

農薬評価書

クレソキシムメチル

2012年3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.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) 畜産動物.....	15
2. 植物体内運命試験.....	15
(1) りんご.....	15
(2) 小麦.....	17
(3) ぶどう.....	19
(4) ねぎ.....	20
(5) てんさい.....	21
3. 土壌中運命試験.....	22
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	22
(2) 土壌吸着試験.....	22
4. 水中運命試験.....	23
(1) 加水分解試験.....	23
(2) 水中光分解試験(蒸留水、自然水).....	23
(3) 水中光分解試験(緩衝液).....	23
(4) 水中光分解試験(自然水).....	23
(5) 代謝物/分解物 M1 の水中光分解試験.....	24
5. 土壌残留試験.....	24
6. 作物等残留試験.....	24
(1) 作物残留試験.....	24

(2) 魚介類における最大推定残留値	25
7. 一般薬理試験.....	25
8. 急性毒性試験.....	26
(1) 急性毒性試験	26
(2) 急性神経毒性試験	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	28
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	29
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	29
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	29
(5) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	29
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	30
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	30
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)	30
(3) 2年間発がん性試験(ラット)①.....	32
(4) 2年間発がん性試験(ラット)②.....	34
(5) 18か月間発がん性試験(マウス)	35
12. 生殖発生毒性試験.....	36
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	36
(2) 発生毒性試験(ラット)	37
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	37
13. 遺伝毒性試験.....	37
14. その他の試験.....	39
(1) クレソキシムメチルのラット血清酵素活性に対する作用	39
(2) ラットを用いた反復経口投与後の尿中への酵素排泄	42
(3) 3週間混餌投与によるラットの肝酵素活性に及ぼす影響.....	42
(4) ラットを用いた飼料混入投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験.....	42
(5) ラットを用いた飼料混入投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験.....	43
(6) 若齢ラットにおける3週間混餌投与BrdU取り込み試験.....	43
(7) 16カ月齢ラットにおける3週間混餌投与BrdU取り込み試験.....	44
(8) 1、6及び13週間混餌投与及び回復投与ラットにおけるBrdU取り込み試験..	44
(9) 3週間混餌投与した64日齢ラットにおけるBrdU取り込み試験.....	45
(10) ハムスター胚細胞(SHE)を用いた <i>in vitro</i> 細胞形質転換試験<参考資料>	46
(11) 代謝物M1のハムスター胚細胞(SHE)を用いた <i>in vitro</i> 細胞形質転換試験<参 考資料>	46
III. 食品健康影響評価.....	47

▪ 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称	53
▪ 別紙 2 : 検査値等略称	54
▪ 別紙 3 : 作物残留試験成績	55
▪ 参照	67

<審議の経緯>

1997年	12月	22日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2010年	7月	6日	農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：ズッキーニ、かえで等）、並びに魚介類の基準値設定依頼
2010年	8月	11日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0811第2号）、関係書類の接受（参照2～8）
2010年	8月	19日	第344回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	2月	15日	第6回農薬専門調査会評価第二部会
2011年	10月	25日	追加資料受理（参照9、10）
2011年	12月	2日	第12回農薬専門調査会評価第二部会
2012年	1月	13日	第79回農薬専門調査会幹事会
2012年	1月	19日	第415回食品安全委員会（報告）
2012年	1月	19日	から2月17日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年	2月	27日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	3月	1日	第421回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2010年4月1日から)

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
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

要 約

殺菌剤「クレソキシムメチル」(CAS No.143390-89-0)について、農薬抄録、JMPR、米国及びEUが行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(りんご、小麦、ぶどう、ねぎ及びてんさい)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、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、クレソキシムメチル投与による影響は主に肝臓(肝細胞肥大、変異肝細胞巣等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝腫瘍の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性試験及び発がん性試験の36 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：クレソキシムメチル

英名：kresoxim-methyl (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=(*E*)メトキシイミノ[α -(*o*-トリルオキシ)-*o*-トリル]アセタート

英名：methyl (*E*)-methoxyimino[α -(*o*-tolylloxy)-*o*-tolyl]acetate

CAS (No. 143390-89-0)

和名：(*E*)- α -(メトキシイミノ)-2-[(2-エチルフェノキシ)メチル]ベンゼン
アセタート

英名：(*E*)- α -(methoxyimino)-2-[(2-ethylphenoxy)methyl]benzene-
acetate

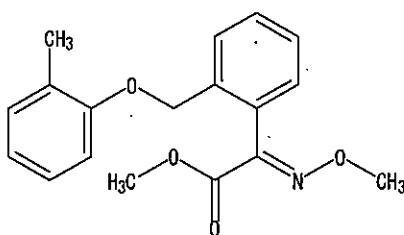
4. 分子式

$C_{18}H_{19}NO_4$

5. 分子量

313.3

6. 構造式



7. 開発の経緯

クレソキシムメチルはストロビルリン系殺菌剤である。作用機構はミトコンドリア内のチトクローム電子伝達系阻害による呼吸阻害で、結果として孢子発芽及び菌糸伸長を阻害すると考えられている。国内では1997年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（ズッキーニ、かえで等）に伴う基準値設定及び魚介類の残留

基準値設定の要請がなされている。海外では米国、カナダ、EU 諸国、豪州等、35 カ国で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）、JMPR 資料（1998年）、米国資料（1999年）及び EU 資料（2010年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、4～10）

各種運命試験 [II. 1～4] は、クレソキシムメチルのフェノキシ基（クレシル基）の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[cre- ^{14}C]クレソキシムメチル」という。）、フェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]クレソキシムメチル」という。）又はカルボニル基の構成炭素とイミノ基の構成炭素の 2 箇所を ^{13}C で標識したもの（以下「 ^{13}C -クレソキシムメチル」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合はクレソキシムメチルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に [phe- ^{14}C]クレソキシムメチルを 50 mg/kg 体重（以下「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下「高用量」という。）で単回経口投与し、血漿中及び全血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中放射能濃度及び AUC は、両用量群の雌雄間でほぼ同じであった。高用量群と低用量群の AUC の比率が、雄では 2.3、雌では 2.1 であり、高用量では吸収率が低いことが示唆された。

全血中放射能の減衰は血漿中とほぼ同様であった。全血中放射能濃度は血漿中より低かったことから、放射能の大部分は血漿中にあり、血球には結合していないと考えられた。（参照 2）

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	50		500	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	0.5~1		8	
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	1.6	2.6	3.4	3.9
$T_{1/2}$ (hr)	19.1	16.9	30.5	22.1
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	36.9	36.2	85.9	76.5

b. 吸収率

排泄試験 [1. (1) ④] で得られた投与後 120 時間における尿中排泄量及び投与後 48 時間における胆汁中排泄量の和より、クレソキシムメチルの経口投与後の吸

収率は低用量で 63%、高用量では 23~27%と算出された。(参照 2)

② 分布

Wistar ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチルを低用量又は高用量で単回経口投与し、投与 96 時間後まで経時的に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。また、尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④ a] に用いた動物を投与 120 時間後にと殺して、臓器及び組織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。

T_{max} 付近で放射能濃度が高かったのは胃、腸管、肝臓、腎臓、副腎、卵巣/子宮及び血漿であった。臓器及び組織中の残留放射能は経時的に消失し、低用量群では投与 96 時間後に 0.9 µg/g 以下となった。

経口投与 120 時間後における各臓器及び組織中の残留放射能は、カーカス¹及び胃腸管内容物を除き 0.05% TAR 以下であった。単回経口投与及び反復経口投与群で各臓器及び組織における残留パターンはほぼ同じであり、生体内での蓄積は認められなかった。(参照 2)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後
50	雄	胃内容物 (3,130)、腸管内容物 (378)、胃 (237)、腸管 (41.1)、肝臓 (6.30)、腎臓 (6.27)、血漿 (1.44)	胃 (0.89)、副腎 (0.52)、腸管 (0.44)、カーカス (0.3)、その他 (0.2 以下)
	雌	胃内容物 (2,920)、腸管内容物 (367)、胃 (234)、卵巣/子宮 (36.9)、腸管 (27.9)、腎臓 (6.29)、肝臓 (4.88)、膵臓 (4.84)、副腎 (2.46)、脂肪 (1.68)、甲状腺 (1.57)、血漿 (1.44)	胃内容物 (0.58)、胃 (0.56)、卵巣/子宮 (0.48)、副腎 (0.43)、腸管 (0.3)、筋肉 (0.3)、カーカス (0.27)、骨 (0.21)、その他 (0.2 未満)
500	雄	胃内容物 (14,100)、腸管内容物 (5,630)、胃 (2,350)、腸管 (727)、肝臓 (58.0)、腎臓 (57.3)、副腎 (53.9)、カーカス (37.5)、甲状腺 (29.7)、膵臓 (28.0)、血漿 (22.2)	副腎 (36.2)、筋肉 (30.0)、腸管 (24.5)、腸管内容物 (17.8)、胃 (15.7)、膵臓 (14.1)、皮膚 (11.2)、その他 (10 未満)
	雌	胃内容物 (10,100)、腸管内容物 (6,630)、胃 (1,940)、腸管 (681)、膵臓 (213)、肝臓 (63.3)、腎臓	胃 (47.6)、卵巣/子宮 (37.9)、副腎 (33.5)、腸管 (21.5)、胃内容物 (17.3)、腸管内容物 (17.0)、

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後
		(59.2)、卵巣/子宮 (55.7)、副腎 (55.1)、脂肪 (48.8)、カーカス (44.9)、血漿 (23.7)	筋肉 (16.2)、脾臓 (11.1)、甲状腺 (10.4)、その他 (10 未満)

^a: 低用量群では投与 0.5 時間後、高用量群では投与 8 時間後

③ 代謝

排泄試験 [1. (1) ④] で得られた尿、糞及び胆汁、体内分布試験 [1. (2)] で得られた血漿、肝臓及び腎臓、並びに Wistar ラット (雌雄各 10 匹) に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチル + ¹³C-クレソキシムメチルを高用量で単回経口投与して得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿中では、静脈内投与の雌を除き、親化合物は検出されなかった。主要代謝物は M9 で、次いで M2、M1 及び M6 が比較的多かった。M1 及び M6 には性差がみられ、M6 は雄でより多く、雌では M1 がより多かった。[phe-¹⁴C] 標識体と [cre-¹⁴C] 標識体で代謝物のパターンは類似していたが、M6 は [cre-¹⁴C] 標識体では検出されなかった。糞中の主要成分は親化合物であった。静脈内投与の雄では糞中に親化合物は検出されず、主要代謝物として M1、M2 及び M9 が検出された。糞中代謝物には顕著な性差も標識体による差も認められなかった。胆汁中には親化合物は検出されなかった。血漿、肝臓及び腎臓中には親化合物は検出されず、主要代謝物は M1、M2 及び M9 であった。

動物体内における主要代謝経路は、①エステル、オキシムエーテル及びベンジルエーテル結合の開裂、②フェノキシ基 (クレシル基) の酸素置換基に対してパラ位の水酸化、③アリルメチル基のベンジルアルコール体への酸化、④更なる酸化によるカルボン酸体の生成等であり、酸化された部位はグルクロン酸又は硫酸と結合して抱合体を生成するものと推定された。親化合物 (E 体) とその異性体 Z 体 (M0) 間の反応は非酵素的反応と推察された。(参照 2)

表 3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間	性別	クレソキシム メチル	主要代謝物
[cre- ¹⁴ C] クレソキシム メチル	単回 経口	500	尿	投与後 48 時間	雄	-	M9 (7.1)、M2 (3.7)、M4 (1.2)、 M41 (1.1)、その他 (0.8 以下)
					雌	-	M9 (15.8)、M2 (6.5)、M1 (3.8)、 M4 (1.9)、M41 (1.6)、M12 (1.5)
			糞	投与後 72 時間	雄	51.3	M9 (5.9)、M2 (3.3)、M0 (2.3)、 M1 (2.2)、M15 (2.2)、M4 (0.9)

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg体重)	試料	採取 時間	性別	クレソキシム メチル	主要代謝物
					雌	32.6	M9 (8.9)、M2 (3.7)、M1 (2.3)、 M15 (1.6)、M0 (1.3)、M4 (0.9)
[phe- ¹⁴ C] クレソキシム メチル	単回 経口	50	尿	投与後 24時間	雄	-	M9 (7.4)、M6 (3.4)、M2 (3.1)、 M1 (0.8)、その他 (0.6以下)
					雌	-	M9 (12.5)、M2 (5.5)、M1 (3.9)、 M6 (0.9)、その他 (0.6以下)
			糞	投与後 24時間	雄	35.1	M9 (5.0)、M15 (4.1)、M1 (3.0)、 M2 (2.4)、M4 (1.5)
					雌	45.7	M9 (4.0)、M1 (2.7)、M15 (2.3)、 M2 (1.9)
		500	尿	投与後 48時間	雄	-	M9 (2.7)、M6 (1.9)、M2 (1.5)、 その他 (0.3以下)
					雌	-	M9 (4.9)、M1 (2.2)、M2 (2.0)、 その他 (0.5以下)
			糞	投与後 48時間	雄	74.9	M9 (0.9)、その他 (0.5以下)
					雌	39.5	M9 (13.3)、M1 (7.1)、M2 (5.8)、 M15 (3.4)、M4 (2.5)、M5 (0.1)
	反復 経口	50	尿	投与後 48時間	雄	-	M9 (5.5)、M6 (2.8)、M2 (2.0)、 その他 (0.7以下)
					雌	-	M9 (11.0)、M2 (3.4)、M1 (2.7)、 M6 (1.1)、その他 (0.6以下)
			糞	投与後 48時間	雄	49.5	M9 (5.2)、M2 (2.7)、M1 (2.1)、 M15 (1.3)、M4 (1.1)、M24 (0.6)
					雌	47.1	M9 (6.0)、M15 (2.7)、その他 (0.5 以下)
	単回 静脈 内	5	尿	投与後 48時間	雄	-	M9 (24.7)、M2 (8.4)、M6 (4.0)、 M1 (3.1)、その他 (0.9以下)
					雌	16.3	M1 (24.4)、M9 (13.6)、M2 (4.9)、 M6 (1.9)、その他 (0.7以下)
糞			投与後 48時間	雄	-	M9 (9.3)、M2 (8.6)、M1 (7.7)、 その他 (0.6以下)	
				雌	7.7	M1 (2.2)、M9 (1.5)、M2 (1.3)、 M0 (0.5)	
[phe- ¹⁴ C] クレソキシム メチル + ¹³ C-クレソキ シムメチル	単回 経口	500	尿	投与後 24時間	雄	-	M9 (2.8)、M2 (1.9)、M6 (1.2)、 その他 (0.4以下)
					雌	-	M9 (8.4)、M2 (4.3)、M1 (1.3)、 その他 (0.5以下)
			糞	投与後 120時間	雄	57.5	M9 (3.6)、M2 (3.5)
					雌	40.9	M9 (8.2)、M2 (4.5)、M1 (2.6)、 M5 (1.4)
[phe- ¹⁴ C] クレソキシム メチル	単回 経口	50	胆汁	投与後 33時間	雄	-	M1 (1.7)、M35 (1.7)、M25 (1.3)、 M26 (1.3)、M29 (1.3)、M33 (1.3)、 M39 (1.3)、M9 (1.1)、その他 (0.7

