル混液で還流して抽出し、酸性下でトルエンに転溶する。抽出液をそのまま、あるいはシリカゲル又は C_{18} カラムを用いて精製した後、過マンガン酸カリウム・水酸化ナトリウム溶液として加熱し、フルジオキソニルとその代謝物を代謝物 K(2,2-ジフルオロ-1,3 ベンゾジオキソール-4-カルボン酸)に酸化する。酸化生成物を酸性下でジクロロメタンに転溶した後、シリカゲル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、酸化生成物を酸性下でジクロロメタン・酢酸エチル (4:1) 混液に転溶した後、LC-MS/MS で定量する。

以下、代謝物 K については換算係数 1.23 を用いてフルジオキソニルに換算した値を示す。

定量限界：筋肉及び乳　　0.01 mg/kg（フルジオキソニル換算濃度）
卵、肝臓、腎臓及び脂肪 0.01～0.05 mg/kg(フルジオキソニル換算濃度)



代謝物 K

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

① 乳牛を用いた残留試験 a

乳牛（ホルスタイン種、3頭/群）に対して、飼料中濃度として0.55、1.6、5.5 ppm に相当する量のフルジオキソニルを含むカプセルを28～30日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルジオキソニル及びその代謝物を代謝物 K に変換して HPLC-UV で測定した。

以下の残留濃度は、フルジオキソニルとフルジオキソニルに換算した代謝物 K の合計濃度を示している。結果は表1を参照。

表 1.乳牛の組織中の最大残留濃度(mg/kg)

	0.55 ppm 投与群	1.6 ppm 投与群	5.5 ppm 投与群
筋肉	－	－	<0.01
脂肪	－	－	<0.05
肝臓	－	－	<0.05
腎臓	－	－	<0.05
乳	<0.01	<0.01	0.019 (投与 14 日)

－:分析せず
定量限界：筋肉及び乳 0.01 mg/kg、肝臓、腎臓及び脂肪 0.05 mg/kg

② 乳牛を用いた残留試験 b

乳牛（ホルスタイン種、3頭/群）に対し、飼料中濃度として20、100 ppm に相当する量のフルジオキソニルを含むカプセルを28日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるフルジオキソニル及びその代謝物を代謝物 K に変換して LC-MS/MS で測定した。

以下の残留濃度は、フルジオキソニルとフルジオキソニルに換算した代謝物 K の合計濃度を示している。結果は表 2 を参照。

表 2.乳牛の組織中の最大残留濃度(mg/kg)

	20 ppm 投与群	100 ppm 投与群
筋肉	<0.01	0.0124
脂肪	0.0109	0.0333
肝臓	0.0791	0.349
腎臓	0.0819	0.289
乳	0.030	0.153

定量限界：0.01 mg/kg

上記の結果に関連して、JMPR は、肉牛及び乳牛の MDB [注)] をそれぞれ 0.56 ppm 及び 0.57 ppm と評価している。

注）最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が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濃度。飼料中残留濃度として表示される。

③ 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（ロードアイランドレッド種、体重 1.5～2.26 kg、10 羽／群）に対して、1.54、4.64 及び 15.4 ppm のフルジオキソニルを含む飼料を 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、皮膚･脂肪及び肝臓、並びに卵に含まれるフルジオキソニル及びその代謝物を代謝物 K に変換して LC-MS/MS で測定した。

以下の残留濃度は、フルジオキソニルとフルジオキソニルに換算した代謝物 K の合計濃度を示している。結果は表 3 を参照。

表 3.採卵鶏の組織中の最大残留濃度(mg/kg)

	1.54 ppm 投与群	4.64 ppm 投与群	15.4 ppm 投与群
筋肉	－	－	<0.01
皮膚・脂肪	－	0.014	0.039
肝臓	0.076	0.209	0.284
卵	<0.01	0.013	0.052

－:分析せず
定量限界　0.01 mg/kg

上記の結果に関連して家禽における MDB は 0.38 ppm と評価されている。したがって MDB 相当濃度で採卵鶏における残留試験を行った時の残留濃度は、いずれも定量限界を下回ると推定された。

（２）推定残留濃度

乳牛及び鶏について、MDB と家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表 4-1 及び 4-2 を参照。推定残留濃度はフルジオキソニルとフルジオキソニルに換算した代謝物 K の合計濃度を示した。

表 4-1. 畜産物中の推定残留濃度；牛(mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.01	0.05	0.05	0.05	0.01

表 4-2. 畜産物中の推定残留濃度；産卵鶏(mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	鶏卵
産卵鶏	0.01	0.01	0.01	0.01

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フルジオキソニルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：33.1 mg/kg 体重/day

(動物種)　雄イヌ

(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：0.33 mg/kg 体重/day

（２）ARfD

最小毒性量：500 mg/kg 体重

(動物種)　雄ラット

(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：200

ARfD：2.5 mg/kg 体重

フルジオキソニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた薬理試験における最大無作用量 300 mg/kg 体重であった。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量は 500 mg/kg 体重であり、同投与量で認められた自発運動量の低下は軽微であったことから、食品安全委員会はラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量の 500 mg/kg 体重を根拠に追加の安全係数 2 を用いることが妥当であると判断した。したがって、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 2.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

（参考）評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、フルジオキソニルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

７．諸外国における状況

JMPR における毒性評価が行われ、2004 年に ADI が設定され、ARfD は設定の必要なしとされている。国際基準は大豆、ブルーベリー等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてりんご、びわ等に、カナダにおいて大豆、なたね等に、EU においてりんご、ぶどう等に、豪州においてばれいしょ、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてぶどう、いちご等に基準値が設定されている。

８．基準値案

（１）残留の規制対象

農産物及び魚介類にあってはフルジオキソニルとし、畜産物にあってはフルジオキソニル及び酸化反応により代謝物 K に変換される代謝物とする。

泌乳ヤギ及び産卵鶏の動物体内運命試験において、代謝物 K に変換される代謝物が検出され、泌乳ヤギの乳及び腎臓ではフルジオキソニルは検出されなかった。このことから、畜産物にあってはフルジオキソニル及び酸化反応により代謝物 K に変換される代謝物とする。

JMPR においては、農産物はフルジオキソニル、畜産物はフルジオキソニル及び酸化反応により代謝物 K に変換される代謝物と設定している。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルジオキソニル（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙 2 のとおりである。

（３）暴露評価

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 (%) 注)
国民全体（1 歳以上）	18.2
幼小児（1～6 歳）	35.6
妊婦	17.0
高齢者（65 歳以上）	20.4

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

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、国民全体（1 歳以上）及び幼小児（1～6 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙 4-1 及び 4-2 参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）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。

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稲（玄米）	2	5.0%水和剤	7.5倍希釈液 乾燥種籾重の3%吹き付け	1	140	圃場A:<0.005
					171	圃場B:<0.005
	2	5.0%水和剤	乾燥種籾重の0.5% 種子粉衣（湿粉衣）	1	140	圃場A:<0.005
					171	圃場B:<0.005
	2	5.0%水和剤	*20*倍希釈液 *10*分間浸漬	1	140	圃場A:<0.005 (#)[注2)]
					171	圃場B:<0.005 (#)
	2	5.0%水和剤	200倍希釈液 24時間浸漬	1	139	圃場A:<0.005
					170	圃場B:<0.005
だいず（乾燥子実）	2	1.1%フロアブル	原液 8 mL/kg種子 塗抹処理	1	125	圃場A:<0.01
					127	圃場B:<0.01
あずき（乾燥子実）	2	1.1%フロアブル	原液 8 mL/kg種子 塗抹処理	1	125	圃場A:<0.01
					112	圃場B:<0.01
いんげんまめ（乾燥子実）	4	20.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.016
						圃場B:0.062
					7, 14, 21	圃場C:0.014
						圃場D:0.009
	2	1.1%フロアブル	原液 8 mL/kg種子 塗抹処理	1	94	圃場A：<0.01
					91	圃場B：<0.01
ばれいしょ（塊茎）	2	9.3%フロアブル	50倍 種いも散布 3 L/100 kg種いも	1	106	圃場A：<0.01
					86	圃場B：<0.01
	2		50倍 種いも瞬間浸漬	1	106	圃場A：<0.01
					86	圃場B：<0.01
キャベツ（葉球）	2	5.0%水和剤	種子重量の0.5% 種子粉衣	1	80	圃場A:<0.005
					133	圃場B:<0.005
	2	5.0%水和剤+ 20.0%フロアブル	種子重量の0.5% 種子粉衣+ 1000倍散布 200 L/10 a	1+3	3, 7, 14	圃場A:0.257
						圃場B:0.304（4回, 7日）
ブロッコリー（花蕾）	3	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 214 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:1.04
						圃場B:3.34
			1000倍散布 244 L/10 a		3	圃場C:3.14
ふき（茎部）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 150 L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:0.72
						圃場B:0.78
食用ぎく	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 240, 252 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A：15.4
			1000倍散布 150 L/10 a			圃場B：15.0
たまねぎ（鱗茎）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 150 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:<0.005
						圃場B:<0.005
	2		500倍 苗浸漬処理+ 1000倍散布 茎葉散布 150L/10 a	1+3	1, 3, 7	圃場A:0.005
						圃場B:0.014
	2	20.0%フロアブル+ 23.0%顆粒水和剤[注3)]	500倍 苗浸漬処理+ 1000倍 茎葉散布 100, 200 L/10 a	1+3	1, 7, 14	圃場A:<0.01
						圃場B:<0.01
ねぎ（茎葉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 160, 180 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：0.80
						圃場B：2.98
にんにく（鱗茎）	2	20.0%フロアブル	2000倍散布 200～250, 300 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:<0.01
						圃場B:<0.01
にら（茎葉）	2	20.0%フロアブル	2000倍散布 150 L/10 a	1	3, 7, 14	圃場A:0.63
						圃場B:0.70
わけぎ（茎葉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 183.3, 175 L/10 a	3	3, 7, 14	圃場A:4.66
						圃場B:4.58
らっきょう（鱗茎）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7, 14	圃場A:<0.08
						圃場B:<0.08
にんじん（根部）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.62（3回, 14日）
						圃場B:1.68

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
トマト（果実）	2	5.0%水和剤+20.0%フロアブル	0.5%種子粉衣+1000倍散布 300 L/10 a	1+3, 1+*5*	1, 3, 7	圃場A:0.136
						圃場B:0.690
	2	40.0%フロアブル	原液 0.52 mL/kg種子塗抹処理	1	146	圃場A:<0.01
					120	圃場B:<0.01
ミニトマト（果実）	2	*5.0%水和剤*+20.0%フロアブル	*0.5%種子粉衣*+1000倍散布 *400*, 200 L/10 a	1+3	1, 3, 14	圃場A：2.8（4回, 1日）(#)
						圃場B：0.6（4回, 1日）(#)
ピーマン（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200, 231 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.64
						圃場B:1.98
なす（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	3, *5*	1, 3, 7	圃場A:0.404
						圃場B:0.468
きゅうり（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 250 L/10 a	3, *5*	1, 3, 7	圃場A:0.416
						圃場B:0.678
すいか（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300, 296.3 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:0.03
						圃場B:0.04（3回, 7日）
メロン（果肉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 280, 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A：<0.01
						圃場B：0.02
ほうれんそう（茎葉）	2	5.0%水和剤	種子重量の0.5%種子粉衣	1	38, 45	圃場A:<0.005
					28, 35	圃場B:<0.005
さやえんどう（さや）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	2, 3	1, 3, 7	圃場A:0.71
						圃場B:2.21
未成熟いんげん（さや）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 300 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.60
						圃場B:0.734
未成熟ささげ（さや）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:0.90
						圃場B:1.26
えだまめ（さや）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 3, 7	圃場A:1.7
						圃場B:2.8
	2	1.1%フロアブル	原液 8 mL/kg種子塗抹処理	1	83	圃場A:<0.01
					69	圃場B:<0.01
食用金魚草（花）	2	20.0%フロアブル	1500倍散布 200 L/10 a	2	3, 7, 14	圃場A:5.00
						圃場B:14.6
オリーブ（葉）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 *1100*, 750 L/10 a	2	59, 90, 120	圃場A:23.9（2回, 59日）(#)
					60, 90, 120	圃場B:45.5
温州みかん（果肉）	4	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 800 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.022
						圃場B:0.023（3回, 21日）
			2000倍散布 400, 833 L/10 a		7, 14, 28	圃場C:0.01
						圃場D:<0.01
温州みかん（果皮）	4	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400, 800 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:3.77（3回, 21日）
						圃場B:3.84
			2000倍散布 400, 833 L/10 a		7, 14, 28	圃場C:4.32
						圃場D:3.78（3回, 14日）
なつみかん（果実）	2	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400 L/10 a	2	45, 60, 91	圃場A:0.26
					45, 60, 90	圃場B:0.27
なつみかん（果肉）	2	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400 L/10 a	2	45, 60, 91	圃場A:0.006
					45, 60, 90	圃場B:0.007
なつみかん（果皮）	2	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 500, 400 L/10 a	2	45, 60, 91	圃場A:0.876
					45, 60, 90	圃場B:1.00

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
すだち（果実）	1	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	44, 59, 90	圃場A:0.032
かぼす（果実）	1	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 400 L/10 a	2	45, 60, 90	圃場A:0.058（2回, 90日）
ゆず（果実）	1	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 735～833 L/10 a	2	45, 60, 90	圃場A:0.162（2回, 60日）
うめ（果実）	2	23.0%顆粒水和剤	*2000倍* 散布 300, 400 L/10 a	2	30, 45, 60	圃場A:0.032（2回, 45日）(#) 圃場B:0.142（2回, 45日）(#)
いちご（果実）	2	20.0%フロアブル	1500倍散布 200 L/10 a	1, 2, 3	1	圃場A:0.810（2回, 1日） 圃場B:1.42（2回, 1日）
	2		1000倍散布 200 L/10a	1, 2, 3	1	圃場A:1.20（2回, 1日） 圃場B:1.47
	2		1000倍散布 200 L/10 a	3	1, 7, 14	圃場A:1.94 圃場B:1.05
ぶどう（果実）	2	23.0%顆粒水和剤	2000倍散布 300 L/10 a	2	30, 45, 60	圃場A:1.64（2回, 45日）
			2000倍散布 400 L/10 a	*3*	7, 14, 21	圃場B:0.93（3回, 21日）(#)
	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 334, 302 L/10 a	3	7, 14, 21	圃場A:0.60 圃場B:2.68
オリーブ（果実）	2	20.0%フロアブル	1000倍散布 750, *1100* L/10 a	2	7, 14, 21	圃場A:5.68 圃場B:8.05（#）
しそ（葉部）	2	20.0%フロアブル	1500倍散布 300 L/10 a	1, 2	3, 7, 14, 21	圃場A:25.1 圃場B:22.3

注１）当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、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、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注３）試験実施当時は有効成分表示制度変更前のため23.0%顆粒水和剤と表示されているが、制度移行後は25.0%顆粒水和剤と変更した。

注４）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ばれいしょ（塊茎）	11	0.5%フロアブル	2.5g ai/100kg 種いも処理	1	126	圃場A: <0.01
					124	圃場B: <0.01
			1.75g ai/100kg 種いも処理		93	圃場C: <0.01
					142	圃場D: <0.01
					110	圃場E: <0.01
					130	圃場F: <0.01
					99	圃場G: <0.01
					105	圃場H: <0.01
					100	圃場I: <0.01
					115	圃場J: <0.01
					84	圃場K: <0.01
だいこん（根部）	6	25.0%顆粒水和剤	合計 0.470 lb ai/acre 散布処理	2	7	圃場A: 0.13
			合計 0.447 lb ai/acre 散布処理			圃場B: 0.09
			合計 0.442 lb ai/acre 散布処理			圃場C: 0.11
			合計 0.451 lb ai/acre 散布処理			圃場D: 0.08
			合計 0.452 lb ai/acre 散布処理			圃場E: <0.01
			合計 0.427 lb ai/acre 散布処理		8	圃場F: <0.02
だいこん（葉部）	6	25.0%顆粒水和剤	合計 0.470 lb ai/acre 散布処理	2	7	圃場A: 4.59
			合計 0.447 lb ai/acre 散布処理			圃場B: 5.84
			合計 0.442 lb ai/acre 散布処理			圃場C: 11.3
			合計 0.451 lb ai/acre 散布処理			圃場D: 3.22
			合計 0.452 lb ai/acre 散布処理			圃場E: 2.79
			合計 0.427 lb ai/acre 散布処理		8	圃場F: 0.47
ブロッコリー	8	25.0%顆粒水和剤	0.219 lb ai/acre 茎葉処理	4	6	圃場A: 0.10
					7	圃場B: 0.11
					8	圃場C: 0.25
					6	圃場D: 0.27
					8	圃場E: 0.20
					7	圃場F: 0.53
				6	7	圃場G: 0.36
			0.884 lb ai/acre 茎葉処理	4	8	圃場H: 0.14

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
キャベツ	6	25.0%顆粒水和剤	0.206～0.219 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場A: 0.27
			0.219 lb ai/acre 茎葉処理			圃場B: 0.21
				6	8	圃場C: 1.20
				4	7	圃場D: 0.50
						圃場E: 0.17
			0.354～0.367 lb ai/acre 茎葉処理		6	圃場F: 0.17(#)
	6	25.0%顆粒水和剤	*0.206～0.219* lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場A: 0.23
			0.219 lb ai/acre 茎葉処理			圃場B: 0.20(#)
				6	8	圃場C: 0.09(#)
				4	7	圃場D: 0.08(#)
						圃場E: 0.03(#)
			0.354～0.367 lb ai/acre 茎葉処理		6	圃場F: 0.17(#)
	4	25.0%顆粒水和剤	合計　0.901 lb ai/acre 茎葉処理	4	6	圃場A: 0.10
			0.882 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場B: 0.09(#)
					6	圃場C: 0.21(#)
			0.926 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場D: 1.11(#)
マスタード グリーン	9	25.0%顆粒水和剤	0.219 lb ai/acre 茎葉処理	4	8	圃場A: 7.74
					7	圃場B: 0.64
						圃場C: 6.92
						圃場D: 0.06
					6	圃場E: 0.50
					7	圃場F: 1.23(#)
			0.343～0.358 lb ai/acre 茎葉処理			圃場G: 1.28(#)
			0.219 lb ai/acre 茎葉処理		8	圃場H: 0.48
						圃場I: 1.04

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）[注1)]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
レタス（結球）	8	25.0%顆粒水和剤	0.209～0.231 lb ai/acre 茎葉処理	4	*0*	圃場A: 1.23(#)（結球部＋外葉部）
						圃場A: <0.02(#)（結球部）
			0.217～0.220 lb ai/acre 茎葉処理			圃場B: 4.63(#)（結球部＋外葉部）
						圃場B: 0.25(#)（結球部）
			0.210～0.221 lb ai/acre 茎葉処理			圃場C: 2.05(#)（結球部＋外葉部）
						圃場C: 0.07(#)（結球部）
			0.219～0.220 lb ai/acre 茎葉処理	5		圃場D: 1.37(#)（結球部＋外葉部）
						圃場D: 1.44(#)（結球部）
			0.214～0.226 lb ai/acre 茎葉処理	4		圃場E: 2.18(#)（結球部＋外葉部）
						圃場E: 0.50(#)（結球部）
			0.218～0.225 lb ai/acre 茎葉処理			圃場F: 2.05(#)（結球部＋外葉部）
						圃場F: 1.62(#)（結球部）
			0.213～0.235 lb ai/acre 茎葉処理			圃場G: 0.42(#)（結球部＋外葉部）
						圃場G: 0.06(#)（結球部）
			0.220～0.225 lb ai/acre 茎葉処理			圃場H: 2.78(#)（結球部＋外葉部）
						圃場H: 0.68(#)（結球部）
レタス（非結球）	6	25.0%顆粒水和剤	0.22 lb ai/acre 茎葉処理	4	*0*	圃場A:23.44(#)
			0.217～0.223 lb ai/acre 茎葉処理		0, 7, 14	圃場B:10.32
			0.224～0.234 lb ai/acre 茎葉処理		*0*	圃場C: 7.12(#)
			0.224～0.321 lb ai/acre 茎葉処理		0, 7, 14	圃場D: 0.81
			0.217～0.219 lb ai/acre 茎葉処理		*0*	圃場E:11.23(#)
			0.220～0.236 lb ai/acre 茎葉処理			圃場F: 5.98(#)
たまねぎ（葉部）	3	*50.0%顆粒水和剤*	合計 0.996 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場A: 0.17(#)
						圃場B: 6.6(#)
					1, 3, 7, 14	圃場C: 3.0（4回, 7日）(#)
たまねぎ（鱗茎）	6	*50.0%顆粒水和剤*	合計 0.996 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場A: 0.04(#)
					1, 3, 7, 14	圃場B: 0.050（4回, 7日）(#)
					6	圃場C:<0.02(#)
					7	圃場D:<0.02(#)
						圃場E:<0.02(#)
						圃場F: 0.11(#)
たまねぎ（鱗茎）	3	25.0%顆粒水和剤	合計 0.874 lb ai/acre 茎葉処理	4	7	圃場A: 0.10
						圃場B:<0.01
						圃場C: 0.02

フルジオキソニルの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度（mg/kg）注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
パセリ（生）	4	25.0%顆粒水和剤	合計 0.871 lb ai/acre 茎葉処理	4	6	圃場A: 2.28
			合計 0.873 lb ai/acre 茎葉処理		7	圃場B: 1.62
			合計 0.870 lb ai/acre 茎葉処理			圃場C: 3.87
			合計 0.876 lb ai/acre 茎葉処理		6	圃場D: 3.15
ほうれんそう（茎葉）	11	25.0%顆粒水和剤	合計 0.871 lb ai/acre 茎葉処理	4	0	圃場A: 5.1
						圃場B: 1.9
						圃場C: 12
						圃場D: 3.9
						圃場E: 7.8
						圃場F: 8.6
						圃場G: 9.8
						圃場H: 4.9
					0, 2, 6, 12, 14	圃場I: 5.4
					0	圃場J: 16
						圃場K: 6.0
ブルーベリー	8	25.0%顆粒水和剤	合計 0.876 lb ai/acre 茎葉処理	4	0	圃場A: 0.28
						圃場B: 0.16
						圃場C: 1.70
						圃場D: 0.58
						圃場E: 0.94
						圃場F: 0.68
						圃場G: 0.90
						圃場H: <0.05(#)
綿実（種実）	6	*40.4%フロアブル*	5 g ai/100 kg 種子処理	1	189	圃場A: <0.05(#)
					152	圃場B: <0.05(#)
					165	圃場C: <0.05(#)
					132	圃場D: <0.05(#)
					174	圃場E: <0.05(#)
					188	圃場F: <0.05(#)

注１）当該農薬の登録又は申請された適用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濃度の最大値を示した。

注２）（#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

食品衛生分科会添加物部会（平成 21 年 6 月 24 日）資料

収穫後使用に係る作物残留試験

① 作物残留試験方法の概要

主に米国の州立農業試験場又は州立大学の付属施設で作物を栽培し、収穫した果実に防かび処理を施した後、分析機関でフルジオキソニルの残留量を測定した。試験に関与したすべての施設は、GLP 適合施設であった。

防かび処理は、水で規定の倍率に希釈したフルジオキソニル製剤をパッキングライン上又は箱詰め状態で果実の全面に塗布した。残留データを作成した作物は以下のとおりである。

（登録作物名）	（残留データを作成した作物）
かんきつ類	オレンジ、レモン、グレープフルーツ
核果類	もも、すもも、おうとう
仁果類	りんご、なし
キウイフルーツ	キウイフルーツ
ざくろ	ざくろ

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

② 作物残留試験結果及び米国の残留農薬基準

(A) かんきつ類

以下の表 A-1～A-4 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのかんきつ類の残留基準は 10ppm に設定された。

表 A-1. オレンジ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
オレンジ (バレンシア) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
	米国 フロリダ州	1	2.2 g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	全果実：2.99 果皮：1.92 果肉：3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	2.4＋2.4 g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
	米国 フロリダ州	1 + 1	2.2＋2.4 g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア州	1	0.096 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.09	0.91
	米国 カリフォルニア州	1	0.097 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.098＋0.097 g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
オレンジ (バレンシア) 平成 14 年	米国 カリフォルニア州	1	0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.85 果　肉：0.08	0.62 0.03
	米国 カリフォルニア州	1	0.004 g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：1.0 全果実(洗浄後)： 0.19 果　肉：0.11	0.90 0.06 0.05
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.29 g ai/L Drench 処理 + 0.001 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後： 0.58 冷蔵 14 日後： 0.60	0.33 0.35
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai /L Drench 処理 + 0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後： 0.71 冷蔵 14 日後： 0.72	0.53 0.2

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 A-2. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4 kg ai/L Dip 処理	3.28	3.02
	米国 カリフォルニア州	1	2.4 kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
	米国 カリフォルニア州	1	0.10 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
	米国 カリフォルニア州	1	0.093 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.54	0.53
	米国 カリフォルニア州	1	0.093 g ai/kg 果実 Spray 処理	果実　　：0.65 ジュース：<0.02 オイル　：39.7 絞り粕　：1.39	
	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai /L Dip 処理	1.13	1.04
	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai /L Dip 処理	1.39	0.64
	米国 カリフォルニア州	1	0.10 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.47	0.46
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	2.4＋2.4 g ai/L Dip 処理	3.11	2.56
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	2.4＋2.4 g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.105＋0.102 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 A-3. レモン

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.004 g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	2.0
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	2.1	2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 14 日間冷蔵保存 ＋ 0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Drench 処理	1.1	0.80
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.004 g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日： 2.5 14 日後(洗浄後)： 2.1	2.0 2.1
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日： 2.1 14 日後(洗浄後)： 1.5	2.1 1.2
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日： 1.7 14 日後(洗浄後)： 1.8	1.3 1.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Drench 処理	処理当日： 1.1 30-31 日後 (洗浄後)： 1.4	0.80 0.72
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 kg ai/L Drench 処理	処理当日： 0.55 30-31 日後 (洗浄後)： 1.1	0.46 0.44

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 A-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用 回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	4.16	3.43
	米国 テキサス州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	6.79	3.53
	米国 カリフォルニア州	1	0.099 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
	米国 カリフォルニア州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	0.98	0.92
	米国 テキサス州	1	2.4 g ai/L Dip 処理	1.42	1.31
	米国 カリフォルニア州	1	0.10 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	2.4 g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4 g ai/L Dip 処理	4.57	4.25
	米国 テキサス州	1 + 1	2.4 g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4 g ai/L Dip 処理	6.85	5.25
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.10 g ai/kg 果実 Spray 処理 ＋ 0.099 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.55	0.49
グレープフルーツ (Marsh) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	0.002 g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.92 果　肉：0.04	0.05 <0.02
	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	0.004 g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実：1.5 全果実(洗浄後)：0.58 果　肉：0.09	1.5 0.52 0.09

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

(B) 核果類

以下の表 B-1～B-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルの核果類の残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 B-1. おうとう

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
おうとう (Bing) 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	0.19	0.16
	米国 カリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	0.42	0.15
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.78	0.57
おうとう (Hedelfingen) 平成 10 年	米国 ミシガン州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	0.15	0.08
	米国 ミシガン州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	0.20	0.19
	米国 ミシガン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.27	0.11
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	0.73	0.73
	米国 ワシントン州	1	0.37 g ai/L Dip 処理	0.50	0.44
	米国 ワシントン州	1	1.29 g ai/L Dip 処理	1.08	0.91
おうとう (Chinook) 平成 10 年	米国 ワシントン州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	0.34	0.28
	米国 ワシントン州	1	0.37 g ai/L Dip 処理	0.53	0.49
	米国 ワシントン州	1	1.29 g ai/L Dip 処理	1.23	1.19
おうとう (Montmorency 及び Bing) 平成 16 年	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	1.0	0.75
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	1.9	1.5
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	全果実：1.7 全果実(洗浄後)：1.4	1.4 0.80
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	全果実：1.7 全果実(洗浄後)：1.6	1.1 0.96
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後：1.2 冷蔵 10 日後：1.3	1.0 0.85
	米国 ニューヨーク市 及びカリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	冷蔵 5 日後：1.7 冷蔵 10 日後：1.7	1.4 1.1

*フルジオキソニル原体の含量を示す。

**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 B-2. もも

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 平成 10 年	メキシコ国	1	0.21 g ai/L Dip 処理	1.7	1.5
	メキシコ国	1	0.21 g ai/L Dip 処理	2.2	2.1
	メキシコ国	1	0.21 g ai/L Dip 処理	3.6	3.5
もも (Elegant Lady) 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後： 0.16	0.10
	米国 カリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後： 0.18	0.05
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後： 0.55	0.19
もも (Jefferson) 平成 10 年	米国 サウスカロライナ州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後： 0.21	0.15
	米国 サウスカロライナ州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後： 0.37	0.17
	米国 サウスカロライナ州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後： 0.49	0.35
	米国 サウスカロライナ州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	冷蔵 3 日後： 0.28 冷蔵 7 日後： 0.30 冷蔵 10 日後： 0.39	0.28 0.20 0.34
もも (Elegant Lady) 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理（多水量）	1.8	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.0018 g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.9	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.7	1.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.060 g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 平成 15 年	米国 ニューヨーク市及び カリフォルニア州	1	0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
	米国 ニューヨーク市及び カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	5.5	2.3
	米国 ニューヨーク市及び カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：5.5 全果実(洗浄後)： 4.3	2.3 1.2

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。
多水量は 100gal（378.5L）、少水量は 10-30gal（37.8-113.6L）

食品衛生分科会添加物部会（平成 21 年 6 月 24 日）資料

表 B-3. すもも

作物名 （品種） 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果 (mg/kg)**	
				最大値	最小値
すもも (Casselman) 平成 10 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21 g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.12	0.09
	米国 カリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.05	0.05
	米国 カリフォルニア州	1	0.60 g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.10	0.09
	米国 カリフォルニア州	1	0.00088 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 0.14	0.13
	米国 カリフォルニア州	1	0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 0.47	0.42
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 1.06	0.79
	米国 カリフォルニア州	1	0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後： 0.59 冷蔵 7 日後： 0.47 冷蔵 10 日後： 0.47	0.41 0.42 0.17
すもも (Casselman) 平成 16 年	米国カリフォルニア州 及びニューヨーク市	1	0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
	米国カリフォルニア州 及びニューヨーク市	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：1.3 処理当日 （洗浄後）：1.7	<0.02 0.08
	米国カリフォルニア州 及びニューヨーク市	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 5 日後： 1.9	0.31
	米国カリフォルニア州 及びニューヨーク市	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 15 日後： 1.7 冷蔵 15 日後 （洗浄後）：1.3	0.12 0.20
	米国カリフォルニア州 及びニューヨーク市	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 25 日後： 1.5	0.24

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

(C) 仁果類

以下の表 C-1～C-3 の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルの仁果類の残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 C-1. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (ふじ) 平成 13 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	1.1	0.76
	米国 カリフォルニア州	1	2.4-8.7 g ai/L Dip 処理	1.7	1.3
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4-8.7 g ai/L Dip 処理	2.4	2.1
りんご (Red Spur Delicious) 平成 13 年	米国 アイダホ州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.75	0.59
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ミシガン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.52	0.35
りんご (マッキントッシュ) 平成 13 年	米国 ニュージャージー州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.56	0.50
りんご (Red Delicious) 平成 13 年	米国 ワシントン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
	米国 ワシントン州	1	2.4-8.7 g ai/L Dip 処理	0.68	0.57
	米国 ワシントン州	1 + 1	0.21 g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4-8.7 g ai/L Dip 処理	2.2	1.8
	米国 ワシントン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	全果実：1.1 ジュース：0.10 絞り粕：7.3	

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 C-2. りんご

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
りんご (Golden Delicious 及び Empire) 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 + 1	0.29 g ai/L Dip 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.29 g ai/L Dip 処理	無洗浄： 0.73 洗浄後： 0.30	0.39 ＜0.02
	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1	0.025 g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご (Golden Delicious) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Dip 処理 ＋ 0.025 g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

表 C-3. なし

作物名 (品種) 年度	作物の収穫場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 平成 12 年	米国 ニュージャージー州	1	0.48 g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
	米国 ニュージャージー州	1	0.48 g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4
	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Dip 処理 ＋ 0.60 g ai/L Dip 処理	2.8	2.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
なし (Anjou) 平成 12 年	米国 ワシントン州	1	0.60 g ai/L Drench 処理	1.3	1.1
	米国 ワシントン州	1	0.0029 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
	米国 ワシントン州	1 + 1	0.61 g ai/L Drench 処理 ＋ 0.0029 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.5
	米国 ワシントン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.68	0.67
なし (D’Anjou) 平成 12 年	米国 アイダホ州	1	0.61 g ai/L Drench 処理	3.5	2.2
	米国 アイダホ州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	1.4	0.93
なし (Bosc 及び Bertlett) 平成 16 年	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1 + 1	0.29 g ai/L Drench 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.0012 g ai/kg 果実 Spray 処理	無洗浄： 0.97 洗浄後： 0.63	0.42 0.09
	米国カリフォルニア州及びニューヨーク市	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	0.12
なし (Bartlett) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1 + 1	0.61 g ai/L Dip 処理 ＋ 0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	1.2	1.1

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会(平成 21 年 6 月 24 日)資料

(D) キウイフルーツ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのキウイフルーツの残留基準は 20ppm に設定された。

表 D

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 平成 12 年	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	2.7	0.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	9.5	7.6
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025 g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	6.9
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	8.0	4.2
	米国 オレゴン州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	5.4	5.1
キウイフルーツ (Hayward) 平成 16 年	米国 カリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	7.5	5.5
	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	処理当日： 7.5 30 日後： 8.0	5.5 3.7
	米国 カリフォルニア州	1	0.29 g ai/L Dip 処理	処理当日： 5.1 30 日後： 4.5	2.5 3.5

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

(E)ざくろ

以下の結果に基づき、米国におけるフルジオキソニルのざくろの残留基準は 5.0ppm に設定された。

表 E

作物名 (品種) 年度	試験実施場所	使用回数	防かび処理量* 処理方法	分析結果(mg/kg)**	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 平成 15 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	0.80	0.50
ざくろ (Wonderful) 平成 14 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61 g ai/L Dip 処理	1.13	0.71

*フルジオキソニル原体の含量を示す。
**特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

食品衛生分科会添加物部会（平成 29 年 11 月 30 日）資料

フルジオキソニルの使用基準改正の根拠

フルジオキソニルの使用基準については、以下の理由から改正案を作成した。

１．米国等における残留基準

⑴ ばれいしょ

① 米国

各種病原菌に対する効力試験の結果を基に、防除に必要な処理量を作物に散布処理し、作物残留試験及び加工試験を実施した。当該結果に基づき、ばれいしょについては、想定最大残留基準値が 6.0ppm と算出された。

ばれいしょが米国における塊茎及び球茎状野菜（サブグループ１Ｃ）の代表作物であることから、最大残留基準値は塊茎及び球茎状野菜として 6.0ppm と設定された。

② Codex

米国に提出された資料を基に評価がなされ、米国の GAP を満たす５試験での収穫後処理されたばれいしょにおけるフルジオキソニルの残留量はそれぞれ 0.66、1.1、1.5、1.7 及び 2.9ppm であった。これらの試験成績を基に、STMR[1](median) として 1.5ppm、ばれいしょとして、５ppm が算出された。

⑵ パイナップル

米国において、各種病原菌に対する効力試験の結果を基に、防除に必要な処理量を作物に散布処理し、作物残留試験及び加工試験を実施した。当該結果に基づき、パイナップルについては、想定最大残留基準値が 20ppm と算出された。

⑶ アボカド、パパイヤ及びマンゴー

当該作物自体の作物残留試験結果は提出されていない。

しかしながら、米国においては、各種病原菌に対する効力試験の結果を基に、他の収穫後処理を行った、かんきつ類、核果類、仁果類、キウイフルーツ、ざくろ、かんしょ及びヤムイモに対する作物残留試験の結果を参照し、アボカド、パパイヤ及びマンゴーの最大残留基準値として 5.0ppm と設定した。

２．食品安全委員会の評価結果

平成 29 年 11 月 28 日付け府食第 766 号により食品健康影響評価結果の通知がなされており、「各試験で得られた無毒性量について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。」とされている。

３．基準値に基づく摂取量の推計

平成 29 年 11 月 28 日付け府食第 766 号により食品健康影響評価結果の通知がなされており、国民平均、小児（１～６歳）、妊婦及び高齢者(65 歳以上)について、それぞれ 1,350、907、1,250、1,440μg／人／日とされている。

---

[1] STMR：Supervised Trials Median Residue

農薬名　フルジオキソニル　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
米(玄米をいう。)	0.02	0.05	○				<0.005(n=6)
小麦	0.05	0.05		0.05			
大麦	0.05	0.05		0.05			
ライ麦	0.05	0.05		0.05			
とうもろこし	0.05	0.05		0.01			
そば	0.05	0.05		0.05			
その他の穀類	0.05	0.05		0.05			
大豆	0.5	0.5	○	0.5			
小豆類	0.5	0.5	○	0.5			
えんどう	0.07	0.07		0.07			
そら豆	0.5	0.5		0.5			
その他の豆類	0.5	0.5		0.5			
ばれいしょ	6	0.02	○	5	6.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02	0.02					【米国ばれいしょ<0.01(n=11)】
その他のいも類	0.02	0.02					【米国ばれいしょ参照】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5	0.5		0.3			【米国だいこんの根部(<0.01～0.11(n=6)】
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	20	20		20			【米国だいこんの葉部(0.47～11.3(n=6))】
かぶ類の根	0.5	0.5					【米国だいこんの根部参照】
かぶ類の葉	20	20					【米国だいこんの葉部参照】
西洋わさび	0.5	0.5					【米国だいこんの根部参照】
クレソン	10	10		10			
はくさい	2	2			2.0	米国	【米国キャベツ(0.03(#)～1.20(n=16))、ブロッコリー(0.10～0.53(n=8))】
キャベツ	2	2	○	2			
芽キャベツ	2	2			2.0	米国	【米国キャベツ、ブロッコリー参照】
ケール	10	10			10	米国	【米国マスタードグリーン(0.06～7.74(n=9))】
こまつな	10	10			10	米国	【米国マスタードグリーン参照】
きょうな	10	10			10	米国	【米国マスタードグリーン参照】
チンゲンサイ	10	10			10	米国	【米国マスタードグリーン参照】
カリフラワー	2	2			2.0	米国	【米国キャベツ、ブロッコリー参照】
ブロッコリー	10	2	申	0.7	2.0	米国	1.04,3.14,3.34($)
その他のあぶらな科野菜	10	10		10			
ごぼう	0.5	0.5					【米国だいこんの根部参照】
サルシフィー	0.5	0.5					【米国だいこんの根部参照】
チコリ	30	30					
エンダイブ	30	30			30	米国	【米国レタス(0.42(#)～4.63(#)(n=8)(結球部+外葉部)<0.02(#)～1.62(#)(n=8)(結球)0.81～23.44(#)(n=6)(非結球))】
しゅんぎく	30	30			30	米国	【米国レタス参照】
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	40	40		40			
その他のきく科野菜	30	30	○	9	30	米国	【米国レタス0.42(#)～4.63(#)(n=8)(結球部+外葉部),<0.02(#)～1.62(#)(n=8)(結球),0.81～23.44(#)(n=6)(非結球),米国ほうれんそう1.9～16(n=11)】
たまねぎ	0.5	0.5	○	0.5			
ねぎ(リーキを含む。)	7	7	○		7.0	米国	【米国たまねぎの葉部(0.17(#)～6.6(#)(n=3))】
にんにく	0.2	0.2	○				【米国たまねぎの鱗茎<0.01～0.11(#)(n=9)】
にら	9	10	○	9			
わけぎ	10	0.2	申				4.58,4.66
その他のゆり科野菜	10	10	○	10			

