

## 分科会 報告品目（農薬関係）

- ・ TCMTB（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・・・ 1-1 ～ 1-32
- ・ アラクロール（暫定基準の見直し+魚介類）・・・・ 2-1 ～ 2-91
- ・ トリフルラリン（暫定基準の見直し+魚介類）・・・・ 3-1 ～ 3-90
- ・ ピリメタニル  
（暫定基準の見直し+インポートトレランス申請）・・・・ 4-1 ～ 4-63

### 各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

と2文書がございます。

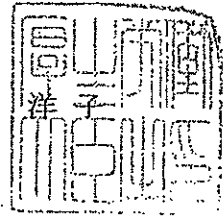




厚生労働省発食安0908第2号  
平成23年9月8日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮 山



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

TCMTB

平成24年6月25日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年9月8日付け厚生労働省発食安0908第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく TCMTB に係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

## TCMTB

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：TCMTB

(2) 用途：殺菌剤

チアゾール系の殺菌剤である。

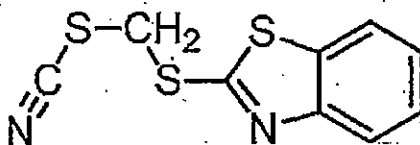
(3) 化学名

2-(thiocyanatomethylthio)-1,3-benzothiazole 又は

2-(thiocyanatomethylthio)benzothiazole (IUPAC)

(2-benzothiazolythio)methyl thiocyanate. (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_9H_6N_2S_3$
分子量	238
水溶解度	45 mg/L (25°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.23 (20^\circ C)$

(米国評価書より)

## 2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。  
米国において米、トウモロコシ等の種子消毒に用いられている。

## 3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたTCMTBに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：3.8 mg/kg・体重/day  
(動物種) イヌ  
(投与方法) 混餌  
(試験の種類) 慢性毒性試験  
(期間) 1年間

安全係数：300

ADI：0.012 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。

## 4. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。  
米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において米、トウモロコシ等に基準値が設定されている。

## 5. 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

本剤の食品中の残留基準については、ポジティブリスト制度導入に際し、当時の米国及びオーストラリアの残留基準を参考に設定したところであるが、残留基準設定の根拠となる残留試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示370号）第1部食品の部A食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働大臣が定める量（いわゆる一律基準）が適用される。

農薬名

TCMTB

(別紙)

農産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)		0.1				
小麦		0.1				
大麦		0.1				
とうもろこし		0.1				
その他の穀類		0.1				
てんさい		0.1				
その他の野菜		0.1				
べにばなの種子		0.1				
綿実		0.06				
その他のスパイス		0.1				
その他のハーブ		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年1月29日 残留農薬基準告示  
平成20年3月25日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年9月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成23年9月8日 薬事・食品衛生審議会への諮問  
平成24年5月31日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                              |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員          |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長                |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授    |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長     |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員  |
| 永山 敏廣  | 東京都健康安全研究センター食品化学部長          |
| 廣野 育生  | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授         |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長             |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問           |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長       |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授      |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授      |

(○：部会長)

答申（案）

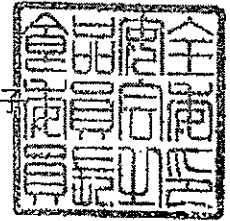
TCMTBについては食品中の残留基準を設定しないことが適当である。



府食第 733 号  
平成 22 年 9 月 16 日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325002 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた TCMTB に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

TCMTB の一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

## TCMTB

2010年9月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 動物体内運命試験	7
(1) ラット①	7
(2) ラット②	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 土壌中運命試験	8
(2) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	10
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	11
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	11



(3) 2年間発がん性試験 (マウス) .....	12
12. 生殖発生毒性試験 .....	12
(1) 2世代繁殖試験 (ラット) .....	12
(2) 発生毒性試験 (ラット) .....	12
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	13
13. 遺伝毒性試験 .....	13
14. その他の試験 .....	14
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、用量設定試験) <参考データ> .....	14
(2) ヒトにおける暴露試験 .....	14
15. 代謝物M4を用いた毒性試験 .....	14
(1) 急性毒性試験 .....	14
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	15
(3) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) .....	15
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス) .....	15
(5) 90日間亜急性経皮毒性試験 .....	15
(6) 発がん性試験 (ラット) .....	15
(7) 発がん性試験 (マウス) .....	16
(8) 2世代繁殖試験 (ラット) .....	16
(9) 発生毒性試験 (ラット) .....	16
(10) 遺伝毒性試験 .....	16
(1.1) まとめ .....	17
III. 食品健康影響評価 .....	18
・別紙1：代謝物/分解物略称 .....	21
・別紙2：検査値等略称 .....	22
・参照 .....	23

### <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0325002 号)、関係書類の接受 (参照 2~10)
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 11月 6日 第 35 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2010年 1月 20日 第 59 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 2月 25日 第 321 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 2月 25日 より 3月 26日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 13日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 9月 16日 第 348 回食品安全委員会 (報告)  
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

### <食品安全委員会委員名簿>

- | (2009年 6月 30日まで) | (2009年 7月 1日から) |
|------------------|-----------------|
| 見上 彪 (委員長)       | 小泉直子 (委員長)      |
| 小泉直子 (委員長代理*)    | 見上 彪 (委員長代理*)   |
| 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            |
| 本間清一             | 村田容常            |
- \* : 2007年 2月 1日から                      \* : 2009年 7月 9日から
- \*\* : 2007年 4月 1日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- (2008年 3月 31日まで)
- |            |       |      |
|------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長)  | 三枝順三  | 布柴達男 |
| 林 真 (座長代理) | 佐々木有  | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀       | 代田真理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄       | 高木篤也  | 藤本成明 |
| 泉 啓介       | 玉井郁巳  | 細川正清 |
| 上路雅子       | 田村廣人  | 松本清司 |
| 臼井健二       | 津田修治  | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞       | 津田洋幸  | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿       | 出川雅邦  | 山手丈至 |
| 太田敏博       | 長尾哲二  | 與語靖洋 |

大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
西川秋佳

吉田 緑  
若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

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

代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄  
八田稔久  
平塚 明

福井義浩  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
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

## 要 約

チアゾール系殺菌剤である「TCMTB」(CAS No. 21564-17-0)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国における評価について、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足の指摘もあったが、慢性毒性試験の成績があり、また、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(メロン及びトマト)、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、TCMTB投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃腸管(炎症等)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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/発がん性併合試験の2 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数100で除した場合、一日摂取許容量(ADI)として0.02 mg/kg 体重/日が算出される。一方、イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で3.8 mg/kg 体重/日、雌で4.0 mg/kg 体重/日であった。この試験を根拠に、追加の安全係数3を考慮すると、ADIは0.012 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした0.02 mg/kg 体重/日より低くなる。

したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である3.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300で除した0.012 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

## 1. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：TCMTB

英名：TCMTB

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-(チオシアナートメチルチオ)-1,3-ベンゾチアゾール 又は  
2-(チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール

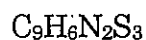
英名：2-(thiocyanatomethylthio)-1,3-benzothiazole 又は  
2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole

CAS (No. 21564-17-0)

和名：(2-ベンゾチアゾリルチオ)メチルチオシアナート

英名：(2-benzothiazolylthio)methyl thiocyanate

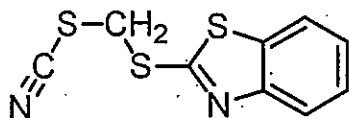
### 4. 分子式



### 5. 分子量

238

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

TCMTB はチアゾール系殺菌剤である。米国及び豪州でわた等を対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、3)  
米国資料を参照した各種毒性試験[II. 8~13]は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット①

ラット (系統及び匹数不明、雄) に TCMTB を 15、75 又は 150 mg/kg 体重/日で 3 週間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

経時的に回収された尿中からは、親化合物は検出されず、2 種類の代謝物が同定された。うち、主要代謝物は M4 であり、排泄量は投与量により異なっていた。もう 1 種類の代謝物は M6 であった。

M4 は、15、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の尿中にそれぞれ 66、51 及び 44% 排泄された。75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 週目に利尿効果がみられた。3 週間の投与期間中、肝ミクロゾーム P450 のプロファイルに明らかな変化はみられなかった。(参照 2)

#### (2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した TCMTB (標識位置不明) を 3 若しくは 30 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は 3 mg/kg 体重で反復経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

TCMTB は速やかに吸収され、3 及び 30 mg/kg 体重投与群のいずれにおいても、投与後 24 時間の尿中に 80% TAR が排泄された。このことから、体内吸収率は 80% 以上であると考えられた。また、胆管カニューレを挿入したラットでは、投与後 24 時間の尿中排泄は 25~35% TAR に減少した。

主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓のみであったが、その濃度は低く、0.02~2.41  $\mu\text{g/g}$  であった。全血中からの放射能の消失について検討された結果、赤血球における消失半減期は 7 日以上であることが示された。

TCMTB の主要排泄経路は尿中であり、胆管カニューレを挿入していないラットでは 80~85% TAR が尿中に排泄された。胆管カニューレ挿入の有無にかかわらず、糞中排泄は 5% TAR であったことから、投与放射能の腸管からの再吸収及び尿中排泄が示唆された。

尿中から 1 種類、胆汁中から恐らく 2 種類の代謝物の存在が確認された。最終的な同定には至らなかったが、少なくとも 1 種類はグルクロン酸抱合体であることが示唆された。(参照 2)

## 2. 植物体内運命試験

<sup>14</sup>C で標識した TCMTB (標識位置不明) を用い、メロン及びトマトにおける植物体内運命試験が実施された (試験条件不明)。

メロン果実では、親化合物は認められず、主要代謝物として M1 が 31.9%TRR 認められた。他に、M2 が 8.4%TRR、M3 が 1.3%TRR、M4 が 0.7%TRR 認められた。トマト果実においても親化合物は認められず、代謝物として M1 が 61.7%TRR、M2 が 8.5%TRR 認められた。(参照 3)

本試験において、主要代謝物 M1 が多く認められたが、米国は、以下の理由から、M1 は親化合物より毒性が低く、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると結論している。

1. TCMTB の毒性の作用機序は明らかでないが、TCMTB のチオシアノメチルチオ部分は毒性の高い物質に代謝されると考えられ、毒性の主要因となりうる。この部分が、M1 には存在せず、また、M1 は非常に極性が高い。
2. M1 はスルホン酸であるため、ほんのわずかに代謝されるか、若しくは全く代謝されずに排泄される。(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びナフチルアミンスルホン酸は、実験動物の体内で代謝されずに排泄される。)
- 3.メルカプト基 (-SH) を持つ化合物では、メルカプト基が酸化されてスルホン酸になると、毒性が著しく軽減されることが知られている。例えば、フェニルメルカプタン (ベンゼンチオール) は、相当な神経毒性、肝毒性及び他の影響をもたらす化合物であり、ラットにおける急性経口の LD<sub>50</sub> は 46 mg/kg 体重である。対照的に、酸化型であるベンゼンスルホン酸のラットにおける急性経口の LD<sub>50</sub> は、890 mg/kg 体重と報告されている。
4. M1 は、M4 の酸化型 (スルホン酸) であるため、ベンゼンチオールとベンゼンスルホン酸の関係性から類推すると、一般毒性は M4 と同等又は低いことが予想される。M4 の慢性参照用量 (cRfD) は 0.6 mg/kg 体重/日と設定されており ([15. (11)] 参照)、M1 の慢性毒性は、cRfD が 0.01 mg/kg 体重/日の親化合物よりかなり低いと考えられた。
5. また、M4 及び他の代謝物は、植物において暴露評価の対象として考慮するべきレベルでの残留は認められていない。したがって、農作物における暴露評価対象物質は TCMTB (親化合物のみ) でよい。(参照 3)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 土壌中運命試験

好氣的土壌、好氣的湛水土壌及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された (試験条件不明)。

好氣的条件下において、湖水底質における推定半減期は 6.9 日と算出されたが、

見かけ上の半減期は 2~4 日の間に存在した。同様に、嫌氣的条件下の湖水底質においても分解され、推定半減期は 2.7 日であった。農業用土壌の代用として用いられた砂壤土では、好氣的条件下における推定半減期は 1.4 日であった。TCMTB は水中及び土壌において微生物的に分解されると考えられた。(参照 3)

好氣的土壌における主要分解物は M1 であり、処理 58 日後に 70.8%TRR 認められた。この時点における親化合物は 0.6%TRR であった。他に、M3 が処理 21 日後に 7.0%TRR、M4 が処理 14~21 日後に 0.3~0.4%TRR、M5 が処理 1 日後に 6.7%TRR 認められた。(参照 3)

## (2) 土壌吸着試験

5 種類の海外土壌 (埴壤土、砂土、砂壤土、埴土及びシルト質壤土) を用いた土壌吸着試験が実施され、吸着係数  $K_d$  は 0.99~62.7 であった。(参照 3)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

TCMTB の加水分解試験 (試験条件不明) が実施された。TCMTB の加水分解性は pH に依存しており、pH 5 の滅菌緩衝液下では加水分解に対して安定であり、pH 7 の滅菌緩衝液下では徐々に分解された。アルカリ条件下では、加水分解はより急速に進み、推定半減期は 1.8~2.1 日と算出された。(参照 3)

### (2) 水中光分解試験

TCMTB の水中光分解試験 (試験条件不明) が実施された。pH 5 の緩衝液中における推定半減期は 1.5 時間と算出された。(参照 3)

## 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

## 7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 8. 急性毒性試験

TCMTB 原体 (純度: 80%) を用いた急性毒性試験が実施された (動物種、系統及び匹数不明)。急性経口  $LD_{50}$  は 750 mg/kg 体重、急性経皮  $LD_{50}$  は 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入  $LC_{50}$  は 0.07 mg/L であった。(参照 2)



## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

TCMTB 原体（純度：80%）を用いた皮膚刺激性試験（動物種及び系統不明）が実施された結果、重度の紅斑及び浮腫が認められた。（参照 2）

なお、TCMTB 原体を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験は、参照した資料に記載がなかった。

### <参考データ> 製剤を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験

TCMTB 製剤（有効成分含有率：60%）を用いた眼刺激性試験（動物種及び系統不明）が実施された結果、結膜蒼白、結膜浮腫及び角膜混濁が認められ、眼に対する刺激性が認められた。

モルモット（系統不明）における TCMTB 製剤（有効成分含有率：80%）を用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性が認められた。（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）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌 [原体（純度：80%）：0、333、500 及び 750 ppm] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

750 ppm 投与群の雄で胃粘膜の軽度の炎症性変化、雌で軽度～重度の胃の炎症、壊死及び潰瘍が認められた。

本試験において、750 ppm 投与群の雌雄で胃の炎症等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm [25 mg/kg 体重/日 (20 mg ai/kg 体重/日)] であると考えられた。（参照 2）

### (2) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮 [原体（純度：82.3%）：0、25、100 及び 250 mg/kg 体重/日 (0、20.6、82.3 及び 206 mg ai/kg 体重/日)] 投与による 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

投与 3～4 日目より、全投与群に軽微～中程度の皮膚刺激性が認められた。皮膚刺激性は用量に依存しており、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例及び 100 mg/kg 体重/日以上投与群の全動物で潰瘍に進行した。250 mg/kg 体重/日投与群の全動物、100 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び雄 3 例で皮膚の青白化が認められた。

250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 及び Ht 減少、Seg 増加並びに BUN、Glu 及び Glob 増加、雌で AST 増加が認められたが、肝臓及び腎臓には、これらの血液生化学的指標の変動と対応する検体投与の影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日 (20.6 mg ai/kg 体重/日)、雌で 100 mg/kg 体重/日 (82.3 mg

ai/kg 体重/日) であり、25 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚刺激性が認められたので、投与局所に対する無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満 (20.6 mg ai/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、3)

## 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、100、300 及び 1,000 ppm] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。また、雌雄とも用量に伴う胸腺退縮の程度の拡大傾向が認められた。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 減少等、雄で WBC 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm 未満 (雄 : 3.8 mg/kg 体重/日未満、雌 : 4.0 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2)

表 1 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肺、胸腺及び脾臓重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓、胸腺及び子宮重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上		
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 及び Mon 減少</li> <li>・ALT 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 減少</li> </ul>

### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

SD ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、2、8 及び 20 mg/kg 体重/日] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

生存率は、主群で 38~82%、中間と殺群で 80~100%であった。2 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で PLT 減少が認められたが、他の血液学的指標に変化はなく、毒性学的に意義のある変動とは認められなかった。

検体投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 2 に示されている。8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣間細胞腫、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺 C 細胞腺腫が増加した。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣間細胞腫増加、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 2 検体投与に関連した腫瘍の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)		0	2	8	20
雄	検査動物数	50	50	50	50
	精巣間細胞腫	4	5	13*	14*
雌	検査動物数	49	49	48	50
	甲状腺 C 細胞腺腫	6	4	7	13**

\* : p<0.05 \*\* : p<0.01

### (3) 2 年間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、5、50 及び 150 mg/kg 体重/日 (0、4、41 及び 122 mg ai/kg 体重/日)] 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で十二指腸粘膜限局性及びび慢性過形成が認められた。同群の雌でも十二指腸粘膜過形成が増加したが、有意差は認められなかった。

検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日 (41 mg ai/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)

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、25、100 及び 400 ppm] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、毒性所見はみられなかった。

400 ppm 投与群の F<sub>2b</sub> 児動物において、哺育 21 日に軽度ではあるが統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。しかし、哺育 7 又は 14 日の体重並びに F<sub>1</sub> 及び F<sub>2a</sub> 児動物の体重には影響がみられなかったので、F<sub>2b</sub> 児動物のみで一過性に認められた体重増加抑制の毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物及び児動物で毒性所見は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 400 ppm (雄 : 38.4 mg/kg 体重/日、雌 : 45.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

### (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 29 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 (純度 : 83.6%) : 0、25.1、76.5 及び 126 mg/kg 体重/日 (0、21、64 及び 105 mg ai/kg 体重/日)、溶媒 : コーン油/1% Tween80] 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群で腹部脱毛、被毛粗剛、呼吸困難又

は喘鳴、口腔内分泌物 (oral discharge)、鼻汁、下痢又は無糞、尿の着色、立毛及び円背歩行が認められた。

胎児では、126 mg/kg 体重/日投与群で癒合又は波状肋骨、痕跡状肋骨 (頸肋、肋骨及び腰肋) を有する胎児及び腹の頻度増加、胸骨分節及び下肢帯の異常の発生頻度増加が認められた。

本試験において、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で呼吸困難等、126 mg/kg 体重/日投与群の胎児で波状肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 25.1 mg/kg 体重/日 (21 mg ai/kg 体重/日)、胎児で 76.5 mg/kg 体重/日 (64 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (品種不明、一群雌 20 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 [原体 (純度: 81.0%): 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日 (0、8、16 及び 32 mg ai/kg 体重/日)、溶媒: コーン油/1% Tween80] 投与による発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が死亡した。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では、胃粘膜の強度のびらん及び十二指腸粘膜の発赤がみられたため、米国では検体投与に関連した死亡と考えられている。対照群の 1 例、20 mg/kg 体重/日以上投与群の各 2 例 (計 5 例) で流産が認められたが、用量相関性がないため、これらはウサギで頻発する自然発生的なものと考えられた。

胎児では、検体投与に関連した毒性所見はみられなかった。

本試験において、母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児で毒性所見は認められなかったので、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日 (16 mg ai/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日 (32 mg ai/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)

### 13. 遺伝毒性試験

TCMTB (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び SCE 試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、すべて陰性であった。TCMTB に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4)

表3 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	~33 µg/7 <sup>+</sup> レット (-S9) ~68 µg/7 <sup>+</sup> レット (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 (HGPRT 遺伝子)	0.1~1.5 µg/mL (-S9) 7~12 µg/mL (+S9)	陰性
	SCE 試験	CHO 細胞	0.05~1.0 µg/mL (-S9) 0.75~10 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.05~25 µg/mL	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50, 167, 500 mg/kg 体重 (単回経口投与) (24, 48 及び 72 時間処理)	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) 90日間亜急性毒性試験 (ラット、用量設定試験) <参考データ>

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (有効成分含有率: 81.6%) : 0、10、30、70 及び 100 mg/kg 体重/日 (0、8.2、24.5、57 及び 81.6 mg ai/kg 体重/日)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験 (用量設定試験) が実施された。

70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制 (対照群の 78~84%)、摂餌量減少 (対照群の 87~95%) 及び食餌効率減少 (対照群の 89~94%)、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成の発生増加が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成増加が認められたので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日 (雄: 8.3 mg ai/kg 体重/日、雌: 8.4 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。なお、本試験は、90 日間の試験ではあるが、混餌試料の安定性、飼料中被験物質の濃度及び均一性が測定されていないことから、参考データとした。(参照 2)

##### (2) ヒトにおける暴露試験

TCMTB に暴露された製材作業員において、製材作業終了後に回収された尿から TCMTB は検出されなかった。M4 は、数人で 0.12~0.15 µM 検出されたものの、多くは検出限界未満 (<0.12 µM) であった。

作業終了直後に尿が回収された場合には、尿中の M4 測定は TCMTB 暴露の指標になりうると考えられた。(参照 2)

#### 15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験

##### (1) 急性毒性試験

M4 の急性毒性 (経口及び経皮) は低く、LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重超であった。(参照 2)

## (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

M4 を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された (試験詳細不明)。眼に対してごくわずかな刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

M4 の亜鉛塩を用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) では、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2)

## (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (0、188、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び肝重量増加が認められた。(参照 2、5)

## (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (0、94、188、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率増加 (雄: 5/10 例、雌: 7/10 例)、750 mg/kg 体重/日以上投与群で間代性発作 (clonic seizures)、流涙及び流涎、375 及び 750 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠及び被毛粗剛が認められた。剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。(参照 2、5)

## (5) 90 日間亜急性経皮毒性試験

M4 を 90 日間経皮 (0、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) 投与し、亜急性経皮毒性試験が実施された (試験詳細不明)。

1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加がみられたのみであった。(参照 2)

## (6) 発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 (雄: 0、375 及び 750 mg/kg 体重/日、雌: 0、188 及び 375 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

雌で用量相関性のある下垂体腺腫及び腺癌並びに副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。雄では、375 mg/kg 体重/日投与群でのみ副腎褐色細胞腫及び悪性褐色細胞腫、包皮腺腺腫及び癌、単核細胞性白血病並びに膵腺房細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。(参照 2、5)

#### (7) 発がん性試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 (0、375 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

375 mg/kg 体重/日投与群の雌において、肝細胞腺腫及び癌の合計発生頻度増加が認められた。(参照 2、5)

#### (8) 2 世代繁殖試験 (ラット)

COBS BR ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (雄: 0、194、695 及び 1,200 mg/kg 体重/日、雌: 0、218、783 及び 1,330 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、最高用量群で体重増加抑制及び腎臓の組織変化が認められた。受胎率、妊娠期間の長さには検体投与の影響はみられなかった。

児動物では、695 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、783 mg/kg 体重/日以上投与群の F<sub>1</sub> 児動物の雌及び全投与群の F<sub>2</sub> 児動物で発育不全 (体重増加抑制) がみられた。

米国では、F<sub>2</sub> 児動物でのみ認められた体重増加抑制については毒性影響とせず、本試験の無毒性量は、194 mg/kg 体重/日であると結論している。(参照 2)

#### (9) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (0、300、1,200 及び 1,800 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,200 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び尿の着色が認められ、胎児では毒性所見はみられなかったため、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,800 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

#### (10) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び SCE 試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験並びにラットを用いた *in vivo* UDS 試験、優性致死試験及び DNA 結合試験が実施された。

*in vitro* の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験を除くすべての試験では、結果は陰性であった。*in vitro* の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験の一部で陽性の結果が報告されているが、*in vivo* の小核試験、UDS 試験及び DNA 結合試験では陰性であることから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、5~8)

### (1.1) まとめ

M4 は、哺乳動物における TCMTB の主要代謝物である。M4 の現行使用はないが、過去には農薬として使用されていたこともあり、TCMTB と M4 の毒性を比較することは有益であると考えられることから、上記の試験が実施された。

毒性試験データから、種々の影響が認められたが、いずれも親化合物である TCMTB の毒性試験における投与量よりもはるかに高い投与量で認められた。したがって、M4 の毒性は TCMTB より低いと考えられ、M4 の cRfD は親化合物である TCMTB より高い値と考えられた。

米国では、M4 の cRfD について、2 世代繁殖試験[15. (8)]で得られた無毒性量 194 mg/kg 体重/日を根拠に、不確実係数 300 (種差 10、個体差 10、非げっ歯類の慢性毒性試験データがないことを理由に追加 3) で除した 0.6 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)



### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「TCMTB」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国における評価について、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足の指摘もあったが、慢性毒性試験の成績があり、また、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

<sup>14</sup>Cで標識したTCMTBを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後の主要排泄経路は尿中であり、投与後24時間の尿中に80%TARが排泄された。体内吸収率は80%以上であると考えられた。尿中から親化合物は検出されず、主要代謝物はM4であった。主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓であったが、その濃度は低く、0.02~2.41 µg/gであった。

<sup>14</sup>Cで標識したTCMTBを用いた植物体内運命試験が実施されており、メロン及びトマトの果実では、いずれも親化合物は認められず、主要代謝物はM1であった。他に、メロンではM2、M3及びM4、トマトではM2が認められた。植物体内において、主要代謝物M1が多く（メロンで31.9%TRR、トマトで61.7%TRR）認められたが、TCMTB及びM4の化学構造とcRfDとの関連からM1のcRfDを推測すると、M1は親化合物より毒性が低いと考えられた。したがって、M1は親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると考えられた。

各種毒性試験から、TCMTB投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び胃腸管（炎症等）に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。発生毒性試験において、ラットの母動物に毒性の認められる用量で骨格異常の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ウサギにおいては胎児に対する影響は認められなかった。このことから、TCMTBに催奇形性はないと考えられた。

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

各試験における無毒性量等は表4に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数100で除した場合、ADIとして0.02 mg/kg 体重/日が算出される。一方、イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で3.8 mg/kg 体重/日、雌で4.0 mg/kg 体重/日であった。この試験を根拠に、追加の安全係数3を考慮すると、ADIは0.012 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした0.02 mg/kg 体重/日より低くなる。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である3.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300で除した0.012 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

なお、イヌを用いた慢性毒性試験が実施されていることから、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足による追加の安全係数は不要であると判断した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>2)</sup>	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 333, 500, 750 ppm ----- 0, 16.7, 25, 37.5 (0, 13.4, 20, 30)	雌雄: 25(20)  雌雄: 胃の炎症等	雌雄: 25(20)  雌雄: 胃の炎症等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 2, 8, 20	雌雄: 20  雌雄: 毒性所見なし (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺C細胞腺腫増加)	雄: 2 雌: 8  雄: 精巣間細胞腫増加 雌: 甲状腺C細胞腺腫増加 (雄で精巣間細胞腫増加、雌で甲 状腺C細胞腺腫増加)
	2世代 繁殖試験	0, 25, 100, 400 ppm ----- 雄: 0, 2.4, 9.6, 38.4 雌: 0, 3.0, 11.7, 45.5	親動物及び児動物 雄: 38.4 雌: 45.5  親動物及び児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認めら れない)	親動物及び児動物 雄: 38.4 雌: 45.5  親動物及び児動物: 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0, 25.1, 76.5, 126 (0, 21, 64, 105)	母動物: 25.1(21) 胎児: 76.5(64)  母動物: 呼吸困難等 胎児: 波状肋骨の増加等	母動物: 25.1(21) 胎児: 76.5(64)  母動物: 呼吸困難等 胎児: 波状肋骨の増加等
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 5, 50, 150 (0, 4, 41, 122)	雌雄: 41  雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄: 41  雌雄: 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 20, 40 (0, 8, 16, 32)	母動物: 20(16) 胎児: 40(32)  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし	母動物: 20(16) 胎児: 40(32)  母動物: 体重増加抑制等 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 100, 300, 1,000 ppm ----- 雄: 0, 3.8, 11.7, 38.8 雌: 0, 4.0, 11.2, 43.2	雄: - 雌: -  雌雄: ALT減少等	雄: - 雌: -  雌雄: ALT減少等
ADI (cRfD)			LOAEL: 3.8 UF: 300 cRfD: 0.01	LOAEL: 3.8 SF: 300 ADI: 0.012
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

—: 無毒性量は設定できない

ADI: 一日摂取許容量 cRfD: 慢性参照用量 LOAEL: 最小毒性量

SF: 安全係数 UF: 不確実係数

1) 検体摂取量については、( )なしの数値: 原体の検体摂取量、( )内の数値: 有効成分の検体摂取量とした。

2) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	2-BTSA	2-benzothiazolesulfonic acid
M2	OH-2-BTSA	2-(hydroxybenzothiazolyl)sulfonic acid
M3	2-OH-BT (BTOL)	2-hydroxybenzothiazole (2-benzothiazolo)
M4	2-MBT (2-SH-BT)	2-mercaptobenzothiazole
M5	2,2'-DTBB (DBB)	2,2'-dithiobis(benzothiazole)
M6		2-(mercaptomethylthio)benzothiazole

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
Ai	有効成分量 (active ingredient)
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) ]
BUN	血液尿素窒素
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Mon	単球数
P450	チトクローム P450
PLT	血小板数
TAR	総投与放射能
TRR	総残留放射能
SCE	姉妹染色分体交換
Seg	分葉核好中球数
UDS	不定期 DNA 合成
WBC	白血球数

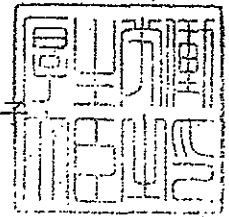
<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : TCMTB: Toxicology Disciplinary Chapter for the Re-Registration Eligibility Decision (RED) Risk Assessment (2006)
- 3 US EPA : 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB) Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document (2006)
- 4 California EPA : SUMMARY OF TOXICOLOGY DATA : TCMTB (2001)
- 5 National Toxicology Program : TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 2-MERCAPTOBENZOTHAZOLE IN F344/N RATS AND B6C3F<sub>1</sub> MICE (1988)
- 6 National Toxicology Program : Testing Status : 2-Mercaptobenzothiazole
- 7 EU : Opinion of the Scientific Committee on Food on the 11<sup>th</sup> additional list of monomers and additives for food contact materials (2000)
- 8 BC Environment : A REVIEW OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT AND TOXIC EFFECTS OF 2-MBT (1991)
- 9 EC : International Uniform Chemical Information Database Dataset (2000)
- 10 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325002 号）

厚生労働省発食安0126第2号  
平成24年1月26日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

アラクロール

平成24年9月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年1月26日付け厚生労働省発食安0126第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくアラクロールに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

## アラクロール

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：アラクロール[ Alachlor (ISO) ]

(2) 用途：除草剤

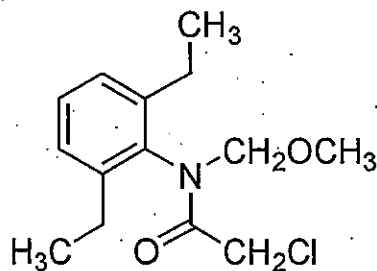
酸アミド系除草剤である。超長鎖脂肪酸の合成阻害により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

(3) 化学名：

2-chloro-2',6'-diethyl-N-methoxymethylacetanilide (IUPAC)

2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)-N-(methoxymethyl)acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{14}H_{20}ClNO_2$
分子量	269.8
水溶解度	200 mg/L (20±0.5°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 3.09$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

国内での使用方法

43.0%アラクロール 乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適地	アラクロールを含む農薬の総使用回数				
				薬量	希釈水量								
なし	一年生雑草	春～秋期 (雑草発生前) 但し収穫 21 日前まで	全土壌	500～600 ml/10a	100 ℓ/10a	2 回以内	全面土壌 散布	全 域	2 回以内				
ぶどう		春～秋期 (雑草発生前) 但し収穫 45 日前まで											
とうもろこし	一年生 イネ科雑草	は種後出芽前		200～400 ml/10a		200～400 ml/10a	1 回	雑草茎葉 散布又は 全面土壌 散布	北海道	1 回			
				300～600 ml/10a					北海道 を除く 全域				
はとむぎ	一年生雑草	は種後出芽前		300～600 ml/10a		100 ℓ/10a	2 回以内	全面土壌 散布	全 域	2 回以内			
かんしょ		挿苗後 (雑草発生前) 但し収穫 90 日前まで		300 ml/10a									
ばれいしょ		植付後 (雑草発生前) 但し植付 14 日後まで		200～400 ml/10a			1 回		全面土壌 散布	北海道	1 回		
だいず らっかせい		は種後出芽前		300～600 ml/10a									
いんげんまめ		定植 8 日後まで		300～400 ml/10a			1 回		全面土壌 散布	全 域	1 回		
キャベツ				150～200 ml/10a									
はくさい ほうれんそう だいこん かぶ のざわな		は種直後	壊土 ・ 堆土	150 ml/10a	100 ℓ/10a		2 回以内		全面土壌 散布又は 株間土壌 散布	全 域	2 回以内		
こまつな				50～100 ml/10a									
いちご(親株床) いちご(子苗床) いちご(本圃) いちご(施設栽培)		一年生雑草	植付後又は定植後 (雑草発生前) 但し収穫 60 日前まで	全土壌	150～200 ml/10a		2 回以内		全面土壌 散布又は 株間土壌 散布	全 域	2 回以内		
てんさい (移植栽培)			移植後 (雑草発生前) 但し収穫 60 日前まで									300～400 ml/10a	3 回以内
さとうきび (春植又は夏植)	移植後 (雑草発生前) 但し植付 90 日後まで		400～600 ml/10a			2 回以内		九州 沖縄					

43.0%アラクロール 乳剤(つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適地	用帯	アラクロールを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量					
ソルガム	一年生雑草	は種直後 (雑草発生前)	全土壌	300 ml/10a	100 ℓ/10a	1回	全面土壌 散布	全	域	1回

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

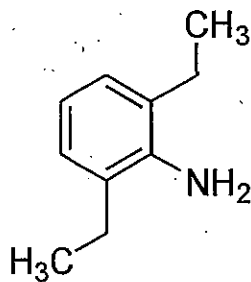
① 分析対象の化合物

アラクロール

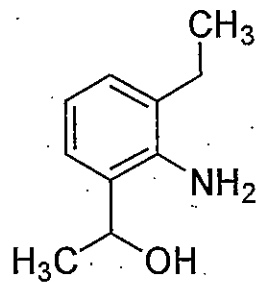
2,6-ジエチルアニリン(DEA)系代謝物

2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アニリン(HEEA)系代謝物

※ 加水分解により DEA 若しくは HEEA へ変換される代謝物を総称し、それぞれ DEA 系代謝物、HEEA 系代謝物ということとする。



2,6-ジエチルアニリン(DEA)



2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アニリン(HEEA)

② 分析法の概要

アラクロール

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。アセトニトリル/ヘキサン分配し、フロリジルカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD 又は ECD) で定量する。

定量限界: 0.002 ~ 0.01 ppm

アラクロール及び DEA 系代謝物

試料からアセトニトリルで抽出する。塩酸を加えて加熱分解した後アルカリ性として水蒸気蒸留し、*n*-ヘキサンに転溶する。アルミナカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) で定量する。

なお、測定値及び定量限界について、換算係数 1.81 を用いてアラクロールに換算した値で示す。

定量限界: 0.02 ~ 0.05 ppm

## HEEA 系代謝物

試料からアセトニトリルで抽出する。水酸化ナトリウム溶液を加えてアルカリ加水分解し、生成した HEEA 系代謝物を水蒸気蒸留して希酸に捕集する。*n*-ヘキサンで洗浄した後酢酸エチルに転溶し、アルミナカラムで精製する。無水トリフルオロ酢酸を用いて誘導体とし、ガスクロマトグラフ (ECD) で定量する。

なお、測定値及び定量限界について、換算係数 1.63 を用いてアラクロールに換算した値で示す。

定量限界: 0.02 ppm

### (2) 作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1 を参照。

## 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が水田以外においてのみ使用されることから、非水田 PECtier1<sup>注2)</sup> を算出したところ、0.020 ppb となった。

### (2) 生物濃縮係数

フェニル環の炭素を <sup>14</sup>C で標識したアラクロール (第一濃度区: 0.25 ppm、第二濃度区: 0.01 ppm) を用いた 35 日間の取込期間及び 28 日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。アラクロールの分析結果から、BCF<sub>ss</sub><sup>注3)</sup> は 335 (第一濃度区)、519 (第二濃度区) と算出された。

### (3) 推定残留量

(1) 及び (2) の結果から、アラクロールの水産動植物被害予測濃度: 0.020 ppb、BCF: 519 とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.020 \text{ ppb} \times (519 \times 5) = 51.9 \text{ ppb} \approx 0.052 \text{ ppm}$$

注 1) 農薬取締法第 3 条第 1 項第 6 号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注 2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注 3) BCF<sub>ss</sub>: 定常状態における被験物質の魚体中濃度と水中濃度の比で求められた BCF。

(参考): 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

5. 畜産物への推定残留量

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

2, 6-ジエチルアニリン (DEA) 系代謝物

2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アニリン (HEEA) 系代謝物

②分析法の概要

水蒸気蒸留して希酸に捕集する。*n*-ヘキサンで洗浄した後、アルカリ性として DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物をジクロロメタンで抽出し、*n*-ヘキサンの転溶する。無水ヘプタフルオロ酪酸を用いて誘導体とし、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。残留結果はアラクロール当量として換算する。

定量限界 (DEA 系代謝物) 筋肉、脂肪及び乳 : 0.5 ppb  
 肝臓及び腎臓 : 1~2 ppb  
 卵 : 0.5~2 ppb

定量限界 (HEEA 系代謝物) 筋肉、脂肪及び乳 : 0.5 ppb  
 肝臓及び腎臓 : 1~2 ppb  
 卵 : 0.5~2 ppb

(2) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

①乳牛における残留試験

乳牛に対して、アラクロールの植物代謝物 (DEA60%, HEEA40%) が飼料中濃度として 4.2、12.6 及び 42ppm に相当する量を含むカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれる DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物含量を測定した。結果については表 1 を参照。

なお、アラクロール (親化合物) は植物体内運命試験において植物から検出されなかったため、家畜残留試験では投与されていない。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留量 (ppb)

		4.2ppm 投与群	12.6ppm 投与群	42ppm 投与群
筋肉	DEA	<0.5	0.8	2.8
	HEEA	1.1	2.0	13
	合計値†	1.6	2.8	15.8
脂肪	DEA	1.0	2.1	4.6
	HEEA	1.5	2.4	9.4
	合計値†	2.5	4.5	14.0
肝臓	DEA	3.6	6.5	15
	HEEA	6.8	10.3	54
	合計値†	10.4	16.8	69

腎臓	DEA	6.2	20	31
	HEEA	5.4	21	40
	合計値†	11.6	41	71
乳 (平均)	DEA	<0.5	1.2	3.5
	HEEA	1.0	2.9	8.7
	合計値†	1.5	4.1	12.2

† : DEA 及び HEEA の合計値(アラクロール換算)

## ②産卵鶏における残留試験

産卵鶏に対して、アラクロールの植物代謝物(DEA60%, HEEA40%)が4、12及び40ppm含有するカプセルを28日間にわたり経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び卵に含まれるDEA系代謝物及びHEEA系代謝物含量を測定した。結果については表2を参照。

なお、アラクロール(親化合物)は植物体内運命試験において植物から検出されなかったため、家畜残留試験では投与されていない。

表2. 産卵鶏の組織中の最大残留量(ppb)

		4ppm 投与群	12ppm 投与群	40ppm 投与群
筋肉	DEA	<0.5	0.5	1.7
	HEEA	0.5	0.5	2.2
	合計値†	1.0	1.0	3.9
脂肪	DEA	<0.5	0.8	1.7
	HEEA	<0.5	<0.5	0.5
	合計値†	<1.0	1.3	2.2
肝臓	DEA	1.1	1.6	4.8
	HEEA	<1.0	<1.0	3.2
	合計値†	2.1	2.6	8.0
腎臓	DEA	1.0	2.4	26
	HEEA	<1.0	<1.0	6.1
	合計値†	2.0	3.4	32
卵	DEA	1.0	2.3	7.9
	HEEA	7.8	20	67
	合計値†	8.8	22.3	75

† : DEA 及び HEEA の合計値(アラクロール換算)

上記の結果に関連して、米国では乳牛、肉牛及び家禽における最大飼料由来負荷(MRBD) <sup>注)</sup> はそれぞれ5.2ppm、1.1ppm及び0.9ppmと評価している。

注) 栄養バランスを考慮した最大飼料由来負荷(Maximum Reasonably Balanced Dietary Burden: MRBD): 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取に

よって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。なお、飼料については粗飼料、濃厚炭水化物飼料、濃厚タンパク質飼料を栄養学的にバランス良く給餌するシステムを採っている。

(参考: Revisions of Feedstuffs in Table 1 of OPPTS Test Guideline 860. 1000 and Guidance on Constructing Maximum Reasonably Balanced Diets (MRBD))

### (3) 推定残留量

牛及び鶏について、飼料中の MRBD と各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については DEA 系代謝物と HEEA 系代謝物の合計値で表した。表 3-1 及び 3-2 を参照。

表 3-1. 畜産物中の推定残留量 ; 牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	0.0017	0.0027	0.0112	0.0151	0.0018
肉牛	0.0004	0.0007	0.0027	0.0030	
最大値	0.0021	0.0034	0.0139	0.0181	0.0018

DEA 及び HEEA の合計値(アラクロール換算)

表 3-2. 畜産物中の推定残留量 ; 鶏 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	卵
産卵鶏	0.00023	0.00023	0.00047	0.00045	0.002

DEA 及び HEEA の合計値(アラクロール換算)

## 6. ADI の評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアラクロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 1 mg/kg 体重/day  
 (動物種) イヌ  
 (投与方法) 混餌  
 (試験の種類) 慢性毒性試験  
 (期間) 1 年間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験①、②及び③において、126 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腺胃における腫瘍、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔における腫瘍、126 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生機序に関する試験が実施され、それらを併せて総合的に評価した結果、

腺胃における発がん機序については不明な部分は残されているが、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたことも併せて考えると、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することが可能であると考えられた。  
(食品安全委員会の農薬評価書アラクロール P52 より抜粋)

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、アラクロールは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

## 7. 諸外国における状況

JMPR による毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において小麦、畜産物等に、カナダにおいてそらまめ、ばれいしょ等に、EU においてとうもろこし、えんどう等に基準値が設定されている。

## 8. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

農産物及び魚介類にあつてはアラクロールとし、畜産物にあつてはアラクロール及び加水分解により DEA 又は HEEA へ変換される代謝物とする。

米国は農産物及び畜産物ともにアラクロール、DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物を規制対象物質及び暴露評価対象物質としている。植物においては親化合物の残留量は少ないと考えられること、飼料摂取に由来する畜産物の残留については、アラクロール (親化合物のみ) では管理が難しいと思われること及び米国の基準値を参照することから畜産物の規制対象物質をアラクロール、DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物とすることとした。また、ある程度の残留が確認される物質を規制対象とすることが望ましいが、他の酸アミド系農薬でも DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物が生成されることから農産物については、親化合物のみとすることとした。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においては、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてアラクロール (親化合物のみ) を設定している。

### (2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアラクロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する農薬の量 (理論最大 1 日摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-1 参照。

アラクロール (親化合物)



	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	2.7
幼小児 (1~6 歳)	6.5
妊婦	2.6
高齢者 (65 歳以上)	2.7

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

また、食品安全委員会の評価によるとラットで誘発された鼻部腫瘍は、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成される可能性の高いジアルキルベンゾキノニンミン (DABQI) 代謝物が関与するものとされている。また、DABQI 代謝物生成には種差があり、ヒトの鼻部組織における DABQI 代謝物生成の可能性は低いと評価されている。

しかし、アラクロール (親化合物) だけでなく、DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物からも DABQI 代謝物が生成されることが考えられるため、DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物も含めて暴露評価を行うこととした。

作物残留試験ではアラクロールのみしか測定されていない作物があるため、基準値案 (畜産物を除く) に換算係数 20 を乗じた値を用いて同様に試算した、1 日当たり摂取する農薬の量 (理論最大 1 日摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙 3-2 参照。なお、作物残留試験成績から、推定最大割合として 20 を用いることとした。

アラクロール (DEA 系代謝物及び HEEA 系代謝物を含む)

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	35.3
幼小児 (1~6 歳)	63.1
妊婦	31.6
高齢者 (65 歳以上)	35.4

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

アラクロール作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【親化合物/親化合物+DEA系代謝物/HEEA系代謝物】
未成熟とうもろこし (子実)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	88日	圃場A: <0.003 / - / -
					88日	圃場B: <0.003 / - / -
未成熟とうもろこし (子実)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	92日	圃場A: <0.005(μ) <sup>注2)</sup> / <0.05(μ) / -
					87日	圃場B: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
とうもろこし (子実)	2	43%乳剤	465mL/10a 全面土壌散布	1回	132日	圃場A: 0.005 / - / -
					147日	圃場B: 0.004 / - / -
とうもろこし (子実)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	117日	圃場A: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
					96~102日	圃場B: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
未成熟とうもろこし (生食用子実)	2	43%乳剤	400mL/10a 雑草茎葉散布又は 全面土壌散布	1回	73日	圃場A: <0.005 / - / -
					76日	圃場B: <0.005 / - / -
					73日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					76日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
だいず (種実)	2	43%乳剤	465mL/10a 全面土壌散布	1回	119日	圃場A: <0.005 / - / -
					144日	圃場B: <0.005 / - / -
だいず (乾燥子実)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	118日	圃場A: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
					106日	圃場B: <0.005(μ) / 0.05(μ) / -
えだまめ (豆)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	88日	圃場A: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
					87日	圃場B: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
えだまめ (さや)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	88日	圃場A: <0.005(μ) / 0.05(μ) / -
					87日	圃場B: <0.005(μ) / 0.09(μ) / -
いんげんまめ (子実)	2	43%乳剤	400mL/10a 全面土壌散布	1回	98日	圃場A: <0.005 / <0.02 / <0.02
					109日	圃場B: <0.005 / <0.02 / <0.02
らっかせい (子実)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	108日	圃場A: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
					103日	圃場B: <0.005(μ) / <0.05(μ) / -
ばれいしょ (塊茎)	2	45.2%乳剤	1,062mL/10a 全面土壌散布	1回	82日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					75日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
かんしょ (露地 塊根)	2	43%乳剤	600mL/10a 全面土壌散布	2回	90日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					93日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
てんさい (根部)	2	45.2%乳剤	圃場A: 1,062mL/10a 圃場B: 1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	127日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					125日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
てんさい (葉部)					127日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					125日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
てんさい (露地 根部)	2	43%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	3回	60日	圃場A: <0.002(μ) / - / -
					圃場B: <0.002(μ) / - / -	
さとうきび (茎部)	2	43%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	297日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					207日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
				2回	314日	圃場A: <0.005(μ) / - / -
					223日	圃場B: <0.005(μ) / - / -
だいこん (葉部)	2	45.2%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	57日	圃場A: <0.01(μ) / - / -
					150mL/10a 全面土壌散布	58日
だいこん (根部)			200mL/10a 全面土壌散布	1回	57日	圃場A: <0.005(μ) / <0.02(μ) / <0.02(μ)
					150mL/10a 全面土壌散布	58日

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>(注1)</sup> (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	【親化合物/親化合物+DEA系代謝物/HEBA系代謝物】
だいこん (葉)	2	43%乳剤	150mL/10a 全面土壌散布	1回	56日	圃場A: <0.003 / - / -
					73日	圃場B: <0.003 / - / -
だいこん (根)	2	43%乳剤	150mL/10a 全面土壌散布	1回	56日	圃場A: <0.003 / - / -
					73日	圃場B: <0.003 / - / -
かぶ (露地) (葉部)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	60日	圃場A: <0.002 (#) / - / -
					63日	圃場B: <0.002 (#) / - / -
かぶ (露地) (根部)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	60日	圃場A: <0.002 (#) / - / -
					63日	圃場B: <0.002 (#) / - / -
はくさい (莖葉)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	37日	圃場A: <0.005 (#) / <0.05 (#) / -
					46日	圃場B: <0.005 (#) / <0.05 (#) / -
キャベツ (葉球)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	95日	圃場A: <0.0025 / - / -
					96日	圃場B: <0.0025 / - / -
キャベツ (葉球)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	91日	圃場A: <0.005 / <0.02 / <0.02
					99日	圃場B: <0.005 / <0.02 / <0.02
こまつな (施設) (莖葉)	2	43%乳剤	100mL/10a 全面土壌散布	1回	29日	圃場A: <0.002 / - / -
					32日	圃場B: <0.002 / - / -
のざわな (施設) (莖葉)	2	43%乳剤	150mL/10a 全面土壌散布	1回	77日	圃場A: <0.002 / - / -
					62日	圃場B: <0.002 / - / -
ほうれんそう (莖葉)	2	45.2%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	45日	圃場A: <0.005 (#) / 0.49 (#) / -
					50日	圃場B: <0.005 (#) / 0.07 (#) / -
ほうれんそう (莖葉)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布	1回	54日	圃場A: <0.005 (#) / <0.02 (#) / -
					21日	圃場B: 0.012 (#) / - / -
			1,000mL/10a 全面土壌散布	1回	54日	圃場A: <0.005 (#) / 0.05 (#) / -
					21日	圃場B: 0.010 (#) / - / -
ほうれんそう (莖葉)	5	43%乳剤	150mL/10a 全面土壌散布	1回	53日	圃場A: <0.005 / <0.02 / <0.02
					43日	圃場B: <0.005 / <0.02 / <0.02
					41日	圃場C: <0.005 / <0.02 / <0.02
					53日	圃場D: <0.005 / <0.02 / <0.02
					48日	圃場E: <0.005 / <0.02 / <0.02
日本なし (果実)	2	43%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	2回	16日	圃場A: <0.005 (#) / - / -
いちご (果実)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布又は 株間土壌散布	2回	72日	圃場A: <0.005 / - / -
					77日	圃場B: <0.005 / - / -
いちご (果実)	2	43%乳剤	200mL/10a 全面土壌散布又は 株間土壌散布	1回	110日	圃場A: <0.005 / 0.04 / <0.02
					110日	圃場A: <0.005 / 0.07 / <0.02
			150mL/10a 全面土壌散布又は 株間土壌散布	2回	116日	圃場B: <0.005 / <0.02 / <0.02
ぶどう (果実)	2	43%乳剤	1,000mL/10a 全面土壌散布	2回	36日	圃場A: <0.005 (#) / - / -
					34日	圃場B: <0.005 (#) / - / -
ソルガム (露地) (莖葉)	2	43%乳剤	600mL/10a 全面土壌散布	1回	134日	圃場A: <0.01 (#) / - / -
					83日	圃場B: <0.01 (#) / - / -
はとむぎ (露地) (脱穀した種子)	2	43%乳剤	600mL/10a 全面土壌散布	1回	121日	圃場A: <0.01 / - / -
					圃場B: <0.01 / - / -	

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について ( ) 内に記載した。

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
大麦		0.05				
ライ麦		0.05				
とうもろこし	0.02	0.2	○			<0.005, <0.005 (未成熟)
そば		0.05				
その他の穀類	0.05	0.1	○			<0.01(#), <0.01(#)(ノルガム)
大豆	0.02	0.2	○			<0.005, <0.005
小豆類	0.02	0.1	○			<0.005, <0.005(いんげんまめ)
えんどう		0.05				
そら豆	0.1	0.1				
らっかせい	0.02	0.05	○			<0.005(#), <0.005(#)
その他の豆類	0.1	0.1				
ばれいしょ	0.01	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
さといも類(やつがしらを含む。)		0.05				
かんしょ	0.02	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
やまいも(長いもをいう。)		0.01				
こんにゃくいも		0.01				
その他のいも類		0.01				
てんさい	0.01	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
さとうきび	0.01	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.01	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.01	0.01	○			<0.01(#), <0.01(#)
かぶ類の根	0.01	0.01	○			<0.002(#), <0.002(#)
かぶ類の葉	0.01	0.01	○			<0.002(#), <0.002(#)
西洋わさび		0.01				
クレソン		0.01				
はくさい	0.01	0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
キャベツ	0.01	0.01	○			<0.005, <0.005
芽キャベツ	0.01	0.01				
ケール		0.01				
こまつな	0.01	0.01	○			<0.002, <0.002
きょうな		0.01				
チンゲンサイ		0.01				
カリフラワー		0.01				
ブロッコリー		0.01				
その他のあざらな科野菜	0.01	0.01	○			<0.002, <0.002(のぎわな)
ごぼう		0.01				
サルシフィー		0.01				
アーティチョーク		0.01				
チコリ		0.01				
エンダイブ		0.01				
しゅんぎく		0.01				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)		0.01				
その他のきく科野菜		0.01				
ねぎ(リーキを含む。)		0.01				
にら		0.01				
アスパラガス		0.01				
わけぎ		0.01				
その他のゆり科野菜		0.01				
にんじん		0.01				
パースニップ		0.01				
パセリ		0.01				
セロリ		0.01				
みつば		0.01				
その他のせり科野菜		0.01				
ほうれんそう	0.01	0.01	○			<0.005(#), 0.012(#), <0.005(#), 0.010(#)/<0.005, <0.005, <0.005, <0.005
たけのこ		0.01				
しょうが		0.01				
その他の野菜		0.01				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
りんご 日本なし 西洋なし マルメロ	0.01 0.01	0.01 0.01 0.01	○ ○			<0.005(#), <0.005(#) (日本なし参照)
ネクタリン あんず(アプリコットを含む。) すもも(プルーンを含む。) うめ おうとう(チェリーを含む。)		0.01 0.01 0.01 0.01				
いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実	0.01	0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01	○			<0.005, <0.005
ぶどう かき	0.01	0.01 0.01	○			<0.005(#), <0.005(#)
バナナ パイナップル アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし その他の果実		0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01				
その他のスパイス その他のハーブ		0.01 0.01				
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02 0.02 0.02	0.01 0.01 0.01		0.02 0.02 0.02	アメリカ アメリカ アメリカ	推:0.0021 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02		0.02 0.02 0.02	アメリカ アメリカ アメリカ	推:0.0034 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02		0.02 0.02 0.02	アメリカ アメリカ アメリカ	推:0.0139 【牛の肝臓参照】 【牛の肝臓参照】
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02		0.02 0.02 0.02	アメリカ アメリカ アメリカ	推:0.0181 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02 0.02 0.02	0.02 0.02 0.02		0.02 0.02 0.02	アメリカ アメリカ アメリカ	【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
乳	0.02	0.01		0.02	アメリカ	推:0.0018
鶏の筋肉 その他の家禽の筋肉	0.02 0.02	0.01 0.01		0.02 0.02	アメリカ アメリカ	推:0.00023 【鶏の筋肉参照】
鶏の脂肪 その他の家禽の脂肪	0.02 0.02	0.02 0.02		0.02 0.02	アメリカ アメリカ	推:0.00023 【鶏の脂肪参照】
鶏の肝臓 その他の家禽の肝臓	0.02 0.02	0.02 0.02		0.02 0.02	アメリカ アメリカ	推:0.00047 【鶏の肝臓参照】
鶏の腎臓 その他の家禽の腎臓	0.02 0.02	0.02 0.02		0.02 0.02	アメリカ アメリカ	推:0.00045 【鶏の腎臓参照】
鶏の食用部分 その他の家禽の食用部分	0.02 0.02	0.02 0.02		0.02 0.02	アメリカ アメリカ	【鶏の腎臓参照】 【鶏の腎臓参照】