標識体	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	試料	採取 時間	性別	クレソキシム メチル	主要代謝物
							以下)
		500		投与後 33 時間	雌		M28 (2.9)、M1 (1.9)、M9 (1.3)、 M31 (1.1)、その他 (0.7 以下)
	雄					M1 (1.7)、M35 (1.7)、M25 (1.3)、 M26 (1.3)、M29 (1.3)、M33 (1.3)、 M39 (1.3)、M9 (1.1)、その他 (0.7 以下)	
	雌					M28 (2.9)、M1 (1.9)、M9 (1.3)、 M31 (1.1)、その他 (0.7 以下)	
	雄					M1 (1.7)、M35 (1.7)、M25 (1.3)、 M26 (1.3)、M29 (1.3)、M33 (1.3)、 M39 (1.3)、M9 (1.1)、その他 (0.7 以下)	

--: 検出されず

表 4 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物 (血漿は $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、肝臓及び腎臓は%TAR)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	採取 時間	性別	クレソキシム メチル	主要代謝物
血漿	50	投与後 0.5 時間	雄	-	M1 (0.381)、M9 (0.173)、M2 (0.095)、 その他 (0.05 未満)
			雌	-	M1 (0.304)、M9 (0.164)、M26 (0.087)、 M2 (0.085)、M4 (0.085)、その他 (0.01 未満)、
	500	投与後 8 時間	雄	-	M1 (3.68)、M9 (1.12)、M2 (0.784)、 その他 (0.3 未満)
			雌	-	M1 (3.48)、M4 (1.39)、M9 (1.15)、M2 (0.792)、 その他 (0.5 未満)
肝臓	50	投与後 0.5 時間	雄	-	M9 (0.17)、M1 (0.13)、M2 (0.08)、 その他 (0.03 以下)
			雌	-	M9 (0.07)、M1 (0.07)、M2 (0.04)、 その他 (0.02 以下)
	500	投与後 8 時間	雄	-	M1 (0.07)、M9 (0.06)、M2 (0.04)、 その他 (0.01 以下)
			雌	-	M1 (0.12)、M9 (0.09)、M2 (0.04)、 その他 (0.02 以下)
腎臓	50	投与後 0.5 時間	雄	-	M9 (0.017)、M1 (0.007)、M2 (0.006)、 その他 (0.003 以下)
			雌	-	M9 (0.022)、M1 (0.011)、M2 (0.008)、 その他 (0.003 以下)
	500	投与後 8 時間	雄	-	M9 (0.022)、M1 (0.011)、M2 (0.010)、 その他 (0.003 以下)
			雌	-	M9 (0.032)、M1 (0.025)、M2 (0.011)、 その他 (0.003 以下)

--: 検出されず

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に、① [phe- ^{14}C]クレソキシムメチルを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、② [cre- ^{14}C]クレソキシムメチルを高用量

で単回経口投与し、③ 非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチルを低用量で単回経口投与し、又は④ [phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 5 mg/kg 体重で単回静脈内投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

単回経口投与後の排泄は低用量及び高用量とも速やかで、そのほとんどは投与後 48 時間以内に糞及び尿中に排泄された。反復経口投与後の排泄も単回投与後による経時的排泄パターンとほぼ同様であった。主要排泄経路は糞中であつた。[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルの高用量群において、投与 48 時間後まで呼気排泄量が測定されたが、呼気中への排泄は認められなかつた。(参照 2)

表 5 投与後 120 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[cre- ¹⁴ C]クレソキシムメチル		[phe- ¹⁴ C]クレソキシムメチル							
	単回経口		単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与経路	単回経口		単回経口				反復経口		単回静脈内	
投与量 (mg/kg 体重)	500		50		500		50		5	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	17.3	33.3	20.3	27.9	8.7	13.2	14.6	22.4	49.0	65.9
ケージ洗浄液	1.9	1.8	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.6	0.4	1.7
糞	78.0	62.1	65.9	67.3	80.8	81.3	73.0	66.9	48.5	22.8
排泄合計	97.2	97.2	86.3	95.6	89.6	94.8	87.8	89.8	97.9	90.3
組織残留	0.2	0.2	1.1	0.5	0.1	0.9	0.5	0.8	3.3	2.9

b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雌雄 4 匹) に、[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間における胆汁中排泄率は、低用量群の雄で 43.1%TAR、雌で 35.2%TAR、高用量群の雄で 14.7%TAR、雌で 14.0%TAR であつた。(参照 2)

⑤ 定量的全身オートラジオグラフィ

雌雄の Wistar ラット (匹数不明) に [phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを低用量で単回経口投与し、投与 0.5、2、8、24 及び 96 時間後にと殺して、全身オートラジオグラフィによる定量的検討が実施された。

雌雄いずれにおいても、クレソキシムメチルの吸収は少なく、最も高濃度の放射能は胃腸管の内容物に認められた。胃腸管内容物を除き、放射能は代謝及び排泄に関与する臓器に主に分布していた。投与 0.5 及び 2 時間後に濃度が最高となり、胃腸管を除いて肝臓及び腎臓中の濃度が最も高かつた。その他の臓器中の放射能は極めて低濃度であつた。投与 96 時間後には、雌雄の胃腸管内容物、雌の

皮膚上又は皮膚内にのみ残留放射能が検出された。(参照 2)

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明、一群各 1 匹)に[phe-¹⁴C]クレソキシムメチル又は ¹³C-クレソキシムメチルを 7.1 ([phe-¹⁴C]クレソキシムメチル)又は 450 ppm ([phe-¹⁴C]クレソキシムメチル及び ¹³C-クレソキシムメチルの混合物)でそれぞれ 5 又は 8 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与放射能の 59~69%が尿中に、18~24%が糞中に排泄された。組織中では腎及び胆汁に高い残留がみられた。乳汁及び可食部への移行は少なく、7.1 ppm 投与群における総残留放射能濃度は、乳汁、筋肉及び脂肪で 0.01 mg/kg 未満、肝臓で 0.038 mg/kg、腎臓で 0.142 mg/kg であった。

代謝物は 450 ppm 投与群のみで同定され、肝臓及び腎臓における主要代謝物は M9 (それぞれ 1.9 及び 4.0 mg/kg)、M1 (0.8 及び 2.9 mg/kg) 及び M2 (0.5 及び 4.6 mg/kg) であった。少量代謝物として M6、M18 及び M19 が検出され、これらの代謝物はラットでは認められなかった。少量代謝物のうち M18 が最も高濃度(肝臓で 0.12 mg/kg)で検出された。親化合物は糞及び脂肪中でのみ検出された。(参照 5、6)

② ニワトリ

雌のニワトリ(品種: ISA strain、一群各 1 群)に[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 10 又は 180 ppm で 6 日間混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。

低用量群では回収放射能の 71~82.6%が排泄され、皮膚、腎臓及び肝臓における総残留放射能濃度は、それぞれ 0.009、0.065 及び 0.082 mg/kg であった。試験終了時に採取した卵では、低用量及び高用量でそれぞれ 0.012 及び 0.215 mg/kg であった。

代謝物は 180 ppm 投与群においてのみ同定された。多くの代謝物の生成がみられたが、主要残留成分は M9 であり、肝臓で 1.35 mg/kg、卵で 0.005 mg/kg 検出された。ヤギにおける主要代謝物の一つである M2 はニワトリでは検出されなかった。親化合物は卵、皮膚、筋肉及び脂肪でそれぞれ 0.01、0.08、0.005 及び 0.31 mg/kg 検出された。(参照 5、6)

2. 植物体内運命試験

(1) リンゴ

① 葉面処理

樹齢約 5 年生のりんご(品種: むつ)に[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 400 g ai/ha の用量で、開花始期から収穫 2 週間前まで 6 回、液滴が流れ落ちる程度に樹全体に散布処理し、最終処理 14 日後に果実、葉及び枝を採取して、植物体内

運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 6 に示されている。(参照 2、10)

表 6 各試料中の残留放射能分布

試料		残留放射能濃度 (mg/kg)
果実	果肉	0.061
	果芯	0.053
	果皮	1.39
葉		18.5
枝		1.73

② 早期処理

樹齢約 5 年生のりんご (品種: むつ) に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチルを 400 g ai/ha の用量で、開花始期及び落花期 (1 回目散布 19 日後) に 2 回、液滴が流れ落ちる程度に樹全体に散布処理し、最終処理 149 日後に果実、葉及び枝を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 7 に示されている。

栄養成長期の初期における花及び葉における処理では検体の果実への移行が少ないことが示された。(参照 2、10)

表 7 各試料中の残留放射能分布

試料		残留放射能濃度 (mg/kg)
果実	果肉	0.007
	果芯	0.039
	果皮	0.045
葉		1.028
枝		0.408

③ 高濃度果実処理

樹齢約 5 年生のりんご (品種: むつ) の果実周辺の葉及び枝をホイルで覆い、[phe-¹⁴C] クレソキシムメチルと ¹³C-クレソキシムメチルを 2 : 1 に混合して調製した散布液を、800 g ai/ha の用量で生育後期 (収穫 42 日前及び収穫 14 日前) に 2 回、液滴が流れ落ちる程度に果実のみに散布処理 (流下液はプラスチック袋に受けた) し、最終処理 14 日後に果実、葉及び枝を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に示されている。

果皮から果肉または果芯への移行は小さいことが示された。(参照 2)

表 8 各試料中の残留放射能分布

試料		残留放射能濃度 (mg/kg)
果実	果肉	0.024
	果芯	0.016
	果皮	5.68
葉		0.23

④ 代謝物同定・定量

前述のりんごにおける植物体内運命試験 [2. (1) ①~③] で得られた果実試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

果実中の放射能分布及び抽出性放射能の主要成分は表 9 に示されている。

果実における総残留放射能の約 90%以上が果皮に、約 10%以下が果肉に分布していた。果実中残留成分の大部分が親化合物であった。代謝物として M1、M2 の抱合体及び M9 の抱合体が同定されたが、いずれも微量 (4%TRR 未満) であった。抽出残渣の分析の結果、リグニンに 3.1%TRR が結合していた。(参照 2、10)

表 9 果実中の放射能分布及び抽出性放射能の主要成分^a

処理区	葉面処理				早期処理				高濃度果実処理			
果実中の総残留放射能濃度	0.359 mg/kg				0.041 mg/kg				0.837 mg/kg			
試料部位	果皮		果肉		果皮		果肉		果皮		果肉	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
残留放射能	0.332	92.4	0.027	7.6	0.036	88.7	0.005	11.3	0.817	97.6	0.020	2.4
クレソキシムメチル	0.270	75.2	0.011	3.0	0.030	72.5	0.001	1.5	0.765	91.3	0.014	1.7
M0	0.012	3.3	-	-	0.001	1.2	-	-	0.018	2.2	-	-
M1	0.009	2.5	0.002	0.4	0.001	1.9	-	-	0.009	1.1	0.003	0.3
M2抱合体	0.006	1.6	0.001	0.2								
M9抱合体	0.007	1.9	0.001	0.2								
抽出残渣	0.016	4.5	0.002	0.6	0.002	4.1	0.001	1.5	0.014	1.7	0.001	0.1

/: 分析せず、-: 検出されず、a: 放射能濃度は小数点以下 3 桁に丸め処理されているため、これらの数値から %TRR を算出した場合には、表記の数値と異なる場合がある。

(2) 小麦

① 低濃度処理

春小麦 (品種: Star) に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチルを 250 g ai/ha の用量で、最高分け時期 (Zadock 生育段階 29) 及び出穂始期 (1 回目処理 56 日後、Zadock

生育段階 52) に 2 回散布処理し、1 回目処理 4 時間後及び 55 日後並びに 2 回目処理 4 時間後及び 64 日後 (収穫時) に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 10 に示されている。

収穫時における残留放射能濃度は子実中において最も低く、その割合は麦わらの 0.5%、包えいの約 3%であった。(参照 2)

表 10 各試料中の残留放射能分布

試料採取時期	試料部位	残留放射能濃度 (mg/kg)
1 回目処理 4 時間後	茎葉	8.06
1 回目処理 55 日後	茎葉	2.10
2 回目処理 4 時間後	茎葉	7.72
2 回目処理 64 日後	麦わら	12.9
	包えい	1.87
	子実	0.059
	根	1.14
	土壌	0.038

② 高濃度処理

春小麦 (品種: Star) に [phe-¹⁴C] クレソキシムメチル、¹³C-クレソキシムメチル及び非標識体を混合して調製した散布液を 1,250 g ai/ha の用量で、最高分けつ期 (Zadock 生育段階 29) 及び出穂始期 (1 回目処理 56 日後、Zadock 生育段階 52) に 2 回散布処理し、1 回目処理 4 時間後及び 55 日後並びに 2 回目処理 4 時間後及び 63 日後に試料を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の残留放射能分布は表 11 に示されている。

収穫時における残留放射能濃度は、高濃度処理においても子実中で最も低く、その割合は麦わらの 0.6%、包えいの約 3%であった。(参照 2)

表 11 各試料中の残留放射能分布

試料採取時期	試料部位	残留放射能濃度 (mg/kg)
1 回目処理 4 時間後	茎葉	53.0
1 回目処理 55 日後	茎葉	6.07
2 回目処理 4 時間後	茎葉	53.8
2 回目処理 63 日後	麦わら	44.8
	包えい	10.8
	子実	0.280
	根	3.17
	土壌	0.214

③ 代謝物同定・定量

前述の小麦における体内運命試験[2. (2) ①及び②]で得られた試料を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

小麦の各部位における放射能分布及び抽出性放射能の主要成分は表 12 に示されている。

小麦の各部位における残留放射能の主要成分は親化合物であり、主要代謝物は M9 の抱合体で麦わら中に最大 11.2%TRR (1.04 mg/kg) 検出された。その他に微量代謝物として M0、M1、M2 の抱合体及び M17 が同定又は特徴付けされた。子実中の結合残渣の分析の結果、残留放射能の大部分が澱粉画分に認められ(低濃度処理区で 31.7%TRR)、その約 30%は酵母発酵により $^{14}\text{CO}_2$ に変換された。また、リグニンに約 8%TRR、セルロースに約 2%TRR が結合していた。(参照 2)