農薬名　フルジオキソニル　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
にんじん	5	5	○	0.7			0.62,1.68($)
パースニップ	0.5	0.5					【米国だいこんの根部参照】
パセリ	10	10		9			【米国パセリ(1.62～3.87)(n=4)】
その他のせり科野菜	20	20		9			【米国だいこんの葉部参照】
トマト	5	5	○	3			0.6(#),2.8(#)(ミニトマト)
ピーマン	5	5	○	1			0.64,1.98($)
なす	1	1	○	0.3			0.404,0.468
その他のなす科野菜	1	1		1			
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2	○	0.5			0.451(#),0.701(#)
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5	0.5		0.5			
しろうり	0.5	0.5		0.5			
すいか	0.2	0.2	○				0.03,0.04
メロン類果実	0.1	0.1	○				＜0.01,0.02
その他のうり科野菜	0.5	0.5		0.5			
ほうれんそう	30	30	○	30			
しょうが	0.02	0.02					【米国ばれいしょ参照】
未成熟えんどう	5	5	○	0.6			0.71,2.21($)
未成熟いんげん	5	5	○	0.6			0.734,1.60($)
えだまめ	5	5	○				1.7,2.8
その他の野菜	60	10	○・申	9			23.9(#),45.5($)(オリーブ葉),
みかん	0.1	0.1	○				0.022,0.023
なつみかんの果実全体	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
レモン	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
グレープフルーツ	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
ライム	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
その他のかんきつ類果実	10	10	○	10	10	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
りんご※1	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
西洋なし※1	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
マルメロ※1	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
びわ※1	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
もも※2	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
ネクタリン※2	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
あんず(アプリコットを含む。)※2	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
すもも(プルーンを含む。)※2	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
うめ	0.5	0.5	○				0.032(#),0.142(#)($)
おうとう(チェリーを含む。)※2	5	5		5	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
いちご	5	5	○	3			1.05～1.94($)(n=4)
ラズベリー	5	5		5			
ブラックベリー	5	5		5			
ブルーベリー	2	2		2			
ハックルベリー	2	2			2.0	米国	【米国ブルーベリー(＜0.05(#)～1.70(n=8))】
その他のベリー類果実	5	5		5			
ぶどう	5	5	○	2			0.60, 2.68
キウィー※1	20	20		15	20	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
パパイヤ	5				5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定

農薬名　フルジオキソニル　（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
アボカド	5	0.4		0.4	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
パイナップル	20				20	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
マンゴー	5			2	5.0	米国	収穫後使用に係る作物残留試験成績に基づき設定
その他の果実	15	5	申				5.68,8.05(#)(オリーブ果実)
ひまわりの種子	0.01	0.01		0.01			
綿実	0.05	0.05		0.05			
なたね	0.02	0.02		0.02			
その他のオイルシード	0.05	0.05			0.05	米国	【米国綿実(<0.05(#)(n=6))】
その他のナッツ類	0.2	0.2		0.2			
その他のスパイス	10	10	○	1			3.77～4.32(n=4)(みかん果皮)
その他のハーブ	40	40	○	9			22.3,25.1($)(しそ葉)
牛の筋肉	0.01	0.01		0.01			
豚の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	0.01		0.01			
牛の脂肪	0.05	0.05		0.05			
豚の脂肪	0.05	0.05		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		0.05			
牛の肝臓	0.05	0.05		0.05			
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.05	0.05		0.05			
牛の腎臓	0.05	0.05		0.05			
豚の腎臓	0.05	0.05		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05		0.05			
牛の食用部分	0.05	0.05		0.05			
豚の食用部分	0.05	0.05		0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05		0.05			
乳	0.01	0.01		0.01			
鶏の筋肉	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの筋肉	0.01	0.01		0.01			
鶏の脂肪	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの脂肪	0.05	0.05		0.05			
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの肝臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの腎臓	0.05	0.05		0.05			
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05			
その他の家きんの食用部分	0.05	0.05		0.05			
鶏の卵	0.01	0.01		0.01			
その他の家きんの卵	0.01	0.01		0.01			
魚介類	0.04	0.04					【推:0.040】

申請(国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

「登録有無」の欄に「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、登録又は申請の適用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、推定残留濃度であることを示している。

※1 りんご、西洋なし、マルメロ、びわ、キウィーの基準値については、果実全体に適用するものとする。

※2 もも、ネクタリン、あんず、すもも及びおうとうの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。

（別紙３）

フルジオキソニルの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (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。）	0.02	3.3	1.7	2.1	3.6
小麦	0.05	3.0	2.2	3.5	2.5
大麦	0.05	0.3	0.2	0.4	0.2
ライ麦	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.2	0.3	0.3	0.2
そば	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.5	19.5	10.2	15.7	23.1
小豆類	0.5	1.2	0.4	0.4	2.0
えんどう	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.5	0.4	0.1	0.4	0.4
その他の豆類	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
ばれいしょ	6	230.4	204.0	251.4	210.6
さといも類（やつがしらを含む。）	0.02	0.1	0.0	0.0	0.2
その他のいも類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	0.5	16.5	5.7	10.3	22.9
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	20	34.0	12.0	62.0	56.0
かぶ類の根	0.5	1.4	0.4	0.1	2.5
かぶ類の葉	20	6.0	2.0	2.0	12.0
西洋わさび	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
クレソン	10	1.0	1.0	1.0	1.0
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
ケール	10	2.0	1.0	1.0	2.0
こまつな	10	50.0	18.0	64.0	64.0
きょうな	10	22.0	4.0	14.0	27.0
チンゲンサイ	10	18.0	7.0	18.0	19.0
カリフラワー	2	1.0	0.4	0.2	1.0
ブロッコリー	10	52.0	33.0	55.0	57.0
その他のあぶらな科野菜	10	34.0	6.0	8.0	48.0
ごぼう	0.5	2.0	0.8	2.0	2.3
サルシフィー	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
チコリ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
エンダイブ	30	3.0	3.0	3.0	3.0
しゅんぎく	30	45.0	9.0	78.0	75.0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	40	384.0	176.0	456.0	368.0
その他のきく科野菜	30	45.0	3.0	18.0	78.0
たまねぎ	0.5	15.6	11.3	17.7	13.9
ねぎ（リーキを含む。）	7	65.8	25.9	47.6	74.9
にんにく	0.2	0.1	0.0	0.2	0.1
にら	9	18.0	8.1	16.2	18.9
わけぎ	10	2.0	1.0	1.0	2.0
その他のゆり科野菜	10	6.0	1.0	2.0	12.0
にんじん	5	94.0	70.5	112.5	93.5
パースニップ	0.5	0.1	0.1	0.1	0.1
パセリ	10	1.0	1.0	1.0	2.0
その他のせり科野菜	20	4.0	2.0	6.0	6.0
トマト	5	160.5	95.0	160.0	183.0
ピーマン	5	24.0	11.0	38.0	24.5
なす	1	12.0	2.1	10.0	17.1
その他のなす科野菜	1	1.1	0.1	1.2	1.2
きゅうり（ガーキンを含む。）	2	41.4	19.2	28.4	51.2

（別紙３）

フルジオキソニルの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	0.5	4.7	1.9	4.0	6.5
しろうり	0.5	0.3	0.1	0.1	0.5
すいか	0.2	1.5	1.1	2.9	2.3
メロン類果実	0.1	0.4	0.3	0.4	0.4
その他のうり科野菜	0.5	1.4	0.6	0.3	1.7
ほうれんそう	30	384.0	177.0	426.0	522.0
しょうが	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	5	8.0	2.5	1.0	12.0
未成熟いんげん	5	12.0	5.5	0.5	16.0
えだまめ	5	8.5	5.0	3.0	13.5
その他の野菜	60	804.0	378.0	606.0	846.0
みかん	0.1	1.8	1.6	0.1	2.6
なつみかんの果実全体	10	13.0	7.0	48.0	21.0
レモン	10	5.0	1.0	2.0	6.0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	10	70.0	146.0	125.0	42.0
グレープフルーツ	10	42.0	23.0	89.0	35.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	59.0	27.0	25.0	95.0
りんご	5	121.0	154.5	94.0	162.0
西洋なし	5	3.0	1.0	0.5	2.5
マルメロ	5	0.5	0.5	0.5	0.5
びわ	5	2.5	1.5	9.5	2.0
もも	5	17.0	18.5	26.5	22.0
ネクタリン	5	0.5	0.5	0.5	0.5
あんず（アプリコットを含む。）	5	1.0	0.5	0.5	2.0
すもも（プルーンを含む。）	5	5.5	3.5	3.0	5.5
うめ	0.5	0.7	0.2	0.3	0.9
おうとう（チェリーを含む。）	5	2.0	3.5	0.5	1.5
いちご	5	27.0	39.0	26.0	29.5
ラズベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブラックベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ブルーベリー	2	2.2	1.4	1.0	2.8
ハックルベリー	2	0.2	0.2	0.2	0.2
その他のベリー類果実	5	0.5	0.5	1.0	0.5
ぶどう	5	43.5	41.0	101.0	45.0
キウィー	20	44.0	28.0	46.0	58.0
パパイヤ	5	1.0	1.5	0.5	0.5
アボカド	5	1.5	0.5	0.5	2.0
パイナップル※3	20	34.0	46.0	28.0	34.0
マンゴー	5	1.5	1.5	0.5	1.5
その他の果実	15	18.0	6.0	13.5	25.5
ひまわりの種子	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
その他のオイルシード	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
その他のハーブ	40	36.0	12.0	4.0	56.0
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）	0.05	0.1	0.0	0.2	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.01	2.6	3.3	3.6	2.2

（別紙３）

フルジオキソニルの推定摂取量 （単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1～6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
家きんの肉類	0.05	1.1	0.8	1.1	0.8
家きんの卵類	0.01	0.4	0.3	0.5	0.4
魚介類	0.04	3.7	1.6	2.1	4.6
計		3300.2	1937.1	3288.3	3767.5
ADI比 (%)		18.2	35.6	17.0	20.4

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
「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。

フルジオキソニルの推定摂取量（短期）：国民全体（1歳以上）

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	0.02	○ 0.005	0.0	0
小麦	小麦	0.05	○ 0.02	0.0	0
大麦	大麦	0.05	○ 0.02	0.0	0
	麦茶	0.05	○ 0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	0.6	0
そば	そば	0.05	○ 0.02	0.0	0
大豆	大豆	0.5	○ 0.04	0.0	0
小豆類	いんげん	0.5	○ 0.04	0.1	0
ばれいしょ	ばれいしょ	6	6	56.3	2
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.02	0.02	0.1	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.5	○ 0.13	1.5	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の葉	だいこんの葉	20	○ 11.3	93.4	4
かぶ類の根	かぶの根	0.5	0.5	3.7	0
かぶ類の葉	かぶの葉	20	20	53.2	2
はくさい	はくさい	2	2	25.9	1
キャベツ	キャベツ	2	○ 1.2	11.5	0
ケール	ケール	10	10	80.3	3
こまつな	こまつな	10	10	42.4	2
きょうな	きょうな	10	10	33.3	1
チンゲンサイ	チンゲンサイ	10	10	74.2	3
カリフラワー	カリフラワー	2	2	14.8	1
ブロッコリー	ブロッコリー	10	10	60.1	2
その他のあぶらな科野菜	たかな	10	10	78.5	3
	菜花	10	10	27.6	1
ごぼう	ごぼう	0.5	0.5	2.5	0
しゅんぎく	しゅんぎく	30	30	97.8	4
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	40	○ 22	124.1	5
たまねぎ	たまねぎ	0.5	○ 0.34	2.8	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	7	7	26.7	1
にんにく	にんにく	0.2	0.2	0.1	0
にら	にら	9	9	12.1	0
わけぎ	わけぎ	10	10	19.8	1
その他のゆり科野菜	にんにくの芽	10	10	17.7	1
	らっきょう	10	10	10.6	0
にんじん	にんじん	5	5	22.4	1
	にんじんジュース	5	○ 1.15	7.8	0
パセリ	パセリ（生）	10	○ 3.87	0.6	0
	パセリ（乾燥）	10	○ 2.715	2.4	0
その他のせり科野菜	せり	20	20	32.8	1
トマト	トマト	5	5	54.7	2
ピーマン	ピーマン	5	5	12.8	1
なす	なす	1	1	6.5	0
その他のなす科野菜	とうがらし（生）	1	1	1.6	0
	ししとう	1	1	1.0	0
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	2	2	12.7	1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.5	0.5	4.9	0
	ズッキーニ	0.5	0.5	3.6	0
しろうり	しろうり	0.5	0.5	4.1	0
すいか	すいか	0.2	0.2	6.6	0
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	1.7	0
その他のうり科野菜	とうがん	0.5	0.5	8.5	0
	にがうり	0.5	0.5	4.0	0
ほうれんそう	ほうれんそう	30	○ 16	77.5	3
しょうが	しょうが	0.02	0.02	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	5	5	8.1	0
	未成熟えんどう（豆）	5	5	8.5	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	5	5	9.7	0
えだまめ	えだまめ	5	5	12.7	1
その他の野菜	ずいき	60	60	607.2	20
	もやし	60	60	137.6	6
	れんこん	60	60	373.1	10
	そら豆（生）	60	60	176.2	7

フルジオキソニルの推定摂取量（短期）：国民全体（1歳以上）

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
みかん	みかん	0.1	0.1	0.9	0
なつみかんの果実全体	なつみかん	10	10	124.3	5
レモン	レモン	10	○ 4.28	9.0	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	10	○ 3.39	31.9	1
	オレンジ果汁	10	○ 1	9.9	0
グレープフルーツ	グレープフルーツ	10	○ 6.85	117.9	5
その他のかんきつ類果実	きんかん	10	10	23.9	1
	ぽんかん	10	10	105.2	4
	ゆず	10	10	15.8	1
	すだち	10	10	15.7	1
りんご	りんご	5	○ 2.6	37.1	1
	りんご果汁	5	○ 1.1	11.6	0
西洋なし	西洋なし	5	○ 3.5	49.1	2
びわ	びわ	5	5	35.9	1
もも	もも	5	5	67.8	3
すもも（プルーンを含む。）	プルーン	5	○ 1.9	11.1	0
うめ	うめ	0.5	0.5	0.7	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	5	○ 1.9	4.7	0
いちご	いちご	5	○ 1.94	7.4	0
ブルーベリー	ブルーベリー	2	○ 1.4	2.0	0
ぶどう	ぶどう	5	5	67.4	3
キウィー	キウィー	20	○ 13.9	78.7	3
アボカド	アボカド	5	5	35.6	1
パイナップル	パイナップル	20	20	299.4	10
マンゴー	マンゴー	5	5	67.4	3
その他の果実	いちじく	15	15	115.0	5

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。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR)又は中央値（STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

フルジオキソニルの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	0.02	○ 0.005	0.1	0
小麦	小麦	0.05	○ 0.02	0.1	0
大麦	大麦	0.05	○ 0.02	0.0	0
	麦茶	0.05	○ 0.02	0.0	0
とうもろこし	スイートコーン	0.05	0.05	1.2	0
大豆	大豆	0.5	○ 0.04	0.0	0
ばれいしょ	ばれいしょ	6	6	136.1	5
さといも類（やつがしらを含む。）	さといも	0.02	0.02	0.3	0
だいこん類（ラディッシュを含む。）の根	だいこんの根	0.5	○ 0.13	2.8	0
はくさい	はくさい	2	2	31.4	1
キャベツ	キャベツ	2	○ 1.2	18.8	1
こまつな	こまつな	10	10	88.8	4
ブロッコリー	ブロッコリー	10	10	144.1	6
ごぼう	ごぼう	0.5	0.5	3.2	0
レタス（サラダ菜及びちしゃを含む。）	レタス類	40	○ 22	216.1	9
たまねぎ	たまねぎ	0.5	○ 0.34	6.0	0
ねぎ（リーキを含む。）	ねぎ	7	7	45.4	2
にんにく	にんにく	0.2	0.2	0.1	0
にら	にら	9	9	19.0	1
にんじん	にんじん	5	5	51.9	2
パセリ	パセリ（生）	10	○ 3.87	0.7	0
トマト	トマト	5	5	135.8	5
ピーマン	ピーマン	5	5	32.7	1
なす	なす	1	1	15.6	1
きゅうり（ガーキンを含む。）	きゅうり	2	2	29.2	1
かぼちゃ（スカッシュを含む。）	かぼちゃ	0.5	0.5	8.0	0
すいか	すいか	0.2	0.2	17.3	1
メロン類果実	メロン	0.1	0.1	2.9	0
ほうれんそう	ほうれんそう	30	○ 16	179.6	7
しょうが	しょうが	0.02	0.02	0.0	0
未成熟えんどう	未成熟えんどう（さや）	5	5	6.2	0
	未成熟えんどう（豆）	5	5	9.0	0
未成熟いんげん	未成熟いんげん	5	5	20.1	1
えだまめ	えだまめ	5	5	14.0	1
その他の野菜	もやし	60	60	251.6	10
	れんこん	60	60	616.5	20
みかん	みかん	0.1	0.1	2.7	0
オレンジ（ネーブルオレンジを含む。）	オレンジ	10	○ 3.39	91.4	4
	オレンジ果汁	10	○ 1	17.8	1
りんご	りんご	5	○ 2.6	83.5	3
	りんご果汁	5	○ 1.1	37.1	1
もも	もも	5	5	212.1	8
うめ	うめ	0.5	0.5	1.7	0
いちご	いちご	5	○ 1.94	21.0	1
ぶどう	ぶどう	5	5	153.1	6

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。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR)又は中央値（STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

（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１９年　６月２５日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２０年１１月２０日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請
平成２１年　７月１６日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２２年　７月３０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２３年　８月３１日	残留農薬基準告示
平成２１年　８月１８日	農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ピーマン、すいか及びにんじん）
平成２２年１１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２３年　６月３０日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２３年１０月１４日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２４年　８月２０日	残留農薬基準告示
平成２４年　７月２６日	インポートトレランス申請（小豆類、そら豆等）
平成２５年　１月１７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：ミニトマト及びメロン）
平成２５年　８月１９日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年１１月１１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年　３月１８日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２６年１１月１７日	残留農薬基準告示
平成２７年　６月２３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：ぶどう）及び魚介類への基準値設定依頼
平成２７年　６月２４日	インポートトレランス申請（その他のきく科野菜）
平成２８年　１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２８年　５月１７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１１月２１日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成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
平成２９年　７月１８日　残留基準値告示

平成２８年　７月　１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：わけぎ、ブロッコリー等）
平成２９年　４月１９日　厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２９年　７月　４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２９年１２月１９日　薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１２月２１日　薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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］

○穐山　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
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
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

（○：部会長）

答申(案)

フルジオキソニル

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう。)	0.02
小麦	0.05
大麦	0.05
ライ麦	0.05
とうもろこし	0.05
そば	0.05
その他の穀類[注1)]	0.05
大豆	0.5
小豆類[注2)]	0.5
えんどう	0.07
そら豆	0.5
その他の豆類[注3)]	0.5
ばれいしょ	6
さといも類(やつがしらを含む。)	0.02
その他のいも類[注4)]	0.02
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.5
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	20
かぶ類の根	0.5
かぶ類の葉	20
西洋わさび	0.5
クレソン	10
はくさい	2
キャベツ	2
芽キャベツ	2
ケール	10
こまつな	10
きょうな	10
チンゲンサイ	10
カリフラワー	2
ブロッコリー	10
その他のあぶらな科野菜[注5)]	10
ごぼう	0.5
サルシフィー	0.5
チコリ	30
エンダイブ	30
しゅんぎく	30
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	40
その他のきく科野菜[注6)]	30
たまねぎ	0.5
ねぎ(リーキを含む。)	7
にんにく	0.2
にら	9
わけぎ	10
その他のゆり科野菜[注7)]	10
にんじん	5
パースニップ	0.5
パセリ	10

今回基準値を設定するフルジオキソニルとは、農産物及び魚介類にあってはフルジオキソニルのみをいい、畜産物にあってはフルジオキソニル及び酸化反応により代謝物K【2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボン酸】に変換される代謝物をフルジオキソニルに換算したものの和をいう。

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)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「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ゃくいも以外のものをいう。

注5)「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。

注6)「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。

注7)「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。

食品名	残留基準値 ppm
その他のせり科野菜[注8)]	20
トマト	5
ピーマン	5
なす	1
その他のなす科野菜[注9)]	1
きゅうり(ガーキンを含む。)	2
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.5
しろうり	0.5
すいか	0.2
メロン類果実	0.1
その他のうり科野菜[注10)]	0.5
ほうれんそう	30
しょうが	0.02
未成熟えんどう	5
未成熟いんげん	5
えだまめ	5
その他の野菜[注11)]	60
みかん	0.1
なつみかんの果実全体	10
レモン	10
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実[注12)]	10
りんご※1	5
西洋なし※1	5
マルメロ※1	5
びわ※1	5
もも※2	5
ネクタリン※2	5
あんず(アプリコットを含む。)※2	5
すもも(プルーンを含む。)※2	5
うめ	0.5
おうとう(チェリーを含む。)※2	5
いちご	5
ラズベリー	5
ブラックベリー	5
ブルーベリー	2
ハックルベリー	2
その他のベリー類果実[注13)]	5
ぶどう	5
キウィー※1	20
パパイヤ	5
アボカド	5
パイナップル	20
マンゴー	5
その他の果実[注14)]	15

注8)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9)「その他のなす科野菜」とは，なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注10)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注11)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注12)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注13)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注14)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウィー、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。

食品名	残留基準値 ppm
ひまわりの種子	0.01
綿実	0.05
なたね	0.02
その他のオイルシード[注15)]	0.05
その他のナッツ類[注16)]	0.2
その他のスパイス[注17)]	10
その他のハーブ[注18)]	40
牛の筋肉	0.01
豚の筋肉	0.01
その他の陸棲哺乳類に属する動物[注19)]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	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分[注20)]	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
鶏の筋肉	0.01
その他の家きん[注21)]の筋肉	0.01
鶏の脂肪	0.05
その他の家きんの脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
その他の家きんの肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
その他の家きんの腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
その他の家きんの食用部分	0.05
鶏の卵	0.01
その他の家きんの卵	0.01
魚介類	0.04

注15)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注16)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注17)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

注18)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

注19)「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20)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注21)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

※1 りんご、西洋なし、マルメロ、びわ、キウィーの基準値については、果実全体に適用するものとする。

※2 もも、ネクタリン、あんず、すもも及びおうとうの基準値については、種子を除いた果実全体に適用するものとする。

府　食　第　４４８　号
平成２９年７月４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29年4月19日付け厚生労働省発生食0419第4号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたフルジオキソニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フルジオキソニルの一日摂取許容量を0.33 mg/kg体重/日、急性参照用量を2.5 mg/kg体重と設定する。

別 添

農薬・添加物評価書

フルジオキソニル

（第５版）

２０１７年７月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 5
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 6
○　食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿 10
○　要　約 11

Ⅰ．評価対象農薬・添加物の概要 12
１．用途 12
２．有効成分の一般名 12
３．化学名 12
４．分子式 12
５．分子量 12
６．構造式 12
７．開発及び評価要請の経緯 12

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 14
１．動物体内運命試験 14
（１）ラット 14
（２）ラット（青色物質の同定） 16
（３）ヤギ 17
（４）ニワトリ 18
２．植物体内運命試験 18
（１）稲 18
（２）小麦 19
（３）ぶどう 20
（４）トマト 21
（５）たまねぎ 21
（６）もも 21
（７）だいず 22
（８）ばれいしょ 22
（９）レタス 22
３．土壌中運命試験 23
（１）好気的土壌中運命試験① 23
（２）好気的土壌中運命試験② 23
（３）好気的及び好気的/嫌気的土壌中運命試験 24
（４）土壌吸着試験 24

４．水中運命試験 25
（１）加水分解試験 25
（２）水中光分解試験 25
５．土壌残留試験 26
６．作物等残留試験 26
（１）作物残留試験 26
（２）家畜残留試験 27
（３）魚介類における最大推定残留値 28
（４）推定摂取量 28
７．一般薬理試験 28
８．急性毒性試験 30
（１）急性毒性試験 30
（２）急性神経毒性試験 31
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 31
１０．亜急性毒性試験 32
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 32
（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 33
（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 34
（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 35
（５）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 36
（６）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K） 36
（７）90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 R） 36
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 37
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 37
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 38
（３）18 か月間発がん性試験（マウス）① 39
（４）18 か月間発がん性試験（マウス）② 39
１２．生殖発生毒性試験 41
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 41
（２）発生毒性試験（ラット） 41
（３）発生毒性試験（ウサギ） 42
１３．遺伝毒性試験 42
（１）原体 42
（２）フルジオキソニル（試薬）を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest .. 44
（３）フルジオキソニル（原体及び試薬）を用いた追加の復帰突然変異試験 44
（４）代謝物、分解物及び原体混在物 45
１４．その他の試験 47
（１）28 日間免疫毒性試験（マウス） 47

１５．耐性菌の選択 48
（１）真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について 48
（２）真菌に対する作用について 48
（３）耐性の伝達について 49

Ⅲ．食品健康影響評価 50

・別紙１：代謝物/分解物/原体混在物略称 60
・別紙２：検査値等略称 62
・別紙３：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用） 63
・別紙４：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用） 72
・別紙５：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用） 73
・別紙６：家畜残留試験成績 83
・別紙７：推定摂取量 85
・参照 87

＜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　 6 月　25 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0625006 号）、関係書類の接受（参照 2～11）
2007 年　 6 月　28 日 第 196 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　 7 月　11 日 第 22 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年　 8 月　 1 日 第 23 回農薬専門調査会総合評価第二部会
2008 年　11 月　18 日 第 45 回農薬専門調査会幹事会
2008 年　11 月　20 日 厚生労働大臣から添加物の指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 1120003 号）
2008 年　11 月　21 日 関係書類の接受（参照 12～18）
2008 年　11 月　27 日 第 264 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　12 月　15 日 第 65 回添加物専門調査会
2009 年　 1 月　21 日 第 47 回農薬専門調査会幹事会
2009 年　 2 月　 2 日 第 67 回添加物専門調査会
2009 年　 3 月　23 日 第 69 回添加物専門調査会
2009 年　 4 月　 9 日 第 281 回食品安全委員会（報告）
2009 年　 4 月　 9 日 から 5 月 8 日まで　国民からの意見・情報の募集
2009 年　 6 月　12 日 第 52 回農薬専門調査会幹事会
2009 年　 6 月　29 日 第 73 回添加物専門調査会
2009 年　 7 月　13 日 農薬専門調査会座長及び添加物専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2009 年　 7 月　16 日 第 294 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 19）

－第 2 版関係－

2009 年　 8 月　18 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：ピーマン、すいか及びにんじん）
2010 年　11 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 1110 第 8 号）
2010 年　11 月　12 日 関係書類の接受（参照 20～34）
2010 年　11 月　16 日 第 356 回食品安全委員会（要請事項説明）
2011 年　 4 月　21 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0421 第 1 号）、関係書類の接受（参照 35～41）
2011 年　 4 月　28 日 第 380 回食品安全委員会（要請事項説明）

2011 年　6 月　22 日 第 73 回農薬専門調査会幹事会
2011 年　6 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
2011 年　6 月　30 日 第 388 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 42）
2012 年　8 月　20 日 残留農薬基準告示（参照 43）

－第 3 版関係－

2012 年　7 月　26 日　インポートトレランス設定の要請（小豆類、そら豆等）
2013 年　1 月　17 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：ミニトマト及びメロン）
2013 年　8 月　19 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0819 第 6 号）
2013 年　8 月　20 日　関係書類の接受（参照 44～47）
2013 年　8 月　26 日　第 486 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年　11 月　11 日　第 493 回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）
2014 年　11 月　17 日　残留農薬基準告示（参照 48）

－第 4 版関係－

2015 年　6 月　23 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：ぶどう）及び魚介類への基準値設定依頼
2015 年　6 月　24 日　インポートトレランス設定の要請（その他のきく科野菜）
2016 年　1 月　4 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 0104 第 3 号）
2016 年　1 月　6 日　関係書類の接受（参照 49～68）
2016 年　1 月　12 日　第 590 回食品安全委員会（要請事項説明）
2016 年　2 月　24 日　第 51 回農薬専門調査会評価第四部会
2016 年　3 月　24 日　第 134 回農薬専門調査会幹事会
2016 年　4 月　5 日　第 601 回食品安全委員会（報告）
2016 年　4 月　6 日　から 5 月 5 日まで　国民からの意見・情報の募集
2016 年　5 月　11 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016 年　5 月　17 日　第 606 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 70）

－第 5 版関係－

2016 年　7 月　1 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：わけぎ、ブロッコリー等）

2017 年　4 月　19 日　厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0419 第 4 号）、関係資料の接受（参照 71～73）
2017 年　4 月　25 日　第 647 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　7 月　4 日　第 656 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＞

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）
小泉直子（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一
*：2007 年 2 月 1 日から
**：2007 年 4 月 1 日から

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉直子（委員長）
見上　彪（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*:2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）
小泉直子（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常
*：2011 年 1 月 13 日から

（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

（2017 年 1 月 6 日まで）
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

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
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）
林　　真（座長代理*）
赤池昭紀
石井康雄
泉　啓介
上路雅子
臼井健二
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
根岸友惠
平塚　明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史

江馬　眞	出川雅邦	山手丈至
大澤貫寿	長尾哲二	與語靖洋
太田敏博	中澤憲一	吉田　緑
大谷　浩	納屋聖人	若栗　忍
小澤正吾	成瀬一郎***	
小林裕子	西川秋佳**	
三枝順三	布柴達男	

*：2007年4月11日から
**：2007年4月25日から
***：2007年6月30日まで
****：2007年7月1日から

（2010年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉　啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田　清	與語靖洋
大谷　浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田　緑
川合是彰	布柴達男	若栗　忍
小林裕子	根岸友惠	
三枝順三***	根本信雄	

*：2009年1月19日まで
**：2009年4月10日から
***：2009年4月28日から

（2012年3月31日まで）

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

小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
小林裕子	根本信雄	吉田　緑
三枝順三	八田稔久	若栗　忍

*：2011 年 3 月 1 日まで

**：2011 年 3 月 1 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充

赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

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

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	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	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

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

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

＜第 51 回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿＞

豊田武士

〔調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〕[1]

伊藤清美（第 2 版）　　髙須伸二（第 4 版）

[1] 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

＜食品安全委員会添加物専門調査会専門委員名簿＞

（2009 年 7 月 16 日まで）

福島昭治（座長）	梅村隆志	中島恵美
山添　康（座長代理）	江馬　眞	林　　真
石塚真由美	久保田紀久枝	三森国敏
井上和秀	頭金正博	吉池信男
今井田克己	中江　大	

〈参考人〉

池　康嘉	森田明美

要　約

フェニルピロール系の殺菌剤である「フルジオキソニル」（CAS No. 131341-86-1）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（わけぎ、ブロッコリー等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ及びニワトリ）、植物体内運命（稲、小麦等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、フルジオキソニル投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症：ラット、腎症等：マウス）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び免疫毒性は認められなかった。遺伝毒性については、*in vitro* 染色体異常試験で陽性結果が得られ、また、復帰突然変異試験及び SOS Chromotest で陽性との文献報告があったが、復帰突然変異試験及び *in vivo* での全ての試験結果が陰性であったため、フルジオキソニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルジオキソニル（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量について用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

フルジオキソニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた薬理試験における最大無作用量 300 mg/kg 体重であった。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量は 500 mg/kg 体重であり、同投与量で認められた自発運動量の低下は軽微であったことから、食品安全委員会はラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量の 500 mg/kg 体重を根拠に追加の安全係数 2 を用いることが妥当であると判断した。したがって、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 2.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬・添加物の概要

１．用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）

２．有効成分の一般名

和名：フルジオキソニル

英名：fludioxonil（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)pyrrole-3-carbonitrile

CAS（No.131341-86-1）

和名：4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル

英名：4-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-yl)-1*H*-pyrrole-3-carbonitrile

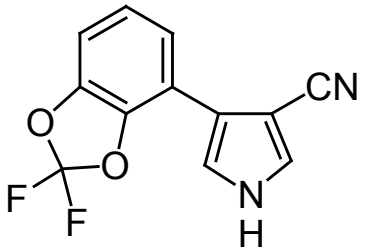
４．分子式

$C_{12}H_6F_2N_2O_2$

５．分子量

248.19

６．構造式



７．開発及び評価要請の経緯

フルジオキソニルは、1984 年にスイス国チバガイギー社（現 シンジェンタ社）が合成したフェニルピロール系の殺菌剤であり、主に植物体の表層に留まった状態で抗菌活性を発揮する。本剤は、糸状菌の原形質膜に作用してグリセロール生合成

を阻害することにより物質の透過性に影響を及ぼし、アミノ酸やグルコースの細胞内取り込みを阻害することで抗菌作用を示すことが示唆されている。我が国では1996 年に農薬登録され、水稲及び野菜類の種子消毒剤並びに各種野菜類への茎葉処理剤として使用されている。海外では、90 か国以上の国において登録されている。また、2011 年に国内において、防かび目的で収穫後の農作物に使用するための添加物として指定されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：わけぎ、ブロッコリー等）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ.1～4］は、フルジオキソニルのピロール環の 4 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr-^{14}C]フルジオキソニル」という。）又はフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C]フルジオキソニル」という。）を用いて実施された。残留放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からフルジオキソニルの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

１．動物体内運命試験

（１）ラット

①　吸収

ａ．血中濃度推移

Tif：RAIf ラット（一群雌 3 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 0.5 mg/kg 体重（以下［1.（1）］において「低用量」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。さらに、十分なデータを得るために、Tif：RAIf ラット（一群雌雄各 3 匹）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを低用量又は 100 mg/kg 体重（以下［1.（1）］において「高用量」という。）で単回経口投与した試験が実施された。

各投与群における血中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。（参照 2、3、12、49）

表１　血中薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/kg 体重）	0.5	0.5		100	
性別	雌	雄	雌	雄	雌
T_{max}（hr）	0.5	0.25	0.25	8	4
C_{max}（μg/g）	0.0302	0.0652	0.0268	4.5	3.2
$T_{Cmax/2}$（hr）	9	1	約 1	14.5	13
$AUC_{0\text{-}48h}$（hr・μg /g）	－	0.407	0.368	65.1	55.7

－：参照した資料に記載なし

ｂ．吸収率

胆汁中排泄試験［1.（1）④b.］から得られた胆汁及び尿中への排泄率の合計から、経口投与されたフルジオキソニルの吸収率は投与後 24 時間で少なくとも 60.3%、投与後 48 時間で少なくとも 77.5%と算出された。（参照 2、3、12、49）

②　分布

Tif：RAIf ラット（雌 10 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを低用量で単回

経口投与して、また、排泄試験［1.（1）④a.］に用いた動物の投与 168 時間後の組織を採取して、体内分布試験が実施された。さらに、十分なデータを得るために、Tif：RAIf ラット（一群雌雄各 12 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布について検討された。

低用量単回投与群の雌における組織中残留放射能濃度は、C_{max}時点（投与 0.5 時間後）で肝臓、腎臓、血漿及び肺を除き 0.05 μg/g 以下、1/2 C_{max}時点（投与 9 時間後）では、肝臓、腎臓及び血漿を除き 0.01 μg/g 以下であった。投与 168 時間後では、動物体中の総残留放射能は 0.06%TAR～0.17%TAR まで低下し、各組織中の残留量も急速に減少した。

雌雄に低用量又は高用量を投与した試験では、低用量群の T_{max}時点（0.25 時間）で、組織中残留放射能は雌雄の肝臓（1.05～1.08 μg/g）、腎臓（0.60～0.92 μg/g）、肺（0.12～0.22 μg/g）、血漿（0.16～0.18 μg/g）、雌の血液（0.10 μg/g）及び心臓（0.13 μg/g）を除き 0.1 μg/g 以下であった。高用量群の T_{max}時点（雄：8 時間、雌：4 時間）では、肝臓（11.5～12.8 μg/g）、腎臓（9.46～10.3 μg/g）及び腹部脂肪（2.70～7.28 μg/g）で比較的高かった。低用量群、高用量群とも、組織中残留放射能は経時的に二相性を示して減少したが、高用量群では低用量群と比較して明瞭ではなかった。（参照 2、3、12、49）

③ 代謝

排泄試験［1.（1）④］で得られた尿、糞及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中では代謝物 B（0.5%TAR～0.8%TAR）、C（0.5%TAR 以下～1.1%TAR）、D（0.6%TAR～1.0%TAR）、E（0.5%TAR～1.1%TAR）及び F（1.1%TAR～2.2%TAR）が、胆汁中では B（55.5%TAR）、C（0.2%TAR 以下）、D（2.1%TAR）及び E（1.7%TAR）が同定された。糞中ではこれらの代謝物は認められず、未変化のフルジオキソニル（1.5%TAR～12.2%TAR）が検出された。