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
鶏の卵	0.02	0.02			0.02; アメリカ	推:0.002
その他の家きんの卵	0.02	0.02			0.02; アメリカ	【鶏の食用部分参照】
魚介類	0.06		申			推:0.052
ミネラルウォーター類	0.02	0.02		0.02 <sup>注1)</sup>		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

注1) WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定 (Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起さない濃度を示す。

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

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.02	0.1	0.1	0.1	0.0
その他の穀類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
大豆	0.02	1.1	0.7	0.9	1.2
小豆類	0.02	0.0	0.0	0.0	0.1
そら豆	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の豆類	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
はれいしょ	0.01	0.4	0.2	0.4	0.3
かんしょ	0.02	0.3	0.4	0.3	0.3
てんさい	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
さとうきび	0.01	0.1	0.1	0.1	0.1
だいこん類 (ラディシユを含む。)の根	0.01	0.5	0.2	0.3	0.6
だいこん類 (ラディシユを含む。)の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の根	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
かぶ類の葉	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
はくさい	0.01	0.3	0.1	0.2	0.3
キャベツ	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
芽キャベツ	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.01	0.0	0.0	0.0	0.1
その他のあぶらな科野菜	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ほうれんそう	0.01	0.2	0.1	0.2	0.2
日本なし	0.01	0.1	0.0	0.1	0.1
西洋なし	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
いちご	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.01	0.1	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.7	1.2	1.2
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.02	0.8	0.6	0.8	0.8
魚介類	0.06	5.6	2.6	5.6	5.6
計		14.4	10.3	14.5	14.5
ADI比 (%)		2.7	6.5	2.6	2.7

高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類及び水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

(別紙3-2)

アラクロール (DEA系及びHEEA系代謝物を含む) 推定摂取量  
(単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
とうもろこし	0.4	1.0	1.7	1.1	0.3
その他の穀類	1	0.3	0.2	0.5	0.3
大豆	0.4	22.4	13.5	18.2	23.5
小豆類	0.4	0.6	0.2	0.0	1.1
そら豆	2	0.4	0.2	0.2	0.8
らっかせい	0.4	0.2	0.1	0.1	0.2
その他の豆類	2	0.2	0.2	0.2	0.2
はれいしょ	0.2	7.3	4.3	8.0	5.4
かんしょ	0.4	6.3	7.1	5.5	6.7
てんさい	0.2	0.9	0.7	0.7	0.8
さとうきび	0.2	2.7	2.3	2.1	2.4
だいこん類 (ラダイツシュを含む。) の根	0.2	9.0	3.7	5.7	11.7
だいこん類 (ラダイツシュを含む。) の葉	0.2	0.4	0.1	0.2	0.7
かぶ類の根	0.2	0.5	0.1	0.1	0.8
かぶ類の葉	0.2	0.1	0.0	0.1	0.2
はくさい	0.2	5.9	2.1	4.4	6.3
キャベツ	0.2	4.6	2.0	4.6	4.0
芽キャベツ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまつな	0.2	0.9	0.4	0.3	1.2
その他のあぶらな科野菜	0.2	0.4	0.1	0.0	0.0
ほうれんそう	0.2	3.7	2.0	3.5	4.1
日本なし	0.2	1.0	0.9	1.1	1.0
西洋なし	0.2	0.02	0.02	0.02	0.02
いちご	0.2	0.1	0.1	0.0	0.0
ぶどう	0.2	1.2	0.9	0.3	0.8
陸棲哺乳類の肉類	0.02	1.2	0.7	1.2	1.1
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
家禽の肉類	0.02	0.4	0.4	0.3	0.4
家禽の卵類	0.02	0.8	0.6	0.8	0.8
魚介類	1.2	112.9	51.4	112.9	112.9
計		188.2	99.8	175.8	191.7
ADI比 (%)		35.3	63.1	31.6	35.4

高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類及び水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

作物残留試験ではアラクロールのみしか測定されていない作物があるため、基準値案 (畜産物を除く) に換算係数20を乗じた値を用いて暴露評価を行った。なお、作物残留試験成績 (使用量を過剰に超える試験を除く) から、推定最大割合として20を用いることとした。



(参考)

これまでの経緯

- 昭和45年 3月 7日 初回農薬登録  
平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成19年 3月 5日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成20年 3月27日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)  
平成20年 4月 1日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成23年 8月25日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成24年 1月26日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成24年 7月25日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員  
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長  
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授  
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授  
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長  
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員  
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長  
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授  
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授  
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

アラクロール

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.02 0.05
大豆 小豆類 <sup>注2)</sup> そら豆	0.02 0.02 0.1
らっかせい その他の豆類 <sup>注3)</sup>	0.02 0.1
ばれいしょ かんしょ	0.01 0.02
てんさい さとうきび	0.01 0.01
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根 だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 はくさい キャベツ 芽キャベツ こまつな その他のあぶらな科野菜 <sup>注4)</sup>	0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01 0.01
ほうれんそう	0.01
日本なし 西洋なし	0.01 0.01
いちご	0.01
ぶどう	0.01
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注5)</sup> の筋肉	0.02 0.02 0.02
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02 0.02 0.02
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02 0.02 0.02
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02 0.02 0.02
牛の食用部分 <sup>注6)</sup> 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02 0.02 0.02
乳	0.02
鶏の筋肉 その他の家きん <sup>注7)</sup> の筋肉	0.02 0.02
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.02 0.02
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.02 0.02
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.02 0.02
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.02 0.02
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.02 0.02
魚介類	0.06
ミネラルウォーター類	0.02

※今回基準値を設定するアラクロールとは、畜産物にあってはアラクロール及び加水分解により2,6-ジエチルアニリン又は2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)アニリンへ変換される代謝物をアラクロールに換算したものの和をいい、その他の食品にあってはアラクロールのみをいう。

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

注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注5)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注6)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

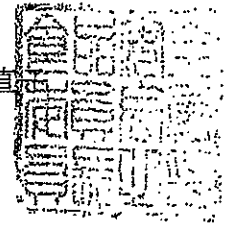
注7)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府食第 693 号  
平成 23 年 8 月 25 日

厚生労働大臣  
細川 律夫 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号、平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305006 号及び平成 20 年 4 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0401003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアラクロールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

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

記

アラクロールの一日摂取許容量を 0.01 mg/kg 体重/日と設定する。

# 農薬評価書

# アラクロール

2011年8月  
食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	7
I. 評価対象農薬の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット (経口投与) ①.....	9
(2) ラット (経口投与) ②.....	11
(2) ラット (静脈内投与).....	13
(3) ラット (反復経口投与).....	14
(4) ラット (慢性混餌投与).....	14
(5) ラット (代謝物[24]).....	15
(6) マウス.....	16
(7) サル (経口投与).....	16
(8) サル (静脈内投与) ①.....	17
(9) サル (静脈内投与) ②.....	17
(10) サル (経皮及び筋肉内投与).....	17
(11) ヤギ (代謝物).....	18
(12) ニワトリ (代謝物).....	18
2. 植物体内運命試験.....	18
(1) だいず.....	18
(2) とうもろこし.....	19
(3) ほうれんそう.....	19
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	20
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	20
(4) 土壌表面光分解試験.....	21
(5) 土壌吸着試験.....	21
(6) 土壌吸脱着試験.....	21
(7) 土壌溶脱性試験.....	21
4. 水中運命試験.....	22
(1) 加水分解試験.....	22
(2) 水中光分解試験.....	22
5. 土壌残留試験.....	22

6. 作物等残留試験	23
(1) 作物残留試験	23
(2) 魚介類における最大推定残留値	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	25
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	25
(2) 6か月間亜急性毒性試験(イヌ)	25
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	26
(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット及びマウス) <参考データ>	26
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	26
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	26
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) ①	27
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(ラット)	29
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③(ラット)	29
(5) 18か月間発がん性試験(マウス) ①	31
(6) 18か月間発がん性試験(マウス) ②	32
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 3世代繁殖試験(ラット)	32
(2) 発生毒性試験(ラット)	33
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
14. その他の試験	37
(1) 全身オートラジオグラフィによる検討	37
(2) <i>in vitro</i> 代謝試験	38
(3) 血液との相互作用	43
(4) 復帰突然変異試験(ラット尿)	43
(5) 復帰突然変異試験(ラット胆汁)	44
(6) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響(ラット)	44
(7) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験	45
(8) 腫瘍の総合考察	50
III. 食品健康影響評価	52
・別紙1: 代謝物/分解物略称	57
・別紙2: 検査値等略称	61
・別紙3: 作物残留試験成績	63
・参照	66

## <審議の経緯>

### ー清涼飲料水関連ー

1970年	3月	7日	初回農薬登録
2003年	7月	1日	厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
2003年	7月	3日	関係書類の接受（参照1）
2003年	7月	18日	第3回食品安全委員会（要請事項説明）
2003年	10月	8日	厚生労働省から追加資料受理（参照2） （アラクロールを含む要請対象93農薬を特定）
2003年	10月	27日	第1回農薬専門調査会
2004年	1月	28日	第6回農薬専門調査会
2005年	1月	12日	第22回農薬専門調査会

### ー魚介類の残留基準設定及びポジティブリスト制度関連ー

2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照3）
2007年	3月	5日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305006号）
2007年	3月	6日	関係書類の接受（参照4～6）
2007年	3月	8日	第181回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年	3月	27日	農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008年	4月	1日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0401003号）、関係書類の接受（参照7、8）
2008年	4月	3日	第232回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年	2月	17日	第28回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	3月	18日	厚生労働省から追加資料受理（参照9、10）
2010年	3月	19日	第37回農薬専門調査会総合評価第二部会
2010年	8月	4日	第1回農薬専門調査会評価第二部会
2010年	10月	20日	第67回農薬専門調査会幹事会
2011年	3月	31日	第376回食品安全委員会（報告）
2011年	4月	5日	から5月4日まで 国民からの御意見・情報の募集
2011年	7月	20日	第74回農薬専門調査会幹事会
2011年	8月	23日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2011年	8月	25日	第396回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
寺尾允男 (委員長代理)  
小泉直子  
坂本元子  
中村靖彦  
本間清一  
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)  
見上 彪 (委員長代理)  
小泉直子  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)  
小泉直子 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

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

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至



太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎  
布柴達男

與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理\*)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貫寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
小林裕子

三枝順三  
佐々木有  
代田眞理子\*\*\*\*  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*  
布柴達男  
根岸友恵  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\* : 2007年6月30日まで

\*\*\*\* : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
今井田克己  
上路雅子  
臼井健二  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾  
川合是彰  
小林裕子  
三枝順三\*\*\*

佐々木有  
代田眞理子  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
長尾哲二  
中澤憲一\*  
永田 清  
納屋聖人  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友恵  
根本信雄

平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
堀本政夫  
松本清司  
本間正充  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦\*\*  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月28日から

## 要 約

酸アミド系除草剤である「アラクロール」(CAS No. 15972-60-8)について、農薬抄録及び米国資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、マウス、サル、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(だいず、とうもろこし及びほうれんそう)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、3世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、アラクロール投与による主な影響は、肝臓(脂肪化等)、眼(網膜変性等)、鼻腔(炎症)、腺胃(粘膜萎縮)及び甲状腺(ろ胞上皮のう胞)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ような遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、雌雄ラットで腺胃、鼻腔及び甲状腺における腫瘍の発生増加が認められたが、遺伝毒性試験、メカニズム試験等の結果から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することが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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アラクロール

英名：alachlor (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-2',6'-ジエチル-N-メトキシメチルアセトアニリド

英名：2-chloro-2',6'-diethyl-N-methoxymethylacetanilide

CAS (No. 15972-60-8)

和名：2-クロロ-N-(2,6-ジエチルフェニル)-N-(メトキシメチル)アセトアミド

英名：2-chloro-N-(2,6-diethylphenyl)-N-(methoxymethyl)acetamide

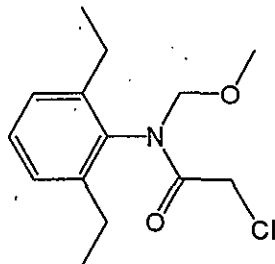
### 4. 分子式

$C_{14}H_{20}ClNO_2$

### 5. 分子量

269.8

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

アラクロールは、米国モンサント・カンパニーによって開発された酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられている。

日本においては、1970年に初めて農薬登録が取得された。海外では米国等で登録が取得されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、魚介類への残留基準の設定が要請されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2010年）及び米国資料（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～8）

各種運命試験[II.1～4]に用いたアラクロール及びアラクロール代謝物の放射性標識化合物については、以下の略称を用いた。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はアラクロールに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

略称	標識位置
[phe- <sup>14</sup> C]アラクロール	アラクロールのフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
[car- <sup>14</sup> C]アラクロール	アラクロールのカルボニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで標識したもの
<sup>13</sup> C-アラクロール	アラクロールのアセトアミド基の2位の炭素を <sup>13</sup> Cで標識したもの
<sup>14</sup> C-[13]	代謝物[13]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[19]	代謝物[19]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[24]	代謝物[24]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[31]	代謝物[31]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの
<sup>14</sup> C-[33]	代謝物[33]のフェニル基の炭素を <sup>14</sup> Cで均一に標識したもの

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット（経口投与）①

SDラット（一群雌雄各5匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を7若しくは700 mg/kg体重で単回経口投与し、又は非標識体を7 mg/kg体重/日で14日間反復経口投与後、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を6 mg/kg体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

#### ① 吸収率

排泄試験[1.(1)④]の結果より、尿中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織中残留率の合計から吸収率を計算すると、少なくとも雄で40.4%、雌で46.1%と算出された。（参照 5、9）

#### ② 分布

いずれの投与群でも、投与240時間後（反復投与群では標識体投与240時間後）で、ほとんどの組織中において、放射能濃度が血漿中の放射能濃度より高く、特に脾臓、腎臓及び肝臓において、放射能濃度が高かった。

7 mg/kg体重単回経口投与群では、血球における放射能濃度は測定されなかった。雌雄とも放射能濃度が高かったのは脾臓（0.33～0.49 µg/g）、腎臓（0.23～0.36 µg/g）、肝臓（0.23～0.26 µg/g）及び心臓（0.18 µg/g）であった。

700 mg/kg体重単回経口投与群では、雌雄で血球中放射能濃度が402～529 µg/gと最も高く、脾臓（34.8～48.7 µg/g）、腎臓（18.6～23.2 µg/g）、肝臓（12.7～18.5 µg/g）、心臓（13.5～16.2 µg/g）、胸骨（11.3～16.9 µg/g）等で

比較的放射能濃度が高かった。また、眼に 10.1~10.5 µg/g の放射能が存在し、雌では卵巣における放射能濃度が 19.4 µg/g であった。

反復経口投与群では、血球における放射能濃度は 3.0~3.7 µg/g であった。雌雄とも脾臓 (0.27~0.42 µg/g)、腎臓 (0.18~0.21 µg/g)、肝臓 (0.13~0.15 µg/g) 及び心臓 (0.11~0.15 µg/g) で比較的放射能濃度が高かった。(参照 5、9)

### ③ 代謝

排泄試験[1. (1)④]で得られた尿中及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

アラクロールは広範に代謝され、多数の代謝物画分が存在した。

親化合物は糞中にのみ存在したが、700 mg/kg 体重投与群において 2.0% TAR 存在したのが最大であった。

尿中で同定された代謝物は 15 種類存在した。主要代謝物は[15] (1.1~10.3% TAR)、[35] (2.9~4.9% TAR)、[20] (1.8~3.6% TAR)、[32] (1.4~3.2% TAR) であり、ほかは 3% TAR 未満であった。尿中の主要代謝物は投与 12 時間後より尿中に出現し、代謝が速やかであることが示唆された。

糞中で同定された代謝物は 13 種類存在した。主要代謝物は[7] (4.0~5.0% TAR) 及び[5] (3.0% TAR) であり、ほかは 0.7% TAR 以下であった。代謝物[7] (グルクロン酸抱合体)、[5]及び[15] (いずれもメルカプツール酸抱合体) は尿中及び糞中に共通して存在した。(参照 5、9)

### ④ 排泄

投与後 (反復経口投与群では標識体投与後) 48、96 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率は表 1 に、試験終了時の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率は表 2 に示されている。

アラクロールは、投与後 48 時間で尿及び糞中に、雄 82.9~86.2% TAR、雌で 83.0~83.7% TAR 排泄され、排泄は速やかであると考えられた。

7 mg/kg 体重単回経口投与群及び反復経口投与群では、雄では糞中排泄が、雌では尿中排泄が主要排泄経路であったが、700 mg/kg 体重単回経口投与群では、雌雄とも糞中排泄が尿中排泄より多かった。(参照 5、9)

表1 投与後 48、96 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与法	単回経口								反復経口			
	7 mg/kg 体重				700 mg/kg 体重				6 mg/kg 体重**			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	40.9	44.8	49.4	33.6	34.4	48.5	38.9	44.3	41.9	44.4	47.0	36.7
96 時間	43.8*	47.8	53.1*	35.8	37.9*	50.7	43.4*	48.4	44.1	46.8	49.1	38.7
240 時間	44.9*	49.1	54.4*	37.0	39.1*	51.6	44.6*	49.3	45.9*	47.8	51.6*	39.5

注) \*: ケージ洗浄液を含む。

\*\* : 7 mg/kg 体重/日で 14 日間非標識体を投与後、6 mg/kg 体重で標識体を単回経口投与し

た。

表2 試験終了時(投与後240時間)の尿及び糞中排泄率並びにカーカス、ケージ洗浄液及び組織残留率(%TAR)

投与方法	単回経口				反復経口	
	7 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重		6 mg/kg 体重**	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	43.6	53.2	37.6	42.5	45.0	50.3
糞	49.1	37.0	51.6	49.3	47.8	39.5
カーカス	1.08	1.15	0.95	1.27	0.66	0.65
ケージ洗浄液	1.29	1.19	1.55	2.05	0.84	1.33
組織	0.31	0.22	0.25	0.29	0.24	0.23

(2) ラット(経口投与)②

Long-Evans ラット(一群雌3匹)に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を7、70又は700 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

① 血中濃度推移

血中放射能濃度推移は表3に、血球、全血及び血漿の $T_{1/2}$ は表4に示されている。

7及び70 mg/kg 体重投与群では、 $T_{max}$ 及び $T_{1/2}$ は同程度であったが、700 mg/kg 体重投与群では $T_{max}$ 及び $T_{1/2}$ とも、7及び70 mg/kg 体重投与群よりも大きい値となった。(参照5、9)

表3 血中放射能濃度推移

投与量	7 mg/kg 体重	70 mg/kg 体重	700 mg/kg 体重
$T_{max}$ (時間)	8	8	48
$C_{max}$ ( $\mu$ g/g)	3.3	36.3	284
$T_{1/2}$ (時間)	436	456	559

表4 血球、全血及び血漿における $T_{1/2}$ (時間)

	7 mg/kg 体重		70 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重	
	$\alpha$ 相	$\beta$ 相	$\alpha$ 相	$\beta$ 相	$\alpha$ 相	$\beta$ 相
血球	—	502	—	425	—	737
全血	—	436	—	456	—	559
血漿	14.9	160	37.9	237	46.2	335

注) — : 不検出

② 分布

単回投与群では、血液(全血、血漿及び血球)を除く各組織<sup>1</sup>中の放射能濃度は、投与8時間後までに最高濃度に達し、その後減少した。いずれの投与群で

<sup>1</sup> 脳、肝臓、甲状腺、鼻甲介、眼、胃(前胃及び腺胃)、消化管内容物について測定した。

も、前胃、腺胃及びカーカス<sup>2</sup>を除くと、最も放射能濃度が高かったのは血球であった。投与 24~48 時間後に最高値に達し、最高濃度は 7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 5.13、59.1 及び 409 µg/g であった。また、投与 40 日後にも、それぞれ 1.26、11.3 及び 150 µg/g の放射能が血球中に存在した。血漿中放射能濃度は、7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群における最高濃度がそれぞれ 1.17、16.9 及び 58.7 µg/g であり、投与 40 日後にはいずれの投与群でも 0.2 µg/g 以下であったことから、血球への結合性が示唆された。血球に次いで甲状腺及び鼻甲介の放射能濃度が高く、7、70 及び 700 mg/kg 体重投与群における最高濃度が、甲状腺ではそれぞれ 1.37、63.1 及び 373 µg/g、鼻甲介ではそれぞれ 2.91、61.6 及び 260 µg/g であった。700 mg/kg 体重投与群では、投与 40 日後にも甲状腺及び鼻甲介にそれぞれ 25.9 及び 29.3 µg/g の放射能が存在した。

反復投与群では、最終投与 2 日後の血漿及び血球中放射能濃度がそれぞれ 34.7 及び 1,280 µg/g であり、700 mg/kg 体重単回投与群の投与 2 日後の血漿及び血球中放射能濃度 30.4 及び 409 µg/g と比較すると、血球中濃度は約 3 倍であったが、血漿中濃度は同程度であった。その他の組織中の放射能濃度に、単回投与との差は認められず、反復投与による蓄積は認められなかった。

単回投与群では、多くの組織（血液を除く。）で放射能の減衰は二相性を示し、α相及びβ相における  $T_{1/2}$  はそれぞれ 7~18 時間及び 318~573 時間であった。（参照 5、9）

### ③ 代謝

SD ラットと Long-Evans ラットにおける代謝を比較検討するため、排泄試験 [1. (2) ④] で得られた尿及び糞、体内分布試験 [1. (2) ②] で得られた消化管内容物及び血液を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。また、胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラット（雌 1 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 7.9 mg/kg 体重で単回静脈内投与した後、投与 5 時間後まで採取した胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。親化合物は糞中にのみ存在し、1.8~2.2% TAR 存在した。

尿中で同定された代謝物は少なくとも 15 種類存在した。その多くは SD ラットの尿中に同定されたものと共通していた。主要代謝物は [35] (2.9~6.6% TAR)、[15] (1.1~5.2% TAR)、[18][36][38] (合計で 0.7~3.3% TAR)、[32][37] (合計で 1.5~3.1% TAR) 及び [27] (1.3~3.1% TAR) であり、ほかは 2.3% TAR 以下であった。

糞中で同定された代謝物は少なくとも 14 種類存在した。主要代謝物は [5] (1.5~3.8% TAR) 及び [22] (0.4~3.6% TAR) であり、ほかは 1.8% TAR 以下であった。代謝物 [5]、[7] 及び [15] は本試験における尿中及び糞中にも共通して存在した。

血漿中には、投与 2 時間後には親化合物、代謝物 [2]、[4] 及び [5] が、投与 5 時間後にはそれに加え [24]、[25]、[26]、[27]、[33] 及び [34] が存在し、代謝物の生成速度が速いことが示された。

静脈内投与した個体の胆汁中には、代謝物 [2]、[3]、[4]、[5]、[12]、[14] 及び

<sup>2</sup> 組織、臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。



[15]が存在し、ラットにおける代謝の初期においてはメルカプツール酸経路とチトクローム P450 酸化経路が競合しており、P450 により水酸化を受けた代謝物がグルクロン酸抱合を受け、[7]及び[12]が生成することが示された。(参照 5、9)

#### ④ 排泄

投与後（反復経口投与群では標識体投与後）48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率は、表 5 に示されている。

700 mg/kg 体重単回経口投与群及び反復経口投与群では、尿中排泄が糞中排泄より少なかったが、7 及び 70 mg/kg 体重単回経口投与群では、尿中排泄が糞中排泄より多かった。(参照 5、9)

表 5 投与後 48 及び 240 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与法	単回経口						反復経口	
	7 mg/kg 体重		70 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重		700 mg/kg 体重	
投与量	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	44.6*	40.4	46.9*	35.9	37.1*	37.3	30.3*	50.6
240 時間**	49.8*	42.0	52.9*	45.8	37.9*	49.5	34.0*	49.5

注) \*: ケージ洗浄液を含む

\*\* : 反復経口投与群では、最終投与後 40 日間

#### (2) ラット (静脈内投与)

Long-Evans ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 及び 96 時間の尿中及び糞中排泄率は、表 6 に示されている。

投与量、性別にかかわらず糞中排泄より尿中排泄が多かったが、雌では雄よりも尿中排泄と糞中排泄の差が大きかった。

表 6 投与後 48 及び 96 時間の尿中及び糞中排泄率 (%TAR)

投与法	静脈内							
	7 mg/kg 体重				70 mg/kg 体重			
投与量	雄		雌		雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 48 時間	36.9	31.2	46.5	21.5	39.9	28.9	49.9	20.2
96 時間	39.5	33.5	48.9	22.4	42.3	30.8	55.1	22.4

尿中で同定された代謝物は少なくとも 16 種類存在した。その多くは Long-Evans ラットの経口投与による試験の尿中に同定されたものと共通していた ([1、(2)③]参照)。雌雄とも多く存在した代謝物は、[35] (5.4~7.4%TAR)、[32]及び[37] (合計で 2.9~4.9%TAR) 又は[18]、[36]及び[38] (合計で 2.1~

3.6%TAR)であった。また、雌では[5]、[15]及び[27]がそれぞれ 8.7~9.9、1.8~5.9 及び 2.5~2.9%TAR 存在したが、雄ではそれぞれ 0.4~0.6、0.8~2.1 及び 1.2~1.3%TAR であった。ほかは 1.8%TAR 以下であった。

糞中で同定された代謝物は少なくとも 6 種類存在した。そのうち少なくとも 4 種類は、Long-Evans ラットの経口投与による試験の糞中に同定されたものと共通していた ([1]、[2]、[3]参照)。主要代謝物は[22] (0.8~3.3%TAR) 及び[5] (1.0~2.1%TAR) であり、ほかは 1.1%TAR 以下であった。代謝物[5]、[7]及び[35]は本試験における尿中及び糞中に共通して存在した。(参照 9)

### (3) ラット (反復経口投与)

Long-Evans ラット (一群雄 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 0.5、2.5、15、42 又は 126 mg/kg 体重/日で 9 日間反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与開始 4 日後に、尿及び糞中の排泄率がほぼ定常状態に達した。投与開始 9 日後までの累積排泄率は、尿中に 31.1~34.6%TAR、糞中に 41.9~50.7%TAR であり、尿中排泄と糞中排泄の差は大きくなかった。糞中排泄率は高用量群ほど高くなる傾向が認められた。

尿中及び糞中代謝物の組成は、経時的変動はほとんど認められなかった。

尿中の主要代謝物は、いずれの投与群も[35] (11.6~15.5%TAR) 及び[32] (10.5~13.1%TAR) であった。各代謝物の存在量を%TAR で示した場合、用量相関性に増加傾向を示したのは[18]、[28]及び[29]であり、減少傾向を示したのは[7]、[15]、[20]及び[35]であった。いずれも低用量群と高用量群で存在量の比は 3~4 倍以内であった。

糞中の主要代謝物は、[35] (3.7~7.1%TAR) であった。[22]が 0.4~12.4%TAR 存在したが、用量相関性に増加する傾向が認められ、低用量群と高用量群で存在量の比が 10~12 倍であった。また、42 mg/kg 体重/日以下の投与群では存在しなかった代謝物[24]が、126 mg/kg 体重/日投与群では 2.4~3.5%TAR 存在した。(参照 5、9)

### (4) ラット (慢性混餌投与)

Long-Evans ラット (一群雄 5 匹) に非標識アラクロールを 16 か月間混餌 (純度 99.9% : 0、0.5、14 又は 126 mg/kg 体重/日) 投与した後、各用量群で[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

また、Long-Evans ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び<sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与する試験も実施された。

標識体投与時のラットの月齢は、混餌投与群では約 18 か月齢、単回投与群では約 3 か月齢であった。

各試験群の投与量及びラット月齢は表 7 に示されている。

表 7 各試験群の投与量及びラット月齢

試験群	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
非標識体 16 か月 混餌投与量 (mg/kg 体重/日)	0		0.5		14		126		/	
標識体単回投与量 (mg/kg 体重)	0.5	126	0.5	126	0.5	126	0.5	126		
ラット月齢 (標識体投与時)	約 18 か月齢								約 3 か月齢	

注) 斜線: 混餌投与せず

標識体投与後 5 日間の尿及び糞中排泄率は、混餌投与群では尿中に 49.8~55.0% TAR、糞中に 30.8~40.2% TAR であり、尿中排泄が糞中排泄よりやや多かった。投与量による排泄率の差は認められなかった。単回投与群では、尿中排泄率が雄で 31.4~33.9% TAR、雌で 36.5~38.7% TAR、糞中排泄率が雄で 52.8~55.2% TAR、雌で 38.9~39.0% TAR と、雌では尿中排泄が糞中排泄より多くなる傾向が認められた。投与量による排泄率の差は認められなかった。

基礎飼料を 16 か月間給餌した後、0.5 又は 126 mg/kg 体重で単回経口投与した群 (I 及び II 群) では、尿中排泄が 51.7~52.0% TAR、糞中排泄が 30.9~33.3% TAR であり、IX 群の雄 (約 3 か月齢) と比較すると、I 及び II 群では尿中排泄が増加し、糞中排泄が減少していることが示された。

尿中には 12 種類、糞中には 1 種類 (代謝物[22]) の代謝物が同定された。尿中では、主要代謝物は[32] (2.1~4.1% TAR) 及び[35] (2.1~4.9% TAR) であった。また、単回投与時に 0.5 mg/kg 体重で投与した群 (I、III、V 及び VII 群) では、代謝物[15]が 2.3~7.9% TAR 存在し、その生成量は混餌投与時の投与量が高いほど少なくなる傾向が認められたのに対し、単回投与時に 126 mg/kg 体重で投与した群 (II、IV、VI 及び VIII 群) では、[15]は 2.4~3.1% TAR であり、混餌投与時の投与量によって差は認められなかった。また、代謝物[12]は単回投与時に 0.5 mg/kg 体重で投与した群 (I、III、V 及び VII 群) では 0.4~0.9% TAR であったが、単回投与時に 126 mg/kg 体重で投与した群 (II、IV、VI 及び VIII 群) では 2.9~3.9% TAR 存在した。(参照 5、9)

#### (5) ラット (代謝物[24])

Long-Evans ラット (一群雌 4 匹) に  $^{14}\text{C}$ -[24]を 0.73 又は 7.93 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

0.73 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 37.2~50.6 及び 19.8~26.2% TAR、投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 47.1 及び 30.6% TAR であった。

7.93 mg/kg 体重投与群における投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 39.0~58.1 及び 10.6~24.9% TAR、投与後 120 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 64.2~65.2 及び 21.9~27.9% TAR であった。いずれの投与群も、投与後 24 時間で大部分が排泄され、糞中排泄より尿中排泄がやや多かった。

尿中には、代謝物[20]及び[35]が同定された。[20]及び[35]の投与後 120 時間の尿中の生成率は、0.73 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.9 及び 11.4% TAR、7.93 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 1.6~1.9 及び 15.2~16.1% TAR であった。(参照 9)

## (6) マウス

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）に、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 819~890 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

投与後 48 時間で、雄では尿及び糞中にそれぞれ 16.8 及び 61.2% TAR、雌では尿及び糞中にそれぞれ 20.9 及び 46.3% TAR 排泄された。投与後 168 時間では、尿及び糞中排泄率は雄でそれぞれ 66.5 及び 19.0% TAR、雌でそれぞれ 53.6 及び 25.8% TAR（尿中排泄には洗浄液を含む）であり、主要排泄経路は糞中であつた。

親化合物は、尿中には存在せず、糞中に雄で 1.8% TAR、雌で 2.2% TAR 存在した。

尿及び糞中の代謝物は、ほとんどが Long-Evans ラットを用いた代謝試験 [1. (2) ④] の尿及び糞試料中にも存在したものであつた。

尿中では 14 種類の代謝物が同定され、最も多かつたのは代謝物 [12] であり、雄で 1.9% TAR、雌で 3.2% TAR 存在した。次いで代謝物 [7] が雄及び雌でそれぞれ 0.9 及び 1.1% TAR 存在したが、それ以外に 1% TAR を超える代謝物はなかつた。

糞中では 9 種類の代謝物が同定され、最も多く存在したのは [12] [56]（合計で 3.7~5.0% TAR）、次いで [5]（3.3~4.1% TAR）、[7]（1.0~2.1% TAR） [58]（0.9~1.2% TAR）、[22]（0.6~1.0% TAR）であり、それ以外に 1% TAR を超える代謝物はなかつた。（参照 8、9）（農薬抄録：IX-55~62 頁、EPA：27 頁）

投与 7 日後の血中放射能は、雄及び雌でそれぞれ 0.08 及び 0.10% TAR であつた。

Long-Evans ラット（一群雌 3 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 700 mg/kg 体重で単回経口投与した試験 [1. (2)] においては、投与 10 日後に血中に 2.3% TAR の放射能が存在したが、ラットとマウスでは血液との親和性に種差があることが示唆された。（参照 5、9）

## (7) サル（経口投与）

アカゲザル（一群雄 3 匹）に [phe-<sup>14</sup>C]アラクロール単独又は [phe-<sup>14</sup>C]アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 0.1 mg/kg 体重で単回経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

全血中及び血漿中の放射能濃度は、投与 9 時間後に最高値に達した。血漿中の放射能は全血中より速やかに減衰し、血球成分中に放射能が取り込まれていることが示唆された。

投与後 168 時間で、尿中に 78.7% TAR、糞中に 17.1% TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 168 時間で 95.9% TAR であつた。

尿中には、主要代謝物として [5]（7.5% TAR）、[15]（4.1% TAR）及び [20]（2.5% TAR）が同定された。糞中では、親化合物が 96% TRR 以上を占めていた。（参照 9、11）

### (8) サル (静脈内投与) ①

アカゲザル (一群雌雄各 2 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロールを 0.23 又は 2.4 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、動物体内運命試験が実施された。

血中  $T_{1/2}$  は、0.23 mg/kg 体重投与群で 3.53 時間、2.4 mg/kg 体重投与群で 6.47 時間であった。

投与後 24 時間の排泄率は、0.23 mg/kg 体重投与群では尿中 (洗浄液を含む) に 73.0% TAR、糞中に 5.4% TAR、2.4 mg/kg 体重投与群では尿中に 84.0% TAR、糞中に 3.4% TAR であり、主要排泄経路は尿中であった。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 88.9~95.1% TAR に達し、投与後 10 日間の総排泄率 (93.3~99.6% TAR) の 95% 以上を占めた。(参照 5、9)

### (9) サル (静脈内投与) ②

アカゲザル (一群雌雄各 3 匹) に、[phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 0.7 又は 7 mg/kg 体重で単回静脈内投与し、サルにおける動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間の排泄率は、0.7 mg/kg 体重投与群では尿中 (洗浄液を含む) に 80.8% TAR、糞中に 4.6% TAR、70 mg/kg 体重投与群では尿中に 83.4% TAR、糞中に 6.1% TAR であり、主要排泄経路は尿中であった。尿及び糞中排泄率の合計は、投与後 48 時間で 93.5~96.0% TAR に達し、投与後 5 日間の総排泄率 (96.4~98.4% TAR) の 97% 以上を占めた。

尿中には代謝物 [4]、[5]、[12]、[15] 及び [58] が同定され、この 5 種類の代謝物の合計で尿中の 51~52% TRR を占めた。最も多かったのは [15] であり、0.7 mg/kg 体重投与群で 16.4~19.8% TAR、7 mg/kg 体重投与群で 13.3~15.4% TAR 存在した。また、[4] は 0.7 mg/kg 体重投与群では 2.5~2.9% TAR であったが、7 mg/kg 体重投与群では 9.5~12.5% TAR 存在した。

アラクロールのサルにおける主要代謝経路は、主としてグルタチオン抱合体 [2] が生成され、メルカプツール酸経路を経てメルカプツール酸抱合体 [5] 及びシステイン抱合体 [4] が生成されるものと考えられた。また、チトクローム P-450 による酸化代謝を経てグルタチオン抱合された後 2 級アミドメルカプツール酸抱合体 [15] を生成するものと考えられた。(参照 5、9)

### (1.0) サル (経皮及び筋肉内投与)

アカゲザル (一群雄 6 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロールを大腿部筋肉内投与 (3 mg/個体) 又は経皮投与 (乳剤: 11.8 mg/個体) し、動物体内運命試験が実施された。

筋肉内投与後 120 時間で、尿中に 71.4% TAR、糞中に 5.7% TAR が排泄され、主要排泄経路は尿中であった。

経皮投与後 240 時間で、尿中に 17.8% TAR が排泄された (糞中排泄率は測定されなかった)。筋肉内投与及び経皮投与時の排泄率から、経皮投与後 120 時間の経皮浸透率は 15.6% と算出された。

筋肉内及び経皮投与時いずれの尿中にも、代謝物 [5]、[15] 及び [58] が同定され、これら 3 種類の合計は尿中で 60% TRR 以上を占めた。(参照 9)

### (11) ヤギ (代謝物)

泌乳期ヤギ (品種: Toggenberg 種、Alpine 種又はそれらと Nubian 種の交雑種、投与群 4 頭、対照群 1 頭) に放射標識したアラクロールの植物代謝物の前駆体[27]、[39]、[48]及び[59]並びに植物代謝物[55]の混合物<sup>3</sup>を連続 5 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与量は、[27]が 0.07~0.09 mg/kg 体重、そのほかは 0.04~0.05 mg/kg 体重であった。

最終投与後 24 時間~4 日間に、尿中及び糞中に排泄された放射能は、合計で 81.8% TAR であり、尿中に 42.3% TAR、糞中に 38.7% TAR が排泄された。

最終投与 24 時間後又は 4 日間後の乳汁及び組織中の放射能は 0.5% TAR 未満であり、排泄は速やかであると考えられた。

最終投与後 24 時間~4 日間の尿中には 7 種類、糞中に 4 種類の代謝物が同定された。尿中の主要代謝物は[39]のグルクロン酸抱合体 (11.0% TAR) 及び[27]のグルクロン酸抱合体 (10.4% TAR) であった。また、[55]はチオ乳酸抱合体 [58-OH]を通じて数種の極性代謝物へと変換された。糞中の主要代謝物は[59] (11.4% TAR) 及び[48] (11.0% TAR) であった。(参照 9)

### (12) ニワトリ (代謝物)

産卵期ニワトリ (品種不明、一群 5 羽) に放射標識したアラクロールの植物代謝物の前駆体[27]、[39]、[48]及び[59]並びに植物代謝物[55]の混合物を連続 6 日間カプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。投与量は、6 日間合計で 11.3 ppm 混餌相当量とした。

最終投与 10 日間後までに排泄物中に排泄された放射能は、86.5~95.6% TAR であり、卵中の放射能は 0.05~0.1% TAR であった。

最終投与 24 時間後の各組織中では、盲腸内容物で残留放射能が最も高かった (0.23~0.47% TAR) が、その他の組織では 0.03% TAR 以下であった。最終投与 10 日間後には、各組織中の放射能は検出限界未満 (<0.02% TAR) であった。

排泄物中には 6 種類の代謝物が検出された。主要代謝物は[48] (20.2% TAR)、[59] (18.6% TAR) であった。また、[59]由来と推定される[65]も 7.5% TAR 検出された。(参照 9)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) だいず

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>13</sup>C-アラクロール及び非標識アラクロールの混合物を播種直後のだいず (品種: Williams) に 4,480 g ai/ha の処理量で処理し、温室内で栽培して播種 130 日後に採取した茎葉部、可食部 (子実) 及び外皮を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部、可食部 (子実) 及び外皮に存在した放射能は、それぞれ 4.3、0.14 及び 0.50% TAR であり、可食部への放射能の移行はごく僅かであると考えられた。

茎葉部及び可食部から、親化合物は検出されなかった。

茎葉部からは 7 種類の代謝物が同定され、[69]が 13.0% TRR (4.4 mg/kg) と

<sup>3</sup> いずれもフェニル基の炭素を均一に <sup>14</sup>C で標識したものとアセトアミドの C-2 炭素を <sup>13</sup>C で標識したものの混合物。なお、[48]、[55]及び[59]は、ナトリウム塩を用いた (ニワトリの試験も同じ)。

最も多く、[63]、[61]、[49]及び[60]がそれぞれ 10.0、8.9、7.8 及び 4.2%TRR (それぞれ 3.4、3.0、2.7 及び 1.4 mg/kg)、[48]及び[59]が 0.9~1.0%TRR であった。

可食部で同定された代謝物は、[63]、[67]及び[59]であり、それぞれ 10.0、5.0 及び 3.2%TRR (それぞれ 0.04、0.02 及び 0.01 mg/kg) であった。そのほか、茎葉部及び可食部には同定されない微量の代謝物が多数存在した。(参照 9)

## (2) どうもろこし

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>13</sup>C-アラクロール及び非標識アラクロールの混合物を 2,240 g ai/ha の処理量で処理した土壌にどうもろこし (品種: Pioneer hybrid 3780 系) を播種し、温室内で栽培して播種 90 日後に採取した茎葉部、子実、花梗及び芯を試料として、植物体内運命試験が実施された。

播種 90 日後の茎葉部、子実、花梗及び芯に存在した放射能は、それぞれ 3.49、0.01、0.45 及び 0.03%TRR であり、可食部への放射能の移行はごく僅かであると考えられた。

茎葉部では親化合物は検出されず、主要代謝物として[55]及び[60]がそれぞれ 1.1 及び 0.7 mg/kg (茎葉部の 9.3 及び 6.1%TRR) 存在した。また、[66]、[48] 及び[54]が 0.1~0.3 mg/kg (0.6~2.2%TRR) 存在した。子実における代謝物は分析されなかったが、親化合物は検出されなかった。(参照 9)

## (3) ほうれんそう

乳剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 593 g ai/ha の処理量で処理した土壌に、ほうれんそう (品種: ランドマーク) を播種し、温室内で栽培して播種 63 日後に採取した可食部 (茎葉部) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

茎葉部に存在した放射性残留物は、0.19 mg/kg であった。

親化合物は検出されず、代謝物として[48]、[49]、[54]及び[59]がそれぞれ 4.6、7.5、8.6 及び 7.9 %TRR (0.01~0.02 mg/kg) 存在した。

植物におけるアラクロールの主要代謝経路は、アラクロールが急速にグルタチオン抱合を受け、さらにスルフィニル酢酸及びスルホン酸へ代謝される経路、もう一つは酸化脱塩酸化を介してのオキサニル酸へ代謝される経路と考えられた。さらに、エチル基の水酸化も認められた。(参照 9)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験①

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを 3 種類の海外土壌 [シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土 (米国)] に 2 mg/kg の濃度で添加し、25°C、暗条件で 175 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌から抽出された放射能は、処理直後の 99.1~99.5%TRR から、試験終了時の 7.4~8.9%TRR にまで減少した。試験終了時までに発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、シルト質壤土、埴壤土及び砂壤土でそれぞれ 26.5、30.3 及び 16.2%TRR であり、試験終了時には 17.6~19.5%TRR の放射能が土壌結合性であった。

土壌中の親化合物は、いずれの土壌中も経時的に減少し、試験終了時に 0.7~

2.5%TAR であった。主要分解物はいずれの土壌でも[48]及び[59]で、最大値は、シルト質壤土では試験開始 28 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 14.9 及び 22.4%TAR、埴壤土では試験開始 50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 24.9 及び 12.7%TAR、砂壤土では試験開始 28~50 日後に[48]及び[59]がそれぞれ 16.6 及び 19.7%TAR であった。[48]及び[59]は、最大値に達した後減少し、試験終了時には[48]が 11.2~18.6%TAR、[59]が 2.9~13.4%TAR であった。

そのほかでは、[65]のシルト質壤土、埴壤土及び砂壤土における最大値がそれぞれ 17.0、5.3 及び 15.8%TAR、[50]の最大値がそれぞれ 4.8、4.5 及び 1.9%TAR、[39]の最大値がそれぞれ 9.5、6.7 及び 10.2%TAR であり、また、[26]及び[25]が最大 1.4~3.7%TAR、そのほか少量分解物が 7 種類確認された。

アラクロールのシルト質壤土、埴壤土及び砂壤土における推定半減期は、それぞれ 9.7、21.4 及び 14.2 日と算出された。(参照 9)

## (2) 好氣的土壌中運命試験②

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 4 種類の海外土壌 [シルト質壤土 (フランス)、埴壤土 (フランス)、壤土 (スペイン) 及び砂壤土 (スイス)] に乾土あたり 3.36 mg/kg の濃度で混和し、20±2°C、暗条件で 120 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。シルト質壤土のみ、10±2°Cで 120 日間インキュベートする試験も併せて実施された。

20°Cにおける試験では、土壌から抽出された放射能は、処理直後に 95.9~98.6%TAR であったが、試験終了時には 23.3~43.0%TAR であった。試験終了時までには発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は、シルト質壤土、埴壤土、壤土及び砂壤土でそれぞれ 6.9、28.6、30.9 及び 22.0%TAR であり、試験終了時には 33.0~49.9%TAR の放射能が土壌結合性であった。

土壌中の親化合物は、いずれの土壌中も経時的に減少し、試験終了時に 1.4~2.7%TAR であった。少なくとも 22 種類の分解物が存在すると考えられ、主要分解物は[48]、[50]及び[59]であった。10%TAR を超えた分解物は、シルト質壤土で[59]が最大 14.3%TAR、壤土で[48]及び[59]がそれぞれ最大 12.2 及び 10.8%TAR、砂壤土で[48]、[50]及び[59]がそれぞれ最大 18.0、13.2 及び 10.6%TAR であった。埴壤土では、いずれの分解物も 10%TAR を超えなかった。

そのほか、[13]、[25]、[26]、[39]、[54]、[64]及び[65]が同定されたが、いずれも 10%TAR を超えなかった。

シルト質壤土を用いた 10°Cにおける試験では、試験終了時に土壌から抽出された放射能は 64.9%TAR であった。試験終了時までには発生した <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は 1.1%TAR であり、28.7%TAR の放射能が土壌結合性であった。

アラクロールは試験終了時に 13.6%TAR 存在した。最も多い分解物は[59]であり、経時的に増加して試験終了時に 19.3%TAR 存在した。20°Cにおける試験と同じ分解物が同定されたが、いずれも 10%TAR を超えなかった。

20°Cにおけるアラクロールの推定半減期は、シルト質壤土、埴壤土、壤土及び砂壤土でそれぞれ 15.3、17.1、7.8 及び 10.9 日、10°Cのシルト質壤土における推定半減期は 46.8 日と算出された。(参照 9)

## (3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを湖水/湖水底土 (米国) の水/底質系に 1.67 mg/kg の



用量で添加し、140 日間インキュベートする嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

試験終了時まで発生した  $^{14}\text{CO}_2$  は 0.4%TAR であった。アラクロールは速やかに分解され、試験開始 1 日後に 67%TAR、試験終了時に 1.3%TAR であった。分解物は、[52]が試験開始 21 日に最大 35.3%TAR に達し、その後減少して試験終了時に 12.7%TAR となったが、それ以外には分解物として確認された成分はなかった。

アラクロールの推定半減期は 3~4 日と算出された。(参照 9)

#### (4) 土壌表面光分解試験

[car- $^{14}\text{C}$ ]アラクロールをシルト質壤土 (pH 8.1、米国) に処理 (3,360 g ai/ha) し、人工太陽光線 (詳細不明) を 72 時間連続照射する、土壌表面光分解試験が実施された。

アラクロールは試験終了時に 85.4%TAR 存在した。分解物としては[71]のみ同定されたが、試験終了時の存在量は 4.5%TAR であった。

自然太陽光下 (日照時間を 1 日 10 時間とした場合) におけるアラクロールの推定半減期は 80 日と算出された。(参照 9)

#### (5) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (石川)、砂質埴輪壤土 (岡山)、シルト質埴壤土 (熊本)、砂土 (宮崎)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は 0.9~20.0 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 61~789 であった。(参照 9)

#### (6) 土壌吸脱着試験

2 種類の海外土壌 [シルト質壤土及び湖水底土 (米国)] を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{\text{ads}}$  は、シルト質壤土及び底土でそれぞれ 1.5 及び 12.8 であり、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は、それぞれ 122 及び 916 であった。

脱着試験では、吸着されたアラクロールのうち、シルト質壤土では 84~94%、底土では 19~55%が水に溶脱した。(参照 9)

#### (7) 土壌溶脱性試験

4 種類の海外土壌 [シルト質壤土、埴壤土並びに砂壤土①及び② (いずれも採取地確認中)] を充填したカラム (内径 3.8 cm、長さ 40 cm) に[car- $^{14}\text{C}$ ]アラクロールを 3,920 g ai/ha の用量で処理し、土壌溶脱性試験が実施された。

浸出液中には、シルト質壤土、埴壤土並びに砂壤土①及び②で、それぞれ 80.2、0.6、91.8 及び 42.2%TAR の放射能が存在した。シルト質壤土並びに砂壤土①及び②では、浸出液中の放射能の 99%以上が親化合物及び分解物[52]であった。埴壤土では、浸出液中の放射能のうち、23%が分解物[52]、19%が[13]、5%が[24]であった。

また、砂壤土②については、アラクロール処理後 30 日間エイジングした後、溶脱させた試験も実施された。

浸出液中の放射能は 30.3% TAR であった。浸出液中には親化合物を含め 7 種類の成分が同定されたが、いずれも 0.7% TAR を超えるものではなかった。土壌中には、親化合物を含め 9 種類の成分が存在した。(参照 9)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

[car-<sup>14</sup>C]アラクロールを pH 3 (フタル酸緩衝液)、pH 6 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液、滅菌脱イオン水並びに滅菌自然水 (湖水) に 50 mg/L の濃度で添加し、25°C、暗所条件で 30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

アラクロールはいずれの試料中でも安定であり、試験終了時に 97.9~98.3% TAR 存在した。(参照 9)

##### (2) 水中光分解試験

[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを、滅菌蒸留水 (pH 6.6) 及び自然水 (河川水、茨城、pH 7.9、滅菌) に 1 mg/L の濃度で添加し、25±2°C でキセノンランプ光 (光強度: 425 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~800 nm) を 7 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時には、親化合物は蒸留水中及び自然水中でそれぞれ 90.4 及び 80.1% TAR であった。分解物は [39] が同定されたが、蒸留水中及び自然水中でそれぞれ最大 0.5 及び 2.6% TAR であった。暗対照区でアラクロールの分解は認められなかった。

推定半減期は、蒸留水中及び河川水中でそれぞれ 58 及び 27 日と算出され、東京における春の太陽光下に換算するとそれぞれ 250 及び 116 日と算出された。(参照 9)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土 (①茨城、②埼玉)、洪積土・壤土 (高知)、火山灰土・砂壤土 (北海道)、沖積土・壤土 (佐賀) 及び洪積土・砂壤土 (三重) を用い、アラクロール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 8 に示されている。(参照 9)

表 8 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験	濃度*	土壌	アラクロール
容器内試験	5.2 mg/kg	火山灰土・壤土①	69 日
	4.72 mg/kg	洪積土・壤土	42 日
	5 mg/kg	火山灰土・砂壤土	20~25 日
		沖積土・壤土	2~3 日
圃場試験	2,000 g ai/ha	火山灰土・壤土②	16 日
	1,720 g ai/ha	火山灰土・壤土①	16 日
		洪積土・砂壤土	15 日
	4,300 g ai/ha	火山灰土・砂壤土	15~20 日
沖積土・壤土		10~15 日	

注) \*: 容器内試験では純品、圃場試験では乳剤を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

野菜及び果実を用い、アラクロール、アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計又は 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。アラクロールの可食部における最高値は、最終散布 21 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.013 mg/kg であった。アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計の可食部における最高値は、最終散布 45 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.49 mg/kg、2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル) アセトアニリド系代謝物は、いずれも定量限界未満であった。（参照 9）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

アラクロールの公共用水域における予測濃度である水産 PEC 及び BCF を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

アラクロールの水産 PEC は 0.020 µg/L、BCF は 519（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。（参照 8）

## 7. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。（参照 9）

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 3 雌 3	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	中枢神経系の興奮、行動の非特異的な抑制 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	1,250	行動、体性神経系項目、自律神経系項目に非特異的な抑制性の異常 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	睡眠延長作用	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	19.5	78.1	睡眠時間延長 1,250 mg/kg 体重以上投与群で全例死亡
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	電気活性低下 1,250 mg/kg 体重投与群で全例死亡

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	
正常体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	体温低下。 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡	
自律 神経系	摘出輸精管	Hartley モルモッ ト	雄 4	0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	直接作用は認め られず NA 及び高濃度カ リウム惹起収縮 はそれぞれ 10 <sup>-4</sup> 及び 10 <sup>-5</sup> g/mL で 抑制
循環 器系	呼吸、血圧、 心電図、心拍 数	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	呼吸数減少、血 圧低下、心拍数 増加 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
消化 器系	炭末 輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (経口)	313	78.1	炭末輸送能抑制 1,250 mg/kg 体重 投与群で全例死 亡
	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 4	0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	自動運動抑制 ACh、His 及び高 濃度カリウム収 縮の抑制
骨 格 筋	横隔膜 神経筋 標本	SD ラット	雄 4	0, 10 <sup>-8</sup> , 10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/ml ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	筋刺激及び神経 刺激による収縮 の抑制
血 液	溶血 凝固	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 78.1, 313, 1,250 (経口)	313	1,250	血漿 Hb 濃度及び PT 時間の極軽微 な増加

注) 検体は、経口投与試験及び腹腔内投与試験では 5% Tween80 水溶液に懸濁して用いた。

## 8. 急性毒性試験

アラクロール (原体) の急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されてい  
る。(参照 8)

表 10 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,500	1,150	鼻汁、流涎、眼分泌物、糞尿による着染、運動失調、軟便、摂餌量減少 雌雄：930 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	1,100		運動低下、呼吸促迫、横転、振戦、痙攣 845 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 2 匹	13,300	13,300	浮腫を伴った紅斑、活動低下、運動失調、鼻汁 雌雄：11,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雄 10 匹	>3,000		症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		分泌性刺激、軽度の呼吸刺激作用 死亡例なし
		>1.04	>1.04	

#### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、アラクロールは眼及び皮膚に対して軽度の刺激性を示した。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法) が実施された結果、アラクロールは皮膚感作性を示した。(参照 5、9)

#### 10. 亜急性毒性試験

##### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、1,000、1,500、2,000 及び 2,500 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,500 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量<sup>4</sup>増加が、それぞれ認められたので、無毒性量は雄で 1,500 ppm (274 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (235 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

##### (2) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、5、25、50 及び 75 mg/kg 体重/日) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 11 に示されている。5 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝比重量の増加が認められたが、対応する病理組織学的所見及び血