表 12 小麦の各部位における放射能分布及び抽出性放射能の主要成分

処理区	低濃度処理区				高濃度処理区				
試料採取時期	2回目処理 64 日後				2回目処理 63 日後				
試料部位	麦わら		子実		麦わら		子実		
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
総残留放射能濃度	9.21	100	0.064	100	61.4	100	0.262	100	
抽出画分	クレソキシムメチル	5.92	64.3	0.011	17.2	50.7	82.6	0.103	39.5
	M0	0.359	3.9	0.0002	0.3	0.805	1.3	-	-
	M1	0.126	1.4	-	-	0.743	1.2	0.0009	0.4
	M2 の抱合体	0.387	4.2	-	-	-	-	-	-
	M9 の抱合体	1.04	11.2	-	-	-	-	0.0189	7.2
	M17	0.329	3.6	0.0005	0.8	2.2	3.6	0.0031	1.2
結合残渣	0.218	2.3	0.026	40.3	-	-	-	-	

-: データなし

(3) ぶどう

ぶどう (品種: Carlos) に[cre- ^{14}C]クレソキシムメチル又は[phe- ^{14}C]クレソキシムメチルを 500 g ai/ha の用量で 5 回散布処理 (開花期、1 回目散布 13 日後、2 回目散布 14 日後、3 回目散布 13 日後及び 4 回目散布 17 日後) し、各処理日に葉、蔓及び果実を、最終散布 14 日後に葉、蔓及び果実を採取して植物体内運命試験が実施された。代謝物の分析は最終散布 14 日後に収穫した成熟果房について行われた。

ぶどう成熟果実の抽出性放射能の主要成分は表 13 に示されている。

両標識体において残留放射能の抽出性に差は認められず、表面洗浄液で 30~40%TRR、果実抽出液で 40~60%TRR 認められ、結合残渣は少量 (4~6%TRR)

であった。果実中残留放射能の主要成分は親化合物（55～57%TRR）であり、主要代謝物は水酸化代謝物（M2、M9 及び M54）の抱合体（合計で 13～20%TRR）であった。（参照 2）

表 13 ぶどう成熟果実の抽出性放射能の主要成分

標識体	[cre- ¹⁴ C]クレソキシムメチル		[phe- ¹⁴ C]クレソキシムメチル		
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	
総残留放射能濃度	4.00	100	4.72	100	
抽出成分	クレソキシムメチル	2.22	55.4	2.71	57.4
	M0	0.139	3.49	0.177	3.75
	M2 の抱合体	0.550	13.8	0.418	8.86
	M9 の抱合体	0.179	4.50	0.140	2.98
	M54 の抱合体	0.082	2.07	0.064	1.37
	M1	0.019	0.48	0.006	0.13
	M9	0.05	1.25	0.066	1.40
結合残渣	0.15	3.8	0.19	4.1	

(4) ねぎ

ねぎ（品種：根深）の約 3～4 葉期に、[phe-¹⁴C] クレソキシムメチル及び非標識体を混合して調製した散布液を 250 g ai/ha の用量で葉面散布し、散布 0、7、21、35 及び 63 日後に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各部位における放射能分布は表 14 に、緑色部における抽出性放射能の主要成分は表 15 に示されている。

緑色部における残留放射能は経時的に減衰した。いずれの採取日においても放射能の大部分（0 日後の 96%TRR～63 日後の 77%TRR）は表面洗浄中に検出された。洗浄後緑色部の放射能はわずかに増加し、放射性成分の植物体内への移行を示したが、地中の軟白部中の放射能はいずれの採取日においても極めて微量であり、作物体内での移行が極めて小さいことを示していた。

洗浄液中の放射性成分のほとんどが親化合物であった。洗浄後緑色部においても残留放射能の大部分が親化合物であったが、10%TRR を超えなかった。緑色部における主要代謝物は M9（0.5%TRR 未満）のみであった。（参照 2）

表 14 各部位における放射能分布 (mg/kg)

試料採取日	緑色部			軟白部	枯れ葉部
	表面洗浄液	洗浄後緑色部	合計		
散布 0 日後	1.66	0.070	1.73	0.015	-
散布 21 日後	0.749	0.081	0.828	0.010	0.470
散布 63 日後	0.362	0.108	0.469	0.006	0.415

-: データなし

表 15 緑色部における抽出性放射能の主要成分 (%TRR)

試料 採取日	総残留 放射能 濃度 (mg/kg)	表面洗浄液		抽出画分				抽出 残渣
		クレソ キシム メチル	M0	クレソ キシム メチル	M0	M9	未同定 代謝物 合計	
散布 0 日後	1.73	94.3	0.5	2.5	-	0.1	0.2	0.1
散布 21 日後	0.828	90.3	0.2	3.9	0.1	0.1	1.9	0.6
散布 63 日後	0.469	77.0	-	7.9	-	0.3	7.0	2.4

-: データなし

(5) てんさい

てんさい (品種: Victoria) に[cre-¹⁴C]クレソキシムメチルを 150 g ai/ha の用量で、1 回目は播種 91 日後、2 回目は 1 回目処理 3 週間後又は収穫 28 日前に散布処理し、2 回目処理の直前、直後及び 28 日後 (収穫時) に試料を採取して植物体内運命試験が実施された。

各部位における放射能分布は表 16 に、収穫時の葉部における抽出性放射能の主要成分は表 17 に示されている。

2 回目処理直後及び収穫時における残留放射能の比較の結果、根部及び葉部とも残留放射能は経時的に減少しており、吸収移行がほとんどないことが確認された。収穫時の葉部における抽出放射能の大部分が親化合物 (88.5~98.3%TRR) であり、代謝物として M1 (0.6~2.6%TRR) 及び M2 のグルコース抱合体 (2.0~9.2%TRR) が検出された。(参照 2)

表 16 各部位における放射能分布 (mg/kg)

試料採取日	2 回目処理直前		2 回目処理直後		2 回目処理 28 日後(収穫時)	
	根部	葉部	根部	葉部	根部	葉部
総残留放射能濃度	0.007	0.543	0.024	1.43	0.009	1.26

表 17 収穫時の葉部における抽出性放射能の主要成分 (%TRR)

試料採取日	総残留放射能 濃度 (mg/kg)	抽出画分		抽出残渣
		クレソキシム メチル	M1	
2 回目処理直後	1.43	98.3	0.6	1.2
2 回目処理 28 日後	1.20	88.5	2.6	4.3

以上より、植物体における主要代謝経路は、エステル結合の開裂(M1の生成)、続くフェノキシ基(クレシル基)のベンジルアルコール体への酸化(M2の生成)又はパラ位(M9)又はメタ位(M54)(ぶどうのみ)の水酸化、次いでグルコース抱合体の生成であり、さらに天然物に取り込まれて結合残渣を生成すると推定された。また、非酵素的に親化合物のZ-異性体(M0)もわずかに生成した。

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験

[cre-¹⁴C]クレソキシムメチル又は[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルのメタノール溶液を砂壤土(ドイツ)に0.5 mg/kgとなるように添加し、20°Cの暗条件下で、[cre-¹⁴C]標識体処理区では最長183日まで、[phe-¹⁴C]標識体処理区では最長273日までインキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布は表18に示されている。

いずれの標識体においても抽出性放射能は経時的に減少し、抽出残渣は90/91日後に最大となり、その後183/181日後まで継続した。クレソキシムメチルは好氣的条件下で急速に分解し、それに伴って分解物M1が一時的に増大した。クレソキシムメチルの推定半減期は、[cre-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]標識体でそれぞれ3日未満及び6日未満、M1の推定半減期は、[cre-¹⁴C]及び[phe-¹⁴C]標識体でそれぞれ約38日及び約57日であった。主要分解物はM1及び¹⁴CO₂であった。(参照2)

表18 好氣的土壤における放射能分布(回収放射能に対する%)

標識体	[cre- ¹⁴ C]クレソキシムメチル				[phe- ¹⁴ C]クレソキシムメチル			
	0	3	90	183	0	2	91	181
処理後日数	0	3	90	183	0	2	91	181
クレソキシムメチル	59.1	2.7	1.6	1.3	98.5	9.9	1.1	0.9
M1	37.8	83.8	10.8	2.5	0.5	80.6	16.7	10.5
¹⁴ CO ₂	0	1.3	18.7	26.5	0	0.6	35.2	42.5
未同定成分	1.4	1.4	2.0	1.4	0	0	1.9	1.5
抽出残渣	1.8	9.9	47.6	47.2	0	4.6	36.7	34.1

(2) 土壤吸着試験

クレソキシムメチルを用いて、4種類の国内土壤[埴壤土(福島)、微砂質埴壤土(茨城)、砂質埴壤土(愛知)及び砂土(宮崎)]における土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数K_{ads}は3.80~14.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数K_{oc}は243(宮崎)~762(福島)であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に、[phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 0.25 mg/L となるように添加し、25±1°C で 30 日間、暗所条件下でインキュベートして加水分解試験が実施された。

pH が高いほど加水分解率は大きく、pH 9 では処理 1 日後に親化合物が抽出放射能の 20% 以下となったのに対し、pH 5 では 30 日経過後も 97% が残存し、pH 7 では約 54% が残存していた。分解物として M1 が同定された。M1 の 30 日後の生成率は pH 5、7 及び 9 でそれぞれ抽出放射能の 3、45 及び 98% で、pH の上昇と共に増加した。クレソキシムメチルの推定半減期は、pH 5、7 及び 9 でそれぞれ 875 日、34 日及び 7 時間であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水、自然水)

pH 5.4 の滅菌蒸留水又は pH 6.8 の非滅菌自然水 [河川水 (神奈川)] に、非標識のクレソキシムメチルを 1mg/L となるように添加した後、25±1°C で、蒸留水は 21 日間、自然水は 10 日間キセノンアークランプ (光強度: 約 800 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

照射終了時に残存していた親化合物は、蒸留水及び河川水でそれぞれ回収放射能の 28 及び 10% であった。分解物として M1 が、蒸留水では照射 21 日後に回収放射能の 8%、河川水では照射 10 日後に 53% 検出された。クレソキシムメチルの推定半減期は、蒸留水及び河川水でそれぞれ 11.2 及び 3 日 (東京の春季太陽光換算で 90.6 及び 24.3 日) であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (緩衝液)

pH 5 の滅菌酢酸ナトリウム塩緩衝液に [phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 1.67~2.08 mg/L の初期濃度で添加した後、25±1°C で 370 時間キセノンランプ (光強度: 391 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

370 時間後に残存していた親化合物は 56% TAR であった。M0 をはじめ種々の分解物が生成されたが、いずれも 5% TAR 未満であった。緩衝液でのクレソキシムメチルの推定半減期は 716 時間 (東京の春季太陽光換算で 115 日) であった。(参照 2)

(4) 水中光分解試験 (自然水)

pH 5.8 の滅菌自然水 [湖沼水 (米国)] に [phe-¹⁴C]クレソキシムメチルを 1mg/L となるように添加した後、25±2°C で 21 日間キセノンランプ (光強度: 596 W/m²、波長: 300~800 nm) を照射して水中光分解試験が実施された。

21 日後に残存していた親化合物は 72% TAR であった。14 種類以上の分解物が生成したが、主要分解物は未知物質 1 で、9~15 日後に最大 9.9% TAR まで集積

されたが、以降は減衰した。その他の分解物の生成物は微量であり、6%TAR を超えるものはなかった。湖沼水でのクレソキシムメチルの推定半減期は 55.5 日（東京の春季太陽光換算で 467 日）であった。（参照 2）

(5) 代謝物/分解物 M1 の水中光分解試験

自然水〔沼水（ドイツ）〕及び純水（ミリポア水）に非標識の M1 を 10 mg/L となるように添加した後、 $20 \pm 0.2^\circ\text{C}$ で 15 日間キセノンランプ（光強度： $30 \pm 2 \text{ W/m}^2$ 、波長：300～400 nm）を照射して水中光分解試験が実施された。

15 日後に残存していた M1 は、調製直後の試験溶液で測定したピーク面積に対して自然水で 53～54%、純水で 72～73%であった。M1 は自然水及び純水のいずれにおいても光分解を受け、自然水中での光分解は純水中より速かった。M1 の推定半減期は、自然水で 19 日（東京の春季太陽光換算で 73.2 日）、純水で 37 日（東京の春季太陽光換算で 143 日）であった。（参照 2）

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土（長野）、洪積・埴壤土（和歌山）、火山灰・砂壤土（群馬）及び火山灰・軽埴土（茨城）を用いて、クレソキシムメチル及び分解物 M1 を分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及び圃場）が実施された。推定半減期は表 19 に示されている。（参照 2）

表 19 土壌残留試験成績

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期（日）	
			クレソキシムメチル	クレソキシムメチル + M1
容器内試験	1.88 mg/kg	火山灰・埴壤土 （畑地土壌）	≤ 1	14
		洪積・埴壤土 （畑地土壌）	≤ 1	9
圃場試験	2,000 g ai/ha	火山灰・埴壤土	約 5	約 50
		洪積・埴壤土	≤ 1	約 7
		火山灰・砂壤土	約 3	約 3
		火山灰・軽埴土	約 17	約 17

^a：容器内試験では純品、圃場試験では 50%ドライフロアブル剤が使用された。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

野菜、果実、茶等を用い、クレソキシムメチル、代謝物 M2 及び M9 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。クレソキシムメチルの最大残留値は、散布 45

日後に収穫した食用かえで（葉、葉柄、枝）で認められた 45.2 mg/kg であった。代謝物 M2 の最大残留値は、散布 30 日後に収穫したぶどう（果実）の 0.19 mg/kg、代謝物 M9 の最大残留値は、散布 7 日後に収穫したもも（果皮）の 1.98 mg/kg、可食部では散布 44 日後に収穫したぶどう（果実）の 0.24 mg/kg であった。（参照 2）

（2）魚介類における最大推定残留値

クレソキシムメチ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。

クレソキシムメチルの水産 PEC は 0.037 µg/L、BCF は 115（試験魚種：ニジマス）、魚介類における最大推定残留値は 0.021 mg/kg であった。（参照 4）