以上の代謝物のほかに、尿から青色物質（フルジオキソニルの二量体）が検出された。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及び抱合（代謝物 B 及び C の生成）、②ピロール環の 5 位の水酸化及び抱合（代謝物 D 及び F の生成）並びに③ベンゾジオキソール環の水酸化及び抱合（代謝物 E の生成）であると推定された。（参照 2、3、12、49）

④ 排泄

ａ．尿、糞及び呼気中排泄

Tif：RAIf ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量の非標識体を 14 日間反復経口投与後に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを低用量で単回経口投与（以下［1.（1）④］におい

て「反復経口投与」という。）して排泄試験が実施された。

各投与群の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

投与後 168 時間で、糞中に 78%TAR～83%TAR、尿中に 13%TAR～20%TAR が排泄された。排泄率及び排泄経路には、性別及び投与量による差はみられなかった。反復経口投与群では、尿中への排泄率がやや低い傾向にあった。いずれの投与群でも、投与後 24 時間で 76%TAR～91%TAR、投与後 168 時間で 94%TAR～97%TAR が尿及び糞中に排泄された。この結果及び［1.(1)④b］の結果から腸肝循環は認められるものの、吸収された放射能は数日以内に完全に排泄された。

高用量群で測定された呼気への排泄は、雌雄とも投与後 48 時間で 0.01%TAR 未満であった。（参照 2、3、12、49）

表 2　尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量（mg/kg 体重）		0.5		100		0.5	
投与方法		単回経口		単回経口		反復経口	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間[a]	尿	15.6	15.9	15.8	17.6	12.9	14.1
	糞	75.1	64.2	69.0	58.7	77.1	74.2
	合計	90.7	80.1	84.8	76.3	90.0	88.3
投与後 168 時間[a]	尿	16.2	16.9	16.8	19.5	13.4	14.6
	糞	81.2	79.1	77.6	77.6	82.8	81.5
	合計	97.4	96.0	94.4	97.1	96.2	96.1

[a]：反復経口投与群では最終投与後の時間

b．胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Tif：RAIf ラット（一群雌 5 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 3 に示されている。

投与後 48 時間で、胆汁、尿及び糞中にそれぞれ 67.5%TAR、10.0%TAR 及び 14.3%TAR が排泄された。（参照 2、3、12、49）

表 3　胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	55.4	67.5
尿	4.85	10.0
糞	6.04	14.3
合計	66.3	91.8

（2）ラット（青色物質の同定）

ラットを用いたフルジオキソニルの亜急性毒性試験［10.(1)］及び慢性毒性/

発がん性併合試験［11.（2）］において尿の青色着色が認められたので、着色の程度及び原因を明らかにするために、着色物質の分析が行われた。

ラット慢性毒性/発がん性併合試験［11.（2）］の 1,000 ppm 及び 3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雌雄の尿を採取し、着色物質の同定が行われた。また、3,000 ppm 投与群の衛星群から選抜した雄に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを約 10～16 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与した後、24 時間尿を採取し、着色物質の同定が行われた。

その結果、青色物質は、フルジオキソニルの二量体であることが確認された。すなわち、ピロール環が代謝的酸化を受け、さらに化学的酸化によって二量体が生成するものと考えられた。また、胆汁中における主要代謝物である B をβ-グルクロニダーゼで加水分解した場合にも生成した。

この物質の着色の程度は用量に依存し、雌より雄の方が強かった。着色物質の排泄は投与開始後 3 か月で定常状態に達した。（参照 2、12、49）

（３）ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種/ヌビアン種交配種、2 匹）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 150 mg/日（103 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 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。尿、糞及び乳汁を、投与 2 日前からと殺まで連日採取し、最終投与 6 時間後にと殺して、臓器及び組織が採取された。

最終投与 6 時間後の血中残留放射能濃度は 0.47 及び 0.49 μg/g であり、臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓（5.37 及び 6.18 μg/g）及び腎臓（2.89 及び 2.92 μg/g）で高かった。乳汁中の残留放射能濃度は、投与中徐々に上昇し、投与 4 日に 1.64 及び 2.92 μg/g に達した。他の可食組織中の残留放射能濃度は、全て血中濃度より低かった。

乳汁中の主要代謝物は D（64.6%TRR、1.32 μg/g）及び C（又は F）（13.8%TRR、0.28 μg/g）であり、腎臓中の主要代謝物は D（22.8%TRR、0.67 μg/g）及び B（14.9%TRR、0.44 μg/g）で、ほかに代謝物 C（又は F）、E 及び未変化のフルジオキソニル（いずれも 10%TRR 未満）が検出された。肝臓及び腹膜脂肪中では未変化のフルジオキソニルのみが、それぞれ 13.9%TRR 及び 82.6%TRR 認められた。テンダーロイン中残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニル（23.6%TRR～42.7%TRR）で、ほかに代謝物 B（2.3%TRR）、代謝物 C（又は F）（7.2%TRR～21.8%TRR）、代謝物 D 及び E（合計 5.6%TRR）が検出された。

投与放射能の大部分が糞中（51%TAR～60%TAR）及び尿中（15%TAR～23%TAR）に排泄され、総回収率（胃腸管内容物を含む）は 94%～98%であった。

主要代謝経路は、①ピロール環の 2 位の水酸化及びグルクロン酸抱合（代謝物 B の生成）、②ベンゾジオキソール環の 7 位の水酸化及びグルクロン酸抱合（代謝物 E の生成）、③代謝物 E の代謝による腎臓中の安定なアグリコンの生成、

④ピロール環の 5 位の水酸化及びグルクロン酸抱合（代謝物 D の生成）、⑤ピロール環の 2 位又は 5 位の硫酸抱合（代謝物 C 又は F の生成）であると考えられた。（参照 2、4、12、49）

（４）ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、5 羽）に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 10 mg/羽/日（平均飼料中濃度 88 mg/kg に相当）の用量で 8 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。卵及び排泄物を投与 2 日前から投与 8 日まで毎日採取し、最終投与 6 時間後にと殺して、臓器及び組織が採取された。

最終投与 6 時間後における血漿及び全血中放射能濃度は、それぞれ 2.45 及び 1.78 μg/g であった。臓器及び組織中放射能濃度は、砂嚢（10.9 μg/g）、肝臓（8.95 μg/g）及び腎臓（5.27 μg/g）で高く、胸筋、大腿筋及び腹膜脂肪では 1 μg/g 未満であった。

卵黄中残留放射能濃度は、投与 2 日（0.41 μg/g）から経時的に上昇し、投与 8 日には 2.22 μg/g に達した。卵白中放射能濃度は投与 2 日に 0.035 μg/g に達した後は投与 8 日までほとんど変化しなかった。

筋及び皮膚/脂肪中放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニル（7.9%TRR～28.9%TRR）及び代謝物 V（10.7%TRR～30.3%TRR、0.012～0.036 μg/g）であった。肝臓では未変化のフルジオキソニル、代謝物 B（又は D）、K、P、T、U、V、W 及び X（いずれも 6%TRR 未満）が、腎臓では未変化のフルジオキソニル、代謝物 B（又は D）、U、V 及び X（いずれも 5%TRR 未満）が検出された。卵白中の主要代謝物は T（28.3%TRR、0.015 μg/g）で、ほかに C（又は F）、K、U、V 及び W（いずれも 7%TRR 未満）が検出され、卵黄中の主要代謝物は V（42.2%TRR、0.780 μg/g）及び C（又は F）（14.0%TRR、0.258 μg/g）で、ほかに未変化のフルジオキソニル、代謝物 K、T、U 及び W（いずれも 10%TRR 未満）が検出された。

投与放射能の大部分（89%TAR～112%TAR）が排泄物中に排泄された。（参照 4、24、49）

２．植物体内運命試験

（１）稲

稲（品種：Labonnet）の種もみを[pyr-^{14}C]フルジオキソニルの 267 mg ai/L 溶液に浸漬処理し、播種 38 日後（成熟度 25%）、76 日後（成熟度 50%）及び 152 日後（収穫期）に植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。播種直後及び植物試料採取時に、播種地点から 5～10 cm 離れた位置から深さ 6 インチ（約 15 cm）の土壌試料が採取された。

稲体各部及び土壌の残留放射能濃度は表 4 に示されている。

浸漬直後の種もみ中の残留放射能濃度は 65.2 mg/kg であった。収穫時（播種

152 日後）の稲体各部の残留放射能濃度は検出限界（0.002 mg/kg）以下に減少し、残留量は極めて低かった。土壌中の残留放射能濃度は収穫時にはやや増加し、種もみから[pyr-^{14}C]フルジオキソニルが徐々に土壌中へ浸出することが想定された。（参照 2、12、49）

表 4　稲体各部及び土壌の残留放射能濃度（mg/kg）

試料	植物体全体	茎	もみ殻	穀粒	土壌
播種 38 日後	0.004	－	－	－	<0.001
播種 152 日後	－	<0.002	0.002	<0.002	0.005

－：検出せず

（２）小麦

春小麦（品種不明）の種子に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを約 15 g ai/ha の用量で粉衣処理した後、ビーカーに播種して温室栽培又はほ場に播種して栽培した。温室栽培した植物は播種 11～53 日後に、ほ場栽培した植物は播種 48 日後（出穂期）、83 日後（乳熟期）及び 106 日後（登熟期）にそれぞれ植物試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。植物試料採取時に土壌試料（深さ 30 cm）が採取された。また、無処理種子を播種し、1 か月間温室で栽培した後、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを植物体 1 本当たり 2 μL（160 μg）の割合で土壌表面から約 10 cm 離れた茎に注入し、注入 69 日後に植物試料が採取された。

温室試験、ほ場試験及び茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布はそれぞれ表 5、6 及び 7 に示されている。

温室試験では、約 80%TAR が土壌中に認められ、その大部分が未変化のフルジオキソニルであった。植物体及び土壌における非抽出性放射能は、処理後時間の経過とともに増加した。

ほ場試験における収穫時の植物体各部の総残留放射能濃度は極めて低く（0.003～0.015 mg/kg）、代謝物の同定が困難であったため、茎部注入試料を用いて代謝物の同定が行われた。その結果、各部の残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニルであり、茎葉で 49.2%TRR、もみ殻で 48.6%TRR、穀粒で 35.5%TRR 検出された。各試料に代謝物として G、H、I、J 及び K が少量（0.3%TRR～2.5%TRR）認められ、茎葉からは代謝物 P が同定された。（参照 2、4、12、49）

表 5　温室試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能		フルジオキソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	%TAR	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 11 日後	茎葉	0.315	0.9	0.005	96.4	3.6
	根部	8.64	22.6	2.85	86.3	13.7
	土壌	0.015	78.2	0.013	96.7	3.3
播種 53 日後	茎葉	0.056	3.1	<0.001	77.7	22.3
	根部	1.95	13.0	0.203	32.2	67.8
	土壌	0.016	82.6	0.010	83.0	17.0

表 6　ほ場試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	フルジオキソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
播種 48 日後	茎葉	0.005	NA	80.0	35.5
	土壌（上層部 *）	0.035	0.017	77.1	29.4
播種 106 日後	茎葉	0.015	NA	54.7	63.2
	もみ殻	0.005	NA	NA	NA
	穀粒	0.003	NA	NA	NA
	土壌（上層部 *）	0.048	0.017	59.2	43.1

NA：分析せず　*：土壌深度＝0~5 cm

表 7　茎部注入試験における各試料の総残留放射能及び放射能分布

試料		総残留放射能	フルジオキソニル	抽出性放射能	非抽出性放射能
		mg/kg	mg/kg	%TRR	%TRR
注入 69 日後	穀粒	0.463	0.193	80.0	19.9
	もみ殻	8.81	4.20	90.0	10.0
	茎葉	75.5	41.2	85.3	14.7

（3）ぶどう

野外のぶどう（品種不明）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 500 g ai/ha の用量で 3 週間間隔で 3 回散布し、最終散布 0.5 時間後、14 日後及び 35 日後（成熟期）に葉及び果実試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。果実の一部は搾汁され、果汁の一部はワインに加工された。各植物試料採取時には、土壌試料が採取された。

最終散布 35 日後における植物体各部の総残留放射能濃度は、葉で 5.24 mg/kg、果実全体で 2.79 mg/kg であった。土壌中の残留放射能濃度は、0～5 cm 層で 0.796 mg/kg、5～10 cm 層で 0.090 mg/kg、10～20 cm 層で 0.020 mg/kg であった。

各試料の残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニルであり、果実全体で 70.3%TRR、葉で 69.1%TRR、土壌で 53.8%TRR～68.4%TRR 検出された。ワイン中の総残留放射能濃度は 0.432 mg/kg であり、78.9%TRR が未変化のフルジオキソニルであった。収穫時の果実中に代謝物として G、H、I、I の配糖体（N）、P、T 及び T 水酸化物が少量（0.2%TRR～1.7%TRR）認められた。（参照 2、4、12、49）

（４）トマト

トマト（品種不明）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 750 g ai/ha の用量で 2 週間間隔で 3 回散布し、1 回目散布直後（0 日後）、3 回目散布直後（1 回目散布 28 日後）及び 1 回目散布 68 日後（収穫時）に、果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

収穫時における総残留放射能濃度は、果実で 0.279 mg/kg、葉で 7.06 mg/kg であった。果実及び葉における主要残留成分は未変化のフルジオキソニルであり、それぞれ 73.2%TRR（0.204 mg/kg）及び 68.8%TRR（4.86 mg/kg）検出された。収穫時の果実中に、代謝物 G、H、L 及び M が少量（0.3%TRR～1.6%TRR）認められた。（参照 2、4、12、49）

（５）たまねぎ

たまねぎ（品種不明）に[phe-^{14}C]フルジオキソニルを 1,120 g ai/ha（慣行量）又は 5,580 g ai/ha（5 倍量）の用量で 14 日間隔で 2 回茎葉散布し、各散布の 2 時間後、2 回目散布 7 日後（早期）、14 日後（成熟期）及び 28 日後（遅延期）に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

慣行量散布区では、早期、成熟期及び遅延期における試料中の総残留放射能濃度は、それぞれ 1.80、1.57 及び 0.976 mg/kg であり、そのうち未変化のフルジオキソニルがそれぞれ 38.4%TRR、36.6%TRR 及び 12.0%TRR 検出された。5 倍量散布区では、フルジオキソニルの代謝がやや遅かった。代謝物として G、I、K、P、R 及び T が少量（0.5%TRR～7.9%TRR）認められた。（参照 2、4、12、49）

（６）もも

もも（品種：Reliance 又は Tra-Zee）の木に[pyr-^{14}C]フルジオキソニル 840 g ai/ha（1 倍量）の用量を 3 回に分けて、又はその 10 倍量を 2～3 回に分けて散布し、最終散布 28 日後又は 114 日後に果実及び葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料の総残留放射能濃度は、1 倍量散布区の最終散布 28 日後の成熟果実で 0.083 mg/kg、成熟葉で 3.52 mg/kg、10 倍量散布区では、最終散布 28 日後の成熟果実で 0.977 mg/kg、成熟葉で 45.8 mg/kg、最終散布 114 日後の成熟果実で

0.255 mg/kg、成熟葉で 37.7 mg/kg であった。

成熟果実における主要残留成分は未変化のフルジオキソニルであり、1 倍量散布区で 22%TRR、10 倍量散布区では 35.6%TRR～61.6%TRR 検出された。主要代謝物はグルコース抱合体（3.7%TRR～11.0%TRR）で、ほかに代謝物 T（0.8%TRR～3.7%TRR）、R（2.3%TRR～5.6%TRR）、G 及び I（合わせて 3.6%TRR～5.3%TRR）が認められた。成熟葉でも果実試料でみられたものと同様の代謝物が認められた。（参照　、4、12、49）

（７）だいず

だいず（系統：3474）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 0.05 g ai/kg 種子（慣行量）の用量で種子処理した後、砂壌土を充填したポットに播種し、播種 28 日後（第 6 節形成期）及び 38 日後（開花中期）に茎葉を、133 日後（成熟期）にさや及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、28 日後の茎葉で 0.096 mg/kg、38 日後の茎葉で 0.041 mg/kg、133 日後の子実（乾燥）で 0.015 mg/kg であった。いずれの試料中にもフルジオキソニルは検出されず、代謝物はいずれも 0.01 mg/kg 未満であった。（参照 20、21、49）

（８）ばれいしょ

ばれいしょ（品種：Bintje）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 0.025 g ai/kg 塊茎の用量で種いも処理し、乾燥後にほ場に植え付け、植付け 40 日後に茎葉及び種いもを、71 及び 95 日後（収穫期）に茎葉及び新生塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度は、茎葉では 0.019～0.024 mg/kg、新生塊茎では 0.006 mg/kg であった。新生塊茎の皮の残留放射能のうち 44.4%TRR が未変化のフルジオキソニルで、そのほかは 4%TRR 未満の未同定画分であった。また、皮を除いた塊茎中の放射能濃度は低く、分析は困難であった。（参照 20、　、49）

（９）レタス

レタス（品種：Iceberb Floreal）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 200 g ai/ha（通常量）又は 600 g ai/ha（3 倍量）の用量で、定植 9、18 及び 29 日後に 3 回処理し、最終処理 1 時間後及び 6 日後に幼球を、13 日後に成熟レタスを採取して、植物体内運命試験が実施された。

通常処理量区における残留放射能濃度は、最終処理 1 時間後及び 6 日後の幼球で 5.33 及び 1.31 mg/kg、13 日後の成熟レタスで 0.638 mg/kg であった。いずれの試料においても残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニルで、13 日後には 53.7%TRR（0.343 mg/kg）検出された。代謝物として K、P、I のグルコース抱合体（代謝物 N）、T のグルコース抱合体、フルジオキソニルの乳酸抱

合体及び代謝物 R を含む複数成分の混合物が認められたが、いずれも 3.5%TRR 以下であった。3 倍量処理区においてもフルジオキソニルの割合が高く、代謝物は通常処理量区と同様のものが検出されたが、2.6%TRR 以下であった。（参照 20、23、49）

フルジオキソニルの植物における主な代謝経路として、①ピロール環の酸化（代謝物 G、H 及び P の生成）、②ピロール環の開裂（代謝物 I、J、K、M、R 及び T の生成）、③代謝物 G のピロール環の還元及びその後の酸化（代謝物 L の生成）及び④グルコース抱合体の形成（代謝物 I の配糖体及びフルジオキソニルの酸化物の配糖体の生成）が考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験①

埴壌土（スイス）に[phe-^{14}C]フルジオキソニルを 0.2、0.4 又は 0.8 mg/kg 乾土となるように処理し、暗条件下、20±2℃で 363 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

各処理区の処理 363 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 8 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 102%TAR～106%TAR から処理 363 日後には 30.4%TAR～43.3%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.55%TAR～1.02%TAR から 24.9%TAR～26.5%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は、0.2、0.4 及び 0.8 mg/kg 処理区でそれぞれ 2.57%TAR、4.83%TAR 及び 3.00%TAR であった。主要分解物は $^{14}CO_2$ であり、処理 363 日後に 32.4%TAR～44.9%TAR 検出されたが、$^{14}CO_2$ 以外の揮発性放射能は認められなかった。（参照 2）

表 8　各処理区の処理 363 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

処理区	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg
フルジオキソニル（%TAR）	29.0	41.6	31.2
$^{14}CO_2$（%TAR）	44.9	32.4	38.6
未同定抽出物（%TAR）	1.36	1.89	1.88
非抽出物（%TAR）	26.5	24.7	26.3
推定半減期（日）	143	220	183

（２）好気的土壌中運命試験②

砂壌土（スイス）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 0.2 mg/kg 乾土となるように処理し、暗条件下、20±2℃又は 30±2℃で 84 日間インキュベートして好気的土壌中運命試験が実施された。

処理 84 日後の各条件下の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 9 に示されている。

抽出性放射能は、試験開始時の 98%TAR から処理 84 日後には 52%TAR～69%TAR へと減少し、非抽出性放射能は 0.5%TAR から 18%TAR～29%TAR へと増加した。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は 2.3%TAR～2.7%TAR であった。$^{14}CO_2$以外の揮発性放射能は認められなかった。（参照 2）

表 9　処理 84 日後の各温度条件下の土壌における放射能分布及び推定半減期

温度条件（℃）	20	30
フルジオキソニル（%TAR）	65.4	46.6
$^{14}CO_2$（%TAR）	11.1	16.1
未同定抽出物（%TAR）	4.0	5.3
非抽出物（%TAR）	18.0	28.6
推定半減期（日）	151	79

（３）好気的及び好気的/嫌気的土壌中運命試験

砂壌土（スイス）に[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 0.2 mg/kg 乾土となるように処理し、好気的試験では 364 日間好気的条件で、好気的/嫌気的試験では 28 日間好気的条件でインキュベートした後、湛水し、窒素通気により嫌気的条件として、62 日間インキュベートした。インキュベーションは、暗条件下、20±2℃で行った。

処理 90 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期は表 10 に示されている。未同定抽出物のうち、単一画分の最大値は好気的条件下における 2.6%TAR であった。$^{14}CO_2$以外の揮発性放射能は認められなかった。嫌気的条件下では、好気的条件と比較してフルジオキソニルの分解が遅かった。（参照 2）

表 10　処理 90 日後の土壌における放射能分布及び推定半減期

試験条件	好気的土壌	好気/嫌気的土壌
フルジオキソニル（%TAR）	77.0	84.8
$^{14}CO_2$（%TAR）	8.4	2.9
未同定抽出物（%TAR）	2.3	2.9
非抽出物（%TAR）	13.4	11.9
推定半減期（日）	313	－

－：算出できず

（４）土壌吸着試験

4 種類の国内土壌［軽埴土（福島）、砂壌土（宮崎）、砂質埴壌土（愛知）及びシルト質埴壌土（熊本）］を用いて、土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads}は 21.9～475 であり、有機炭素含有率により補正

した吸着係数 Koc は 1,470～3,680 であった。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5.0（酢酸緩衝液）、pH 7.0（オルトデヒドロリン酸緩衝液）及び pH 9.0（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを約 1 mg/L となるように添加し、25℃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。

各緩衝液中で、フルジオキソニルは 30 日間安定であった。（参照 2、12）

（２）水中光分解試験

①　蒸留水及び自然水中光分解試験

滅菌蒸留水及び自然水（河川水、埼玉、pH 7.1）に、フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25℃で 168 時間キセノン光（紫外部：光強度 50 W/m^2、波長 300～400 nm、紫外・可視全体：光強度 950 W/m^2、波長 300～800 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水及び自然水中で、照射 168 時間後のフルジオキソニルの濃度は、それぞれ 0.16 及び 0.039 mg/L、推定半減期は、それぞれ 69 及び 39 日と算出された。（参照 2、12）

②　滅菌緩衝液中光分解試験（[phe-^{14}C]フルジオキソニル）

高純度水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]フルジオキソニルを 0.5 mg/L となるように添加した後、24.4～25.5℃で 30 日間キセノン光（光強度：18.9 W/m^2、波長：290～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキソニルは経時的に減少し、照射 30 日後には認められなかった。主要分解物として R、S 及び T がそれぞれ最大 10.4%TAR（照射 6 日後）、5.3%TAR（照射 6 日後）及び 5.3%TAR（照射 13 日後）検出された。$^{14}CO_2$は経時的に増加し、照射 30 日後には約 20%TAR に達し、分解物は最終的には無機化されることが示された。推定半減期は 3.51 日（東京、春季自然太陽光換算：約 8.54 日）と算出された。（参照 2、12）

③　滅菌緩衝液中光分解試験（[pyr-^{14}C]フルジオキソニル）

蒸留水を用いた pH 7 の滅菌緩衝液に、[pyr-^{14}C]フルジオキソニルを 1 mg/L となるように添加した後、25±1℃で 7 日間キセノン光（光強度：140 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキソニルは経時的に減少（照射 7 日後で 12.5%TAR）し、分解物が漸増した。主要分解物として R、S 及び T が、照射 7 日後にそれぞれ 15.1%TAR、7.3%TAR 及び 12.4%TAR 検出された。$^{14}CO_2$は照射 7 日後で約 5%TAR 検出された。推定半減期は 1.99 日（東京、春季自然太陽光換算：約 35.9

日）と算出された。（参照 2、12）

④　滅菌自然水中光分解試験

滅菌自然水（池水、スイス、pH 8.03）に、[phe-^{14}C]フルジオキソニルを 0.89 mg/L となるように添加した後、24.4℃で 22 日間キセノン光（光強度：29.1 W/m^2、波長：300～400 nm）を照射して、水中光分解試験が実施された。

未変化のフルジオキソニルは照射 7 日後で 0.7%TAR にまで減少した。主要分解物として R、K 及び I がそれぞれ最大 32.6%TAR（照射 1 日後）、8.3%TAR（照射 2 日後）及び 4.6%TAR（照射 18 日後）検出された。照射 22 日後には、分解物 R は 9.1%TAR に減少し、$^{14}CO_2$が約 28%TAR 検出された。推定半減期は 0.705 日（東京、春季自然太陽光換算：約 2.63 日）と算出された。自然水中の推定分解経路は、ピロール環のエポキシ化及び加水分解による分解物 R の生成であり、その後分解物 I から K へと分解すると考えられた。（参照 2、12）

５．土壌残留試験

沖積土・埴壌土（新潟）、火山灰土・埴壌土（栃木①、鳥取②）、洪積土・埴壌土（和歌山）及び沖積土・埴壌土（新潟）を用いて、フルジオキソニル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 11 に示されている。（参照 2）

表 11　土壌残留試験成績

試験		濃度 1)	土壌	推定半減期（日）
				フルジオキソニル
容器内試験	湛水状態	0.1 mg/kg	沖積土・埴壌土	181
			火山灰土・埴壌土①	46
	畑水分状態	0.6 mg/kg	火山灰土・埴壌土②	87.5
			洪積土・埴壌土	84.3
ほ場試験	水田状態	100 g ai/ha	沖積土・埴壌土	2.0
			火山灰土・埴壌土①	11.2
	畑地状態	60 g ai/ha ×5	火山灰土・埴壌土②	36.7
			洪積土・埴壌土	59.6

1)：容器内試験では純品、ほ場試験の水田状態では 50%水和剤、畑地状態では 20%フロアブル剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

国内において、水稲、いんげん等を用いて、フルジオキソニルを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。フルジオキソニルの最大残留値は、最終散布

60 日後に収穫したオリーブ（葉）で認められた 47.1 mg/kg であった。

海外において、かんきつ類、核果類、仁果類等を用いて、フルジオキソニル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 及び 5 に示されている。フルジオキソニルの最大残留値は、農薬としては最終散布 7～8 日後に収穫したさやいんげん（さや+子実）で認められた 0.41 mg/kg、添加物としては処理当日にキウイフルーツで認められた 13.9 mg/kg であった。（参照 2、12、45、46、47、49、55、72、73）

（２）家畜残留試験

①　産卵鶏

産卵鶏（ロードアイランドレッド種、一群雌 10 羽）に、フルジオキソニルを 0.3、0.9 及び 3.0 mg/羽/日［0.16、0.48 及び 1.59 mg/kg 体重/日；1.5（1 倍用量）、4.64（3 倍用量）及び 15.4（10 倍用量）mg/kg 飼料に相当］の用量で 28 日間カプセル経口投与し、卵は投与 28 日まで 1 日 2 回（9 時及び 15 時）、臓器及び組織は最終投与約 6 時間後に採取して家畜残留試験が実施された。なお、フルジオキソニル及び代謝物は全て代謝物 K に転換して測定され、残留値はフルジオキソニルに換算された。

結果は別紙 6-①に示されている。

フルジオキソニルの最大残留値は、投与 28 日に採取した肝臓における 0.284 μg/g であった。（参照 20、25、49）

②　乳牛①

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、フルジオキソニルを 0.55（1 倍用量）、1.6（3 倍用量）及び 5.5（10 倍用量）mg/kg 飼料の用量で 28～30 日間カプセル経口投与し、乳汁は投与期間中毎日 2 回（午前及び午後）、臓器及び組織は最終投与 20～24 時間後に採取して家畜残留試験が実施された。なお、フルジオキソニル及び代謝物は全て代謝物 K に転換して測定され、残留値はフルジオキソニルに換算された。

結果は別紙 6-②に示されている。

フルジオキソニルの最大残留値は、投与 14 日に採取した乳汁の 0.019 μg/g であった。投与 28～30 日に採取した臓器及び組織中の残留値はいずれも定量限界未満であった。（参照 49、56）

③　乳牛②

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、フルジオキソニルを 20（36 倍用量）及び 100（180 倍用量）mg/kg 飼料の用量で 28 日間カプセル経口投与し、乳汁は投与期間中毎日 2 回（午前及び午後）、臓器及び組織は最終投与 22～24 時間後に採取して家畜残留試験が実施された。なお、フルジオキソニル及び代謝

物は全て代謝物 K に転換して測定され、残留値はフルジオキソニルに換算された。
結果は別紙 6-③に示されている。
フルジオキソニルの最大残留値は、投与 28 日に採取した肝臓の 0.349 μg/g であった。（参照 49、57）

（３）魚介類における最大推定残留値

フルジオキソニルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。
フルジオキソニルの水産 PEC は 0.022 μg/L、BCF は 366（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.040 mg/kg であった。（参照 49、58、59）

（４）推定摂取量

別紙 3～6 の作物残留試験及び家畜残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、フルジオキソニル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 12 に示されている（別紙 7 参照）。
なお、本推定摂取量の算定は、農薬として使用した場合は、登録されている又は申請された使用方法からフルジオキソニルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 12　食品中より摂取されるフルジオキソニルの推定摂取量

	国民平均 （体重：55.1 kg）	小児(1～6 歳) （体重：16.5 kg）	妊婦 （体重：58.5 kg）	高齢者(65 歳以上) （体重：56.1 kg）
摂取量 （μg/人/日）	1,090	654	971	1,190

７．一般薬理試験

フルジオキソニルのラット、マウス等を用いた一般薬理試験が実施された。
結果は表 13 に示されている。（参照 2、12、49）

表 13　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数／群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 12	0、300、1,000、3,000 （経口）[1)]	300	1,000	1,000 mg/kg 体重以上でグルーミング回数減少（投与 30 分後）、触反応低下及びとんぼか

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
							えり試験の着地失敗(投与 60 分後)、握力低下（投与 120 分後）、散瞳（投与 240 分後）3,000 mg/kg 体重で受動性低下、振戦、視認性低下、反応性低下、やや弛緩状態の体姿勢、歩行異常、四肢筋の緊張低下、正向反射消失、呼吸数増加、疼痛反応低下
	運動協調性筋弛緩作用 (Rota-rod 法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、3,000 （経口）[1]	1,000	3,000	落下動物数増加
	運動協調性筋弛緩作用 (斜板法)	ICR マウス	雄 11	0、300、1,000、3,000、10,000 （経口）[1]	3,000	10,000	落下動物数増加
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 12	0、30、100、300 （経口）[1]	100	300	睡眠時間延長
	体温	Wistar ラット	雄 8	0、300、1,000、3,000 （経口）[1]	1,000	3,000	0.6～1.4℃の体温下降
呼吸・循環器系	呼吸数、心電図、心拍数、血圧、血流量、ACh 及び NA による血圧反応	ビーグル犬	雄 3	0、5,000 （腹腔内）[2]	1,000 [3]	5,000	5,000 mg/kg 体重で呼吸振幅減少傾向、ACh による降圧反応を抑制
自律神経系	摘出回腸 (マグヌス法)	Hartley モルモット	雄 4	1×10^{-6}、1×10^{-5}、1×10^{-4}、1×10^{-3} (g/mL) (*in vitro*)	1×10^{-5} (g/mL)	1×10^{-4} (g/mL)	1×10^{-4} g/mL 以上で His による収縮を抑制
消化器系	腸管輸送能	ICR マウス	雄 11~12	0、300、1,000、3,000、10,000 （経口）[1]	3,000	10,000	40%の抑制
血液	血液凝固能	Wistar ラット	雄 7~8	0、300、1,000、3,000、10,000 （経口）[1]	3,000	10,000	APTT 短縮

[1]：溶媒として 0.5%CMC 水溶液を使用
[2]：溶媒として 0.5%CMC 生理食塩液を使用
[3]：予備試験の結果から引用

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

フルジオキソニル（原体）、フルジオキソニルの代謝物 I、K、P 及び S、分解物 R 並びに原体混在物 AA、BB 及び CC のラット又はマウスを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 14 及び 15 に示されている。（参照 2、12、49）

表 14　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で軟便（投与 1 時間後） 死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重で軟便（投与 1 時間後） 死亡例なし
経皮	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、体重増加抑制 死亡例なし
吸入	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	LC_{50}（mg/L）		立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、体重増加抑制 死亡例なし
		>2.64	>2.64	

表 15　急性毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 I	経口	Tif:RAI ラット 雌 5 匹		1,140	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、運動失調、振戦、開口障害 2,000 mg/kg 体重で死亡例
代謝物 K	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、下痢 死亡例なし
代謝物 P	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下、呼吸雑音、チアノーゼ、腹部膨満 死亡例なし
代謝物 S	経口	Tif:RAIf ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、円背位、呼吸困難、自発運動低下 死亡例なし
分解物 R	経口	Hanlbm:WIST ラット	>2,000	>2,000	円背位、自発運動低下、筋緊張低下、立毛、体温低下、

		雌雄各 5 匹			眼瞼下垂、体重減少 死亡例なし
原体混在物 AA	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難 死亡例なし
原体混在物 BB	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下 死亡例なし
原体混在物 CC	経口	Tif:RAI ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難、自発運動低下 死亡例なし

／：実施されず

（２）急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、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。

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に示されている。

詳細な機能検査、脳重量及び大きさの計測並びに病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連した変化は認められなかった。自発運動量の測定では、試験 0 日（投与 6 時間後）に 500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重以上投与群の雌で総運動量及び歩行運動量の有意な減少が認められたが、試験 7 日及び 14 日にはいずれの投与群でも変化はみられなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,000 mg/kg 体重以上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 500 mg/kg 体重未満、雌で 500 mg/kg 体重であると考えられた。明らかな急性神経毒性は認められなかった。（参照 49、50）

表 16　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重	・体重減少（投与 1 日後）	・体重減少（投与 1 日後）/体重増加抑制（投与 2 日後以降）
1,000 mg/kg 体重以上	・体重増加抑制（投与 1 日後）及び摂餌量減少（投与 0~1 日）	・摂餌量減少（投与 0~1 日） ・自発運動量減少（投与 6 時間後）
500 mg/kg 体重以上	・自発運動量減少（投与 6 時間後）	500 mg/kg 体重 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 ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、適用 1 時間後でウサギの結膜に軽度の発赤及び浮腫が認められたが、48 時間後には消失し、眼に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚においてもパッチ除去 1 時間後で軽度の紅斑及び浮腫が認められたが、浮腫は 24 時間後に、紅斑は 72 時

間後に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられた。（参照 2、12）

Pirbright White モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、Maximization 法で感作性は陰性であった。（参照 2、12）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000、7,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		10	100	1,000	7,000	20,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.8	6.6	64	428	1,280
	雌	1.0	7.1	70	462	1,290

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

7,000 ppm 以上投与群の雌雄で変色尿（琥珀色、褐色、青色又は緑色）、尾、骨盤周囲、胃粘膜、腎臓等に青色色素沈着が観察された。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.⑵］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、組織障害を示唆する所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。1,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄で観察された小葉中心性肝細胞肥大は、その発現頻度に有意差はみられなかったことから毒性影響とは考えられなかった。1,000 ppm 投与群の雌で観察された食餌効率の低下は、投与初期に一過性に観察されたことから毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 以上投与群の雄で慢性腎症等が、雌で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：64 mg/kg 体重/日、雌：70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5～8、10、12、49）

表 18　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・食餌効率低下 ・BUN 及び GGT 増加 ・Glu 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・Ht、MCV 及び MCH 減少 ・BUN、T.Bil、GGT 及び ALP 増加 ・Glu 減少 ・肝対脳重量比増加 ・腎比重量増加 ・慢性腎症、腎慢性活動性炎症
7,000 ppm 以上	・T.Bil 及び T.Chol 増加 ・尿中 Bil 陽性 ・肝及び腎比重量[2]増加 ・慢性腎症、腎慢性活動性炎症	・体重増加抑制及び摂餌量減少（投与 1 週以降） ・食餌効率低下 ・Hb 減少 ・T.Chol 増加 ・蓄積尿量減少 ・尿中 Bil 陽性 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000、3,000 及び 7,000 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（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		10	100	1,000	3,000	7,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.3	13.9	144	445	1,050
	雌	1.9	17.0	178	559	1,310

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄で変色尿（緑色、青色及び褐色）及び骨盤周囲の青色色素沈着が、7,000 ppm 投与群の雌雄で胃粘膜及び腎臓に青色色素沈着が認められた。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.⑵］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、病理組織学的検査では、組織障害を示唆する所見は認められなかったことから、本試験で認められた青色色素沈着は毒性学的に意義のないものと考えられた。3,000 ppm 投与群の雌に観察された肝比重量増加は、関連する病理組織学的変化を伴わないこと

[2] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

から毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で腎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：445 mg/kg 体重/日、雌：559 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、5～8、10、12、49）

表 20　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・肝比重量及び対脳重量比増加 ・腎症 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制（投与 9 週以降） ・肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加 ・胸腺絶対重量及び対脳重量比減少 ・腎症 ・小葉中心性肝細胞肥大
3,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4～6 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 15,000/10,000 ppm[3]：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。対照群及び 15,000/10,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹については、投与期間終了後 4 週間の回復試験に用いられた。

表 21　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		200	2,000	15,000/10,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	6.2	60.0	291
	雌	6.2	59.3	337

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

2,000 ppm 以上投与群の雌雄に、糞の青色化及び腸粘膜に緑色内容物が観察された。しかし、関連した病理組織学的所見は認められず、回復試験では全く認められないことから、これは腸内に残存しているフルジオキソニル及びその代謝物によるものと考えられた。15,000/10,000 ppm 投与群で認められた毒性所見には、いずれも回復傾向がみられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で下痢が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（6.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、5～10、12、49）