<sup>4</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

<sup>5</sup> 試験開始時は、0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日で投与群が設定されたが、試験開始 3 週間後に 100 mg/kg 体重/日投与群で重篤な臨床症状が観察されたため、最高用量が 75 mg/kg 体重/日とされた。また、投与開始後 7 週間で、無毒性量が設定できないことが明らかとなったため、5 mg/kg 体重/日投与群が設定された。この群の設定と同時に、新たな対照群が設定された。

液生化学的検査項目の変化が観察されなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で死亡率増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参照 5、9)

表 11 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
75 mg/kg 体重/日	・全動物死亡	
50 mg/kg 体重/日以上	・TP 減少 ・肝絶対重量増加 ・肝胆管増生	・肝脂肪変性
25 mg/kg 体重/日以上	・死亡率の増加 ・体重減少、摂餌量及び食餌効率減少 ・ALT、ALP、BUN 増加 ・肝比重量増加 ・肝脂肪変性	・死亡率の増加 ・体重減少、摂餌量及び食餌効率減少 ・ALT、ALP 増加、TP 減少 ・肝比重量増加 ・肝胆管増生
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (3) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、200、1,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週) 投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

4,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で死亡率の増加が、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で潰瘍性皮膚炎が認められたので、本試験における無毒性量は雌雄とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 9)

### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット及びマウス) <参考データ>

SD ラット及び ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、200、400 及び 800 ppm、給餌量: ラット雄: 25 g/日、ラット雌: 20 g/日、マウス雌雄: 5 g/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

ラットでは、検体投与の影響は認められなかった。

マウスでは、400 ppm 以上投与群の雌で腎絶対及び比重量増加が、200 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

本試験における無毒性量は、ラットでは雌雄とも本試験の最高用量 800 ppm (ラット雄の概算値で 40 mg/kg 体重/日)、マウスでは雄で本試験の最高用量 800 ppm、雌で 100 ppm (ラット雄の概算値で 5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 9)

## 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 6 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、1、3 及び 10 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で下痢、粘液便、流涎等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 5、9)

表 12 1年間慢性毒性試験試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少、網状赤血球数及び MCV 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝門脈又は脈管周辺肝細胞ヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 (1 例)</li> </ul>
3 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢、粘液便、流涎</li> <li>・脾臓及び腎臓のヘモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢、粘液便、流涎</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

Long-Evans ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、14、42 及び 126 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間（雄：27 か月間、雌：25 か月間）慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 13 に、投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 14 に示されている。

胃で認められた腫瘍について、パネルミーティング<sup>6</sup>による再評価が実施された。結果は表 15 に示されている。胃で認められた腫瘍の多くは神経内分泌細胞（ECL 細胞）由来の悪性神経内分泌細胞腫と診断され、126 mg/kg 体重/日投与群では、雌雄において腺胃腫瘍発生动物数及び悪性神経内分泌細胞腫発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、14 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄でぶどう膜の障害等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 14 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（胃腫瘍の再評価については[14. (7)⑨]参照、胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍発生機序については[14. (7)]参照）（参照 5、9、12）

<sup>6</sup> アラクロール及び類似物質ブタクロールで認められた胃腫瘍について、一貫性のある診断を実施し、腫瘍がどのような細胞を起源としたものか明らかにするために、病理学専門家によるパネルミーティングが開催された（2009 年 5 月）。ミーティングでは既存の HE 染色、NSE 染色及びクロモグラミン A 染色標本を用い、アラクロール及びブタクロールにおける長期試験で認められた胃腫瘍について再評価が実施された[11. (2)及び(4)並びに 14. (7)]。

表 13 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
126 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、脾比重量増加</li> <li>・白内障、網膜変性、虹彩萎縮</li> <li>・膀胱移行上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜混濁</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・白内障、網膜変性、虹彩萎縮</li> <li>・肝細胞細胞質層状構造</li> <li>・小葉中心性肝細胞壊死</li> <li>・肝表面 (Dimpling of liver surface) の陥凹</li> <li>・膀胱移行上皮過形成</li> </ul>
42 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞細胞質すりガラス様変性</li> <li>・肝細胞細胞質層状構造</li> <li>・小葉中心性肝細胞壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・肝細胞細胞質すりガラス様変性</li> </ul>
14 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加</li> <li>・ぶどう膜の障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡率増加 (42 mg/kg 体重/日投与群を除く)</li> <li>・飲水量減少</li> <li>・ぶどう膜の障害</li> </ul>

表 14 腫瘍性病変の発生頻度 (全動物)

投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	0	14	42	126	0	14	42	126
腺胃 検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	49
平滑筋腫	0	0	0	1	0	0	0	1
骨肉腫	0	0	0	3	0	0	0	4
胃腺癌	0	0	0	2	0	0	0	1
悪性混合胃腫瘍	0	0	0	11**	0	0	1	17**
鼻腔 検査動物数	46	46	41	42	49	47	45	48
腺腫(呼吸上皮)	0	0	10**	23**	0	0	4*	10**
腺癌(呼吸上皮)	0	0	1	0	0	0	1	0
甲状腺 検査動物数	48	50	49	50	49	44	46	49
ろ胞腺腫	1	0	1	11**	0	0	2	2
ろ胞腺癌	0	0	0	2	0	0	0	2

Fisher の直接確率法、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01

表 15 パネルミーティングの再評価による胃腫瘍診断名及び発生頻度

投与群(mg/kg 体重/日)	雄				雌			
	0	14	42	126	0	14	42	126
胃:検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	49
・限局性粘膜過形成を伴った胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0
・神経内分泌細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
腺胃腫瘍発生動物数	0	0	0	15**	0	0	1	23**
・骨肉腫	0	0	0	1#	0	0	0	2#
・悪性混合胃腫瘍	0	0	0	4#	0	0	1#	1#
・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	10*	0	0	0	20**

注) 8例については再評価できなかったため、オリジナルの診断名で分類した。

# : 再評価できず、オリジナルの診断名で分類

Fisher の直接確率検定法 \* : p<0.01、\*\* : p<0.001



(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験② (ラット)

先に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)[12.(2)]において雌雄とも無毒性量が設定できなかったため、Long-Evansラット(一群雌雄各50匹)を用いた混餌(原体:0、0.5、2.5及び15 mg/kg体重/日)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験(2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の追加試験)が実施された。

15 mg/kg体重/日投与群の雌で死亡率増加傾向及びぶどう膜変性が認められた。病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として、15 mg/kg体重/日投与群の雌雄で鼻粘膜下腺過形成及び鼻腔の炎症が認められた。

鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃の腺癌の発生頻度については、表16に示されている。中間用量群である2.5 mg/kg体重/日投与群の雄1例に胃の腺癌が認められたが、高用量群(15 mg/kg体重/日)では同腫瘍の発生はなく、また、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①[11.(2)]の低用量群(14 mg/kg体重/日)で認められなかったことから、投与に関連しないと考えられた。また、2.5 mg/kg体重/日投与群の雌1例で呼吸上皮腺腫が認められたが、同群では鼻腔の炎症又は過形成が認められないことから、投与に関連しないと考えられた。

本試験において、15 mg/kg体重/日投与群の雌雄で鼻腔の腫瘍等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照5、9)

表16 鼻腔呼吸上皮腺腫及び胃腺癌の発生頻度(全動物)

投与群(mg/kg体重/日)	雄				雌			
	0	0.5	2.5	15	0	0.5	2.5	15
検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	49
鼻腔呼吸上皮腺腫	0	0	0	11**	0	0	1	9**
胃腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率法、\*\* : p<0.01

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③ (ラット)

先に実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①[12.(2)]において雌雄で認められた腫瘍及び眼病変について、回復効果及び潜伏期間を検討するため、Long-Evansラット(投与群:雌雄各100匹、対照群:雌雄各6匹)を用いた最長2年間混餌(原体:0及び126 mg/kg体重/日)投与による慢性毒性/発がん性併合試験(追加試験)が実施された。各試験群及び試験条件は表17に示されている。

表17 試験群及び試験条件

試験群	試験条件	個体数
I群	試験終了時まで検体を混餌投与。8~24か月後に死亡又はと殺した動物	雄70匹、雌31匹
II群	試験開始時から8か月後まで検体を混餌投与。混餌投与開始5~8か月後に死亡又はと殺した動物	雄10匹、雌20匹
III群	試験開始から5~6か月間混餌投与後、試験終了時まで基礎飼料を給餌した動物	雄20匹、雌49匹

I～III群の死亡率は表 18 に示されている。

I 群の雌は、III群の雌に比べて、体重増加抑制が認められた。

I 群雄において同系統の背景データと比較して副腎、肝及び甲状腺絶対重量の増加が認められた。雌は背景データが少なく、比較できなかった。

各試験群で認められた病理所見は、表 19 に示されている。

III群の雌雄で眼の病変が認められたことから、アラクロール投与による眼の変化は、投与を停止しても回復しないことが示唆された。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変として、III群の雌の約半数、I 群の雌全例に眼の網膜症が認められた。雄では、眼の病変に関しては雌より罹患率が低かった。I 群及びIII群の雌雄で骨髄球系細胞過形成が、I 群の雄及びIII群の雌雄で変異肝細胞巣及び鼻甲介粘膜下腺過形成等も認められた。

腫瘍の発生頻度は表 20 に示されている。I 群では雌雄とも腺胃の癌肉腫が認められたことから、腺胃の腫瘍は長期投与によって発生したものと考えられた。また、甲状腺腺腫及び腺癌も、投与期間の長期化により発生が増加すると考えられた。

また、胃腫瘍に関するパネルミーティングによる再評価結果は表 21 に示されている。(参照 5、9、12)

表 18 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験③ (ラット) における死亡率

	雄			雌		
	I 群	II 群	III 群	I 群	II 群	III 群
個体数 (匹)	70	10	20	31	20	49
死亡率 (%)	74	—	70	87	—	67

表 19 各群で認められた病理所見 (非腫瘍性病変)

投与量	試験群	雄	雌
		126 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼両眼房への血漿の漏出</li> <li>・鼻粘膜下腺増生、前胃及び膀胱粘膜の増生</li> <li>・甲状腺濾胞上皮のう胞/腺腫様のう胞</li> </ul>
	II 群	・眼変性性病変	・眼変性性病変
	III 群	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> <li>・肝変異肝細胞巣</li> <li>・鼻粘膜下腺の増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼変性性病変</li> <li>・肝退色、変性巣及び腫瘤</li> <li>・胃及び鼻の腫瘤</li> <li>・甲状腺肥大</li> <li>・鼻粘膜下腺の増生</li> </ul>

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験③(ラット)における腫瘍の発生頻度

		I群				III群			
		雄		雌		雄		雌	
投与量 (mg/kg 体重/日)		0	126	0	126	0	126	0	126
鼻腔/ 鼻 甲 介	検査匹数	4	61	4	25	4	17	4	46
	乳頭状腺腫	0	42*	0	11	0	10	0	19*
	腺癌	0	7	0	2	0	0	0	1
胃	検査匹数	4	68	4	31	4	20	4	48
	腺胃腫瘍発動物数	0	3	0	19*	0	0	0	1
	混合癌肉腫 (Mixed Carcinosarcoma)	0	2	0	6	0	0	0	0
	退形成肉腫 (Anaplastic Sarcoma)	0	1	0	1	0	0	0	0
	腺癌	0	0	0	3	0	0	0	0
	平滑筋肉腫	0	0	0	3	0	0	0	0
	未分化的肉腫	0	0	0	5	0	0	0	0
未分化の癌	0	0	0	1	0	0	0	1	
甲 状 腺	検査匹数	4	68	4	31	4	10 <sup>1)</sup>	4	49
	ろ胞腺腫	1	8	0	4	1	1	0	2
	ろ胞腺癌	0	10	0	0	0	1	0	2

Fisherの直接確率法 \* : p<0.05

1) : 甲状腺小胞状腺癌に関しては、検査匹数は20例

表 21 パネルミーティングの再評価による胃腫瘍診断名及び発生頻度

		雄		雌	
投与量 (mg/kg 体重/日)		0	126	0	126
I 群	再評価動物数 <sup>1)</sup>	0	3	0	17*
	・悪性神経内分泌細胞腫	0	3	0	17*
III 群	再評価動物数	0	0	0	1
	・悪性神経内分泌細胞腫	0	0	0	1

Fisherの直接確率法 \* : p<0.05

注) 1) : I群又はIII群において胃に腫瘍が認められた個体のうち、パネルミーティングによる再評価に供された動物数。I群の126 mg/kg 体重投与群の雌で、未分化の肉腫と診断されたうち2例は、再評価に供されなかった。

#### (5) 18か月間発がん性試験(マウス)①

ICR マウス(一群雌雄各60匹)を用いた混餌(原体:0、100、400及び1,600 ppm)投与による18か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。肺の細気管支・肺胞腺腫が400 ppm投与群の雄において統計学的に有意な増加を示した。しかし、1,600 ppm投与群の雄では発生頻度に対照群と有意な差は認められなかったため、用量相関性は認められなかったことから、400 ppm群に

おける増加は、検体投与によるものとは考えられなかった。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、1,600 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (16.4 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (90.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 5、9)

表 22 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・鼻甲介嗅上皮好酸性化</li> <li>・慢性腎炎</li> <li>・腎尿細管上皮鉍質沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・胸骨線維性骨異栄養症</li> </ul>
400 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	400 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

#### (6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、26、78 及び 260 mg/kg 体重/日) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、78 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加が、260 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 26 mg/kg 体重/日、雌で 78 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 9)

表 23 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
260 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・飲水量増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
78 mg/kg 体重/日以上	・腎絶対及び比重量増加	78 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なし
26 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

## 1.2. 生殖発生毒性試験

### (1) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雄各 12 匹、雌 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、3、10 及び 30 mg/kg 体重/日) 投与による 3 世代繁殖試験が実施された。各世代とも 2 回交配及び出産させ、2 回目の出産による児動物 (F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>) を次世代の親動物とした。

親動物では、死亡率、体重変化に検体投与の影響は認められなかった。30 mg/kg 体重/日投与群の雄 (F<sub>2</sub> 世代) で腎絶対及び比重量増加並びに慢性腎炎増加が、同群の雌で卵巣絶対重量及び対脳重量比の減少 (P 世代) 並びに腎絶対重量増加 (F<sub>2</sub> 世代) が認められた。

児動物では、30 mg/kg 体重/日投与群 (F<sub>3b</sub> 世代雄) において腎比重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雌雄及び児動物で 10 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 9)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、50、150 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 400 mg/kg 体重/日投与群で死亡 (4 例)、肛門及び生殖器周辺の被毛のもつれ、着色、脱毛、鼻口部及び前肢の乾性赤色物質、軟便並びに体重増加抑制が認められた。

胎児では 400 mg/kg 体重/日投与群で初期及び後期胚吸収の軽微な増加による平均着床後死胚数の軽微な増加並びに平均生存胎児数減少が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、9)

## (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、50、100 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、9)

## 13. 遺伝毒性試験

アラクロール (分析用標準品及び原体) の遺伝毒性に関しては、標準的な試験を始め、多くの種類の試験が実施されており、結果は表 24 に示されている。DNA 傷害誘発性に関しては、枯草菌を用いる試験で陰性、*in vivo/in vitro* の UDS 試験においても総合判断として陰性、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、DNA に直接傷を付けるものではないものと考えられた。細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる HGPRT 試験の結果は陰性であり、遺伝子突然変異誘発性はないものと考えられた。一方、*in vitro* における染色体異常誘発性に関しては、複数の試験で陽性が確認された。ただし、ラット及びマウスを用いて、最大耐量まで実施された、*in vivo* における染色体異常誘発性を検出する試験系においてはすべて陰性であり、*in vitro* で観察された染色体異常誘発が生体内で起こるとは考え難い。また、鼻部腫瘍が遺伝毒性に起因するとも考え難い。以上を総合的に判断すると、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 5、9)

表 24 遺伝毒性試験概要 (分析用標準品及び原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	DNA 修復試験*	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/1 <sup>o</sup> スク	陰性
	復帰突然変異試験*	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7 <sup>o</sup> レート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	50~5,000 µg/7 <sup>o</sup> レート (+/-S9) ラット、マウス、サル nasal turbinate S9 使用	陰性
	遺伝子突然変異試験 (HGPRT 遺伝子座)	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	① 15~200 µg/mL (+S9 2%) 15~150 µg/mL (-S9) ② 30~330 µg/mL (+S9 5%)	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/LL)	① 5~20 µg/mL (+/-S9) ② 20~80 µg/mL (+/-S9) マウス S9	陽性
		チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO)	1.25~20 µg/mL (+/-S9)	陽性
		ヒトリンパ球	1~40 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	1~20 µg/mL	陽性
		ヒトリンパ球	① 1~20 µg/mL (-S9) ② 40~320 µg/mL (+/-S9) 動物由来 S9	陽性
		ヒトリンパ球	5~20 µg/mL	陽性
ヒトリンパ球		1~20 µg/mL	陽性	
in vitro / in vivo	UDS 試験	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 3 匹)	50、200、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陽性 <sup>1)</sup>
	UDS 試験*	Fischer ラット (肝細胞) (一群雄 5 匹)	50、200、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 2 及び 12 時間後にと殺)	陰性 <sup>2)</sup>
in vivo	小核試験	Long-Evans ラット (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (処理 24、48 及び 72 時間後にと殺)	陰性
		ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (処理 24 及び 48 時間後にと殺)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
染色体異常試験	SD ラット (骨髓細胞) (一群雌雄各 24 匹)	100, 330, 1,000 mg/kg 体重 (単回経口投与) (投与 6、12 及び 24 時間 後にと殺)	陰性
コメット アッセイ	Wistar ラット (鼻部上皮細胞) (雄、使用匹数不明)	126 mg/kg 体重/日 (1週間混餌投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下 (特に記載の内場合はラット肝)

\* : 分析用標準品を用いて試験が実施された。他の試験は原体が用いられた。

1) 1,000 mg/kg 体重投与群で UDS が誘発されたが、LD<sub>50</sub> 値に相当する用量群であり、動物個体差が大きく、また用量相関性も認められなかった。

2) 1,000 mg/kg 体重投与群では、個々のラット数例においては、弱い UDS 反応が誘発された可能性があった。

代謝物[19]、[24]、[25]、[26]、[27]、[33]、[34]、[35]、[39]、[48]、[55]、[57]、[59]並びに代謝中間体[31]及び A の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物[27]のマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。代謝物[27]、[35]及び代謝中間体 A は、細菌を用いた復帰突然変異試験において、*S. typhimurium* TA100 株に対し代謝活性化存在下及び非存在下で復帰突然変異誘発性を示した。代謝中間体 A は最高濃度で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であった。また、ラットの尿中の主要代謝物である代謝物[27]及び[35]についても、非常に高用量で溶媒対照の 2 倍程度の弱い陽性反応であったこと、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物ではなかったこと、原体では陰性の結果であったこと等、これらの代謝物等に関して、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。代謝物[19]及び代謝中間体[31]は、細菌を用いた復帰突然変異試験において弱陽性の結果となっているが、アカゲザルによる体内運命試験では尿中の主要代謝物としては検出されていないこと、原体の結果等から、これらの代謝物では、生体にとって特段問題となる遺伝毒性があるとは考えがたい。その他の代謝物の試験結果はすべて陰性であった。(参照 5、9)

表 25 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

試験		対象	処理濃度	結果
代謝物[19]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100, TA1535 株)	20~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9) マウス nasal turbinate S9 使用	弱 陽性
代謝物[24]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[25]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[26]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[27]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄 5 匹)	1,250 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (投与 24 及び 48 時間後に と殺)	陰性
代謝物[33]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[34]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[35]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
代謝物[39]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[48]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[55]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[57]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝物[59]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陰性
代謝中間体 [31]	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535 株)	20~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9) マウス nasal turbinate S9 使用	弱 陽性
代謝中間体 A	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100 株)	10~10,000 µg/l <sup>a</sup> V- (+/-S9)	陽性 <sup>2)</sup>

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) TA100 に対し、代謝活性下系存在下及び非存在下で陽性

2) TA100 に対し、代謝活性下系存在下最高用量のみで陽性



#### 14. その他の試験

##### (1) 全身オートラジオグラフィによる検討

アラクロールの組織中の局在及び蓄積性について種差を検討する目的で、全身オートラジオグラフィを実施した。

##### ① ラット、マウス及びサル

Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）、ICR マウス（一群雌 2 匹）及びリスザル（一群雄 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 7、70 若しくは 700 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は Long-Evans ラット（一群雌 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール（乳剤に調製）を 7 若しくは 70 mg/kg 体重で単回経皮投与して、全身オートラジオグラフィが実施された。

経口投与群では、投与 24 時間後にはどの動物においても、血液中に放射能が存在し、ラット及びマウスで放射能の残存が認められた組織は、肝臓、腎臓、鼻毛、体毛、口唇部、舌の表面、歯外面及び歯根、眼窩周囲脂肪並びに眼窩周囲のハーダー腺であった。また、ラット及びマウスで腸及び鼻甲介に放射能の蓄積が認められたが、ラットにおいて特に顕著であった。投与 120 時間後には、血液中にラット及びマウスでは放射能が存在したが、サルでは検出されなかった。サルではラット及びマウスよりも組織中放射能濃度は低く、排泄が速やかに排泄率が高いことが示唆された。

経皮投与群では、経口投与群のラットと放射能の分布の違いは認められなかった。（参照 5、9）

##### ② ラット及びハムスター

アラクロールの鼻部への局在を検討するために、Long-Evans ラット、SD ラット、Fischer ラット及びゴールデンハムスター（いずれも一群雌 2 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]アラクロールを 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィが実施された。

投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は表 26 に示されており、ラットでは系統により僅かな差が認められた。また、ゴールデンハムスターでは、主要排泄経路は尿中であった。

ラットでは、投与 24 時間後には、肝臓、肺、心臓、腎臓、副腎及び脾臓で放射能濃度が高く、また、放射能が鼻部に局在することが認められた。局在化は、Long-Evans ラットで最も顕著であり、SD ラット及び Fischer ラットでは Long-Evans ラットほどではなかった。

投与 120 時間後には、肝臓、腎臓、副腎、心臓及び肺で放射能濃度が高く、系統による差は認められなかった。SD ラット及び Fischer ラットでも鼻部への放射能の局在化が顕著となった。

ゴールデンハムスターでは、投与 24 時間後では糞、胃内容物、膀胱及び肝臓に放射能が分布し、投与 120 時間後では肝臓で放射能濃度が高かった。いずれの用量及び測定時期でも、鼻部組織への放射能の局在化は認められなかった。

（参照 5、9）

表 26 投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

動物	Long-Evansラット		SDラット		Fischerラット		ゴールデンハムスター	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
排泄率	34.6	46.7	37.6	46.8	44.2	35.6	65.9	13.8

③ ラット (代謝物 [24])

Long-Evans ラット (一群雌 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -[24] を 0.7 又は 7.9 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィが実施された。

投与 24 時間後に、放射能濃度が最も高かったのは鼻甲介であった。また、投与量にかかわらず、胃、腸、肝臓、腎臓、眼窩及びハーダー腺に放射能が検出された。投与 120 時間後においても、放射能の鼻甲介への局在化は顕著であった。(参照 5、9)

④ ラット及びマウス (代謝物 [19])

SD ラット及び ICR マウス (いずれも一群雌 2 匹) に  $^{14}\text{C}$ -[19] (ジエチルアニリン) を 7 又は 70 mg/kg 体重で単回経口投与し、全身オートラジオグラフィが実施された。

ラットでは、投与 24 時間後に、鼻部への放射能の局在化が顕著に認められた。また、腸内容物、舌表面、食道内壁、肝臓、腎臓、心臓、肺、ハーダー腺等で放射能濃度が高かった。胃内壁にも放射能の局在化が認められたが、70 mg/kg 体重投与群よりも 7 mg/kg 体重投与群でより顕著であった。

マウスでは、投与 24 時間後に、いずれの投与群でも鼻部への局在化は認められなかった。胆嚢、舌の表面、食道内壁、腸内容物、肝臓、胃の内容物及び内壁、心臓、肺並びに腎臓で放射能濃度が高かった。マウスでは、ラットに比べ、肝臓への局在化がより顕著であった。(参照 5、9)

(2) *in vitro* 代謝試験

アラクロールの代謝経路をより詳細に検討し、また代謝に関する種差を明確化する目的で、*in vitro* 代謝試験が実施された。

① ラット (肝臓及び腎臓)

ラット (系統不明) 腎から調製した S9 画分又は肝サイトソーム及びマイクロソーム画分を、アラクロール又はアラクロール代謝物存在下、37°C でインキュベートする試験が実施された。

反応の基質、反応系及び生成物は表 27 に示されている。(参照 9)

表 27 *in vitro* 代謝試験における基質、反応系及び生成物

基質	反応系	生成物
アラクロール	ラット肝サイトソール	[2]
	ラット肝マイクロソーム	[8]、[13]、[16]、[72]
	ラット肝マイクロソーム	[7]、[8]、[12]、[13]、[16]、[40]、[72]、[73]
代謝物[2]	ラット腎S9	[3]、[4]、[5]
代謝物[13]	ラット肝マイクロソーム	[19]
代謝物[19]	ラット肝マイクロソーム	[68]、[74]
代謝物[68]	ラット肝サイトソール	[20]、[75]
代謝物[24]	ラット肝マイクロソーム	[25]、[26]、[27]、[30]
代謝物[26]	ラット肝マイクロソーム	[27]、[43]

② ラット（反復及び単回投与による影響）

アラクロールを 0 及び 700 mg/kg 体重で単回経口投与したラット 0 及び 350 mg/kg 体重/日で 15 日間反復経口投与したラット（系統、性別及び匹数不明）よりそれぞれ調製した、肝サイトソール及びマイクロソーム画分を、アラクロール存在下、37°Cでインキュベートする試験が実施された。

単回投与群では、サイトソール画分の代謝反応速度が増加したが、マイクロソーム画分は代謝反応速度に投与の影響は認められなかった。

反復投与群では、サイトソール画分及びマイクロソーム画分とも、代謝反応速度が 1.5～2.1 倍増加した。

単回投与群及び反復投与群のラットの肝臓 GSH 濃度を測定したところ、単回投与群では対照群に比べやや減少した（対照群の約 58%）が、反復投与群では増加した（対照群の約 181%）。（参照 9）

③ ラット、マウス及びサル（肝臓及び腎臓）

Long-Evans ラット（雄 1 匹、雌 2 匹）、ICR マウス（雌雄各 1 匹）及びアカゲザル（雄 2 匹、雌 1 匹）から調製した肝サイトソール及び肝マイクロソーム画分を、アラクロール存在下、37°Cでインキュベートする試験が実施された。

肝サイトソール（GST が含まれる）による反応速度は、雌雄マウスで最も大きく（59.8～68.8 nmol/分/mg タンパク）、次いで雄ラット（54.2 nmol/分/mg タンパク）、雌ラット（24.2～24.3 nmol/分/mg タンパク）、雌雄サル（11.0～16.0 nmol/分/mg タンパク）の順であった。

肝マイクロソーム（CYP が含まれる）による反応速度は、ラットでは雄で 17.5 nmol/分/mg タンパク、雌で 1.1～1.2 nmol/分/mg タンパクと、性差が大きかった。最も速度が大きかったのは雌マウス（23.2 nmol/分/mg タンパク）で、次いで雄ラット、雄マウス（10.2 nmol/分/mg タンパク）、雌雄サル（5.5～9.7 nmol/分/mg タンパク）、雌ラットの順であった。

また、雄ラット及びサルから調製した腎 S9 画分を、アラクロール存在下でインキュベートした試験では、ラットとサルに種差は認められなかった。しかし、腎及び肝 S9 画分をアラクロール及びアセチル CoA 存在下でインキュベートした試験では、ラットでは肝臓、腎臓ともに高い活性を示したのに対し、サルで

は腎臓で僅かに活性を示し、肝臓ではほとんど活性がなかった。(参照9)

#### ④ ラット (肝臓、腎臓、肺、鼻部及び胃)

Long-Evans ラット (雄、匹数不明) から調製した肝臓、腎臓、肺、鼻甲介及び胃 (前胃及び腺胃) の S9、ミクロソーム及びサイトソーム画分を、アラクロール存在下、37°C でインキュベートする試験が実施された。

各組織における S9 画分 (GST が含まれる) 及びミクロソーム画分 (CYP が含まれる) によるアラクロールとの反応活性を比較したところ、肝臓及び鼻甲介組織においては活性が高かったが (S9 画分、NADPH 存在下での反応初速度が、肝臓及び鼻甲介でそれぞれ 3.25 及び 1.41 nmol/分/mg タンパク)、ほかの組織では有意な反応は認められなかった (反応初速度が <0.1 nmol/分/mg タンパク)。腎組織でのみ、アラクロールのグルタチオン抱合体を分解する GGT 活性が認められた。

また、肝臓及び鼻甲介における様々な基質を用いた反応速度が比較された。結果は表 28 に示されている。

[19] から [68] が生成される速度は、肝臓より鼻甲介で大きかった。このことから、[19] から [68] を生成する CYP 活性が鼻甲介において肝臓より高いことが示唆された。[68] は更に酸化を受け、活性中間体 2,6-ジエチルベンゾキノイミン (DEBQI、代謝物 [76]) が生成されることが知られている。(参照 5、9)

表 28 *in vitro* 代謝試験における肝臓及び鼻甲介の反応速度の比較

基質	生成物	画分	反応速度 (nmol/分/mgタンパク)	
			肝臓	鼻甲介
代謝物[8]	[7]	ミクロソーム	0.38	0.01
代謝物[68]	[46]	ミクロソーム	0.49	5.83
代謝物[13]	[19]	ミクロソーム	0.12	0.14
代謝物[19]	[68]	ミクロソーム	0.22	11.5
代謝物[24]	[27][35]	ミクロソーム	6.43	1.78
代謝物[68]	[20]	サイトソーム	0.16	0.02

#### ⑤ ラット及びマウス (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄 20 匹) 及び ICR マウス (雄 100 匹) から調製した肝臓及び鼻甲介のミクロソーム及びサイトソーム画分を、アラクロール存在下でインキュベートする試験が実施された。

鼻甲介組織では、アラクロールの酸化による [8] の生成、[13] 及び [24] からの [19] の生成、[19] からの [68] の生成に関しては、ラットでの反応初速度がマウスの 2.2~63.9 倍であった。

[68] は、主として [20] に代謝されて排泄されると考えられているが、[68] から [20] が生成される反応初速度は、マウスでは肝臓及び鼻部で同程度であったが、ラットでは肝臓での反応初速度が鼻部の 8 倍に達した。

以上から、ラットでは [76] の前駆体である [68] がマウスより多く生成し、さら

に肝臓では[20]に代謝され排泄されやすいが、鼻部では滞留する可能性が示唆された。(参照 5、9)

#### ⑥ ラット、マウス及びサル (肝臓)

Long-Evans ラット (雄)、ICR マウス (雌) 及びアカゲザル (雄 2 匹、雌 1 匹) から調製した肝切片 (0.2 mm 厚) を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール存在下 (0.05 及び 0.5 mM)、37°C で 4 時間インキュベートする試験が実施された。

試験開始後 2 時間のアラクロール代謝速度は、ラット、マウス及びサルでそれぞれ 0.17、0.19 及び 0.19 nmol/分/mg タンパクであった。0.05 mM 添加群では、試験開始後 2 時間で、ラット、マウス及び雄サルで 81~87% TAR、雌サルで 98% TAR のアラクロールが、試験開始後 4 時間では、全動物種で 94.7~99.4% TAR のアラクロールが、それぞれ代謝された。0.5 mM 添加群では、試験開始後 2 時間で、ラット、マウス、雄サル及び雌サルでそれぞれ 36.9、47.8、44.2 及び 53% TAR のアラクロールが、4 時間で 45.3~50.3% TAR のアラクロールが代謝された。

試験開始 4 時間後に、0.5 mM 添加群では、親化合物が 51.9~54.7% TAR 存在し、最も多い代謝物は、[8] (14.8~21.3% TAR) であったのに対し、0.05 mM 添加群では、親化合物は 3.1~5.9% TAR 存在し、最も多かったのは極性代謝物 (31.9~54.2% TAR) 及び 2 種類の未同定代謝物 (17.6~24.2 及び 6.7~13.4% TAR) であったことから、0.05 mM 添加群の方が、より広範に代謝されたと考えられた。代謝物[2]、[8]及び[13]は、生成量は異なるものの、0.5 及び 0.05 mM 添加群両方に存在した。

ラット、マウス及びサルで代謝物[2]の生成量は、それぞれ 7.8、16.0 及び 0.9% TAR、未同定代謝物 1 の生成量は、それぞれ 8.6、13.4 及び 6.7% TAR、極性代謝物の生成量は、それぞれ 32.2、31.9 及び 54.2% TAR であった。(参照 5、9)

#### ⑦ ラット及びサル (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄) 及びリスザル (雄 2 匹、雌 1 匹) から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソール及びマイクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>14</sup>C-[19]又は <sup>14</sup>C-[31]存在下、37°C でインキュベートする試験が実施された。

アラクロールのグルタチオン抱合化 (反応 1)、[31]の加水分解による[19]の生成 (反応 2)、[19]の水酸化による[68]の生成 (反応 3) に関して、ラット及びサルの反応速度が表 29 に示されている。また、ラットとマウスを比較した試験[1. (11)⑤]の結果も表 29 に示されている。

また、熱変性処理した肝臓及び鼻部のサイトソール画分を用いた試験では、アラクロールがグルタチオンと非酵素的に反応した。

本試験及びラット及びマウスの比較試験[1. (11)⑤]の結果より、[31]から[19]を経由した[68]の生成速度を推定したところ、ラット鼻部組織でマウス鼻部組織の 38 倍、サル鼻部組織の 30 倍と算出された。この結果から、アラクロールから[76]が生成される速度が、ラットにおいてマウス及びサルよりも特異的に高いことが示唆された。また、サルでは[76]生成量が少ないために、ラットで観察された鼻部の腫瘍発生機序が霊長類には当てはまらないと考えられた。(参照 5、9)

表 29 ラット及びサル、の肝臓及び鼻部の反応速度の比較

反応	組織	反応初速度 (nmol/分/mgタンパク)		ラット/サル比	ラット/マウス比*
		ラット	サル		
反応1	肝臓	19.5	4.98	3.9	0.5
	鼻部	3.43	0.03	114	0.8
反応2	肝臓	0.170	0.189	0.9	2.2
	鼻部	0.008	0.002	4.0	20.0
反応3	肝臓	0.802	0.268	3.0	0.3
	鼻部	1.54	0.20	7.6	1.9

注) \*: ラット及びマウスの比較試験 [1. (11)⑤] から得られた値

### ⑧ ラット及びヒト (肝臓及び鼻部)

Long-Evans ラット (雄) 及びヒト (死亡した男性及び女性) から調製した肝臓及び鼻甲介のサイトソーム及びミクロソーム画分を、[phe-<sup>14</sup>C]アラクロール、<sup>14</sup>C-[13]、<sup>14</sup>C-[19]又は <sup>14</sup>C-[31]存在下、37°Cでインキュベートする試験が実施された。

ラット及びヒトの肝臓及び鼻甲介における GST 及び CYP の酵素活性を測定した。両酵素とも、ヒトでは鼻甲介よりも肝臓で活性が高かった。ヒトとラットの比較では、GST は、肝臓及び鼻甲介とも、ヒトとラットでほぼ同等の活性を示した。CYP は、ヒトの方が低く、肝臓ではラットの 5.3%、鼻甲介ではラットの 0.15%であった。

アラクロールのグルタチオン抱合化、[31]の加水分解による[19]の生成、[13]の加水分解による[19]の生成、[19]の水酸化による[68]の生成に関して、ラット及びヒトの反応速度を比較した場合、いずれもヒトよりラットで大きかった。特に、鼻甲介におけるアラクロールのグルタチオン抱合化に関しては、ラット/ヒト比が 33、[19]から[68]の生成に関しては、ラット/ヒト比が 130 であった。それ以外の反応初速度は、ラット/ヒト比が 4.0~7.5 であった。

本試験の結果より、鼻部組織における、[31]から[19]を経由した[68]の生成速度を推定したところ、ラット/ヒト比は 753 と算出された。また、ラットとマウス又はサルとの比較試験 [1. (11)⑤及び⑦]の結果と併せ、アラクロールから[68]が生成される速度を推定したところ、ラット/マウス比、ラット/サル比及びラット/ヒト比は、それぞれ 30、3,480、24,500 と算出された。(参照 5、9)

### ⑨ ラット及びヒト (鼻部、代謝物[33])

SD ラット (雄 24 匹) から調製した肝臓及び鼻部組織のミクロソーム画分、ヒト (12 例) より調製した鼻部組織の S9 又はミクロソーム画分を、<sup>14</sup>C-[33]存在下 (0.025 mM)、37°Cで 4 時間インキュベートする試験が実施された。

鼻部組織のミクロソーム画分によって <sup>14</sup>C-[33]は代謝され、[33]のパラヒドロキシ誘導体が生成された。ラット肝臓、ヒト鼻部組織では、代謝物は検出されなかった。(参照 9)

### (3) 血液との相互作用

#### ① 各血液画分におけるアラクロール分布 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雄 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロール及び <sup>13</sup>C-アラクロールの混合物を 7.4 若しくは 780 mg/kg 体重で単回経口投与し、8.04 若しくは 852 mg/kg 体重で単回経皮投与し、又は 219 mg/kg 体重/日で反復経口投与 (1 日 1 回、10 日間) して、各血液画分におけるアラクロールの分布が検討された。

単回経口及び経皮投与群では、投与 1 時間後より血液中に放射能が認められ、単回経口投与群では、投与 6~24 時間後に血漿及び血球中で C<sub>max</sub> に達し、その後血漿中の放射能濃度は減少した。C<sub>max</sub> は投与量とほぼ比例関係にあった。単回経皮投与群では、血漿中の放射能濃度は減少せず、皮膚からの吸収が持続していることが示唆された。いずれの投与群も、血漿中より血球中の放射能濃度が高く、また、血球中の放射能濃度は減少が認められなかった。反復経口投与群では、初回投与 240 時間後に血漿中で C<sub>max</sub> に達した後、血漿中放射能濃度は減少したが、血球中放射能濃度は減少しなかった。(参照 9)

#### ② 各血液画分におけるアラクロール分布 (ラット、マウス、サル及びヒト)

アラクロールを投与した Long-Evans ラット、マウス、サル及びヒト (ラット及びマウスの系統、サルの種、性別、例数、アラクロール投与法等詳細不明) の血液を分画し、各画分における放射能の存在比率を検討された。

結果は表 30 に示されている。

ラットのヘモグロビンでは、ほかの動物種と比べ特異的にアラクロールの結合量が多いことが示された。(参照 9)

表 30 ラット、マウス、サル及びヒト血液の各画分ごとの放射能存在比率 (%)

	ラット	マウス	サル	ヒト
血漿画分	19.5	58.3	45.5	60.9
血漿のヘキササン抽出物	0.1	0.3	1.8	0.6
洗浄食塩水中	19.8	23.4	28.4	20.3
可溶性ヘモグロビン画分	55.3	15.9	19.8	15.8
細胞膜片	5.3	1.5	4.6	2.3

注) 血液中の全放射能に対する、各画分における放射能存在比率

#### (4) 復帰突然変異試験 (ラット尿)

Long-Evans ラット (一群雌 20 匹) にアラクロールを単回強制経口投与 (純度 99.7% : 0 及び 700 mg/kg 体重、溶媒 : コーン油) し、投与後 24 時間採取した尿を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また陽性対照として、2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) を単回静脈内投与したラットの尿を検体とした試験も実施された。

試験の概要は表 31 に示されている。

試験 I では、代謝活性化系 (S9) 及び抱合体分解酵素系 (β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ) の存在下及び非存在下について試験を実施し、試験 II では、ヒスチジン (0.2 及び 0.3 mM) 添加区を設けてヒスチジンの影響が検討された。

試験 I 及び II の結果、アラクロール投与ラットの尿の復帰突然変異誘発性は陰性であった。2-AAF 投与ラットの尿は、TA98 株に対し、復帰突然変異誘発性陽性を示した。(参照 9)

表 31 復帰突然変異試験概要 (ラット尿)

試験	投与検体 (投与量)	動物数	対象	尿処理量
I	アラクロール (700 mg/kg 体重)	雌 4 匹	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	5~500 μL/プレート
	2-AAF (20 mg/kg 体重)	雌 2 匹		
	溶媒: コーン油	雌 4 匹		
II	アラクロール (700 mg/kg 体重)	雌 20 匹		

#### (5) 復帰突然変異試験 (ラット胆汁)

胆管カニューレを挿入した Long-Evans ラットにアラクロールを単回静脈内 (純度 99%以上: 0 及び 70 mg/kg 体重、溶媒: 80%エタノール水溶液) 投与し、投与後 3 時間採取した胆汁を検体として、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。また、陽性対照として、2-AAF を単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) したラットの胆汁を検体とした試験も実施された。

試験の概要は表 32 に示されている。

試験は、代謝活性化系 (S9) 及び抱合体分解酵素系 (β-グルクロニダーゼ/スルファターゼ) の存在下及び非存在下において実施された。

本試験の結果、アラクロール投与ラットの胆汁は、復帰突然変異誘発性陰性であった。2-AAF 投与ラットの胆汁は、TA98 株に対し、復帰突然変異誘発性陽性を示した。(参照 9)

表 32 復帰突然変異試験概要 (ラット胆汁)

投与検体 (投与量)	動物数	対象	胆汁処理量
アラクロール (70 mg/kg 体重)	雌 4 匹	<i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株)	①TA98, TA100: 10~200 μL/プレート
2-AAF (5 mg/kg 体重)	雌 2 匹		②TA98, TA100
溶媒: 80%エタノール水溶液	雌 3 匹		TA1535, TA1537: 100, 200 μL/プレート

#### (6) 肝毒性及び細胞増殖に対する影響 (ラット)

ラットにアラクロールを急性投与した後の肝毒性、細胞増殖及び肝臓のグルタチオン (GSH) 濃度への影響を検討するために、Fischer ラット (一群雄 5 匹) にアラクロールを単回強制経口 (分析用標準品: 0, 50, 200, 500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) 投与し、投与 12 時間後の肝及び血清を試料として、試験が実施された。

50 mg/kg 体重以上投与群で、肝 GSH 濃度及び非タンパクスルフヒドリル濃度がそれぞれ対照群の 44~90 及び 36~70%に減少した。1,000 mg/kg 体重投与群では、血清中 ALT, AST 及び LDH が増加し、500 mg/kg 体重投与群でも増加傾向が認められた。

肝組織における細胞増殖活性を、増殖性細胞核抗原 (PCNA) 免疫染色の標



識率を指標に測定したところ、増殖活性の有意な増加は認められなかった。

肝の病理組織学的検査においては、50 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞空胞化が、500 mg/kg 体重以上投与群で肝細胞質の好酸球増加、肝細胞変性/壊死等の病変が認められた。

本試験における肝毒性に関する個々の動物間の変動は、Fischer ラットを用いた UDS 試験 [14.] における動物間の変動と類似していたため、Fischer ラットで認められた弱い UDS 反応は、肝毒性に関連する可能性が示唆された。(参照 9)

### (7) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験

#### ① 二段階発がん試験 (ラット)

ラットの胃 (腺胃胃底腺領域) における腫瘍発生に関して、アラクロールのプロモーション作用を検討するために、Long-Evans ラット (一群雌雄各 20 匹) を用い、*N*-メチル-*N*'-ニトロ-*N*-ニトロソグアニジン (MNNG: 150 mg/kg 体重) 又は DMSO (5 mL/kg 体重) を単回強制経口した後、アラクロール (原体: 0、15 及び 126 mg/kg 体重/日) 又はカテコール (8,000 ppm) を 1 年間混餌投与する二段階発がん試験が実施された。

試験群構成は表 33 に示されている。また、単回経口投与せず、基礎飼料を 1 年間給餌した群を N2 群とした。

表 33 二段階発がん試験 (ラット) の試験群構成

単回経口投与検体	MNNG			DMSO	—	
投与量	150 mg/kg 体重			5 mL/kg 体重		
混餌投与検体	—	アラクロール		カテコール	基礎飼料のみ	
混餌投与量	—	15 mg/kg 体重/日	126 mg/kg 体重/日	8,000 ppm	126 mg/kg 体重/日	
群の名称	N	T1	T2	P	T3	N2

試験期間中 14 例が死亡したが、そのうち 10 例に胃の腫瘍が認められ、その 10 例中 4 例には腺胃に影響が認められた。

T2 及び T3 群の雌雄で眼の混濁が認められ、雄より雌で顕著であった。T3 群の雄を除き、全投与群で腹部の腫大が認められ、この所見が認められたラットすべてで、胃又は腸において巨大な又は多数の腫瘍が認められた。P、T2 及び T3 群雌雄で体重増加抑制が認められた。

血清中ガストリン濃度を測定したところ、T3 群の雌雄で対照群に比べ増加し、雄で対照群の約 7 倍、雌で対照群の約 18 倍であった。

胃液分泌量、pH 及び胃酸分泌速度を測定したところ、T3 群の雌雄で胃液分泌量の減少、胃酸分泌速度の減少が認められた。同群の雌で胃液 pH の上昇が認められたが、対照群と統計的に有意な差はなかった。

肉眼的病理検査では、N、T1、T2 及び P 群で前胃腫瘍の発生頻度が増加した。各群で認められた胃の腫瘍の発生頻度は表 34 に示されている。

本試験の結果より、アラクロールはプロモーション作用を示すことが明らか

となった。このプロモーション作用は、126 mg/kg 体重/日投与群にのみ認められ、15 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。アラクロールのみ混餌投与した群では、腺胃の腫瘍は認められなかった。また、この試験よりアラクロールは神経内分泌細胞だけでなく、胃粘膜上皮の腫瘍も増加させる可能性が示唆された。(参照 9)

(胃粘膜萎縮については [14. (7)⑨] 参照)

表 34 各群で認められた胃の腫瘍の発生頻度

投与群	N		T1		T2		P		T3	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胃底腺領域:										
腺腫/腺癌/未分化癌	1	0	0	0	6	12	0	1	0	3
混合腺腫	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
扁平上皮細胞乳頭腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
幽門腺領域:										
腺腫/腺癌	0	0	3	0	3	4	16	13	0	0
前胃:										
扁平/基底細胞腫瘍#	9	9	12	9	19	14	19	20	0	0
線維腫/線維肉腫	1	0	0	1	0	1	0	4	0	0
平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
担腫瘍動物数										
腺胃 (胃底腺領域)	1	0	0	0	6*	14*	0	2*	0	4
前胃	9	9	12	10	19**	15**	19**	20**	0	0

注) #: 前胃にみられる 1 個以上の下記の腫瘍を含む:

扁平上皮乳頭腫、扁平上皮癌、原位置における癌、未分化癌及び基礎細胞癌

Fisher 直接法、片側検定 \*:  $p \leq 0.05$  \*\*:  $p \leq 0.01$

## ② 甲状腺ホルモンに対する影響 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、雌雄で甲状腺ろ胞腺腫及び腺癌の発生増加が認められたので、アラクロールの甲状腺ホルモンに対する影響を検討するために、Long-Evans ラット (一群雄 14 又は 20 匹) にアラクロールを 120 日間混餌 (原体: 0 及び 114~157 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。また、一部のラットでは、60 日間混餌投与後に 60 日間基礎飼料を給餌し、回復群とされた。

体重に検体投与の影響は認められなかった。

投与開始 7 日後以降試験終了時 (投与開始 120 日後) まで、アラクロール投与群で肝絶対重量の増加が、14 日後以降で甲状腺絶対重量の増加 (対照群の 121~126%) が認められた。この間、血清 TSH が有意に上昇 (対照群の 139~209%) していた。また、血清  $T_3$  値は増加 (対照群の 109~138%、投与開始 28 日後のみ対照群の 101%) したが、血清中  $T_4$  は一定の傾向を示さなかった。

回復群では、肝絶対重量、 $T_3$ 、 $T_4$  及び TSH は対照群と同等に回復したが、甲状腺絶対重量は対照群より増加していた (対照群の 115%)。

肝 UDPGT 活性を測定したところ、アラクロール投与により活性の増加が認められた。 $p$ -ニトロフェノールを基質とした場合は、試験期間を通じて有意に

増加（対照群の 138～285%）していた。T<sub>4</sub>を基質とした場合は、試験期間を通じて対照群より高かった（対照群の 117～194%）ものの、有意差は投与開始 14 及び 28 日後にのみ認められた。回復群ではいずれの基質を用いた場合でも、活性は対照群と同等であり、又は減少し、有意差は認められなかった。

甲状腺の病理組織学的検査では、アラクロール投与群で甲状腺ろ胞細胞上皮過形成又は肥大性の変化が認められた。これらの変化は投与開始 14 日後以降観察され、投与開始 28 日後に最も高頻度に認められたが、投与開始 60 及び 120 日後には徐々に減少した。回復群でも軽度の変化が認められた。

本試験より、アラクロール投与による甲状腺腫瘍発生には、UDPGT 活性の増加による甲状腺ホルモンの代謝促進に伴う血中 TSH 値の上昇が関与していることが示唆された。（参照 5、9）

### ③ 細胞増殖に対する影響（ラット及びマウス）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験[11. (2)]において、腺胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍が認められたので、アラクロールの細胞増殖に対する影響を検討するため、Long-Evans ラット（雌、匹数不明）にアラクロール（原体）を 60 日間混餌投与する試験が実施された。また、アラクロール投与により、ラットでは鼻腔に腫瘍が誘発されるが、マウスでは発がん性が認められなかったため、ラットと比較するために、ICR マウス（雌、匹数不明）にアラクロールを 60 日間混餌投与する試験も実施された。

試験群及び試験条件は表 35 に示されている。

表 35 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

試験群	試験動物	投与量 (mg/kg 体重/日、混餌投与)	投与期間
I	Long-Evans ラット (雌)	0、1、126、252	60 日間
II	Long-Evans ラット (雌)	0、0.5、2.5、15、42、126	
III	ICR マウス (雌)	0、26、78、126、260	

鼻甲介、肝臓、腺胃及び甲状腺（試験 II 及び III では鼻甲介のみ）について、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを指標とした細胞増殖活性を測定した。

試験 I では、アラクロール投与開始 10 日後に、全投与群で鼻甲介の増殖活性の増加が認められたが、投与開始 30 及び 60 日後には、アラクロール 1 mg/kg 体重/日投与群は対照群と同等であり、126 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群より細胞増殖活性が増加した。肝臓では、アラクロール投与開始 1 日後には 126 mg/kg 体重/日投与群で、投与開始 10 日後には全投与群で、それぞれ細胞増殖活性増加が認められたが、投与開始 30 日以降は、投与群と対照群の細胞増殖活性は同等であった。腺胃では、アラクロール投与開始 10 日後以降、252 mg/kg 体重/日投与群で細胞増殖活性増加が認められた。甲状腺では、対照群のデータが変動が大きく、アラクロールの影響を判定するのは困難であった。

試験 II では、ラット鼻甲介において、アラクロール投与開始 60 日後に 42 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群に比べ有意な細胞増殖活性増加が認められた。最高用量（126 mg/kg 体重/日）投与群では、対照群の 320 倍に達した。この細胞増殖活性増加は、60 日の回復期間後、対照群と同等に回復した。

試験 III では、マウス鼻甲介において、アラクロール投与群で有意な細胞増殖

活性増加は認められなかった。(参照 5、9)

#### ④ 細胞増殖に対する影響 (ラット)

アラクロールの鼻甲介、腺胃及び甲状腺の細胞増殖に対する影響を検討するため、Long-Evans ラット (投与群：一群雌 10 匹、対照群：一群雌 5 匹) にアラクロール (原体) を混餌投与する試験が実施された。

試験群及び試験条件は表 36 に示されている

表 36 細胞増殖に対する影響試験の試験群及び試験条件

試験群	試験動物	投与量 (mg/kg 体重/日、混餌投与)	投与期間
I	Long-Evans ラット (雌)	0、0.5、2.5、15	10 日間
II	Long-Evans ラット (雌)	0、42、126	
III	Long-Evans ラット (雌)	0、126	120 日間

鼻甲介、腺胃及び甲状腺について、<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みを指標とした細胞増殖活性を測定した。

死亡例はなく、体重に検体投与の影響は認められなかった。

試験 I 及び II では、鼻甲介の細胞増殖活性に対する影響は判定できず、また腺胃及び甲状腺については、細胞増殖活性に対する影響は認められなかった。

試験 III では、甲状腺の細胞増殖活性に対し、アラクロール投与の影響は認められなかったが、鼻甲介及び腺胃については、アラクロール投与群で細胞増殖活性増加が認められた (鼻甲介：対照群の 34 倍以上、腺胃：対照群の 1.4 倍以上)。(参照 9)

#### ⑤ 肝臓及び鼻甲介における DNA 共有結合 (ラット)

アラクロールの *in vivo* における肝臓及び鼻甲介の DNA への共有結合を測定するため、Long-Evans ラット (一群雄 12 匹) に [phe-<sup>14</sup>C] アラクロールを強制経口 (純品：0 及び 125 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) 投与する試験が実施された。

肝臓及び鼻甲介でアラクロールと DNA の共有結合は認められなかった。これは、遺伝毒性試験 [13.] の所でも述べたように、枯草菌を用いた試験や *in vivo/in vitro* における DNA の修復を指標とした試験が陰性であったこともこの結果を支持している。以上から、ラット鼻甲介における腫瘍発生を遺伝毒性メカニズムで説明することはできなかった。(参照 5、9)

#### ⑥ 鼻甲介におけるタンパク共有結合 (ラット)

アラクロールの *in vivo* における鼻甲介のタンパク質への共有結合を測定するため、Long-Evans ラット (一群雌 12 匹) に <sup>14</sup>C-アラクロール (標識位置不明) を 13 日間混餌 (原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

投与期間中、鼻甲介のタンパク質へのアラクロール由来 <sup>14</sup>C 結合量は経時的に増加した。また、放射能の結合が認められたタンパク質は、[76]に由来するも

のであることが示唆された。

本試験及び *in vitro* の代謝試験の結果と合わせ、アラクロールによる発がんメカニズムは、ラットの種特異的なものであると示唆された。(参照 5、9)

#### ⑦ 鼻甲介における細胞ストレス応答遺伝子に対する影響 (ラット)

ラットにおけるアラクロール投与による鼻甲介の腫瘍発生メカニズムを検討するため、Long-Evans ラット (投与群：一群雄 5 匹、対照群：一群雄 10 匹) にアラクロールを 60 日間混餌 (原体：0 及び 126 mg/kg 体重/日) 投与する試験が実施された。

投与期間終了後、各ラットより摘出した鼻甲介嗅上皮及び呼吸上皮における、熱ショックタンパク 70 (hsp70) 及び NAD(P)H : menadione oxidoreductase1 (nmo) の遺伝子 mRNA 量を分析した。