7. 一般薬理試験

ラット、マウス及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 20 に示されている。（参照 2）

表 20 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 (Irwin 法)	NMRI マウス	雄 3	0, 1,000, 2,000, 5,000 (経口) ^a	5,000	—	一般症状の 異常なし
	自発 運動量	NMRI マウス	雄 4	0, 1,000, 2,000, 5,000 (経口) ^a	5,000	—	自発運動量の 変化なし
	自発脳波	Wistar ラット	雄 4	0, 1,000, 2,000, 5,000 (経口) ^a	5,000	—	自発脳波の変化 なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数、 呼吸量、 血圧	Wistar ラット	雄 4	0, 5,000 (十二指腸内) ^a	5,000	—	呼吸、循環パラメ ータの変化なし

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
自律 神経系	摘出気管	Ibm:GOHI モルモット	雄 4	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁴ g/mL	—	収縮作用なし
					アゴニスト収縮 対アセチルコリン 10 ⁻⁶ g/mL 対ヒスタミン 10 ⁻⁷ g/mL	対アセチルコリン 10 ⁻⁵ g/mL 対ヒスタミン 10 ⁻⁶ g/mL	平滑筋収縮に対し 軽度で可逆的拮 抗作用を有する
消化器系	炭末 輸送能	NMRI マウス	雄 6	0、1,000、 2,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	炭末輸送能の変化 なし
	摘出回腸	Ibm:GOHI モルモット	雄 2	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>) ^b	10 ⁻⁵ g/mL	—	作用なし
					アゴニスト収縮 対アセチルコリン 10 ⁻⁷ g/mL 対ヒスタミン 10 ⁻⁷ g/mL	対アセチルコリン 10 ⁻⁶ g/mL 対ヒスタミン 10 ⁻⁶ g/mL	平滑筋収縮に対し 軽度で可逆的拮 抗作用を有する
骨格筋	腓腹筋	Wistar ラット	雄 2	0、5,000 (十二指腸内) ^a	5,000	—	腓腹筋収縮の変化 なし
血液	溶血作用	Wistar ラット	雄 6	0、1、10、100 μg/mL (<i>in vitro</i>) ^c	10 ⁻⁴ g/mL	—	溶血作用なし
腎臓・肝臓機能		Wistar ラット	雄 6	0、1,000、 2,000、5,000 (経口) ^a	5,000	—	機能及び形態学的 異常なし

注) 溶媒は、^a: 0.5% CMC 水溶液、^b: DMSO、^c: エタノールが用いられた。

—: 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

クレソキシムメチル原体のラット及マウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 21 に示されている。(参照 2)

表 21 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 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	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	投与部位の皮膚に刺激性変化 (紅斑、浮腫) 死亡例なし
吸入	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		逃避行動、促迫・間欠呼吸、 被毛汚れ・尿汚染、赤色眼漏、 呼吸音、鼻の赤色痂皮形成、 跳びはね歩行、うずくまり姿 勢、一般状態低下 死亡例なし
		>5.6	>5.6	

原体混在物-1、M1、M2 及び M9 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は表 22 に示されている。（参照 2）

表 22 急性経口毒性試験概要（原体混在物及び代謝物/分解物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物-1	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M1	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	約 2,000	約 1,090	一般状態悪化、衰弱、呼吸困難、 鎮静、腹臥姿勢、よろめき歩行、 筋弛緩、不全麻痺、振戦、攣縮、 紅斑、立毛、流涙 2,000 mg/kg 体重以上で死亡例
M2	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
M9	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一般状態悪化、衰弱、呼吸困難、 鎮静、立毛 雄：死亡例なし 雌：5,000 mg/kg 体重で死亡例

(2) 急性神経毒性試験

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回経口（原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重）投与による急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、機能観察総合検査及び自発運動量測定では投与に関連のある

変化はみられず、最高用量の 2,000 mg/kg 体重でも神経毒性は認められなかった。
(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

クレソキシムメチル原体の白色ウイーン種ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ごく軽微な眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

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

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、500、2,000、8,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	36	146	577	1,170
	雌	43	172	672	1,370

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

全投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で ALP 及び ALT が低下し、8,000 ppm 以上投与群の雄では AST の低下もみられたが、これらの変化が低下であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、8,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 2,000 ppm (146 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 16,000 ppm (1,370 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(ALP 及び ALT 低下の要因に関する検討試験は[14. (1)]参照)

表 24 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
16,000 ppm	・肝比重量増加	毒性所見なし
8,000 ppm 以上	・体重増加量抑制 ・GGT 増加	
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、250、1,000、4,000 及び 8,000 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 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	57	230	909	1,940
	雌	80	326	1,330	2,580

本試験において、いずれの投与群においても異常は認められなかったため、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 8,000 ppm (雄: 1,940 mg/kg 体重/日、雌: 2,580 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm、平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	30	150	776
	雌	34	168	846

本試験において、25,000 ppm 投与群の雌雄で軽度の体重増加抑制、投与初期の嘔吐及び下痢、これに起因すると考えられる Alb 及び TP の一時的な減少 (5 週の検査時期のみ) が認められたため、無毒性量は雌雄で 5,000 ppm (雄: 150 mg/kg 体重/日、雌: 168 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた経皮 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、半閉塞貼付 6 時間 /日) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の動物に検体投与に関連した影響は認められなかった。(参照 2)

(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、4,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 27 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 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	72	292	1,180
	雌	84	341	1,350

本試験において、16,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雌雄で 4,000 ppm (雄: 292 mg/kg 体重/日、雌: 341 mg/kg 体重/日) であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 2)

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体: 0、1,000、5,000 及び 25,000 ppm、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 28 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	138	714
	雌	30	146	761

本試験において、25,000 ppm 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。無毒性量は雄で 5,000 ppm (138 mg/kg 体重/日)、雌で 25,000 ppm (761 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 2 年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体: 0、200、800、8,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	36	370	746
	雌	12	48	503	985

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に示されている。

全投与群の雌雄で ALP の低下、800 ppm 以上投与群の雌雄で ALT の低下がみられたが、用量関連性は明瞭でなく、これらの変化が低下であることから毒性的意義はないものと考えられた。

検体投与に関連する腫瘍性病変を表 31 に示した。8,000 ppm 以上投与群で肝細胞癌の発生頻度増加が認められた。この肝臓癌の発生は、途中死亡及び切迫殺動物では対照群と投与群間で差は認められず、最終と殺動物で増加が認められた。

しかし、表 31 に示すラットを用いた 2 年間慢性毒性試験における肝腫瘍の発生状況は、多段階発がん過程で通常観察される肝細胞腺腫の発生が全く認められない等、病理組織学的診断が適切でないと考えられる点があったため、本試験において作製された肝腫瘍性病変全例のヘマトキシリン・エオジン染色標本について、試験担当病理学者を含む病理専門家より構成される Pathology working group (PWG) による再診断が行われた。

再診断の結果は表 32 に示されている。再診断の結果、2 年間慢性毒性試験では、16,000 ppm 投与群の雌雄において肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計が有意に増加し、投与群の雌雄において肝細胞腺腫の発生頻度が増加傾向を示した。食品安全委員会はこの再診断の結果を適切と判断し、この結果を基に再評価を行った。

再評価の結果より、16,000 ppm 投与群の雌雄で観察された肝腫瘍の増加は、投与による影響であると考えられた。また 8,000 ppm 投与群の雌では再評価においても増加傾向が認められたことから、投与との関連性が示唆された。

本試験において、8,000 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、無毒性量は雌雄で 800 ppm (雄：36 mg/kg 体重/日、雌：48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(ALP 及び ALT 低下の要因に関する検討試験は[14. (1)]参照)

表 30 2 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対重量増加 ・混合型変異肝細胞巢 ・肝細胞肥大 (頻度増加) 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝細胞肥大 (程度増強及び頻度増加)
8,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・GGT 増加 ・肝比重量増加 ・好酸性変異肝細胞巢 ・肝細胞肥大 (程度増強) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 31 肝腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
投与量 (ppm)	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝細胞癌	0	1	1	3	8**	1	0	2	6*	6*
胆管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
胆管癌	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

* : p<0.05、** : p<0.01 (カイ二乗検定)

表 32 2年間慢性毒性試験 (ラット) の肝腫瘍性病変に関する再診断結果

性別	雄					雌				
	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
投与量 (ppm)	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝細胞腺腫	0	0	0	1	4 [§]	0	0	1	4	4 [§]
肝細胞癌	0	1	1	3	3	0	0	1	2	3 [§]
肝細胞癌/腺腫	0	1	1	4	7* [§]	0	0	2	5	6* [§]

* : p<0.01 (Fisher の直接確率検定)、[§] : p<0.01 (Cochran-Armitage の傾向検定)

(3) 2年間発がん性試験 (ラット) ①

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、800、8,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 33 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2 年間発がん性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	8,000 ppm	16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9	36	375	770
	雌	12	47	497	1,050

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 34 に示されている。

16,000 ppm 投与群の雌雄における肝臓の病理学的変化のほとんどが最終と殺動物で認められた。8,000 ppm 投与群の雌雄においても、最終と殺動物では好酸性及び混合型変異肝細胞巢の増加傾向が認められた。

検体投与に関連した腫瘍性病変を表 35 に示した。8,000 ppm 以上投与群で肝細胞癌の発生頻度増加が認められ、そのほとんどが最終と殺動物で認められた。

しかし、表 35 に示すラットを用いた発がん試験では、多段階発がん過程で通常観察される肝腫瘍の発生状況とは異なる等、このラットを用いた発がん性試験の病理組織学的診断には適切でないと考えられる点があったため、本試験において作製された肝腫瘍性病変全例のヘマトキシリン・エオジン染色標本について、

試験担当病理学者を含む病理専門家より構成されるPWGによる再診断が行われた。

再診断結果は表 36 に示されている。再診断の結果、発がん性試験において、8,000 ppm 以上投与群の雌で肝細胞腺腫が有意に増加した。8,000 ppm 以上投与群の雄においても肝腫瘍（肝細胞癌及び腺腫）の増加傾向がみられた。食品安全委員会はこの再診断結果を適切と判断し、再評価を行った。

再評価の結果より、8,000 ppm 以上投与群の雌で観察された肝腫瘍の増加は、投与による影響であると考えられた。また 8,000 ppm 以上の投与群の雄において再評価により増加傾向が認められたことから、投与との関連性が示唆された。

本試験において、8,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：36 mg/kg 体重/日、雌：47 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

（肝腫瘍の発生機序に関しては [14. (3)～(9)] 参照）

表 34 2 年間発がん性試験（ラット）①で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・好酸性変異肝細胞巢 ・混合型変異肝細胞巢 ・肝細胞肥大 ・尿細管鉍質沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・胆管増殖 ・胆管線維症 ・変異肝細胞巢 ・混合型変異肝細胞巢
8,000 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 35 肝腫瘍性病変の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
投与量 (ppm)	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	1	0	0	1	0	0	1	2	2	1
肝細胞癌	7	5	2	18**	11	1	1	2	13**	16**
胆管癌	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0

* : $p \leq 0.05$ 、** : $p \leq 0.01$ (カイ二乗検定)

表 36 2年間発がん性試験（ラット）①の肝腫瘍性病変に関する再診断結果

性別	雄					雌				
	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
投与量 (ppm)	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	2	2	0	5	4	0	2	4	11*	11* [§]
肝細胞癌	4	4	2	12	9 ^{a§}	1	0	1	7	7 [§]
肝細胞癌/腺腫	6	6	2	16	11 [§]	1	2	5	16*	17* [§]

^a: 肝胆管細胞癌を1例含む、*: p<0.01 (Fisherの直接確率検定)、[§]: p<0.01 (Cochran-Armitageの傾向検定)

上述の2年間慢性毒性試験 [11. (2)] 及び発がん性試験 [11. (3)] における肝腫瘍性病変の再診断結果を併合し、肝腫瘍発生と用量相関性についての検討が行われた (表 37)。食品安全委員会は、両者の試験が同時期に同施設で同系統ラットを用いて実施されていること、慢性毒性試験の実施期間が2年間であることから、これらを合計して評価することは可能と考えた。

その結果、8,000 ppm 以上投与群の雌雄では、肝腫瘍の発生頻度増加が認められ、検体投与に起因する変化と判断された。一方、800 ppm 以下の投与群では、肝腫瘍の発生頻度はいずれも背景データの範囲内にあり、肝重量及び肝細胞肥大の増加はみられず、BrdU 取り込み試験 [14. (6)、(7) 及び (9)] においても 200 及び 800 ppm 投与群で肝細胞増殖性に対する影響は認められないことから、催腫瘍性はないものと判断された。(参照 2)

表 37 慢性毒性及び発がん性試験の再診断結果の併合

性別	雄					雌				
	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
投与量 (ppm)	0	200	800	8,000	16,000	0	200	800	8,000	16,000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝細胞腺腫	2	2	0	6	8 [§]	0	2	5	15*	15* [§]
肝細胞癌	4	5	3	15*	12 ^{a§}	1	0	2	9*	10* [§]
肝細胞癌/腺腫	6	7	3	20*	18* [§]	1	2	7	21*	23* [§]

^a: 肝胆管細胞癌を1例含む、*: p<0.01 (Fisherの直接確率検定)、[§]: p<0.01 (Cochran-Armitageの傾向検定)

(4) 2年間発がん性試験（ラット）②

系統間の肝腫瘍感受性を比較するために、Wistar系 (CrIG1×BrlHan:WI) ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いて、混餌 (原体: 0 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 38 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38 2年間発がん性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		16,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	752
	雌	1,020

投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 39 に、系統間の肝腫瘍発生頻度の比較は表 40 に示されている。

16,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度は、統計学的有意差はなかったが、背景データの範囲を超えていた。同群の雄では肝細胞癌の発生頻度の有意な増加が、雌では増加傾向が認められた。ラットの系統間の比較では、CrlGl×BrlHan:WI 系統雄の感受性は Chbb:THOM と同程度であったが、雌の感受性は低いと考えられた。（参照 2）

表 39 2年間発がん性試験（ラット）②で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
16,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 ・海綿状/ペリオース随伴変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・変異肝細胞巣 ・好酸性変異肝細胞巣 ・好塩基性変異肝細胞巣 ・海綿状/ペリオース随伴変異肝細胞巣

表 40 系統間の肝腫瘍発生頻度の比較

系統	CrlGl×BrlHan:WI				Chbb:THOM (PWG による再診断、表 36 参照)			
	雄		雌		雄		雌	
投与量 (ppm)	0	16,000	0	16,000	0	16,000	0	16,000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	0	3	0	4	2	4	0	11 *
肝細胞癌	3	13 *	1	3	4	9 ^a	1	7

^a: 肝胆管細胞癌を 1 例含む、*: p<0.01 (Fisher の直接確率検定)