[3] 最高用量を 15,000 ppm として投与が開始されたが、顕著な体重及び摂餌量の減少がみられたため、投与 18 日以降、投与量が 10,000 ppm に引き下げられた。

表 22　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
15,000/10,000 ppm	・体重減少 §1（投与 1~3 週）、体重増加抑制（投与 4 週以降） ・肝絶対及び比重量増加 ・胆管増生程度増強	・体重減少 §2（投与 1~3 週）、体重増加抑制 §2(投与 4 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	・下痢 a（投与 26 日以降）	・下痢 b（投与 32 日以降）
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：投与 1 週では統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
§2：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。
a：15,000/10,000 ppm 投与群では投与 7 日以降
b：15,000/10,000 ppm 投与群では投与 9 日以降

（４）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、3,000 及び 8,000（雄）/7,000（雌）ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 23　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		500	3,000	8,000 (雄)/ 7,000 (雌)
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	34.8	207	493
	雌	42.0	259	611

3,000 ppm 以上投与群の雌雄で、尾若しくはケージの敷紙の青色着色、又は暗色若しくは青色を呈する糞がみられ、8,000 ppm 投与群の雄で泌尿生殖器部位に青色物質が認められたが、これらの変化は検体及びその代謝物が排泄されたことが原因であり、有害影響ではないと考えられた（青色物質については［1. (2)］参照）。

8,000 ppm 投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で投与 1 週から 3 週において体重増加抑制（雄では統計学的有意差なし、雌では投与 14～21 日のみ有意差あり）が認められた。8,000 ppm 投与群の雄では、投与 91 日の体重値並びに投与 84～91 日及び投与 0～91 日の体重増加量にも有意な低下がみられた。

詳細な機能検査、自発運動量の測定、脳重量及び大きさの計測、病理組織学的検査では、いずれの投与群にも検体投与に関連した変化は認められなかった。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雄及び 7,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm（雄：207 mg/kg 体重/日、雌：259 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 49、51）

（５）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD（Tif:RAIf）ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で Cre の有意な増加傾向、雌で胸腺皮質マクロファージの肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 49、52）

（６）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 K：0、100、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24　90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 K）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	1,000	7,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.93	57.5	415
	雌	6.69	66.2	461

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制（雄で投与 8 日以降、雌で投与 22 日以降）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：57.5 mg/kg 体重/日、雌：66.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、29、49）

（７）90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 R）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（分解物 R：0、10、100、800、2,500 及び 7,000 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（ラット、分解物 R）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		10	100	800	2,500	7,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.7	7.1	58.0	185	513
	雌	0.9	8.7	66.6	208	601

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において、2,500 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で嗅上皮萎縮が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：58.0 mg/kg 体重/日、雌：66.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 23、33、49）

表 26　90 日間亜急性毒性試験（ラット、分解物 R）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・体重増加抑制 §1（投与 2 週以降） ・TG 減少、無機リン増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制 §2（投与 2 週以降） ・肝比重量及び脳重量比増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
2,500 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大 ・嗅上皮萎縮 §3	・嗅上皮萎縮 §3
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：投与 8 週の体重値及び累積体重増加量にのみ統計学的有意差が認められた。
§2：統計学的有意差は認められなかったが毒性影響と判断した。
§3：2,500ppm 投与群では統計学的有意差は認められなかったが毒性影響と判断した。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 27　1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		100	1,000	8,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	3.1	33.1	298
	雌	3.3	35.5	331

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雌雄全例に、糞の青色化が観察されたが、これは検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性学的意義のないものと考えられた。

1,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制傾向がみられたが、これは 1 個体の体重減少によるものであった。8,000 ppm 投与群の雌では、4 匹中 3 例で体重増加抑制が認められたが、1 例では体重は増加していた。また、いずれの個体においても持続的な体重減少は認められなかった。したがって、1,000 ppm 投与群の雌にみられた体重減少は投与による毒性影響ではないと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 1,000 ppm（雄：33.1 mg/kg 体重/日、雌：35.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、3、10、12、49）

表 28　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
8,000 ppm	・体重増加抑制 §（最終体重の低値） ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加	・体重増加抑制（投与 14 週以降） ・肝絶対 §及び比重量増加
1,000 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。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 60～70 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 29 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 29　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）		10	30	100	1,000	3,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.37	1.1	3.7	37	113
	雌	0.44	1.3	4.4	44	141

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 30 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄に暗色糞便、青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に尾及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.⑵］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：37 mg/kg 体重/日、雌：44 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 2、3、5～8、12、49）

表 30　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
3,000 ppm	・下痢（投与 436 日以降） ・体重増加抑制（投与 1 週以降） ・ウロビリノーゲン増加 ・腎嚢胞 ・慢性腎症	・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・RBC、Hb、Ht 及び MCH 減少（投与 12 か月後） ・ウロビリノーゲン増加
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）①

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,000 及び 3,000 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）①の平均検体摂取量

投与群（ppm）		10	100	1,000	3,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	1.1	11.3	112	360
	雌	1.4	13.5	133	417

1,000 ppm 以上投与群の雄に青色尿及び体表の青色着色が、3,000 ppm 投与群の雌に暗色便及び骨盤部の青色着色が観察されたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験結果［1.（2）］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

3,000 ppm 投与群では、耳介の紅斑及び保定時の痙攣がやや高い発生率で観察されたが、対照群と比較して統計学的有意差は認められなかった。3,000 ppm 投与群の雌では、リンパ腫の僅かな発生増加（30%）がみられた。より高用量で実施された発がん性試験（マウス）②［11.（4）］では癌の発生増加はみられず、両試験における発生数を合わせて統計学的解析を行っても用量相関性は認められず、この発生頻度は背景データの範囲内（13%～32%）にあった。したがって、このリンパ腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量、比重量及び対脳重量比増加（雄では対脳重量比のみ統計学的有意差あり）が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：133 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験においては、最高用量である 3,000 ppm 投与群で認められた毒性所見が肝重量の変化のみであったことから、食品安全委員会は、本試験の結果のみから発がん性の有無を判断することはできないと判断した。（参照 2、3、12、49）

（４）18 か月間発がん性試験（マウス）②

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。本試験は、発がん性試験（マウス）①［11.（3）］において、投与開始 6 か月後の体重、体重増加量等のデータから、投与量が発がん性の有無を判断するために十分でないことが示唆されたため、18 か月間発がん性試験（マウス）①の投与開始から約 7 か月後に、より高用量の群を含んで開始された。

表 32　18 か月間発がん性試験（マウス）②の平均検体摂取量

投与群（ppm）		3	30	5,000	7,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.33	3.3	590	851
	雌	0.41	4.1	715	1,010

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 33 に示されている。

5,000 ppm 以上投与群の雌雄に青色尿、青色便及び被毛の青色着色が認められたが、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.(2)］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的意義のないものと考えられた。

本試験におけるリンパ腫の発生数は、0、3、30、5,000 及び 7,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 3、1、2、4 及び 0 例、雌でそれぞれ 11、7、12、11 及び 8 例であり、対照群と投与群の間で経時的相関性や用量相関性のある差異はみられなかった。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で死亡率の上昇等が認められ、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 30 ppm（雄：3.3 mg/kg 体重/日、雌：4.1 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、3、12、49）

表 33　18 か月間発がん性試験（マウス）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	・死亡率上昇[a]（投与 52 週以降） ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、粗毛及び振戦[b] ・Hb 及び Ht 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎比重量減少 ・胆管増生	・死亡率上昇[a]（投与 52 週以降） ・呼吸困難、円背姿勢、低体温、全身蒼白、活動低下、粗毛及び振戦[b] ・Hb、Ht、RBC 及び MCH 減少 ・網状赤血球数増加 ・腎及び脾絶対及び比重量増加 ・腎の慢性炎症
5,000 ppm 以上	・体重増加抑制（投与 4 週以降） ・食餌効率低下 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎絶対重量減少 ・腎症 ・腎石灰化、腎の慢性炎症	・体重増加抑制（投与 13 週以降） ・リンパ球比増加 ・分葉好中球比減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎症 ・腎石灰化
30 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：主な死因は腎症であった。
[b]：瀕死、死亡動物における所見

マウスを用いた発がん性試験①及び②［11.(3)及び(4)］は、同施設で同系統

のマウスを用いて実施された一連の試験であることから、これらを総合して評価するのが適当と考えられた。したがって、マウスの発がん性試験における無毒性量は、雌雄とも 1,000 ppm（雄：112 mg/kg 体重/日、雌：133 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、発がん性試験（マウス）①［11.⑶］における投与量は発がん性の判断に当たっては十分でないと考えられたが、高用量まで投与した発がん性試験（マウス）②［11.⑷］の結果から、マウスにおいて発がん性はないと判断した。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた混餌(原体:0、30、300 及び 3,000 ppm:平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）			30	300	3,000
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	1.88	18.9	190
		雌	1.81	17.9	183
	F_1世代	雄	2.06	21.1	213
		雌	2.24	22.0	227

3,000 ppm 投与群の P 及び F_1世代の親動物では、雄で陰茎鞘及び陰のうの変色、雌で下腹部及び膣の変色が認められた。これはフルジオキソニルの代謝物の青色物質によるものであった。動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.⑵］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の P 雌及び F_1雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、F_1及び F_2児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄の親動物及び児動物で 300 ppm（P 雄：18.9 mg/kg 体重/日、P 雌：17.9 mg/kg 体重/日、F_1雄：21.1 mg/kg 体重/日、F_1雌：22.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、5～10、12、49）

（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、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、胎児には毒性所見は認められなかったので、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 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、9、12、49）

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、10、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に青色尿が観察されたが、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。青色尿はラット及びマウスを用いた他の試験でも認められ、動物体内運命試験における尿中青色物質の同定試験［1.（2）］から、この色素はフルジオキソニルの二量体であることが確認されており、毒性学的に意義のないものと考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制（統計学的有意差なし）及び摂餌量減少（妊娠 6～12 日）が認められたが、胎児には毒性所見は認められなかったので、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 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2、5～9、12、49）

１３．遺伝毒性試験

（１）原体

In vitro では、フルジオキソニル（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及び肺由来細胞を用いた染色体異常試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施され、*in vivo* では、チャイニーズハムスター及びラットを用いた骨髄細胞染色体異常試験、ラットを用いた肝臓小核試験及び肝 UDS 試験、マウスを用いた骨髄小核試験並びに優性致死試験が実施された。

結果は表 35 に示されている。

In vitro では、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び UDS 試験の結果は陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣及び肺由来培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化系存在下又は非存在下で数的異常又は構造異常が認められた。しかし、エンドポイントを同じくする *in vivo* の骨髄又は肝臓を用いた染色体異常試験及び小核試験では陰性であった。また、その他の *in vivo* 試験においても全て陰性であった。これらのことから、フルジオキソニル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、12、49、53）

表 35　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	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2*uvrA* 株)	20~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA*⁻ pKM101、WP2 pKM101 株)	50~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	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	0.5~20 μg/mL (−S9)[a] 1.5~60 μg/mL (+S9)[a]	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来培養細胞(CHO)	10.9~43.8 μg/mL (-S9) (3 時間処理、21 時間培養後標本作製)	構造異常：陽性
			2.73~10.9 μg/mL (-S9) (24 時間処理後標本作製)	数的異常：陽性
			5.47~350 μg/mL (+S9) (3 時間処理、21 時間培養後標本作製)	構造異常：陽性 数的異常：陽性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞(CHL/IU)	7.5~30 μg/mL (-S9) (24 時間処理後標本作製)	陰性
			3.8~15 μg/mL (-S9) (48 時間処理後標本作製)	構造異常：疑陽性 数的異常：陽性
			10~40 μg/mL (-S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作製)	数的異常：陽性
			20~80 μg/mL (+S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作製)	陰性
	UDS 試験	ラット肝細胞	4.1~5,000 μg/mL[a]	陰性
in vivo	染色体異常試験	チャイニーズハムスター (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[b]	陰性
	染色体異常試験	SD ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[c]	陰性
	小核試験	Tif:RAIf ラット(肝細胞)	1,250、2,500、	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		(一群雄 3 匹)	5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[d]	
	小核試験	Tiflbm:RAI ラット(肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、250、1,250 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[e]	陰性
	小核試験	Tif:MAGF マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[f]	陰性
	優性致死試験	Tif:MAGF マウス (一群雄 30 匹、雌 60 匹)	1,250、2,500、 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[g]	陰性
	UDS 試験	Tif:RAIf ラット(肝細胞) (一群雄 4 匹)	2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[h]	陰性

+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：本濃度範囲内で 2 回の試験を実施
[b]：投与 24 時間後に標本作製；5,000 mg/kg 体重については投与 16 及び 48 時間後にも標本作製
[c]：投与 30 時間後に標本作製（M2 細胞での数的異常評価）
[d]：試験 1、投与 3 日後に 4-AAF を投与し、その 3 日後に標本作製；試験 2、4-AAF 投与 23 時間後に被験物質を投与し、そのその 3 日後に標本作製
[e]：4-AAF 投与 29 時間後に被験物質を投与し、そのその 3 日後に標本作製
[f]：投与 24 時間後に標本作製；5,000 mg/kg 体重については投与 16 及び 48 時間後にも標本作製
[g]：投与後第 1 週から第 8 週まで交配し評価
[h]：投与 4 時間後標本作製

（２）フルジオキソニル（試薬）を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest

フルジオキソニル［試薬（Sigma-Aldrich Chemicals、純度 99.9%）］を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest が実施された。

結果は表 36 に示されている。（参照 35）

表 36　遺伝毒性試験概要（試薬）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535 株)	TA98、TA100： 0.25~2.00 μg/mL TA1535： 0.04~0.50 μg/mL	TA98 (0.50~2.00 μg/mL)：陽性 TA100：陰性 TA1535 (0.10~0.50 μg/mL)：陽性
SOS Chromotest	*E. coli* (PQ37 株)	1.0×10^{-3}~1.0×10^{-1} μg/mL	4.0×10^{-3}~1.0×10^{-1} μg/mL：陽性

（３）フルジオキソニル（原体及び試薬）を用いた追加の復帰突然変異試験

フルジオキソニル［原体、試薬（Sigma-Aldrich、純度 99.9%）］を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

表 37　遺伝毒性試験概要（原体及び試薬）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
復帰突然変異試験（原体）	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 株）	313~5,000 μg/プレート（+/−S9）	陰性
復帰突然変異試験（試薬）	*S. typhimurium*（TA98、TA100、TA1535 株）	313~5,000 μg/プレート（+/−S9）	陰性

+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

フルジオキソニル（試薬）を用いた復帰突然変異試験及び SOS Chromotest［13.(2)］で陽性との文献報告があったが、評価要請者により実施された追加の復帰突然変異試験［13.(3)］では、試薬、原体とも陰性であった。また、［13.(1)］の *in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験及びチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験並びに小核試験を含む *in vivo* の全ての試験結果は陰性であったことから、フルジオキソニル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 36～40）

（４）代謝物、分解物及び原体混在物

フルジオキソニルの代謝物 I（植物由来）、P（植物由来）及び S（家畜、植物及び光由来）並びに原体混在物 AA、BB 及び CC について細菌を用いた復帰突然変異試験が、代謝物 K（植物由来）については細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びマウスを用いた小核試験が、分解物 R（光由来、植物代謝物でもある）については細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いた小核試験がそれぞれ実施された。

結果は表 38 に示されている。

代謝物 I、P 及び S 並びに原体混在物 AA、BB 及び CC については、全て陰性であった。

代謝物 K について、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化系非存在下で陽性が認められたが、小核試験では陰性であった。また、分解物 R について、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験の代謝活性化系非存在下で陽性が認められたが、小核試験では陰性であった。以上より、代謝物 K 及び分解物 R 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、20、27～29、31～33）

表 38　遺伝毒性試験概要（代謝物、分解物及び原体混在物）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 I	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
代謝物 K	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	78~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
		染色体異常試験	ヒトリンパ球	379~1,160 μg/mL (+/-S9) (4 時間処理、18 時間培養後標本作製)	陰性
				379~1,160 μg/mL (-S9) (22 時間処理後標本作製)	陽性
		マウスリンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y $TK^{+/-}$)	126~2,020 μ g/mL (+/-S9)[a]	陰性
	in vivo	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[b]	陰性
代謝物 P	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
分解物 R	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
		染色体異常試験	チャイニーズハムスターV79 細胞	200~1,600 μg/mL (-S9) (18 時間処理後標本作製)[a]	陽性
				800~3,200 μg/mL (-S9) (4 時間処理、14 時間培養後標本作製)	陰性
				800 μg/mL (-S9) (28 時間処理後標本作製)	陰性
				200~2,400 μg/mL (+S9) (4 時間処理、14 時間培養	陰性

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
				後標本作成)[a]	
				200~800 μg/mL (+S9) (4 時間処理、24 時間培養後標本作成)	陰性
		マウス リンフォーマ TK 試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK$^{+/-}$)	200~ 2,400 μ g/mL (+/-S9) (4 時間処理)	陰性
				400~3,200 μg/mL (-S9) (24 時間処理)	
	in vivo	小核試験	Wistar ラット(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)[b]	陰性
代謝物 S	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
原体混在物 AA	*in vitro*	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2*uvrA* 株)	313~5,000 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性
原体混在物 BB					陰性
原体混在物 CC				156~2,500 μg/プレート (+/-S9)[a]	陰性

+/−S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：本濃度範囲内で 2 回の試験を実施

[b]：投与 24 時間後に標本作製；2,000 mg/kg 体重については投与 48 時間後にも標本作製

１４．その他の試験

（１）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、1,000、2,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 39 参照）投与による 28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照群にはシクロホスファミドを 50 mg/kg 体重/日で、試験 24～27 日の 4 日間腹腔内投与した。

表 39　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		1,000	2,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	254	454	1,230

体重、体重増加量、摂餌量、肝臓重量、脾臓重量、胸腺重量及び肉眼的病理検査において、検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

投与終了時に全動物から脾臓を摘出して脾臓細胞懸濁液を調製し、PFC アッセイ（plaque forming cell assay）によりヒツジ赤血球抗原に対する IgM 抗体産生細胞数が計測された。

その結果、1,000 及び 5,000 ppm 投与群で IgM 抗体産生細胞数の有意な増加が認められたが、用量相関性はみられず、脾臓細胞数及び脾臓重量にも変化は認められなかったことから、これらの増加は一部の個体で高値が散見されたためであり、投与とは関係のない偶発的な変化と考えられた。

本試験において、いずれの投与群にも毒性及び体液性免疫機構に対する抑制作用は認められなかったので、無毒性量は雌で本試験の最高用量 5,000 ppm（1,230 mg/kg 体重/日）であると考えられた。本試験条件下で免疫毒性は認められなかった。（参照 49、54）

１５．耐性菌の選択

フルジオキソニルの使用により、ヒトにおいて耐性菌が選択されるリスクについて、事業者から提出された資料（参照 14）に基づき検討を行った結果は次のとおりである。

（１）真菌以外の微生物（細菌等）に対する作用について

フルジオキソニルと構造的に類似するピロールニトリンについては、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Mycobacterium* 属の細菌に対する抗細菌活性は非常に低いとされている。（参照 15～17）

さらにフルジオキソニルについては、細菌を用いた復帰突然変異試験において 5,000 μg/mL の濃度まで抗細菌活性が認められなかった。また、各種動物を用いた本剤の高用量の投与による反復投与毒性試験において、フルジオキソニルが腸内細菌叢に影響を与えたことを示唆する消化管粘膜上皮細胞の炎症等の症状は認められなかった。認められた体重増加抑制及び下痢の症状が、本剤の腸内細菌叢への影響によるものであったと仮定しても、その投与量はおよそ 100 mg/kg 体重/日を超える高用量である。（参照 2、12）

以上より、ヒトにおいて、［Ⅲ.］で設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキソニルを毎日摂取したとしても、耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考えられる。

（２）真菌に対する作用について

ヒトがフルジオキソニルを継続的に摂取することにより体内の真菌が耐性を獲得し、保健衛生上の危害を生じるか否かについて考える上においては、我が国において表在性真菌症及び深部皮膚真菌症を除くヒト真菌症、すなわち深在性真菌症に主に関わるアスペルギルス属、カンジダ属及びクリプトコッカス属の真菌に対象を絞って差し支えないものと考える。中でも内因性の深在性真菌症の主た

る原因となる *Candida albicans* に対しては、フルジオキソニルは 1.6 μg/mL の濃度でその成長を緩やかに阻害するとされているが（参照 18）、ラットに 0.5 mg/kg 体重のフルジオキソニルを単回経口投与したときの血中の C_{max} は雄で 0.0652（μg/g）、雌で 0.0268（μg/g）であり（参照 2、12）、ヒトにおいて、［Ⅲ.］で設定される一日摂取許容量（0.33 mg/kg 体重/日）に相当するフルジオキソニルを毎日摂取した場合を想定しても C_{max}/MIC は一般に抗真菌治療の目安とされるオーダーを下回るものと推定される。

また、本剤の抗真菌作用の主たる機序は、MAP キナーゼカスケードを制御するタンパク質のリン酸化に関与するキナーゼ（PK-III）の阻害と考えられており、既存の深在性真菌症の治療に用いられる医薬品の作用機序にはみられないものである。

さらに、我が国における主たる深在性真菌症の原因真菌の中から、仮にフルジオキソニルに耐性のある真菌が選択されたとしても、そのような真菌症に対しては複数の異なる作用機序をもつ医薬品が利用可能であり、実際の医療上の問題を引き起こすことは考えにくい。

以上より、ヒトがフルジオキソニルを継続的に経口摂取することによって耐性真菌が選択され、保健衛生上の危害を生じる可能性は想定しがたい。

（３）耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、接合伝達はプラスミドや転移遺伝子等により、薬剤に対する特異的耐性遺伝子が同種及び異種菌間で伝達されることが一般的である。真菌においては、無性、有性生殖により子孫に遺伝形質が遺伝していくことはあっても、細菌のように薬剤耐性遺伝子が特異的に伝達されること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農薬・添加物「フルジオキソニル」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（わけぎ、ブロッコリー等）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したフルジオキソニル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フルジオキソニルの吸収は比較的速やかであり、経口投与後の胆汁及び尿中への排泄率の合計から、吸収率は投与後 48 時間で少なくとも 77.5%と算出された。臓器及び組織への蓄積性は認められなかった。投与後 168 時間における糞中排泄率は 78%TAR～83%TAR、尿中排泄率は 13%TAR～20%TAR で、主に糞中に排泄された。胆汁中への排泄は、投与後 48 時間で 67.5%TAR であった。糞中では未変化のフルジオキソニル、尿中では代謝物 B、C、D、E 及び F、胆汁中では代謝物 B、C、D 及び E がそれぞれ検出された。

^{14}C で標識したフルジオキソニルの畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRR を超えて検出された代謝物は、ヤギでは代謝物 B、C（又は F）及び D、ニワトリでは代謝物 C（又は F）、T 及び V であった。

^{14}C で標識したフルジオキソニルを用いた植物体内運命試験の結果、植物体中の残留放射能の主要成分は未変化のフルジオキソニルであり、ほかに代謝物 G、H、I、M、P 等多数の代謝物が同定されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

国内の作物残留試験におけるフルジオキソニルの最大残留値はオリーブ（葉）の 47.1 mg/kg（農薬としての使用）、海外の作物残留試験における最大残留値はさやいんげん（さや+子実）の 0.41 mg/kg（農薬としての使用）及びキウイフルーツの 13.9 mg/kg（添加物としての使用）であった。家畜残留試験におけるフルジオキソニルの最大残留値は、乳牛の肝臓の 0.349 μg/g であった。魚介類におけるフルジオキソニルの最大推定残留値は 0.040 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、フルジオキソニル投与による影響は主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）、腎臓（慢性腎症：ラット、腎症等：マウス）及び血液（貧血）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び免疫毒性は認められなかった。遺伝毒性については、*in vitro* 染色体異常試験で陽性結果が得られ、また、復帰突然変異試験及び SOS Chromotest で陽性との文献報告があったが、復帰突然変異試験及び *in vivo* での全ての試験結果が陰性であったため、フルジオキソニルに生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断した。

畜産動物を用いた動物体内運命試験において、10%TRR を超える代謝物として B、C（又は F）、D、T 及び V が認められたが、代謝物 B、C（又は F）及び D はラットにおいても検出された。代謝物 T 及び V はそれぞれ 28.3%TRR（ニワトリ卵白中）及び 42.2%TRR（ニワトリ卵黄中）認められたが、乳牛及びニワトリを用いた家畜残留試験の結果から、飼料中濃度相当の投与量では残留濃度は低いと考えられた。以上より、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をフルジオキソニル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 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、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 6.2 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 1 年間慢性毒性試験における無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日であった。この差は用量設定の違いによるもので、イヌにおける無毒性量は 33.1 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、親動物の無毒性量は P 雌で 17.9 mg/kg 体重/日、児動物の無毒性量は F_1雄で 21.1 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量は 37 mg/kg 体重/日であった。2 世代繁殖試験で認められた毒性所見は、繁殖に係る指標については影響がなく、長期試験で認められた所見と同一であったことから、ラットにおける無毒性量は 37 mg/kg 体重/日とするのが妥当と考えられた。

以上より、食品安全委員会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 33.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.33 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

フルジオキソニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、マウスを用いた薬理試験における最大無作用量 300 mg/kg 体重であった。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量は 500 mg/kg 体重であり、同投与量で認められた自発運動量の低下は軽微であったことから、食品安全委員会はラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量の 500 mg/kg 体重を根拠に追加の安全係数 2 を用いることが妥当であると判断した。したがって、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 2.5 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.33 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）	33.1 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	2.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）	急性神経毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	500 mg/kg 体重

（安全係数）　　200

また、ヒトにおける暴露量及び体内動態も勘案して検討を行った結果、ヒトがフルジオキソニルを継続的に経口摂取することによって耐性菌が選択され、保健衛生上の危害を生じるおそれはないものと考える。

＜参考＞

JMPR（2004、2012 年）

ADI	0.4 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	37 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
ARfD	設定の必要なし

米国（2015 年）

cRfD	0.33 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	33.1 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD（幼児、子供を含む一般の集団）	設定の必要なし

EU（2007 年）

ADI	0.37 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	37 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	設定の必要なし

（参照 3、60～62、65～67）

表 40　各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]						
			JMPR	EU	米国	豪州[2]	カナダ	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、7,000、20,000 ppm 雄：0、0.8、6.6、64、428、1,280 雌：0、1.0、7.1、70、462、1,290	64 腎臓及び肝臓障害	64	雄：64 雌：70 雌雄：体重増加抑制等	7 肝細胞肥大	64 肝臓の病理組織学的変化、体重増加抑制、臨床化学検査値及び腎増の病理学的変化	雄：64 雌：70 雄：慢性腎症等 雌：体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等	雄：64 雌：70 雄：慢性腎症等 雌：体重増加抑制等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、3,000、8,000（雄）/ 7,000（雌）ppm 雄：0、34.8、207、493 雌：0、42.0、259、611						雄：207 雌：259 雌雄：体重増加抑制 （亜急性神経毒性は認められない）	雄：207 雌：259 雌雄：体重増加抑制 （亜急性神経毒性は認められない）
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、10、30、100、1,000、3,000 ppm 雄：0、0.37、1.1、3.7、37、113 雌：0、0.44、1.3、4.4、44、141	37 雄：体重増加抑制、腎のう胞、腎症 雌：体重増加抑制	37 （発がん性は認められない）	雄：37 雌：44 雌雄：肝細胞肥大等 肝腫瘍増加(雌)	3.7 着色尿、体重増加抑制等	慢性毒性：3.7[3] 発がん性：113[3] 雌：肝病変増加	雄：37 雌：44 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）	雄：37 雌：44 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]						
			JMPR	EU	米国	豪州[2]	カナダ	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、1.88、18.9、190 P 雌：0、1.81、17.9、183 F_1 雄：0、2.06、21.1、213 F_1 雌：0、2.24、22.0、227	親動物：21 児動物：21 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物：21 児動物：21 繁殖能：212 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物、児動物 雄：22.1 雌：24.2 親動物、雌雄：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物：15 児動物：15 親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	~20[3] 母動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物、児動物 P 雄：18.9 P 雌：17.9 F_1雄：21.1 F_1雌：22.0 親動物、雌雄：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物、児動物 P 雄：18.9 P 雌：17.9 F_1雄：21.1 F_1雌：22.0 親動物、雌雄：体重増加抑制等 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、10、100、1,000	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：1,000 （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張、尿管拡張	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制等 胎児：腎盂拡張 （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：1,000 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]						
			JMPR	EU	米国	豪州[2]	カナダ	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、3,000、7,000 ppm 雄：0、1.3、13.9、144、445、1,050 雌：0、1.9、17.0、178、559、1,310	450 雌雄：腎症等		雄：445 雌：559 雌雄：肝比重量増加等	14 着色尿	445 雌雄：臨床化学検査値及び肝臓の病理組織学的変化を伴う肝重量増加	雄：445 雌：559 雌雄：腎症等	雄：445 雌：559 雌雄：尿細管腎症等
	18 か月間 発がん性 試験①	0、10、100、1,000、3,000 ppm 雄：0、1.1、11.3、112、360 雌：0、1.4、13.5、133、417	112 肝重量増加、胸腺及び脾臓腫大 （発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	雄：11.3 雌：133 雄：保定時の痙攣 雌：肝絶対重量増加、肝腫大 リンパ腫増加傾向(雌)	11.3 着色尿、MCHC 減少等 リンパ腫増加傾向(雌)	慢性毒性：360 発がん性：851[3] 雄：食餌効率低下、肝重量増加、肝臓の壊死、胆管増生 雌雄：腎臓石灰化、腎症 （発がん性は認められない）	雄：112 雌：133 雌雄：肝重量増加	雄：112 雌：133 雌雄：脾臓腫大等 （発がん性は認められない）
	18 か月間 発がん性 試験②	0、3、30、5,000、7,000 ppm 雄：0、0.33、3.3、590、851 雌：0、0.41、4.1、715、1,010	3.3 体重増加抑制、肝重量増加、腎症 （発がん性は認められない）	（発がん性は認められない）	雄：590 雌：715 雌雄：腎症等 （発がん性は認められない）	3.3 肝重量増加、腎症 （発がん性は認められない）	(最大耐量) 雌雄：5,000 ppm （発がん性は認められない）	雄：3.3 雌：4.1 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）	(最大耐量) 雌雄：5,000 ppm （発がん性は認められない）
	18 か月間発がん性試験①②の総合評価		112				雄：112 雌：133	雄：112 雌：133 （発がん性は認められない）	雄：112 雌：133

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]						
			JMPR	EU	米国	豪州[2]	カナダ	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
ウサギ	発生毒性試験	0、10、100、300	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：10 胎児：300 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない	母動物：10 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：10 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100[3] 胎児：300[3] 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）	母動物：100 胎児：300 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし （催奇形性は認められない）
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、200、2,000、15,000/10,000 ppm 雄：0、6.2、60.0、291 雌：0、6.2、59.3、337	59 貧血、T.Chol 増加	58.5 （2,000 ppm 群の下痢について、1 年の試験の 8,000 ppm でも認められないことから、毒性とせず）	雌雄：5 雌雄：下痢	6.2 下痢等	5[3] 下痢	雌雄：6.2 雌雄：下痢	雌雄：6.2 雌雄：下痢
	1 年間慢性毒性試験	0、100、1,000、8,000 ppm 雄：0、3.1、33.1、298 雌：0、3.3、35.5、331	33 体重増加抑制、T.Chol 増加等		雄：33.1 雌：3.3 雌雄：体重増加抑制	3.1 体重増加抑制等	33.1 体重増加抑制、臨床化学検査値及び肝臓の変化	雄：33.1 雌：35.5 雌雄：体重増加抑制等	雄：33.1 雌：35.5 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]						
			JMPR	EU	米国	豪州[2]	カナダ	食品安全委員会	参考 （農薬抄録）
ADI（cRfD）			NOAEL：37 SF：100 ADI：0.4	NOAEL：37 SF：100 ADI：0.37	<2012 年> NOAEL：3.3 UF：100 cRfD：0.033 <2015 年> NOAEL：33.1 UF：100 cRfD：0.33	NOEL：3.7 SF：100 ADI：0.03 NOEL：3.1 SF：100 ADI：0.03	NOAEL：3.3 UF：100 cRfD：0.033	NOAEL：33.1 SF：100 ADI：0.33	NOAEL：33.1 SF：100 ADI：0.33
ADI（cRfD）設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

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

[1]：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

[2]：豪州の無毒性量欄の数値は全て NOEL である。

[3]：NOEL

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 [1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性 試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：軟便（投与 1 時間後）
	急性神経 毒性試験	0、500、1,000、2,000	雄：－ 雌：500 雌雄：自発運動量減少（投与 6 時間後）
マウス	一般薬理試験 （一般状態）	0、300、1,000、3,000	雄：300 雄：グルーミング回数減少等
	急性毒性 試験	5,000	雌雄：－ 雌雄：軟便（投与 1 時間後）
ARfD			LOAEL：500 SF：200 ARfD：2.5
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　LOAEL：最小毒性量
－：無毒性量は設定されなかった。
[1)]：最小毒性量又は最小作用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	名称（略称）	化学名
	[B] フルジオキソニルの 2-位 ヒドロキシ体 SYN518577	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-2-ヒドロキシ-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
	[C] フルジオキソニルの 5-位 ヒドロキシ体 SYN518578	4-(2,2-ジフルオロベンゾ[1,3]ジオキソール-4-イル)-5-ヒドロキシ-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
B	[B-1] SYN 518577 の グルクロン酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2-β-グルクロニル-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
C	[B-2] SYN 518577 の硫酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル-2-硫酸
D	[C-1] SYN 518578 の グルクロン酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5-β-D-グルクロニル-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
E	[E-1] SYN 518576(代謝物 X)の グルクロン酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-7-β-グルクロニル-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
F	[C-2] SYN518578 の硫酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル-5-硫酸
G	[H] ピロール環の 2 位ヒドロキシル、5 位酸化体 又はその異性体 [I] ピロール環の 2 位酸化、5 位ヒドロキシル体 (フルジオキソニルの酸化体) SYN 518579	1,2-ジヒドロ-2-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-5*H*-ピロール-5-オン-3-カルボニトリル 又は、その異性体 1,5-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-2*H*-ピロール-2-オン-3-カルボニトリル
H	[K] 1-ヒドロキシピロールの 2,5 ジオン体 CGA265378(代謝物 P)の 1-ヒドロキシ体 SYN 518580	1-ヒドロキシ-4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
I	[T] CGA308103	α-ヒドロキシ-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-アセトアミド
J	[P] フルジオキソニルのピロール環開裂プロパンアミド体	2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3 -オキソ-プロパンアミド

記号	名称（略称）	化学名
K	[V] CGA192155	2-2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-カルボン酸
L	[L] CGA265378(代謝物 P)のカルボン酸体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-2,5-ジオン-3-カルボン酸
M	[Q] フルジオキソニルのピロール環開裂プロピオンアミド体	2-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-3-シアノ-3-オキソ-プロピオンアミド
N	CGA308103 (代謝物 I)の グルコース抱合体	α-o-グルコシル-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-アセトアミド
P	[J] フルジオキソニルの 2,5-ジオン体 CGA265378	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-2,5-ジオン-3-カルボニトリル
R	[R] CGA339833	シス-3-(アミノカルボニル)-2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-オキサレンカルボン酸
S	[N] CGA308565	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-2,5-ジオキソ-3-ピロリジンカルバニトリル
T	[S] CGA344623	3-アミノカルボニル-2-シアノ-3-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル）プロパン酸
U	[D] フルジオキソニルの 1-位ヒドロキシ体 CGA335892	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1-ヒドロキシピロール-3-カルボニトリル
V	[D-2] CGA335892(代謝物 U)の 硫酸抱合体	4-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)ピロール-3-カルボニトリル-1-硫酸
W	[U] CGA308103(代謝物 I)の 酸化体 CGA344624	1,2-ジフルオロ-4-オキサミル-1,3-ベンゾジオキソール
X	[E] フルジオキソニルのベンゾジオキソール環 7 位ヒドロキシ体 SYN518576	4-(2,2-ジフルオロ-7-ヒドロキシ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)-1*H*-ピロール-3-カルボニトリル
AA	原体混在物	－
BB	原体混在物	－
CC	原体混在物	－

注)[　]は農薬抄録中の略称。

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量（active ingredient）
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
IgM	免疫グロブリン M
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
$T_{Cmax/2}$	C_{max}時の濃度の 1/2 濃度に達した時間
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