投与開始 30 日後には、嗅上皮及び呼吸上皮いずれも、hsp70 及び nmo 誘発率は対照群と同等であった。投与開始 60 日後には、嗅上皮及び呼吸上皮で、nmo 誘発率が対照群に比べ約 2~3 倍となり、統計学的に有意に増加した。hsp70 誘発率は、嗅上皮で対照群の 2 倍に達し、有意に増加したが、呼吸上皮では対照群の約 1.5 倍であったものの、有意差はなかった。

本試験から、細胞ストレス応答遺伝子として知られている hsp70 及び nmo が、アラクロール投与により、ラット鼻甲介で発現することが確認された。(参照 5、9)

#### ⑧ 鼻甲介における細胞毒性に対する影響 (ラット)

アラクロール及び代謝物がラットの鼻甲介に対し細胞毒性を示すかどうか検討するため、Long-Evans ラット (一群雄 4 匹) から摘出した鼻甲介 (嗅部及び呼吸部) 組織片を、*in vitro* でアラクロール又はアラクロール代謝物 ([13]、[19]又は[31]) 存在下で 37°C、2 時間インキュベートする試験が実施された。各検体の濃度は 1 及び 5 mM とした。

培養終了後、培養液中の酸性ホスファターゼ放出率を測定した。アラクロール 1 及び 5 mM 存在下の嗅部並びに代謝物 [19] (DEA) 5 mM 存在下の嗅部及び呼吸部では、酸性ホスファターゼ放出率が有意に増加したが、それ以外の試験では、増加が認められない、又は測定不能であった。(参照 5、9)

#### ⑨ 胃腫瘍及び胃粘膜の厚さに対する影響 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [12. (2)] で認められた胃の腫瘍がブタクロール<sup>7</sup>によって誘発されたものと同一であるかについて比較検討するため、高用量群 (126 mg/kg 体重/日投与群) の胃の組織病理学的再評価が実施された。また、アラクロール投与のラット胃粘膜の厚さに対する影響を評価するため、ラットを用いた二段階発がん性試験 [12. (7) ①] における胃粘膜の厚さが測定された。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験① [12. (2)] のアラクロール

<sup>7</sup> 酸アミド系除草剤ブタクロール [*N*-プトキシメチル-2-クロロ-2',6'-ジエチルアセトアニリド] は、アラクロールの構造類縁体であり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、胃、甲状腺及び鼻部の腫瘍の発生増加が認められた。

126 mg/kg 体重/日投与群の雌 17 例及び雄 3 例の胃腫瘍を再評価した結果、全例に低分化型胃カルチノイド又はその亜型が認められ、ブタクロール投与で報告された胃腫瘍と類似するものであった。

ラットを用いた二段階発がん性試験[12. (7) ①]における胃粘膜の厚さを測定したところ、アラクロール 126 mg/kg 体重/日のみを投与した対照群の雌では、胃底腺粘膜の厚さが有意に減少した。結果は表 37 に示されている。これは、ブタクロールを 3,000 ppm で 20 カ月間投与した際に認められたものと同様の所見であった。(参照 9)

表 37 雌ラットの胃粘膜の厚さ (mm)

アラクロール投与量	0 mg/kg 体重/日	126 mg/kg 体重/日
検索動物数 (匹)	10	10
胃底腺	0.47	0.21***
幽門腺	0.17	0.17

注) \*\*\* : p<0.0001

## (8) 腫瘍の総合考察

ラットで認められた腺胃、鼻腔及び甲状腺腫瘍について、以下のように考察した。

### ① 腺胃腫瘍

各種試験の結果、本腫瘍の発生メカニズムは不明であるが、以下の経路が一つの可能性として推察された。

a 胃底腺粘膜の萎縮 (腺胃のグルタチオン減少が関与している可能性あり)

b 粘膜萎縮に伴う壁細胞の著しい減少による低塩酸症と、その結果引き起こされる胃液 pH の上昇

c pH 上昇による血清中のガストリン濃度の上昇、ガストリンの栄養効果によるエンテロクロマフィン細胞の長期的刺激で引き起こされる細胞活性の上昇増殖

しかし、粘膜萎縮については再評価として実施された試験以外の一般毒性試験すべてにおいて観察されておらず、MNNG を用いた二段階発がん性試験において胃粘膜上皮系の腫瘍が増加したことから、胃粘膜由来の腫瘍の発生の可能性も否定できなかった。本腫瘍の発生機序からヒトへの外挿性も否定できないが、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はないことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、また胃腫瘍の発生は 126 mg/kg 体重/日という最大耐量を超える投与により引き起こされ、それ以下の投与では観察されていないことから、明らかな閾値が存在すると結論した。(参照 9、13)

### ② 鼻部腫瘍

アラクロールの遺伝毒性については、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメントアッセイでも陰性であり、鼻甲介において DNA 結合性は認められなかったことから DNA に直接傷をつけるものではないと考えられた。

その他の遺伝毒性試験を含めて総合的に判断すると、アラクロールは鼻部粘

膜に対しても問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

ラットに誘発された鼻部腫瘍は、鼻部嗅上皮細胞において特異的に代謝・生成される反応性の高いジアルキルベンゾキノシイミン (DABQI) 代謝物が鼻部タンパク質に結合し、酸化ストレスを誘発して鼻部嗅上皮細胞を傷害し、それに対する増殖反応を繰り返すことにより、鼻部に腫瘍を誘発するものと考えられた。ただし、細胞増殖活性には閾値が認められた。

DABQI 代謝物の生成は、グルタチオン抱合後に生成した 2 級メチルスルフィドが 2 級メチルスルホキシドに代謝され、パラ位が水酸化されることにより生成されるものと推察されるが、ラットではマウス及びサルと比較して DABQI 代謝物に至る S-メチル化前駆体がより高い割合で生成されること、これら代謝物はラットの鼻部に特異的に局在化するがマウス及びサルでは認められないこと、鼻部組織中の S-メチル化前駆体から DABQI 代謝物生成に関わる代謝酵素活性はマウス、サル及びヒトに比べラットで高いことが明らかとなった。

また、アラクロールは、ラットにおいて赤血球への結合性が著しく高いことから、マウス、サル及びヒトに比べて鼻部への分布が高い可能性も考えられた。したがって、DABQI 代謝物生成の代謝経路には種差があり、ヒトの鼻部組織においては DABQI 代謝物生成の可能性が低いと示唆された。(参照 9)

### ③ 甲状腺腫瘍

アラクロール投与による甲状腺腫瘍の発生機序として、本剤の投与により肝臓の薬物代謝酵素である UDPGT 活性が増加した結果、甲状腺ホルモンが代謝促進され、そのフィードバック機構によって TSH が上昇し、甲状腺ろ胞上皮細胞の過形成又は肥大を誘発したと考えられる。さらに、TSH の持続刺激によりろ胞上皮細胞の細胞増殖を促し、甲状腺ろ胞上皮由来の腫瘍が増加したと考えられた。げっ歯類はこの機序による甲状腺腫瘍の促進に感受性の高い種であることが知られている。(参照 9、13)

以上から、アラクロール投与によって認められた腫瘍は、いずれも閾値の存在するメカニズムによるものと結論された。

### III. 食品健康影響評価

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

<sup>14</sup>C で標識したアラクロールのラットにおける動物体内運命試験の結果、吸収率は少なくとも雄で 40.4%、雌で 46.1% であると考えられた。アラクロールは投与後 48 時間で 82.9~86.2% TAR 排泄され、尿及び糞中の排泄率が同程度であった。体内では赤血球への結合性が高く、また、鼻部への局在化も認められた。ラット体内における主要代謝経路は、メルカプツール酸経路及びチトクローム P450 による酸化経路であると考えられた。

マウスでは糞中が、サルでは尿中が主要排泄経路であった。また、マウス及びサルでは、アラクロールの鼻部への局在化は認められなかった。ラットで認められた、アラクロールと血液ヘモグロビンとの高い結合性は、サル、マウス及びヒトの血液では認められず、ラットの種特異的なものと考えられた。

<sup>14</sup>C で標識したアラクロールの植物代謝物（混合物）を用いたヤギ及びニワトリにおける体内運命試験の結果、残留放射能は、ヤギの乳汁及びニワトリの卵で、それぞれ 0.5% TAR 未満及び 0.05~0.1% TAR が検出された。

<sup>14</sup>C で標識したアラクロールの дайず、とうもろこし及びほうれんそうを用いた植物体内運命試験の結果、散布したアラクロールの可食部への移行はごく僅かであると考えられた。主要代謝経路は、グルタチオン抱合を受けた後、スルフィニル酢酸及びスルホン酸へと代謝される経路及び酸化的脱塩酸化を介してオキサニル酸へと代謝される経路と考えられた。

アラクロール、2',6'-ジエチルアニリド系代謝物及び 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。アラクロールの可食部における最高値は、最終散布 21 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.013 mg/kg であった。アラクロール及び 2',6'-ジエチルアニリド系代謝物の合計の可食部における最大値は、最終散布 45 日後に収穫したほうれんそう（茎葉）の 0.49 mg/kg、2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.052 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、アラクロール投与による主な影響は、肝臓（脂肪化等）、眼（網膜変性等）、鼻腔（炎症）、腺胃（粘膜萎縮）及び甲状腺（ろ上皮のう胞）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ような遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験①、②及び③において、126 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腺胃における腫瘍、15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で鼻腔における腫瘍、126 mg/kg 体重/日投与群の雄で甲状腺における腫瘍の発生頻度が増加した。これらの腫瘍の発生機序に関する試験が実施され、それらを併せて総合的に評価した結果、腺胃における発がん機序については不明な部分は残されているが、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたことも併せて考えると、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、評価にあたり閾値を設定することが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アラクロール（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 38 に示されている。



ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①で雌雄とも無毒性量が得られなかったが、より低い用量で実施された試験②において、無毒性量が得られている。

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イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 1 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 0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	1 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 38 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0, 14, 42, 126	雌雄：－  雄：肝異常細胞 巢 雌：ぶどう膜変 性及び死亡率増 加  (雌雄で鼻嗅上 皮腺腫/癌増加)	雌雄：－  雌雄：ぶどう膜 の障害等  (雌雄で腺胃、 鼻腔及び甲状腺 腫瘍増加)	雌雄：－  雌雄：ぶどう膜 の障害等  (雌雄で腺胃、 鼻腔及び甲状腺 腫瘍増加)
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0, 0.5, 2.5, 15	雌雄：2.5  雄：肝異常細胞 巢 雌：ぶどう膜変 性及び死亡率増 加  (雌雄で鼻嗅上 皮腺腫が認めら れた)	雌雄：2.5  雄：腺胃腫瘍 雌：鼻腔上皮腺 腫	雌雄：0.5  雄：腺胃腫瘍 雌：鼻腔上皮腺 腫
	3世代 繁殖試験	0, 3, 10, 30	親動物及び児動 物 雌雄：10  親動物 雌雄：腎の退色 及び腎重量減少  児動物 雌雄：腎の退色 及び腎重量減少  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雌雄：10 児動物：10  親動物 雄：腎絶対及び 比重量増加等 雌：卵巣絶対重 量及び対脳重量 比の減少  児動物：毒性所 見なし  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)	親動物 雌雄：10 児動物：10  親動物 雄：腎絶対及び 比重量増加等 雌：卵巣絶対重 量及び対脳重量 比の減少  児動物：腎比重 量増加  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性試 験	0, 50, 150, 400	母動物及び胎 児：150  母動物：体重増 加抑制等 児動物：着床後 胚吸収等  (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：150  母動物：体重増 加抑制等 胎児：初期及び 後期胚吸収増 加  (催奇形性は認 められない)	母動物及び胎 児：150  母動物：体重増 加抑制等 胎児：初期及び 後期胚吸収増 加  (催奇形性は認 められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、1,500、 2,000、2,500 ppm 雄：0、154、274、 331、446 雌：0、235、357、 504、777	/	雄：274 雌：357  雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝絶対及び 比重量増加	雄：274 雌：235  雄：肝絶対及び 比重量増加 雌：肝比重量増 加
	18カ月間 発がん性 試験①	0、100、400、 1,600 ppm 雄：0、16.4、 65.4、 262 雌：0、23.7、 90.3、 399		雄：16.4 雌：90.3 雄：肝及び腎重 量増加、甲状腺 ろ胞萎縮 雌：死亡率増 加、体重増加抑 制等  (発がん性は認 められない)	雄：16.4 雌：90.3 雄：小葉中心性 肝細胞肥大 雌：肝絶対及び 比重量増加等  (発がん性は認 められない)
	18カ月間 発がん性 試験②	0、26、78、260		雄：26 雌：78  雄：甲状腺ろ胞 萎縮、肝及び腎 重量増加 雌：死亡率増 加、体重増加抑 制等  (発がん性は認 められない)	雄：26 雌：78  雄：腎絶対及び 比重量増加 雌：肝絶対及び 比重量増加  (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性試 験	0、50、100、150	母動物：100 胎児：150  母動物：体重増 加抑制 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認 められない)	母動物：100 胎児：150  母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認 められない)	母動物：100 胎児：150  母動物：体重増 加抑制及び摂 餌量減少 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認 められない)
イヌ	6カ月間 亜急性 毒性試験	0、5、25、50、75	5  肝重量増加	雌雄：5  雌雄：死亡率増 加等	雌雄：5  雌雄：死亡率増 加等
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、3、10	雌雄：1  雌雄：腎/脾ヘモ ジゲリン症	雌雄：1  雌雄：下痢、粘 液便、流涎等	雌雄：1  雌雄：下痢、粘 液便、流涎等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			米国	食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ADI			NOAEL : 1 UF : 100 cRfD : 0.01	NOAEL : 1 SF : 100 ADI : 0.01	NOAEL : 0.5 SF : 100 ADI : 0.005
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性 毒性試験	イヌ 1 年間 慢性毒性試験	ラット 2 年間 慢性毒性/発がん 性併合試験 <sup>2)</sup>

注) NOAEL: 無毒性量 SF: 安全係数 UF: 不確実係数 cRfD: 慢性参照用量

1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

2) ラット雄の最終体重で算出した概算値

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
[2]	グルタチオン抱合体 3級アミドグルタチオン抱合体	<i>N</i> [ <i>N</i> L-γ-グルタミル- <i>S</i> [2- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> <sup>ε</sup> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[3]	3級アミドシステイニルグリシン抱合体	<i>N</i> [ <i>S</i> -[2-[ <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> <sup>ε</sup> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[4]	システイン抱合体 3級アミドシステイン抱合体	<i>S</i> [2-[ <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> <sup>ε</sup> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
[5]	メルカプツール酸 3級メルカプツール酸 3級アミドメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[ <i>N</i> <sup>ε</sup> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> <sup>ε</sup> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
[7]	ベンジルグルクロニド 3級アミドグルクロン酸	1-[2-[ <i>N</i> (2-クロロアセチル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-3-エチルフェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドゥロン酸
[8]	水酸化アラクロール	2-クロロ- <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[12]	カルビノールアミドグルクロニド	<i>N</i> (2-クロロアセチル)- <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノメチル-β-D-グルコピラノシドゥロン酸
[13]	2級アミド	2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[14]	2級アミドグルタチオン抱合体	<i>N</i> [ <i>N</i> L-γ-グルタミル- <i>S</i> [2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]- <i>L</i> -システイニル]グリシン
[15]	2級メルカプツール酸 2級アミドメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
[16]	—	2-クロロ- <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アセトアミド
[18]	2級アミドヒドロキシメルカプツール酸	<i>N</i> アセチル- <i>S</i> [2-[ <i>N</i> -(2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ]-2-オキソエチル]システイン
[19]	ジエチルアニリン DEA	2,6-ジエチルアニリン ✓
[20]	フェニル硫酸 硫酸抱合体	4-アミノ-3,5-ジエチルフェニル硫酸
[22]	ジスルフィド 3級アミドジスルフィド	ビス[2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキソエチル]ジスルフィド
[24]	メチルスルフィド 3級アミドメチルスルフィド	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルチオ)アセトアミド

記号	略称	化学名
	アラクロールメチルスルフィド	
[25]	3級アミドメチルスルホキシド	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[26]	—	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[27]	3級アミド水酸化メチルスルホン	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[28]	3級アミドジヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> [2,6-[ビス(1-ヒドロキシエチル)]フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[29]	ジヒドロキシエチルスルホン	<i>N</i> [2,6-[ビス(1-ヒドロキシエチル)]フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[30]	アミドジヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[31]	2級スルフィド 2級アミドメチルスルフィド (代謝中間体)	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルチオ)アセトアミド
[32]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[33]	2級アミドメチルスルホキシド アラクロールスルホキシド	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルフィニル)アセトアミド
[34]	—	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[35]	スルホン メチルスルホン 2級アミドヒドロキシメチルスルホン	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[36]	β-ヒドロキシスルホン	<i>N</i> [2-エチル-6-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[37]	—	1-[3-エチル-2-[2-(メチルスルホニル)アセチルアミノ]フェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[38]	β-カルボン酸	2-[3-エチル-2-[2-(メチルスルホニル)アセチルアミノ]フェニル]酢酸
[39]	アルコール	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[40]	—	1-[2-[[2-(クロロアセチル)アミノ]-3エチル]フェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドウロン酸
[43]	—	3,5-ジエチル-4-[2-(メチルスルホニル)アセチルアミノ]フェノール

記号	略称	化学名
[48]	3級スルホン酸	2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[49]	—	2-[ <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[50]	—	2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキシエタンスルホン酸
[52]	—	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[54]	—	2-[2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]酢酸
[55]	—	3-[2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]-2-ヒドロキシプロパン酸
[56]	—	3-[2-[ <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]-2-オキシエチルスルフィニル]アラニン
[57]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-2-(ヒドロキシ)アセトアミド
[58]	—	2-[2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシエチルチオ]酢酸
[59]	3級オキサニル酸アミド	2',6'-ジエチル- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシ酢酸 又は <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサミド酸
[60]	3級アミド配糖体	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(ヘキソースピラノシルオキシ)- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[61]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-[1-(ヘキソースピラノシルオキシ)エチル]フェニル]-2-ヒドロキシ- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[63]	—	2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[ <i>N</i> [2-エチル-6(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-2-オキシ酢酸 又は <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)オキサミド酸

記号	略称	化学名
[64]	(代謝中間体)	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-ヒドロキシアセトアミド
[65]	—	2',6'-ジエチルオキサニル酸 又は 2-[ <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)アミノ]-2-オキソ酢酸 又は <i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)オキサミド酸
[66]	2級アミド配糖体	<i>N</i> (2,6-ジエチルフェニル)-2-(ヘキソースピラノシルオキシ)アセトアミド
[67]	—	2'-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)- <i>N</i> -(メトキシメチル)オキサニル酸 又は 2-[ <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ]-2-オキソ酢酸 又は <i>N</i> [2-エチル-6-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]オキサミド酸
[68]	フェノール アミノフェノール	4-アミノ-3,5-ジエチルフェノール
[69]	—	<i>N</i> [2-エチル-6-[1-(ヘキソースピラノシルオキシ)エチル]フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)-2-(メチルスルホニル)アセトアミド
[71]	—	<i>N</i> (2-アセチル-6-エチルフェニル)-2-クロロ- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[72]	—	2-クロロ- <i>N</i> [2,6-ビス(1-ヒドロキシエチル)フェニル]- <i>N</i> (メトキシメチル)アセトアミド
[73]	—	1-[2-[ <i>N</i> (2-クロロアセチル)- <i>N</i> (メトキシメチル)アミノ]-3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル-β-D-グルコピラノシドゥロン酸
[74]	—	<i>N</i> (4-アセトキシ-2,6-ジエチルフェニル)アセトアミド
[75]	—	4-[( <i>N,N</i> -ジメチルアミノ)メチルイミノ]-3,5-ジエチルフェニル硫酸
[76]	DEBQI キノジイミン	2,6-ジエチルベンゾイミノキノン
A	(代謝中間体)	<i>N</i> 2-エチル-6-(1-アセトキシエチル)-フェニル-2-(メチルスルホニル)アセトアミド

— : 参照資料中に記載なし



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
2-AAF	2-アセチルアミノフルオレン
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
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) ]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DMSO	ジメチルスルホキシド
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
HE	ヘマトキシリン・エオジン
His	ヒスタミン
hsp70	熱ショックタンパク
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
MNNG	N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン
NA	ノルアドレナリン
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NSE	ニューロンスペシフィックエノラーゼ
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

略称	名称
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
					最高値	平均値	アラクロール+ 代謝物A群 <sup>C</sup>		代謝物B群 <sup>C</sup>	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
とうもろこし (子実) 1970年度	1	2,000	1	132	0.005	0.005*				
	1			147	<0.005	0.004*				
とうもろこし (子実) 1971年度	1	860	1	86	<0.003	<0.003				
	1			88	<0.003	<0.003				
未成熟 とうもろこし (子実) 1979年度	1	4,520	1	92	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			87	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
とうもろこし (子実) 1979年度	1			117	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			96- 102	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
だいず (子実) 1970年度	1	2,000	1	119	<0.005	<0.005				
	1			144	<0.005	<0.005				
だいず (乾燥子実) 1979年度	1	4,520	1	118	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			106	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
いんげんまめ (子実) 1985年度	1	1,720	1	98	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			109	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
らっかせい (子実) 1979年度	1	4,520	1	108	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			103	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
ばれいしょ (塊茎) 1980年度	1	4,800	1	82	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	75	<0.005	<0.005				
かんしょ (塊根) 1998年度	1	2,580	1	90	<0.005	<0.005				
	1			93	<0.005	<0.005				
てんさい (根部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005				
てんさい (葉部) 1980年度	1	4,800	1	127	<0.005	<0.005				
	1	4,520	1	125	<0.005	<0.005				
てんさい (根部) 2004年度	1	4,300 ×3	3	60	<0.005	<0.005				
	1			60	<0.005	<0.005				
さとうきび (茎部) 1984年度	1	4,300	1	297	<0.005	<0.005				
	1			314	<0.005	<0.005				
	1	4,300 ×2	2	207	<0.005	<0.005				
	1			223	<0.005	<0.005				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
							アラクロール+ 代謝物A群 <sup>c</sup>		代謝物B群 <sup>c</sup>	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
だいこん (根部) 1971年度	1	645	1	56	<0.003	<0.003	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			73	<0.003	<0.003	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
だいこん (根部) 1985年度	1	904	1	57	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1	678	1	58	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
だいこん (葉部) 1971年度	1	645	1	56	<0.003	<0.003	/	/	/	/
	1			73	<0.003	<0.003	/	/	/	/
だいこん (葉部) 1985年度	1	904	1	57	<0.01	<0.008	/	/	/	/
	1	678	1	58	<0.01	<0.008	/	/	/	/
かぶ (根部) 2003年度	1	860	1	60	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			63	<0.002	<0.002	/	/	/	/
かぶ (葉部) 2003年度	1	860	1	60	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			63	<0.002	<0.002	/	/	/	/
はくさい (茎葉) 1980年度	1	4,520	1	37	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/
	1			46	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04	/	/
キャベツ (葉球) 1971年度	1	860	1	95	<0.0025	<0.0025	/	/	/	/
	1			86	<0.0025	<0.0025	/	/	/	/
キャベツ (葉球) 1985年度	1	860	1	91	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			69	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
こまつな (茎葉) 2004年度	1	480	1	29	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			32	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			29	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			32	<0.002	<0.002	/	/	/	/
のぎわな (茎葉) 2004年度	1	645	1	77	<0.002	<0.002	/	/	/	/
	1			62	<0.002	<0.002	/	/	/	/
ほうれんそう (茎葉) 1980年度	1	4,520	1	45	<0.005	<0.005	0.49	0.24*	/	/
	1			50	<0.005	<0.005	0.07	0.04*	/	/
ほうれんそう (茎葉) 1984年度	1	860	1	54	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	/	/
	1			21	0.013	0.008*	/	/	/	/
	1	4,520	1	54	<0.005	<0.005	0.05	0.05	/	/
	1			21	0.010	0.008*	/	/	/	/
ほうれんそう (茎葉) 1990年度	1	645	1	53	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			43	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			41	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			53	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	1			48	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					アラクロール		(参考値)			
					最高値	平均値	アラクロール+ 代謝物A群 <sup>c</sup>		代謝物B群 <sup>c</sup>	
最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値					
えだまめ (豆) 1979年度	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
	1			87	<0.005	<0.005	<0.05	<0.04		
えだまめ (さや) 1979年度	1	4,520	1	88	<0.005	<0.005	0.05	0.04*		
	1			87	<0.005	<0.005	0.09	0.05*		
なし (果実) 1983年度	1	4,300 ×2	2	16	<0.005	<0.005				
	1			15	<0.005	<0.005				
いちご (果実) 1971年度	1	860×2	2	72	<0.005	<0.004				
	1			77	<0.005	<0.004				
いちご (果実) 1985年度	1	860	1	110	<0.005	<0.005	0.04	0.03*	<0.02	<0.02
	1	860×2	2	110	<0.005	<0.005	0.07	0.05	<0.02	<0.02
	1	645×2	2	116	<0.005	<0.005	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
ぶどう (果実) 1983年度	1	4,300 ×2	2	36	<0.005	<0.005				
	1			34	<0.005	<0.005				

注) 剤型はすべて乳剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、\*を付した。
- ・すべ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。
- ・PHIが申請された使用方法よりも短い場合、日数にbを付した。
- ・複数の試験機関で、検出限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した(例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした)。

c: 代謝物の値はアラクロールに換算して記載した。

代謝物 A 群: 2,6'-ジエチルアニリド系代謝物、代謝物[48]、[54]、[55]、[59]、[60]、[66]等を含む(換算係数 アラクロール/代謝物 A 群=1.81)。

代謝物 B 群: 2'-エチル-6'-(1-ヒドロキシエチル)アセトアニリド系代謝物、代謝物[49]、[61]、[63]、[67]、[69]等を含む(換算係数 アラクロール/代謝物 B 群=1.63)。

<参照>

- 1 諮問書（平成 15 年 7 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0701015 号）
- 2 7 月 1 日付けで厚生労働大臣より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について：第 1 回食品安全委員会農薬専門調査会資料 6 及び参考資料 1～6
- 3 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 19 年 3 月 20 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 5 US EPA : Alachlor:PP#8F05000 and 8F5025. FQPA Human Health Risk Assessment for Section 3 New Uses on Cotton,Sunflower,and for Inadvertent Tolerances on Various Rotational Crops(Cereal Grains and nongrass Animal Feeds). PC Code:090501. DP Barcode D330812,247976 (2007)
- 6 食品健康影響評価について（平成 19 年 3 月 5 日付け、厚生労働省発食安第 0305006 号）
- 7 食品健康影響評価について（平成 20 年 4 月 1 日付け、厚生労働省発食安第 0401003 号）
- 8 アラクロールの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 9 農薬抄録アラクロール（除草剤）（平成 20 年 2 月 17 日改訂）：日本モンサント株式会社、一部公表
- 10 アラクロールの食品健康影響評価に係る資料追加提出について：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 11 アラクロールのアカゲザルにおける単回経口投与による代謝物の定量及び同定試験（GLP 対応）：ホワイト サンド リサーチセンター、モンサント カンパニー・アグリカルチュラルグループ、1995 年、未公表
- 12 クロロアセトアニリド系除草剤アラクロールおよびブラクロールの投与によりラットにおいて誘発された胃腫瘍について合意された診断とその発生機序の基本的枠組み：日本モンサント株式会社、2010 年、未公表
- 13 食品安全委員会農薬専門調査会：農薬評価書 ブタクロール、2011 年、公表予定

**アラクロールの食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年4月5日～平成23年5月4日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
<p><b>【意見1-1】</b> 日本では、1997年の厚生労働省の評価で、アラクロールのADIは0.005 mg/kg 体重/日とされてきたが、これを0.01 mg/kg 体重/日に緩和することには反対である。</p> <p><b>【理由】</b> 1. ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(2)でNOAELは0.5 mg/kg 体重/日とされている。その2倍のNOAEL: 1 mg/kg 体重/日のイヌの1年間慢性毒性試験を採用すべきでない。</p>	<p><b>【回答1-1】</b></p> <p>理由1. について ラット2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(2)について、農薬専門調査会は、15 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認められた鼻腔の腫瘍等を根拠に、無毒性量を2.5 mg/kg 体重/日と判断しました。なお、2.5 mg/kg 体重/日投与群において認められた所見については、以下の①②の理由により投与に関連しないと判断しております。</p> <p>① 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄1例に認められた胃の腺癌については、高用量群(15 mg/kg 体重/日)において同腫瘍の発生はなく、2年間慢性毒性/発がん性併合試験①(ラット)の低用量群(14 mg/kg 体重/日)でも胃に所見が認められなかったこと。</p> <p>② 2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で認められた鼻腔呼吸上皮腺腫については、同群で鼻腔の炎症又は過形成が認められなかったこと。</p> <p>農薬専門調査会では、2年間慢性毒性試験</p>

<p>2. アラクロールの水汚染が知られており、代謝分解物であるジエチルアミノフェノールやエタンスルホン酸やオキサニル酸系化合物の毒性についても懸念される。</p> <p>3. アラクロールの農薬抄録が、公開されておらず、メーカー提出の毒性試験データが不明なまま、毒性評価ができない。</p> <p>4. ラットに発がん性がみられているのに、ヒトの疫学調査（農薬使用者、農薬メーカー労働者を含む）について、評価がなされないまま、ADIの緩和がなされようとしている。</p>	<p>/発がん性併合試験(2) (ラット) を含め各試験で得られた無毒性量のうち最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験の1 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量として設定しております。</p> <p>理由2. について  農薬専門調査会では、食品中の残留農薬について食品健康影響評価を行っております。いただいた水汚染に関する御意見はリスク管理機関である厚生労働省、農林水産省、環境省に情報提供させていただきます。</p> <p>理由3. について  農薬専門調査会幹事会の審議剤のうち、公開で審議された農薬の農薬抄録は農薬専門調査会幹事会終了後に食品安全委員会事務局内において閲覧可能となっており、アラクロールについても閲覧できます。  なお、当該農薬抄録は、公にすることにより試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害する恐れのある部分については、非公開としております。</p> <p>理由4. について  アラクロールについては、本剤の製造工場の労働者を対象とした疫学調査が実施(1995年、米国)され、この結果は農薬抄録に収載されております。農薬専門調査会は、食品中に農薬が残留した場合の健康影響評価を行っており、この疫学調査の結果は評価の対象とはしていませんが、一般の人よりも暴露量が高いと考えられる工場労働者において、健康影響及び死亡率の増加は認められなかったとされています。  なお、いただいた御意見は作業安全等リスク管理に関連する内容と考えられることから、厚生労働省、農林水産省、環境省に情報提供させていただきます。</p> <p>以上により、農薬専門調査会では適切に評</p>
--	---



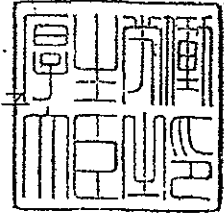
<p>【意見1-2】</p> <p>ラットの発がん性試験で、雌雄に腺胃、鼻腔及び甲状腺における腫瘍の発生増加が認められたが、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はない」とされた。</p> <p>閾値は、鼻腔や甲状腺、胃潰瘍などの疾病を有していたり、それらの組織にがんを発症している人に対しても、健康な人と同様とみなされるのか説明願いたい。</p> <p>【理由】</p> <p>1. いくつかの遺伝毒性試験で、陽性と判定されている。</p>	<p>価を行っており、ADIは0.01mg/kg体重/日で妥当であると考えています。</p> <p>【回答1-2】</p> <p>理由1. について</p> <p>染色体異常試験等、<i>in vitro</i>におけるいくつかの遺伝毒性試験では陽性の結果が得られておりますが、ラット及びマウスを用いて実施された、<i>in vivo</i>における染色体異常誘発性を検出する試験系においてはすべて陰性であり、<i>in vitro</i>で観察された染色体異常誘発が生体内において起こるとは考え難いと判断しております。また、腫瘍が認められたラット鼻部でのコメットアッセイでも陰性であり、鼻部腫瘍が遺伝毒性に起因するとは考え難いと判断しております。以上を総合的に判断して、アラクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、閾値を設定することが可能であると判断いたしました。従って、閾値を下回るADIの範囲で摂取した場合には、発がんリスクはないと考えております。また、安全係数は疾患を持つ人、健康な人を問わず、あらゆる人の個人差を考慮したものであるため、鼻腔や甲状腺、胃潰瘍などの疾病を有する人、それらの組織にがんを発症している人についても、ADIの範囲で摂取した場合には発がんリスクはないと考えられます。</p>
---	---



厚生労働省発食安0713第2号  
平成24年7月13日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

トリフルラリン

平成24年9月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年7月13日付け厚生労働省発食安0713第2号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくトリフルラリンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## トリフルラリン

今般の残留基準の検討については、魚介類への基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値(いわゆる暫定基準)の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：トリフルラリン[ Trifluralin(ISO) ]

(2) 用途：除草剤

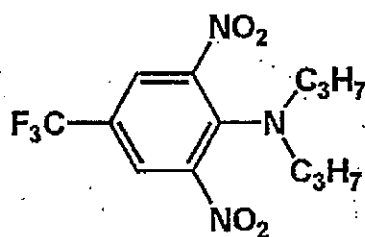
ジニトロアニリン系の土壌処理型除草剤である。発芽時に幼芽及び幼根から吸収され、細胞分裂時に紡錘体の機能を阻害することにより細胞分裂を抑制し、植物を枯死させるものと考えられている。

(3) 化学名

$\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2, 6-dinitro-*N, N*-dipropyl-*p*-toluidine (IUPAC)

2, 6-dinitro-*N, N*-dipropyl-4-(trifluoromethyl)benzenamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{13}H_{16}F_3N_3O_4$   
分子量 335.3  
水溶解度 0.194 mg/L (20°C)  
分配係数  $\log_{10} Pow = 5.27$  (20°C)

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

(1) 国内での使用方法

①44.5%トリフルラリン乳剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	トリフルラ リンを含む 農薬の総 使用回数			
				薬量	希釈 水量							
ぶどう もも なし	一年生雑草 (クコサ、 カツリカサ、 キク・アブラナ 科を除く)	春～秋期雑草発生前 但し、収穫30日前まで	-	300～400 mℓ/10a	100ℓ /10a	2回 以内	土壌 表面 散布	-	2回以内			
りんご		春期雑草発生前 但し、収穫150日前まで										
ブロッコリー		定植前 (植穴掘前)										
キャベツ (移植栽培) はくさい (移植栽培)		定植直後		200～300 mℓ/10a		100ℓ /10a	1回		畦間 土壌 表面 散布	1回		
キャベツ (直播栽培) はくさい (直播栽培) なたね		は種直後										
レタス (露地栽培) 非結球レタス (露地栽培)		定植前(植穴掘前)										
ねぎ わけぎ		定植直後		200～300 mℓ/10a		100ℓ /10a	2回 以内		畦間 土壌 表面 散布	2回以内		
らっきょう (露地栽培)		定植後雑草発生前 但し、収穫30日前まで										
トマト (露地栽培) ミニトマト (露地栽培) ピーマン (露地栽培) とうがらし類 (露地栽培)		植付後、春期雑草発生前 但し、収穫120日前まで										
すいか (トンネル栽培)		定植前(植穴掘前)		-		-	-		-	1回	土壌 表面 散布	1回
		定植直後										
		定植前(植穴掘前) (マルチ前)										
		収穫45日前までの生育期 (トンネル除去前)				2回 以内	畦間 土壌 表面 散布	2回以内				

①44.5%トリフルラリン乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トリフルラリンを含む農薬の総使用回数
				薬量	希釈水量				
すいか (露地栽培)	一年生雑草 (ツユクサ、 カタクリグサ、キク・アブラナ科 を除く)	定植キャップ後 但し、収穫45日前まで	-	200 ~ 300mℓ/10a	100ℓ /10a	2回 以内	土壌 表面 散布	-	2回以内
漬物用すいか (トンネル栽培)		定植前 (植穴掘前) (マルチ前)		1回		1回			
メロン (露地栽培 (トンネル栽培))		収穫45日前までの生育期 (トンネル除去前)		150~200 mℓ/10a		2回 以内	畦間 土壌 表面 散布		2回以内
漬物用メロン (露地栽培 (トンネル栽培))		定植前 (植穴掘前) (マルチ前)		200~300 mℓ/10a		1回	土壌 表面 散布		1回
ズッキーニ		定植直後		150~200 mℓ/10a			畦間 土壌 表面 散布		
しろうり (露地栽培)		定植前 (植穴掘前)		300mℓ/10a		1回	土壌 表面 散布		1回
きゅうり (露地栽培 (直播栽培))		は種直後		150~200 mℓ/10a					
きゅうり (露地栽培 (移植栽培))		定植前(植穴掘前)		200~250 mℓ/10a		1回	畦間 土壌 表面 散布		1回
なす (露地栽培)		定植直後		200~250 mℓ/10a					
実えんどう (露地栽培)		は種直後		200~300 mℓ/10a		1回	土壌 表面 散布		1回
さやえんどう (露地栽培)				300mℓ/10a					
さやいんげん (露地栽培)		は種前 (マルチ前)		200~300 mℓ/10a		1回	土壌 表面 散布		1回
さやいんげん (露地・マルチ栽培)				200~300 mℓ/10a					
だいこん (露地栽培)		は種直後		150~200 mℓ/10a		1回	土壌 表面 散布		1回
はつかだいこん (露地栽培)	150~200 mℓ/10a								

①44. 5%トリフルラリン乳剤 (つづき)

作物名	適用、 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量		本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	トリフルラリン を含む 農薬の総 使用回数		
				薬 量	希釈 水量						
にんじん ごぼう (露地栽培) 菜ごぼう (露地栽培)	一年生雑草 (ツクサ、 カヤツグサ、キ ク・アブラナ科 を除く)	は種直後	-	200~300 ml/10a	100ℓ /10a	1回	土壌 表面 散布	-	1回		
しょうが 菜しょうが		植付直後				2回 以内			2回以内		
たまねぎ (本畑)		定植後 但し、収穫75日前まで								1回	1回
アスパラガス		萌芽前、収穫打切後 (雑草発生前)								2回 以内	3回以内 (挿苗前 は1回以 内、挿苗 後は2回 以内)
かんしょ		挿苗前 雑草発生前				2回 以内			3回以内 (挿苗前 は1回以 内、挿苗 後は2回 以内)		
		挿苗後 雑草発生前 但し、収穫60日前まで									
さといも		植付後 但し、植付7日後まで		300~400 ml/10a		1回	土壌 表面 散布		1回		
やまのいも (むかご)		植付直後		200~300 ml/10a						2回 以内	土壌 表面 散布
らっかせい		生育初期 但し、植付30日後まで				200~300 ml/10a	2回 以内		土壌 表面 散布		
		は種直後									
		は種後発芽前									
だいず えだまめ		定植前 (植穴掘前)		200ml/10a		1回	土壌 表面 散布		1回		
	生育期 但し、収穫45日前まで										
なばな類 (移植栽培)	定植直後	150~200 ml/10a	1回	土壌 表面 散布	1回						
なばな類 (直播栽培) 非結球あぶら な科葉菜類	は種直後										
かぶ	は種直後					150ml /10a					



①44.5%トリフルラリン乳剤(つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トリフルラリンを含む農薬の総使用回数		
				薬量	希釈水量						
食用べにばな(花)	一年生雑草 (ツユクサ、 カヤツリクサ、キク・アブ・ラナ科を除く)	は種直後	—	300 ml/10a	100ℓ /10a	1回	土壌表面散布	—	1回		
みつば べにばないんげん		は種後発芽前								200~300 ml/10a	畦間土壌表面散布
ひまわり(種子)											
はなっこりー (移植栽培)		定植後 但し、収穫21日前まで		200~300 ml/10a			畦間土壌表面散布		2回以内 (定植前は1回以内、 定植後は1回以内)		
		定植前(植穴前) (芽前)					土壌表面散布				
まくわうり (露地栽培(トンネ ル・マルチ栽培))		収穫45日前までの生育期 (除草除去前)		300~400 ml/10a			畦間土壌表面散布		2回以内 (定植前は1回以内、 生育期は1回以内)		
		植付直後、 中耕培土直後 (萌芽前)					2回以内				
こんにやく		1番茶発芽前、 摘採後 (雑草発生前) 但し、摘採40日前まで		300ml/10a					土壌表面散布	2回以内	
茶		植付後、 春期中耕除草後 但し、収穫90日前まで					1回				全域
		にんにく		植付前							
麦類 (小麦を除く)	は種後発芽前 (雑草発生前)		200~300 ml/10a	—	2回以内						
	一年生 イネ科雑草	中耕除草後 (雑草発生前) 但し、収穫45日前まで				砂壌土と 埴土	全域 (北海道を除く)				

①44.5%トリフルラリン乳剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量		本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トリフルラリンを含む農薬の総使用回数
				葉量	希釈水量				
小麦	一年生雑草 (ツユクサ、 カタクリ、キク ク・アブラナ科 を除く)	は種後発芽前 (雑草発生前)	砂壤土 ～ 埴土	200～300 ml/10a	100ℓ/10a	2回 以内	土壌 表面 散布	全域 (北海 道を除く)	2回以内
	一年生 イネ科雑草	中耕除草後 (雑草発生前) 但し、収穫45日前ま で							
	一年生雑草 (ツユクサ、 カタクリ、キク ク・アブラナ科 を除く)	は種後発芽前 (雑草発生前)						北海道	
	一年生 イネ科雑草	小麦発芽後～3葉期 (イネ科雑草1葉期 まで)							
あずき	一年生雑草 (ツユクサ、 カタクリ、キク ク・アブラナ科 を除く)	は種後発芽前	—	300ml/10a	1回	土壌 表面 散布	北海道を除く全域	1回	
いんげんまめ	一年生 イネ科雑草	は種後6日～ 発芽2日前まで	—				北海道		
直播水稻	ヒエ	乾田直播の は種後発芽前 (ノビエ発生前) (入水15日前まで)	壤土 ～ 埴土	300ml/10a	1回	土壌 表面 散布	乾田 状態 で 土壌 表面 散布	関東 以西	
ふき	一年生雑草 (ツユクサ、 カタクリ、キク ク・アブラナ科 を除く)	定植直後	—				土壌 表面 散布	—	

②2.5%トリフルラリン粒剤

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	トリフルラリン を含む農 薬の総使 用回数			
キャベツ (移植栽培) ブロッコリー (移植栽培) はくさい (移植栽培)	一年生雑 草(ツユクサ、 カワリグサ、 キク・アブラナ 科を除く)	定植前 (植穴掘前)	—	4~6kg /10a	1回	土壌表 面散布	—	1回			
なばな (移植栽培)				4kg/10a							
はくさい (直播栽培)		は種直後		3~5kg /10a							
なばな (直播栽培)				4kg/10a							
みずな (直播栽培)				3kg/10a							
なたね				4~5kg /10a							
レタス (トンネル・マルチ栽培) 非結球レタス (トンネル・マルチ栽培)		定植前 (植穴掘前) (マルチ前)		3~4kg /10a							
ねぎ わけぎ あさつき		定植後雑草発生前 但し、収穫30日前まで		4~5kg /10a					2回 以内		
トマト (露地栽培) ミニトマト (露地栽培)		定植前 (植穴掘前)							1回		
ゆうがお		定植キヤップ後 (雑草発生前) 但し、収穫75日前まで		4~6kg /10a							
漬物用すいか (トンネル・マルチ栽培)		定植前 (植穴掘前) (マルチ前)		2~4kg /10a					2回 以内		
すいか (トンネル・マルチ栽培)		収穫45日前までの 生育期 (トンネル除去前)		4~5kg /10a						畦間土 壌表面 散布	
漬物用メロン (露地栽培 (トンネル・マルチ栽 培))		定植前 (植穴掘前) (マルチ前)		2~3kg /10a					1回	土壌表 面散布	1回
メロン (露地栽培 (トンネル・マルチ栽 培))		収穫45日前までの 生育期 (トンネル除去前)		4~5kg /10a					2回 以内	畦間土 壌表面 散布	2回 以内

②2.5%トリフルレリン粒剤 (つづき)

作物名	適用 雑草名	使用時期	適用 土壌	使用量	本剤の 使用 回数	使用 方法	適用 地帯	トリフルレリン を含む農薬の総使用 回数		
かぼちや (トンネル・マルチ栽 培)	一年生 雑草 (ツカサ、 カヤツリガ サ、キク・ア ブ科 を除く)	定植前 (植穴掘前) (マルチ前)	-	2kg/10a	2回 以内	土壌表面 散布	-	2回 以内		
		収穫45日前までの生育 期 (トンネル除去前)		4~5kg /10a						
とうがん (露地栽培) とうがん (トンネル栽 培)		収穫45日前 までの生育期		5kg/10a	1回	畦間土壌 表面 散布		1回		
なす (露地栽培)		定植前 (植穴掘前)		4~5kg /10a		土壌表面 散布				
		定植直後				畦間土壌 表面 散布				
さやいんげん (露地栽培)		は種直後		4~6kg /10a		土壌表面 散布				
さやいんげん (露地・マルチ栽 培)		は種前 (マルチ前)								
にんじん		は種直後		6kg/10a						
しょうが 葉しょうが		植付直後								
みょうが (花穂)		萌芽前(雑草発生前)								
みょうが (茎葉)		萌芽前 (根株養成圃) (雑草発生前)								
たまねぎ (本畑)		定植後		4~5kg /10a						2回 以内
		生育期 (春期) 但し、収穫75日前まで								
ばれいしょ		植付後~萌芽前		3~4kg /10a	1回			土壌表面 散布		1回
かんしょ		挿苗前雑草発生前								
		さといも		挿苗後 雑草発生前 但し、収穫60日前まで	4~6kg /10a	2回 以内		土壌表面 散布又は 畦間土壌 表面散布	3回以内 (挿苗前 は1回以 内、挿苗 後は2回 以内)	
植付後、 但し、植付7日後まで										
やまのいも (むかご)	植付直後	4~6kg /10a	1回	土壌表面 散布	1回					
	生育初期 但し、植付30日後まで					畦間土壌 表面散布				

②2.5%トリフルラリン粒剤(つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トリフルラリンを含む農薬の総使用回数	
らっかせい	一年生雑草 (ツクサ、 カヤツリグサ、キアブ ラナ科を除く)	は種直後	—	3~6kg /10a	1回	土壌表面散布	—	1回	
こんにやく		植付直後、 中耕培土直後(萌芽前)		4~6kg /10a	2回 以内			—	2回以内
らっきょう (露地栽培)		植付後、 春期雑草発生前 但し、収穫120日前まで		4~5kg /10a					
茶		一番茶発芽前、摘採後 (雑草発生前) 但し、摘採40日前まで		4~6kg /10a					
あずき		は種後発芽前							
にんにく		植付前	5kg/10a	2回 以内	—	2回以内			
		植付後、 春期中耕除草後 但し、収穫90日前まで							
陸稲		は種後発芽前	火山灰土	4kg/10a	1回	全域 (北海道を除く)	1回		
麦類			砂壤土~ 埴土	4~5kg /10a	2回 以内	—	2回以内		
								一年生イネ科 雑草	中耕除草後 雑草発生前 但し、収穫45日前まで
きゅうり (露地栽培 (移植栽培))	一年生雑草 (ツクサ、 カヤツリグサ、キアブ ラナ科を除く)	定植前 (植穴掘前)	埴土~ 埴土	3~4kg /10a	1回	全域	1回		

②2.5%トリフルラリン粒剤 (つづき)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯	トリフルラリンを含む農薬の総使用回数
きゅうり (露地栽培 (直播栽培))	一年生雑草(ツユクサ、カタツムリ、ギョウギ、キクアザミ科を除く)	は種直後	壤土 ～ 埴土	3～4Kg /10a	1回	土壌表面散布	全域	1回
直播水稻	ノビエ	乾田直播のは種後発芽前 (ノビエ発生前) (入水15日前まで)		4～5kg /10a		乾田状態で土壌表面散布	関東以西	1回
さといも (葉柄)	一年生雑草(ツユクサ、カタツムリ、ギョウギ、キクアザミ科を除く)	植付後(マルチ前) 但し、植付7日後まで	—	4～6kg /10a		土壌表面散布	—	1回
さんしょう (葉)		定植後雑草発生前 但し、定植7日後まで		5kg/10a				
だいず えだまめ	一年生雑草(ツユクサ、カタツムリ、ギョウギ、キクアザミ科を除く)	は種後発芽前	砂壤土 ～ 埴土	4～6Kg /10a	2回 以内	畦間土壌表面散布	全域 (北海道を除く)	2回以内
		定植前(植穴掘前)						
		生育期 但し、収穫45日前まで						

(2) 海外での使用方法 (米国)

44.5%トリフルラリン乳剤

作物名	適用雑草名	使用時期	使用量	使用方法
からし菜	広葉雑草	植付前	0.75 lb ai/A	土壌散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

トリフルラリン

②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、*n*-ヘキサンに転溶する。フロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD 又は NPD) で定量する。

定量限界: 0.001～0.05ppm

(2) 作物残留試験結果

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

#### 4. 魚介類への推定残留量

本剤については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本剤の水産動植物被害予測濃度<sup>註1)</sup>及び生物濃縮係数 (BCF: Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

##### (1) 水産動植物被害予測濃度

本剤が非水田においてのみ使用されることから、非水田PECtier1<sup>註2)</sup>を算出したところ、非水田PECtier1は0.016 ppbとなった。

##### (2) 生物濃縮係数

<sup>14</sup>Cで標識したトリフルラリン (0.0059ppm) を用いた、28日間の取込期間及び14日間の排泄期間を設定したブルーギルの魚類濃縮性試験が実施された。トリフルラリンの分析の結果からBCFk<sup>註3)</sup>は5674と算出された。

##### (3) 推定残留量

(1)及び(2)の結果から、トリフルラリンの水産動植物被害予測濃度:0.016 ppb、BCF:5674とし、下記のとおり推定残留量が算出された。

$$\text{推定残留量} = 0.016 \text{ ppb} \times (5674 \times 5) = 453.92 \text{ ppb} \approx 0.45 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

注3) BCFk: 被験物質の取込速度定数と排泄速度定数から求められたBCF。

(参考): 平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書

#### 5. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたトリフルラリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量: 2.4 mg/kg 体重/day

(動物種)	イヌ
(投与方法)	経口(カプセル)
(試験の種類)	慢性毒性試験
(期間)	1年間

安全係数: 100

ADI: 0.024 mg/kg 体重/day

#### 6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において大豆、とうもろこし等に、カナダにおいてあんず、アスパラガス等に、EUにおいてアスパラガス、セロリ等に、オーストラリアにおいてにんじん、ばれいし

よ等に基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

トリフルラリンとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてトリフルラリン（親化合物のみ）を設定している。

### (2) 基準値案

別紙2のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までトリフルラリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	13.5
幼小児 (1~6 歳)	26.6
妊婦	11.9
高齢者 (65 歳以上)	12.7

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。



## トリフルラリン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【トリフルラリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
乾田直播水稲 (玄米)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	159日	圃場A: <0.002
					141日	圃場B: <0.002
乾田直播水稲 (玄米)	2	2.5%粒剤	5kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	163日	圃場A: <0.002
					157日	圃場B: <0.002
水稲(成苗移植) (玄米)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 移植20日後・土壌表面散布	1回	70日	圃場A: <0.002(注2)
					121日	圃場B: <0.002(注2)
陸稲 (玄米)	2	2.5%粒剤	5kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	138日	圃場A: 0.006(注)
					120日	圃場B: <0.001(注)
小麦 (脱穀種子)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	243日	圃場A: <0.002(注)
					191日	圃場B: <0.002(注)
小麦 (脱穀種子)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 小麦約4葉期・土壌表面散布	1回	249日	圃場A: <0.002(注)
					142日	圃場B: <0.002(注)
小麦 (玄麦)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前及び生育期 ・土壌表面散布	2回	45, 60, 90日	圃場A: <0.01
					44, 60, 90日	圃場B: <0.01(2回, 60日)
大麦 (子実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	173日	圃場A: <0.002(注)
					201日	圃場B: <0.002(注)
大麦 (子実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	188日	圃場A: <0.002(注)
					225日	圃場B: <0.002(注)
大麦 (子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 大麦3.5~4葉期・土壌表面散布	1回	125日	圃場A: <0.002(注)
						圃場B: <0.002(注)
大麦 (子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前及び生育期 ・土壌表面散布	2回	46, 61, 91日	圃場A: <0.01
					44, 53, 90日	圃場B: <0.01(2回, 53日)
すいか (果実)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植前・土壌表面散布	1回	110日	圃場A: <0.002(注)
					97日	圃場B: <0.002(注)
すいか (果実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植前1回・土壌表面散布 生育期(トネ除去前)1~2回・畦 間土壌表面散布	1+2回	42日	圃場A: <0.001(注)
				1+1回	50日	圃場B: <0.001(注)
メロン (果実)	2	44.5%乳剤	200mL, 300mL/10a 定植前1回・土壌表面散布 生育期(トネ除去前)1回・畦間土 壌表面散布	1+1回	40日	圃場A: <0.001
					31日	圃場B: <0.001
メロン (果実)	2	2.5%粒剤	3kg/10a+5kg/10a 定植前1回・土壌表面散布+ 生育期(トネ除去前)1回・畦間土 壌表面散布	1+1回	40日	圃場A: <0.001
					31日	圃場B: <0.001
もも (果肉)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 土壌表面散布	2回	31日	圃場A: <0.002
					20日	圃場B: <0.002(2回, 20日)(注)
もも (果皮)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 土壌表面散布	2回	31日	圃場A: <0.002
					20日	圃場B: 0.004(2回, 20日)(注)
なし (果実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 土壌表面散布	2回	35日	圃場A: <0.002
					35日	圃場B: <0.002
りんご (果実)	2	2.5%粒剤	9kg/10a 土壌表面散布	1回	150日	圃場A: <0.001(注)
					161日	圃場B: <0.001(注)
ぶどう (果実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 土壌表面散布	2回	21日	圃場A: <0.002(注)
					23日	圃場B: <0.002(注)
なたね (種子)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	305日	圃場A: <0.002
					208日	圃場B: <0.002
ピーマン (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植直後・畦間土壌表面散布	1回	93日	圃場A: <0.002
					86日	圃場B: <0.002
ピーマン (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植直後・畦間土壌表面散布	1回	101日	圃場A: <0.005
					34日	圃場B: <0.005