(5) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL マウス（主群：一群雌雄各 50 匹、衛星群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 8,000 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	60	304	1,310
	雌	81	400	1,660

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、8,000 ppm 投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 2,000 ppm (304 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 42 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
8,000 ppm	・ 体重増加抑制	・ 腎臓萎縮 ・ 腎乳頭壊死 ・ 肝小葉中心性肝細胞脂肪化
2,000 ppm 以上	2,000 ppm 以下	・ 体重増加抑制
400 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000、4,000 及び 16,000 ppm、平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 43 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			50 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	5.1	103	411	1,620
		雌	5.6	109	437	1,740
	F ₁ 世代	雄	4.4	88.3	363	1,480
		雌	5.0	101	417	1,650

各投与群で認められた毒性所見は表 44 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 雌雄で ALP 低下、4,000 ppm 以上投与群の P 及び F₁ 雌雄及び 1,000 ppm 投与群の P 雄で ALT 低下がみられたが、低下であることから毒性学的意義はないものと考えられた。

本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雌雄の親動物及び児動物で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 1,000 ppm (P 雄：103 mg/kg 体重/日、P 雌：109 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：88.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：

101 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)

(ALP 及び ALT 低下の要因に関する検討試験は[14. (1)]参照)

表 44 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 _{1a, 1b}		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	16,000 ppm			・ GGT 増加	・ GGT 増加
	4,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ GGT 増加	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	16,000 ppm				
	4,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 耳介展開遅延		・ 体重増加抑制	
	1,000 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤウサギ (一群雌 15 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体 : 0、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群の母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 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)

1.3. 遺伝毒性試験

クレソキシムメチル (原体) の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた遺伝子突然変異試験 (*Hprt* 遺伝子)、チャイニーズ

ハムスター肺由来細胞 (CHL) 及びヒトリンパ球細胞を用いた染色体異常試験並びにマウス及びラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 45 に示されている。CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在下の検体の結晶析出濃度において陽性であったが、ヒトリンパ球を用いた試験では陰性であった。その他の DNA 修復試験、復帰突然変異試験、UDS 試験、前進突然変異試験ではいずれも陰性であり、*in vivo* 小核試験でも陰性であった。したがって、クレソキシムメチルには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2)

表 45 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株) 191~6,100 µg/7 ⁶ イスク (-S9) 95.3~3,050 µg/7 ⁶ イスク (+S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株) 20~5,000 µg/7 ⁶ レート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞 0.33~100 µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO-K1) (<i>Hprt</i> 遺伝子) 0.0001~0.1 mg/mL (+/-S9) 0.001~0.1 mg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (CHL) 2.04~55µg/mL (-S9) (24 時間処理) 0.45~1.8 µg/mL (-S9) (48 時間処理)	陰性
		ヒトリンパ球細胞 10~40 µg/mL (+/-S9)	陽性 (+S9)
<i>ex vivo</i>	UDS 試験	Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) 20、200、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
		Wistar ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹) 200、16000 ppm (3 週間混餌投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性
		Wistar ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹) 500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物-1、代謝物 M1、M2 及び M9 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 46 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2)

表 46 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物-1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	156~5,000 µg/7° レット (+/-S9) TA1537 株のみ、9.77~78.1 µg/7° レット (-S9) を追加	陰性
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7° レット (+/-S9) 4~2,500 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
M2	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	20~5,000 µg/7° レット (+/-S9) 4~2,500 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
M9	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 TA1537 株)	20~5,000 µg/7° レット (+/-S9) 4~2,500 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
		<i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性

注) +/- S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) クレソキシムメチルのラット血清酵素活性に対する作用

ラットを用いた亜急性毒性、慢性毒性及び繁殖試験 [10. (1)、11. (2) 及び 12. (1)] において、用量反応性のない血清 ALP 及び ALT 活性の低下が認められたため、いくつかの異なる試験系により、両酵素の低下要因について検討された。

① ALP 活性の低下に対する検討

a. ALP の変動

検体を含まない飼料を摂取していたラット (一群雌雄各 5 匹) に検体を 8,000 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させ、検体投与前及び 2 週間投与後に

採血して ALP が測定された。結果は表 47 に示されている。

検体投与により ALP は全体として約 66%に低下し、これは投与後の腸 ALP の低下によるものであった。肝臓/骨 ALP の低下はほとんど認められなかった。

表 47 検体投与による ALP の変動及びその構成

	雄		雌		総平均
	腸 ALP	肝臓/骨 ALP	腸 ALP	肝臓/骨 ALP	
投与前試料 (U/l)	117	140	141	66.0	116
投与後試料 (U/l)	45.2	138	66.2	58.8	77.1
投与後/投与前 (%)	36.2	99	48.7	93.4	66

b. ALP の変動に対する脂肪又は炭水化物添加の影響

絶食、通常飼料、通常飼料に脂肪（オリーブ油）又は炭水化物（蔗糖）を添加した飼料を給餌した雌ラットに、8,000 ppm の検体混合飼料を 1 週間投与して、ALP の変動に対する脂肪又は炭水化物添加の影響について検討されたが、いずれも ALP 低下に関与する明らかな結果は得られなかった。

c. 検体投与動物及び無投与動物の血清混合による ALP の変動

検体投与によって血清中に何らかの抑制物質が生成するか否かを検討するために、検体投与動物の血清を無投与動物の血清と混合し、混合血清中の ALP が測定された。その結果、検体投与及び無投与動物の血清を混合しても理論値との間に差はみられず、検体投与により血清中に何らかの抑制物質が生成している可能性は認められなかった。

d. 腸 ALP 濃度への影響

検体無投与及び検体投与動物から摘出した小腸の腸 ALP 濃度について比較検討されたが、検体投与による腸 ALP 濃度の低下は認められなかった。

② ALT 活性の低下に対する検討

a. 検体投与による ALT 補酵素の再活性化阻害

検体の ALT に対する作用が補酵素族と酵素の結合を阻害することによるものか否かについて検討するために、ピリドキサン-5'-リン酸 (PP) の添加又は無添加で ALT 活性が測定された。

PP の添加により ALT に賦活が認められ、その程度は検体の投与又は無投与にかかわらず同程度であったことから、検体又はその代謝物が ALT の補酵素による再活性化を阻害することはなかった。

b. 検体投与による ALT の変動に対する脂肪又は炭水化物添加の影響

前述の ALP 活性に関する試験 [14. (1) ① b] と同様に、絶食、通常飼料、通常飼料に脂肪（オリーブ油）又は炭水化物（蔗糖）を添加した飼料を給餌した雌ラットに、8,000 ppm の検体混合飼料を 1 週間投与して、ALT の変動に対する影響について検討された。その結果、ALT は検体投与に関係なく絶食により低下した。検体無投与においては、脂肪又は炭水化物の添加群と無添加群の ALT 活性はほぼ同程度であった。検体を投与した場合には ALT が僅かに増加する傾向がみられた。

③ 血清中の Glu、Chol 及び TG 濃度に対する影響

通常飼料、通常飼料に脂肪（オリーブ油）又は炭水化物（蔗糖）を添加した飼料を給餌した雌ラットに、8,000 ppm の検体混合飼料を 1 週間投与して、検体投与による血清中の Glu、Chol 及び TG の濃度変化について検討された。

結果は表 48 に示されている。

検体投与群では、蔗糖の添加の有無にかかわらず Glu の低下が、オリーブ油の添加の有無にかかわらず TG の低下がみられた。

表 48 検体投与による Glu、Chol 及び TG 濃度に対する影響

試験群	動物数	給餌飼料	Glu (mmol/L)	Chol (mmol/L)	TG (mmol/L)
無投与	5	通常飼料	8.4	1.68	2.33
無投与	5	通常飼料+オリーブ油	9.3	1.81	2.10
検体投与	5	通常飼料	7.8	1.82	2.01
検体投与	5	通常飼料+オリーブ油	8.8	1.88	1.72
無投与	5	通常飼料	8.3	1.98	1.80
無投与	5	通常飼料+蔗糖	7.6	1.83	3.11
検体投与	5	通常飼料	7.7	2.10	2.26
検体投与	5	通常飼料+蔗糖	7.3	1.98	2.28

以上、各種試験の結果、ALP 及び ALT は飼料摂取の有無により顕著に変動することが確認された。絶食動物における両酵素の低下は、検体投与による低下に比して極めて大きかった。ALP の低下は腸 ALP の低下によるものであり、肝臓/骨 ALP の低下はほとんど認められなかった。これらのことから、混餌投与毒性試験において観察されたラットの ALP 及び ALT の低下は、動物の飼料摂取・吸収の僅かな差によるものと推定され、この僅かな差は体重、体重増加量又は摂餌量に大きな影響を与えていないことから、両酵素の活性低下は検体の有害作用によるものとは考えられなかった。さらに、ALP 及び ALT の低下を引き起こすような病理学的所見も認められなかった。（参照 2）

(2) ラットを用いた反復経口投与後の尿中への酵素排泄

Wistar系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 10 匹) に検体を 0 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料を 2 週間摂取させ、尿中への酵素排泄に関して検討された。

16,000 ppm 投与群の雌雄で、投与終了時における血清 ALT 及び ALP 活性が約 25%低下したが、これらの酵素の尿中排泄量及び尿中濃度並びに尿量及び Cre の排泄量のいずれにおいても対照群と投与群との間で差はみられなかった。したがって、これらの酵素の低下は検体投与に起因する腎毒性又は腎機能への影響によるものではないと考えられた。(参照 2)

(3) 3 週間混餌投与によるラットの肝酵素活性に及ぼす影響

Wistar系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 10 匹) に検体を 0、200 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料を 3 週間摂取させ、投与終了後に肝酵素活性が測定された。結果は表 49 に示されている。

16,000 ppm 投与群の雄で体重増加が有意に抑制されたが、同群の雌及び 200 ppm 投与群の雌雄では、投与に関連した体重の変化はみられなかった。摂餌量及び飲水量には、いずれの群においても検体投与に起因する変化はみられなかった。

16,000 ppm 投与群では、雄でチトクローム P450 含量の有意な増加及び PROD 活性の亢進がみられ、フェノバルビタール誘導型の P450 アイソザイム 2B の活性の亢進が示唆された。(参照 2)

表 49 肝酵素測定結果 (対照群の値に対する%)

性別	雄		雌	
	200	16,000	200	16,000
投与量 (ppm)	200	16,000	200	16,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	13	973	15	1,190
P450	92.8	123*	107	125
GGT	97.7	482**	83.4	127
PAL CoA	81.8	88.9	97.8	78.2
グルタチオン	87.0**	96.0	99.7	110
OM-OX	107	155	109	130
PROD	71.4	200*	85.2	284
EROD	62.5	94.4	95.0	160

* : p<0.05, ** : p<0.01 (GGT、PAL CoA については ANOVA+Dunnett 検定、グルタチオンについては Dunnett 検定、P450、OM-OX、PROD、EROD については Wilcoxon 検定)

(4) ラットを用いた飼料混入投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験

Wistar系 (Chbb:THOM) ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いて肝臓の部分切

除を行い、切除 14 時間後にイニシエーションの目的で検体の原体又は純品を 2,000 mg/kg 体重の濃度で単回強制経口投与した。陽性対照として N-ニトロソモルホリン (NNM 25 mg/kg 体重)、溶媒対照として 0.5% CMC 水溶液が単回強制経口投与された。その後 14 日間基礎飼料のみを摂取させた。次いで各群を 2 群に分け、1 群にはフェノバルビタールナトリウム (PB) を 500 ppm の濃度で混入した飼料を 8 週間 (プロモーション期間)、残りの群には基礎飼料のみを同期間摂取させた。

肝臓の HE 染色標本と胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 染色標本の病理組織学的検査の結果、検体投与群の雌雄における変異肝細胞巢数及び GST-P 陽性細胞巢数は、溶媒対照群と差がなく、1 cm² 当たりの肝組織中細胞巢数の平均値は溶媒対照群より少なかった。一方、陽性対照群では変異肝細胞巢及び GST-P 陽性細胞巢はほぼ全例で観察され、明らかなイニシエーション作用が認められた。したがって、本試験条件下では、検体に肝腫瘍イニシエーション作用はないものと考えられた。(参照 2)

(5) ラットを用いた飼料混入投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験

Fischer ラット (一群雄 16 匹) にイニシエーションの目的でジエチルニトロソアミン (DEN 200 mg/kg 体重) を単回腹腔内投与し、その後 2 週間基礎飼料を摂取させた。次いで、原体を 0 (基礎飼料)、200、800、8,000 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料、又は PB を 500 ppm の濃度で混入した飼料 (陽性対照) を 6 週間摂取させ、混餌投与開始 1 週間後に肝臓の部分切除を行って、検体のプロモーション作用について検討された。

8,000 ppm 以上投与群の全例に肝肥大が、800 ppm 以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。GST-P 染色標本の検査の結果、8,000 ppm 以上投与群で GST-P 陽性変異肝細胞巢の数及び面積の有意な増加が認められ、検体が肝発がんプロモーション作用を有することが示唆された。陽性対照群では変異肝細胞巢の数及び面積は明らかに増加した。(参照 2)

(6) 若齢ラットにおける 3 週間混餌投与 BrdU 取り込み試験

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雄 5 匹、64 日齢) に原体を 0、200 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料を 3 週間にわたって摂取させ、剖検の 1 週間前に BrdU を充填した浸透圧ミニポンプを皮下に埋入して、肝細胞増殖性 (S 期反応) に及ぼす影響について検討された。

その結果、16,000 ppm 投与群で細胞増殖性の統計学的に有意な増加が肝小葉内、特に門脈周囲帯で観察された。200 ppm 投与群では細胞増殖性に対する影響は観察されなかった。(参照 2)

(7) 16 か月齢ラットにおける 3 週間混餌投与 BrdU 取り込み試験

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雄 5 匹、16 か月齢) に原体を 0、200 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料を 3 週間にわたって摂取させ、剖検の 1 週間前に BrdU を充填した浸透圧ミニポンプを皮下に埋入して、門脈周囲帯における肝細胞増殖性 (S 期反応) に及ぼす影響について検討された。

結果は表 50 に示されている。16,000 ppm 投与群の肝では検査したすべての葉で門脈周囲帯の細胞増殖性に統計学的に有意な増加がみられた。同群の平均標識率は、対照群のほぼ 3 倍に増加していた。200 ppm 投与群では細胞増殖性に対する影響は観察されなかった。

前述の若齢ラットを用いた試験 [14. (6)] 及び老齢ラットを用いた本試験における標識率を比較したところ、本検体による肝細胞増殖性作用には齢による差は認められなかった。(参照 2)

