

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

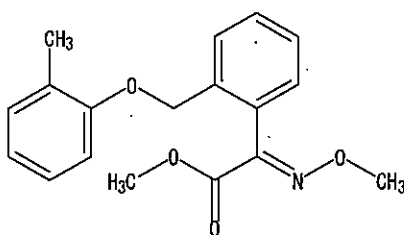
4. 分子式

$C_{18}H_{19}NO_4$

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）、JMPPR 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)
			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ので、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ので、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) が認められたので、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)