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【トリフルラリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
かぼちゃ (果実)	2	2.5%粒剤	2kg/10a+ 5kg/10a 定植前1回・土壌表面散布+ 生育期 (トコ除去前) 1回・畦間土 壌表面散布	1+1回	58日	圃場A : <0.002
			47日		圃場B : <0.002	
きゅうり (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	73日	圃場A : <0.004 (#)
			68日		圃場B : <0.004 (#)	
きゅうり (果実)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植前・土壌表面散布	1回	27日	圃場A : <0.002 (#)
			32日		圃場B : <0.002 (#)	
トマト (果実)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植前・土壌混和处理	1回	120日	圃場A : <0.002
			78日		圃場B : <0.002	
トマト (果実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植前・土壌混和处理	1回	42日	圃場A : <0.001 (#)
			60日		圃場B : <0.001 (#)	
トマト (果実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植直後・畦間土壌表面散布	1回	55日	圃場A : <0.001 (#)
			57日		圃場B : <0.001 (#)	
なす (果実)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植後・畦間土壌表面散布	1回	36, 78日	圃場A : <0.002 (1回, 36日) (#)
			53, 93日		圃場B : <0.002 (1回, 53日) (#)	
なす (果実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植直後・畦間土壌表面散布	1回	41日	圃場A : <0.001 (#)
			52日		圃場B : <0.001 (#)	
ゆうがお (果実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植18~30日後・土壌表面散布	1回	66日	圃場A : <0.002 (#)
			80日		圃場B : <0.002 (#)	
さやいんげん (さや)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種直後・土壌表面散布	1回	73日	圃場A : <0.002
			64日		圃場B : <0.002	
えだまめ (子実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種前・土壌表面散布	1回	111日	圃場A : <0.002 (#)
			111日		圃場B : <0.002 (#)	
えだまめ (さや)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種前・土壌表面散布	1回	111日	圃場A : <0.002 (#)
			111日		圃場B : <0.002 (#)	
えだまめ (子実)	1	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	101日	圃場A : <0.002
えだまめ (さや)	1	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	101日	圃場A : <0.002
えだまめ (さや)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植前1回・土壌表面散布 生育期2回・畦間土壌表面散布	3回	45日	圃場A : <0.01 (#)
			43日		圃場B : <0.01 (#)	
キャベツ (可食部)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植前・土壌表面散布	1回	91日	圃場A : <0.002
			91日		圃場A : <0.002 (#)	
			68日		圃場B : <0.002 (#)	
キャベツ (可食部)	1	2.5%粒剤	6kg/10a 定植前・土壌表面散布	1回	62日	圃場A : <0.001
キャベツ (可食部)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植後・畦間土壌表面散布	1回	68日	圃場A : <0.001 (#)
			63日		圃場B : <0.001 (#)	
はくさい (可食部)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植前・土壌混和处理	1回	50日	圃場A : <0.002 (#)
			58日		圃場B : <0.002 (#)	
はくさい (可食部)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種直後・土壌表面散布	1回	76日	圃場A : <0.001 (#)
			69日		圃場B : <0.001 (#)	

農作物	試験 回数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【トリフルラリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数		経過日数
はくさい (可食部)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植前・土壌表面散布	1回	77日	圃場A: <0.001(#)
					86日	圃場B: <0.001(#)
アスパラガス (茎部)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 萌芽直前、5日前、10日前 土壌表面散布	1回	32, 35, 42日	圃場A: <0.002(1回, 32日)
					27, 32, 37日	圃場B: <0.002(1回, 27日)
レタス (茎葉)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植後・土壌表面散布	1回	39, 49, 60日	圃場A: 0.006(1回, 39日)(#)
					41, 49, 61日	圃場B: 0.019(1回, 41日)(#)
レタス (茎葉)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 定植前・土壌表面散布	1回	67日	圃場A: <0.002(#)
					104日	圃場B: <0.002(#)
ねぎ (葉)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植後・土壌表面散布	1回	207日	圃場A: <0.004
					83日	圃場B: <0.004
ねぎ (茎葉)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植後・土壌表面散布	1回	46日	圃場A: <0.01
					182日	圃場B: <0.01
	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植後・土壌表面散布	2回	30, 40日	圃場A: <0.01
					28, 45日	圃場B: <0.01(2回, 45日)
大根 (葉)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種後・土壌表面散布	1回	68日	圃場A: <0.004(#)
					53日	圃場B: <0.004(#)
大根 (根)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種後・土壌表面散布	1回	68日	圃場A: <0.004(#)
					53日	圃場B: <0.004(#)
ごぼう (根)	2	44.5%乳剤	400mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	194日	圃場A: <0.002(#)
					161日	圃場B: <0.002(#)
しょうが (塊茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付直後・土壌表面散布	1回	159日	圃場A: <0.002(#)
					182日	圃場B: <0.002(#)
にんじん (根)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種直後・土壌表面散布	1回	133日	圃場A: 0.008
			5kg/10a は種前・土壌混和处理	1回	133日	圃場A: 0.060(#)
にんじん (根)	2	14.0%乳剤	1000mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	106日	圃場A: 0.010(#)
					90日	圃場B: 0.010(#)
たまねぎ (鱗茎)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植前・土壌混和处理+ 生育期・土壌表面散布	2回	73日	圃場A: <0.004(#)
					90日	圃場B: <0.004(#)
たまねぎ (鱗茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 定植後・土壌表面散布	2回	77日	圃場A: <0.001(#)
					42日	圃場B: <0.001(#)
にんにく (鱗茎)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 植付後及び春期生育期 土壌表面散布	2回	94日	圃場A: <0.002(#)
					104日	圃場B: <0.002(#)
らっきょう (鱗茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付後及び春期生育期 土壌表面散布	2回	65日	圃場A: <0.001(#)
					84日	圃場B: 0.005(#)
らっきょう (鱗茎)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 植付後及び春期生育期 土壌表面散布	2回	110日	圃場A: <0.002(#)
					108日	圃場B: <0.002(#)
らっきょう (鱗茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付後及び春期生育期 土壌表面散布	2回	110日	圃場A: <0.002(#)
					108日	圃場B: <0.002(#)
かんしょ (塊茎)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 挿苗後・土壌表面散布	1回	131日	圃場A: <0.001
					141日	圃場B: <0.001
かんしょ (塊茎)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 生育期・畦間土壌表面散布	2回	60日	圃場A: <0.01
					60日	圃場B: <0.01
かんしょ (塊茎)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 挿苗前1回、挿苗後2回 土壌表面散布	1+2回	60, 76, 91日	圃場A: <0.01
					60, 75, 90日	圃場B: <0.01

農作物	試験 圃場数	試験条件				最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【トリフルリン】
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
こんにゃく (球茎)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 植付直後及び中耕培土後 土壌表面散布	2回	133日	圃場A: <0.002
			6kg/10a 植付直後・土壌表面散布	1回	142日	圃場B: <0.002
			6kg/10a 植付前・土壌混和处理	1回	154日	圃場B: 0.005(#)
こんにゃく (球茎)	1	2.5%粒剤	6kg/10a 植付直後及び中耕培土後 土壌表面散布	2回	139日	圃場A: 0.003
さといも (塊茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付7日後・土壌表面散布	1回	161日	圃場A: <0.002
			400mL/10a 植付17日後・土壌表面散布	1回	170日	圃場B: 0.007(#)
さといも (塊茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付7日後・土壌表面散布	1回	118, 165日	圃場A: <0.002(1回, 118日)
					182, 193日	圃場B: <0.002(1回, 182日)
ばれいしょ (塊茎)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 萌芽前・土壌表面散布	1回	107日	圃場A: 0.007
					100日	圃場B: <0.001
ばれいしょ (塊茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 萌芽前・土壌表面散布	1回	104日	圃場A: <0.002(#)
					90日	圃場B: <0.002(#)
やまのいも (塊茎)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 植付直後又は植付30日後 土壌表面散布	1回	161, 191日	圃場A: <0.001(1回, 161日)(#)
			400mL/10a 植付直後及び植付30日後 土壌表面散布	2回	164日	圃場B: <0.001(#)
だいず (子実)	1	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	148日	圃場A: <0.002(#)
			6kg/10a は種前・土壌混和处理	1回	148日	圃場A: <0.002(#)
だいず (子実)	1	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	130日	圃場A: <0.002(#)
だいず (子実)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 移植前1回・土壌表面散布 生育期2回・畦間土壌表面散布	1+2回	45日	圃場A: <0.01(#)
			400mL/10a 移植前1回・土壌表面散布 生育期1回・畦間土壌表面散布	1+1回	41日	圃場B: <0.01(#)
さやえんどう (さや)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種直後・土壌表面散布	1回	196日	圃場A: <0.002(#)
					206日	圃場B: <0.002(#)
さやえんどう (さや)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	56日	圃場A: <0.01
					80日	圃場B: <0.01
いんげんまめ (乾燥子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後4日又は7日 土壌表面散布	1回	80日	圃場A: <0.002(#)
					87日	圃場B: <0.002
らっかせい (子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	155日	圃場A: <0.002
					109日	圃場B: <0.002
			300mL/10a は種前・土壌混和处理	1回	155日	圃場A: 0.007(#)
らっかせい (子実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種32日後又は55日後 土壌表面散布	1回	109日	圃場B: 0.002(#)
					82日	圃場A: 0.002(#)
あずき (子実)	2	2.5%粒剤	6kg/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	76日	圃場B: 0.006(#)
					104日	圃場A: <0.002
あずき (子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	115日	圃場B: <0.002
					117日	圃場A: 0.002
あずき (子実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	111日	圃場B: <0.002
						圃場A: <0.002

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>註1)</sup> (ppm) 【トリフルリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数		経過日数
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 摘葉前・土壌混和处理	1回	21, 73日	圃場A: 0.013(1回, 21日)(#)
			20日		圃場B: 0.035(#)	
茶 (製茶・熱湯抽出)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 摘葉前・土壌混和处理	1回	21, 73日	圃場A: <0.001(1回, 21日)(#)
			20日		圃場B: <0.001(#)	
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 一番茶発芽前・土壌混和处理	1回	31日	圃場A: <0.002(#)
			39日		圃場B: 0.028(#)	
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 一番茶発芽前及び 二番茶発芽前・土壌混和处理	2回	27日	圃場A: <0.002(#)
			31日		圃場B: 0.016(#)	
茶 (浸出液)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 一番茶発芽前・土壌混和处理	1回	35, 84日	圃場A: <0.003(1回, 35日)(#)
			44, 91日		圃場B: <0.003(1回, 44日)(#)	
			400mL/10a 一番茶発芽前・土壌表面散布	1回	35, 84日	圃場A: <0.003(1回, 35日)(#)
			44, 91日		圃場B: <0.003(1回, 44日)(#)	
茶 (製茶)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 一番茶発芽前・土壌表面散布	1回	35, 84日	圃場A: <0.002(1回, 35日)(#)
			44, 91日		圃場B: <0.002(1回, 44日)(#)	
茶 (製茶)	2	44.5%乳剤	400mL/10a 一番茶摘採前及び摘採直後 土壌表面散布	2回	44日	圃場A: <0.002(#)
			47日		圃場B: <0.002(#)	
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶発芽前・土壌混和处理	1回	47日	圃場A: 0.008(#)
			31日		圃場B: 0.008(#)	
茶 (製茶・熱湯抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶発芽前・土壌混和处理	1回	47日	圃場A: <0.005(#)
			31日		圃場B: <0.005(#)	
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶発芽前・土壌表面散布	1回	47日	圃場A: 0.008(#)
			31日		圃場B: 0.008(#)	
茶 (製茶・熱湯抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶発芽前・土壌表面散布	1回	47日	圃場A: <0.005(#)
			31日		圃場B: <0.005(#)	
茶 (製茶・溶媒抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶摘採前及び摘採後 土壌表面散布	2回	41日	圃場A: 0.011(#)
			29日		圃場B: <0.004(#)	
茶 (製茶・熱湯抽出)	2	44.5%乳剤	500mL/10a 一番茶摘採前及び摘採後 土壌表面散布	2回	41日	圃場A: <0.005(#)
			29日		圃場B: <0.005(#)	
ズッキーニ (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植直後・畦間土壌表面散布	1回	35, 42, 49日	圃場A: 0.005(1回, 35日)
			31, 38, 45日		圃場B: <0.005(1回, 31日)	
こまつな (茎葉)	2	44.5%乳剤	100mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	34日	圃場A: <0.005(#)
			36日		圃場B: <0.005(#)	
かぶ (根)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	34日	圃場A: <0.005
			36日		圃場B: <0.005	
かぶ (葉)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	75日	圃場A: <0.01(#)
			50日		圃場B: <0.01(#)	
菜ごぼう (茎葉及び根)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 出芽前・土壌表面散布	1回	75日	圃場A: <0.01(#)
			50日		圃場B: <0.01(#)	
しろり (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布	1回	134日	圃場A: <0.004
			115, 126, 136日		圃場B: 0.008(1回, 115日)	
やまのいも(むかご) (珠芽)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布	2回	14, 21, 28日	圃場A: <0.001(#)
			14, 21日		圃場B: <0.001(#)	
やまのいも(むかご) (珠芽)	2	44.5%乳剤	347mL又は349mL/10a 植付30日後・畦間土壌表面散布	1回	108日	圃場A: <0.05(#)
			124日		圃場B: <0.05(#)	
ブロッコリー (花蕾)	2	44.5%乳剤	350mL/10a 定植前・土壌表面散布	1回	69日	圃場A: <0.01(#)
			61日		圃場B: <0.01(#)	
みずな (地上部)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	40, 45, 50日	圃場A: <0.005(1回, 40日)
			40, 45, 50日		圃場B: <0.005(1回, 40日)	

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注1)</sup> (ppm) 【トリフルラリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数	経過日数	
なばな (茎葉及び蕾)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種前又は定植前 土壌表面散布	1回	76日(定植前)	圃場A:<0.005(#)
					76日(は種前)	圃場A:<0.005(#)
なばな (茎葉及び蕾)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後又は定植後 畦間土壌表面散布	1回	61日(定植後)	圃場A:0.005(#)
					75日(は種後)	圃場A:0.006(#)
みょうが (花穂)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 萌芽前・土壌表面散布	1回	112, 126日	圃場A:<0.01(1回, 112日)
					112, 126日	圃場B:<0.01(1回, 112日)
とうがん (果実)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 生育期・畦間土壌表面散布	1回	45, 60, 75日	圃場A:0.009(1回, 60日)
					45, 85日	圃場B:<0.005
葉しょうが (生葉の付いた根茎)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 植付直後・土壌表面散布	1回	120, 127, 134日	圃場A:<0.005(1回, 120日)
					76, 83, 90日	圃場B:<0.005(1回, 76日)
たかな (茎葉)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	60日	圃場A:<0.005
					69日	圃場B:<0.005
たいさい (茎葉)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	68日	圃場A:<0.005
					71日	圃場B:<0.005
はなっこりー (花蕾)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布+ 生育期・畦間土壌表面散布	1+1回	21, 28, 42日	圃場A:<0.005
					21, 28, 41日	圃場B:<0.005
食用べにばな (花)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	82日	圃場A:<0.005
					91日	圃場B:<0.005
みつば (茎葉)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	138日	圃場A:<0.005
					301日	圃場B:<0.005
			300mL/10a 生育期・畦間土壌表面散布	1回	22日	圃場A:0.033(#)
べにばないんげん (豆)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	150日	圃場A:<0.005
					150日	圃場B:<0.005
ひまわり (種子)	2	44.5%乳剤	300mL/10a は種後発芽前・土壌表面散布	1回	105日	圃場A:<0.005
					92日	圃場B:<0.005
まくわうり (果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布+ 生育期・畦間土壌表面散布	1+1回	21, 35日	圃場A:0.014(2回, 21日)(#)
						圃場B:0.006(2回, 21日)(#)
はつかだいこん (根部)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	26日	圃場A:<0.01
					35日	圃場B:<0.01
はつかだいこん (葉部)	2	44.5%乳剤	200mL/10a は種直後・土壌表面散布	1回	26日	圃場A:<0.01
					35日	圃場B:<0.01
さといも (葉柄)	2	2.5%粒剤	6kg/10a 植付5日後・土壌表面散布	1回	70, 85日	圃場A:<0.02(1回, 70日)
						圃場B:<0.02(1回, 70日)
さんしょう (葉部)	2	2.5%粒剤	5kg/10a 定植直後又は定植10日後 土壌表面散布	1回	90, 105, 120日 (直後)	圃場A:<0.04(1回, 90日)
					90, 105, 120日 (10日後)	圃場B:<0.02(1回, 90日)(#)
ふき (葉柄)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植直後・土壌表面散布	1回	81日	圃場A:<0.005
					115日	圃場B:<0.005
漬物用すいか (未成熟果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布	1回	25日	圃場A:<0.005
					89日	圃場B:<0.005
漬物用メロン (未成熟果実)	2	44.5%乳剤	300mL/10a 定植前・土壌表面散布	1回	60日	圃場A:<0.005(#)
					69日	圃場B:<0.005(#)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

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

## トリフルラリン作物残留試験一覧表

農作物	試験 圃場数	試験条件			最大残留量 <sup>注)</sup> (ppm) 【トリフルラリン】	
		剤型	使用量・使用時期・使用方法	回数		経過日数
からし菜 (種子)	1	2.5%粒剤	0.75 lb ai/A  植付前・土壌散布	1回	88日	圃場A : <0.01
	1			1回	110日	圃場A : <0.01
	1			1回	99日	圃場A : <0.01

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	0.05	0.05	○			
小麦	0.1	0.1	○			
大麦	0.1	0.1	○			
ライ麦	0.1	0.1	○			
とうもろこし	0.05	0.05				
そば	0.05	0.05				
その他の穀類	0.1	0.1	○			
大豆	0.2	0.15	○			
小豆類	0.05	0.05	○			
えんどう	0.05	0.05				
そら豆	0.05	0.05				
らっかせい	0.2	0.15	○			
その他の豆類	0.05	0.05				
ばれいしょ	0.2	0.15	○			
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
かんしょ	0.05	0.05	○			
やまいも(長いもをいう。)	0.05	0.05	○			
こんにゃくいも	0.05	0.05	○			
その他のいも類	0.05	0.05	○			
てんさい	0.05	0.05				
さとうきび	0.05	0.05				
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.05	0.05	○			<0.01(#),<0.01(#)
だいこん類(ラディッシュを含む。)	0.1	0.1	○			
かぶ類の根	0.1	0.1	○			
かぶ類の葉	0.05	0.05	○			
西洋わさび	0.05	0.05				
クレソン	0.05	0.05				
はくさい	0.05	0.05	○			
キャベツ	0.1	0.1	○			
芽キャベツ	0.1	0.1	○			
ケール	0.05	0.05	○			
こまつな	0.05	0.05	○			
きょうな	0.05	0.05	○			
チンゲンサイ	0.05	0.05	○			
カリフラワー	3	3	○			
ブロッコリー	0.05	0.05	○			
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.05	○			
ごぼう	0.05	0.05	○			
サルシフィー	0.05	0.05				
アーティチョーク	0.05	0.05				
チコリ	0.05	0.05				
エンダイブ	0.05	0.05				
しゅんぎく	0.05	0.05				
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.1	0.1	○			
その他のさく科野菜	0.05	0.05	○			
たまねぎ	0.05	0.05	○			
ねぎ(リーキを含む。)	0.1	0.1	○			
にんにく	0.05	0.05	○			
にら	0.05	0.05				
アスパラガス	0.1	0.1	○			
わけぎ	0.1	0.1	○			
その他のゆり科野菜	0.05	0.05	○			
にんじん	1	1	○			
パースニップ	0.05	0.05				
パセリ	0.05	0.05				
セロリ	0.05	0.05				
みつば	0.05	0.05	○			
その他のせり科野菜	0.05	0.05				



食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
トマト	0.1	0.1	○			
ピーマン	0.1	0.1	○			
なす	0.05	0.05	○			
その他のなす科野菜	0.05	0.05	○			
きゅうり(ガーキンを含む。)	0.05	0.05	○			
かぼちゃ(スカッシュを含む。)	0.05	0.05	○			
しろりり	0.05	0.05	○			
すいか	0.05	0.05	○			
メロン類果実	0.05	0.05	○			
まくわうり	0.05	0.05	○			
その他のうり科野菜	0.05	0.05	○			
ほうれんそう	0.05	0.05				
たけのこ	2	2				
オクラ	0.05	0.05				
しょうが	0.05	0.05	○			
未成熟えんどう	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01(さやえんどう)
未成熟いんげん	0.05	0.05	○			
えだまめ	0.05	0.05	○			<0.01(#),<0.01(#)
マッシュルーム	0.05	0.05				
しいたけ	0.05	0.05				
その他のきのこ類	0.05	0.05				
その他の野菜	2	2	○			
みかん	0.05	0.05				
なつみかんの果実全体	0.05	0.05				
レモン	0.05	0.05				
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.05				
グレープフルーツ	0.05	0.05				
ライム	0.05	0.05				
その他のかんきつ類果実	0.05	0.05				
りんご	0.05	0.05	○			
日本なし	0.05	0.05	○			
西洋なし	0.05	0.05	○			
マルメロ	0.05	0.05				
びわ	0.05	0.05				
もも	0.05	0.05	○			
ネクタリン	0.05	0.05				
あんず(アブリコットを含む。)	0.05	0.05				
すもも(プルーンを含む。)	0.05	0.05				
うめ	0.05	0.05				
おうとう(チェリーを含む。)	0.05	0.05				
いちご	0.05	0.05				
ラズベリー	0.05	0.05				
ブラックベリー	0.05	0.05				
ブルーベリー	0.05	0.05				
クランベリー	0.05	0.05				
ハuckleベリー	0.05	0.05				
その他のベリー類果実	0.05	0.05				
ぶどう	0.05	0.05	○			
かき	0.05	0.05				
バナナ	0.05	0.05				
キウイ	0.05	0.05				
パパイヤ	0.05	0.05				
アボカド	0.05	0.05				
パイナップル	0.05	0.05				
グアバ	0.05	0.05				
マンゴー	0.05	0.05				
パッションフルーツ	0.05	0.05				
なつめやし	0.05	0.05				

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の果実	0.05	0.05				
ひまわりの種子	0.2	0.15	○			
ごまの種子	0.05	0.05				
べにばなの種子	0.05	0.05				
綿実	0.05	0.05				
なたね	0.2	0.15	○			
その他のオイルシード	0.2	0.15				
ぎんなん	0.05	0.05				
くり	0.05	0.05				
ペカン	0.05	0.05				
アーモンド	0.05	0.05				
くるみ	0.05	0.05				
その他のナッツ類	0.05	0.05				
茶	0.05	0.05	○			
ホップ	0.05	0.05				
その他のスパイス	0.05	0.2			0.05	アフリカ
その他のハーブ	0.2	0.2				【<0.01(n=3)(米国からし菜の種子)】 <0.04,<0.02(β(さんしょう葉))
牛の筋肉		0.05				
豚の筋肉		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.05				
牛の脂肪		0.05				
豚の脂肪		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				
牛の肝臓		0.05				
豚の肝臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.05				
牛の腎臓		0.05				
豚の腎臓		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.05				
牛の食用部分		0.05				
豚の食用部分		0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.05				
乳		0.05				
鶏の筋肉		0.05				
その他の家きんの筋肉		0.05				
鶏の脂肪		0.05				
その他の家きんの脂肪		0.05				
鶏の肝臓		0.05				
その他の家きんの肝臓		0.05				
鶏の腎臓		0.05				
その他の家きんの腎臓		0.05				
鶏の食用部分		0.05				
その他の家きんの食用部分		0.05				
鶏の卵		0.05				
その他の家きんの卵		0.05				
魚介類	0.5	0.001	申			推:0.45
はちみつ		0.001				
ミネラルウォーター類	0.02	0.02		0.02 <sup>(注)</sup>		

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。  
 (S)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。  
 (H)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。  
 「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。  
 「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

注)WHO飲料水水質ガイドラインのGuideline Valueに基づき設定 (Guideline Value:WHOにおいて各国の規制当局と給水サービス提供者による飲料水水質の維持・向上を目的に設定されるWHO飲料水水質ガイドラインにおいて、飲料水水質を評価するための基礎となる数値であり、生涯にわたって摂取した場合、摂取者の健康に重大なリスクを起ささない濃度を示す。

(別紙3)

トリフルラリン推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米 (玄米をいう。)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
小麦	0.1	11.7	8.2	12.3	8.3
大麦	0.1	0.6	0.0	0.0	0.4
ライ麦	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
とうもろこし	0.05	0.1	0.2	0.1	0.0
そば	0.05	0.2	0.0	0.1	0.2
その他の穀類	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
大豆	0.2	11.2	6.7	9.1	11.8
小豆類	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
そら豆	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
らっかせい	0.2	0.1	0.1	0.0	0.1
その他の豆類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ほれいしょ	0.2	7.3	4.3	8.0	5.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも (長いもをいう。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
ごんにやくいも	0.05	0.6	0.3	0.6	0.7
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
てんさい	0.05	0.2	0.2	0.2	0.2
さとうきび	0.05	0.7	0.6	0.5	0.6
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の根	0.05	2.3	0.9	1.4	2.9
だいこん類 (ラディッシュを含む。)の葉	0.1	0.2	0.1	0.1	0.3
かぶ類の根	0.1	0.3	0.1	0.1	0.4
かぶ類の葉	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
西洋わさび	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
クレソン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ほくさい	0.05	1.5	0.5	1.1	1.6
キャベツ	0.1	2.3	1.0	2.3	2.0
芽キャベツ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
ケール	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
こまつな	0.05	0.2	0.1	0.1	0.3
きょうな	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チンゲンサイ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
カリフラワー	0.3	1.2	0.3	0.3	1.2
ブロッコリー	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
その他のあぶらな科野菜	0.05	0.1	0.0	0.0	0.2
ごぼう	0.05	0.2	0.1	0.1	0.3
サルシフィー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーティチョーク	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
チヨリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
エンダイブ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しゅんぎく	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
レタス (サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.1	0.6	0.3	0.6	0.4
その他のきく科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
たまねぎ	0.05	1.5	0.9	1.7	1.1
ねぎ (リーギを含む。)	0.1	1.1	0.5	0.8	1.4
にんにく	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
にら	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1
アスパラガス	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1
わけぎ	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のゆり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.1
にんじん	1	24.6	16.3	25.1	22.3
パースニップ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パセリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
セロリ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
みつば	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のせり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
トマト	0.1	2.4	1.7	2.5	1.9
ピーマン	0.1	0.4	0.2	0.2	0.4
なす	0.05	0.2	0.0	0.2	0.3
その他のなす科野菜	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
きゅうり (ガーキンを含む。)	0.05	0.8	0.4	0.5	0.8
かぼちゃ (スカッシュを含む。)	0.05	0.5	0.3	0.3	0.6
しろうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すいか	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
メロン類果実	0.05	0.0	0.0	0.01	0.0
まくわうり	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のうり科野菜	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
ほうれんそう	0.05	0.9	0.5	0.9	1.1
たけのこ	2	4.0	1.4	5.2	3.4
オクラ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟いんげん	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
えだまめ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マッシュルーム	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
しいたけ	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
その他のきのこ類	0.05	0.5	0.2	0.4	0.5
その他の野菜	2	25.2	19.4	19.2	24.4
みかん	0.05	2.1	1.8	2.3	2.1
なつみかんの果実全体	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レモン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
グレープフルーツ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.0
ライム	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のかんきつ類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
りんご	0.05	1.8	1.8	1.5	1.8
日本なし	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
西洋なし	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
マルメロ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.05	0.0	0.0	0.2	0.0
ネクタリン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
あんず (アブリコットを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
すもも (プルーンを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.05	0.1	0.0	0.1	0.1
おうとう (チェリーを含む。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
いちご	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ラズベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブラックベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ブルーベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
グランベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ハuckleベリー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のベリー類果実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.05	0.3	0.2	0.1	0.2
かき	0.05	1.6	0.4	1.1	2.5
バナナ	0.05	0.6	0.6	0.4	0.9
キウイ	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
パパイヤ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アボカド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パイナップル	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
グアバ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
マンゴー	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
パッションフルーツ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なつめやし	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の果実	0.05	0.2	0.3	0.1	0.1
ひまわりの種子	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
ごまの種子	0.05	0.1	0.0	0.0	0.1

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
べにばなの種子	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
綿実	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
なたね	0.2	1.7	1.0	1.6	1.1
その他のオイルシード	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
きんなん	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くり	0.05	0.0	0.1	0.0	0.0
ペカン	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
アーモンド	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
くるみ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
茶	0.05	0.2	0.1	0.2	0.2
ホップ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のハーブ	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類	0.5	47.1	21.4	47.1	47.1
計		172.4	100.8	158.7	165.3
ADI比 (%)		13.5	26.6	11.9	12.7

高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。  
TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake).

(参考)

これまでの経緯

昭和41年	2月26日	初回農薬登録
平成17年	11月29日	残留農薬基準告示
平成20年	3月21日	農林水産省より厚生労働省へ基準値設定依頼(魚介類)
平成21年	3月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年	1月26日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成24年	7月13日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年	7月25日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井	里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野	泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎	博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤	貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤	清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋	美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山	敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野	育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田	りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井	俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内	明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田	克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成	浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵	英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

トリフルラリン

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	0.05
小麦	0.1
大麦	0.1
ライ麦	0.1
とうもろこし	0.05
そば	0.05
その他の穀類 <sup>注1)</sup>	0.1
大豆	0.2
小豆類 <sup>注2)</sup>	0.05
えんどう	0.05
そら豆	0.05
らっかせい	0.2
その他の豆類 <sup>注3)</sup>	0.05
ばれいしょ	0.2
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05
かんしょ	0.05
やまいも(長いもをいう。)	0.05
こんにやくいも	0.05
その他のいも類 <sup>注4)</sup>	0.05
てんさい	0.05
さとうきび	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)の根	0.05
だいこん類(ラディッシュを含む。)の葉	0.1
かぶ類の根	0.1
かぶ類の葉	0.05
西洋わさび	0.05
クレソン	0.05
はくさい	0.05
キャベツ	0.1
芽キャベツ	0.1
ケール	0.05
こまつな	0.05
きょうな	0.05
チンゲンサイ	0.05
カリフラワー	0.05
ブロッコリー	0.05
その他のあぶらな科野菜 <sup>注5)</sup>	0.05
ごぼう	0.05
サルシフィー	0.05
アーティチョーク	0.05
チコリ	0.05
エンダイブ	0.05
しゅんぎく	0.05
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	0.1
その他のきく科野菜 <sup>注6)</sup>	0.05
たまねぎ	0.05
ねぎ(リーキを含む。)	0.1
にんにく	0.05
にら	0.05
アスパラガス	0.1
わけぎ	0.1
その他のゆり科野菜 <sup>注7)</sup>	0.05

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

注2)いんげん、ささげ、サルタニ豆、サルタピア豆、バター豆、ペギア豆、ホワイト豆、ライマ豆及びレンズを含む。

注3)「その他の豆類」とは、豆類のうち、大豆、小豆類、えんどう、そら豆、らっかせい及びスパイス以外のものをいう。

注4)「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注5)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

注6)「その他のきく科野菜」とは、きく科野菜のうち、ごぼう、サルシフィー、アーティチョーク、チコリ、エンダイブ、しゅんぎく、レタス及びハーブ以外のものをいう。

注7)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

トリフルタリン

食品名	残留基準値	
	ppm	
にんじん		1
パースニップ		0.05
パセリ		0.05
セロリ		0.05
みつば		0.05
その他のせり科野菜 <sup>注8)</sup>		0.05
トマト		0.1
ピーマン		0.1
なす		0.05
その他のなす科野菜 <sup>注9)</sup>		0.05
きゅうり(ガーキンを含む。)		0.05
かぼちゃ(スカッシュを含む。)		0.05
しろうり		0.05
すいか		0.05
メロン類果実		0.05
まくわうり		0.05
その他のうり科野菜 <sup>注10)</sup>		0.05
ほうれんそう		0.05
たけのこ		2
オクラ		0.05
しょうが		0.05
未成熟えんどう		0.05
未成熟いんげん		0.05
えだまめ		0.05
マッシュルーム		0.05
しいたけ		0.05
その他のきのこ類 <sup>注11)</sup>		0.05
その他の野菜 <sup>注12)</sup>		2
みかん		0.05
なつみかんの果実全体		0.05
レモン		0.05
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)		0.05
グレープフルーツ		0.05
ライム		0.05
その他のかんきつ類果実 <sup>注13)</sup>		0.05
りんご		0.05
日本なし		0.05
西洋なし		0.05
マルメロ		0.05
びわ		0.05
もも		0.05
ネクタリン		0.05
あんず(アプリコットを含む。)		0.05
すもも(プルーンを含む。)		0.05
うめ		0.05
おうとう(チェリーを含む。)		0.05
いちご		0.05
ラズベリー		0.05
ブラックベリー		0.05
ブルーベリー		0.05
クランベリー		0.05
ハックルベリー		0.05
その他のベリー類果実 <sup>注14)</sup>		0.05
ぶどう		0.05
かき		0.05

注8)「その他のせり科野菜」とは、せり科野菜のうち、にんじん、パースニップ、パセリ、セロリ、みつば、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注9)「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注10)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちゃ、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

注11)「その他のきのこ類」とは、きのこ類のうち、マッシュルーム及びしいたけ以外のものをいう。

注12)「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのこ類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

注13)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

注14)「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。



トリフルラリン

食品名	残留基準値
	ppm
バナナ	0.05
キウイ	0.05
パパイヤ	0.05
アボカド	0.05
パイナップル	0.05
グアバ	0.05
マンゴー	0.05
パッションフルーツ	0.05
なつめやし	0.05
その他の果実 <sup>注15)</sup>	0.05
ひまわりの種子	0.2
ごまの種子	0.05
べにばなの種子	0.05
綿実	0.05
なたね	0.2
その他のオイルシード <sup>注16)</sup>	0.2
ぎんなん	0.05
くり	0.05
ペカン	0.05
アーモンド	0.05
くるみ	0.05
その他のナッツ類 <sup>注17)</sup>	0.05
茶	0.05
ホップ	0.05
その他のスパイス <sup>注18)</sup>	0.05
その他のハーブ <sup>注19)</sup>	0.2
魚介類	0.5
ミネラルウォーター類	0.02

注15)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パパイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

注16)「その他のオイルシード」とは、オイルシードのうち、ひまわりの種子、ごまの種子、べにばなの種子、綿実、なたね及びスパイス以外のものをいう。

注17)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注18)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

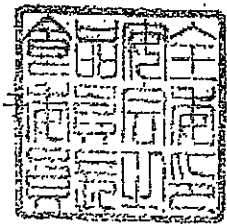
注19)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。



府 食 第 78 号  
平成 24 年 1 月 26 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 15 年 7 月 1 日付け厚生労働省発食安第 0701015 号及び平成 21 年 3 月 24 日付け厚生労働省発食安第 0324004 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたトリフルラリンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添 1 のとおりです。

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

記

トリフルラリンの一日摂取許容量を 0.024 mg/kg 体重/日と設定する。

## 農薬評価書

# トリフルラリン

2012年1月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 要約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 開発の経緯.....	9
II. 安全性に係る試験の概要.....	10
1. 動物体内運命試験.....	10
(1) ラット.....	10
(2) ラット及びビヌ<参考資料>.....	13
(3) 畜産動物.....	13
2. 植物体内運命試験.....	14
(1) にんじん.....	14
(2) らっかせい及びかんしょ.....	14
(3) とうもろこし.....	15
(4) からしな.....	16
3. 土壌中運命試験.....	17
(1) 土壌中運命試験及び植物への取り込み.....	17
(2) 土壌中運命試験①.....	18
(3) 土壌中運命試験②.....	19
(4) 土壌中運命試験③.....	20
(5) 土壌吸着試験①.....	21
(6) 土壌吸着試験②.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験.....	21
5. 土壌残留試験.....	22
6. 作物等残留試験.....	22

(1) 作物残留試験	22
(2) 魚介類における最大推定残留値	22
7. 一般薬理試験	22
8. 急性毒性試験	24
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	27
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	27
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②	27
(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③	27
(4) 21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)	28
(5) 31日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	28
(6) 105日間亜急性毒性試験(代謝物C、ラット)	28
(7) 105日間亜急性毒性試験(代謝物D、ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	28
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①	28
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)〈参考資料〉	29
(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②〈参考資料〉	29
(4) 3年間慢性毒性試験(イヌ)〈参考資料〉	29
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	30
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	31
(7) 2年間発がん性試験(マウス)	31
12. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2世代繁殖試験(ラット)①	32
(2) 2世代繁殖試験(ラット)②	32
(3) 1世代繁殖/発生毒性併合試験(ラット)〈参考資料〉	32
(4) 発生毒性試験(ラット)	33
(5) 発生毒性試験(ウサギ)①	33
(6) 発生毒性試験(ウサギ)②	33
13. 遺伝毒性試験	34
14. その他の試験	35
(1) 腎毒性試験(ラット)	35
(2) 腎及び肝機能検査(ラット)	36
(3) 雄ラットにおける尿路系への影響試験	36
(4) 雄ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序試験	37
III. 食品健康影響評価	38
別紙1: 評価対象外の試験	44

▪ 別紙 2 : 代謝物及び分解物略称 .....	45
▪ 別紙 3 : 検査値等略称 .....	46
▪ 別紙 4 : 作物残留試験成績 .....	47
▪ 参照 .....	55

## <審議の経緯>

### —清涼飲料水関連—

- 1966年 2月 26日 初回農薬登録
- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から清涼飲料水の規格基準改正に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0701015号）
- 2003年 7月 3日 関係書類の接受（参照1）
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 10月 8日 追加資料受理（参照2）  
（トリフルラリンを含む要請対象93農薬を特定）
- 2003年 10月 27日 第1回農薬専門調査会
- 2004年 1月 28日 第6回農薬専門調査会
- 2005年 1月 12日 第22回農薬専門調査会

### —魚介類の残留基準値設定及びポジティブリスト制度関連—

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照3）
- 2008年 3月 21日 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
- 2009年 3月 24日 厚生労働省から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0324004号）、関係書類の接受（参照4～10）
- 2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2009年 7月 31日 第32回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2011年 5月 13日 追加資料受理（参照11、12）
- 2011年 8月 22日 第10回農薬専門調査会評価第二部会
- 2011年 10月 14日 第11回農薬専門調査会評価第二部会
- 2011年 11月 15日 第78回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 12月 8日 第411回食品安全委員会（報告）
- 2011年 12月 8日 から2012年1月6日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2012年 1月 23日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2012年 1月 26日 第416回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

## <食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田雅昭 (委員長)	寺田雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉直子 (委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子

本間清一  
見上 彪

畑江敬子  
本間清一

廣瀬雅雄\*\*  
本間清一

\*: 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

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

\*: 2009年7月9日から

\*: 2011年1月13日から

**<食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿>**

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
石井康雄  
江馬 眞  
太田敏博

小澤正吾  
高木篤也  
武田明治  
津田修治\*  
津田洋幸

出川雅邦  
長尾哲二  
林 眞  
平塚 明  
吉田 緑

\*: 2005年10月1日から

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)  
廣瀬雅雄 (座長代理)  
赤池昭紀  
石井康雄  
泉 啓介  
上路雅子  
臼井健二  
江馬 眞  
大澤貴寿  
太田敏博  
大谷 浩  
小澤正吾

三枝順三  
佐々木有  
高木篤也  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
津田洋幸  
出川雅邦  
長尾哲二  
中澤憲一  
納屋聖人  
成瀬一郎

根岸友恵  
林 眞  
平塚 明  
藤本成明  
細川正清  
松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
吉田 緑  
若栗 忍



小林裕子

布柴達男

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理\*)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 眞

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子\*\*\*\*

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

成瀬一郎\*\*\*

西川秋佳\*\*

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

\*: 2007年4月11日から

\*\* : 2007年4月25日から

\*\*\*: 2007年6月30日まで

\*\*\*\*: 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\*: 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲\*\*

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

太田敏博

小澤正吾

川合是彰

川口博明

桑形麻樹子\*\*\*

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

永田 清

長野嘉介\*

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

八田稔久

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一\*\*

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\* : 2011年6月23日から

## 要 約

ジニトロアニリン系の土壌処理型除草剤であるトリフルラリン (CAS No. 1582-09-8) について、農薬抄録、各種資料 (米国、EU 及び豪州) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

経口投与での亜急性毒性試験は、ラットを用いた試験成績のみであったが、長期試験でマウス及びイヌを用いた試験成績が存在することから、食品安全委員会では評価可能と判断した。また、食品安全委員会において評価対象外の試験と判断した試験は別紙 1 に示した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命 (ラット、イヌ、ウシ及びヤギ)、植物体内運命 (にんじん、らっかせい、かんしょ、とうもろこし及びからしな)、作物残留試験、亜急性毒性 (ラット及びウサギ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合 (ラット及びマウス)、発がん性 (マウス)、2 世代繁殖 (ラット)、発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、トリフルラリン投与によって、腎臓 (進行性糸球体腎症、腎結石、腎盂上皮過形成等)、肝臓 (重量増加) に影響が見られたほか、貧血が認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱移行上皮乳頭腫、腎及び膀胱の移行上皮癌並びに甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫が増加したが、問題となるような遺伝毒性は認められず、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における 2.4 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 0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：トリフルラリン

英名：Trifluralin (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：α,α,α-トリフルオロ-2,6-ジニトロ-*N,N*-ジプロピル-*p*-トルイジン

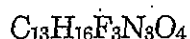
英名：α,α,α-trifluoro-2,6-dinitro-*N,N*-dipropyl-*p*-toluidine

#### CAS (No. 1582-09-8)

和名：2,6-ジニトロ-*N,N*-ジプロピル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンアミン

英名：2,6-dinitro-*N,N*-dipropyl-4-(trifluoromethyl)benzenamine

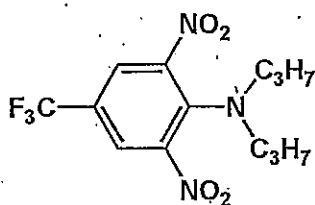
### 4. 分子式



### 5. 分子量

335.3

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

トリフルラリンは、米国イーライリリー社で開発されたジニトロアニリン系の土壌処理型除草剤である。雑草の発芽時に幼芽及び幼根から吸収され、分裂組織の細胞分裂を抑制して生育を抑える。細胞分裂の抑制は、細胞分裂時の紡錘体の機能を阻害し、有糸分裂中期で隔膜の生成を停止させ多核細胞を形成することによる。

我が国では 1966 年に初回登録が取得され、らっかせい、かんしょ等に登録されている。また、ポジティブリスト導入に伴う暫定基準値が設定されており、今回、魚介類への残留基準値の設定が依頼されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録 (2011 年)、米国資料 (1996 年)、EU 資料 (2005 年) 及び豪州資料 (2008 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。なお、農薬抄録に記載されている試験成績のうち評価に用いないと判断した試験一覧は別紙 1 に示されている。

各種運命試験[II. 1. ~4.]は、トリフルラリンのフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの ([phe- $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリン)、トリフルオロメチル基を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([tri- $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリン)、2つの N-プロピル基の  $^{14}\text{C}$  を均一に標識したもの ([pro- $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリン) 及び1つの N-プロピル基の  $\alpha$ 位を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの ([pro $\alpha$ - $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリン) を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はトリフルラリンに換算した。

代謝物及び分解物略称並びに検査値等略称は、別紙 2 及び 3 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Fischer ラット (一群雌雄各 3 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリン (溶媒: MC) を 1 mg/kg 体重 (以下 [I. (I)]において「低用量」という。) 又は 40 mg/kg 体重 (以下 [I. (I)]において「高用量」という。) で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

各投与群における血漿中放射能の薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

血漿中の放射能は、 $C_{\max}$  に達した後、速やかに消失した。血漿からの放射能の消失を 2-コンパートメントモデルにあてはめ解析を行った結果、性差及び投与量による差は認められなかった。(参照 12)

表 1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}$ (hr)	0.75	1	3	4
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	0.54	0.65	14.8	14.3
$T_{1/2}$ (hr)	$\alpha$ 相:1~3、 $\beta$ 相:16			

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験[I. (I)④]より得られた胆汁、尿中の排泄率、主要組織及びカーカス<sup>1</sup>の残留放射能から推定された吸収率は、低用量群では 82%、高用量群では 72%であった。

(参照 12)

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという

## ② 分布

Fischer ラット（一群雌雄各 3 匹）に低用量又は高用量で[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

結果は表 2 に示されている。

低用量群では、投与 1 時間後の組織中の放射能が最も高く、消化管（内容物を含む）への分布が顕著に認められたほか、肝臓及び腎臓の分布が比較的高値であった。その後、各組織内の放射能は経時的に減少し、投与 168 時間後の組織及びカーカスの残留放射能は 2% TAR 以下であった。高用量群においては、投与 4 時間後の組織中の放射能が高く、低用量群と同様に消化管（内容物を含む）への分布が顕著であり、肝臓及び腎臓では比較的高値であった。

その後、各組織内の放射能は経時的に減少し、投与 168 時間後の組織及びカーカスの残留放射能は 2% TAR 以下で、特定の組織に残留する傾向は認められなかった。（参照 12）

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近*	168 時間後
1 mg/kg 体重	雄	消化管及び内容物(10.9)、膀胱(2.20)、肝臓(1.79)、腎臓(1.52)、脂肪(1.13)、血漿(1.09)	肝臓(0.05)、血液(0.04)、腎臓(0.03)、血漿(0.02)
	雌	消化管及び内容物(8.90)、肝臓(1.54)、腎臓(1.27)、血漿(1.14)	肝臓(0.06)、腎臓(0.05)、血液(0.05)、副腎(0.03)、脂肪(0.03)、血漿(0.02)
40 mg/kg 体重	雄	消化管及び内容物(576)、膀胱(37.2)、肝臓(29.9)、脂肪(25.5)、腎臓(21.7)、副腎(18.7)、血漿(18.2)	肝臓(1.61)、血液(1.27)、腎臓(0.97)、皮膚(0.97)、副腎(0.87)、脂肪(0.72)、肺(0.59)、骨(0.57)、脾臓(0.55)、骨髓(0.54)、血漿(0.51)
	雌	消化管及び内容物(451)、骨髓(33.1)、肝臓(32.1)、脂肪(31.4)、副腎(30.4)、生殖腺(20.1)、血漿(17.7)	肝臓(1.75)、血液(1.60)、脂肪(1.32)、腎臓(1.27)、副腎(1.10)、甲状腺(0.86)、皮膚(0.77)、骨(0.77)、血漿(0.76)

\*: 低用量群では投与 1 時間後、高用量群では投与 4 時間後

## ③ 代謝物同定・定量

### a. 肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験<参考資料<sup>2</sup>>

SD ラット（雄、匹数不明）の PB 誘導ミクロソームを用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

主要代謝物は、N-プロピル基の水酸化並びに N-脱プロピル化により生成された g、h、C 及び D であり、水酸化代謝物の g と h を比較すると g の生成が多かった。これらの水酸化代謝物は、より極性の高い代謝物に変換されると考えられた。（参照 12）

<sup>2</sup> 文献引用であり詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とした。

## b. 尿中代謝物の探索試験

Fischer ラット(雌雄各5匹)に[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリン(溶媒:コーン油)を300 mg/kg 体重/日で連続3日間経口投与し、尿中代謝物の探索試験が実施された。この投与量では、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [11. (5)]にて明らかな腎毒性が認められた。投与後0~24、24~48及び48~54時間に尿を採取し、尿中代謝物の探索は放射能の最も高かった投与後24~48時間の試料について実施された。

尿中に親化合物は検出されず、主要代謝物を含め30~40種の代謝物が存在していたことから、吸収後のトリフルラリンは大部分が代謝を受けることが示された。

主要代謝反応は、酸化的N-脱プロピル化、ニトロ基の還元によるアミンの生成、ベンゾイミダゾールへの閉環反応であり、尿中総放射能の75~85%は、酢酸、硫酸及びグルクロン酸抱合体を形成していると推定された。(参照12)

## ④ 排泄

### a. 尿及び糞中排泄

Fischer ラット(一群雌雄各3匹)に低用量又は高用量の[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを単回経口投与し排泄試験が実施された。

投与後168時間の尿及び糞中排泄率は表3に示されている。

低用量群では、投与後168時間に97%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、82%TAR以上が投与後24時間に速やかに排泄された。雄は糞中排泄、雌では尿中排泄が高い傾向が示された。なお、投与1日後に呼気を採取した(低用量群のみ)が、放射能は検出されなかった。

高用量群では、投与後168時間に87%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、75%TAR以上が投与後24時間に速やかに排泄された。性差は認められず、尿中より糞中排泄の割合が高いことが示された。(参照12)

表3 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		40 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿*	42.8	51.2	30.6	35.9
糞	56.8	46.4	60.5	52.0
合計	99.6	97.5	91.1	87.9

\*: ケージ洗浄液を含む

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを施した Fischer ラット(一群雄3~4匹)に低用量又は高用量で[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表4に示されている。

糞中への排泄のほとんどが胆汁由来であることが示された。また、投与量の違いによる差は、ほとんど認められなかった。(参照12)

表4 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重
胆汁	56.0	54.7
尿*	22.0	14.5
糞	17.8	25.0
主要組織及びカーカス	3.7	2.4
合計	99.4	96.6

\*: ケージ洗浄液を含む。

### (2) ラット及びイヌ<参考資料<sup>3)</sup>>

Wistar ラット (雄 12 匹) 及び雑種イヌ (雌 2 匹) に、[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は [prox-<sup>14</sup>C]トリフルラリン 100 mg/kg 体重/日 (溶媒: ユーン油) をラットには2週間、イヌには3日間経口投与し、採取された尿及び糞 (採取時期の記載がなく不明) 中の代謝物同定・定量試験が実施された。

主要代謝反応は、ラット及びイヌともにニトロ基の還元及びN-脱プロピル化で、同様な代謝物が同定された。ラットの尿中には10種以上の代謝物が存在していたが、総量でも約12%TARであり、3%TARを超える代謝物は認められなかった。同定された代謝物は、A、D、E及びFであった。糞中には、親化合物及びA以外の代謝物は認められなかった。代謝物Bは、いずれの動物からも検出されなかった。(参照12)

### (3) 畜産動物

#### ① 調製第一胃胃液中での分解試験

セルロースに吸着させた[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを雄牛調製第一胃胃液と混合し、混合20時間後まで経時的に試料を採取し、分解物の解析が行われた。

トリフルラリンは、速やかにニトロ基の還元を受け、主要分解物A及びBが生成されたほか、モノ-N-脱プロピル化又は片方のニトロ基が還元された分解物C及びEも少量認められた。親化合物は、混合11時間後には添加量の1%以下となり、20時間後には検出されなかった。(参照12)

#### ② 代謝試験

##### a. ウシ

泌乳期ホルスタイン種ウシ (雌 1 匹) にトリフルラリンを1 ppmで39日間混餌又は1,000 ppmで13日間混餌投与し、尿、糞、血液及び乳汁 (採取時期は不明) 並びに試験終了時に筋肉、肝臓、腎臓、心臓及び脂肪が採取され、代謝物同定・定量試験が実施された。

糞中には親化合物及び代謝物が検出されたが、尿、血液及び乳汁中には認められなかつ

<sup>3)</sup> 文献引用であり詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とした。



た。糞中には親化合物 6.5 µg/g、主要代謝物 A 及び B がそれぞれ 2.8 及び 18 µg/g 認められた。その他、代謝物 C 及び D が微量検出された。(参照 12)

## b. ヤギ

泌乳期ヤギ (品種不明、雌 1 匹) にトリフルラリンを 1 ppm で 11 日間混餌投与後、[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリン及び[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン混合物を 1 ppm で 1 日、続いてトリフルラリンを 1 ppm で 14 日間混餌投与し、尿、糞、血液、乳汁並びに試験終了時に筋肉、肝臓、腎臓、心臓、脂肪及び消化管が採取され、代謝物同定・定量試験が実施された。血液中の残留放射能は、2 µg/kg 以下であり、他の組織及び乳汁中には、トリフルラリン及び代謝物は認められなかった。

主要代謝経路はニトロ基の還元であり、主要代謝物として尿及び糞中ともに B が認められた。尿中には、A、E、F 及び H が微量認められた。ラット及びイヌでは、N-脱プロピル化も主要代謝経路であった点がヤギとは異なっていた。(参照 12)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) にんじん

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンのアセトン溶液を土壌に 1.33 mg/kg で混和し、にんじん (品種: Chantenay) を播種して温室内で生育させ、播種 110 日後の試料を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 5 に示されている。

残留放射能濃度は、根部で 0.65 mg/kg、茎葉部で 0.25 mg/kg であり根部の放射能の約 2/3 が皮で検出された。根部での主要成分は親化合物で、それぞれ約 5% TRR 検出されたトリフルオロメチル基が酸化された I 及びモノ N-脱プロピル体の C が主要な代謝物であった。茎葉部では親化合物が 40.3% TRR 検出され、主要代謝物は 50.0% TRR 検出された I であり、ほかに E 及び C が検出された。(参照 12)

表 5 各試料中の総残留放射能及び代謝物

	根部 (可食部)	茎葉部
残留放射能濃度 (mg/kg)	0.65	0.25
抽出画分 (%TRR)	92.9	49.0
代謝物 I	4.8	50.0
代謝物 E	1.4	7.9
未同定代謝物	0.1	0
代謝物 C	4.7	1.7
トリフルラリン	89.0	40.3

### (2) らっかせい及びかんしょ

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は[pro-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを 7 mg/kg 含む水耕液へ温室内で 21 日間栽培したらっかせい (品種: Spanish Runner) 及びかんしょ (品種: Georgia

Redskin) を移植し、移植 72 時間後の植物体を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

抽出された放射能のほとんどが極性物質で、親化合物及び代謝物 C 以外に代謝物は同定されなかった。トリフルラリンの代謝は、らっかせいの方がかんしょよりも速く、らっかせいで親化合物の残留は僅かであった。

表 6 各試料中の総残留放射能及び代謝物 (%TRR)

標識化合物	トリフルラリン		代謝物 C		極性物質 <sup>a</sup>	
	らっかせい	かんしょ	らっかせい	かんしょ	らっかせい	かんしょ
[tri- <sup>14</sup> C] トリフルラリン	0.23	17.3	1.2	ND	96.1	65.1
[pro- <sup>14</sup> C] トリフルラリン	≒1	≒30	ND	ND		

a: TLC 原点付近の放射能の合計 ND: 検出せず

/: 詳細不明

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は[pro-<sup>14</sup>C]トリフルラリンをらっかせい又はかんしょの葉粗抽出液に添加し、32°C暗所に放置した後、経時的に0~50日間の代謝物が検索された。

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを添加したらっかせいの試料中では、3日後に未変化のトリフルラリンは認められなくなり、代謝物 C と極性物質が認められた。5日以降は代謝物 E と極性物質が主要代謝物となった。一方、[pro-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを添加した試料中では、20日後に未変化のトリフルラリン及び代謝物 C が認められたことから、N-脱プロピル化に次いでニトロ基の還元 (E) が起こると考えられた。

かんしょの葉粗抽出液中では、試験期間を通じて未変化のトリフルラリンが多量に認められた。代謝物は保存3日後にニトロ基が1つ還元された代謝物 A が認められ、その後 E が検出された。したがって、かんしょでは、らっかせいとは逆にニトロ基の還元に次いで N-脱プロピル化が起こると考えられた。(参照 12)

### (3) とうもろこし

砂壤土で 45.7~61.0 cm の高さまで生育させたとうもろこし (品種: Pioneer No.3352) に[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリン乳剤を 840 及び 1,680 g ai/ha で 1 回全面散布し、散布 0、7、14 及び 29 日後の青刈り試料、63 日後のサイレージ試料、82 日後の登熟した雌穂並びに 106 日後の登熟とうもろこしの茎部を採取し、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能濃度は表 7 に示されている。