表 50 肝臓各葉の門脈周囲帯における標識率

投与量 (ppm)	若齢 (64 日齢) ラット				老齢 (16 か月齢) ラット			
	内側 右葉	外側 右葉	尾状 突起	平均値	内側 右葉	外側 右葉	尾状 突起	平均値
0	2.8	3.0	5.0	3.6	3.5	3.7	3.7	3.6
200	3.8	4.0	5.6	4.5	3.7	3.5	4.4	3.8
16,000	10.5**	10.8**	12.3*	11.2**	11.5**	10.8**	9.8**	10.7**

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Wilcoxon 検定)

(8) 1、6 及び 13 週間混餌投与及び回復投与ラットにおける BrdU 取り込み試験

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雄 5 匹) に原体を 0 及び 16,000 ppm の濃度で混入した飼料を 1、6 又は 13 週間にわたって摂取させ、1 及び 13 週間投与群にはそれぞれ 2 及び 5 週間の回復期間を設け、剖検の 1 週間前に BrdU を充填した浸透圧ミニポンプを皮下に埋入して、異なる投与期間が肝臓の細胞増殖に及ぼす影響及びその回復性について検討された。

各投与期間後の標識率は表 51 に、回復期間後の標識率は表 52 に示されている。これらの結果から、13 週間混餌投与により細胞増殖が促進されるが投与 1 週間後で最も高く、またこの変化は可逆性であると考えられた。この細胞増殖は、門脈周囲帯に最も活性が高いと考えられた。(参照 2)

表 51 各投与期間後の標識率

投与量 (ppm)	0				16,000			
	門脈 周囲帯	中間帯	中心 静脈 周囲帯	平均値	門脈 周囲帯	中間帯	中心 静脈 周囲帯	平均値
1 週間投与	16.9	19.1	8.7	14.9	29.7*	32.6*	14.2	25.5*
6 週間投与	3.4	2.4	1.6	2.5	7.5*	2.2	1.5	3.7*
13 週間投与	2.6	0.8	0.6	1.3	3.7	1.1	0.5	1.8

* : p<0.05 (Wilcoxon 検定)

表 52 回復期間後の標識率

投与量 (ppm)	0				16,000			
	門脈 周囲帯	中間帯	中心 静脈 周囲帯	平均値	門脈 周囲帯	中間帯	中心 静脈 周囲帯	平均値
1 週間投与/2 週間回復	7.3	6.1	4.3	5.9	2.9**	2.4*	2.3	2.5**
13 週間投与/5 週間回復	2.7	1.4	0.6	1.6	0.9**	0.4*	0.1**	0.5**

* : p<0.05、** : p<0.01 (Wilcoxon 検定)

(9) 3 週間混餌投与した 64 日齢ラットにおける BrdU 取り込み試験

Wistar 系 (Chbb:THOM) ラット (一群雄 5 匹、64 日齢) に原体を 0、800 及び 8,000 ppm の濃度で混入した飼料を 3 週間にわたって摂取させ、検体の細胞増殖性に関する無作用量 (NOEL) について検討された。

その結果、8,000 ppm 投与群で摂餌量低下 (投与 7 日後)、肝臓の各葉における細胞増殖性の有意な増加が認められ、小葉内では特に門脈領域で増殖性が顕著であった。800 ppm 投与群では検体投与の影響は認められなかった。したがって、検体の細胞増殖性に関する無作用量は 800 ppm (61 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

以上の肝発がんメカニズムに関する一連の試験結果及びラットの発がん性試験結果より、ラットにおいて 8,000 ppm 以上のクレソキシムメチル投与群で増加した肝腫瘍のメカニズムは発がんプロモーション作用であり、肝細胞の持続的な細胞増殖が発がん過程に関与していると考えられた。また、クレソキシムメチル投与により肝臓中の P450 アイソザイム CYP2B 誘導及び肝重量の増加が認められたことから、肝腫瘍発生にはフェノバルビタールと同様の機序が関与している可能性が示唆された。これらのラットの肝臓発がん作用には閾値が認められた。

(10) ハムスター胚細胞 (SHE) を用いた *in vitro* 細胞形質転換試験<参考資料²>

シリアンゴールドデンハムスター胚細胞 (SHE) に原体を 0.025~0.4 µg/mL の濃度で 7 日間暴露し、又は 0.25~5.0 µg/mL の濃度で 24 時間暴露して細胞形質転換試験が実施された。

その結果、7 日間暴露区では、形質転換コロニー数の増加は認められなかったが、24 時間暴露区では、すべての用量で背景データの形質転換率以上 (>0.6%) の増加が認められ、最大の形質転換率は 1.5 µg/mL の 2.14%であった。(参照 2)

(11) 代謝物 M1 のハムスター胚細胞 (SHE) を用いた *in vitro* 細胞形質転換試験<参考資料²>

シリアンゴールドデンハムスター胚細胞 (SHE) に代謝物 M1 を 20~120 µg/mL の濃度で 7 日間暴露し、又は 12.5~200 µg/mL の濃度で 24 時間暴露して細胞形質転換試験が実施された。結果はいずれの暴露区においても陰性であった。(参照 2)

² 試験方法としての評価が定まっていない試験法であるため、参考資料とした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「クレソキシムメチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したクレソキシムメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたクレソキシムメチルの体内吸収率は、低用量で 63%、高用量で 23～27%と算出された。T_{max} 付近で胃、腸管、肝臓及び腎臓に高く分布したが、経時的に消失し、蓄積性は認められなかった。糞中の主要成分は親化合物であった。尿、胆汁、血漿、肝臓及び腎臓中に親化合物は認められず、30 種以上の代謝物が同定された。主要代謝物は M1、M2 及び M9 であった。主要排泄経路は糞中であつた。

放射能標識したクレソキシムメチルのヤギ及びニワトリを用いた畜産動物体内運命試験の結果、ヤギにおける主要代謝物は M1、M2 及び M9、ニワトリでは M9 であった。

¹⁴C で標識したクレソキシムメチルのりんご、小麦、ぶどう、ねぎ及びてんさいを用いた植物体内運命試験の結果、いずれの作物においても、植物体中の残留成分の大部分は親化合物で、10%TRR を超えた代謝物は M2 の抱合体（ぶどう果実）及び M9 の抱合体（麦わら）であった。クレソキシムメチル、代謝物 M2 及び M9 を分析対象化合物とした野菜、果実及び茶等における作物残留試験の結果、可食部における最大残留値はクレソキシムメチルが 45.2 mg/kg（食用かえで）、M2 が 0.19 mg/kg（ぶどう果実）、M9 が 0.24 mg/kg（ぶどう果実）であった。魚介類におけるクレソキシムメチルの最大推定残留値は 0.021 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、クレソキシムメチル投与による影響は主に肝臓（肝細胞肥大、変異肝細胞巣増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄のラットで肝腫瘍の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価にあ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、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をクレソキシムメチル（親化合物のみ）と設定した。各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 53 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性試験及び発がん性試験の 36 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.36 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.36 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験及び発がん性試験
(動物種)	ラット

(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	36 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 53 各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0,500,2,000、 8,000,16,000 ppm	雄：150 雌：43	雄：146 雌：1,370	146	雄：146 雌：1,370	雄：146 雌：43
		雄：0,36,146,577、 1,170 雌：0,43,172,672、 1,370	雄：体重増加抑制、 GGT 増加 雌：肝比重量増加	雄：GGT 増加 雌：毒性所見なし	体重増加抑制、肝 重量増加、GGT 増 加	雄：体重増加抑制 等 雌：毒性所見なし	雄：体重増加抑制 等 雌：肝比重量増加
	90日間 亜急性 神経 毒性試験	0,1,000,4,000、 16,000 ppm 雄：0,72,292,1,180 雌：0,84,341,1,350 [0,78,317,1,270] ²⁾	/	雌雄：317 雌雄：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)	一般毒性：292 神経毒性：>1,180	雄：292 雌：341 雌雄：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)	雄：292 雌：341 雌雄：体重増加抑 制等 (神経毒性は認め られない)
2年間 慢性毒性 試験	0,200,800,8,000、 16,000 ppm	36	雄：36 雌：48	36	雄：36 雌：48	雄：36 雌：48	
	雄：0,9,36,370,746 雌：0,12,48,503、 985	雄：GGT 増加、肝 比重量増加等 雌：体重増加抑制 (肝細胞癌発生頻 度増加)	雄：GGT 増加、肝 重量増加等 雌：体重増加抑制	体重増加抑制、肝 重量増加 (肝腫瘍発生頻度 増加)	雌雄：体重増加抑 制等 (肝腫瘍発生頻度 増加)	雌雄：体重増加抑 制等 (肝腫瘍発生頻度 増加)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	2年間 発がん性 試験①	0、200、800、8,000、 16,000 ppm	36	雄：36 雌：47	/	雄：36 雌：47	雄：36 雌：47
雄：0、9、36、375、770 雌：0、12、47、497、 1,050		肝細胞癌発生頻度 増加、体重増加抑 制、好酸性及び混 合型変異肝細胞巢 増加	雌雄：体重増加抑 制等 (肝細胞癌発生頻 度増加)	雌雄：体重増加抑 制 (肝腫瘍発生頻度 増加)		雌雄：体重増加抑 制 (肝腫瘍発生頻度 増加)	
	2世代 繁殖試験	0、50、1,000、4,000、 16,000 ppm	親動物 P：100 F ₁ ：88	親動物及び児動物 P雄：103 P雌：109 F ₁ 雄：88.3 F ₁ 雌：101	親動物：100 繁殖能：1,500 児動物：100	親動物及び児動物 P雄：103 P雌：109 F ₁ 雄：88.3 F ₁ 雌：101	親動物及び児動物 P雄：103 P雌：109 F ₁ 雄：88.3 F ₁ 雌：101
P雄：0、5.1、103、 411、1,620 P雌：0、5.6、109、 437、1,740 F ₁ 雄：0、4.4、88.3、 363、1,480 F ₁ 雌：0、5.0、101、 417、1,650		親動物及び児動 物：体重増加抑制 等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	児動物：体重増加 抑制、発育遅延	親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	親動物及び児動物 雌雄：体重増加抑 制等 (繁殖能に対する 影響は認められな い)	

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾				
			JMPR	米国	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
	発生毒性試験	0,100,400,1,000	400 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0,250,1,000, 4,000,8,000 ppm 雄：0,57,230,909, 1,940 雌：0,80,326,1,330, 2,580	1,900 毒性所見なし	雄：1,940 雌：2,580 雌雄：毒性所見なし	/	雄：1,940 雌：2,580 雌雄：毒性所見なし	雄：230 雌：2,580 雄：肝比重量増加 雌：毒性所見なし
	18か月間 発がん性 試験	0,400,2,000,8,000 ppm 雄：0,60,304,1,310 雌：0,81,400,1,660	雄：300 雌：81 雄：体重増加抑制、 副腎比重量増加 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：304 雌：81 雄：体重増加抑制、 肝アミロイドーシス 雌：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	/	雄：304 雌：81 雌雄：体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：304 雌：81 雌雄：体重増加抑制 (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	米国	EU	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ウサギ	発生毒性試験	0、100、400、1,000	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：1,000 胎児：1,000 母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、5,000、 25,000 ppm ----- 雄：0、30、150、776 雌：0、34、168、846	140 嘔吐、下痢、体重 増加抑制	/	/	雄：150 雌：168 雌雄：体重増加抑制 等	雄：150 雌：168 雌雄：体重増加抑制 等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1,000、5,000、 25,000 ppm ----- 雄：0、27、138、714 雌：0、30、146、761	140 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし	雄：138 雌：761 雄：体重増加抑制 等 雌：毒性所見なし	/	雄：138 雌：761 雄：体重増加抑制 等 雌：毒性所見なし	雄：138 雌：761 雄：体重増加抑制 等 雌：毒性所見なし
ADI			NOAEL：36 SF：100 ADI：0.4	NOAEL：36 UF：100 cRfD：0.36	NOAEL：36 SF：100 ADI：0.4	NOAEL：36 SF：100 ADI：0.36	NOAEL：36 SF：100 ADI：0.36
ADI 設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性試験 ラット2年間 発がん性試験	ラット2年間 発がん性試験	ラット2年間 慢性毒性試験	ラット2年間 慢性毒性試験 ラット2年間 発がん性試験	ラット2年間 慢性毒性試験 ラット2年間 発がん性試験

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

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

²⁾：米国資料における検体摂取量

<別紙 1 : 代謝物/分解物等略称>

記号	化学名
M0	Methyl(<i>Z</i>)-2-methoxyimino[α -(<i>o</i> -tolylloxy)- <i>o</i> -tolyl]acetate
M1	(<i>E</i>)-2-methoxyimino-2-[2-(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetic acid
M2	2-[2-(2-hydroxymethylphenoxy-methyl)phenyl]-2-methoxyiminoacetic acid
M4	2-[2-(2-hydroxycarbonyl-phenoxy)methyl]phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid
M5	Methyl 2-[2-(2-hydroxycarbonylphenoxy)methyl]phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetate
M6	2-(2-hydroxymethyl)phenyl-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid
M9	2-[2-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)methyl]phenyl]-2-methoxyiminoacetic acid
M12	(<i>E</i>)-2-hydroxyimino-2-[2-(2-hydroxycarbonylphenoxy)methyl]phenyl]=acetic acid
M15	Methyl 2-[2-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)methyl]phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetate
M17	1-(hydroxy-2-methylphenoxy)-4-methoxyimino-3-oxoisochroman
M18	2-hydroxyimino-2-[2-(2-methylphenoxy)methyl]phenyl] acetic acid
M19	(4 <i>E</i>)-2-amino-4-(methoxyimino)-4-{2-[(2-methylphenoxy)methyl]phenyl}-3-oxobutanoic acid.
M24	Methyl 2-[2-(2-hydroxymethylphenoxy)methyl]phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetate
M25	2-{2-[2-[(B-D-glucuronopyranosyl)methyl]-phenoxy)methyl] phenyl}-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid
M26	2-{2-[4-[(B-D-glucuronopyranosyl)-2-methylphenoxy)methyl] phenyl}-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid
M28	Methyl 2-{2-[4-[(B-D-glucuronopyranosyl)-2-methylphenoxy-methyl]=phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetate
M29	2-{2-[4-(B-D-glucuronopyranosyl)-2-hydroxycarbonylphenoxy-methyl] phenyl}-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid
M31	Methyl 2-{2-[4-[(B-D-glucuronopyranosyl)-2-methylphenoxy-methyl] phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetate
M33	Methyl 2-{2-[4-(B-D-glucuronopyranosyl)-2-methylphenoxy-methyl] phenyl}-(<i>E</i>)-2-hydroxyiminoacetate
M35	2-{2-[2-[(B-D-glucuronopyranosyl)methyl]-4-hydroxyphenoxy-methyl]phenyl}-(<i>E</i>)-2-methoxyimino acetic acid
M39	Methyl 2-{2-[2-[(B-D-glucuronopyranosyl)methyl]phenoxy-methyl] phenyl}-(<i>E</i>)-2-hydroxyiminoacetate
M41	<i>o</i> -hydroxybenzyl sulfate
M54	2-[2-(5-hydroxy-2-methylphenoxy)methyl]phenyl]-(<i>E</i>)-2-methoxyiminoacetic acid