＜別紙 3：作物残留試験成績（国内）（農薬としての使用）＞

作物名 ［栽培形態］ (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					フルジオキソニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1990 年	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3%吹き付け	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1990 年	2	6.6 g ai/L WP 乾燥種籾重の3%吹き付け	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1990 年	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の0.5% 種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1990 年	2	50 g ai/L WP 乾燥種籾重の0.5% 種子粉衣 (湿粉衣)	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1990 年	2	2.5g ai/L WP 10 分間浸漬	1	140	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	171	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1990 年	2	2.5g ai/L WP 10 分間浸漬	1	140	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	171	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
水稲 (玄米) 1990 年	2	0.25 g ai/L WP 24 時間浸漬	1	139	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			1	170	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 1990 年	2	0.25 g ai/L WP 24 時間浸漬	1	139	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	170	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
だいず (乾燥子実) 2008 年	2	11 g ai/L SC 原液8mL/kg種子 塗抹処理	1	125			<0.01	<0.01
			1	127			<0.01	<0.01
あずき (乾燥子実) 2009 年	2	11 g ai/L SC 原液8mL/kg種子 塗抹処理	1	125			<0.01	<0.01
			1	112			<0.01	<0.01
いんげん ［露地］ (乾燥子実) 1997 年	2	600 SC 散布	3	1 3 7	0.015 0.018 0.016	0.014 0.018 0.016	0.012 0.011 0.010	0.011 0.011 0.009
			3	1 3 7	0.083 0.065 0.064	0.080 0.064 0.062	0.058 0.050 0.055	0.056 0.048 0.054
いんげん ［露地］ (乾燥子実) 1998 年	2	600 SC 散布	3	7 14 21	0.014 0.008 0.007	0.014 0.008 0.007	0.008 0.007 0.006	0.008 0.006 0.006
			3	7 14 21	0.007 <0.005 <0.005	0.006 <0.005 <0.005	0.009 <0.005 <0.005	0.009 <0.005 <0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いんげん [露地] (乾燥子実) 2011 年	2	11 g ai/L SC 原液8mL/kg種子塗抹処理	1	94			<0.01	<0.01
			1	91			<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2010 年	2	1.86 g ai/L SC 3L/100kg 種いも 種いも散布	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2010 年	2	1.86 g ai/L SC 種いも瞬間浸漬	1	106	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
てんさい (根部) 2008 年	2	11 g ai/L SC 原液8mL/kg種子塗抹処理	1	208			<0.01	<0.01
			1	188			<0.01	<0.01
飼料用稲 (植物体全体) 2006 年	2	20 g ai/L SC 乾燥種子重の0.5% 種子粉衣(湿粉衣)	1	132	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			1	133	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
飼料用 とうもろこし (茎葉) 2004 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	89			<0.02	<0.02
			1	83			<0.02	<0.02
キャベツ [露地] (葉球) 1993 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	80 133	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
キャベツ [露地] (葉球) 1998 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣 (湿粉衣)×1 ＋ 400 SC 散布×3	4	3 7 14	0.263 0.073 <0.005	0.257 0.070 <0.005	0.046 <0.005 <0.005	0.040 <0.005 <0.005
			4	3 7 14	0.169 0.305 0.019	0.166 0.304 0.018	0.297 0.060 <0.005	0.286 0.054 <0.005
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2011 年	2	600 SC 散布	3	3 7 14			1.05 0.69 0.11	1.04 0.68 0.10
		428 SC 散布		3 7 14			3.36 1.64 0.07	3.34 1.59 0.07
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2013 年	1	488 SC 散布	3	3	3.15	3.14		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ふき [施設] (茎部) 2002 年	2	300 SC 散布	2	7 14 21	0.72 0.43 0.21	0.72 0.42 0.21	0.41 0.10 0.02	0.41 0.10 0.02
			2	7 14 21	0.78 0.11 <0.03	0.78 0.11 <0.03	0.70 0.56 0.50	0.70 0.56 0.50
たまねぎ (鱗茎) 1996 年	2	300 SC 散布	3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
			3	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
たまねぎ (鱗茎) 2001 年	2	0.4 g ai/L SC 5分間苗浸漬×1 ＋ 300 SC 茎葉散布×3	4	1 3 7	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005	0.005 <0.005 <0.005
			4	1 3 7	0.014 <0.005 <0.005	0.014 <0.005 <0.005	0.011 <0.005 <0.005	0.010 <0.005 <0.005
たまねぎ (鱗茎) 2002 年	1	0.4 g ai/L SC 苗浸漬×1 ＋ 230 WG 散布×3	4	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
たまねぎ (鱗茎) 2003 年	1	0.4 g ai/L SC 苗浸漬×1 ＋ 460 WG 散布×3	4	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
ねぎ (茎葉) 2010 年	1	320 SC 散布	3	1 3 7	0.71 0.63 0.29	0.70 0.62 0.28	0.83 0.36 0.33	0.80 0.36 0.32
	1	360 SC 散布	3	1 3 7	2.90 2.56 1.36	2.86 2.53 1.36	3.03 2.47 0.81	2.98 2.36 0.80
にんにく (鱗茎) 2011 年	1	300 SC 散布	3	7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
	1	200~250 SC 散布	3	7 14 21			<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
にら (茎葉) 1999 年、 2000 年	2	150 SC 散布	1	3 7 14	1.88 0.64 0.30	1.82 0.63 0.30	1.81 0.46 0.30	1.82 0.44 0.30
				3 7 14	4.92 0.55 0.22	4.86 0.54 0.12	6.14 0.72 0.25	5.97 0.70 0.24
わけぎ (茎葉) 2012 年	2	367 SC 散布	3	3 7 14			4.75 1.43 0.58	4.66 1.36 0.58
		350 SC 散布		3 7 14			4.59 3.59 1.17	4.58 3.54 1.16
らっきょう [露地] (鱗茎) 2010 年	2	600 SC 散布	3	1 3 7 14	<0.08 <0.08 <0.08 <0.08	<0.08 <0.08 <0.08 <0.08		
			3	1 3 7 14	<0.08 <0.08 <0.08 <0.08	<0.08 <0.08 <0.08 <0.08		
にんじん [露地] (根部) 2004 年	2	400 SC 散布	3	7 14 21	0.33 0.63 0.42	0.32 0.62 0.40	0.30 0.30 0.28	0.29 0.29 0.28
			3	7 14 21	1.73 1.19 1.12	1.68 1.18 1.10	1.25 0.97 0.99	1.20 0.88 0.97
トマト [施設] (果実) 1994 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣×1 ＋ 600 SC 散布×3	4	1	0.103	0.098	0.139	0.136
			6[a]	1 3 7	0.092 0.115 0.174	0.089 0.112 0.172	0.111 0.058 0.058	0.108 0.057 0.057
			4	1	0.392	0.384	0.694	0.690
			6[a]	1 3 7	0.376 0.287 0.126	0.370 0.271 0.125	0.547 0.210 0.091	0.538 0.206 0.088
トマト [施設] (果実) 2010 年	2	400 g ai/L WP 原液0.52 mL/kg 種子塗抹処理	1	146			<0.01	<0.01
			1	120			<0.01	<0.01
ミニトマト [施設] (果実) 2004 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣×1 + 800 SC散布×3	4	1 3 14	2.9 2.6 1.9	2.8 2.6 1.8	2.4 1.9 1.4	2.4 1.9 1.4

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
		50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣×1 + 400 SC散布×3	4	1 3 14	0.6 0.5 0.4	0.6 0.5 0.4	0.5 0.5 0.4	0.5 0.5 0.4
ピーマン [施設] (果実) 2004 年	2	400 SC 散布	3	1 7 14	0.66 0.48 0.13	0.64 0.48 0.12	0.67 0.43 0.19	0.63 0.41 0.18
		462 SC 散布	3	1 7 14	2.01 0.69 0.23	1.98 0.68 0.22	1.36 0.50 0.22	1.35 0.47 0.22
なす [施設] (果実) 1994 年	2	600 SC 散布	3	1	0.069	0.066	0.422	0.404
			5[a]	1 3 7	0.123 0.060 0.017	0.118 0.059 0.016	0.247 0.021 0.023	0.236 0.020 0.022
			3	1	0.378	0.369	0.471	0.468
			5[a]	1 3 7	0.312 0.358 0.134	0.308 0.345 0.129	0.667 0.430 0.205	0.660 0.420 0.202
きゅうり [施設] (果実) 1993 年	2	600 SC 散布	3	1	0.346	0.343	0.420	0.416
			5[a]	1 3 7	0.368 0.235 0.104	0.362 0.230 0.098	0.456 0.370 0.125	0.451 0.368 0.122
		500 SC 散布	3	1	0.603	0.582	0.699	0.678
			5[a]	1 3 7	0.716 0.375 0.145	0.696 0.371 0.140	0.712 0.354 0.142	0.701 0.351 0.142
すいか [施設] (果実) 2003 年	2	600 SC 散布	3	1 7 14	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.03 0.01 0.01	0.03 0.01 0.01
		593 SC 散布	3	1 7 14	<0.01 0.03 <0.01	<0.01 0.03 <0.01	0.01 0.04 0.01	0.01 0.04 0.01
メロン [施設] (果実) 2010 年	2	560 SC 散布	3	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
		600 SC 散布	3	1 3 7	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.02 0.01 0.01	0.02 0.01 0.01
ほうれん草 [施設] (茎葉) 1991 年	2	50 g ai/L WP 種子重量の0.5%種子粉衣 (湿粉衣)	1	28 35	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005
			1	28 35	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005	<0.005 <0.005

作物名 ［栽培形態］ (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					フルジオキソニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
さやえんどう ［施設］ (さや) 2003 年	2	400 SC 散布	2	1 3 7			0.50 0.49 0.43	0.48 0.48 0.42
			3	1 3 7			0.71 0.48 0.29	0.71 0.46 0.29
			2	1 3 7			2.07 1.65 0.26	2.02 1.62 0.26
			3	1 3 7			2.28 0.54 0.48	2.21 0.52 0.46
未成熟 いんげん ［施設］ (さや) 1997 年	2	600 SC 散布	3	1 3 7	1.62 0.809 0.157	1.60 0.805 0.156	1.14 0.790 0.119	1.12 0.764 0.118
			3	1 3 7	0.753 0.643 0.301	0.734 0.626 0.296	0.306 0.304 0.090	0.302 0.302 0.087
えだまめ ［施設］ (さや) 2004 年	2	400 SC 散布	3	1 3 7	1.7 1.4 1.6	1.7 1.4 1.6	1.2 1.0 1.0	1.2 1.0 1.0
			3	1 3 7	2.8 2.4 2.4	2.8 2.4 2.4	2.2 2.0 1.6	2.2 2.0 1.6
えだまめ ［露地］ (さや) 2008 年	2	11 g ai/L SG 原液 8 mL/kg 種子 塗沫処理	1	83			<0.01	<0.01
			1	69			<0.01	<0.01
オリーブ ［露地・無袋］ (葉) 2014 年	2	2,200 SC 散布	2	59 90 120			24.1 13.5 9.75	23.9 13.4 9.58
		1,500 SC 散布		60 90 120			47.1 23.7 14.5	45.5 23.3 14.5
未成熟ささげ ［露地］ (さや) 2003 年	2	400 SC 散布	3	1 3 7	0.91 0.22 <0.05	0.90 0.22 <0.05		
			3	1 3 7	1.28 0.56 0.23	1.26 0.55 0.22		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg）			
					フルジオキソニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
食用金魚草 [施設] (花) 2012 年	2	267 SC 散布	2	3 7 14			5.12 1.53 0.28	5.00 1.52 0.28
			2	3 7 14			14.9 3.56 0.88	14.6 3.52 0.87
温州みかん [施設・無袋] (果肉) 1998 年	2	460 WG 散布	3	7 14 21	0.022 0.005 0.005	0.022 0.005 0.005	0.013 0.006 0.005	0.012 0.006 0.005
		920 WG 散布	3	7 14 21	0.017 0.012 0.024	0.016 0.012 0.023	0.011 0.005 0.011	0.010 0.005 0.010
温州みかん [施設・無袋] (果皮) 1998 年	2	460 WG 散布	3	7 14 21	2.84 3.45 3.79	2.83 3.36 3.77	1.68 1.38 1.23	1.67 1.38 1.22
		920 WG 散布	3	7 14 21	3.84 3.32 2.99	3.84 3.30 2.97	1.63 1.37 1.38	1.60 1.30 1.36
温州みかん [施設・無袋] (果肉) 2006 年	2	460 WG 散布	3	7 14 28	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01	0.01 <0.01 <0.01
		958 WG 散布	3	7 14 28	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01
温州みかん [施設・無袋] (果皮) 2006 年	2	460 WG 散布	3	7 14 28	3.60 3.58 3.37	3.58 3.40 3.32	4.34 2.36 2.94	4.32 2.31 2.94
		958 WG 散布	3	7 14 28	2.93 3.82 2.70	2.82 3.78 2.62	2.54 2.97 2.04	2.50 2.96 2.04
なつみかん [露地・無袋] (果実) 1999 年	2	575 WG	2	45 60 91	0.21 0.24 0.19	0.20 0.24 0.18	0.27 0.19 0.12	0.26 0.19 0.12
		460 WG	2	45 60 90	0.27 0.12 0.12	0.27 0.11 0.12	0.26 0.19 0.11	0.26 0.17 0.10
なつみかん [露地・無袋] (果肉)	2	575 WG 散布	2	45 60 91	0.007 0.006 <0.005	0.006 0.006 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル 公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
1999 年		460 WG 散布	2	45 60 90	0.007 <0.005 <0.005	0.007 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005	<0.005 <0.005 <0.005
なつみかん [露地・無袋] (果皮) 1999 年	2	575 WG 散布	2	45 60 91	0.78 0.79 0.63	0.75 0.77 0.60	0.942 0.664 0.414	0.876 0.635 0.410
		460 WG 散布	2	45 60 90	1.03 0.40 0.41	1.00 0.38 0.40	0.947 0.673 0.382	0.916 0.608 0.356
すだち [露地・無袋] (果実) 1999 年	1	460 WG 散布	2	44[a] 59 90			0.038 0.014 <0.005	0.032 0.014 <0.005
かぼす [露地・無袋] (果実) 1999 年	1	460 WG 散布	2	45 60 90			0.044 <0.005 0.059	0.042 <0.005 0.058
ゆず [露地・無袋] (果実) 1999 年	1	845~958 WG 散布	2	45 60 90			<0.159 0.173 0.177	<0.155 0.162 0.161
うめ (果実) 2001 年	2	345 WG 散布	2	30[a] 45 60	0.050 0.030 <0.005	0.050 0.029 <0.005	0.128 0.034 0.008	0.124 0.032 0.008
		460 WG 散布	2	29[a] 45 60	0.522 0.146 <0.005	0.516 0.142 <0.005	0.768 0.133 0.010	0.764 0.130 0.010
いちご [施設] (果実) 1995 年	2	267 SC 散布	1	1	0.467	0.460	0.306	0.302
			2	1	0.815	0.810	0.628	0.604
			3	1	0.726	0.724	0.480	0.480
			1	1	0.786	0.782	0.576	0.554
			2	1	1.44	1.42	1.31	1.30
			3	1	1.45	1.41	1.35	1.32
いちご [施設] (果実) 1995 年	2	400 SC 散布	1	1	0.693	0.682	0.811	0.789
			2	1	1.00	0.999	1.25	1.20
			3	1	1.07	1.04	0.990	0.979
			1	1	1.45	1.35	0.818	0.806
			2	1	1.22	1.21	1.38	1.37
			3	1	1.53	1.47	1.22	1.18

作物名 ［栽培形態］ (分析部位) 実施年	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値（mg/kg） フルジオキソニル			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
いちご ［施設］ (果実) 2006 年、 2007 年	2	400 SC 散布	3	1 7 14	1.88 0.72 0.28	1.86 0.71 0.28	1.97 0.72 0.21	1.94 0.71 0.20
			3	1 7 14	1.05 0.45 0.24	1.05 0.44 0.24	1.00 0.36 0.17	0.99 0.35 0.16
ぶどう ［施設］ (果実) 1999 年	2	345 WG 散布	2	30 45 60	0.818 1.18 0.176	0.810 1.18 0.172	0.681 1.75 0.076	0.632 1.64 0.076
		460 WG 散布	3	7[a] 14[a] 21	0.948 0.463 0.430	0.940 0.460 0.418	1.33 1.20 0.95	1.25 1.14 0.93
ぶどう ［施設］ (果実) 2011 年、 2012 年	2	668 SC	3	7[a] 14[a] 21			0.72 0.73 0.61	0.72 0.70 0.60
		604 SC	3	7[a] 14[a] 21			4.03 3.59 2.70	3.91 3.57 2.68
オリーブ ［露地］ (果実) 2013 年	2	2,200 SC 散布	2	7 14 21			8.40 5.74 3.08	8.05 5.66 3.08
		1,500 SC 散布		7 14 21			5.73 5.01 4.34	5.68 4.84 4.27
しそ ［施設］ (葉部) 2011 年	2	400 SC 散布	1	3[a] 7 14 21			22.1 9.96 3.20 0.84	21.2 9.68 3.05 0.83
			2	3[a] 7 14 21			34.9 26.3 5.02 2.98	33.8 25.1 4.94 2.83
			1	3[a] 7 14 21			21.6 16.0 9.68 6.16	21.4 15.4 9.62 6.02
			2	3[a] 7 14 21			41.9 22.4 17.6 11.4	40.1 22.3 17.0 11.4

注）・試験には、WP：水和剤、SC：フロアブル剤、WG：顆粒水和剤が用いられた。
・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
・農薬の使用量、使用回数及び使用時期（PHI）が、登録又は申請された使用方法から逸脱している場合は、使用量、回数又は PHI に [a]を付した。

＜別紙 4：作物残留試験成績（海外）（農薬としての使用）＞

作物名 （分析部位） 実施年	使用量 （g ai/ha）	使用 回数	経過日数	分析値(mg/kg)
				フルジオキソニル
さやいんげん （さや+子実） 2003 年	40.2 g ai/ha WG	4	7	0.04;0.04
		4	6～7	0.03;0.03
		4	7	0.04;0.05
		4	7	0.11;0.10 0.03;0.02 0.02;0.02
		4	6～7	<0.02;<0.02
		4	7～8	0.36;0.41 0.21;0.25 0.13;0.12
		4	7～8	0.05;0.05
		4	6～8	0.04;0.03
いんげんまめ （乾燥子実） 2003 年	40.2 g ai/ha WG	4	7	0.03;0.04
		4	7～8	0.29;0.17
		6	7～8	0.04;0.09
		4	6～8	0.02;0.03
		4	7	0.08;0.05
		4	7	0.13;0.12
		4	6～8	0.05;0.02
		4	6～8	0.02;0.02
		4	7	0.182;0.26
ライマ豆 （さや+子実） 2003 年	40.2 g ai/ha WG	4	7	<0.02;<0.02
		4	7	<0.02;<0.02
		6	6～8	0.03;0.03
		5	6～8	0.21;0.21
		4	7	0.03;0.04
		5	7	<0.02;<0.02
		5	6～8	<0.02;<0.02
		5	7～8	0.04;0.02

注）WG：顆粒水和剤

＜別紙５：作物残留試験成績（海外）（添加物としての使用）＞

(1)かんきつ類

表 1-1.　オレンジ

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果（mg/kg）2)	
				最大値	最小値
オレンジ （バレンシア） 2001 年	米国 フロリダ州	1	2.2g ai/L Dip 処理	1.56	1.28
			2.4g ai/L Dip 処理 （ワックス未処理）	0.96	0.85
	米国 カリフォルニア州	1	2.4g ai/L Dip 処理	3.39	2.21
			2.4g ai/L Dip 処理	全果実：2.99 果皮：1.92 果肉：3.35	1.41 0.55 0.92
	米国 フロリダ州	1 ＋ 1	2.2＋2.4g ai/L Dip 処理	1.98	1.40
	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	2.4＋2.4g ai/L Dip 処理	2.96	2.86
		1	0.096g ai/kg 果実 Spray 処理	1.09	0.91
			0.097g ai/kg 果実 Spray 処理	0.49	0.48
		1 ＋ 1	0.098＋0.097g ai /kg 果実 Spray 処理	0.70	0.41
オレンジ （バレンシア） 2002 年	米国 カリフォルニア州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.85 果　肉：0.08	0.62 0.03
			0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：1.0 全果実(洗浄後)： 0.19 果　肉：0.11	0.90 0.06 0.05
		1 ＋ 1	0.29g ai/L Drench 処理 ＋ 0.001g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後： 0.58 冷蔵 14 日後： 0.60	0.33 0.35
		1 ＋ 1	0.61g ai /L Drench 処理 ＋ 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 6 日後： 0.71 冷蔵 14 日後： 0.72	0.53 0.2

表 1-2. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 [1] 処理方法	分析結果 (mg/kg) [2]	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 2001 年	米国 カリフォルニア州	1	2.4kg ai/L Dip 処理	3.29	2.45
			2.4g ai /L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.39	0.64
			2.4＋2.4g ai/L Dip 処理	4.28	2.01
			0.093g ai/kg 果実 Spray 処理	0.54	0.53
				果実　　：0.65 ジュース：<0.02 オイル　：39.7 絞り粕　：1.39	
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	1.14	1.01
			0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 (ワックス未処理)	0.47	0.46
		1 ＋ 1	0.105＋0.102g ai /kg 果実 Spray 処理	1.01	0.65

表 1-3. レモン

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果 (mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
レモン (ユーレカ) 2004 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	処理当日 (洗浄前)：1.1 30-31 日後 (洗浄後)：1.4	0.80 0.72
				処理当日 (洗浄後)：0.55 30-31 日後 (洗浄後)：1.1	0.46 0.44
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：2.1 14 日後 (洗浄後)：1.5	2.1 1.2
			0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 14 日間冷蔵保存 ＋ 0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：1.7 14 日後 (洗浄後)：1.8	1.3 1.6
			0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.004g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：2.5 14 日後 (洗浄後)：2.1	2.0 2.1

表 1-4. グレープフルーツ

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果(mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
グレープフルーツ (ルビーレッド) 2001 年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	2.4g ai/L Dip 処理	6.79	3.43
		1	2.4g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	1.42	0.92
		1 ＋ 1	2.4g ai/L Dip 処理 ＋ 2.4g ai/L Dip 処理	6.85	4.25
	米国 カリフォルニア州	1	0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	1.28	0.61
		1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理	0.62	0.40
		1 ＋ 1	0.10g ai/kg 果実 Spray 処理 ＋ 0.099g ai/kg 果実 Spray 処理	0.55	0.49
グレープフルーツ (Marsh) 2004 年	米国 カリフォルニア州 及びテキサス州	1	0.002g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：0.92 果　肉：0.04	0.05 <0.02
		1	0.004g ai /kg 果実 Spray 処理	全果実：1.5 全果実(洗浄後)：0.58 果　肉：0.09	1.5 0.52 0.09

（2）核果類

表 2-1. おうとう

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果（mg/kg）2)	
				最大値	最小値
おうとう (Bing) 1998 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.19	0.08
			0.29g ai/L Dip 処理	0.42	0.15
			0.61g ai/L Dip 処理	0.78	0.11
おうとう (Hedelfingen) 1998 年	米国 ミシガン州	1	0.21g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.15	0.08
			0.29g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.20	0.19
			0.61g ai/L Dip 処理 (ワックス未処理)	0.27	0.11
おうとう (Chinook) 1998 年	米国 ワシントン州	1	0.21g ai/L Dip 処理	0.73	0.28
			0.37g ai/L Dip 処理	0.53	0.44
			1.29g ai/L Dip 処理	1.23	0.91
おうとう (Montmorency 及び Bing) 2004 年	米国 ニューヨーク市 及び カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	1.0	0.75
				全果実：1.7 全果実 (洗浄後)：1.4	1.4 0.80
				冷蔵 5 日後：1.2 冷蔵 10 日後：1.3	1.0 0.85
			0.61g ai/L Dip 処理	1.9	1.5
				全果実：1.7 全果実 (洗浄後)：1.6	1.1 0.96
				冷蔵 5 日後：1.7 冷蔵 10 日後：1.7	1.4 1.1

表 2-2. もも

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果 (mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
もも (Goldcrest) 1998 年	メキシコ	1	0.21g ai/L Dip 処理	3.6	1.5
もも (Elegant Lady) 1998 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後：0.16	0.10
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後：0.18	0.05
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 79 日後：0.55	0.19
もも (Jefferson) 1998 年	米国 サウスカロライナ州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後：0.21	0.15
			0.29g ai/L Dip 処理	冷蔵 3 日後：0.28 冷蔵 7 日後：0.30 冷蔵 10 日後：0.39 冷凍 68 日後：0.37	0.28 0.20 0.34 0.17
			0.61g ai/L Dip 処理	冷凍 68 日後： 0.49	0.35
もも (Elegant Lady) 2000 年	米国 カリフォルニア州	1	0.060g ai/L Dip 処理	3.8	3.0
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.7	1.2
			0.0018g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	1.9	1.3
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理（少水量）	2.8	2.7
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理（多水量）	1.8	1.3
もも (Johnboy 及び Elegant Lady) 2003 年	米国 ニューヨーク市及びカリフォルニア州	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	3.9	1.4
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	全果実：5.5 全果実(洗浄後)： 4.3	2.3 1.2

多水量は 100 gal（378.5 L）、少水量は 10-30 gal（37.8-113.6 L）

表 2-3. すもも

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果（mg/kg）2)	
				最大値	最小値
すもも （Casselman） 1998 年	米国 カリフォルニア州	1	0.21g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.12	0.09
			0.29g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.05	0.05
			0.60g ai/L Dip 処理	冷凍 54 日後： 0.10	0.09
			0.00088g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 0.14	0.13
			0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	冷蔵 3 日後： 0.59 冷蔵 7 日後： 0.47 冷蔵 10 日後： 0.47 冷凍 60 日後： 0.47	0.41 0.42 0.17 0.42
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	冷凍 60 日後： 1.06	0.79
すもも （Loyal Diamond 及び Casselman） 2004 年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1	0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	0.71	0.19
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	処理当日：1.3 処理当日 （洗浄後）：1.7	<0.02 0.08
				冷蔵 5 日後： 1.9	0.31
				冷蔵 15 日後： 1.7 冷蔵 15 日後 （洗浄後）：1.3	0.12 0.20
				冷蔵 25 日後： 1.5	0.24

（3）仁果類

表 3-1. りんご

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果(mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
りんご （ふじ及び Red Delicious） 2001 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.1	0.72
			0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.7	0.57
	米国 カリフォルニア州 及びワシントン州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.4	1.8
りんご （Red Spur Delicious、Red Delicious 及びマッキントッシュ） 2001 年	米国 アイダホ州、ミシガン州及びニュージャージー州	1	0.61g ai/L Dip 処理	0.75	0.35
	米国 ワシントン州			全果実：1.1 ジュース：0.10 絞り粕：7.3	
りんご （Golden Delicious 及び Empire） 2004 年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 ＋ 1	0.29g ai/L Dip 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.29g ai/L Dip 処理	無洗浄：0.73 洗浄後：0.30	0.39 ＜0.02
		1	0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	0.51	0.05
りんご （Golden Delicious） 2003 年	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.6	2.3

表 3-2. なし

作物名 (品種) 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 [1] 処理方法	分析結果(mg/kg) [2]	
				最大値	最小値
なし (Bartlett) 2000 年	米国 ニュージャージー州	1	0.48g ai/L Drench 処理	0.76	0.71
			0.48g ai/L Dip 処理	1.2	0.79
なし (Shinko) 2000 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Drench 処理	1.6	1.3
			0.61g ai/L Dip 処理	2.7	1.6
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.60g ai/L Dip 処理	2.8	2.7
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	2.5	1.4
なし (Anjou) 2000 年	米国 ワシントン州 及び アイダホ州	1	0.61g ai/L Drench 処理	3.5	1.1
			0.61g ai/L Dip 処理	1.4	0.67
	米国 ワシントン州	1	0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.3
		1 ＋ 1	0.61g ai/L Drench 処理 ＋ 0.0029g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	1.5
なし (Bosc 及び Bertlett) 2004 年	米国 カリフォルニア州 及び ニューヨーク市	1 ＋ 1	0.29g ai/L Drench 処理 ＋ 洗浄 ＋ 0.0012g ai/kg 果実 Spray 処理	無洗浄：0.97 洗浄後：0.63	0.42 0.09
		1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.6	0.12
なし (Bartlett) 2003 年	米国 カリフォルニア州	1 ＋ 1	0.61g ai/L Dip 処理 ＋ 0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	1.2	1.1

（4）キウイフルーツ

表 4

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果(mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
キウイフルーツ (Hayward) 2000 年	米国 カリフォルニア州 及びオレゴン州	1	0.61g ai/L Dip 処理	9.5	4.2
	米国 カリフォルニア州	1	0.0025g ai/kg 果実 Spray 処理	13.9	0.6
キウイフルーツ (Hayward) 2004 年	米国 カリフォルニア州	1	0.29g ai/L Dip 処理	4.2	0.67
			0.29g ai/L Dip 処理	処理当日：5.1 30 日後：4.5	2.5 3.5
			0.61g ai/L Dip 処理	処理当日：7.5 30 日後：8.0	5.5 3.7

（5）ざくろ

表 5

作物名 （品種） 試験年	栽培場所	使用回数	防かび処理量 1) 処理方法	分析結果(mg/kg) 2)	
				最大値	最小値
ざくろ (Wonderful) 2002 年 及び 2003 年	米国 カリフォルニア州	1	0.61g ai/L Dip 処理	1.13	0.50

1) フルジオキソニル原体の含量を示す。
2) 特記しない限り、処理当日に無洗浄の全果実を分析した。

＜別紙 6：家畜残留試験成績＞

①産卵鶏－卵中及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	0.3 mg/羽/日投与群（1 倍用量）		0.9 mg/羽/日投与群（3 倍用量）		3.0 mg/羽/日投与群（10 倍用量）	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
卵	投与 0 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 3 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 5 日	<0.01	<0.01	0.0133	0.0101	0.0359	0.0239
	投与 7 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.0322	0.0259
	投与 10 日	<0.01	<0.01	0.0115	<0.01	0.0398	0.0324
	投与 14 日	<0.01	<0.01	0.0124	0.0102	0.0406	0.0354
	投与 16 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.0276	0.0258
	投与 21 日	<0.01	<0.01	0.0104	<0.01	0.0324	0.0293
	投与 24 日	<0.01	<0.01	0.0109	<0.01	0.0397	0.0362
	投与 28 日	<0.01	<0.01	0.0132	0.0113	0.0516	0.0397
筋肉	投与 28 日	－	－	－	－	<0.01	<0.01
皮膚及び脂肪		－	－	0.0139	0.0119	0.0386	0.0347
腹部脂肪		－	－	<0.01	<0.01	0.0242	0.0197
肝臓		0.0760	0.0462	0.209	0.119	0.284	0.283

－：分析されず

②泌乳牛①－乳汁中及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	0.55 mg/kg 飼料投与群（1 倍用量）動物番号			1.6 mg/kg 飼料投与群（3 倍用量）動物番号			5.5 mg/kg 飼料投与群（10 倍用量）動物番号		
		2A	2B	2C	3A	3B	3C	4A	4B	4C
乳汁	投与 0 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	投与 3 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.016
	投与 7 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.011
	投与 14 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.019	<0.01	0.010
	投与 21 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.012	<0.01	0.014
	投与 26 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
円回内筋	投与 28 ~30 日	－	－	－	－	－	－	<0.01	<0.01	<0.01
大腰筋		－	－	－	－	－	－	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓		－	－	－	－	－	－	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓		－	－	－	－	－	－	<0.05	<0.05	<0.05
腎周囲脂肪		－	－	－	－	－	－	<0.05	<0.05	<0.05
大網周囲脂肪		－	－	－	－	－	－	<0.05	<0.05	<0.05

－：分析されず

③泌乳牛②－乳汁中及び組織中の残留値（μg/g）

試料	試料採取日	20 mg/kg 飼料投与群（36 倍用量）		100 mg/kg 飼料投与群（180 倍用量）	
		最高値	平均値	最高値	平均値
乳汁	投与 1 日	0.0292	0.015	0.100	0.071
	投与 3 日	0.0488	0.025	0.134	0.103
	投与 7 日	0.0514	0.026	0.182	0.112
	投与 10 日	0.0373	0.023	0.180	0.130
	投与 14 日	0.0412	0.022	0.218	0.143
	投与 17 日	0.0555	0.029	0.255	0.153
	投与 21 日	0.0535	0.028	0.192	0.128
	投与 24 日	0.0471	0.027	0.216	0.141
	投与 28 日	0.0670	0.030	0.208	0.133
筋肉 [a]	投与 28 日	<0.01	<0.01	0.0124	0.009
肝臓		0.0791	0.055	0.349	0.293
腎臓		0.0819	0.062	0.289	0.266
脂肪 [b]		0.0109	0.006	0.0333	0.032

[a]：大腰筋及び大腿筋の等量混合

[b]：腎周囲脂肪、腸間脂肪及び皮下脂肪の等量混合物

＜別紙 7：推定摂取量＞

農畜水産物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6 歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
小豆類	0.08	2.4	0.19	0.8	0.06	0.8	0.06	3.9	0.31
キャベツ	0.304	24.1	7.33	11.6	3.53	19.0	5.78	23.8	7.24
ブロッコリー	3.34	5.2	17.4	3.3	11.0	5.5	18.4	5.7	19.0
その他のきく科野菜	0.78	1.5	1.17	0.1	0.08	0.6	0.47	2.6	2.03
たまねぎ	0.014	31.2	0.44	22.6	0.32	35.3	0.49	27.8	0.39
ねぎ	2.98	9.4	28.0	3.7	11.0	6.8	20.3	10.7	31.9
にら	5.97	2.0	11.9	0.9	5.37	1.8	10.8	2.1	12.5
わけぎ	4.66	0.2	0.93	0.1	0.47	0.1	0.47	0.2	0.93
にんじん	1.68	18.8	31.6	14.1	23.7	22.5	37.8	18.7	31.4
トマト	2.8	32.1	89.9	19.0	53.2	32.0	89.6	36.6	102
ピーマン	1.98	4.8	9.50	2.2	4.36	7.6	15.1	4.9	9.70
なす	0.468	12.0	5.62	2.1	0.98	10.0	4.68	17.1	8.00
きゅうり	0.678	20.7	14.0	9.6	6.51	14.2	9.63	25.6	17.4
すいか	0.04	7.6	0.30	5.5	0.22	14.4	0.58	11.3	0.45
メロン類果実	0.02	3.5	0.07	2.7	0.05	4.4	0.09	4.2	0.08
未成熟えんどう	2.21	1.6	3.54	0.5	1.11	0.2	0.44	2.4	5.30
未成熟いんげん	1.60	2.4	3.84	1.1	1.76	0.1	0.16	3.2	5.12
えだまめ	2.8	1.7	4.76	1.0	2.80	0.6	1.68	2.7	7.56
その他の野菜	45.5	13.4	610	6.3	287	10.1	460	14.1	642
みかん	0.023	17.8	0.41	16.4	0.38	0.6	0.01	26.2	0.60
なつみかんの果皮	1.00	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10	0.1	0.10
なつみかんの果実全体	0.27	1.3	0.35	0.7	0.19	4.8	1.30	2.1	0.57
レモン	4.28*	0.5	2.14	0.1	0.43	0.2	0.86	0.6	2.57
オレンジ	3.39*	7.0	23.7	14.6	49.5	12.5	42.4	4.2	14.2
グレープフルーツ	6.85*	4.2	28.8	2.3	15.8	8.9	61.0	3.5	24.0

農畜水産物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1~6 歳） (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
その他のかんきつ類果実	0.162	5.9	0.96	2.7	0.44	2.5	0.41	9.5	1.54
りんご	2.6*	24.2	62.9	30.9	80.3	18.8	48.9	32.4	84.2
西洋なし	3.5*	0.6	2.10	0.2	0.70	0.1	0.35	0.5	1.75
もも	5.5*	3.4	18.7	3.7	20.4	5.3	29.2	4.4	24.2
すもも	1.9*	1.1	2.09	0.7	1.33	0.6	1.14	1.1	2.09
うめ	0.142	1.4	0.20	0.3	0.04	0.6	0.09	1.8	0.26
おうとう	1.9*	0.4	0.76	0.7	1.33	0.1	0.19	0.3	0.57
いちご	1.94	5.4	10.5	7.8	15.1	5.2	10.1	5.9	11.5
ぶどう	2.68	8.7	23.3	8.2	22.0	20.2	54.1	9.0	24.1
キウィー	13.9*	2.2	30.6	1.4	19.5	2.3	32.0	2.9	40.3
その他の果実	8.05	1.2	9.66	0.4	3.22	0.9	7.25	1.7	13.7
その他のハーブ	25.1	0.9	22.6	0.3	7.53	0.1	2.51	1.4	35.1
その他のスパイス	4.32	0.1	0.43	0.1	0.43	0.1	0.43	0.2	0.86
鶏・肝臓	0.076	0.7	0.05	0.5	0.04	0.0	0.00	0.8	0.06
魚介類	0.040	93.1	3.72	39.6	1.58	53.2	2.13	114.8	4.59
合計			1,090		654		971		1,190

注）・農薬として使用した場合の残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち最大値を用いた（参照 別紙 3）。
・添加物として使用した場合の残留値（*印）及び畜産物の残留値は最大値を用いた（参照 別紙 5 及び 6）。
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 69）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）。
・「摂取量」：残留値から求めたフルジオキソニルの推定摂取量（μg/人/日）。
・定量限界未満であった作物及び畜産物については、摂取量の計算に含めていない。
・「小豆類」については、あずき及びいんげんのうち残留値の高いいんげんの値を用いた。
・「その他のきく科野菜」については、ふきの値を用いた。
・「トマト」については、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
・「メロン類果実」については、メロンの値を用いた。
・「その他の野菜」については、オリーブ（葉）、未成熟ささげ及び食用金魚草のうち残留値の高いオリーブ（葉）の値を用いた。
・「その他のかんきつ類果実」については、すだち、かぼす及びゆずのうち残留値の高いゆずの値を用いた。
・「その他の果実」については、オリーブ（果実）及びざくろのうち残留値の高いオリーブ（果実）の値を用いた。
・「その他のハーブ」については、しその値を用いた。
・「その他のスパイス」については、みかんの皮の値を用いた。

＜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　農薬抄録　フルジオキソニル（殺菌剤）（平成 19 年 3 月 12 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
3　JMPR：“Fludioxonil”, Pesticide residues in food -2004 evaluations. Part II - Toxicological. p.47-84.
4　JMPR：“Fludioxonil”, Pesticide residues in food - 2004 evaluations. Part I - Residues. p.183-386.
5　US EPA：Health Effects Division (HED) Risk Assessment (2003)
6　US EPA：Federal Register/Vol.65, No.251, 82927~82937 (2000)
7　US EPA：Federal Register/Vol.67, No.149, 50354~50362 (2002)
8　US EPA：Federal Register/Vol.69, No.188, 58084~58091 (2004)
9　豪州 APVMA 評価書（Summary）（1997 年）
10 カナダ PMRA 評価書（2006 年）
11 食品健康影響評価について（平成 19 年 6 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0625006 号)
12 フルジオキソニル　指定要請資料概要：シンジェンタジャパン株式会社　未公表
13 食品健康影響評価について（平成 20 年 11 月 20 日付け厚生労働省発食安第 1120003 号)
14 第 69 回食品安全委員会添加物専門調査会　資料 1-1
15 Di Santo R, Costi R, Artico M, Massa S, Lampis G, Deidda D, et al: Pyrrolnitrin and related pyrroles endowed with antibacterial activities against Mycobacterium tuberculosis. Bioorg Med Chem Lett. 1998; 8(20): 2931-6
16 van Pée KH, Ligon JM: Biosynthesis of pyrrolnitrin and other phenylpyrrole derivatives by bacteria. Nat Prod Rep 2000; 17(2): 157-64
17 Tripathi RK, Gottlieb D: Mechanism of action of the antifungal antibiotic pyrrolnitrin. J Bacteriol 1969; 100(1): 310-8
18 Ochiai N, Fujimura M, Oshima M, Motoyama T, Ichiishi A, Yamada-Okabe H,et al:　Effects of iprodione and fludioxonil on glycerol synthesis and hyphal development in Candida albicans. Biosci Biotechnol Biochem 2002 ; 66(10): 2209-15
19 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 7 月 16 日付け府食第 682 号）
20 農薬抄録　フルジオキソニル（殺菌剤）（平成 22 年 7 月 15 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
21 だいずを用いた植物代謝試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection, Inc、1998 年、未公表
22 ばれいしょを用いた植物代謝試験（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.、1993 年、未公表
23 レタスを用いた植物代謝試験（GLP 対応）：Novartis Crop Protection, Inc、2000 年、