総残留放射能濃度は、散布 14 日後までに急速に減少し、0 日目の約 1/50、サイレージの段階では 1/380~1/240 であった。登熟とうもろこしの茎部は、サイレージ中の 2~4 倍であったが、これは乾燥処理の影響と考えられた。したがって、残留放射能は処理日の約 1/100 まで減少したことが示された。穀粒及び穂軸中の残留放射能は検出限界未満であり、これら部位への移行は非常に僅かであることが示された。

1,680 g ai/ha 処理区の青刈り試料を用い、代謝物の同定・定量が実施された。抽出画分の残留放射能中にはトリフルラリン、代謝物 A 及び代謝物 R の抱合体 2 種が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。トリフルラリンは A から R へ代謝され、R は速やかに抱合化されると考えられた。

処理 7 日後の青刈り試料及び登熟とうもろこしの茎部のリグニンには 22.9～34.9%TRR、セルロースには 10.0～11.6%TRR の残留放射能が認められたことから、植物構成成分への取り込みが最終代謝経路であると考えられた。(参照 12)

表 7 各試料中の総残留放射能濃度 (mg/kg)

試料		処理量 (g ai/ha)	
		840	1,680
青刈り	0 日	48.2	107
	7 日	2.27	4.59
	14 日	0.851	2.12
	29 日	0.332	0.658
サイレージ		0.126	0.444
穀粒		ND	0.020
穂軸		ND	0.020
登熟とうもろこしの茎部		0.500	0.932

ND: 検出せず

#### (4) からしな

[ $^{14}\text{C}$ ]トリフルラリンを砂壌土に 1.32 mg/kg で混和し、からしな (品種: Florida Broad Leaf) を播種して、播種 8 週間後の葉及び根部を採取し、植物体内運命試験が実施された。また、処理土壌が、播種前及び試料採取時に採取された。

各試料中の総残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能中の主要成分は、親化合物であり、1%TRR 以上認められた代謝物は根部で H 及び W、土壌では Q 及び W であった。(参照 12)

表 8 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能濃度 (mg/kg)	抽出画分 (%TRR)		抽出残渣 (%TRR)	
		トリフルラリン	代謝物	リグニン	セルロース
葉	0.126	9.3*		20.2	7.2
根部	0.816	26.3*	H(2.5)、W(1.2)	36.1	2.8
土壌	1.28	58.8	Q(>1)、W(>1)		

\*: 酸加水分解後の抽出画分を含む

-: 検出されず又は測定を実施せず /: 測定を実施せず

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 土壤中運命試験及び植物への取り込み

##### ① 圃場における分解

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを 841 g/ha でシルト質壤土 (米国) の表面から 5 cm の深さに処理した後、だいたいが栽培され、処理後 2 年間、表面より 15 cm の層から経時的に土壤試料を採取し、土壤中運命試験が実施された。

処理 43 日後の残留放射能は 20% TAR で、試験期間終了時で 15% TAR 認められた。未変化のトリフルラリンは、処理後 2 年間で 10% TAR 以下まで経時的に減少した。圃場(好氣的条件)で同定された分解物は僅かであり、同定できない極性物質へ分解することが示された。その分解経路は、まず N 脱プロピル化で C、次いでニトロ基の還元で E が生じと考えられた。(参照 12)

##### ② 容器内における分解

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを 841 g/ha で、容器内のシルト質壤土 (米国) の表面から 5 cm の層に処理し、一部の容器ではだいたいを栽培し、処理後約 160 日間、経時的に土壤が採取され、土壤中運命試験が実施された。

処理 160 日後の残留放射能は、だいたいを栽培した土壤で処理直後の約 30%、栽培していない土壤で約 45% であったことから、だいたいを栽培した土壤の方が、トリフルラリンの分解は早いと考えられた。少量の <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が土壤とだいたい植物体から生じていたことより、トリフルラリンは、時間は要するが、完全に分解されると推察された。また、圃場における分解 [3. (1) ①] と比較して、容器内のトリフルラリンの分解は圃場より遅いことが示された。(参照 12)

##### ③ 微生物による分解

トリフルラリンを 8 mg/kg でシルト質壤土 (米国) の非滅菌及び滅菌土壤に処理し、処理後 14 か月間、27°C でインキュベートし、1 か月ごとに土壤試料を採取する土壤中運命試験が実施された。

非滅菌土壤中のトリフルラリンの分解は、滅菌土壤での分解より速く、滅菌土壤では処理 14 か月後に 90% 以上が残存していた。試験期間中にトリフルラリンの分解に関与する特定の微生物の増加は認められなかった。(参照 11、12)

##### ④ 土壤水分量による分解への影響

トリフルラリンを 8 mg/kg でシルト質壤土 (米国) に処理、圃場含水量を 0、50、100 及び 200% に調整し、処理後約 40 日間、1 週間ごとに土壤試料を採取し、土壤中運命試験が実施された。

トリフルラリンは、圃場保持含水量 200% では処理 24 日後までに 84% が消失したが、圃場保持含水量の 100 及び 50% では非常に遅く、0% ではほとんど分解されなかった。(参照 12)

## ⑤ 土壌の種類及び温度による分解の比較

トリフルラリンを 4 mg/kg でシルト質埴壌土及び細粒砂土 (いずれも米国) の非滅菌又は滅菌土壌に処理し、土壌水分を圃場保持含水量の 200% に調整後、3 又は 24°C で処理 21 日後までインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

いずれの土壌においても、トリフルラリンの分解速度は温度に依存し、24°C での分解は 3°C より速かった。また、非滅菌土壌では、より急速に分解され、土壌による違いはほとんどないと考えられた。(参照 12)

## ⑥ 嫌氣的条件下での分解物の検索

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンと[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンの混合物 (85 : 15) を 4 mg/kg でシルト質埴壌土 (米国) に処理し、容器内で湛水条件下、24°C でインキュベートし、処理後 14 日間、経時的に土壌試料を採取する嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

主要分解物 A は処理 5~6 日後に最大となり、以後次第に減少し、B 及び極性物質が増加した。その分解経路は、まずニトロ基の還元で A、次いで N 脱プロピル化で E が生じると考えられた。(参照 12)

## ⑦ 植物への取り込み

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は[pro-<sup>14</sup>C]トリフルラリンが処理された土壌でたいず及びわたを栽培し、植物体内での代謝・分解物が検索された (処理濃度及び試料採取時期不明)。

いずれの標識化合物及び植物においても、残留放射能は、リピド、グルコシド、加水分解物、タンパク及び細胞画分に認められた。[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリンではグルコシド画分、[pro-<sup>14</sup>C]トリフルラリンでは細胞画分に大部分の放射能が認められた。グルコシド画分の加水分解物中にはトリフルラリン及び同定可能な代謝・分解物は認められなかった。(参照 12)

## (2) 土壌中運命試験①

### ① 圃場における分解 (好氣的条件)

[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを 840~6,720 g/ha で表面から 7.5 cm の深さに処理した壤土 (米国) でたいずが栽培され、処理後 3 年間表面から 15 cm の層の土壌を経時的に採取し、土壌中運命試験が実施された。

トリフルラリンの分解は、揮発による初期の急速な消失、土壌結合残留物の急速な生成及び 30 種以上の微量分解物の生成が主であると考えられた。分解物 28 種が同定され、主要分解物は分解物 C であったが、3% TAR を越える分解物は認められず、いずれの分解物も土壌に蓄積する傾向は示されなかった。

1,680 及び 6,720 g/ha の処理区の土壌を処理後 36 か月経時的に採取し、圃場からの溶脱が検討された。91~98.8% TAR は 0~15 cm の層に、そのうちのほとんどが 0~7.5 cm の層に検出され、トリフルラリン及び分解物の溶脱は、ほとんど起こらないと考えられた。

また、処理 12、24 及び 36 か月後の土壤試料の抽出残渣 (38~43%TAR) 中の土壤結合残留物は同定されなかった。(参照 12)

## ② 湛水土壤における分解 (嫌氣的条件)

容器に入れた圃場土壤は、[tri-<sup>14</sup>C]トリフルラリン又は[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリン各 1.5 mg/kg で処理し、湛水条件下、処理後 8 週間経時的に土壤試料を採取し、嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

圃場における分解 [3. (2)①] と比較して、湛水土壤条件におけるトリフルラリンの分解は速く、処理後 8 週間で 95%TAR のトリフルラリンが分解された。また、土壤結合残留物は、処理後 8 週間で 50%TAR に達した。同定された分解物は、圃場とほぼ同様であった。主要分解物は、A、B 及び R であった。圃場での主要分解物 C は、湛水土壤では僅かに認められたのみであった。(参照 12)

## ③ 土壤吸脱着試験

トリフルラリン、その分解物 A、B、C、D、E、F、H、I、J、O、P、R、T、U 及び W のメタノール溶液を 5~50 mg/kg の濃度で 3 種の吸着剤 (海砂; 弱い吸着剤、砂壤土; 中程度の吸着剤、フミン酸 12.5% 及び海砂 87.5% の混合物; 強い吸着剤) と混合し、トリフルラリン及び分解物の土壤吸着試験が実施された。

トリフルラリン及び分解物の多くは、いずれの吸着剤からも容易に回収されたが、B、H、P、R 及び U は、弱い吸着剤からのみ回収された。

H が同定可能な最終分解物であり、土壤結合残留物の生成に関与していると考えられたことから、<sup>14</sup>C-H を 4 種の吸着剤 (海砂、砂壤土、フミン酸 12.5% と海砂 87.5% の混合物及びクレ-20% と海砂 80% の混合物) と混合し、同様に試験が実施された。

土壤結合残留物の主体は、分解物 H がそのまま土壤有機質と結合したもの、又は H の分解物が土壤有機質と化学的に結合若しくはコンプレックスを形成したものであると考えられた。(参照 12)

## (3) 土壤中運命試験②

### ① 好氣的条件下における開放系での分解

[phe-<sup>14</sup>C]トリフルラリンを 2.0 mg/kg で、容器中の砂壤土、壤土及び埴壤土 (いずれも米国) に処理し、開放系で土壤中運命試験が実施された。

トリフルラリンの消失は壤土で最も速く、壤土、砂壤土及び埴壤土での半減期はそれぞれ 116、189 及び 201 日であった。いずれの土壤においても抽出残渣の放射能が経時的に増加し、処理 364 日後では 33.5~54.1%TAR となった。また、総残留放射能は経時的に減少した。いずれの土壤においても親化合物が最も多く、主要分解物は Q で最大 2.8~4.6%TAR 検出された。次いで C 及び O が認められた。(参照 5、12)

② 好氣的条件下における閉鎖系での分解

土壤中運命試験[3. (3)①]の壤土試料を 22°Cの閉鎖系でインキュベートする土壤中運命試験が実施された。

処理後 364 日で 18.5% TAR が  $^{14}\text{CO}_2$  として捕集され、 $\text{CO}_2$  の発生がトリフルラリンの土壤系外への消失の主要経路であると考えられた。閉鎖系での放射能分布及び分解物の割合は、土壤中運命試験[3. (3)①]の結果と同様であった。(参照 12)

③好氣的/嫌氣的条件下における分解

土壤中運命試験 [3. (3)①]の試験開始 30 日後の各処理土壤を湛水条件に転換し、暗所下 22°Cでインキュベートし、嫌氣条件に転換 60 日後まで経時的に土壤を採取する土壤中運命試験が実施された。

嫌氣的条件下の分解は、好氣的条件下よりも速く、砂壤土、壤土及び埴壤土における半減期は 59、25 及び 35 日であった。抽出画分の放射能はいずれの土壤でも経時的に減少し、それに伴って抽出残渣の放射能が増加した。処理土壤からの放射能の回収率は処理量の約 100%であったことから、 $\text{CO}_2$  等の揮発性物質としての放射能の消失は起こらないと考えられた。抽出画分の残留放射能中には、いずれの土壤においても親化合物、主要分解物 A、B 及び R が認められた。(参照 12)

④ 土壤結合残留物の検索

好氣的条件下 (開放系及び閉鎖系) における分解 [3. (3)①及び②] 及び好氣的/嫌氣的条件下における分解 [3. (3)③] の処理土壤の抽出残渣中の土壤結合残留物が検索された。

いずれの条件においても砂壤土の抽出残渣中の残留放射能は、アルカリ加水分解で抽出残渣中の約 65~75 % TRR が抽出されたが、壤土及び埴壤土ではアルカリ加水分解によって抽出残渣中の約 30~50% TRR が抽出された。(参照 12)

(4) 土壤中運命試験③

トリフルラリンの推定半減期は表 9 に示されている。(参照 7)

表 9 トリフルラリンの各土壤での推定半減期 (日)

試験	土壤	22°C 好氣的	22°C 嫌氣的
容器内	砂壤土	154	54
	壤土	81	23
	埴壤土	179	35
	Speyer2.1	136	
	Speyer2.2	356	
圃場	ドイツ	183~375	
	英国	177~255	
	米国	35~84	

#### (5) 土壤吸着試験①

4種類の国内土壌〔黒ぼく土・埴壤土（北海道）、細粒黄色土・埴壤土（福島）、洪積埴壤土・軽埴土（和歌山）、中粗粒黄色土・砂壤土（岡山）〕を用いてトリフルラリンの土壌吸着性試験が実施された。

土壌吸着性が強く、結果が得られなかった。（参照12）

#### (6) 土壤吸着試験②

砂壤土、壤土及び埴壤土を用い、トリフルラリンの土壌吸着性試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 $K_{ads}$ は54.8～156であり、約90% TARが表面から6 cmの層に検出、0.65～2.57% TARが溶出していた。3種の分解物が同定された。約3.4% TARが揮発成分として捕集された。（参照5）

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

[ $^{14}C$ ]トリフルラリンをpH 3、6及び9の緩衝液でそれぞれ0.20及び0.04 mg/Lに調製し、加水分解試験が実施された（25、37及び52℃）。

トリフルラリンは、水中でほとんど加水分解されなかったことから、加水分解によるトリフルラリンの環境中からの消失は、主要分解経路でないと考えられた。（参照12）

#### (2) 水中光分解試験

##### ① 緩衝液中光分解試験

[ $^{14}C$ ]トリフルラリンを、滅菌緩衝液（pH 7、トリス）に0.158 mg/Lの濃度で添加した後、11日間、キセノンランプ（光強度：506 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～800 nm）を連続照射する光分解試験が実施された。

トリフルラリンは、光により急速に分解され、8時間後に0.5% TAR、分解物N、F及びOが22.6、23.5及び18.3% TAR 検出された。試験終了時に分解物Oの10.3% TAR 以外は1% TAR 未満になった。推定半減期は3.7時間（東京、春の太陽光換算で0.79日）であった。暗所対照区では、トリフルラリンは分解されなかった。（参照12）

##### ② 自然水中光分解試験

[ $^{14}C$ ]トリフルラリンを、滅菌自然水（池水、米国）に0.165 mg/Lの濃度で添加した後、11日間、キセノンランプ（光強度：506 W/m<sup>2</sup>、測定波長：300～800 nm）を連続照射する光分解試験が実施された。

トリフルラリンは、光により急速に分解され、8時間後に6.4% TAR、1日後に0.5% TAR になった。1日後に分解物として、N、F及びOが59.4、3.5及び17.4% TAR 検出された。試験終了時には分解物Nの24.9% TAR 以外は7.2% TAR 未満になった。推定半減期は5.3時間（東京、春の太陽光換算で1.1日）であった。暗所対照区では、トリフルラリンは分解されなかった。（参照11、12）



## 5. 土壌残留試験

火山灰洪積埴壤土（採取地不明）、洪積埴壤土（大阪）、沖積埴土（兵庫）、沖積埴壤土（①滋賀、②採取地不明）及び火山灰埴壤土（①福岡、②鳥取）を用いて、トリフルラリン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。

結果は表 10 に示されている。（参照 12）

表 10 土壌残留試験成績

試験	条件	濃度	土壌	推定半減期（日）
容器内試験	畑地	1.5 mg/kg <sup>1)</sup>	洪積埴壤土 火山灰埴壤土②	38~41
		2.0 mg/kg <sup>1)</sup>	沖積埴土 火山灰埴壤土①	23~29
	水田	1.8 mg/kg <sup>1)</sup>	沖積埴土 火山灰埴壤土②	10~11
圃場試験	畑地	1.5 kg ai/ha <sup>2)</sup>	火山灰洪積埴壤土 洪積埴壤土	7~16
		1.78 kg ai/ha <sup>3)</sup>	沖積埴土 火山灰埴壤土①	5~35
		1.25 kg ai/ha <sup>4)</sup>	火山灰洪積埴壤土 洪積埴壤土	16~19
	水田	1.8 kg ai/ha <sup>5)</sup>	沖積埴壤土①及び②	16~18

1) 純品 2) 2.5%粒剤 3) 44.5%乳剤 4) 2.5%粒剤 5) 3%粒剤

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻、小麦、大麦等を用いてトリフルラリンを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。トリフルラリンの最大残留値は、土壌表面散布 22 日に収穫したみつば（茎葉）における 0.034 mg/kg であった。（参照 12）

### (2) 魚介類における最大推定残留値

トリフルラリンの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

トリフルラリンの水産 PEC は 0.016 µg/L、BCF は 5,674（試験魚種：ブルーギル）、魚介類における最大推定残留値は 0.454 mg/kg であった。（参照 9）

## 7. 一般薬理試験

トリフルラリンを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 12）

表 11 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神 経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄各 5	0, 150, 500, 1,500 (経口)	150	500	1,500 mg/kg 体重投与群 で、死亡、振戦、筋弛緩、 正向反射の鈍化、間代性痙 攣 500 mg/kg 体重投与群で、 つま先立ち、外股歩行、軽 度眼瞼下垂
	一般状態	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 150, 500, 1,500 (経口)	500	1,500	1,500 mg/kg 体重投与群 で、中腰・腹ばい姿勢、自 発運動の減少、振戦
	麻酔強化 作用	ICR マウス	雄 10	0, 150, 500, 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
呼 吸 器 系	呼吸・血 圧・心拍 数・血流量 及び心電図	ビーグル 犬	雄又は雌 3	0, 50, 150, 500 (十二指腸内)	500	—	投与による影響なし
自 律 神 経 系 及 び 平 滑 筋	摘出回腸	Hartley モルモッ ト	雄 5	10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
	摘出輪精管	SD ラット	雄 5	10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし
消 化 管	炭末輸送能	ICR マウス	雄 10	0, 150, 500, 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
末 梢 神 経 系	横隔膜及び 横隔神経筋	SD ラット	雄 5	10 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	投与による影響なし

試験の種類	動物種	動物数 群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
血液系	血液凝固	SD ラット	雄6 0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし
	溶血作用	SD ラット	雄6 0、150、500、 1,500 (経口)	1,500	—	投与による影響なし

注) 検体は経口及び十二指腸投与試験ではゴマ油に溶解又は懸濁、*in vitro* 試験では10%DMSO に溶解して用いた。

—: 最小毒性量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

トリフルラリン (原体) のラット、マウス、ウサギ、イヌ及びビニワトリを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 12 に示されている。(参照 5、7、12)

表 12 急性毒性試験概要(原体)

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,520	2,550	体重増加抑制、摂餌量及び飲水量低下、動作緩慢、流涙、流涎、眼瞼下垂、痙攣、後肢麻痺、腹臥、横臥、背臥位、死亡動物に消化管内の被験物質残存、肺うっ血、皮下組織の黄色化、硬膜下及び内耳のうっ血 1,395 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例あり
	ラット 5 又は 10 匹 (系統及び性別不明)	>36,500		5,600 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり 死亡動物に肝脂肪化及び水腫並びに胸腺リンパ球壊死 (いずれも軽度)
	新生児ラット 5 匹 (系統及び性別不明)	570		全投与群で死亡例あり 死亡動物に肝脂肪化及び水腫並びに胸腺リンパ球壊死 (いずれも軽度)
	離乳ラット 10 匹 (系統及び性別不明)	5,440		全投与群で死亡例あり 死亡動物に肝脂肪化及び水腫並びに胸腺リンパ球壊死 (いずれも軽度)
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	3,600	3,200	動作緩慢、流涙、流涎、眼瞼下垂、痙攣、後肢麻痺、腹臥、横臥、背臥位、死亡動物に消化管内の被験物質残存、肺うっ血、 2,780 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 1,980 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例あり
	マウス 5 又は 10 匹 (系統及び性別不明)	5,000		2,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり 死亡動物に肝脂肪化及び水腫並びに胸腺リンパ球壊死 (いずれも軽度)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	死亡例及び症状なし
	雑種イヌ 1 匹 (性別不明)	>2,000		死亡例及び症状なし
	ニワトリ 4 羽 (系統及び性別不明)	>2,000		死亡例及び症状なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	死亡例及び症状なし
	NZW ウサギ 10 匹 (性別不明)	>2,000		死亡例及び症状なし
吸入	ラット 10 匹 (系統及び性別不明)	>2.8 mg/L		死亡例及び症状なし
腹腔内	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>9,000	>9,000	死亡動物で、動作緩慢、歩行失調、痙攣、横臥位
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>9,000	>9,000	死亡例及び症状なし
皮下	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>9,000	>9,000	体重増加抑制、摂餌量及び飲水量低下、動作緩慢(雄) 死亡例なし
	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>9,000	>9,000	死亡例及び症状なし

注) 経口、腹腔及び皮下投与では、溶媒としてゴマ油を用いた。

トリフルラリンの代謝物 A、C、D、E、F 及び I についてラット、マウス、イヌ及びニワトリを用いた急性経口毒性試験が実施された。結果は、表 13 に示されている。(参照 12)

表 13 急性毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	動物種*	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 A	ラット 50 匹	>25		死亡例及び症状なし
	マウス 5 匹	3,440		3,300 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	イヌ 2 匹	>25		死亡例及び症状なし
	ニワトリ 5 羽	>25		死亡例及び症状なし

被験物質	動物種*	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 C	ラット 5匹	>10,000		死亡例及び症状なし
	マウス 10匹	6,520		5,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	イヌ 1匹	>2,000		死亡例なし
	ニワトリ 10羽	>2,000		死亡例及び症状なし
代謝物 D	ラット 10匹	3,700		2,750 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	マウス 10匹	2,260		2,750 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	イヌ 1匹	>2,000		死亡例及び症状なし
	ニワトリ 6羽	>2,000		死亡例及び症状なし
代謝物 E	ラット 5匹	>25		死亡例及び症状なし
	マウス 5, 10 又は 15 匹	2,260		1,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	イヌ 2匹	>25		死亡例及び症状なし
	ニワトリ 5羽	>25		死亡例及び症状なし
代謝物 F	ラット 10匹	1,160		中枢神経抑制作用 800 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	マウス 10匹	1,800		中枢神経抑制作用、下痢 1,000 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
	イヌ 1匹	>1,000		中枢神経抑制作用、嘔吐
	ニワトリ 10羽	1,000~2,000		下痢、黄色糞、血糞 500 mg/kg 体重以上投与群で死亡例あり
代謝物 I	ICR マウス 雌雄各 5 匹	1,550	796	自発運動低下、うずくまり姿勢、腹臥位、呼吸 緩徐、振戦 雄は 1,150mg/kg 体重以上投与群の雄及び 823 mg/kg 体重以上投与群の雌で死亡例あり

\*: 代謝物 I を投与した ICR マウス以外は、いずれも系統及び性別は不明。

注) 代謝物 A、C、D、E 及び F はアラビアゴム水溶液に懸濁、代謝物 I は 1% Tween80% 水溶液に懸濁して単回経口投与された。

### 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ (系統不明) を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施され、眼に対して僅かな刺激性を示し、皮膚に対しては刺激性を示さなかった。(参照 5)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Magnusson and Kligman 法及び Buehler 法) が実施され、皮膚感作性は陽性であった。(参照 7、12)

## 1.0. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、50 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 14 に示されている。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、Ht 減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 12)

表 14 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率低下</li> <li>・RBC 減少、PLT 増加、PT 延長</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率低下</li> <li>・Hb 減少、PLT 増加、PT 短縮</li> <li>・脾へモジデリン沈着</li> </ul>
50 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Ht 減少</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

Fischer ラット (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、50、200、800、3,200 及び 6,400 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

200 ppm 以上投与群で腎皮質細胞の硝子滴及び尿タンパク量増加が認められた。これらの所見の多くは、6 週間の回復期間中に回復した。

本試験における無毒性量は、50 ppm (2.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 5)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ③

Wistar ラット (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体: 0、800、2,000 及び 5,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、800 ppm 以上投与群で下垂体比重量の減少<sup>4</sup>が認められたので、無毒性量は 800 ppm 未満 (40 mg/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 5)

<sup>4</sup> 食品安全委員会では、米国 EPA の評価結果を採用した。

#### (4) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌雄各5匹) を用いた経皮 (原体:0及び1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日暴露) 投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、投与部分の皮膚変化 (中等度~重度の紅斑、軽度~中等度の浮腫、角質化等) が認められた。一般毒性では、皮膚刺激性に付随する Lym、Neu 及び PLT の上昇並びに骨髄過形成が認められた。

本試験における一般毒性に関する無毒性量は、雌雄とも1,000 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照7、12)

#### (5) 31日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (性別及び匹数不明) を用いた経皮 (原体:0、40、200及び1,000 mg/kg 体重/日、6時間/日暴露) 投与による31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/日投与群で肝重量増加が認められたことから、一般毒性に関する無毒性量は200 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照5)

#### (6) 105日間亜急性毒性試験 (代謝物C、ラット)

SD ラット (一群雌雄各10匹) を用いた混餌 (代謝物C:0、200及び2,000 ppm) 投与による105日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において2,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、代謝物Cの無毒性量は雌雄とも200 ppm (詳細不明) であると考えられた。(参照12)

#### (7) 105日間亜急性毒性試験 (代謝物D、ラット)

SD ラット (一群雌雄各10匹) を用いた混餌 (代謝物D:0、200及び2,000 ppm) 投与による105日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は、表15に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で曲尿細管の硝子変性等が認められたので、代謝物Dの無毒性量は雌雄とも200 ppm (詳細不明) であると考えられた。(参照12)

表15 105日間亜急性毒性試験 (代謝物D、ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・曲尿細管の硝子変性の重篤化 ・曲尿細管細胞核肥大	・曲尿細管の硝子変性の重篤化 ・曲尿細管細胞核肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いたカプセル経口 (原体:0、0.75、2.4及び40 mg/kg

<sup>5</sup> 食品安全委員会では、米国EPAの評価結果を採用した。

体重/日) 投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。なお、米国EPAは40 mg/kg 体重/日投与群の軽微なMetHb上昇を毒性と判断している。

本試験において、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でRBC、Hb減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも2.4 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照5、7、11、12)

表16 1年間慢性毒性試験(イヌ)①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
40 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便/水様便</li> <li>・RBC、Hb及びMCHC減少、MCV増加</li> <li>・Chol増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便/水様便/粘液便</li> <li>・RBC、Hb及びHt減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・心及び卵巣絶対重量及び対脳重量比減少</li> </ul>
2.4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験(ラット) <参考資料<sup>7</sup>>

SDラット(一群雌雄各25匹)を用いた混餌(原体:0、200、1,000及び2,000 ppm)投与による2年間慢性毒性試験が実施されたが、投与による影響は認められなかったことから無毒性量は、本試験の最高用量2,000 ppm(詳細不明)と考えられた。(参照5、11)

(3) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②<参考資料<sup>8</sup>>

ビーグル犬(性別及び匹数不明)を用いた混餌(原体:0、30、150及び750 ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

750 ppm投与群で体重増加抑制、RBC減少、血清脂質(serum lipid)、TG及びChol増加、150 ppm(3.75 mg/kg 体重/日)以上投与群で肝重量増加及びMetHb増加が認められたので、無毒性量は30 ppm(0.75 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照5)

(4) 3年間慢性毒性試験(イヌ) <参考資料<sup>9</sup>>

ビーグル犬(一群雌雄2~3匹<sup>10</sup>)を用いたカプセル経口(原体:0、10及び25 mg/kg 体重/日)投与による3年間慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例は認められず、一般状態の観察、血液検査及び尿検査に被験物質投与による影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったので、無

<sup>6</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

<sup>7</sup> 詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とし、ADI設定には用いなかった。

<sup>8</sup> 詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とし、ADI設定には用いなかった。

<sup>9</sup> 詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とし、ADI設定には用いなかった。

<sup>10</sup> 対照及び25 mg/kg 体重/日投与群; 雌雄各3匹、10 mg/kg 体重/日投与群; 雌雄各2匹



毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 25 mg/kg/日投与群であると考えられた。(参照 12)

### (5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 60 匹<sup>11</sup>)を用いた混餌(原体:0、813、3,250 及び 6,500 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 17、投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 18 に示されている。

本試験において、813 ppm 以上投与群の雄で進行性糸球体腎症、3,250 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 813 ppm 未満(30 mg/kg 体重/日未満)、雌で 813 ppm(37 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 5、7、11、12)

(腎、膀胱及び甲状腺の腫瘍発生メカニズムに関しては、[14.(1)~(4)]を参照。)

表 17 2年間慢性毒性及び発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
6,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 低下</li> <li>・動脈炎(腸間膜、脾)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb 及び Ht 低下</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・進行性糸球体腎症</li> <li>・腎結石、腎盂上皮過形成</li> <li>・動脈炎(腸間膜、脾)</li> <li>・胃転移性石灰化</li> <li>・Cre 増加</li> </ul>
3,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率低下</li> <li>・MCV 及び MCH 低下</li> <li>・BUN 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加、腎比重量増加</li> <li>・精巢絶対及び比重量増加</li> <li>・腎結石、腎盂上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量及び摂餌効率低下</li> <li>・BUN 増加</li> </ul>
813 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・進行性糸球体腎症</li> </ul>	毒性所見なし

表 18 2年間慢性毒性及び発がん性併合試験(ラット)で認められた腎盂上皮過形成及び移行上皮癌、膀胱移行上皮乳頭腫及び癌、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫の発生頻度(全動物)

投与群 (ppm)	雄				雌				
	0	813	3,250	6,500	0	813	3,250	6,500	
検査動物数	60	59	60	60	60	60	60	60	
腎	腎盂上皮過形成	0	1	11 <sup>#</sup>	24 <sup>#</sup>	1	3	1	25 <sup>#</sup>
	移行上皮癌	0	2	2	5 <sup>*</sup>	0	0	0	0

<sup>11</sup> 本試験は、同時期に実施された同用量の2試験を統合して報告書が作成された。各試験の動物数は一群各 30 匹であった。

膀胱	移行上皮乳頭腫	0	1	1	1	0	0	1	3
	移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	2
甲状腺	る胞上皮細胞腺腫	1	0	3	10**	0	1	0	1

注) 腎盂上皮過形成については Yates のカイ 2 乗検定、その他腫瘍性病変については Fisher の直接確率計算法により統計検定が実施された。

Fisher の直接確率計算法 \* : p<0.05、\*\* : p<0.01

Yates のカイ 2 乗検定 # : p<0.05

### (6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F1 マウス (一群雌雄各 80 匹、対照群; 雌雄各 120 匹<sup>12</sup>) を用いた混餌 (原体 : 0、563、2,250 及び 4,500 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。検体投与に関連した腫瘍の発生は認められなかった。

本試験において、2,250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 563 ppm (40 mg/kg 体重/日<sup>13</sup>) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 5、12)

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少、MCHC 増加</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・進行性糸球体腎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・RBC、Hb、Ht 及び MCV 減少、MCHC 増加、WBC 減少</li> <li>・Cre 増加</li> <li>・進行性糸球体腎症</li> </ul>
2,250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・BUN、ALP 及び ALT 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎絶対及び比重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・BUN 及び ALP 増加</li> <li>・腎絶対重量減少</li> </ul>
563 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

### (7) 2年間発がん性試験 (マウス)

NMRI マウス (性別及び匹数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、50、200 及び 800 ppm) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄、800 ppm 投与群の雌で、肝重量の増加<sup>14</sup>が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm (7.5 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (30 mg/kg 体重/日) と考えられた。なお、発がん性は認められなかった。(参照 5)

<sup>12</sup> 本試験は、同時期に実施された同用量の 2 試験を統合して報告書が作成された。各試験の動物数は一群各 30 匹 (対照群 : 各 60 匹) であった。

<sup>13</sup> 本試験において検体摂取量は測定されなかったことから、当該研究所で実施された他の試験の摂取量から概算した。

<sup>14</sup> 食品安全委員会では、米国 EPA の評価結果を採用した。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験 (ラット) ①

SD ラット (一群雌雄 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、630 及び 2,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

630 ppm 以上投与群の児動物で、矮小児が認められたが、いずれの群においても 1 腹のみの出現であり、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、親動物では 630 ppm 投与群の雄で摂餌量低下、2,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等、児動物では 2,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 200 ppm (P 雄 : 14 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 13 mg/kg 体重/日)、雌で 630 ppm (P 雌 : 53 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 49 mg/kg 体重/日)、児動物で 630 ppm (P 雄 : 44 mg/kg 体重/日、P 雌 : 53 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 40 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 49 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 5、12)

表 20 2 世代繁殖試験 (ラット) ① で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児 : F <sub>1a</sub> ・F <sub>1b</sub>		親 : F <sub>1b</sub> 、児 : F <sub>2a</sub> ・F <sub>2b</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	2,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量低下	・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率低下	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・摂餌量低下
	630 ppm 以上	630 ppm 以下 毒性所見なし	630 ppm 以下 毒性所見なし	・摂餌量低下	630 ppm 以下 毒性所見なし
	200 ppm			毒性所見なし	
児動物	2,000 ppm	・体重増加抑制 ・摂餌量減少及び摂餌効率低下		・体重増加抑制 ・摂餌量及び摂餌効率低下	
	630 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

### (2) 2世代繁殖試験 (ラット) ②

Wistar ラット (動物数不明) を用いた混餌 (原体 : 0、200、650 及び 2,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、650 ppm 以上投与群で腎臓変増加が、児動物では、2,000 ppm 投与群で同腹児数減少、650 ppm 以上投与群で離乳児の体重減少が認められた。

本試験における無毒性量は、親動物及び児動物で 200 ppm (10 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 5)

### (3) 1 世代繁殖/発生毒性併合試験 (ラット) <参考資料<sup>15)</sup>>

Wistar ラット (発生毒性試験群 : 一群妊娠雌 20 匹、1 世代繁殖試験群 : 一群妊娠雌 10

<sup>15)</sup> 詳細不明なため、食品安全委員会では参考資料とし、ADI 設定には用いなかった。

四) を用いた混餌 (原体 : 0、500、1,000 及び 2,000 ppm) 投与による 1 世代繁殖/発生毒性併合試験が実施された<sup>16</sup>。投与は妊娠 0 日に開始され、各群 20 匹を妊娠 20 日に帝王切開し、着床状態を観察し、胎児検査を実施した。

本試験において、母動物では 2,000 ppm 投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、胎児では検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は母動物で 1,000 ppm (詳細不明)、胎児で本試験の最高用量で 2,000 ppm (詳細不明) であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 12)

#### (4) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、100、225、475 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 475 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 5、11、12)

#### (5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

Dutch Belted ウサギ (一群雌 20 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、100、225、500 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物において、500 mg/kg 以上投与群で死亡、流産、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児において、800 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び矮小胎児数増加、500 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数減少、吸収胚増加が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 225 mg/kg 体重/日であると考えられた。

本試験は、対照群の妊娠率が低く、生存胎児数が少なかったことから被験物質による催奇形性の評価が困難と判断し、発生毒性試験 (ウサギ) ② [12. (6)] が実施された。(参照 12)

#### (6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

Dutch Belted ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体 : 0、100、225 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 10%アラビアゴム水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物において、225 mg/kg 体重/日以上投与群で食欲不振、悪液質、流産又は死亡、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。胎児において、500 mg/kg 体重/日投与群で

<sup>16</sup> 1 世代繁殖試験では、出産時に被験物質投与群の母動物及び胎児動物の半数の投与が中断されており、被験物質投与群の動物数が少ないため、評価対象外と判断した。

生存胎児数減少、低体重及び矮小胎児数増加が認められた。また、同群で同腹の矮小胎児2例に心肥大症が認められたが、発生頻度が低いことから自然発生性のものと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で225 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。

したがって、[12. (5) 及び(6)] より、発生毒性試験 (ウサギ) の無毒性量は、母動物で100 mg/kg 体重/日、胎児で225 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照5、12)

### 13. 遺伝毒性試験

トリフルラリンの細菌を用いたDNA修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路による復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターを用いた姉妹染色体分体交換試験、ラットを用いた優性致死試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表21に示されている。いずれの試験においても陰性であった。

また、EFSAにより、染色体異常試験で異数性、コメットアッセイで陽性及び *in vivo* 小核試験で弱い陽性であったが、後年 GLP で行われた *in vivo* 小核試験 (数的異常を指標とするキネトコア染色による分析を含む) では陰性の結果が得られた、と報告している。弱陽性の報告はあるものの、入手できた実データを詳細に評価した結果、トリフルラリンには問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。(参照5、6、7、11、12)

表21 遺伝毒性試験概要 (原体)

	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (M-45、H-17 株)	20~2,000 µg/7 日	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~3,000 µg/7 日 (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 及び TA1538 株)	25~400 µg/7 日 (-S9) 50~800 µg/7 日 (+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178YTK+) (tk)	0.5~20 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞	3~30 µg/mL (-S9) 25~100 µg/mL (+S9)	陰性 <sup>1)</sup>
宿主経路	復帰突然変異試験	ICR マウス (一群雄6匹、腹腔内投与) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	200 及び 500 mg/kg 体重/ 日 (2 回強制経口投与)	陰性

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vivo</i>	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター (骨髓細胞) (雌3匹)	200、300、400及び500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	優性致死試験	Wistar ラット (一群雄15匹、雌150匹)	雄:100及び1,000 mg/kg 体重/日 (5日間強制経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雄5匹)	1,250、2,500及び5,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	小核試験	CD-1 マウス (骨髓細胞) (一群雌雄5匹)	0、500、1,000及び2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 30 µg/mL (-S9) で倍数性12%

トリフルランの代謝物Iについて細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表22に示されているとおり、いずれの試験においても陰性であった。(参照12)

表22 遺伝毒性試験概要 (代謝物I)

試験	対象	処理濃度	結果
復帰突然変異試験	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535及びTA1537株)	62.5~2,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	<i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5,000 µg/プレート (+/-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) 腎毒性試験 (ラット)

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(5)]において、腎及び膀胱に腫瘍又は過形成が認められたことから、腎毒性を検討する目的で実施された。

Fischer ラット (対照群及び50 ppm 投与群; 一群雄60匹、その他の投与群; 一群雄40匹) に、4か月間混餌 (原体: 0、50、200、800、3,200及び6,400 ppm) 投与し、腎毒性試験が実施された。投与期間終了後に6週間の回復期間を設けた。

各投与群で認められた毒性所見は表23に示されている。

800及び3,200 ppm 投与群で、投与期間中に認められた各所見は、回復期間終了時には、回復又は軽減した。6,400 ppm 投与群で観察された所見は、回復期間終了時にも、クロールの増加を除いて、有意差が認められた。

本試験において、800 ppm 以上投与群で腎皮質尿管上皮細胞の細胞質内硝子滴形成等が認められたので、雄ラットの腎毒性の無毒性量は200 ppm (10.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照6、12)

表 23 腎毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄
6,400 ppm	
3,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量減少及び摂餌効率低下</li> <li>・カルシウム、リン及びマグネシウム増加並びにカリウム減少</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・AST、LDH、尿量、TP、タンパク分画、ナトリウム及びクロール増加</li> <li>・腎皮質尿細管上皮細胞の細胞質内硝子滴形成</li> <li>・尿細管の硝子円柱及び皮質尿細管上皮再生（回復期間終了時）</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし

## (2) 腎及び肝機能検査（ラット）

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (5)]及びマウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (6)]において、腎及び肝に対する影響が認められたことから、腎及び肝機能を検査する目的で実施された。

### ① 腎機能検査

SD ラット（一群雄 6 匹）を用いて、トリフルラリンを単回経口（原体：0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重）投与し、続いてその直後に生理食塩液を経口（2.5 mL/100 g 体重）投与し、投与後 6 時間の尿量及び尿中電解質（ナトリウム、カリウム、クロール）の排泄量が測定された。

500 mg/kg 体重以上投与群において、尿量及び尿中電解質排泄量の統計学的に有意な増加が認められた。（参照 12）

### ② 肝機能検査（ICG 排泄試験）

SD ラット（一群雄 6 匹）を用いて、トリフルラリンを単回経口（原体：0、150、500 及び 1,500 mg/kg 体重）投与し、投与 1 時間後に ICG を 4 mg/kg 体重で静脈内投与し、血清中 ICG 濃度が測定された。

500 及び 150 mg/kg 体重以上投与群で、血清中 ICG 濃度の有意な上昇が認められた。1,500 mg/kg 体重では、有意差は認められなかったが、血清中 ICG 濃度の上昇が認められた。（参照 12）

## (3) 雄ラットにおける尿路系への影響試験

Fischer ラット（対照群：雄 5 匹、投与群：雄 10 匹）に 14 日間混餌（原体：0 及び 6,500 ppm）投与し、投与 1、6 及び 13 日後に採取した尿及び投与期間終了後に採取された腎臓並びに膀胱を用いて 14 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

投与群では、投与 1 日後の尿は透明であったが、投与 6 及び 13 日後の尿には濁りがみられ、尿の走査型電子顕微鏡観察で、三リン酸塩結晶、その分解物及び非結晶性の物質の

経時的な増加が観察された。検体投与によるシュウ酸カルシウム結晶の析出には影響は認められなかった。腎臓及び膀胱の病理組織学的検査の結果、投与群の全例で細胞質内に腎尿管上皮の硝子滴変性が認められた。膀胱の光学顕微鏡による観察、膀胱内腔の走査型電子顕微鏡観察では異常は認められなかった。(参照 11)

雄ラットを用いて検討したその他の試験 [14. (1)、(2)及び(3)] では、本剤の投与により単回投与で 500 mg/kg 以上、反復投与で 800 ppm 以上で腎への毒性が認められ、タンパク、酵素及び電解質の尿中排泄が増加した。また、慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) [11. (5)] では、3,250 ppm 以上投与群の雄、6,500 ppm 投与群の雌で結石の形成が認められている。これらの結果と腎盂又は膀胱に認められた上皮過形成、乳頭腫又は移行上皮癌の発生状況及び遺伝毒性試験結果を総合的に考えると、今回観察された尿路系器官における腫瘍性病変の増加は、結石の形成が原因である可能性が高く、本剤で誘発された腎障害の結果生じた尿中電解質の異常が、この結石の形成に関連している可能性も示唆された。

#### (4) 雄ラットにおける甲状腺腫瘍発生機序試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[11. (5)]において、高用量の雄ラットで甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫が認められたことから、そのメカニズムを検討する目的で Fischer ラット (一群雄 15 匹) に 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 6,500 ppm) 投与し、14 日間反復経口投与毒性試験が実施された。

2 週間投与後の 6,500 ppm 投与群では体重増加抑制、血清中  $T_3$  及び  $T_4$  の有意な減少並びに TSH 増加 (有意差なし)、肝絶対及び比重量増加が認められた。胆管カニューレションを施し、2 時間にわたり採取した胆汁中の甲状腺ホルモン等が検討された結果、検体投与により、胆汁総量、胆汁流量、胆汁中の抱合型  $T_3$ 、抱合型  $T_4$  及び全  $T_4$  増加並びに遊離型  $T_4$  減少が認められた。肝臓中の UGT1A1、UGT1A6 及び UGT2B1 mRNA 発現量は増加 (有意差検定は実施されず) し、UGT 酵素活性は有意な誘導が認められた。

したがって、血清中  $T_3$  及び  $T_4$  の減少は、胆汁流量増加に伴った代謝亢進に起因するもので、血清中甲状腺ホルモン濃度減少による TSH 増加が甲状腺を刺激し、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫を誘発すると考えられた。(参照 12)



### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「トリフルラリン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>Cで標識されたトリフルラリンのラットを用いた動物体内運命試験において、尿中及び胆汁排泄率より求めた吸収率は72~82%であった。投与後24時間で75% TAR以上、投与後168時間で87.9~99.6% TARが尿及び糞中へ排泄された。低用量群の雌以外では糞中への排泄がやや大きく、トリフルラリンの主要排泄経路は、胆汁由来の糞中であると考えられた。糞中には親化合物及びA以外の代謝物は同定されず、尿中から検出されたものは、すべて代謝物であったが、投与量の3% TARを超えるものは検出されなかった。

<sup>14</sup>Cで標識したトリフルラリンの畜産動物（ウシ及びヤギ）を用いた動物体内運命試験において、ウシでは可食部の残留放射能中に親化合物、代謝物A及びBが認められたがいずれも微量であった。ヤギでは可食部の残留放射能中には同定された成分は存在しなかった。

<sup>14</sup>Cで標識されたトリフルラリンの植物体内運命試験において、各試料中の主要残留成分は未変化のトリフルラリン又は極性物質であり、10% TRRを超えて検出された代謝物は、にんじんの茎葉中の代謝物Iのみで50.0% TRRであった。

トリフルラリンを分析対象とした作物残留試験が実施され、トリフルラリンの最大残留値は散布22日後に収穫されたみづばの茎葉で認められた0.034 mg/kgであった。魚介類における最大推定残留値は0.454 mg/kgであった。

各種毒性試験結果から、トリフルラリン投与によって、腎臓（進行性糸球体腎症、腎結石、腎盂上皮過形成等）、肝臓（重量増加）に影響が見られたほか、貧血が認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱移行上皮乳頭腫、腎及び膀胱の移行上皮癌並びに甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫が増加したが、問題となるような遺伝毒性は認められず、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類における暴露評価対象物質をトリフルラリン（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24に示されている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の雌雄、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄及び発生毒性試験の母動物で無毒性量が設定できなかった。これらのうち、亜急性毒性試験の雌雄及び投与期間が10日間である発生毒性試験の母動物の無毒性量は、より低用量まで検討された別の90日間亜急性毒性試験において得られている雌雄の無毒性量2.5 mg/kg 体重/日が設定できると考えられた。

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量は雄の30 mg/kg 体重/日であり、同投与量では進行性糸球体腎症の増加が認められた。一方、雄ラットを用いた腎毒性試験 [14: (1)] で腎毒性の無毒性量10.1 mg/kg 体重/日が得られたことから、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄の無毒性量は10 mg/kg 体重/日近傍であると考えられた。

以上より、食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量2.4 mg/kg 体重/日であると考え、これを根拠として、安全係数100（種差：10、個体差：10）で除した0.024 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

ADI	0.024 mg/kg 体重/日
(ADI設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	経口 (カプセル)
(無毒性量)	2.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 24 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)				
			米国	EU	豪州	食品安全委員会	農薬抄録
ラット	90日間 亜急性 毒性試験①	0、5、50、500	/	/	/	雌雄：5 雌雄：Ht 減少等	雌雄：5 雌雄：Ht 減少等
	90日間 亜急性 毒性試験②	0、50、200、800、 3,200、6,400 ppm 0、2.5、10、－、－、 － (詳細不明)	雌雄：2.5 雌雄：腎皮質尿管上 皮細胞の硝子滴等	/	/	雌雄：2.5 雌雄：腎皮質尿管上 皮の硝子滴等	/
	90日間 亜急性 毒性試験③	0、800、2,000、5,000 ppm 0、40、－、－ (詳 細不明)	雌雄：－ 雌雄：肝比重量増加等	/	/	雌雄：－ 雌雄：下垂体比重量減 少	/
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、813、3,250、6,500 ppm 雄：0、30、128、272 雌：0、37、154、336	雌雄：詳細不明 雌雄：詳細不明 (雄で腎盂癌、甲状腺 ろ胞上皮細胞腺腫及 び癌増加)	雌雄：－ 雌雄：詳細不明 (ライディツヒ細胞 腫、甲状腺腫及び腎臓 癌増加)	/	雄：－ 雌：37 雄：進行性糸球体腎症 雌：体重増加抑制等  (雄で腎の移行上皮 癌及び甲状腺ろ胞上 皮細胞腺腫増加)	雄：－ 雌：－ 雌雄：腎毒性

2世代 繁殖試験 ①	0, 200, 630, 2,000 ppm.	親動物：15 繁殖毒性：148			親動物 P雄：14 P雌：53 F <sub>1</sub> 雄：13 F <sub>1</sub> 雌：49	親動物 雄：13~14 雌：15~17
	P雄：0, 14, 44, 146 P雌：0, 17, 53, 168 F <sub>1</sub> 雄：0, 13, 40, 126 F <sub>2</sub> 雌：0, 15, 49, 159	親動物：体重増加抑制 繁殖毒性：毒性所見なし			児動物 P雄：44 P雌：53 F <sub>1</sub> 雄：40 F <sub>1</sub> 雌：49	児動物 P雄：14 P雌：17 F <sub>1</sub> 雄：13 F <sub>1</sub> 雌：15
2世代 繁殖試験 ②	0, 200, 650, 2,000 ppm	親動物：- 児動物及び繁殖能：10			親動物及び児動物：10	
	0, 10, 32.5, - (詳細不明)	親動物：腎比重量増加 児動物及び繁殖能：同腹児減少等			親動物：腎病変 児動物：離乳児の体重減少  (繁殖能に対する影響は認められない)	

	発生毒性試験	0、100、225、475、1,000	母動物：225 胎児：475 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)			母動物：— 胎児：475 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	母動物：225 胎児：475 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、563、2,250、4,500 ppm 雌雄：0、40、180、420 (概算値)	雌雄：詳細不明 雌雄：詳細不明 (発がん性は認められない)			雌雄：40 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：40 雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
	2年間発がん性試験	0、50、200、800 ppm 0、7.5、30、120	雄：7.5 雌：30 雌雄：肝重量増加 (発がん性は認められない)			雄：7.5 雌：30 雌雄：肝重量増加 (発がん性は認められない)	

ウサギ	発生毒性試験①	0、100、225、500、800				母動物及び胎児：225 母動物：流産等 胎児：生存胎児数減少等 (催奇形性は評価不能)	評価不能
	発生毒性試験②	0、100、225、500	母動物：100 胎児：225 母動物：流産等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)			母動物：100 胎児：225 母動物：流産等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児及び催奇形性：225
イヌ	1年間慢性毒性試験①	0、0.75、2.4、40	雌雄：2.4 雌雄：RBC、Hb減少等	雌雄：2.4 雌雄：肝重量増加等		雌雄：2.4 雌雄：RBC、Hb減少等	雌雄：2.4 雌雄：RBC、Hb減少等
ADI (cRfD)			NOEL：2.4 SF：100 cRfD：0.024	LOAEL：30 SF：2,000 ADI：0.015	NOEL：2.5 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：2.4 SF：100 ADI：0.024	NOAEL：2.4 SF：100 ADI：0.024
ADI (cRfD) 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験	不明	イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 UF：不確実係数 SF：安全係数  
 NOAEL：無毒性量 NOEL：最小影響量 LOAEL：最小影響量 -：無毒性量は設定できない /：記載なし  
 1) 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。なお、米国及びオーストラリアではNOELが記載されている。

<別紙1：評価対象外の試験>

資料 No.	試験番号	試験の種類	理由
15	—	脂肪中の蓄積性	評価に必要なではないと判断した。
46	—	土壌中分解	評価に必要なではないと判断した。
53	—	水中光分解	GLP で実施された別の試験を評価に用いたので、必要でない判断した。
54	—	水中光分解	GLP で実施された別の試験を評価に用いたので、必要でない判断した。
19	D31-61	慢性毒性 (イヌ)	一群当たりの動物数が少なく、評価不能と判断した。
19	D19-62	慢性毒性 (イヌ)	一群当たりの動物数が少なく、評価不能と判断した。
19	D31-61	慢性毒性 (ラット)	一群当たりの動物数が少なく、評価不能と判断した。
22	—	繁殖毒性 (3 世代)	一群当たりの動物数が少なく、評価不能と判断した。
23	—	繁殖毒性/催奇形性 (1 世代)	被験物質の投与方法が適切でないため、繁殖毒性 (1 世代) については評価不能と判断した。
22	—	繁殖毒性 (1 世代)	試験動物の取り扱いが適切でないため、評価不能と判断した。
25	—	催奇形性	詳細不明なため、評価不能と判断した。
78 週間発がん性試験 (マウス)、 Jaeger <i>et al.</i> (参照 5)			被験物質に不純物が混入していたため、評価不能と判断した。

—：記載なし

<別紙2：代謝物及び分解物略称>

記号	化学名
A	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-5-ニトロ- <i>N,N</i> -ジプロピルトルエン-3,4-ジアミン
B	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ- <i>N,N</i> -ジプロピルトルエン-3,4,5-トリアミン
C	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-2,6-ジニトロ- <i>N</i> -プロピル-パラ-トルイジン
D	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-パラ-トルイジン
E	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-5-ニトロ- <i>N</i> -プロピルトルエン-3,4-ジアミン
F	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-5-ニトロトルエン-3,4-ジアミン
G	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ- <i>N</i> -プロピルトルエン-3,4,5-トリアミン
H	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロトルエン-3,4,5-トリアミン
I	4-(ジプロピルアミノ)-3,5-ジニトロ-安息香酸
J	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-2,6-ジニトロ-パラ-クレゾール
N	2-エチル-7-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール 3-オキシド
O	2-エチル-7-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
P	7-アミノ-2-エチル-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
Q	2-エチル-7-ニトロ-1-プロピル-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
R	7-アミノ-2-エチル-1-プロピル-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
T	7-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
U	7-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンズイミダゾール
W	2,2'-アゾキシビス( $\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-6-ニトロ- <i>N</i> -プロピル-パラ-トルイジン)
g	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-2,6-ジニトロ- <i>N</i> (プロパン-2-オール)-パラ-トルイジン
h	$\alpha,\alpha,\alpha$ -トリフルオロ-2,6-ジニトロ- <i>N</i> (プロパン-3-オール)-パラ-トルイジン



<別紙3：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
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) ]
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV) ]
ICG	インドシアニングリーン
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MetHb	メトヘモグロビン量
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙4：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
稲 (玄米) 1973年	1	1,335 <sup>BC</sup>	1	159	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	141	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
稲 (玄米) 1991年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	163	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	157	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
稲 (玄米) 1979年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	138	<0.001	<0.001	0.006	0.006
	1		1	120	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
稲 (稲わら) 1979年	1		1	138	<0.002	<0.002	<0.003	<0.003
	1		1	120	0.002	<0.002	0.004	0.004
小麦 (脱穀種子) 1996年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	243	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	191	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
小麦 (脱穀種子) 1999年	1	1,335 <sup>BC</sup>	1	249	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	142	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
小麦 (玄麦) 2004年	1	1,335 <sup>BC</sup>	2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
大麦 (子実) 2004年	1	1,335 <sup>BC</sup>	2	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	44	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	53	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
すいか (果実) 1970年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	110	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	97	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
メロン (果実) 1973年	1	マダ下：890 <sup>BC</sup> うね間：1,335 <sup>BC</sup>	2	40	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		2	31	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1	マダ下：750 <sup>G</sup> うね間：1,250 <sup>G</sup>	2	40	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		2	31	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
もも (果肉) 1984年	1	1,780 <sup>BC</sup>	2	31	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
もも (果皮) 1984年	1	1,780 <sup>BC</sup>	2	31	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
なし (果実) 1984年	1	1,780 <sup>BC</sup>	2	35	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		2	35	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
りんご	1	2,250 <sup>G</sup>	1	150	<0.001	<0.001	<0.0005	<0.0005