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
Chol	コレステロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DEN	Nニトロソジエチルアミン (ジエチルニトロソアミン)
DMSO	ジメチルスルホキシド
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フェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
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
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
OM-OX	ラウリン酸ω-酸化酵素
P450	チトクローム P450
PAL CoA	シアン耐性パルミトイル-CoA-酸化酵素
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PP	ピリドキサン-5'-リン酸
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
T _{1/2}	消失半減期
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレスキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 (露地) (種子) 1994年度	221~332	1	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				32	<0.015	<0.015	<0.015	<0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				47	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	332	1	3	14	0.018	0.018	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				29	<0.005	<0.005	<0.015	<0.015	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.01	0.01	0.01	0.01
小麦 (露地) (種子) 2007年度	221	2	3	14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				42	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				14	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				28	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
				41	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	/	/	/	/
大麦 (露地) (種子) 1994年度	221~332	1	3	14	0.285	0.282	0.268	0.268	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	0.025	0.024	0.011	0.010	0.06	0.06	<0.01	<0.01
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	332	1	3	14	1.29	1.25	1.92	1.91	0.06	0.06	0.11	0.10
				28	0.081	0.080	0.072	0.071	0.12	0.12	0.03	0.03
				42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.12	0.12	0.02	0.02
やまのいも (露地) (塊茎) 1998年度	368	2	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
やまのいも (露地) (むかご) 2004年	663	2	3	7	0.56	0.56	/	/	/	/	/	/
				14	0.24	0.22	/	/	/	/	/	/
				21	0.60	0.58	/	/	/	/	/	/
				7	0.70	0.68	/	/	/	/	/	/
				14	0.20	0.18	/	/	/	/	/	/
				21	0.47	0.46	/	/	/	/	/	/
てんさい (露地) (根部) 1996年度	265	2	5 ^a	21	0.015	0.014	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				43	0.009	0.008	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHH (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) (茎葉) 1998年度	295	2	3	3	0.985	0.983	0.338	0.338				
				7	0.293	0.279	0.103	0.103				
				14	0.143	0.136	0.007	0.006				
				3	0.688	0.671	0.025	0.024				
				7	0.138	0.136	0.006	0.006				
				14	0.440	0.416	<0.005	<0.005				
なばな (露地) (花茎) 1999年度	368	2	2	1	12.6	12.3	15.8	15.4				
				3	8.00	7.85	11.3	11.2				
				7	2.10	2.02	1.53	1.50				
				14	1.22	1.22	0.86	0.84				
				1	9.12	8.93	11.4	11.3				
				3	5.18	5.17	7.85	7.62				
				7	2.23	2.22	3.69	3.69				
				14	0.61	0.62	1.06	1.06				
たかな (露地) (茎葉) 2004年度	295	2	2	7	4.8	4.8						
				14	0.4	0.4						
				21	0.2	0.2						
				7	1.5	1.5						
				14	0.3	0.3						
				21	0.1	0.41						
たいさい (露地) (茎葉) 2004年度	295	2	2	7	1.0	1.0						
				14	0.9	0.9						
				21	0.3	0.3						
				7	3.5	3.4						
				14	2.6	2.5						
				21	0.3	0.3						
タアサイ (施設) (茎葉) 2003年度	295	2	3	1	6.1	6.0						
				7	2.8	2.8						
				14	3.0	3.0						
				1	19.1	18.8						
				7	18.7	18.2						
				14	7.9	7.8						
のざわな (露地) (茎葉) 2005年度	74~295	2	3	14			0.87	0.85				
				21			0.58	0.58				
				28			0.05	0.04				
				14			2.77	2.72				
				21			0.83	0.82				
				28			0.03	0.03				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
しゅんぎく (施設) (茎葉) 2003年度	295	2	3	14	6.35	6.16	4.16	4.12				
				14	13.2	13.1	10.8	10.8				
サラダ菜 (施設) (茎葉) 2005年度	147	2	3	3			3.0	2.6				
				7			1.1	1.0				
				14			0.5	0.4				
食用ぎく (施設) (花弁) 2003年度	726	1	2	3	18.7	18.6						
				7	10.7	10.0						
				14	2.59	2.57						
食用ぎく (施設) (花弁) 2003年度	295	1	2	3	7.00	6.72						
				7	2.76	2.72						
				14	1.00	1.00						
せいぜんじな (施設) (茎葉) 2003年度	295	2	2	14	14.9	14.2						
				21	3.8	3.6						
きく (施設) (葉) 2005、2006 年度	295	2	2	7			6.4	5.8				
				14			0.8	0.7				
きく (施設) (葉) 2005、2006 年度	295	2	3	7			10.7	10.4				
				14			<0.1	<0.1				
食用たんぽぽ (施設) (茎葉) 2005、2007 年度	295	2	2	7	4.74	4.68						
				14	1.13	1.00						
				21	0.72	0.67						
食用たんぽぽ (施設) (茎葉) 2005、2007 年度	295	2	2	7	22.1	20.8						
				14	2.2	2.0						
				21	0.2	0.2						
たまねぎ (露地) (鱗茎) 2000年度	332	2	3	14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレスキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
葉ねぎ (露地) (茎葉) 1994年度	221	2	3	7	0.405	0.397	0.463	0.442	0.05	0.04	0.05	0.05
				14	0.038	0.036	0.057	0.052	0.02	0.02	0.02	0.02
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				7	0.784	0.773	0.758	0.710	0.02	0.02	0.02	0.02
				14	0.058	0.056	0.046	0.044	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
根深ねぎ (露地) (茎葉) 1994年度	221	2	3	7	/	/	0.834	0.790	0.02	0.02	0.03	0.02
				14	/	/	0.330	0.328	0.01	0.01	0.02	0.02
				30	/	/	0.067	0.058	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	/	/	0.342	0.334	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				14	/	/	0.066	0.062	<0.01	<0.01	0.01	0.01
				30	/	/	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんにく (露地) (鱗茎) 1997年度	442	2	3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	/	/	/	/
葉にんにく (露地) (葉・鱗茎) 2004年度	442	2	3	14	4.1	4.0	/	/	/	/	/	/
				21	1.6	1.6	/	/	/	/	/	/
				14	17	16	/	/	/	/	/	/
				21	10	10	/	/	/	/	/	/
にら (施設) (茎葉) 1999年度	221	2	3	1	4.98	4.94	7.20	7.10	/	/	/	/
				3	8.18	8.03	8.58	8.49	/	/	/	/
				7	3.54	3.52	5.79	5.72	/	/	/	/
				1	16.7	16.6	15.8	15.8	/	/	/	/
				3	13.8	13.5	17.2	17.2	/	/	/	/
				7	15.3	14.8	14.4	14.3	/	/	/	/
にら (施設) (花茎) 2009、2010 年度	295	2	3	1	2.48	2.46	/	/	/	/	/	/
				3	1.80	1.79	/	/	/	/	/	/
				7	0.99	0.96	/	/	/	/	/	/
				1	3.67	3.66	/	/	/	/	/	/
				3	3.07	3.06	/	/	/	/	/	/
				7	2.01	2.00	/	/	/	/	/	/
アスパラガス (施設) (若茎部) 2003年度	663	2	3	1	0.5	0.5	/	/	/	/	/	/
				3	<0.3	<0.3	/	/	/	/	/	/
				7	<0.3	<0.3	/	/	/	/	/	/
				1	<0.3	<0.3	/	/	/	/	/	/
				3	<0.3	<0.3	/	/	/	/	/	/
				7	<0.3	<0.3	/	/	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレスキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
わけぎ (露地) (茎葉) 2004年度	295	2	2	21	0.3	0.3	/	/	/	/	/	/
				21	0.1	0.1	/	/	/	/	/	/
にんじん (露地) (根部) 1998年度	442	2	3	7	0.052	0.050	0.043	0.043	/	/	/	/
				14	0.029	0.028	0.033	0.032	/	/	/	/
				21	0.028	0.028	0.021	0.020	/	/	/	/
				7	0.008	0.008	0.009	0.009	/	/	/	/
				14	0.006	0.006	0.007	0.006	/	/	/	/
				21	<0.005	<0.005	0.006	0.006	/	/	/	/
セルリー (施設) (茎葉) 2006年度	442	1	3	1	6.66	6.52	6.27	6.04	/	/	/	/
				7	5.76	5.26	3.73	3.67	/	/	/	/
				14	3.92	3.87	4.06	4.00	/	/	/	/
セルリー (施設) (茎葉) 2007年度	295	1	3	1	3.07	3.02	1.78	1.78	/	/	/	/
				7	2.86	2.82	4.73	4.66	/	/	/	/
				14	2.08	1.96	4.02	3.90	/	/	/	/
ディル (施設) (葉) 2008年度	295	2	2	3	/	/	4.9	4.9	/	/	/	/
				7	/	/	2.1	1.9	/	/	/	/
				14	/	/	1.0	1.0	/	/	/	/
				3	/	/	2.6	2.4	/	/	/	/
				7	/	/	2.1	2.0	/	/	/	/
				14	/	/	1.2	1.2	/	/	/	/
食用ゆり (露地) (鱗茎) 2004年度	442	2	3	7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				21	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				7	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				14	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
				21	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/
らっきょう (露地) (鱗茎) 2006年度	-	2	1	91	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				120	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				150	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				282	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				90	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				120	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				150	<3	<3	/	/	/	/	/	/
				273	<3	<3	/	/	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
パセリ (施設) (茎葉) 2004年度	295	2	1	14	8.9	8.4	/	/	/	/	/	/
				21	11.4	10.8	/	/	/	/	/	/
				14	7.2	7.2	/	/	/	/	/	/
				21	18.3	18.2	/	/	/	/	/	/
ピーマン (施設) (果実) 1994年度	442	2	3	1	0.391	0.382	0.396	0.362	0.03	0.02	0.03	0.02
				3	0.268	0.254	0.285	0.278	0.03	0.03	0.02	0.02
				7	0.106	0.104	0.048	0.046	0.02	0.02	<0.01	<0.01
				1	0.865	0.829	0.656	0.633	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				3	0.561	0.536	0.184	0.174	0.02	0.02	0.01	0.01
				7	0.347	0.333	0.327	0.322	0.02	0.02	0.02	0.02
なす (施設) (果実) 1997年度	884	2	3	1	0.460	0.442	1.13	1.13	/	/	/	/
				3	0.386	0.384	0.618	0.610	/	/	/	/
				7	0.091	0.088	0.222	0.218	/	/	/	/
				1	1.09	1.06	0.991	0.990	/	/	/	/
				3	0.367	0.358	0.596	0.596	/	/	/	/
				7	0.274	0.271	0.247	0.245	/	/	/	/
ししとう (施設) (果実) 2005年度	332	1	2	1	0.5	0.5	0.3	0.3	/	/	/	/
				3	0.4	0.4	0.3	0.3	/	/	/	/
				7	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	/	/	/	/
	387	1	2	1	0.8	0.8	0.7	0.7	/	/	/	/
				3	0.3	0.3	0.3	0.3	/	/	/	/
				7	<0.1	<0.1	0.1	0.1	/	/	/	/
甘長とうがらし (施設) (果実) 2008年度	332	1	2	1	/	/	1.3	0.3	/	/	/	/
				3	/	/	0.9	0.9	/	/	/	/
				7	/	/	0.5	0.5	/	/	/	/
				1	/	/	0.4	0.4	/	/	/	/
				3	/	/	0.3	0.3	/	/	/	/
				7	/	/	0.2	0.2	/	/	/	/
きゅうり (露地) (果実) 1994年度	368~442	1	3	1	0.130	0.130	0.069	0.068	0.02	0.02	0.04	0.04
				3	0.035	0.035	0.040	0.040	0.01	0.01	0.03	0.03
				7	0.007	0.006	0.006	0.006	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	356	1	3	1	0.077	0.076	0.126	0.122	0.01	0.01	0.02	0.02
				3	0.018	0.018	0.030	0.030	0.01	0.01	0.02	0.02
				7	<0.005	<0.005	0.014	0.014	<0.01	<0.01	0.01	0.01
きゅうり (施設) (花・果実) 2004年度	295	2	2	3	/	/	0.12	0.10	/	/	/	/
				7	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	/
				14	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	/
				3	/	/	0.07	0.06	/	/	/	/
				7	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	/
				14	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	/