未公表
24 産卵鶏を用いた家畜代謝試験（GLP 対応）：Ciba-Geigy Ltd.、1992 年、未公表
25 産卵鶏を用いた家畜残留試験（GLP 対応）：Covance Laboratories Ltd.、2009 年、未公表
26 代謝物 K のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：RCC、2008 年、未公表
27 代謝物 K のヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：RCC、2007 年、未公表
28 代謝物 K のマウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：RCC、2007 年、未公表
29 代謝物 K のマウスを用いた小核試験（GLP 対応）：RCC、2007 年、未公表
30 分解物 R のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（GLP 対応）：シンジェンタ、2001 年、未公表
31 分解物 R のチャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験（GLP 対応）：RCC、2002 年、未公表
32 分解物 R のマウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験（GLP 対応）：RCC、2001 年、未公表
33 分解物 R のラットを用いた小核試験（GLP 対応）：セントラル　トキシコロジー　ラボラトリー、2002 年、未公表
34 食品健康影響評価について（平成 22 年 11 月 10 日付け厚生労働省発食安 1110 第 8 号）
35 M. Isidori, E. Caterino, E. Criscuolo, V. Fatigati, G. Liguori and A. Parrella: Antimutagenic and antigenotoxic effects of vegetable matrices on the activity of pesticides. Food Additives & Contaminants　2009 ; 26(7): 1049-1062
36 Ames Test（Fludioxonil（農薬原体））本試験 1（プレインキュベーション法）：国立医薬品食品衛生研究所、2011 年、未公表
37 Ames Test（Fludioxonil（農薬原体））本試験 2（プレート法）：国立医薬品食品衛生研究所、2011 年、未公表
38 Ames Test（Fludioxonil（論文に用いられていたもの））本試験 2（プレインキュベーション法）：国立医薬品食品衛生研究所、2011 年、未公表
39 Ames Test（Fludioxonil（論文に用いられていたもの））本試験 1（プレート法）：国立医薬品食品衛生研究所、2011 年、未公表
40 Ames Test（Fludioxonil（論文に用いられていたもの））確認試験（プレート法）：国立医薬品食品衛生研究所、2011 年、未公表
41 食品健康影響評価について（平成 23 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安 0421 第 1 号）
42 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 23 年 6 月 30 日付け府食第 541 号）
43 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 24 年 8 月 20 日付け平成 24 年厚生労働省告示第 484 号）
44 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 6 号）

45 農薬抄録フルジオキソニル（殺菌剤）（平成 24 年 2 月 14 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
46 フルジオキソニル作物残留性試験成績（ミニトマト及びメロン）：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
47 フルジオキソニルの海外における残留基準値・適正農業規範：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
48 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 11 月 17 日付け平成 26 年厚生労働省告示第 409 号）
49 農薬抄録　フルジオキソニル（殺菌剤）（平成 26 年 11 月 19 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
50 ラットを用いた急性神経毒性試験（GLP 対応）：ウイルリサーチラボラトリーズ（米国）、2014 年、未公表
51 ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験（GLP 対応）：ウイルリサーチラボラトリーズ（米国）、2013 年、未公表
52 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1990、1993 年、未公表
53 細菌を用いた復帰突然変異試験（GLP 対応）：ハーランラボラトリーズ（英国）、2009 年、未公表
54 マウス 28 日間経口（混餌）投与免疫毒性試験（GLP 対応）：ウイルリサーチラボラトリーズ（米国）、イムノトックス社（米国）、2011 年、未公表
55 作物残留試験（ぶどう）：シンジェンタジャパン株式会社、2011、2012 年、未公表
56 乳牛を用いた家畜残留試験（GLP 対応）：チバガイギー社（米国）、1996 年、未公表
57 乳牛を用いた家畜残留試験（GLP 対応）：シンジェンタクロッププロテクション社（米国）、2011 年、未公表
58 生物濃縮試験、魚介濃縮試験（GLP 対応）：チバガイギー社（スイス）、1994 年、未公表
59 フルジオキソニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
60 JMPR：“Fludioxonil”, Pesticide residues in food -2004. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues.p.74-96.
61 JMPR：“Fludioxonil”, Pesticide residues in food -2014 evaluations. Part I -Residues. p. 603 -615.
62 JMPR：“Fludioxonil”, Pesticide residues in food -2014. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p. 161 -162.
63 US EPA：Federal Register/Vol.77, No.158, 48907-48915 (2012)
64 US EPA：Fludioxonil　Human-Health Risk Assessment (2012)

65 EC：Review report for the active substance Fludioxonil (2007)
66 EFSA：Scientific Report (2007) 110, p.1-85, Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance fludioxonil.
67 US EPA：Federal Register/Vol.80, No.157, 48743-48749 (2015)
68 食品健康影響評価について（平成 28 年 1 月 4 日付け厚生労働省発生食 0104 第 3 号）
69 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）
70 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 28 年 5 月 17 日付け府食第 328 号）
71 食品健康影響評価について（平成 29 年 4 月 19 日付け厚生労働省発生食 0419 第 4 号）
72 農薬抄録フルジオキソニル（殺菌剤）（平成 27 年 10 月 14 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
73 フルジオキソニル作物残留試験成績：シンジェンタジャパン株式会社、2011 年～2013 年、未公表

厚生労働省発生食1219第1号
平成　29年　12月　19日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　　加藤　勝信

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等について

（残留基準の見直し）
動物用医薬品オルビフロキサシン
動物用医薬品カナマイシン
動物用医薬品メチルプレドニゾロン
農薬・動物用医薬品ジフルベンズロン
農薬・動物用医薬品フルバリネート
農薬アセフェート
農薬メタミドホス
農薬トリフルメゾピリム
農薬フルジオキソニル

平成 30 年２月 15 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　穐山　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 29 年 12 月 19 日付け厚生労働省発生食 1219 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ルビフロキサシン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。

オルビフロキサシン

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、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：オルビフロキサシン[Orbifloxacin]

（２）用　途：合成抗菌剤

フルオロキノロン系の合成抗菌剤である。細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害してDNA合成を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、牛又は豚の細菌性肺炎、マイコプラズマ性肺炎、大腸菌性下痢症等を適応症とする注射剤又は飲水添加剤が承認されている。

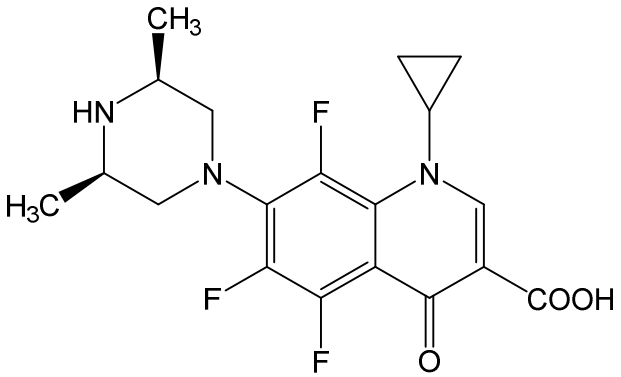
ヒト用医薬品としては使用されていない。

（３）化学名及びCAS番号

1-Cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-5,6,8-trifluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

3-Quinolinecarboxylic acid, 1-cyclopropyl-7-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-,*rel*-
(CAS：No. 113617-63-3)

（４）構造式及び物性



分 子 式　　$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$

分 子 量　　395.37

（５）適用方法及び用量

オルビフロキサシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
オルビフロキサ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 5 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	21 日 72 時間（乳）
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を静脈内に注射する。	2 日 24 時間（乳）
	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	14 日
オルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	豚	1 日量として体重 1 kg 当たり 5 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	7 日

２．対象動物における残留試験

（１）分析の概要

① 分析対象物質

・オルビフロキサシン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、又は試料に1%メタリン酸溶液を加えてアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、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（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸）に1%シュウ酸溶液を加えて1%ギ酸含有アセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。肝臓及び腎臓については、HLBカラムを用いて精製する。カラムスイッチングシステム及び蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（カラムスイッチングHPLC-FL）で定量する。乳については、試料からアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄した後、カラムスイッチングHPLC-FLで定量する。

定量限界：0.002～0.02 mg/kg

（２）残留試験結果

① 子牛（ホルスタイン種系、3～4か月齢、雌3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10、14、21及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表1，2）。（農林水産省，2005）

表1. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数						
	1	3	7	10	14	21	28
筋肉	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－	－
肝臓	0.04± 0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－
腎臓	0.16± 0.09(3)	0.03, 0.02, <0.02	0.02, <0.02(2)	0.02± 0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
小腸	0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表2. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数						
	1	3	7	10	14	21	28
筋肉	0.04± 0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－	－
肝臓	0.08± 0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－
腎臓	0.37± 0.02(3)	0.05± 0.02(3)	0.04, <0.02(2)	0.03(2), <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－
小腸	0.07± 0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

② 子牛（ホルスタイン種系、104～116日齢、雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表3, 4）。（農林水産省, 2005）

表3. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.02(2), <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	0.06, <0.02(2)	0.07, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
肝臓	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	0.17±0.04(3)	0.04, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－
小腸	0.03±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表4. 子牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.10±0.10(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	0.05, 0.03, <0.02	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
肝臓	0.14±0.10(3)	0.03, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－
腎臓	0.51±0.37(3)	0.07±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
小腸	0.11±0.03(3)	0.03, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

③　泌乳牛（ホルスタイン種、3～7歳齢、雌3頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与6、22、33、46、57、70、81、94、105、118、129、142、153、166及び177時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表5）。（農林水産省，2005）

表5. 泌乳牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	投与量	
	5 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日
6	0.71±0.11(3)	0.97±0.24(3)
22	0.07±0.03(3)	0.24±0.01(3)
33	0.05，0.04，<0.02	0.16±0.04(3)
46	0.02，<0.02(2)	0.09±0.04(3)
57	<0.02(3)	0.07±0.03(3)
70	<0.02(3)	0.08，0.06，<0.02
81	－	0.05，0.04，<0.02
94	－	0.05，0.04，<0.02
105	－	0.04，0.03，<0.02
118	－	0.03(2)，<0.02
129	－	0.03，<0.02(2)
142	－	<0.02(3)
153	－	<0.02(3)
166,177	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

④　泌乳牛（ホルスタイン種、3～7歳齢、雌3頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与6、18、30、42、54、66、78、90、102、114、126、138、150、162及び174時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表6）。（農林水産省，2005）

表6. 泌乳牛にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	投与量	
	5 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日
6	0.75±0.01(3)	1.5 ±0.99(3)
18	0.09±0.01(3)	0.22±0.05(3)
30	0.03±0.01(3)	0.06±0.01(3)
42	0.03, <0.02(2)	0.03±0.01(3)
54	<0.02(3)	0.03, <0.02(2)
66	<0.02(3)	<0.02(3)
78	－	<0.02(3)
90～174	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

⑤ 子豚（交雑種（LW）、2～2.5か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7、10及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表7, 8）。（農林水産省, 2005）

表7. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.03±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
肝臓	0.06±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	0.16±0.07(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
小腸	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表8. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	0.08, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
肝臓	0.09±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	0.30±0.17(3)	0.04±0.01(3)	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.05±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

⑥ 子豚（交雑種（LWD）、1.5～2か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を5日間筋肉内投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、7及び10日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表9, 10）。（農林水産省, 2005）

表9. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	3	7	10
筋肉	0.19±0.05(3)	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	0.05±0.01(3)	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
肝臓	0.35±0.08(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
腎臓	1.1 ±0.17(3)	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.21±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表10. 子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	3	7	10
筋肉	0.22±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
脂肪	0.07±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
肝臓	0.52±0.11(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
腎臓	1.3 ±0.32(3)	0.02±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
小腸	0.24±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

⑦ 子豚（交雑種（LW）、約2か月齢、去勢雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を3日間飲水投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、5、6、7及び8日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表11，12）。（農林水産省，2005）

表11. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	5	6	7	8
筋肉	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－	－
肝臓	0.11±0.05(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	0.38±0.18(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
小腸	0.06±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表12. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	5	6	7	8
筋肉	0.18±0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	0.04±0.01(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
肝臓	0.33±0.06(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	1.0 ±0.10(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
小腸	0.17±0.03(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

⑧ 子豚（交雑種、約2か月齢、雌雄3頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤を3日間飲水投与（5又は10 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、6、7、8及び9日後（最終投与8日後の採取は10 mg/kg 体重/日投与群のみ）に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をHPLC-FLで測定した（表13，14）。（農林水産省，2005）

表13. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（5 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	6	7	9
筋肉	0.27±0.40(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
脂肪	0.17，<0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
肝臓	0.55±0.76(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
腎臓	1.70±2.12(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－
小腸	0.30±0.42(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

表14. 子豚にオルビフロキサシンを3日間飲水投与（10 mg/kg 体重/日）後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	6	7	8	9
筋肉	0.18±0.20(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
脂肪	0.09, 0.03, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
肝臓	0.37±0.32(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
腎臓	1.24±1.12(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－
小腸	0.18±0.18(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	－	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.02 mg/kg

承認事項の変更にあたり実施された試験

⑨　子牛（ホルスタイン種系、3～6か月齢、雄及び去勢雄4頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表15）。（農林水産省, 2017）

表15. 牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	14
筋肉	0.016±0.007(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	－
脂肪	<0.002～0.008(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	－
肝臓	0.031±0.009(4)	0.004±0.001(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(4)
腎臓	0.11 ±0.034(4)	0.013±0.003(4)	0.004±0.001(4)	0.003±0.001(4)	<0.002(4)
小腸	0.024±0.003(4)	<0.002～0.004(4)	<0.002(4)	<0.002(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。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.002 mg/kg

⑩　子牛（ホルスタイン種系、4～5か月齢、雄4頭/時点）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、3、5、7及び14日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表16）。（農林水産省，2017）

表16. 牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の組織中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	7	14
筋肉	0.027±0.009(4)	<0.002～0.003(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	－
脂肪	0.034±0.022(4)	<0.002～0.003(4)	<0.002(4)	<0.002(4)	－
肝臓	0.056±0.015(4)	0.007±0.002(4)	0.003±0.001(4)	<0.002～0.002(4)	<0.002(4)
腎臓	0.19 ±0.064(4)	0.023±0.009(4)	0.008±0.002(4)	<0.002～0.004(4)	<0.002(4)
小腸	0.027±0.010(4)	0.003±0.002(4)	<0.002(4)	<0.002(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。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.002 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉及び脂肪について、最終投与1日後におけるオルビフロキサシンの濃度の平均値＋3SD[注1)] は、それぞれ0.086 mg/kg、0.52 mg/kgであった。

また、肝臓及び腎臓について、統計学的解析[注2)] により最終投与2日後における最大許容濃度の上限を算出した（表17）。

表 17. オルビフロキサシンの最大許容濃度の上限（mg/kg）

	肝臓	腎臓
牛（最終投与 2 日後）	0.11	0.36

注1）オルビフロキサシンの濃度を対数変換して平均値＋3SDの値を求め、その値を逆対数変換して算出した。

注2）「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果から、直線回帰分析を用いて残留最大許容濃度の上限を算出した。

⑪　泌乳牛（ホルスタイン種系、4～8歳齢、雌5頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表18）。（農林水産省，2017）

表18. 泌乳牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	濃度（mg/kg）
12	0.13 ±0.038(5)
24	0.017±0.003(5)
36	0.007±0.001(5)
48	0.003±0.001(5)
60	<0.002～0.003(5)
72	<0.002(5)
84	<0.002(5)
96	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.002 mg/kg

⑫　泌乳牛（ホルスタイン種系、1～5歳齢、雌5頭）にオルビフロキサシンを有効成分とする注射剤を3日間静脈内投与（5 mg/kg 体重/日）し、最終投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に採取した乳におけるオルビフロキサシン濃度をカラムスイッチングHPLC-FLで測定した（表19）。（農林水産省，2017）

表19. 泌乳牛にオルビフロキサシンを3日間静脈内投与後の乳中のオルビフロキサシン濃度（mg/kg）

最終投与後時間	濃度（mg/kg）
12	0.12 ±0.045(5)
24	0.017±0.004(5)
36	0.006±0.002(5)
48	0.003±0.001(5)
60	<0.002～0.002(5)
72	<0.002(5)
84	<0.002(5)
96	－

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。
－：分析せず　　定量限界：0.002 mg/kg

上記の残留試験結果から、乳について統計学的解析を行った結果、最終投与24時間後における最大許容濃度の上限は0.12 mg/kgと算出された。

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オルビフロキサシ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）毒性学的ADIについて

最小毒性量：12.5 mg/kg 体重/day

（動物種）　イヌ

（投与方法）　経口投与

（試験の種類）　亜急性毒性試験

（期間）　30 日間

安全係数：1000

ADI：0.013 mg/kg 体重/day

各種毒性試験のうち最も低い毒性影響は、3 か月齢のイヌを用いた 10 日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日投与群であったが、より若齢であり、毒性影響が大きいと考えられる 8～10 週齢のイヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における関節への影響による、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断された。毒性学的 ADI は、この LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日に、LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることから、安全係数として 1,000 を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

（参考）

評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、オルビフロキサ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。また、*in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序は DNA に直接作用するものではなく、オルビフロキサシンは生体にとって問題となる光遺伝毒性はないことから、閾値を設定することが可能であると結論されている。

（２）微生物学的 ADI について

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

MIC_{calc}[*1]は 0.003373 mg/mL、微生物が利用可能な経口用量の分画 1、結腸内容物に 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI\ (mg/kg\ 体重/day) = \frac{0.003373^{*1}\ (mg/mL) \times 220^{*2}\ (g)}{1^{*3} \times 60^{*4}\ (kg)} = 0.012$$

＊1：MIC_{calc}：試験薬が活性を示す菌のうち、最も適切な属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限値

＊2：結腸内容物

＊3：経口用量として生物学的に利用可能な比率：オルビフロキサシンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られないため、係数 1 を採用

＊4：ヒト体重

（３）ADIの設定について

毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較すると、微生物学的ADIの値がより小さくなることから、オルビフロキサシンのADIは0.012 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

４．諸外国における状況

JECFA におけるリスク評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

５．基準値案

（１）残留の規制対象

オルビフロキサシンとする。

薬物動態試験の結果から、オルビフロキサシンが主要残留物であることが示唆されていることから、オルビフロキサシンを残留の規制対象とする。

（２）基準値案

別紙 1 のとおりである。

（３）暴露評価

１日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 2 参照。

	TMDI／ADI(%)[注)]
国民全体（1 歳以上）	9.5
幼小児（1～6 歳）	36.8
妊婦	12.5
高齢者（65 歳以上）	7.4

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

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

動物用医薬品名　オルビフロキサシン

（別紙1）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
牛の筋肉	0.09	0.02	○・申			0.086(n=4)(最終投与1日後)
豚の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の脂肪	0.6	0.02	○・申			0.52(n=4)(最終投与1日後)
豚の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の肝臓	0.2	0.02	○・申			0.11(統計学的解析)(最終投与2日後)
豚の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与6日後)
牛の腎臓	0.4	0.02	○・申			0.36(統計学的解析)(最終投与2日後)
豚の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与7日後)
牛の食用部分	0.4	0.02	○・申			牛の腎臓の基準値参照
豚の食用部分	0.02	0.02	○			<0.02(n=3)(最終投与6日後)
乳	0.2	0.02	○・申			0.12(統計学的解析)(最終投与24時間後)

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。
「承認有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の変更について意見聴取がなされたものであることを示している。

（別紙2）

オルビフロキサシンの推定摂取量（単位：μg/人/day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (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	0.09	9.2*	5.8*	12.5*	5.9*
牛の脂肪	0.6				
牛の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.4	0.2	0.0	1.4	0.2
豚の筋肉	0.02	0.8	0.7	0.9	0.6
豚の脂肪	0.02				
豚の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.2	52.8	66.4	72.9	43.2
計		63.1	72.9	88.0	49.9
ADI 比（%）		9.5	36.8	12.5	7.4

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

* 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　４月１１日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
平成１７年　４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１７年１１月２９日	残留基準告示
平成１８年　７月１８日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成２５年１０月２１日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成２６年　１月　８日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２６年　１月１７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成２６年１０月　３日	残留農薬基準告示
平成２９年　８月２１日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認事項変更の承認及び使用基準の変更について意見聴取
平成２９年　８月３１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２９年１０月３１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２９年１２月１９日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２９年１２月２１日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●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］

○穐山　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
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
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

（○：部会長）

答申(案)

オルビフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.09 0.02
牛の脂肪 豚の脂肪	0.6 0.02
牛の肝臓 豚の肝臓	0.2 0.02
牛の腎臓 豚の腎臓	0.4 0.02
牛の食用部分[注)] 豚の食用部分	0.4 0.02
乳	0.2

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

府 食 第 ７ ３ ２ 号
平成２９年１０月３１日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　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29年８月30日付け厚生労働省発生食0830第11号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオルビフロキサシンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

オルビフロキサシンの一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日とする。

別　添

動物用医薬品評価書

オルビフロキサシン

（第２版）

２０１７年１０月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 ……3
○　食品安全委員会委員名簿 ……3
○　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……4
○　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 ……5
○　要　約 ……6

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……7
１．用途 ……7
２．有効成分の一般名 ……7
３．化学名 ……7
４．分子式 ……7
５．分子量 ……7
６．構造式 ……7
７．使用目的及び使用状況等 ……7

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 ……9
１．薬物動態試験 ……9
（１）薬物動態試験（マウス） ……9
（２）薬物動態試験（ラット） ……9
（３）薬物動態試験（牛） ……10
（４）薬物動態試験（豚） ……12
２．残留試験 ……17
（１）残留試験（牛、5 日間筋肉内投与）① ……17
（２）残留試験（牛、5 日間筋肉内投与）② ……18
（３）残留試験（牛、3 日間静脈内投与）① ……19
（４）残留試験（牛、3 日間静脈内投与）② ……20
（５）残留試験（乳汁、5 日間筋肉内投与）① ……21
（６）残留試験（乳汁、5 日間筋肉内投与）② ……22
（７）残留試験（乳汁、3 日間静脈内投与）① ……23
（８）残留試験（乳汁、3 日間静脈内投与）② ……23
（９）残留試験（豚、3 日間飲水投与）① ……24
（１０）残留試験（豚、3 日間飲水投与）② ……25
（１１）残留試験（豚、5 日間筋肉内投与）① ……26
（１２）残留試験（豚、5 日間筋肉内投与）② ……27
３．遺伝毒性試験 ……28
（１）遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧 ……28
（２）光遺伝毒性 ……30
４．急性毒性試験 ……31

５．亜急性毒性試験 ……32
（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット） ……32
（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット） ……33
（３）10 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)） ……34
（４）30 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)） ……35
６．慢性毒性及び発がん性試験 ……35
（１）2 年間発がん性試験（ラット） ……35
７．生殖発生毒性試験 ……35
（１）2 世代生殖毒性試験（ラット） ……35
（２）発生毒性試験（ラット） ……36
（３）発生毒性試験（ウサギ） ……36
８．微生物学的影響に関する試験 ……37
（１）臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度（MIC）（豚由来） ……37
（２）臨床分離菌株に対する MIC（ヒト由来）① ……37
（３）臨床分離菌株に対する MIC（ヒト由来）② ……37
９．その他の試験 ……38
（１）光毒性試験（マウス） ……38
（２）眼粘膜一次刺激性試験（ウサギ） ……39
（３）皮膚一次刺激性試験（ウサギ） ……39
１０．一般薬理試験 ……39

Ⅲ．食品健康影響評価 ……41
１．毒性学的影響について ……41
（１）遺伝毒性試験 ……41
（２）亜急性毒性試験 ……41
（３）慢性毒性及び発がん性試験 ……42
（４）生殖発生毒性試験 ……42
（５）光毒性 ……42
（６）毒性学的 ADI のエンドポイントの選択 ……42
２．微生物学的影響について ……43
３．食品健康影響評価について ……43

・別紙：検査値等略称 ……44
・参照 ……45

〈審議の経緯〉

第 1 版関係

2005 年　4 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（厚生労働省発食安第 0411002 号）、関係資料の接受
2005 年　4 月　14 日　第 90 回食品安全委員会（要請事項説明）
2005 年　4 月　26 日　第 26 回動物用医薬品専門調査会
2005 年　11 月　29 日　暫定基準告示（参照 1）
2006 年　7 月　18 日　厚生労働大臣から残留基準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 0718011 号）、関係資料の接受
2006 年　7 月　20 日　第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2008 年　5 月　23 日　第 94 回動物用医薬品専門調査会
2013 年　6 月　11 日　第 71 回肥料・飼料等専門調査会
2013 年　8 月　26 日　第 486 回食品安全委員会（報告）
2013 年　8 月　27 日　から　9 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2013 年　10 月　17 日　肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2013 年　10 月　21 日　第 451 回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
2014 年　10 月　3 日　残留基準告示（参照 13）

第 2 版関係

2017 年　8 月　31 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 0830 第 11 号）、関係資料の接受
2017 年　9 月　5 日　第 664 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年　9 月　25 日　第 126 回肥料・飼料等専門調査会
2017 年　10 月　25 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
2017 年　10 月　31 日　第 671 回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田 雅昭（委員長）
見上 彪　（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上 彪　（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* ：2007 年 2 月 1 日から
** ：2007 年 4 月 1 日から

（2011年1月6日まで）
小泉 直子（委員長）
見上 彪　（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
* ：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）
小泉 直子（委員長）
熊谷 進　（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
* ：2011年1月13日から

（2015年6月30日まで）
熊谷 進　（委員長*）
佐藤 洋　（委員長代理*）
山添 康　（委員長代理*）
三森 国敏（委員長代理*）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常
* ：2012年7月2日から

（2017年1月7日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
山本　茂貴
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〉

（2005年9月30日まで）
三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）
青木 宙　寺本 昭二
明石 博臣　長尾 美奈子
江馬 眞　中村 政幸
大野 泰雄　林 真
菅野 純　藤田 正一
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 洋幸

（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 真
渋谷 淳　藤田 正一
嶋田 甚五郎　吉田 緑
鈴木 勝士

（2007年9月30日まで）
三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）
青木 宙　寺本 昭二
明石 博臣　長尾 美奈子
江馬 眞　中村 政幸
小川 久美子　林 真
渋谷 淳　平塚 明
嶋田 甚五郎　藤田 正一
鈴木 勝士　吉田 緑
津田 修治

（2008年3月31日まで）
三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）

（2009年9月30日まで）
三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）

青木 宙	寺本 昭二	青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博	今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一	今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸	江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 真	小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史	下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑	津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹		寺岡 宏樹	

〈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	髙橋 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 葭子
高木 篤也	吉田 敏則

（2013 年 9 月 30 日まで）

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

（2015 年 9 月 30 日まで）

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

（2017 年 9 月 30 日まで*）

今井 俊夫（座長）	
山中 典子（座長代理）	
荒川 宜親	菅井 基行
今田 千秋	髙橋 和彦
植田 富貴子	戸塚 恭一
川本 恵子	中山 裕之
桑形 麻樹子	宮島 敦子
小林 健一	宮本 亨
佐々木 一昭	山田 雅巳
下位 香代子	吉田 敏則

（2017 年 10 月 1 日から）

今井 俊夫（座長*）	
山中 典子（座長代理*）	
新井 鍾蔵	下位 香代子
荒川 宜親	菅井 基行
今田 千秋	髙橋 和彦
植田 富貴子	中山 裕之
川本 恵子	宮島 敦子
桑形 麻樹子	山田 雅巳
小林 健一	吉田 敏則
佐々木 一昭	

* : 2016 年 10 月 1 日から

* : 2017 年 10 月 25 日から

〈第 126 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明(公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

要　約

フルオロキノロン系合成抗菌剤である「オルビフロキサシン」（CAS No.113617-63-3）について、動物用医薬品製造承認申請書及びその添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、薬物動態試験（牛）及び残留試験（牛）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（マウス、ラット、豚及び牛）、残留（豚及び牛）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、微生物学的影響等に関する試験成績である。

オルビフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において *in vitro* の染色体異常試験で陽性結果が得られたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。また、*in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序は DNA に直接作用するものではなく、生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないと考えられたことから、オルビフロキサシンの一日摂取許容量（ADI）の設定は可能と判断した。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験で発がん性はみられなかった。

各種毒性試験から、イヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における最小毒性量（LOAEL）12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断され、毒性学的 ADI は、この LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日に、LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることから、安全係数として 1,000 を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

微生物学的 ADI は VICH の式により 0.012 mg/kg 体重/日と算出した。

微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さいことから、オルビフロキサシンの ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

抗菌剤

２．有効成分の一般名

和名：オルビフロキサシン

英名：Orbifloxacin

３．化学名

IUPAC

英名：1-cyclopropyl-7-[(3S,5R)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-5,6,8-trifluoro -4-oxoquinoline-3-carboxylic acid

CAS（No. 113617-63-3）

英名：1-cyclopropyl-7-[(3***R***,5***S***)-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-5,6,8-trifluoro- 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

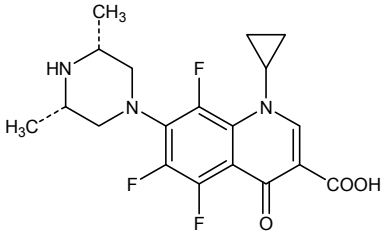
４．分子式

$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$

５．分子量

395.38

６．構造式



（参照 2）

７．使用目的及び使用状況等

オルビフロキサシンはキノリン骨格６位にフッ素を有するフルオロキノロン系合成抗菌剤である。1986 年に、キノリン骨格の 5 位及び 8 位にフッ素を導入することによって水溶性が高まること及びキノリン骨格の７位にシス-3,5-ジメチルピペラジニル基を導入することにより強い抗菌力、広い抗菌スペクトルを有し、組織移行性が良好となるとともに安全性が高まることが判明し、オルビフロキサシンが見いだされた。（参照 3）

オルビフロキサシンは動物用医薬品として開発された抗菌剤であり、ヒト用医薬品と

しては使用されていない。

日本では、動物用医薬品として牛[1]の細菌性肺炎及び大腸菌性下痢症並びに豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を適応症とする注射剤が承認されている。

今回、オルビフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤について、牛に対する投与経路として静脈内投与を追加することに係る製造販売承認事項変更承認申請がなされた（参照 14、15）ことに伴い、厚生労働省からオルビフロキサシンの食品健康影響評価について要請された。

[1] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造承認申請書、動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書及びその添付資料等を基に、オルビフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（マウス）

マウス（系統等詳細不記載）にオルビフロキサシンを単回経口又は筋肉内投与（5 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

両投与経路における薬物動態パラメーターを表 1 に示した。

平均血漿中濃度は、単回経口又は筋肉内投与共に投与 0.5 時間後に C_{max}（それぞれ 0.785 及び 2.01 μg/mL）に達し、吸収は速やかであった。血漿中 C_{max} は筋肉内投与の方が経口投与の約 2.56 倍の値を示したが、$T_{1/2}$ は両投与経路で近似した値（それぞれ 0.756 及び 0.613 時間）であった。$AUC_{0\text{-}24}$ は筋肉内投与（2.52 μg・h/mL）が経口投与（1.16 μg・h/mL）の約 2.2 倍の値を示した。（参照 4）

表 1　マウスにおけるオルビフロキサシン単回経口又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	薬物動態パラメーター			
	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL)
経口	0.5	0.785	0.756	1.16
筋肉内	0.5	2.01	0.613	2.52

（２）薬物動態試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雄、10 匹/時点/群）にオルビフロキサシンを単回経口又は筋肉内投与（5 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより経時的に血漿中濃度が測定された。採血は、経口投与では投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後、筋肉内投与では投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後に実施した。

単回経口投与又は単回筋肉内投与後の平均血漿中濃度を表 2 に示した。

両投与経路における血漿中濃度の推移は類似したパターンを示した。経口投与では、投与 0.5 時間後に C_{max}（2.22 μg/mL）に達し、投与 8 時間後には検出限界（0.116 μg/mL）未満となった。筋肉内投与でも、経口投与と同様 0.5 時間後に C_{max}（2.49 μg/mL）に達し、投与 8 時間後には検出限界未満となった。（参照 3）

表 2　ラットにおけるオルビフロキサシン単回経口又は筋肉内投与後の平均血漿中濃度（μg/mL）

投与経路	投与後時間（時間）						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
経口	NT[a]	2.22	1.40	1.17	0.296	0.120	<0.116
筋肉内	2.44	2.49	1.74	0.997	0.279	0.090	<0.116

n=5（採血は連続して行わないよう 5 匹ずつに分けて行った。）
投与量: 5 mg/kg 体重
a: 測定せず

両投与経路におけるオルビフロキサシン投与後の薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

$T_{1/2}$ は経口投与で 1.31 時間、筋肉内投与で 1.15 時間とほとんど差がなく、$AUC_{0\text{-}24}$ も経口投与及び筋肉内投与でそれぞれ 4.85 及び 5.14 μg・h/mL で近似した値となった。

表 3　ラットにおけるオルビフロキサシン単回経口又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	薬物動態パラメーター			
	T_{max}（時間）	C_{max}（μg/mL）	$T_{1/2}$（時間）	$AUC_{0\text{-}24}$（μg・h/mL）
経口	測定不能[a]	2.22	1.31	4.85
筋肉内	0.5	2.49	1.15	5.14

n=5　　投与量: 5 mg/kg 体重
a: T_{max} は投与 0.5 時間以内に C_{max} に達していたため測定不能とした。

（３）薬物動態試験（牛）

①　血漿中濃度（単回筋肉内投与及び単回皮下投与）

牛（和牛(品種不明)及びホルスタイン種）にオルビフロキサシンを単回筋肉内又は皮下投与（5 mg/kg 体重/日）し、血漿中濃度を測定した。

牛におけるオルビフロキサシンの薬物動態パラメーターを表 4 に示した。

和牛及びホルスタイン種の血漿中濃度は、筋肉内投与ではいずれも投与約 1 時間後に C_{max}（それぞれ 2.10 及び 1.96 μg/mL）に達し、$T_{1/2}$ はそれぞれ 2.18 及び 2.38 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ はいずれも 10.1 μg・h/mL であった。皮下投与ではいずれの値も筋肉内投与とほぼ同じ値であった。（参照 4）

表 4　牛におけるオルビフロキサシン単回筋肉内又は皮下投与後の薬物動態パラメーター

動物種	投与経路	動物数	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC_{0-24} (μg・h/mL)
和牛	筋肉内	6	1.0±0.1	2.10±0.09	2.18±0.10	10.1±0.51
	皮　下	3	1.2±0.4	1.90±0.03	2.08±0.10	8.77±0.72
ホルスタイン種	筋肉内	5	1.0±0.0	1.96±0.13	2.38±0.07	10.1±0.59
	皮　下	5	1.2±0.2	2.18±0.09	2.13±0.11	10.7±0.43
平均	筋肉内	11	1.0±0.1	2.04±0.08	2.27±0.07	10.1±0.37
	皮　下	8	1.2±0.2	2.08±0.08	2.11±0.07	9.95±0.49

②　血漿中濃度（5 日間筋肉内投与）

牛（ホルスタイン種、6 頭）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、血漿中濃度を HPLC により測定した。

その結果、血漿中濃度は速やかに減衰し、各回の投与時とも投与 24 時間後には検出限界未満又は検出限界近くまで減少した。第 1 回及び第 5 回投与による $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.7 及び 5.0 時間であった。（参照 4）

③　単回静脈内投与

子牛（ホルスタイン種、雄 6 頭、体重 161.5～166.5 kg）にオルビフロキサシン製剤を単回静脈内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後に 3 頭から肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、胆汁、脾臓、心臓、小腸及び肺を採取し、組織中濃度を HPLC により測定した（定量限界 胆汁以外の組織 0.002 μg/g、胆汁のみ 0.04 μg/g）。

また、残りの 3 頭は投与後 0.5、1、2、3、4、8、12、24、36 及び 48 時間に採血し、血漿中濃度を HPLC により測定した（定量限界 : 0.002 μg/g）。糞及び尿を経時的（投与後 0～3、3～6、6～12、12～24、24～48 及び 48～72 時間）に採取し、糞又は尿中濃度を HPLC により測定し、排泄量及び排泄率を算出した（定量限界 : 糞 0.005 μg/g、尿 0.004 μg/g）。

投与後の血漿中濃度を表 5 に示した。

血漿中濃度は 2 相性、すなわち投与 3 時間後まで急速な減衰を示した後、投与 48 時間後までは緩やかな減衰を示し、定量限界近くまで減少した。$AUC_{0\sim48}$ は 11.750 μg・h/g、第 1 及び 2 相における $T_{1/2}$ はそれぞれ 1.7 及び 4.7 時間であった。

表 5　牛におけるオルビフロキサシン製剤単回静脈内投与後の血漿中濃度（μg/g）

血漿中濃度	投与後時間(時間)									
	0.5	1	2	3	4	8	12	24	36	48
	4.0 ± 0.10	3.1 ± 0.38	2.0 ± 0.32	1.3 ± 0.21	1.0 ± 0.26	0.21 ± 0.087	0.070 ± 0.027	0.013 ± 0.005	0.006 ± 0.002	0.004 ± 0.001

n=3　　平均 ± 標準偏差　　定量限界：0.002 μg /g

組織中濃度測定結果を表 6 に示した。

腎臓中濃度が最も高く、次いで胆汁、肝臓、筋肉等の順に濃度が高かった。（参照 14）

表 6　牛におけるオルビフロキサシン製剤単回静脈内投与 1 時間後の組織中濃度（μg/g）

組織中濃度	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	胆汁	脾臓	心臓	小腸	肺
	5.3 ± 0.3	16.4 ± 2.3	5.2 ± 0.7	1.4 ± 0.5	7.3 ± 0.2	5.2 ± 0.3	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.2	3.9 ± 0.3

n=3　　平均 ± 標準偏差
定量限界：0.002 μg /g (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、脾臓、心臓、小腸及び肺)、0.04 μg /g (胆汁)