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(果実) 1975年	1		1	161	<0.001	<0.001	<0.0005	<0.0005
ぶどう (果実) 1984年	1	1,780 <sup>EC</sup>	2	21 <sup>D</sup>	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		2	23 <sup>D</sup>	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
なたね (種子) 1989年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	305	<0.002	<0.002		
	1		1	208	<0.002	<0.002		
ピーマン (果実) 1988年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	93	<0.002	<0.002		
	1		1	86	<0.002	<0.002		
かぼちゃ (果実) 1988年	1	マ下: 500 <sup>G</sup> ね間: 1,250 <sup>G</sup>	2	58	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		2	47	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
きゅうり (果実) 1972年	1	1,335 <sup>EC2</sup>	1	73	<0.001	<0.001	<0.004	<0.004
	1		1	68	<0.001	<0.001	<0.004	<0.004
きゅうり (果実) 1989年	1	1,250 <sup>G3</sup>	1	27	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	32	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
トマト (果実) 1974年	1	1,25 <sup>G</sup>	1	120	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	78	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
なす (果実) 1970年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	36	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
			1	78	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	53	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
			1	93	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
ゆうがお (果実) 1985年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	80	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
さやいんげん (さや) 1985年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	73	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	64	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
えだまめ (子実) 1974年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	111	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
えだまめ (さや) 1974年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	111	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
えだまめ (子実) 1998年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	101	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
えだまめ (さや) 1998年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	101			<0.002	<0.002
キャベツ (可食部) 1970年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	91	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
キャベツ (可食部) 1977年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	62	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (可食部) 1970年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	50	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	58	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
はくさい (可食部) 1977年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	76	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		1	69	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
アスパラガス (莖部) 1983年	1	1,335 <sup>BC</sup> 萌芽直前 a 萌芽5日前 b 萌芽10日前 c	1	32a	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	35b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	42c	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	27a	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	32b	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			1	37c	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
レタス (莖葉) 1979年	1	1,500 <sup>G4</sup>	1	39	0.002	0.001	0.007	0.006
			1	49	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
			1	60	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		1	41	0.019	0.019	0.016	0.016
			1	49	0.005	0.005	0.009	0.008
			1	61	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
レタス (莖葉) 1988年	1	1,500 <sup>G4</sup>	1	67	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
ねぎ (葉) 1972年	1	1,335 <sup>BC</sup>	1	207	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004
	1		1	83	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004
大根 (葉) 1972年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	68	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004
	1		1	53	<0.002	<0.002	<0.004	<0.004
ごぼう (根) 1970年	1	1,780 <sup>EC5</sup>	1	194	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
	1		1	161	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
しょうが (塊茎) 1985年	1	1,780 <sup>EC5</sup>	1	159	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		1	182	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
にんじん (根) 1970年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	133	0.009	0.008	0.007	0.007
たまねぎ (鱗茎) 1978年	1	1,780 <sup>EC5</sup>	2	77	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		2	42	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
にんにく (鱗茎) 1986年	1	1,500 <sup>G6</sup>	2	94	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		2	104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
らっきょう (鱗茎) 1977年	1	1,780 <sup>EC6</sup>	1	65	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	1		1	84	0.005	0.005	0.005	0.005
らっきょう (鱗茎) 1988年	1	1,500 <sup>G7</sup>	2	110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1		2	108	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
	1	1,780 <sup>EC6</sup>	2	110	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
			2	108	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
かんしょ	1	1,335 <sup>BC</sup>	1	131	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(根茎) 1979年	1		1	141	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
かんしょ (塊根)	1	1,335 <sup>EC</sup>	2	60	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
2007年	1		2	60	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
こんにゃく (球茎)	1	1,500 <sup>G</sup>	2	133	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
1969年	1		1	142	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
こんにゃく (球茎)	1	1,500 <sup>G</sup>	2	139	0.003	0.003	0.003	0.003
さといも (塊茎)	1	1,780 <sup>EC</sup>	1	161	<0.001	<0.001	<0.002	<0.002
1970年	1		1	170	<0.001	<0.001	0.007	0.007
さといも (塊茎)	1	1,780 <sup>EC</sup>	1	118	<0.002	<0.002		
1973年	1		1	165	<0.002	<0.002		
	1		1	182	<0.002	<0.002		
	1		1	193	<0.002	<0.002		
ばれいしょ (塊茎)	1	1,250 <sup>G</sup>	1	107	0.007	0.007	0.006	0.006
1980年	1		1	100	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
やまのいも (塊茎)	1	1,780 <sup>EC5</sup>	1	161 191	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001	<0.001 <0.001
だいず (子実)	1	1,500 <sup>G</sup>	1	148	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
だいず (子実)	1	1,500 <sup>G</sup>	1	130	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
さやえんどう (さや)	1	1,500 <sup>G</sup>	1	196	<0.002	<0.002		
1986年	1		1	206	<0.002	<0.002		
さやえんどう (さや)	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	56	<0.01	<0.01		
2003年	1		1	80	<0.01	<0.01		
いんげんまめ (乾燥子実)	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	80	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
1994年	1		1	87	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
らっかせい (子実)	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	155	0.002	<0.002	0.002	<0.002
1974年	1		1	109	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
らっかせい (子実)	1	1,500 <sup>G</sup>	1	82	0.001	0.001	0.002	0.002
1977年	1		1	76	0.007	0.006	0.007	0.006
あずき (子実)	1	1,500 <sup>G</sup>	1	104	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
1985年	1		1	115	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
あずき (子実)	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	117	0.003	0.002		
1994年	1		1	111	<0.002	<0.002		

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
茶 (製茶) 1970年	1	1,500 <sup>G8)</sup>	1	73	<0.001	<0.001	<0.009	<0.009
			1	73			<0.001	<0.001
	1		1	20 <sup>9)</sup>	<0.001	<0.001	0.039	0.035
			1	20 <sup>9)</sup>			<0.001	<0.001
茶 (製茶) 1973年	1	1,500 <sup>G8)</sup>	1	31 <sup>9)</sup>	<0.002	<0.002		
			2	27 <sup>9)</sup>	<0.002	<0.002		
	1		1	39 <sup>9)</sup>	0.030	0.028		
			2	31 <sup>9)</sup>	0.016	0.016		
茶 (公的分析: 浸出液 社内分析: 製茶) 1974年	1	1,780 <sup>EC)</sup>	1	84	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
			1	35	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
			2	44	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
	1		1	44	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
			1	91	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
			2	44	<0.003	<0.003	<0.002	<0.002
茶 (製茶) 1978年	1	2,225 <sup>EC10)</sup>	1	47	0.009	0.008	0.008	0.008
			2	41	0.011	0.010	0.012	0.011
	1		1	47	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
			2	41	<0.005	<0.005	<0.003	<0.003
ズッキーニ (果実) 2005年	1	1,335 <sup>EC)</sup>	1	35	<0.005	<0.005		
			1	42	<0.005	<0.005		
			1	49	<0.005	<0.005		
	1		1	31	<0.005	<0.005		
			1	38	<0.005	<0.005		
			1	45	<0.005	<0.005		
こまつな (茎葉) 2003年	1	445 <sup>EC)</sup> 890 <sup>EC)</sup>	1	34	<0.005	<0.005		
			1	34	<0.005	<0.005		
	1		1	36	<0.005	<0.005		
			1	36	<0.005	<0.005		
かぶ (根) 2003年	1	1,335 <sup>EC)</sup>	1	75	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
			1	50	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
かぶ (葉) 2003年	1	1,335 <sup>EC)</sup>	1	75	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
			1	50	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
葉ごぼう (茎葉及び根) 2004年	1	1,335 <sup>EC11)</sup>	1	134	<0.004	<0.004		
			1	115	0.008	0.008		
	1		1	126	0.005	0.005		
			1	136	0.005	0.005		
むかご (珠芽) 2004年	1	1,554 <sup>EC12)</sup>	1	103	<0.05	<0.05		
		1,553 <sup>EC12)</sup>	1	124	<0.05	<0.05		
ブロッコリー (花蕾) 2005年	1	1,558 <sup>EC)</sup>	1	69	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			1	61	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
みずな (地上部) 2004年	1	890 <sup>EC)</sup>	1	40	<0.005	<0.005		
			1	45	<0.005	<0.005		
			1	50	<0.005	<0.005		
	1		1	40	<0.005	<0.005		
			1	45	<0.005	<0.005		
1	50	<0.005	<0.005					

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
みょうが (花穂) 2004年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	112	<0.01	<0.01	/	/
			1	126	<0.01	<0.01	/	/
	1		1	112	<0.01	<0.01	/	/
			1	126	<0.01	<0.01	/	/
とうがん (果実) 2004年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	45	0.006	0.006	/	/
			1	60	0.009	0.009	/	/
	1		1	75	<0.005	<0.005	/	/
			1	45	<0.005	<0.005	/	/
しょうが (塊茎) 2004年	1	1.5 <sup>G</sup>	1	120	<0.005	<0.005	/	/
			1	127	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	134	<0.005	<0.005	/	/
			1	76	/	/	<0.005	<0.005
たかな (茎葉) 2004年	1	890 <sup>EC</sup>	1	60	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	69	<0.005	<0.005	/	/
たいさい (茎葉) 2005年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	68	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	71	<0.005	<0.005	/	/
はなっこりー (花蕾) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	2	21	<0.005	<0.005	/	/
			2	28	<0.005	<0.005	/	/
	1		2	42	<0.005	<0.005	/	/
			2	21	<0.005	<0.005	/	/
食用べにばな (花) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	82	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	91	<0.005	<0.005	/	/
みつば (茎葉) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	22	0.034	0.033	/	/
			1	138	<0.005	<0.005	/	/
			1	301	<0.005	<0.005	/	/
べにばな いんげん (豆) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	150	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	150	<0.005	<0.005	/	/
ひまわり (種子) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	105	<0.005	<0.005	/	/
	1		1	92	<0.005	<0.005	/	/
まくわうり (果実) 2005年	1	1,335 <sup>EC13</sup>	2	21	0.014	0.014	/	/
			2	35	0.006	0.006	/	/
	1		2	21	0.006	0.006	/	/
			2	35	<0.005	<0.005	/	/
ピーマン (果実) 2004年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	101	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
	1		1	34	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
はつか だいこん (根部) 2005年	1	890 <sup>EC</sup>	1	26	<0.01	<0.01	/	/
	1		1	35	<0.01	<0.01	/	/

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
はつか だいこん (薬部) 2005年	1	890 <sup>EC</sup>	1	26	<0.01	<0.01		
	1		1	35	<0.01	<0.01		
さといも (薬柄) 2005年	1	1,500 <sup>G</sup>	1	70	<0.02	<0.02		
			1	85	<0.02	<0.02		
	1		1	70	<0.02	<0.02		
			1	85	<0.02	<0.02		
さといも (薬柄) 2005年	1	1.5 <sup>G</sup>	1	70	<0.02	<0.02		
			1	85	<0.02	<0.02		
	1		1	70	<0.02	<0.02		
			1	85	<0.02	<0.02		
さんしょう (薬) 2004及び 2005年	1	1,250 <sup>G</sup>	1	90	<0.04	<0.04		
			1	105	<0.04	<0.04		
	1		1	120	<0.04	<0.04		
			1	90			<0.02	<0.02
だいず (乾燥子実) 2004年	1	1,780 <sup>EC5</sup>	3 <sup>1)</sup>	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		2	41	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
えだまめ (さや) 2004年	1	1,780 <sup>EC5</sup>	3	45	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
	1		2	43	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005
ふき (薬柄) 2006年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	81			<0.005	<0.005
	1		1	115			<0.005	<0.005
ねぎ (茎薬) 2007年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	46	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	40	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		1	182	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
漬物用すいか (未成熟果 実) 2008年	1	1,335 <sup>EC</sup>	1	25	<0.005	<0.005		
	1		1	89	<0.005	<0.005		
漬物用メロン (未成熟果 実) 2008年	1	1,335 <sup>EC15</sup>	1	60	<0.005	<0.005		
	1		1	69	<0.005	<0.005		

注) 1) 申請された使用方法は、収穫30日前までであるが、データがないため、収穫21日及び23日前の値を示した。

2) 申請された使用方法は、200~250mL/10aまでであるが、データがないため、300mL/10aで使った値を示した。

3) 申請された使用方法は、3~4kg/10aまでであるが、データがないため、5kg/10aで使った値を示した



- 4) 申請された使用方法は、3~4kg/10a までであるが、データがないため、6kg/10a で使用した値を示した
- 5) 申請された使用方法は、200~300mL/10a までであるが、データがないため、400mL/10a で使用した値を示した。
- 6) 申請された使用方法は、5kg/10a までであるが、データがないため、6kg/10a で使用した値を示した
- 7) 申請された使用方法は、4~5kg/10a までであるが、データがないため、6kg/10a で使用した値を示した
- 8) 申請された使用方法は、土壌表面散布であるが、データがないため、土壌混和で使用した値を示した。
- 9) 申請された使用時期は摘採 40 日前までであるが、データがないため、20~39 日前に使用した値を示した。
- 10) 申請された使用方法は、300~400mL/10a までであるが、データがないため、500mL/10a で使用した値を示した。
- 11) 申請された使用方法は、土壌表面散布であるが、データがないため、畝面土壌表面散布及び畝全面散布で使用した値を示した。
- 12) 申請された使用方法は、200~300mL/10a までであるが、データがないため、347 及び 349 mL/10a で使用した値を示した。
- 13) 申請された使用方法は、収穫 45 日前の畝間土壌表面散布であるが、データがないため、収穫 21 及び 35 日前で使用した値を示した。
- 14) 申請された使用回数は 2 回以内であるが、データがないため、3 回使用した値を示した。
- 15) 申請された使用方法は、150~200mL/10a までであるが、データがないため、300mL/10a で使用した値を示した。

<参照>

1. 食品安全委員会に対し意見を求められた案件／清涼飲料水
2. 7月1日に厚生労働省より意見の聴取要請のあった、清涼飲料水の規格基準の改正について
3. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
4. 農薬抄録トリフルラリン（除草剤）（平成19年11月28日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表
5. US EPA : Reregistration Eligibility Decision(RED) Trifluralin (1996)
6. EU: Final addendum to the Draft Assessment Report(DAR): Trifluralin (2005)
7. EU: Conclusion on the peer review of trifluralin(2005)
8. Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for Trifluralin (2008)
9. トリフルラリンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
10. 食品健康影響評価について（平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324004号）
11. トリフルラリンの食品健康影響評価に係る追加資料の提出：ダウ・ケミカル日本株式会社、未公表
12. 農薬抄録トリフルラリン（除草剤）（平成23年2月25日改訂）：ダウ・ケミカル日本株式会社、一部公表

**トリフルラリンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）  
についての御意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成23年12月8日～平成24年1月6日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
<p><b>【意見1】</b> ベトナムの海老の養殖池では、藻の除去の為にトリフルラリンが使用されています。しかし魚介類の基準値（0.001ppm）は、農産物の基準値（0.05ppm～3ppm）や畜肉類の基準値（0.05ppm）に比較して、あまりにも厳しすぎるのではないのでしょうか。科学的な根拠を踏まえても、魚介類への基準値は少なくとも0.01ppm以上に改定されるべきと思います。</p> <p><b>【意見2】</b> 1. ADI値の設定は理解しました。 2. しかし、当該物質の化学的性状において、脂溶性が高い物質の様子ですので、魚類への残留が容易に想定されます。従いまして、行政側に対し、小河川への当該物質への流出を防ぐべく、対策を業者側とも協議して欲しいと感じました。 3. 畜産動物の可食部分に多少なりとも当該物質の残留があるデータがあることを鑑みれば、上記の問題も含め、食品衛生上から問題になりうるのかどうか真摯に議論して欲しいです。一般人とりわけ子供群は無差別に曝露に対し、どのような議論をつみかさねるのか、今後の問題点の感じました。</p>	<p><b>【回答】</b> いただいたご意見に関してはリスク管理にかかる内容であると考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省、農林水産省、環境省にお伝えいたします。</p>

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安0.918第6号

平成24年9月18日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

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

記

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

ピリメタニル

平成24年10月5日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成24年9月18日付け厚生労働省発食安0918第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくピリメタニルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ピリメタニル

(別添)

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ピリメタニル [ Pyrimethanil (ISO) ]

(2) 用途：殺菌剤

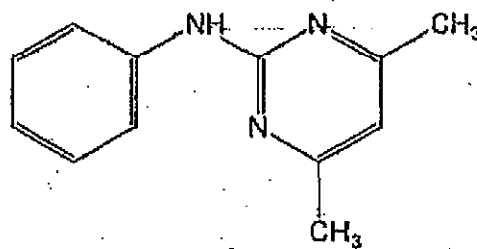
アニリノピリミジン系殺菌剤である。糸状菌のメチオニン生合成を阻害して直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害することにより植物への感染を防ぐと考えられている。

(3) 化学名：

*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline (IUPAC)

4,6-dimethyl-*N*-phenyl-2-pyrimidinamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub>
分子量	199.26
水溶解度	121mg/L (25°C、pH 6.1)
分配係数	log <sub>10</sub> Pow = 2.84 (25°C、pH 6.1)

(JMPR 評価書等より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。

海外での適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

また、高麗人参に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がされている。

海外での使用方法

(1) 600g/Lピリメタニル水和剤 (米国)

作物名	使用量 (kg ai/ha)	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
あんず すもも	0.8	収穫 2 日前まで	3 回以内	茎葉処理
塊茎及び 球茎状野菜	0.3	収穫 7 日前まで	5 回以内 (総使用量として 1.6 kg ai/ha を超えないこと)	
アーモンド ピスタチオ	0.8	収穫 30 日前まで	3 回以内 (総使用量として 2.4 kg ai/ha を超えないこと)	

ai:active ingredient (有効成分)

(2) 400.0g/Lピリメタニル水和剤 (EU)

作物名	使用量 (kg ai/ha)	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
ブラックベリー ラズベリー	0.80	収穫 3 日前まで	2 回以内	茎葉処理
ブルーベリー クランベリー		収穫 21 日前まで		
スグリ		収穫 14 日前まで		

(3) 37%ピリメタニル水和剤 (韓国)

作物名	適用 病害	防除適期 及び方法	水 20ℓ 当り 使用薬量	1,000 m <sup>2</sup> (10a) 当 り使用量	使用回数	使用時期
高麗 人参	斑点病	発病初期か ら 10 日おき に茎葉処理	20ml	薬液が十分付着 するように散布	3 回以内	収穫の 30 日 前まで使用
	灰色 かび病	苗浸漬	40ml	苗 20kg 当り 希釈液 20 ℓ 以上基準		



### 3. 作物残留試験

#### (1) 分析の概要

##### ①分析対象の化合物

- ・ピリメタニル

##### ②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサンに転溶した後、シリカゲルカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) 又は高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.008~0.02ppm (HPLC-UV)

: 0.05ppm (GC-MS)

#### (2) 作物残留試験結果

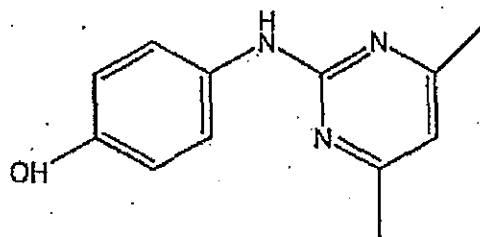
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙 1-1~1-3 を参照。

### 4. 畜産物への推定残留量

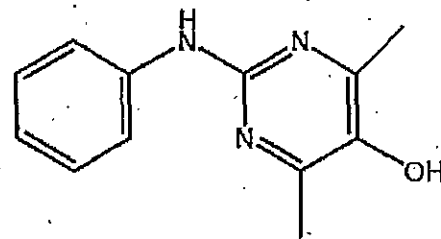
#### (1) 分析の概要

##### ①分析対象の化合物

- ・ピリメタニル
- ・2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine (以下、代謝物Bという)
- ・2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol (以下、代謝物Cという)



代謝物 B



代謝物 C

##### ②分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ヘキサンに転溶した後、ガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) で定量する。

定量限界 筋肉・脂肪・肝臓・腎臓 : 0.05ppm

乳 : 0.01ppm

※ピリメタニル、代謝物B、代謝物Cそれぞれの値を示す。

(2) 動物飼養試験 (家畜残留試験)

乳牛における残留試験

乳牛に対して、ピリメタニルが飼料中濃度として1.0、3.0、10及び50ppmに相当する量を含有するゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるピリメタニル及び代謝物B含量を測定した。また、乳については、0、1、4、8、11、15、18、22、25及び27日後に搾乳し、ピリメタニル、代謝物B及び代謝物C含量を測定した。結果については表1を参照。

表 1. 乳牛の組織中の最大残留 (ppm)

		1.0ppm 投与群	3.0ppm 投与群	10ppm 投与群	50ppm 投与群
筋肉	ピリメタニル	—	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	—	<0.05
脂肪	ピリメタニル	—	—	<0.05	<0.05
	代謝物B	—	—	<0.05	<0.05
肝臓	ピリメタニル	—	—	—	<0.05
	代謝物B	—	—	—	<0.05
腎臓	ピリメタニル	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	代謝物B	<0.05	0.08	0.13	0.088
乳 (平均)	ピリメタニル	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物B	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	代謝物C	<0.01	<0.01	0.017	0.069

上記の結果に関連して、JMPR では乳牛及び肉牛における MTDB<sup>注)</sup> はいずれも 3.52ppm と評価している。

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

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

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量 (最大値) を算出した。結果については、表2を参照。なお、50ppm投与群において、全ての組織でピリメタニルが定量限界未満であること、乳で代謝物Bが定量限界未満であることから、乳以外については代謝物B、乳については代謝物Cについて推定残留量を示す。

表 2. 畜産物中の推定残留量；乳牛 (ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
牛	0.0035	0.0018	0.0035	0.09	0.011

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたピリメタニルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：17 mg/kg 体重/day

（動物種）                      ラット

（投与方法）                    混餌

（試験の種類）                慢性毒性試験/発がん性併合試験

（期間）                         2年間

安全係数：100

ADI：0.17 mg/kg 体重/day

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

## 6. 諸外国における状況

2007年にJMPRにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準はバナナ、にんじん等に設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてアーモンド、バナナ等に、カナダにおいてアーモンド、りんご等に、EUにおいてアーモンド、ぶどう等に、オーストラリアにおいてバナナ、ぶどう等に、ニュージーランドにおいてぶどうに基準値が設定されている。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

農産物にあつてはピリメタニルのみとし、畜産物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分にあつてはピリメタニル及び代謝物Bとし、乳にあつてはピリメタニル及び代謝物Cとする。

畜産物に係る国際基準は、腎臓において代謝物Bが、乳において代謝物Cが主に残留することから乳を除く畜産物にあつてはピリメタニル及び代謝物Bを規制対象とし、乳にあつてはピリメタニル及び代謝物Cを規制対象としている。畜産物に係る基準は国際基準を準用することから代謝物B及び代謝物Cも規制対象に含めることとした。

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

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までピリメタニルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民平均	8.9
幼小児（1～6歳）	26.4
妊婦	7.2
高齢者（65歳以上）	8.4

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

## ピリメタニル海外作物残留試験一覧表 (米国)

農作物	試験圃場数	試験条件			経過日数	最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数		
ばれいしょ	16	400g/L SC	0.3kg ai/ha	5回	7日	圃場A: <0.05 (#)
					7日	圃場B: <0.05 (#)
					7, 14, 21, 28日	圃場C: <0.05 (#)
					7日	圃場D: <0.05 (#)
					7日	圃場E: <0.05 (#)
					7日	圃場F: <0.05 (#)
					7日	圃場G: <0.05 (#)
					7日	圃場H: <0.05 (#)
					7日	圃場I: <0.05 (#)
					7日	圃場J: <0.05 (#)
					7日	圃場K: <0.05 (#)
					7日	圃場L: <0.05 (#)
					7日	圃場M: <0.05 (#)
					7日	圃場N: <0.05 (#)
アーモンド	6	400g/L SC	0.8kg ai/ha	3回	30日	圃場A: 0.06 (#)
					29日	圃場B: 0.10 (#)
					30日	圃場C: <0.05 (#)
					30日	圃場D: <0.05 (#)
					30日	圃場E: <0.05 (#)
					30日	圃場F: <0.05 (#)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

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

## ピリメタニル海外作物残留試験一覧表 (EU)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
ラズベリー ブラックベリー	5	400g/L SC	0.8 kg ai/ha	2回	3日	圃場A : 0.78
						圃場B : 2.4
						圃場C : 3
						圃場D : 3.4
	4	400g/L SC	0.8 kg ai/ha	2回	3日	圃場E : 6.9
						圃場A : 2.2
						圃場B : 5.1
						圃場C : 6.7
スグリ	8	400g/L SC	0.8 kg ai/ha	2回	14日	圃場D : 7.1
						圃場A : 1.3
						圃場B : 1.6
						圃場C : 1.7
						圃場D : 1.8
						圃場E : 2.2
						圃場F : 2.2
						圃場G : 2.8
圃場H : 2.9						

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について( )内に記載した。

## ピリメタニル海外作物残留試験一覧表 (韓国)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 注1)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
高麗人参 (生)	2	37%SC	1000倍散布 300L/10a (0.111 ai kg/10a)	3回	40, 50日	圃場A : 0.019(3回, 50日) 圃場B : 0.014
高麗人参 (生)	2	37%SC	1000倍散布 300L/10a (0.111 ai kg/10a)	4回	30, 40日	圃場A : 0.041(＃) 注2) 圃場B : 0.039(＃)
高麗人参 (乾燥)	2	37%SC	1000倍散布 300L/10a (0.111 ai kg/10a)	3回	40, 50日	圃場A : 0.08 圃場B : 0.06
高麗人参 (乾燥)	2	37%SC	1000倍散布 300L/10a (0.111 ai kg/10a)	4回	30, 40日	圃場A : 0.14(＃) 圃場B : 0.13(＃)

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

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（ ）内に記載した。

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

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
小豆類	1	1				
えんどう	0.5	0.3		0.5		
ばれいしょ	0.05	0.03		0.05		【<0.05(#)(n=16)(米国)】
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【米国のばれいしょ参照】
かんしょ	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【米国のばれいしょ参照】
やまいも(長いもをいう。)	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【米国のばれいしょ参照】
その他のいも類	0.05	0.05			0.05; アメリカ	【米国のばれいしょ参照】
レタス(サラダ菜及びちしやを含む。)	3	2		3		
たまねぎ	0.2	0.1		0.2		
ねぎ(リーキを含む。)	3	2		3		
にんじん	1			1		
トマト	2	2		0.7		
なす	1	1				
その他のなす科野菜	2	2				
きゅうり(ガーキンを含む。)	2	2				
その他のうり科野菜		0.05				
しょうが	0.05	0.05			0.05; 米国	【米国のばれいしょ参照】
未成熟えんどう	0.3	0.3				
未成熟いんげん	3	1		3		
その他の野菜	0.3	0.05	IT		0.3; 韓国	【0.014-0.041(#)(n=4) (高麗人参)(韓国)】
みかん	0.5	0.5				
なつみかんの果実全体	10	10				添加物としての使用基準に基づき設定
レモン	10	15				添加物としての使用基準に基づき設定
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10	15				添加物としての使用基準に基づき設定
グレープフルーツ	10	15				添加物としての使用基準に基づき設定
ライム	10	15				添加物としての使用基準に基づき設定
その他のがんきつ類果実	10	15				添加物としての使用基準に基づき設定
りんご	14	5				添加物としての使用基準に基づき設定
日本なし	1	1				
西洋なし	14	1				添加物としての使用基準に基づき設定
マルメロ	14	0.05				添加物としての使用基準に基づき設定
びわ	0.05	0.05				
もも		3				
ネクタリン	4	5		4		
あんず(アブリコットを含む。)	3	10		3		
すもも(プルーンを含む。)	2	10		2		
うめ		10				
おうとう(チェリーを含む。)		10				
いちご	10	10		3		
ラズベリー	10	10			10; EU	【2.2-7.1(n=4)(EU)】
ブラックベリー	10	10			10; EU	【2.2-7.1(n=4)(EU)】
ブルーベリー	5	10			5; EU	【EUのスグリ参照】
クランベリー	5	10			5; EU	【EUのスグリ参照】
ハuckleベリー	5	10			5; EU	【EUのスグリ参照】
その他のベリー類果実	5	10			5; EU	【1.3-2.9(n=8)(スグリ)(EU)】
ぶどう	10	10		4		
かき		5				



食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
バナナ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴ パッションフルーツ なつめやし	0.1	0.1		0.1		
その他の果実		0.1				
アーモンド その他のナッツ類	0.2 0.2	0.2 0.2		0.2	0.2 0.2 米国 米国	【<0.05-0.10(n=6)(米国)】 【米国のアーモンド参照】
その他のスパイス(根又は根茎に限る。)* その他のハーブ	0.05	0.05			0.05 米国	【米国のばいれいし参照】
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05 0.05 0.05	0.03 0.05 0.03		0.05 0.05 0.05		推:0.0035 【牛の筋肉参照】 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05 0.05 0.05	0.01 0.05 0.01		0.05 0.05 0.05		推:0.0018 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1 0.1 0.1	0.03 0.05 0.03		0.1 0.1 0.1		推:0.0035 【牛の脂肪参照】 【牛の脂肪参照】
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1 0.1 0.1	0.04 0.05 0.04		0.1 0.1 0.1		推:0.09 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1 0.1	0.03 0.05 0.03		0.1 0.1 0.1		【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】 【牛の腎臓参照】
乳	0.01	0.02		0.01		推:0.011

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

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

\*「その他のスパイス(根又は根茎に限る。)」とは、アサフェチダ、ウコン、ガジュツ、ガラシ、カンゾウの根及び根茎をいう。

ピリメタニル推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
小豆類	1	1.4	0.5	0.1	2.7
えんどう	0.5	0.2	0.1	0.2	0.2
ばれいしょ	0.05	1.8	1.1	2.0	1.4
さといも類 (やつがしらを含む。)	0.05	0.6	0.3	0.4	0.9
かんしょ	0.05	0.8	0.9	0.7	0.8
やまいも (長いもをいう。)	0.05	0.1	0.0	0.1	0.2
その他のいも類	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
レタス (サラダ菜及びちしやを含む。)	3	18.3	7.5	19.2	12.6
たまねぎ	0.2	6.1	3.7	6.6	4.5
ねぎ (リーキを含む。)	3	33.9	13.5	24.6	40.5
にんじん	1	24.6	16.3	25.1	22.3
トマト	2	48.6	33.8	49.0	37.8
なす	1	4.0	0.9	3.3	5.7
その他のなす科野菜	2	0.4	0.2	0.2	0.6
きゅうり (ガーキンを含む。)	2	32.6	16.4	20.2	33.2
しょうが	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
未成熟えんどう	0.3	0.2	0.1	0.2	0.2
未成熟いんげん	3	5.7	3.6	5.4	5.4
その他の野菜	0.3	3.8	2.9	2.9	3.7
みかん	0.5	20.8	17.7	22.9	21.3
なつみかんの果実全体	10	1.0	1.0	1.0	1.0
レモン	10	3.0	2.0	3.0	3.0
オレンジ (ネーブルオレンジを含む。)	10	4.0	6.0	8.0	2.0
グレープフルーツ	10	12.0	4.0	21.0	8.0
ライム	10	1.0	1.0	1.0	1.0
その他のかんきつ類果実	10	4.0	1.0	1.0	6.0
りんご	14	494.2	506.8	420.0	498.4
日本なし	1	5.1	4.4	5.3	5.1
西洋なし	14	1.40	1.40	1.40	1.40
マルメロ	14	1.4	1.4	1.4	1.4
びわ	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ネクタリン	4	0.4	0.4	0.4	0.4
あんず (アブリコットを含む。)	3	0.3	0.3	0.3	0.3
すもも (プルーンを含む。)	2	0.4	0.2	2.8	0.4
いちご	10	3.0	4.0	1.0	1.0
ラズベリー	10	1.0	1.0	1.0	1.0
ブラックベリー	10	1.0	1.0	1.0	1.0
ブルーベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
クランベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ハックルベリー	5	0.5	0.5	0.5	0.5
その他のベリー類果実	5	0.5	0.5	0.5	0.5
ぶどう	10	58.0	44.0	16.0	38.0
バナナ	0.1	1.3	1.1	0.9	1.8
アーモンド	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のナッツ類	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
その他のスパイス (根又は根茎に限る。)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.1	5.8	3.3	6.1	5.8
陸棲哺乳類の乳類	0.01	1.4	2.0	1.8	1.4
計		806.2	708.0	680.0	775.1
ADI比 (%)		8.9	26.4	7.2	8.4

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示  
平成18年 5月30日 インポートトレランス設定の要請 (高麗人参)  
平成22年 4月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年 4月30日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに添加物の指定に係る食品健康影響評価について要請  
平成24年 6月 7日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成24年 9月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成24年 9月26日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                              |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員          |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長                |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授    |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長     |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員  |
| 永山 敏廣  | 東京都健康安全研究センター食品化学部長          |
| 廣野 育生  | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授         |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長             |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問           |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長       |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授      |
| 吉成 浩一  | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授      |

(○：部会長)

答申(案)

ピリメタニル

食品名	残留基準値
	ppm
小豆類 <sup>注1)</sup>	1
えんどう	0.5
ばれいしょ	0.05
さといも類(やつがしらを含む。)	0.05
かんしょ	0.05
やまいも(長いものをいう。)	0.05
その他のいも類 <sup>注2)</sup>	0.05
レタス(サラダ菜及びちしゃを含む。)	3
たまねぎ	0.2
ねぎ(リーキを含む。)	3
にんじん	1
トマト	2
なす	1
その他のなす科野菜 <sup>注3)</sup>	2
きゅうり(ガーキンを含む。)	2
しょうが	0.05
未成熟えんどう	0.3
未成熟いんげん	3
その他の野菜 <sup>注4)</sup>	0.3
みかん	0.5
なつみかんの果実全体	10
レモン	10
オレンジ(ネーブルオレンジを含む。)	10
グレープフルーツ	10
ライム	10
その他のかんきつ類果実 <sup>注5)</sup>	10
りんご	14
日本なし	1
西洋なし	14
マルメロ	14
びわ	0.05
ネクタリン	4
あんず(アプrikottを含む。)	3
すもも(プルーンを含む。)	2
いちご	10
ラズベリー	10
ブラックベリー	10
ブルーベリー	5
クランベリー	5
ハックルベリー	5
その他のベリー類果実 <sup>注6)</sup>	5
ぶどう	10
バナナ	0.1
アーモンド	0.2
その他のナッツ類 <sup>注7)</sup>	0.2
その他のスパイス(根又は根茎に限る。) <sup>注8)</sup>	0.05
牛の筋肉	0.05
豚の筋肉	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注9)</sup> の筋肉	0.05
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05

※今回基準値を設定するピリメタニルとは、農産物にあつては、ピリメタニルのみとし、畜産物の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分にあつては、ピリメタニル及び代謝物B[2-(4-ヒドロキシアニリノ)-4,6-ジメチルピリミジン]をピリメタニルに換算したものの和とし、乳にあつてはピリメタニル及び代謝物C[2-アニリノ-4,6-ジメチルピリミジン-5-オール]をピリメタニルに換算したものの和をいう。

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

注2) 「その他のいも類」とは、いも類のうち、ばれいしょ、さといも類、かんしょ、やまいも及びこんにやくいも以外のものをいう。

注3) 「その他のなす科野菜」とは、なす科野菜のうち、トマト、ピーマン及びなす以外のものをいう。

注4) 「その他の野菜」とは、野菜のうち、いも類、てんさい、さとうきび、あぶらな科野菜、きく科野菜、ゆり科野菜、せり科野菜、なす科野菜、うり科野菜、ほうれんそう、たけのこ、オクラ、しょうが、未成熟えんどう、未成熟いんげん、えだまめ、きのご類、スパイス及びハーブ以外のものをいう。

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

注6) 「その他のベリー類果実」とは、ベリー類果実のうち、いちご、ラズベリー、ブラックベリー、ブルーベリー、クランベリー及びハックルベリー以外のものをいう。

注7) 「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

注8) 「その他のスパイス(根又は根茎に限る。)」とは、アサフェチダ、ウコン、ガジュツ、ガランガル、カンゾウの根及び根茎をいう。

注9) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

ピリメタニル

食品名	残留基準値
	ppm
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 <sup>注10)</sup>	0.1
豚の食用部分	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1
乳	0.01

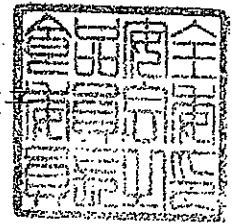
注10)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 565 号  
平成 24 年 6 月 7 日

厚生労働大臣  
小宮山 洋子 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直



#### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 4 月 30 日付け厚生労働省発食安 0430 第 1 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピリメタニルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

#### 記

ピリメタニルの一日摂取許容量を 0.17 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・添加物評価書

ピリメタニル

2012年6月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬・添加物の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発及び評価要請の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) マウス.....	11
(3) 畜産動物（ウシ）.....	12
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) りんご.....	12
(2) ぶどう.....	13
(3) にんじん.....	14
(4) トマト.....	15
(5) リーフレタス.....	16
(6) いちご.....	16
(7) 後作物.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	19
(3) 好氣的・嫌氣的土壌中運命試験.....	19
4. 水中運命試験.....	20
(1) 加水分解試験.....	20
(2) 水中光分解試験.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物残留試験.....	21



7. 一般薬理試験.....	21
8. 急性毒性試験.....	22
(1) 急性毒性試験.....	22
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	23
10. 亜急性毒性試験.....	23
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	23
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	24
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	25
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	26
(3) 80週間発がん性試験(マウス).....	27
12. 生殖発生毒性試験.....	27
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	27
(2) 発生毒性試験(ラット).....	28
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	29
13. 遺伝毒性試験.....	29
14. その他の試験.....	30
(1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響.....	30
(2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響.....	30
(3) ラットの甲状腺に対する影響①.....	31
(4) ラットの甲状腺に対する影響②.....	31
15. 一日摂取量の推計等.....	32
16. 耐性菌の選択.....	33
(1) ヒトの腸内細菌叢に及ぼす影響について.....	33
(2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について.....	33
(3) 耐性の伝達について.....	34
III. 食品健康影響評価.....	35
・別紙1: 代謝物/分解物略称.....	40
・別紙2: 検査値等略称.....	41
・別紙3: 作物残留試験(海外).....	43
・参照.....	44

**<審議の経緯>**

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2006年 5月 30日 インポートトレランス設定の要請  
2010年 4月 30日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0430 第 1 号）  
2010年 5月 10日 関係書類の接受（参照 2～10）  
2010年 5月 13日 第 331 回食品安全委員会（要請事項説明）  
2011年 2月 1日 第 70 回農薬専門調査会幹事会  
2012年 2月 20日 補足資料受理（参照 11、12）  
2012年 4月 18日 第 82 回農薬専門調査会幹事会  
2012年 4月 26日 第 429 回食品安全委員会（報告）  
2012年 4月 26日 から 5月 25 日まで 国民からの御意見・情報の募集  
2012年 6月 1日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
2012年 6月 7日 第 434 回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

**<食品安全委員会委員名簿>**

- | (2009年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          |
- \* : 2009年7月9日から      \* : 2011年1月13日から

**<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

- (2012年3月31日まで)
- |            |       |        |
|------------|-------|--------|
| 納屋聖人 (座長)  | 佐々木有  | 平塚 明   |
| 林 真 (座長代理) | 代田真理子 | 福井義浩   |
| 相磯成敏       | 高木篤也  | 藤本成明   |
| 赤池昭紀       | 玉井郁巳  | 細川正清   |
| 浅野 哲**     | 田村廣人  | 堀本政夫   |
| 石井康雄       | 津田修治  | 本間正充   |
| 泉 啓介       | 津田洋幸  | 増村健一** |

上路雅子  
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

長尾哲二  
永田 清  
長野嘉介\*  
西川秋佳  
布柴達男  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久

松本清司  
柳井徳磨  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

\*: 2011年3月1日まで

\*\* : 2011年3月1日から

\*\*\*: 2011年6月23日から

(2012年4月1日から)

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳 (座長代理)  
相磯成敏  
赤池昭紀  
浅野 哲  
泉 啓介  
上路雅子  
小野 敦  
川口博明  
桑形麻樹子  
腰岡政二  
三枝順三

佐々木有  
代田眞理子  
玉井郁巳  
田村廣人  
津田修治  
永田 清  
長野嘉介  
根岸友惠  
根本信雄  
八田稔久  
福井義浩  
藤本成明

細川正清  
堀本政夫  
本間正充  
増村健一  
松本清司  
森田 健  
山崎浩史  
山手丈至  
與語靖洋  
義澤克彦  
吉田 緑  
若栗 忍

<第82回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

[調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員]<sup>1</sup>

塚本徹哉 頭金正博 中江 大

<sup>1</sup> 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」(平成22年5月20日食品安全委員会決定)に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

## 要 約

アニリノピリミジン系殺菌剤である「ピリメタニル」(CAS No. 131341-86-1)は、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定されている。本剤について、食品添加物指定の要請書、インポートトレランス設定の要請に関する資料並びに JMPR、米国、EU 及び豪州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、マウス及びウシ)、植物体内運命(りんご、ぶどう等)、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び尿路系(マウス:膀胱拡張等)に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる 300 mg/kg 体重/日で矮小児並びに 13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。催奇形性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 17 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.17 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・添加物の概要

### 1. 用途

殺菌剤（添加物としては防ばい剤）

### 2. 有効成分の一般名

和名：ピリメタニル

英名：pyrimethanil (ISO名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：N-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イル)アニリン

英名：N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)aniline

CAS (No.131341-86-1)

和名：4,6-ジメチル-Nフェニル-2-ピリミジンアミン

英名：4,6-dimethyl-N-phenyl-2-pyrimidinamine

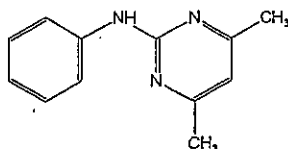
### 4. 分子式

$C_{12}H_{13}N_3$

### 5. 分子量

199.26

### 6. 構造式



### 7. 開発及び評価要請の経緯

ピリメタニルは、シェーリング AG（現バイエルクロップサイエンス AG）によって開発されたアニリノピリミジン系殺菌剤である。本剤は、糸状菌のメチオニン生合成を阻害し、糸状菌を直接死滅させるとともに、植物細胞壁を加水分解する酵素の菌体外への分泌を阻害することにより植物への感染を防ぐとされている。

我が国では 1999 年に農薬登録されたが 2005 年に失効し、現在は農薬として登録されていない。今回、インポートトレランス設定の要請（高麗人参）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

さらに、我が国では、収穫後の農作物への使用の目的が、かび等による腐敗及び変敗の防止である場合には、食品の保存の目的で使用したと解されるため、そのよ

うなものは添加物に該当する。ピリメタニルは防ばい目的で収穫後の農作物に使用されることが見込まれ、添加物指定等について事業者から厚生労働省に要請がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

食品添加物指定の要請書（2010年）、JMPR資料（2007年）、米国資料（2004年）、EU資料（2005年）及び豪州資料（2011年）を基に、毒性に関する主な科学的知見、一日摂取量の推計結果等を整理した。（参照3～12）

各種運命試験〔II-1～4〕は、ピリメタニルのフェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル」という。）又はピリミジニル基の2位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニル」という。）を用いて実施された。標識位置が不明のものは、その旨を記した。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はピリメタニルに換算した。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

SDラット（一群雄24匹）に[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを11.8 mg/kg体重（以下〔1. (1)①、③及び④〕において「低用量」という。）又は800 mg/kg体重（以下〔1. (1)①、③及び④〕において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

薬物動態学的パラメータは表1に示されている。

低用量群では、投与後速やかにC<sub>max</sub>に達した。T<sub>max</sub>の比較により、高用量群では低用量群と比較して吸収の遅延が示唆された。

血漿中代謝物について検討された結果、低用量群では親化合物、B、Bの硫酸抱合体、C、D及びFが認められ、Bが最も多くを占めた。高用量群では、Bの硫酸抱合体及びFは認められず、親化合物が最も多くを占めた。（参照3）

表1 薬物動態学的パラメータ<sup>d)</sup>

投与群		T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (µg・hr/g)
雄	11.8 mg/kg 体重	0.735	4.62	4.80	11.3
	800 mg/kg 体重	3.94	56.5	11.8	1,080

<sup>d)</sup> 総放射能を指標として算出した。

##### b. 吸収率

単回投与による排泄試験〔1. (1)④ a.〕で得られた尿中排泄率及びケージ洗浄液中の放射エネルギーから、低用量群及び高用量群とも吸収率は少なくとも78%と推定された。（参照3）

②. 分布

SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に [phe-<sup>14</sup>C] ピリメタニルを 10 又は 800 mg/kg 体重で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの用量においても、消化管を除くと甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。800 mg/kg 体重投与群ではさらに卵巣でも濃度が高かった。両投与群における組織中放射能濃度の違いは、投与量の違い（80 倍）に比べると少なかった。（参照 3）

表 2 主要組織における残留放射濃度 (µg/g)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>1)</sup>	最終試料採取時間 <sup>2)</sup>
<sup>14</sup> C- ピリメタ ニル	10	雄	甲状腺(44.9)、腎脂肪(42.4)、消化管(38.0)、副腎(30.4)、腎臓(22.5)、肝臓(11.6)、カーカス <sup>2</sup> (5.10)、血漿(5.05)、その他(4.00 未満)	消化管(0.728)、肝臓(0.407)、甲状腺(0.273)、腎臓(0.240)、副腎(0.240)、カーカス(0.118)、その他(0.100 未満)
		雌	甲状腺(72.6)、腎脂肪(72.6)、副腎(52.3)、消化管(24.2)、卵巣(22.1)、腎臓(15.9)、肝臓(11.8)、カーカス(6.81)、血漿(4.75)、脾臓(4.74)、肺(4.70)、その他(4.00 未満)	消化管(1.09)、副腎(0.546)、肝臓(0.474)、腎臓(0.235)、カーカス(0.167)、卵巣(0.108)、その他(0.100 未満)
	800	雄	消化管(8,050)、腎脂肪(788)、甲状腺(787)、副腎(410)、肝臓(157)、肺(150)、腎臓(145)、カーカス(125)、骨格筋(79.3)、心臓(58.0)、血漿(47.9)、その他(45.0 未満)	甲状腺(64.2)、消化管(38.6)、肝臓(31.0)、腎臓(23.9)、副腎(20.8)、全血(9.18)、カーカス(6.68)、腎脂肪(6.40)、肺(6.03)、脾臓(4.90)、心臓(4.47)、血漿(3.23)、その他(2.00 未満)
		雌	消化管(7,320)、腎脂肪(1,780)、甲状腺(1,620)、副腎(897)、卵巣(668)、肺(291)、肝臓(263)、腎臓(173)、カーカス(170)、脳(113)、心臓(109)、骨格筋(86.5)、脾臓(77.1)、血漿(57.4)、その他(55.0 未満)	甲状腺(185)、消化管(83.4)、肝臓(33.8)、副腎(33.1)、腎臓(26.5)、腎脂肪(12.1)、カーカス(10.8)、全血(9.19)、卵巣(7.35)、肺(6.83)、脾臓(5.47)、心臓(4.74)、血漿(4.01)、その他(2.00 未満)

1) 低用量群は投与 1 時間後、高用量群は投与 2 時間後。

2) 低用量群は投与 24 時間後、高用量群は投与 48 時間後。

2 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。



### ③ 代謝

排泄試験 [1. (1)④ a. 及び b.] で得られた低用量及び高用量単回投与並びに反復投与後の尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中代謝物は表 3 に示されている。

尿及び糞ともに、極性物質が最も多くを占め、その量は反復投与群で増加した。

尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B (10.7~38.1%TRR) 及び B の硫酸抱合体 (8.3~14.7%TRR) であった。高用量群では C も多く認められた (11.5%TRR)。糞中の主要代謝物も同様に B (6.8~23.6%TRR) 及び B の硫酸抱合体 (6.4~8.8%TRR) であったが、B は反復投与群では単回投与群に比べて極めて少なかった。糞中からは親化合物が 3.5~11.1%TRR 認められた。尿及び糞中の代謝パターンにはわずかな差が認められ、投与量の増加に伴って C 及び F の尿中排泄が増加した。

ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方又は両芳香環の酸化であった。(参照 3)

表 3 尿及び糞中代謝物 (%TRR)

	投与群 (投与量)	試料	ピリメタニル	代謝物
単回投与	11.8 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(38.6)、B(38.1)、B の硫酸抱合体(14.7)、E(6.0)、D(1.4)
		糞	6.2	極性物質(29.4)、B(22.6)、C(10.3)、B の硫酸抱合体(6.4)、F(4.5)、E(2.7)、D(1.5)
	800 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(30.9)、B(26.9)、C(11.5)、B の硫酸抱合体(8.3)、E(5.2)、F(4.8)、D(1.8)
		糞	11.1	極性物質(36.9)、B(23.6)、B の硫酸抱合体(8.1)、E(4.8)、C(3.8)、D(1.8)
反復投与	10 mg/kg 体重	尿	—	極性物質(51.6)、B の硫酸抱合体(11.2)、B(10.7)、E(7.0)、C(1.7)、D(1.5)
		糞	3.5	極性物質(55.4)、C(9.3)、B の硫酸抱合体(8.8)、F(7.4)、D(3.6)

— : 検出されず。

### ④ 排泄

#### a. 単回投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に [phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 4 に示されている。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95%TAR 以上、高用量群で 62%TAR 以上が、また、96 時間の尿及び糞中には低用量群でほぼ全量が、高用量群で 94%TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。

投与 96 時間後の組織中残留放射能量は低く、低用量群ではカーカス及び肝臓で 0.082~0.223  $\mu\text{g/g}$  検出された以外、放射能は検出されなかった。高用量群では、肝臓及び腎臓で 6.85~11.3  $\mu\text{g/g}$  検出され、他の組織では 5.5  $\mu\text{g/g}$  未満であった。  
(参照 3)

表 4 投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	11.8 mg/kg 体重				800 mg/kg 体重			
	雄		雌		雄		雌	
試料	尿	糞	尿	糞	尿	糞	尿	糞
投与後 24 時間	78.7	19.4	75.3	20.3	54.0	8.9	56.7	9.9
投与後 96 時間	81.4	20.9	78.6	22.8	79.2	15.5	79.3	18.2

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

#### b. 反復投与

SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に非標識ピリメタニルを 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与後、[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニルを 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、排泄試験が実施された。

単回投与時と同様に排泄は速やかであり、[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニル投与後 24 時間の尿 (ケージ洗浄液を含む) 及び糞中に、雄でそれぞれ 71.6 及び 17.9%TAR、雌でそれぞれ 72.3 及び 16.8%TAR が排泄された。主要排泄経路は単回投与時と同じく尿中であつた。[phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニル投与 24 時間後の組織中残留放射能量は低く、放射能は肝臓、腎臓及び全血で 0.044~0.441  $\mu\text{g/g}$  検出された以外、放射能は検出されなかった。反復投与による排泄パターンへの影響は認められなかった。(参照 3)

#### (2) マウス

ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニルを 10 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、体内分布及び排泄について検討された。

投与 96 時間後の組織中残留放射能量は極めて低く、全血、カーカス、腎臓及び肝臓で 0.003~0.040  $\mu\text{g/g}$  検出された以外、放射能は検出されなかった。

投与後 24 及び 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中にほぼ完全に排泄された。排泄速度及び経路に性差は認められず、また、マウスにおける排泄の挙動はラット [1. (1)] と類似していた。(参照 3)

表5 投与後24及び96時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重			
	雄		雌	
性別	尿	糞	尿	糞
試料				
投与後24時間	80.0	21.0	86.6	13.4
投与後96時間	85.5	23.8	91.9	16.6

注) 尿の値はケージ洗浄液を含む。

### (3) 畜産動物 (ウシ)

泌乳牛 (品種及び頭数不明) に  $^{14}\text{C}$ -ピリメタニル (標識位置不明) を 10 ppm (0.4 mg/kg 体重/日相当) で 7 日間連続混餌投与し、動物体内運命試験が実施された。試料として、早朝 (7時半前後) と夕方 (16時前後) の 1 日 2 回採取された乳汁、24 時間おきに回収された尿及び糞、投与前から経時的に採取された血液並びにと殺時 (最終投与後 24 時間以内) に採取された肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、筋肉及び腎脂肪が用いられた。

乳汁中の総残留放射能は約 119 時間 (約 5 日) で定常状態に達し (0.069 mg/kg)、その他の測定時には 0.0007~0.065 mg/kg で推移した。組織における総残留放射能濃度は、筋肉、腎脂肪、腎臓及び肝臓でそれぞれ 0.017、0.036、0.249 及び 0.363 mg/kg であった。筋肉及び腎脂肪への残留は非常に低く、代謝物の同定はできなかった。

乳汁中の主要代謝物は C (64%TRR) であり、極性代謝物も認められた (27%TRR)。腎臓中代謝物として B (46%TRR)、C (5.4%TRR) 及び E (6.8%TRR) のほか、極性代謝物が認められた (42%TRR)。肝臓中の抽出放射能は少なく (28%TRR)、代謝物は検出されなかったが、残りの放射性残留物はタンパク質 (48%TRR)、脂質 (9.1%)、RNA (6.7%TRR) 及び硫化グリコアミノグリカン (6.0%TRR) に分画された。乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されなかった。

ピリメタニルの乳牛における代謝は、ラットの結果と類似していた。(参照 4)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) りんご

りんご (品種不明) の着色開始時 (start of red pigmentation、果実直径 20~30 mm) に、フロアブル剤に調製した [phe- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニル又は [pyr- $^{14}\text{C}$ ]ピリメタニルを 33 mg ai/樹で 4 回 (計 82 g ai/ha 相当) 処理し、植物体内運命試験が実施された。果実及び葉は、最終処理 6 週間後の成熟期に採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 6 に示されている。

回収放射能のうち、41~45%は果肉から、48%は果皮から得られた。また、果実では 18~19%が表面洗浄液から、71~74%が果実抽出物から回収され、葉では 41~44%が表面洗浄液から、51~53%が葉抽出物から回収された。果実及び

葉のいずれにおいても、親化合物が最も多くを占め（55～77%）、代謝物として G が果実で 1.5%、葉で 15～16%認められた。両標識体による結果は類似していたことから、芳香環間のアミン結合の開裂は起こらないことが示唆された。（参照 5）