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
かぼちゃ (露地) (果実) 1995年度	368	1	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
				3	0.006	0.006	<0.005	<0.005				
				7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005				
	442	1	3	1	0.056	0.056	0.061	0.060				
				3	0.035	0.034	0.066	0.062				
				7	0.067	0.066	0.059	0.054				
ズッキーニ (露地) (果実) 2005、2007 年度	442	2	3	1	0.58	0.56						
				3	0.34	0.32						
				7	0.05	0.05						
				1	0.31	0.31						
				3	0.17	0.16						
				7	<0.05	<0.05						
すいか (施設) (果実) 1996年度	442	2	3	1	<0.005	<0.005	0.026	0.026				
				3	<0.005	<0.005	0.016	0.016				
				7	<0.005	<0.005	0.012	0.012				
				1	<0.005	<0.005	0.015	0.014				
				3	0.020	0.020	0.017	0.014				
				7	0.021	0.0210	0.006	0.006				
メロン (施設・無袋) (果実) 1996年度	442	2	3	1	<0.005	<0.005	0.020	0.018				
				3	<0.005	<0.005	0.009	0.008				
				7	<0.005	<0.005	0.017	0.016				
				1	<0.005	<0.005	0.012	0.012				
				4	<0.005	<0.005	0.007	0.006				
				8	<0.005	<0.005	0.006	0.006				
たらのき (露地/施設) (茎葉) 2003年度	663	2	2	76	0.02	0.02						
				87	0.02	0.02						
				95	0.02	0.02						
				81	0.11	0.10						
				85	0.05	0.04						
しそ (施設) (葉) 2004、2005 年度	110	1	1	7	3	3						
				14	<1	<1						
				21	<1	<1						
	166	1	1	7	7	7						
				14	<1	<1						
				21	<1	<1						
バジル (施設) (葉) 2004年度	295	2	2	7			1.6	0.2				
				14			<0.1	<0.1				
				21			<0.1	<0.1				
				7			2.6	2.6				
				14			0.5	0.5				
				21			<0.1	<0.1				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
はっか (施設) (葉) 2004年度	295	1	2	7 14 21	/	/	1.6 <0.1 <0.1	1.6 <0.1 <0.1	/	/	/	/
	221	1	2	7 14 21	/	/	2.2 <0.1 <0.1	1.7 <0.1 <0.1	/	/	/	/
食用金魚草 (施設) (花) 2004年度	221	2	2	7 14 21	/	/	1.2 0.1 <0.1	1.2 0.1 <0.1	/	/	/	/
				7 14 21	/	/	1.1 0.4 <0.1	1.0 0.4 <0.1	/	/	/	/
食用トレニア (施設) (花柄) 2007年度	166	2	2	3 7 14	/	/	4.73 2.22 0.35	4.59 2.12 0.34	/	/	/	/
				3 7 14	/	/	10.9 6.17 1.30	10.8 6.16 1.24	/	/	/	/
食用パンジー (施設) (花柄) 2007年度	166	2	2	7 14 21	/	/	11.1 2.20 0.39	11.1 2.14 0.38	/	/	/	/
				7 14 21	/	/	3.50 0.35 0.10	3.40 0.35 0.10	/	/	/	/
食用かえで (露地) (葉、葉柄、枝) 2008年度	295	2	2	45	/	/	45.2	44.6	/	/	/	/
				45	/	/	31.0	30.2	/	/	/	/
温州みかん (施設) (果肉) 1994年度	1,000	2	3	14	0.572	0.557	0.618	0.608	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	0.196	0.196	0.456	0.456	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	0.367	0.364	0.785	0.765	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	0.576	0.574	0.322	0.321	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みかん (施設) (果皮) 1994年度	1,000	2	3	28	0.500	0.494	0.613	0.606	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				42	0.589	0.584	0.491	0.481	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				14	9.93	9.90	8.46	8.16	0.14	0.13	0.20	0.18
				28	3.42	3.38	4.08	3.93	0.12	0.12	0.12	0.12
				42	4.31	4.16	4.68	4.53	0.13	0.12	0.15	0.15
				14	10.4	10.1	17.2	16.5	0.01	0.01	0.02	0.02
				28	9.64	9.56	11.8	11.5	0.02	0.02	0.02	0.02
				42	9.07	8.99	10.4	10.2	0.06	0.06	0.03	0.03

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)								
					クレソキシムメチル				M2		M9		
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
なつみかん (露地・無袋) (果実全体) 1993年度	1,250	1	3	15	0.605	0.588	0.929	0.922	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				28	0.553	0.550	0.790	0.767	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45	0.604	0.598	0.905	0.870	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1,000	1		14	1.53	1.48	1.84	1.82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				28	0.855	0.832	1.20	1.18	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45	0.528	0.528	1.12	1.00	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
かぼす (露地・無袋) (果実) 1994年度	1,000	1	3	14	/	/	4.61	4.55	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
				31	/	/	4.15	4.15	0.03	0.02	0.03	0.02	
				45	/	/	4.09	4.02	0.04	0.04	0.04	0.04	
	750	1		3	14	/	/	1.26	1.24	0.02	0.02	0.02	0.02
					30	/	/	1.48	1.48	0.03	0.02	0.03	0.02
					45	/	/	0.885	0.836	0.04	0.04	0.03	0.02
さんしょう (露地) (果実) 2004年度	750	1	2		14	6.6	6.4	/	/	/	/	/	/
					21	4.3	4.2	/	/	/	/	/	/
					30	3.1	3.0	/	/	/	/	/	/
				44	1.4	1.4	/	/	/	/	/	/	
さんしょう (露地) (果実) 2005年度	750	1	2	14	1.4	1.4	/	/	/	/	/	/	
				21	1.1	1.0	/	/	/	/	/	/	
				30	0.7	0.7	/	/	/	/	/	/	
りんご (露地・無袋) (果実) 1994年度	2,000	1	3	30	1.30	1.28	2.01	1.97	0.07	0.07	0.11	0.11	
				45	0.997	0.973	1.30	1.27	0.09	0.09	0.16	0.16	
				60	0.515	0.502	0.449	0.442	0.07	0.06	0.14	0.13	
	1,330	1		3	28	0.935	0.925	0.936	0.906	0.02	0.02	0.06	0.06
					42	0.596	0.593	0.570	0.570	0.02	0.02	0.06	0.06
					56	0.188	0.186	0.214	0.212	0.02	0.02	0.04	0.04
りんご (露地・無袋) (果実) 1996年度	2,000	1	3		1	1.42	1.42	1.50	1.38	/	/	/	/
					7	0.86	0.86	1.05	1.04	/	/	/	/
					14	0.81	0.78	1.21	1.14	/	/	/	/
	2,670	1		3	1	1.15	1.11	1.48	1.42	/	/	/	/
					7	1.46	1.43	1.04	1.01	/	/	/	/
					14	1.37	1.36	1.73	1.68	/	/	/	/
なし (露地・無袋) (果実) 1994年度	1,000	2	3		14	0.215	0.213	0.167	0.167	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
					30	0.213	0.205	0.073	0.066	<0.01	<0.01	0.02	0.02
					45	0.126	0.124	0.055	0.055	<0.01	<0.01	0.02	0.02
				14	0.984	0.942	0.706	0.686	0.02	0.02	0.04	0.04	
				29	0.187	0.184	0.235	0.224	<0.01	<0.01	0.01	0.01	
				44	0.294	0.294	0.311	0.304	0.02	0.02	0.04	0.04	

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレソキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
なし (露地・無袋) (果実) 1997年度	1,000	2	3	1	1.29	1.29	1.56	1.50				
				3	1.11	1.10	1.47	1.46				
				7	1.05	1.04	1.42	1.38				
				1	1.22	1.20	2.31	2.26				
				3	1.16	1.10	2.13	2.11				
				7	0.894	0.888	1.98	1.94				
もも (露地・無袋) (果肉) 1994年度	1,000	2	3	1	0.107	0.103	0.119	0.118	<0.01	<0.01	0.13	0.13
				7	0.017	0.016	0.120	0.120	<0.01	<0.01	0.17	0.17
				30	<0.005	<0.005	0.024	0.024	0.01	0.01	0.19	0.19
				1	<0.005	<0.005	0.032	0.032	<0.01	<0.01	0.05	0.05
				7	<0.005	<0.005	0.013	0.013	<0.01	<0.01	0.05	0.04
				29	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	0.08	0.08
もも (露地・無袋) (果皮) 1994年度	1,000	2	3	1	24.7	24.5	8.86	8.81	0.08	0.08	0.95	0.94
				7	17.6	17.0	8.45	8.42	0.17	0.17	1.98	1.96
				30	4.74	4.64	1.20	1.19	0.17	0.14	1.80	1.78
				1	4.80	4.75	5.55	5.46	0.13	0.13	1.26	1.26
				7	2.40	2.30	2.20	2.16	0.10	0.10	1.16	1.14
				29	0.51	0.50	0.477	0.463	0.14	0.14	1.17	1.16
ネクタリン (露地・無袋) (果実) 2003年度	675	1	3	1	2.35	2.26	1.92	1.86				
	1,000	1	3	7	1.38	1.31	1.12	1.10				
				14	1.05	1.04	1.02	1.02				
プルーン (露地・無袋) (果実) 2002年度	750	1	3	7	0.76	0.72						
				14	0.95	0.94						
				30	0.22	0.22						
プルーン (露地・無袋) (果実) 2004年度	750	1	3	7	0.9	0.8						
				14	0.8	0.8						
				21	0.6	0.6						
うめ (露地) (果実) 1994年度	650	1	3	7	1.06	1.02	1.67	1.64	<0.01	<0.01	0.08	0.08
	1,000	1	3	14	0.739	0.721	1.28	1.27	<0.01	<0.01	0.06	0.06
				30	0.308	0.296	0.640	0.618	<0.01	<0.01	0.04	0.04
				7	2.42	2.36	2.64	2.60	<0.01	<0.01	0.13	0.13
	1,000	1	3	14	0.529	0.527	1.37	1.30	<0.01	<0.01	0.09	0.09
				30	0.659	0.655	0.857	0.846	<0.01	<0.01	0.15	0.14
いちご (施設) (果実) 1997年度	368	1	3	1	0.440	0.430	0.567	0.553				
				3	0.481	0.472	0.399	0.384				
				7	0.236	0.228	0.188	0.180				

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験圃 場数	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)											
					クレソキシムメチル				M2		M9					
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関					
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値				
いちご (施設) (果実) 1998年度	442	1	3	1	2.19	2.12	2.18	2.18	/	/	/	/				
				3	1.83	1.76	2.02	2.00								
				7	1.70	1.70	1.67	1.66								
ブルーベリー (露地・無袋) (果実) 2005年度	1,250	2	2	14	/	/	<0.5	<0.5	/	/	/	/				
				21			<0.5	<0.5								
				30			<0.5	<0.5								
				14	/	/	3.1	3.0	/	/	/	/				
				21			2.9	2.8								
				29			1.7	1.6								
ぶどう (施設・無袋) (果実) 1994年度	1,000	2	3	14	5.54	5.41	5.72	5.68	0.07	0.07	0.10	0.10				
				29	3.89	3.84	4.07	3.98	0.17	0.16	0.21	0.20				
				44	2.84	2.82	2.90	2.86	0.18	0.18	0.24	0.24				
				14	0.255	0.250	0.559	0.554	0.10	0.10	0.05	0.05				
				28	0.142	0.140	0.436	0.433	0.06	0.06	0.04	0.04				
				42	0.301	0.286	0.059	0.059	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
				14	5.96	5.85	6.65	6.58	0.07	0.06	0.06	0.06				
30	3.55	3.52	4.88	4.61	0.11	0.12	0.12	0.12								
44	3.16	3.05	3.15	3.04	0.08	0.08	0.08	0.08								
ぶどう (露地・無袋) (果実) 1994年度	1,000	2	3	14	1.30	1.30	1.00	0.978	0.17	0.17	0.11	0.11				
				30	0.701	0.698	1.09	1.06	0.19	0.18	0.12	0.12				
				44	0.591	0.575	0.288	0.283	0.10	0.10	0.06	0.06				
				14	0.372	0.370	0.271	0.263	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
				30	0.258	0.254	0.275	0.271	0.02	0.02	<0.01	<0.01				
				45	0.129	0.128	0.039	0.039	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
かき (露地・無袋) (果実) 1994年度	667	2	3	15	0.359	0.354	0.524	0.518	0.02	0.02	<0.01	<0.01				
				32	0.389	0.378	0.536	0.520	0.02	0.02	<0.01	<0.01				
				48	0.182	0.174	0.194	0.188	0.01	0.01	<0.01	<0.01				
				14	0.042	0.042	0.173	0.172	/	/	/	/				
7	0.047	0.046	0.288	0.282												
14	0.037	0.036	0.231	0.227												
バナナ (露地・無袋) (果実) 2005年度	500	1	3	21	/	/	1.95	1.93	/	/	/	/				
				バナナ (施設・無袋) (果実) 2005年度			750	1					3	21	1.74	1.70
				1			1	3					1	0.056	0.055	0.205
キウイフルーツ (露地・無袋) (果肉) 1995年度	750	1	3	7	0.047	0.046	0.288	0.282	/	/	/	/				
				14	0.037	0.036	0.231	0.227								
				1	0.061	0.060	0.080	0.080								
1995年度	1,000	1	3	7	0.061	0.060	0.080	0.080	/	/	/	/				
				14	0.016	0.015	0.065	0.063								

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	使用量 (g ai/ha)	試験 圃場 数	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					クレンキシムメチル				M2		M9	
					公的分析機関		社内分析機関		社内分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
キウイフルーツ (露地・無袋) (果皮) 1995年度	750	1	3	1	35.1	35.0	26.6	25.9				
				7	32.8	32.6	38.7	38.6				
				14	36.2	36.2	35.6	34.2				
1995年度	1,000	1	3	1	25.6	24.9	28.3	26.5				
				7	28.2	27.4	18.5	18.2				
				14	27.7	27.5	28.3	26.8				
マンゴー (施設・無袋) (果実) 2004年度	500	1	3	1	0.10	0.10						
				7	0.08	0.08						
				15	0.08	0.08						
2004年度	750	1	3	1	0.09	0.09						
				7	0.10	0.10						
				14	0.08	0.08						
あけび (露地・無袋) (果実) 2003年度	833	1	3	7	0.31	0.30						
				14	0.36	0.34						
				21	0.26	0.25						
2003年度	583	1	3	7	0.34	0.33						
				14	0.14	0.14						
				21	0.06	0.06						
茶 (露地) (簡易被覆) (荒茶) 1998年度	442	2	3	10	6.98	6.82	8.36	8.28				
				17	4.75	4.66	5.67	5.56				
				28	0.03	0.02	0.04	0.04				
				10	5.97	5.90	7.43	7.28				
1998年度	442	2	3	14	0.18	0.17	0.44	0.43				
				28	<0.02	<0.02	0.07	0.06				
				10			1.62	1.52				
				17			1.13	1.08				
茶 (露地) (簡易被覆) (浸出液) 1998年度	442	2	3	28			<0.03	<0.03				
				10			1.31	1.30				
				14			0.06	0.06				
				28			<0.03	<0.03				

注) ・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。
・散布には水和剤が用いられた。但し、らっきょうのみ水和剤による浸漬処理。
・申請された使用回数を上回る使用方法には*を付した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号）
2. 農薬抄録 クレソキシムメチル（殺菌剤）（平成22年5月20日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表予定
3. 食品健康影響評価について（平成22年8月11日付け厚生労働省発食安0811第2号）
4. クレソキシムメチルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
5. JMPR: "Kresoxim-methyl", Pesticide residues in food – 1998. 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. p.147-159 (1999)
6. JMPR: "Kresoxim-methyl", Pesticide residues in food – 1998. Evaluations. Part I - Residues. p.814-942 (1999)
7. US EPA: Federal Register / Vol. 64 No. 111 / Thursday, June 10, 1999, p.31129-31136 (1999)
8. EU EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance kresoxim-methyl
9. クレソキシムメチル 追加資料等要求事項に対する回答書：BASF ジャパン株式会社
10. 農薬抄録 クレソキシムメチル（殺菌剤）（平成23年9月9日改訂）：BASF ジャパン株式会社、一部公表予定