糞及び尿への排泄量及び排泄率を表 7 に示した。

糞への排泄量は、投与後 6～12 時間で最高値を示し、総排泄率は 18.6%であった。尿への排泄量は、投与後 0～3 時間で最高値を示し、総排泄率は 53.7%であった。（参照 16、17）

表 7　牛におけるオルビフロキサシン製剤単回静脈内投与後の糞及び尿への排泄量 (mg) 及び排泄率[a] (%)

試料	算定値	投与後時間 (時間)						計
		0～3	3～6	6～12	12～24	24～48	48～72	
糞	排泄量 (mg)	1.1 ± 0.6	10 ± 8.5	68.1 ± 10.4	61.6 ± 18.2	13.2 ± 3.7	4.0 ± 0.4	158.2 ± 12.9
	排泄率 (%)	0.12 ± 0.07	1.2 ± 1.0	8.0 ± 1.2	7.2 ± 2.1	1.5 ± 0.4	0.4 ± 0.1	18.6 ± 1.6
尿	排泄量 (mg)	196.5 ± 68.9	144.9 ± 44.4	72.9 ± 13.8	26.2 ± 4.3	12.2 ± 1.9	4.0 ± 0.3	456.6 ± 68.0
	排泄率 (%)	23.1 ± 8.1	17.0 ± 5.3	8.6 ± 1.6	3.1 ± 0.5	1.4 ± 0.2	0.4 ± 0.1	53.7 ± 8.0

n=3　　平均 ± 標準偏差
定量限界：0.005 μg /g(糞)、0.004 μg /g(尿)
a：総投与量（850 mg）に対する割合

（4）薬物動態試験（豚）

①　血漿中濃度確認試験（単回飲水投与）

子豚（交雑種(LWD)、約 2 か月齢、6 頭/時点）にオルビフロキサシン製剤を単回飲水投与（オルビフロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重(常用量)）し、経時的（投与前並びに投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後）に血漿中濃度が測定された。

投与後の平均血漿中濃度を表 8 に示した。

血漿中濃度は投与 0.5 及び 1 時間後にそれぞれ 2.80 及び 2.81 μg/mL が認められ、

その後漸減して投与 24 時間後には 0.14 μg/mL となった。薬物動態パラメーターは、6 頭の平均で C_{max} が 3.01 μg/mL、T_{max} が 0.75 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ が 18.91 μg・h/mL 及び $T_{1/2}$ が 4 時間であった。（参照 3）

表 8　豚におけるオルビフロキサシン製剤単回飲水投与後の平均血漿中濃度（μg/mL）

平均血漿中濃度	投与後時間（時間）							
	0.5	1	2	4	6	8	10	24
	2.80	2.81	2.32	1.56	1.00	0.74	0.54	0.14

n=6
投与量：オルビフロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重

②　血漿中濃度確認試験（3 日間飲水投与）

子豚（交雑種(LWD)、約 2 か月齢、3 頭/時点）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重/日(常用量)）し、経時的（投与前、第 1 回投与 0、3 及び 8 時間後、第 2 回投与 0 及び 8 時間後並びに最終投与 0、3、6、9、12、24 及び 36 時間後）に血漿中濃度が測定された。

最終投与後の平均血漿中濃度を表 9 に示した。

投与期間中、血漿中濃度は三峰性の推移を示した（各回投与後濃度が一時的に上昇）。平均血漿中濃度は最終投与直後に最高濃度（1.14 μg/mL）を示した後漸減し、最終投与 36 時間後には 1 例が検出限界（0.02 μg/mL）未満、残り 2 例が 0.02 又は 0.07 μg/mL となった。

試験期間を通じて全身状態、食欲、糞便性状等一般状態に異常は認められず、投与に起因する異常も認められなかった。（参照 3）

表 9　豚におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の平均血漿中濃度（μg/mL）

平均血漿中濃度	最終投与後時間（時間）							
	投与前	0	3	6	9	12	24	36
	0.20	1.14	0.96	0.67	0.43	0.34	0.12	NC[a]

n=3
投与量: オルビフロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重
a: 1 例が検出限界未満、2 例が 0.02 又は 0.07 μg/mL となったため、算出されなかった。

③　薬物動態試験（単回経口投与並びに単回及び 5 日間筋肉内投与）

豚（交雑種(LW)、去勢雄）にオルビフロキサシンを単回強制経口投与（5 mg/kg 体重）、単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）又は 5 日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）及びオルビフロキサシン製剤を単回筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 2.5、5 又は 10 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより薬物動態試験が実施された。なお、尿中代謝物の検索は HPLC を用いて実施された。

採血は、経口投与では投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後に、筋肉内投与では投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後に各時点 5 頭に実施された。組織は、単回筋肉内投与 1、3 及び 6 時間後に各時点 2 頭から採取された。糞及び尿

は、単回筋肉内投与後に代謝ケージにおいて採取された。（参照 3）

a. **血漿中濃度**

単回強制経口及び単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）後の平均血漿中濃度を表 10 に示した。

単回強制経口及び単回筋肉内投与では、平均血漿中濃度は投与 1 時間後にそれぞれ 1.81 及び 2.77 μg/mL に達し、投与 10 時間後にはそれぞれ 0.658 及び 0.495 μg/mL に低下した。単回強制経口及び単回筋肉内投与の薬物動態パラメーターについては、T_{max} はそれぞれ 1.0 及び 0.8 時間、C_{max} はそれぞれ 1.88 及び 2.95 μg/mL、$T_{1/2}$ はそれぞれ 5.09 及び 3.53 時間、並びに $AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 17.1 及び 17.4 μg・h/mL であった（表 11）。

表 10　豚におけるオルビフロキサシン単回強制経口又は単回筋肉内投与後の平均血漿中濃度（μg/mL）

投与経路	投与後時間（時間）								
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	24
経口		1.28	1.81	1.77	1.60	1.22	0.816	0.658	NC[a]
筋肉内	1.86	2.70	2.77	2.45	1.81	1.11	0.726	0.495	<0.145

n=5　　投与量： 5 mg/kg 体重

a: 算出せず。4 例が検出限界（0.075 μg/mL）未満であった。

表 11　豚におけるオルビフロキサシン単回強制経口又は単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	薬物動態パラメーター			
	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL)
経口投与	1.0±0.3	1.88±0.02	5.09±0.31	17.1±0.59
筋肉内投与	0.8±0.1	2.95±0.16	3.53±0.09	17.4±0.54

n=5　　投与量： 5 mg/kg 体重

異なる投与量（オルビフロキサシンとして 2.5、5 又は 10 mg/kg 体重）の単回筋肉内投与試験における薬物動態パラメーターを表 12 に示した。

投与量と C_{max} 及び AUC との間には一次の相関が認められた。

表 12　豚におけるオルビフロキサシン製剤の異なる投与量の単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)[a]	薬物動態パラメーター			
	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL)
2.5	1.0±0.0	1.58±0.06	3.33±0.14	9.06±0.38
5	0.8±0.1	3.43±0.37	3.37±0.30	19.4±1.40
10	1.4±0.2	5.91±0.14	4.23±0.10	42.6±1.64

n=5
a：オルビフロキサシンとしての投与量

5 日間筋肉内投与試験における第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメーターを表 13 に示した。第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメーターにほとんど差は認められなかった。

表 13　豚におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメーター

投与回数	薬物動態パラメーター			
	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL)
第 1 回	0.6±0.1	2.50±0.15	3.35±0.09	13.5±0.57
第 5 回	0.6±0.1	2.76±0.16	2.82±0.12	11.7±0.52

n=5

b.　組織中濃度

単回筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重）の豚（2 頭/時点）において、血漿を含む各組織中濃度のピークは投与 1～3 時間後に認められ、腎臓（1 時間後：12.4 μg/g）、小腸内容物（3 時間後：8.95 μg/g）、肝臓（3 時間後：5.08 μg/g）の順に高く、心臓、肺、気管、脾臓、筋肉、皮膚、関節軟骨、鼻軟骨、鼻粘膜、扁桃腺、リンパ節及び小腸では、血漿中濃度（ピーク濃度：1 時間後-2.17 μg/g）とほぼ同等に認められた。なお、脳及び脂肪中濃度はそれぞれ血漿中濃度の 1/4～1/5 と低かった。また、胆汁では 4～11 μg/mL、膀胱内の尿では約 90～100 μg/mL と他の部位より高い濃度で認められた。

c.　尿及び糞中排泄

単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）の豚（3 頭）において、オルビフロキサシンは投与後 72 時間の尿及び糞中からそれぞれ 71.1 及び 9.12%が回収され、総排泄量は投与量の 80.2%であった。

d. 尿中代謝物

単回筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重）の豚（2 頭）において、投与後 0～6 時間の尿中には 2.5%のグルクロン酸抱合体と 97.1%の未変化体が認められた。

④ 薬物動態試験（単回筋肉内投与）

子豚（交雑種(LWD)、雄：14 日齢、雌：2 日齢、計 3 頭）に ^{14}C 標識オルビフロキサシンを単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重、後肢大腿筋に投与）し、薬物動態試験が実施された。経時的（投与 0.25、0.5、1、2、4、8、10 及び 24 時間後）に血漿中放射活性濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した。また、糞及び尿を経時的（尿：投与後 0～6、6～24、24～48 及び 48～72 時間、糞：投与後 0～24、24～48 及び 48～72 時間）に採取し、尿中代謝物について TLC により分析した。（参照 3）

a. 血漿中濃度

平均血漿中放射活性濃度を表 14 に示した。

^{14}C 標識オルビフロキサシン投与後、血漿中放射活性濃度は速やかに上昇した。投与 1 時間後に C_{max}（3.34 μg eq/mL）に達し、その後減少して投与 24 時間後には 0.12 μg eq/mL となった。$T_{1/2}$ は平均 5.01 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ は平均 24.5 μg eq・h/mL であった。

表 14　豚における ^{14}C 標識オルビフロキサシン単回筋肉内投与後の平均血漿中放射活性濃度（μg eq/mL）

平均血漿中濃度	投与後時間（時間）								
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	24
	2.75	3.12	3.34	2.84	2.04	1.43	1.04	0.75	0.12

n=3
投与量：オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重

b. 組織中分布

全身オートラジオグラフィーにより、投与 1 時間後に放射活性が大部分の組織に移行したことが確認された。投与 1 時間後の組織中放射活性濃度は輸尿管尿中に最も高く、次いで胃及び小腸内容物、ブドウ膜、関節及び気管軟骨、下顎、縦膜並びにリンパ節に高く認められた。膵臓、腎臓、肝臓、筋肉、消化管粘膜、鼻粘膜、肺、気管、脾臓、心臓等に血中濃度より高く認められたが、脳及び脊髄にはほとんど認められなかった。放射活性濃度は投与 6 時間後に多くの組織中で血中濃度に対応して低下し、投与 24 時間後には主要組織中からはほとんど消失したが、膀胱尿、大腸内容物及び各リンパ節中には認められた。

c. 尿及び糞中排泄

投与後 24 時間に投与放射活性の約 66%が尿中に、約 5%が糞中に排泄された。投与後 72 時間の放射活性の尿及び糞中平均排泄率はそれぞれ 82.5%及び 8.3%で、合計

90.8%であった。

d. 尿中代謝物

投与後 0～6 及び 6～24 時間の尿のラジオクロマトグラムはほぼ同じで、平均 7.1%のグルクロン酸抱合体及び平均 92.9%の未変化体が認められた。

⑤ 小腸及び小腸内容物の濃度確認試験

子豚（交雑種(LWD)、約 2 か月齢、3 頭）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、HPLC により小腸及び小腸内容物のオルビフロキサシン濃度を測定した。最終投与 6 日後における小腸及び小腸内容物中のオルビフロキサシン濃度はいずれも検出限界（0.02 μg/g）未満であった。（参照 3）

２．残留試験

（１）残留試験（牛、5 日間筋肉内投与）①

子牛（ホルスタイン種、3～4 か月齢、雌 3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5（常用量）又は 10（2 倍量）mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7、10、14、21 及び 28 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL）。

結果を表 15 に示した。

5 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓から最終投与 10 日後まで、投与部位筋肉から最終投与 7 日後まで検出されたが、最終投与 14 日後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 10 日後まで腎臓及び投与部位筋肉から検出されたが、最終投与 14 日後には全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表 15　牛におけるオルビフロキサシン製剤 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度①（μg/g 又は μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	試料	最終投与後日数（日）					
		1	3	7	10	14	21
5 (常用量)	血漿	<0.02	<0.02	－	－	－	－
	肝臓	0.04	<0.02	<0.02	－	－	－
	腎臓	0.16	<0.02(1)、0.02(1)、0.03(1)	<0.02(2)、0.02(1)	0.02	<0.02	<0.02
	筋肉	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02	－	－	－
	脂肪	<0.02	<0.02	－	－	－	－
	小腸	0.02	<0.02	<0.02	－	－	－
	投与部位筋肉	8.9	0.04	<0.02(1)、0.04(1)、0.05(1)	<0.02	<0.02	－
10 (2 倍量)	血漿	0.02	<0.02	<0.02	－	－	－
	肝臓	0.08	<0.02	<0.02	－	－	－
	腎臓	0.37	0.05	<0.02(2)、0.04(1)	<0.02(1)、0.03(2)	<0.02	<0.02
	筋肉	0.04	<0.02	<0.02	－	－	－
	脂肪	<0.02	<0.02	－	－	－	－
	小腸	0.07	<0.02	<0.02	－	－	－
	投与部位筋肉	7.2	1.7	0.17	<0.02(2)、0.09(1)[a]	<0.02	<0.02

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（２）残留試験（牛、5 日間筋肉内投与）②

子牛（ホルスタイン種、104～116 日齢、雄 3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 (常用量)又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL）。

結果を表 16 に示した。

5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 7 日後に投与部位筋肉の 1 例から検出されたが、最終投与 10 日後にはいずれの組織からも検出されなかった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に、血漿及び筋肉を除く組織から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表 16　牛におけるオルビフロキサシン製剤 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度② (μg/g 又は μg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	3	7	10	14
5 (常用量)	血漿	<0.02	<0.02	−	−	−
	肝臓	0.04	<0.02	<0.02	−	−
	腎臓	0.17	<0.02(1)、0.02(1)、0.04(1)	<0.02	<0.02	−
	筋肉	<0.02(1)、0.02(2)	<0.02	<0.02	−	−
	脂肪	<0.02(2)、0.06(1)	<0.02(2)、0.07(1)	<0.02	<0.02	−
	小腸	0.03	<0.02	<0.02	−	−
	投与部位筋肉	0.65	<0.02(1)、0.04(1)、0.06 (1)	<0.02(2)、0.12(1)	<0.02	<0.02
10 (2 倍量)	血漿	0.06	<0.02	<0.02	−	−
	肝臓	0.14	<0.02(1)、0.02(1)、0.03 (1)	<0.02	<0.02	−
	腎臓	0.51	0.07	<0.02	<0.02	−
	筋肉	0.10	<0.02	<0.02	−	−
	脂肪	<0.02(1)、0.03(1)、0.05(1)	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02	−
	小腸	0.11	<0.02(1)、0.02(1)、0.03 (1)	<0.02	<0.02	−
	投与部位筋肉	11	<0.02(1)、0.11(1)、2.0(1)	<0.02	<0.02	−

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（3）残留試験（牛、3 日間静脈内投与）①

子牛（ホルスタイン種、3～6 か月齢、雄（去勢を含む）4 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間静脈内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、

残留試験が実施された。最終投与 1、3、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸を採取し、組織中濃度を HPLC により測定した（定量限界：0.002 μg/g）。

結果を表 17 に示した。

筋肉及び脂肪は最終投与 3 日後以降で、肝臓及び小腸は最終投与 5 日後以降で定量限界未満であった。腎臓は最終投与 1、3、5 及び 7 日後の全例から検出されたが、最終投与 14 日後には全例が定量限界未満であった。（参照 16、18）

表 17　牛におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間静脈内投与後の組織中濃度①（μg/g）

試料	最終投与後日数（日）				
	1	3	5	7	14
肝臓	0.031	0.004	<0.002	<0.002	<0.002
腎臓	0.11	0.013	0.004	0.003	<0.002
筋肉	0.016	<0.002	<0.002	<0.002	－
脂肪	<0.002 (2)、0.004(1)、0.008(1)	<0.002	<0.002	<0.002	－
小腸	0.024	<0.002(2)、0.003(1)、0.004(1)	<0.002	<0.002	－

n=4（ただし、定量限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　定量限界：0.002 μg/g

（4）残留試験（牛、3 日間静脈内投与）②

子牛（ホルスタイン種、4～5 か月齢、雄 4 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間静脈内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、5、7 及び 14 日後に肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸を採取し、組織中濃度を HPLC により測定した（定量限界：0.002 μg/g）。

結果を表 18 に示した。

筋肉、脂肪及び小腸は、全例において、最終投与 5 日後以降で定量限界未満であった。肝臓及び腎臓は、最終投与 1、3、及び 5 日後までの全例に検出されたが、最終投与 14 日後では定量限界未満であった。（参照 16、19）

表 18　牛におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間静脈内投与後の組織中濃度②（μg/g）

試料	最終投与後日数（日）				
	1	3	5	7	14
肝臓	0.056	0.007	0.003	<0.002(3)、0.002(1)	<0.002
腎臓	0.19	0.023	0.008	<0.002(1)、0.003(2)、0.004(1)	<0.002
筋肉	0.027	<0.002(1)、0.002(2)、0.003(1)	<0.002	<0.002	－
脂肪	0.034	<0.002(3)、0.003(1)	<0.002	<0.002	－
小腸	0.027	0.003	<0.002	<0.002	－

n=4（ただし、定量限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　定量限界：0.002 μg/g

（５）残留試験（乳汁、5 日間筋肉内投与）①

牛（3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5(常用量)又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日）し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与 6 時間後以降 7 日後まで 1 日 2 回搾乳し、乳汁中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g）。

結果を表 19 に示した。

5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 22 時間後まで全例から検出されたが、以後急激に減少し、最終投与 57 時間後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 57 時間まで全例から検出されたが、最終投与 142 時間後には全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表19　牛におけるオルビフロキサシン製剤5日間筋肉内投与後の平均乳汁中濃度①(μg/g)

投与量(mg/kg体重/日)[a]	投与前	最終投与後時間（時間）						
		6	22	33	46	57	70	81
		0日	1日		2日		3日	
5	<0.02	0.71	0.07	<0.02(1)、0.04(1)、0.05(1)	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02	－
10	<0.02	0.97	0.24	0.16	0.09	0.07	<0.02(1)、0.06(1)、0.08(1)	<0.02(1)、0.04(1)、0.05(1)

投与量(mg/kg体重/日)[a]	最終投与後時間（時間）						
	94	105	118	129	142	153	166
	4日		5日		6日		7日
5	－	－	－	－	－	－	－
10	<0.02(1)、0.04(1)、0.05(1)	<0.02(1)、0.03(1)、0.04(1)	<0.02(1)、0.03(2)	<0.02(2)、0.03(1)	<0.02	<0.02	－

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（6）残留試験（乳汁、5日間筋肉内投与）②

牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg体重/日）し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前及び最終投与6時間後以降7日後まで1日2回搾乳し、乳汁中濃度をHPLCにより測定した（検出限界：0.02 μg/g）。

結果を表20に示した。

5 mg/kg体重/日投与群では、最終投与54時間後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg体重/日投与群では、最終投与54時間後には1例からのみ検出され、最終投与66時間後には全例が検出限界未満となった。（参照4）

表 20　牛におけるオルビフロキサシン製剤 5 日間筋肉内投与後の平均乳汁中濃度②(μg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	投与前	最終投与後時間 (時間)			
		6	18	30	42
		0 日	1 日		2 日
5	<0.02	0.75	0.09	0.03	<0.02(2)、0.03(1)
10	<0.02	1.5	0.22	0.06	0.03
投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	最終投与後時間 (時間)				
	54	66	78	90	102
	2 日	3 日		4 日	
5	<0.02	<0.02	－	－	－
10	<0.02(2)、0.03(1)	<0.02	<0.02	－	－

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（7）残留試験（乳汁、3 日間静脈内投与）①

泌乳牛（ホルスタイン種、4～8 歳、5 頭）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間静脈内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、乳汁の残留試験が実施された。投与前及び最終投与 12～96 時間後まで 12 時間ごとに搾乳し、乳汁中濃度を HPLC により測定した（定量限界：0.002 μg/g）。

結果を表 21 に示した。

最終投与 12 時間後の乳汁に最も高濃度に検出され、その後減衰し、最終投与 72 時間後以降は全例で定量限界未満であった。（参照 16、20）

表 21　牛におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間静脈内投与後の乳汁中濃度（μg/g）

投与前	最終投与後時間 (時間)							
	12	24	36	48	60	72	84	96
<0.002	0.13	0.017	0.007	0.003	<0.002(4)、0.003(1)	<0.002	<0.002	－

n=5（ただし、定量限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　定量限界：0.002 μg/g

（8）残留試験（乳汁、3 日間静脈内投与）②

泌乳牛（ホルスタイン種、34～129 か月齢、5 頭）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間静脈内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、乳汁の残留試験が実施された。投与前及び最終投与 12～96 時間後まで 12 時間ごとに搾乳し、乳汁中濃度を HPLC により測定した（定量限界：0.002 μg/g）。

結果を表 22 に示した。

最終投与 12 時間後の乳汁に最も高濃度に検出され、その後減衰し、最終投与 72 時間後以降は全例で定量限界未満であった。（参照 16、21）

表 22　牛におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間静脈内投与後の乳汁中濃度②（μg/g）

投与前	最終投与後時間（時間）							
	12	24	36	48	60	72	84	96
<0.002	0.12	0.017	0.006	0.003	<0.002(4)、0.002(1)	<0.002	<0.002	－

n=5（ただし、定量限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　定量限界：0.002 μg/g

（９）残留試験（豚、3 日間飲水投与）①

子豚（交雑種(LW)、約 2 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 5(常用量)又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日、対照群には水道水を投与）し、残留試験が実施された。最終投与 1、5、6、7 及び 8 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g）。

結果を表 23 に示した。

5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 1 日後に脂肪以外の各組織からオルビフロキサシンが検出されたが、最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 1 日後には全ての組織でオルビフロキサシンが検出されたものの、5 mg/kg 体重/日投与群と同様最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。（参照 3）

表 23　豚におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の平均組織中濃度①（μg/g）

投与量（mg/kg 体重/日）[a]	試料	最終投与後日数（日）				
		1	5	6	7	8
5（常用量）	血漿	0.04	<0.02	<0.02	－	－
	肝臓	0.11	<0.02	<0.02	－	－
	腎臓	0.38	<0.02	<0.02	－	－
	筋肉	0.06	<0.02	<0.02	－	－
	脂肪	<0.02	<0.02	－	－	－
	小腸	0.06	<0.02	<0.02	－	－
10（2 倍量）	血漿	0.12	<0.02	<0.02	－	－
	肝臓	0.33	<0.02	<0.02	－	－
	腎臓	1.00	<0.02	<0.02	－	－
	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	－	－
	脂肪	0.04	<0.02	<0.02	－	－
	小腸	0.17	<0.02	<0.02	－	－

n=3　　－: 分析せず　　検出限界：0.02 μg/g
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（１０）残留試験（豚、3 日間飲水投与）②

子豚（交雑種、約 2 か月齢、雌雄、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 0、5 又は 10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、6、7、8 及び 9 日後（投与 8 日後の採材は 10 mg/kg 体重/日投与群のみ）に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g）。

結果を表 24 に示した。

最終投与 1 日後には、両投与群の全ての組織からオルビフロキサシンが検出されたが、最終投与 6 日後にはいずれの組織においても検出限界未満となった。（参照 3）

表 24　豚におけるオルビフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の平均組織中濃度②（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	試料	最終投与後日数（日）				
		1	6	7	8	9
5 (常用量)	血漿	0.27	<0.02	<0.02		－
	肝臓	0.55	<0.02	<0.02		－
	腎臓	1.70	<0.02	<0.02		－
	筋肉	0.27	<0.02	<0.02		－
	脂肪	<0.02(1)、<0.02(1)、0.17(1)	<0.02	<0.02		－
	小腸	0.3	<0.02	<0.02		－
10 (2 倍量)	血漿	0.19	<0.02	<0.02	－	－
	肝臓	0.37	<0.02	<0.02	－	－
	腎臓	1.24	<0.02	<0.02	－	－
	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	－	－
	脂肪	<0.02(1)、0.03(1)、0.09(1)	<0.02	<0.02	－	－
	小腸	0.18	<0.02	<0.02	－	－

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－: 分析せず　　検出限界：0.02 μg/g
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（１１）残留試験（豚、5 日間筋肉内投与）①

子豚（交雑種(LW)、2～2.5 か月齢、雌雄、3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 (常用量)又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL）。

結果を表 25 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 7 日後に腎臓の 1 例から検出されたが、最終投与 10 日後にはいずれの組織からも検出されなかった。（参照 4）

表 25　豚におけるオルビフロキサシン製剤 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度① (μg/g 又は μg/mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	3	7	10	14
5 (常用量)	血漿	<0.02(2)、0.03(1)	<0.02	<0.02		
	肝臓	0.06	<0.02	<0.02		
	腎臓	0.16	<0.02	<0.02		
	筋肉	0.03	<0.02	<0.02		
	脂肪	<0.02	<0.02	<0.02		
	小腸	0.04	<0.02	<0.02		
	皮膚	0.03	<0.02	<0.02		
	投与部位筋肉	0.06	<0.02	<0.02		
10 (2 倍量)	血漿	<0.02(2)、0.05(1)	<0.02	<0.02	－	－
	肝臓	0.09	<0.02	<0.02	－	－
	腎臓	0.30	0.04	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02
	筋肉	<0.02(1)、0.02(1)、0.08(1)	<0.02	<0.02	－	－
	脂肪	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02	－	－
	小腸	0.05	<0.02	<0.02	－	－
	皮膚	<0.02(1)、0.05(2)	<0.02(2)、0.08(1)	<0.02	<0.02	－
	投与部位筋肉	0.19	<0.02	<0.02	－	－

n=3 (ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。)
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL
a：オルビフロキサシンとしての投与量

（１２）残留試験（豚、5 日間筋肉内投与）②

子豚（交雑種(LWD)、1.5～2 か月齢、雌雄、3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 (常用量)又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7 及び 10 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL)。

結果を表 26 に示した。

5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に腎臓、筋肉、及び脂肪のそれぞれ 1 例から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後まで腎臓から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表 26　豚におけるオルビフロキサシン製剤 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度②（μg/g 又は μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重/日)[a]	試料	最終投与後日数（日）			
		1	3	7	10
5 (常用量)	血漿	0.13	<0.02	<0.02	－
	肝臓	0.35	<0.02	<0.02	－
	腎臓	1.1	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02
	筋肉	0.19	<0.02(2)、0.03(1)	<0.02	<0.02
	脂肪	0.05	<0.02(2)、0.02(1)	<0.02	<0.02
	小腸	0.21	<0.02	<0.02	－
	皮膚	0.11	<0.02	<0.02	－
	投与部位筋肉	0.20	<0.02	<0.02	－
10 (2 倍量)	血漿	0.16	<0.02	<0.02	－
	肝臓	0.52	<0.02	<0.02	－
	腎臓	1.3	0.02	<0.02	<0.02
	筋肉	0.22	<0.02	<0.02	－
	脂肪	0.07	<0.02	<0.02	－
	小腸	0.24	<0.02	<0.02	－
	皮膚	0.13	<0.02	<0.02	－
	投与部位筋肉	0.32	<0.02	<0.02	－

n=3（ただし、検出限界未満の試料があるときには、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載し、その例数を括弧内に示す。）
－：分析せず　　検出限界：0.02 μg/g 又は μg/mL
a：オルビフロキサシンとしての投与量

３．遺伝毒性試験

（１）遺伝毒性

遺伝毒性に関する各種 ***in vitro*** 及び ***in vivo*** の試験の結果を表 27 にまとめた。

表 27　オルビフロキサシンの遺伝毒性試験結果

試験		試験対象	投与量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA98、 TA100	0.008、0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5 μg/plate（±S9）、プレート法	陰性	3
		Escherichia coli WP2*uvrA*	0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5、1.0 μg/plate（±S9）、プレート法	陰性	3
		S. typhimurium TA98、TA100	0.0063、0.0125、0.025、0.05、0.1 μg/mL（±S9）、IMF 法[a]	陰性	3
		E. coli WP2*uvrA*	0.032、0.063、0.125、0.25、0.5 μg/mL（±S9）、IMF 法[a]	陰性	3
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来(CHL/IU)細胞	160、320、640、1,280 μg/mL（-S9）、直接法[b]	陽性	3
			585、1,170、2,340、4,680 μg/mL（±S9）、代謝活性化法	陰性	3
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞	100、200、400 mg/kg 単回腹腔内投与	陰性	3
			100 mg/kg/日 4 日間腹腔内投与	陰性	3
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞（SD 系、雄）	500、2,000 mg/kg 単回経口投与 処理時間：投与 2～3 時間	陰性	5
			500、2,000 mg/kg 単回経口投与 処理時間：投与 13～15 時間[c]	陰性	5

a：誘発突然変異頻度（induced mutation frequency）法。被験物質と試験菌株を混ぜて培養し、平板にまく前に菌を洗って被験物質を除き、生菌数と復帰コロニー数を別々の平板で測定して、生菌数当たりの復帰コロニー数を調べる。

b：640 μg/mL で 48 時間処理した場合に染色体の構造異常を有する細胞が軽度に増加した（陽性）。また、倍数性細胞の出現頻度を軽度に増加させた（疑陽性）。1,280 μg/mL では強い細胞毒性が認められ評価できなかった。

c：500 mg/kg 体重/日投与群において、陰性対照群と比較して 5%水準で有意な UDS 誘発が認められたが、背景データの範囲内の変動範囲であること、用量依存性が認められないことから DNA 損傷性による結果とは断定されなかった。

以上から、実施された *in vitro* の染色体異常試験で陽性結果が認められたが軽微で

あり、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であったことから、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

（２）光遺伝毒性

①　光遺伝毒性試験の結果

光遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 28 に示した。

表 28　オルビフロキサシンの光遺伝毒性試験結果

試験		試験対象	投与量	結果	参照
in vitro	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来(CHL/IU)細胞	光非照射群　1.0、2.0、4.0 mg/mL 光照射群　0.00094、0.0019、0.0038、0.0075、0.015、0.030 mg/mL UVA 照射 4.8～5.1 J/cm^2	陽性 [a]	6
in vivo	小核試験	ヘアレスマウス(HR-1 系)皮膚細胞	0、1、3、10、30 mg/kg 単回経口投与 [b] 光照射 300 ～ 800 nm (16.1～18.7 J/cm^2)	陽性 [c]	7

a：光非照射群の 4.0 mg/mL 投与群及び光照射群の 0.0075 mg/mL 以上投与群で構造異常を有する細胞の有意な増加が見られた。光照射により染色体異常を 50%誘発するオルビフロキサシンの濃度（ED_{50}）は 12 μg/mL と推定された。オルビフロキサシンの CHL/IU 細胞に対する染色体異常の誘発は、光照射により増強されることが示された。

b：陽性対照試験（塩酸ロメフロキサシン(25 mg/kg)投与、光照射(300～800 nm、16.1～18.7 J/cm^2)）及び陰性対照試験（オルビフロキサシン 10、30 mg/kg 投与、光非照射）を同時に実施。

c：30 mg/kg 投与群において小核出現頻度が有意に増加した。本試験の最大無作用量は 10 mg/kg と考えられた。

オルビフロキサシンを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、染色体異常試験（UVA 照射 4.8～5.1 J/cm^2）では 0.0075 mg/mL 以上投与群で、また小核試験（光照射(300～800 nm) 16.1～18.7 J/cm^2）では 30mg/kg 投与群でのみ異常が認められた。

②　光遺伝毒性に関するまとめ

フルオロキノロンの光遺伝毒性の主要な原因は、キノリン環 C8 位原子の活性化及び活性酸素・フリーラジカルであるとされている。

フルオロキノロンの光遺伝毒性の特性としては、キノリン環 C8 位にハロゲン基を有することにより光遺伝毒性が増強するとされ、C8 位にクロル基よりもフルオロ基を有する方が光照射による染色体異常誘発増強作用が強いことが報告されている。また、キノリン環 N1 位のシクロプロピル基が光遺伝毒性の増強に関与する可能性が推

察される一方、C8 位にメトキシ基を導入することにより光毒性が減弱し、光照射による染色体異常誘発作用も減弱するという報告がある。

また、少ないながらフルオロキノロンの光発がん性に関する報告もあるが、ヒトで臨床的に使用した場合、血中濃度及び皮内濃度等から見積もっても、光発がん性の可能性は極めて小さいと結論付けられている。

ヒトに投与されるスパルフロキサシン及びロメフロキサシン等もオルビフロキサシンと同様キノリン環 C8 位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いとされ、***in vitro*** 染色体異常試験、***in vitro*** 小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。したがって、オルビフロキサシンが光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンについて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例はない。（参照 5、8）

また、スパルフロキサシンを用いた ***in vitro*** の小核試験において、スパルフロキサシンを含むフルオロキノロンによる光染色体異常はラジカルスカベンジャーにより抑制されないが、DNA トポイソメラーゼⅡを不活化するアジ化ナトリウムにより抑制されたという報告がある。つまり、これらフルオロキノロンの光遺伝毒性の発現の機序は活性酸素による作用ではなく、DNA 鎖切断に関与するトポイソメラーゼⅡに対する作用に起因すると考えられる。（参照 8）

以上から、オルビフロキサシンの作用機序はスパルフロキサシン等と同様であると推察され、DNA に直接作用するものではなく、閾値の設定は可能であると考えられる。（参照 9）

４．急性毒性試験

マウス（ICR 系、6 週齢、雌雄各 5 匹/群）及びラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 5 匹/群）を用いて、経口、筋肉内及び静脈内の 3 投与経路による急性毒性試験が実施された。

結果を表 29 に示した。

マウス、ラットともに筋肉内投与による一般状態の変化はみられなかった。経口及び静脈内投与では、自発運動の減少や腹臥姿勢、振戦、間代性痙攣、強直性痙攣等、中枢神経系への影響を示す徴候がみられたが、生存動物では投与翌日までに正常状態に回復した。死亡動物においても、ほぼ同様の変化及び死戦期呼吸、チアノーゼ等が認められた。（参照 3）

表 29　マウス及びラットにおけるオルビフロキサシンの LD_{50}（mg/kg 体重）

動物種 （系統、週齢）	投与経路	LD_{50}	
		雄	雌
マウス (ICR 系、6 週齢)	経口	>2,000	>2,000
	筋肉内	>500	>500
	静脈内	250 (205～315)	283 (241～321)
ラット (SD 系、6 週齢)	経口	1,669 (1,324～3,696)	>2,000
		>2,000	>2,000
	筋肉内	>200	>200
		>200	>200
	静脈内	262 (223～299)	294 (263～325)
		233 (210～256)	270 (213～301)

５．亜急性毒性試験

（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 12 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの 4 週間強制経口投与（0、50、250 又は 750 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

750 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与開始 21 日後に死亡し、被験物質によるものと考えられたが、断定はできなかった。

体重では、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与開始 3 日後以降、摂餌量の低下を伴う増加抑制が認められた。

眼科的検査では、異常は認められなかった。

尿検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパク質及びケトン体の増加傾向が認められ、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で pH の低下傾向もみられた。また、尿沈渣では各投与群の雌雄で被験物質由来と考えられる多角形板状結晶又は針状結晶が観察された。

血液学的検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でリンパ球比率の高値及び分節核球比率の低値が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄で APTT の短縮が認められ、雌で Hb 及び MCH の低値並びに WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、250 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日投与群の雌で Cl の減少が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄で、K の減少、Ca 及び P の増加、ALT 活性並びに A/G 比、Alb 比率及び α_2-Glob 比率の上昇並びに α_1-Glob 比率の低下が、雌で、Ca 及び Glu の増加並びに BUN の減少がみられた。

剖検では、750 mg/kg 体重/日投与群の全例で盲腸の拡張が、雌雄の 1 又は 2 例で腎臓の表面の不整、白色斑散在、肥大及び退色が認められた。250 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例でも盲腸の軽度な拡張が観察された。

臓器重量では、250 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓、脾臓、腎臓及び盲腸（内容物除去の前後）の絶対又は相対重量の増加又は増

加傾向が認められ、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で盲腸（内容物除去前）の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対及び相対重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、生存動物の肝臓、胸腺、脾臓及び腎臓において、投与に起因すると思われる影響が認められた。肝臓では小葉中心帯の肝細胞肥大や小葉辺縁帯における肝細胞の空胞減少が 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄数例で認められた。胸腺では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で萎縮がみられた。脾臓では 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で濾胞過形成がみられた。腎臓では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で乳頭部における集合管上皮細胞の軽微な壊死、炎症性細胞浸潤及び尿細管拡張を伴う集合管内結晶物が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例には、集合管上皮細胞や乳頭部の被覆上皮細胞内に軽微な硝子滴が観察された。（参照 3）

投与群に認められた盲腸所見は、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、げっ歯類等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考えられた。

本試験の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。

（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 12 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの 13 週間強制経口投与（0、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群には雌雄各 8 匹の 4 週間休薬による回復群が設定された。

投与期間及び回復期間を通じて、全ての投与群に死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。

体重については、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 3 日後に摂餌量低下を伴う低値を示したが、その後は対照群とほぼ同様に推移した。回復期間中は対照群を上回る体重増加量を示し、摂餌量は対照群に比較して増加した。

眼科的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、投与群の雌雄で沈渣中に多角形板状結晶又は針状結晶が観察された。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパク質及びケトン体の増加傾向並びに 150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿比重の高値がみられた。休薬後は 500 mg/kg 体重/日投与群で尿量の増加傾向がみられたが、多角形板状結晶及び針状結晶は観察されなかった。