表 6 リンゴ各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	標識体	総残留放射能	抽出放射能 <sup>1)</sup>	(抽出放射能)				非抽出放射能
				ピリメタニル	G	その他 <sup>2)</sup>	未同定	
果実	[phe- <sup>14</sup> C]	/	93	77	1.5	1.1-3.4	1.5	7
	ピリメタニル	14	13	11	0.21	0.15-0.48	0.21	0.98
	[pyr- <sup>14</sup> C]	/	89	70	1.5	1.7-3.3	2.5	11
	ピリメタニル	8.8	7.8	6.2	0.13	0.15-0.29	0.22	0.97
葉	[phe- <sup>14</sup> C]	/	93	61	15	0.6-7.5	2	6.7
	ピリメタニル	63	58	38	9.4	0.38-4.7	1.3	4.2
	[pyr- <sup>14</sup> C]	/	95	55	16	0.6-6.9	2.6	4.9
	ピリメタニル	54	51	30	8.6	0.32-3.7	1.4	2.6

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし

<sup>1)</sup> 表面洗浄液を含む。

<sup>2)</sup> ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。

## (2) ぶどう

ぶどう（品種不明）に、水和剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 200 mg ai/樹で 2 回処理し、植物体内運命試験が実施された。処理には自動ピペットを用い、被験物質が植物体の表面にできるだけ均等に拡散するように、細かい飛沫にして実施された。初回処理は成熟開始時に実施され、最終処理 21 日後に果実及び葉が採取された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 7 に示されている。

果実及び葉のいずれにおいても、主な成分は親化合物であり、それぞれ回収放射能の 91% (27 mg/kg) 及び 31% (7.2 mg/kg) を占めた。果実では、親化合物以外に回収放射能の 1.0%を超える代謝物はなかった。葉では、K が回収放射能の 17%を、非抽出放射能が 18%を占めた。非抽出放射能の過酷抽出により、高極性代謝物及び親化合物が認められた。（参照 5）

表 7 ぶどう各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	K	未同定	
果実	/	56	40	91	0.6	0.1-0.4	3.6
	29.5	17	12	27	0.18	0.03-0.12	1.1
葉	/	23	67	31	17	1.9-2.8	18
	23.3	5.4	16	7.2	3.9	0.44-0.65	4.2

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし

### (3) にんじん

にんじん（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを土壌又は葉面処理し、植物体内運命試験が実施された。試験設計概要は表8に示されている。

表8 にんじんにおける植物体内運命試験の試験設計概要

試験区	処理量 (kg ai/ha)		試料採取時期
	1回目 <sup>1)</sup>	2回目 <sup>2)</sup>	
土壌処理区	0.77	0.99	①1回目処理1日後
葉面処理区 I	0.77	0.99	②1回目処理21日後
葉面処理区 II	2.44	2.90	③2回目処理1日後 ④2回目処理21日後 <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> BBCH スケール 43 (根部の直径が予想到達サイズの30%に達した時)

<sup>2)</sup> BBCH スケール 47 (根部の直径が予想到達サイズの70%に達した時)

<sup>3)</sup> ④の植物の状態は BBCH スケール 49 (標準的な根部の形及びサイズに達した収穫期)

各試料における総残留放射能及び代謝物は表9に示されている。

いずれの試料においても、抽出放射能として回収放射能の83~99%が得られた。そのうち、親化合物が最も多くを占め、回収放射能の46~98% (葉部: 2.3~49 mg/kg、根部: 0.13~0.71 mg/kg) であった。回収放射能の10%以上認められた代謝物はHのみであり、最大で16% (1.9 mg/kg、2回目葉面処理21日後の葉部) であった。他に、水酸化された親化合物の抱合体であるL、M及びIがそれぞれ回収放射能の0.1~7.6%検出された。(参照5)

表9 にんじん各試料における総残留放射能及び代謝物

処理	試料	採取時期	総残留放射能	抽出放射能 <sup>1)</sup>	(抽出放射能)					非抽出放射能
					ピリメタニル	H	L	M	I	
葉面処理	根部	①	93	93	89	-	-	-	-	6.8
			0.44	0.41	0.39	-	-	-	-	0.030
		②	87	87	78	-	-	-	-	13
			0.44	0.38	0.34	-	-	-	-	0.057
		③	93	93	87	0.8	-	-	0.3	7.2
			0.36	0.33	0.31	0.003	-	-	0.001	0.026
④	90	90	86	-	-	-	-	10		
0.83	0.75	0.71	-	-	-	-	-	0.083		
葉部	葉部	①	99	99	98	0.2	0.1	-	0.1	0.7
			26.5	26	25	0.052	0.026	-	0.026	0.18
		②	85	85	46	14	6.4	2.0	7.6	15
			5.14	4.3	2.3	0.71	0.33	0.10	0.39	0.76
		③	98	98	93	2.0	0.7	0.2	0.8	1.9
			52.8	52	49	0.11	0.37	0.11	0.42	1.0

土壌	根部	④	86	48	16	5.6	2.2	5.7	14	
			12.2	10	5.8	1.9	0.67	0.26	0.68	1.7
		②	95	83	0.3	0.6	0.2	0.1	4.6	
			0.23	0.22	0.19	<0.001	0.001			0.010
	葉部	④	85	70	1.3	1.0	1.2	0.6	15	
			0.18	0.15	0.13	0.002	0.002			0.027
		②	87	75	3.6	0.7	0.7	1.2	13	
			0.3			0.011	0.002	0.002	0.004	
	④	88	53	7.3	1.9	1.9	2.8	18		
		0.89			0.065	0.017	0.017	0.025		

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、-：検出されず  
 1) 葉部については表面洗浄液を含む。

#### (4) トマト

トマト（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル又は[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを40 mg ai/樹で4回、7日間隔で葉面処理して植物体内運命試験が実施された。初回処理は、果実の成熟開始時に実施された。各処理後果実及び葉を速やかに採取し、最終収穫は収穫期（初回処理29日後又は最終処理8日後）に行った。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表10に示されている。

残留放射能の多くが表面洗浄液から回収され、収穫期の果実及び葉で回収放射能の67~91%を占めた。果実及び葉のいずれにおいても、抽出放射能及び表面洗浄液中の主な成分は親化合物であり、回収放射能の95~97%（果実で57~59 mg/kg、葉で760~2,700 mg/kg）を占めた。代謝物はいずれも1.1%以下（果実で0.67 mg/kg以下、葉で14 mg/kg以下）であり、親化合物の水酸化体及び抱合体、未同定代謝物等であった。標識位置の違いによる抽出放射能及び代謝物プロフィールに差は認められなかった。（参照5）

表10 トマト各試料における総残留放射能及び代謝物

試料	採取時期	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
					ピリメタニル	その他 <sup>1)</sup>	未同定 <sup>2)</sup>	
[pyr- <sup>14</sup> C]ピリメタニル								
果実	最終処理直後	700	97	NA	NA	NA	NA	3.4
	最終処理8日後	61	91	7.2	97	0.2-0.36	0.16-1.1	0.23
葉	最終処理直後	11,000	97	NA	NA	NA	NA	2.6
	最終処理8日後	790	67	32	96	0.08-0.51	0.1-0.53	1.0
				250	760	0.63-4.0	0.79-4.2	7.9

[phe- <sup>14</sup> C]ピリメタニル								
果実	最終処理	/	99	NA	NA	NA	NA	0.82
	直後	960	950	/	/	/	/	7.9
果実	最終処理	/	88	9.3	97	0.12-0.27	0.08-0.3	0.21
	8日後	59	52	5.5	57	0.071-0.16	0.047-0.18	0.12
葉	最終処理	/	98	NA	NA	NA	NA	2.1
	直後	14,000	14,000	/	/	/	/	300
葉	最終処理	/	88	12	95	0.2-0.5	0.05-0.06	0.66
	8日後	2,800	2,500	340	2,700	5.6-14	1.4-1.7	18

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、NA：分析されず

① ピリメタニルの水酸化体及び抱合体。

② 未同定又は未分離の代謝物。

### (5) リーフレタス

リーフレタス（品種不明）に、乳剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 800 g ai/ha の用量で 2 回処理し、1 回目処理直後、2 回目処理 7 日後及び収穫期（2 回目処理 21 日後）に採取した葉部を試料として植物体内運命試験が実施された。

各試料における総残留放射能及び代謝物は表 11 に示されている。

残留放射能の大部分は表面洗浄液及び抽出物中に存在した。回収放射能のうち最も多く認められたのは親化合物であり、44～92%を占めた。加水分解により、B 及び C がいずれも回収放射能の 8%未満で認められた。（参照 5）

表 11 リーフレタス各試料における総残留放射能及び代謝物

採取時期	総残留放射能	表面洗浄液	抽出放射能	(表面洗浄液+抽出放射能)			非抽出放射能
				ピリメタニル	B	C	
1 回目処理直後	/	93	6.1	92	-	-	0.5
	99	92	6.0	91	/	/	0.50
2 回目処理 7 日後	/	63	29	80	1.4	1.7	8.2
	18	11	5.2	14	0.25	0.31	1.5
2 回目処理 21 日後	/	32	52	44	4.5	7.9	6.2
	4.2	1.3	2.2	1.8	0.19	0.33	0.26

上段：回収放射能に対する%、下段：mg/kg、/：該当なし、-：検出されず

### (6) いちご

温室栽培のいちご（品種不明）に、フロアブル剤に調製した[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 1,000 g ai/ha の用量で土壌処理して植物体内運命試験が実施された。処理 3、15 及び 28 日後に果実、茎、葉及び根に分けて採取し、分析された。

各試料における残留放射能は表 12 に示されている。

葉及び茎の総残留放射能濃度は、採取時期によらずほぼ一定であった（0.03～0.04 mg/kg）。果実では、処理 15 日後に最高値 0.6 mg/kg を示し、処理 28 日後

には 0.02 mg/kg に減少した。これは果実重量の増加によるものと考えられた。根についての結果は報告されていない。

各採取時期にクロロホルム抽出により回収された放射能を考慮すると、親化合物の最高値は処理 15 日後に 0.52 mg/kg、処理 28 日後には 0.05 mg/kg 未満に減少したと推定された。抽出放射能の特徴づけ及び同定は実施されていない。(参照 5)

表 12 いちご各試料における残留放射能

試料	処理後 日数(日)	総残留放射能 (mg/kg)	抽出 放射能 <sup>1)</sup>	(抽出放射能)		非抽出 放射能 <sup>1)</sup>
				クロロホルム 抽出 <sup>2)</sup>	メタノール/水 抽出 <sup>3)</sup>	
果実	3	0.4	2.2	-	2.2	98
	15	0.6	87	87	0.2	13
	28	0.02	33	24	8.4	67
茎葉	3	0.04	7	6.4	1.4	93
	15	0.03	64	58	7.8	36
	28	0.04	75	72	9.9	25

- : 20 dpm 未満

1) 回収放射能に対する%。

2) 親化合物と推定される(同定されていない)。

3) 水酸化された親化合物の抱合体と推定される(同定されていない)。

以上の植物体内運命試験の結果から、放射能成分の構成に標識位置による差は認められなかった。ピリメタニルの植物における代謝は、3つの異なるタイプの作物(果実、根菜類及び葉菜類)による試験によって適切に定義された。ピリメタニルはほとんど代謝されず、残留成分の多くを親化合物が占めた。いずれの標識体を用いた試験においても、代謝プロファイルは類似していたことから、環結合部分の開裂は起こらないことが示唆された。主な代謝物は親化合物の水酸化体及び抱合体であったが、これらは概ね 10%TRR 未満であった。(参照 4)

## (7) 後作物

[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 2.4 kg ai/ha の用量で土壌処理し、処理 30、130 及び 300 日後に後作物(レタス、小麦及びラディッシュ)を植え付け、小麦は植え付け 35~190 日後、レタス及びラディッシュは 46~79 日後に収穫し、各作物における <sup>14</sup>C の吸収について検討された。

処理 30 日後に植え付けた作物では、総残留放射能が 0.23 (ラディッシュの根)~8.2 mg/kg (小麦茎葉) 検出され、ピリメタニルは 1%TRR (ラディッシュの葉) から 45%TRR (小麦茎葉) を占め、残留濃度としては小麦以外で 0.05 mg/kg 未満であった。10%TRR を超える主要代謝物として、O が小麦茎葉及びレタスで認められた。小麦では、35 日後に収穫された未成熟茎葉で 1 mg/kg、73 日後に



収穫された穀粒で 0.41 mg/kg、わらで 8.2 mg/kg の総残留放射能が検出され、うち親化合物はそれぞれ 1.1、<0.001 及び 0.22 mg/kg であった。130 日間の休閑期を設けた試験では、作物中の総残留放射能は 0.01~0.08 mg/kg に減少し、親化合物は 1~26%TRR を占めた。10%TRR を超える抽出性代謝物は認められなかった。

また、0.8 kg ai/ha の用量で 3 回処理したじゃがいもを収穫した後、30 日間の休閑期を設けて小麦を植えた試験では、ピリメタニル及び代謝物 O の残留は検出限界未満（ピリメタニル：<0.012 mg/kg、O：<0.015 mg/kg、ただし小麦の未成熟茎葉では定量限界未満、<0.05 mg/kg）であった。休閑期から小麦の収穫までの期間は、未成熟茎葉で 128~232 日、わらでは 190~316 日であった。

ピリメタニルの最終処理後、30 日又はそれ以上の休閑期を設けて植え付けられた後作物におけるピリメタニルの残留は、小麦の未成熟茎葉及びわらで検出される可能性を除くと、ほとんど定量限界未満（<0.05 mg/kg）であると考えられた。（参照 4、5）

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

砂壤土（ドイツ）に [phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル又は [pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 100、200 及び 500 mg/kg の用量で処理し、20℃の好氣的条件下における土壤中運命試験が実施された。土壤は処理 33、83、131、186、243、280 及び 321 日後に採取された。

放射能分布及び推移は表 13 に示されている。

ピリメタニルの消失は、500 mg/kg 処理区で標識体による差が認められた。処理 243 日後の親化合物の割合は、[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル及び [pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルでそれぞれ 89 及び 1.2%TAR であった。[phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル処理区では 10 種類の分解物が同定されたが、単一の成分では最高でも 1.7%TAR しか認められなかった。[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニル処理区では、主要分解物として J が認められ、最大で 58%TAR を占めた。その他の 9 種類の分解物はいずれも 1.2%TAR を超えなかった。J の生成は親化合物の減少と相関していたことから、この分解物は親化合物の直接的な分解生成物であることが示唆された。（参照 5）

表 13 好氣的土壤中運命試験①における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理量 (mg/kg)	処理後 日数 (日)	[phe- <sup>14</sup> C]ピリメタニル			[pyr- <sup>14</sup> C]ピリメタニル			
		抽出 放射能	(抽出放射能)		抽出 放射能	(抽出放射能)		
			親化合物	未同定		親化合物	J	未同定
100 <sup>1)</sup>	83	96	94	0.6	95	92	-	1.1
	186	12	7.6	1.3	61	4.8	52	1.5
200 <sup>2)</sup>	33	101	100	0.3	102	101	0.1	0.5

	186	40	34	1.2	63	3.1	56	1.7
500 <sup>3)</sup>	83	103	101	0.5	102	100	NA	0.5
	243	94	89	2.9	64	1.2	58	1.7
	321	8.4	2.4	3.7	NA	NA	NA	NA

- : 検出されず、NA : 分析されず

① 処理 33、243、280 及び 321 日後以降の試料は分析されず。

② 処理 243 日後以降の試料は分析されず。

③ [phe-<sup>14</sup>C]ピリメタニル処理区の処理 33 日後、[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニル処理区の処理 33、280 及び 321 日後の試料は分析されず。

## (2) 好氣的土壤中運命試験②

砂壤土(ドイツ)に[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを 1.3 mg/kg の用量で処理し、20 ± 2°C の暗所条件下で最大 364 日インキュベートして好氣的土壤中運命試験が実施された。土壌は処理直後、7、14、28、62、90、153、244 及び 364 日後に採取された。

放射能分布及び推移は表 14 に示されている。

抽出放射能は経時的に減少し、それに伴って結合性放射能及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> が増加した。抽出放射能中の主な成分はピリメタニルであり、分解物として J 及び N が認められた。ピリメタニルの推定半減期は約 30 日と算出された。DT<sub>90</sub> は約 90 日であった。(参照 5)

表 14 好氣的土壤中運命試験②における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0 日	95, 96	92, 94	-	-	1.3, 0.5	-	96, 97
28 日	57, 61	45, 51	5.4, 4.1	-	37, 32	1.7, 1.5	97, 95
90 日	26, 27	12, 14	5.1, 5.3	1.6, 1.1	62, 62	6.5, 6.4	95, 96
364 日	11, 11	4.3, 4.7	1.2, 1.0	0.9, 0.9	62, 63	17, 18	90, 92

- : 検出されず

## (3) 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験

砂壤土(ドイツ)に[pyr-<sup>14</sup>C]ピリメタニルを乾土当たり 1.33 mg/kg の用量で処理し、20 °C、好氣的条件下で 30 日間、その後湛水し嫌氣的条件下で最大 90 日間(処理 120 日後まで)インキュベートして好氣的・嫌氣的土壤中運命試験が実施された。さらに、嫌氣的条件下における新たな分解物を分離する目的で、13.4 mg/kg 処理区も設定された。

放射能分布及び推移は表 15 に示されている。

処理直後には、処理放射能のすべてが抽出されたが、処理 30 日後には 56%TAR に減少し、結合性放射能が 44%TAR に増加した。CO<sub>2</sub> への無機化は湛水後に終了し、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は試験期間中ほとんど一定値を示した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> は試験終了時に

1.6%TAR 認められた。 $^{14}\text{CO}_2$  以外の揮発性放射能は試験期間を通して 0.1%TAR 未満であった。

試験終了時の抽出放射能における主な成分は親化合物であった。主要分解物は J であり、処理 30 日後に最大 (14%TAR) となった。さらに、痕跡量 (最大で処理 37 日後に 2.2%TAR) の N が検出された。他に 14 種類の未同定代謝物が検出されたが、3.8%TAR を超えるものはなかった。(参照 5)

表 15 好氣的・嫌氣的土壤中運命試験における放射能分布及び推移 (%TAR)

処理後 日数	抽出 放射能	(抽出放射能)			結合性 放射能	$^{14}\text{CO}_2$	総回収 放射能
		ピリメタニル	J	N			
0 日	100	99	-	-	1.2	-	101
30 日	56	28	14	(2.2) <sup>1)</sup>	44	1.1	101
90 日	44	25	10	0.8	53	1.1	98
120 日	47	26	10	1.5	51	1.6	100

<sup>1)</sup> 処理 37 日後の数値 (処理 30 日後の数値は他の化合物を含む値であったため)。

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

ピリメタニルは、20℃、pH 5、7 及び 9 の条件下において、加水分解に対して安定であった。詳細については記載されていない。(参照 4)

##### (2) 水中光分解試験

ピリメタニルを pH 4 (クエン酸緩衝液) 及び 7 (リン酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に 10 mg/L となるように添加し、水銀アーク光 (Hg-arc-lamp) による自然光 (>290 nm) を pH 4 では  $29.3 \pm 2.6$  °C で最長 4 日間、pH 7 では  $30.1 \pm 1.6$  °C で最長 28 日間照射する水中光分解試験が実施された。

暗所対照区では、97.4~101%の放射能が回収され、ピリメタニルの有意な分解は認められなかった。光照射区での推定半減期は擬一次反応式により pH 4 で 1.2 日、pH 7 で 76.8 日と算出された。

また、ピリメタニルをフミン酸を含む pH 7 の滅菌自然水に 10 mg/L となるように添加し、水銀アーク光を 4 日間連続照射する試験が実施された。推定半減期は 47.5 時間と算出された。暗所対照区及び蒸留水における分解はみられなかった。(参照 5)

#### 5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

## 6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

高麗人参を用いてピリメタニルを分析対象とした海外における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。

高麗人参（生人参）におけるピリメタニルの最高値は、1年次の人参で最終散布30日後に収穫された0.041 mg/kgであった。（参照9）

## 7. 一般薬理試験

ピリメタニルを用い、ラット、マウス、モルモット、ウサギ及びビヌにおける一般薬理試験が実施された。結果は表16に示されている。（参照3）

表16 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg体重)	最小作用量 (mg/kg体重)	結果の概要	
中枢 神経系	一般症状 (Irwin法)	SD ラット	雄4	0、20、141、 1,000 (経口) <sup>a</sup>	141	1,000	一時的な感情鈍麻 がみられた
	睡眠時間	SD ラット	雌雄 各5	0、20、141、 1,000 (経口) <sup>b</sup>	141	1,000	ヘキソバルビタールに よる睡眠時間を延 長させた
自律 神経系	摘出回腸	Hartley モルモット	雄	0、1、10、100 µg/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>c</sup>	1 µg/mL	10	5-HT で誘発され た収縮のみ抑制さ れた ACh、His、BaCl <sub>2</sub> による収縮は影響 されなかった
呼吸 循環器 系	呼吸・ 血流量・ 血圧・ 心拍数・ 心機能・ 心電図	ビーグル 犬	雌3	0、500、1,000 (十二指腸内) <sup>a</sup>	1,000	—	影響なし
消化器 系	小腸炭末 輸送能	ICR マウス	雄10	0、20、141、 1,000 (経口) <sup>d</sup>	1,000	—	影響なし
神経筋 接合部	摘出横膈膜 神経筋	SD ラット	記載なし	0、1、10、100 µg/mL ( <i>in vitro</i> ) <sup>e</sup>	100	—	影響なし
血液	溶血作用	NZW ウサギ	雄3	0、1、10、100 µg/mL	100	—	影響なし

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
			( <i>in vitro</i> )			
血液凝固	SD ラット	雌雄 各 10	0、20、141、 1,000 (経口) <sup>d</sup>	1,000	—	影響なし

注) 溶媒は、a: 0.5%CMC、b: 0.5%MC、c: 滅菌蒸留水、d: 5%CMC、e: タイロード液が用いられた。

—: 最小作用量が設定できない。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ピリメタニルを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 17 に示されている。(参照 3、4)

表 17 急性毒性試験概要 (原体)

投与 経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	4,150	5,970	自発運動低下、筋緊張低下及び運動失調 雄: 1,600 mg/kg 体重以上で死亡例 雌: 6,400 mg/kg 体重で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 5 匹	4,670	5,360	筋緊張低下、自発運動低下、体温低下、円背位、体表及び外陰部の汚れ並びに四肢蒼白 雌雄: 5,000 mg/kg 体重で死亡例
経皮	ラット	>5,000		参照資料に記載なし
吸入	ラット	LC <sub>50</sub> (mg/L)		参照資料に記載なし
		>1.98		

### (2) 急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、30、100、1,000 mg/kg 体重、溶媒: 0.5%MC) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の投与 1.5~2 時間後に一過性の FOB 所見 (歩行及び運動失調、雌で散瞳、雄で後肢握力低下、体温低下)、雌雄で自発運動量低下 (52% 以上の低下) が観察されたが、投与 8 及び 15 日後には全動物が正常となった。これらの症状は、高用量の強制経口投与でみられる一過性で非特異的な影響であると考えられた。無毒性量は 100 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 4、6)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験（ウサギ、系統不明）が実施されており、眼に対して軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対して刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 3、4）

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、80、800 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。なお、0 及び 8,000 ppm 投与群には、4 週間の回復群（雌雄各 10 匹）が設けられた。

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	800 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.4	54.5	529
	雌	6.8	66.7	626

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

800 ppm 投与群の雄において、小葉中心性肝細胞肥大が 2 例認められたが、JMPR では、軽度であり肝重量の増加がないこと（個体別でも対照群の範囲内）及び血液生化学的検査における肝逸脱酵素の増加等肝障害に関連する変化がみられないことから、毒性影響ではないとしており、食品安全委員会は妥当であると判断した。

本試験において、8,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm（雄：54.5 mg/kg 体重/日、雌：66.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3、4）

（肝薬物代謝酵素に対する影響は [14. (2)] 参照）

表 19 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・尿蛋白増加</li> <li>・肝比重量<sup>3</sup>増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・肝比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、リポフスチン沈着</li> </ul>
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>3</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## (2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 20 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、900 及び 10,000 ppm: 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 20 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	900 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12	139	1,860
	雌	18	203	2,550

各投与群で認められた毒性所見は表 21 に示されている。

900 ppm 以上投与群の雌で、肉眼的に卵巣囊の拡張が認められたが、組織学的検査において対応する変化がみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。また、病理組織学的検査において、肝臓のグリコーゲンを示す PAS 染色性の低下が全投与群で観察されたが、栄養状態を反映したもので、毒性影響とは考えられなかった。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄: 139 mg/kg 体重/日、雌: 203 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 21 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量増加、食餌効率減少</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 甲状腺暗色化</li> <li>・ 尿細管拡張</li> <li>・ 膀胱結石</li> <li>・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量増加、食餌効率減少</li> <li>・ Chol 及び T.Bil 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 膀胱結石、膀胱上皮増生</li> <li>・ 甲状腺ろ胞細胞剥離性壊死、リポフスチン沈着</li> </ul>
900 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## (3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた強制経口 (原体: 0、6、80 及び 1,000/800 mg/kg 体重/日<sup>4</sup>、溶媒: 0.5% MC 水溶液) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>4</sup> 1,000/800 mg/kg 体重/日投与群は、1,000 mg/kg 体重/日で投与開始後 6 日間に全動物で嘔吐が認められたため、投与 7 日目から 800 mg/kg 体重/日に減じられた。

1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、流涎、淡黄色便及び投与後 3 時間以内の自発運動低下が認められた。JMPR は、嘔吐は投与後 4 時間以内に認められたことから、胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は妥当であると考えた。嘔吐は、投与量を 800 mg/kg 体重/日に減量後は軽減した。80 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でも嘔吐がみられたが、その頻度は稀であった。1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度な体重減少が認められた。

本試験において、1,000/800 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で流涎、淡黄色便等が認められたので、無毒性量は雌雄で 80 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、60、600 及び 6,000 ppm:平均検体摂取量は表 22 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 22 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		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.0	38.7	392
	雌	4.6	44.3	430

投与に関連した死亡は認められず、臨床所見、FOB 及び神経組織学的検査に影響は認められなかった。

6,000 ppm 投与群の雌において体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同群の雄では試験第 1 週目のみ統計学的に有意な体重増加抑制 (21%) 及び摂餌量減少 (12%) が認められた。

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 600 ppm (雄:38.7 mg/kg 体重/日、雌:44.3 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 6)

### 1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

#### (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた強制経口(原体:0、2、30 及び 400/250 mg/kg 体重/日<sup>5</sup>、溶媒:0.5%MC 水溶液)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、飲水

<sup>5</sup> 400/250 mg/kg 体重/日投与群は、400 mg/kg 体重/日で投与開始後 1 週間にほとんどのイヌで嘔吐が認められたため、その後 250 mg/kg 体重/日に減じられた。



量減少、トロンボテスト値の軽度低下、雄で WBC 及び Neu 増加が認められた。JMPR では、嘔吐は胃消化管の局所刺激を示唆する所見であり、毒性影響ではないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。嘔吐及び体重増加抑制は、投与量を 250 mg/kg 体重/日に減じた後は軽減した。

本試験において、400/250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、6)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 70 匹)を用いた混餌(原体:0、32、400及び5,000 ppm:平均検体摂取量は表 23 参照)投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		32 ppm	400 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.3	17	221
	雌	1.8	22	291

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 24 に、甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度は表 25 に示されている。

腫瘍性病変については、甲状腺ろ胞細胞腺腫が 5,000 ppm 投与群の雄で 9 例に、雌で 7 例に認められ、雌の発生頻度は有意に高かった。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 400 ppm(雄:17 mg/kg 体重/日、雌:22 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 3、6)

(甲状腺に対する影響は [14. (3) 及び (4)] 参照)

表 24 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見  
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Chol 及び GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 好酸性変異肝細胞染</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> <li>・ 甲状腺コロイド欠乏</li> <li>・ 甲状腺褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 血小板の増加、Hb、Ht の減少</li> <li>・ Chol 及び T.Bil 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</li> <li>・ 甲状腺コロイド欠乏</li> <li>・ 甲状腺褐色色素沈着</li> </ul>
400 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 25 甲状腺に認められた腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
投与量 (ppm)	0	32	400	5,000	0	32	400	5,000
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	3	2	9	0	3	3	7**
甲状腺ろ胞細胞腺癌	0	1	0	1	0	0	0	0
甲状腺 C 細胞腺腫	10	5	5	12	6	10	4	8
甲状腺 C 細胞腺癌	1	0	0	0	0	1	0	0

\*\* : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

### (3) 80 週間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、16、160 及び 1,600 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 26 80 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		16 ppm	160 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.0	20.0	211
	雌	2.5	24.9	254

死亡率に検体投与の影響はみられなかった。対照群を含め、主な死亡原因は雌雄ともにアミロイド症であったが、雄の 1,600 ppm 投与群ではアミロイド症による死亡はみられず、泌尿器系病変による死亡が多くみられた。

1,600 ppm 投与群の雄では、投与 52 週までに死亡又は切迫と殺された動物において有意差はないが包皮炎、包皮腺炎又は膿瘍、精囊拡張又は精囊炎、前立腺炎及び凝固腺拡張、膀胱拡張又は膀胱炎等の増加が認められた。同群では最終と殺動物においても膀胱拡張の発生頻度が増加 (対照群 3/51 例に対し 13/51 例) し、用量相関性は明確でないものの、この群における変化は検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,600 ppm 投与群の雄で膀胱拡張等が認められ、雌では毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 160 ppm (20.0 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 1,600 ppm (254 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、32、400 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 27 2世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		32 ppm	400 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	23.1	294
		雌	2.2	27.4	343
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.3	29.1	389
		雌	2.7	34.0	450

親動物では、P 及び F<sub>1</sub> 世代のいずれにも、行動、症状及び死亡に検体投与の影響は認められなかった。検体投与の各群で 1~2 例に死亡や瀕死がみられたが、投与との関連はなかった。5,000 ppm 投与群の P 及び F<sub>1</sub> 世代雌雄で体重増加抑制、P 世代雄及び F<sub>1</sub> 世代雌雄で生育期の摂餌量減少が認められた。この群の P 世代雌では繁殖率 (86.2%) 及び妊娠率 (83.3%) の統計学的有意な低下が認められたが、いずれも背景データの範囲内 (繁殖率: 80.0~100%、妊娠率: 80.0~100%) であり、検体投与の影響によるものとは考えられなかった。

児動物では、5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代で体重増加抑制が認められた。400 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 世代で生後 7 及び 14 日に平均体重が低く有意差が認められたが、F<sub>1</sub> 世代の対照群に近い値であることから検体投与による影響とは考えられなかった。また、5,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物で、空中立ち直り反応に軽度であるが有意な低下がみられたが、その他の機能には異常がないことから、体重増加抑制に関連した軽度の発育遅延によるものと考えられた。

本試験において、5,000 ppm 投与群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とも 400 ppm (P 雄: 23.1 mg/kg 体重/日、P 雌: 27.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 29.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 34.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 3)

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 30 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、7、85 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群及び 7 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例が死亡 (誤投与) したが、検体投与に関連した死亡はなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群で脱毛、削瘦、後湾姿勢、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重低下が認められた。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で削瘦等、胎児で平均胎児体重低下が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 85 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 7~19 日に強制経口 (原体: 0、7、45 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群で消瘦がみられた 3 例、45 mg/kg 体重/日投与群で衰弱した 1 例及び 7 mg/kg 体重/日投与群で骨折した 1 例が切迫と殺された。300 mg/kg 体重/日投与群のと殺例については、剖検において 1 例に肝臓壊死が、他の 2 例で胃に暗褐色の液体が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で平均胎児体重が低下し、矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められた。JMPR では、300 mg/kg 体重/日投与群でみられたこれらの胎児の所見は、瀕死状態、体重増加抑制といった重篤な母体毒性による二次的なもので、検体の投与とは関連のないものと判断している。食品安全委員会はこの判断は適切と考えた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で消瘦等が、胎児で平均胎児体重低下等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 45 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 3)

### 1.3. 遺伝毒性試験

ピリメタニル原体の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 28 に示されているとおり、すべて陰性であった。ピリメタニルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 28 遺伝毒性試験概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	50~5,000 µg/7 <sup>h</sup> イヌ (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (CM881 及び CM891 株)	15~1,500 µg/7 <sup>h</sup> マウス (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	7.8~62.5 µg/mL (-S9: 24 時間) 125 µg/mL (-S9: 42 時間) 31.3~250 µg/mL (+S9: 24 時間) 250 µg/mL (+S9: 42 時間)	陰性

<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験	SD ラット (肝細胞) (一群雄 6 匹、予備として さらに 1~2 匹)	100、300 及び 1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 15 匹、最高用 量群は死亡例の予備として さらに各 5 匹)	225、450 及び 900 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

+/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

#### 1.4. その他の試験

##### (1) マウスの肝薬物代謝酵素及び性周期に及ぼす影響

ICR マウス(一群雌 15 匹)にピリメタニルを 4 日間混餌(原体:0 及び 900 ppm)投与し、肝薬物代謝酵素誘導の有無及び性周期について検討された。性周期は、試験開始前(試験 1 日)及び試験 4 日に回収した膣スメアを用いて確認された。

死亡例は認められず、また、一般状態、体重及び肝重量に検体投与の影響は認められなかった。PROD 活性、肝ミクロソーム蛋白量 (mg/g 肝) 及びチトクローム P450 量 (mg 蛋白及び g 肝当たり) に有意な増加が認められた。

膣スメア検査において、構成細胞及び性周期に明らかな違いは認められなかった。

本試験から、マウスにおいてはピリメタニル投与により CYP2B を含むチトクローム P450 の弱い肝薬物代謝酵素誘導が認められた。(参照 3)

##### (2) 雄ラットの肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (1)] において、8,000 ppm 投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、肝薬物代謝酵素に及ぼす影響について検討する目的で、SD ラット (一群雄 6 匹) にピリメタニルを 1 日 2 回、4 日間強制経口 (原体:0、100 及び 200 mg/kg 体重、溶媒:0.5%トラガカントガム水溶液) 投与する試験が実施された。陽性対照群として、PB (0.1%飲料水混入 14 日間投与)、β-ナフトフラボン (コーン油に懸濁し 80 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 及びクロフィブラート (コーン油に懸濁し 400 mg/kg 体重/日で 4 日間腹腔内投与) 投与群が設定された。

ピリメタニルの 100 及び 200 mg/kg 体重投与により、EROD 及び PROD 活性の統計学的に有意な増加が認められた。EROD 活性の増加は PB 及びβ-ナフトフラボンより低く、PROD 活性の増加は PB より低くβ-ナフトフラボンより高かった。ラウリン酸水酸化酵素活性は若干増加したが、有意水準 5%では有意差はみられなかった。

以上より、ラットにおいてはピリメタニル投与により肝薬物代謝酵素の CYP1A2 及び CYP2B1 がわずかに誘導されると推測された。(参照 3)

### (3) ラットの甲状腺に対する影響①

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、高用量群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、コロイド欠乏、ろ胞上皮細胞過形成等の変化が認められた。これらが甲状腺に対する直接的な作用によるものか、又は肝臓を介した間接的な作用によるものかについて検討された。

SD ラット (一群雄 6 匹) に、ピリメタニル 5,000 ppm (平均検体摂取量: 509 mg/kg 体重/日)、プロピルチオウラシル 2,000 ppm (平均検体摂取量: 177 mg/kg 体重/日) 又は PB 1,000 ppm (平均検体摂取量: 109 mg/kg 体重/日) を 7 日間混餌投与後、8 日目に  $^{125}\text{I}$  が  $1\mu\text{Ci}$  腹腔内投与された。いずれの投与群も 2 群ずつ設けられ、 $^{125}\text{I}$  投与 6 時間後に、一群には過塩素酸塩カリウムを 10 mg/L の濃度で溶解した 0.9% 生理食塩水液を 10 mL/kg 体重で、他群には 0.9% 生理食塩水を 10 mL/kg 体重でそれぞれ腹腔内投与され、その 2.5 分後にと殺された。対照群 (2 群) についても同様に実施された。

各投与群で認められた所見は表 29 に示されている。

$^{125}\text{I}$  の摂取及び放出に関し、ピリメタニル投与群では PB 投与群と同様の傾向が示されたことから、ピリメタニルで認められた甲状腺の変化は甲状腺に直接作用するものではなく、間接的な影響によるものと考えられた。(参照 3)

表 29 各投与群で認められた所見

ピリメタニル投与群	プロピルチオウラシル投与群	PB 投与群
<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・<math>^{125}\text{I}</math> の摂取率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、立毛</li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量増加</li> <li>・<math>^{125}\text{I}</math> の摂取率減少、<math>^{125}\text{I}</math> の放出率増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自発運動低下、不安定歩行、筋緊張低下、体力消耗、立毛</li> <li>・<math>^{125}\text{I}</math> の摂取率増加</li> </ul>

### (4) ラットの甲状腺に対する影響②

ラットの甲状腺に対する影響① [14. (3)] で得られた結果を確認するとともに、甲状腺に対する影響及びその可逆性についてさらに検討する目的で、SD ラット (一群雄 10 匹) にピリメタニルを 5,000 ppm (平均検体摂取量: 379 mg/kg 体重/日) で 14 日間混餌投与し、その後 14 日間の回復期間を設ける試験が実施された。

検体投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

試験 15 日に UDPGT の顕著な増加 (対照群 71 に対し 317) が認められた。甲状腺コロイド欠乏及びろ胞上皮細胞肥大が対照群にも全例 (5/5 例) で認められたが、病変の程度は投与群で中等度であり、対照群で軽度であった。投与群では中等度のろ胞上皮増生も認められた。

回復期間終了後には、TSH、 $T_4$ 、 $T_3$  及び  $rT_3$  は完全に回復した。甲状腺の所見についても回復がみられ、可逆的なものであると考えられた。UDPGT は有意に

高かったものの、試験 15 日に比べると回復がみられた（対照群 41 に対し 67）。

以上より、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた甲状腺への影響は、ピリメタニル投与による肝臓への影響を中心とした間接的影響に起因するものと考えられた。（参照 3）

表 30 ピリメタニル投与群に認められた所見

投与量	投与終了翌日（試験 15 日まで）	回復期間終了まで
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺絶対及び比重量低下</li> <li>・TSH 増加（試験 2～15 日）</li> <li>・T<sub>4</sub>減少（試験 4 日）</li> <li>・T<sub>3</sub>減少（試験 4 日）</li> <li>・rT<sub>3</sub>増加（試験 2 日）</li> <li>・UDPGT の顕著な増加（試験 15 日）</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大（5/5 例）</li> <li>・甲状腺コロイド欠乏（5/5 例）</li> <li>・ろ胞上皮細胞肥大（5/5 例）</li> <li>・ろ胞上皮細胞増生（4/5 例）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺絶対及び比重量低下</li> <li>・UDPGT 増加</li> </ul>

<まとめ>

ラットの肝臓及び甲状腺に対する影響を評価するためのメカニズム試験の結果から、肝臓の酵素誘導による甲状腺ホルモンクリアランスの増加に起因する甲状腺ホルモンの不均衡によって、TSH 増加及び持続的な甲状腺刺激が起こることが示唆され、この持続的な TSH 増加がラットにおけるろ胞上皮の腫瘍の増加に関連していると考えられた。げっ歯類では、甲状腺ホルモンの不均衡及び TSH 上昇に対する感受性が特に高いため、この機序によるげっ歯類の甲状腺腫瘍は、ヒトへ外挿されないと考えられている。本剤には遺伝毒性もないことから、ピリメタニルによるヒトへの発がんリスクの可能性は低いと結論された。（参照 4：236 頁）

15. 一日摂取量の推計等

農薬又は添加物として使用され、各農畜産物について基準値案上限まで本剤が残留していると仮定した場合、平成 10～12 年の国民栄養調査結果に基づき計算される一日当たりの最大摂取量（理論的最大一日摂取量）は表 31 に示されている。

表 31 食品中より摂取されるピリメタニルの理論的最大一日摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

	国民平均 (体重：53.3kg)	小児（1～6 歳） (体重：15.8kg)	妊婦 (体重：55.6kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：54.2kg)
食品添加物 小計	594.8	587.6	533.4	595.0
農薬及び食品 添加物合計	1,042.4	854.9	866.8	1,085.9

## 16. 耐性菌の選択

ピリメタニルを食品添加物としてヒトが摂取した場合における耐性菌の選択リスクについて検討を行った。

### (1) ヒトの腸内細菌叢に及ぼす影響について

ピリメタニルに関して、腸内細菌叢への影響を調べた研究は実施されていないが、ピリメタニルに関して実施された毒性試験から、腸内細菌叢への影響を考察することができると考えられた。

*S. typhimurium* 及び *E. coli* を用いた復帰突然変異試験 [13.] の予備試験において、5,000 µg/プレートで軽微な細胞毒性が認められたが、500 µg/プレート以下では細胞毒性が観察されなかった。

NZW ウサギを用いた発生毒性試験 [12. (3)] では、下痢は認められなかった。ウサギの腸内細菌叢は各種抗生物質に感受性があるため、ウサギが抗生物質を摂取すると微生物叢が変動し、下痢等の症状を呈するが、ピリメタニルはウサギの腸内細菌叢に影響を及ぼさなかったと考えられた。他の動物においても同様に、下痢等の症状は認められなかった。

さらに、ピリメタニルについて、*Erwinia sp.*、*Corynebacterium sp.*、*Xanthomonas sp.* 及び *Pseudomonas sp.* の植物病原性細菌に対する作用の研究が報告されているが、ピリメタニルはこれらのいずれに対しても活性を示さなかった。

以上より、ピリメタニルは細菌に対して殺菌活性を有さず、食品添加物の摂取で考えられる濃度において腸内細菌叢に影響を及ぼさないと考えられた。また、各種植物病原性細菌に対する作用も認められなかった。(参照3)

### (2) ヒト真菌症に係る真菌に対する作用について

ヒト真菌症に係る真菌では、クリプトコッカス属(担子菌類)、アスペルギルス属(不完全菌類)及びカンジダ属(子囊菌類)が特に重要と考えられるが、これら真菌に対するピリメタニルの作用が研究されたことはない。しかしながら、担子菌類、不完全菌類及び子囊菌類を含む広範な植物病原菌に対する作用が調べられていることから、これらを基にヒト真菌症に係る真菌に対する作用を考察した。

担子菌類について、*Ustilago nuda*、*Ustilago avenae*、*Rhizoctonia solani* 及び *Puccinia recondita fsp tritici* の4種を用いた *in vitro* 又は *in plant* (植物体中) の試験が実施されており、ピリメタニルはいずれにも、ほとんど活性を示さなかった。

不完全菌類について、*Aspergillus nidulans* を用いた *in vitro* の試験が実施されており、ピリメタニルの試験濃度 30 mg/L で生育が抑制された。抑制程度は処



理濃度とともに低下し、試験濃度 0.3 mg/L では阻害程度は低いものであった。

子囊菌類については、*Candida albicans* と同類の子囊菌類である酵母 *Saccharomyces cerevisiae* に対するピリメタニルの作用が研究されており、ほとんど活性を有さないことが報告されている。

以上のように、ピリメタニルは担子菌類及び子囊菌類に対してほとんど作用性を持たないことが報告されている。また、不完全菌類に対しては軽微な作用が認められたが、その作用は軽微であり、さらに、15 年以上のピリメタニル使用にもかかわらず、アスペルギルス属に関してピリメタニル耐性菌の出現は報告されていない。したがって、ピリメタニルがヒト真菌症に係る真菌であるアスペルギルス属、カンジダ属又はクリプトコッカス属等の真菌の耐性菌を選択する可能性は低いと考えられた。(参照 3)

### (3) 耐性の伝達について

細菌間にみられるような耐性の伝達については、[16. (1) 及び(2)] のとおり、ピリメタニルは細菌に対する作用を示さないことから、ピリメタニルの使用による細菌における耐性選択又は耐性遺伝子の出現の可能性は排除できる。また、ピリメタニルはヒト真菌症に係る真菌に対してもほとんど不活性であり、ピリメタニルによる選択がこれら真菌では想定されないことから、ヒト真菌症に係る真菌内で耐性が選択される可能性も考えられない。したがって、耐性遺伝子の選択が起こらないと想定されることから、真菌間で耐性が伝達される可能性はほとんどないと考えられた。(参照 3)

### III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び添加物「ピリメタニル」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したピリメタニルを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後のピリメタニルは速やかに  $C_{\max}$  に達し、吸収率は少なくとも 78% と推定された。甲状腺、副腎、肝臓、腎臓及び腎脂肪で比較的高濃度の分布が認められた。尿中に親化合物は認められず、主要代謝物は B 及び B の硫酸抱合体であった。高用量群では C も多く認められた。糞中の主要代謝物も同様に B 及び B の硫酸抱合体であったが、親化合物も認められた。ピリメタニルのラット体内における主要代謝経路は、いずれか一方の環又は両芳香環の酸化であった。排泄は速やかであり、投与後 24 時間の尿及び糞中に低用量群で 95% TAR 以上、高用量群で 62% TAR 以上が排泄された。主要排泄経路は尿中であった。また、マウス及びウシにおいても、排泄及び代謝の挙動はラットと類似していた。ウシの乳汁、肝臓及び腎臓中のいずれにも、ピリメタニルは検出されず、主要代謝物は乳汁中では C (64% TRR)、腎臓中では B (46% TRR) であった。

$^{14}\text{C}$  で標識したピリメタニルを用いたりんご、ぶどう等における植物体内運命試験が実施された結果、いずれの植物においても親化合物が最も多くを占めた。回収放射能の 10% を超える代謝物は、G (りんごの葉で 15~16%)、K (ぶどうの葉で 17%) 及び H (にんじんの葉で 16%) であった。

各種毒性試験結果から、ピリメタニル投与による影響は主に体重 (増加抑制)、肝臓 (肝細胞肥大等)、甲状腺 (ろ胞上皮細胞肥大等) 及び尿路系 (マウス: 膀胱拡張等) に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験、メカニズム試験の結果等から、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではないと考えられ、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ウサギの発生毒性試験において、母動物に毒性がみられる用量 (300 mg/kg 体重/日) で矮小児、13 胸椎及び 13 肋骨の発生頻度増加が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では胎児に対する影響は認められなかった。JMPR では 300 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児の所見は母体毒性による二次的なもので、検体との関連はないと判断している。食品安全委員会は JMPR の判断は適切と考えた。催奇形性は認められなかった。

畜産動物における主要代謝物は B 及び C であったが、ピリメタニル自体の毒性が弱いこと、当該代謝物はラットでも検出されており、水溶性が高まる代謝を受けているものであることから、暴露評価対象物質に加える必要はないと判断した。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をピリメタニル (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の無毒性量等は表 32 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/発がん性併合試験の17 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.17 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	17 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

表 32 各評価機関の評価結果及び各試験の無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、80、800、8,000 ppm	54.5	雌雄：54.5	雄：5.4 雌：6.8	5.4	雄：54.4 雌：66.7	雄：54.4 雌：66.7
		雄：0、5.4、54.5、 529 雌：0、6.8、66.7、 626	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等	体重増加抑制、蛋白尿、 肝及び甲状腺の病理所見等	尿パラメータの 変化、肝肥大	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、60、600、6,000 ppm	雄：392 雌：44.3	雄：392 雌：44.3	/	/	雄：38.7 雌：44.3	/
		雄：0、4.0、38.7、 392 雌：0、4.6、44.3、 430	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等  (神経毒性は認め られない)	雄：毒性所見なし 雌：体重増加抑制 等		雌雄：体重増加抑 制等  (神経毒性は認め られない)		
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、32、400、5,000 ppm	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22	17	雄：17 雌：22	雄：17 雌：22
		雄：0、1.8、17、221 雌：0、1.8、22、291	甲状腺ろ胞上皮細胞 肥大等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌雄)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌雄)	体重増加量減少、 肝臓及び甲状腺の 病理組織学的変化 等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌)	雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞肥大等  甲状腺ろ胞細胞腺 腫増加(雌)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)					参考 (概要書)
			JMPR	米国	EU	豪州 2)	食品安全委員会	
	2世代 繁殖試験	0、32、400、5,000 ppm ----- P雄：0、1.9、23.1、 294 P雌：0、2.2、27.4、 343 F <sub>1</sub> 雄：0、2.3、29.1、 389 F <sub>1</sub> 雌：0、2.7、34.0、 450	親動物及び 児動物：23.1  親動物：体重増加 抑制 児動物：体重低下  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動物 雄：23.1 雌：27.4 繁殖能：294/343  親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 雄：18.4 雌：23.4  親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び 児動物：23.1  親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等	親動物及び児動物 P雄：23.1 P雌：27.4 F <sub>1</sub> 雄：29.1 F <sub>1</sub> 雌：34.0  親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)	親動物及び児動物 P雄：23.1 P雌：27.4 F <sub>1</sub> 雄：29.1 F <sub>1</sub> 雌：34.0  親動物及び児動物 ：体重増加抑制 等  (繁殖能に対する 影響は認められ ない)
	発生毒性 試験	0、7、85、1,000	母体毒性：85 発生毒性：1,000  母動物：臨床症状、 体重低下等 胎児：毒性所見な し (催奇形性は認め られない)	母体毒性：85 発生毒性：85  母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	母体毒性：85 発生毒性：85  母動物：消瘦等 胎児：平均同腹児 重量低下等	/	母動物及び胎児： 85  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下  (催奇形性は認め られない)	母動物及び胎児： 85  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下  (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、80、900、10,000 ppm ----- 雄：0、12、139、 1,860 雌：0、18、203、 2,550	139  甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203  甲状腺ろ胞上皮細胞 剥離性壊死等	雄：139 雌：203  雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	139  体重増加量減少、 Chol、Bil 増加等	雄：139 雌：203  雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等	雄：139 雌：203  雌雄：甲状腺ろ胞 上皮細胞剥離性壊 死等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>					
			JMPR	米国	EU	豪州 <sup>2)</sup>	食品安全委員会	参考 (概要書)
	80週間 発がん性 試験	0、16、160、1,600 ppm ----- 雄：0、2.0、20.0、 211 雌：0、2.5、24.9、 254	20.0  雄：尿路系病変 (発がん性は認め られない)	雄：210.9 雌：253.8  毒性所見なし	雄：17.3 雌：22.3  膀胱拡張等	24  尿路系病変	雄：20.0 雌：254  雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)	雄：20.0 雌：254  雄：膀胱拡張等 雌：毒性所見なし (発がん性は認め られない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、7、45、300	母体毒性：45 発生毒性：300  母動物：死亡等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認め られない)	母体毒性：45 発生毒性：45  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母体毒性：45 胎児毒性：45  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児重 量低下等	母動物及び胎児： 45  体重増加量減少、 死亡等	母動物及び胎児： 45  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等	母動物及び胎児： 45  母動物：消瘦等 胎児：平均胎児体 重低下等
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、6、80、 1,000/800	80  下痢等	雌雄：80  下痢等	雌雄：6  嘔吐等	80  飲水量減少等	雌雄：80  雌雄：嘔吐等	雌雄：80  雌雄：嘔吐等
	1年間 慢性毒性 試験	0、2、30、400/250	30  体重増加抑制等	雌雄：30  雌雄：体重増加抑 制等	雌雄：30  雌雄：嘔吐等	30  摂餌量減少、食餌 効率低下等	雌雄：30  雌雄：嘔吐等	雌雄：30  雌雄：嘔吐等
ADI			NOAEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 UF：100 cRfD：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOEL：17 SF：100 ADI：0.2	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17	NOAEL：17 SF：100 ADI：0.17
ADI設定根拠資料			ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験	ラット2年間 慢性毒性/発がん性 併合試験

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

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。<sup>2)</sup> 豪州資料ではNOELが記載されている。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	AE C614276 SN 614276 AN2	2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
C	AE C614277 SN614277 AN3	2-anilino-4,6-dimethylpyrimidin-5-ol
D	AE 614278 SN 614278	2-anilino-6-methylpyrimidine-4-methanol
E	AE C614 800 SN 614800 AN6	2-(4-hydroxyanilino)-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
F	SN 615224	2-(4-hydroxyanilino)-6-dimethyl-pyrimidin-5-ol
G	U1	$\beta$ -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-hydroxymethylpyrimidine
H		Malonyl- $\beta$ -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
I	U2/M5	$\beta$ -O-glucoside of 2-anilino-4-hydroxymethyl-6-methylpyrimidine
J	SN 512 723 AE F132593 AN7	2-amino-4,6-dimethylpyrimidine
K	M1	C-6 sugar of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyridine
L		$\beta$ -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
M		Malonyl- $\beta$ -O-glucoside of 2-(4-hydroxyanilino)-4,6-dimethylpyrimidine
N	SN 469 626 AE F132512 AN9	2-hydroxy-4,6-dimethyl-pyrimidine
O	AE C621312 AN5	2-anilino-4,6-di(hydroxymethyl)pyrimidine

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
AUC	薬物濃度曲線下面積
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EROD	エトキシレゾルフィン O-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) ]
His	ヒスタミン
5-HT	セロトニン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール (ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
PROD	ペントキシレゾルフィン O-デペンチラーゼ
rT <sub>3</sub>	リバーストリヨードサイロニン
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼ
UDS	不定期 DNA 合成



WBC	白血球数
-----	------

<別紙3：作物残留試験（海外）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
					ピリメタニル
					最高値
高麗人参 (生人参/1年次) 2004-2005年度	1	111 <sup>SC</sup>	3	50	0.019
	1		3	40	0.017
	1		4	40	0.025
	1		4	30	0.041
高麗人参 (生人参/2年次) 2004-2005年度	1		3	50	0.013
	1		3	40	0.014
	1		4	40	0.017
	1		4	30	0.039

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
2. 食品健康影響評価について（平成22年4月30日付け厚生労働省発食安0430第1号）
3. ピリメタニル（殺菌剤） 添加物指定の要請書：ヤンセンファーマ株式会社、2010年、一部公表予定
4. JMPR: "Pyrimethanil", Pesticide residues in food—2007 report. p.234-249 (2008)
5. JMPR: "Pyrimethanil", Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part I. Residues. p.919-1025 (2008)
6. JMPR: "Pyrimethanil", Pesticide residues in food—2007 evaluations. Part II. Toxicological. p.446-486 (2009)
7. US EPA: Federal Register Vol. 69, No. 165 Augst 26, 2004. p.52434-52444 (2004)
8. EU: "Pyrimethanil" Draft Assessment Report (DAR) -public version- volume 1 (2005)
9. Pyrimethanil 37% SC の人参残留性試験報告書：韓国三共株式会社、2005年、未公表
10. Australia APVMA: JAPANESE POSITIVE LIST RESPONSE. IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: PYRIMETHANIL (2011)
11. 食品健康影響評価に係る補足資料の提出等について（平成24年2月17日付け食安基発0217第1号）
12. ピリメタニル（殺菌剤） 食品添加物の指定の要請書添付資料概要：ヤンセンファーマ株式会社、2012年、一部公表予定