血液学的検査では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Hb 及び Ht の減少が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC の減少及び APTT の短縮、雌で Hb 及び Ht の減少並びに雌雄で白血球百分率のリンパ球比率の上昇及び分節核球比率の低下がみられた。休薬後、これらの変化はほぼ回復した。

血液生化学的検査では、投与群の雌雄でγ-Glob 比率の低下が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 活性の上昇又は上昇傾向並びに雄で Cre、Ca 及び P の増加が認められた。休薬後も ALP 活性の上昇と P の増加、γ-Glob 比率の低下がみられた。

剖検では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ほぼ全例で盲腸の拡張が認められた。また、雄の 5 例で腎臓に白色斑又は軽度な肥大がみられた。

臓器重量では、投与群の雌雄で内容物除去前又は除去後の盲腸の絶対及び相対重量の増加がみられた。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓、腎臓及び精巣の絶対及び相対重量の増加、雌で肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。肝臓の相対重量の増加は 150 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた。そのほか、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対重量の減少、心臓及び肺の相対重量の増加がみられた。休薬後においても盲腸重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、投与に起因する影響が、胃、肝臓、脾臓及び腎臓に認められた。胃では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄又は雌で腺胃の腺腔拡張が認められた。肝臓では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心帯肝細胞の肥大又は空胞化がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で小葉辺縁帯肝細胞の空胞が減少した。脾臓では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で濾胞の過形成が増加した。また、軽微な髄外造血の亢進が 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で少数例にみられた。腎臓では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度の間質性細胞浸潤が、雄で更に尿細管の拡張が認められた。また、尿細管の好塩基性変化が 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、軽度の尿細管上皮細胞の肥大が 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で認められた。回復群においてこれらの組織学的変化はいずれも回復又は回復傾向を示した。

本試験でみられた盲腸重量の増加や血液生化学的検査における γ-Glob 比率の低下については、被験物質の抗菌作用に関連した変化と考えられた。（参照 3）

投与群に認められた盲腸所見は、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、げっ歯類等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考えられた。本試験の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

（３）10 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)）

イヌ（ビーグル種、3 か月齢、雄 3 匹/群）を用いたオルビフロキサシン製剤 10 日間強制経口投与（オルビフロキサシンとして 0、5、10 又は 25 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、10 mg/kg 体重/日以上投与群の各 1 例で一過性の嘔吐が認められたが、重篤な影響とは考えられなかった。

体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、25 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で上腕骨近位端及び大腿骨近・遠位端、1 例で大腿骨遠位端関節軟骨の一部に水疱性病変が認められたが、関節液の増量は認められなかった。

病理組織学的検査では、25 mg/kg 体重/日投与群で肉眼的に変化が認められた 2 例に関節軟骨の水疱形成が認められた。

以前に実施した 4 か月齢の動物に 25 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連続皮下投与した試験では関節障害はみられなかったが、本試験では、関節障害に対する感受性がより高いと考えられる 3 か月齢の動物に 25 mg/kg 体重/日の用量で連続経口投与するこ

とにより、運動障害は伴わないものの関節に病変が発現することが示された。(参照 5)

本試験の NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

（４）30 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)）

イヌ（ビーグル種、8～10 週齢、雌雄各 4 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群）を用いたオルビフロキサシンの 30 日間経口投与（0、12.5 又は 25 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、投与群で関節障害が認められた。関節への影響（手根部の内転、腫脹等）は投与開始 2 週後以降にほとんどの動物でみられた。

剖検では、12.5 mg/kg 体重/日投与群で異常は認められなかったが、25 mg/kg 体重/日投与群で複数の関節に異常を示す例が認められた。

病理組織学的検査では、関節における軟骨細胞の変性、壊死又は軟骨基質の顆粒状変性を始めとした、他のフルオロキノロン系の薬剤で誘発される変化と同様の関節障害に関連した病理組織病変が 25 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 12.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で認められた。(参照 5)

本試験の NOAEL は求められず、LOAEL は 12.5mg/kg 体重/日と考えられた。

６．慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

（１）2 年間発がん性試験（ラット）

ラット（SD 系、4 週齢、雌雄各 70 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの 2 年間混餌投与（0、20、80 又は 200 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。また、投与期間中の血漿中オルビフロキサシン濃度を調べるために雌雄各 20 匹の群が各投与群に設定された。

投与に起因する明らかな臨床症状、体重変化、血液学的及び血液生化学的所見は認められなかった。

血漿中オルビフロキサシン濃度は、用量依存的に増加した。20 及び 80 mg/kg 体重/日投与群で試験期間を通じて濃度に性差は認められなかったが、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与開始 50 週以降から、より高い濃度が認められ、蓄積性があると考えられた。

病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群で、雌で軽度の肝臓門脈周囲の線維化及び胆管過形成、雄で耳介軟骨病変（auricular chondropathy）が認められた。

腫瘍性病変発生に投与による影響はみられなかった。(参照 5)

本試験の NOAEL は、80 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかった。

７．生殖発生毒性試験

（１）2 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの混餌投与（0、20、50 又は 150 mg/kg 体重/日）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験物質の投

与は、F_0及びF_1世代の交配前 70 日間並びにF_1及びF_2児の離乳（生後 21 日）までの期間を通して行った。

20 及び 50 mg/kg 体重/日では親及び児動物に関するいずれの指標にも投与の影響はみられなかった。150 mg/kg 体重/日投与群の親動物で、F_1雌雄に有意な体重増加抑制が認められた。繁殖成績については、F_0及びF_1世代ともに被験物質投与の影響は認められなかった。児動物で、死亡児数の増加（F_1）、生後 4 日の生存率低下（F_1及びF_2）及び生後 4～21 日の体重増加抑制（F_1及びF_2）がみられた。（参照 5）

以上から、本試験における NOAEL は親動物及び児動物ともに 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、24 匹/群）にオルビフロキサシンを妊娠 7～17 日に強制経口投与（0、20、100 又は 500 mg/kg 体重/日）し、妊娠 21 日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられた。剖検では、胸腺の萎縮及び盲腸の拡張がみられ、下垂体、脾臓、盲腸及び卵巣重量に有意な増加並びに甲状腺及び胸腺重量に有意な減少が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で、死亡吸収胎児数が有意に増加し、生存胎児に体重の減少及び浮腫の発現率の増加が認められた。内臓観察では、500 mg/kg 体重/日投与群で胸腺頚部残留の発現率が上昇した。骨格観察では、骨格変異と考えられる所見が各群にみられ、100 mg/kg 体重/日以上投与群で第 13 肋骨短小の発現率が上昇し、500 mg/kg 体重/日投与群で波状肋骨及び胸椎体分離の発現率に上昇が認められたほか、第 5 胸骨分節、中足骨及び仙尾椎に骨化遅延が認められた。（参照 3）

投与群に認められた盲腸所見は、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、げっ歯類等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考えられた。本試験における NOAEL は、母動物で 100 mg/kg 体重/日及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性はみられなかった。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、16 匹/群）にオルビフロキサシンを妊娠 6～18 日に強制経口投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日）し、妊娠 28 日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で、投与期間初期に排糞量及び摂餌量の減少が観察され、投与期間中の体重増加に抑制傾向がみられた。10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群でも妊娠 8 日の摂餌量に有意な減少が認められたが、これらの投与群では一般状態や体重に変化がみられず、毒性影響とは考えられなかった。

胎児では、いずれの投与群においても生存及び発育に投与による影響は認められなかった。また、外表、内臓及び骨格の観察所見並びに奇形及び変異の発現にも投与による影響は認められなかった。（参照 3）

本試験における NOAEL は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/

日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

８．微生物学的影響に関する試験

（１）臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度（MIC）（豚由来）

豚由来菌株 408 株に対するオルビフロキサシンの MIC を寒天平板希釈法（*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Pasteurella multocida*、*Escherichia coli*）及び液体希釈法（*Mycoplasma hyopneumoniae*）により測定した。

結果を表 30 に示した。（参照 3）

表 30　豚由来菌に対するオルビフロキサシンの MIC_{50}（μg/mL）

菌名	株数	MIC	
		MIC_{50}	範囲
Actinobacillus pleuropneumoniae	77	≦0.0125	≦0.0125～0.78
Pasteurella multocida	52	0.025	≦0.0125～0.2
Mycoplasma hyopneumoniae	49	0.1	0.025～0.39
Escherichia coli	230	0.1	0.025～3.13

（２）臨床分離菌株に対する MIC（ヒト由来）①

ヒト由来菌株 64 株に対するオルビフロキサシンの MIC を微量液体希釈法により測定した。

結果を表 31 に示した。（参照 5）

表 31　ヒト由来菌に対するオルビフロキサシンの MIC_{50}（μg/mL）

菌名	株数	MIC	
		MIC_{50}	範囲
Enterococcus sp.	10	8	4～>128
Escherichia coli	10	0.13	≦0.06～>128
Peptostreptococcus sp.	9	32	0.25～>128
Bifidobacterium sp.	10	32	16～>128
Clostridium sp.	10	8	0.5～16
Bacteroides sp.	11	16	4～64
Fusobacterium sp.	4	16	16～32

（３）臨床分離菌株に対する MIC（ヒト由来）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的影響についての調査」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト臨床分離菌株に対するオルビフロキサシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている（表 32）。

表 32　ヒト臨床分離菌株に対するオルビフロキサシンの MIC_{50}（μg/mL）

菌名	株数	MIC	
		MIC_{50}	範囲
通性嫌気性菌			
Escherichia coli	30	0.12	≦0.06->1
Enterococcus sp.	30	16	4->128
嫌気性菌			
Bacteroides sp.	30	32	4->32
Fusobacterium sp.	20	8	4-16
Bifidobacterium sp.	30	8	2-16
Eubacterium sp.	20	8	1-32
Clostridium sp.	30	16	16-32
Peptococcus sp./***Peptostreptococcus*** sp.	30	4	2-8
Prevotella sp.	20	8	4-32
Lactobacillus sp.	30	128	16->128
Propionibacterium sp.	30	8	4-32

調査された菌種のうち、最も低い MIC_{50} が報告されているのは ***E. coli*** の 0.12 μg/mL であり、MIC_{calc}[2]は 3.373 μg/mL（0.003373 mg/mL）と算出された。（参照 10）

９．その他の試験

（１）光毒性試験（マウス）

マウス（BALB/cAnNCrlCrlj、雌、5 匹/群）にオルビフロキサシンを単回強制経口投与（0、10、30 又は 100 mg/kg 体重）し、光毒性試験が実施された。動物は被験物質の投与前に背部被毛を除毛され、投与後には UVA（約 20 J/cm^2）が照射され、経時的（照射 4、24、48、72 又は 96 時間後）に耳介及び背部の皮膚反応、耳介厚及び一般状態を観察した。非投与対照群として各群 5 匹の触媒（0.5 w/v%カルメロースナトリウム水溶液）及び陽性対照物質（塩酸ロメフロキサシン 100 mg/kg 体重）投与群[3]を設けた。また、100 mg/kg 体重投与群には非照射対照群を設けた。

皮膚反応では、100 mg/kg 体重投与群で、照射 4 時間後に全例の耳介及び背部皮膚で紅斑が、照射 24 時間後に全例の背部皮膚で浮腫が認められ、陽性率が 100%となった。その他の被験物質投与群で皮膚反応は観察されず、非照射対照群も変化は認められなかった。

耳介厚及び一般状態の観察では、非照射対照群、非投与対照群ともに変化は認められなかった。また、いずれの群でも体重増加の異常及び一般状態の変化は観察されなかった。

---

2 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限値

3 陽性対照群の全ての個体で、皮膚反応における光毒性の陽性率が 100%となることが試験成立の条件とされた。

なお、陽性対照物質投与群で照射 4 時間後に全例に紅斑が認められ陽性率は 100%となった。

以上から、本試験の条件下において 100 mg/kg 体重投与群で光毒性が認められた。（参照 5）

本試験の NOAEL は、30 mg/kg 体重/日と考えられた。

（２）眼粘膜一次刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（日本白色種、4 か月齢、雄、6 匹）の左眼結膜嚢内にオルビフロキサシン 5%製剤 0.1 mL を単回投与し、角膜の損傷状態を検査した。また、その半数は投与 30 秒後に洗眼し、その効果も確認した。

その結果、結膜に投与 1 及び 24 時間後に発赤がみられ、腫脹を伴う例もみられたが、いずれも投与 48 時間以内に消失した。また、投与後洗眼した例で結膜に発赤はみられたが浮腫はみられず、洗眼により刺激性反応は軽減された。（参照 3）

（３）皮膚一次刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（日本白色種、雄、6 匹）の除毛した背部皮膚にオルビフロキサシン 5%製剤をリント布に 0.5 mL を塗り 4 時間適用した。

その結果、被験物質投与に起因する影響は全例で認められなかった。（参照 3）

１０．一般薬理試験

オルビフロキサシンの一般薬理作用を表 33 に示した。（参照 3）

表 33　オルビフロキサシンの一般薬理作用

試験項目	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	結果
一般状態	マウス (5)	筋肉内	100	作用なし
	イヌ (5)	筋肉内	15、30	15 mg/kg 体重：作用なし 30 mg/kg 体重：全例に投与直後から投与 3 時間後までに軽度の振戦及び投与 5 時間後まで嘔吐が発現
体温	ラット (5)	筋肉内	30、100	作用なし
	イヌ (3)	筋肉内	15、30	作用なし
血圧 心拍数 心電図	イヌ (3)	筋肉内	筋肉内	作用なし
アセチルコリン	モルモット (4)	添加	3×10^{-5}～3×10^{-4} (g/mL)	作用なし
ヒスタミン				作用なし
小腸輸送能	マウス (5)	筋肉内	30、100	作用なし
胃液分泌	ラット (5)	筋肉内	30、100	作用なし
血小板凝集	モルモット (3)	添加	3×10^{-5}～1×10^{-4} (g/mL)	3×10^{-5} g/mL：コラーゲン、ADP 凝集に対して作用なし 1×10^{-4} g/mL：ADP 凝集を軽度抑制
血液凝固	ラット (3)	添加	3×10^{-5}～1×10^{-4} (g/mL)	3×10^{-5}、1×10^{-4} g/mL：PT、APTT に作用なし
尿量及び尿中電解質排泄	生食負荷 ラット (5)	添加	3～100	3、10 mg/kg 体重：作用なし 30 mg/kg 体重：尿量、Na^+及びCl^-排泄量が減少傾向 100 mg/kg 体重：Na^+、Cl^-排泄量及びNa^+/K^+値が減少、K^+排泄量は増加

Ⅲ．食品健康影響評価

１．毒性学的影響について

（１）遺伝毒性試験

①　遺伝毒性

遺伝毒性試験については、***in vitro*** 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びCHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験が、***in vivo*** 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。***in vitro*** の染色体異常試験で陽性結果が得られたが軽微であり、***in vivo*** 試験の結果はいずれも陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

②　光遺伝毒性

光遺伝毒性については、***in vitro*** 及び ***in vivo*** 試験の結果はいずれも陽性であったが、染色体異常試験（UVA 照射 4.8～5.1 J/cm^2）では 0.0075 mg/mL 以上投与群で、また小核試験（光照射(300～800 nm) 16.1～18.7 J/cm^2）では 30mg/kg 投与群で異常が認められた。

ヒトに投与されるスパルフロキサシン及びロメフロキサシンは、オルビフロキサシンと同様、キノリン環 C8 位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いとされ、***in vitro*** 染色体異常試験及び ***in vitro*** 小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。したがって、オルビフロキサシンが光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンについて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例がないこと、また、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序は DNA に直接作用するものではなく、DNA 鎖切断に関与するトポイソメラーゼⅡに対する作用に起因すると考えられることから、閾値の設定は可能と判断した。

以上から、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないと考えられ、ADI の設定は可能であると判断した。

（２）亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラットの 4 週間及び 13 週間経口投与試験並びにイヌの 10 日間及び 30 日間経口投与試験が実施された。これらの試験の中で、最も低い用量において認められた毒性は、3 か月齢のイヌを用いた 10 日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であったが、8～10 週齢のイヌを用いた 30 日間経口投与試験においても、最小用量投与群で関節病変がみられ、LOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日であった。

オルビフロキサシンの毒性学的 ADI を設定するに当たっては、30 日間の経口投与試験が、10 日間の試験に比べてより若齢のイヌを用いた試験であり、試験期間も長期間であることから、この試験の LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を根拠として採用することが適切であると考えられた。

しかしながら、30 日間の試験期間も、亜急性毒性試験における試験期間としては比較的短いものであり、イヌに対するキノロン剤の関節影響に関しては、サラフロキサシンにおいて、14 日間の投与試験よりも 13 週間の投与試験で 5 倍程度強い毒性を示

した報告[4]のあることを考慮する必要があると考えられた。

（３）慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験については、ラットの２年間発がん性試験が実施された。雌で軽度の肝臓門脈周囲の線維化及び胆管の過形成が、雄で耳介軟骨病変がみられ、NOAEL 80 mg/kg 体重/日が得られた。発がん性はみられなかった。

（４）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットの２世代生殖毒性試験、ラット及びウサギの発生毒性試験が実施された。２ 世代生殖毒性試験では、親動物で体重増加抑制が、児動物で死亡児数の増加、生後１及び４日の生存率の低下並びに体重増加抑制がみられ、NOAEL は親動物、児動物共に 50 mg/kg 体重/日であった。生殖毒性はみられなかった。ラットの発生毒性試験では、母動物で体重増加抑制及び臓器重量の変化が、胎児で骨格変異の発現率の上昇がみられ、NOAEL は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であった。ウサギの発生毒性試験では、母動物で体重増加抑制傾向がみられたが、胎児で投与の影響はみられずNOAELはそれぞれ30及び100 mg/kg体重/日であった。いずれの試験でも催奇形性はみられなかった。

（５）光毒性

光毒性試験として、マウスにオルビフロキサシンを単回経口投与後に UVA を照射する試験が実施され、オルビフロキサシンの光毒性が確認された。最高用量投与群で皮膚反応（紅斑及び浮腫）がみられ、NOAEL 30 mg/kg 体重/日が得られた。

（６）毒性学的 ADI のエンドポイントの選択

オルビフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において ***in vitro*** 試験の一部を除き陰性であること、また、光遺伝毒性試験では陽性であったが、DNA を直接損傷する作用は有しないと考えられることから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は有しないと考えられ、発がん性も認められなかった。以上から、オルビフロキサシンの ADI の設定は可能であると考えた。

各種毒性試験のうち最も低い毒性影響は、３か月齢のイヌを用いた 10 日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日投与群であったが、より若齢であり、毒性影響が大きいと考えられる 8～10 週齢のイヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における関節への影響による、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断された。毒性学的 ADI は、この LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日に、LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることから、安

[4] イヌ（３か月齢)を用いた 14 日間の経口投与試験における NOAEL が 50mg/kg 体重/日（参照 11）であるのに対し、イヌ（幼若(immature)）を用いた 13 週間の経口投与試験における NOAEL が 10mg/kg 体重/日（参照 12）という報告がある。

全係数として 1,000 を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

２．微生物学的影響について

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られた。

MIC_{calc} 0.003373 mg/mL を用いて、VICH の算出式により、微生物学的 ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と算出した。

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{0.003373\ (\text{mg/mL})^{a} \times 220^{b}}{1^{c} \times 60^{d}} = 0.012\ \text{mg/kg 体重/日}$$

a：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC_{50} の 90 %信頼限界の下限値
b：結腸内容物 (g)
c：経口用量として生物学的に利用可能な比率
　オルビフロキサシンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られないため、係数 1 を採用した。
d：ヒト体重（kg）

３．食品健康影響評価について

微生物学的 ADI が、毒性学的 ADI よりも小さいことから、オルビフロキサシンの ADI として、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上から、オルビフロキサ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た。

ADI　0.012 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
ADP	アデノシン 2 リン酸
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	血漿中薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース（血糖）
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD_{50}	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCH	平均赤血球血色素量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T_{max}	最高濃度到達時間
UV	紫外線
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日 厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14 th ed. 2006
3. 大日本製薬株式会社、ビクタス水溶散 25%　動物用医薬品製造承認申請書及び添付資料（未公表）
4. 大日本製薬株式会社、ビクタス、ビクタス注射液 5%　製造承認申請書添付資料概要（未公表）
5. 大日本製薬株式会社、「オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤」の食品健康影響評価に係る補足資料（未公表）
6. （財）食品安全センター秦野研究所、オルビフロキサシンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる光染色体異常試験、2009
7. （財）食品安全センター秦野研究所、オルビフロキサシンのマウスを用いる光皮膚小核試験、2009
8. R　Snyder and C Cooper：Photogenotoxicity of Fluoroquinolones in Chinese Hamster V79 Cells: Dependency on Active Topoisomerase Ⅱ.Photochemistry and Photobiology, 1999; 69(3): 288-293
9. M Kirsch-Volders, M Aardema and A Elhajouji: Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis. Mutation Research, 2000; 464: 3-11
10. 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 年
11. JECFA: Summary of Evaluation Performed, SARAFLOXACIN,1998
12. EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, SARAFLOXACIN, SUMMARY REPORT,2009
13. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 26 年 10 月 3 日厚生労働省告示第 390 号）
14. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書（未公表）
15. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：メイビックス注射液 5%　動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書（未公表）
16. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料概要（未公表）
17. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料 XII-1（未公表）
18. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料 XV-2（未公表）
19. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料 XV-3（未公表）
20. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料 XV-4（未公表）

21. DS ファーマアニマルヘルス株式会社：ビクタス注射液 5%　動物医薬品製造販売承認事項変更承認申請書添付資料 XV-5（未公表）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品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、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定することについて、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：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

［ Hydroxypropyl distarch phosphate ］

（２）用　途：殺虫剤

虫体を被覆することにより微小害虫の運動を阻害し、かつ、呼吸器官である気門を物理的に封鎖することで、殺虫効果を示すと考えられている。

国内では、食品添加物のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンとして、増粘剤、乳化剤等として使用されているが、使用基準は設定されていない。

（３）分子式

$$(C_6H_{10}O_5)_n(C_3H_7O)_x(PHO_2)_y$$

デンプンをトリメタン酸ナトリウム又はオキシ塩化リンでエステル化し、プロピレンオキシドでエーテル化したものであり、構造は特定できない。

２．適用の範囲及び使用方法

（１）国内での使用方法

①　ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン 5%液剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む農薬の総使用回数
かんきつ	ﾐｶﾝﾊﾀﾞﾆ	100 倍	200～700 L/10 a	収穫後から萌芽前まで	－	散布	－
りんご	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類			収穫前日まで			
もも	ﾊﾀﾞﾆ類						
野菜類	ｱﾌﾞﾗﾑｼ類 ﾊﾀﾞﾆ類 ｺﾅｼﾞﾗﾐ類		150～300 L/10 a				
かんしょ らっかせい	ﾊﾀﾞﾆ類						
茶	ｶﾝｻﾞﾜﾊﾀﾞﾆ		400 L/10 a	摘採前日まで			

３．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に意見を求めたヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプ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。

各種毒性試験の結果から、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン投与により、高用量投与群で主に盲腸重量の増加及び腎臓へのカルシウム沈着が認められたが、添加物評価書と同様に、これらの変化はヒトに対する安全性にほとんど関係しないと考えられた。

また、食品添加物として使用されるヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、添加物評価書の評価結果を踏まえつつ、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

４．諸外国における状況

JMPR における毒性評価は行われておらず、国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

1982年にJECFAにおける毒性評価が行われており、ADIは特定しないとされている。

米国で食品添加物として米国官報に記載されており、EUでも食品添加物として登録されている。

５．対象外物質としての設定

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、農薬として適切に使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものと考えられている。

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

（参考）

これまでの経緯

平成２８年　８月１７日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録に係る連絡及び基準値設定依頼
平成２９年　５月３０日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損うおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
平成２９年１０月３１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３０年　２月　７日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 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］

○穐山　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
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
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	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
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

（○：部会長）

答申（案）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンについては、食品衛生法第11条第３項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることは妥当である。

府　食　第　７１８　号
平成 29 年 10 月 31 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　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 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 11 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ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプ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

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

別　添

対象外物質※評価書

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

２０１７年１０月

食品安全委員会

※　食品衛生法（昭和２２年法律第２３３号）第１１条第３項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質

目　次

頁

○ 審議の経緯 2
○ 食品安全委員会委員名簿 2
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 2
○ 要　約 4

Ⅰ. 評価対象農薬の概要 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. 開発の経緯等 5

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要 7
　１. 吸収・分布・代謝・排泄 7
　２. 毒性に関する知見 7
　　（１）急性毒性試験 ＜参考資料＞ 7
　　（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験＜参考資料＞ 7
　　（３）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 8
　　（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）① 8
　　（５）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② 8
　　（６）89 週間慢性毒性及び発がん性試験（マウス） 9
　　（７）遺伝毒性試験 9
　３. 残留性について 9
　４. 国際機関等における添加物としての評価 9
　　（１）JECFA における評価（1975、1982 年） 9
　　（２）米国食品医薬品庁（FDA）における評価 10
　　（３）欧州食品科学委員会（SCF）における評価 10
　　（４）食品安全委員会における添加物としての評価（2007 年） 10

Ⅲ. 食品健康影響評価 11

・参照 12

＜審議の経緯＞

2016 年　8 月　17 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：かんきつ、りんご等）

2017 年　5 月　24 日　厚生労働大臣から食品衛生法第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めること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 0524 第 11 号）、関係書類の接受（参照 1～12）

2017 年　5 月　30 日　第 651 回食品安全委員会（要請事項説明）

2017 年　7 月　7 日　第 150 回農薬専門調査会幹事会

2017 年　8 月　1 日　第 660 回食品安全委員会（報告）

2017 年　8 月　2 日　から 8 月 31 日まで　国民からの意見・情報の募集

2017 年　10 月　12 日　第 153 回農薬専門調査会幹事会

2017 年　10 月　25 日　農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2017 年　10 月　31 日　第 671 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＞

（2017 年 1 月 7 日から）

佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
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 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

＜第 150 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

＜第 153 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子	本間正充	

要　約

殺虫剤（殺ダニ剤）「ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン」（CAS No. 53124-00-8）について、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、食品安全委員会添加物評価書等の資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

各種毒性試験の結果から、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン投与により、高用量投与群で主に盲腸重量の増加及び腎臓へのカルシウム沈着が認められたが、添加物評価書と同様に、これらの変化はヒトに対する安全性にほとんど関係しないと考えられた。

また、食品添加物として使用されるヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、添加物評価書の評価結果を踏まえつつ、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

２．有効成分の一般名

和名：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン

英名：hydroxypropyl distarch phosphate

３．化学名

CAS （No. 53124-00-8）

英名：Starch, hydrogen phosphate, 2-hydroxypropyl ether

４．分子式

$(C_6H_{10}O_5)_n(C_3H_7O)_x(PHO_2)_y$

５．分子量

数万～数十万

６．構造式

デンプンをトリメタン酸ナトリウム又はオキシ塩化リンでエステル化し、プロピレンオキシドでエーテル化したものであり、構造は特定できない。

７．開発の経緯等

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、株式会社アグロスによって発見された殺虫剤（殺ダニ剤）であり、散布された薬液が虫体を被覆することによりハダニ類、アブラムシ類、コジラミ類のような微小害虫の運動を阻害する効果及び呼吸器官である気門を物理的に封鎖して窒息させる効果が確認されている。なお、製造過程において用いられるプロピレンオキシドは、精製過程における水洗により除去できるとされている。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、食品添加物の加工デンプン[1]の一つとして、2007 年に食品安全委員会で評価され、「ADI を特定する必要なし」と結論づけられている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：かんきつ、りんご等）がなされ、また、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 3 項の規定に基づき、ヒ

[1] 11 種類の加工デンプン：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン、アセチル化アジピン酸架橋デンプン、アセチル化リン酸架橋デンプン、アセチル化酸化デンプン、オクテニルコハク酸デンプンナトリウム、酢酸デンプン、酸化デンプン、ヒドロキシプロピルデンプン、リン酸モノエステル化リン酸架橋デンプン、リン酸化デンプン、リン酸架橋デンプン（以下同じ。）。

ドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、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、厚生労働大臣から食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされた。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

各種試験成績等を基に、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンに関する科学的知見を整理した。（参照 2～24）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、食品安全委員会は本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

１．吸収・分布・代謝・排泄

In vivo の体内動態に関する報告はみられないが、*in vitro* におけるパンクレアチン及びアミラーゼによる加水分解率は、デンプンの糊化条件（時間、温度、pH）や糊化状態に依存するとされている。（参照 15）

２．毒性に関する知見

（１）急性毒性試験 ＜参考資料[2]＞

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（製剤：5%液剤）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 1 に示されている。（参照 2、4～6）

表 1　急性毒性試験概要（製剤）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄で軽度な立毛及び被毛の汚れ 死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

（２）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験＜参考資料[3]＞

NZW ウサギを用いた眼・皮膚に対する刺激性試験（製剤：5%液剤）が実施された結果、眼に対しては軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 2、7、8）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）（製剤：5%液剤）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 2、9）

---

2 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

3 製剤を用いた試験であることから参考資料とした。

（３）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、一群雄 10 匹）を用いたヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌（0%、17%、34%、51%及び 68%：平均検体摂取量[4] は 0、8.5、17、22.5 及び 34 g/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

51%以上投与群で体重が減少し、盲腸重量が用量相関的に増加した。肝臓、腎臓、脾臓、心臓及び盲腸において、病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。（参照 14）

（４）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

ラット（系統不明、一群雌雄各 15 匹）を用い、0.1%オキシ塩化リンで処理したヒドロキシプロピル化率 0.07%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌（0%、5%、10%及び 25%：平均検体摂取量は 0、2.5、5 及び 12.5 g/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。

一般状態、成長、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、検体投与による影響は認められなかった。10%以上投与群で下痢はみられなかったが、糞中水分量及び摂餌量当たりの乾燥糞便量の増加が認められた。25%投与群の雌雄で盲腸重量の増加、同投与群の雄で副腎及び精巣重量の軽度な減少がみられたが、病理組織学的検査では検体投与による影響は認められなかった。（参照 14）

（５）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

離乳直後の Wistar ラット（一群雌雄各 15 匹）を用い、10%プロピレンオキシドで処理したヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌（5%、10%及び 25%：平均検体摂取量は 5、10 及び 25 g/kg 体重/日）又は未加工デンプン（25%：平均検体摂取量は 25 g/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。

試験期間中に 4 匹の死亡が認められたが、検体投与によるものではないと考えられた。検体の 25%投与群では、軟便が投与開始から 7 週にわたってみられたが、残りの期間では正常便であった。また、同投与群の雄で食餌効率の軽度な低下及び盲腸重量の有意な増加がみられたが、成長、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では検体投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査では、全ての検体投与群で腎盂のカルシウム沈着及び上皮の過形成が認められた（5%投与群：30 例中 18 例、10%投与群：30 例中 20 例、25%投与群：30 例中 22 例）。（参照 14）

---

[4] 文献に基づく平均値から求めた検体摂取量（参照 13）（以下同じ。）。

（６）89 週間慢性毒性及び発がん性試験（マウス）

Swiss マウス（一群雌雄各 75 匹）を用い、0.09%リンを含むヒドロキシ化率 0.075%のヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの混餌（55%：平均検体摂取量は 82.5 g/kg 体重/日）又は未加工デンプン（55%：平均検体摂取量は 82.5 g/kg 体重/日）投与による 89 週間慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

検体投与群で、軟便の発生数の僅かな増加並びに盲腸及び結腸の肥大等が認められた。発がん性は認められなかった。（参照 17、18）

（７）遺伝毒性試験

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（原体）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 2 に示されているとおり、陰性であった。（参照 2、10）

表 2　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	*Salmonella typhimurium*（TA98、TA100、TA1535、TA1537 株） *Escherichia coli*（WP2 *uvrA* 株）	156～5,000 μg/プレート（+/-S9）[a]	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

[a]：-S9 条件下では 1,250 μg/プレート以上、+S9 条件下では 313 μg/プレート以上で検体の沈澱が認められた。

３．残留性について

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（製剤：デンプン 5%）の 100 倍希釈液に、なす、きゅうり、トマト及びいちごの果実並びに茶葉を浸漬処理した場合の果実又は茶葉デンプン付着量は 1.5～48.3 mg/kg であった。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、食品添加物としてめん類、米菓等に使用されており、配合割合が 0.3%～20%（3,000～200,000 mg/kg）であることを考えれば、農薬ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの使用に起因する作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。（参照 11、12）

４．国際機関等における添加物としての評価

（１）JECFA における評価（1975、1982 年）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む 11 種類の加工デンプンについて、一日摂取許容量（ADI）は「特定しない（not specified）」との結論が出

されている。（参照 15～16）

（２）米国食品医薬品庁（FDA）における評価

米国において、加工デンプンは FDA の連邦規則集 21（21CFR）の中で、ヒトが摂取する食品への直接添加が認められる食品添加物とされている。ただし、食品添加物名が記載されているのではなく、化学的処理に使用する物質名が記載されており、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを製造するための物質は全てこの中に含まれている。なお、化学的処理に使用する物質の製造基準が設定されているとともに、食品中の残留基準値等が規定されている。（参照 19）

（３）欧州食品科学委員会（SCF）における評価

SCF では、第 2 回（1976 年）、第 13 回（1982 年）、第 32 回（1994 年）及び第 36 回（1995 年）会合において、加工デンプンの安全性評価を行い、11 種類の加工デンプンを「グループ B［乳幼児向け食品については 5%以下の濃度で使用すべきであり、それ以外の食品には制限なく使用できる。ただし、プロピレンオキシド[5]で処理したデンプン（ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン及びヒドロキシプロピルデンプン）については、乳幼児向け食品には用いるべきではない］」に入れることとしている。また、「ADI は不要である」と評価している。

プロピレンオキシドで処理したデンプンを乳幼児向け食品には用いるべきではないとする理由として､SCF はエーテル化剤として用いられるプロピレンオキシド等の安全性情報が不足していることを挙げている。（参照 20～23）

（４）食品安全委員会における添加物としての評価（2007 年）

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む 11 種類の加工デンプンが添加物として適切に使用された場合、安全性に懸念がないと考えられ、ADI を特定する必要はないと評価されている。ただし、乳幼児向け食品における加工デンプンの使用についてモニタリングを実施することを検討すべきであり、また、プロピレンオキシドが残留する可能性のある加工デンプンについては、技術的に可能なレベルでプロピレンオキシドの低減化を図るよう留意すべきであるとしている。（参照 3）

---

[5] 国際がん研究機関（IARC）は、ヒトで発がん性を示す証拠はないが、実験動物では十分な証拠があり、「グループ 2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）」と評価している。（参照 24）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、殺虫剤（殺ダニ剤）「ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン」の食品健康影響評価を実施した。

ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンを含む加工デンプンは食品添加物として食品安全委員会で既に評価されており、本剤の対象外物質としての食品健康影響評価に当たり、この評価結果を用いることが妥当と判断した。

各種毒性試験の結果から、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン投与により、高用量投与群で主に盲腸重量の増加及び腎臓へのカルシウム沈着が認められたが、添加物評価書と同様に、これらの変化はヒトに対する安全性にほとんど関係しないと考えられた。

また、食品添加物として使用されるヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンが農薬として使用された場合、その使用により生ずる作物残留によって、通常の食生活において食品から摂取しているヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの量を増加させる可能性は極めて低いと考えられる。

以上のことから、ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンは、添加物評価書の評価結果を踏まえつつ、農薬として想定しうる使用方法に基づき通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると考えられる。

＜参照＞

1 食品健康影響評価について（平成 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 11 号）

2 農薬抄録：ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプン（殺虫剤）（平成 26 年 3 月 5 日作成）：住友化学株式会社、一部公表

3 食品安全委員会：添加物評価書「加工デンプン」、2007 年 11 月

4 AGI-941: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT TEST) IN THE RAT: Safepharm Laboratories Limited (1996)、未公表

5 AGI-941: ACUTE ORAL TOXICITY (LIMIT) TEST IN MICE: Inveresk Research International (1995) 、未公表

6 粘着くん製剤のラットを用いる急性経皮投与毒性試験：株式会社バイオトクステック（2013）、未公表

7 AGI-941: PRIMARY EYE IRRITATION TEST IN RABBITS: Inveresk Research International (1995) 、未公表

8 AGI-941: PRIMARY SKIN IRRITATION TEST IN RABBITS: : Inveresk Research International (1995) 、未公表

9 AGI-941: BUEHLER DELAYED CONTACT HYPERSENSITIVITY STUDY IN THE GUINEA PIG: Safepharm Laboratories Limited (1996) 、未公表

10 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンの細菌を用いる復帰突然変異試験：株式会社バイオトクステック（2013）、未公表

11 粘着くん液剤のナス、キュウリ、トマト、イチゴ、チャに対する付着量：株式会社アグロス、1998 年、未公表

12 ヒドロキシプロピル化リン酸架橋デンプンについて：松谷工業株式会社、平成 26 年、未公表

13 INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY: Environmental Health Criteria 240: Principles for the Toxicological Assessment of Pesticide Residue in Food (2009)

14 JECFA: Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifier and thickening agents. WHO Food Additives Series No.5 (1974)

15 JECFA: Toxicological evaluation of some food colours, enzymes, flavor enhancers, thickening agents, and certain food additives. WHO Food Additives Series No.6 (1975)

16 JECFA: Toxicological evaluation of certain food additives. WHO Food Additives Series No. 17 (1982)

17 Feron VJ, Til HP, and Immel HR: Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosohate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. Central Institute for Nutrition and Food Research (1978)

18 Til HP, Feron VJ, Immel HR, and Vogel WF: Chronic (89-week) feeding study with hydroxypropyl distarch phosphate, starch acetate, lactose and sodium alginate in mice. Fd Chem. Toxicol. 24: 825-834 (1986)
19 U.S. FDA: 21CFR172.892. “Food Starch-Modified”.
20 Reports of scientific committee for food (Second series). Commission of the European Communities (1976)
21 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirteenth series). Commission of the European Communities (1982)
22 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-second series). European Commission (1982)
23 Food-science and techniques. Reports of the scientific committee for food (Thirty-sixth series). European Commission (1982)
24 IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Volume 60 (1994)